

波長 193nm エキシマレーザによる、 バイオポリマーのアブレーション加工

アブドゥルサッタル・アエサ、クリストファー・ウォルトン、ラルフ・デルムダール

最近、深部組織へのレーザ照射による新しい医療施術などに用いる、生分解性ファイバや光導波などの部品製造の一環として、バイオポリマーを用いた基板やフィルムへの精密微細加工やパターニングに対する関心が非常に高まっている。しかし、バイオポリマー材料は、熱に弱いため、その微細構造の作製は容易ではない。本稿では、コヒレント社の発振波長 193nm エキシマレーザによる、キトサンポリマーの微細構造の作製結果を紹介する。

バイオポリマー 医療光学デバイスとしての可能性

バイオマス由来で生分解性のポリマーは、経時とともに自然に体内に吸収（生体吸収）されるため、古くから医療分野で使用されてきた。その性質は、除去による合併症を回避し体内に留置することが必要な施術に、非常に適している。最も古くから行われている最も簡易な例は、体内の傷口をふさぐための生体吸収性縫合糸に用いられるファイバ（繊維）である。もっと最近では、こうした種類のポリマーを、ファイバや導波路といった生体吸収性の光学部品として利用することに対する関心が特に高まっている。目的は、治療効果のあるレーザ光を深部組織まで届けられるようにすることである。そのようなニーズが生じるのは、光が人体組織においては強く吸収／拡散され、侵入深さは通常数mmか、波長によってはわずか数 μm にとどまってしまうためである。その結果、レーザは、真皮と真皮下を対象とした美容施術などでは主流の手段であるにもかかわらず、内部組織の切断にはそれほど広く採用されていなかった。

このような侵入深さの制限から、ファイバによる深部への到達は、新しい

レーザ手術法を開発する上での重要な課題となっている。たとえば、米コヒレント社 (Coherent) の新しい波長 2 μm のトリウムレーザは、ガラスファイバを介して伝搬可能で、到達困難な場所にできた神経腫瘍を対象とする微小手術への適用に向けてすでに研究が行なわれている。

生体吸収可能なデバイスで光を深く供給することができれば、レーザを繰り返し照射する必要がある処置などへの適用も含め、レーザによる施術の可能性が大幅に拡大する。たとえば、最近公表されたある研究では、光化学的組織結合 (PTB: Photochemical Tissue Bonding) と呼ばれる、ポリ乳酸系のバイオポリマーで作製した平面導波路を用いて、豚の皮膚表面の深い傷口 (10mm 以上) を縫合できることが示されている。

ガラス上にスピニングした キトサンフィルム

キトサンは、エビなどの節足動物の殻から作られる透明ポリマーである。天然ポリマー (β -1,4 結合の 2-アミノ-2-デオキシ-D-グルコース) として、ドラッグデリバリー、抗菌処置、再生医療などの医療用途に利用されている。



ナノインプリント・リソグラフィ、イオンビーム・ミリング、レーザアブレーション加工など、多数の手法がキトサンのパターニングに適用されている。また、複数の文献において、導波路や回折格子といった光学構造作成の成功例が報告されている。

キトサンをベースとする埋め込み可能な光学デバイスの商用生産に、レーザアブレーションを利用する場合は、レーザと材料の相互作用を十分に理解し、用途に応じてプロセスを最適化し、適切なプロセスウィンドウを確立することが絶対不可欠である。キトサンは透明で可視域の光を吸収しないため、レーザアブレーションは紫外域のレーザ光源で行う必要がある。しかし、KrF エキシマレーザの 248nm 出力を用いて、キトサンのレーザアブレーションを行った事例では、やや限定的な結果しか得られていない (248nm のレーザアブレーションでは、好ましくない発泡が生じることが明らかになっている)。ここでは、193nm のエキシマレーザの深紫外 (DUV: Deep UV) パルス光とキトサン薄膜の相互作用について、実際のデータと総合的な理論的解析を含めた詳しい研究結果を報告す

る。この研究では、レーザ送達デバイスが必要となる、格子状パターンの作製も行った。

さまざまな形態(フィルムや球状など)のキトサンを生成するための多数の手法が存在する。本研究では、ソーダ石灰ガラスのスライド上に薄膜を作るための確立した手段であるスピニング法によって作成された試料を使用した。スピニング処理は、500nm～10 μ mのさまざまな厚みでフィルムを生成できるように調整した。フィルムは、レーザアブレーション実験に先立ち、慣例に従って空気乾燥させた。

