

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 1 日現在

機関番号：14401
 研究種目：基盤研究（A）
 研究期間：2010 ～ 2012
 課題番号：22244075
 研究課題名（和文） プラズマバイオプロセスにおけるラジカル表面相互作用の系統的解明
 研究課題名（英文） Systematic Study Analyses of radical-surface interaction in plasma bio-processing
 研究代表者
 浜口 智志（HAMAGUCHI SATOSHI）
 大阪大学・大学院工学研究科・教授
 研究者番号：60301826

研究成果の概要（和文）：

大気圧プラズマによるバイオマテリアルプロセスや生体組織プロセスの表面反応過程やその物理化学的機構の解明は、今後の人工臓器や医療機器開発の発展に極めて重要な科学的・工学的課題である。本研究は、こうした観点から、タンパク質等の有機高分子膜の大気圧プラズマプロセスにおけるプラズマ表面相互作用の表面反応基礎過程を、マルチ・ビーム照射実験と原子レベルシミュレーションを用いて解明した。

研究成果の概要（英文）：

A better understanding of surface reaction processes and their physicochemical mechanisms in surface modification of biomaterials and living organs by atmospheric-pressure plasmas is considered to contribute greatly to the future development of artificial organs and other medical devices. In this research, elementary reaction processes of plasma-surface interactions for organic polymers such as proteins by atmospheric-pressure plasmas were examined with the use of multi-beam experiments and atomic-level numerical simulations.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|------------|------------|------------|
| 2010 年度 | 15,900,000 | 4,770,000 | 20,670,000 |
| 2011 年度 | 9,100,000 | 2,730,000 | 11,830,000 |
| 2012 年度 | 9,100,000 | 2,730,000 | 11,830,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 34,100,000 | 10,230,000 | 44,330,000 |

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：プラズマ科学・プラズマ科学

キーワード：反応性プラズマ・プラズマ表面相互作用

1. 研究開始当初の背景

大気圧プラズマを用いたバイオマテリアルプロセスや生体組織プロセスの研究開発が、近年、盛んにおこなわれている。しかしながら、その表面反応過程やその物理化学的機構

は、現在、ほとんど理解されていないといっても過言ではない。例えば、薬効スクリーニング等の応用をめざして各国で開発されている「細胞チップ」（生きた細胞をシリコン回路上に搭載したチップ）の製造には、細胞

外マトリックス (ECM) と呼ばれるタンパク質膜のミクロンレベルのパターニングが必要で、大気圧プラズマを用いたそのような微細パターニングは極めて将来性の高い技術であるが、大気圧プラズマとタンパク質の相互作用の詳細は十分に理解されていない。一方、半導体超微細デバイス製造プロセスとしての低エネルギープラズマプロセスと、上述の大気圧プラズマによるバイオプロセス (バイオマテリアルプロセス・プラズマ医療等) の両技術を比較すると、いずれも、ラジカル・低速イオン照射によるプラズマ表面相互作用がプロセスの特性を決定するという非常に重要な共通点がある。こうした観点から、これまでの半導体プロセスの研究成果を生かし、ラジカルや低速イオン照射による有機ポリマー系材料の表面プロセスの物理・化学機構を原子レベルで解明することが、求められていた。こうした理解により、近年、盛んに研究の行われている大気圧プラズマプロセスの科学的理解の進展に貢献できると期待された。

2. 研究の目的

本研究では、従って、タンパク質等の有機高分子膜の大気圧プラズマプロセスにおけるプラズマ表面相互作用の表面反応基礎過程を、ビーム実験と原子レベルシミュレーションを用いて解明することを目的とした。特に、フォトレジストなどのモデルとなりうる PMMA (ポリメタクリル酸メチル樹脂) 等、分子構造のよく知られた有機高分子の表面反応機構と基板の構造変化を解明し、また、生きた細胞をシリコンチップ上に保持する「細胞チップ」(薬効スクリーニング等の応用を目指して各国が開発を急いでいる新型チップ) の製造に必要不可欠と考えられているフィブロネクチン等の ECM (細胞外マトリックス) の大気圧プラズマなどによる微細パターニングプロセスの基礎過程を明らかにすることをめざした。

