応用物理学会秋季学術講演会 注目講演プレスリリース

2023年 9月 11日

低温大気圧プラズマ技術を用いた 骨・靭帯再生医療への応用

Biomedical application of non-thermal atmospheric pressure gas discharge plasma for the healing of bone and tendon injury

プラズマで開拓する、未来の医療

大阪公立大学大学院医学研究科 整形外科学[1], 大阪公立大学大学院工学研究科 電子物理工学分野[2]
◯豊田宏光[1], 呉準席[2], 嶋谷彰芳[1], 伴祥高[1], 斉藤公亮[1], 中澤克優[1], 折田久美[1], 白藤立[2], 中村博亮[1]

【発表概要】

- **低温大気圧プラズマは、病原菌の滅菌、がん細胞のアポトーシス誘導、創傷治癒など、医療分野での研究が加速している**
- **豊田氏らの研究グループは、低温大気圧プラズマによって、損傷した骨の骨形成促進および、腱の修復促進効果を検証**
- **低温大気圧プラズマ照射によってもたらされる骨や腱の再生促進メカニズムに迫る研究が進められている**

近年、低温大気圧プラズマの医療応用が数多く研究されている。大阪公立大学大学院医学研究科整形外科/総合医学教育学の豊田宏光准教授、大阪公立大学大学院工学研究科電子物理工学分野の呉準席教授らによる研究グループは低温大気圧プラズマ技術を運動器再生医療へ応用し、骨・靭帯再生医療における実用化の土台となる成果をあげている。豊田氏による招待講演では、ウサギの骨欠損モデルおよびラットの腱修復モデルを用いた低温大気圧プラズマによる運動器再生の研究の最新情報を中心に、プラズマの医療応用の可能性が紹介される。

【詳細】

医療応用が進む低温大気圧プラズマ

プラズマは、固体、液体、気体に次ぐ物質の第4の状態と言われる。太陽表面で発生するプロミネンスや地球の大気で発生するオーロラなどはプラズマによる自然現象であり、蛍光灯やろうそくなど身近なところにもプラズマの応用例がある。また、半導体のプロセスにもプラズマは欠かせない。低温大気圧プラズマは、文字通り大気圧下で生成される低温のプラズマであり、活性粒子（電子、イオン、ラジカル、光）の集合体である。その特徴を活かし、病原菌の滅菌、がん細胞のアポトーシス誘導など、近年医療分野での研究が加速している。

「プラズマ技術は、プラズマ照射中に発生した熱エネルギーを用いた金属の切断や溶接などの他に、様々な製品の表面処理プロセス・表面改質・洗浄に用いられています。プラズマ照射中に発生したイオンやラジカルが素材表面に接触することでもたらされる効果であり、プラズマは素材の表面に水酸基（※1）を加飾するなどの作用をし、素材の親水性を向上させることが確認されています。近年は、真空環境でなくても、また室温と変わらない温度でもプラズマ処理をすることが技術的に可能となりました。それにより、プラスチックなど熱に弱い素材の表面加工にも、プラズマ処理が用いられるようになっています。私たちは、低温大気圧プラズマの持つ、効果表面の組成を変える『表面改質効果』に着目し、骨や腱などの運動器再生医療への応用を進めています」と豊田氏は話す。

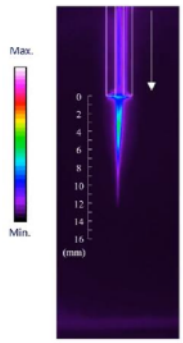

図1 ヘリウムガスによって発生させる低温大気圧プラズマ

低温大気圧プラズマはヘリウムガスなどの希ガスを用いて生成する（図1）。その際、最初に接触する空気中の酸素や窒素にエネルギー活性が与えられることで、「活性酸素種（※2）」や「活性窒素種（※3）」が発生する。「プラズマのもう一つの魅力は、これらの活性酸素種や活性窒素種が生体内で生理機能調整因子やシグナル伝達物質となって、さまざまな生体反応を起こす可能性があることです。これらの特性が医療応用における大きな注目点となっています」（豊田）

