

長尺細管素材に対するDiamond like carbonプラズマ成膜技術

岡山大学病院 心臓血管外科

講師 大澤 晋

2019年9月5日

従来技術とその問題点

- 心臓血管手術に使われる人工血管の内、満足のいく開存率を得られるのは、径6mm以上の太い動脈のみである。
- 6mm未満の細径人工血管による動脈手術、静脈手術、透析用シャント手術に関しては、満足のいく開存率が得られていない。

図: 人工血管使用手術の現状

使用部位	人工血管内径	開存率	使用の現状
大動脈	12mm 以上	5年でほぼ100%	人工血管が第一選択
大動脈第一分枝以下の中動脈	6~10 mm	5年で75~90%	人工血管が第一選択
末梢の動脈	6mm 未満	5年で20~30%	自己静脈で再建(開存率5年で40~50%) 原則人工血管は使用しない
透析用内シャント	5~6mm	1年で40%~54% 2年で18%~30%	自己の動静脈での作成が第一選択。それでも開存率1年80%
冠動脈(心臓の動脈)	2~4mm	使用できない	使用できない
静脈	≥6mm	約50%(2年)	やむなく人工血管使用 癌のケース: 自己静脈



図: 日本心臓血管外科学会HPより抜粋

⇒現状、冠動脈バイパス術では自己の下肢静脈を用いている。

研究開発目的①

生体適合性の優れた人工血管を開発する

- **細径動脈置換・バイパス**：ヘパリンコーティングePTFE人工血管の成績(図)と同等以上の人工血管を開発する(副作用がない、コストが安いというメリットがあれば同等でよい)。

(図) 下肢血行再建におけるヘパリンコーティングePTFEの成績

術後年数	ePTFE 人工血管	Heparin コーティング ePTFE 人工血管
1年	60%	76%
2年	47%	68%
3年	40%	60%
5年	20~30%	50%

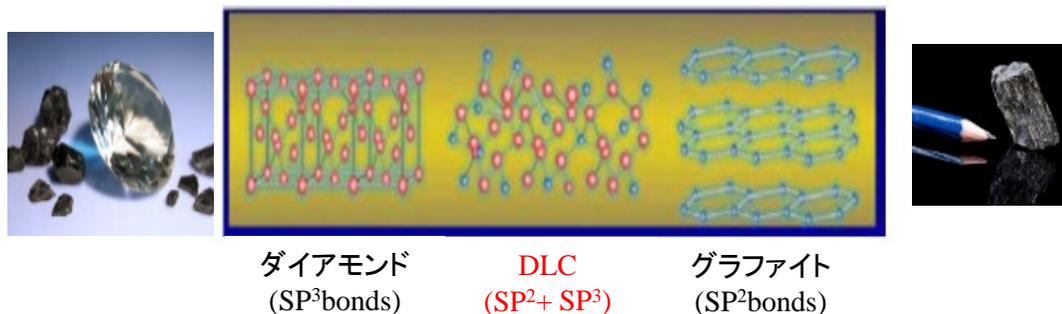
研究開発目的②

生体適合性の優れた人工血管を開発する(続き)

- **透析シャント**: 静脈側吻合部の器質的狭窄が問題になる。1年で半分のシャントが狭窄する。また、感染が問題になる。静脈側吻合部の器質的狭窄を防ぎ、感染に強い人工血管が必要である。1年開存率75%以上を目指す。
- **静脈置換・バイパス**: 血栓閉塞がメインである。2年で50%が閉塞する。まずは下大静脈や径10mm前後の静脈など、太い静脈の血栓形成を20%以上減少させたい。

従来技術の説明①

Diamond-like carbon (DLC)コーティング



- ・DLC膜は、ダイヤモンドと黒鉛(グラファイト)との中間に位置するユニークな材料である(アモルファス炭素質薄膜)。
- ・鉄鋼材料の表面に1 μ mのDLCコーティングをすると、通常0.4の摩擦係数が0.1まで低下する。さらに耐久性が増し削れにくくなり、基材からの金属イオン溶出抑制・耐食性向上も期待できる。
- ⇒機械材料、工具、電子機器の低摩擦・耐摩耗として活用。
- ・プラスチックにコーティングすると、酸素や水を通さなくなる。
- ⇒ペットボトルのガスバリア性コーティングとして活用。

