

領域略称名：プラズマ医療
領域番号：2407

平成29年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「プラズマ医療科学の創成」

(領域設定期間)

平成24年度～平成28年度

平成29年6月

領域代表者 名古屋大学・大学院工学研究科・教授・堀 勝

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	6
2. 研究領域の設定目的の達成度	8
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	11
4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況	12
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	14
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	17
7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況	20
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	22
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	27
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	28
11. 総括班評価者による評価	29

研究組織 (総括：総括班, 計画：総括班以外の計画研究, 公募：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総括	24108001 プラズマ医療科学の創成に関わる総括研究	平成24年度～ 平成28年度	堀 勝	名古屋大学・ 大学院工学研究科・ 教授	6
A01 計画	24108002 プラズマ医療のための気相・表界面 反応ダイナミクスの計測と体系化	平成24年度～ 平成28年度	堀 勝	名古屋大学・ 大学院工学研究科・ 教授	22
A01 計画	24108003 高度時空間制御による生体適合放電 生成の基盤確立と革新的医療プラズ マ源の創成	平成24年度～ 平成28年度	節原 裕一	大阪大学・ 接合科学研究所・ 教授	5
A01 計画	24108004 ナノプラズマ制御技術の創成と局所 照射による生体機能制御	平成24年度～ 平成28年度	金子 俊郎	東北大学・ 大学院工学研究科・ 教授	7
A02 計画	24108005 プラズマと生体ユニットとの原子・ 分子動的相互作用の解明	平成24年度～ 平成28年度	水野 彰	豊橋技術科学大学・ 大学院工学研究科・ シニア研究員	6
A02 計画	24108006 医療用マイルドプラズマによる創傷 治癒の確立とプラズマ-組織細胞交 互作用の解明	平成24年度～ 平成28年度	池原 譲	産業技術総合研究所・ 創薬基盤研究部門・ 上級主任研究員	29
A02 計画	24108007 分子生物学解析に基づくプラズマ誘 起細胞増殖・腫瘍細胞死誘起メカニ ズムの体系化	平成24年度～ 平成28年度	清水 伸幸	国際医療福祉大学・ 医学部・ 医学教育統括センター 教授	5
A03 計画	24108008 プラズマ医療科学の臨床応用論的学 術基盤の構築と体系化	平成24年度～ 平成28年度	吉川 史隆	名古屋大学・ 大学院医学研究科・ 教授	11
A03 計画	24108009 プラズマ・ナノマテリアル動態学の 創成と安全安心医療科学の構築	平成24年度～ 平成28年度	田中 昭代	九州大学・ 大学院医学研究院・ 講師	9
A03 計画	24108010 プラズマによる細胞/組織の活性 化・改質及び再生医療への応用展開	平成24年度～ 平成28年度	平田 孝道	東京都市大学・ 工学部・ 教授	5
統括・支援・計画研究 計 10 件					

A01 公募	25108504 マイクロプラズマ・液体界面を有する微細気泡輸送によるバイオ・メディカル機能創発	平成 25 年度～ 平成 26 年度	山西 陽子	九州大学・ 大学院工学研究院・ 教授	1
A01 公募	25108509 高品位遺伝子導入のためのプラズマ源と導入手法の探究	平成 25 年度～ 平成 26 年度	神野 雅文	愛媛大学・ 理工学研究科・ 教授	1
A01 公募	25108505 生体に対する活性種の選択的供給方法の開発	平成 25 年度～ 平成 26 年度	北野 勝久	大阪大学・ 大学院工学研究科・ 准教授	1
A01 公募	25108516 固体プラズマを利用した光応答性高分子の創生に関する研究	平成 25 年度～ 平成 26 年度	黒澤 茂	産業技術総合研究所・ 健康工学研究部門・ 総括研究主幹	1
A01 公募	15H00896 プラズマ遺伝子導入の機序解明と作用要因のバランス制御による高効率非侵襲化	平成 27 年度～ 平成 28 年度	神野 雅文	愛媛大学・ 理工学研究科・ 教授	11
A01 公募	15H00903 マイクロプラズマ・液体界面によるバイオメディカル・新材料の機能創発	平成 27 年度～ 平成 28 年度	山西 陽子	九州大学・ 大学院工学研究院・ 教授	4
A01 公募	15H00898 翻訳抑制因子 Pdc4 を標的としたプラズマ医療の基盤研究	平成 27 年度～ 平成 28 年度	江頭 恒	熊本大学・ 自然科学研究科・ 准教授	1
A02 公募	25108503 プラズマによるゲノム応答生物学の確立と治療への展開	平成 25 年度～ 平成 26 年度	近藤 隆	富山大学・ 学長補佐	1
A02 公募	25108508 分子イメージング技術を用いたプラズマ-生体組織相互作用の定量評価研究	平成 25 年度～ 平成 26 年度	上田 真史	岡山大学・ 医歯薬学総合研究科・ 教授	3
A02 公募	25108510 プラズマ照射による生体膜損傷の分子動力学モデリング	平成 25 年度～ 平成 26 年度	内田 諭	首都大学東京・ 理工学研究科・ 准教授	2
A02 公募	25108512 プラズマ照射による細胞、組織への影響の分子形態学的解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	秋元 義弘	杏林大学・ 医学部・ 教授	1

A02 公募	25108514 ES/iPS 細胞の分化におけるプラズマ照射効果とその分子生物学的機構の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	西原 祥子	創価大学・ 理工学部・ 教授	3
A02 公募	25108515 プラズマの中樞神経組織への作用の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	片岡 洋祐	理化学研究所・ ライフサイエンス技術 基盤研究センター・ チームリーダー	4
A02 公募	25108506 プラズマ照射による液中活性種生成とバイオ活性化の数値シミュレーション解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	浜口 智志	大阪大学・ 大学院工学研究科・ 教授	2
A02 公募	25108513 プラズマ照射による糖鎖誘導体の構造変化解析とプラズマ医療への応用	平成 25 年度～ 平成 26 年度	北條 裕信	大阪大学・ たんぱく質研究所・ 教授	1
A02 公募	15H00892 大気圧プラズマによるゲノム応答機構の解明と治療への展開	平成 27 年度～ 平成 28 年度	近藤 隆	富山大学・ 学長補佐	11
A02 公募	15H00895 低温プラズマ止血医療の確立を目的としたトランスレーショナル分子イメージング研究	平成 27 年度～ 平成 28 年度	上田 真史	岡山大学・ 医歯薬学総合研究科・ 教授	4
A02 公募	15H00899 生体膜内におけるプラズマ活性種輸送の統合的分子動力学解析	平成 27 年度～ 平成 28 年度	内田 諭	首都大学東京・ 理工学研究科・ 准教授	5
A02 公募	15H00901 プラズマ照射による細胞への分子レベルでの影響の超微形態学的解析	平成 27 年度～ 平成 28 年度	秋元 義弘	杏林大学・ 医学部・ 教授	10
A02 公募	15H00904 ヒト ES/iPS 細胞の維持と分化におけるプラズマ照射効果と分子生物学的基盤の形成	平成 27 年度～ 平成 28 年度	西原 祥子	創価大学・ 理工学部・ 教授	6
A02 公募	15H00905 プラズマ照射による中枢神経組織・細胞制御と機能再生	平成 27 年度～ 平成 28 年度	片岡 洋祐	理化学研究所・ ライフサイエンス技術 基盤研究センター・ チームリーダー	3
A02 公募	15H00893 2 つの人工脂質膜系を用いたプラズマ誘起活性種の細胞膜透過機構の解明	平成 27 年度～ 平成 28 年度	手老 龍吾	豊橋技術科学大学・ 工学研究科・ 准教授	5

A03 公募	25108511 プラズマ照射に対する細胞応答の分子機構 -安全なプラズマ医療を目指した学術基盤-	平成 25 年度～ 平成 26 年度	足立 哲夫	岐阜薬科大学・ 薬学部・ 教授	5
A03 公募	25108507 腫瘍幹細胞の観点に立脚したプラズマ技術を用いた新たな腫瘍制御	平成 25 年度～ 平成 26 年度	池田 純一郎	大阪大学・ 大学院医学系研究科・ 准教授	1
A03 公募	25108501 病原性原虫に対するプラズマの殺滅効果の検証	平成 25 年度～ 平成 26 年度	横山 直明	帯広畜産大学・ 原虫病研究センター・ 教授	1
A03 公募	25108517 高度歯科医療のための液相レーザープラズマ技術の開発	平成 25 年度～ 平成 26 年度	大矢根 綾子	産業技術総合研究所・ ナノ材料研究部門・ 主任研究員	3
A03 公募	15H00900 プラズマ照射に対する細胞応答ダイナミクス -プラズマ医療の至適化に向けた基盤研究-	平成 27 年度～ 平成 28 年度	足立 哲夫	岐阜薬科大学・ 薬学部・ 教授	9
A03 公募	15H00894 腫瘍幹細胞を標的としたプラズマ技術を用いた新たな腫瘍制御法の確立	平成 27 年度～ 平成 28 年度	池田 純一郎	大阪大学・ 大学院医学系研究科・ 准教授	1
A03 公募	15H00902 プラズマ照射の効果に基づく住血性原虫の新制御法の確立	平成 27 年度～ 平成 28 年度	横山 直明	帯広畜産大学・ 原虫病研究センター・ 教授	8
A03 公募	15H00906 レーザープラズマによる固液界面反応の理解と骨結合性インプラントシステムへの応用	平成 27 年度～ 平成 28 年度	大矢根 綾子	産業技術総合研究所・ ナノ材料研究部門・ 主任研究員	7
A03 公募	15H00897 HITEC マウスを用いたプラズマのゲノム影響評価	平成 27 年度～ 平成 28 年度	中津 可道	九州大学・ 大学院医学研究院・ 准教授	1
公募研究 計 31 件					

1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を発展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

【研究領域の目的】 プラズマ〔活性粒子（ラジカル、イオン、電子、光）の集合体〕と生体・生体組織との相互作用に関する学術基盤を確立し、従来に無い新たな学問領域として『プラズマ医療科学』を創成し、新しい医療技術を開拓することを目的とする。プラズマの生体への照射によって、病原菌の殺菌、がん細胞のアポトーシス（プログラム細胞死）誘起、さらには皮膚疾患や傷病組織の治癒や再生に極めて有為な効果を示す画期的な実験結果が相次いで報告され、プラズマの医療応用に関する戦略的な研究が世界中で急速に勃興しているが、多くは、細胞や生体組織にプラズマを照射し、その現象を報告することにとどまっている。

しかし、医療としての安全性に密着した応用展開を図るには、試行錯誤的な治療技術探索ではなく、プラズマ中の活性粒子の諸量（粒子パラメータ）を計測し、「プラズマ中の活性粒子と生体組織との相互作用」を分子生物学に基づいて定量的に解明して理論を構築し体系化することが不可欠である。

このため、本研究領域では、図 1-1 に示すように、反応を定量的に「診る」、医療用プラズマ源を「作る」、生体への影響を「理解する」、安全に「使う」研究を推進力とし、新学術領域『プラズマ医療科学』を体系化することを目的としている。本領域研究での「プラズマ科学と医学・分子生物学との融合による新学際領域の創成」により、世界を先導する革新的医療を開拓し、ライフイノベーションの推進と健康社会の創出に格段の波及効果が期待できる。また、この学際的研究領域を担う有望な若手研究人材の育成に貢献する。さらに、プラズマ医療科学の組織的研究体制を整備し、我が国が戦略的に世界を先導するための基盤を構築する。

【研究領域の概要】 プラズマ科学を中核に据え、医学・分子生物学と融合した未踏の学術領域「プラズマ医療科学」の創成に向けて、世界を先導し国際標準化をもリードしうる永続的な学術基盤を構築するためには、長年にわたって世界を牽引し培ってきた「先進プラズマプロセス科学」を基盤とした独創的研究を医療に展開し、医学・分子生物学にプラズマ科学を導入した新たな学問領域を構築するためのスキームの確立が必要不可欠である。このため、本研究領域では、総括班と共に下記の3つの研究項目の下に合計9つの計画研究を設け、研究を推進する。

研究項目 A01：医療プラズマエレクトロニクス「診る・作る」：プラズマ粒子パラメータ（粒子種、密度、エネルギー）・電界・衝撃波の計測技術を確立することにより、粒子パラメータを制御して照射する技術を構築して、活性粒子と生体組織との表界面反応・化学反応を原子・分子レベルで解明する。さらに、大気圧および液中プラズマをナノ・マイクロから長尺（100 mm）までの生体サイズに合わせた医療用小型装置を開発する。A02, A03 の成果を基に医療機器や医療デバイスへの指針を明らかにする。

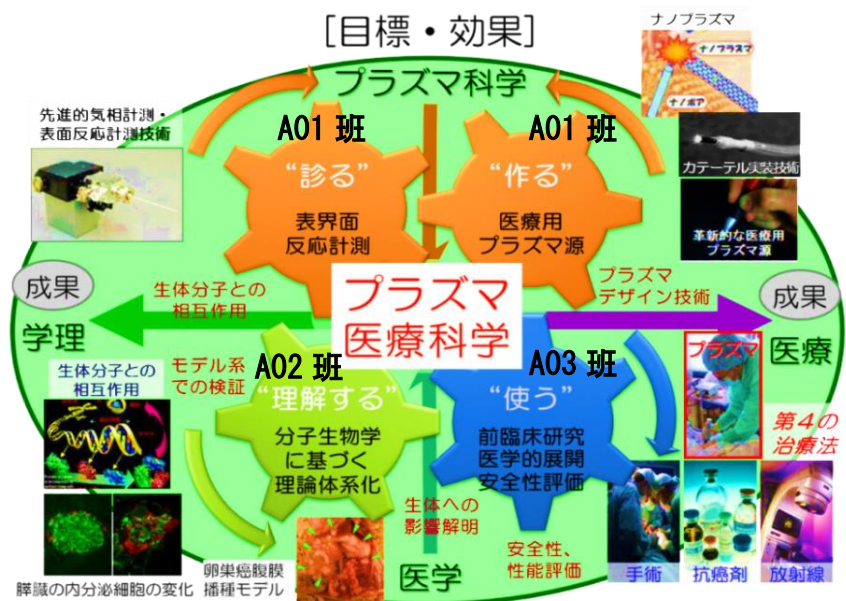


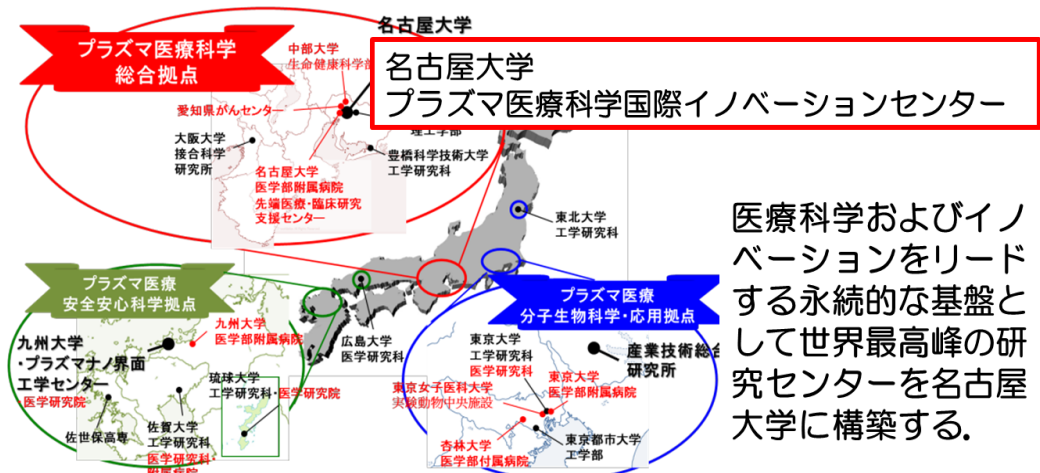
図 1-1 領域の概要：プラズマ医療科学の創成、研究項目「診る」、「作る」、「理解する」、「使う」の融合

