

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：37110

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05100

研究課題名(和文) プラズマ照射による液状媒体深さ方向への活性酸素輸送のメカニズム解明と制御

研究課題名(英文) Supply control of reactive oxygen species in the liquid depth direction by plasma irradiation

研究代表者

川崎 敏之 (Kawasaki, Toshiyuki)

西日本工業大学・工学部・教授

研究者番号：30352404

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：プラズマを医療に応用する場合、ターゲットが液を含む場合が多い。しかし、プラズマ照射が液状ターゲットに対してどのような化学的影響を与えるのかは不明な点が多い。特に深さ方向に対してどのように化学反応が進むのかについての知見は非常に少ない。そこで、本研究ではプラズマを照射した生体モデルの内部の酸化反応を可視化するなどして調べた。その結果、メカニズムの一部解明と酸化反応の範囲を制御することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、プラズマを生体に直接照射してがん・創傷治療に利用しようとする分野である。生体に照射して副作用なく良い効果だけを獲得するためには、関連するメカニズムをすべて解明する必要がある。特に本研究はプラズマ照射が生体内部に誘起する化学反応メカニズムを解明しようとする研究である。これはプラズマ技術を安全かつ効果的に活用するために必要不可欠な課題の1つである。得られた成果は本技術の更なる発展につながる。

研究成果の概要(英文)：In the cases of plasma-biomedical applications, targets usually include a large amount of liquid. The chemical interaction between plasma and liquids have to be understood for safe and effective use of plasma technology. However, the mechanisms for chemical reactions in the liquid targets induced by plasma irradiation is currently unavailable in detail. Therefore, we have studied the chemical reactions in a tissue model using our original method. The method can visualize two-dimensional distribution of oxidation reactions even in a tissue model. As a result, we clarified the relationship between plasma irradiation conditions and the oxidation reactions in a tissue model. We indicated that the distributions of the oxidation reactions can be controlled by plasma irradiation conditions.

研究分野：プラズマ応用

キーワード：大気圧非熱平衡プラズマ プラズマジェット プラズマ医療 活性酸素 可視化 化学プローブ法

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

プラズマを生体に直接照射してがん治療や創傷治療に応用しようとする研究が活発に行われている。ガン細胞の縮小や創傷の早期治癒などの効果についての研究成果が多く報告されている。では、「なぜそのような効果があるのか?」については不明な点が多く残されている。この技術を安全かつ効果的なものにするためには、どのようなメカニズムなのかを明確にしなければならない。一般的に、プラズマによって生体内に供給される活性種が重要な役割を担っていると考えられている。したがって、プラズマ照射が生体内にどのような活性種を生成するのか、は重要な解決すべき課題の1つとなっている。様々な研究が行われてはいるが、研究開始当初において、「プラズマ照射」、「生体内」、「活性種」をキーワードにした研究は極めて少ない状況であった。さらに、報告者による広範囲な調査において、生体内における活性種分布についての報告は我々のグループの他には見当たらないのが現状であった。プラズマ照射によって生体内のどこにどの活性種が供給されるのかは不明であった。

### 2. 研究の目的

研究開始時点で我々はすでに、活性種の中の活性酸素 (ROS) による酸化反応の二次元分布可視化を得意とした研究を進めていた。プラズマ照射した生体モデル中の酸化反応、すなわちそれを誘起する ROS の分布の可視化にもすでに着手していた。しかしながら、ROS の供給場所は明らかになってはいたが、その制御やメカニズムについては不明なままであった。そこで、本研究では生体モデル中への ROS 供給制御とそのメカニズム解明 (特に輸送経路の検討) を主な目的とした。

### 3. 研究の方法

図1に実験装置全体の概略図を示す。プラズマジェット発生器は外径 8 mm、内径 2.5 mm のガラス管に図のように2枚の電極に巻いたものである。ガラス管に酸素 (1%) とヘリウムの混合ガスを供給し、3 kHz、20 kV<sub>p-p</sub> の交流高電圧を印加してプラズマジェットを発生させた。ターゲットは生体モデル/ゲル状試薬の2層構造となっている。生体モデルは厚さ 1 mm の 2.2 wt% アガロースゲル、ゲル状試薬はヨウ化カリウムとデンプンの水溶液をゲル状にしたものである。この2層構造のターゲットの生体モデル表面にプラズマジェットを照射した。照射距離は 10 mm 一定とした。今回、生体モデル表面への ROS 供給を制御するため、生体モデル表面にシリコンシートを置いた。シリコンシートの中心部には直径  $r$  (3 ~ 20 mm) の穴をあけ、その部分だけに ROS が供給されるようになっている。