従来技術の説明②

Diamond-like carbon (DLC)コーティング

DLCの種類と応用

DLCのタイプ	密度 ρ 特徴	水素量原子%	応用製品
TYPE I	$3.5 > \rho > 2.6$ 極めて硬く耐摩耗性も高い。 水素量少ない。	0~5	機械部品、自動車部品、切削工具、切断工具、金型、ハードディスクヘッド、赤外線透過保護膜、低誘電率材料、絶縁材料など
TYPE II a	$2.6 > \rho > 2.0$ 硬く耐摩耗性も高い。	10~25	機械部品、自動車部品、金型、ハードディスク、磁気テープ、光学素子コーティング、はさみなど
TYPE II b	$2.0 > \rho > 1.7$ ある程度硬く相手攻撃性低い。	25~35	生体・医療材料コーティング、機械部品、シール材など
TYPE III a	$1.7 > \rho > 1.4$ 柔らかい、水素量少ない。	0~5	光学素子コーティングなど
TYPE III b	$1.7 > \rho > 1.4$ 極めて柔らかく追従性あり。	35~50	ガスバリアコーティング、低誘電率、絶縁材料など

従来技術の説明③

Diamond-like carbon (DLC)コーティング

⇒DLCの密度(p)と水素量(原子%)の調整により、様々な性質を持たせることができる。
(さらに、主要成分が炭素と水素なため生体から異物として認識されにくい)

高化学安定性 ≒ 高生体親和性 ⇒ 医療材料への応用



冠動脈ステント



歯科インプラント



人工関節

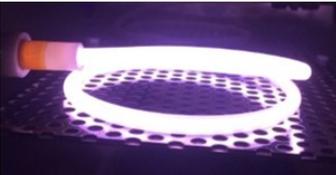
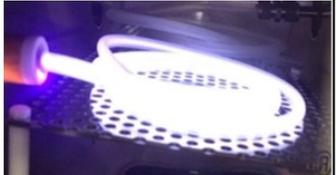
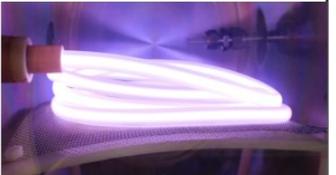
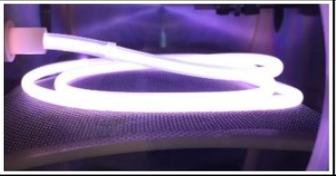
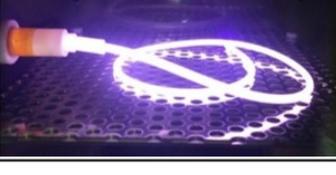
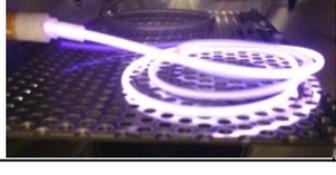


人工血管?

