

平成 28 年 11 月 8 日

## プラズマ活性点滴の開発 ～プラズマ照射点滴による革新的な化学療法の開発～

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（みずのまさあき）病院教授の研究グループは、同大大学院医学系研究科産婦人科講座の吉川史隆（きっかわふみたか）教授の研究グループ及び同大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）センター長・教授（未来社会創造機構）の研究グループとの共同研究により、開発したプラズマ照射点滴（以下プラズマ活性点滴と呼ぶ）を用いて、グリオブラストーマ（脳腫瘍）や卵巣癌の新たな治療法を開発しました。

近年、大気圧低温プラズマを用いた医療研究が盛んに行われていますが、名古屋大学では、これまでに独自に開発した超高密度プラズマ発生装置を用いた癌治療研究、特にプラズマ活性溶液による卵巣がん、脳腫瘍、胃がんの治療研究において数多くの研究成果を挙げてきました。しかしながら、これまでのプラズマ活性溶液は細胞培養液などを基盤に作製されていたため、直接ヒトに使うことが困難でした。今回の研究ではこの問題を克服し、ヒトに使うことのできる乳酸リンゲル溶液や酢酸リンゲル溶液を用いたプラズマ活性点滴の作製に成功しました。このプラズマ活性点滴が、グリオブラストーマ（脳腫瘍）や卵巣癌に対して抗腫瘍効果をもたらすこと、また乳腺上皮細胞や皮膚細胞などの正常細胞に対しては細胞毒性が比較的少ないことを、それぞれ確認しました。更には、この活性が乳酸ナトリウムに起因することを突き止めました。これらの成果はプラズマ活性溶液の臨床応用に向けて大きな前進であり、今後、安全性・有効性の検証など更なる研究を行っていく予定です。

この研究成果は、英国雑誌「Scientific Reports」（英国時間 2016 年 11 月 8 日付けの電子版）に掲載されました。

## プラズマ活性点滴の開発 ～プラズマ照射点滴による革新的な化学療法の開発～

### ポイント

- 点滴（乳酸リンゲル溶液）に大気圧低温プラズマを照射して作製したプラズマ活性点滴は、グリオブラストーマ（脳腫瘍細胞）や卵巣がん細胞に対して抗腫瘍効果を示した。
- 乳酸リンゲル溶液を構成する4つの成分のうち、プラズマ照射して抗腫瘍効果を示すためには、乳酸ナトリウムが必要不可欠であることが分かった。
- 乳酸リンゲル溶液のみならず酢酸リンゲル溶液についても、同様の抗腫瘍効果を示した。

### 1. 背景




近年、大気圧下で生体に近い温度でプラズマ（大気圧低温プラズマ）を生成する技術が発展し、大気圧低温プラズマを用いた創傷治癒、火傷の治療、止血など画期的な治療効果が報告されています。名古屋大学では、医工連携の枠組みのもと、超高密度のプラズマ発生装置を用いた癌治療の研究が活発に行われており、特にプラズマ照射された溶液（プラズマ活性溶液）による卵巣がん、胃がんなどの腹膜播種の治療や脳腫瘍の脳髄液播種の治療など、従来の手術、放射線治療、抗癌剤治療の三大治療法を用いても治せない播種性のがんに対する「第四の治療法」として研究開発が進められています。このような背景の中、同大ではプラズマ照射した培養液（プラズマ活性培養液と名付けた）が、グリオブラストーマ（脳腫瘍）や卵巣癌に対して抗腫瘍効果を示すことを発見し、その作用機序を解明してきました。また、2012年度には文部科学省新学術領域「プラズマ医療科学の創成」（領域代表：堀勝 教授）が立ち上がり、オールジャパン体制でプラズマ活性溶液の研究が活発に進められています。

### 2. 研究成果

今回、プラズマ活性溶液の原料として、臨床で使用されている乳酸リンゲル溶液や酢酸リンゲル溶液を用いプラズマ活性点滴を作成し、グリオブラストーマ（脳腫瘍）や卵巣癌に対して抗腫瘍効果をもたらすことに成功しました。乳酸リンゲル溶液は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、乳酸ナトリウムのわずか4成分から構成されますが、それぞれの成分のみを含む溶液あるいはそれぞれの成分のみを欠く溶液にプラズマ照射をし、抗腫瘍効果をシステムティックに調べる実験を行った結果、乳酸ナトリウムがプラズマ照射により抗腫瘍効果を示すのに必要不可欠であることが示されました（図1）。

