

医工連携+産学連携による成果

人工股関節の長寿命

年間4万件以上も行われている人工股関節置換術

現在、日本国内だけでも年間4万件以上の人工股関節置換術が行われているという。変形性股関節症(*)や関節リウマチ、骨折などで股関節が正常な機能を失うと、歩行が困難になり、激しい痛みに襲われることもある。このように、患者のQOL(生活の質)が著しく低下した場合の効果的な治療法の1つとして、人工股関節への置換術が行われる(右図参照)。

*変形性股関節症

関節軟骨の変性や摩耗によって、周辺の変形や破壊が起きる病気。男性よりも女性に多いとされる。

しかし、人工股関節には時間の経過とともに「弛(ゆる)み」が生じることがあり、患者によっては10年から20年で再手術が必要になるといった問題点がある。

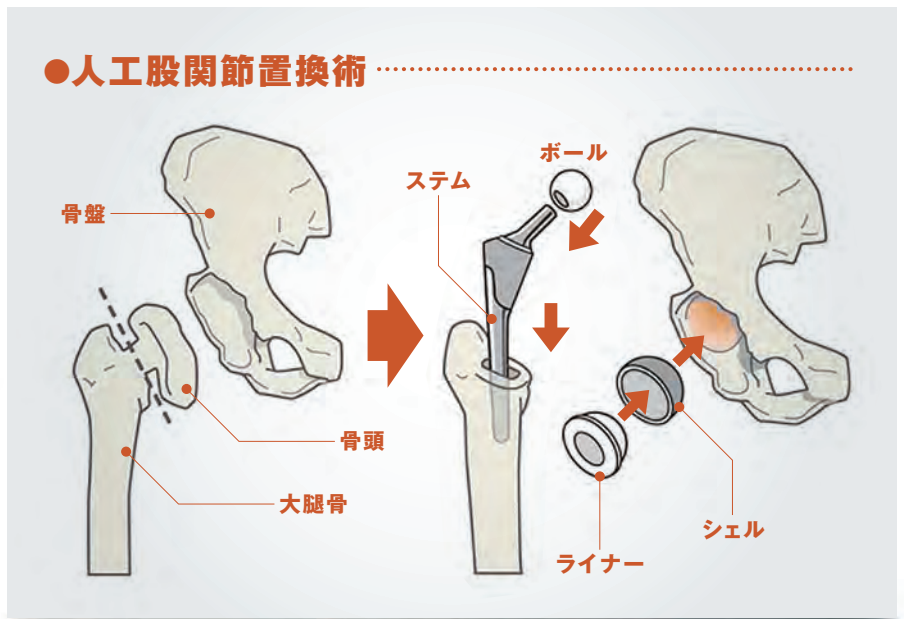
今回製品化された人工股関節は、これま



茂呂 徹

もろ・とおる

1992年弘前大学医学部卒業。2004年東京大学大学院医学系研究科修了。現在、東京大学大学院医学系研究科関節機能再建学講座特任准教授。



でない新しい発想でこの問題点を克服したもので、長期にわたって患者のQOLの維持・向上に貢献することが期待されている。これは、東京大学大学院医学系研究科と工学系研究科、そして、人工関節などを製造・販売している日本メディカルマテリアル株式会社(JMM)という3者の、いわば医工連携と産学連携のダブルマッチングによって生み出された成果だ。

「長持ちする人工股関節を」という医療現場の切望

人工股関節置換術は、上図のように、悪くなった関節部分を切除して、大腿骨側には丸いボールのついたステムをはめ込み、骨盤側にはライナーが入ったシェルを固定する。

人工股関節の「弛み」の原因の1つは、

★人工関節の「弛み」……………



手術直後(65歳) 手術後8年(73歳)

65歳で手術を受けた直後は、左の写真のように骨盤にシェルがしっかり固定されている。8年後、73歳のときに撮影した写真では、シェル周囲の骨が溶け、固定性を失ったシェルが上方に移動している。

医療現場の切実な課題



化に挑む!

