



報道機関 各位

東北大学大学院工学研究科
東北大学大学院医工学研究科

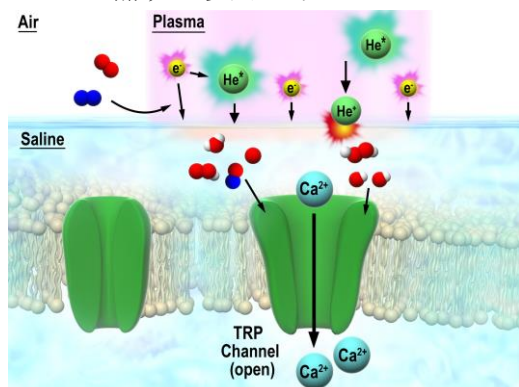
細胞が“プラズマ”を感受する機構を新たに発見 プラズマ医療（癌治療・低侵襲止血・遺伝子導入）の発展に大きな一助

佐々木 渉太（東北大学 大学院工学研究科 大学院生、日本学術振興会特別研究員）、神崎 展（東北大学 大学院医工学研究科 准教授）、金子 俊郎（東北大学 大学院工学研究科 教授）の研究グループは、大気圧ヘリウムプラズマの電子反応場を活用することによって、周辺大気を原料として液中に作りだした不安定な化学的活性種が、細胞膜の一過性受容器電位（Transient Receptor Potential; TRP）チャネルを活性化し、生理的なカルシウムイオン（ Ca^{2+} ）の細胞内流入を誘発することを突き止めました。

近年、手で触れられるほど低温な大気圧プラズマジェットを医療へと応用する“プラズマ医療”が盛んに研究されており、癌治療、創傷治癒、低侵襲止血、遺伝子導入等に非常に有効であると報告されています。それらの多くの治療効果は、大気圧プラズマが生成する活性酸素種・窒素種に起因して得られることは知られていましたが、細胞が感知できる活性種の種類やその機構に関して不明な点が多く存在していました。

本研究グループは、幅広い細胞応答に密接に関連する細胞内 Ca^{2+} 濃度に着目して、プラズマを照射した生理食塩水を加えてからの細胞内 Ca^{2+} 濃度を様々な環境下でライブイメージングしました。その結果、プラズマ照射により溶液中で数分程度で効果が消失する短寿命活性種が、生理応答のトリガとなる TRP チャネルを介した Ca^{2+} 流入を誘発していることを明らかにしました。今回の発見は、これまで欠如していたプラズマの作用機序を理解するための新たな視点を与えるものであり、プラズマ医療科学の発展に大きく寄与するものと期待されます。

この研究成果は、2016年5月12日付(英国時間)で「Scientific Reports (オンライン版)」に掲載されました。また、本研究は、科学研究費補助金新学術領域研究「プラズマ医療科学の創成」、日本学術振興会特別研究員奨励研究費および知と医療機器宮城県創生エリアの補助を受けて実施されました。



プラズマ照射による TRP チャネル活性化のイメージ図。

【お問い合わせ先】

東北大学
大学院工学研究科電子工学専攻
教授 金子俊郎
電話番号: 022-795-7116
E-mail: kaneko@ecei.tohoku.ac.jp

1. 研究背景

数 eV という高い電子温度と室温程度のガス温度を両立する非平衡大気圧プラズマを溶液へと照射した場合、その特異な反応場を経由することで多種多様な化学的活性種が溶液内に生成されることが、多くの実験やコンピュータシミュレーションで示されています。

一方で、大気圧プラズマの生体に対する照射が癌治療をはじめとした有効な治療効果を示すことが分かり、その一端を担っているのが、液中化学的活性種であることも同様に多くの研究で明らかにされてきました。

しかしながら、細胞や生体がこのような化学的活性種をどのように感知しているか、その機構に関して未だ不明な点が多く存在しており、プラズマ医療科学の発展及びプラズマ医療機器開発に向けて詳細な作用機序解明が望まれています。