研究項目 A02：プラズマ分子生物科学「理解する」：プラズマと生体組織との基礎的な相互作用を理解し，発現する現象を分子生物学に基づいて解明することにより，理論を構築して体系化する．さらに，体系化した理論を基に，癌細胞のアポトーシス，細胞の再生・蘇生をはじめとする生命反応を，局所的かつ選択的に増強させる指針を示し，A01 および A03 へフィードバックする．

研究項目 A03：プラズマ臨床科学「使う」：A01，A02 と連携し，プラズマ照射の生体組織への影響を解明する．具体的には癌細胞のアポトーシスといった選択死滅因子に加えて，止血・組織再生・蘇生の促進因子を突き止め，病態外科や病理，健康増進医学への展開を図り，「プラズマ医療科学」としての学術基盤を創成する．また，同時に，プラズマが生体に及ぼす副作用（毒性等）を医学的に評価し，医療としての安全性に密着した学術基盤の構築を図る．

本領域では，上記の A01～A03 研究項目において，参画する研究者がそれぞれの専門分野での研究を強力に推進すると同時に，プラズマと生体，医療から成る異分野研究者の間で強力な連携と有機的なシナジーを図るスキームとして，プラズマ装置，計測装置・技術，生体材料の共有化を含め，世界最高峰の設備を班員が自由に活用できる実質的な連携拠点「プラズマ医療ネット」を構築する．具体的には，図 1-2 に示すように，名古屋大学プラズマナノ工学研究センターと医学部を中心に創設した『プラズマ医療科学国際イノベーションセンター』をハブ拠点『プラズマ医療科学総合拠点』（名古屋拠点）として整備し，さらに，産業技術総合研究所を中心としたサテライト拠点『プラズマ医療分子生物科学・応用拠点』（東京拠点），九州大学プラズマナノ界面工学研究センターを中心とするサテライト拠点『プラズマ医療安全安心科学拠点』（九州拠点）の3拠点を設置する．ハブ拠点を中心に，開発装置や技術の共有化，グローバルな人材交流，研究活動の運営，異分野融合型の強い若手人材育成システムの構築，計画研究と相補的かつ新たな展開を促進する公募研究の選定や産業・医療界の学識経験者からの研究成果の評価を行う．異分野の研究者による学際的な領域推進であることを考慮し，研究進捗を含む不測の状況に備えて，研究目的の達成に向けた領域内の研究活動が着実かつ効果的に進むよう，万全の組織的支援体制に組み込む．本領域の発展は，プラズマと医学・分子生物学を融合した無類の学際的研究領域の創成によるライフイノベーションと安心・安全イノベーションの推進を通じて，我が国の学術水準の向上・強化につながる．

[プラズマ医療ネットワークの構築]



世界トップレベルのプラズマ科学と医科学・分子生物学との融合

図 1-2 プラズマ医療学ネットワークの構築

2. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記述してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

本領域では、プラズマ科学を中核に据えて、医学・分子生物学と融合した未踏の新領域「プラズマ医療科学の創成」に向けて戦略的かつ有機的に連携研究を遂行した。革新的な新現象の発見とその機序の解明を推し進めることで、世界と国際標準化を先導するまでに我が国のポテンシャルを引き上げるとともに、プラズマ生命科学の基礎と応用を推進する世界最高峰の「プラットフォーム」を創成した。

研究項目 A01：医療プラズマエレクトロニクス「診る・作る」：

A01 のねらいは、プラズマ粒子パラメータ（粒子種、密度、エネルギー）の計測技術を確立して、粒子パラメータを制御して照射する技術を体系化し、プラズマ照射界面の状態（電位、粒子輸送）および液相中の活性種の計測技術を確立することにより、A02 および A03 と連携して、生体組織との生化学的作用機序の解明を通じて、医療に適した大気圧プラズマ生成・制御技術を学術として確立することである。堀班は、気相—気液界面—液相における活性種の定量的な計測技術を確立し、計画班・公募班との横断的連携研究を組織的に遂行できる仕組みを名大拠点に組み込んだ。堀班、節原班、金子班を中心に、大気圧プラズマの生成・制御技術の開発を進め、放電特性制御と照射状態の診断評価に関する基盤を確立した。さらに、遺伝子導入への応用に向けて、金子班、A02 池原班、公募班(山西、神野班)とのチームラボを構築し、液中におけるプラズマと細胞との相互作用を制御する技術を確立した。

（堀班） 粒子パラメータに基づくプラズマ医療科学の基礎学理の確立を目指して、気相、気液界面、液相、細胞膜、細胞内における各反応相における粒子パラメータを統合的かつ高精度な時空間計測する技術を確立し、プラズマ—生体組織間の分子相互作用のダイナミクスを定量的に解析した。領域全体に及ぶデータを集積し解析することにより、液相に生成する活性酸素窒素種（過酸化水素、亜硝酸イオン）の相乗的かつ定量的な細胞応答に関する反応機序を北野班とともに解明した。この成果はプラズマからの誘起反応の精密制御手法に発展し、細胞実験ではプラズマ活性培養液、臨床に向けた点滴（乳酸リンゲル）液をベースにしたプラズマ活性溶液の発明に至った。細胞死を誘導する分子機構については、江頭班の翻訳抑制因子Pdcd4をはじめ、他の様々な因子を組織的に解析した。さらに、脳腫瘍や卵巣がんに対するモデル動物実験レベルでの抗腫瘍効果を見だし、遺伝子発現カスケードと生化学代謝経路レベルでの解明を通じて革新的医療プラズマ応用技術の構築に成功した。

（節原班） 広範な放電周波数領域（数kHzから100MHz）ならびに電極構造に対する系統的な大気圧非平衡プラズマ生成・制御技術を確立し、長尺かつ高密度の高周波非平衡プラズマジェットを開発した。プラズマ照射状態（照射界面の電位、流体力学的特性）の解明を通じて、大気圧非平衡プラズマを照射した液相中における活性酸素種と活性窒素種の生成濃度比の広範囲かつ自在な制御に成功した。開発したプラズマ源を用いて、活性種濃度比を従来に比べて格段に広範に制御した条件におけるがん細胞殺傷効果を明らかにした。さらに、マウスへのプラズマ照射による免疫効果の発現を明らかにした。

（金子班・神野班・山西班） 低侵襲かつ高効率の薬剤（遺伝子）導入技術の開発を目指し、金子班では、プラズマを照射した生理食塩水中に生成される短寿命活性種が細胞膜のイオンチャネルを活性化する効果を新たに発見し、イオンチャネルを介した細胞内へのカルシウムイオン流入が膜動輸送の活発化し、薬剤（遺伝子）の細胞内導入を生じさせる新たな機序の解明に迫っている。また、ナノメートルサイズの金属針状電極を用いて、直径が数マイクロメートル以下の微小プラズマを生理食塩水中（体内を想定）で生成することに成功した。黒沢班では、これらの知見を元に高分子材料を用いたプラズマ活性ドラッグデリバリーシステムへの展開を促進させた。神野班では、分子量が大きいプラスミドなどは、主にエンドサイトーシスにより導入されるが、プラズマの電氣的要因と活性酸素種（ROS）などの化学的要因のシナジー効果が必要である

ことを見だし、これらの要因のバランスを調整することで多様な細胞種(20種類以上を実証)に対応できることを示した。さらに、**山西班**では、プラズマ誘起気泡を用いることにより、従来の電気穿孔法等と異なり、電界勾配による細胞ダメージを最大限に抑えることが可能な新しい低侵襲遺伝子導入法を確立した。

研究項目 A02 : プラズマ分子生物学「理解する」:

A02 のねらいは、A01 および A03 と連携し、大気圧低温プラズマを構成する活性粒子(ラジカル、イオン、電子、光)と、生命の基本ユニットである細胞やタンパク質、核酸などに会合で誘起される応答を理解することである。プラズマと生体組織との基礎的な相互作用とその応答の解明のために、分子生物学のアプローチを進めた。本項目では公募班とともに、**水野班**がプラズマ処理で誘導された細胞死とそのメカニズム解明を担当し、**池原班**と**清水班**は、プラズマ処理による生体恒常性(ホメオスタシス)の修復現象の解明を担当した。得られた成果は、プラズマ医療のフレームワークの構築を実現し、当初の目標を達成した。

(水野班) プラズマ処理で誘導される細胞死の理解に向けて、階層的に評価を進めてきた。「ウイルス」では複製、「芽胞・酵母」では増殖と生長、「線虫」では生存と形態形成について、プラズマの作用が及ぼす影響を明らかにした。プラズマに由来する活性粒子は細胞壁や膜の透過し、DNAやタンパク質等の生体高分子と会合することでエフェクターとして働き、遺伝子発現やアポトーシス・タンパク質などに応答が惹起される。「ウイルス」の複製、「芽胞・酵母」の増殖と生長、「線虫」の発生への影響という視点で見れば、がんに対する放射線治療の効果と相通的であり、プラズマが生成するROSとしてのDNAに対する作用が明確となった。放射線生物学を専門とする**近藤班**との連携で、溶液中と細胞内に生成するROSの定量評価法を確立し、放射線照射に比べて細胞内に大量に生成されるROSや、低頻度の遺伝子2本鎖切断など、生じた現象や応答を明確に区別し、その後に誘導される遺伝子発現変化をプラズマ処理に特徴的な生命現象にまとめ、当初の計画通りに細胞死のメカニズムを階層的に明らかにした。加えて**浜口班**と**内田班**によるシミュレーション研究から、プラズマのパラメータと生体反応の間をつなぐ化学反応系や、生成されたROS(O, O₂, OH, HO₂, H₂O₂など)がフォスファチジルコリンやリン脂質を主成分とする細胞膜を浸透して核内へ到達するメカニズムを解明する計画以上の成果を挙げた。

(池原班・清水班) 主に**池原班**では、プラズマによる出血部の処理について研究し、プラズマの処理が赤血球や血漿主成分のアルブミンやイムノグロブリンまでも固化して膜状構造を形成して出血点を塞ぐこと、その過程は、タンパク分子の凝集による粒子形成と融合によることを明らかにできた。また、プラズマの質の違いにより、血液の凝集・分散効果に反映されることがわかった。これらのことは、シリコン等の加工を目的としたプラズマ工学に、タンパク質の分散凝集制御とその利用展開を研究するバイオマテリアル工学への進化の可能性を明示した。一方で、**清水班**は、電気凝固を原因に発生する術後障害にみられるような生体恒常性が崩れた状態に着目して、レストア(修復)手段としてプラズマ処置の効果について研究を展開し、その病因(EtiologyとPathogenesis)の解明に向け、生体恒常性の崩れを定量的に検出評価できるバイオマーカーを実現して、研究開始時の計画以上の成果を挙げた。**上田班**との連携により、¹⁸F-FDGを用いる非侵襲的ポジトロンエミッショントランスファー(PET)イメージング(¹⁸F-FDG-PET)など、プラズマ処置の評価に核医学分子イメージング技術を利用する研究を進めた。組織再生や修復のためにプラズマを利用した処置に対して、定量的・非侵襲的・同一個体で経時的に生体機能情報を世界で初めて取得可能とした。加えて、創傷治療には幹細胞の適正な増殖と分化が重要となるが、**西原班**は、胚性幹細胞(ES細胞)と人工多能性幹細胞(iPS細胞)を使用することで、プラズマ処理が良好な神経外胚葉分化・誘導をもたらす現象を見出し、その分子生物学的メカニズムを解明した。事実、プラズマ処理は、FGFとWntシグナルのクロストークによって、神経外胚葉分化と、内胚葉及び中胚葉分化の抑制をもたらす。**片岡班**は、げっ歯類の脳へのプラズマ照射を行い、プラズマ照射領域における未分化細胞の増殖と、引き続いて起こる神経組織修復のプロセスを明らかにし、神経系組織再生のための処置技術としてプラズマ技術の可能性を明らかにした。

止血や創傷のためのプラズマ照射処置で得られた成果は、半導体の表面処理工程に類似な部分を基盤として、バイオマテリアル工学の進化や基礎免疫学としての炎症応答の制御メカニズム解明に展開した。生体恒常性維持機構が、分子の活性化によるシグナル伝達、電子の受け渡しを介したたんぱく質構造変化、分子の集合を最小ユニットに制御し、故にプラズマ処理は、細胞死を促すだけでなく、再生・修復、生体恒常性のメカニズム理解の学理を創成できた。

研究項目 A03：プラズマ臨床科学「使う」：

A03 のねらいは、A01 および A02 と連携し、臨床に向けたプラズマ活性溶液の抗腫瘍因子の同定に加え、止血・組織再生・蘇生の促進因子を突き止め、病態外科や病理、健康増進医学への展開を図り、前臨床に向けた取り組みとして、in vivo での研究に着手し、マウスや豚レベルでの有効性や安全性の実証することで、「プラズマ医療科学」としての学術基盤を創成することだった。

(吉川班) プラズマによるがん治療、再生医療の実用化に向け、フリーラジカルをターゲットにしてプラズマが生体に与える影響とその作用を解明し、臨床応用へ向けて着実に学術基盤を構築した。堀班との連携によりプラズマがん治療において、新規治療法としてプラズマ活性培養液 (PAM) を提案し、現行の治療法では完治が難しいとされている難治がんの一種である卵巣癌の腹膜播種および脳腫瘍の髄膜播種に対して、PAM の有用性を細胞実験ならびに動物実験において明らかにし、研究開始時の計画通りに達成した。さらに、臨床に、より適したプラズマ活性点滴液を発明して、動物実験においても有用性を明らかにする成果を挙げた。これにより世界のプラズマ癌治療研究を先導し、また中皮腫をモデルにするマウスの遺伝子レベルでの抗腫瘍因子の同定がなされ、プラズマ照射によるがん治療の科学的根拠が得られ、計画以上の成果を挙げた。

(平田班) プラズマ照射・吸入による心・脳疾患の緩和治療に関する臨床応用・適用を目的とした新規プラズマ治療装置の開発を行った。この緩和治療の臨床応用展開では想定以上の成果を挙げた。特に、虚血性疾患 (低酸素性脳症) に対して、初期治療段階でのプラズマ吸入の効果が明らかとなった。堀班・吉川班と連携してミニブタへの PAM の静注実験により安全性の確認を行い、計画以上の成果を挙げた。

(田中班) PAM のマウスレベルでの安全性実証を計画し、PAM の腹腔内・経口投与のいずれの投与経路においても臓器障害発現が観察されず、臓器に及ぼす影響が非常に低いことを明らかにした。研究開始時の計画通りの成果を挙げた。さらに、大気圧低温プラズマの皮膚への安全性を明らかにした。

(足立班) 堀班・吉川班と連携し、ミトコンドリアー核ネットワークが PAM 中の ROS により障害されるがん細胞のアポトーシス誘導機構を解明した。さらに、PAM が細胞内の鉄や亜鉛を遊離させ、その遊離金属が毒性増幅への関与を解明にして、プラズマ照射に対する細胞応答機構の学理を構築し、予想以上の成果を挙げた。

(池田班) 幹細胞への効果について堀班・吉川班・池原班と連携して評価し、PAM による腫瘍幹細胞と非腫瘍幹細胞に対して同程度の抗腫瘍効果が認められ、皮下担癌マウスにおいても、腫瘍の変性やアポトーシスの増加、増殖能の低下、アセトアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) 発現低下を確認するなど、計画以上の成果を挙げた。

(横山班) 堀班・池原班と連携して、住血性原虫に対するプラズマ照射による増殖抑制効果を検証して、水野班の階層的反応の機構解明に寄与し、計画以上の成果を挙げた。

(大矢根班) プラズマ加工による基材の表面構造変化・液相成膜反応を追求することで、リン酸カルシウム形成機構を明らかにするとともに、歯科・整形外科用インプラント材 (ポリエチレンテレフタレート、チタン金属など) へのリン酸カルシウム成膜技術を開発するなど、プラズマ医療のバイオ加工分野への応用を詳細に明示した。

(中津班) 堀班・吉川班・田中班と連携し、PAM をマウス腹腔内へ投与した結果、主要組織には顕著な異常は認められず、独自の安全性評価実験より、培養液中で培養している細胞へのプラズマ直接照射は突然変異を誘発するが、皮膚への照射は顕著な突然変異を誘発せず、照射法の工夫で、遺伝毒性リスクの回避が可能であることが明らかになるなど、当初の目的を十分に達成した。

