

課題番号

06-030

平成21年度シーズ発掘試験（発掘型）研究報告書

報告日：平成22年4月19日


技術分野

0407


課題名：プラズマアシストフラックス法によるバイオナノ結晶/ポリマー複合材料の開発

研究期間：平成21年7月16日～平成22年3月31日

1. 担当コーディネータ

氏名（役職）	田草川 信雄（科学技術コーディネータ）	
所属機関名	国立大学法人 信州大学 産学官連携推進本部	
連絡先	所在地	〒380-8553 長野市若里4-17-1
	TEL/FAX	026-269-5642 / 026-269-5641
	E-mail	takusaga@crc.shinshu-u.ac.jp

2. 代表研究者（代表研究者のみ記入してください。）

氏名（役職）	手嶋 勝弥（准教授）	
所属機関名	信州大学工学部	
連絡先	所在地	〒380-8553 長野市若里4-17-1
	TEL/FAX	026-269-5556 / 026-269-5550
	E-mail	teshima@shinshu-u.ac.jp

3. 共同研究者（JSTと委託研究契約を締結した共同研究機関の場合のみ記入してください。）

氏名（役職）		
所属機関名		
連絡先	所在地	
	TEL/FAX	
	E-mail	

4. 試験研究の結果報告

(1) 試験内容

本試験では、バイオナノ結晶/ポリマー複合材料の開発を以下の目標に従って推進した。

(課題1) ナノ結晶/ポリマー複合材料の作製：当初予定に変更はなく、すべて実施できた。

試験目的：本試験では、プラズマをエネルギー源としたフラックス法(プラズマアシストフラックス法)により、バイオマテリアル用ポリマー表面でのフッ素アパタイト (FAP) ナノ結晶成長を試みる。特に、出発原料組成、投入エネルギーや形成時間などの育成条件により、ナノ結晶成長を制御する。さらに、応用分野を拡大するために、水酸アパタイト (HAp) など他の結晶種の成長やナノ結晶層の形状・サイズ制御(数十 nm~mm)も試みる。プラズマのみでは結晶が成長しない場合、ポリマーに損傷を与えない程度の熱エネルギー(150℃以下)を供給する。複合材料の表面組成を詳しく分析するために、組成分析用 FTIR ユニット(ATR, Se プリズム, Ge プリズム)を予算計上する。

試験内容：代表研究者は、プラズマアシストフラックス法にて、さまざまな結晶を育成する技術を見いだした。その結晶種のひとつが、FAP である。本試験では、バイオマテリアル用ポリマーの一種であるポリエチレンテレフタレート (PET), ポリカーボネート (PC) やポリスチレン (PS) 基板表面に、FAP ナノ結晶層を形成することに成功した(図 1)。ポリマー表面に結晶層を形成するために、低温で融解し、ポリマーにダメージを与えない混合硝酸塩をフラックスに選定した。複数の硝酸塩を混合することで、低温結晶層形成を可能にした。結晶育成条件により、FAP 結晶のサイズや形状を制御できた。また、本方法により HAp ナノ結晶を育成できた。今後、ポリマー表面での HAp ナノ結晶層形成を試みる。

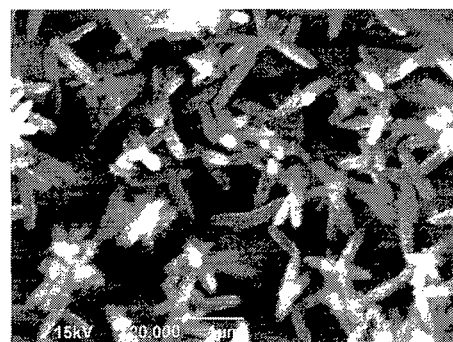


図1 PET 表面の FAP ナノ結晶層

(課題2) 複合材料の特性評価：一部当初予定を変更した。

試験目的：本試験では、複合材料の特性としてタンパク質吸着特性と生体親和性評価に注力する。タンパク質吸着においては、アルブミンやリゾチームなどの酸性や塩基性タンパク質を用い、現行性能(25mg/g)と同等以上の性能獲得をめざす。ただし、新規複合材料であり、上記タンパク質吸着特性をもつことを実証できれば、新たな用途獲得も期待できる。生体親和性においては、骨芽細胞や Vero 細胞などの付着依存性細胞の高密度大量培養を試み、親和性有無を判断する。

