



Title	Development of Highly Functional Biomedical Materials by Plasma-based Surface Modification
Author(s)	Harumningtyas, Anjar Anggraini
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/98668">https://doi.org/10.18910/98668</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## Abstract of Thesis

Name (ANJAR ANGGRAINI HARUMNINGTYAS)	
Title	Development of Highly Functional Biomedical Materials by Plasma-based Surface Modification (プラズマ表面改質による高機能生体医療材料の開発)
<b>Abstract of Thesis</b>	
<p>This study discusses thin-film deposition using low-pressure plasma for orthopedic applications. Plasma polymerization and sputter deposition were chosen as methods to modify the surface of artificial bone. Plasma polymerization of amine groups was performed on surfaces of calcium phosphates e.g., hydroxyapatite (HA) and <math>\beta</math>-tricalcium phosphate (<math>\beta</math>-TCP) surfaces, which are widely used as artificial bone. The gas mixture of <math>\text{CH}_4/\text{N}_2/\text{He}</math> was used to deposit amine groups by plasma-enhanced chemical vapor deposition (PECVD) with bipolar pulsed plasmas. The plasma system used for our experiments generates high-voltage <math>\pm 1.1</math> kV low-frequency (5 kHz) pulsed plasmas with a pulse duration of 1 <math>\mu\text{s}</math>. Chemical properties of deposited polymer films were investigated with X-ray photoelectron spectroscopy (XPS) and Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR). Derivatization with 4-trifluoromethyl benzaldehyde (TFBA) was used to estimate the concentration of primary amines in deposited polymers. For interconnected porous HA and <math>\beta</math>-TCP, it was found that plasma polymerization could take place not only on the outer surfaces of such materials but also on the surfaces of their inner pores.</p> <p>The results of <i>in-vitro</i> experiments showed that plasma-treated calcium phosphate exhibited significantly enhanced hydrophilicity, facilitating the deep infiltration of cells into interconnected porous calcium phosphate. The cell adhesion and osteogenic differentiation on the plasma-treated artificial bone surfaces were also enhanced. The plasma polymerization afforded high bone regeneration capacity in <i>in-vivo</i> observation. These results suggest that amine modification of artificial bone by plasma technology can provide high osteogenic ability and represents a promising strategy for resolving current clinical limitations regarding the use of artificial bone.</p> <p>With the PECVD experiments discussed above, it was found that only a small percentage (about 12 %) of the deposited nitrogen atoms formed primary amine groups (<math>-\text{NH}_2</math>). To understand how to increase the percentage of primary amines in the deposited polymer, the interactions between the deposited film surface and incident precursors were performed using molecular dynamics (MD) simulation. To evaluate a possible upper limit of the primary amine concentrations in the deposited film, simulations of a rather unrealistic process were performed, where all nitrogen atoms from the plasma were supplied as amino radicals (<math>\text{NH}_2</math>) together with other hydrocarbon radicals and ions. If all incident amino radicals were to stay as <math>\text{NH}_2</math> in the deposited polymer, the primary amine density would be extremely high. However, it has been found that, even under such "ideal" conditions for the maximum primary-amine content, hydrogen atoms of incident <math>\text{NH}_2</math> radicals tend to be transferred to surrounding C atoms in the polymerization process, leaving a relatively small amount of primary amine (the concentration ratio of primary amino groups (<math>\text{NH}_2</math>) to nitrogen atoms N being approximately 10 %) in the deposited polymer films. The results indicate that an increase of <math>\text{NH}_2</math> radicals in the gas phase of PECVD hardly increases the primary-amine content in the deposited films and, therefore, the primary-amine content may not depend strongly on the plasma conditions as long as a sufficient amount of nitrogen and hydrogen is supplied during the plasma polymerization process. The primary amine content predicted by the simulations was found to be in good agreement with earlier experimental observations.</p> <p>I also examined the possibility of improving the biocompatibility of different types of artificial bone made of Polyetheretherketone (PEEK). In this study, <math>\text{SrTiO}_3</math> (STO) was deposited on PEEK surfaces using an RF magnetron sputtering plasma under varying conditions. It is known that Sr can significantly enhance the osseointegration of PEEK implants and surrounding native spinal bone. It was found that, with simple deposition of STO, Sr can be released to the surrounding tissues (or water contained in such tissues) quickly if the STO-coated artificial bone is implanted in a human or animal body. This study successfully demonstrated that multi-layer structures of Ti and STO can control the release rate of Sr into surrounding water when the coated film is immersed in water. Such multi-layer Ti and STO coating is an effective candidate to achieve sustained Sr release from PEEK implants over an extended period.</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( ANJAR ANGGRAINI HARUMNINGTYAS )		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主査 教授	浜口 智志
	副査 教授	森川 良忠
	副査 教授	桑原 裕司
	副査 准教授	濱田 幾太郎
	副査 准教授	吉村 智