今までにない画期的な人工股関節が開発され、厚生労働省から医療機器としての製造販売の承認を得た。今年の秋には製品として販売が開始されるという。これは、大学の医学部と工学部、さらには企業という異分野連携による成果だ。成果が生まれるまでには、どのようなストーリーがあったのだろうか。

このライナーにある。ライナーの多くはポリエチレンでできていて、そのままなら体に害はない。しかし長期間の使用を続けると、ライナーとボールの接触面(関節面)から、摩擦により微細なポリエチレンの摩耗粉が生じ、これを免疫細胞が異物と認識して排除しようとする。その際、「破骨細胞」という骨を溶かす細胞がつくられ、人工関節の周囲の骨を溶かし、吸収してしまうのだ。これにより、人工股関節と固定していた骨との間に隙間が生じ、人工股関節の「弛み」に至る。左のレントゲン写真のように「弛み」がひどくなれば、人工股関節を入れ替える再置換術が必要になる。

海外のデータによれば、1970年代までに人工股関節を入れた人の10~20%が10年以内に再置換術を受けているという。現在では人工股関節の長期成績は向上しているものの、再置換術を行う理由の75%が「弛み」によるという報告もある。

今回の開発メンバーの1人、東京大学大学院医学系研究科特任准教授の茂呂徹さんによれば、人工股関節の再置換術はとても難しいものだという。

「1回切ったところをまた手術するという困難さに加え、人工股関節を固定するための土台となる骨が溶けて『弛み』が生じているので、患者さんの別の部位の骨をもってきて移植しなければなりません。そのため、患者さんへのダメージがとても大きいのです。年配の方だと、術後の機能回復にも時間がかかります」

茂呂さんが、人工股関節の再手術の問題を痛感したのは東大病院に戻ってきた1998年のこと。医学部を卒業後、1~2年単位で関連病院に勤務

していた頃は、再手術の事例を見ることはあまりなかった。ところが、東大病院では、「弛み」を生じて紹介で受診する事例も多く、一時期は人工関節手術のうち、再置換術が5割を占めることもあったという。

「再置換術が、こんなにも数多く行われていることを実感しました。これは何とかならないものかと、切実に思いました」

「医工連携」のきっかけは 小さな新聞記事

99年に茂呂さんは、ある患者から1つの小さな新聞記事を見せられた。同じ東京大学大学院の工学系研究科教授、石原一彦さんが開発した「MPCポリマー」の研究成果に関するものだった。見出しには「体にやさしく、人工股関節にも応用できる」と書かれていた。

この記事を見た茂呂さんは、「自分たちの知らないところで、すでに新しい人工関節ができていた」と思ったという。

「ともかく話を聞きに石原先生のところに行ってみました。すると、まだ作っていないことだったので、じゃあ作らせてください、という話になりました」

石原さんの研究は、これまでの人工股関節の考え方からすると、まったく方向性の違うものだった。従来の人工股関節の長寿命化に向けた研究には、ポリエチレンをより硬くして摩耗粉を出しにくくする、ポリエチレン以外の硬い素材を開発するなどの方向性があった。

茂呂さんも当初は、ポリエチレンに代わる「MPCポリマーという身体に優しい固い素材があるもの」と思っていたという。「ところが、これ自体で人工関節を作ることはできないと石原先生はおっしゃったのです。そこでポリエチレンライナーの表面にMPCポリマ

ーをつける方法を考えました」

こうして、ライナーの表面をコーティングすることによって人工股関節の寿命(耐用年数)を延ばそうという、画期的なアイデアの研究が始まった。

「人間に合わせた材料を作りたい」 工学者としての問題意識

人工股関節の開発のキーとなった石原さんの研究とは、どんなものなのか。

「MPCポリマー」とは、生体膜(細胞膜)を模倣して合成した高分子材料で、人間の体の細胞膜と同じ「リン脂質構造」(**)をもつため、体内で異物と認識されずに、優れた生体適合性を有する。

マテリアル工学の研究者である石原さんは、99年に科学技術振興事業団(現JST)の「委託開発」制度を利用し、産業界と連携してMPCポリマーの大量合成法の開発に成功した。