※1 **水酸基** ヒドロキシル基。－OHで表される。

※2 **活性酸素種**（ROS: Reactive oxygen species）酸素分子 （O_2） 由来の、高い反応性を持つ分子群

※3 **活性窒素種**（RNS: Reactive nitrogen species）一酸化窒素（NO）やペルオキシナイトライト（ONOO–）など、高い反応性を持つ窒素酸化物

プラズマ医療の先行研究

低温大気圧プラズマの先行研究では、生体との親和性を高めるために金属素材に対してプラズマを照射し、インプラント表面の改質を行う研究が報告されている。「たとえば、体内に金属のインプラントを取り入れる手術は幅広く行われます。その際、インプラントにプラズマ照射を行うことで生体に馴染む素材に変えることができるという報告です。実際にプラズマ照射した金属インプラントを体内に移植したところ、骨を構成する成分がより深く浸透したことが確認されています」（豊田）

また、プラズマはその殺菌効果から、バイオフィルム（※4）の除去や創傷の治癒の促進といった分野でも応用が進められている。ドイツでは２０１０年頃からヒトを対象とした臨床研究がはじめられており皮膚の傷や欠損部にヘリウムやアルゴンのプラズマを照射することで、通常よりも迅速に創傷が治癒する効果が確認されている。「さらに腫瘍治療の分野でも、低温大気圧プラズマの効果が報告されています。具体的には、プラズマを用いることで腫瘍細胞に対して選択的に死を誘導させるという研究結果が示されています」（豊田）

さらに、医療の枠を超えて、農業分野においてもプラズマの効果が評価されており、収穫までの植物の生育特性を向上させる可能性が指摘されている。

※4 **バイオフィルム** 固相表面に微生物が形成する集合体のこと

低温大気圧プラズマがもたらす骨形成促進

年間の骨折患者の数は677,000人（平成29年〈2017〉 / 令和2年〈2020〉患者調査の概況 厚生労働省）とされ、これは人口1万人あたり53.43人であり、そのうち60歳以上が66.3%を占める。とくに介護が必要となった要因の12.5%は骨折であることから、高齢者を中心として骨の治癒を早める医療の開発は医学の最重要課題のひとつと言える。

「これまでにも骨再生の分野では、骨の欠損が大きい場合や難治性の骨折になることが予想される場合には、人工骨の利用や超音波パルスによる骨再生の促進などが行われてきました。私たちは骨再生の分野に新しく、低温大気圧プラズマによる運動器再生医療を加えていこうとしています」（豊田）

豊田氏らは、ヘリウムガスを用いたペンシル型・誘電体バリア放電式の低温大気圧プラズマ照射装置を使用している。プラズマ照射装置を研究開発し、豊田氏との医工連携を進めている大阪公立大学大学院工学研究科電子物理工学分野の呉準席氏によれば「私たちのデバイスは高電圧低電流で動作する小さなプラズマであることが特徴です。これにより、ジュール熱（※5）の効果を抑え、生体応用のための低温度のプラズマを実現するするとともに、小さなプラズマでも十分に活性酸素や活性窒素をつくりだすことに成功しています」という。

豊田氏らは、ウサギの尺骨骨欠損モデルを作成し骨再生を目的にプラズマ照射を行った。ウサギに対し、1センチの骨欠損部位にプラズマを照射することで、その部位の骨が再生することが確認された（図2）。特に、10分以上の照射で、欠損部分がほぼ完全に埋まることが示された。ウサギにおける1cmの骨欠損は修復されることのない大きさとされている。

