

令和 5 年 5 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：2020～2022

課題番号：20K09126

研究課題名（和文）酸素付加DLCコーティングによる透析シャント用人工血管の開発

研究課題名（英文）Development of oxygen added DLC coating artificial vascular graft for dialysis shunt

研究代表者

藤井 泰宏（Fujii, Yasuhiro）

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：40534673

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：Diamond-like-carbon（DLC）コーティング時に、酸素ガスを混入させ、CVD法でカルボキシル基付加DLC（C-DLC）を作成し、ePTFEへの適切な成膜条件設定を行い、NEXAFS、RBS spectrum、ERDA spectrumで育成したFilmの構造解析を行った。硬度解析、弾性解析、親水性解析、ゼータ電位解析等の解析も行い、明らかに表面の性質が改変されており、酸素原子の含量が増加している事を確認した。血液適合性は大きく低下し、人工血管開存率向上には向かない事が判明した。一部の菌に抗感染性を示すデータを取得した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DLCにカルボキシル基導入が可能となった。正確にはカルボキシル基のみではなく、C-O結合、C=O結合の増加、酸素含量の増加であるが、親水性やゼータ電位も大きく変化しており、カルボキシル基は増加しているものと考えられる。生体表面にはカルボキシル基やアミノ基が分布し、生体機能の一部をになっているため、生体と同じく炭素と水素で構成されるDLCに官能基を付加する事でより生体に近づけたDLC、Biomimetic DLCを構想しているが、本研究によりBiomimeticなDLC開発に一歩近づいた。血液適合性は低下したが、抗細菌性が一部確認されており、C-DLC自体の実用化用途もあると判明した。

研究成果の概要（英文）：Carboxylated Diamond-like carbon（C-DLC）was obtained with CVD method using oxygen plasma post-treatment. Then, appropriate setting for C-DLC coating on ePTFE surface was determined. The generated C-DLC coating was confirmed with NEXAFS analysis, RBS spectrum, and ERDA spectrum. In addition, hardness, elasticity, hydrophilicity, and ze-ta potential of C-DLC surface was evaluated. Significant changes of these measurements were observed and increased oxygen content in DLC was also confirmed. We evaluated hemocompatibility of generated C-DLC surface, but C-DLC was not suitable for artificial vascular graft because it was much thrombogenic, not hemocompatible. However, we found that C-DLC has some antibacterial effects with some bacteria.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：Diamond-like Carbon ナノテクノロジー 生体適合性 医療機器 異物界面 抗感染性 人工血管 カテーテル

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

血管外科では、様々な血管の再建手術を行う。狭窄、閉塞した血管の再建には人工血管や大伏在静脈等の自己血管を用いる。使用可能な自己血管が無い場合は人工血管を使用する他ない。図1に示す通り、大動脈や径が6mm以上の比較的大きな動脈再建にはダクロンや延伸ポリテトラフルオロエチレン(ePTFE)素材の人工血管を用い、良好な成績を得ているが、透析シャント、径が6mmより小さい人工血管、静脈手術では極端に開存率が落ちる問題がある。

DLCは、膜厚20nm程の超薄膜の無機コーティング素材でプラズマで育成される。我々は管状物内空に安定したプラズマを発生させ、ePTFE人工血管内空へのDLCコーティングに世界で初めて成功し、特許を取得した(Nakatani T, et al, J Photopolym Sci Technol 2018) (特許第6506787号)。DLCコーティングにより、ePTFE表面の平滑性向上を得る事が可能である。また、DLCは厚さや、水素含量、分子や官能基付加などで、性質を容易に変える事が可能で、親水・疎水性、タンパク吸着、細胞接着等をコントロールすることが可能である。また、新しいDLCを開発するコストも、従来の有機コーティングに比べて安価になるものと考えられる。

DLCは生体と同じく炭素と水素が主要構成物質であるため、DLCそのものに毒性やアレルギー性はほぼ無いと言って良い。我々はDLC表面に官能基を付加して、生体表面により近づけたDLC、Biomimetic DLCを構想して研究開発を行っている。重要な相対する官能基にカルボキシル基とアミノ基があるが、本研究ではDLCにカルボキシル基を付加する技術を確立し、その性質を把握する。

2. 研究の目的

本研究の目的は以下の通りである。

- カルボキシル基付きDLC(C-DLC)コーティングを行う手法を開発すること。
- C-DLCの性質を把握すること。
- C-DLCコーティングePTFE人工血管を作成し、C-DLC人工血管による透析シャントの開存率向上を確認すること。

3. 研究の方法

DLCはChemical Vapor Deposition法で施行した。DLCがコーティングされているかどうかは、NEFXAS analysis, RBS spectrum, and ERDA spectrumで確認した。NEFXASでは形成されたC-DLCフィルムは均質で非常に再現性が高い測定結果が得られた。これらの解析の中で、基板となるDLCは、C-DLC中の sp^3 結合は43.9%であると判明した。また、C-DLCフィルムの中に不純物は極めて少ないこと、hydrogen contentは35-36 at.%であり、このフィルムはa-C:H filmに分類されることが分かった。このDLCをコーティング後、酸素プラズマ処理を加えて、C-DLCを育成した。XPSでC-DLCの酸素含量の変化を確認した。