**リン脂質

細胞膜を形成する主要な成分で、水と油の両方になじむ性質(両親媒性)をもつ。



石原一彦

いしはらかずひこ

1984年早稲田大学大学院理工学研究科博士後期課程修了。東京医科歯科大学の助手、助教授などを経て、98年東京大学工学系研究科材料科学専攻助教授。現在、東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻・バイオエンジニアリング専攻教授。

工学研究室の 問題意識

これまでにない発想で素材の摩耗を

当時、東京医科歯科大学で助手をしていた石原さんは、人体に安全で使い勝手のよい医療用の材料を研究していた。

優れた材料でも生体適合性がなければ、体内で血栓や炎症などの反応を起こす可能性がある。それを防ぐために薬を使う必要があるが、副作用をとまなうこともある。たとえば血栓を防ぐための抗血液凝固剤には、血が固まらない代わりに、内出血や白血球の値が大きく変化するなどの危険性があるのだ。

「つまり、体をいじめながら治療していて、それを薬でごまかしている状態です。本来なら、材料を人間に合わせなければいけないところを、人間が材料に合わせているのが現状なのです。工学者としては、これは何とかしなければと思っていました」と石原さん。

研究成果の実用化に向け世界にアピール

目をつけたのがMPCポリマーだった。当時は作られる量が少なかったため、あまり評価されていなかった。

「私たち工学者としては、品質のいいものがたくさん作れないと意味がない。そうでな

いと実用の対象になりませんからね。とにかく、たくさん作れるようにしようと研究を行いました。意外にも、3カ月くらいで合成の手順を確認することができました」

石原さん自らが世界中の企業や研究者にMPCポリマーのサンプルを提供し、成果の実用化の道を探った。最初に興味を持ったのは、イギリスのベンチャー企業だった。当初はカテーテルや血液ろ過器に应用された。その後、MPCポリマーの優れた保湿性に目を付けた化粧品会社が化粧品の添加物や保湿剤として使うようになり、現在では人工心臓やコンタクトレンズなどの表面処理にも用いられている。

98年に東京大学に移った石原さんは、新しいことに取り組もうと考えていた。その1つがポリエチレンの表面にMPCポリマーをコーティングすることだった。「これには、安い材料を高機能にするという目的がありました」(石原さん)

ポリエチレンは、表面がつるつるしているため、接着しにくく、水もはじきやすい。これにMPCポリマーをコーティングすると、接着性も親水性も上がる。もともとポリエチレンにない性質を与えることで、材料としての付加価値をもたせるというのが、石原さんのねらいだった。

茂呂さんが見た記事は、この頃の石原さんの成果を紹介するものだった。

産学連携が学内の医工連携を円滑に進めた

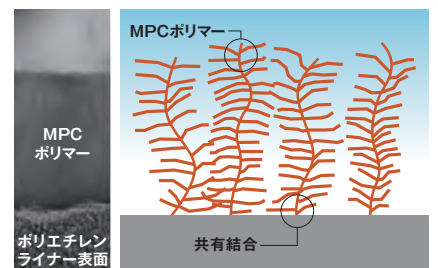
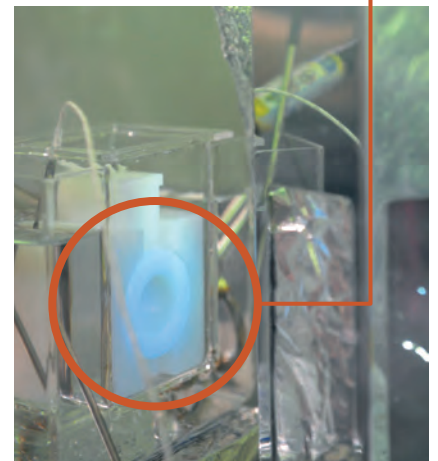
人工股関節の開発の話に戻ろう。

医学部の茂呂さんと工学部の石原さんらによる共同研究は、神戸製鋼の医療材料部門(後に京セラの医療材料部門と合併してJMMを設立)の参加を得てスタートした。2005年には、JSTの委託開発に採択された。

医工連携に大きな役割を果たしたのが「産」の立場で参加したJMMの京本政之さんだ。茂呂さん、石原さんも、今回の成果は「京本さんの存在なくては得られなかった」と語る。実際に製品を世に出すことを強く考える企業の目線が、研究に大きな役割を果たしたのはもちろんだが、それだけではないようだ。



