

プラズマによる革新的ながん治療へ ～プラズマ照射液中の抗ガン物質の同定～

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学低温プラズマ科学研究センターの堀勝 センター長、田中 宏昌 教授らの研究グループは、名古屋大学医学部附属病院の水野 正明 教授、同大学院医学系研究科の豊國 伸哉 教授、梶山 広明 教授、同大学院生命農学研究科の柴田 貴広 教授との共同研究で、プラズマ活性乳酸リンゲル液 (Plasma-activated Ringer's lactate solution, PAL) 中の抗ガン物質をいくつか同定しました。

本研究では、プラズマ活性乳酸リンゲル液中の成分をいくつか同定し、それぞれの物質のがん細胞殺傷効果を調べました。その結果、「グリオキシル酸」はがん細胞にも正常細胞に対しても殺傷効果を有するのに対し、「2,3-ジメチル酒石酸」は正常細胞に対してがん細胞に選択的な殺傷効果を示すことが明らかになりました。

このことにより、プラズマ活性溶液^{注1)}によるがん細胞の選択的殺傷効果の解明に大きく前進し、将来のプラズマがん治療の推進が期待できます。

この研究成果は、2021年9月16日18時（日本時間）付英国科学雑誌「Scientific Reports」オンライン版に掲載されました。

この研究は、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プラズマ活性乳酸リングル液（PAL）の成分について、核磁気共鳴法（NMR）^{注2} やエレクトロスプレーイオン化質量分析法（ESI-MS）^{注3} によりいくつか同定した。
- ・同定された成分について、がん細胞への細胞殺傷効果を調べたところ、「グリオキシル酸」はがん細胞にも正常細胞に対しても殺傷効果を有するのに対し、「2,3-ジメチル酒石酸」は正常細胞に対してがん細胞に選択的な殺傷効果を示すことが明らかになった。

【研究背景と内容】

近年、大気圧低温プラズマ^{注4} を用いた医療研究が盛んに行われています。本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ました。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、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りました。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ました。これらを含むプラズマ照射した溶液を総称して、プラズマ活性溶液と呼んでいます。乳酸リングル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4成分からなり、そのうちの乳酸ナトリウムへのプラズマ照射により抗腫瘍物質が生成されることが分かっていたましたが、どのような抗腫瘍物質が生成されるのか分かっていませんでした。

本研究では、プラズマ照射した乳酸ナトリウム溶液に対して核磁気共鳴法（NMR）を行うことにより「ピルビン酸」「酢酸」「ギ酸」などが生成されることが分かりました。更に、プラズマ活性乳酸リングル液に対してエレクトロスプレーイオン化質量分析法（ESI-MS）を行うことにより「酢酸」「ピルビン酸」「グリオキシル酸」「2,3-ジメチル酒石酸」などが生成されることが分かりました。これらの乳酸ナトリウムのプラズマ反応生成物に関して細胞殺傷効果を調べたところ、図1に示すように、「グリオキシル酸」は細胞殺傷効果を示し、「2,3-ジメチル酒石酸」は選択的細胞殺傷効果を示すことが分かりました。

