

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K14967

研究課題名（和文）プラズマ医療の安全性確立へ向けたプラズマ誘起界面反応のメカニズム解明

研究課題名（英文）Understanding of Plasma-induced Chemical Reactions at Gas-liquid Interface for the Safety of Plasma Medicine

研究代表者

立花 孝介（Tachibana, Kosuke）

大分大学・理工学部・助教

研究者番号：10827314

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：塩化・臭化・ヨウ化ナトリウム水溶液への大気圧プラズマ照射実験、速度論的モデルを用いた拡散反応シミュレーション、分子論的モデルを用いた分子動力学計算により、プラズマ由来の短寿命活性種と液中イオンが反応できるのは気液界面の最上層近傍のみであることが示唆された。また、ミクロな視点（分子・原子レベルの視点）を通して得られる気液界面の特性（自由エネルギー分布、イオン濃度分布、電荷密度分布など）は従来のモデルでは考慮されてこなかったが、プラズマ誘起化学反応において重要な役割を果たす可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果はプラズマ医療のメカニズム解明および安全性確立に大きく寄与するものだと考えられる。プラズマ医療とは物質の第4の状態であるプラズマを用いた新しい医療手法であり、病原菌の殺菌、がん細胞の死滅誘導、外傷の治療促進などが実現可能である。しかし、そのメカニズムへの理解が十分ではないため、安全性に懸念が持たれている。本研究の成果は、プラズマ医療のメカニズムに対して新たな知見をもたらすものであり、ひいてはプラズマ医療の安全性向上および実用化に大きく貢献するものだと考えている。

研究成果の概要（英文）：We irradiated atmospheric pressure plasmas to sodium chloride, bromide, and iodide solutions, performed diffusion reaction simulations based on a kinetic model, and carried out molecular dynamics simulations to investigate gas-liquid interfaces from a microscopic viewpoint. These experiments and simulations indicated a possibility that short-lived active species generated by plasma were able to react with ions only around the topmost layer of the water surface. In addition, although characteristics of the gas-liquid interface, such as free energy profiles, distributions of ion concentrations, and charge density distributions, were not considered in conventional kinetic models, these characteristics would be probably important to better understand the plasma-induced chemical reactions at the gas-liquid interface.

研究分野：プラズマ工学

キーワード：プラズマ - 液体相互作用 気液界面プラズマ 数値シミュレーション 速度論的モデル 分子動力学シミュレーション 自由エネルギープロファイル ハロゲン化物イオン

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

近年、プラズマを用いた医療応用に関する研究が盛んに行われている。プラズマとは一部、あるいは、全ての分子が電離した状態のことであり、プラズマ中の高エネルギー電子や反応性の高い化学物質(活性種)によって様々な反応を誘起できる。たとえば、プラズマを細胞や生体組織へ照射することにより、病原菌の殺菌、がん細胞の死滅誘導、血液凝固・創傷治療の促進が可能である。プラズマ医療は新たな医療手段として大きな期待と注目を集めているが、そのメカニズムについては現在も未解明な部分が多い。

プラズマ医療はそのメカニズムへの理解が十分でないため、安全性に懸念が持たれている。図1に細胞を含む水溶液に大気圧プラズマを照射した際の様子を示す。このとき、プラズマ中で生成された活性種と細胞がどのように相互作用するのか、また、どの活性種がどの程度、気液界面と液相を通過して細胞まで届いたのか等、未解明な点が多い。そのため、細胞への長期的ストレスに起因する問題発生の可能性等の理由により、プラズマ医療の安全性に懸念が生じている。医療応用における安全性への懸念は致命的であるため、プラズマ医療におけるメカニズムの解明が強く望まれている。

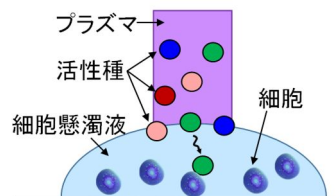


図1 細胞を含む水溶液へプラズマを照射した際の様子

2. 研究の目的

本研究の目的は、「短寿命活性種によるプラズマ誘起界面反応のメカニズム解明」である。短寿命活性種は活性種の中でも反応性が高いため、プラズマ医療において重要な役割を果たすとされる。プラズマ医療のメカニズムを明らかにするには、処理対象である液中の細胞・生体組織に短寿命活性種がどの程度届くのか、短寿命活性種が気液界面でどのようにふるまうかを解明することが重要である。

