



2019年11月14日
@JST東京本部別館

医療用材料の生体親和性を高める ダイヤモンドライクカーボン コーティング技術

岡山理科大学フロンティア工学研究所
教授 中谷 達行

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

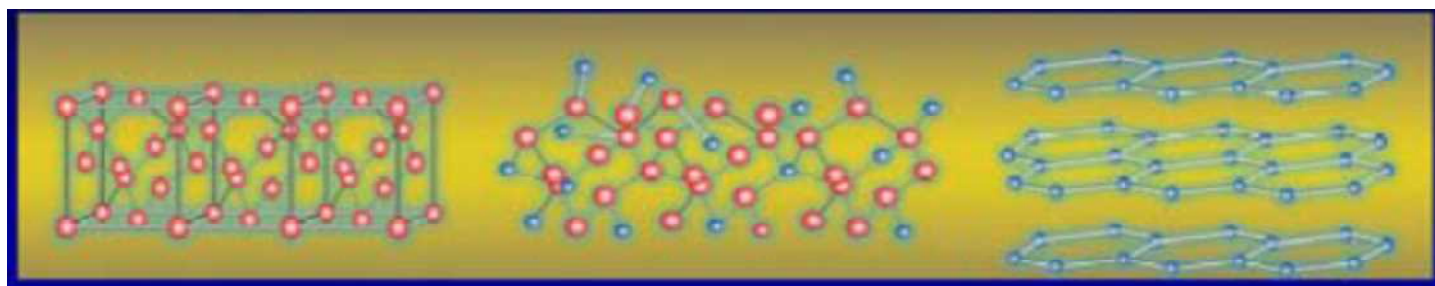
研究開発目的

生体適合性に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人工血管の成績と同等以上の人工血管を開発する。
- **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



ダイヤモンド(sp^3 結合)
三次元構造

DLC(sp^2+sp^3)
非晶質

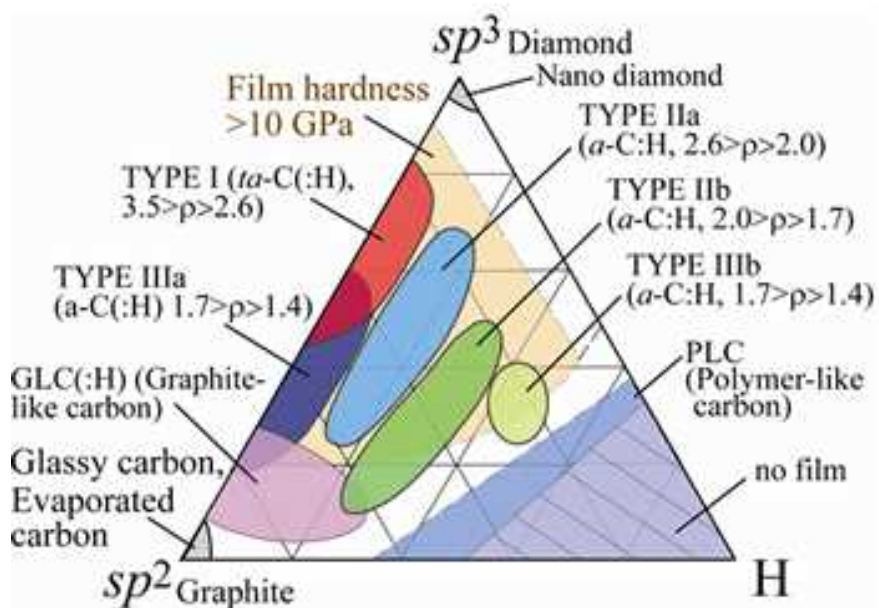
グラファイト(sp^2 結合)
二次元構造

- ・DLC膜は、グラファイト結合(sp^2)とダイヤモンド結合(sp^3)を有するアモルファス状炭素薄膜(プラズマ中で生成)
 - ⇒ 機械材料、工具などの低摩擦・耐摩耗コーティングとして活用
- ・プラスチックにコーティングすると、酸素などのガスを通さなくなる
 - ⇒ 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

