

(論文内容の要旨)

本論文は関節疾患に用いられる各種生体材料の機械的および生物学的特性を、臨床実用の立場から評価した。

第1部第1章は、人工関節置換術における疲労・摩耗、摩耗粉に起因する骨溶解に関して述べた。また、種々の人工関節用摺動部材、およびビタミンE含有超高分子量ポリエチレンに関して解説をしている。

第1部第2章では、超高分子量ポリエチレンの表面近傍における酸化挙動を光電子分光法を用いて評価した。ビタミンE含有により表面近傍マイクロスケールレベルにおける酸化のみならず、ナノスケールレベルにおける酸化も抑制されていた。

第1部第3章では、膝関節シミュレーターを用いて、ビタミンE含有超高分子量ポリエチレンの摩耗特性を評価した。ビタミンEを含有することにより、摩耗量は有意に減少した。また、骨吸収に大きな影響を与えるとされているサブミクロンサイズの摩耗粉の割合は、ビタミンE含有超高分子量ポリエチレンでは低い傾向であった。

第1部第4章では、ビタミンE含有超高分子量ポリエチレンに酸化加速を施した際の摩耗量、および摩耗粉の解析を膝関節シミュレーターを用いて評価した。ビタミンE含有超高分子量ポリエチレンは、酸化加速を施した後においても、酸化加速試験の前と同程度の摩耗量を示した。サブミクロンサイズの摩耗粉の割合は酸化加速を施すことにより増加したが、有意な差は見られなかった。

第1部第5章では、無菌下でのピンオンプレート摩耗試験を行い、得られたポリエチレン摩耗粉の存在下で細胞を培養することにより、ビタミンE含有超高分子量ポリエチレンの摩耗粉の生物活性を評価した。また、摩耗量と摩耗粉に関しても評価を行った。本章で用いたピンオンプレート摩耗試験では、ビタミンE含有による有意な摩耗量の変化はみられなかった。しかし、ビタミンE含有超高分子量ポリエチレンの摩耗粉と培養した細胞は、ほとんどサイトカインを産生しなかった。人工関節の寿命を左右する関節周囲の骨吸収は細胞のサイトカインの産生により生じるとされているため、この結果はビタミンE添加超高分子量ポリエチレンが人工関節の寿命を改善する可能性を示している。細胞反応性低下の原因は未だ不明である。

第 2 部第 1 章では，培養環境と細胞の機能発現に関する序論である．培養環境によって，細胞の接着や移動，形態，増殖，骨格，アポトーシス，遺伝子発現といった細胞の機能が変化することが報告されている．

第 2 部第 2 章では，dynamic oblique deposition 法を用いて作成したナノスケールの上での細胞の挙動を観察した．細胞の接着率は平滑な材料上で最も高かった．しかし，溝形状を有する材料上では細胞骨格の一つである，アクチンフィラメントが発達し，細長い形状で接着している細胞が多かった．これらの結果から，ナノスケールでの表面形状は細胞骨格の発現に影響を与えている可能性が示唆された．

第 2 部第 3 章では，培養操作に頻繁に用いられる遠心操作が細胞の接着に及ぼす影響を調べた．間葉系骨髄細胞に 2000G の遠心力を加えながら培養したところ，初期の 6 時間のみ接着細胞数と接着面積が増加したが，その後は遠心力の影響は見られなかった．

以上のごとく，本論文では関節疾患に用いられる各種生体材料の機械的および生物学的特性を，臨床実用の立場から評価した．人工関節用摺動部材の評価ではビタミン E 含有超高分子量ポリエチレンの耐摩耗性，摩耗粉の低生体活性が明らかとなった．また，培養操作の評価では，培養基盤のナノスケールの表面形状や遠心操作が，細胞の接着形態を変化させる可能性を提示した．それぞれのメカニズムは未だ明らかではないが，臨床実用における知見を提供した．

(論文審査の結果の要旨)

本論文は二つのパートから構成されている。パート 1 では、人工関節の摺動部分に用いられる超高分子量ポリエチレンの改良を提案し、その酸化、摩耗、および生物活性に及ぼす影響を評価している。またパート 2 では、ナノスケールの表面形状を有する材料の作製を試み、その材料上での細胞形状に関して評価を行っている。双方とも、関節リウマチや変形性膝関節症等の関節疾患に対して用いられる生体材料の機能や特性を、特に臨床実用の観点から評価しており、以下の結果を得ている。

パート 1 では、人工関節の摺動部分に用いられる超高分子量ポリエチレンにビタミン E を添加することによって、材料の酸化、摩耗、および生物活性等の特性が改善することを示している。酸化に関しては、酸素の存在する表面近傍の酸化に関しての新たな知見を報告している。摩耗特性ではピンオンプレート型摩耗試験機、および膝関節の動きを模擬した関節シミュレーターを用いて臨床に即した評価を行っており、ビタミン E の添加による摩耗量の減少、摩耗粉の生物活性の低下等を報告している。本パートの結果のうち、特に摩耗粉の生物活性に関する知見は人工関節の寿命を決定する重要な指標である。この評価のためには、無菌下での摩耗試験、摩耗粉の採取、ヒト由来の細胞との培養等、数多くの困難な技術が必要であるが、本論文ではこれらの問題を精密な実験により解決し、ビタミン E 添加ポリエチレンの摩耗試験から生体反応に至る一連の機能評価を世界で初めて達成している。また、超高分子量ポリエチレンの摩耗特性に影響を与える因子である表面の酸化度がビタミン E 含有により低減されることがわかり、この酸化度の低減が、摩耗特性の改善に寄与している可能性も示唆された。

パート 2 では、ナノスケールの表面形状を有する材料を作製し、材料上での細胞形状に関して評価を行っている。また、再生医療において頻繁に用いられる遠心操作が細胞の接着性に及ぼす効果に関して評価を行っている。これらの研究は、その変化のメカニズムを明らかにする実験系ではないが、再生医療技術の関節治療分野への実用化にとって重要な知見を与えている。

以上、本論文は関節疾患に対して用いられる生体材料の機能・特性を臨床実用の立場から評価しており、生体材料学分野への貢献および学術上、臨床実用上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 21 年 4 月 9 日、論文内容とそれに関連した事項について口頭試問を行った結果、合格と認めた。