

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09270

研究課題名(和文) 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

研究課題名(英文) Development of hybrid small diameter artificial vascular graft using DLC and MPC polymer

研究代表者

逢坂 大樹 (Ousaka, Daiki)

岡山大学・医歯薬学域・助教

研究者番号：70839141

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：最終的に本期間中の成果を論文化出来た(2報)。具体的な新規性は、Diamond-like carbon (DLC)を下地に、その表面にMPCポリマーブラシを生成したことである。つまり、これまで用いられてきた医療用基材へのMPCポリマーコーティング(潤滑性、親水性付与)について、DLCを下地にすることで、これまでMPCポリマーコーティングが馴染まなかった基材表面への成膜を可能にする。今後の課題は、本成果がMPCブラシの安定化(対剥離性)に寄与することを証明すること、さらに、管腔構造(人工血管等の小口径基材)への応用であり、特許申請も含め準備を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本成果の学術的意義は基材表面修飾法の新規開発である。社会的意義としては、本技術の開発により、医療用基材へのMPCコーティングの応用範囲が拡大される。今回の成果は平板基材への成膜成功だが、最終的にはDLCの独自成膜技術(特許申請済み)を用いることで、小口径細管内腔面への応用を進めている。つまり、小口径人工血管の開存性向上、およびカテーテル領域におけるポリマー塞栓予防(対剥離性能付与)の解決策として提案することを目指している。よって、本課題研究期間中の成果は、目標へ向けた大きな一歩となった。

研究成果の概要(英文)：We had published the paper regarding DLC-MPC hybrid strategy, which was one of the purpose in this grant (2022, Journal of Photopolymer Science and Technology, in press). The main result of this paper is developing new coating technology, which includes successful attachment the MPC polymer brush followed by DLC pre-coating on the material. This achievement enables us to develop the MPC polymer coating for some materials which could not be applied for MPC one due to its unfavorable characteristics. In other words, we got a new technology to apply the MPC to the various materials by DLC-MPC hybrid strategy. In terms of future perspectives, we have two issues at the time. One is whether this technology leads to improved stability of the MPC coating (anti-removal coating effect), the other is application for inner surface of the small lumen structure such as artificial vascular graft, and catheter.

研究分野：薬理学

キーワード：MPCポリマー ポリマーブラシ Diamond-like carbon 人工血管 対剥離性能 ポリマー塞栓 カテーテルコーティング

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心臓血管外科手術において、人工血管を用いた血管置換術やバイパス手術は標準的手技であるが、6mm 以下の小口径人工血管の開存率は不良である。特に四肢末梢や冠動脈など 2-5mm 径の血管に対する人工血管使用手術の長期開存は殆ど望めない(図1)。

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1:人工血管使用手術の現状

2. 研究の目的

DLC (Diamond-like carbon) コーティングと MPC (2-メタクリロイルオキシエチルコリン、図2) コーティングを併用した DLC-MPC ハイブリッド型 ePTFE 人工血管(DLC-MPC 人工血管) を作成し、細径人工血管の開存率を向上する。

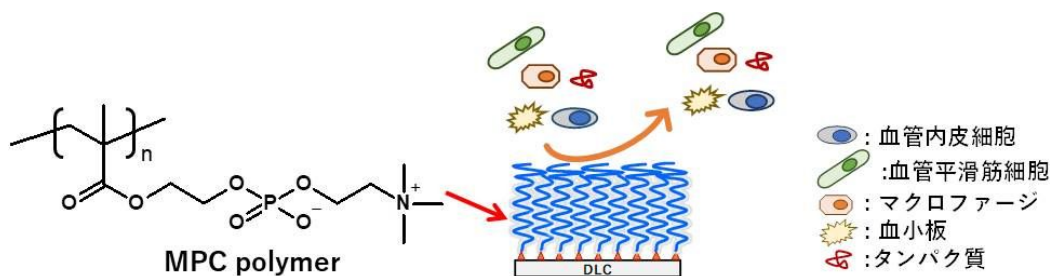
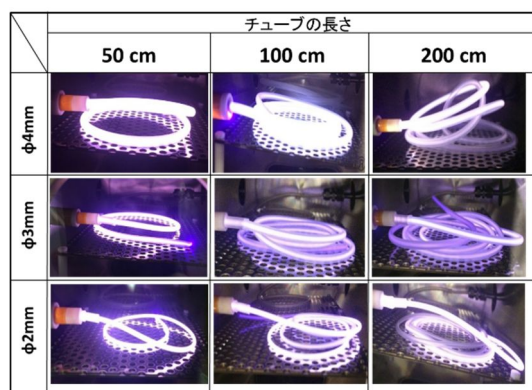