試験内容：上記課題1で作製した FAP ナノ結晶/PET 複合材料を使用して、2種類のタンパク質(酸性：アルブミン、塩基性：リゾチーム)吸着特性を評価した。酸性あるいは塩基性いずれのタンパク質を用いた場合も、良好な吸着特性(現行性能 25mg/g と同等：10~25mg/g)を示すことがわかった。現在、FAP 結晶層を形成する FAP サイズや形状などのタンパク質吸着特性への影響評価を継続している。さらに、複合材料を用いた骨芽細胞の培養研究を開始している(親和性の判断は未実施)。

(課題3) 複合材料の課題抽出、実用化判断およびターゲットの明確化：当初予定に変更はなく、すべて実施できた。

試験目的：想定するターゲットは、骨充填材、細胞培養担体あるいは抗体検出用担体などであり、その潜在能力は市販品と比べても遜色ない。そのため、上記課題1), 2)の結果をもとに、複合材料を設計し、新規応用分野の獲得をめざす。最低1種類の複合材料を提案する。

試験内容：本試験で作製した FAP や HAp ナノ結晶(粉末)は骨充填材として十分に利用できる。また、上記課題1), 2)で作製・評価した FAP ナノ結晶/PET (PS) 複合材料は、細胞培養担体や抗体検出

用担体などに応用できる可能性を十分に秘めており(評価結果より)、現在、特性評価とともにこれらの応用に向けた課題抽出を進めている。また、インプラントとして応用する際には、チタンなどの生体親和性金属表面の結晶層コーティングが必要となる。本試験のスピンオフ研究としてバイオナノ結晶/チタン複合材料の開発を開始した。ポリマー複合材料や金属複合材料に関して、現在、歯科大学・バイオ関連企業との共同研究を開始し、インプラントとしての応用の可能性を評価している。

(2) 得られた成果

- A) **もとの成果**: 代表研究者の開発したプラズマアシストフラックス法により、さまざまなナノ結晶の作製に成功している。
- B) **本試験の成果**: ポリマー上での FAp ナノ結晶の育成に成功した (FAp ナノ結晶/PET 複合材料)。スピンオフ研究として、金属チタン基板上での FAp (HAp) ナノ結晶の育成に成功した (FAp・HAp/Ti 複合材料)。
- C) **研究データ・試作物**: FAp/PET (図 1), FAp/PS, FAp/PC (図 2), HAp/Ti (図 3) などの複合材料, 酸性および塩基性タンパク質吸着能有, タンパク質吸着量 10~25mg/g (ユニークな結晶層表面: 試作物を例示する: 図 1~3)
- D) **当初掲げた目標**: タンパク質吸着量 10~25mg/g (現行と同等性能) であり, 上記成果 C) のタンパク質吸着量は目標値に近い (詳細な評価は現在継続中)。複合材料の提案に関しては, 複数種 (4 種) の材料開発に展開しており, 当初目標をクリアした。各種基板 (基材) 表面での固定化評価に時間を費やしたため, 本試験期間中に十分な吸着特性評価や細胞培養評価を実施できなかった (ただし, 評価用複合材料は開発済)。
- E) **実用化の見通し**: これまでに抽出した課題は, アパタイトナノ結晶と基板の密着性である。適切に固定化できた場合, 各種特性を評価できる。また, 十分な密着性をもつことで, インプラントなどのバイオマテリアル用途を実現できる。現在, 結晶層/基板界面の TEM 観察を進め, 界面状態を評価することで固定状態の指標化をめざしている。一方, 担体としては強固な密着性が不要であるため, 現在, 細胞培養試験段階に進んでいる。