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ以内）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

問題点1 平成28年熊本震災の被害

公募班の代表である、江頭 恒 准教授（熊本大学大学院自然科学研究科理学専攻生命科学講座）は、震災後、実験機器破損により当該研究が遂行できず、翻訳抑制因子 Pcd4 を標的としたプラズマ医療の基礎研究が滞った。同班は、分子生物学的な見地からプラズマ活性培養液の抗腫瘍効果の機序解明に寄与しており、本領域研究において重要な役割を果たしていた。震災前までに優れた成果を挙げていたが、震災後は実験遂行が不可能になった。

問題点1に対する対策

震災後、総括班より分子生物学を専門とする田中 宏昌 特任講師（名古屋大学）を派遣し、実験が遂行できなくなった熊本大学の学生に対する講義を遂行するとともに、議論を通じて抗腫瘍効果の機序解明のための横断型研究チームの中での整合に向けて計画を再構築した。平成28年度予算を繰り越すこととし、成果の論文発表と研究成果をプラズマ医療科学の創成に織り込めるように支援と措置を講じた。

問題点2 予想以上の成果の進展、それに伴う世界を先導する方策の必要性

本領域研究の発足当時、プラズマ医療国際会議における我が国の発表件数は22件であったが、平成26年には、111件（第一位）、平成28年は、77件（第一位）となり、世界を先導するコミュニティにまで急伸した。細胞を中心とした基礎研究の進展にともない、前臨床への展開の加速とグローバル化に対応するための戦略的措置が必要になった。

問題点2に対する対策

評価班の充実：中間評価においては、評価班は国内2名、海外3名で構成したが、その後、臨床に向けた成果の進展を鑑み、臨床における世界的権威である瀬戸泰之教授（東京大学医学系研究科）を国内委員に加えるとともに、海外の主要機関を代表する研究者をさらに3名加えることによって、国内3名、海外6名からなる評価班を構築し、世界への情報発信と我が国がグローバル化をさらに先導できる体制とした。

戦略的なグローバル化への取り組み：ドイツ、米国、日本において、戦略的に国際会議を開催し、我が国の研究をアピールする機会を増やした。特に、海外の臨床医との交流を発展させた。また、有力な学会誌における特集号の編集やレビュー論文の投稿を加速させた。

二回目の公募の重点化：細胞レベルでの実験の集積が加速したため、第二回目の公募は、動物実験とモデル化を重視した。これにより、前臨床に向けた体系的な成果を充実させることができた。

組織変更とその効果について—有機的な融合の実現と連携研究の推進をさらに加速—

新たな発見や予想以上の成果に対して、当初の組織である研究項目 A01-03 の枠組みを超えた組織変更が必要になった。

まずは、ワーキンググループ（WG1～3）を立ち上げるとともに、ワーキンググループでの議論を通じて、従来の A01～03 の組織に加えて、それぞれの研究の出口を見据えて図 3-1 に示すような6つの横断型カテゴリーに再組織化して、研究手法や実験プロトコル、解析方法の共有を強力に推し進めた。これにより、研究の出口毎に新しいチームラボが誕生し、出口に向けたプラズマ医療科学の構築に向けて研究が加速し、有機的な成果を挙げることができた（図 7-1 参照）。

発足時の組織(平成24年度～28年度)

- A01: 医療プラズマエレクトロニクス(「診る」、「作る」)
- A02: プラズマ分子生物学(「理解する」)
- A03: プラズマ臨床科学(「使う」)



分野横断型6グループを新設(平成28年度～)

- 1) プラズマ計測からプラズマ医療を創成する
- 2) 生物学の骨組みを築く
- 3) プラズマによる活性種の生成と細胞応答
- 4) 細胞膜の生物学とプラズマ工学の接点
- 5) 低侵襲医療のパラダイムシフト(生体恒常性の活用を実現するプラズマ処置技術)
- 6) 実用化に向けた標準化・安全性

図 3-1 発足時の組織に加えて、出口を見据えた6つのグループを新設して展開する組織

4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ以内）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

<審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況>

本研究領域は、プラズマと生体及び生命組織との相互作用に関する学術基盤を確立して、新しい医療分野であるプラズマ医療科学の創出を目指す提案である。プラズマ科学を中心に据えて、医学や生物学との融合した未踏の新領域の創出が期待される。社会的なニーズが高く国際競争の激しい分野であるが、マネージメント実績のある領域代表のもと、研究実績のある研究者で構成されている。また、理工学と医学、生命科学の研究者のバランス及び相互の連携のも緊密であり、成果が期待される。

一方で、予備的な知見の集積を図り、より学理の端緒が得られた段階で最適な組織を作ることに留意する必要がある⁽¹⁾。また、本研究分野に関しては、治験などの医療現場での実用化のための方策が不足しているため、実用化に向けたロードマップの作成が望まれる⁽²⁾。

(1) 学理の端緒が得られた段階での最適な組織の構築

本領域の研究組織は、

A01：医療プラズマエレクトロニクス（「診る」、「作る」）

A02：プラズマ分子生物学（「理解する」）

A03：プラズマ臨床科学（「使う」）

の下、平成24年度発足時は計画研究9班で進め、平成25年度には公募班16班を加え、班の連携を推進しながら新学理構築に取り組んだ。平成27年度に、学理の端緒が得られ始めたので、これらを体系化するとともに協調テーマを設定して横断研究を推進した。これらの成果を基に、平成28年度からは、新組織として、各項目を融合し、6グループ：1) プラズマ計測からプラズマ医療を創出する、2) 生物学の骨組みを築く、3) プラズマ活性種の作成と細胞応答、4) 細胞膜の生物学とプラズマ工学の接点、5) 低侵襲医療のパラダイムシフト、6) 実用化に向けた標準化・安全性を新設して遂行することで、我が国が世界を先導するとともに、新領域の基盤を創出した。

(2) 実用化に向けたロードマップの作成

研究の出口を見据え、「がん治療」、「止血」、「遺伝子導入」の3テーマを対象にして、治験に至るまでのロードマップを作成し、本領域研究終了後の実用化を目指して研究を推進した。その結果、1) 「がん治療」に関しては、がん治療に関する基盤研究で得られた「プラズマ活性溶液」が「加齢黄斑変性」の治療に有効であることが見出され、現在、治験実施のための実行工程を策定して、共同研究がなされている。さらに、企業とともにがん治療や他の治療対象の医療機器に資する装置を開発し、治験に向けたデータの集積が名古屋大学病院で実施されている。2) 止血に関しては、プラズマ医療機器としての国際標準化への提案と国内委員会を設定し、ガイドライン作成が遂行されている。3) 「遺伝子導入」については、世界最高峰の導入効率の達成とともに、安全性を確認して構築した学理に基づいて、企業による治験に向けた取り組みがなされている。

以上より、学理創成のみならず実用化に向けて作成したロードマップに基づいて、着実に治験に向けた取り組みが、企業とともに推進されるに至っている。

<中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況>

本学術領域は、プラズマと生体・生体組織との相互作用に関する技術基盤を確立し、新しい医療技術の開拓を目的としている。これまで日本の半導体製造等におけるプラズマ技術は世界を牽引していたものの、プラズマ医療科学研究分野では立ち後れていた。この状況に対して、領域代表の強力なリーダーシップのもと、2年間で世界を先導するまでに本研究領域を発展させたことは高く評価できる。プラズマ工学と臨床病理学との融合を図った医工連携の実例として新しい治療法の実現が期待され、新学術領域研究と呼ぶのに相応しい成果が挙がりつつある。特に止血・がん研究では、医療機器のガイドラインを立案する委員会の立ち上げに加えて、有用な治療効果を示すプラズマ活性培養液の発見など当初の予想を超えた成果も得ている。また、将来を見越した特許・知財戦略も適切である⁽¹⁾。今後は臨床応用と共に、この医療技術を支える基盤学理解明のさらなる推進を期待する⁽²⁾。

2. 評価の着目点ごとの所見（抜粋）

2-1 研究の進展状況

医療現場で傷病組織の治療や再生に極めて有為な効果が示されているプラズマ照射の生体影響について研究を進めている。「プラズマ医療科学」として学理とその機序を明らかにするとともに、その結果を臨床応用に結びつけようとする構想に沿って研究を着実に進展させている。このような工学と医学の教会領域課題においては、従来の工学応用には無い視点からの考察が極めて重要になる。このため、研究の進展に伴い現われことが想定される新たな課題の解決に向けて、現象の本質を説明する学理の着実な進展を期待する⁽³⁾。

2-2 研究成果

領域開始前に比べて、当該分野での成果論文数が急増していることから、新学術領域の設定によって当初期待された成果を着実に上げていると評価できる。一方、研究の進展に伴って解決すべき課題も増えているため、研究成果のさらなる進展を通じて国際的な研究イニシアティブの確立が求められる⁽⁴⁾。

2-3 研究組織

プラズマ現象を物理としての解明を研究対象としている研究組織と、治療や再生に用いようとする医療現場組織とを一体化するための配慮が適切に行われている。今後、医療関係の参画チームが手薄にならないように研究組織の活性化をどうやって維持し発展させていくかが大きな課題である⁽⁵⁾。また、次世代のリーダー候補の育成も組織的かつ戦略的に行われるべきである⁽⁶⁾。さらに、研究プラットフォームの国際化なども今後取り組むべき課題である⁽⁷⁾。

(1) 知財戦略について

名古屋大学に専属の特許・知財支援体制（特許専門員、弁理士、特許事務所）を構築し、特許調査のみならず、得られた成果は公表する前に必ず支援室との議論を行い、戦略的に将来の有力技術に関する特許を絞り込んで対応してきた。その結果、名古屋大学における「プラズマ活性溶液」の発見に関する特許のみならず、産総研や理化学研究所との共同により戦略的に特許出願を行うことができた。

(2) および(5) 臨床応用に向けた基盤学理の解明と医療参画チームの活性化

中間評価前の3つの研究項目A01-A03に加えて、テーマ横断型の6つのカテゴリーのグループを構築し、両者を相互に融合させて医療参画チームの充実を図った。特に、第二回目の公募では、研究の重点を動物実験や安全性にシフトさせた。医科学から分子生物学を介してプラズマ科学を発展させるアプローチを重点化することで、臨床医療に向けた研究組織の活性化とその基盤学理解明のさらなる推進に繋がった。

(3) および(4) 現象の本質の学理への取り組みと国際的研究イニシアティブ

基盤学理解明の重要性を強く提唱して、「本領域研究領域の位置づけ」を明確にするとともに、その推進を国内にとどまらず、世界の潮流へと発展させていくことが、本領域のさらなる発展に繋がる。したがって、我が国が提案した、「プラズマ医療科学の創成」のコンセプトを平成27年7月のプラズマ医療科学国際会議で提唱し、本領域が直面してきた新たな課題の解決に向けた方策と現象の本質を説明する学理解明のためのアプローチを戦略的に示すことによって、我が国が世界の基盤学理研究のイニシアティブを取りながら推進していることが世界中で広く認識されるに至った。

(6) および(7) 次世代リーダーの育成とプラットフォームの国際化

本研究領域の発足とともに、名古屋大学にプラズマ医療科学国際イノベーションセンターを新設し、プラズマ医療科学ネットワークを構築して本領域研究を推進してきた。中間評価後、平成27年に、本領域研究の成果を基に、名古屋大学に国内外の研究者が結集し、共同研究および共同利用を国際的に実施する「プラズマ科学プラットフォーム」を創設するに至った。本プラットフォームでは、2,000 m²に世界最高峰のプラズマ計測装置が整備されており、本領域内で用いられている多様なプラズマ源を持ち込んで計測することで、プラズマの内部の粒子を可視化するとともに、粒子パラメーター（活性粒子種、エネルギー、照射束の定量値）と分子生物学に基づいて、現象を定量的に解明し、体系化を図るスキームを加速することができた。次世代のリーダー候補の育成においては、様々な若手主体のワークショップや研究会を開催して、若手が自律的に研究を推進する環境を整備した。その結果、多くの若手の昇進や卓越した研究業績と受賞に至っている。

5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

(3 ページ以内)

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、**本研究課題により得られたものに厳に限ること**とします。

実施した研究課題について各研究項目別に、主な研究成果について、以下の通り報告する。

研究項目 A01：医療プラズマエレクトロニクス：

A01-1(計画・堀)

・プラズマ活性溶液の開発：A03 吉川班との連携研究

点滴（乳酸リンゲル）液にプラズマ照射した活性溶液により抗腫瘍効果を発見し、モデル動物による検証に成功した。（*Scientific Reports 6 (2016) 36282*; 特願 2014-261364）

<特許>「抗癌剤および輸液とそれらの製造方法ならびに抗癌物質」水野正明、堀勝、吉川史隆、梶山広明、内海史、中村香江、石川健治、竹田圭吾、田中宏昌、加納浩之、特願 2014-261364、出願日：2015 年 12 月 23 日

・プラズマ照射溶液中の活性酸素窒素種の挙動解明：公募近藤班との連携研究

プラズマ活性溶液中の過酸化水素と亜硝酸イオンの相乗的抗腫瘍効果を発見した。（*Archives of Biochemistry and Biophysics, 605 (2016) 102*）

・プラズマ気相解析：A02 池原班との連携研究

・NO と・OH の液相反応、 H_2O_2 生成過程を解明した。（*Journal of Physics: Applied Physics 50 (2016) 155201*）

A01-2(計画・節原)

・プラズマ照射溶液中の活性酸素・活性窒素生成制御法の開発：A03 計画・田中班、A03 公募・池田班との連携研究

プラズマ照射状態の制御により溶液中の活性酸素と活性窒素生成量を制御可能であることを明らかにした。（*Journal of Applied Physics 120 (2016) 203302*）

・高密度高周波プラズマジェットの開発

長尺かつ高密度の高周波低温プラズマジェットの開発に成功した。（特願 2017-68320, 2017）

<特許>「プラズマ発生装置及びこれを用いたプラズマ生成方法」節原裕一、内田儀一郎、竹中弘祐、特願 2017-68320、出願日：2017 年 3 月 30 日

A01-3(計画・金子)

・低侵襲・高効率プラズマ薬剤（遺伝子）導入と導入因子の同定：A01 公募・神野班との連携研究

電極構造を制御した大気圧プラズマ装置を用いて、細胞直上でプラズマを生成することで、高細胞生存率 (>90%)・高導入効率 (>50%) を達成した。

（*Journal of Physics D: Applied Physics 49 (2016) 334002*）

・プラズマ活性化イオンチャネルを介した薬剤（遺伝子）導入の機序解明：

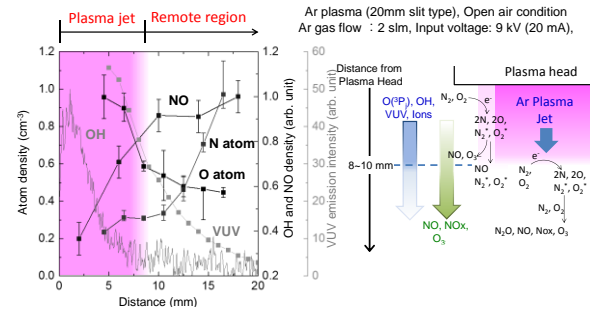
プラズマ間接照射による薬剤導入は、数分程度の寿命を持つ活性種によって引き起こされた、イオンチャネルが介在する細胞膜輸送であることを初めて実験的に示した。

（*Scientific Reports 6 (2016) 25728*; *JST サイエンスニュース 2016*）

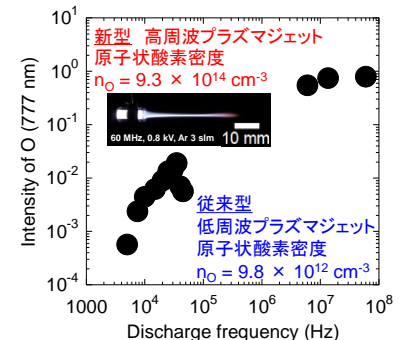
A01-4(公募・神野)