2. 研究内容及び本成果の意義

本研究では、細胞を生きたまま観察するライブイメージング技術を用いることで、幅広い細胞応答に密接に関連する細胞内 Ca^{2+} 濃度の変化を、プラズマ照射溶液を添加してからリアルタイム観測しました。プラズマを 10 秒照射した生理食塩水を細胞に滴下した結果、生理的な細胞内カルシウム上昇（あるいは振動）がみられた一方で、最終生成物の 1 つである過酸化水素 (H_2O_2) ではこのような現象はみられませんでした (図 1)。また、図 2 に示すように、この細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇は、細胞外に Ca^{2+} が存在しない場合にはみられないこと、TRP チャネル阻害剤である Ruthenium Red と SKF96365 の存在下で抑制されたことから、細胞外から細胞内へ TRP チャネルを介した Ca^{2+} 流入が起因していることが分かります。さらに図 3 から、プラズマを生理食塩水に照射してから、その溶液を細胞に添加するまでの時間 (保持時間) の増加に伴い、細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇への効果が弱まったことから、溶液中で数分で失活する活性種が誘発していることが明らかとなりました。

これらの実験結果から、プラズマ照射に起因する過酸化水素以外の溶液中で失活する短寿命活性種が、TRP チャネルを介した Ca^{2+} 流入を誘発していると結論付けられます。

細胞内へのカルシウムの流入は、筋収縮、細胞分化、増殖、細胞死をはじめとした様々な細胞応答のトリガとなることが知られています。中でも TRP チャネルを介したカルシウム流入は様々な細胞において重要な役割を担っており、例えば神経細胞においては、我々が痛みや熱さ・冷たさ、味覚を感じるセンサーとして働いていると言われていています。

本研究成果は、既に報告されているプラズマ医療応用の作用機序解明に大きく寄与するだけでなく、プラズマを用いた新たな生体機能制御を考える上で重要な指針になると期待されます。

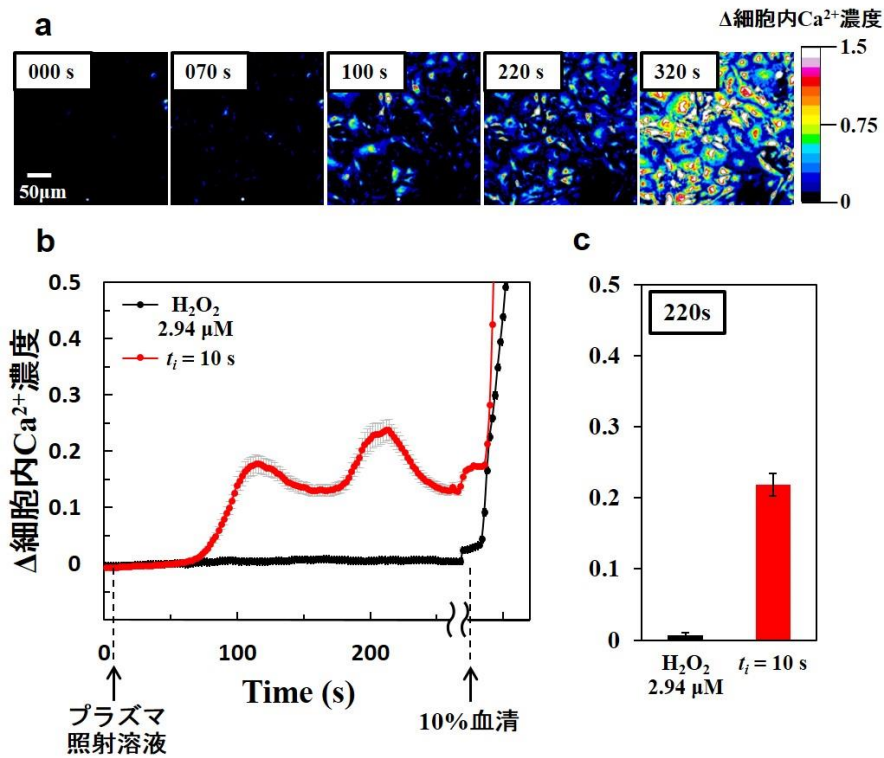


図 1. プラズマ照射溶液が誘導する細胞内 Ca²⁺濃度上昇。(a) 各時刻の細胞内 Ca²⁺濃度変化を示す蛍光図。(b) プラズマ照射溶液・過酸化水素水添加後の細胞内 Ca²⁺濃度変化。(c) 添加 220 秒後の細胞内 Ca²⁺濃度変化割合。

