

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5月27日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22560730

研究課題名（和文） 医療・バイオへの応用を目指したポリ尿素膜親水化処理に関する研究

研究課題名（英文） The study of treatment method of hydrophilic polyurea thin film for medical and biotechnologies.

研究代表者

水野 潤 (MIZUNO JUN)

早稲田大学・ナノ理工学研究機構・准教授

研究者番号：60386737

研究成果の概要（和文）：

バイオデバイスを用いた生体分子分析において、表面・界面制御は必須である。特に、生体分子は水系溶媒のため、流路内壁が疎水性になることは、分析精度を下げる要因であった。本研究では、流路内壁の表面・界面制御技術として、紫外線による樹脂清浄とポリ尿素の重合蒸着の一貫プロセス装置を開発し、長期安定性に優れた親水性界面を実現した。

また、本親水化層を接着層として用いることで、接合強度1MPa以上と強固な接合を実現した。

研究成果の概要（英文）：

In this study, we developed hydrophilic polyurea thin film using vacuum evaporate polymerization and vacuum ultraviolet irradiation method and we used it for low temperature bonding layer of bio devices.

Then, we succeed in keeping hydrophilic surface for 2 month in atmosphere and getting 1.0 MPa bonding strength.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：材料工学, 材料加工・処理

キーワード：表面・界面制御

1. 研究開始当初の背景

芳香族ポリ尿素は、MDA（4，4’-ジアミノジフェニルメタン）とMDI（4，4’-ジフェニルメタンジイソシアナート）を蒸着重合して得られる。この膜は、反応副生成物が生じないことと水蒸気透過率が他の高分子材料と比較して低いことから、電子デバイスを始め、防食膜などへの応用も期待されている。

ポリ尿素膜はそのままでは親水性に乏しいが（水の接触角で約80°）、固相重合反応温度（100℃以上）のオゾン雰囲気暴露すると、短時間で親水化される（接触角10°以下）。しかし、十分な親水性を得るためには加熱処理が必要であり、PMMA（ポリメチルメタクリレート）などの耐熱性の低い熱可塑性樹脂に対しては不向きであった。また、水洗を施すと親水性が大きく落

ちてしまう問題があり、生体適合性有機膜としては実用化に至っていないかった。

申請者らは、真空紫外線 (VUV) を用いたポリ尿素膜の表面改質処理 (VUV/O₃ 処理) により、熱処理を行わなくても高い親水性 (接触角で 10° 付近) が得られることを発見した。この親水化膜は空气中保管で約 2 ヶ月間高い親水性 (接触角で 20° 以下) を維持しただけでなく、水洗に対する耐久性も以前の方法と比較し改善が見られた。この親水化したポリ尿素膜を等価径 60 μm のマイクロ流路アレイを有する血流分析チップに用い、実際にヒトの全血を流したところ、優れた抗血小板・白血球粘着能を有していることを確認した。しかし、実用化のためには長期安定性及び水洗に対する耐久性は未だ不十分であり、表面処理条件の更なる最適化が必要である。さらに、この親水化ポリ尿素膜を接合層に用いることで、PMMA の T_g (約 100 °C) 以下の低温接合 (85 °C) が可能になることを確認した。通常、表面処理と接合を同時に実現した場合、表面処理の効果が接合前と比較し大きく下がってしまい、後処理として液体試薬などによる表面処理が必要となることがほとんどであるが、この親水化膜は加熱処理後も安定した親水状態を保っており、後処理を不要にできる可能性がある。しかし、この成膜条件、表面処理条件、接合条件では接合強度が直接接合に比較し弱く、現状では化学・生化学分析用マイクロチップとしては未だ応用・実用化されていない。

2. 研究の目的

近年目覚ましい発展を遂げているバイオデバイスではあるが、いまだ汎用的な利用に至っていないものが多い。この理由としては、例えば生体分子の分析・解析のためのマイクロ流路チップについては、流路の内壁とサンプルである生体分子流体との界面制御が不十分であることと、マイクロ流路チップの上蓋となるカバーを流路基板とをしっかりと接合する手段が確立されていないことが挙げられる。そこで我々は、上記課題を同時に解決すべく、芳香族ポリ尿素膜をデバイス対象材料として、その表面を親水化処理するための装置を開発し、医療・バイオ分野応用を目指した表面改質技術の構築を目的とする。具体的には下記の項目を実現する。

(1) 芳香族ポリ尿素を成膜するための蒸着重合装置と、基板の前処理及び得られた有機膜を親水化処理するための真空紫外線照射装置とをロードロック機構で一体化した装置を開発する。