親水性の評価、表面平滑性の電子顕微鏡による評価、蛋白吸着試験、動物への植え込み試験や全血接触試験で血液適合性評価を行った

C-DLCの効能探索として、菌液への接触試験を行い、バイオフィーム形成や細菌付着を観察した。

4. 研究成果

Diamond-like-carbon (DLC)コーティング時に、酸素ガスを混入させ、CVD法でカルボキシル基付加DLC(C-DLC)を作成し、適切な成膜条件設定を行った。XPSで育成したFilmの構造解析を行ったところ、酸素プラズマ処理により、酸素含量の明らかな増加を観察し、C-O結合、C=O結合共に増加していることが確認された。親水性解析では、2秒の酸素プラズマ処理が最も親水性を上げることが判明した。それ以上酸素プラズマ処理を行っても、親水性は改善しないことが判明した。ゼータ電位解析では、酸素プラズマ1秒の処理でDLCフィルムのゼータポテンシャルは大きくマイナスに傾き、それ以上酸素処理をすると再びプラス方向に変化する事が判明した。これらの変化は、酸素プラズマの処理により、明らかに表面の性質が改変されていることが示された。ePTFEには親水性がもっとも上がる2秒酸素プラズマ処理のC-DLCを使用することとした。C-DLCコーティングePTFE人工血管を用いた中大動物での試験を計画する前に、ラットを用いた全血接触試験を施行したところ、ラット全血への接触で通常のePTFE、DLCコーティングePTFEではほとんど血栓付着は認められなかったが、C-DLCコーティングePTFE人工血管では著しい内腔への血栓形成を認めた。全血血液適合性は大きく低下し、人工血管開存率向上には向かない事が判明した。一部の菌に抗感染性を示すデータを取得した。

ePTFEの様な多孔性管状構造物の内空面へのDLCコーティング(C-DLC含む)技術は当研究グループ独自の物である。本研究で開発したC-DLCコーティングは、管空を有する医療機器に応用が可能である。残念ながら、内腔に血液が接触する管腔状デバイスの内腔へのコーティングは血液適合性が低下してしまったため、使用できないが、抗感染性効果は血液の接触しないデバイス、

例えば尿管カテ、胆管ステント、脳脊髄液から腹腔へのシャントチューブ、腹膜透析カテなどに応用が可能である可能性がある。

また、酸素プラズマ処理時間での親水性やゼータポテンシャルの変化は興味深いものであった。これらの性質変化の性能を把握し DLC の医学領域への実用化に繋げることが重要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 中谷達行, 逢坂大樹	4. 巻 675
2. 論文標題 特集「表面処理とトライボコーティングの最近の動向」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 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 中谷達行, 藤井泰宏	4. 巻 37
2. 論文標題 交流高電圧バーストプラズマ CVD 法による人工血管内壁への生体適合性 DLCコーティング	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NEW DIAMOND 第140号	6. 最初と最後の頁 25-30
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 中谷達行, 藤井泰宏	4. 巻 37
2. 論文標題 技術解説：交流電圧バーストプラズマ CVD法による人工血管内壁への生体適合性DLCコーティング	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NEW DIAMOND	6. 最初と最後の頁 25-30
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 Imai Yuichi, Fukue Hiroyuki, Nakatani Tatsuyuki, Kunitsugu Shinsuke, Kanda Kazuhiro, Suzuki Tsuneo, Watari Shogo, Fujii Yasuhiro, Ousaka Daiki, Oozawa Susumu, Uchi Tomio	4. 巻 4
2. 論文標題 Biomimetic diamond-like carbon coating on a lumen of small-diameter long-sized tube modified surface uniformly with carboxyl group using oxygen plasma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Photopolymer Science Technology	6. 最初と最後の頁 289-297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2494/photopolymer.35.289	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 該当する

1. 著者名 Sasai Yasushi, Ousaka Daiki, Fujii Yasuhiro, Isono Aoi, Yamauchi Yukinori, Kondo Shin-ichi, Nakatani T	4. 巻 4
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 Technology	6. 最初と最後の頁 303-308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2494/photopolymer.35.303	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 該当する

