

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 4 月 30 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10756

研究課題名(和文) Diamond-like-carbon による用途別高開存率人工血管の新規開発

研究課題名(英文) Development of DLC Coating Artificial Vascular Graft To Achieve Higher Patency

研究代表者

藤井 泰宏 (FUJII, YASUHIRO)

岡山大学・医学部・客員研究員

研究者番号：40534673

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではDiamond-like-carbon (DLC)を管状物質内面にコーティングする技術を開発し、成膜方法の特許を取得した。さらに、この技術をePTFE人工血管に応用して、管腔内面をDLCでコーティングした、DLCコーティングePTFE人工血管を開発した。DLCはePTFEの血小板付着を抑制し、フィブリノーゲン吸着を抑制、アルブミン吸着を促進した。このパターンはePTFEの血液適合性を向上させるものと、過去の報告から判断されるものであった。開発したePTFE人工血管を実験動物に植え込み、犬で動脈置換術後の内膜肥厚抑制傾向、ヤギで透析シャントの静脈側吻合部からの肉芽発達の抑制傾向を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DLCは基本的に金属様コーティングで、これまで、DLCはステントや、整形外科の金属植え込みデバイスなど、金属での医療応用研究が主流であったが、我々の研究で、樹脂に対しコーティングできるようになり、さらに管腔状物質内腔面に世界で初めてコーティングできるようになった。これにより、人工血管、各種カテーテル等、医療で使用する数多くの管状物質へのコーティングが可能となり、本研究により、これらのデバイスへの応用の可能性がかなり高まった。DLCは加工が容易であり、いろいろな種類のDLCを作成することが可能である。付着するタンパク、細胞をコントロールできる医用コーティングとなる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have developed a novel technology of DLC coating for the inner side of ePTFE vascular graft. Then, we have got some patents for this technology. We proved that this new DLC coating improves hemocompatibility of ePTFE by reducing platelet adhesion, decreasing fibrinogen adsorption, and increasing albumin adsorption. Also, we performed arterial replacements in dogs and hemodialysis shunt creations in goats. These studies proved that DLC coating ePTFE decreased hypertrophy of neointima after the graft implantation from the anastomosis sites.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：Diamond-like-carbon 表面コーティング 成膜法 ePTFE 人工血管 血液適合性 開存率 血管外科

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、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

血管外科領域の手術では、様々な血管の再建を行う。狭窄、閉塞した血管の再建には人工血管もしくは大伏在静脈等の自己静脈が用いられるが、大動脈や径が6mm以上の比較的大きな動脈の再建にはダクロンやextended polytetrafluoroethylene (ePTFE)という素材の人工血管を用いて、良好な成績を得ているが、径が6mmより小さい動脈の再建、静脈の再建、透析用動静脈シャント作成に際しては、人工血管では極端に開存率が落ちることが問題である。

Diamond-like-carbon (DLC)コーティングは、元来、自動車のエンジン等に使用されている超薄膜の工業用コーティング素材である。近年医療機器への応用が、特に整形外科領域、歯科領域で実用段階に入っている。様々な加工を加えることで親水性、疎水性、靱性、表面電位等をコントロールし、その性質を用途に応じて変化させ各臓器に最適な生体適合性と性能を獲得できる可能性が非常に高いこと、半永久的に劣化しないこと、超薄膜(数十ナノメートル単位)であることから、次世代医療機器用コーティング材料として注目されつつある。人工血管の布素材にDLCコーティング施すことが可能であれば、人工血管の開存率を著しく改善する可能性が高いと考えられる。しかしながら、DLCの欠点として、展性がない(伸びない)、コーティングの際に高熱となるため、柔らかい素材へのコーティングができない、管腔状物質の内空にはプラズマが育成できずコーティングできない、といった人工血管への応用を阻害するファクターが存在した。しかし、展性の問題は10年ほど前に解決。高熱になる問題も低温でのコーティング技術を数年前に確立し、さらに低温コーティングDLCも十分な展性を有することを、80%引き伸ばし試験で証明した。さらに我々は今年管状物内空へのプラズマ生成に世界で初めて成功し、管状物内空へのコーティングの技術的目途が付いた。

以上の開発背景の元、前述の人工血管の問題を解決するために、我々は、Diamond-like-carbonを人工血管内面にコーティングして、人工血管の機能を向上することができないか？本研究で確かめることにした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ePTFE人工血管に常温DLC成膜装置にてDLCコーティングを人工血管内部に施し、細径人工血管の動脈置換術、内シャント設置術における開存率向上効果、内シャント後の静脈置換術の開存率向上を確認することである。