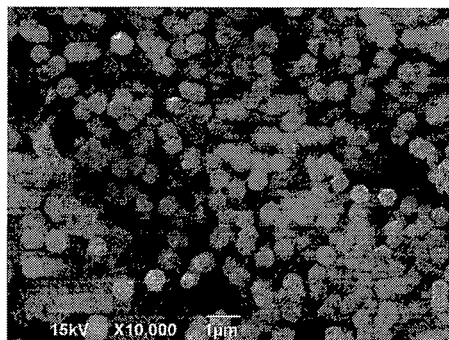


図2 FAp/PC 複合材料(規則的成長)

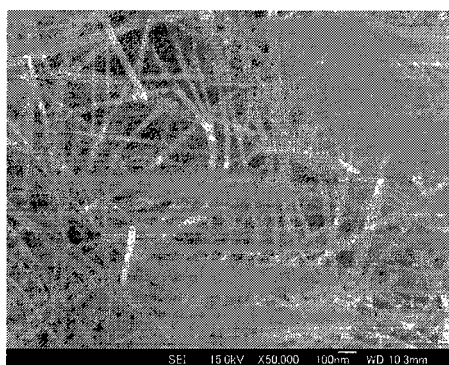


図3 HAp/Ti 複合材料(超長繊維結晶)

外部発表・特許出願等

項	目	数
① 発表論文	国内論文数	2
	海外論文数	2
② 口頭発表	国内発表数	18
	海外発表数	2
③ マッチングイベントへの参加(発表)	参加(発表)数	2

④ 展示会出展	出展数	0
⑤ 特許出願	国内出願数	1
	外国出願数	0
⑥ 掲載/放映 (採択記事は除く)	雑誌掲載数	0
	新聞掲載数	0
	テレビ放映数	0
⑦ 他事業への展開	採択数	0

①発表論文

1. Katsuya Teshima, SunHyung Lee, Mitsuo Sakurai, Yoshitaka Kamenno, Kunio Yubuta, Takaomi Suzuki, Toetsu Shishido, Morinobu Endo, Shuji Oishi, Well-Formed One-Dimensional Hydroxyapatite Crystals Grown by an Environmentally Friendly Flux Method, Crystal Growth & Design, Vol. 9, No. 6, pp. 2937-2940, 2009.
2. 手嶋勝弥・大石修治, クリーンエネルギー材料・環境機能材料用結晶の創成と応用, 機械と工具, 53巻, 8号, 34~37頁, 2009年
3. Katsuya Teshima, SunHyung Lee, Kunio Yubuta, Yoshitaka Kamenno, Takaomi Suzuki, Toetsu Shishido, Morinobu Endo, Shuji Oishi, Direct Growth of Highly Crystalline, Idiomorphic Fluorapatite Crystals on a Polymer Substrate, Crystal Growth & Design, Vol. 9, No. 9, pp. 3832-3834, 2009.
4. 手嶋勝弥・大石修治, 微細構造制御した機能性結晶の環境調和プロセス育成, ケミカルエンジニアリング, 55巻, 3号, 192~197頁, 2010年

②口頭発表 (代表研究者以外の方が発表した場合のみ、発表者氏名と所属を記載しています。)

1. 森晶子(信州大工)・手嶋勝弥 他, はっ水/親水テンプレートを用いたリン酸カルシウム結晶パターンの作製, 第56回応用物理学関係連合講演会, 筑波大学筑波キャンパス(茨城), 2009年4月2日
2. 森晶子(信州大工)・手嶋勝弥 他, 表面の濡れ性制御を利用したリン酸塩結晶パターンの作製, 第1回ものづくりをつなぐ会, ラボランドくろひめ(長野), 2009年6月13日
3. 森晶子(信州大工)・手嶋勝弥 他, ポリマー表面へのフッ素アパタイト結晶の低温フラックス育成, 第25回日本セラミックス協会関東支部研究発表会, 原泉湯の宿松乃井(群馬), 2009年7月30日
4. 森力(信州大工)・手嶋勝弥 他, プラズマアシストフラックス法によるリン酸カルシウム結晶/活性炭複合体の作製, 第70回応用物理学会学術講演会, 富山大学五福キャンパス(富山), 2009年9月9日
5. 森晶子(信州大工)・手嶋勝弥 他, 大気圧プラズマジェットをエネルギー源としたアパタイトナノ結晶のフラックス育成, 第70回応用物理学会学術講演会, 富山大学五福キャンパス(富山), 2009年9月10日
6. 森晶子(信州大工)・手嶋勝弥 他, $\text{KNO}_3\text{-LiNO}_3$ フラックスを用いたアパタイト結晶および薄膜の作製, 日本セラミックス協会第22回秋季シンポジウム, 愛媛大学常北キャンパス(愛媛), 2009年9月16日
7. 森晶子(信州大工)・手嶋勝弥 他, 大気圧プラズマジェットアシストフラックス法によるフッ素アパタイト結晶の育成, 第22回秋季シンポジウム, 愛媛大学常北キャンパス(愛媛), 2009年9月18日
8. 機能性ナノ結晶の環境調和プロセス育成と応用 ~クリーンエネルギー・環境浄化へのアプローチ~, 日本結晶成長学会第39回結晶成長国内会議, 名古屋大学東山キャンパス(愛知), 2009年11月

