

令和2年2月12日

## 難治性子宮体癌に対する新規治療法の開発 ～子宮癌に対するプラズマ治療の抗腫瘍効果と新規メカニズムを発見！～

名古屋大学医学部附属病院産科婦人科の芳川 修久病院助教、同大学大学院医学系研究科産婦人科学の梶山 広明准教授、吉川 史隆教授の研究グループは、同大学医学部附属病院先端医療開発部先端医療・臨床研究支援センターの水野 正明センター長・病院教授および同大学低温プラズマ科学研究センターの堀 勝センター長・教授の研究グループらとの共同研究により、プラズマ<sup>\*1</sup> 活性溶液<sup>\*2</sup> の子宮体癌への医療応用の可能性と抗腫瘍メカニズムを明らかにしました。

近年、大気圧低温プラズマ<sup>\*3</sup> の医療応用を目指した研究が幅広く行われており、皮膚にできた傷の治癒など一部の領域では既に臨床応用され始めています。本学では、独自に開発した低温プラズマ発生装置により作成されたプラズマ活性溶液を用いて、脳腫瘍、胃がん、卵巣がん、すい臓癌等を治療ターゲットとした研究を世界に先駆けて行ってきたため、これまでに臨床応用に向けた数多くの知見を積み上げてきました。子宮体癌は上記の癌同様に一部の症例で難治性の病態として腹膜播種<sup>\*4</sup> を引き起こすことが知られており、現在ある治療では限界が見えてきており、新たな治療法の開発が望まれてきました。今回の研究では、複数の子宮体癌細胞に対してプラズマ活性溶液を投与することにより、子宮体癌細胞の増殖を抑制し、細胞死を誘導することを初めて示しました。また、プラズマ活性溶液による抗腫瘍効果メカニズムとしてオートファジー細胞死<sup>\*5</sup> の活性化が関与していることを突き止めました。さらに、オートファジーインヒビター (MHY1485) <sup>\*6</sup> を用いることにより、プラズマ活性溶液が誘導する抗腫瘍効果が減弱されることも示しました。

今回の成果は子宮体癌を含む複数の癌種に対するプラズマ活性溶液の臨床応用に向け、有益な知見となります。この研究成果は、英国雑誌「Scientific Reports」(日本時間 2020 年 1 月 31 日付け) の電子版に掲載されました。

## 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を用いて、子宮体癌細胞の増殖抑制と細胞死を誘導した。
- メカニズムとして、プラズマ活性溶液によるオートファジー細胞死の誘導への関与が示唆された。
- 子宮体癌の難治性病態の一つである腹膜播種に対する有効な治療法の選択肢となり得る。

## 1. 背景

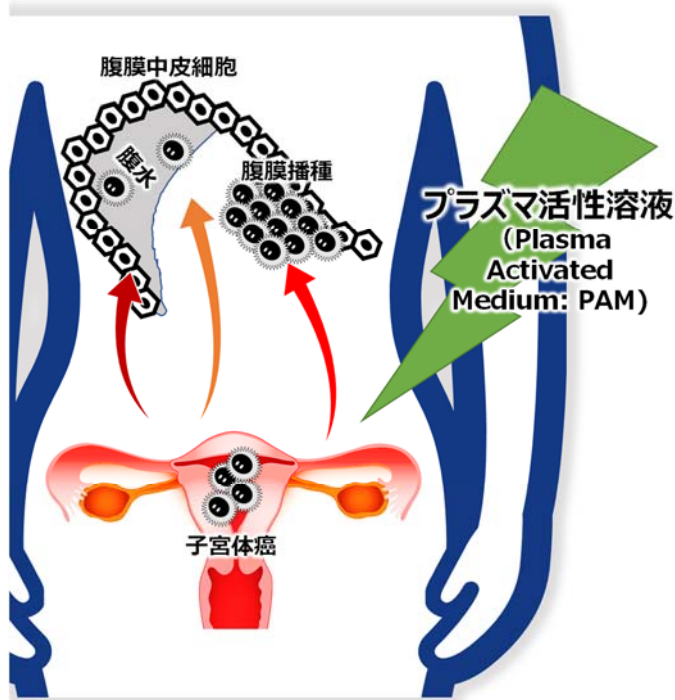
子宮体癌は、我が国では 2015 年に推定 13,600 人が新たに診断されている対策すべき重要な疾患の一つです。子宮体癌の大部分は早期に診断された場合の予後は一般的に良好ですが、進行した状態で診断された場合や、再発した場合の予後は不良となります。この場合の進行パターンは、腹膜播種である場合が多く、しばしば全身化学療法に抵抗性をもつことがあります。また、我が国では全身化学療法で投与可能な薬剤は限られており、腹膜播種を伴うような進行・再発子宮体癌への新しい治療アプローチの需要が高まっています。

