

微小な腹膜播種に対するプラズマ活性溶液の有効性を前臨床試験にて実証！

名古屋大学大学院医学系研究科産婦人科学の梶山 広明（かじやま ひろあき）教授、芳川 修久（よしかわ のぶひさ）助教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低温プラズマ科学研究センターの堀 勝（ほり まさる）センター長の研究グループとの共同研究により、卵巣がんの特徴的な腹腔内に散らばったがん細胞に対するプラズマ^{*1} 活性溶液^{*2} の播種^{*3} 抑制効果の新たな知見を得ました。また、臨床応用を見据えたプラズマ活性溶液による効果的な治療法の開発に成功しました。これまで名古屋大学では、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による脳腫瘍、胃がん、膵がん、卵巣がんをターゲットとした研究を行っており、プラズマ活性溶液の有用性を明らかにしてきました。今回の研究では、肉眼的に発見が難しい微小な卵巣がんの腹膜播種をプラズマ活性溶液が抑制するメカニズムとして、免疫細胞の一つであるマクロファージ^{*4} の関与を明らかにしました。さらに、臨床応用を見据えて開発したプラズマ活性溶液製造装置により作成したプラズマ活性溶液を用いた腹腔内洗浄治療は、重篤な副作用を示すことなく、卵巣がん腹膜播種モデルマウスの生存期間を有意に延長させました。これらの結果より、プラズマ活性溶液の腹腔内洗浄治療を、明らかな腹膜播種を認めない早期の卵巣がんの標準的治療に加えることで、再発予防につながる可能性を示しました。

この研究成果は、スイス科学雑誌「Cancers」（2021年3月7日付の電子版）に掲載されました。

ポイント

- プラズマ活性溶液による卵巣がん腹膜播種抑制効果において、免疫細胞の一つであるマクロファージの関与を明らかにした。
- 卵巣がん腹膜播種モデルマウスに対しプラズマ活性溶液による腹腔内洗浄治療を行ったところ、生存期間を有意に延長した。
- 本成果は、再発防止を目的とした早期の卵巣がん治療に有効である可能性が示された。

1. 背景

卵巣がんは自覚症状に乏しく、有効ながんの検診方法も無いため、約半数は腹腔内への播種を伴った進行がんとして発見されます。卵巣がんは現在の標準的な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しますが、腹膜播種を伴った症例や、抗がん剤抵抗性を獲得した再発がんは、根治が難しく、5年生存率は50%以下とされており、新たな治療戦略が待たれています。大気圧低温プラズマの医療応用への取り組みは世界中で進められており、皮膚疾患や口腔領域における殺菌・滅菌をターゲットとした医療機器がすでに実用化に至っています。プラズマによるがん治療は、欧米ではすでに臨床試験が行われ、近年、研究から実用化への取り組みが進められています。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、様々ながんに対し抗腫瘍効果を示すことを細胞や動物を用いた実験において証明し、その有用性を数多く報告してきました。しかし、臨床応用に向けて実際の治療を想定した治療効果の検証を行った例はまだ少なく、その作用機序に対する解明もまだ十分ではありません。本研究において、実臨床を見据えた治療法の効果検証とその安全性、ならびに新たな作用機序の解明を行い、臨床応用に向けたさらなる基盤の構築を目指しました。

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（プラズマ活性培養液）は、種々の卵巣がん細胞に抗腫瘍効果を示しましたが、個々のがん細胞におけるプラズマ感受性が異なることを明らかにしました。また、プラズマ活性培養液が誘導する細胞死は、細胞内の鉄と関連していることを明らかにし、プラズマ感受性に関連する物質の一つであることを示しました。これまでの研究において、マウス卵巣がん腹膜播種モデルへのプラズマ活性培養液の腹腔内投与により、腹膜播種が抑制されることが示されています。今回、プラズマ活性培養液の腹膜播種に対するさらに詳細なメカニズムを明らかにするために、*in vivo imaging*^{※5} と組織学的解析を組み合わせ、卵巣がんの大網^{※6}への播種を経時的に評価しました。その結果、播種3日後には対象群においてマウス大網へのがんの播種および増殖が見られたのに対し、プラズマ活性培養液投与群では、がん細胞の播種及び増殖が有為に抑制されていることが明らかとなりました。さらに、大網播種巣の組織学的解析の結果、プラズマ活性培養液治療群において、顕著なM1型マクロファージの浸潤が見られ、抗腫瘍免疫が活性化された可能性が示されました（図1）。ま

た、本治療に対する重篤な副作用は見られませんでした。これらの結果より、初期の卵巣がんにおける目に見えない微小ながんの播種を抑制する効果があると考え、実臨床を想定した腹膜灌流マウスモデルを用い、臨床応用を目指して開発されたプラズマ活性溶液製造装置で作成されたプラズマ活性乳酸リンゲル液による腹腔内洗浄治療の効果を検証しました。その結果、プラズマ活性乳酸リンゲル液治療群は、未照射乳酸リンゲル液により同様の処置を行った対象群に比べて、有為にマウスの生存期間を延長しました（図2）。つまり、初期の卵巣がんで見られるような腹腔内に存在する肉眼では確認が困難ながんの播種に対して、プラズマ活性乳酸リンゲル液による腹腔内洗浄は有効な治療法である可能性が示されました。