12 日

9. Direct Growth of Well-Developed Apatite Crystals on Various Substrates by an Environmental Friendly Flux Method, 第 19 回日本 MRS 学術シンポジウム, 横浜情報文化センター(神奈川県), 2009 年 12 月 8 日
10. 榎本弘美(信州大工)・手嶋勝弥 他, Preparation of Octacalcium Phosphate/Collagen Composites by Naturally-Derived Gel Method, 第 19 回日本 MRS 学術シンポジウム, 横浜情報文化センター(神奈川県), 2009 年 12 月 8 日
11. 森力(信州大工)・手嶋勝弥 他, Environmentally Friendly Fabrication of High Performance Activated Carbon Nanocomposites via a Plasma-Assisted Flux Method, 第 19 回日本 MRS 学術シンポジウム, 横浜情報文化センター(神奈川県), 2009 年 12 月 8 日
12. 李先炯(信州大工)・手嶋勝弥 他, Environmentally Friendly Growth of Apatite Nanocrystals via a Plasma-Assisted Flux Method, 第 19 回日本 MRS 学術シンポジウム, 横浜情報文化センター(神奈川県), 2009 年 12 月 9 日
13. 森力(信州大工)・手嶋勝弥 他, 活性炭表面でのアパタイト結晶の $\text{KNO}_3\text{-LiNO}_3$ フラックス成長, 第 4 回日本フラックス成長研究発表会, INAX ライブミュージアム(愛知), 2009 年 12 月 12 日
14. Selective Growth of Highly Crystalline Hydroxyapatite Crystals in a Micro Reaction Cell of Agar Gel, Tenth International Symposium on Biomimetic Materials Processing, Nagoya(Aichi), January 26
15. Novel Fast and Easy Growth of High-Quality Nanocrystals via an Atmospheric Pressure Plasma Assisted Flux Method, Tenth International Symposium on Biomimetic Materials Processing, Nagoya(Aichi), January 27
16. 鈴木清香(信州大院工)・手嶋勝弥 他, ワイドギャップ酸化物半導体結晶層の溶液成長, 表面技術協会第 121 回講演大会, 成蹊大学(東京), 2010 年 3 月 15 日
17. 榎本弘美(信州大工)・手嶋勝弥 他, 微細構造制御したアパタイト結晶層の作製 ～大気圧プラズマアシストフラックス法による新規成膜手法～, 表面技術協会第 121 回講演大会, 成蹊大学(東京), 2010 年 3 月 15 日
18. 大石将宏(信州大工)・手嶋勝弥 他, 大気圧プラズマアシストフラックス法による透明導電用 ZnO 結晶薄膜の高速成膜, 表面技術協会第 121 回講演大会, 成蹊大学(東京), 2010 年 3 月 15 日
19. 水野祐介(信州大工)・手嶋勝弥 他, フラックスコーティング法による SUS 基板表面への LiCoO_2 ナノ結晶層の直接形成, 日本セラミックス協会 2010 年年会, 東京農工大学小金井キャンパス(東京), 2010 年 3 月 22 日
20. 大石将宏(信州大工)・手嶋勝弥 他, 大気圧プラズマアシストフラックス法を用いた透明導電用 ZnO 結晶薄膜の作製, 第 57 回応用物理学関係連合講演会, 東海大学湘南キャンパス(神奈川県), 2010 年 3 月 19 日

