

DLCの医療応用の現状と将来展望

Present trends and future prospects for medical applications of diamond-like carbon

中谷 達行

Tatsuyuki Nakatani

岡山理科大学フロンティア理工学研究所

Institute of Frontier Science and Technology, Okayama University of Science

1. はじめに

放電プラズマプロセスにより成膜されるDLC (Diamond-Like Carbon) 膜は基本的にアレルギーが起こらないとされる。しかも、冠状動脈ステント等で臨床実績があるばかりか、プラズマ表面改質により容易にDLC膜の表面に親水性や疎水性を付与できると共に、表面電位等をコントロールでき、その性質を変化させて、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ため、次世代の医療機器用コーティング材料として有用である。

しかしながら、DLCコーティングの医療応用は、長年に渡り国内外で広く研究開発されてきたにも拘わらず、最終製品として上市された事例が極めて少ない。DLCの医用適用の拡大に進展が見られなかった一つの要因として、医療デバイスの素材の大半は樹脂製チューブであるが、従来のプラズマ成膜法ではコーティングが不可能であったことが挙げられる。そのため、チューブ内腔処理に適したプラズマの開発が喫緊の課題となっている。

これら医療応用に向けた課題解決のために、新たに交流高電圧バーストプラズマCVD (Chemical Vapor Deposition) 法を用いた管腔状素材へのa-C:H (Hydrogenated Amorphous Carbon) 膜の成膜法を提案し、開発を試みている。この成膜技術は、人工血管(図1)、カテーテル、人工心肺回路、透析回路等への応用の可能性が高く、医療への適用拡大が期待される。本稿では、生体適合性と耐久性の両特性を併せ持つ細管内面用DLCコーティングの医療分野への応用について、人工血管への適用を例にとり、医学・工学融合領域における最前線の実用化技術について概説する。

2. チューブ内腔面へのDLC成膜法

図2に交流高電圧バーストプラズマCVDを用いた小径長尺シリコンチューブ内のメタン放電プラズマ(内径 ϕ 3 mm, 全長1000 mm)の様子を示す。プラ



図1. ePTFE製の人工血管

ズマの生成はガイスラー管における管内のグロー放電と同じ原理で、交流高電圧を電極に給電することで、チューブ内外の圧力差を利用し電極側からチューブ末端に向けメタンプラズマが生成される。また、異なる材質のPTFE (polytetrafluoroethylene) 製のexpanded-PTFE製人工血管についても放電が確認された。加えて、アスペクト比750(内径 ϕ 2 mm, 全長1500 mm)のチューブ内でも放電が確認され、カテーテル等の長尺内腔面へのDLC成膜も可能であることがわかっている。

3. DLC膜の物性評価

図3に成膜時間の異なる条件で作成したPTFEチューブ内腔面(内径4 mm)のDLC膜のラマンスペクトルを示す。(a)は未処理、(b)は成膜時間が5分、(c)は成膜時間が20分、(d)は成膜時間が40分のPTFEチューブ内腔面のラマンスペクトルである。成膜時間が短い場合は、膜が薄いため、(b)のラマンスペクトルからわかるようにPTFEがもつピークが現れている。膜厚の増加とともにPTFEが本来もつラマンスペクトルのピーク強度が徐々に低下していくのがわかる。DLC膜は一般的に、 1550 cm^{-1} 付近を中心とするブロードなピーク(Gピーク)と 1350 cm^{-1} 付近のシヨルダーバンド(Dピーク)を有する非対称なラマンスペクトルが観察されるため、本装置で成膜された薄膜は、DLC膜であると示唆される。

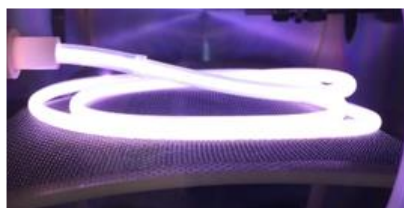


図2. チューブ内の放電プラズマ

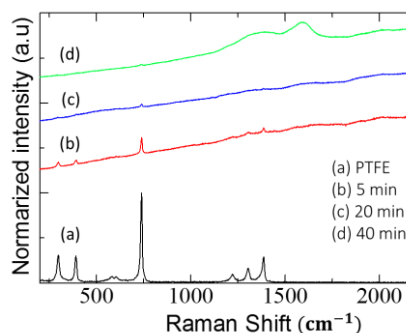


図3. チューブ内腔面DLCのラマンスペクトル

4. 生体内評価 (in vivo)

ヤギの左側頸部に内径4 mmの人工血管を埋め込み8週間飼育した後、動静脈と一塊に摘出して切片を作成して、病理組織学的な開存性とマクロファージ等の免疫細胞の吸着量を評価することで生体親和性を比較検討した。その結果、透析用シャントとして使用すると、静脈側の人工血管開存率が従来のePTFE人工血管に比べて有意に優れていた(図4)。従来のePTFE人工血管では静脈側の閉塞は臨床応用でも認められており、今回の動物実験でも同様の結果となった。したがって、DLCは動物実験で優位な開存率向上が認められることから、臨床応用への期待が持たれる。また、開存率の低下はマクロファージ等の免疫系細胞の吸着が原因といわれているため、DLCの効果を検証した。図5にHE (Hematoxylin-Eosin) 染色した人工血管断面を示す。図中の矢印が付着した免疫系細胞である。未処理の人工血管の内壁面に多数の免疫系細胞が吸着しているが、DLCの方は吸着量が少ない。人工血管内腔面1 mmあたりの平均付着細胞数を評価した結果、DLCの吸着量は未処理に比べ約10分の1に激減しており、小口径の人工血管において生体親和性の向上が確認された。

