

平成 21 年 6 月 4 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19740342
 研究課題名 (和文) プラズマ処理によるキトサンをベースとする塞栓物質の開発と高機能化に関する研究
 研究課題名 (英文) Development and Functionalization of Procoagulant Material Using Chitosan Modified by Plasma Treatment
 研究代表者
 荻野 明久 (OGINO AKIHISA)
 静岡大学・創造科学技術大学院・助教
 研究者番号：90377721

研究成果の概要：

生体適合性の良い血液凝固促進剤の高機能化を目的とし、カニやエビの殻から獲られる天然ムコ多糖類のキトサンをプラズマで低温処理した。アンモニアプラズマを始めとして様々な条件下で生成したプラズマをキトサンに照射した後、アミノ基等の官能基修飾効果を評価し、修飾率向上に関して検討した。またプラズマ処理したキトサンを用いた血液凝固試験では、凝固時間が半減する結果が得られ、凝固促進機能が向上することがわかった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,200,000	0	2,200,000
2008 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	210,000	3,110,000

研究分野：プラズマ応用、プラズマ理工学、熱電子発電

科研費の分科・細目：(分科) プラズマ科学 (細目) プラズマ科学

キーワード：プラズマ、多糖類、高分子、キトサン、官能基、表面処理

1. 研究開始当初の背景

プラズマを応用する技術は、半導体製造などの電機産業分野をはじめ、医薬品および食品分野など様々な分野への展開が進んでいる。特に、医療分野でのプラズマ応用は、高速滅菌技術の開発など精力的に行われている。また、プラズマによる表面処理は、材料機能性の向上等を目的として古くから行われている。本研究では、動脈瘤、血管奇形、出血および腫瘍等の治療に利用される塞栓物質の高機能化に注目した。これらの治療にはゼラチンスポンジなど様々な塞栓物質が利用されているが、未だ進歩の途上にあり、

生体適合性が良い高機能な塞栓物質が望まれている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、キトサン等の生体高分子にプラズマを照射し、その誘導体を生成すること、ならびに生成された誘導体の塞栓物質として効果を明らかにすることである。また、医療用カテーテルなどに使用されるポリウレタン表面をプラズマ処理し改質することで、血液凝固阻止作用をもつヘパリンの固定化とプラズマ処理の効果についても調べる。

3. 研究の方法

高分子材料の化学修飾に用いるプラズマをガス種および圧力など異なる条件で生成し、プラズマ特性を測定するとともに、高分子材料の表面組成の変化における関係を明らかにする。

(1) 表面波プラズマによる処理

マイクロ波(2.45GHz)によりプラズマを生成し、キトサンをはじめとする高分子材料の処理を行う。また、プラズマ生成条件において最も基本的な条件の一つであるガス種を変えて、官能基修飾や高分子主鎖の切断および結合サイト形成の効率化を図る。

(2) 分子材料へのアミノ基の修飾効果の評価

X線光電子分光法(XPS)およびフーリエ変換赤外分光法(FT-IR)を用いてプラズマ照射したサンプル表面の原子組成変化、特にアミノ基の導入率を評価する。測定精度等の問題で判定が困難な場合は、誘導体化によりアミノ基を置換し、判定しやすい誘導体とする。

(3) プラズマの診断と最適化

分光測定や静電プローブによりプラズマ特性を診断し、主鎖切断に有効なラジカルおよび還元効果・エッチング効果をもつラジカル等を分類し最適なプラズマ処理条件を検討する。

4. 研究成果

酸素プラズマによる前処理の後、ヘリウム-アンモニアプラズマで処理したキトサンの血漿カルシウム再加凝固時間は、未処理のものに対して55%に短縮しており、血液凝固特性が向上することがわかった。X線光電子分光法による表面解析結果によると、アミノ基等の窒素系官能基が増加しており、血液凝固特性に影響したと思われる。しかし、血液凝固のメカニズムは複雑であり、官能基の影響については検討を要する。