図2: MPC ポリマー高分子ブラシのイメージ

3. 研究の方法

まず、ePTFE に DLC 膜を生成する。DLC 膜は当研究チームが開発した既報の方法に従い(特許取得済み、図3) ePTFE 製人工血管内壁に調製後、酸素プラズマ処理により DLC 膜表面を酸化し、水酸基を導入する。続いて、DLC 膜表面へ原子移動ラジカル重合法(ATRP)により DLC 膜上に MPC 高分子ブラシの合成を行う(図4)。高分子ブラシの構造解析は、XPS、表面形態は、原子間力顕微鏡と電子顕微鏡により評価する。人工血管の性能評価(開存率)は動物へ埋め込み試験を行う。



\*チューブ内温度  
放電時間、5分の時135°C、10分の時151°C

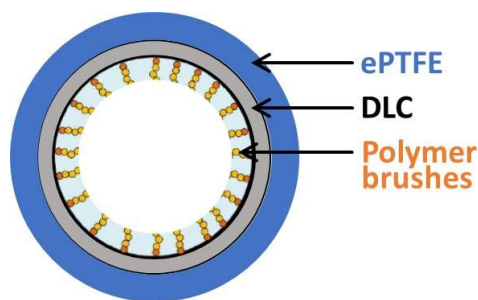


図4: DLC-MPC 人工血管の構造

図3: 管状物内面で発生するプラズマ

4. 研究成果

本課題の最終年度である 2021 年度は、昨年度までの成果を論文化まで進めることが出来(Journal of photopolymer science and technology, 2022, in press)。具体的な新規性は、Diamond-like carbon (DLC) を下地に、その表面に MPC ポリマーブラシを生成したことである。本成果の意義は大きく二つある。一つ目は、MPC ポリマーコーティングをブラシ化(高密度化)することで薄層化に寄与すること、二つ目は、この MPC