・低侵襲遺伝子導入因子の同定：

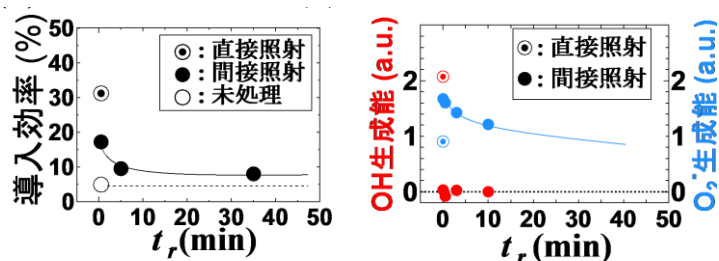
プラスミドなどの巨大分子導入時には、プラズマの電氣的要因と ROS などの化学的要因のどちらか一方のみでは導入がなされず、これらの要因のシナジー効果が必須であることを解明した。（*Plasma Sources Science Technology (2017) in press*）



雰囲気(大気)ガス巻き込みにより、様々な活性種の生成とその空間的な密度分布の評価に成功



従来型従来型低周波プラズマジェットと開発した新型高周波プラズマジェットの原子状酸素密度の比較



薬剤導入効率と活性種生成能の保持時間依存性

研究項目 A02 : プラズマ分子生物学

A02-1 (計画・水野)

・プラズマで生成した活性種による細胞応答メカニズムの解明 : A01 公募・近藤班と連携

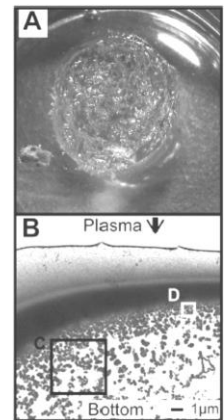
プラズマで生成した活性種の細胞壁と細胞膜を損傷して細胞内へ侵入し、アポトーシスなどの細胞応答を惹起することが、多様なモデルにおいて共通の事象であることを明らかにした。(Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, 60 (2017) 12)

A02-2(計画・池原)

・プラズマを利用したタンパク質膜形成技術の開発: A01 計画・堀班, A02 公募・秋元班と連携

プラズマによる血液凝固は、血液の主たる構成成分である赤血球や血漿主成分のアルブミンやイムノグロブリンまでも固化して膜状構造を形成することを明らかにした。プラズマ処置によってナノ〜サブミクロンサイズのタンパク質粒子形成を介して膜状構造の成長を実現した。(Plasma Processes and Polymers, 12 (2015) 1348)

<特許>「タンパク質膜の製造方法」池原譲, 池原早苗, 榊田創, 秋元義弘, 堀勝, 石川健治
特願 2014-102455, 出願日 2014 年 5 月 16 日



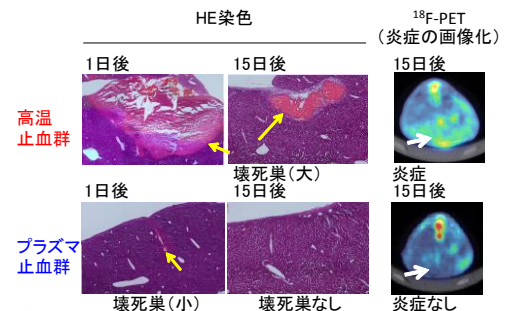
プラズマ照射を利用したたんぱく質膜形成技術

A02-3 (公募・上田)

・分子イメージング技術を用いたプラズマ生体組織相互作用の解明 :

A01 計画・堀班, A02 計画・池原班との共同研究

低温プラズマ照射止血装置と熱凝固止血装置をそれぞれ用いて止血した組織の炎症の回復過程について、生体分子イメージング技術を用いた非侵襲的評価を世界で初めて実施した。熱凝固装置による止血は、処置 15 日後においても炎症が残存して炎症イメージングプローブである ¹⁸F-FDG の集積を認めるのに対し、低温プラズマ止血では処置後 5~10 日後には消失することを明らかにした。(Plasma Processes and Polymers, 12 (2015) 1338)



低温プラズマ止血による炎症早期回復を PET イメージングで実証
分子イメージング技術をもちいた低温プラズマ照射止血装置の低炎症性の実証

A02-4 (公募・内田)

・生体膜における酸素活性種浸透の解明

古典的分子動力学法を用いて 10 ns の軌跡計算を行い、脂質二重膜内外における各酸素活性種の存在確率を明らかにした。親水性である OH と H₂O₂ は膜表面に多く分布していたが、疎水性の O と O₂ は膜の中心部に蓄積した。脂肪酸鎖の近傍にまで浸透していた HO₂ は OH よりも親水性が低いとみられる。また、イオンである O₂⁻ は、膜界面に対するクーロン力によって反発し、膜外部の水層に広く分布する。(6th Int. Conf. Plasma Medicine, (2016))

A02-5 (公募・秋元)

・プラズマを用いた皮膚創傷処理で出現する膜状構造物の解明 : A01 計画・堀班, A02 計画・池原班との共同研究

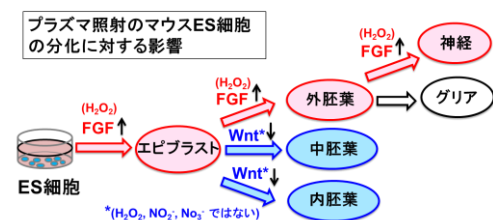
低温プラズマ照射した創傷皮膚は、表層にアルブミン、フィブリンやガレクチン-1, -2, -3 などが凝集して膜状構造物が形成することを超微形態学的に明らかにした。(Archives of Biochemistry and Biophysics, 605 (2016) 86)

A02-6 (公募・西原)

・プラズマ照射のマウス ES 細胞の分化における影響とその機構の解明 : A02 公募・浜口班との共同研究

ES 細胞へのプラズマ照射は、エピブラストへの分化を促進し、それに続く中胚葉と内胚葉分化の抑制、外胚葉から神経分化を促進した。プラズマ照射で培地中に生じた H₂O₂ は、FGF シグナルを活性化して神経分化を促進し、Wnt シグナルを抑制して中胚葉と内胚葉分化を低下させることを明らかにした。(J. Phys. D: Appl. Phys. 49 (2016) 165401)

<特許>「胚様体を外胚葉へと分化誘導する方法」西原祥子, 三浦太一, 浜口智志 特願 2015-231156 出願日 : 2015 年 11 月 26 日



プラズマ照射における細胞分化機構の解明. 活性酸素種による外胚葉の神経分化の促進.

A02-7 (公募・片岡)

・大気圧プラズマを用いた生体組織内での幹細胞誘導とスフェア形成技術 :

A01 計画・堀班, A02 計画・池原班との共同研究

ラット中枢神経組織への大気圧プラズマの照射は、照射部位近傍において組織再生を誘導する再生面を形成することを発見した。培養評価では、スフェア形成など多分化能を有する幹細胞の誘導を確認でき、ニューロン・オリゴデンドロサイト・アストロサイトなどの中枢神経細胞を得ることができた。(6th Int. Conf. Plasma Medicine, 2016)

<特許>「大気圧プラズマを用いた生体組織内での幹細胞誘導とスフェア形成技術」片岡洋祐・大和正典・田村泰久・中野真行・堀勝・石川健治・池原譲, 特願 2016-170285, 2016 年 8 月 31 日

研究項目 A03 : プラズマ臨床科学「使う」:

A03-1 (計画・吉川)

・プラズマ感受性を作用する因子の解明 : A01 計画・堀班との共同研究

プラズマ感受性を左右する細胞内の重要な因子として触媒性 2 価鉄やアスコルビン酸の作用を中皮腫細胞株の結果から明らかにした. (*Archives of Biochemistry and Biophysics*, 605 (2016) 109)

・プラズマ活性点滴の開発 : A01 計画・堀班との共同研究

プラズマ照射した点滴液による卵巣癌および脳腫瘍に対する抗腫瘍効果を in vitro および in vivo で確認し, プラズマ活性乳酸リンゲル液の抗腫瘍効果に関係する成分が, 乳酸ナトリウムであることを明らかにした. (*中日新聞* 2016)

・プラズマ活性培養液による抗薬剤耐性卵巣癌の殺傷に成功 : A01 計画・堀班との共同研究

名古屋大学が独自に開発したプラズマ活性培養液 (PAM) が抗薬剤耐性卵巣癌にも抗腫瘍効果を発揮することを in vitro および in vivo で明らかにした. (*中日新聞* 2013)

A03-2 (計画・平田)

・プラズマ吸入による心疾患 (心筋梗塞) の緩和治療に成功

プラズマ吸入による心疾患の治療に向けて, 心筋梗塞を発症させたモデルラットへのプラズマ吸入を行い, その後の血圧の降下, 経皮的動脈酸素飽和度 (SpO₂), 血液中 NO 濃度の増加を確認し, 治療可能性が飛躍的に前進した. (*Japanese Journal of Applied Physics* 53 (2014) 010302)

A03-3 (公募・足立)

・PAM のがん細胞アポトーシス増幅機構の解明 : A01 計画・堀班との共同研究

がん細胞にプラズマ活性培養液 (PAM) を負荷した場合, 細胞内 ROS 産生, ミトコンドリア膜電位の低下, 核ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ (PARP)-1 活性化を介したカスパーゼ非依存性アポトーシスが誘導されること, また, PAM 中の活性粒子としては H₂O₂ の関与が大きいことを明らかにした. (*Free Radical Biology Medicine* 79 (2015) 28)

A03-4 (公募・池田) : A01, A02 と共同研究

・プラズマによる腫瘍幹細胞の制御に成功 : A01 計画・堀班, A02 計画・池原班, A03 計画・吉川班との共同研究

プラズマによる抗腫瘍効果が, 腫瘍幹細胞と非腫瘍幹細胞にともに同程度認められ, 担癌マウスを用いてもプラズマ投与群の方が非投与群と比較して高い抗腫瘍効果を示す傾向が認められ, 腫瘍幹細胞の制御に成功した. (*Plasma Process Polymers*, 12 (2015) 1370)

A03-5 (公募・横山)

・プラズマ照射の効果に基づく住血性原虫の新制御法の確立 : A01 計画・堀班, A02 計画・池原班, A02 公募・秋元班との共同研究

トリパノソーマ原虫を試験管内で培養物に直接プラズマ処理に供しても, プラズマ処理培地で間接的に原虫を培養しても, トリパノソーマの増殖は有意に阻害され, 住血性原虫の増殖制御の可能性を示した. (*6th Int. Conf. Plasma Medicine, 2016*)

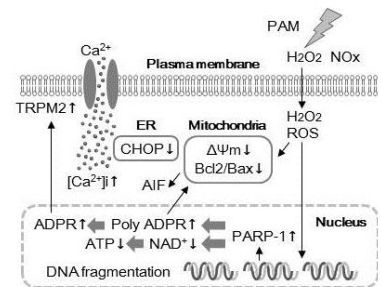
A03-6 (公募・大矢根)

・インプラント高機能化のためのリン酸カルシウム迅速成膜技術の開発

種々の歯科・整形外科用インプラント材へのリン酸カルシウム成膜技術において, プラズマ加工による基材の表面構造変化・液相からのリン酸カルシウム形成機構を明らかにした. (*Journal of Material Chemistry B*, 4 (2016) 6289)



プラズマ活性培養液による抗薬剤耐性卵巣癌の殺傷に成功



PAM によるがん細胞アポトーシス増幅機構の解明

6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください。）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

表 新学術領域「プラズマ医療科学の創成」 研究成果集計結果

学術論文		国際会議における		受賞		知財	
査読あり	非査読論文	招待講演	基調講演	国際会議	国内会議	特許取得	特許出願
1003 (119)	162 (50)	335	30	46	112	17	88

主な論文等リスト

堀班(査読付き論文 200 編、国際学会招待講演 107 編)

◎▲ Intracellular-molecular changes in plasma-irradiated budding yeast cells studied using multiplex coherent anti-Stokes Raman scattering microscopy, *R. Furuta, N. Kurake, K. Ishikawa, K. Takeda, H. Hashizume, H. Kondo, T. Ohta, M. Ito, M. Sekine, and M. Hori, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 19 (2017) pp. 13438-13442. 査読有

▲ Spatial distributions of O, N, NO, OH and vacuum ultraviolet light along gas flow direction in an AC-excited atmospheric pressure Ar plasma jet generated in open air, *K. Takeda, K. Ishikawa, H. Tanaka, M. Sekine, and M. Hori, *J. Phys. D: Appl. Phys.* 50 (2017) 195202. 査読有

◎▲ Effects of ·OH and ·NO radicals in the aqueous phase on H₂O₂ and NO₂⁻ synthesized in plasma-activated medium, *N. Kurake, H. Tanaka, K. Ishikawa, K. Takeda, H. Hashizume, K. Nakamura, H. Kajiyama, T. Kondo, F. Kikkawa, M. Mizuno, and M. Hori, *J. Phys. D: Appl. Phys.* 50 (2017) 155202. 査読有

▲ Behavior of absolute densities of atomic oxygen in the gas phase near an object surface in an AC-excited atmospheric pressure He plasma jet, *K. Takeda, T. Kumakura, K. Ishikawa, H. Tanaka, M. Sekine, and M. Hori, *Appl. Phys. Express* 10 (2017) 036201. 査読有

◎▲ Non-Thermal atmospheric pressure plasma activated lactate in Ringer's solution for anti-tumor effects, *H. Tanaka, *K. Nakamura, M. Mizuno, K. Ishikawa, K. Takeda, H. Kajiyama, F. Utsumi, F. Kikkawa, and M. Hori, *Sci. Rep.* 6 (2017) 36282. 査読有(プレスリリース)

◎▲ Cell survival of glioblastoma grown in medium containing hydrogen peroxide and/or nitrite, or in plasma-activated medium, *N. Kurake, H. Tanaka, K. Ishikawa, T. Kondo, K. Takeda, H. Kondo, M. Sekine, K. Nakamura, H. Kajiyama, F. Kikkawa, M. Mizuno, and M. Hori, *Arch. Biochem. Biophys.* 605 (2016) pp. 102-108. 査読有

節原班(査読付き論文 51 編、国際学会招待講演 25 編)

◎▲ Anti-tumor immune response induced by nanosecond pulsed streamer discharge in mice, K. Mizuno, K. Yonetamari, Y. Shirakawa, T. Akiyama, and *R. Ono, *J. Phys. D: Appl. Phys.* 50 (2017) 12LT01 査読有(invited).