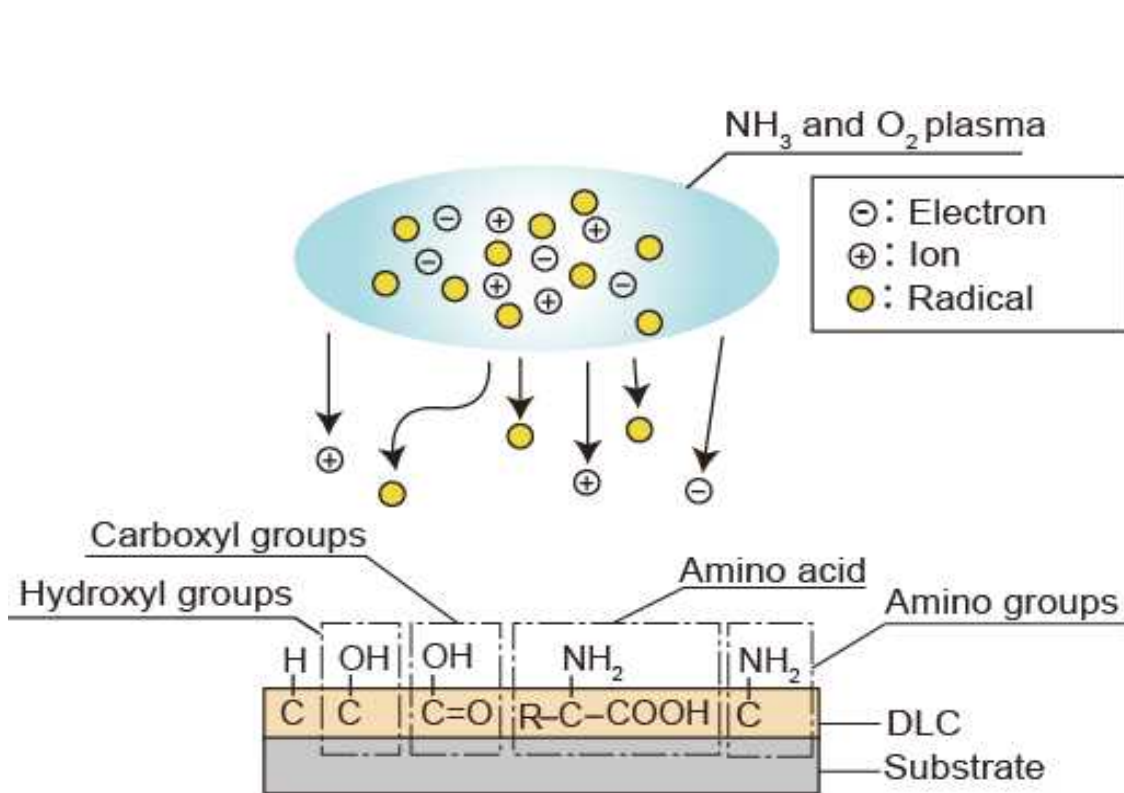
DLCの種類と応用



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

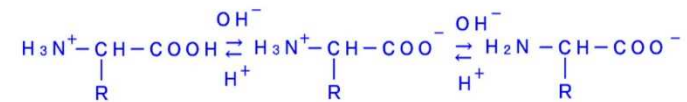
従来技術の説明③

高機能化: バイオミメティックDLCの設計



アミノ酸

アミノ酸と酸・塩基

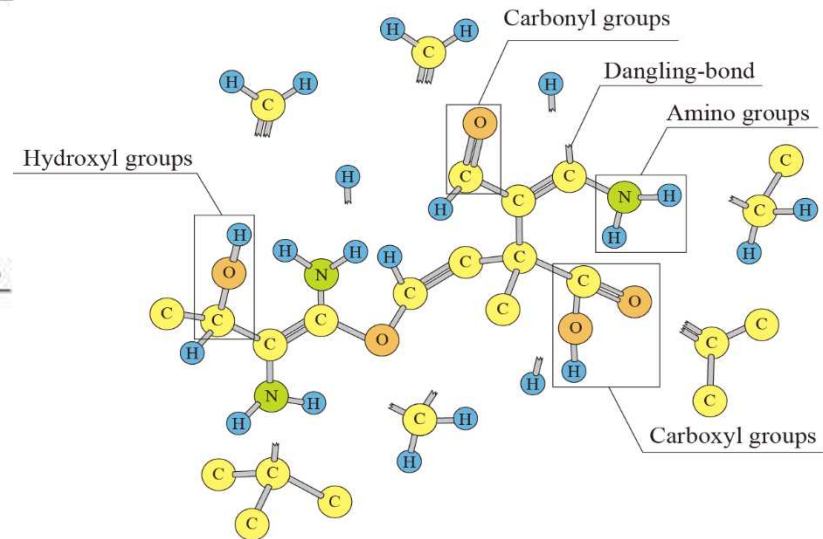


陽イオン

双性イオン

陰イオン

酸性 ← → 塩基性



- ✚ DLC薄膜表面を NH_3 及び O_2 プラズマにより表面処理
- ✚ アミノ基やカルボキシル基などの官能基を導入

➡ DLC薄膜表面を生体内の構造に近づけることが可能

従来技術の説明④

Diamond-like carbon (DLC)コーティング

⇒DLCの密度(ρ)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 \rightleftharpoons 高生体親和性 \Rightarrow 医療材料への応用