図2に実験の流れを示す。まず、生体モデルとゲル状試薬をそれぞれ作製し、シャーレの中に重ねることによって2層ターゲットを準備する。生体モデル表面にシリコンシートをかぶせ、中心の穴の部分にプラズマジェットを6分間照射する。プラズマ照射後、10分間静置したのちにシリコンシート、生体モデルを取り除く。生体モデルを通過した ROS によって呈色された部分を撮影後、吸光度測定によって ROS の相対濃度プロファイルを取得する。実験では、シリコンシートがない場合も比較のために実験を行った。生体モデル通過前後の ROS 相対濃度プロファイルから、考えられる ROS 輸送経路を検討した。

### 4. 研究成果

図3に得られた代表的な実験結果をまとめる。シリコンシートがない場合、 $r$  を変化させた場合の (a) 通過前の ROS 分布、(b) 通過前の ROS 分布、(c) 通過前後の ROS 相対濃度プロファイル、(d) 考えられる ROS 輸送経路をそれぞれ示す。

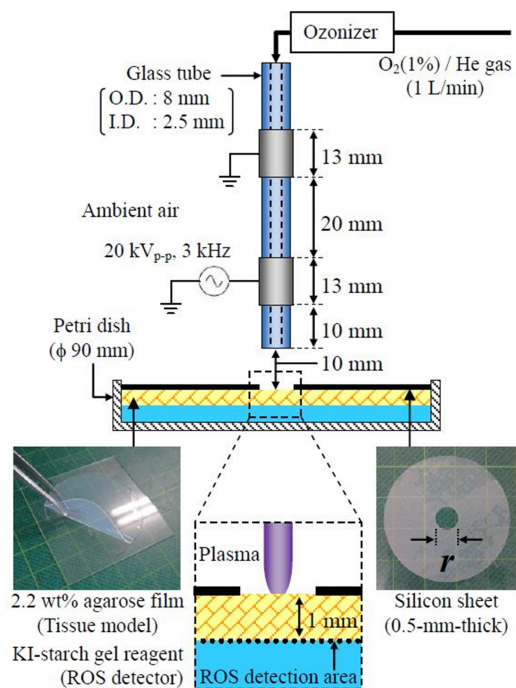


図1 実験装置概略図

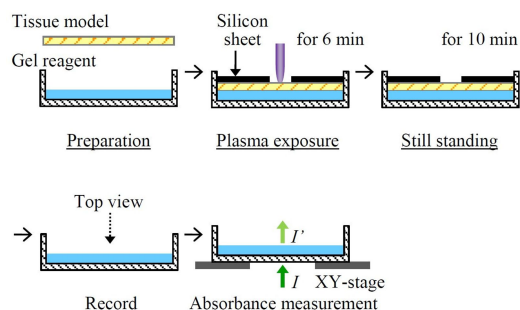


図2 実験の流れ

まず、シリコンシートがない場合、通過前は放射状に ROS 供給されているが、通過後では中心部に点状、それを取り囲むような円環状に ROS が分布する。この結果より、輸送経路は 2 種類あると仮定した (参考文献 1)。シリコンシートを置いた場合、生体モデル通過前の ROS 分布は、シリコンシート中心の  $r$  に一致した半径で放射状に供給されることが分かる。通過後も  $r$  の影響は受けるが、円環状 ROS 分布だけが小さくなる傾向にあり、中心部の点状 ROS 分布は影響を受けないことが分かる。これらの結果より、円環状 ROS 分布は生体モデル表面への長寿命 ROS、点状 ROS 分布は生体モデル表面のプラズマ接触部における短寿命 ROS によるものと考えた。それぞれの場合における ROS 輸送の駆動力についてのメカニズムはまだ不明である。しかしながら、生体モデル表面への ROS の供給を制御することによって、点状、すなわち局所的に ROS を供給することができることが明らかとなった。生体内に局所的に ROS を供給する方法に関する報告例はない。プラズマ照射が正常細胞にダメージを与える報告もあり、局所的に必要な部分だけに ROS を供給することは極めて重要であると考えられる。本研究では ROS 分布を可視化することにより、実験的にそれが可能であることを証明した。