官能基の修飾率の向上させるため、混合ガス(He-NH₃ または N₂-H₂)を用いてプラズマ生成を行い、分光測定等によりアミノ基修飾に関連のあるNHラジカルの生成率が向上することを確認した。しかし、同時に生成される水素ラジカルによりアミノ基が還元され、窒素系官能基の修飾率(N/C比)に顕著な違いはみられなかった。

プラズマ診断および表面解析の結果から、キトサンの構造の変化に最も影響するのは、水素イオンであり、イオンエネルギーが低い領域では、ヒドロキシ基(-OH)の還元・脱離が支配的な反応として進行し、酸素比は減少した。さらに、イオンエネルギーを増加させると炭素同士の結合が切断され、バイアス電圧が100V以上になると、糖骨格への影響が顕著に現れた。

官能基の選択的修飾において、高エネルギー粒子、中性ラジカルおよび水素原子による還元を独立制御することは重要であるが、サンプルへのバイアス電圧により表面の分子構造をある程度制御できることがわかった。

また、アンモニア、窒素およびアルゴンプラズマにおける真空紫外光の影響についても評価した。アンモニアプラズマでは、真空紫外領域において発光スペクトルが観測されるものの、分子構造への影響は小さかった。しかし、窒素プラズマでは、アンモニアプラズマに比べ約4倍の強度をもつ強い発光が真空紫外領域に観測され、10分間のプラズマ照射によりキトサンの分子構造が変化することがわかった。なお、それぞれのプラズマ発光における可視光が分子構造に及ぼす影響は非常に小さかった。

さらに、カテーテルなどに使用される医療用ポリウレタンの表面へ血液凝固阻止作用をもつヘパリンの固定化とプラズマ処理の効果についても調べた。なお、ヘパリンは、キトサンと同じ多糖類であるが、側鎖の官能基により血液凝固に関わる特性は全く異なる。アンモニアプラズマによりアミノ基を修飾したポリウレタンにヘパリンの固定化を行い、トルイジンブルーによる染色およびXPS等を用いて固定化されたヘパリンを評価した。解析結果によると、プラズマ処理により修飾したアミノ基の量に比例してヘパリンの固定化量が増加していることがわかった。

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 7 件)

1. 安澤栄気, Martin Kral, 荻野明久, 永津雅章, "酢酸添加表面波励起アルゴンプラズマを用いた樹脂表面親水性の向上", 電気学会論文誌 A, Vol. 129, No. 2 (2009) pp.103-107. 査読有
2. A. Ogino, M. Kral, M. Yamashita, M. Nagatsu, "Effects of Low Temperature Surface-wave Plasma Treatment with Various Gases on Surface Modification of Chitosan", Appl. Sur. Sci. 255 (2008) pp.2347-2352. 査読有
3. M. Kral, A. Ogino, M. Nagatsu, "Effects of Ar and N₂ plasma pretreatment with biased sample holder on amino group introduction onto polyethylene sheet treated by ammonia plasma", Jpn. J. Appl. Phys. Vol. 47, No. 9 (2008) pp.7346-7348. 査読有
4. M. Nagatsu, M. Kral, E. Anzawa, S.

