

フェロトーシスを誘発するプラズマ活性化乳酸リンゲル液が 口腔癌に対して有効であることを発見

【ポイント】

- ・プラズマ活性化乳酸リンゲル液(PAL)(*1)投与により、口腔癌細胞では正常細胞と比較して低濃度で殺細胞効果を示し、鉄依存性細胞死であるフェロトーシス(*2)が起こっていることを確認しました。また、コラーゲンクロスリンク(*3)の形成に重要な Lysyl oxidase (LOX)(*4)の有意な発現低下がみられました。
- ・口腔癌モデルマウスを使用し、PAL を投与することで口腔癌の発癌が抑制され、副作用も見られず、生存率は有意に延長しました。LOX の発現低下およびコラーゲンの形成抑制がみられ、さらにフェロトーシスが引き起こされていることを確認しました。

【要旨】

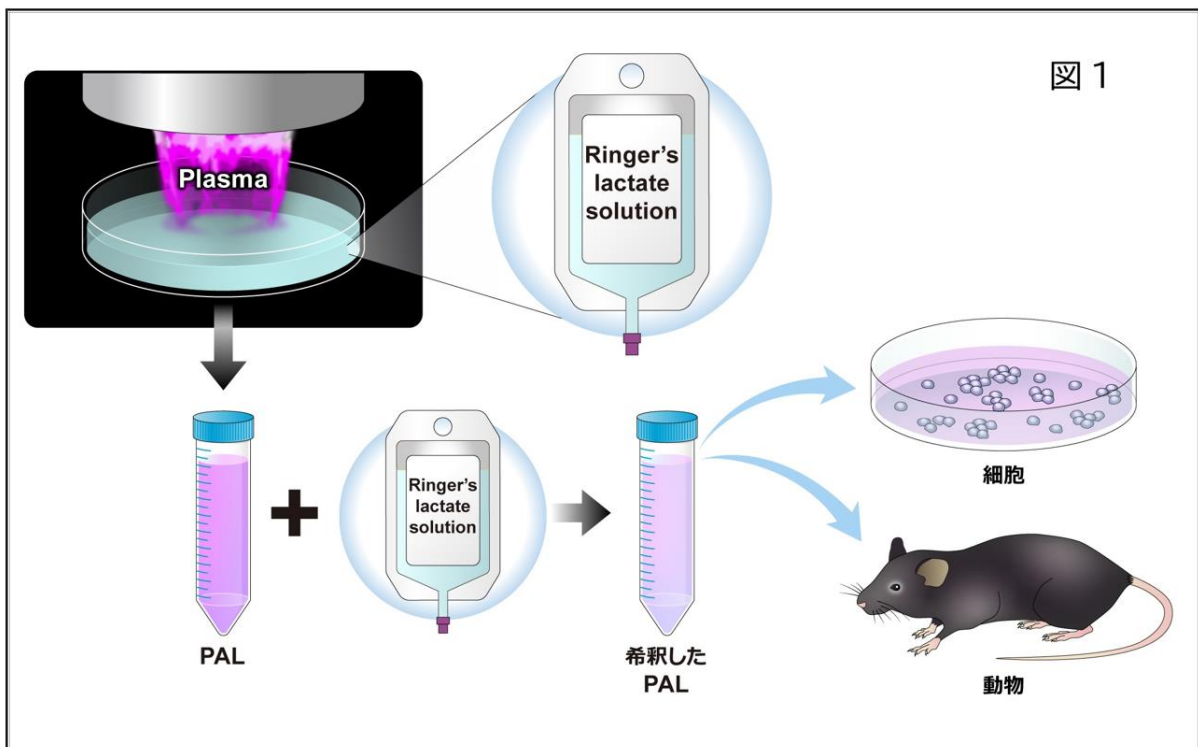
国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学大学院医学系研究科顎顔面外科学の佐藤 康太郎(さとう こうたろう)助教、日比 英晴(ひび ひではる)教授らの研究グループは同大学院医学系研究科生体反応病理学の豊國 伸哉(とよくに しんや)教授、神戸大学大学院医学系研究科文士細胞生物学の鈴木 聡(すずき あきら)教授らの研究グループとの共同研究により、プラズマ活性化乳酸リンゲル液(PAL)が鉄依存性細胞死であるフェロトーシスを引き起こし、口腔癌の進行を抑制することを見出しました。まず、細胞実験では PAL 投与により、口腔癌細胞では正常細胞と比較して低濃度で殺細胞効果を示し、フェロトーシスが起こっていることを確認しました。同時に、コラーゲン同士を結合させる役割を担っているコラーゲンクロスリンクの形成に重要な Lysyl oxidase (LOX)の有意な発現低下もみられました。動物実験では PAL 投与により発癌が抑制され、副作用はみられず、生存率は有意に延長しました。組織学的に LOX の発現低下およびコラーゲンの形成抑制がみられ、フェロトーシスが引き起こされていることを確認しました。以上より、PAL は口腔癌細胞に対してフェロトーシスを引き起こし、さらにコラーゲンの形成を抑制することで有効性を発揮する可能性が示唆されました。本研究により、口腔癌に対する新規治療法開発の基盤となることが期待されます。