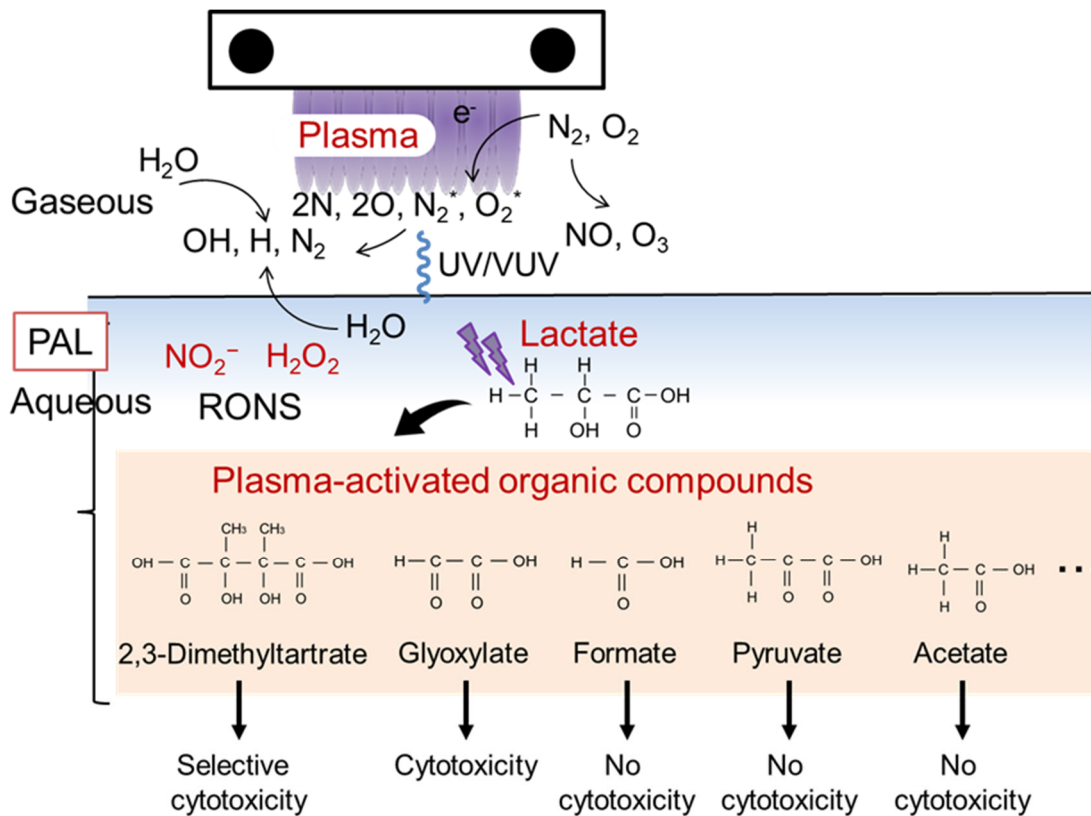


図 1：プラズマ活性乳酸リンゲル液中の主要な成分を同定し、その細胞殺傷効果を調べたところ、グリオキシル酸は細胞殺傷効果を示し、2,3-ジメチル酒石酸は選択的細胞殺傷効果を示した。

【成果の意義】

以前、点滴として臨床で使用されている乳酸リンゲル液に対してプラズマ照射したプラズマ活性乳酸リンゲル液を開発し、細胞実験や動物実験によりその有効性を証明してきましたが、プラズマ活性乳酸リンゲル液中の何が抗腫瘍効果をもたらすのかは明らかではありませんでした。本研究により「グリオキシル酸」と「2,3-ジメチル酒石酸」が抗腫瘍効果をもたらすことや「2,3-ジメチル酒石酸」は正常細胞に対して選択的がん殺傷効果を示すことが分かりました。これらの成果により有効成分が明らかになり臨床応用へとつながるため、その意義は大きいです。

【用語説明】

注 1) 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 2) 核磁気共鳴法 (NMR)：

核磁気共鳴とは、外部静磁場に置かれた原子核が固有の周波数の電磁場と相互作用する現象であり、核磁気共鳴法とは核磁気共鳴を物質の分析、同定の手段として用いる方法のことである。

注3) エレクトロスプレーイオン化質量分析法 (ESI-MS) :

興味のある検体を含む液体をエレクトロスプレーによって微細なエアロゾルへと分散し、イオン化した後に質量分析を行う方法のことである。

注4) 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。

【論文情報】

雑誌名 : Scientific Reports

論文タイトル : Low temperature plasma irradiation products of sodium lactate solution that induce cell death on U251SP glioblastoma cells were identified.

著者 : Hiromasa Tanaka, Yugo Hosoi, Kenji Ishikawa, Jun Yoshitake, Takahiro Shibata, Koji Uchida, Hiroshi Hashizume, Masaaki Mizuno, Yasumasa Okazaki, Shinya Toyokuni, Kae Nakamura, Hiroaki Kajiyama, Fumitaka Kikkawa, and Masaru Hori

DOI : 10.1038/s41598-021-98020-w

URL : <https://www.nature.com/articles/s41598-021-98020-w>