冠動脈ステント



歯科インプラント



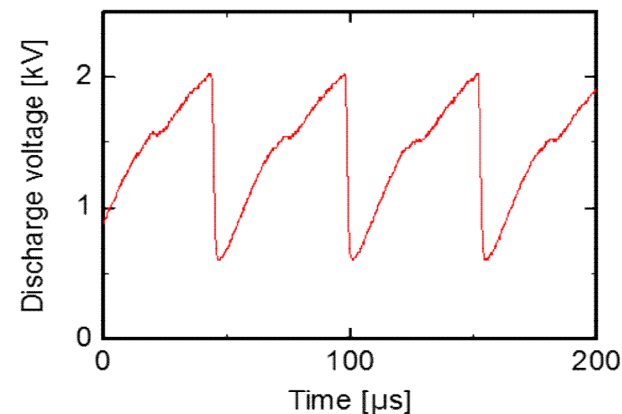
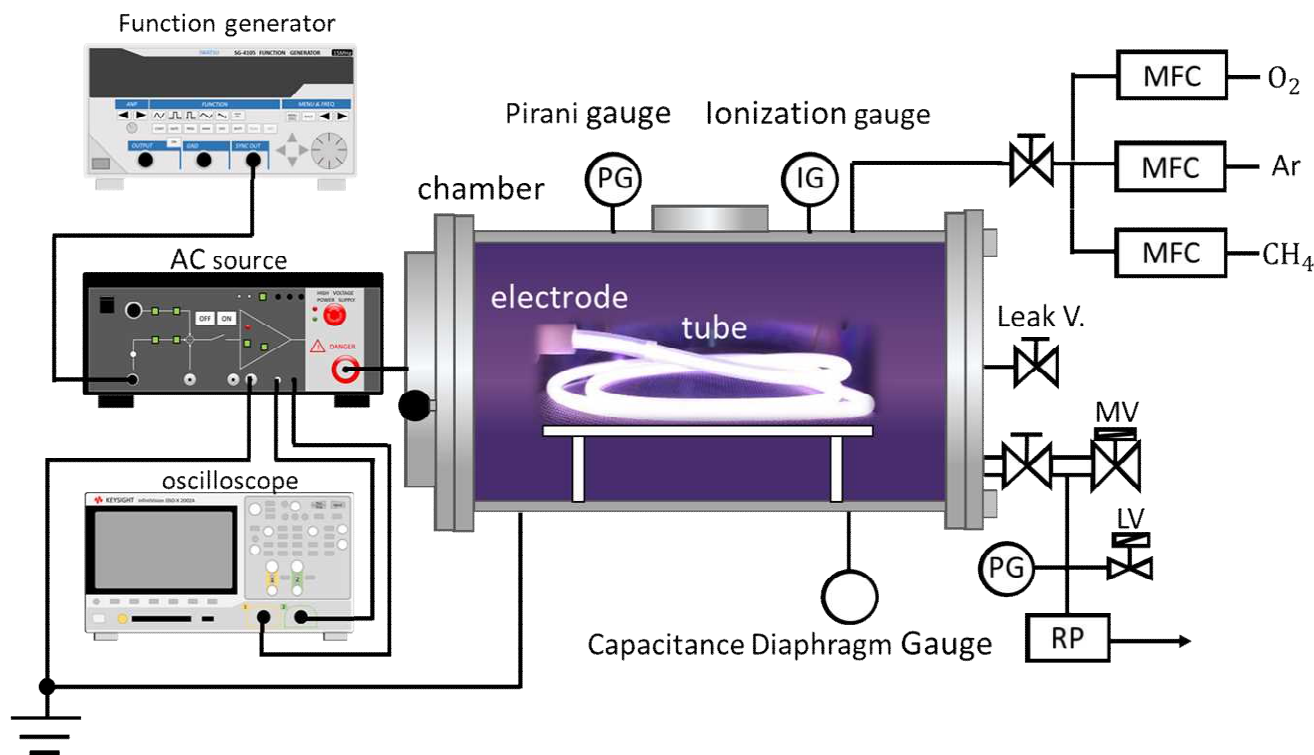
人工血管?