上記の目的を達成するため、本研究では実験と数値計算の両方を用いた。実験ではハロゲン化物イオン(塩化物(Cl^-)・臭化物(Br^-)・ヨウ化物(I^-)イオン))を含む水溶液を処理対象として、活性種供給時に生成されるハロゲン(塩素・臭素・ヨウ素)を測定した。 Cl^- , Br^- , I^- を使用したのは、これらがOHラジカルに対して似た反応速度定数を有する一方^[1], 気液界面での濃度分布が異なるためである^[2]。数値計算では気液界面特有の性質を考慮可能な速度論的モデルを構築し、気液界面におけるOHラジカルの浸透深さを調査した。さらに、分子動力学(Molecular dynamics, MD)計算を用いて気液界面特有の性質をミクロな観点から調査・検討した。

3. 研究の方法

(1) 実験方法

図2に本研究で用いた針-水面上プラズマリアクタを示す。本リアクタはアクリル製で、定格処理量は20 mLであった。高電圧側電極(M4 剣先ネジ, SUS304)を水面から約1.5 mmの位置に配置し、接地側電極(白金めっきチタン電極, 直径5 mm)の一部を処理液中に浸した。バラスト抵抗(250 k Ω)を介して直流高電圧を印加することにより、高電圧側電極と処理液間に大気圧プラズマを生成した。接地側電極は電流測定用抵抗(1 k Ω)を介して接地(GND)に接続した。本実験ではすべての実験においてプラズマ電流を2 mAとした。また、プラズマ誘起化学反応を単純化するため、リアクタにアルゴンガスをパージ(流量: 200 mL/min)した。処理液には塩化・臭化・ヨウ化ナトリウム(NaCl , NaBr , NaI)水溶液を用いた。

図3に真空紫外光(Vacuum UV, VUV)を用いたリアクタを示す。より単純な化学反応系にて短寿命活性種の気液界面でのふるまいを観測するため、プラズマではなくVUVを用いたリア

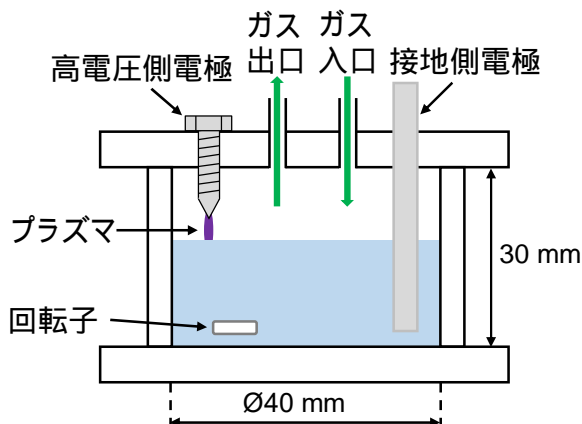


図2 針-水面上プラズマリアクタ

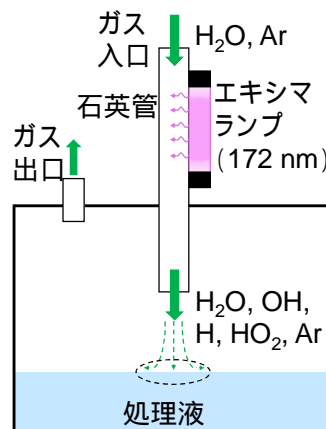


図3 真空紫外光を用いたリアクタ

クタを新たに開発した。VUV を透過可能な石英管にアルゴンと水蒸気の混合ガスを流し、そこに VUV を照射することで水分子から OH ラジカルを生成した。石英管から出たガスを処理液へ吹き付けることにより、OH ラジカルを処理液へ輸送した。VUV 光源にはエキシマ光照射器（ウシオ電機、Min-Excimer）（波長：172 nm）を使用した。