ここで示した実験結果のほかに、プラズマの照射時間、プラズマ照射後の静置する時間が ROS 輸送に与える影響も調べた。これらの時間によって生体モデル内に供給される ROS の量も調整可能であることを明らかにしている (参考文献 2)。

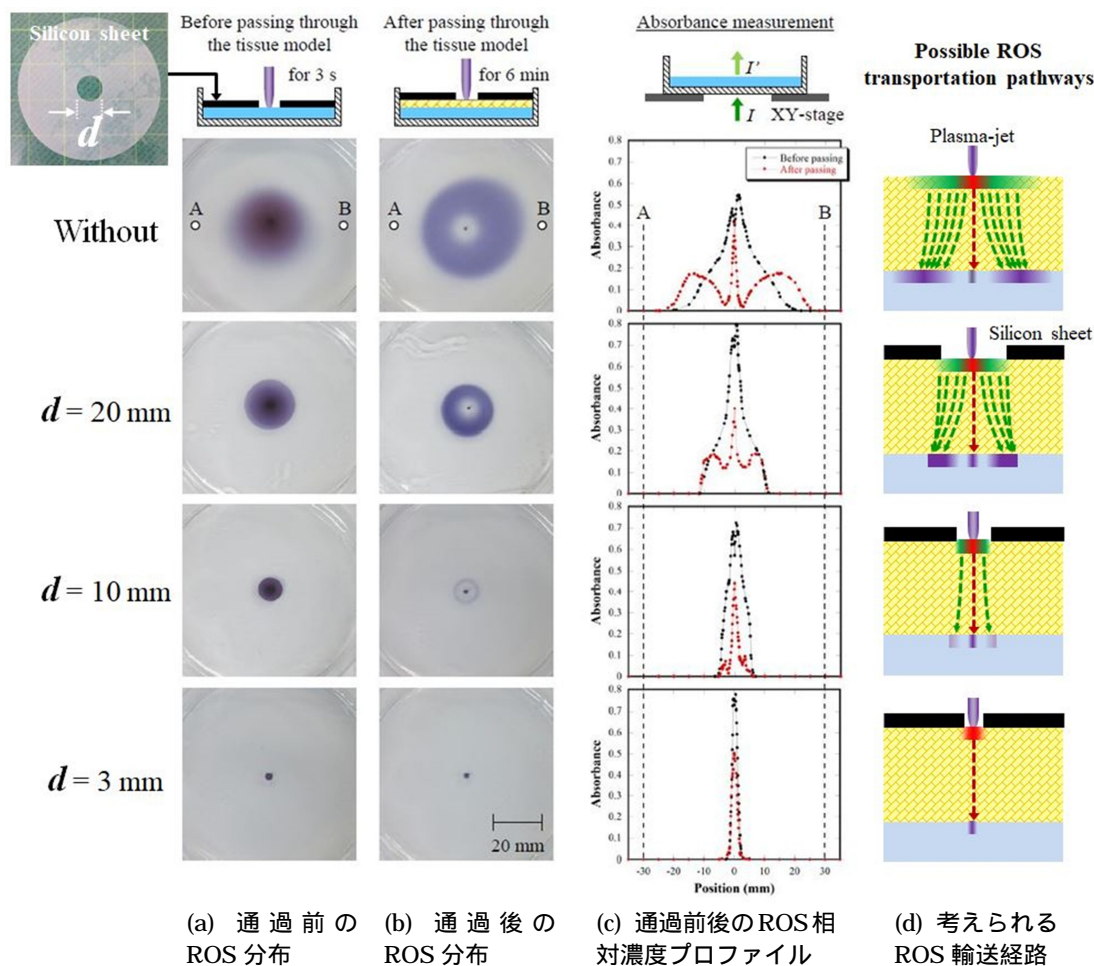


図 3 代表的な実験結果

#### <参考文献>

1. Toshiyuki Kawasaki, Akihiro Sato, Shota Kusumegi, Akihiro Kudo, Tomohiro Sakanoshita, Takuya Tsurumaru, Giichiro Uchida, Kazunori Koga, and Masaharu Shiratani, "Two-dimensional concentration distribution of reactive oxygen species transported through a tissue phantom by atmospheric-pressure plasma-jet irradiation", Applied Physics Express 9, 076202 (2016).
2. Toshiyuki Kawasaki, Gouya Kuroeda, Ryuhei Sei, Masaaki Yamaguchi, Reishi Yoshinaga, Riho Yamashita, Hikaru Tasaki, Kazunori Koga, and Masaharu Shiratani, "Transportation of reactive oxygen species in a tissue phantom after plasma irradiation", Japanese Journal of Applied Physics 57, 01AG01 (2018).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 F. Mitsugi, S. Kusumegi, and T. Kawasaki	4. 巻 47
2. 論文標題 Visualization of ROS Distribution Generated by Atmospheric Plasma Jet	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 IEEE Transactions on Plasma Science	6. 最初と最後の頁 1057, 1062
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/TPS.2018.2858807	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 F. Mitsugi, S. Kusumegi, T. Nakamiya, Y. Sonoda, and T. Kawasaki	4. 巻 47
2. 論文標題 Distribution of Pressure Wave Generated by Atmospheric Plasma Jet Measured With Optical Wave Microphone	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 IEEE Transactions on Plasma Science	6. 最初と最後の頁 1063, 1070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/TPS.2018.2866261	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 内田儀一郎, 竹中弘祐, 川崎敏之, 古閑一憲, 白谷正治, 節原裕一	4. 巻 8
2. 論文標題 大気圧非平衡Heプラズマジェットと溶液との相互作用に関する可視化研究	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 スマートプロセス学会誌	6. 最初と最後の頁 58, 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawasaki Toshiyuki, Kuroeda Gouya, Sei Ryuhei, Yamaguchi Masaaki, Yoshinaga Reishi, Yamashita Riho, Tasaki Hikaru, Koga Kazunori, Shiratani Masaharu	4. 巻 57