(2) 開発した装置を用いて、真空紫外線で親水化させる技術を最適化することで、長い期間、高親水性を維持する (水の接触角 20° 以下を半年以上) 表面を実現する。さらに、ポリ尿素を接合中間層とした基板貼り合わせにおいて、ポリ尿素基板への密着性・成膜条件・表面処理条件を最適化することで、樹脂基板材料のガラス転移温度 (T_g) 以下の接合温度で、実用上十分な接合強度 (引張り試験で 1 MPa 以上) を実現する。

3. 研究の方法

本研究ではポリ尿素成膜装置の開発からそれを用いたマイクロデバイスの接合までを 4 つのフェーズに分け実施する。

(1) 蒸着重合-真空紫外線処理装置の設計

着重合部は真空チャンバーと蒸着源 (2 つ)、膜厚モニター、シャッターから成り、真空紫外線処理部は真空チャンバーと UV ランプ (UER 20-172 : ウシオ電機株式会社) 可動ステージから成る。2 つはロードロックチャンバーでつながっている。各チャンバーはターボ分子ポンプで真空引きされる構造とする。

(2) モノマー蒸発温度の設定

以下の条件下に収まるように、モノマー (MDA、MDI) の蒸発温度を決定する。

- ① 基板上のモノマー比 1 : 1
- ② 成膜速度 50 ~ 100 nm/min

①に関しては、モノマーの飽和蒸気圧が等しくなるように導入すればよい。モノマー比の確認には FT-IR 波形から取得したイソシアナート (NCO) 基の吸収ピークの大きさで判断する。

(3) ポリ尿素膜の加熱処理による安定化

常温で蒸着重合したポリ尿素はオリゴマーの状態であり、加熱処理により固相重合が進み安定したポリマーとなる。

- ① 蒸着重合時に基板を加熱 (100 °C 以上) 後、常温で VUV/O₃ 処理、
- ② オリゴマー状態で、加熱しながら (100 °C 以上) VUV/O₃ 処理

この 2 つの方法で VUV/O₃ 処理を行い、ポリ尿素膜 (膜厚 100 ~ 200 nm) の水洗 (純水超音波洗浄) に対する安定性、及び長期安定性を表面自由エネルギーとその活性化エネルギーから検討する。

(4) ポリ尿素を用いた接合の条件最適化

ポリ尿素有接合メカニズムとして、オリゴマー末端である未反応のNCO基とNH₂基との反応と、VUV/O₃処理により生成した極性基同士によるもの（例えば水素結合）の2つが考えられる。前者は加熱処理により反応が進むため、初めて加熱処理を行う時期によって接合結果に影響が生じてくるものと予測している。

これを検証するため、基板温度条件、VUV/O₃処理条件を変化させたの3つの方法で接合試験を行い、引っ張り試験で接合強度を測定することで、高親水性を保ちつつ（水の接触角で20°以下）、大きな接合強度（1MPa以上）を実現する表面処理条件を導き出す。尚、基板はCOP（T_g = 138℃）を用いるため、温度上限は130℃とする。同時に、それぞれの加熱条件における表面化学構造の変化をXPS、FT-IRで調べることで、メカニズムを推論し、ポリ尿素接合技術を確立していく。

4. 研究成果

2つのソースをもつ蒸着重合と真空紫外線照射処理を一貫して行える接合装置の開発を行った（図1）。

本装置を用いてポリ尿素の原材料であるMDA（4,4'-ジアミノジフェニルメタン）、MDI（4,4'-ジフェニルメタンジイソシアナート）などの蒸着ソース・条件の最適化を行った（表1）。

その結果重合蒸着のソース材料として、MDAとMDIをソースとした蒸着重合にて最もイソシアナート基によるXPSピーク強度が強くなることを確認し、最適なソース材料組み合わせの確認を行った。

続いて、このポリ尿素表面コーティングを用い、血液分析チップ（図2、3）の作製を行い、実際に血液を流しながら、血液の滞留評価を行った。その結果、一般的なSi製チップでは流路直前部（赤線部）にて血小板や白血球の吸着が確認させる一方、ポリ尿素コーティングした素子では、それらの吸着が抑制できることを確認した。これは、流路内部に安定的な親水膜コートが実現したことで、疎水性である血液内容物の吸着が抑えられたことを示している。

また同様にバイオ実験で多用される牛血清アルブミン（BSA）における吸着残渣評価を行った（図4）。その結果、PMMAでは吸着成分が赤く確認させるが、ポリ尿素コーティング表面では内壁吸着物が大きく減少し、顕微鏡観察での検出ができない程度まで低減したことを確認した。

さらに、その際の電気浸透流評価を行った結果、ポリ尿素表面コーティングは他の表面コートに比べ電気浸透流速度が向上することを確認した（表2）。これは、壁面が親水



図1 真空一貫蒸着重合—真空紫外線照射

表1 成膜用モノマーの組み合わせ選定

ジアミンモノマー	芳香族 MDI	脂肪族 HMDI	脂肪族 OCN-(CH ₂) ₆ -NCO HDI
MDA	◎		
NDA	○		
FDA			○
HMDA		○	
H ₂ N-(CH ₂) ₂ -NH ₂ DAH	○		
H ₂ N-(CH ₂) ₁₂ -NH ₂ DAD	◎	◎	