プラズマ照射後、あるいは、VUV によるラジカル供給後の塩素、臭素、ヨウ素測定には多項目吸光度計（ハンナインスツルメンツ、HI96101）を用いた。プラズマ照射前後の水温を放射温度計（62 Max+, Fluke）により計測したが、水温変化は数 以内であった。処理中はマグネティックスターラーで回転子を回転させ、処理液を攪拌した。高電圧側電極の電圧測定には高電圧プローブ（HV-P30, Iwatsu）を使用し、プラズマ電流は電流測定用抵抗にかかる電圧を抵抗値で除することにより求めた。電圧・電流波形の計測にはデジタルオシロスコープ（DPO3034, Tektronix）を用いた。

(2) 数値計算で使ったモデル

気液界面特有の性質を考慮可能な速度論的モデルは、汎用シミュレーションソフトウェア COMSOL Multiphysics® を用いて構築した。次式に示す拡散反応方程式を用いた一次元シミュレーションを行うことにより、OH ラジカルの界面濃度分布や液中への浸透深さについて調査した。

$$\partial \rho / \partial t + \partial j / \partial t = S$$

(ρ : 数密度, j : フラックス, S : 生成消滅項, t : 時間)

ただし、OH のフラックス計算においては、濃度勾配に由来するフラックス (Fick の法則に従う粒子移動) だけでなく自由エネルギー勾配に由来する粒子移動も考慮できるようにした。自由エネルギー勾配由来の粒子移動も計算することにより、OH ラジカルの界面活性を考慮できる。本計算では計算領域の端から OH ラジカルが一定のフラックスで流入し、拡散と反応によって気液界面での OH 分布がどのようになるかを計算した。また、文献にて報告されている OH ラジカルの界面活性^[3]が OH の浸透深さへ与える影響についても本モデルを用いて調査した。

気液界面に関する分子論的モデルの構築・MD 計算の実行には MD 計算パッケージである Amber (Amber 2019) を使用した^[4]。図 4 に構築したモデルを示す。本モデルは水スラブ (水分子の集合体) と気相 (真空中で模擬) で構成されており、両者を隣接させることで気液界面を再現した。水スラブのサイズは $36 \text{ \AA} \times 36 \text{ \AA} \times \text{約} 38 \text{ \AA}$ であり、1600 個の水分子で構成された。水分子のサイズ・個数は、水スラブ中の水の密度が約 1 g/cm^3 になるよう調整した。モデル全体のサイズは $36 \text{ \AA} \times 36 \text{ \AA} \times 150 \text{ \AA}$ であり、モデルの全外周には周期境界条件を課した。MD 計算はエネルギー最小化、加熱 (0 K から 298 K へ昇温)、平衡化 (温度: 298 K)、Production Run (温度: 298 K, 時間: 50 ns) の順番で実行した。本 Production Run の計算結果を解析することにより、気液界面における化学種の濃度分布や電荷密度分布を算出した。

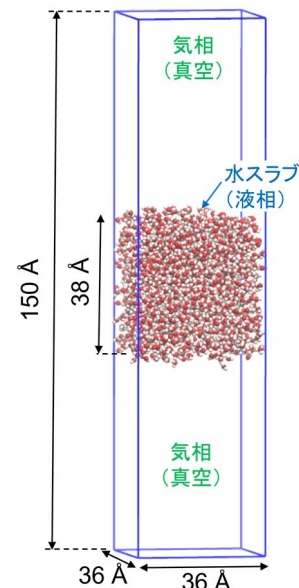


図 4 分子動力学計算で使ったモデル

4. 研究成果

(1) 実験結果

図 5 にプラズマ照射時間に対するハロゲン濃度の変化を示す。NaCl, NaBr, NaI 水溶液の初期濃度はいずれも 2.1 mol/L とし、プラズマ電流をすべて 2 mA に設定した。このときのプラズマ維持電圧は約 300 V であった。図 5 からわかるように、プラズマを 600 秒間照射しても塩素