※5 **ジュール熱** 電流が流れることによって導体内に生じる熱のこと

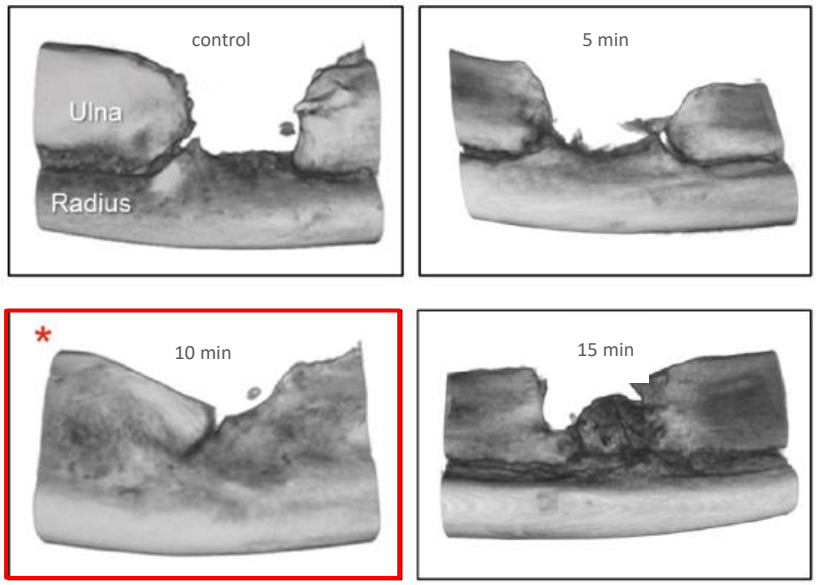

図2 μCTによる撮影。プラズマ10分照射群では1.5倍、骨形成量が増加している。

「この現象の背後にある原理を探るため、骨の表面の組成の変化を分析した結果、プラズマ照射後の骨表面は酸素元素が増加し、カルシウムも増えていることがわかりました。これは、生体骨の表面がプラズマにより改質されたことを示唆しています。また、プラズマ照射後の骨は親水性が高まることも確認されました。この親水性の増加は、細胞が骨に容易に生着するための良好な足場を提供すると考えています（図3）」（豊田）

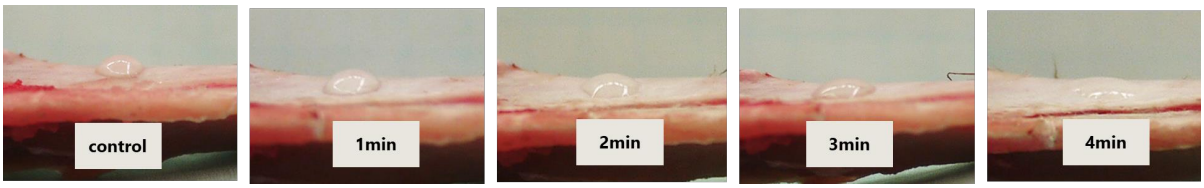

図3 プラズマ照射による骨表面における親水性増加の評価

腱形成促進でも低温大気圧プラズマが効果を発揮

さらに豊田氏は、腱の修復促進に低温大気圧プラズマを用いる研究も進めている。腱断裂は、多くの人々が直面する問題であり、特に肩を動かす際に重要な役割を担う回旋腱板や足首のアキレス腱の断裂の頻度が高い。日本国内での肩腱板断裂に対する手術件数は年間12,000件とも言われており（2017年度・肩の手術アンケート調査 日本肩関節学会）、その治療期間は、手術後3〜8週間の安静、さらに3〜6ヶ月間のリハビリが必要とされている。このような長期にわたる治療は、患者の身体的、心理的ストレスの原因となることもある。

豊田氏は、低温大気圧プラズマを用いて腱修復促進効果の検証を行った。実験では、ラットのアキレス腱を損傷させた後、その腱を縫合した「アキレス腱縫合モデル」用いた。その後、プラズマを照射した治療群と、照射しない対照群に分け、治癒の進行を観察した。「結果として、プラズマを照射した腱の方が2週間後には、プラズマを照射していないものと比べて、組織学的に約2倍の“腱らしさ”を宿していることが明らかになりました（図4）」（豊田）

