

論文審査の結果の要旨

氏名：徳 永 智 彦

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Plasma-stimulated media のアポトーシス抵抗性悪性腫瘍に対する抗腫瘍作用メカニズム

審査委員：（主査） 教授 岩 崎 賢 一

（副査） 教授 増 田 しのぶ 教授 杉 谷 雅 彦

教授 吉 野 篤 緒

低温大気圧プラズマ(Cold plasma)を細胞培養液に照射して生成するプラズマ活性化メディウム(Plasma-stimulated media)は、正常細胞を障害せずに腫瘍に対して選択的に抗腫瘍作用を発揮する可能性があり、次世代の抗がん剤として有望視されるとの報告がなされている。

本研究は、このプラズマ活性化メディウムが、腫瘍細胞や正常細胞に与える影響を、Tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL)と比較し、その効果と作用機序を検討したものである。その結果、プラズマ活性化メディウムは、TRAIL が生存率を有意に変化させなかったヒト骨肉腫細胞株とヒトメラノーマ細胞株に対して、生存率を有意に減少させることを示した。このことにより、プラズマ活性化メディウムが TRAIL 抵抗性の腫瘍に対しても効果をもつ可能性が考えられた。また、ヒト骨肉腫細胞株において、プラズマ活性化メディウムによる 72 時間後の細胞死を、スーパーオキシド消去剤である MnTBaP が抑制することや、カスパーゼ阻害剤がほとんど抑制しないことを示し、プラズマ活性化メディウムが活性酸素(Reactive Oxygen Species)を介した遅延型カスパーゼ非依存性細胞死を誘発する可能性を見いだした。さらに、プラズマ活性化メディウムがミトコンドリアネットワークやカルシウム恒常性に及ぼす影響を評価した。その結果、プラズマ活性化メディウムがミトコンドリアネットワークの異常を惹起する観察結果を示した。そして、カルシウム恒常性に関しては、プラズマ活性化メディウムが TRAIL よりも強く細胞質カルシウムイオン濃度、およびミトコンドリア内カルシウムイオン濃度を変化させることを示した。加えて、プラズマ活性化メディウムが TRAIL 処理に比べて、小胞体プールからのカルシウム放出を示す指標やストア依存性カルシウム流入を示す指標を大きく変化させることも示した。最後に、TRAIL では有意な変化を示さない細胞膜電位に対しても、プラズマ活性化メディウムは投与 1 分より脱分極を誘発し効果が 10 分間は持続することを示した。これらのことより、プラズマ活性化メディウムは、細胞膜を脱分極させることやカルシウム恒常性を阻害することで抗腫瘍効果を発揮している可能性が考えられた。

本研究は、以上のように、プラズマ活性化メディウムが TRAIL に抵抗性を示す腫瘍にも効果を持つ可能性と、その作用機序の一部について明らかにした意義あるものと判断される。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成30年2月28日