5. DLC表面の荷電制御による高機能化

細胞は一般的に負に帯電していることで知られているが、その表面のゼータ電位は各細胞によって異なる。したがって、DLCの表面電位を吸着抑制させたい細胞の表面電位に合わせれば、選択的な細胞の吸着抑制が可能になると考えた。低温プラズマ表面改質法を用いてDLC表面にアニオン性基、カチオン性基の官能基を同時に形成することにより(図6)、親水性・疎水性が混在するアミノ酸構造を模した両性イオン構造のバイオミメティックDLCの作製が可能となる。図7は異なる表面電位を持つDLCのin vitroによる血小板粘着特性および血液凝固特性の評価結果を示す。DLC表面のゼータ電位がプラスの場合に

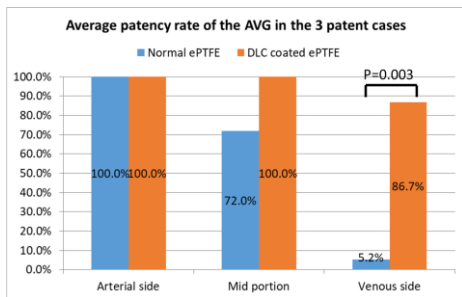


図4. DLC-ePTFE透析シャントの効果(ヤギ)

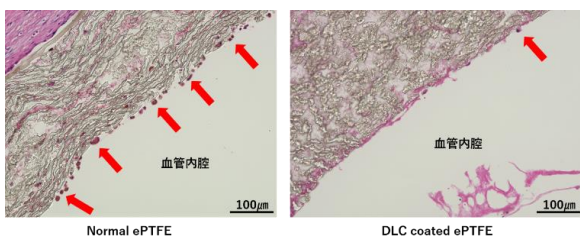


図5. HE染色した人工血管断面

は、特に血液凝固系においてTAT (Thrombin Antithrombin III complex) 生成が極めて少なくなり良好な結果が得られている。つまり、親水性・疎水性が混在した両性イオン構造の中でも最適な組成比率があり、ゼータ電位が高い場合に優れた血液適合性を示すことを見いだした。開発した交流高電圧バーストプラズマCVD法を細管内腔用の低温プラズマ表面改質法として用いれば、医用チューブ内腔面へのバイオミメックスDLCの創成も充分に可能となる。

6. DLCの医療応用拡大に向けた取り組み

日本医用DLC研究会は2019年8月に創設された。目的は、DLCコーティングの基礎医学・臨床医学への応用を目的とした研究を行っている研究者間の情報交換の機会を提供し、DLCの医療応用研究の発展に寄与する事である。DLCの医療応用はこれまで工学領域の研究者が主体で研究されてきたが、医学との連携が充分であったとは云えない。また、医療応用を目的とした医師主導の研究はまだ黎明期の段階であり、医療応用についての知見を交換する場なども、ほとんどなかった。そこで、新たに設立された日本医用DLC研究会は医用DLCに関連する諸問題を研究するとともに、基礎医学・臨床医学への応用を目指す研究者の情報交換の場を作ることによって、DLCの医療応用に関する理解を深め、研究の発展に寄与していくことを目指している。

7. おわりに

交流高電圧バーストプラズマCVD法は、従来法と異なり、管状物内面へのコーティングを可能とした。これらの技術と日本医用DLC研究会の活動によって、近い将来には人工血管、カテーテル、人工心肺回路、透析回路等、DLCの医療への応用促進が期待される。

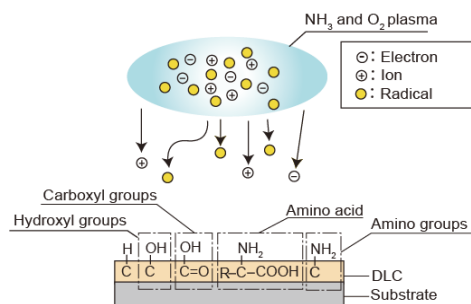


図6. 低温プラズマによる荷電制御法

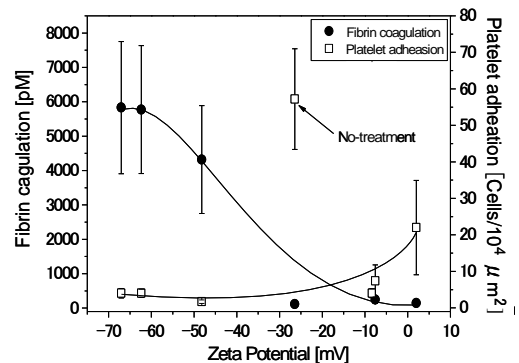


図7. 血液凝固系及び血小板粘着系の依存性