

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：34315

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2022

課題番号：21K18895

研究課題名（和文）半導体作製技術を応用した心臓周辺の医療用部品への機能付与に関する研究

研究課題名（英文）Research on adding functions to medical parts applying to the heart by using semiconductor manufacturing technology

研究代表者

金子 健太郎（Kaneko, Kentaro）

立命館大学・総合科学技術研究機構・教授

研究者番号：50643061

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、心臓の冠状動脈等が狭窄した際に体内に留置する医療器具であるステントにおいて問題となっている血栓の発生という難題に対して、抗血栓作用がある酸化物材料(Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)を密着性良くコーティングする事で解決する事を目指したものである。研究成果として、生体吸収性をもつMgステント上にFe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>を密着性良く製膜するためのMgZnO層の開発に成功した。MgZnO層はZn組成が大きくなると結晶構造が変化するが、バッファ層の導入によってその変化を抑制し、Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>と密着性が良い事が期待される立方晶を維持したまま成長する事に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで体内留置型ステントのコーティング材料として有機物が用いられてきたが、無機物による検討はほとんど無かった。本研究では無機物を抗血栓作用層として製膜を試みた研究であり、新しい学問分野の萌芽の一助になる可能性がある。また、無機物による耐久性が高い抗血栓膜が実現すると、ステントの留置期間を延ばして手術回数を減少させる事が可能になり、ステント置換によるリスクを大幅に低減する事が可能である。これは人々がより健康に暮らせる社会の実現に向けて大きな意義をもつ。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this research is to solve the difficult problem of thrombus formation in a stent, which is a medical device to be placed in the body, by coating it with an oxide material (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) that has an antithrombotic effect with good adhesion. As a research result, we have succeeded in developing a MgZnO layer for forming a Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> film on a bioabsorbable Mg stent with good adhesion. Although the crystal structure of the MgZnO layer changes as the Zn composition increases, we succeeded in suppressing this change by introducing a buffer layer and growing the layer while maintaining the cubic crystal structure, which is expected to have good adhesion to Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

研究分野：酸化物物性

キーワード：酸化物 結晶成長 抗血栓作用 バッファ層

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本研究は、心臓周辺の医療用部品が長く抱えている、「血栓発生」の問題を解決するためのコーティング技術の開発および新規材料探索を目的としたものである。心臓周辺の医療用部品は、5~10年程度体内に留置するものがほとんどで、例えば狭窄した冠状動脈等を拡張するための留置型ステントがその最たる例である。体内留置型ステントは常に鮮血に晒され続ける環境下であり、人工物が鮮血に晒されると「異物」として血液に認識されるため、人工物周辺に「血栓」が発生する。この血栓が脳梗塞や心筋梗塞を引き起こし、最悪の場合患者が死亡する原因となる。血栓の発生を抑制するために、人工物を埋め込んだ患者は、ほぼ生涯にわたりワーファリン等の血液の凝固を防ぐ薬を飲み続けることになる。現状では、この血栓の発生をなるべく抑制するために、熱分解カーボンやダイヤモンドラックカーボン(DLC)、またはゴアテックス、テフロンという、表面平坦性や撥水性が高い材料が被覆材として用いられている。しかしながら、従来の薄膜形成技術では、高い密着性を伴う製膜には500程度の高温が必要であるが、ステントへの製膜では、ステントを拡張させた状態で被膜を行い、その後ステントを折り畳む必要があるため、母材であるステンレスやコバルトクロム合金の金属疲労が起きにくい低温での製膜が望ましい。さらに、昨今様々なステント(体内留置型、生体吸収型)があるため、各材料において高い密着性を発揮し、ステントの表面平坦性を高める材料の開発と製膜が必要である。

### 2. 研究の目的

本研究は、血栓が必然的に発生する心臓周辺の医療用部品に、抗血栓性の材料をコーティングし、血栓発生の問題を解決する事が大きな目標である。これまで過去に、ミスT CVD法を用いて酸化鉄(マグネタイト、ヘマタイト)を体内留置型的心臓用ステントにコーティングし、中動物を用いたカテーテル実験を行った。その時に判明した様々な課題を解決し、酸化鉄の密着性向上や新たなコーティング材料を開拓する事が本研究の重要な実施事項である。