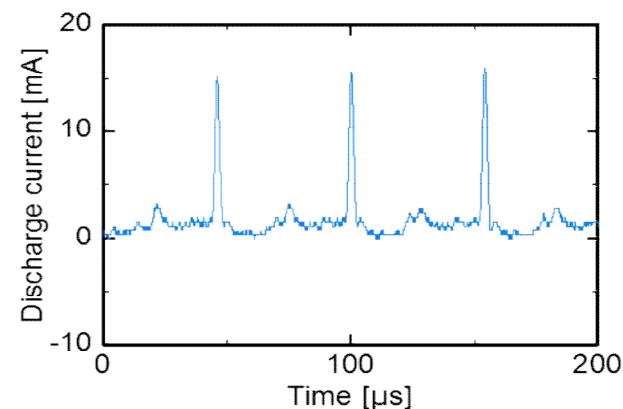
従来のコーティング技術では、管腔構造への適応が不可能である

新技術の開発①

DLC成膜装置の開発



放電電圧波形

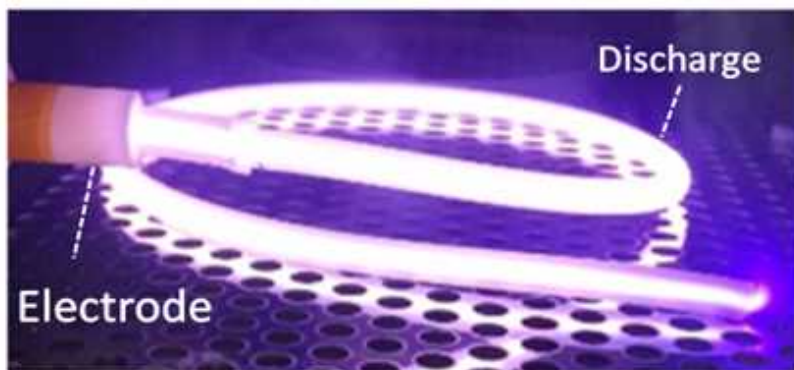


放電電流波形

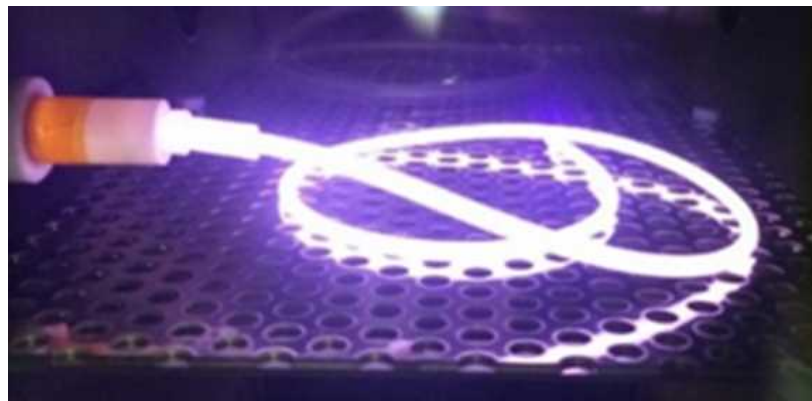
■ 交流高電圧バーストプラズマCVD法の開発に成功

新技術の開発②

小径・長尺チューブ内の放電



●内径4 mm, 全長50 cmチューブ内の放電



●内径2 mm, 全長50 cm

チューブ内でのメタンプラズマを確認



