

# 論文の内容の要旨

**論文題目：癌治療に向けたナノ秒パルスプラズマの活性種計測と生体評価**

**(Radical Measurement and Biomedical Evaluation of Nanosecond Pulse Plasma for Cancer Treatment)**

**氏名：八木一平**

大気圧低温プラズマは、医療分野において材料改質や医療器具の滅菌のほか、治療を目的とした“プラズマ医療”に応用されている。すでに熱プラズマを利用した電気メスやアルゴンプラズマ凝固（APC）による組織の切除や焼灼は臨床応用が進んでいる。一方近年、気体温度が室温程度の低温プラズマを用いることで、組織の止血や傷病治癒の促進といった治療効果が報告されており、低侵襲な手術デバイス、傷病治癒および新たな癌治療などの発展に大きな期待が寄せられている。

特に癌治療の分野では、低温プラズマの照射によりマウス腫瘍の増殖を遅らせ、延命効果が得られるといった画期的な成果が複数報告されている。負担の大きい現行の切除手術に替わり、低刺激であり熱損傷や炎症の少ない低温プラズマによる癌腫瘍の治療方法の確立が望まれている。そのため、より実用的かつ効果的なデバイスの開発と、安全性確保の観点から生体-プラズマ間の反応機構を解明することが求められている。

本研究ではナノ秒オーダーのパルス高電圧を用いて“ナノ秒パルスプラズマ”と呼ぶ低温プラズマ源を提案している。放電は極めて短時間に高温状態へ移行するため、従来のプラズマ源はガスやバリア素材により放電の高温化を制御していた。それに対し、本研究では放電の高温化をパルス高電圧により能動的に制御するため、金属電極で発生する放電を生体に直接照射することが出来る。また現時点で生体作用をもたらす要因は反応性の高い活性種(OH, O<sub>2</sub>, NO など)であると考えられており、広範なガス種の下で生成可能な本プラズマ源は幅広い活性種を制御し、これらが生体に与える効果を調べるのに適している。

本研究では、ナノ秒パルスプラズマを生体および生体模擬材料に照射した際の投入電力や表面温度の変化および発光分光により諸特性を把握した。また、ナノ秒パルスプラズマから対象表面に供給される活性種のうち、生体に大きく影響すると考えられる O、OH、NO の 3 つについてレーザー誘起蛍光法(Laser-Induced Fluorescence: LIF)を用いて計測した。加えて、ナノ秒パルスプラズマを培養細胞およびマウスに対して照射し、生体作用の検証および作用因子の検討を行った。

プラズマ医療において、ナノ秒パルス高電圧によるプラズマ制御は初めての試みであり、プラズマ中に存在する複数の活性種を直接計測した研究、および活性種の生成量を個別に変化させ、生体への影響を定量的に評価した研究はいずれも世界初である。

本研究の成果として、ナノ秒パルスプラズマを半値幅 8 ns 程度のパルス高電圧により生成し、O<sub>2</sub>および N<sub>2</sub> ガス中において金属電極からストリーマコロナ状の均一な放電が観測された。従来

型のパルス高電圧(80 ns)と比べると OH ラジカル生成量は同等程度にも関わらず、照射対象の温度上昇を数度程度に抑えることが分かった。この結果から温度上昇に敏感な生体に対して低温プロセスを実現することが示された。

ナノ秒パルスプラズマの照射条件によって、培養細胞はアポトーシス細胞死を誘導すること、および細胞増殖を促進することを示した。比較実験により、アポトーシス細胞死は主にプラズマ中の短寿命な酸素系活性種によって誘導されている可能性を示した。

生体表面付近の湿度環境が活性種の生成に大きな影響を与えることを示した。プラズマ医療では、湿润対象へ乾燥ガスを流す実験システムが一般に用いられる。このようなシステムでは、活性種の生成・反応機構に影響を与える湿度分布を無視することはできない。本計測により湿度分布は乾燥ガス流に大きく左右され、同様に活性種の生成量にも大きく影響することが分かった。

3種類の活性種(O, OH, NO)について、液体培地表面に供給される活性種の総量は酸素分圧および湿度分布により影響を受けることを示した。

上記の活性種が培養細胞に与える影響を評価した。OH ラジカルの供給量が増加するほど、培養した癌細胞(B16F10)の生存率は減少することが分かった。これはプラズマが“なぜ生体に作用するのか”を特定する上で特に重要な示唆を与えている。

本研究により、ナノ秒パルスプラズマを提案し、その低温プロセスの実現と培養細胞およびマウスへの作用を広く調査することができた。加えて、生体に活性種が及ぼす影響を定量的に議論することにより、今後のプラズマ医療の実現に向けて大きな知見を得ることができた。