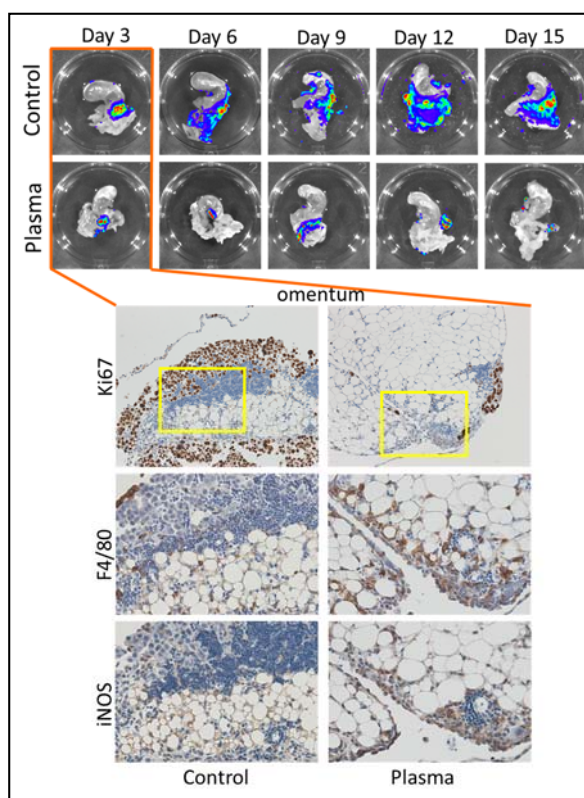


図 1

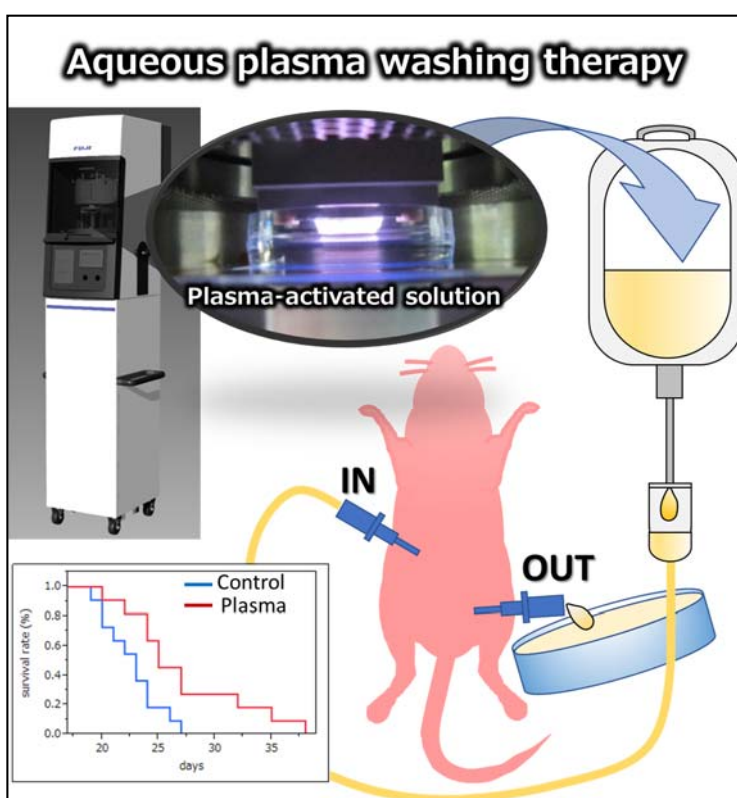


図 2

3. 今後の展開

この研究成果は、具体的な治療ターゲットを想定したプラズマ活性溶液による治療効果を初めて示しました。プラズマ活性溶液治療は、安価で、比較的安全であることから、再発予防効果を狙った現在の標準治療への追加治療として臨床応用実現に向けて、医療用機器としての装置開発ならびにプラズマ活性溶液の最適化等さらなる開発を進めます。

4. 用語説明

※1 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。特に近年、真空下でなく大気圧下で熱をあまり発生することなくプラズマを生成する技術開発が進み、大気圧低温プラズマが注目され医療応用する試みが盛んに行われるようになった。

※2 プラズマ活性溶液：プラズマを照射した溶液のことで、培養液やリンゲル液などにプラズマを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いる。

※3 播種：体の中にある大腔にがん細胞が種を撒いたように無秩序に広がること。

※4 マクロファージ：免疫細胞である白血球の1種。主に生体内で食細胞として働き、抗原提示を行う。また、活性化されたマクロファージは、様々な機能を有することが知られている。

※5 in vivo imaging：発光酵素を発現するように作り変えたがん細胞に、投与した発光物質が反応することで発光した光をもとにがんの進行過程を体外からモニタリングすることができるイメージングシステム。

※6 大網：胃から垂れ下がって大腸や小腸を覆っている網のような脂肪組織。

5. 発表雑誌

掲雑誌名：Cancers

論文タイトル：Preclinical verification of the efficacy and safety of aqueous plasma for ovarian cancer therapy

著者：Kae Nakamura^{1,2}, Nobuhisa Yoshikawa¹, Yuko Mizuno³, Miwa Ito³, Hiromasa Tanaka^{2,3}, Masaaki Mizuno³, Shinya Toyokuni^{2,4}, Masaru Hori², Fumitaka Kikkawa¹ and Hiroaki Kajiyama¹

所属：¹Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Tsurumai-cho 65, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan

²Center for Low-temperature Plasma Sciences, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8603, Japan

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

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

DOI：10.3390/cancers13051141

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Cancers_210316en.pdf