⇒これまでのコーティング技術では、管腔構造への適応が不可能であった。

新技術の開発①

管腔内DLC コーティング技術の開発

		チューブの長さ		
		50cm	100cm	150cm
内径	φ 4 mm			
	φ 3 mm			
	φ 2 mm			

国内外の特許取得済み

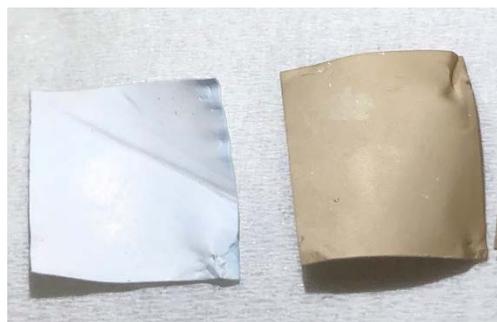


⇒本技術は、人工血管だけでなく、カテーテルを含む医療用管腔構造材料、他の工業的製品についても幅広い応用が可能。

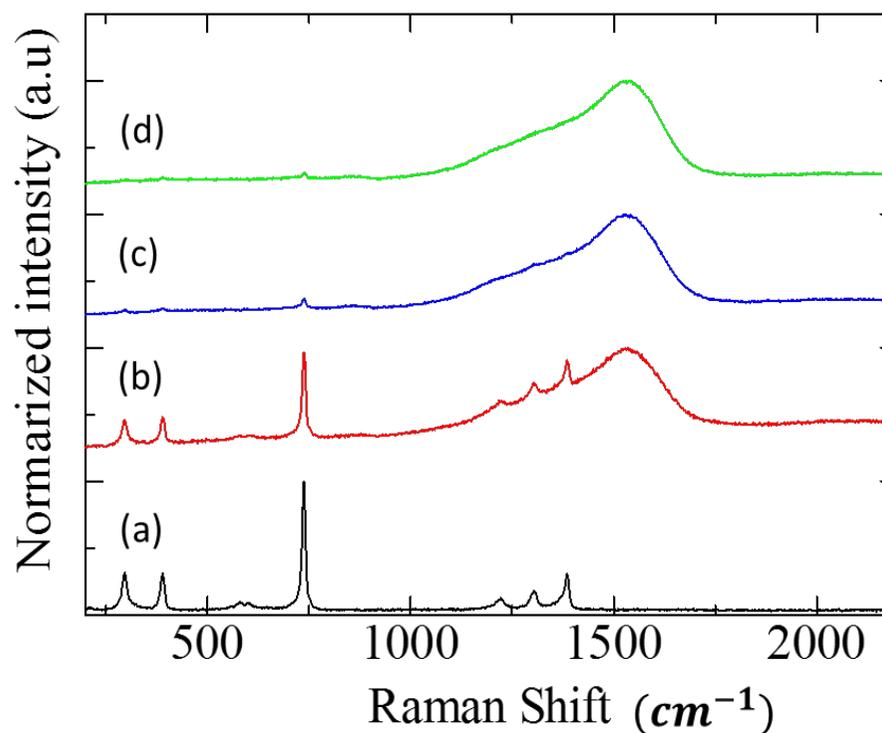
新技術の開発②

管腔内DLC コーティング技術の開発

ePTFE (sheet or graft)



DLC(-) DLC(+)



- a) PTFE
- b) DLC-5min
- c) DLC-20min
- d) DLC-40min

⇒ラマン分光装置により、DLC成膜を確認。

新技術の開発③

管腔内DLC コーティング技術の開発

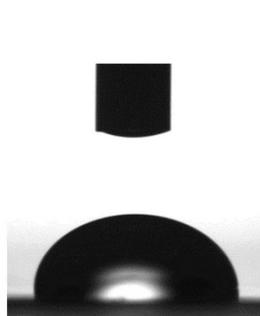
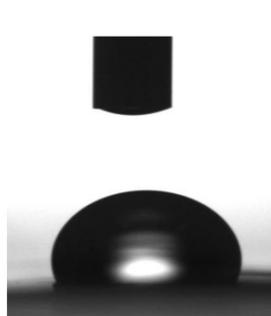
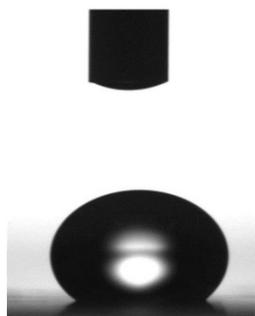
親水性の向上

接触角(5点平均)

132.4°

106.9°

98.0°



Normal

1minDLC_ePTFE

5minDLC_ePTFE

← 疎水

親水 →

平滑性の向上

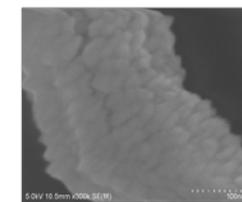
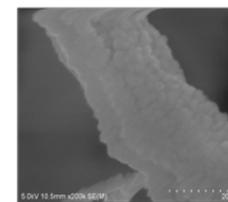
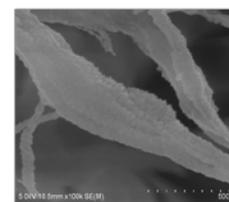
電顕写真 DLC vs Non-DLC (平滑性)

100k

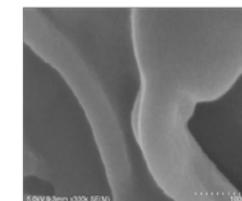
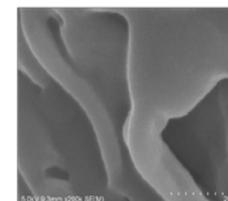
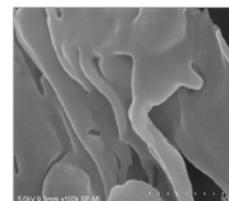
200k

