ダイヤモンドライクカーボン薄膜を利用した医療機器の開発

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2017-10-04
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 寺田, 一志
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/19731

金沢大学十全医学会雑誌　第118巻　第3号　92－93（2009）

【研究紹介】

ダイヤモンドライクカーボン薄膜を利用した医療機器の開発

Diamond-like carbon films for the development of new medical devices

東邦大学佐倉病院　放射線科／東邦大学医学部　放射線医学講座
寺　田　一　志

1．はじめに

平成19年5月より東邦大学佐倉病院放射線科に赴任し，私自身は核医学，神経放射線学を専門として正確な画像診断を目指し，2年半が経過した．平成20年4月より血管内治療（IVR），放射線診断学専門の長谷部准教授を迎え，平成21年4月より同じくIVRが専門である森田講師，さらに5名もの大学院生（内1名は金沢大学出身）を迎え入れることができ，ますます充実した医療，研究を目指し，医局員全員で日々努力している．研究については主に長谷部准教授のもとで，慶應義塾大学理工学部，東京大学医学部（輸血部，脳外科），横浜市立大学医学部（輸血部）などとの医工連携を行いながら，平成19年度より「独立行政法人　新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）」のバックアップをうけ，治療で使用する血液接触性医療器具の長期的な抗血栓性，生体適合性の向上を目指した研究を行っている．また，国内の先端研究施設である独立行政法人　産業総合研究所，物質・材料研究機構，海外では韓国科学技術研究院（KIST），米国Harvard大学との国際共同研究を積極的におこなっている．今回はこの長谷部準教授を中心とするIVRグループの研究を紹介する．

近年，高齢化および食生活の急激な変化により，我が国では動脈硬化に起因する脳血管障害や心筋梗塞などが急増している．動脈硬化に起因する血管病変に対し，食事療法や投薬などで回復が促される場合もあるが，狭窄しきってしまった血管や，逆に狭窄後，血管内圧が上昇し拡張しすぎてしまった血管については自然治癒による回復の見込みはきわめて低い．これらの血管病変は，これまで主にバイパス手術など外科的な手法により解決が図られてきた．しかし外科手術は，高齢者や複数の病気を抱え体力の落ちた患者への肉体的負担が大きく，必ずしもすべての症例で最適な治療とは言えなかった．そこで治療に伴う肉体的な負担が極めて少ない「血管内治療」が近年，効果的な治療法として広く世に広まっている．血管内治療においてキーアプリケーションとなるのが「ステント」である．ステントは耐食性の高い金属製の網状の筒であり，素材となる金属は主にステンレス（殆どはSUS316L），Ni-Ti合金（ナイチノール）である．ステントは長期留置を目的とした器具であるため，優れた生体適合性，そして絶え間ない拍動という物理的負荷に耐えうる機械特性が求められる．しかし，血管内治療の確立から半世紀を迎えた現在に於いても，両特性を充分に満たすステントは開発されておらず，留置後10～30％の患者に，ステントの不適合性に起因する血管の再狭窄が発生しており[1]，性能の改善は全世界的要求である．さらに，日本特有の問題として，現在広く臨床使用されている医療機器の多くは外国で開発された製品であり，形状的に日本人に適合するものではなく，今後日本発の，日本人の体に適合する新しい医療器具の開発は急務であると考えられる．

2．ステント開発へのアプローチ

血管内治療の普及に伴い，解決すべき問題も数多くあり，そのうちの1つが治療で使用される留置器具の生体適合性である．ステントにおいては，生体との非適合性によりステント内部で発生する再狭窄が大きな問題となっている．この原因として，1）ステントの基材として使用されるSUS，Ni-Tiにより引き起こされる炎症，アレルギー反応，2）留置によって傷ついた血管内壁の肥厚および急性血栓症，3）血栓付着を契機に誘発される血管平滑筋細胞の増殖・遊走に伴う新生内膜の形成，などが挙げられる．

初期金属ステントの問題点を克服するために，表面改質技術が盛んに研究されたが，そんな中でも一足早く世に広まったのが薬剤溶出性ステント（Drug Eluting Stent: DES）である．DESは既存の金属製ステントの抱える問題を解決するために，細胞増殖抑制あるいは免疫抑制効果のある薬剤含有ポリマーでステント表面をコーティングしたものである．DESの登場より，それまで再狭窄率が20－30％であった金属製ステントに比べ，DESでは10％程度に抑制された[2]．

しかし，ごく最近になりDESが引き起こす新たな問題が明るみに出ている．DESの持つ薬効は過度に細胞増殖抑制効果が強く，正常な範囲の細胞再生すら阻害することとなり，最終的に血管内皮細胞による内皮化を遅らせる症例が多数報告されている[3]．内皮化不全に伴い，薬効が徐放しつくされた後の遠隔期（1～数年後）の再狭窄率が，既存の金属製ステントよりも有意に増加することも確認され[4]，大きな波紋を呼んでいる．DESの問題点を解決するためにも，まずステント素材そのものが極めて優れた抗血栓性バイオマテリアルであり，かつ薬剤を併用することが理想的と考えられている．

3．DLCコーティングステントの開発

Diamond-like carbon（DLC）は，ダイヤモンドを構成するsp3結合とグラファイトを構成するsp2結合を併せ持つ非晶質炭素系素材である．非晶質でありながら，構造中にダイヤモンド結晶を構成するsp^3結合を含むため，硬質で摺動性に優れた被覆材料として，主に工業分野で応用されてきた．医療分野での研究成果が報告され始めたのは90年代初頭からである．DLCは良好な血液適合性，および前述の機械的特性，低温での生成が可能なことから，現在では血管内治療器具だけでなく整形分野での人工骨頭や歯科分野でのインプラントなど様々な分野での応用が進められている．

