PlasmaBio Map プラズマバイオの現状と課題

概略

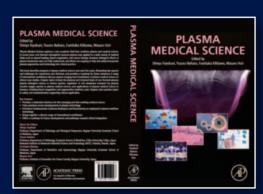
プラズマとは物質が陽イオンと電子に電離した状態であり、固体・液体・気体に続く第4の物質の状態です。プラズマには、電子・陽イ オンの両方が高温である高温プラズマと、電子のみが高温である低温プラズマがあります。

高温ブラズマは、溶接・切断などに利用されているほか、核融合発電を目指した高温ブラズマの研究が、日本をはじめ世界中で進め

一方、低温ブラズマは、気体に外部電場や磁場を与えることにより生成されます。気体粒子や陽イオンはほぼ常温ですが、電子は大 きなエネルギーを持ち高い反応性を有しています。低温プラズマはVLSI(超大規模集積回路)のナノ加工等で広く用いられています。 これまでに低温プラズマを動植物に照射する試みが様々な分野で行われてきました。殺菌・滅菌、動物・植物の成長促進、食用作物 の高品質化、創傷の治癒促進、がん細胞の細胞死誘導など興味ある現象が報告され、実用化が期待されています。

現在の課題と未来

生物は数十億年の進化の過程で、過度に活性の高い分子を処理する能力 を獲得してきました。低温プラズマはそのような状況を作る刺激方法とも考 えられ、今まで隠されていた生物の危機処理・環境適応能力を見つけ出す ことができるかもしれません。このマップに示されているように、プラズマバ イオ研究では数多くの興味深い、また実用化の可能性のある現象が発見さ れています。しかし実験の再現が困難であったり分子レベルでの現象が未解 明であるなど、今後取り組むべき課題も多くあります。この課題の解決のた めには、プラズマ基礎科学と生命科学をはじめとする異分野連携研究が不 可欠です。名古屋大学・九州大学・東北大学・自然科学研究機構で構成し ているプラズマバイオコンソーシアムでは、全国の大学の研究者とともに異 分野連携研究を積極的に進められています。そうすることで、未来の新し い医療、食糧難の解決など SDGs の達成に貢献できると期待されます。



文部科学省 新学術領域 「プラズマ医療科学の創成」(代表 堀 勝)の 研究成果をまとめた英文論文集 "Plasma Medical Science" (Academic Press発行) が2018年7月に出版されました。

プラズマ医療

大気圧下で生体に照射可能なほど低温なプラズマを生成する技術が発展すると、まずは医療器具の滅菌 などの応用が検討され実用化されてきました。その後、人体へ直接低温プラズマを照射するアプローチが報 告されるようになり、火傷の治療、止血、創傷治癒などにおいて低温ブラズマによる画期的な治療効果が報告されるように なりました。歯科治療や美容などへの低温プラズマの応用も検討されています。更には低温プラズマによるがん治療への 応用研究が行われるようになり、プラズマに照射した溶液による抗腫瘍効果や低温プラズマによる免疫原性細胞死の誘導 などが報告されるようになりました。ドイツや米国などでは低温プラズマによる医療応用のための臨床試験も次々と進めら れています。今後、低温ブラズマの臨床応用に向けて作用機序の解明や安全性・有効性の検討が必要です。

PAMによる腹膜播種がんの治療

卵巣癌腹膜播種のマウスモデルをES2細胞を用いて作成し、PAM の治療効果を検討した。PAM腹腔内投与により、腫瘍形成は抑 制され、マウスの生存期間が顕著に延長した。PAMは、転移に 関与するMMP-9を減少させ、JNK1/2およびp38 MAPKを阻

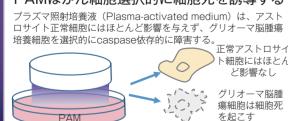


(Nakamura et al, Sci Rep, 2017)

PAMとPALは異なる機序で細胞死を起こす プラズマを照射した培地(PAM)および乳酸リンゲル液(PAL)は、 異なる機序で培養グリオーマ細胞を細胞死に導く。PAMは酸化 的ストレスによる細胞死を起こすのに対して、PALは生存・増殖 Dシグナルの下流を抑える



PAMはがん細胞選択的に細胞死を誘導する



超高電子密度で培養液 '--プープラッスâ+ (Tanaka et al, Plasma Med, 2013)