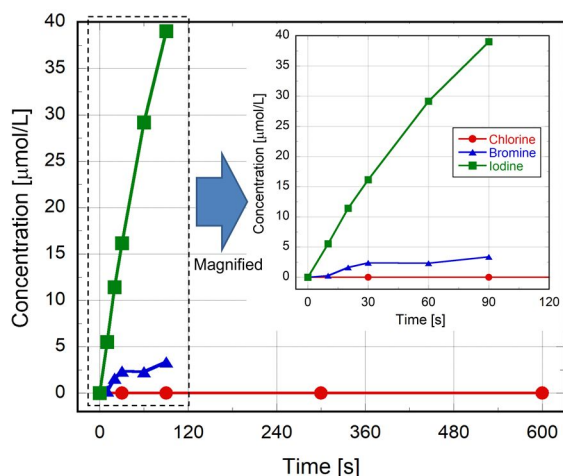


図 5 プラズマ照射時間に対するハロゲン濃度の変化

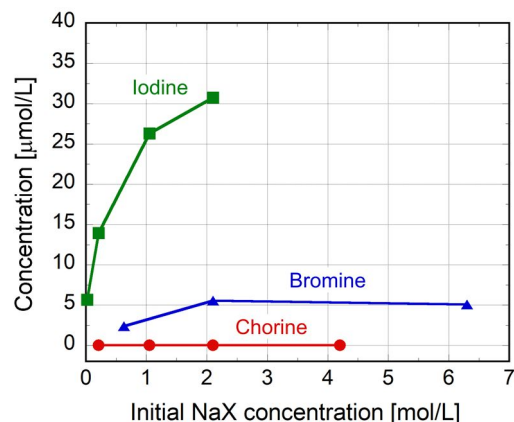


図 6 NaX 初期濃度に対するハロゲン濃度の変化 (NaX (X=Cl, Br, I): 塩化・臭化・ヨウ化ナトリウム)

が全く検出されなかった一方、臭素・ヨウ素は 20 秒のプラズマ照射で検出された。また、ヨウ素濃度はプラズマ照射時間の増加とともに大きくなったが、臭素濃度はプラズマ照射時間を増やしてもほぼ変化しない時間帯（0 秒から 10 秒、30 秒から 60 秒）が観測された。

図 5 のようなハロゲン生成特性は Cl^- , Br^- , I^- の界面濃度分布 (I^- , Br^- , Cl^- の順番でより多くのハロゲン化物イオンが気液界面の最上層に存在^[21]) を反映していると考えられる。 Cl^- , Br^- , I^- は OH ラジカルに対して似た反応速度定数を有するが^[11], プラズマ照射により生成されるハロゲンの量は各イオンによって大きく異なる。そのため、プラズマ由来の短寿命活性種は液中(バルク)ではなく気液界面の最上層近傍にてハロゲン化物イオンと反応していると考えられる。

図 6 に NaCl, NaBr, NaI 水溶液の初期濃度を变化させたときのハロゲン濃度変化を示す。本実験ではプラズマ照射時間を 60 秒、プラズマ電流を 2 mA に固定した。図 6 からわかるように、NaCl 水溶液の場合は初期濃度を 0.21 mol/L から 4.2 mol/L に変化させても、塩素はほとんど検出されなかった。NaBr 水溶液の場合、初期濃度を 0.63 mol/L から 6.3 mol/L まで変化させたところ、2.1 mol/L 付近で臭素濃度がほぼ飽和することが判明した。一方、NaI 水溶液の初期濃度を 0.021 mol/L から 2.1 mol/L に変化させても、生成されるヨウ素濃度は飽和しなかった。また、初期濃度が 0.021 mol/L と他の実験条件と比較して非常に小さい場合でも、臭素と同程度のヨウ素が生成された。

