

## プラズマによる卵巣がん治療に新たな期待 ～腹膜播種を標的にしたプラズマ活性液による新規治療法の開発～

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長：門松 健治）産婦人科学講座の梶山 広明（かじやま ひろあき）准教授、吉川 史隆（きっかわ ふみたか）教授の研究グループは、同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）病院教授ならび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、プラズマ活性溶液による卵巣がん治療への新たな可能性を明らかにしました。

近年、大気圧低温プラズマの医療応用を目指した研究が幅広く行われていますが、名古屋大学では世界に先駆けて、独自に開発した超高密度プラズマ発生装置を用いて作成されたプラズマ活性溶液による、脳腫瘍、胃がん、卵巣がんをターゲットとした治療研究を行っており、これまでに臨床応用に向けた多くの知見を積み上げてきました。しかしながら、これまでは培養細胞あるいは実際の病態を反映していない動物モデルを用いた研究成果にとどまっていた。今回の研究では、マウス卵巣がん腹膜播種モデルを用い、実際の病態により近い腹腔内に散らばったがん細胞に対しプラズマ活性溶液を腹腔内投与することで、卵巣がんの進行を抑え、生存期間を有意に延長することを初めて示しました。さらに、このプラズマ活性溶液が卵巣がん細胞の播種の第一ステップである腹膜中皮細胞への接着を抑制するメカニズムを解明しました。これらの結果により、プラズマ活性溶液の腹腔内投与治療が卵巣がん腹膜播種を抑制することを明らかにし、播種性のがんに対し効果を発揮する可能性を示しました。この成果は臨床応用に向け有益な知見であり、プラズマ活性溶液実用化へ大きく前進しました。

この研究成果は、英国雑誌「Scientific Reports」（英国時間 2017 年 7 月 20 日付けの電子版）に掲載されました。

# プラズマによる卵巣がん治療に新たな期待 ～腹膜播種を標的にしたプラズマ活性液による新規治療法の開発～

## ポイント

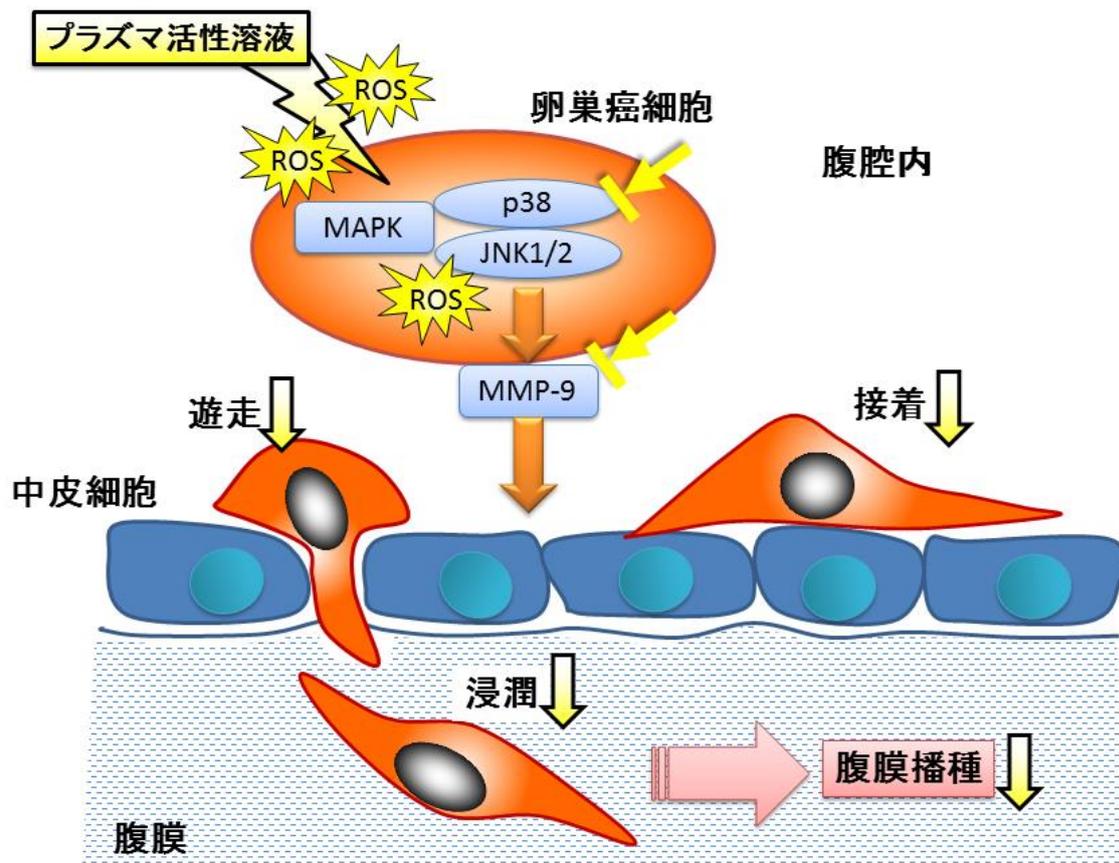
- 培養液に大気圧低温プラズマを照射して作成したプラズマ活性溶液は、卵巣がん細胞の播種の第一ステップである腹膜中皮細胞への接着を抑制した。
- プラズマ活性溶液中に生成された ROS が MAPK pathway を阻害し MMP-9 の発現を低下させ、がん細胞の運動・接着能を抑制することを明らかにした。
- マウス卵巣がん腹膜播種モデルへのプラズマ活性溶液による腹腔内治療はプラセボ群に比べて生存期間を有意に延長した。