③マッチングイベントへの参加(発表)

1. 信州大学新技術説明会, 科学技術振興機構 JST ホール(東京), 2009 年 8 月 21 日, 環境調和プロセスによる微細構造制御した機能性結晶の開発
2. MUSILO-Colloquium2010, NASIC セミナーホール(東京), 2010 年 2 月 12 日, 結晶・表面・薄膜から臨むマテリアルイノベーション

④展示会出展(③マッチングイベントを除く)

該当なし

⑤特許出願：(4) に記載。

⑥掲載・放映

該当なし

⑦他事業への展開

該当なし(ただし、現在、企業・他大学との共同研究に展開)

(3) 今後の展開

A) **終了後 1 年以内のアクション**：本研究成果であるバイオマテリアル(結晶/ポリマー、結晶/金属複合材料)をもとにした共同研究体を構築し、さまざまな分野での応用を推進する(具体的企業名は下記 C を参照)。特に、本共同研究体を母体として、今後のバイオマテリアルとしての特性評価を推し進める。論文や学会発表は精力的に実施する予定である。また、本年度イノベーションジャパンが開催されるのであれば、本研究成果もエントリーする予定である。

B) **今後の実用化に向けたアクション**：詳細を以下①～③に記載する。

①**本研究成果の方向性**：実用化に向けては、バイオ特性評価を深化することが不可欠である。ただし、バイオ特性評価は専門知識や設備を備えていなければ難しい。しかし、代表研究者はバイオ系企業・歯科大学と共同研究体を構築しており、バイオ研究を推進する基盤を整えている。特性評価⇄課題抽出⇄材料開発の各々の成果を各ステージにフィードバックし、バイオマテリアルとしての実用化に注力する。

②**本研究成果と他研究機関などとの関係性**：下記 C を参照のこと。

③**その他**：本研究成果をもとに、現在、さまざまな化学組成の結晶薄膜・表面の作製に取り組み、新しい成膜プロセスの確立をめざしている。透明導電膜、二次電池膜、太陽電池膜などのグリーンエネルギーや光触媒膜、吸着膜、物質変換膜などの環境浄化への応用を見据えた材料創成を実施している。

C) **本研究成果に対する企業からのアクション**：平成 22 年度に入り、バイオ系企業、歯科大学との共同研究体(信大を含め 3 機関)を構築し、具体的な企業化に向けたアクションに展開している。

- ・バイオ系企業：日本メディカルマテリアル株式会社
- ・歯科大学：松本歯科大学

(4) 知的財産権について

出願状況	出願
発明等の名称	積層体及びその製造方法
出願日	平成 21 年 9 月 15 日
出願番号	特願 2009-213242
出願人	国立大学法人信州大学
発明者(所属・役職)	手嶋勝弥(信州大学工学部・准教授)

上記の出願は結晶層作製に関する“ものと製法”に関する基本特許である。現在、本試験成果は共同研究に発展しており、展開次第(評価結果次第)では用途に特化した特許など知的財産権の確保に注力する予定である。

(5) 今後のフォローアップ等について（コーディネータ記載）

研究代表者はすでに、本試験で得られた成果をもとに、H22年度からバイオ系企業・歯科大学との共同研究を開始している（共同研究体を構築済、①：1年後までのアクション）。現在、本試験で得られた複合材料などの各種バイオ特性評価を精力的に推し進めており、さまざまなグラントなどへの応募を支援し、研究資金面や知的財産権確保をバックアップする（①：1年後までのアクション）。さらに企業化に向け、本試験で抽出した課題の更なる深耕・拡充をめざすように薦める（②：3年後までのアクション）。また、本試験の取り組みは信大の中期計画などとも良く符合するテーマであると認識しており、企業化（産業化）を実現するためにも、産学官ネットワーク構築など多角的視点で支援を継続する（③：長期的アクション）。