### 3. 研究の方法

現在体内留置型ステントの母材として用いられている、ステンレスおよびコバルトクロム合金の表面に抗血栓性、もしくは半導体薄膜レベルで平坦性を発揮する材料を被覆する事を目的とした。さらに、有機物ではなく無機物の生体吸収性ステントとしてマグネシウム合金を用いたものが報告されており[1]、その表面被覆用のコーティング材料として生体適合性が高い酸化マグネシウム(MgO)に着目し、製膜実験を行った。いずれの薄膜成長においても、複雑な構造物への製膜が容易に出来るミスT CVD法を用いた。

### 4. 研究成果

#### 【酸化鉄の製膜】

これまで当研究室で製膜実績がある酸化鉄(マグネタイト、ヘマタイト)の密着性を評価するために、両酸化物の製膜をステンレス(SUS304)基板に行った。両酸化物を作り分けるためには、キャリアガスを酸素(ヘマタイト)、窒素(マグネタイト)にし、さらに溶媒を超純水(ヘマタイト)、有機溶剤(マグネタイト)と製膜条件を変更する事で可能である。それぞれの製膜条件によって反応炉内を酸化もしくは還元性が強い雰囲気にする。また、前駆体の溶質には鉄アセチルアセトナートを用いた。これまでの先行研究では、マグネタイトが抗血栓性を有する事が報告されており[2]、密着性の高いマグネタイトの作製が必要であるが、還元雰囲気で作製したマグネタイトは密着性が乏しく、ピンセットを用いて表面をこすると一部を除いて剥離するものが多かった。一方、酸化雰囲気で作膜を行うヘマタイトは剥離が少なかった。マグネタイトは還元雰囲気下での製膜のため粒状の酸化物が形成され、ステンレスとの密着性を改善する事は難しい事が示された。

#### 【酸化クロムの製膜】

マグネタイトに代わる、新しいコーティング材料の探索を行った。現在の体内留置型ステントの多くがコバルトクロム合金を母材としており、表面密着性の観点からも母材と同じ材料である酸化コバルトが適していると考えた。また、コバルト(Co)は鉄(Fe)と周期表上で隣同士であり、その化学的性質は似ている。そのためマグネタイト同様の抗血栓作用を期待し、価数が小さい酸化コバルトであるCoOの合成を試みた。前駆体溶質にはコバルトアセチルアセトナートを用いて水溶媒での製膜を行ったが、薄膜の形成が確認されなかった。そこで有機溶媒と窒素ガスを用いて還元雰囲気での製膜を行ったところ製膜が確認された。しかしながら、薄膜はCoOの色である緑色を呈しておらず、黒光りするCo<sub>2</sub>O<sub>3</sub>が混ざったものが得られた。また薄膜はピンセットで容易に剥離できるものであった。還元雰囲気での製膜が必要であるため、マグネタイト同様に顕著な密着性の向上は確認されなかった。

#### 【酸化マグネシウムの製膜】

体内留置型ステントの母材へのコーティングは密着性の問題から課題が多い事が判明したため、生体吸収性を有するステントへのコーティング材料の成長を試みた。有機物の生体吸収性ス

テントの融点は大変低く、おおよそ 300 以上の温度領域での製膜を行うミスト CVD 法では困難であるため、融点が比較的高い無機物の生体吸収性材料に着目した。マグネシウム(Mg)が候補の一つになるが、Mg 製ステントへの抗血栓材料の製膜のためには、Mg 表面に発生している自然酸化膜(MgO)の制御が大変重要である。一方で、ステンレス基板上では密着性が低かったマグネタイト(Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)は、MgO は同じ立方晶系の結晶であり、さらに同じ点群(m3m)に属する結晶であるため、MgO はバッファ層として相性が良い。しかしながら、MgO 薄膜の成長速度は大変小さく、かつ成長温度が高温(800 )であるという問題がある。一定の膜厚まで成長させるには、Mg 母材を長時間高温に晒す事になり、母材の金属疲労を起こす原因となる。つまり成長速度をなるべく向上させて成長時間を短縮し、ステント母材への高温雰囲気での影響を低減させる必要がある。そのために成長速度が大きい ZnO との混晶である MgZnO を作製する事が有効である。しかしながら、ZnO は六方晶系の結晶構造をもつため、そのまま MgO との混晶を作製すると Zn 組成が高い組成領域では六方晶となり、立方晶の Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 膜との格子定数差が大きくなり、剥離の原因となる。そこで、立方晶構造を維持したまま MgZnO を作製する必要がある。