ポリマーブラシを DLC 上に成膜したことである（世界初）。つまり、これまで用いられてきた医療用基材への MPC ポリマーコーティング（潤滑性、親水性付与）について、本成果では、DLC を下地にすることで、これまで MPC ポリマーコーティングが馴染まなかった基材表面への成膜を可能にする技術となる。ただし、今回の成膜成功は平板基材上である（管腔内腔面ではない）。今後の課題は、本成果が MPC ブラシの安定化（対剥離性）に寄与することを証明すること、さらに、管腔構造（人工血管等の小口径基材）への応用であり、特許申請も含め準備を進めている。これらが整えば、新規人工血管の開発や、とくに脳外領域で問題となっている”ポリマー塞栓”に対して、対剥離性能を持つ新規カテーテルコーティング技術となる可能性を秘めている。本研究期間中には、当初の目標であった動物埋植試験による人工血管の性能評価までは到達出来なかったが、成膜技術が確立出来たことから、企業との連携も視野に進める予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 中谷達行、逢坂大樹	4. 巻 675
2. 論文標題 医療分野に貢献する日本医用DLC研究会の設立と今後の展望	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Economic Maintenance Tribology, 潤滑経済	6. 最初と最後の頁 17-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sasai, D. Ousaka, Y. Fujii, A. Isono, Y. Yamauchi, S. Kondo and T. Nakatani	4. 巻 In Press
2. 論文標題 Surface Functionalization of Diamond-like Carbon Film with Biocompatible Polymer Brushes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Photopolymer Science and Technology	6. 最初と最後の頁 In Press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 中谷達行、逢坂大樹	4. 巻 12
2. 論文標題 日本医用DLC研究会の設立と活動概要	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 メカニカル・サーフェス・テック	6. 最初と最後の頁 28-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sasai Yasushi, Doi Naoki, Yamauchi Yukinori, Kuzuya Masayuki, Kondo Shin-ichi	4. 巻 32
2. 論文標題 Effects of Plasma Surface Treatment on Cell Adhesion to Biocompatible Polymer Brushes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Photopolymer Science and Technology	6. 最初と最後の頁 529 ~ 533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2494/photopolymer.32.529	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Yasuhiro Fujii , Takashi Goyama , Tatsuyuki Nakatani , Daiki Ousaka , Yuichi Imai , Noriaki Kuwada , Tatsunori Tsuji , Genya Muraoka , Haruhito Uchida , Masahiro Nishibori , Susumu Oozawa , Shingo Kasahara
2. 発表標題 Comprehensive results of protein adsorption, platelets adhesion, and blood clot formation on the DLC-coated surface of ePTFE vascular graft
3. 学会等名 2022 ASAI0 Annual Meeting ( 国際学会 )
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柴田憲明、種本和雄、藤井泰宏、辻龍典、笠原真悟、逢坂大樹、中谷達行
2. 発表標題 ポリウレタンに対するDLCコーティングによるS. aureusの抑制
3. 学会等名 第120回 日本循環器学会中国四国地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuichi Imai, Hiroyuki Fukue, Tatsuyuki Nakatani, Shinsuke Kunitsugu, Kazuhiro Kanda, Tsuneo Suzuki, Shogo Watari, Yasuhiro Fujii, Daiki Ousaka, Susumu Oozawa, Tomio Uchi
2. 発表標題 Biomimetic Diamond-like Carbon Coating on a Lumen of Small-diameter Long-sized Tube Modified Surface Uniformly with Carboxyl Group Using Oxygen Plasma
3. 学会等名 The 39th International Conference of Photopolymer Science and Technology ( 国際学会 )
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Y. Sasai, D. Ousaka, Y. Fujii, A. Isono, Y. Yamauchi, S. Kondo and T. Nakatani
2. 発表標題 Surface Functionalization of Diamond-like Carbon Film with Biocompatible Polymer Brushes
3. 学会等名 The 39th International Conference of Photopolymer Science and Technology ( 国際学会 )
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤井泰宏、逢坂大樹、中谷達行
2. 発表標題 Application of Diamond-Like Carbon (DLC) for Artificial Vascular Graft: New Technologies, Benefits, and Future Innovations
3. 学会等名 THERMEC'2021 Virtual Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤井泰宏、中谷達行、逢坂大樹
2. 発表標題 剥離・塞栓症予防を目指した次世代型カテーテル成膜技術の開発
3. 学会等名 イノベーションジャパン大学見本市 (JST)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 逢坂大樹、藤井泰宏、大澤晋、中谷達行、笹井泰志、今井裕一
2. 発表標題 Diamond-Like-Carbonコーティングの医療応用とその未来
3. 学会等名 岡山テックプラングランプリ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笹井泰志、土井直樹、山内行玄、葛谷昌之、近藤伸一
2. 発表標題 生体適合性高分子ブラシへの細胞接着におけるプラズマ表面処理の効果
3. 学会等名 第36回国際フォトポリマーコンファレンス (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 逢坂大樹, 合山尚志, 村岡玄哉, 中谷達行, 今井裕一, 栗田憲明, 藤井泰宏, 大澤晋, 笠原真悟
2. 発表標題 Diamond-like carbon成膜技術を応用したePTFE人工血管の血液適合性評価 ~先天性心疾患術後の合併症軽減を目指して~
3. 学会等名 第56回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuichi Imai, Kazuhiro Kanda, Yasuhiro Fujii, Susumu Ouzawa, Daiki Ousaka, Tatsuyuki Nakatani
2. 発表標題 NEXAFS evaluation for the lumen of DLC coated small diameter long-sized medical objective tube by using AC high-voltage burst plasma CVD method
3. 学会等名 12th International Symposium of Advanced Plasma Science and its Applications for Nitrides and Nanomaterials 13th International Conference on Plasma-Nano Technology and Science (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 合山尚志, 村岡玄哉, 逢坂大樹, 中谷達行, 今井裕一, 藤井泰宏, 大澤晋
2. 発表標題 Diamond-Like CarbonコーティングePTFE人工血管によるArteriovenous Graftの開存性の向上
3. 学会等名 第60回日本脈管学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 尿路留置カテーテル	発明者 和田里章悟, 逢坂大樹, 荒木元朗, 和田耕一郎, 大澤晋, 他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-122972	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 内面被覆チューブ	発明者 今井裕一, 中谷達行, 國次真輔, 大澤晋, 逢坂大樹, 藤井	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-036032	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

現在、中心静脈留置カテーテル（ダブルルーメン）へのDLCコーティング応用を可能にする技術を開発し、特許申請準備中である（本科研の成果と合わせると新規カテーテルの開発に繋がる）。

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	中谷 達行  (Nakatani Tatsuyuki)  (50520920)	岡山理科大学・フロンティア理工学研究所・教授   (35302)	
研究 分 担 者	笹井 泰志  (Sasai Yasushi)  (60336633)	岐阜医療科学大学・薬学部・教授   (33708)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------