2. 論文標題 Transportation of reactive oxygen species in a tissue phantom after plasma irradiation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 01AG01 ~ 01AG01
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.7567/JJAP.57.01AG01">https://doi.org/10.7567/JJAP.57.01AG01</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 川崎敏之	4. 巻 93
2. 論文標題 液体が関与するプラズマ研究へのKI デンプン水溶液の応用	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 プラズマ・核融合学会誌	6. 最初と最後の頁 240 ~ 245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="http://www.jspf.or.jp/Journal/PDF_JSPF/jspf2017_05/jspf2017_05-240.pdf">http://www.jspf.or.jp/Journal/PDF_JSPF/jspf2017_05/jspf2017_05-240.pdf</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawasaki Toshiyuki, Mitsugi Fumiaki, Koga Kazunori, Shiratani Masaharu	4. 巻 125
2. 論文標題 Local supply of reactive oxygen species into a tissue model by atmospheric-pressure plasma-jet exposure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 213303 ~ 213303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1063/1.5091740">https://doi.org/10.1063/1.5091740</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Toshiyuki Kawasaki, Keisuke Nishida, Giichiro Uchida, Fumiaki Mitsugi, Kosuke Takenaka, Kazunori Koga, Yuichi Setsuhara, and Masaharu Shiratani	4. 巻 59
2. 論文標題 Effects of surrounding gas on plasma-induced downward liquid flow	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SHHF02-1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.35848/1347-4065/ab71dc">https://doi.org/10.35848/1347-4065/ab71dc</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanski Mateusz, Kocik Marek, Hrycak Bartosz, Czylkowski Dariusz, Jasinski Mariusz, Kawasaki Toshiyuki, Kanazawa Seiji	4. 巻 222
2. 論文標題 Measurement of OH radicals distribution in a microwave plasma sheet using LIF method	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy	6. 最初と最後の頁 117268 ~ 117268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.saa.2019.117268	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計27件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 15件）