図 6 のようなハロゲン生成特性も Cl^- , Br^- , I^- の界面濃度分布をもとに説明できると考えている。臭素濃度は Br^- 濃度が 2.1 mol/L 以上で飽和したが、 I^- の場合は 2.1 mol/L であってもヨウ素濃度が飽和する様子は観測されなかった。そのため、臭素濃度の飽和は「 Br^- と反応する活性種(主に OH ラジカルを想定)が全て捕捉されたから」ではないと想定される。2.1 mol/L 付近でヨウ素濃度が飽和しなかった一方、臭素濃度がほぼ飽和した要因として、 Br^- のバルク濃度を大きくしても界面濃度があまり変わらなかったのだと予想している。図 6 の実験結果も、プラズマ由来の短寿命活性種とハロゲン化物イオンとの反応が、液中(バルク)ではなく気液界面の最上層近傍で進むことを示唆していると考えている。

VUV を用いたリアクタにて、OH ラジカルを含むガスを NaI 水溶液に吹き付けた。その結果、ガスを吹き付けてから数分後に処理液が黄色くなること(ヨウ素の生成)を確認した。本結果から、本リアクタが想定通りに動作したことを確認した。

(2) 数値計算の結果

図 7, 図 8 に気液界面における OH 密度分布(液相へ流入する OH フラックスがそれぞれ 10^{18} $1/\text{m}^2/\text{s}$, 10^{21} $1/\text{m}^2/\text{s}$ のとき)を示す。それぞれの OH フラックスにおいて、自由エネルギー変化の考慮が OH ラジカルの密度分布に及ぼす影響を調査した。また、各条件での計算結果を比較するため、気液界面における OH ラジカル濃度で濃度分布を規格化した。図 7, 図 8 に示すように、OH ラジカルの自由エネルギー変化(ひいては、OH の界面活性)を考慮すると、OH の浸透深さが大きく変わることが示された。特に、OH の液相流入フラックスが小さい場合、自由エネルギー変化の考慮が OH 濃度分布の計算結果に大きな影響を及ぼすことが判明した。

図 7, 図 8 から、従来のモデルでは考慮されていなかった OH ラジカルの界面活性(気液界面における自由エネルギー変化)の重要性が示唆されたと考えている。従来のモデルでは OH ラジカルの浸透深さが $1 \mu\text{m}$ オーダーであると報告されていたが^[5], 実際の浸透深さはもっと小さい可能性がある。ただし、図 7, 図 8 は界面濃度で規格化した場合の分布であるため、OH 濃度分布を絶対密度で検討することも必要であると思われる。また、本研究で用いたモデルでは簡素化したラジカル反応を計算に用いているため、今後は実験結果との比較を通してモデルの精度を向上させる必要があると考えている。

図 9, 図 10 に気相と純水の境界における水分子の密度分布、電荷密度分布をそれぞれ示す。

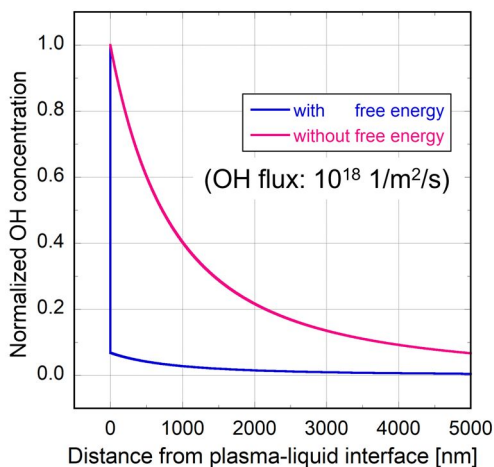


図 7 気液界面における OH 濃度分布 (OH のフラックス: 10^{18} $1/\text{m}^2/\text{s}$ のとき)

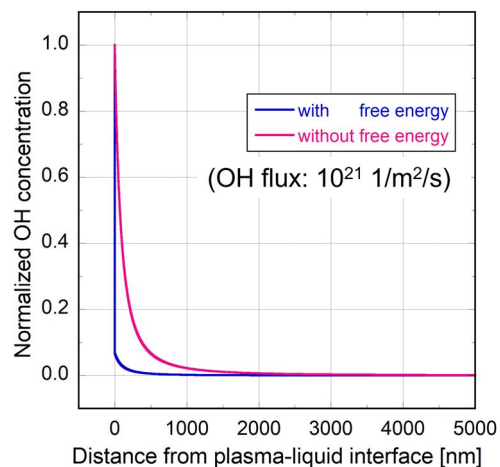


図 8 気液界面における OH 濃度分布 (OH のフラックス: 10^{21} $1/\text{m}^2/\text{s}$ のとき)

