

2024年度 新産業創出研究会「研究成果報告書」

「抗菌機能を付与する DLC 成膜の人工血管に於ける生体内耐久性確保と、その評価技術の開発」

[岡山大学・講師] [藤井 泰宏]

1. はじめに

心臓血管外科では血管の再建やバイパス作成に人工血管を使用する。人工血管ファブリックは拡張ポリテトラフルオロエチレン (ePTFE) とダクロン (ポリエチレンテレフタレート) が2大素材であるが、その血液適合性は完全ではない。6mm 以下の小口径の人工血管、静脈での使用では血栓ができやすく、抗血小板薬や抗凝固薬の投与が必要で、そのための出血性合併症が問題となる。また、人工血管感染も大きな問題である。血液適合性向上や抗菌性の向上を求められている。我々は、Diamond-like Carbon (DLC) というプラズマカーボンコーティングを用いて、これらの血液適合性向上や抗菌性付与に関する開発研究を行い、現状の DLC では抗菌性付与が有望ではないかと考えており、抗菌作用のある人工血管開発をすすめている(図1: 開発中の抗菌人工血管イメージ)。最近では、人工血管の主要感染原因菌である黄色ブドウ球菌のポリウレタンに対する抗菌効果を見出し、報告している (J Artif Organs 2024 Jun;27(2):108-116)。

DLC はアルゴンガスやメタンガスなどを用いたプラズマコーティング素材である。本来は金属へのコーティング素材であるが、最近では樹脂素材へのコーティング技術が発達し、医療応用研究が徐々に活発化してきている。我々も多くの関連特許を取得・申請済である。しかし、プラズマコーティングという特殊なコーティング環境が人工血管ファブリックにどのような影響を与えているのか？耐久性に問題が生じないのか？は確認できていない。一方、DLC は高度な耐久性を有するため、コーティングすることでファブリックの劣化を抑制し、耐久性を向上したりするのではないかと考えられている。もし耐久性を向上するならば、大きな人工血管の大きな機能向上となる。

本研究開発により、DLC コーティングの ePTFE やダクロン素材の耐久性に対する影響を確認し、DLC にこれらの樹脂への耐久性向上効果があるのか？劣化を促進する可能性がないのか？検証し、生体内

図1： 開発中の抗菌人工血管イメージ



でのファブリックの耐久性評価方法を開発するとともに、抗菌作用をもつ DLC コーティング人工血管の実用化へつなげる。

DLC の既存技術と比較した研究シーズの新規性・優位性

本研究開発にて使用する DLC コーティングは、従来技術と比べて、

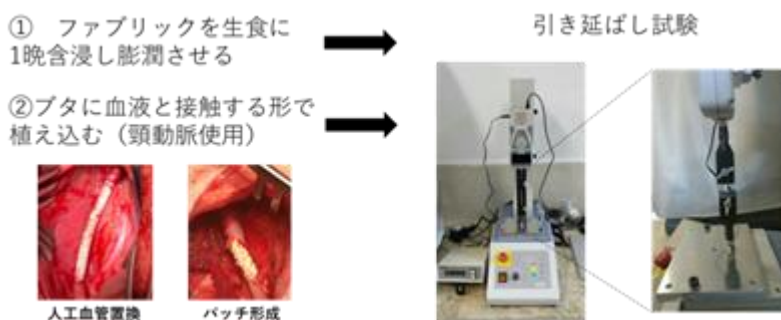
- 極薄 (数 10 ナノメートル) である
- 低コストで新しい性能のコーティング素材を開発可能である
- コーティング自体には半永久の耐久性がある
- DLC 自体は炭素、水素、酸素原子でできており、無毒性、無アレルギー性と言われている

という特徴をもち、コスト、安全性、耐久性、平滑性において下表の如く大きな有意性がある。

	DLC コーティング	従来コーティング
物性	無機	有機
新コーティング開発コスト	安い、 <u>簡単な修飾で大きな変化</u>	高い、全く新しいものを発明
安全性	基本 <u>無毒、無アレルギー</u>	毒性、アレルギーの可能性は高
その他	平滑、高耐久性	平滑性は望めない、低耐久性