300k

Non-DLC



DLC



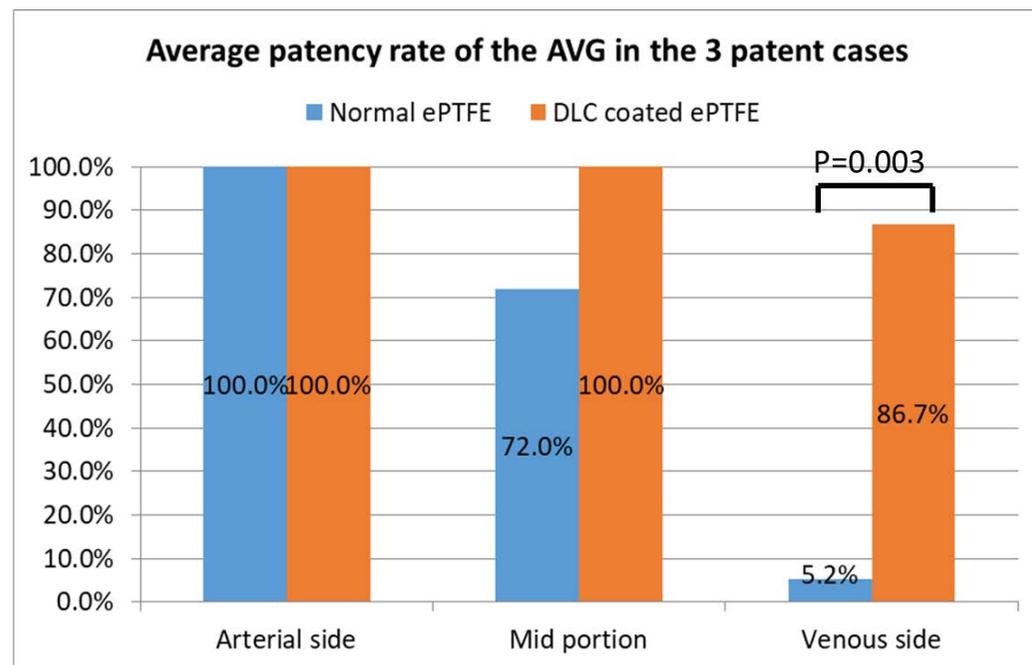
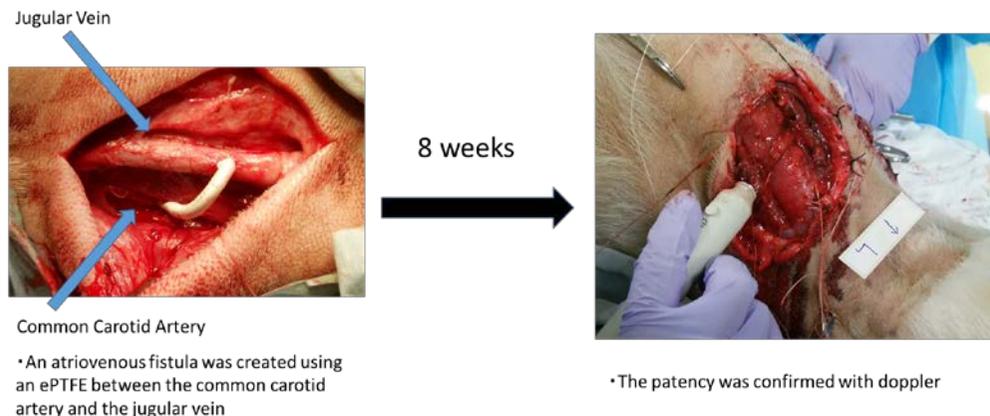
⇒ePTFEにDLCコーティングを施すことにより、表面の親水性・平滑性が向上する！

新技術の開発④

管腔内DLC コーティング技術の開発

透析用人工血管(ヤギ) (頸部動静脈シャント)

Artriovenous Fistula Creation Study (Goat)