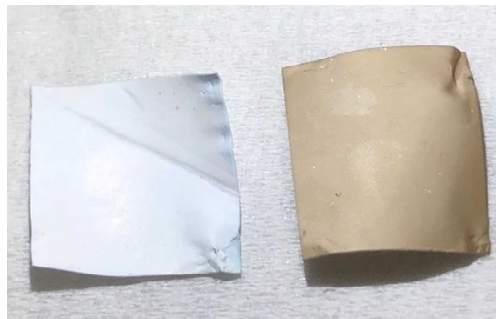
人工血管

⇒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。

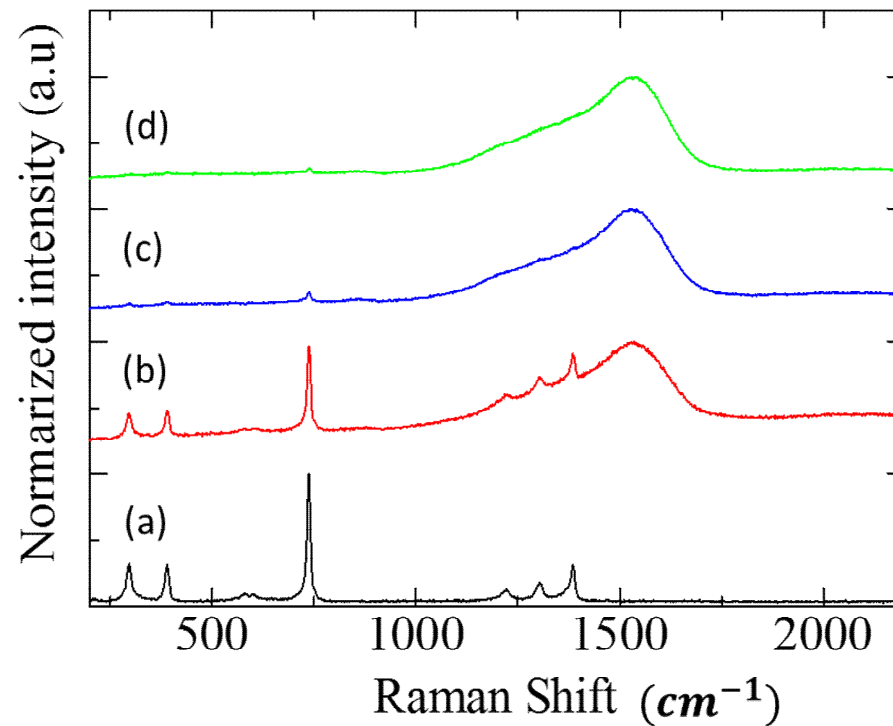
新技術の開発③

堆積膜の構造

ePTFE (sheet or graft)



DLC(-) DLC(+)

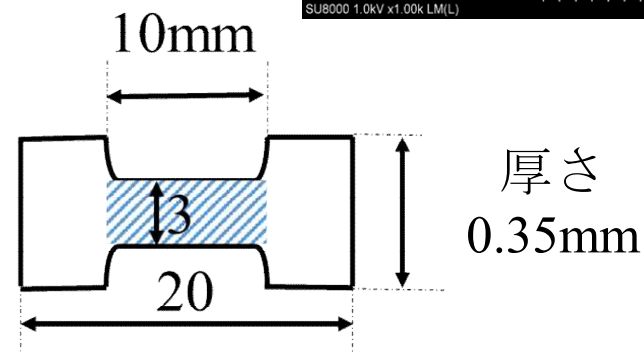
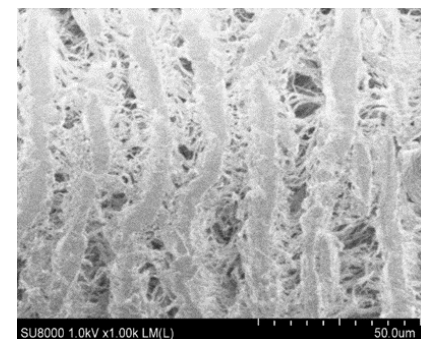
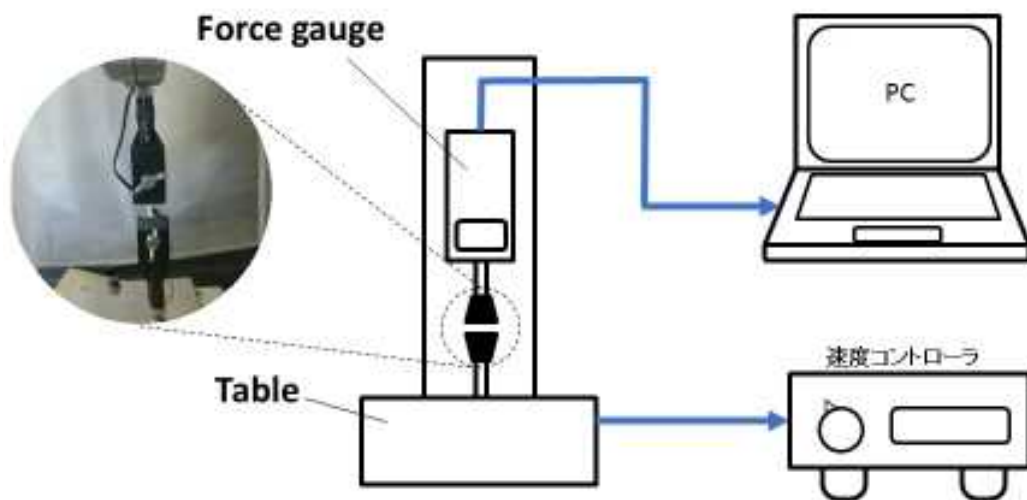