2.概要

図2に本申請で行う試験の概要を示す。ファブリックの劣化には水分がファブリックに浸み込んで膨張する「膨潤」が深く関与している。膨潤すると基本的にファブリックの劣化は進むものと思われる。DLCは素材を親水性にも疎水性にもするが、諸説あるが、ePTFEは水接触角 110° ぐらいと疎水性、ダクロンは同 85° ぐらいと 90° よりやや親水性である。DLCはDLCの種類によって、疎水性、親水性が変化するが、我々の基盤となる樹脂内腔用DLCの成膜条件では 100° ぐらいの水接触角であり、DLCをコーティングするとePTFEはやや親水性に、ダクロンはやや疎水性になることになる。この変化が、生体内に埋め込んだ時



に、材料の耐久性にどれほど影響を与えるのか？不明である。実際人工血管は生体内

図2： 本申請で行う耐久性試験（引き伸ばし試験）

に動脈置換術で植込み後10年～15年経過すると壁が破れてしまうことがある。人工血管が自然破裂した症例を見たことがあるが、人工血管素材は高度に劣化して軽度の負荷で容易に断裂する状態になっており、周囲の線維組織がその耐久性を補っているのが現実なのではないかと思われるが、実態は解明されていない。以下の研究で、ファブリックの耐久性の予測方法を開発し、DLCがePTFEとダクロンに与える耐久性への影響を解析する。

（課題1）DLCコーティング前後でファブリックの膨潤に対する耐久性変化の確認

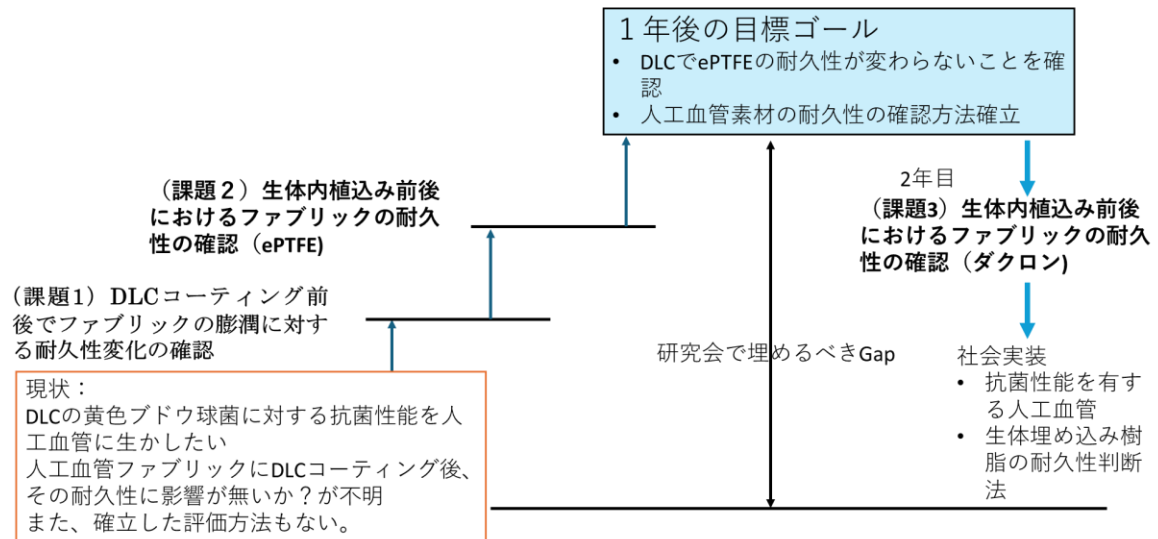
図3に、本研究のロードマップを示す。我々の既存の報告の通り、Chemical Vapor Deposition法でePTFE、ダクロン人工血管にDLCコーティングを施行する。各ファブリックは、DLCコーティング前後で引き伸ばし試験にて耐久性を定量化する。さらに、生食に1晩つけて膨潤させ、膨潤後の耐久性を同様に引き伸ばし試験で破断するときの引張の力を測定し、耐久性を定量化する。膨潤有無、DLCの有無で各ファブリックの種類で（ePTFEとダクロン）以下の様にグループ分けされる。また、膨潤前後でファブリックの重さを測定し、ファブリックがどの程度水分を保持したか？確認する。

