



Title	放射線量の異なるビタミンE配合高ポリエチレンライナー摩耗粉における炎症性骨吸収の検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	塩田, 惇喜
Description	配架番号 : 2905
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16413号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95405
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SHIOTA_Junki_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 塩田 惇喜

学 位 論 文 題 名

放射線量の異なるビタミン E 配合高ポリエチレンライナー摩耗粉における炎症性骨吸収の検討

(Impact of different dosages of e-beam irradiation on mechanical strength of vitamin E-blended ultra-high-molecular-weight polyethylene and the osteolytic activities of its wear debris)

【背景と目的】

変形性関節症（Osteoarthritis; OA）は、関節軟骨の不可逆的な変性、滑膜の炎症、軟骨下骨の硬化が進行する慢性疾患であり、主に高齢者に多く発症する。OA は、関節腫脹や可動域制限、疼痛を引き起こし、特に膝関節や股関節では歩行障害など、日常生活に深刻な支障をもたらす。近年の平均寿命の延伸と高齢化の進行に伴い、OA の罹患率は世界的に増加しており、2022 年には約 3 億人以上が罹患していると報告されている。初期の OA では薬物療法や理学療法が実施されるが、進行した OA に対しては人工関節置換術が有効な治療法として広く行われている。人工関節置換術は、OA による疼痛を軽減し、関節可動域を劇的に改善するものの、その長期的な安定性や合併症のリスクが依然として大きな課題である。人工関節置換術後の合併症の中でも、「無菌性緩み」は特に深刻な問題であり、人工関節の寿命を短縮する主な原因となっている。この無菌性緩みは、人工関節の摺動面から産生される摩耗粉が、マクロファージにより異物として認識され、炎症反応を誘発することに起因する。慢性的な炎症は局所の骨吸収を促進し、インプラントの不安定性を引き起こす。この状態が進行すると、患者は強い痛みや関節の可動域低下、歩行能力の低下といった生活の質（Quality of Life; QOL）を著しく損なう障害に苦しむことになる。現行の治療法では、再置換術が唯一の選択肢であり、これに伴うコストや患者負担の軽減を目指した人工関節材料の改良が求められている。人工関節摺動面に使用される材料の中で、超高分子量ポリエチレン（Ultra-High Molecular Weight Polyethylene; UHMWPE）は、耐摩耗性と生体適合性の観点で広く用いられている。UHMWPE は放射線照射量を増加させることで架橋密度を高め、耐摩耗性を向上させることが可能である。しかし、放射線照射量の増加に伴いフリーラジカルの生成も増加し、これが酸化反応することでポリエチレン鎖の劣化が進み、衝撃強度の低下を招くといった課題が生じる。現在、臨床で広く使用されているのは 300 kGy を照射した UHMWPE であり優れた臨床成績が報告されている。一方で近年の人工股関節においては脱臼率の低下や可動域改善目的として、大きな骨頭径のインプラントが使用されるケースが増加している。その結果、薄くてもより高い衝撃強度を持つ摺動面が求められるようになってきた。さらに、近年の機械試験では、150 kGy を照射した UHMWPE が同等の耐摩耗性を有し、かつ優れた衝撃強度を示すことが明らかになっており、その臨床応用が期待されている。しかし、異なる放射線量で照射された UHMWPE 摩耗粉が生体内で引き起こす炎症反応や骨吸収能への影響については十分に解明されていない。

本研究の目的は、150 kGy および 300 kGy の放射線を照射した UHMWPE 摩耗粉が、生体内でどのような炎症反応および骨吸収能を引き起こすかを評価することである。

【対象と方法】実験 1 では摩耗粉の形態学的評価を行った。UHMWPE 摩耗粉は、ポリエチレンライナーから作成した。放射線照射後の UHMWPE をマルチビーズショッカーで粉碎し、分級を行った。得られた摩耗粉の粒子サイズと分布を粒子画像解析装置および走査型電子顕微鏡で観察した。実験 2 ではマクロファージと摩耗粉の共培養を行った。150kGy と 300kGy の放射線を照射した摩耗粉（150kGy 共培養群、300kGy 共培養群）をそれぞれマウスマクロファージと共培養した。培養したマクロファージの、IL-6、IL-1 β 、TNF- α といった炎症性サイトカインの発現を、定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（Quantify real time Polymerase Chain Reaction; qPCR）を用いて解析した。また、Runx-related transcription factor 2（RUNX2）および Alkaline phosphatase（ALP）といっ