- a) PTFE
- b) DLC-5min
- c) DLC-20min
- d) DLC-40min

➔ ラマン分光法により、DLC成膜を確認

新技術の開発④

耐久性評価：引張試験



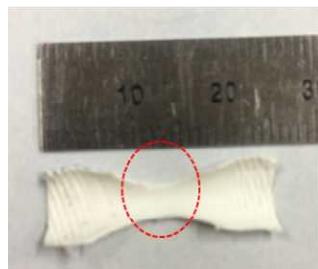
歪率

20%

40%

60%

80%



歪率80%でDLC膜のはく離なし ⇒ 密着性良好

新技術の開発⑤

親水性, 平滑性評価

親水性の向上

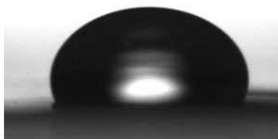
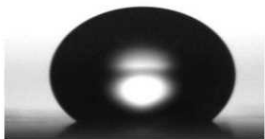
平滑性の向上

接触角 (5点平均)

132.4°

106.9°

98.0°



Normal

1minDLC_ePTFE

5minDLC_ePTFE

疎水 ←

親水 →

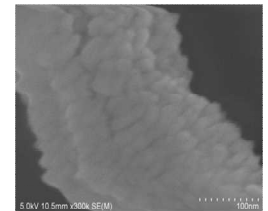
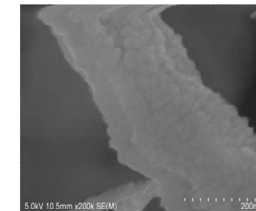
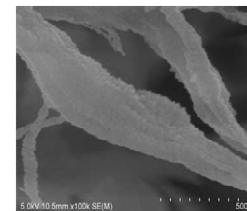
電顕写真 DLC vs Non-DLC (平滑性)

100k

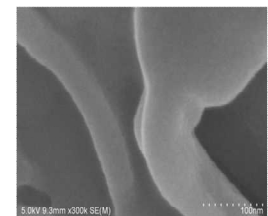
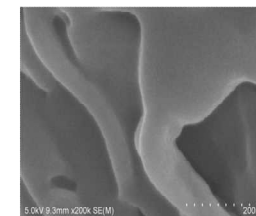
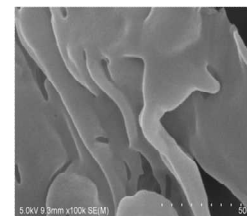
200k

300k

Non-DLC



DLC



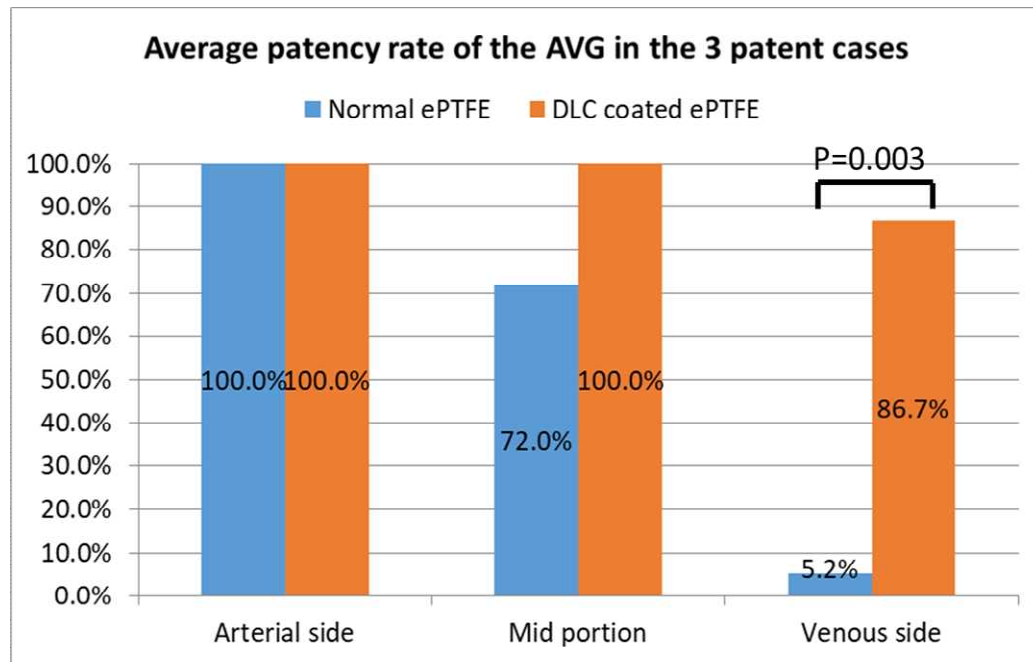
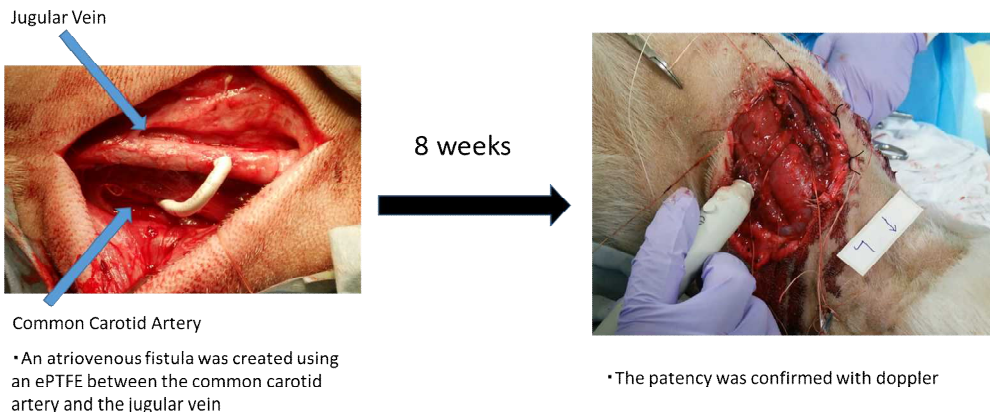
⇒ ePTFEにDLCコーティングを施すことにより、
表面の親水性・平滑性が向上する!

