

配信先：大阪科学・大学記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会

2025 年 4 月 16 日

大阪公立大学

プラズマ活性培養液を使用した悪性軟部腫瘍の治療効果を検証 - 医工連携で挑む次世代型医療 -

<ポイント>

◇プラズマ活性培養液（PAM）を暴露したヒト滑膜肉腫細胞は生存率が低くなった。

◇滑膜肉腫マウスの腫瘍周囲に PAM を 4 週間注射したところ、滑膜肉腫のサイズと重量が大きく抑制された。

<概要>

滑膜肉腫は悪性の腫瘍で、手足などの表皮から深い部分に神経や血管を巻き込んで腫瘍ができることがあります。手術では完全な切除が難しい場合もあり、化学療法や放射線療法では正常な細胞にも影響を及ぼすため、より安全で効果の高い治療法が望まれています。

大阪公立大学大学院医学研究科整形外科学の八百 花大学院生（博士課程 4 年）、豊田 宏光准教授、中村 博亮教授（研究当時、現・大阪公立大学医学部附属病院長）、工学研究科 医工・生命工学教育研究センターの呉 準席教授らの共同研究グループは、プラズマを細胞培養培地に照射して作製したプラズマ活性培養液（PAM）を利用した滑膜肉腫の治療法を考案し、その抗腫瘍効果や副作用を検証しました。その結果、5 分間プラズマ照射して作製した PAM を暴露したヒト滑膜肉腫細胞は、生存率が約 21%に低下しました。また、滑膜肉腫マウスの腫瘍周囲に PAM を 4 週間毎日注射したところ、コントロール群に比べて滑膜肉腫のサイズは約 46%、重量は約 59%に抑制されました。本研究結果から、PAM が滑膜肉腫に対して細胞および生体レベルで抗腫瘍効果があることがわかりました。また、体重減少や摂食不良などの明らかな副作用もみられませんでした。今後 PAM が滑膜肉腫治療の新たな選択肢の一つとなる可能性があります。

本研究成果は、国際科学誌「Biomedicines」に 2025 年 2 月 20 日にオンライン掲載されました。

<八百 花大学院生のコメント>

滑膜肉腫の治療法は日々進歩していますが、手術で切除しきれなかったり、抗癌剤の副作用に苦しめられたりと、まだまだ多くの問題点があります。プラズマ活性培養液を用いた今回の研究をさらに発展させ、今後プラズマ活性溶液が滑膜肉腫治療の新たな選択肢の一つになることを目指しています。

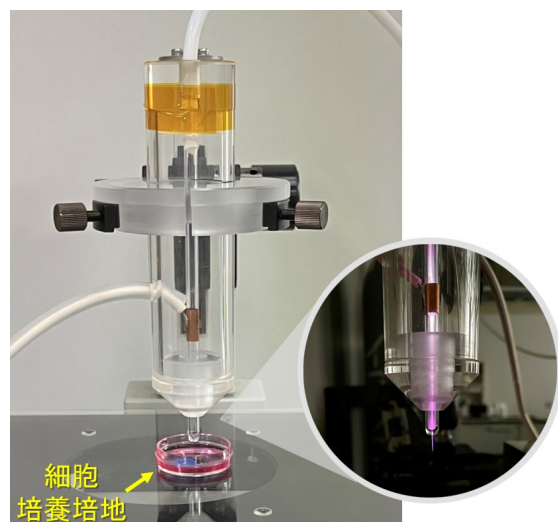


図 1 プラズマ活性培養液の作製
ペンシルタイプの低温大気圧プラズマ照射装置からプラズマを細胞培養培地に照射し、PAM を作製。



豊田 准教授



呉 教授

<研究の背景>

滑膜肉腫は、比較的若い成人に発生する悪性の腫瘍（できもの）です。治療するには、腫瘍の周囲の正常な部分も一緒に大きく手術で取り除かなければなりません。しかし、滑膜肉腫は手足の神経や血管を巻き込んでできることも多く、完全に取り除くのが難しい場合があります。手術以外に化学療法（抗癌剤）や放射線療法などの治療法もありますが、効果は限定的で、なおかつ腫瘍細胞だけでなく正常な細胞にも影響を及ぼすため、多くの副作用を引き起こします。

プラズマは、固体、液体、気体に次ぐ第4の物質の状態で、気体にさらにエネルギーが加わることで発生する、電子やイオン等が混在した状態です。本研究グループは過去の研究で、プラズマ照射が骨折やアキレス腱断裂の治療に有効であることを報告しました。プラズマには骨や腱の再生を促進する効果がある一方で、照射時間を延ばしたり照射距離を短くしたりすることで、一転して細胞を死滅させる効果が現れることがわかっています。また、この効果は悪性腫瘍細胞だけに働き、正常細胞は傷つけないという報告もあります。

そこで本研究グループは、プラズマを滑膜肉腫の治療に利用する方法を考案しました。近年、プラズマを直接照射するのではなく、プラズマを細胞培養培地（細胞を培養する際に使用する液体）に照射して作製したプラズマ活性培養液（Plasma-activated medium: PAM）にも抗腫瘍効果があることが報告されています。滑膜肉腫は手足の深い場所にできることが多いため、プラズマを体の外から照射するよりも PAM を腫瘍周囲に直接注射する方がより効果的であると考え、本研究では滑膜肉腫に対する PAM の治療効果や副作用を検討しました。