低温プラズマによる創傷治癒 ドイツで行われた感染慢性創傷の臨床試験により低温プラズマの



(Heinlin et al., J. German Soc. Dermatol. . Sci., 2010

低温プラズマは免疫系を活性化し細胞死を誘導する 低温プラズマは免疫系を活性化することによりがんを殺傷しうる



プラズマによる止血で組織の障害・炎症を軽減 マウスの肝臓を切開し、熱焼灼(TC)または低温プラズマ照射 ITP)により止血した。組織変化を術後5日、15日で検討した結 、熱焼灼に比較してプラズマ照射は、ネクローシス部分が小さ



(Ueda et al. Plasma Process Polym, 2015

プラズマで組織の熱損傷なしに止血

手術時の止血には電気焼灼が用いられるが、熱による組織損傷を 伴う。プラズマ照射により、熱障害なしに血液を凝固をさせるこ きる。凝血中には、赤血球はなく好酸性に染まる膜様構造

は赤血球が観察され るが、プラズマによる凝固(下図)では より組織の熱障 害なく凝血 好酸性に染まる膜様 (Ishihara et al. J Photopolym Sci Technol, 2013)

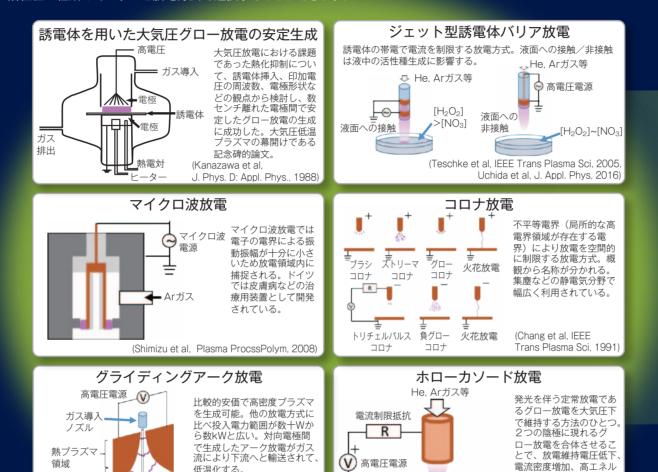
低温プラズマ治療によるがん治療

ドイツで頭頚部がん患者に対して低温プラズマ治療が行われた。

プラズマ発生装置 Physics/Engineering

ブラズマを発生させる装置は、形状や印加する電圧により分類されます。大気圧下のプラズマは容易に熱 プラズマに進展します。これを防ぎ、生体へのプラズマ照射を実現するため様々な方法でプラズマの低温化 がはかられます。プラズマバイオ応用研究で一般的に用いられているジェット型誘電体バリア放電では、誘電体表面の帯 電による電流制限により低温化をはかっています。その他、コロナ放電では針電極近傍の電界形状(不平等電界という)、 ホローカソード放電では陰極に現れるグロー放電、マイクロ波放電では高周波電場に捕捉された電子の運動、グライディン グアーク放電ではガス流を活用しています。

活性種を生成する電子のエネルギーや活性種の輸送、雰囲気ガス組成が放電方式により異なるため、生体に照射したい 活性種の組成・フラックスを放電方式で選択することができます。



プラズマと植物 Agriculture

(Moreau et a

Appl Environ Microbiol ,2007

低温プラズマー 領域

プラズマと植物の関係は、古代農耕文化にまで遡ることができます。雷の多い年は豊作であるという言い 伝えがありますが、雷は自然界のプラズマの典型例であり、人類はプラズマが植物生理に影響を与えること を古代からおぼろげながら認識していたのかもしれません。

プラズマを植物栽培に応用する検討が行われる中で、植物に対するプラズマの作用を学術として捉える契機となったの は、高電圧パルスパワーによるキノコの増産を見出したことです。その後種子へのプラズマ照射による発芽から収穫までの 生育特性改善や、育成中の植物へのブラズマ照射による病原菌殺菌、プラズマ活性水投与による生育特性改善などの 様々な植物へのプラズマ照射効果が次々に報告されています。加えて畜産、農水産への応用展開についても検討されて

近年、植物へのプラズマ照射効果の分子機構を解明しようとする動きも活発になっており、学術研究の発展が期待され

種子へのプラズマ照射による収穫量改善 イネへのプラズマ照射による成長・収穫・品質改善 シロイヌナズナの種子にプラズマ照射することにより収穫量が改 **圃場栽培中のイネへの直接または間接プラズマ照射において、適** 善されることが発見された。 切な照射量により、成長促進・収穫量増加とともにコメの品質向 上を示すことを明らかにした。 00000 (Koga et al, APEX, 2016) (Hashizume et al. Plasma Proc. Polv. 202