3. 研究の方法

本研究では、マルチビームを用いたイオンおよび反応性ラジカルと物質表面相互作用の実験的解析、および、第一原理計算や分子動力学シミュレーションを用いた原子レベルの理論的解析を、主たる手法として用いた。たとえば、ビーム実験においては、PMMA 等の有機高分子膜を成膜した基板に対して、各種イオンやラジカル、さらには、紫外線、電子線等の同時照射を行い、それによる表面ダメージ層形成 (酸化膜生成等) を、分光エリプソメトリー、HRBS (高分解能ラザフォード後方散乱分光装置)、TEM (透過型電子顕微鏡) 等で観察した。また、当研究室で開発してきた Si-O-C-F-H 系のポテンシャルモデ

ルによる MD シミュレーションコードに、N (窒素) ポテンシャルを導入し、且つ、ポリマープロセスで重要な熱的緩和過程を効率的に模擬する手法を開発して、有機ポリマーのエッチングシミュレーションを行った。

4. 研究成果

本研究では、プラズマによるバイオマテリアルプロセスや生体組織プロセスの表面反応過程やその物理化学的機構を理解するため、イオンビームシステム、プラズマビームシステム、数値シミュレーション等を用いて、有機高分子膜表面と各種イオン・ラジカル入射の相互作用を解析した。初年度の 2010 年度は、イオンビームと有機高分子膜 PMMA (ポリメチルメタクリレート) の相互作用、大気圧プラズマジェットを用いたフィブロネクチン等のタンパク質膜の相互作用を調べた。イオンビーム実験においては、低エネルギー領域で、 Ar^+ および CF_3^+ の照射を行い、PMMA のスパッタリングイールドを求め、また、イオンビーム照射によるポリマーのアモルファスカーボン化の様子を XPS 等表面解析で明らかにした。また、分子動力学 (MD) シミュレーションを用いて、同実験のシミュレーションを行い、定性的に一致する結果を得た。図 1 および 2 に、MD シミュレーショ

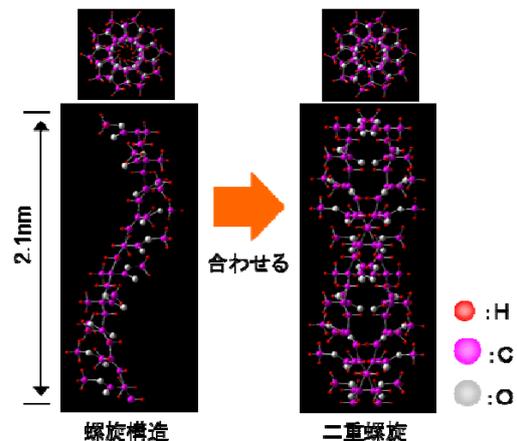


図 1 : PMMA の分子動力学モデル。PMMA は、左図のような螺旋状の直鎖が、右図のような二重らせん構造を取っていると考えられており、本研究シミュレーションでも、この構造を模擬する。

ンを用いた、PMMA の基板モデルを示す。本シミュレーションでは、特に、水素イオン入射が、PMMA からの酸素の優先脱離や水素引き抜き反応を促進し、ポリマーの力学的強度を向上させることがシミュレーションで示され (図 3)、その解析により、水素プラズマ処理がフォトレジスト等の力学強度向上に有効であることの物理機構が明らかにな