1. 発表者名 T. Kawasaki, M. Kawaguchi, K. Nishida, and Y. Hazama
2. 発表標題 Downward Liquid Flow Induced by Plasma Jet Irradiation
3. 学会等名 The 7th International Workshop and the 6th International Mini Workshop on Solution Plasma and Molecular Technology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. Kawasaki, M. Kawaguchi, K. Nishida, and Y. Hazama
2. 発表標題 Effects of plasma irradiation conditions on flows induced in liquid
3. 学会等名 The eleventh International Symposium on Non-Thermal/Thermal Plasma Pollution Control Technology and Sustainable Energy (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 F. Mitsugi and T. Kawasaki
2. 発表標題 OBSERVATION OF REACTIVE OXYGEN SPECIES EMITTED BY PLASMA JETS USING KI-STARCH METHOD
3. 学会等名 16th International Symposium on High Pressure Low Temperature Plasma Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川崎敏之, 川口諒, 西田佳祐, 間結夏, 内田儀一郎, 竹中弘祐, 古閑一憲, 節原裕一, 白谷正治
2. 発表標題 プラズマジェット照射が誘起する液体流に雰囲気ガスが与える影響
3. 学会等名 第42回静電気学会全国大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川崎敏之
2. 発表標題 プラズマ照射により液深さ方向に輸送される活性酸素の実験的同定
3. 学会等名 第34回九州・山口プラズマ研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. Kawasaki
2. 発表標題 Supply of Reactive Oxygen Species in a Tissue Model by Atmospheric-pressure Plasma-jet Irradiation
3. 学会等名 第28回日本MRS年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 J.-S. Oh, Y. Nakai, T. Kawasaki, T. Shirafuji, M. Hori, M. Hiramatsu, and M. Ito
2. 発表標題 Measurement of water cluster ions in plasma plume of an atmospheric pressure He plasma jet
3. 学会等名 The 40th International Symposium on Dry Process (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 N. Iio, G. Vladislav, T. Kawasaki, M. Hori, and M. Ito
2. 発表標題 Distribution of reactive oxygen species in water irradiated with oxygen radicals
3. 学会等名 11th International Symposium on Advanced Plasma Science and its Applications for Nitrides and Nanomaterials 12th International Conference on Plasma-Nano Technology & Science (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川崎敏之
2. 発表標題 プラズマ照射により液中に輸送される活性酸素の二次元分布可視化
3. 学会等名 第3回グリーンイノベーションセミナー & 第7回プラズマバイオ異分野融合セミナー (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. Kawasaki, T. Adachi, S. Anan, S. Takei, R. Betsumiya, S. Yamanouchi, and T. Ito
2. 発表標題 Estimation of transportation rate of reactive oxygen species in tissue model by plasma irradiation using a KI-starch gel reagent
3. 学会等名 10th Asia-Pacific International Symposium on the Basics and Applications of Plasma Technology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 S. Kusumegi, Y. Tokunaga, T. Kawasaki, F. Mitsugi
2. 発表標題 Visualization of ROS Distribution Generated by Atmospheric Pressure Plasma Jet
3. 学会等名 10th Asia-Pacific International Symposium on the Basics and Applications of Plasma Technology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 S. Kusumegi, Y. Tokunaga, T. Kawasaki, T. Nakamiya, Y. Sonoda, F. Mitsugi
2. 発表標題 Measurements of Pressure Wave Generated by Atmospheric Plasma Jets Using Fibered Optical Wave MicrophoneV=
3. 学会等名 10th Asia-Pacific International Symposium on the Basics and Applications of Plasma Technology (国際学会)
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 川崎敏之, 足立拓也, 阿南翔太, 武井彰汰, 別宮竜之介, 山ノ内翔太, 伊東巧, 古閑一憲, 白谷正治
2. 発表標題 プラズマ照射によって液体中に誘起される流れの定量解析