▲ Low-temperature atmospheric-pressure plasma sources for plasma medicine, *Y. Setsuhara, *Arch. Biochem. Biophys.* 601 (2016) pp. 3-10. 査読有

▲ Effects of nonthermal plasma jet irradiation on the selective production of H₂O₂ and NO₂⁻ in liquid water, *G. Uchida*, A. Nakajima, T. Ito, K. Takenaka, T. Kawasaki, K. Koga, M. Shiratani, and Y. Setsuhara, *J. Appl. Phys.* 120 (2016) 203302. 査読有

▲ Effects of discharge voltage waveform on the discharge characteristics in a helium atmospheric plasma jet, *G. Uchida, K. Takenaka, and Y. Setsuhara, *J. Appl. Phys.* 117 (2015) 153301. 査読有

▲ Selective Production of Atomic Oxygen Using Laser Photolysis as a Tool for Studying Its Effect in Plasma Medicine, *R. Ono, and Y. Tokumitsu, *J. Phys. D: Appl. Phys.* 48 (2015) 275201. 査読有

金子班(査読付き論文 41 編、国際学会招待講演 48 編)

◎▲ Calcium influx through TRP channels induced by short-lived reactive species in plasma-irradiated solution, *S. Sasaki, M. Kanzaki, and T. Kaneko, *Sci. Rep.* 6 (2016) 25728. 査読有(プレスリリース)

◎▲ Roles of charged particles and reactive species on cell membrane permeabilization induced by atmospheric-pressure plasma irradiation, *S. Sasaki, M. Kanzaki, Y. Hokari, K. Tominami, T. Mokudai, H. Kanetaka, and T. Kaneko, *Jpn. J. Appl. Phys.* 55 (2016) 07LG04. 査読有

◎▲ Characterization of plasma-induced cell membrane permeabilization: focus on OH radical distribution, *S. Sasaki, R. Honda, Y. Hokari, K. Takashima, M. Kanzaki, and T. Kaneko, *J. Phys. D: Appl. Phys.* 49 (2016) 334002. 査読有

◎▲ Improvement of cell membrane permeability using a cell-solution electrode

for generating atmospheric-pressure plasma, *T. Kaneko, S. Sasaki, Y. Hokari, S. Horiuchi, R. Honda, and M. Kanzaki, *Biointerphases* 10 (2015) 029521. 査読有

▲ Initiation process and propagation mechanism of positive streamer discharge in water, H. Fujita, S. Kanazawa, K. Ohtani, A. Komiya, T. Kaneko, and *T. Sato, *J. Appl. Phys.* 116 (2014) 213301. 査読有

水野班(査読付き論文 103 編、国際学会招待講演 26 編)

▲ Production of reactive oxygen and nitrogen species in a cell culture medium exposed to an atmospheric pressure plasma jet, *H. Kurita, J. Miyamoto, S. Miyachika, Y. Uchihashi, H. Yasuda, K. Takashima, and A. Mizuno, *MRS Adv.* 2 (2017) pp.995-1000. 査読有

▲ Destruction of biological particles using non-thermal plasma, *A. Mizuno, *J. Clin. Biochem. Nutr.* 60 (2017) pp. 12-24. 査読有

▲ Use of molecular beacons for the rapid analysis of DNA damage induced by exposure to an atmospheric pressure plasma jet, *H. Kurita, S. Miyachika, H. Yasuda, K. Takashima, and *A. Mizuno, *Appl. Phys. Lett.* 107 (2015) 263702. 査読有

▲ Novel parallelized electroporation by electrostatic manipulation of a water-in-oil droplet as a microreactor, H. Kurita, S. Takahashi, A. Asada, M. Matsuo, K. Kishikawa, *A. Mizuno, and *R. Numano, *PLoS ONE* 10 (2015) e0144254. 査読有

▲ Analysis of the inactivation mechanism of bacteriophage φX174 by atmospheric pressure discharge plasma, Y. Tanaka, H. Yasuda, H. Kurita, K. Takashima, and *A. Mizuno, *IEEE Trans. Ind. Appl.* 50 (2014) pp.1397-1401. 査読有

池原班(査読付き論文 70 編、国際学会招待講演 32 編)

▲ Plasma blood coagulation without involving the activation of platelets and coagulation factors, S. Ikehara, H. Sakakita, K. Ishikawa, T. Yamaguchi, J. Kim, M. Ueda, J. Ikeda, H. Nakanishi, N. Shimizu, M. Hori, and *Y. Ikehara, *Plasma Process. Polym.* 12 (2015) pp.1348-1353. 査読有

▲ Red blood cell coagulation induced by low-temperature plasma treatment, K. Miyamoto, S. Ikehara, H. Takei, Y. Akimoto, H. Sakakita, K. Ishikawa, M. Ueda, J. Ikeda, M. Yamagishi, J. Kim, T. Yamaguchi, H. Nakanishi, N. Shimizu, M. Hori, and *Y. Ikehara, *Arch. Biochem. Biophys.* 605 (2016) pp. 95-101. 査読有

▲ Myosin light chain 9 and 12 are functional ligands for CD69 that regulate airway inflammation, K. Hayashizaki, M. Y. Kimura, K. Tokoyoda, H. Hosokawa, K. Shinoda, K. Hirahara, T. Ichikawa, A. Onodera, A. Hanazawa, C. Iwamura, J. Kakuta, K. Muramoto, S. Motohashi, D. J. Tumes, T. Iinuma, H. Yamamoto, Y. Ikehara, Y. Okamoto, and *T. Nakayama, *Sci. Immunol.* 1 (2016) 9154. 査読有

▲ Observations of multiple stationary striation phenomena in an atmospheric pressure neon plasma jet, *Y. Fujiwara, H. Sakakita, H. Yamada, Y. Yamagishi, H. Itagaki, S. Kiyama, M. Fujiwara, Y. Ikehara, and J. Kim, *Jpn. J. Appl. Phys.* 55 (2016) 010301. 査読有

▲ Spectroscopy of reactive species produced by low-energy atmospheric-pressure plasma on conductive target material surface, *H. Yamada, H. Sakakita, Y. Yamagishi, S. Kato, J. Kim, S. Kiyama, M. Fujiwara, H. Itagaki, T. Okazaki, S. Ikehara, H. Nakanishi, N. Shimizu, and Y. Ikehara, *J. Phys. D: Appl. Phys.* 49 (2016) 394001. 査読有

清水班(査読付き論文 70 編、国際学会招待講演 2 編)

▲ Plasma irradiation effects to intra-abdominal organ compared with adhesion mouse model, K. Soda, H. Yamashita, K. Chang, T. Kawamura, T. Hamakubo, and *N. Shimizu, *Plasma Medicine* (2017) in press. 査読有

吉川班(査読付き論文 148 編、国際学会招待講演 31 編)

◎ Non-thermal plasma induces a stress response in mesothelioma cells resulting in increased endocytosis, lysosome biogenesis and autophagy. ▲ L. Shi, F. Ito, Y. Wang, Y. Okazaki, H. Tanaka, M. Mizuno, M. Hori, T. Hirayama, H. Nagasawa,

- D. R. Richardson, and *S. Toyokuni, **Free Rad. Biol. Med.** 108 (2017) pp. 904-917. 査読有
- ◎▲ Biphase effects of L-ascorbate on the tumoricidal activity of non-thermal plasma against malignant mesothelioma cells, L. Shi, Y. Wang, F. Ito, Y. Okazaki, H. Tanaka, M. Mizuno, M. Hori, D. R. Richardson, and *S. Toyokuni, **Arch. Biochem. Biophys.** 605 (2016) pp. 109-116. 査読有
- ◎▲ Variable susceptibility of ovarian cancer cells to non-thermal plasma-activated medium. F. Utsumi, *H. Kajiyama, K. Nakamura, H. Tanaka, M. Mizuno, S. Toyokuni, M. Hori, and F. Kikkawa, **Oncol. Rep.** 35 (2016) pp. 3169-3177. 査読有
- ◎▲ Direct exposure of non-equilibrium atmospheric pressure plasma confers simultaneous oxidative and ultraviolet modifications in biomolecules, Y. Okazaki, Y. Wang, H. Tanaka, M. Mizuno, K. Nakamura, H. Kajiyama, F. Kikkawa, M. Hori, and *S. Toyokuni, **J. Clin. Biochem. Nutr.** 55 (2014) pp. 207-215. 査読有
- ◎▲ Selective cytotoxicity of indirect non-equilibrium atmospheric pressure plasma against ovarian clear-cell carcinoma. F. Utsumi, *H. Kajiyama, K. Nakamura, H. Tanaka, M. Hori, and F. Kikkawa, **Springer plus.** 3 (2014) 398. 査読有
- ◎▲ Effect of indirect nonequilibrium atmospheric pressure plasma on anti-proliferative activity against chronic chemo-resistant ovarian cancer cells in vitro and in vivo. F. Utsumi, *H. Kajiyama, K. Nakamura, H. Tanaka, M. Mizuno, K. Ishikawa, H. Kondo, H. Kano, M. Hori, and F. Kikkawa, **PLoS ONE** 8 (2013) e81576. 査読有
- 田中班(査読付き論文 70 編、国際学会招待講演 25 編)
- ▲ Simple method of improving harvest by nonthermal air plasma irradiation of seeds of *Arabidopsis thaliana* (L.). *K. Koga, T. Sarinont, T. Amano, H. Seo, N. Itagaki, N. Hayashi, and M. Shiratani, **Appl. Phys. Express** 9 (2016) 016201. 査読有
- ▲ Tissue distribution of indium after repeated intratracheal instillations of indium-tin oxide into the lungs of hamsters, *A. Tanaka, M. Hirata, N. Matsumura, and Y. Kiyohara, **J. Occup. Health.** 57 (2015) pp. 189-192. 査読有
- ▲ Synthesis of indium-containing nanoparticles in aqueous suspension using plasmas in water for evaluating their kinetics in living body, T. Amano, T. Sarinont, K. Koga, M. Hirata, A. Tanaka, and *M. Shiratani, **J. Nanosci. Nanotechnol.** 15 (2015) pp. 9298-9302. 査読有
- ▲ Plasma induced long-term growth enhancement of *Raphanus sativus* L. using combinatorial atmospheric air dielectric barrier discharge plasmas, *S. Kitazaki, T. Sarinont, K. Koga, N. Hayashi, and M. Shiratani, **Curr. Appl. Phys.** 14 (2014) pp. S149-S153. 査読有
- ▲ Subacute pulmonary toxicity of copper indium gallium diselenide following intratracheal instillations into the lung of rats, *A. Tanaka, M. Hirata, M. Shiratani, K. Koga, and Y. Kiyohara, **J. Occup. Health.** 54 (2012) pp. 187-195. 査読有
- 平田班(査読付き論文 5 編、国際学会招待講演 4 編)
- ▲ Treatment of cardiac disease by inhalation of atmospheric pressure plasma flow, C. Tsutsui, M. Lee, G. Takahashi, S. Murata, T. Hirata, T. Kanai, and A. Mori, **Jpn. J. Appl. Phys.** 53 (2014) 060309. 査読有
- ▲ Healing burns using atmospheric pressure plasma irradiation, T. Hirata, T. Kishimoto, C. Tsutsui, T. Kanai, and A. Mori, **Jpn. J. Appl. Phys.** 53 (2014) 010302. 査読有
- 神野班(査読付き論文 8 編、国際学会招待講演 5 編)
- ▲ Synergistic effect of electrical and chemical factors on endocytosis in micro-discharge plasma gene transfection, M. Jinno, Y. Ikeda, H. Motomura, Y. Isozaki, Y. Kido, and S. Satoh, **Plasma Sources Sci. Technol.** (2017) in press. 査読有
- ▲ Investigation of plasma induced electrical and chemical factors and their contribution processes to plasma gene transfection, M. Jinno, Y. Ikeda, H. Motomura, Y. Kido, and S. Satoh, **Arch. Biochem. Biophys.** 605 (2016) pp.59-66. 査読有
- 近藤班(査読付き論文 91 編、国際学会招待講演 1 編)
- ◎▲ Helium based cold atmospheric plasma-induced reactive oxygen species-mediated apoptotic pathway attenuated by platinum nanoparticles, P. Jawaid, M. U. Rehman, Q. L. Zhao, K. Takeda, K. Ishikawa, M. Hori, T. Shimizu, and T. Kondo, **J. Cell. Mol. Med.** 20 (2016) pp. 1737-1748. 査読有
- ◎▲ The effects of nitrogen on apoptosis and changes in gene expression in human lymphoma U937 cells exposed to argon-cold atmospheric pressure plasma, Y. Tabuchi, H. Uchiyama, Q. L. Zhao, T. Yunoki, G. Andocs, N. Nojima, K. Takeda, K. Ishikawa, M. Hori, and T. Kondo, **J. Mol. Med.** 37 (2016) pp. 1706-1714. 査読有
- ◎▲ Comparison of free radicals formation induced by cold atmospheric plasma, ultrasound, and ionizing radiation, M. U. Rehman, P. Jawaid, H. Uchiyama, and T. Kondo, **Arch. Biochem. Biophys.** 605 (2016) pp. 19-25. 査読有
- 上田班(査読付き論文 6 編、国際学会招待講演 1 編)
- ▲ Histological and nuclear medical comparison of inflammation after haemostasis with non-thermal plasma and thermal coagulation, *M. Ueda, D. Yamagami, K. Watanabe, A. Mori, H. Kimura, K. Sano, H. Saji, K. Ishikawa, M. Hori, H. Sakakita, Y. Ikehara, and S. Enomoto, **Plasma Process. Polym.** 12 (2015) pp. 1338-1342. 査読有
- 内田班(査読付き論文 12 編、国際学会招待講演 2 編)
- ▲ Analysis of effect of ion irradiation to liquid surface on water molecule kinetics by classical molecular dynamics simulation, *Y. Minagawa, N. Shirai, S. Uchida, and F. Tochikubo, **Jpn. J. Appl. Phys.** 53 (2014) 010210. 査読有
- 秋元班(査読付き論文 22 編、国際学会招待講演 1 編)
- ▲ Galectin expression in healing wounded skin treated with low-temperature plasma: comparison with the treatment by electronical coagulation, *Y. Akimoto, S. Ikehara, T. Yamaguchi, J. Kim, H. Kawakami, N. Shimizu, M. Hori, H. Sakakita, and Y. Ikehara, **Arch. Biochem. Biophys.** 605 (2016) pp. 86-94. 査読有
- 西原班(査読付き論文 7 編、国際学会招待講演 2 編)
- ▲ Atmospheric-pressure plasma-irradiation inhibits mouse embryonic stem cell differentiation to mesoderm and endoderm but promotes ectoderm differentiation, T. Miura, S. Hamaguchi, and *S. Nishihara, **J. Phys. D: Appl. Phys.** 49 (2016) 165401. 査読有
- ▲ Proliferation assay of mouse embryonic stem (ES) cells exposed to atmospheric pressure plasmas at room temperature, T. Miura, A. Ando, K. Hirano, C. Ogura, T. Kanazawa, M. Ikeguchi, A. Seki, S. Nishihara, and S. Hamaguchi, **J. Phys. D: Appl. Phys.** 47 (2014) 445402. 査読有
- 手老班(査読付き論文 3 編、国際学会招待講演 3 編)
- ▲ Nanopore formation process in artificial cell membrane induced by plasma-generated reactive oxygen species, *R. Tero, R. Yamashita, H. Hashizume, Y. Suda, H. Takikawa, M. Hori, and *M. Ito, **Arch. Biochem. Biophys.** 605 (2016) pp. 26-33. 査読有
- ▲ Reduction in lateral lipid mobility of lipid bilayer membrane by atmospheric pressure plasma irradiation, *Y. Suda, *R. Tero, R. Yamashita, K. Yusa, and H. Takikawa, **Jpn. J. Appl. Phys.** 55 (2016) 03DF05. 査読有
- 池田班(査読付き論文 24 編、国際学会招待講演 2 編)
- ◎▲ Anti-cancer effects of nonequilibrium atmospheric pressure plasma on cancer-initiating cells in human endometrioid adenocarcinoma cells. *J. Ikeda, Y. Tsuruta, S. Nojima, H. Sakakita, M. Hori, and Y. Ikehara, **Plasma Process Polym.** 12 (2015) pp. 1370-1376. 査読有
- 足立班(査読付き論文 11 編、国際学会招待講演 2 編)
- ▲ Cytoprotective effects of mild plasma-activated medium against oxidative stress in human skin fibroblasts M. Horiba, T. Kamiya, H. Hara, and *T. Adachi, **Sci. Rep.** 7, 42208 (2017) 査読有
- ▲ Iron stimulates plasma-activated medium-induced A549 cell injury, *T. Adachi, S. Nonomura, M. Horiba, T. Hirayama, T. Kamiya, H. Nagasawa, and H. Hara, **Sci. Rep.** 6 (2016) 20928. 査読有
- ▲ Plasma-activated medium induced A549 cell injury by a spiral apoptotic cascade involving the mitochondrial-nuclear network, *T. Adachi, H. Tanaka, S. Nonomura, H. Hara, S. Kondo, and M. Hori, **Free Rad. Biol. Med.** 79 (2015) pp. 28-44. 査読有
- 山西班(査読付き論文 8 編、国際学会招待講演 27 編)
- 江頭班(査読付き論文 0 編、国際学会招待講演 0 編)
- 北野班(査読付き論文 11 編、国際学会招待講演 11 編)
- 黒澤班(査読付き論文 0 編、国際学会招待講演 0 編)
- 浜口班(査読付き論文 15 編、国際学会招待講演 25 編)
- 片岡班(査読付き論文 17 編、国際学会招待講演 1 編)
- 北條班(査読付き論文 0 編、国際学会招待講演 0 編)
- 横山班(査読付き論文 70 編、国際学会招待講演 1 編)
- 大矢根班(査読付き論文 6 編、国際学会招待講演 5 編)
- 中津班(査読付き論文 8 編、国際学会招待講演 3 編)