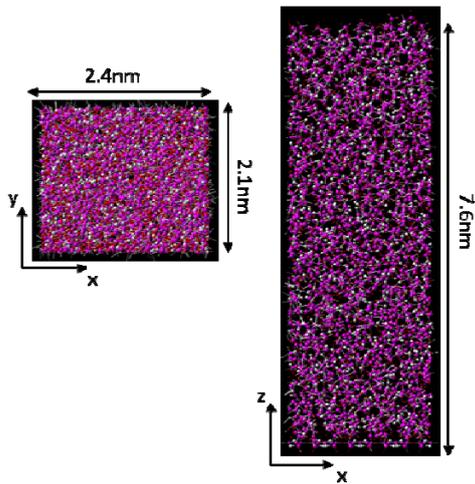


図2：300Kで熱化したPMMAの分子動力学モデル。水平方向に周期境界条件を課している。

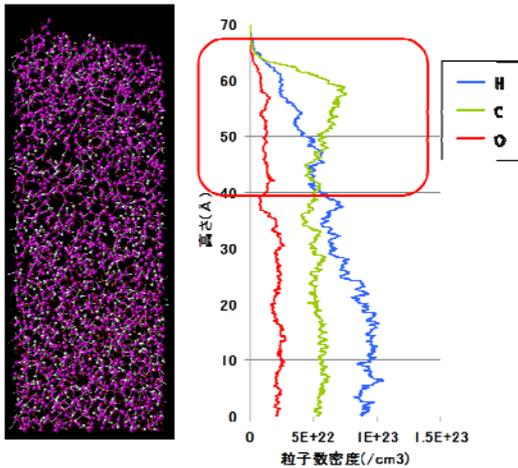


図3：50eV H⁺イオン照射後のPMMAの表面構造。赤枠の部分にH⁺イオン照射の効果が現れており、水素と酸素密度が減少しCの密度が上昇していることがわかる。Cの二重結合がこの領域で上昇していることも確認されている。

った。さらに、細胞チップへの製造に不可欠な、生きた細胞のシリコン上での培養プロセスを実現するための、細胞外マトリックス (ECM) の大気圧プラズマによるパターンニング効果を調べ、100 μ m幅レベルの微細パターン化されたECM上での細胞培養が可能であることを確認した。

これらの成果を受け、2年目にあたる20

11年度は、有機高分子膜PMMA(ポリメチルメタクリレート)を水素プラズマ処理することにより、表面組成を変化させ、エッチング耐性が向上することを実験的に確認した。これは、前年度の分子動力学(MD)シミュレーション結果を確認するものであり、また、過去に知られてるプラズマ実験の結果とも定性的に合致する。また、分子動力学(MD)シミュレーションにおいては、前年までの研究で得られるイールドデータが、実験的に知られている値よりきわめて大きくなる問題があったが、これを解決するために、イオン入射中の表面状態の熱的緩和を効率的に取り入れるるアルゴリズムを導入した。これにより、シミュレーションで得られるイールド値が、実験値にかなり近くなることが確認された。さらに、2012年度から、人工骨材料と知られる多孔質ハイドロキシアパタイト(HA)の酸素・ヘリウムプラズマ処理の効果と、その表面状態の研究を行った。大気圧プラズマによるバイオマテリアルプロセスや生体組織プロセスの表面反応過程やその物理化学的機構の解明は、今後の人工臓器や医療機器開発の発展に極めて重要な科学的・工学的課題である。本研究では、前年度までのビーム表面相互作用の研究成果を生かし、人工骨表面とプラズマの相互作用を詳細に調べた。実験では、大阪大学医学部の協力を得て、プラズマ処理した人工骨を、家兎やラットに移植する実験を行い、プラズマ処理が、多孔質人工骨の内部まで、その骨伝導能、骨誘導能を著しく増大することを確認した。また、その生物学的効果とHAのプラズマ処理による表面組成の変化の関係を詳細に調べた。最終年度である2012年度は、異なる材料のプラズマ表面相互作用解析の例として、多孔質ハイドロキシアパタイトの表面改質後の表面解析を行った。さらに、数値シミュレーションでは、有機ポリマーのプラズマ照射によるスパッタリングの影響などを、より定量的にモデル化するための、より詳細な反応機構を反映する原子間ポテンシャルモデルをMDシミュレーションに導入し、各種スパッタリングイールドが実験値に極めて近い値を得ることに成功した。更に、ビーム照射実験に関しては、水素表面処理されたPMMAの詳細な解析、および、PMMA表面処理における紫外線照射の影響の解析を行った。その結果、イオン照射の場合と同様に、水素プラズマ処理により、PMMAのVUV照射によるエッチング率は低下し、耐エッチング性が高まることが確認された。この原因として、水素プラズマ処理により、PMMAの表面のある程度の深さ(本実験の場合は、約40nm)において、酸素原子が優先的に脱離することが確認されており、すなわち、水素プラズマ処理により、ポリマーのクロスリンクが進展したためと