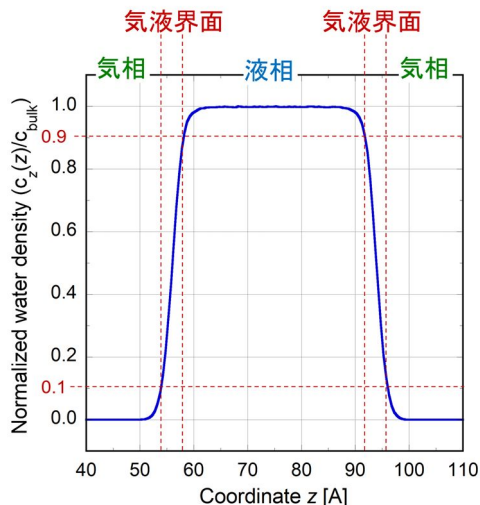


図9 気液界面における水の密度分布

水分子の密度はバルクでの水分子密度で規格化したため、規格化された密度が1の領域が液相、0の部分が気相を表す。気液界面領域を「規格化された水分子の密度が0.1から0.9となる範囲」と定義すると、図9から気液界面の厚みは4.2 Åとなった。また、図10から、水スラブ全体としては電気的に中性であっても気液界面にて約 $\pm 4.0 \times 10^7$ C/m³の電荷密度が現れることが示された。

図9、図10の計算結果は、これまでに文献にて報告された結果と概ね同様の結果となった。Ishiyamaらの報告では、純水における気液界面の厚みは約3 Åであると報告されており^[6]、図9から算出される気液界面の厚み(4.2 Å)に近い値であることがわかる。図10に示す電荷は気液界面において水分子が特定の方向に配向することによって、本結果は「気液界面では、水分子中のH原子(+電荷)が気相側、O原子(-電荷)が液相側を向く」ことを示していると考えられる。

図11に2.1 mol/LのNaCl, NaBr, NaI水溶液におけるCl⁻, Br⁻, I⁻分布をそれぞれ示す。参考として、2.1 mol/L NaCl水溶液におけるH₂O分布も示した。各イオンや水分子の密度を比較しやすくするため、いずれの密度分布もバルク中の密度で規格化した。図11からわかるように、ハロゲン化物イオンはI⁻, Br⁻, Cl⁻の順番で気液界面により多く存在することが示された。特にI⁻は気液界面近傍により大きく寄っていることから、界面活性を持つと考えられる。

図11の結果からI⁻, Br⁻, Cl⁻の順番でより多くのハロゲン化物イオンが気液界面の最上層に存在することが確認された。図5、図6の実験結果から「プラズマ由来の短寿命活性種は気液界面の最上層近傍でのみハロゲン化物イオンと反応する」と想定したが、本仮説と図11の計算結果は定性的には一致すると考えている。また、図10や図11に示す電荷濃度分布やイオン濃度分布は従来のプラズマ反応モデル(速度論的モデル)では考慮されないが、今後はこれらの考慮が重要である可能性が示唆された。

以上の研究成果から、プラズマ由来の短寿命活性種は気液界面の最上層近傍でのみ液中イオンと反応が進む可能性が示された。従来の研究では、プラズマにより生成された短寿命活性種の液中浸透深さは1 μmオーダーとされているが、実際の浸透深さはもっと小さい可能性がある。また、MD計算結果から気液界面での電荷密度分布やイオン濃度分布など、従来のモデルでは考慮されていないパラメータがあることが示された。今後は、分子論的モデル(MD計算)と速度論的モデルを更に融合させることで、気液界面特有の性質・気液界面の最上層での化学反応を考慮可能な新しいモデルを構築していきたい。