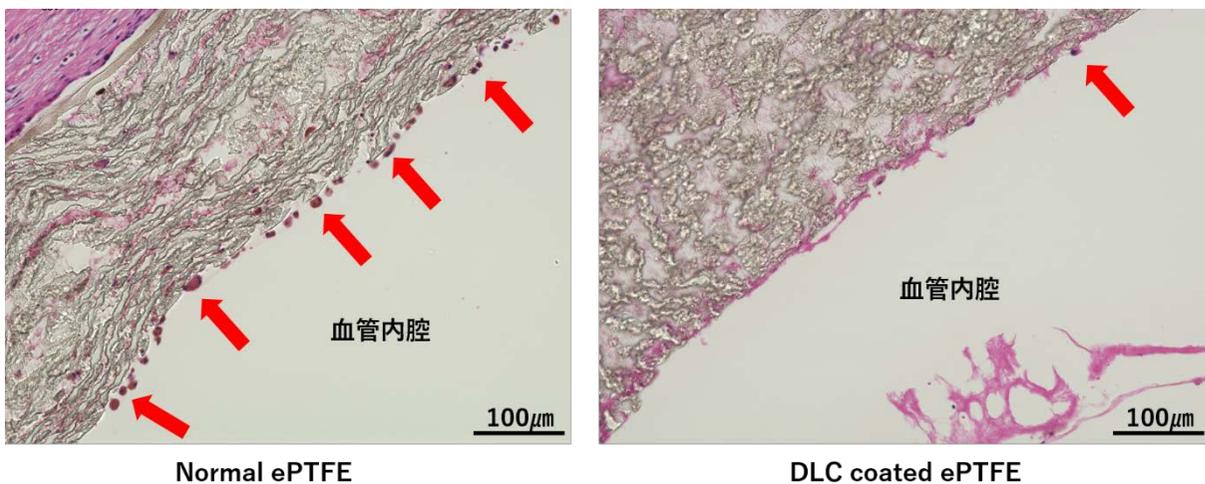


⇒DLCコーティングを施したePTFEは、動物試験でも有効性が確認されつつある。

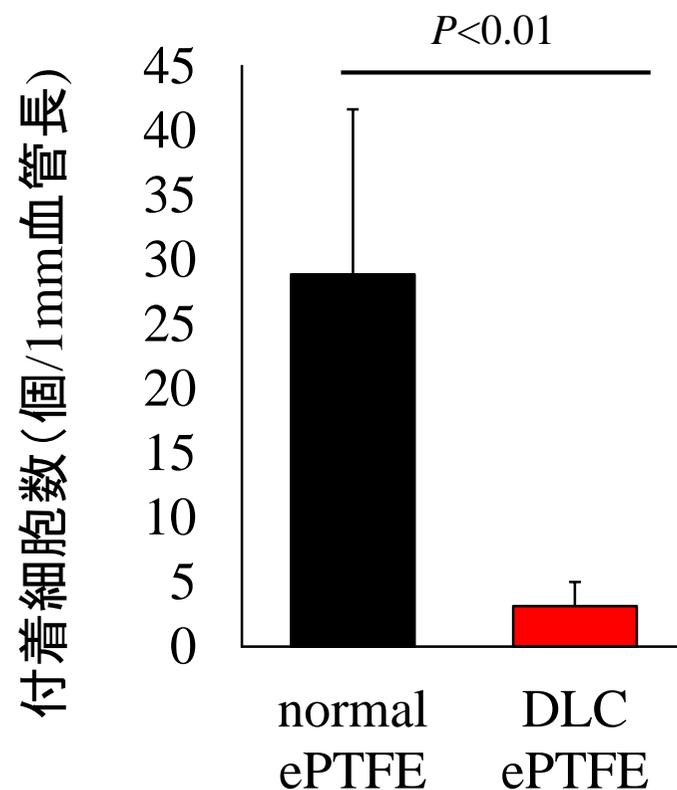
新技術の開発⑤

管腔内DLC コーティング技術の開発

免疫系細胞の付着抑制効果
(人工血管内腔面1mmあたり平均付着細胞数)



⇒動物試験での開存性向上は、
免疫系細胞の活性抑制による。



想定される用途

- 各種サイズの人工血管に適応(現在、1～5mmのPTFEグラフト成膜に成功)。低温成膜のため、様々な基材にも応用可能。
- 中心静脈カテーテル、尿管カテーテルなど体内に留置して使用する管腔医療材料への応用。
- DLCの条件設定(電荷や分子組成)により抗菌効果を付与。
- 内腔面のDLCを足場に、有機物コーティングの強度を向上させられる可能性あり。無機・有機ハイブリッド型人工血管・カテーテル開発へ。