新技術の開発⑥

動物実験による生体適合性評価①

透析用人工血管(ヤギ) (頸部動静脈シャント)

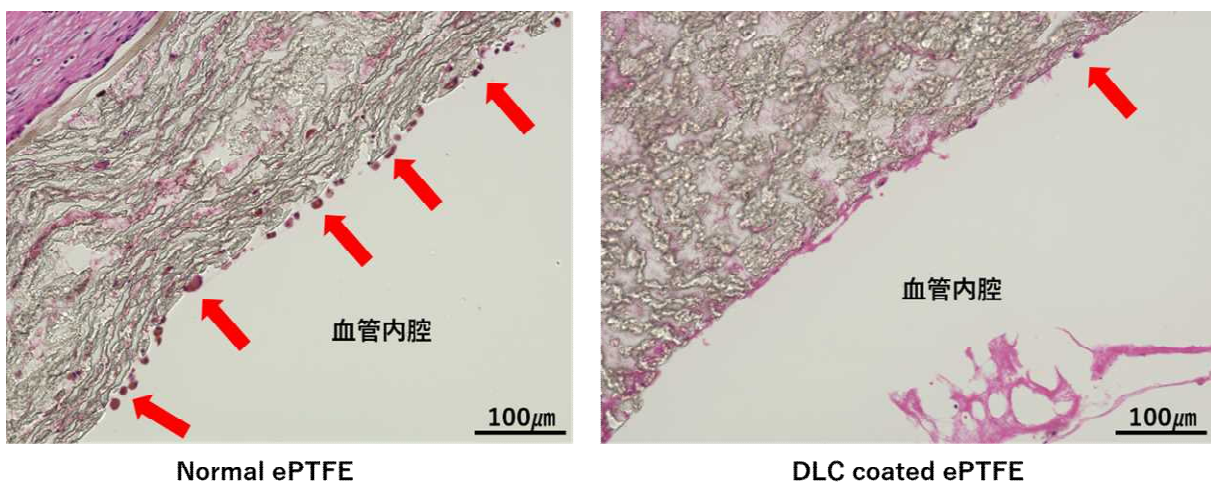
Artriovenous Fistula Creation Study (Goat)



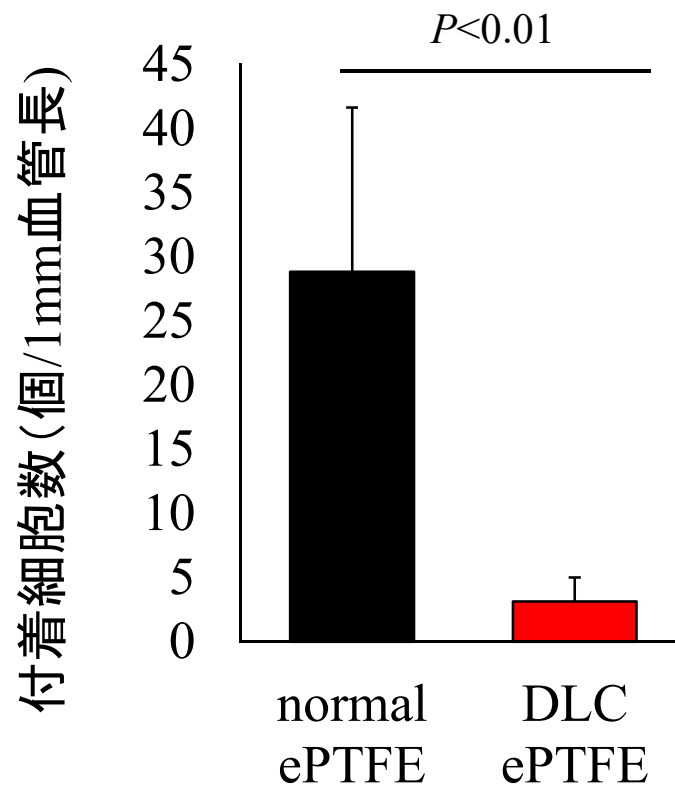
⇒ DLCコーティングを施したePTFEは、動物試験でも有効性が確認されつつある