プラズマ活性乳酸リンゲル溶液による腫瘍縮小効果は、マウスを使った皮下腫瘍モデル動物実験によっても、同様に示されました。

(a)

	Plasma-treated 2X solutions	Complementary 2X solutions	Treat cells with mixed 1X solutions for 1h
			
①	N/A	NaCl, KCl, CaCl <sub>2</sub> , L-sodium lactate	Untreated Lactec
②	NaCl	KCl, CaCl <sub>2</sub> , L-sodium lactate	NaCl-GOF
③	KCl	NaCl, CaCl <sub>2</sub> , L-sodium lactate	KCl-GOF
④	CaCl <sub>2</sub>	NaCl, KCl, L-sodium lactate	CaCl <sub>2</sub> -GOF
⑤	L-sodium lactate	NaCl, KCl, CaCl <sub>2</sub>	L-sodium lactate-GOF
⑥	KCl, CaCl <sub>2</sub> , L-sodium lactate	NaCl	NaCl-LOF
⑦	NaCl, CaCl <sub>2</sub> , L-sodium lactate	KCl	KCl-LOF
⑧	NaCl, KCl, L-sodium lactate	CaCl <sub>2</sub>	CaCl <sub>2</sub> -LOF
⑨	NaCl, KCl, CaCl <sub>2</sub>	L-sodium lactate	L-sodium lactate-LOF
⑩	NaCl, KCl, CaCl <sub>2</sub> , L-sodium lactate	Milli-Q	Plasma-treated Lactec
⑪	Milli-Q	NaCl, KCl, CaCl <sub>2</sub> , L-sodium lactate	Treated water

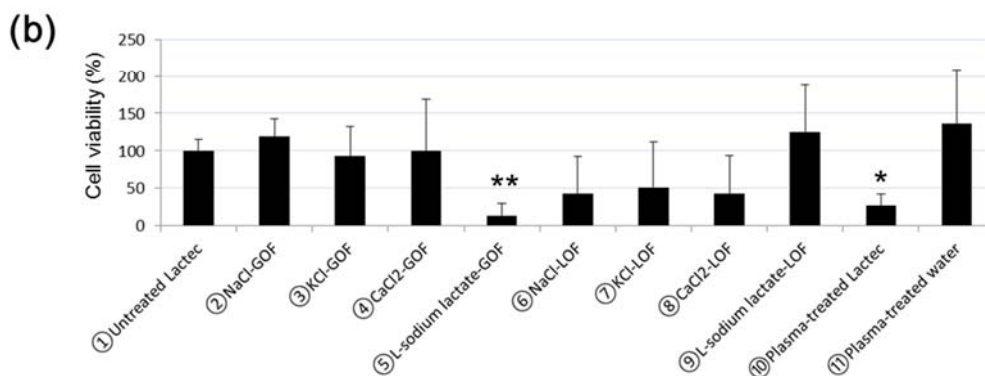


図 1 : プラズマ活性乳酸リソゲル溶液中の抗腫瘍成分の同定

### 3. 今後の展開

今回、新たな化学療法として、プラズマ活性点滴による治療法が開発されましたが、臨床応用に向けては、まずは作用機序の解明、そして更なる研究開発が必要です。また、腹膜播種や髄液播種治療に向けて、動物実験による有効性と安全性が証明される必要があります。また、プラズマ活性点滴を用いたクリームなど用途の拡大も検討されています。

### 4. 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。

### 【大気圧低温プラズマ】

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、大気圧低温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。

### 【プラズマ活性溶液】

プラズマを照射した溶液のことで培養液、点滴などをプラズマ照射すると抗腫瘍効果など、細胞・組織に多様な生理学的応答を示すことがこれまでの研究で分かってきた。

## 5. 発表雑誌

H. Tanaka, K. Nakamura, M. Mizuno, K. Ishikawa, K. Takeda, H. Kajiyama, F. Utsumi, F. Kikkawa, M. Hori, Non-thermal atmospheric pressure plasma activates lactate in Ringer's solution for anti-tumor effects, *Scientific Reports* (2016年11月8日の電子版に掲載)

### English ver.

[http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps\\_data/material/nu\\_medical/en/res/ResearchTopics/2016/plasma\\_20161108en.pdf](http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/2016/plasma_20161108en.pdf)