

プラズマ誘起活性種による細胞死誘導の数理モデリング

Numerical modeling of cell death induction by plasma-induced reactive species

成蹊大学, ○ 齊藤 壺平, 村上 朝之

Seikei University, ○ Ippeï Saito, Tomoyuki Murakami

E-mail: tomo-murakami@st.seikei.ac.jp

1. 序論

低温プラズマのがん治療応用研究では、プラズマ照射に対する細胞応答の詳細な理解が求められる。低温プラズマを生体組織に照射することで、正常細胞への影響を抑えつつがん細胞のみを効果的に死へと誘導できる^[1,2]が、このような選択性を得られる要因については明確な理解に至っていない。ここでは、プラズマによって惹起される細胞死誘導機構をモデル化し、その選択性に焦点を当てた反応数値計算を行った。

2. モデリング

著者らが開発してきたプラズマと細胞機能に関する数理モデル^[3]を発展させ、プラズマに誘起された活性酸素/窒素が細胞内に浸透し細胞死を誘導する反応プロセスをモデル化する(図1)。特に、細胞膜透過・抗酸化反応・フェントン反応・DNA損傷/修復・p53リン酸化反応・Bcl-2ファミリー・ミトコンドリア機能・カスパーゼ9/3を含むアポトーシスカスケードを考慮し、細胞内生理化学反応の数値シミュレーションを行う。

3. 結果

図2に正常細胞およびがん細胞におけるプラズマ照射後の細胞内活性酸素/窒素濃度を示す。プラズマ照射により比較的長寿命な活性化学種が主となって細胞内に浸透するため H_2O_2 ・ NO_2 濃度は上昇する。細胞内環境の違いにより細胞内で誘起される生理化学反応は正常細胞とがん細胞で異なる。がん細胞は独自の代謝経路を有しており、エネルギー生成過程で生じる活性酸素(特に H_2O_2 ・ O_2^-)が正常細胞よりも多い^[4]。さらに、がん細胞は正常細胞よりも Fe^{2+} 濃度が高い^[5]ため、フェントン反応を介したOHの生成が促進される。 O_2^- 濃度の上昇はNOとの反応で形成されるONOO⁻/ONOOH生成に寄与する。特に、OHおよびONOO⁻/ONOOHは高反応性を有しており、これらの濃度が高いがん細胞の方が正常細胞よりもDNA損傷度が大きくなるため、がん細胞のみが選択的に細胞死へと誘導される。

4. 結論

プラズマによる選択的な細胞死誘導の数理モデルを構築した。細胞内生理化学反応の数値シミュレーションを行い、細胞死の選択性が得られる要因を定量的に明らかにした。

本研究は一部科研費 Grant No. JP20KK0089, JP23H01404, 24H00036, 24H02249, 24H02246の助成を受けた

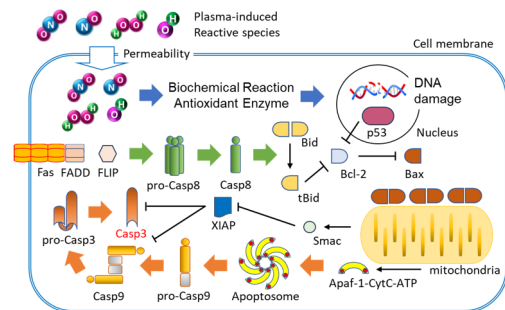


Fig. 1 Conceptual illustration of the intercellular biochemical reaction network.

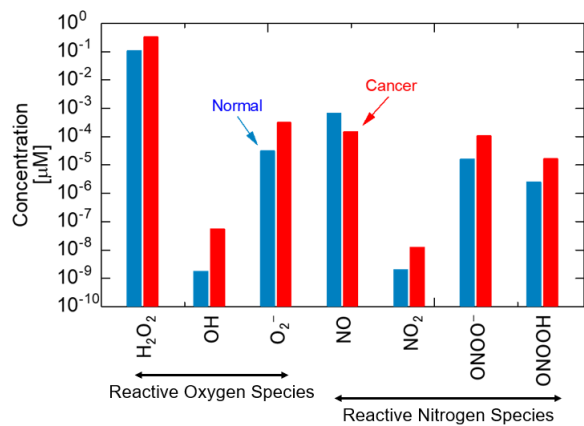


Fig. 2 Intracellular RONS concentration after plasma irradiation.

(Blue : Normal cell, Red : Cancer cell)

References

- [1] J. Tornin et al. Sci Rep 9, 10681 (2019).
- [2] K. Sato et al. Oral Dis, 30, 3912-3924 (2024).
- [3] T. Murakami. Sci Rep 9, 17138 (2019).
- [4] R. Cairns et al. Nat Rev Cancer 11, 85–95 (2011).
- [5] S. Torti et al. Nat Rev Cancer 13, 342–355 (2013).