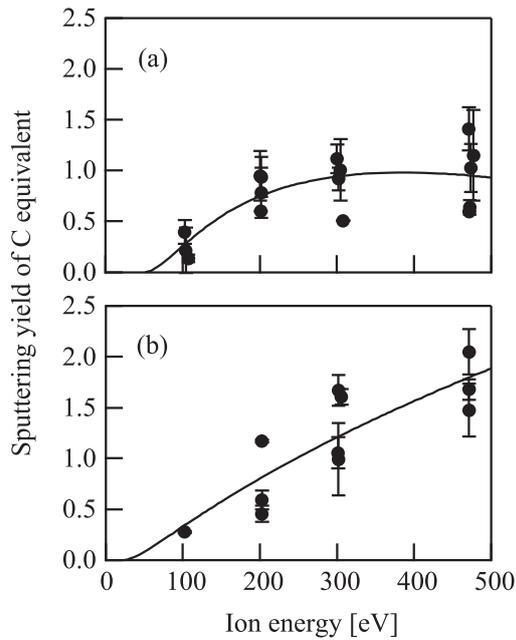


図4 : PMMA に対する CF_3^+ イオンと Ar^+ イオン入射に対するスパッタリングイールドのエネルギー依存性。

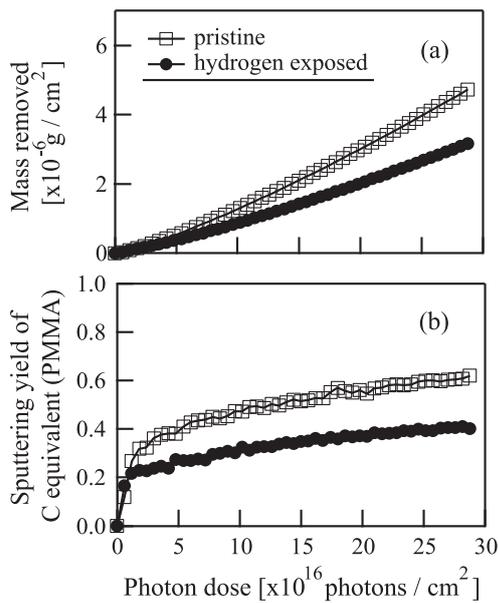


図5 : 水素プラズマ処理した PMMA と、未処理 PMMA に対する VUV 照射 による (a) 質量損失と (b) 等価イールド。横軸は光照射量。水素プラズマ処理したものがエッチング耐性を持つことが示されている。

考えられる。この結果は、先に述べたMDシミュレーションによるPMMAの水素照射効果と合致している。図4および5に、PMMAのイールドと水素プラズマ処理効果の実験結果を示す。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 44 件)