2. ホームページ

本領域では、プラズマ医療科学に係わる関係者の実質的な連携拠点として情報提供と共に領域内での知見を共有する場をホームページ上で提示し、プラズマ医療ネットを構築してきた。プラズマ医療科学国際イノベーションセンターを基軸にしたプラットフォームと、本新学術領域の情報発信などが一体となってネットワークの活用により、プラズマ医療科学創成に向けた体制をハードおよびソフトの両面から推進した。プラズマと医科学とのギャップを埋め、プラズマ理工学と医学、生物の両研究者による連携と融合が当初の計画以上に図られた。

3. アウトリーチ活動 (全 245 件)

アウトリーチ活動として、リフレッシュ理科教室での講義、名古屋大学オープンレクチャーの講義など市民講座、一般向け講演会・セミナー111件に加え、小・中・高向け授業・実験・実習を50件、サイエンスカフェ24件など合計245件を行った。特に、NHKでの放映やTEDx NagoyaUでの講義はYouTubeでも公開され、一般市民への教育啓蒙活動として大きな波及効果があった。平成26年8月には、学生2,500名を対象にしたJCフォーラム2014でプラズマ医療を世界に向けて発信し、広く一般市民および学生からの関心を集めた。

4. 公開シンポジウム・研究会・主催国際シンポジウムなど

開催状況(抜粋、全170件)

2012年9月29日 「プラズマ医療科学の創成」第1回公開シンポジウム、弘済会館、180名
2012年10月11日 共催 第3回プラズマ医療・健康産業シンポジウム、関西産総研、80名
2012年12月21日 共催 第4回プラズマ医療・健康産業シンポジウム、東京青海、105名
2013年1月5～6日 「プラズマ医療科学の創成」第1回全体研究会(非公開)、岐阜
2013年9月23～24日 共催 第26回プラズマ材料科学シンポジウム、福岡
2013年9月28日 「プラズマ医療科学の創成」第2回公開シンポジウム、名古屋、215名
2013年12月14～15日 「プラズマ医療科学の創成」第2回全体研究会(非公開)、仙台、56名
2013年12月26日 共催 第5回プラズマ医療・健康産業シンポジウム、東京青海、102名
2014年2月3～7日 共催 反応性プラズマ国際会議(ICRP8)、プラズマ医療国際ワークショップ(企画・若手)福岡
2014年3月8～9日 プラズマ医療科学成果報告会、名古屋
2014年3月22日 愛媛大学研究活性化事業拠点形成支援プロジェクト公開研究会「先端医療とプラズマ医療」愛媛、50名
2014年5月17～22日 共催 第5回プラズマ医療国際会議(ICPM5)、奈良
2015年3月16～17日 主催 International Workshop on Plasma Cancer Therapy (IWPCT)、名古屋、121名
2015年8月5日 新学術領域合同公開シンポジウム
2015年8月6日 新学術領域合同市民公開講座
2016年3月5日 「プラズマ医療科学の創成」若手ワークショップ
2016年4月26日 プラズマ科学プラットフォーム開所式
2016年6月7日 東京都市大学プラズマシンポジウム
2016年9月4日 第57回日本組織細胞化学会総会・学術集会 シンポジウム『プラズマ医療科学の創成にむけて』、東京
2017年2月26日～28日 主催 International Conference on Plasma Medical Science Innovation (ICPMSI) 2017、名古屋、109名

5. その他(受賞・新聞・テレビ報道)

(a) 受賞(抜粋、全158件)

2012年6月21日 秋山真一 Best Abstract賞、第57回日本透析学会学術集会総会
2012年10月5日 Hiromasa Tanaka, Plasma Science Award, 11th APCPST/25th SPPM, Kyoto, Japan
2013年3月 栗田弘史 静電気学会春期講演会エクセレントプレゼンテーション賞(静電気学会)
2013年3月26日 矢嶋伊知朗 「若手優秀演題賞」(第83回日本衛生学会学術総会)
2013年3月28日 石川健治、竹田圭吾、近藤博基、関根誠、堀勝、ほか第11回プラズマエレクトロニクス賞(応用物理学会PE分科会)
2013年5月13日 續輝久、Asian Congress of Radiation Research (ACRR 2013)、AARR Award (Medicine)
2013年7月15日 T. Kaneko, Chen Ning Yang Award 「Association of Asia Pacific Physical Societies」
2013年9月16日 竹田圭吾、第34回(2013年春季)応用物理学会、講演奨励賞
2013年9月 Akira Mizuno Dr. Senichi Masuda Award (International Society of Electrostatic Precipitation)
2014年1月17日 田中宏昌、「第8回わかしちち奨励賞」優秀賞、愛梨研若手研究者イノベーション創出奨励事業
2014年2月7日 竹田圭吾、8th International Conference on Reactive Plasmas 31st Symposium on Plasma Processing ICRP-8 Young Award "Silver Medal"
2014年3月18日 柳生義人、松本直樹、猪原武土、山崎隆志、林信哉、大島多美子、川崎仁晴、須田義昭、応物 Poster Award、
2014年4月19日 内海史 「IS Award」(第66回日本産科婦人科学会学術講演会)
2014年9月14日 近藤隆「2014年(一社)日本放射線影響学会賞」
2015年3月1日 古田凌「電気学会東海支部長賞」
2015年10月15日 加藤昌志「三井物産環境基金10周年記念 研究助成成果表彰 優秀賞」
2015年12月10日 山西陽子「ナイスステップな研究者2015(文部科学省科学技術・学術政策研究所)」
2016年9月9日 飯田真智子 6th International Conference on Plasma Medicine (ICPM-6) Young Researcher Presentation Award
2017年2月7日 加藤昌志「第5回 遠山椿吉賞」

(b) 新聞・テレビ報道(抜粋、全75件)

2012年12月14日 日刊工業新聞、「プラズマで肺血管拡張」
2013年3月18日 中日新聞朝刊 「プラズマ照射培養液、効いた がん細胞死滅を実証」
2013年6月19日 日本経済新聞 「開腹手術で使うプラズマによる止血機器の開発」
2013年12月19日 中日新聞朝刊 「プラズマ、卵巣がん増殖を抑制」
2015年1月10日 中日新聞夕刊 「目難病にプラズマ効果」
2015年12月25日 日刊工業新聞 「高電圧かけ遺伝子導入」
2016年11月1日 中日新聞 「プラズマ点滴溶液を開発」
2016年12月15日 Eurek Alert “Anti-tumor effect of novel plasma medicine caused by lactate”

6. プロモーション(抜粋、全35件)

本領域における研究実績を基に、領域参画者が昇格している。

2012年4月:金子俊郎 東北大学 准教授 ⇒ 東北大学 教授
2013年1月:加藤昌志 中部大学 教授 ⇒ 名古屋大学 教授
2013年4月:平田孝道 東京都市大学 准教授 ⇒ 東京都市大学 教授
2013年4月:清水伸幸 東京大学 准教授 ⇒ 国際医療福祉大学 教授
2013年4月:矢嶋伊知朗 中部大学 研究員 ⇒ 名古屋大学 助教
2013年6月:内田儀一郎:九州大学 助教 ⇒ 大阪大学 准教授
2013年10月:加藤俊顕 東北大学 助教 ⇒ 東北大学 講師
2014年4月:秋元義弘 杏林大学 准教授 ⇒ 杏林大学 教授
2014年4月:田中宏昌 名古屋大学 研究員 ⇒ 名古屋大学 特任講師
2014年4月:橋爪博司 名城大学 研究員 ⇒ 名城大学 特任助教
2016年4月:山西陽子 芝浦工業大学 准教授 ⇒ 九州大学 教授
2015年6月:池原謙 産総研 上級主任研究員 ⇒ 千葉大学 教授
2016年10月:飯田真智子 名古屋大学 研究員 ⇒ 名古屋大学 特任助教
2017年4月:上田真史 岡山大学 准教授 ⇒ 岡山大学 教授
2017年4月:竹田圭吾 名古屋大学 助教 ⇒ 名城大学 准教授
2017年5月:堤隆義 名古屋大学 研究員 ⇒ 名古屋大学 助教

7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、総括班研究課題の活動状況も含め、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

【組織概要】 本研究は、研究項目 A01：医療プラズマエレクトロニクス、A02：プラズマ分子生物学、A03：プラズマ臨床科学の3項目で領域の基軸を構成して進めてきた。項目 A01 は医療プラズマ源の「診る・作る」、項目 A02 はプラズマと生体の相互作用を「理解する」、項目 A03 はプラズマ医療を実臨床で「使う」ためのトランスレーショナルリサーチを配し、学術基盤の構築を第一優先とした。平成 24 年度に 9 つの計画研究でスタートし、25 年度に公募研究 15 班を加えた体制は、27 年度に動物実験や前臨床に注力する方針から、若干の入れ替えを行い、平成 28 年度終了までの研究期間を図 7-1 上段の組織体制で完了している。

【研究項目の連携】 プラズマ医療の学理創成は、眼前の現象に対し、理工学・生命科学領域で進化した分析手法を適切に用いて解析し、メカニズムの解明について共通の言葉を探しながら、学理を創成するに至った。理工学と医科学が有機的に連携することを最優先課題とし、本新学術領域ではオープンサイエンスを推進するプラットフォームとするべく、領域の運営を行ってきた。まさにプラズマ科学と生命科学の研究者のなす融合領域を創成し、共著論文実績 169 報以上を達成した。領域会議では、理工学・生命科学の融合領域を形作る場となり、それぞれの計画班・公募班の研究課題は、方向性を同じくする別の班のサブテーマとして支援される状況が実現された。その結果、平成 25 年度～27 年度の間、有機的な融合の実現と連携研究の推進を実現するため、ワーキンググループ（WG1～3）を立ち上げた。

さらに、平成 28 年度には、ワーキンググループを発展的に、それぞれの研究者の背景に基づいた分類と、本領域の研究の出口を見据えて、6 つのカテゴリーに再組織化して、研究手法や実験プロトコル、解析方法の共有を強力に推し進めた。これらカテゴリーは、1) プラズマ計測からプラズマ医療を創成する、2) 生物学の骨組みを築く、3) プラズマによる活性種の生成と細胞応答、4) 細胞膜の生物学とプラズマ工学の接点、5) 低侵襲医療のパラダイムシフト（生体恒常性の活用を実現するプラズマ処置技術）、6) 実用化に向けた標準化・安全性である（図 7-1）。例えば、細胞培養やモデル動物への処置、形態学的解析におけるサンプル採取など、生命科学系で散見される実験ノウハウに関連するもの、プラズマ源や各種計測装置、そして計測方法など各研究室の購入すべきリソースに関係するものである。これにより、研究手技や装置・備品の共有が進み、他の研究室のリソースを想定した実験プランが組まれる状況を実現した。また、プラズマ活性培養液（PAM）の安全性評価については、堀班が PAM を準備し、田中班と中津班がマウスをモデルに投与を行い、病理形態学を専門とする秋元班と池原班が採材～解析を担当して行うなど、総括班が試料作成から解析にわたる一連を円滑に支援した。さらに、堀班と池原班とが注力して開発を進めたプラズマ止血の学理解明では、粒子密度を規格にした標準装置として複数のプラズマ機器を用意して、それらを分析・比較することで、モデル仮説の検証に役立った。前臨床に向けて、清水班と池原班が慶応大学病院・低侵襲性医療研究センターにおいてミニブタにプラズマ止血を処置し、その後に国立循環器病センターへ処置されたミニブタを搬送して、上田班が開発を進めてきた侵襲性評価法により PET 検査を実施し、検体を池田班と池原班で病理学的解析評価を実施することが実現した。複数の班が協働して研究を進めた例にはほかにも、プラズマによる細胞膜透過に関する研究、プラズマ計測やプラズマ安全に関する研究があり、プラズマ医療の学術的基盤の構築は大きく進展した。

中間評価以降、評価委員を増員して国際ネットワークの構築、安全性、国際標準委員会への働きかけを行った。

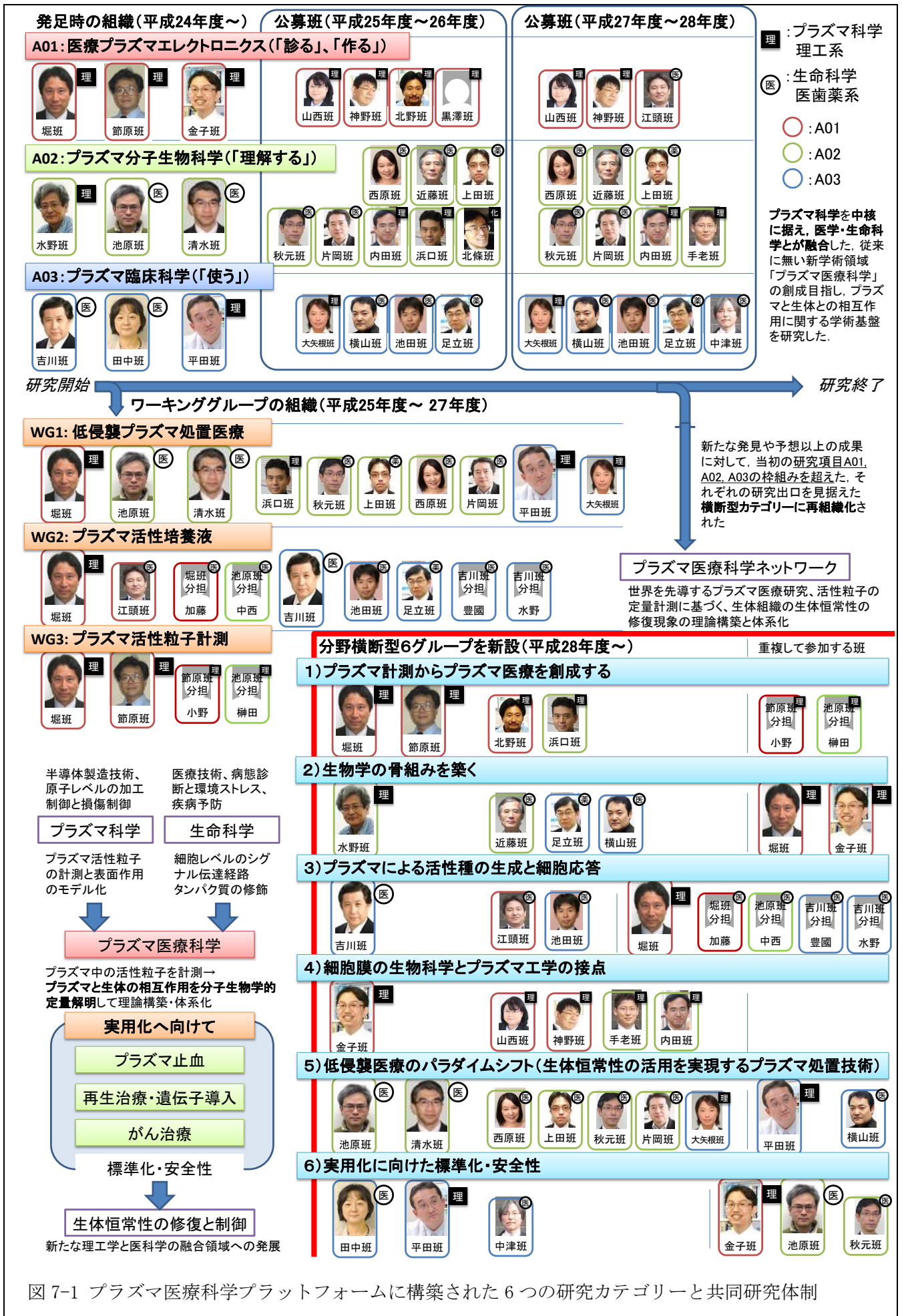


図 7-1 プラズマ医療科学プラットフォームに構築された6つの研究カテゴリーと共同研究体制

8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む。）（1 ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について記述してください（総括班における設備共用等への取組の状況を含む。）。