本研究結果は、科学誌「Oral Diseases」(電子版)に 2023 年 12 月 4 日に掲載されました。

1. 背景

口腔癌は全癌腫において約 1~2%と少ないものの、再発率は比較的高く、解剖学的特徴からも QOL の低下に直接結びつくことを経験します。そのため、副作用が少ない新規治療法を開発することは重要です。低温プラズマが正常組織に傷害を与えず、癌特異的に作用することが見出されたことから、近年プラズマ医療が加速しています。その中でも 2016 年頃から点滴として頻用される乳酸リンゲル液に低温プラズマ(*5)を照射してできたプラズマ活性乳酸リンゲル液(Plasma-activated Ringer's Lactate Solution: PAL 図 1)の癌への有効性が報告されはじめています。その機序としては、癌細胞に触媒性二価鉄が多く含まれることが影響していると考えられています。また、口腔癌の進行時に癌周囲に形成されるコラーゲンが深く関わっていることが報告されています。

本研究では高エネルギーのプラズマを乳酸リンゲル液に照射したプラズマ活性化乳酸リンゲル液 (Plasma-activated Ringer's Lactate Solution: PAL)を用いて、口腔癌に対する効果を鉄とコラーゲンに着目して検討することを目的としました。



PAL の作成および使用例:乳酸リンゲル液に低温プラズマを照射して PAL を作成

2. 研究成果

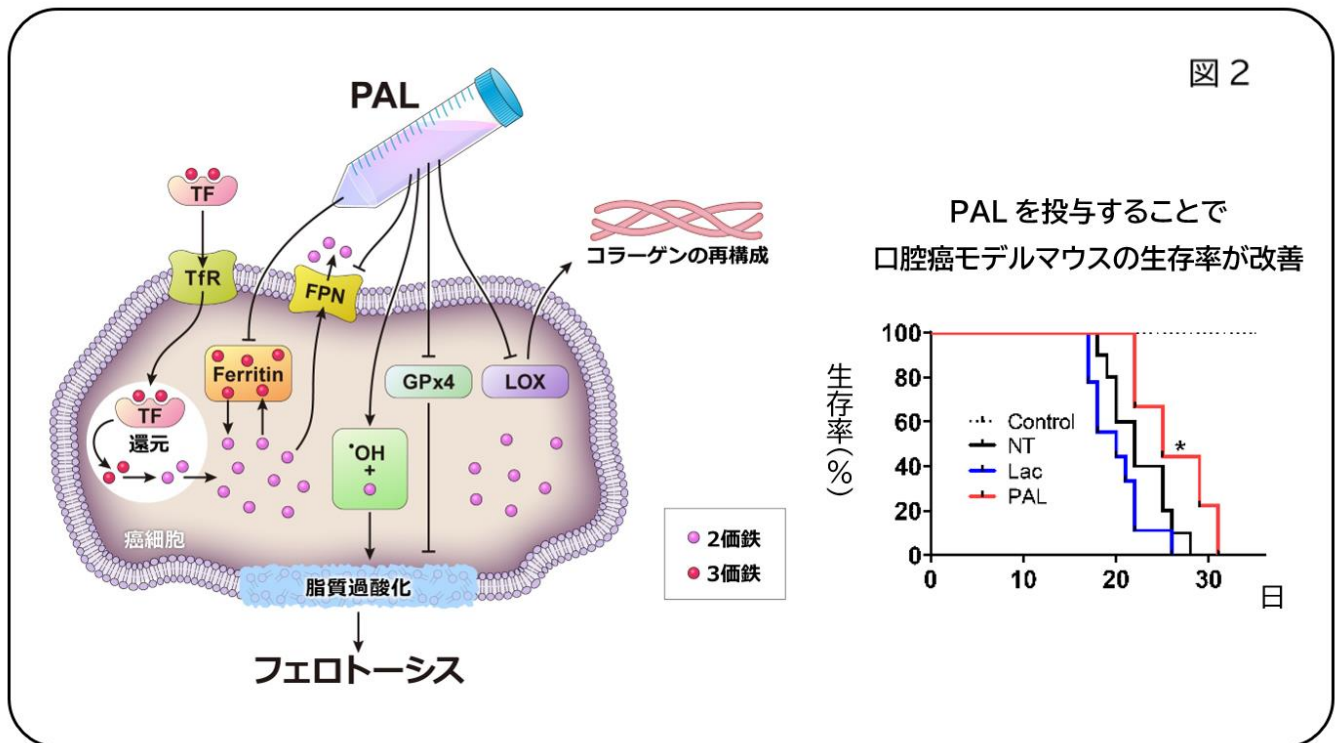
口腔癌細胞と正常細胞を用いて、PAL による細胞生存率、遊走、浸潤能の変化および細胞死の種類を評価しました。In vivo(*6)では神戸大学より譲渡いただいた口腔癌モデルマウスを用いて PAL の効果を検討しました。