- ① Y. Murakami, S. Horiguchi, and S. Hamaguchi, Molecular dynamics simulation of the formation of sp^3 hybridized bonds in hydrogenated diamond-like carbon deposition processes, Phys. Rev. E., 有, 81,2010,041602-1~041602-9, DOI: 10.1103/PhysRevE.81.041602
- ② Tomoko Ito, Kazuhiro Karahashi, Song-Yun Kang, and Satoshi Hamaguchi, Si damage due to oblique-angle ion impact relevant for vertical gate etching processes, Jpn. J. Appl. Phys., 有, 51, 2012, 08HB01-1~08HB01-4. DOI: 10.1143/JJAP.51.08HB01.
- ③ Tomoko Ito, Kazuhiro Karahashi, Masanaga Fukasawa, Tetsuya Tatsumi, and Satoshi Hamaguchi, Hydrogen effects in hydrofluorocarbon plasma etching of silicon nitride: Beam study with CF^+ , CF_2^+ , CHF_2^+ , and CH_2F^+ ions, J. Vac. Sci. Technol. A, 有, 29, 2011, 050601-1~050601-4 DOI: 10.1116/1.3610981.
- ④ Chieh-Wen Lo and Satoshi Hamaguchi, Numerical analyses of hydrogen plasma generation by nanosecond pulsed high voltages at near-atmospheric pressure, J. Phys. D: Appl. Phys., 有, 44, 2011, 375201-1 ~ 375201-11 DOI:10.1088/0022-3727/44/37/375201
- ⑤ S. Yoshimura, Y. Tsukazaki, M. Kiuchi, S.Sugimoto, and S. Hamaguchi, Sputtering yields and surface modification of poly(methyl methacrylate) (PMMA) by low-energy, Ar^+/CF_3^+ ion bombardment with vacuum ultraviolet (VUV) photon irradiation J. Phys. D; Appl. Phys. 有, 45, 2012, 505201-1~505201-10. DOI:10.1088/0022-3727/45/50/505201
- ⑥ Ayumi Ando, Hidetaka Uno, Tsuneo Urisu, and Satoshi Hamaguchi, Grid-pattern formation of extracellular matrix on silicon by low-temperature atmospheric-pressure plasma jets for neural network biochip fabrication, Appl. Surf. Sci. 有, 276, 2013,

1~6.

DOI: 10.1016/j.apsusc.2013.02.001.

〔学会発表〕(計 144件)

- ① Satoshi Hamaguchi, Plasma surface interactions in material processing, The 25th Summer School and International Symposium on the Physics of Ionized Gases (SPIG 2010), Aug. 30, 2010, Donji Milanovac, Serbia.
- ② Satoshi Hamaguchi, Interactions of Low-Temperature Atmospheric-Pressure Plasmas with Cells, Tissues, and Biomaterials for Orthopaedic Applications, The 40th Winter Annual Conference of the Korean Vacuum Society, Feb. 9, 2011, Gangwon-do, Korea
- ③ Satoshi Hamaguchi, Plasma medicine in orthopaedics, the 1st International Symposium for Plasma Biosciences, Aug. 14, 2011, Seoul, Korea,
- ④ Satoshi Hamaguchi, Ionization-front propagation in nano-second pulsed plasmas near atmospheric pressure: analyses by particle-in-cell (PIC) simulation, the 22nd International Conference on Numerical Simulation of Plasmas, Sept. 7, 2011, Long Branch, NJ, USA
- ⑤ Satoshi Hamaguchi, Numerical analysis of nano-second pulsed discharge near atmospheric pressure, International Workshop "Physics of Microplasmas" May 30, 2012, Bochum, Germany.
- ⑥ Satoshi Hamaguchi, Chemically reactive species in liquids generated by atmospheric-pressure plasmas and their roles in plasma medicine, 8th International Conference on Atomic and Molecular Data and Their Applications (ICAMDATA-8), Sept. 30, 2012, Gaithersburg, MD, USA

〔図書〕(計 1 件)

- ① 浜口智志、村上 泉、加藤太治、大阪大学出版会、プラズマ原子分子過程ハンドブック、2011、394

〔産業財産権〕

○出願状況(計 3 件)

名称：バイオセラミックスを含む人工骨の改質方法と、その方法で改質された人工骨
発明者：浜口智志 吉川秀樹 他、
権利者：大阪大学
種類：特許
番号：特願 2012-085854
出願年月日：2012年04月04日

国内外の別：国内

名称：人工骨、人工骨製造装置及び人工骨製造方法

発明者：浜口智志 吉川秀樹 他、

権利者：大阪大学

種類：特許

番号：PCT/JP2011/071262

出願年月日：2011年09月16日

国内外の別：国際

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.camt.eng.osaka-u.ac.jp/hamaguchi/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浜口智志 (HAMAGUCHI SATOSHI)

大阪大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：60301826

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

吉村 智 (YOSHIMURA SATORU)

大阪大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：40294029