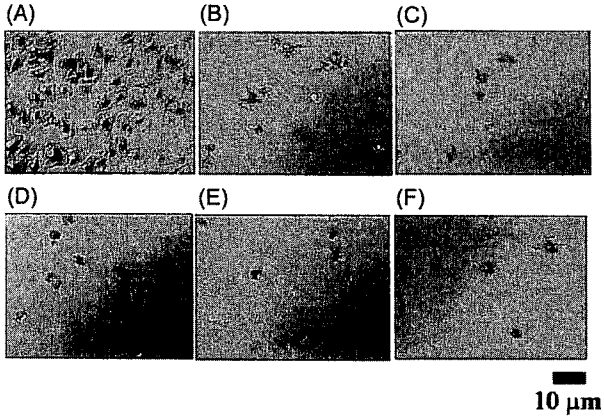

図1. フッ素添加による血小板付着量の変化
(A) ポリカーボネート, (B) DLC, (C) F-20, (D) F-40, (E) F-60, (F) F-80

ステントへの応用に関しては，DLCコーティングによる金属イオン溶出の抑制や，抗血栓性，新生内膜肥大の抑制効果などがポリマー製の流路を使用した*in vitro*実験[5]や動物実験[6]などにより明らかにされている．これらの結果に基づき欧州を中心としてDLC系コーティングステントがいくつか発売され，臨床治験の結果も報告されているが，その傾向は未だ明確になっていない．DLCコーティングステントに関しては様々な論議がなされており，*in vitro*, *in vivo*そして臨床治験において，さらなる研究・解析が必要とされている．また，近年ではDLC系のコーティング材料開発は，膜内への他元素ドーピングによる高機能化が大きなトレンドとなっており，様々な他元素ドーピングDLCに関して*in vitro*における生体適合性の検証が行われており，世界的に研究開発競争が加熱している．

我々は近年既存のDLCの更なる生体適合性向上を目指し，フッ素を膜中にドーピングしたF-DLCの開発・実用化を行っている．フッ素は表面の疎水性を向上させる元素としてよく知られている．また他元素添加は膜内部応力低下，膜の軟性化に寄与するため，基板への追従性向上につながると考えられる．フッ素添加が生体適合性に与える影響を詳細に検証するため，表面のフッ素含有量が異なる基板を準備し，それぞれに対して，血栓形成に重要な役割を担う血小板や血漿蛋白成分の付着量を調べた[7,8]．

血液との適合性評価として，ヒト濃厚血小板溶液 (platelet rich plasma : PRP) への浸漬試験では，フッ素添加量が増加するに伴い血小板の付着量も有意に減少することが確認された(図1)．また，フッ素添加量増加に伴い蛋白質吸着量が減少した．さらにF-DLC上では単位面積当たりのフィブリノーゲン/アルブミン吸着比が減少していることが判明した[8]．その他，F-DLC膜内のフッ素の局在と血栓形成の関係性[9]，粗さの異なる基板表面に対するDLC・F-DLCコーティング表面と血栓形成の関係[10]など抗血栓性のメカニズムに関しても研究を進めている．また，ミニブタを使用した動物実験系を確立し，コントロールステント留置群及びF-DLCコーティングステント留置群を比較する非劣性前臨床試験も開始している．

4．今後の展望

DESが「薬剤」とそれに伴う「薬効」という明確な因果関係に基づく手法により広く世界的に認知されたのに対し，DLCやセラミクス，そしてその他高分子材料により被覆されたステントは，抗血栓性，新生内膜過形成抑制がどのようなメカニズムで発現されているのかは未だ明確ではない．現状では，生体適合性材料開発における評価指標は，細胞の付着量やタンパク質の付着量，また細胞形状の変化といったものに終始しており，付着や活性化をもたらす本質までは解明されていない．今後，短期的な生体適合性だけでなく，数年，数十年先を見据えた長期生体適合性材料の開発にあたり，生体と材料における反応のメカニズムに基づいた開発システム，つまり，表面の組成や周囲の環境に起因するパラメータのみで生体の起こす反応の予測までも可能とするような，真の意味での生体材料開発の理論を構築することが重要となる．

血管内治療を要する病気の増加は今後も増加の一途をたどると考えられ，一刻も早く確実な留置器具を開発することが望まれる．これに対し，産業，医療，科学の各分野が一体となって取り組むことが必要であると考える．

文　　献

1） A. Salahas, A. Vrahatis, et al. ; Angiology, 58, 203 (2007)
2） C. Roiron, et al. ; Heart, 92, 641 (2006)
3） J. Kotani, M. Awata, et al.; J Am Coll Cardiol., 47, 2108(2006)
4） E. Camenzind, ; ESC Congress News (2006)
5） K, Gutensohn, C. Beythien, et al.; Thromb Res., 99, 577(2000)
6） I. De Scheerder, M. Szilard, et al.; J Invas Cardiol, 12, 389 (2000)
7） T. Saito, T. Hasebe, et al; Diam Relat Mater, 14, 1116 (2005)
8） T. Hasebe, S. Yohena, et al.; J Biomed Mater Res Part A, 83A, 1192 (2007)
9） T. Hasebe, S. Nagashima, et al.; Thin Solid Films, 516, 299 (2007)
10) T. Hasebe, T. Ishimaru, et al.; Diam Relat Mater, 16, 1343 (2007)