3. 研究の方法

(研究1)

ビーグル犬6匹を用いて、頸動脈人工血管置換術を4mm ePTFE人工血管を用いておこなった。両側の頸動脈の内、片方に対照群の通常のePTFE人工血管、反対側にDLCコーティング人工血管(DLC群)を植え込んだ(当初は1匹1本で予定していたが、1匹で対照群とDLC群の人工血管両方を植え込みで十分生存が可能であり、しかも個体差をなくすことが可能であった)。

(研究2)

頸動静脈内シャント作成術を行った。当初はビーグル犬を予定していたが、手技的に容易であることからヤギ6匹を用いて行った(研究機関途中から当施設でヤギを扱えることになったという事情もある)。両側の頸動静脈の間に4mmのePTFE人工血管を用いて、内シャントを作成した。片方に対照群の通常のePTFE人工血管、反対側にDLCコーティング人工血管(DLC群)を植え込んだ(こちらも当初は1匹1本で予定していたが、1匹で対照群とDLC群の人工血管両方を植え込みで十分生存が可能であり、しかも個体差をなくすことが可能であった)。

研究1、研究2とも実験動物を8週間生存させ、採取した動脈は肉眼で内膜の状態を調査し、ホルマリン保存後、各種組織染色検査を行い、炎症、繊維化、石灰化、平滑筋細胞浸潤等を通常群とDLC群で比較検討した。

(研究3)

ePTFE表面の血小板付着試験、フィブリノーゲン吸着試験、アルブミン吸着試験を型の如く施行して、通常のePTFEとDLCコーティングePTFEで違いが無いのか？比較検討を行った

4. 研究成果

各研究の結果を下に示す

DSCコーティングePTFE人工血管について：

DLCコーティングにて水の接触角が低下し、ePTFE表面の親水性が向上していることが確認された。

研究1の結果：

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

頸動脈置換術では、開存率は1/3ずつと両群で差が無かったが、組織をみると、人工血管内膜肥厚が、DLC群で均一かつ軽度であった。また、-SMAの人工血管壁内への浸潤全くない個体がDLCの開存群であり、DLCによる細胞誘導変化の可能性が示唆され、さらに研究を進める事となった。CD68およびCD31陽性細胞の浸潤も確認したが、両群で有意さは認められなかった。

研究2の結果：

透析シャントはヤギ6例で施行し、対照群1本が閉塞した。他の5例はドプラーで全部の人工血管の開存を確認し、組織を採取した。本動物モデルの問題としては、吻合部の狭窄が全例で強すぎて、吻合部の狭窄率は正確な開存率を測定できる組織断面が得られない症例が多かった(開存腔が特定できない組織断片は開存率1%とした)。吻合口を大きく斜めにとったり、剥離を最小限にしたりと工夫をしたが、ヤギでは吻合部の肉芽発達が顕著であり、今後ヤギは本研究には使用しないこととした。しかしながら、開存率自体は比較的良好なものであり、吻合部からの肉芽の人工血管中央方向への進展の違いを確認可能であった。DLC群では、静脈吻合部付近の開存率(狭窄内腔面積/人工血管内腔面積で計算)が、有意に良好であった。これは、ePTFE人工血管への狭窄は、通常吻合部から伸びてくるものと考えられ、吻合部狭窄からの内腔への肉芽の進展が、静脈側で遅いのではないかと考えられた。透析シャントにおいては、人工血管壁内へ浸潤する全細胞数、-SMA陽性細胞数、CD68陽性細胞数、CD31陽性細胞数に変化は認められなかった。

研究3：

血小板吸着試験で、DLCは血小板の吸着を対照群に比べて有意に抑制し、フィブリノーゲン吸着を有意に抑制し、アルブミン吸着を有意に促進した。これらは血液適合性がよい方向に(抗血栓性)にDLCが働いている可能性を強く示唆した。良好な血液適合性が、特に内シャントでの静脈側吻合部からの肉芽進展に抑制的に働くのではないかと思われた。ヒト臨床でも、人工血管透析シャントにおいて、人工血管-静脈間は肉芽が張りやすく問題となっており、DLCはその問題を緩和する可能性が示唆された。