実用化に向けた課題

- DLCコーティング条件の最適化を検討中。水素含量、酸素付加、アミノ基付加による荷電調整、性状変化を検証中。
- あらゆる管腔サイズ・基材で成膜が均一となる技術開発遂行中。
- バイオフィルム抑制のための条件設定の基礎研究。
- 無機・有機ハイブリッド型管腔材料開発に向けた基礎研究。

企業への期待

- 未解決の医療チューブ内腔への表面改質については、交流高電圧バーストプラズマ技術により克服できると考えている。
- 医療機器の製造技術を持つ、企業との共同研究を希望。
- また、新しい人工血管や医療用チューブ・管腔材料を開発中の企業、医療・バイオ分野への展開を考えている企業には、本技術の導入(ライセンス)が有効と思われる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 成膜方法
- 登録番号 : 特許第6506787号
- 出願人 : ストローブ株式会社、
加計学園、岡山大学
- 発明者 : 今井裕一、中谷達行、大澤晋、
藤井泰宏、内田治仁

産学連携の経歴

- 2017年- ストローブ社と共同研究継続中。

製品開発例(イメージ)①

Target Product Profile (DLC coated ePTFE 人工血管)

製品の種類 Product Description

- ・ DLC で内面をコーティングしたePTFE人工血管
- ・ DLCの効果 (新規性、有用性)
親水性向上、平滑性の向上、血液適合性向上？ (調査中)
白血球や平滑筋細胞などの細胞誘導のControlが可能？ (調査中)
- ・ 既存の薬剤との比較
Heparinコーティングに比べて、薬剤による合併症がない

対象疾患と用法 Indications & Usage

- 適応症—動脈再建、静脈再建、透析が必要な疾患
- ・ 対象とする患者集団： 閉塞性動脈硬化症、腎不全、癌摘出時に血管の再建が必要な患者、血管外傷 等
 - ・ 臨床開発計画の概要
上記物性試験 → 動物にて開存率向上確認 → 安全性試験
→ 第I次臨床試験

対象手術

- ・ 動脈バイパス術、動脈置換術、静脈置換術、静脈バイパス術、担癌患者の血管再建、透析シャント術、冠動脈バイパス術

安全性と毒性 Safety and Toxicity

- ・ 予想される既知のターゲットおよびオフターゲットの安全性についての懸念： ほとんど無いものと思われる。炭素はアレルギーがない、副作用がない、とされている。
- ・ 望ましい (目標) 開存率： 細径動脈 5年で75%以上
静脈：5年で50%以上、透析シャント1年で75%以上

製品開発例(イメージ)②

Marketing Volume

●人工血管の市場動向

国内における人工血管(Graft)製品のマーケットサイズ

2012年度 49,785本 (69億円)

2013年度 50,290本 (66億円) (予想)

(「2013年版 メディカルバイオニクス(人工臓器)市場の中期予測と参入企業の徹底分析」: 矢野経済研究所, 2014年発刊)

日本の医療機器市場を世界の7%とすると

世界の人工血管市場は **約1000億円/年** の市場である

ePTFE、PU市場 (対象はほぼ同じ、ほとんどePTFE) は

2012年度は20,775本

2013年度: 20,540本 (予想)

