

平成 25 年 12 月 19 日

**プラズマ照射溶液が抗がん剤耐性卵巣がん細胞にも効果を発揮
抗がん剤が効かない再発がんに対する治療へ期待！**

【概要】

この度、名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・高橋雅英)産婦人科学の吉川史隆(きっかわふみたか)教授の研究グループは、名古屋大学プラズマ医療科学国際イノベーションセンターの堀勝(ほりまさる)教授・センター長の研究グループとの医工連携の共同研究により独自に開発した非平衡大気圧プラズマ源により発生させたプラズマを照射した溶液が、抗がん剤耐性となったヒト卵巣がん細胞に対し、オリジナル細胞と同様に抗腫瘍効果を示すことを培養細胞並びに動物モデルにおいて明らかにしました。再発した卵巣がんは、抗がん剤が効かない場合が多く、現状ではその有効な治療法がありません。今回、本研究グループの成果は、このような再発がんへの新たな治療法への可能性を示しました。本年 8 月に同大学プラズマ医療科学国際イノベーションセンターが発足し、プラズマ医療科学分野におけるさらなる先端研究とその臨床応用の推進が期待されます。

この研究成果は、平成 25 年 12 月 18 日付(米国東部時間)米国科学雑誌 PLOS ONE 電子版に掲載されました。

プラズマ照射溶液が抗がん剤耐性卵巣がん細胞にも効果を発揮
～抗がん剤が効かない再発がんに対する治療へ期待！～

【概要】

この度、名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・高橋雅英)産婦人科学の吉川史隆(きっかわふみたか)教授の研究グループは、名古屋大学プラズマ医療科学国際イノベーションセンターの堀勝(ほりまさる)教授・センター長の研究グループとの医工連携の共同研究により、独自に開発した非平衡大気圧プラズマ源により発生させたプラズマを照射した溶液が、抗がん剤耐性となったヒト卵巣がん細胞に対し、オリジナル細胞と同様に抗腫瘍効果を示すことを培養細胞並びに動物モデルにおいて明らかにしました。再発した卵巣がんは、抗がん剤が効かない場合が多く、現状ではその有効な治療法がありません。今回、本研究グループの成果は、このような再発がんへの新たな治療法への可能性を示しました。本年8月に同大学プラズマ医療科学国際イノベーションセンターが発足し、プラズマ医療科学分野におけるさらなる先端研究とその臨床応用の推進が期待されます。

近年、世界中で多くの研究グループにより非平衡大気圧プラズマの医療応用への研究が進められており、中でもがん治療への有用性が次々と報告されております。それらの多くは、プラズマを腫瘍あるいはがん細胞に直接照射することでその効果を認めており、即ちプラズマを直接照射できる場所にできたがん、メラノーマなどがその代表的な対象です。一方、我々のグループを含むいくつかの研究グループでは、プラズマを照射した溶液にもその抗腫瘍効果を見出しており、プラズマを直接照射することが困難な場所や無数に散らばったがん、目視では確認できない小さながんの播種を治療できる可能性を含んでおります。既に我々のグループでは、プラズマ照射培養液が正常細胞に影響を与えることなくグリオーマ脳腫瘍培養細胞を選択的に殺傷可能であることを発見しており、グリオーマや卵巣がんなど、髄液播種や腹膜播種を容易に形成する治療困難な進行性難治癌に対する治療法を目指した研究を進めています。

今回、再発した卵巣がんの特徴の一つである、抗がん剤に対し抵抗性を示すがん細胞を用い、再発がんをターゲットとした治療に対しての有効性を培養細胞のみならずマウスを用いた動物実験により示したことから、ヒトへの応用に一步近づいたと言えます。

この研究成果は、平成 25 年 12 月 18 日付(米国東部時間)米国科学雑誌 PLOS ONE 電子版に掲載されました。

【ポイント】

- ◇ 独自に開発した非平衡大気圧プラズマ源により発生させたプラズマを照射した培養液を用いて、抗がん剤耐性の卵巣がん細胞をそのオリジナル細胞と同等に殺傷することに成功しました。
- ◇ そのメカニズムとして、プラズマが生成する活性酸素種が、がん細胞にアポトーシスを誘導することを明らかにしました。
- ◇ さらに、マウス皮下に接種した抗がん剤耐性細胞及びオリジナル細胞に対しプラズマ照