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、高電圧パルス放電により生成した低温プラズマによる化学蒸着 (CVD) により、ハイドロキシアパタイトやベータリン酸三カルシウム ( $\beta$ -TCP) からなる連結多孔質人工骨の表面、および、これらの人骨内部連結孔の表面をアミノ基で修飾する技術の開発と、その堆積膜の定量的評価、および、成膜機構の解明を行った一連の研究、更に、人工骨スペーサ等として使われるポリエーテルエーテルケトン (PEEK) 樹脂上への、マグネトロンスパッタリングによるチタン酸ストロンチウム  $\text{SrTiO}_3$  (STO) 膜の堆積と膜特性計測に関する一連の研究成果を報告したものである。いずれの堆積膜も、人工骨の生体親和性および骨形成能力の向上を目的としたものであり、医学部との共同研究により、アミノ基修飾により、人工骨の骨形成能力が著しく向上することを確認している。また、STO コーティングされた PEEK 材による骨形成能力に関しては、現在、医学部で研究途上であるが、生体親和性の向上など、一部、良好な結果がすでに得られており、本研究で確立した成膜手法による医学研究の今後の進展が期待される。

リン酸カルシウム系材料に対するアミノ基の直接修飾は不可能なため、本研究では、メタン・窒素・ヘリウムの混合気体を母ガスとして用い、高電圧パルス放電により低温プラズマを生成することで、プラズマ支援化学蒸着 (PECVD) を行い、アミノ基含有ポリマー膜を連結多孔質人工骨サンプル表面に堆積した。堆積膜に対して、誘導体化法により、第一アミンの含有率を計測した。その結果、本研究の堆積条件下では、堆積した N 原子の約 12%が、第一アミン ( $-\text{NH}_2$ ) として堆積していることが確認されている。更に、堆積した N 原子に対する第一アミンの割合の理論的な上限を明らかにするために、分子動力学 (MD) シミュレーションを用いて、 $\text{CH}_3$  等のメチルラジカルとアミノラジカル ( $\text{NH}_2$ )、および、メチルラジカルイオン照射のさまざまな条件下で、プラズマ重合反応によるアミン形成機構を調べた。その結果、ポリマー表面に吸着する  $\text{NH}_2$  ラジカルは、ポリマー表面のダンギリングボンドと反応して H 原子を失い、その大半が第 2・第 3 アミンとなることが明らかになっている。MD シミュレーションの結果においても、イオン衝撃が弱い条件下では、堆積した N 原子に対して 10%程度が第一アミンとして堆積することが明らかとなり、実験結果と定性的に一致する結果が得られている。また、本研究で用いたプラズマ重合反応では、多孔質人工骨内部の連結孔の表面にも、十分な、アミノ基含有ポリマーが形成されることを実験的に確認している。更に、医学部との共同研究により、本研究で開発したアミノ基含有ポリマー膜でコーティングされた人工骨が、十分に高い骨形成能力を持つことを、in vitro 実験、および、動物実験で定量的に確認している。

以上のように、本論文は、多孔質リン酸カルシウム系の人工骨へのアミノ基の修飾に関して、成膜条件と膜質の関係を定量的に明らかにし、かつ、数値シミュレーションにより、成膜機構を定性的に明らかにし、更に、医学部との共同研究を通して、堆積膜の骨再生の有効性まで定量的に明らかにしたという点で、きわめて意義の大きいものである。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。