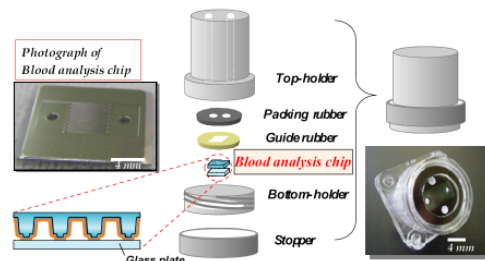


図2 ポリ尿素による親水化表面を用いた血液分析チップ

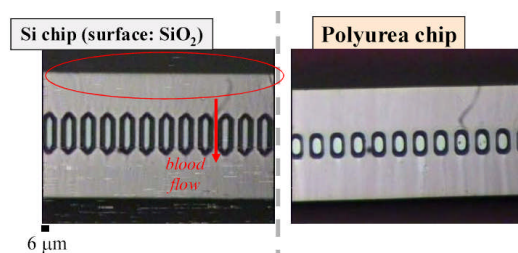


図3 血液分析チップを用いた血液流制御性に関する評価

化することで、側壁での液抵抗が低下したためと考えられる。

これらのことから、マイクロ流路におけるポリ尿素コーティングは血液成分等の吸着を抑えることで、成分吸着による分析・評価の不安定性の低減に有効性であることを確認した。

また、ポリ尿素膜付PMMA同士の低温接合を行い、引張り強度1Mpa以上の接合強度を持つ低温接合技術を実現を確認した。

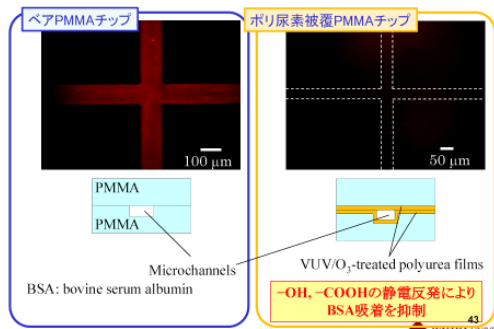


図4 BSAを流した後の
内壁吸着残渣の評価

表2 BSAの電気浸透流評価

Substrates	ポリ尿素 被覆 PMMA	PMMA	PDMS	PB/DS 被覆 PDMS*	フューズド シリカキャ ピラリー
J_{eq} ($10^{-4} \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$)	4.6	2.3	2.2	3.6	4.6

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10件)

(1) T. Funabashi, M. Sato, M. Kitajima, S. Shoji, J. Mizuno, Fabrication and Surface Modification of Flat Lignocellulosic Carbon Materials, Japanese Journal of Applied Physics Rapid Communication, 52 (2013), 01203, 査読あり

(2) K. Ishibashi, H. Goto, S. Shoji, J. Mizuno, Nano Pattern Stitching Process using Two Step Nanoimprint Lithography, Journal of Photopolymer Science and Technology, (2012), pp.235-238 (2012), 査読あり

(3) Y. Shirasaki, M. Goto, M. Yamagishi, H. Sugino, T. Arakawa, J. Mizuno, S. Shoji, T. Funatsu, O. Ohara, Integrated Channel Selector for Directing Fluid Flow Using Thermoreversible Gelation Controlled by a

Digital Mirror Device, Journal of Sensorsvol. 2013, Article ID 436492, 6 pages, 2013. doi:10.1155/2013/436492, 査読あり

[学会発表] (計31件)

(1) J. Mizuno, A. Okada, M. Nimura, N. Unami, A. Shigetou, H. Noma, K. Sakuma, S. Shoji, Study of Surface Treatment Process Using VUV/O3 Treatment for Au0Au Flip Chip Bonding, The 5th International Symposium on Designing, Processing and Properties of Advanced Engineering Materials ISAEM-2012 and The 3rd Advanced Materials Development and Integration of Novel Structured Metallic and Inorganic Materials AMDI-3, November 5-8, 2012, 2012. 11. 06, Toyohashi

(2) T. Kasahara, S. Shoji, J. Mizuno, Surface Modification of Poly ethylene terephthalate (PET) by VUV and VUV/O3 Treatments for Flexible Capacitive Tactile Sensors, International Conference on Electronics Packaging and IMAPS All Asia Conference (ICEP-IAAC 2012), 2012. 04. 19, Tokyo (2012), 2012. 04. 19, Tokyo

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水野 潤 (Mizuno jun)

研究者番号: 60386737