ミスト CVD 法の特徴を生かして成長装置を改造する事で、組成が成長方向に変化するバッファ層の成長を行った。Mg 金属表面の自然酸化膜層(MgO)と MgZnO 薄膜の結晶成長様態を評価するために、基板には MgO(001)基板を用いた。MgO の前駆体には濃度 0.05 mol/L の塩化マグネシウム六水和物(MgCl<sub>2</sub>・6H<sub>2</sub>O)、ZnO の前駆体には塩化亜鉛(ZnCl<sub>2</sub>)を用いた。XRD 測定の結果から、Mg 組成が 50%を超える組成で岩塩構造を維持したまま MgZnO 混晶薄膜が得られた。また、面内方向である 111 面での非対称面測定の結果から、Zn 組成 35%と 56%のサンプルで結晶の対称性由来する 4 つのピークが確認され、回転ドメインが無い高品質な薄膜である事が分かった(図 1)。また、成長面での断面 TEM 観察結果を図 2 に示す。MgO 基板と MgZnO 薄膜が明瞭に確認できるが、MgZnO バッファ層は組成が変化しているため識別が困難であった。しかしながら、得られた MgZnO 薄膜は平坦性が高いものであった。この結果は、将来的には生体吸収性をもつ Mg 製ステントへの高密着性抗血栓材料(Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)の製膜の実現に向けた重要な成果となった。MgO 自然酸化膜層の上に MgZnO の成長層を短時間で作製し、その上と同じ立方晶である Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> を作製する事で、体内留置型ステントでありながら抗血栓作用をもつステントの実現が期待できる。

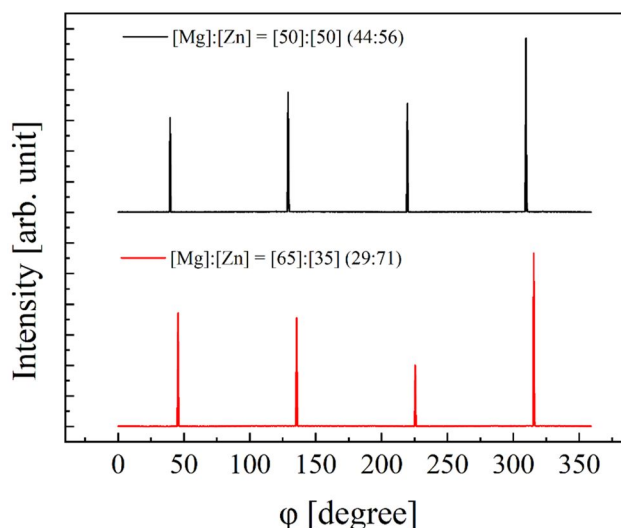


図 1. MgO(001)基板上に成長した、MgZnO(Zn 組成 35%と 56%)薄膜の 111 ピークにおけるφスキャン結果

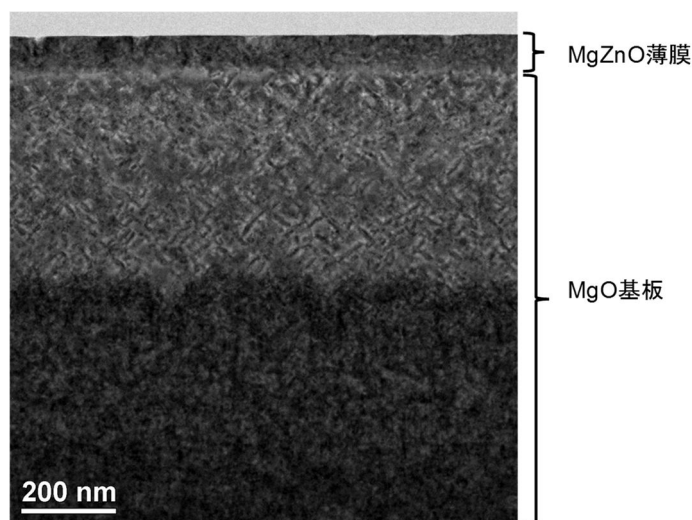


図 2. MgO(001)基板上に成長した、MgZnO バッファ層と MgZnO 薄膜の断面 TEM 画像。バッファ層は組成が連続的に変化しているため明瞭には確認出来ない。

#### 参考文献

- [1] 山本 玲子 「生体内分解性材料としてのマグネシウム合金の医療応用」表面技術 62 巻 4 号 p. 204-210 (2011).
- [2] 宮脇 富士夫, 貝原 眞, 辻隆之, 福井 康裕 「マグネタイトの抗血栓性評価ーセグメント化ポリウレタンおよびガラスとの比較」29 巻 2 号 p. 457-462 (2000).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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