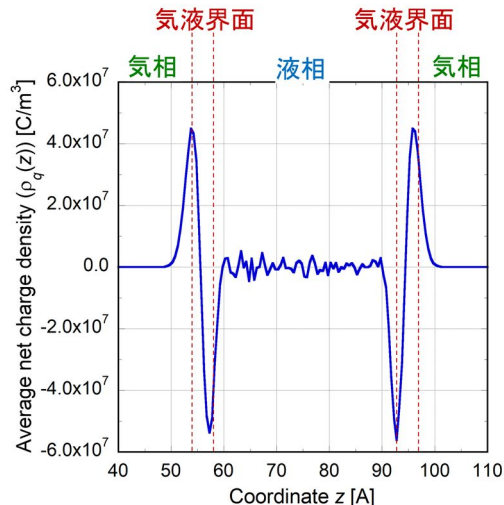


図10 気液界面における電荷密度分布

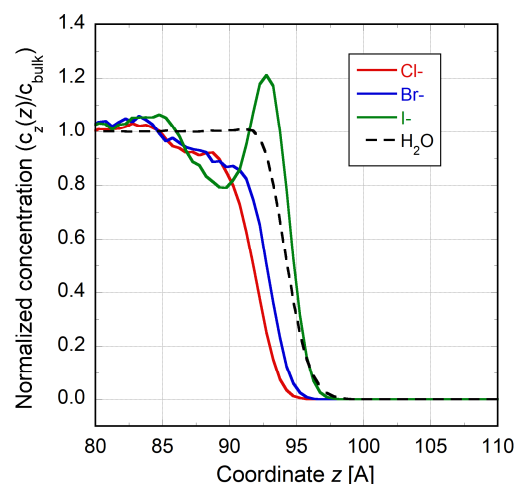


図11 気液界面におけるハロゲン化物イオンの濃度分布 (NaX 濃度: 2.1 mol/L)

- [1] Buxton G V et al., *J. Phys. Chem. Ref. data*, 17, 2, 513–886, 1988.
- [2] P. Jungwirth and D.J. Tobias, *J. Phys. Chem. B*, 105, 43, 10468–10472, 2001.
- [3] M. Roeselova et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 50, 16308–16309, 2004.
- [4] D.A. Case et al., Amber 2019, University of California, San Francisco, 2019.
- [5] N. Takeuchi et al., *Jpn. J. Appl. Phys.*, 54, 11, 116201, 2015.
- [6] T. Ishiyama and A. Morita, *J. Phys. Chem. C*, 111, 2, 721–737, 2007.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kosuke Tachibana, Koichi Yasuoka	4. 巻 53
2. 論文標題 Understanding of chemical reactions induced by argon plasma in contact with sodium halide solutions: importance of surface properties for plasma-liquid interactions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Physics D: Applied Physics	6. 最初と最後の頁 125203
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/1361-6463/ab5ebe	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 立花 孝介, 小田 昭紀, 八木 一平, 内田 諭
2. 発表標題 プラズマ中の希ガスイオンが水面に衝突する際の挙動に関する分子動力学シミュレーション
3. 学会等名 第23回静電気学会春期講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 末永 智規, 立花 孝介, 古木 貴志, 市来 龍大, 金澤 誠司, 内田 諭
2. 発表標題 ハロゲン化ナトリウム水溶液に接する直流アルゴンプラズマのハロゲン・過酸化水素生成特性
3. 学会等名 第44回静電気学会全国大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 立花 孝介, 古木 貴志, 市来 龍大, 金澤 誠司, 内田 諭
2. 発表標題 直流アルゴンプラズマにより生成された短寿命活性種の気液界面における反応領域
3. 学会等名 第43回静電気学会全国大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosuke Tachibana, Takashi Furuki, Ryuta Ichiki, Seiji Kanazawa, Satoshi Uchida
2. 発表標題 Numerical simulation for penetration depth of OH radicals at plasma-liquid interface
3. 学会等名 The 11th Asia-Pacific International Symposium on the Basics and Applications of Plasma Technology (APSPT-11) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
研究協力者	内田 諭 (Uchida Satoshi) (90305417)	東京都立大学・システムデザイン研究科・教授 (22604)	
研究協力者	金澤 誠司 (Kanazawa Seiji) (70224574)	大分大学・理工学部・教授 (17501)	

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