〔学会発表〕 計20件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Yuichi Imai, Tatsuyuki Nakatani, Kazuhiro Kanda, Shinsuke Kunitsugu, Yasuhiro Fujii, Daiki Ousaka, Susumu Ouzawa, Tomio Uchi
2. 発表標題 Biomimetic Diamond-like Carbon Coating on a Lumen of Small-diameter Long-sized Tube Functionalized by Oxygen Plasma Treatment,
3. 学会等名 Material Research Meeting 2021 (MRM2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasuhiro Fujii; Takashi Goyama; Genya Muraoka; Daiki Ousaka; Yuichi Imai; Susumu Oozawa; Yasushi Sasai; Tatsuyuki Nakatani
2. 発表標題 Application of Diamond-Like-Carbon (DLC) for the Medical Fields; New Technologies and Potential for Innovation
3. 学会等名 THERMEC'2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柴田憲明
2. 発表標題 DLC人工血管のAntimicrobial test
3. 学会等名 日本医用DLC研究会第3回総会・研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tatsuyuki Nakatani, Yuichi Ima, Yasuhiro Fujii, Daiki Ousaka and Susumu Oozawa
2. 発表標題 Present trends and future prospects for medical applications of diamond-like carbon
3. 学会等名 第36回プラズマプロセス研究会 (SPP-39) 第31回プラズマ材料科学シンポジウム (SPSM-34)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柴田憲明
2. 発表標題 Diamond like carbonコーティング人工血管の生体適合性に関する検討
3. 学会等名 第2回医用DLC研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今井裕一、中谷達行、逢坂大樹、藤井泰宏、大澤晋、國次真輔
2. 発表標題 交流高電圧バーストプラズマを用いた医療用チューブ親水化技術の開発
3. 学会等名 OUSフォーラム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今井裕一、國次真輔、神田一浩、和田里章悟、逢坂大樹、藤井泰宏、大澤晋、中谷達行
2. 発表標題 小径長尺チューブ内壁へのダイヤモンドライクカーボン成膜と酸素プラズマ処理による表面構造の生体模倣
3. 学会等名 表面技術協会第22回関西表面技術フォーラム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中谷達行, 藤井泰宏, 逢坂大樹, 大澤晋, 今井裕一, 國次真輔
2. 発表標題 交流高電圧パーストプラズマを用いた医療用チューブ内腔の親水化技術の開発
3. 学会等名 第25回岡山リサーチパーク研究・展示発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中谷達行, 佐藤岳彦, 中島智樹, 和田里章悟, 逢坂大樹, 荒木元朗, 和田耕一郎, 大澤晋, 藤井泰宏, 藤村茂
2. 発表標題 プラズマを用いた抗菌、滅菌技術の最前線
3. 学会等名 第2回OUSフロンティアセミナー「コロナに立ち向かう知識と技術：岡山から考え発信する」
4. 発表年 2021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 第3回岡山テックグランプリ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今井裕一, 中谷達行, 國次真輔, 神田一浩, 逢坂大樹, 藤井泰宏, 大澤晋, 内富男
2. 発表標題 医療用チューブ内腔へのダイヤモンドライクカーボン成膜と酸素プラズマ処理による表面構造の生体模倣
3. 学会等名 第2回OUSフロンティアセミナー「コロナに立ち向かう知識と技術：岡山から考え発信する」
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 JSTイノベーションジャパン2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤井泰宏、栗田憲明、辻龍典、小林泰幸、村岡玄哉、大澤晋、笠原真悟
2. 発表標題 ダイヤモンドライクカーボンコーティングePTFE人工血管の包括的血液適合性解析
3. 学会等名 第53回日本心臓血管外科学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 栗田憲明、藤井泰宏、辻龍典、小林泰幸、大澤晋、笠原真悟、種本和雄
2. 発表標題 ポリウレタンチューブ内腔へのDLCコーティングによるStaphylococcus aureusの細菌付着抑制とバイオフィルム形成抑制の検討
3. 学会等名 第53回日本心臓血管外科学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 栗田憲明、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 管腔構造内腔へのdiamond-like carbonコーティングによる感染制御の検討
3. 学会等名 第120回日本循環器学会中国四国合同地方会
4. 発表年 2022年

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 67th annual conference of ASAIO (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 逢坂大樹
2. 発表標題 医学×農業～DLC応用の新たな可能性～
3. 学会等名 日本医用DLC研究会第4回総会・研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 柴田憲明
2. 発表標題 ポリウレタンチューブ内腔に対するDLCコーティングによる黄色ブドウ球菌の細菌付着抑制とバイオフィルム抑制
3. 学会等名 日本医用DLC研究会第4回総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuichi Imai, Tatsuyuki Nakatani, Shinsuke Kunitsugu, Kazuhiro Kanda, Yasuhiro Fujii, Daiki Ousaka, Susumu Oozawa and Tomio Uchi
2. 発表標題 Functionalization of an Inner-Wall of Diamond-Like Carbon Coated Small-Diameter Long-Sized Tube by Oxygen Plasma Treatment
3. 学会等名 2022 MRS Spring Meeting & Exhibit (国際学会)
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 Materials & Processes for Advanced Lithography, Nanotechnology and Phototechnology (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 内面皮膜チューブ	発明者 今井裕一、中谷達行、逢坂大樹、大澤晋、藤井泰宏	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

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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)	

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
---------	---------