た骨形成能の発現をウエスタンブロッティング法で観察した。実験3では、マウス頭頂骨骨吸収モデルを用いた骨吸収能の評価を行った。8週齢オスのC57BL/6マウスを用意し、両耳間に1cm程の切開を加えた。そこから骨を傷つけないように愛護的にマウス頭頂骨上の皮下剥離を行った。剥離した頭頂骨上の領域に、摩耗粉6mgを移植した。切開部はステープラーで縫合した。非移植群は皮下剥離のみで切開部を同様に縫合した。マウスは9匹ずつ、疑似手術を行った群（Sham群）、150kGyおよび300kGyを照射したUHMWPEを移植した群（150kGy群と300kGy群）の3群に分けた。短期と中長期での炎症反応を観察するために、移植後7日目と30日目にマウス頭頂骨を摘出した。摘出した頭頂骨は、Micro Computed Tomography（ μ CT）を用いて頭頂骨上の骨吸収域評価を行った。得られた頭頂骨の切片はHematoxylin and Eosin（H&E）染色とTartrate-Resistant Acid Phosphatase（TRAP）染色をそれぞれ行った。H&E染色切片については、マウス頭頂骨の上に堆積している浸潤細胞数を定量評価し、TRAP染色では、赤色に染色されるTRAP染色領域を定量評価した。統計解析は以下の通りである。3群間の検定ではAnalysis of Variance（ANOVA）とTukeyの多重比較検定を用いた。有意水準は5%未満とした。

【結果】実験1. 150 kGy および 300 kGy の摩耗粉は、粒子サイズや形状において大きな違いがなかった。実験2. 150kGy 共培養群と 300kGy 共培養群において、IL-6、IL-1 β などの炎症性サイトカインの発現が、マクロファージを単培養した群と比べて有意に増加した。150kGy 共培養群と 300kGy 共培養群の間で有意差はなかった。ウエスタンブロッティング法では、150kGy 共培養群と 300kGy 共培養群の間でマクロファージ単培養群と比べてRUNX2やALPの発現が低下した。

実験3. μ CTによる、移植後7日目に採取した頭頂骨表面の骨吸収領域は、疑似手術を行ったSham群に比べて、150kGy群と300kGy群で有意に骨吸収領域の増加を確認した。150kGy群と300kGy群に有意差はなかった。30日目に採取した頭頂骨でも同様の結果であった

組織学的評価では、7日目に採取した頭頂骨上の炎症細胞数はSham群に比して、150kGy群と300kGy群で有意に増加し、150kGy群と300kGy群で有意差はなかった。30日目に採取した頭頂骨では、Sham群に比して300kGy群で有意に増加を認めた。150kGy群とSham群に有意差はなかったが150kGy群では細胞数が増加傾向であり、150kGy群と300kGyに有意差はなかった。TRAP染色領域を用いた骨吸収領域の評価では、7日目と30日目に採取した頭頂骨ともに、Sham群に比して150kGy群と300kGy群で有意にTRAP染色領域の増加を認めた。150kGy群と300kGy群に有意差はなかった。

【考察】

本研究は、150 kGy および 300 kGy の放射線を照射したVE-UHMWPE摩耗粉が引き起こす炎症反応および骨吸収能を評価した。摩耗粉は、NF κ B経路を通じて炎症性サイトカイン（IL-6、IL-1 β 、TNF- α ）の分泌を誘発することが知られており、本研究の結果と一致した。また、摩耗粉が骨形成因子であるRUNX2およびALPの発現を抑制し、骨芽細胞の分化や骨形成能を阻害することが示唆された。

さらに、摩耗粉はRANKL経路を介して破骨細胞を活性化し、骨吸収を促進することが示されたが、炎症誘発能や骨吸収能において150 kGy と 300 kGy の摩耗粉の間で有意な差は見られなかった。この結果は、摩耗粉の炎症応答や骨吸収が放射線量ではなく、粒子サイズや化学的特性に依存する可能性を示唆している。150 kGy UHMWPE は 300 kGy UHMWPE と同等の炎症誘発能を持ちながらも、優れた機械的特性を示すことから、臨床応用においてより適した材料であると考えられる。一方で、本研究は短期的評価に留まり、長期的な炎症進展や慢性骨吸収の影響を評価していない点が限界である。また、使用したマウスモデルがヒト環境を完全に模倣していないこと、他の炎症性メディエーターの役割が十分に評価されていないことも課題として挙げられる。

【結論】

本研究は、150 kGy および 300 kGy UHMWPE 摩耗粉の炎症誘発能および骨吸収能が放射線照射量に依存しないことを示し、150 kGy VE-UHMWPE が機械的特性と生体適合性の両面で臨床応用に適した材料であることを支持する重要なエビデンスを提供した。本研究の成果は、今後の人工関節材料開発の指針となるものであり、長期的な人工関節の安定性を目指した新たな材料設計や治療戦略の構築に貢献するものと考えられる。