- Noguchi, A. Ogino, "Functionalization of Polymers Surfaces Using Microwave Plasma Chemical Modification", J. Photopolym. Sci. Technol. Vol.21, No.2 (2008) pp.257-262. 査読有
5. M. Kral, A. Ogino, M. Nagatsu, "Effect of Hydrogen on Amino-group Introduction onto the Polyethylene Surface by Surface-wave Plasma Chemical Modification", J. Phys. D: Appl. Phys. 41 (2008) 105213 (6pp). 査読有
 6. 永津雅章, 荻野明久, "マイクロ波プラズマを用いた医療材料低温プロセス技術", 表面技術, 第 58 巻, 第 12 号 (2007) pp.117-120. 査読有
 7. M. Kral, A. Ogino, K. Narushima, N. Inagaki, M. Yamashita and M. Nagatsu, "Low-Temperature Nitrogen Introduction onto Polyurethane Surface by Means of Surface-wave Excited N₂/H₂ Plasma", Jpn. J. Appl. Phys., 46, No. 11 (2007) pp.7470-7474. 査読有
- [学会発表] (計 24 件)
1. 荻野明久, 野口卓, 永津雅章, "キトサン官能基修飾における表面波プラズマ照射と光照射の効果", 第 56 回応用物理学関係連合講演会, 筑波大学 (2009.3.30-4.2) 講演番号 31a-ZT-3, p.235.
 2. 野口卓, 荻野明久, 永津雅章, "医療用ポリマー表面へのヘパリン固定化におけるアンモニアプラズマ照射の効果", 第 56 回応用物理学関係連合講演会, 筑波大学 (2009.3.30-4.2) 講演番号 31a-ZT-26, p.243.
 3. 荻野明久, 永津雅章, "表面波プラズマにより化学修飾した多糖上の官能基安定性の評価", プラズマ科学シンポジウム 2009/第 26 回プラズマプロセス研究会(PSS-2009/SPP-26), 名古屋大学 豊田講堂・シンポジオン (2009.2.2-4) 講演番号 P3-22, pp.458-459.
 4. 野口卓, 荻野明久, 永津雅章, "医療用ポリマー表面へのヘパリン固定化におけるプラズマ化学修飾の効果", プラズマ科学シンポジウム 2009/第 26 回プラズマプロセス研究会(PSS-2009/SPP-26), 名古屋大学 豊田講堂・シンポジオン (2009.2.2-4) 講演番号 P3-23, pp.460-461.
 5. 荻野明久, "ナノキャピラリー構造を有する大気圧プラズマジェット生成と微細プロセスへの応用", 平成 20 年度電気学会東海支部研究フォーラム:第 3 回「先端プラズマ技術をナノテクノロジー及びバイオ分野への応用に関する研究」, 静岡大 (2009.1.14).
 6. 野口卓, Martin Kral, 荻野明久, 永津雅章, "マイクロ波励起表面波プラズマによるポリマー表面へのヘパリン固定化", プラズマ研究会, 同志社大学 (2008.12.19-20) 講演番号 PST-08-90.
 7. 野口卓, 荻野明久, 永津雅章, "マイクロ波プラズマを用いた医療用ポリマー表面のアミノ基修飾とヘパリン固定化", プラズマ・核融合学会第 25 回年会講演会, 栃木県総合文化センター (2008.12.2-5) 講演番号 2aC11P.
 8. 荻野明久, 野口卓, 永津雅章, "ムコ多糖類の機能改質におけるマイクロ波プラズマからの光照射とイオン照射の効果", プラズマ・核融合学会第 25 回年会講演会, 栃木県総合文化センター (2008.12.2-5) 講演番号 2aC20P.
 9. 永津雅章, 野口卓, 荻野明久, 田中滋康, 藤原健智, 河岸洋和, "プラズマを用いるバイオ高分子処理技術", プラズマ・核融合学会第 25 回年会講演会, 栃木県総合文化センター (2008.12.2-5) 講演番号 S2-4.
 10. 野口卓, Kral Martin, 荻野明久, 永津雅章, "低温プラズマプロセスを用いたポリウレタン表面へのヘパリン固定化", 平成 20 年度電気関係学会東海支部連合大会, 愛知県立大 (2008.9.18-19) 講演番号 O-413.
 11. A. Ogino, M. Kral, E. Anzawa, S. Noguchi, M. Nagatsu, "Effect of Substrate Bias of Low-temperature Plasma Treatment on the Chemical Structure of Chitosan Membranes", Inter-Academia 2008, Pecs, Hungary (2008.9.15-18) pp.111-119.
 12. A. Ogino, M. Kral, S. Noguchi, M. Nagatsu, "Functionalization of Biopolymers Using Microwave Plasma Surface Modification", International Congress on Plasma Physics 2008 (ICPP 2008), Fukuoka, Japan (2008.9.8-12) FH1-O1-Z-4, p.20.
 13. 野口卓, Martin Kral, 荻野明久, 永津雅章, "表面波プラズマ処理によるポリマー表面へのヘパリン固定化", 第 69 回応用物理学学会学術講演会, 中部大 (2008.9.2-5) 講演番号 4p-ZF-4, p.165.
 14. 荻野明久, 安澤栄気, 小嶋修平, 野口卓, 永津雅章, "マイクロ波プラズマを用いた医療材料低温プロセス技術", 応用物理学会プラズマエレクトロニクス分科会・第 1 回プラズマ新領域研究会, 大阪大 (2008.8.2).
 15. 荻野明久, "生体高分子の機能制御を目指したプラズマ処理", 平成 20 年度電気学会東海支部研究フォーラム:第 1 回「先端プラズマ技術をナノテクノロジー及びバイオ分野への応用に関する研究」, 名古屋

