

## プラズマにより体液、組織液、培養液を抗がん剤に ～プラズマ照射溶液による抗腫瘍効果の新たな細胞内分子機構を解明～

この度、名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センターの水野正明教授の研究グループは、同大学大学院医学系研究科産婦人科講座の吉川史隆教授の研究グループ、同大学大学院工学研究科プラズマナノ工学研究センターの堀勝教授の研究グループ、NUエコ・エンジニアリング株式会社との医工連携の共同研究により、文部科学省新学術領域研究「プラズマ医療科学の創成」の枠組みで、独自に開発した非平衡大気圧プラズマ源を用いて、従来の固形がんはもちろんのこと、今まで効果的な治療法のなかったがんの播種（髄腔内播種、腹腔内播種）を治療する可能性のあるテクノロジーを開発しました。

今回は、プラズマ照射溶液を用いて、グリオーマ脳腫瘍培養細胞を選択的に殺傷することに成功しましたが、同様な効果を卵巣癌培養細胞においても確認しています。また、世界に先駆けて、プラズマ溶液が、増殖・生存シグナル伝達のハブとなるAKT分子を抑制することを発見し、プラズマががん細胞を死に導く細胞内分子機構の全貌解明へ向けて一歩大きく前進しました。今後、より詳細な細胞内分子機構が解明され、学理に基づくプラズマ治療への応用が期待されます。

本研究成果は、プラズマ医療国際学会（ISPM）誌『Plasma Medicine Journal（プラズマ・メディスン・ジャーナル）』2月13日号に掲載されました。

# プラズマにより体液、組織液、培養液を抗がん剤に ～プラズマ照射溶液による抗腫瘍効果の新たな細胞内分子機構を解明～

## ポイント

- 培養液に非平衡大気圧プラズマを照射したプラズマ培養液を用いてグリオーマ脳腫瘍培養細胞の選択的な殺傷に成功
- 分子細胞生物学的手法を用いてプラズマ培養液がグリオーマ脳腫瘍培養細胞にアポトーシスを誘導することを発見
- 更に、プラズマ培養液が増殖・生存シグナリングネットワークのハブとなるAKT分子を抑制することを世界に先駆けて発見

## 要旨

この度、名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センターの水野正明教授の研究グループは、同大学大学院医学系研究科産婦人科講座の吉川史隆教授の研究グループ、同大学大学院工学研究科プラズマナノ工学研究センターの堀勝教授の研究グループ、NUエコ・エンジニアリング株式会社との医工連携の共同研究により、文部科学省新学術領域研究「プラズマ医療科学の創成」の枠組みで、独自に開発した非平衡大気圧プラズマ源を用いて、従来の固形がんはもちろんのこと、今まで効果的な治療法がなかったがんの播種（髄腔内播種、腹腔内播種）を治療する可能性のあるテクノロジーを開発しました。

今回は、プラズマ照射溶液を用いて、グリオーマ脳腫瘍培養細胞を選択的に殺傷することに成功しましたが、同様な効果を卵巣癌培養細胞においても確認しています。また、世界に先駆けて、プラズマ溶液が、増殖・生存シグナル伝達のハブとなるAKT分子を抑制することを発見し、プラズマががん細胞を死に導く細胞内分子機構の全貌解明へ向けて一歩大きく前進しました。

最近、本共同研究グループを含む世界中の多くの研究グループにより、非平衡大気圧プラズマを用いたがん治療法の有用性が相次いで発見され、多くのケースにおいて、プラズマががん細胞にプログラム細胞死として知られるアポトーシスを誘導することが見出されてきました。更に、プラズマは直接的にがん細胞を殺傷に導くのみならず、プラズマ照射された溶液（プラズマ溶液）そのものにがん細胞の殺傷効果があることを本共同研究グループや他のいくつかのグループが見出し、本共同研究グループは、プラズマ溶液を用いた難治性の腹膜播種、髄液播種などの治療への応用に向けて研究を進めてきました。本研究ではプラズマ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、より詳細な解析により、プラズマ培養液はグリオーマ脳腫瘍培養細胞にアポトーシスを誘導することが分かりました。更に、プラズマ培養液は多くのがん細胞で増殖・生存シグナリングネットワークのハブとなるAKT分子を抑制することを世界に先駆けて発見し、プラズマががん細胞に及ぼす細胞内分子機構の解明に向けて大きな一歩を踏み出しました。今後、より詳細な細胞内分子機構が解明され、学理に基づくプラズマ治療への応用が期待されます。

本研究成果は、プラズマ医療国際学会誌『Plasma Medicine Journal』2月13日号に掲載されました。

## 1. 背景

グリオーマは非常に治療の難しい病気で、手術だけでは解決できず、化学療法、免疫療法や放射線療法が用いられていますが、現在の治療法だけでは根治が難しいため、革新的な治療法が求められています。

## 2. 研究成果

本共同研究グループが独自に開発した高電子密度非平衡大気圧プラズマ源を用いて、培養液にプラズマ照射し、プラズマ照射された培養液（プラズマ培養液）を脳腫瘍培養細胞に投与し、その抗腫瘍効果を評価しました（図1）。