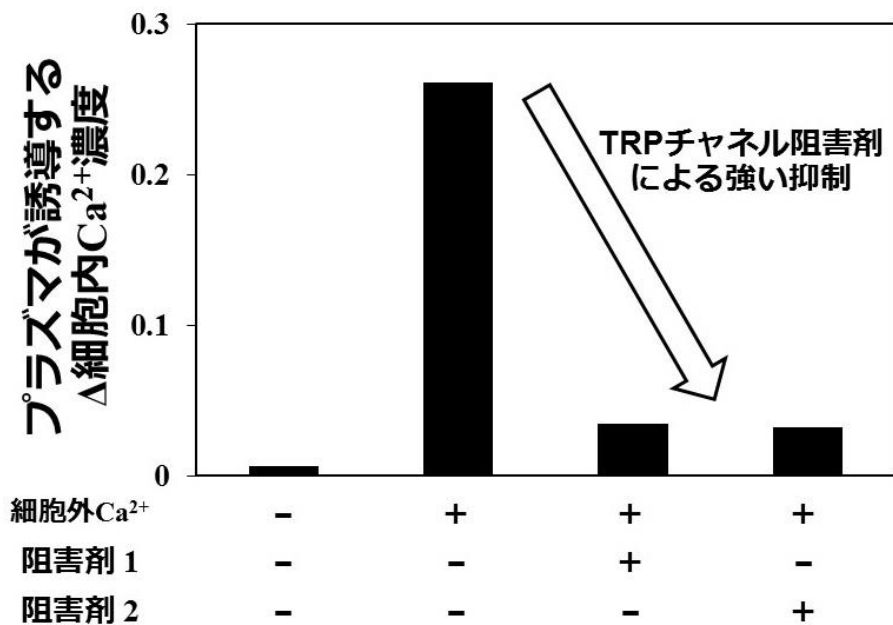


図 2. TRP チャンネル阻害剤 1 “Ruthenium Red”、阻害剤 2 “SKF96365”によって強く抑制されるプラズマ誘導カルシウム流入。

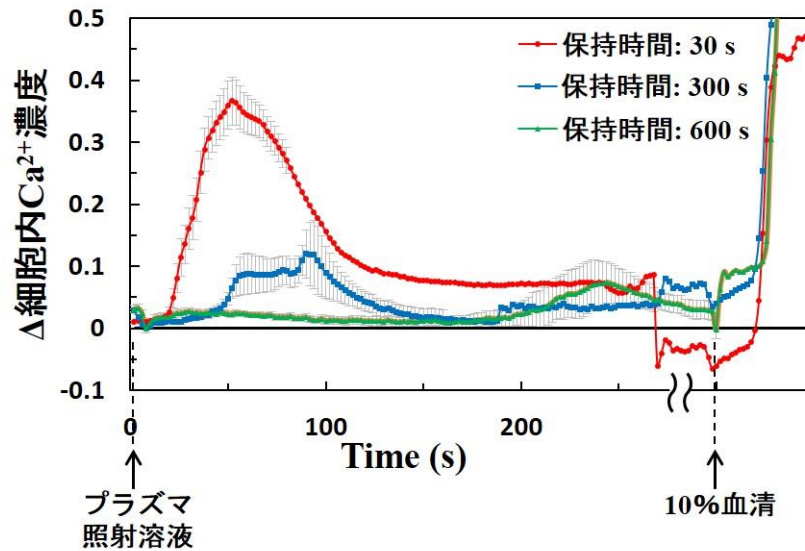


図 3. 細胞内カルシウム流入を誘導する数分程度で失活する短寿命活性種。

【論文情報】

発表論文名：Calcium influx through TRP channels induced by short-lived reactive species in plasma-irradiated solution (プラズマ照射溶液中の短寿命活性種が誘導する TRP チャンネルを介した細胞内カルシウム流入)

著者名：Shota Sasaki, Makoto Kanzaki, and Toshiro Kaneko

発表雑誌名：Scientific Reports

DOI：10.1038/srep25728