<研究の内容>

本研究グループは、医学研究科と工学研究科で共同開発したペンシルタイプの低温大気圧プラズマ照射装置を用い、細胞培養培地にプラズマを照射して PAM を作製しました。そして、ヒト滑膜肉腫細胞に PAM またはプラズマ照射していない培地を暴露させ、細胞の生存率を比較しました。その結果、5分間プラズマ照射して作製した PAM を暴露したヒト滑膜肉腫細胞の生存率は、プラズマ照射していない培地に暴露させた細胞の約 21% に低下することがわかりました。これは、PAM により滑膜肉腫細胞が多く死滅したことを意味します。次に、マウスの皮下にヒト滑膜肉腫細胞を植えこみ滑膜肉腫マウス

を作製し、生体内での PAM の効果を確認しました。PAM 群のマウスには PAM を、コントロール群のマウスにはプラズマ照射していない培地を、腫瘍周囲に4週間毎日注射した結果、PAM 群の腫瘍サイズはコントロール群の約 46%、重量を約 59% に抑えることができました。一方で、PAM を投与したことによる、体重減少や摂食不良などの明らかな副作用はみられませんでした。さらに、抗腫瘍メカニズムの検討では、PAM によって細胞内に活性酸素種*が蓄積し、細胞のアポトーシス（計画的な細胞死）が起きている可能性が示唆されました。

本研究結果から、PAM が滑膜肉腫に対して細胞レベル、生体レベルの両方で有効であることが示され、その上、明らかな副作用はみられませんでした。また、このような抗腫瘍効果のメカニズムとして、細胞内に活性酸素種が蓄積することによるアポトーシスが関与している可能性が考えられました。

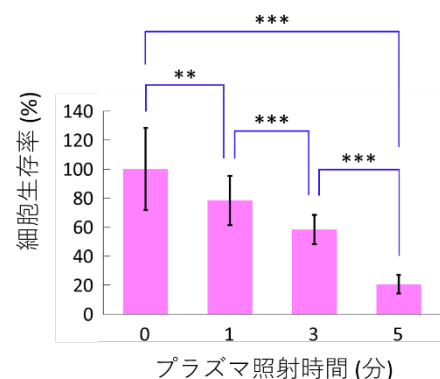


図2 PAM 暴露後の細胞生存率
** p < 0.01, *** p < 0.001

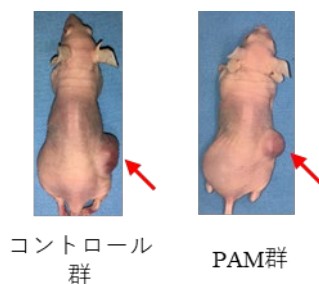


図3 各群の代表的なマウス
(赤矢印は腫瘍)

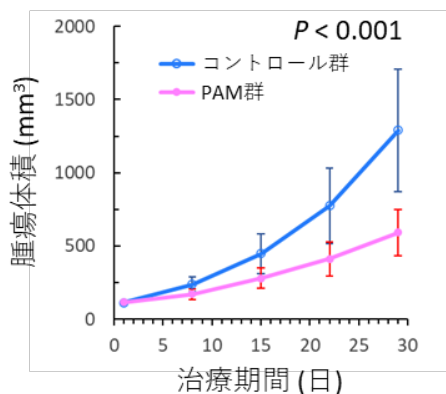


図4 腫瘍サイズ（体積）の変化

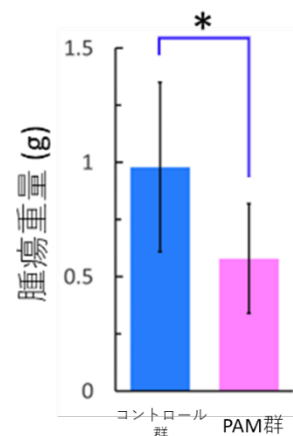


図5 最終的な腫瘍重量
* p < 0.05

<期待される効果・今後の展開>

PAM が滑膜肉腫に対して副作用なく抗腫瘍効果を発揮することがわかりました。今後 PAM が滑膜肉腫治療の新たな選択肢の一つとなる可能性があります。今回 PAM 作製に使用した細胞培養培地はヒトへの投与が許可されていないため、今後はヒトにも使用可能な液体にプラズマ照射を行いプラズマ活性溶液を作製するなど、より臨床に近い研究を進めていきます。また、PAM と他の治療法との組み合わせによる効果の検証が進められることが期待されます。

<用語解説>

※ 活性酸素種: それ自体は有害ではないが、過剰になると細胞の酸化ストレスを引き起こし、細胞が傷害される酸素種の総称。

<掲載誌情報>

【発表雑誌】 Biomedicines

【論文名】 Anti-Tumor Effect of Non-Thermal Atmospheric Pressure Plasma-Activated Medium on Synovial Sarcoma: An In Vitro and In Vivo Study

【著者】 Hana Yao, Hiromitsu Toyoda, Naoki Takada, Naoto Oebisu, Kumi Orita, Yoshitaka Ban, Kosuke Saito, Katsumasa Nakazawa, Yuto Kobayashi, Hiroshi Taniwaki, Chinatsu Ohira, Jun-Seok Oh, Tatsuru Shirafuji, Hidetomi Terai, Hiroaki Nakamura

【掲載 URL】 <https://doi.org/10.3390/biomedicines13030534>

【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院医学研究科
准教授 豊田 宏光（とよだ ひろみつ）
TEL : 06-6645-3851
E-mail : h-toyoda@omu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課
担当：谷
TEL : 06-6967-1834
E-mail : koho-list@ml.omu.ac.jp