単純計算すると **約400億円/年**

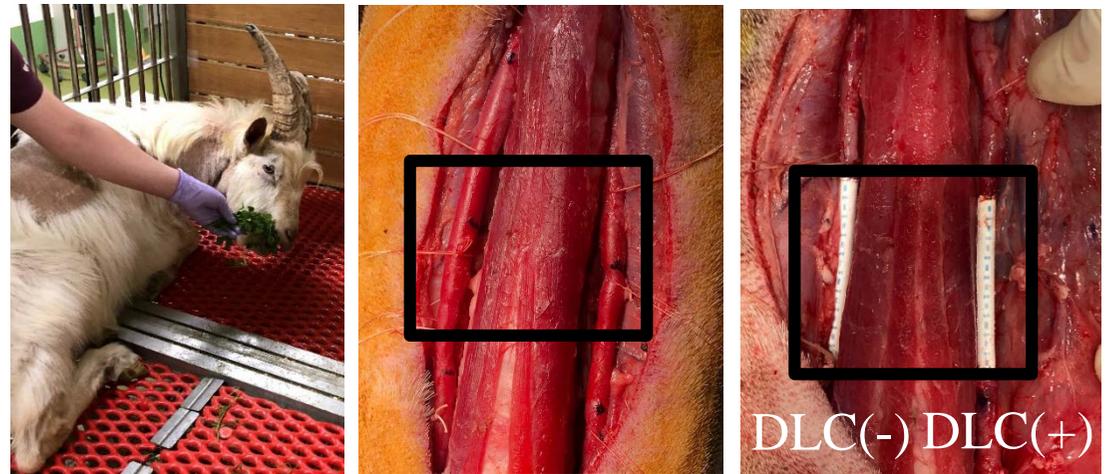
高齢化が進むことで今後増加傾向となると予想される

欧州においては、医療機器の調査会社Medtech Insightによると、動脈瘤治療及び、冠状動脈・末梢血管修復、もしくは人工血液透析において人工血管を使用する患者が今後増えると予想している。

現在進行中の基礎研究①

頸動脈置換手術(ヤギ)

- ヤギの左右頸動脈を DLC(±) ePTFE人工血管で置換。
- 長期観察(1年)を計画。
- 2ヶ月ごとの血管内超音波(IVUS)にて内腔状態を観察予定。



Goat

Carotid artery

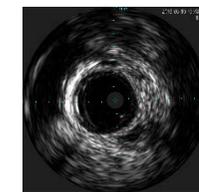
Interposition



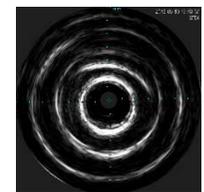
Echo probe



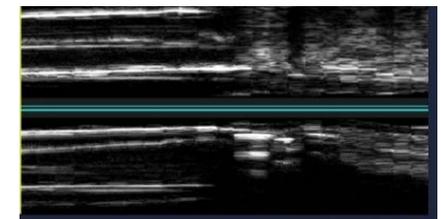
Approach



Native



Graft



→ Distal

現在進行中の基礎研究②

生体適合性試験 (vitro)

- DLC(±) ePTFEシートを用いて物性評価を行っている。
 1. アルブミン吸着試験
 2. フィブリンノーゲン吸着試験
 3. 血小板活性化試験
 4. 凝固系活性化試験(APTT)



ePTFE sheet ± DLC



Protein absorption



Colorimetry test

現在進行中の基礎研究③

生体適合性試験 (vitro)

- 泌尿器科との共同研究で抗バイオフィルム性能を評価中。
 1. ガラスキャピラリー内腔をDLCコーティング
 2. 人工尿灌流装置
 3. 緑膿菌を用いたバイオフィルム形成
 4. 共焦点レーザー顕微鏡での菌定量



Glass capillary ± DLC



Biofilm inhibition test

⇒ Assessed by a confocal laser scanning microscopy (CLSM)

現在進行中の基礎研究④

科研費取得状況

- ①基盤C(2017～2020): Diamond-like-carbon による用途別高開存率人工血管の新規開発
- ②基盤C(2018～2021): 管腔内DLCコーティングによる細径人工血管の開発
- ③基盤C(2019～2022): DLCとMPCポリマーから成る無機・有機ハイブリッド型小口径人工血管の開発
- ④若手研究:(2019～2022): DLCコーティングによる抗感染性・抗血栓血管内長期留置型カテーテルの開発
- ⑤若手研究:(2019～2022): Diamond-like carbonの尿路留置カテーテルへの適用
- ⑥若手研究:(2019～2022): DLCコーティングによるワーファリン不要機械弁の開発
- ⑦基盤C:(2019～2022): 人工心肺使用手術が生体のHMGB1/HRG バランスに与える影響の網羅的検討 ⇒人工心肺回路への応用も十分考えられる。

お問い合わせ先

岡山大学 産学連携・技術移転本部

TEL: 086-251-8463

FAX: 086-251-8467

e-mail: sangaku@okayama-u.ac.jp

岡山大学病院 心臓血管外科 大澤 晋

TEL: 086-235-7359

FAX: 086-235-7431

e-mail: ohzawa-s@cc.okayama-u.ac.jp