高電圧パルスパワーを用いたキノコの増産 原木栽培シイタケに高電圧パルスパワー刺激を与えることにより



種子へのプラズマ照射による微生物組成変動 ヒマワリ種子へのプラズマ照射は、植物関連微生物の組成変動を 示し、根や側方器官の成長を促進することを明らかにした。 根の微生物組成変動 0000根の成長促進 水輸送向上 気孔開放 光合成効率向上

ギー電子増加などのオ

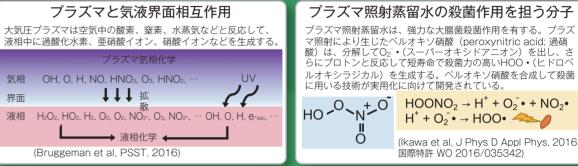
(Yokovama et al. J Phys D: Appl Phys. 2005)

(Tamosiune et al, Frontiers in Plant Sci.2020)

プラズマの化学 Chemistry

プラズマ中には電子、イオン、ラジカル、光などが存在しますが、大気中の酸素、窒素、水蒸気などと 反応して、酸素ラジカル、窒素ラジカル、ヒドロキシルラジカルなどの短寿命ラジカルを生成します。更に 溶液中では過酸化水素、亜硝酸イオン、硝酸イオンなどの比較的長寿命な反応生成物を生じることや溶質と反応して新 たな化学物質を生成することが知られております。

これらの反応生成物は更に細胞表面の脂質やタンパク質と反応したり、細胞内シグナル伝達等を通して遺伝子発現や 代謝にも影響を与え、遺伝子情報を担う DNA、RNA などの核酸にも影響を与えると考えられております。細胞内では 低温プラズマは酸化ストレスを誘導すると考えられていますが、その他の細胞内化学反応も誘導しており、低温プラズマ による細胞応答の分子機構にはまだ多くの謎が隠されております。



プラズマ照射は細菌のDNAにダメージを与える プラズマ照射は、直接的・間接的のいずれの場合でも、 細菌の膜 透過性が増し、照射時間依存的にDNAにダメージを与える。感 受性は最近により異なる。プラズマ照射は滅菌・殺菌に有効な手 間接照射 高電圧 アガロースゲルおよがPCR7 DNAの断片化を確認 照射チェンバーの中の気体

の種類により効果異なる (Lu et al, J Appl Microbiol, 2013)

 $H^+ + O_2^- \bullet \rightarrow HOO \bullet$

国際特許 WO 2016/035342)

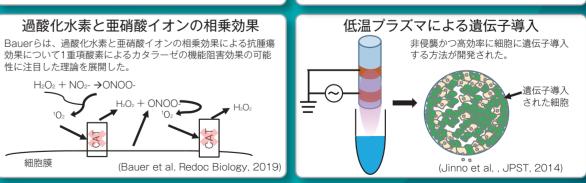
(Ikawa et al, J Phys D Appl Phys, 2016;

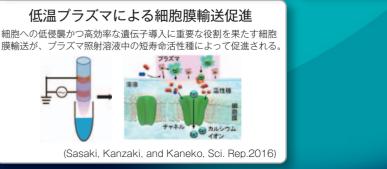
プラズマの生物学 Biology

低温プラズマが細胞・組織・生体に与える多様な影響が報告されております。まずは低温プラズマの過剰な 照射により細胞障害や細胞死が引き起こされることが分かってきました。細胞死の種類としてもこれまでにア ポトーシス、ネクローシス、オートファジーなど様々な細胞死を誘導することが報告されています。更には適度なプラズマ照 射によっては成長促進作用が見られる場合があることも分かってきました。がん治療研究においては培養細胞を使った実 験で、正常細胞に対してがん細胞への選択的な細胞死が報告され、細胞種によってプラズマに対する感受性が異なること

一方で、低温プラズマにより選択的な細胞死を誘導する細胞内分子機構や低温プラズマによる成長促進のメカニズムな どまだ分かっていないことも多く、今後、細胞レベル、組織レベル、個体レベルでの機構解明が必要と考えられます。







細胞膜



編集:田中宏昌、古閑一憲、井本敬二