さらに組織学的な検証をすすめると、プラズマを照射した腱は、傷の治癒を行う瘢痕組織が少なく、本来の腱組織により早く置き換わっていたことが確認されたという。特に、皮膚や腱を構成するタンパク質であるコラーゲンのうち、タイプ3コラーゲンがタイプ1コラーゲンに早期に置き換わっていることが治癒期間の短縮に寄与している可能性が示唆されたという。

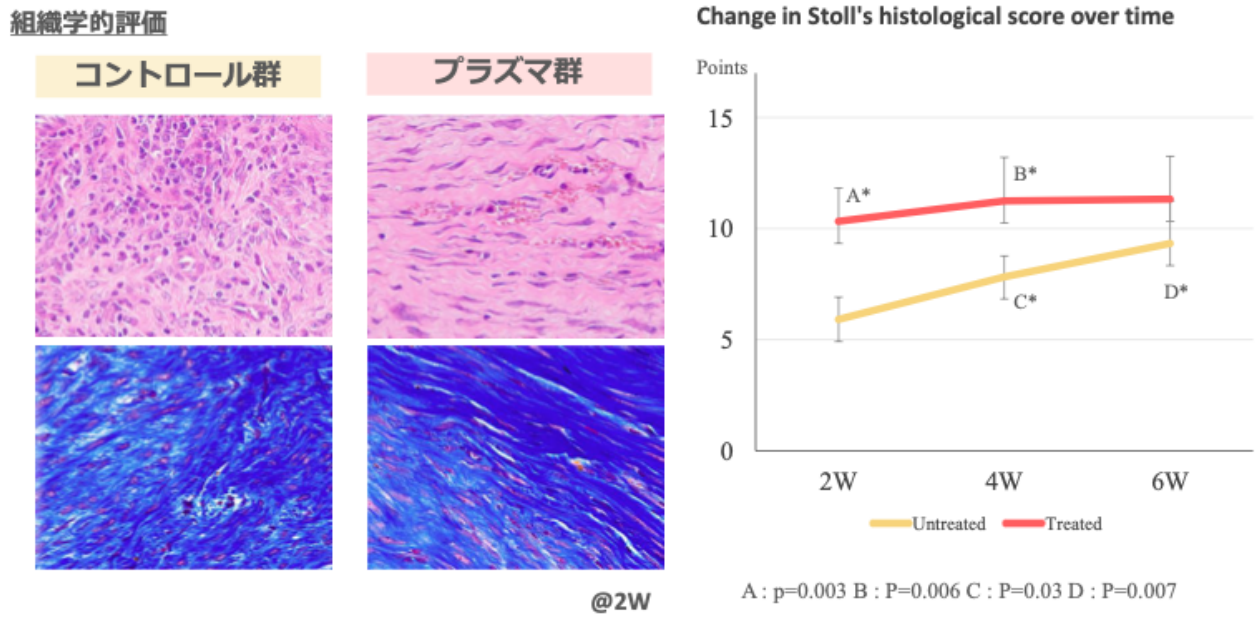

図4 左図はプラズマを照射していない「コントロール群」と、照射した「プラズマ群」それぞれの腱組織の顕微鏡写真。右図は「腱らしさ」を評価するStoll’s histological scoreを時系列で比較したもの。2週間目（2W）における腱らしさはコントロール群（untreated）に比べ、プラズマ群（Treated）は約2倍近いものになっている。

プラズマが導く未来の医学

豊田氏らは、現在も本技術の臨床応用に向けた水平展開をすすめており、その他の運動器損傷モデルにおける実証研究を行っている。また、培養細胞にプラズマを当てることで、細胞の分化や増殖を促進させる効果などの基礎的なメカニズムの検証も進めている。

「さらにプラズマ治療がもたらす再生効果の背後には、特定の遺伝子の発現が関与している可能性が指摘されています。現在、プラズマ照射でどんな遺伝子が活性化し、再生に関与しているのか、そのメカニズムを解明するための遺伝子解析も進めています」（豊田）

低温大気圧プラズマの医学的応用は、運動器の治療をはじめとして、広範な分野での展開が期待される。今後の研究が進めば、新たな治療法としての確立や、さらに効果的な再生医療の実現につながる可能性がある。