

プラズマによる革新的ながん治療へ ～ プラズマ照射によるがんの選択殺傷 ～

名古屋大学低温プラズマ科学研究センターの堀勝教授、田中宏昌准教授らの研究グループは、同学医学部附属病院の水野正明教授、同医学部の吉川史隆教授、豊國伸哉教授との共同研究で、プラズマ活性培養液 (Plasma-activated medium, PAM) とプラズマ活性乳酸リンゲル液 (Plasma-activated Ringer's lactate solution, PAL) は全く異なる細胞内分子機構によりがんを殺傷することを新たに発見しました。

本研究では、プラズマ活性培養液が酸化ストレス^{注1)}に依存したシグナル伝達経路でがん細胞を殺傷するのに対し、プラズマ活性乳酸リンゲル液は酸化ストレスに依存しないシグナル伝達経路でがん細胞を殺傷することが明らかになりました。今後、様々な薬剤耐性を持つがんに対して、各種プラズマ活性溶液を使い分けることにより、個別化医療に基づくがん治療戦略を練ることが可能になると期待されます。

この研究成果は、令和元年9月20日付 (日本時間18時) 英国科学雑誌 Scientific Reports オンライン版に掲載されました。

この研究は、平成24年度から始まった文部科学省科研費新学術領域『プラズマ医療科学の創成』および令和元年度から始まった文部科学省科研費特別推進研究『プラズマ誘起生体活性物質による超バイオ機能の展開』などの支援のもとで行われたものです。

【ポイント】

- 本学が世界に先駆けて独自に開発した2種類のプラズマ活性溶液 PAM と PAL は、それぞれ全く異なる作用メカニズムにより抗腫瘍効果を示すことが分かった。
- 網羅的な遺伝子解析により、PAM と PAL の細胞死を導く細胞内分子機構の本質的な違いを解明するに至った。
- PAM の方が PAL に比べ、脳腫瘍細胞内に、より多くの活性酸素種^{注2)} (Reactive oxygen species, ROS) を生成し、酸化ストレス依存性のシグナル伝達経路により細胞死を誘導するのに対し、PAL は酸化ストレス非依存性のシグナル伝達経路により細胞死を誘導することが分かった。

【研究背景と内容】

近年、大気圧低温プラズマ^{注3)}を用いた医療研究が盛んに行われている。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がん治療研究、特に、プラズマ活性溶液による脳腫瘍、卵巣がん、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た。2012年度には文部科学省のプロジェクトである新学術領域「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医療科学の研究が活発に進められる中、2013年に世界に先駆けてプラズマ活性培養液による抗腫瘍効果を報告すると、国内のみならず、世界中でプラズマ活性溶液の研究が活発に進められるようになった。2016年には新種のプラズマ活性溶液であるプラズマ活性乳酸リングル液による抗腫瘍効果を報告した。これらを含むプラズマ照射した溶液を総称してプラズマ活性溶液^{注4)}と呼んでいる。これまでに世界中で様々なプラズマ活性溶液が開発されてきたが、それぞれのプラズマ活性溶液がどのような細胞内分子機構でがんを殺傷するのかについて、詳細には解明されていなかった。今回の研究では、プラズマ活性培養液とプラズマ活性乳酸リングル液が脳腫瘍培養細胞に対して抗腫瘍効果をもたらす細胞内分子機構を網羅的な遺伝子解析により明らかにした。

まず、我々は、同一の条件により作製した PAM と PAL が、脳腫瘍培養細胞内にどの程度、活性酸素種を誘導するのかを調べることにより、PAM は PAL に比べ、脳腫瘍培養細胞に対してより多くの活性酸素種を誘導することを発見した(図1)。