各研究代表者は適正な研究費の支出を行ってきた。平成 24 年度は、研究遂行に不可欠な計測装置をはじめとする研究基盤の整備を念頭に設備購入を進めた。これらの研究基盤の整備に関わる主な購入備品は、A01 堀班ではプラズマを観測するためのシュリーレンシステム（ハイスピードカメラ含む）、大気圧プラズマ源の計測に必要な設備、A01 節原班では広帯域に亘るプラズマ発生用電源、赤外分光器、A01 金子班ではマイクロプラズマ源の観測用超高速デジタルカメラ、A02 水野班ではラジカル観察するための電子スピン共鳴装置、A02 池原班ではプラズマ止血効果を観察するための生体分析装置、A03 吉川班ではプラズマがん治療効果を評価する蛍光顕微鏡、A03 平田班ではプラズマ吸入効果を評価する装置である。平成 25 年度より、研究活動基盤の強化を図るため、A01 堀班が名古屋拠点に、液中の生体構造を分析する原子間力顕微鏡、大気圧プラズマ計測システムと反応性ガス供給システムや蛍光・微分干渉対物顕微鏡、ストリークカメラ、誘導結合プラズマ質量分析計、A01 節原班では気相での放電の挙動の時空間分解観測のための高速 ICCD 検出器、A01 堀班 A02 池原班が東京拠点に 3 次元表面分析システム、A03 田中班が九州拠点にタイムラプス顕微鏡、A01 節原班が液体クロマトグラフ質量分析計を購入した。機器の選定ならびに購入に当たっては、各研究機関におけるガイドラインとルールに厳正に従い、慎重かつ適正に行われた事は言うまでもない。機器購入以外には、実験に必要な消耗品等に研究費が使われている。

研究領域内の各研究班で購入した設備は、本研究領域のインターネット・ホームページで公開し、領域内での相互利用に供している。本研究領域での特長として、名古屋拠点では大気圧プラズマ源の計測に必要な設備を整備しており、実験の根幹をなすプラズマと医学・生物の両分野を粒子パラメータの計測データの分析から定量的な解析をおこない、本研究領域内の研究者が使用している各々のプラズマ源を搬入して数日間の計測を行い、粒子パラメータの計測データを取得している。プラズマ医療科学の創成に向けた「診る」「作る」「理解する」「使う」の研究が発展し、整備した研究基盤を互いに共用することにより、領域内での連携研究が行われた。

加えて、本研究領域に属する構成員の若手研究者が学会やセミナーに参加して基本事項を習得することができ、さらに最近の発展を議論するための旅費に使われた。本研究領域では、プラズマと医学・生物の異分野の研究者間の交流がなされ、新たな学際基盤を担う若手研究者の育成を重視している。本研究領域での創成を目指している『プラズマ医療科学』は、学際的特色を有する新しい研究分野であることから、構成員の互いの情報交換と連携が必須であり、この分野を発展させる若手研究者の育成が欠かせないという信念の下、領域内の会議を活発に行い、議論を密に行っている。さらに、世界的な視野から海外の著名な研究者を招聘した国際シンポジウムの開催を通じて、海外動向を探るとともに、海外研究者との情報交換を行った。これらの支援活動は、異分野研究者間の交流ならびに若手研究者の育成のみならず、海外の研究グループとの研究交流という形で研究成果に直結している。

また、研究費は、研究の推進に欠かせない研究者雇用にも使用されており、人数・雇用期間、業務内容ともに適正に決められている。領域の運営やプラズマ医療科学の創成に向けたデータの集積と解析に携わる特任教授を一名雇用し、その雇用費にかかる費用を総括班から支出している。以上のように、本研究領域では、研究費は適正かつ有効に使用された。



シュリーレンシステム



超高速デジタルカメラ



電子スピン共鳴装置



原子間力顕微鏡



高速 ICCD 検出器

・研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細 (計画研究において購入した主要な物品 (設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。) について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価 (円)	金額 (円)	設置(使用)研究機関
24	電子スピン共鳴装置	JES-X310	1	14,994,000	14,994,000	豊橋技術科学大学
	ハイスピードカメラ	Phantom V1610	1	11,991,000	11,991,000	名古屋大学
	超高速デジタルフレミングカメラ	Ultra NEO-TS	1	11,917,500	11,917,500	東北大学
	フーリエ変換赤外分光装置	サーモフィッシャー	1	8,893,500	8,893,500	大阪大学
	3次元培養対応蛍光顕微鏡システム	Zeiss AxioObserverZ1	1	6,930,000	6,930,000	産業技術総合研究所
	HS オールインワン蛍光顕微鏡	BZ-9000	1	6,510,525	6,510,525	名古屋大学
	大気圧プラズマ標準計測チャンバー	ASMC-01	1	6,284,250	6,284,250	名古屋大学
	マイクロプレートリーダー	M200PRD-FL-ABS	1	5,701,185	5,701,185	東京都市大学
	近赤外分光検出システム		1	5,250,000	5,250,000	産業技術総合研究所
25	高速原子間力顕微鏡	NEX-NKT-01S	1	14,999,040	14,999,040	名古屋大学
	ナノ秒ゲート付きICCD検出器	アンドール	1	4,992,750	4,992,750	東京大学
26	タイムラプス顕微鏡	Ti-E/KH	1	8,640,000	8,640,000	九州大学
	大気圧プラズマ計測システム	(FT-IR)	1	8,200,000	8,200,000	名古屋大学
	IX73 蛍光・微分干渉APO対物電動セット	IX73PI	1	7,997,400	7,997,400	名古屋大学
	三次元表面分析システム	InVia Raman	1	7,992,000	7,992,000	産業技術総合研究所
	生体効果評価用反応性ガス供給システム	ACNJS-14	1	7,722,000	7,722,000	名古屋大学
27	誘導結合プラズマ質量分析計	Agilent 7700xICP-MS	1	12,992,400	12,992,400	名古屋大学
	ユニバーサルストリークカメラ	C10910-21	1	12,906,000	12,906,000	名古屋大学
	高速液体クロマトグラフ質量分析計	LCMS-2020	1	7,592,400 (7,000,000)	7,592,400 (7,000,000)	大阪大学

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成24年度】

・旅費 領域全体 9,551 千円

主に、工学・医学の融合ゼミを総計 16 回、名古屋、東京、九州拠点にて開催し、延べ約 480 名の参加者と、第一回「プラズマ医療科学」公開シンポジウムを弘済会館・東京で開催し、領域内約 100 名の交通費と旅費に使用した。

1. 第一回「プラズマ医療科学の創成」研究会（岐阜）（九州⇔岐阜の交通費，宿泊費）10 名
2. 第1～6回プラズマ医療医工集中ゼミ（名古屋大学）（九州⇔名古屋の交通費，宿泊費）約 10 名×6 回 計 2,151,864 円 田中班

・人件費・謝金 領域全体 9,042 千円

主に、研究員の雇用を使用した。

1. 研究員の雇用（6ヶ月） 2,381,326 円 池原班, 2,689,511 円 清水班

・その他 領域全体 9,936 千円

主に、シンポジウム開催の経費、外部委託の分析費用に使用した。

【平成25年度】

・旅費 領域全体 17,522 千円

主に、工学・医学の融合ゼミを総計 56 回、名古屋、東京、九州拠点にて開催し、第二回「プラズマ医療科学」公開シンポジウムを名古屋大学で開催し、第二回「プラズマ医療科学の創成」研究会を仙台にて開催し領域内約 100 名の旅費に使用した。

1. 21st International Symposium on Plasma Chemistry 学会（オーストラリア）に参加（名古屋⇔ケアンズ交通費，大阪⇔ケアンズ交通費，宿泊費，4 名）
 2. 66th Annual Gaseous Electronics Conference (GEC) 学会（プリンストン，米国）に参加（名古屋⇔プリンストン交通費，大阪⇔プリンストン交通費，宿泊費，4 名）
 3. 60th International Symposium on American Vacuum Society (AVS) 学会（ロングビーチ，アメリカ）に参加（名古屋⇔サンフランシスコ交通費，宿泊費，1 名）
 4. Japan-Australia commemorative workshop 学会（オーストラリア）に参加（東京⇔キャンベラ交通費，宿泊費，1 名）
- 計 2,461,084 円 堀班, 2,200,218 円 節原班

・人件費・謝金 領域全体 37,485 千円

主に、研究員の雇用を使用した。

1. 研究員の雇用 8,275,496 円 総括班, 6,838,529 円 堀班, 3,885,100 円 池原班,
3,592,355 円 金子班, 2,976,004 円 清水班, 2,811,993 円 田中班

・その他 領域全体 16,119 千円

主に、シンポジウム開催の経費、外部委託の分析費用、高額計測器のリース支払いに使用した。

- 5,338,561 円 平田班, 4,198,557 円 吉川班

【平成26年度】

・旅費 領域全体 23,969 千円

主に、工学・医学の融合ゼミを総計 12 回、名古屋、東京、九州拠点にて開催し、第三回「プラズマ医療科学」公開シンポジウムを名古屋大学で開催し、第三回「プラズマ医療科学の創成」研究会を帯広・原虫病センターにて開催し領域内約 100 名の旅費に使用した。第五回プラズマ医療学会（奈良）に参加する旅費に使用した。

1. 14th International Conference on Plasma Surface Engineering 学会（ガーミッシュ、ドイツ）に参加（大阪⇄ミュンヘン交通費、宿泊費、2名）
 2. 2014 Material Research Society Fall Meeting, Plasma Life-science Symposium 学会（ボストン、米国）に参加（大阪⇄ボストン交通費、仙台⇄ボストン交通費、名古屋⇄ボストン交通費、宿泊費、6名）
 3. 75 回応用物理学会学術講演会（札幌）に参加（名古屋⇄札幌交通費、宿泊費、10名）
- 計 3,342,272 円 節原班, 3,321,931 円 金子班, 3,279,373 円 堀班

・人件費・謝金 **領域全体 32,042 千円**

主に、研究員の雇用に使用した。

1. 研究員の雇用 8,520,262 円 堀班, 6,088,516 円 総括班,
3,446,177 円 清水班, 2,847,268 円 金子班

・その他 **領域全体 24,187 千円**

主に、シンポジウム開催の経費、外部委託の分析費用に使用した。

- 7,146,389 円 平田班, 2,995,333 円 吉川班, 2,807,068 円 節原班, 2,326,336 円 堀班

【平成 27 年度】

・旅費 **領域全体 27,692 千円**

主に、工学・医学の融合ゼミを名古屋、東京、九州拠点にて開催し、第四回「プラズマ医療科学」公開シンポジウムを名古屋大学で開催し、第四回「プラズマ医療科学の創成」研究会を神戸・理研ライフサイエンス技術基盤研究センターにて開催し領域内約 100 名の旅費に使用した。

1. 2015 Material Research Society Spring Meeting, Plasma Life-science Symposium 学会（サンフランシスコ、米国）に参加（名古屋⇄サンフランシスコ交通費、宿泊費、2名）
 2. 10th Asian-European International Conference on Plasma Surface Engineering 学会（済州島、韓国）に参加（名古屋⇄済州島交通費、宿泊費、5名）
 3. 68th Annual Gaseous Electronics Conference/9th International Conference on Reactive Plasmas/33rd Symposium on Plasma Processing 学会（ハワイ、米国）に参加（名古屋⇄ハワイ交通費、宿泊費、5名）
- 5,137,514 円 池原班, 3,917,329 円 堀班, 2,630,974 円 金子班, 2,366,101 円 田中班,
2,094,190 円 節原班

・人件費・謝金 **領域全体 29,877 千円**

主に、研究員の雇用に使用した。

1. 研究員の雇用 8,146,688 円 総括班, 5,980,150 円 堀班, 3,414,042 円 清水班
3,047,038 円 金子班, 2,171,078 円 田中班

・その他 **領域全体 29,155 千円**

主に、シンポジウム開催の経費、外部委託の分析費用、高額計測器のリース支払いに使用した。

- 7,260,533 円 平田班, 4,185,824 円 堀班, 3,261,688 円 田中班, 2,939,471 円 節原班,

2,734,058 円 池原班, 2,324,612 円 水野班, 2,230,298 円 吉川班

【平成28年度】

・旅費 領域全体 36,706 千円

主に、2017年“International Conference on Plasma Medical Science Inovation (ICPMSI)”公開シンポジウムを名古屋大学で開催し、第五回「プラズマ医療科学の創成」研究会を九州大学にて開催し領域内約100名の旅費に使用した。第六回プラズマ医療学会（スロバキア）に参加する旅費に使用した。

1. 国際プラズマ医療学会（スロバキア，ブラティスラバ）に参加（名古屋⇄ブラティスラバの交通費，宿泊費，51名）
2. 9th International Conference on Processing&Manufacturing of Advanced Materials（Graz，オーストリア）に参加（大阪⇄ウィーン交通費，宿泊費，1名）
3. 43rd IEEE International Conference on Plasma Science, Plasma Medicine Symposium 学会（バンフ，カナダ）に参加（名古屋⇄バンフ交通費，宿泊費，5名）
4. 15th International Conference on Plasma Surface Engineering 学会（ゲーミッシュ，ドイツ）に参加（名古屋⇄ミュンヘン交通費，宿泊費，4名）
5. 69th Annual Gaseous Electronics Conference (GEC) 学会（ボッホム，ドイツ）に参加（名古屋⇄ボッホム交通費，宿泊費，4名）
6. 2016 Gordon Research Conference, Plasma Processing Science 学会（ニューハンプシャー，米国）に参加（名古屋⇄ニューハンプシャー交通費，宿泊費，2名）
7. 4th International Workshop on Plasma for Cancer Treatment 学会（パリ，フランス）に参加（名古屋⇄パリ交通費，宿泊費，4名）

4,886,576 円 堀班, 4,121,185 円 節原班, 3,657,390 円 平田班, 3,452,400 円 池原班
2,722,566 円 吉川班, 2,476,219 円 金子班, 2,396,555 円 水野班, 2,193,336 円 総括班,
2,010,167 円 清水班

・人件費・謝金 領域全体 40,154 千円

主に、国際シンポジウム ICPMSI への海外研究者の招聘，研究員の雇用に使用した。

9,768,658 円 総括班, 9,489,625 円 池原班, 8,220,861 円 堀班, 3,335,526 円 清水班,
3,165,326 円 金子班, 2,360,990 円 田中班

・その他 領域全体 25,049 千円

主に、国際シンポジウム開催の経費，設備の修繕費用，外部委託の分析費用，高額計測器のリース支払い，論文校正・投稿費に使用した。

10,577,313 円 堀班, 3,231,464 円 田中班 2,153,766 円 吉川班

(3) 最終年度（平成28年度）の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

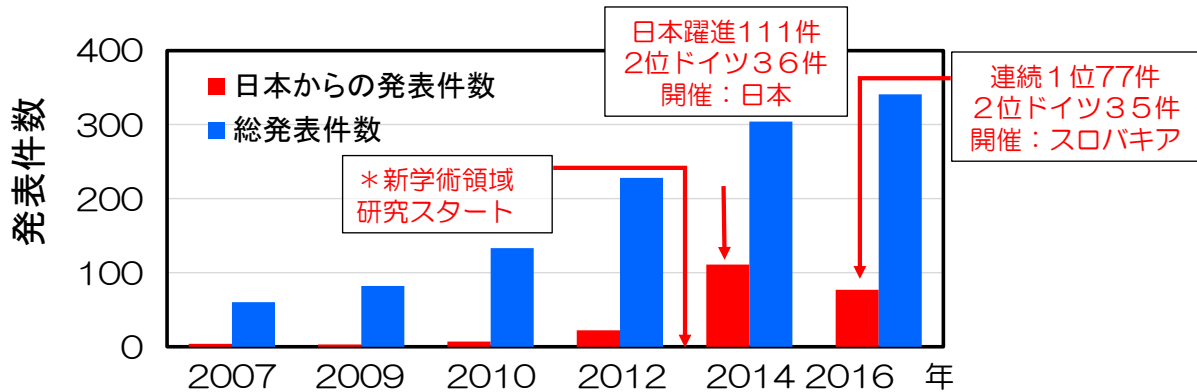
該当はありません。

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1 ページ以内）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

1. 当該学問分野と関連学問分野への波及効果

プラズマ、医科学、分子生物学に従事する総勢 190 名の研究者が連携研究を推進し、革新的な医療に繋がる多数の基礎研究の成果が生まれた。本領域研究では、この5年間で論文 1,165 件が生まれ、卓越した基礎研究の集積により、日本が本分野で世界トップを先導する大発展を成し遂げた。下記の図は、プラズマ医療