アブレーション装置は図1に示すように、193nmの波長で照射するコヒレント社の「LPF202」エキシマレーザをベースとしている。レーザ出力を、2枚の回転プレートを備える減衰器(独メトロラックス[Metrolux]社製「ML2110」)に通すことにより、レーザのフルエンスを制御した。ステンレス鋼製の直径2mmの円形オブジェクトマスクを、整形前の生レーザビームの均一部分に配置し、アパーチャは、1:10の減少比でキトサンの自由表面に結像されるよう調整した。そして表面計測用に、走査型電子顕微鏡(SEM: Scanning Electron Microscope)と白色光干渉計(WLI: White Light Interferometer)を使用した。

ここでは、これまでほとんど研究事例が報告されていない193nmの波長におけるレーザとキトサンの相互作用を包括的に検証し解析することを目的としている。たとえば、深紫外波長におけるキトサンのアブレーションについては、そのしきい値さえもこれまで報告されていない。その193nmのエキシマレーザ光が、今回複数の理由から非常に有望なアブレーション光源であることが明らかになった。まず、短



図1 本稿で紹介する、193nmエキシマレーザによるアブレーションの研究に使われた、レーザビームデリバリシステム。(資料提供: アブドゥルサッタル・アエサ、クリストファー・ウォルトン/ハル大)

波長により回折が最小限に抑えられるので、高い空間分解能での基板のパターニングが可能である点。加えて、熔融シリカのスライド上にスピニングしたキトサンフィルムについて、紫外・可視域(VIS-UV)の吸収スペクトルを測定したところ、波長が225nm以下になると吸収が急激に増加することが確認されたことである。吸収が高いと侵入深さが浅くなるため、これらのフィルムにアブレーションする任意の形状に対して、最大限の深さ制御が得られ

る。3つめに、ArFレーザのパルス幅(11.5ns)は、熱や圧力による損傷を与えずに、キトサンのアブレーションが可能であることが示されている。

レーザアブレーションの理論的解析

熱と応力の勾配と波形の計算によって、実験結果の補完を行った。その一環として、異なるレーザパルス強度とフィルム厚さに基づくそれらの発生と消散のシミュレーションも行った。レ

エキシマレーザ - その多大な能力を支えるチューブ技術

高パルスエネルギーのエキシマレーザの応用は当初、ガス寿命に加え、全体的なプラズマチューブの寿命によっても制限されていた。フッ化物を扱う場合は特に、フッ素の化学反応と短波長により、この制限が顕著だった。1990年代に、ラムダフィジック社(Lambda Physik、現在のコヒレント社)が、新しい材料と手法によってプラズマチューブのアセンブリ全体を抜本的に再設計した。そうして誕生したのが「NovaTube」技術である(NovaTubeの成功は、ディスプレイ業界の高スループット処理など、今日広く採用されている高パルスエ

ネルギーのエキシマレーザの実現につながる重要な先駆的技術の1つである)。本稿の作業に使用されたレーザは、2000年にハル大(University of Hull)に導入されたもので、初期のNova Tube技術が搭載されている。それ以来、著者の1人であるウォルトンや多くの学生が、このレーザの157nm(F2)または193nm(ArF)波長を多くの研究に使用してきた。20年近くが経過した現在でもなお、このレーザは、当初のプラズマチューブをそのまま使用しているが、大きな修理を要することなく高品質のデータを提供し続けている。

ーザパルスからの吸収エネルギーを急速に堆積させて、アブレーション体積を超える範囲に熱が緩和および拡散するだけの時間を与えなければ、「熱閉じ込め」(thermal confinement)と呼ばれる状態が生じることは、よく知られている。その状態では、熱による周辺損傷は実質的になくなり、レーザパルスエネルギーのほとんどが、被アブレーション物質に供給される。この状態は、熱拡散率で定式化することができる。熱閉じ込めが生じる条件は、レーザパルス幅が、以下の式で表される特性熱緩和時間(τ_{th})よりも短いことである。

$$\tau_{th} = d^2 / 4\chi$$

ここで、 d は被照射体積内の最短距離(スポット径または光学吸収深さ)で、 χ は熱拡散率である。生体組織や天然ポリマーの多くは、熱拡散率が低い(一般的に $10^{-8} \text{m}^2/\text{s}$)。そこで、キトサンも同様に熱拡散率は低いと仮定して、数ナノ秒のパルス幅ならば十分に短く、熱変性などの周辺損傷を確実に防ぐことができると予測した。

音響ストレスの影響についても検討した。少量の放出物質であってもその反跳エネルギーがかなりの応力となり、光音響メカニズムによってさらなる材料除去を引き起こす可能性がある。この種のメカニズムについては、生体組織やポリマー材料のレーザアブレーションに関連して広く報告されている。レーザパルス幅 τ_p が音響緩和時間 τ_{ac} よりも短い場合にこれが発生し、この条件下で、応力の閉じ込めが生じる。簡単に言うならば、被照射物質は、体積を変えて再構成を行う十分な時間がなく、そのために内部圧力が急激に増加する。その結果、圧縮波が