3. 学会等名 Plasma Conference 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川崎敏之, 川口諒, 西田佳祐, 間結夏, 古閑一憲, 白谷正治, 池畑義人
2. 発表標題 プラズマジェット照射による2種類の液中誘起流の発生メカニズム解明に向けて
3. 学会等名 第33回 九州・山口プラズマ研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 久壽米木捷太, 徳永悠, 川崎敏之, 光木文秋
2. 発表標題 プラズマジェット照射時のターゲットにおけるROS分布の可視化
3. 学会等名 平成30年度(第71回)電気・情報関係学会九州支部連合大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊東巧, 武井彰汰, 別宮竜乃介, 古閑一憲, 白谷正治, 川崎敏之
2. 発表標題 プラズマ照射によって液状媒体深さ方向に供給されるROSの同定への試み
3. 学会等名 平成30年度(第71回)電気・情報関係学会九州支部連合大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武井彰汰, 古閑一憲, 白谷正治, 川崎敏之
2. 発表標題 プラズマ照射による模擬生体内ROS透過率の推定
3. 学会等名 平成30年度(第71回)電気・情報関係学会九州支部連合大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 足立拓也, 阿南翔太, 山ノ内翔太, 内田儀一郎, 竹中弘祐, 古閑一憲, 節原裕一, 白谷正治, 川崎敏之
2. 発表標題 プラズマジェット照射によって液状ターゲットに供給されるROSの二次元分布に周囲ガスが与える影響
3. 学会等名 平成30年度(第71回)電気・情報関係学会九州支部連合大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川崎敏之, 足立拓也, 阿南翔太, 武井彰汰, 別宮竜之介, 山ノ内翔太, 伊東巧
2. 発表標題 プラズマ照射条件が模擬生体内のROS透過率に与える影響
3. 学会等名 第41回静電気学会全国大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 *T. Kawasaki, K. Koga, and M. Shiratani
2. 発表標題 Storage and Transportation of Reactive Oxygen Species in Tissue Phantom Irradiated with Non-thermal Plasma Jet
3. 学会等名 IUMRS-ICAM 2017(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fumiaki Mitsugi, Shota Kusumegi, Shin-Ichi Aouki, Toshiyuki Nakamiya, Yoshito Sonoda and Toshiyuki Kawasaki
2. 発表標題 Optical wave microphone measurements on pressure waves emitted from plasma jets
3. 学会等名 International Conference on Phenomena in Ionized Gases (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 T. Kawasaki, G. Kuroeda, R. Sei, M. Yamaguchi, R. Yoshinaga, R. Yamashita, H. Tasaki
2. 発表標題 Transportation of reactive oxygen species through a tissue phantom by atmospheric-pressure plasma jet
3. 学会等名 International Symposium on Electrohydrodynamics 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川崎敏之, 古閑一憲, 白谷正治, 内田儀一郎, 竹中弘祐, 節原裕一
2. 発表標題 プラズマジェット照射による酸化反応の KI - デンプン試薬による二次元分布可視化
3. 学会等名 大阪大学接合科学研究所第14回産学連携シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toshiyuki Kawasaki
2. 発表標題 2-D Distribution of ROS Supplied into a Tissue Model by Atmospheric-pressure Plasma Irradiation
3. 学会等名 4th ISNPEADM 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Kawasaki, G. Uchida, K. Koga, and M. Shiratani
2. 発表標題 Visualization and control of 2-D ROS distribution in liquid matter irradiated with an atmospheric-pressure plasma-jet
3. 学会等名 12th Asian-European International Conference on Plasma Surface Engineering (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Kawasaki, K. Nishida, M. Kawaguchi, Y. Hazama, G. Uchida, F. Mitsugi, N. Takeuchi, K. Takenaka, K. Koga, Y. Setsuhara, M. Shiratani
2. 発表標題 Effects of surrounding gas on plasma-induced liquid flow
3. 学会等名 XXXIV International Conference on Phenomena in Ionized Gases (XXXIV ICPIG) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Kawasaki, K. Nishida, M. Kawaguchi, Y. Hazama, and F. Mitsugi
2. 発表標題 Two Kinds of Liquid Flows Induced by Plasma-jet Irradiation
3. 学会等名 XI International Symposium on Electrohydrodynamics (ISEHD 2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 高木浩一, 金澤誠司, 猪原哲, 上野崇寿, 川崎敏之, 高橋克幸	4. 発行年 2018年
2. 出版社 理工図書株式会社	5. 総ページ数 280
3. 書名 高電圧パルスパワー工学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----