国際会議における論文数の推移を示す。本新学術領域のスタート以前の時点では、日本からの発表は 22 件であった。これに対し、本領域研究は、この5年間で日本が他国を格段に引き離して世界トップ（111 件：2 位ドイツ 36 件（2014）、77 件：2 位ドイツ 35 件（2016））に位置するまで躍進し、日本のポテンシャルを引き上げた。さらに、*Scientific Reports* をはじめとするインパクトの高い学術論文に、プラズマと医科学が融合した優れた成果を多数公表することで、我が国が本学問分野に体系的な叡智を示し、本分野の発展に大きく寄与するに至っている。したがって、本学問分野に与えたインパクトは途轍もなく大きい。さらに、その波及効果として、本領域の研究成果を基にして、プラズマ農業に関する国際会議や学術論文においても日本が世界を先導するに至っている。また、病理の基礎学術領域「酸化ストレス」において、酸化ストレス学会が発刊する教科書「酸化ストレスの医学」に「プラズマ医療」を記載することができ、医科学分野に新たな学術領域の道を拓いた。日本が世界を先導しながら「プラズマ医療科学」の骨格を提唱し、組織的にその体系化を果たして、新学術領域を創成するとともに、農水産学や生物学に従事する研究者を取り込んで大規模研究を推進するプラズマ生命科学の基礎研究のプラットフォームを構築することができたインパクトは、計り知れないくらい大きいと評価できる。

2. 実務・社会への波及効果

本領域研究は、僅か5年間で、新たな基礎科学の創成とその永続的な研究のスキームを創設するのみならず、国際標準化や医療ガイドラインへの枠組みや臨床に向けた企業との共創研究を急速に進展させたことは、特筆すべき点である。寄付講座や産学協力講座の設置を通じて、有力特許の下、企業との共同研究がプラズマ医療科学のプラットフォームで展開されるに至っている。医療に資するプラズマ治療装置の開発やその社会実装に向けたストリームを創り出したことは、本領域が社会に大きな波及効果を与えたことを示唆している。NHK や BS Japan などの放映、TED での講演、新聞やインターネットなど多数のメディア報道の実績が生まれ、本領域で得られた知見が社会に大きなインパクトを与えた。また、毎月開催のサイエンスカフェや市民講座などの精力的なアウトリーチ活動により、本領域で生まれた見聞が、一般のカルチャー、生活、教養として広く認識されるに至っている。

本領域は、プラズマ、医、生物、薬学などの異分野融合型新学際領域であり、その人材育成が学問の貢献に繋がる。35 人の研究者がプロモーションを果たしたことは、本分野が既存の学問領域に新たな発展を与える学術領域であることを高く評価された指標であり、教育への大きな波及効果を示している。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1 ページ以内）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者（※）の研究終了後の動向等を記述してください。

※研究代表者・研究分担者・連携研究者・研究協力者として参画した若手研究者を指します。

【若手研究者の構成】領域内に参画する若手研究に特化して育成する施策を推進している。特に、本研究領域には、次世代を担う 40 歳以下の准教授・講師・助教が 10 名、研究員・研究協力員 29 名が参画した。また、本研究領域では、45 名の博士課程の学生が研究やセミナー等に参加した。若手研究員の雇用や若手研究者の教育において、セミナー、全体会議、シンポジウム、国際会議の開催を通して、若手同士の連携を深めるながら研究活動の遂行、国際的な素養の修得、次世代のリーダーとして育成した。

【領域内ゼミの開催】本研究領域では、プラズマ科学と医学・生物学といった異分野の研究者が集った学際研究を進め、公開シンポジウムを含めると、月平均 1 回以上の頻度でセミナーを開催した。これらのセミナーは、名古屋・東京・九州の 3 拠点で並行して開催した。名古屋拠点と東京拠点の合同セミナーでは、全員の出席を原則とし、毎回 50 名以上（若手の参加比率は半分）が参加し計 35 回開催した。更に 2015 年度から名古屋大学にて若手が主体となり、サイエンスカフェを 19 回開催し、講演者も若手研究者を積極的に招待した。九州拠点では、毎月 1 回の頻度で医工連携セミナーを 66 回開催した。

【国際ワークショップ】反応性プラズマ国際会議(International Conference on Reactive Plasma) 2014 (2014 年 2 月 3 日福岡) では、若手が主体となり、"Plasma medical innovation"と銘打ったワークショップを開催し、16 件の論文が発表された。第 7 回プラズマ分光国際ワークショップ (The 7th International Workshop on Plasma Spectroscopy) (2014 年 6 月 26 日～29 日、犬山)では若手が実行委員長を務めた。研究終了後には若手が主体となり、2017 年 5 月 18 日にプラズマ医療の未来を考えるために若手検討会なる組織が立ち上がり、5 月 19 日には若手研究者による公開ワークショップ「プラズマ医療の未来を若手が語る会 in 日本橋」が開催された。若手検討会には図 7-1 に示される新組織の 6 つのグループ全てからバランスよく参加し、次世代のプラズマ医療に関して積極的な議論が行われた。

【受賞】本領域における研究実績を基に、国際学会で若手研究者が発表した成果は、158 件の受賞として高く評価されている。第 84 回日本衛生学会学術総会 (2014 年 5 月 25～27 日岡山) では飯田真智子 (A01 堀班) が若手優秀演題賞を受賞した。第 66 回日本酸化ストレス学会学術集会 (2013 年 6 月 13～14 日名古屋) では、太田貴之(A01 堀班)、栗田弘史(A02 水野班)、中村香江(A03 吉川班)が優秀演題賞を受賞した。第 34 回(2013 年秋)応用物理学会で竹田圭吾(A01 堀班)が講演奨励賞を受賞した。第 11 回アジア太平洋プラズマ科学会議(APCPST)(2012 年 10 月 5 日京都)で Plasma Science Award を田中宏昌(A01 堀班)が受賞した。橋爪博司 (A01 堀班) が第 37 回(2015 年)応用物理学会論文賞を受賞した。

【プロモーション】領域に参画している加藤俊顕(A01 金子班) [助教から講師]、田中宏昌(A01 堀班) [研究員から特任講師]、橋爪博司(A01 堀班) [研究員から特任助教]、内田儀一郎 (A01 節原班) [助教から准教授]、飯田真智子(A01 堀班) [研究員から特任助教]、竹田圭吾(A01 堀班) [助教から准教授]、各々の職責における昇格があり、領域での若手研究者の育成の成果が顕在化した。



医工集中ゼミ (参加者半数は若手)



若手検討会 (上) 及び若手公開ワークショップ (下)

11. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

総括班評価者は、プラズマおよび医科学系を代表する研究者で、分野を熟知し、俯瞰的に学術領域をみながら、助言をいただける方をお願いした。評価委員には、機会のあるごとに領域の運営に関する貴重な助言をいただいた。総括班会議には出席いただき、個々の研究について批判的かつ建設的な意見をいただき、活発な議論につながった。今回、領域についての総括評価をお願いし、いずれの評価からも「総合的に見て非常に順調に研究が進展し、計画以上の成果が得られた」との評価をいただいた。以下に、評価をまとめる。

白谷正治教授（九州大学大学院 システム情報科学研究院 教授，プラズマナノ界面工学センター長）

本領域の成果は以下の点で高く評価される。1) 低温プラズマと医学の異分野融合を進め、国際的に遅れていたプラズマ医療の研究を一気に世界トップレベルに引き上げた。 2) プラズマ照射で気相、液相に供給される活性種濃度の定量測定を複数のプラズマ源で実施し、照射効果の定量比較を行うとともに照射条件と活性酸素素種（ROS, RNS）供給量との関係を明確にした。 3) 細胞レベルから個体レベルまでのプラズマ照射効果について総合的に研究を進め、一定の機序解明に成功した。 4) 低温プラズマ止血については機序を解明しただけで無く、低温プラズマ止血装置認定の世界標準化にも取り組む着実な進展をみた。 5) プラズマ照射の安全性に関して、評価法を確立するとともにDNA損傷が生じない安全照射域も明らかにした。 6) 今後の研究展開が期待される幾つかの成果も得られた。 一方で、蛋白質などへの照射効果や、分子レベル・遺伝子レベルでの機構解明については、生命科学分野の研究者などと協力して研究をさらに進めていくことが求められる。最後に、プラズマ医療の研究が今後も着実に進展し、実際の医療に成果が反映されるまで、粘り強く継続的な取り組みがなされることを強く願う。

一瀬雅夫教授（帝京大学 医学部 特任教授，日本消化器内視鏡学会 理事，日本消化器病学会 理事）

本研究領域では、プラズマ照射に伴う気相、液相、そして、細胞膜から細胞内に至る一連の反応を検討する基本的なモデルが確立され、プラズマによる生体の恒常性維持機構あるいは病態への介入を検討して行く基盤が着実に立ち上がっている。すなわち、プラズマ照射が細胞膜輸送、細胞内シグナル伝達系、オートファジー、アポトーシス誘導、細胞増殖分化など重要な生命現象に与える影響につき精力的かつ詳細な解析がなされているが、これらの結果は、プラズマ科学がこれら生命科学上の重要なテーマの解決ばかりでなく、創傷治癒や再生医療、癌医療など現在の医療が直面する問題の解決にもユニークな貢献をする可能性を強く示唆するものである。 今後、プラズマ活性培養液（PAM）に代わってプラズマ活性点滴液（PAL）を導入するなど実験系の工夫により、更にこれらの研究が加速されるものと予想される。得られた一連の研究成果の中でも、血液へのプラズマ照射効果を超微形態学的、タンパク化学的に解析した検討を基に、低侵襲医療を実現するプラズマ止血器具の実用化が具体的にになったことは特筆すべきである。 この件に留まらず、医療への応用を視野にプラズマ作用の選択性向上・生物学的効果発現調整を目的とした検討や安全性確保を目的に遺伝毒性や酸化ストレスの高感度検出系の確立等が手堅く進められて来た。本研究領域の一連の成果は、プラズマが新たな選択肢として将来的に医療の戦列に加わる可能性ばかりでなく、更に大きな革新をもたらす可能性を秘めた壮大な医療科学の地平が開かれていることを強く感じさせるものである。

瀬戸泰之教授（東京大学大学院 医学系研究科 消化管外科学 教授，日本外科学会 理事）

これまで、臨床サイドから見た『プラズマ』は、大きな期待を寄せる対象であるとともに『得体のしれないもの』という印象があることも否めない存在であった。医療材料作成への応用に関しては、患者への直接の影響が生じる可能性は低く、製品の品質向上を中心に使用範囲が広がることが予想できるが、患者に直接影響が生じる使用法である止血装置としての応用や、新たな癌治療法としての間接投与に関しては、そのメカニズムや生体への安全性が明らかにされなければ普及は困難であると考えられる。

本学術領域研究によって、プラズマの構成成分の詳細な解析が可能となり、その制御に目処がついたことは、『得体のしれないもの』という不安感を払拭するとともに、今後は各用途に応じたプラズマの最適化に大いに貢献するものと期待できる。一方で本領域の研究結果を見ても、プラズマが直接的・間接的に生体に及ぼす影響に関しては十分に解明されたとは言いがたい。しかしながら、本領域研究では生体におけるプラズマの評価系が複数系統確立され、大動物を用いた研究も進められている。これらの検討がもう一步進めば、患者に直接影響を及ぼ

す利用法についても作用機序が明らかになるとともに安全性が担保され、プラズマの医療応用の普及に大いに貢献できるものと考えられる。

本新学術領域研究の研究成果を国内外に広く発信することにより、近い将来、プラズマの医療応用が一般化され、更に発展するものと確信する。

海外評価者からの評価コメント 欧米、韓国におけるプラズマ医療分野のリーダーで、プラズマ医療科学の創成に向けて活動を共に牽引できる方に助言をいただいていた。中間評価以降、さらなるグローバル化を推進し、海外評価者数を増やして、総括班主催のプラズマ医療科学国際会議 ICPMSI(International Conference on Plasma Medical Science Innovation)2017 には出席いただき、活発に議論をいただいた。今回、領域についての総括評価をお願いし、「日本のプラズマ医療科学の研究が世界を先導している」との評価をいただけた。以下にいただいた評価コメントを抜粋する。

Professor, Alexander Fridman (Drexel University, Nyheim Plasma Institute, Philadelphia, USA)

「日本の『プラズマ医療』研究は世界中の科学者と技術者に対して多大な貢献をもたらしたのは疑いない。特に堀教授が提案したプラズマ活性培養液 (PAM) は、がん治療のみならず、あらゆる疾病治療に応用可能であり、安全に使用可能である。」

Professor, Pietro Favia(University of Bari, Italy)

「ここ数年の日本からの『プラズマ医療』プロジェクトに見られる成果として、比較的短い期間に原理を解明するような大変重要な結果を残した。・・・」

Professor, Eun Ha Choi (Bioscience Research Center, Kwangwoon University, Korea)

「古くから日本と韓国におけるプラズマに関する共同研究は行われていたが、この5年間における日本の『プラズマ医療』研究は目覚ましく、プラズマ入力から生理学的出力について理解するための科学を樹立する大変素晴らしい成果を挙げた。」

Professor, K.-D. Weltmann (Leibniz-Institute for Plasma Science and Technology, Germany)

「日本における『プラズマ医療科学』は異分野融合に基づき世界をリードする成功例の1つであり、プロジェクトパートナーの間で個々のモチベーションと自己組織化が高いレベルで得られている。・・・」

Professor, Rob Short (University of Lancaster, UK; University of South Australia, Australia)

「日本の『プラズマ医療』は世界中の同研究分野を先導し、多くの査読付き論文誌に掲載され、その質の良さに目を見張る。プラズマ医療科学国際イノベーションセンターの備えた設備は世界の研究を牽引するレベルは、特筆に値する。・・・」

Professor, Deborah O'Connell (University of York, UK)

「本新学術領域における講演や討論の質がとて高く、多くの革新的なアイデアが見られ、本学術領域の知見は私にとって最も貴重なものであった。」

Alexander Fridman, Professor, Drexel University, USA

"The *Plasma Medical Research* Project in Japan without any doubts made enormous contribution in the world wide Plasma Medicine science & engineering.

· Introduction a concept of Plasma Activated Medium (PAM). Suggested by Professor Hori, PAM is able in a safe way provide effective tissue sterilization, wound healing, and successful treatment of different diseases. ..."

Pietro Favia, Professor, University of Bari, Italy

"On what I can see ..., the *Plasma Medical Research* project from Japan is obtaining ... very important results at the frontier of the discipline that may lead in a few years in establishing newer medical therapies and protocols in Cancer Treatments, in Wound healing, but also in spin of fields such as Food Treatments and Agriculture. ... The project, in particular, has been extremely successful in organizing this highly interdisciplinary and innovative research of so many scientists expert in many different disciplines, from Plasma Science to Biology, ..."

Eun Ha Choi, Professor, Kwangwoon University, Korea

"Japan and Korea have a long history in collaborating in plasma science. ... I think the excellent idea in the *Plasma Medical Research* program in Japan is what they are going to establish a science to understand a complex system from plasma inputs to physiological outputs. ... This work should be hardened and developed more and more by forming the international networks in order to overcome the deep barriers against the various cancers and neurodegenerate diseases for all of us. ..."

K.-D. Weltmann, Professor, Leibniz-Institute, Germany

"The *Plasma Medical Research* project in Japan is one of the leading and successful examples worldwide to bring together different disciplines for interdisciplinary work in that area. The biggest challenge to coordinate the distributed research in different institutes has been well solved by the project management and this partly without supporting project structure. A high level of self-organization and individual motivation by most of the project partners could be obtained, leading to very good and excellent results. ..."

Rob Short, Professor, University of South Australia

"A major outcome of the *Plasma Medical Research* project, that is well recognized internationally, is that Japan is now the leading the Nation for Plasma Medicine Research. The outputs from this project are remarkable with an unprecedented volume of high quality peer reviewed research articles and conference presentations. In addition, the research facilities established through this project, such as the Plasma Medical Science Global Innovation Center, is world leading. "

Deborah O'Connell, Professor, University of York, UK

"The quality of the scientific talks and discussions during the conference was very high. I saw many innovative ideas and it was one of the most valuable conferences for me in the last year."