生じ、それが張力波を生成する。これは、接合部の切断、キャビティ(空洞)の形成、気泡の核生成につながる恐れがある。レーザフルエンスによっては熱も生成されて、レーザによる材料損傷につながる場合もある。このような理由から、異なるレーザフルエンスに基づいて、温度上昇のモデリングとマッピングを行った。温度は、熱伝導解析の式から計算した。

熱重量分析と呼ばれるプロセスを用いて、これらのキトサン薄膜試料における熱分解過程も測定した。これにより、キトサンは約 300°C で熱分解を始めることがわかった。つまり、熱損傷を防ぐには、アブレーション加工による基板の加熱によって、温度がこの値に近づかないようにすることが、非常に重要である。図2は、それぞれ $80 \text{mJ}/\text{cm}^2$ と $760 \text{mJ}/\text{cm}^2$ のレーザフルエンスで照射したキトサンの温度上昇を示したグラフである。レーザフルエンスが低い場合は、温度上昇は比較的低く、約 40°C だった。しかし、レーザフルエンスが $760 \text{mJ}/\text{cm}^2$ と高くなると、温度は大幅に上昇し、キトサンの前面で約 385°C に達した。

アブレーション結果

最初の実験目的の1つは、 193nm におけるアブレーションしきい値を把握することだった。 $70 \text{mJ}/\text{cm}^2$ から最大 $4.5 \text{J}/\text{cm}^2$ までのレーザフルエンス範囲で一連のエッチレートを測定することにより、これを行った。エッチ深さは、WLIを使用してアブレーションクレーターの深さを測定することによって取得した。これらの測定値から、図3に示すようにアブレーションしきい値は $FT=80 \pm 10 \text{mJ}/\text{cm}^2$ と推定された。予想どおり、アブレーションしきい値近くのアブレーションエッチレートは

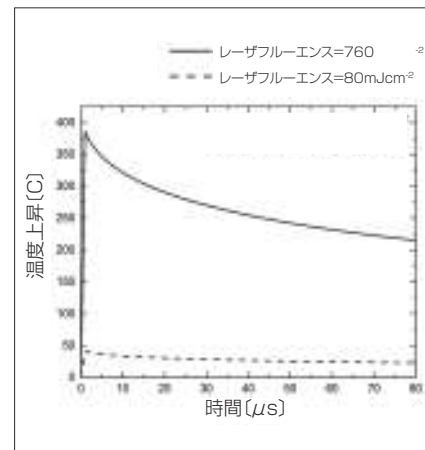


図2 2つの異なるレーザフルエンスで照射した場合のキトサンフィルムの温度上昇。(資料提供:アブドゥルサッタル・アエサ、クリストファー・ウォルトン/ハル大)

非常に低く、パルスあたり nm のレベルだった。 $100 \text{mJ}/\text{cm}^2$ を超えると約 $120 \text{mJ}/\text{cm}^2$ までエッチレートは急速に高まるが、その後は増加が止まり、水平状態となる。増加しなくなるのはおそらく、局所的にブルーム(金属蒸気)の密度が高まるという、多くのレーザアブレーション加工に共通する現象によって、反射率が変化するためと思われる。ただし、表面改質もその一因である可能性がある。

実験結果から得られたアブレーション

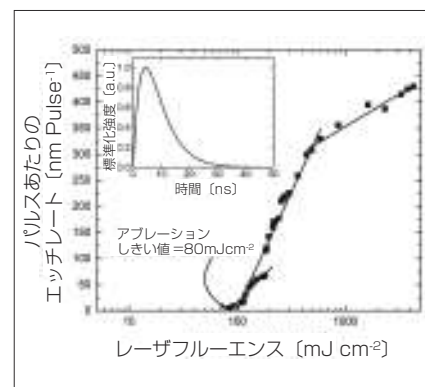


図3 193nm の波長でキトサンのレーザアブレーションを行う場合のエッチレートの測定結果。挿入グラフは、レーザパルス $\tau_p = 11.5 \text{ns}$ FWHMの測定値を時間軸で示したものである。(資料提供:アブドゥルサッタル・アエサ、クリストファー・ウォルトン/ハル大)