- Group 1： ePTFE&膨潤なし&DLC なし
- Group 2： ePTFE&膨潤なし&DLC あり
- Group 3： ePTFE&膨潤有り&DLC なし
- Group 4： ePTFE&膨潤有り&DLC あり
- Group 5： ダクロン&膨潤なし&DLC なし
- Group 6： ダクロン&膨潤なし&DLC あり
- Group 7： ダクロン&膨潤有り &DLC なし

Group 8 : ダクロン&膨潤有り&DLC あり

各群 N は 3 を目標とし、群間に有意差がないか？統計的に解析する。本課題遂行により、DLC がファブリックの生体植込み前の耐久性を向上させるかどうか？ファブリックの膨潤への影響、ファブリックの膨潤時の耐久性を DLC が向上させるかが確認できる。

図 3 : 本研究のロードマップ



(課題2) 生体内植込み前後におけるファブリックの耐久性の確認

人工血管は血管の再建に用いられ、内面は血液に、外面は血管周囲の組織（死亡や線維組織や毛細血管やリンパ管を含んでいる）と接触する。生体に内では徐々にその耐久性は劣化していくものと考えられる。ブタを用いて、ブタ頸動脈を人工血管置換（ePTFE）もしくはパッチ形成（ダクロン）し、臨床状況を再現し、1ヶ月生存させ、ファブリックを摘出し、引き延ばし試験で耐久性が DLC 有無でどのように変化するか確認する。ePTFE とダクロンは以下の様にグループ分けされる。

Group 1 : ePTFE&DLC なし

Group 2 : ePTFE&DLC あり

Group 3 : ダクロン&DLC なし

Group 4 : ダクロン&DLC あり

また、植込み前の比較対象として、課題1の Group 1、Group 2、Group 5、Group 6の結果を使用する。各群 N は 3 を目標とし、群間に有意差がないか？統計的に解析する。本課題遂行により、人工血管ファブリックの植込み後の耐久性変化が確認でき、それが DLC によるどのように変化するのかを確認できる。生食に膨潤した時の結果と相関があるかどうか調査する。

3.研究成果および今後の課題

本年度は、上記計画の ePTFE 素材の部分を実行した。ダクロン人工血管素材に関しては同様の試験を R7 年度に別途資金獲得し、実行する予定である。

介入なし、生食膨潤、動物植込みの各条件での、Control 群(各条件 n=3)と DLC 群(各条件 n=3) の引張試験を行い、計画は完遂された。解析もほぼ終了しており、興味深い結果を得ているが、結果詳細については、論文投稿を検討しており、新規性維持の為ここでは割愛する事をお許し頂きたい。

今後の課題としては、さらにデータを増やして、解析をすすめ、ファブリックの耐久性予測方法を確立したい。

4. おわり

本研究では、生食膨潤、生体内植込み(血液接触あり)の環境が、基材へ与える影響と、DLC が基材に与える影響の Preliminary なデータを取得する事ができた。本研究の結果を基礎として、DLC の抗菌性付与効果の実用化を進めていく。

5. 本研究の今後の計画

今後は、資金を獲得して、ダクロン人工血管で同様の試験を行う。ePTFE についても、各群のサンプル数を有意差がでるまで拡大させたいと考えている。また、In-Vitro 試験での生体内基材劣化予測方法の確立については、生食膨潤による劣化で、生体内植込みの影響を予測するアルゴリズムを構築できる可能性が示唆されているが、生体内劣化の評価ポイントが複数必要であり、少なくとも一つは相当長期経過の Data が欲しいところである。データ集積が必要である。

6. その他

(1) 出願特許(タイトル・出願番号・発明者・特許権者など)

該当なし

(2) 投稿論文(タイトル・学会名等)

投稿論文準備中

(3) 本研究会の参加企業・団体名

ストローブ株式会社