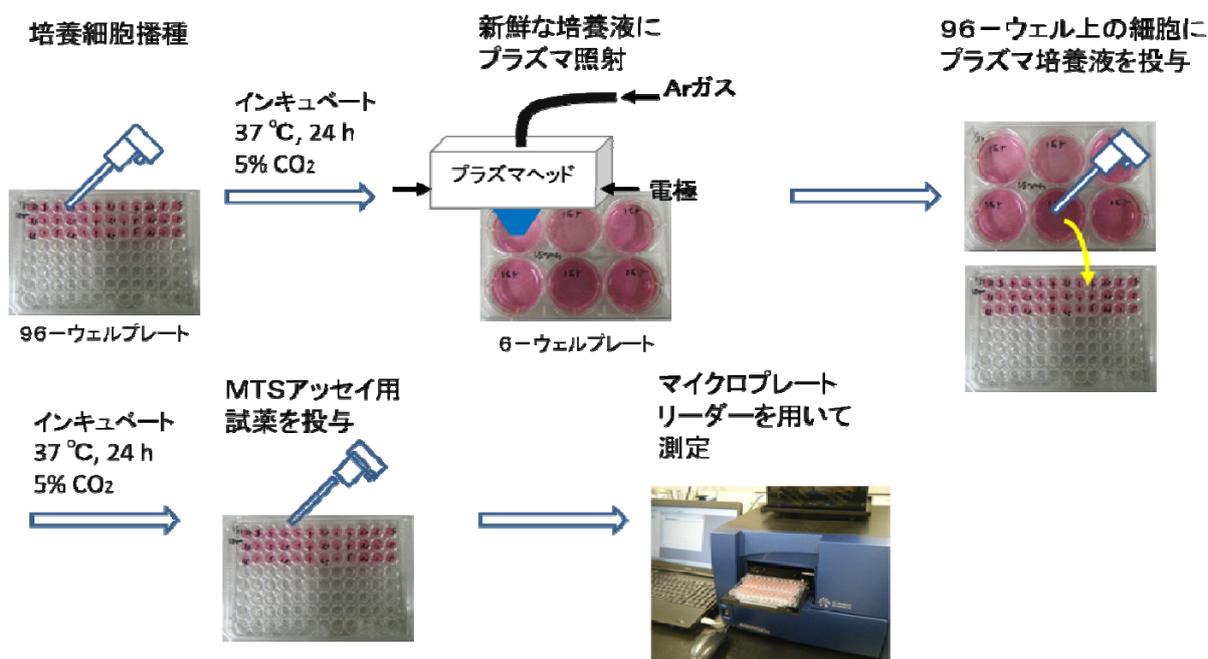


図1: 実験方法、プラズマ溶液を用いた細胞増殖アッセイ

その結果、プラズマ培養液を投与した脳腫瘍培養細胞は未照射の培養液を投与したものに比べ、有意に生存細胞数が減少することが見出されました。研究グループは更に、正常細胞としてアストロサイト培養細胞にも同じ条件でプラズマ培養液を投与し、正常細胞には生存細胞数にさほど影響を与えないことを発見しました。これらの結果から、研究グループは、プラズマ溶液が周りの正常な組織を傷つけることなく脳腫瘍を治療する革新的な治療法となりうると考えています。

更にプラズマ培養液が脳腫瘍培養細胞を死に導く細胞内分子機構の解明を目指し、分子細胞生物学的手法を駆使して、プラズマ培養液が脳腫瘍培養細胞において増殖・生存シグナリングネットワークのハブとなるAKT分子を抑制し、プログラムされた細胞死、アポトーシスを誘導することを発見しました。ネクローシス（壊死）による細胞死が炎症反応を起こすのに対し、アポトーシスは炎症反応を起こしにくく、これらの結果から、研究グループは、プラズマ溶液が、周りの組織へのダメージを極限に押さえながら脳腫瘍を治療するのに有望であると考えています。

本共同研究グループを初めとして、大気圧プラズマががん治療において有望なツールとなりうる

ことが世界中から報告され始めています。また、プラズマを直接生体に照射するのではなく、プラズマ照射した溶液を投与することによっても生体に何らかの作用を及ぼすことが分かってきており、本研究では、プラズマ溶液の腹膜播種や髄液播種の治療への応用を目指してプラズマ溶液の抗腫瘍効果を調べたところ、脳腫瘍培養細胞に対して、プラズマ培養液が選択的殺傷能力を有することが分かりました。このことはプラズマ溶液の臨床応用に向けて大きな一歩を踏み出したと考えます。

また、プラズマががん細胞に対してプログラム細胞死として知られるアポトーシスを誘導することが世界中で報告され始めていますが、プラズマがどのようにしてがん細胞にアポトーシスを導くのかはほとんど分かっていません。本研究では、多くのがん細胞において恒常的に活性化されている増殖・生存のシグナル伝達分子AKTに着目し、プラズマ培養液が脳腫瘍培養細胞において、AKTを抑制することを世界で初めて発見しました。今回の成果は、プラズマが細胞死を導く細胞内分子機構の解明に向けて大きな一歩を踏み出したと考えます。

### 3. 今後の展開

プラズマから細胞死にいたるまでに、気相、液相でのプラズマとの相互作用を経て、細胞内シグナル伝達経路に影響を与えられそうですが、本共同研究グループは、これらの複雑なプロセスの分子機構を医工連携の枠組みの下、全貌解明を目指します。その過程でプラズマが正常細胞に影響を与えることなくがん細胞を選択的に殺傷する分子機構を明らかにするとともに、臨床応用に向けてより効率的かつ副作用の少ないプラズマの条件を研究グループは見定めていく予定です。

#### 【論文名】

Plasma-activated medium selectively kills glioblastoma brain tumor cells by downregulating a survival signaling molecule, AKT kinase

※プラズマ医療国際学会誌 『Plasma Medicine Journal』 2013年2月13日号に掲載

#### 【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。

**アポトーシス**：細胞死の一種でプログラムされた細胞の自殺。これに対し外傷など細胞内外の悪化によって起こる細胞死はネクローシスと呼ばれる。

**プラズマ溶液**：プラズマを照射した溶液。

**AKT**：増殖・生存に関わる細胞内シグナル伝達分子。