- 屋大 (2008.7.4).
16. 荻野明久, Martin Kral, 安澤栄気, 野口卓, 永津雅章, "キトサン表面の選択的プラズマ化学修飾におけるイオンエネルギー制御の効果", 第 55 回応用物理学関係連合講演会, 日本大学理工学部 (2008.3.27-30) 講演番号 27p-S-5 p.219.
 17. 荻野 明久, Kral Martin, 安澤 栄気, 野口卓, 永津 雅章, "表面波プラズマによる高分子表面のアミノ基修飾における荷電粒子の効果", 第 25 回プラズマプロセス研究会, 山口県教育会館-ゆ〜あいプラザ山口県社会福祉会館 (2008.1.23-25) 講演番号 P1-46, pp.199-200.
 18. A. Ogino, M. Kral, M. Yamashita, and M. Nagatsu, "Pulsed and CW Microwave Plasma Treatment for Surface Functionalizations of Chitosan Film", The 5th Asia-Pacific International Symposium on the Basics and Applications of Plasma Technology (APSPT2007), Cheng Shiu University, Kaohsiung, Taiwan (2007.12.10-12) pp.279-280.
 19. 荻野 明久, 安澤 栄気, Martin Kral, 永津雅章, "パルス変調マイクロ波プラズマによる有機高分子膜の低温表面処理", プラズマ・核融合学会第 24 回年会講演会, イーグレひめじ (2007.11.27-30) 講演番号 27aC38P.
 20. A. Ogino, M. Kral, E. Anzawa, M. Yamashita, M. Nagatsu, "Comparative study of high pressure plasma and low pressure microwave plasma process for surface functionalizations of biomedical polymers", Inter-Academia 2007, Hamamatsu, Japan (2007.9.26-30) pp.606-614.
 21. 荻野 明久, Martin Kral, 山下 光司, 永津 雅章, "パルス変調表面波プラズマによるキトサン膜のアミノ基修飾率の改善", 第 68 回応用物理学会学術講演会, 北海道工業大 (2007.9.4-8) 講演番号 4p-ZA-6, p.176.
 22. A. Ogino, M. Kral, Y. Sakata, M. Yamashita, M. Nagatsu, "Improvement of blood clotting property of chitosan modified by low-temperature ammonia plasma treatment", The 18th International Symposium on Plasma Chemistry (ISPC), Kyoto, Japan (2007.8.26-31) p.492.
 23. A. Ogino, M. Kral, M. Yamashita, M. Nagatsu, "Surface characterization of plasma modified chitosan film using surface-wave plasma", XXVIII International Conference on Phenomena in Ionized Gases (ICPIG), Prague, Czech Republic (2007.7.15-20) pp.779-782.
 24. A. Ogino, M. Kral, M. Yamashita, M.

Nagatsu, "Plasma Surface Modification of Chitosan for Immobilization of Functional Group", Proc. of 20th SPSM, Nagoya (2007.6.21-22) p.73.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

荻野 明久 (OGINO AKIHISA)
静岡大学・創造科学技術大学院・助教
研究者番号: 90377721

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

永津 雅章 (NAGATSU MASA AKI)
静岡大学・創造科学技術大学院・教授
研究者番号: 20155948