本研究における具体的成果

- DLCのePTFE人工血管への成膜法を確立した
- DLCはePTFEの親水性を向上することが確認された
- DLCによりePTFE人工血管の表面の血小板付着が抑制されることを確認した
- DLCによりePTFE人工血管のフィブリノーゲン吸着が抑制されることを確認した
- DLCによりePTFE人工血管のアルブミン吸着が促進されることを確認した。
- これらの結果は、DLCによるePTFE人工血管の血液適合性が向上したことを示唆している
- DLCコーティングePTFE人工血管の動脈置換術における、犬モデルでの非劣勢を証明した
- DLCコーティングePTFE人工血管の透析シャント設置術における、ヤギもでるので非劣勢を証明し、静脈側吻合部での肉芽進展抑制効果の可能性を示唆した
- ヤギモデルは、吻合部狭窄が非常にほぼひっぱつで有ることがわかった、今後ミニブタなどを用いて、吻合部狭窄がない、もしくはヤギより軽いモデルの確立が必要と思われた(犬は、だんだん倫理上使いにくくなっているとおもわれる)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3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 0件）

1. 著者名 藤井泰宏	4. 巻 33
2. 論文標題 Diamond-like-carbon コーティングを用いた透析用人工血管の開発	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本透析医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 332-333
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 Nakatani T, Imai Y, Fujii Y, Goyama T, Ozawa S	4. 巻 31
2. 論文標題 Novel DLC coating technique on an inner-wall of extended polytetrafluoroethylene vascular grafts using methane plasma produced by AC HV discharge.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Photopolym Sci Technol	6. 最初と最後の頁 373-377
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.2494/photopolymer.31.373	査読の有無 有
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 中谷達行	4. 巻 68
2. 論文標題 特集：トライコーティング技術の最新動向，DLCの医療応用	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 表面技術	6. 最初と最後の頁 675 - 678
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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

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、奥山倫弘、小林泰幸、笠原真悟、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の開存性向上
3. 学会等名 第60回日本脈管学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuhiro Fujii, Takashi Goyama, Genya Muraoka, Daiki Ousaka, Tatsuyuki Nakatani, Haruhito A. Uchida Susumu Oozawa
2. 発表標題 Effects of diamond-like-carbon coating for ePTFE artificial vascular graft as arteriovenous graft
3. 学会等名 European Society of Vascular Surgery (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國竹 真司, 今井 裕一, 福江 紘幸, 大澤 晋, 藤井 泰宏, 中谷 達行
2. 発表標題 交流高電圧プラズマCVD法を用いたチューブ内面へのDLC成膜におけるガス温度特性
3. 学会等名 第69回電気情報関連学会中国支部連合大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤井 泰宏, 奥山 倫弘, 逢坂 大樹, 中谷 達行, 内田 治仁, 大澤 晋
2. 発表標題 DIAMOND-LIKE-CARBON COATING FOR EXTENDED POLYTETRAFLUOROETHYLENE: POTENTIAL FOR EXPANSION OF APPLICATION TO THE MEDICAL FIELD.
3. 学会等名 European Society for Vascular Surgery (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤井 泰宏, 中谷 達行, 内田 治仁, 大澤 晋
2. 発表標題 Diamond-Like-Carbon の医療応用～カーボンプラズマコーティングによる生体親和性への挑戦～
3. 学会等名 中央西日本メディカルイノベーション
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計5件

産業財産権の名称 人工血管	発明者 藤井泰宏、中谷達行、今井裕一、大澤晋	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-165849	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 管腔のDLC成膜法	発明者 藤井泰宏、中谷達行、今井裕一、大澤晋、内田治仁	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、107107408	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 内面皮膜チューブ	発明者 中谷達行、藤井泰宏、大澤晋、逢坂大樹、今井裕一	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-036032	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 人工血管	発明者 中谷達行、藤井泰宏、大澤晋、内田治仁、今井裕一	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/34997	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 成膜方法	発明者 中谷達行、藤井泰宏、大澤晋、内田治仁、今井裕一	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、16/491.684	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 管腔のDLC成膜法	発明者 藤井泰宏、中谷達行、今井裕一、大澤晋、内田治仁	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-042037	取得年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 管腔内へのDLC成膜方法	発明者 中谷達行、藤井泰宏、大澤晋、内田治仁、今井裕一	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/8442	取得年 2018年	国内・外国の別 外国

〔その他〕

細い人工血管、詰まりにくく 岡山理科大など（日経新聞） https://www.nikkei.com/article/DGXLZ013979720S7A310C1TJM000/ 医用DLC研究会発足とHome Page作成 https://www.dlc-med.org/

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	大澤 晋 (Oozawa Susumu) (20643414)	岡山大学・大学病院・講師 (15301)	
研究分担者	内田 治仁 (Uchida Haruhito) (00550857)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授 (15301)	
研究協力者	逢坂 大樹 (Ousaka Daiki)		