ポリエチレン表面にMPCポリマー層を形成



光化学的グラフト重合で、ポリエチレンに厚さ100ナノメートル(1ナノメートルは10億分の1メートル)のMPCポリマーの層をコーティングする。コーティングされた表面は、うなぎの肌のように「ぬめぬめ」している。



京本政之

きょうもと・まさゆき

日本メディカルマテリアル株式会社(JMM) 研究部生体材料研究課所属。博士(工学)。2004年から、長寿命型股関節の開発に関わる。現在、客員研究員として、東京大学大学院工学系研究科と医学系研究科に籍を置く。

防ぐ!

東京大学大学院の工学系研究科と医学系研究科とに籍を置く京本さんは、自身の役割を「医工連携の橋渡し役だ」と言う。

「たとえば、新しい人工股関節を使う手術をするときに、従来の手術方式を変えなければならないのか、手術器具は従来のものが使えるのかなど、臨床的な課題が医学部

人工股関節

にはあります。工学部には、それがどんな問題になるのかを伝え、両者の間を取りもつのです」

石原さんは、京本さ

んのコーディネート能力が、今回の成果に大きな役割を果たしたと、評価している。

「医学部と工学部ではカルチャーが違いますから、両方の感性をもって、お互いの言っている内容を翻訳して、コーディネーションすることはとても重要です」

ハードルをクリアし、長寿命化が期待される人工股関節が完成

実際に製品が完成するまでには、いくつかのハードルがあった。1つは、MPCポリマーをポリエチレンライナーの表面に定着させる方法の開発だった。股関節というかなりの荷重がかかる場所で、しかも摩耗粉が問題になっていることから、いかに強く定着させるかが課題だった。これは、光化学的にグラフト重合(***）させることで解決した。

***グラフト重合

グラフトとは「接ぎ木」という意味。幹となる高分子(この場合ポリエチレン)に、光を当てて別のモノマー、あるいはポリマーを結合させる技術のこと。

もう1つ大きなハードルとなったのが、評価方法や実験方法の確立だ。

「ナノ単位の表面処理なので、分析技術や評価技術が追いついてこないのです。これは大変でした」と京本さんは言う。この問題については、企業人としての京本さんの人脈や経験が解決への道を開いた。

理想的な「医工連携+産学連携」の成果

完成した人工股関節は、ライナーの表面にコーティングされたMPCポリマーの高い潤滑性によって、摩擦抵抗をコーティングなしのものに比べ10分の1に減らすことができた。股関節シミュレーターの実験でも、摩耗量の大幅な低減が確認された。仮にMPCポリマーの摩耗粉が出ても、異物として認識されない生体適合性素材のため、破骨細胞が過剰につくられることもない。

人工股関節の長寿命化によって期待されるのは、単に再置換のリスクを減らすことだけではない。人工股関節置換術の適用年齢は、東大病院の基準では「55歳以上」を1つの目安としている。これは再手術をできるだけ避けるために設定された年齢だが、長寿命化により、痛みや歩行・運動障害など、これまで以上に症状にあわせた治療方法の選択が期待できる。

また、人工股関節を入れた人は、歩行量や運動、生活動作など、日常生活に制限を受けることがある。「今後研究を進めることにより、こうした制限を、少しずつ緩めてあげることができるのでは」と茂呂さん。

医工連携、産学連携の実現として、理想的な形で実用化までたどりついた今回の研究開発。その成功要因について茂呂さんは「お互い、プロの部分はプロに任せるというやり方が良かったのではないかと思います。石原先生は、医学のことはそちらにまかせるから、工学的に必要なことを言ってほしいし、それを私たちは解決すると、言ってくれました。連携のなかの分業がうまくいったのかなという気がします」と語る。

異分野連携、産学連携による新しい発想が、成果の社会還元につながった。今後も続出することを期待したい。■

●股関節シミュレーターによる摩耗試験 ……



股関節にかかる重量は一定ではない。たとえば、体重70kgの人であれば、70～350kgの重量がいろいろな方向にかかっている。このシミュレーターでは、そうした重量の変動も再現して、実験する。