新技術の開発⑦

動物実験による生体適合性評価②



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の表面設計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表面構造の最適化**を検討中. 水素含有量, カチオン性基アニオン性基付加による**表面電位の最適化**を検討中
- 医療用に用いられる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DLC表面設計**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CVD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
- 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
- 出願番号 : 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

国際特許出願 : PCT/JP2018/8442, 台湾107107408

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1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

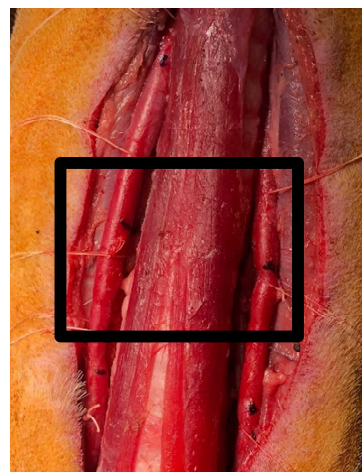
現在進行中の基礎研究①

頸動脈置換手術 (*in vivo*)

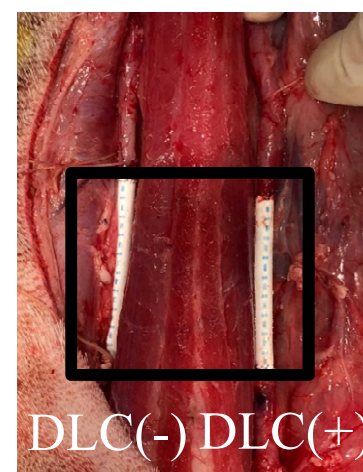
- ヤギの左右頸動脈を DLC(±) ePTFE人工血管で置換
- 長期観察(1年)を計画
- 2ヶ月ごとの血管内超音波(IVUS)にて内腔状態を観察予定



Goat



Carotid artery

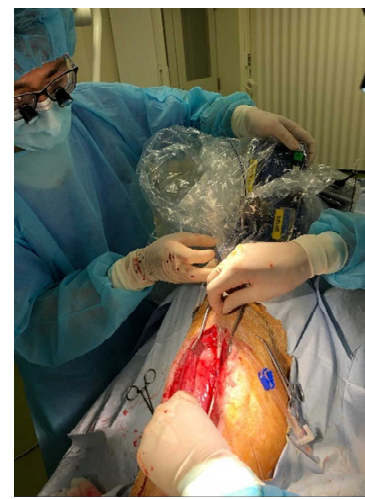


DLC(-) DLC(+)

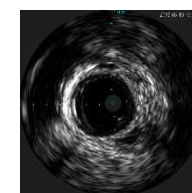
Interposition



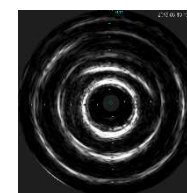
Echo probe



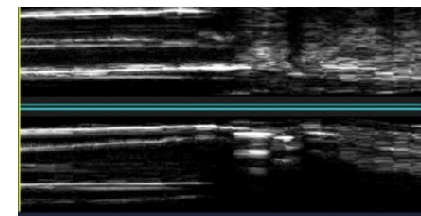
Approach



Native



Graft

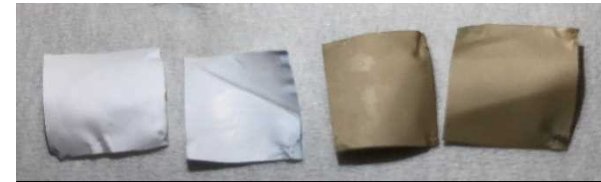


→ Distal

現在進行中の基礎研究②

生体適合性試験 (*in 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 (*in 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⑤

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

お問い合わせ先

岡山理科大学 研究・社会連携部

TEL: 086-256-9731

FAX: 086-256-9732

e-mail: renkei@office.ous.ac.jp

岡山理科大学 フロンティア理工学研究所

中谷 達行

TEL: 086-256-9648

FAX: 086-255-3611

e-mail: nakatani@bme.ous.ac.jp