射溶液治療を行ったところ、いずれも同等に腫瘍形成を抑制し、抗がん剤耐性細胞におけるプラズマ治療の有用性を動物モデルで示しました。

【背景】

卵巣は腹腔内に存在するという解剖学的特徴のため、半数は腹腔内へ播種進展している進行がんとして発見されます。腫瘍が大きくなるか、がん性腹膜炎になるまでは症状もなく、早期に発見されにくいがん腫です。そのため silent killer ともいわれております。生活環境の欧米化に伴い、患者数は増加していますが、有効ながん検診の方法もありません。幸いなことに抗がん剤がある程度奏功するがん腫ではありますが、それでも全体の 5 年生存率は 30%前後とされています。即ち、再発しやすいがんであり、いったん再発すると抗がん剤への抵抗性を示すことが多く、再発がんに対する有効な治療法がありません。

【研究の内容】

本共同研究グループが独自に開発した非平衡大気圧プラズマ源により発生させたプラズマを照射した培養液を、抗がん剤耐性卵巣がん細胞及びそのオリジナル細胞に対し、同様に投与しました。その結果、プラズマ照射培養液はオリジナル細胞のみならず抗がん剤に対して抵抗性を示すがん細胞に対しても同等に、プラズマ照射時間に依存して生存細胞数を減少させ抗腫瘍効果を示しました。

その効果をもたらす原因の一つと考えられている、プラズマにより生成される活性酸素種 (ROS) の関与について検討を行ったところ、プラズマ照射培養液を投与した細胞内での ROS の上昇、さらに ROS 消去剤によりプラズマ照射培養液の抗腫瘍効果が抑制されることを明らかにし、酸化ストレスがその一因である可能性を示しました。

さらに、生体内における本効果を検証する為にマウス皮下に抗がん剤耐性卵巣がん細胞とそのオリジナル細胞を接種し、プラズマ照射培養液治療を行ったところ、両方の細胞においてプラズマ治療群はコントロール群に比べて腫瘍の形成が抑制され、即ち、培養細胞のみならず、生体内においてもプラズマ照射培養液の抗腫瘍効果を実証しました。

【成果の意義】

卵巣がんの予後不良の原因として早期発見が困難で再発しやすいという特徴を有し、加えて現状における再発がんに対する有効な治療法が無いことが挙げられます。その原因の一つとして抗がん剤が効かない、即ち抵抗性を示すことが考えられ、本研究の成果は、このような抗がん剤獲得耐性のがんに対し、大気圧プラズマが画期的な新規治療法となりうる可能性を示しました。さらに、プラズマ照射溶液による本効果は、卵巣がんの特徴の一つである腹腔内に播種したがんや手術で取りきれない小さながんに対する治療法への応用が期待されます。

【用語説明】

プラズマ: 電離状態の気体。宇宙の 99%以上はプラズマから構成されている。プラズマを用いて微

細加工などのモノづくりは全産業の基幹技術となっている。

非平衡大気圧プラズマ:非熱大気圧プラズマとも呼ばれる。真空化でなく大気圧化で生体に熱の影響をあまり与えることなくプラズマを照射する技術の進歩により、最近、非平衡大気圧プラズマを医療応用する試みが盛んに行われるようになった。

抗がん剤耐性卵巣がん細胞:本研究で用いた耐性細胞は、オリジナル細胞を長時間抗がん剤にさらすことで耐性化を獲得した卵巣がん細胞である。

活性酸素種(ROS):反応性の高い酸素種のことを言う。(ROS=reactive oxygen species)

【発表雑誌】

Utsumi, F., Kajiyama, H., Nakamura, K., Tanaka, H., Mizuno, M., Ishikawa, K., Kondo, H., Kano, H., Hori, M., and Kikkawa, F. Effect of Indirect Nonequilibrium Atmospheric Pressure Plasma on Anti-proliferative Activity against Chronic Chemo-resistant Ovarian Cancer Cells in vitro and in vivo. PLOS ONE(To be published on Dec 18,2013)

<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0081576>

English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/plasma_20131219en.pdf

図表を挿入