In vitro(*7)では PAL 投与により、口腔癌細胞では正常細胞と比較して低濃度で殺細胞効果を示し、遊走および浸潤能の減弱がみられました。またフェリチン、フェロポーチン(FPN)の低下、脂質過酸化、ミトコンドリアの形態変化などがみられ、フェロトーシスが起こっていることを確認しまし

た。また、Lysyl oxidase (LOX)の有意な発現低下がみられました。

In vivo では PAL 投与により発癌が抑制され、生存率は有意に延長しました。組織学的に LOX の発現低下およびコラーゲンの形成抑制がみられ、さらにフェロトーシスが引き起こされていることを確認しました。

以上より、PALは口腔癌細胞に対してフェロトーシスを引き起こし、さらにコラーゲンの形成を抑制することで転移を抑制させる可能性が示唆されました。



PAL は癌細胞内の触媒性 2 価鉄を上昇させるなどして鉄代謝に影響を与え、脂質過酸化を引き起こし、フェロトーシスを引き起こします。また、LOX を低下させることで口腔癌の進行を抑える可能性が示唆されました。

TF:トランスフェリン, TfR:トランスフェリンレセプター, FPN:フェロポーチン, ●OH:ヒドロキシラジカル, GPx4:グルタチオンペルオキシダーゼ 4, LOX:リシルオキシダーゼ

NT:無治療群, Lac:ラクテート投与群, PAL: PAL 投与群

3. 今後の展開

今回の研究成果では、PAL が口腔癌細胞に対してフェロトーシスを引き起こし、コラーゲンクロスリンクの形成を抑制することで進行を抑制する可能性が示されました。本研究をもとに、口腔癌に対して副作用が少なく、より長期に使用可能な新規治療法の確立を目指します。

4. 用語説明

*1 PAL(Plasma-activated Ringer's lactate solution: プラズマ活性化乳酸リンゲル液)

低温プラズマを点滴として使用される乳酸リンゲル液に照射してできた溶液である。

*2 Ferroptosis(フェロトーシス)

鉄依存性の細胞死である。2012 年に Dixon らにより報告され、脂質過酸化を特徴とし既存の細胞死とは異なるメカニズムを持つ細胞死である。

*3 コラーゲンクロスリンク

コラーゲン分子同士の結びつきのことである。

*4 LOX(Lysyl oxidase)

コラーゲンクロスリンクを増加させる作用があり、腫瘍ならびに周囲環境を硬くすることで腫瘍が増殖および浸潤しやすい環境に変化させるといわれている。

*5 低温プラズマ

プラズマとは固体、液体、気体に次ぐ第 4 の状態で、気体に高エネルギーを加えた際に原子から電子が離れ、イオンと電子が混在している状態をいいます。雷がその 1 例である。そのプラズマは一般的に高温であり、技術の進化によりそれを低温で発生させることができるようになり、工学や医療分野で活用されている。

*6 In vivo

動物を用いた実験のことである。

*7 In vitro

細胞を用いた実験のことである。

【論文情報】

雑誌名:Oral Diseases

論文タイトル:Ferroptosis induced by plasma-activated Ringer' s lactate solution prevents oral cancer progression

著者名・所属名:

Kotaro Sato^{1,2}, Ming Yang^{1,2}, Kae Nakamura³, Hiromasa Tanaka³, Masaru Hori³, Miki Nishio⁴, Akira Suzuki⁴, Hideharu Hibi^{1,3}, Shinya Toyokuni^{2,3}

1 Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan

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

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

4 Division of Molecular and Cellular Biology, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan

DOI: 10.1111/odi.14827

URL: <https://doi.org/10.1111/odi.14827>

English ver.

<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical E/research/pdf/Ora 231205en.pdf>