大気圧低温プラズマは、滅菌、創傷の治癒、癌治療等の臨床応用のために研究されてきました。最近の研究では、大気圧低温プラズマの組織等への直接照射による効果に加えて、大気圧低温プラズマの照射によって活性化されたプラズマ活性溶液が、卵巣がん、膵臓がん等いくつかの種類のがん種に対して抗腫瘍効果を認めることが示されています。今のところ、プラズマ活性溶液による抗腫瘍効果メカニズムは溶液中に含まれる多量の活性酸素種による影響と考えられていますが、その他メカニズムの関与を示唆する知見は報告されているものの十分に全体像が明らかとされていません。また、プラズマ活性溶液が子宮体癌に対してどのような効果を有しているかは、今まで報告されてきませんでした。

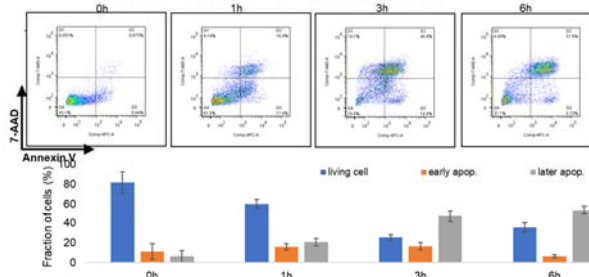
本研究の目的は、子宮体癌に対するプラズマ活性溶液の抗腫瘍効果を明らかにするとともに、そのメカニズムの一端を解明することとしました。

## 2. 研究成果

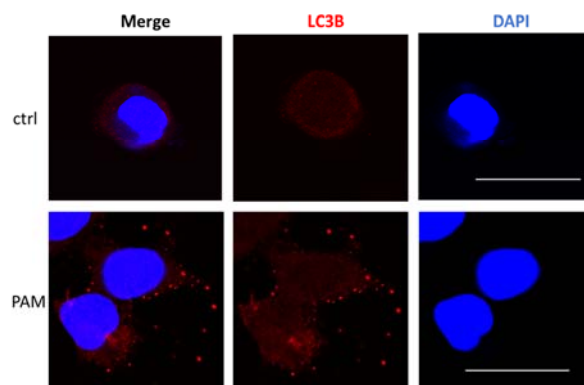
今回の研究では、複数の子宮体癌細胞に対してプラズマ活性溶液を投与することにより、子宮体癌細胞の増殖を抑制し、細胞死を誘導すること世界で初めて証明しました。これはプラズマ活性溶液の濃度および投与時間と相関していました（図 1）。また、プラズマ活性溶液による抗腫瘍効果メカニズムとしてオートファジー細胞死の活性化（オートファジーに関連するタンパク LC3 の発現増加）が関与していることを突き止めました（図 2）。さらに、オートファジーインヒビター（MHY1485）を用いることにより、プラズマ活性溶液が誘導する抗腫瘍効果が減弱されることも示しました。これにより、プラズマ活性溶液は子宮体癌細胞に対して抗腫瘍効果があり、そのメカニズムはオートファジー細胞死によるものが担っていることが示されました。



### 1. PAMにより投与時間依存的に細胞死を誘導



### 2. PAMの投与によりオートファジーを誘導



## 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子宮体癌治療への新たな有用性が示されました。新規治療法確立に向けては、更なる治療効果の向上や安全性などの評価が必要となります。今後、子宮体癌に苦しむ患者さんへの新規治療法として、プラズマの臨床応用を実現するために、今回用いた培養液に変わる新たなプラズマ活性溶液の開発も我々の研究グループで進めています。これまで集積した知見をより深めつつ、進化したプラズマ活性溶液の開発を目指し、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

### ※1 プラズマ

電離状態の気体。固体・液体・気体に続く物質の第4の状態である。

### ※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いる。

### ※3 大気圧低温プラズマ

真空下でなく大気圧下で生体に熱の影響をほとんど与えることなくプラズマを照射する技術の進歩により、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ている。

### ※4 腹膜播種

腹膜内を覆う腹膜の表面にがん細胞が散布され、生着した状態のことを言う。

#### ※5 オートファジー細胞死

生理的なプログラム細胞死のうちの一つであり、アポトーシスとはことなる細胞死プロセスと考えられる。細胞死過程でオートファジーが誘導され、かつオートファジーの実行が細胞死に不可欠であることを特徴とする。

#### ※6 オートファジーインヒビター

mTOR アクチベーターとして分離された化合物で、オートファゴソームとリソソームの融合を抑制することによってオートファジーを阻害する作用を有する。

### 5. 発表雑誌

掲雑誌名 : Scientific Reports (英国時間 2020 年 1 月 31 日付の電子版)

論文タイトル : Plasma-activated medium promotes autophagic cell death along with alteration of the mTOR pathway

著者 :

Nobuhisa Yoshikawa; Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Wenting Liu; Bell Research Center for Reproductive Health and Cancer, Nagoya University Graduate School of Medicine

Kae Nakamura; Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Kosuke Yoshida; Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Yoshiki Ikeda; Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Hiromasa Tanaka; Institute of Innovation for Future Society, Nagoya University, Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital

Masaaki Mizuno; Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital

Shinya Toyokuni; Department of Pathology and Biological Responses, Nagoya University Graduate School of Medicine

Masaru Hori; Institute of Innovation for Future Society, Nagoya University

Fumitaka Kikkawa; Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Hiroaki Kajiyama; Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine

DOI : <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58667-3>

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Sci\\_Rep\\_200212en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Sci_Rep_200212en.pdf)