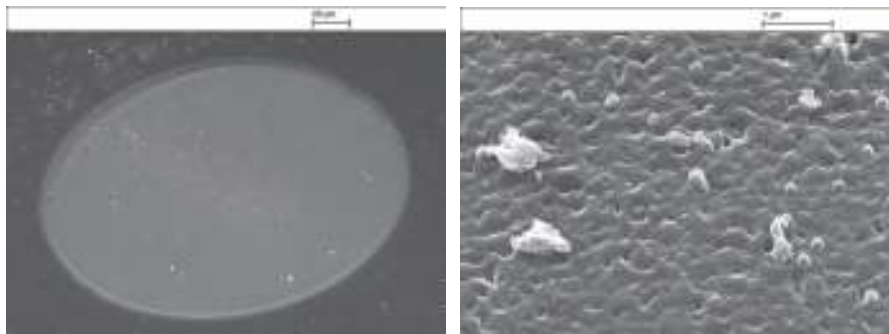


図4 (左)は、193nmレーザを照射した、厚さ2.7μmのキトサン薄膜のSEM画像。倍率10倍、繰り返しレート1Hz、照射パルス数10、レーザフルーエンス95mJ/cm²、パルスあたり深さ4.5nm、円形マスクの直径2mm、傾斜角度45°で撮影した画像を、1600倍に拡大した様子。(右)は同じ画像を6万倍に拡大したもの。(資料提供:アブドゥルサッタル・アエサ、クリストファー・ウォルトン/ハル大)

んしきい値を、次の簡単な熱エネルギー平衡方程式と比較した。

$$\alpha A F_{\text{evap}} = \rho [C(T_b - T_0) + L_v]$$

ここで、Cは特定の熱容量、T_bとT₀はそれぞれ沸点と初期温度、ρは密度、L_vは気化熱である。この式から導かれるアブレーションしきい値は、F_{evap}=900mJ/cm²となる。その値は、観測値の10倍である。これだけ大きな差が生じたのはおそらく、アブレーション加工が主に光熱過程ではなく、

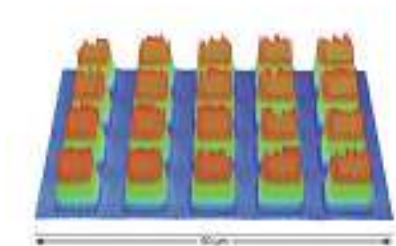


図5 レーザ照射したキトサンをWLIで測定したもの。正方形の構造は、10ミクロン四方で高さは525nmである。この構造は、マスク投影と、レーザフルーエンス110mJ/cm²、パルス繰返周波数10Hz、ステージ速度0.1mm/sで、40の重なるレーザパルスを照射した結果、改質により形成された。(資料提供:アブドゥルサッタル・アエサ、クリストファー・ウォルトン/ハル大)

光音響効果が支配的であるためと思われる。95mJ/cm²というしきい値に近いアブレーションフルーエンスにおけるアブレーション面の品質を捉えたSEM画像も、この解釈を裏付けている。図4からわかるように、局所的な表面膨れ(プリスター)が見られ、表面下の材料改質を示している。表面膨れは、照射されたレーザビームまたはキトサンフィルムの不均一性に起因している可能性がある。実際、液体からキトサンフィルムを作成する場合、その成功率はやや確率的である。水溶液から作成したキトサンのガラス転移温度T_gの値が、文献によって140°C～203°Cと広く分散していることから、それがうかがえる。

フルーエンスを非常に高くすると(250mJ/cm²など)、アブレーション面に気泡が生じる。この現象は、他のバ

イオポリマー(コラーゲンなど)でも報告されており、表面下で光音響効果が生じていることを示すさらなる証拠と推測される。潜在的なフォトニクス用途を考慮して、複数の異なるアブレーションパターンを作成した。エッチ深さを精密に制御できるということは、振幅格子と位相格子の両方を作成できる可能性があることを意味する。このパターンの典型的な例が、図5に示す二次元格子構造である。図5は、大面積(5mm×5mm)の二次元格子構造の一部を、WLIで捉えた画像である。厚さ500nmのキトサンフィルムを完全にアブレーションし、メサ構造間の物質をガラスの高さにエッチングすることにより作成されている。アブレーションは110mJ/cm²のフルーエンスで行ったが、このSEM画像からは、その低いフルーエンスでの顕著な熱損傷は見られなかった。

まとめ

結論として、キトサンやそのほかのバイオポリマーは、レーザ光を用いたまったく新しい医療施術に使われる光学デバイスとして明らかに有望である。そして、これらの手法を実際に実現するには、ミクロンレベルでの精細なパターンニングが必要になる。レーザアブレーションの適用が、こうした用途に有望であることは間違いなく、材料に応じて相互作用に関する十分な特性評価が必要である。

謝辞

アエサとウォルトンは、本稿の成果につながった、アブドゥルサッタル・アエサによるハル大における博士課程研究にご支援いただいたイラク高等教育・科学研究省(Ministry of Higher Education and Scientific Research)に謝意を表する。

著者紹介

アブドゥルサッタル・アエサ(Abdulsattar Aesa)とクリストファー・ウォルトン(Christopher Walton)はハル大(University of Hull)、ラルフ・デルムダール(Ralph Delmdahl)は米コヒレント社(Coherent)所属。e-mail: A.Aesa@2013.hull.ac.uk, c.d.walton@hull.ac.uk, ralph.delmdahl@coherent.com URL: www.coherent.com