

論文要旨

血管内治療デバイスへの応用に向けたフッ素添加ダイヤモンドライクカーボン膜の評価

堀川あゆみ

冠動脈疾患の治療に用いられる冠動脈用ステントにはステント留置部位に血栓が形成されてしまう血栓症や新生内膜の過形成による再狭窄の問題がある。これらの問題を解決するべくステント表面に薬剤をコーティングした Drug-eluting stent (DES) が登場したが、1 年以上経ってから起こる遅発性血栓症などの問題が新たに起こった。そこで、血栓の形成と炎症を抑える理想的な冠動脈ステントの開発に向け、抗血栓性を持つと言われている fluorinated diamond-like carbon (F-DLC) -coating に着目した。

F-DLC 膜は Diamond like carbon (DLC) にフッ素を添加した膜である。DLC は炭素のダイヤモンド構造である sp^3 結合とグラファイト構造である sp^2 結合を有するアモルファスカーボン膜であり、耐摩耗性、高硬度、化学的不活性などの優れた特性を有している。F-DLC 膜は血小板接着を抑制し、抗血栓性を発揮することがわかっており、医療機器への応用が期待できる。

血管内に留置するバイオマテリアルとして要求される性能には抗血栓性、抗炎症性、細胞増殖性などがある。本研究では、血小板・白血球・血管内皮細胞を用いてこれらの性能を評価した。

1. F-DLC 膜

基質として医療機器に広く用いられる Stainless steel 316L (SUS316L) を使い、高周波プラズマ化学気相成長法 (radio frequency plasma enhanced chemical vapor deposition: RF-PECVD) を用いてフッ素が組み込まれた F-DLC 膜を蒸着した。中間層として a-SiC:H/a-C:H:Si 膜を蒸着させることで膜の剥離やクラックを防止した。

蒸着した F-DLC 膜を X 線電子分光法 (X-ray photoelectron spectroscopy: XPS) とラマン分光法を用いて分析した。膜表面はフッ素を多く含有し、DLC と同じように sp^2 結合と sp^3 結合が混合したアモルファスになっていると考えられた。

2. 血小板を用いた抗血栓性の評価

F-DLC コーティングをした SUS disc と F-DLC コーティングをしていない SUS disc に血小板を接触させた。F-DLC 膜では血小板の接着数が減少し、血小板表面抗原である CD62P の発現を抑制した。

CD62P は活性化した血小板に発現し、血栓形成を促進する。CD62P の発現量が減少し、血小板の活性化を抑制したと考えられる。血小板の接着数も減少し、血栓形成を抑制できる可能性が示唆された。また、CD62P は白血球の PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1) に結合して炎症反応のトリガーとな

る白血球を活性化させる。CD62P の発現を抑制することで白血球の活性化を抑え炎症反応を抑制する。

3. 白血球を用いた抗炎症性の評価

F-DLC 膜と SUS を白血球と接触させると、F-DLC 膜では白血球の接着数を減少させた。白血球の接着は炎症反応の始まりであり、接着を抑制することで炎症反応も抑えられる可能性がある。炎症反応を抑制することで、新生内膜の過形成を抑え、再狭窄を防ぐことが期待される。

F-DLC 膜と SUS に接触させた白血球浮遊液の上清中のサイトカインを測定すると、炎症性サイトカインであり同時に血管新生にも強く関与している IL-8 の産生量が F-DLC 膜では多い傾向が見られた。

4. HUVEC を用いた細胞増殖性の評価

F-DLC 膜と SUS 上で HUVEC の培養を行った。F-DLC コーティングをすると、細胞の接着を抑制したが、接着した細胞は4週間増殖し続けることが確認できた。デバイスを血管内に留置する場合、デバイスが細胞に被覆されることで血液に晒されなくなり血栓形成や炎症反応などの異物反応が終息する。F-DLC 膜上に細胞が接着し、増殖することは留置したステントが内膜で被覆され血管と一体化できることを示しており、異物反応が終息していくことが予想される。

F-DLC 膜では HUVEC からの抗炎症性サイトカイン IL-10 の産生が増加する傾向があった。

以上より、F-DLC 膜は抗血栓性、抗炎症性を持ち、F-DLC 膜上で細胞が接着・増殖できることが確認できた。冠動脈ステントだけでなく、血管内に使用するデバイスにコーティングすることで高い生体適合性を有するデバイスの開発が期待できる。