## 1. 背景

卵巣がんの半数は、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。自覚症状に乏しく、有効ながん検診の方法も無いため、早期に発見されにくいがん腫です。現在の治療法である手術による切除に加え、抗がん剤がある程度奏功するがん腫ですが、5年生存率は50%以下とされており、新規治療法が待たれています。近年、大気圧低温プラズマの医療応用への研究が世界中で進められており、創傷治癒や止血など、既に実用化に至った例もあります。がん治療に対するプラズマの有効性も次々と報告されており、現行の治療法では完治が望めないがん腫に対する新規治療法として、その実用化が期待されています。名古屋大学では独自に開発した超高密度プラズマ発生装置を用いて作成したプラズマ活性溶液が、卵巣がん、脳腫瘍、胃がんに対し抗腫瘍効果を示すことを報告しており、プラズマを直接照射できないようながんに対する治療法としての有用性を、細胞レベルにおいて数多く実証してきました。しかし、臨床応用に向けて個体レベルでの病態を反映したモデルに対する治療効果の報告はまだ少なく、その有用性の実証が必須です。

## 2. 研究成果

名古屋大学において開発したプラズマ発生装置を用いてプラズマを照射した培養液(プラズマ活性培地)が、卵巣がん細胞の遊走・浸潤能を低下させることを明らかにしました。さらに、卵巣がんの播種先の第一ステップである腹膜中皮細胞とがん細胞の共培養系において、がん細胞の中皮細胞への接着を抑制することを明らかにしました。このメカニズムとして、プラズマ活性培地中に含まれる ROS が MAPK pathway の JNK1/2 と p38 のリン酸化を抑制し、MMP-9 の発現を低下させることを、がん細胞の運動・接着能を低下させることを示しました。さらに、マウス卵巣がん腹膜播種モデルに対しプラズマ活性培地の腹腔内投与による治療効果を検討したところ、継時的な観察の結果、がん細胞の播種の進展を抑制し生存期間を有意に延長することを示しました。今までの研究成果では、プラズマ活性溶液がアポトーシスを誘導しがん細胞を死滅させる効果を明らかにしてきましたが、本研究成果により、播種を伴うがんに対し、がん細胞の接着能を低下させることでがんの進展を抑制するという、がん細胞死滅効果とはまったく異なる新たな知見を得ました。



### 3. 今後の展開

本研究成果により、プラズマ活性溶液によるがん治療への新たな有用性が示されました。新規治療法確立までには更なる治療効果の向上や安全性などの評価が必須です。一方、名古屋大学では臨床応用実現に向け、培養液に変わる新たなプラズマ活性溶液の開発も進められており、すでにプラズマ活性輸液の開発に成功しています。これまで集積した知見を活かし、さらに進化したプラズマ活性溶液の開発を目指すことで、新規治療法の確立に一歩ずつ近づきたいと考えています。

### 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。プラズマを用いた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**：大気圧低温プラズマとも呼ばれる。真空下でなく大気圧下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、近年、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。

**プラズマ活性溶液**：プラズマを照射した溶液のことで、培養液などに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

Kae Nakamura<sup>1</sup>, Yang Peng <sup>1</sup>, Fumi Utsumi<sup>1</sup>, Hiromasa Tanaka <sup>2, 3</sup>, Masaaki Mizuno<sup>3</sup>, Shinya Toyokuni<sup>4</sup>, Masaru Hori <sup>2</sup>, Fumitaka Kikkawa <sup>1</sup> and Hiroaki Kajiyama<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Tsurumai-cho 65, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan

<sup>2</sup> Institute of Innovation for Future Society, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8603, Japan

<sup>3</sup> Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital, Tsurumai-cho 65, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan

<sup>4</sup> Department of Pathology and Biological Responses, Nagoya University Graduate School of Medicine, Tsurumai-cho 65, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan

“Novel intraperitoneal treatment with non-thermal plasma-activated medium inhibits the metastatic potential of ovarian cancer cells”

*Scientific Reports* (英国時間 2017 年 7 月 20 日付けの電子版に掲載)

DOI : 10.1038/s41598-017-05620-6

**English ver.**

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Scientific\\_Reports\\_20170721en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Scientific_Reports_20170721en.pdf)