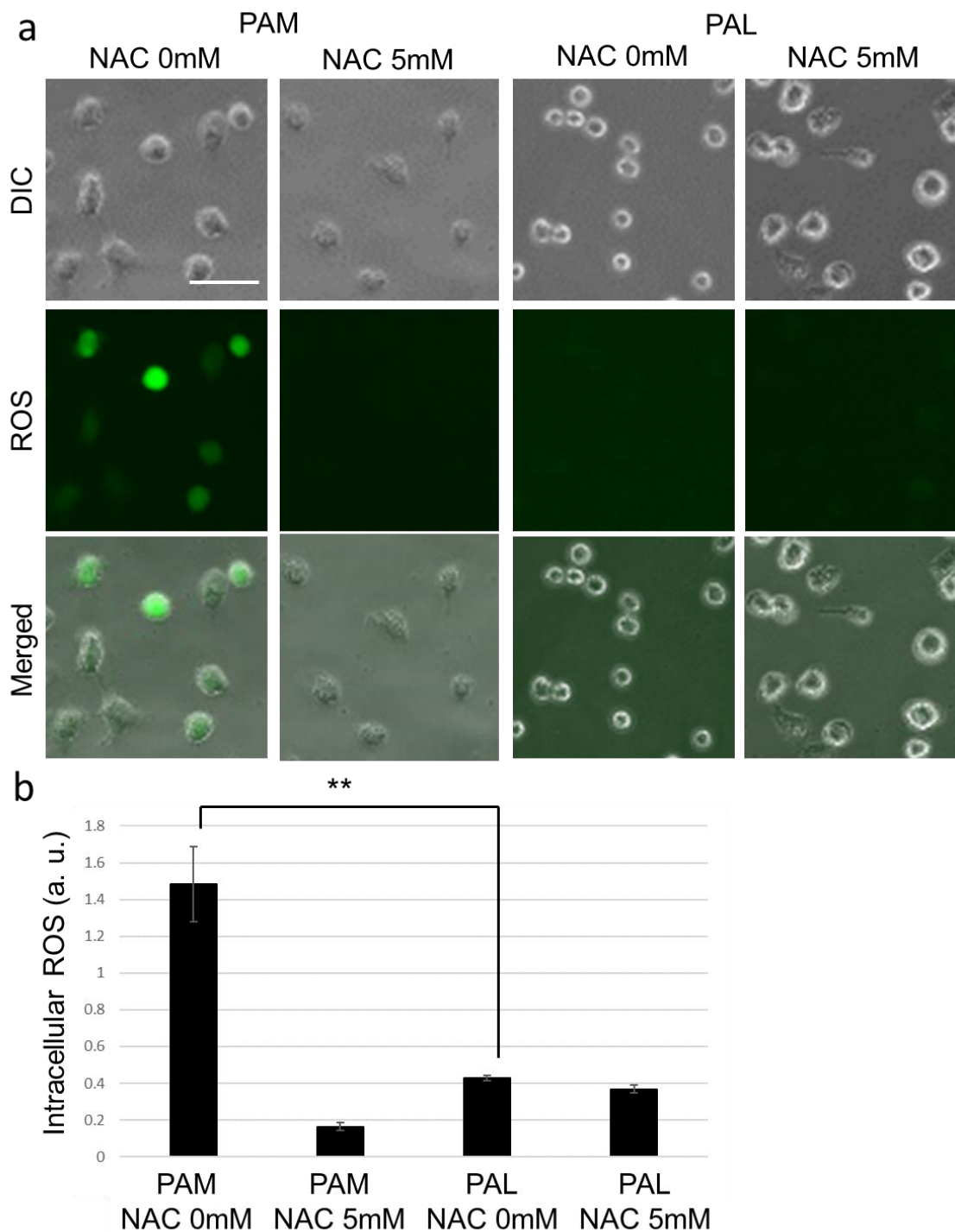


図1：プラズマ活性培養液（PAM）はプラズマ活性乳酸リンゲル液（PAL）より多くの細胞内活性酸素種（ROS）を脳腫瘍培養細胞内に誘導する。

次に、マイクロアレイ解析^{注5)}により PAM を投与された脳腫瘍培養細胞の遺伝子発現がどのように変わるのかを網羅的に解析したところ、61 の遺伝子が PAM により 2 倍以上に遺伝子発現が上昇することを突き止めた。これら 61 の遺伝子の中には Growth Arrest and DNA Damage (GADD) 誘導遺伝子^{注6)}として知られる *GADD45α* 遺伝子や *GADD45β* 遺伝子をはじめとして、GADD45 シグナル伝達経路に関わる多くの遺伝子が含まれていた。GADD45 シグナル伝達経路は酸化ストレスに反応して、細胞周期の進

行を止めたり、プログラム細胞死として知られるアポトーシス^{注7)}を誘導することで良く知られていることから、PAMによる脳腫瘍細胞への細胞死は細胞内に生じた酸化ストレスを通じたGADD45シグナル伝達経路の誘起によるものである可能性が示唆された。一方で、PALを投与した脳腫瘍培養細胞においては、これらのGADD45シグナル伝達経路に関わる遺伝子発現は上昇しないことが分かった。以上の結果から、PAMは酸化ストレス依存性の細胞死を誘導し、PALは酸化ストレス非依存性の細胞死を誘導すると結論した。

【成果の意義】

近年、がん細胞の薬剤耐性が問題となっており、そのメカニズム解明がホットトピックとなっているが、プラズマ活性溶液の細胞内分子機構の違いを調べることにより、様々な薬剤耐性を持つがんに対して、各種プラズマ活性溶液を使い分けることにより、個別化医療に基づくがん治療戦略を練ることが可能になると期待される。

【用語説明】

注1) 酸化ストレス：酸化反応により引き起こされる生体にとって有害な作用のこと。

注2) 活性酸素種：酸化ストレスの実体で過酸化水素、スーパーオキシド、ヒドロキシルラジカルなどを含む総称。

注3) 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。

注4) 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。

注5) マイクロアレイ解析：遺伝子発現を網羅的に調べる方法の一種。

注6) Growth Arrest and DNA Damage (GADD)誘導遺伝子：酸化ストレスなどに応答して細胞周期を止めたりDNAへの損傷を誘導する遺伝子。

注7) アポトーシス：プログラム細胞死として知られる細胞死の一種。

【論文情報】

雑誌名：Scientific Reports

論文タイトル：Oxidative stress-dependent and -independent death of glioblastoma cells induced by non-thermal plasma-exposed solutions

著者：Hiromasa Tanaka, Masaaki Mizuno, Yuko Katsumata, Kenji Ishikawa, Hiroki Kondo, Hiroshi Hashizume, Yasumasa Okazaki, Shinya Toyokuni, Kae Nakamura, Nobuhisa Yoshikawa, Hiroaki Kajiyama, Fumitaka Kikkawa, Masaru Hori

DOI: [10.1038/s41598-019-50136-w](https://doi.org/10.1038/s41598-019-50136-w)