

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 15 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02122

研究課題名(和文)放電プラズマによる癌の免疫治療の創成

研究課題名(英文)Study on immune effects on cancer tumor induced by discharge plasma

研究代表者

小野 亮 (Ono, Ryo)

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授

研究者番号：90323443

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ストリーマ放電プラズマを用いた癌の免疫治療について、マウスを使った動物実験を行った。その結果、(i) 正常組織にプラズマ照射したときの抗腫瘍遠達効果、(ii) 腫瘍の不完全切除後のプラズマ照射による局所再発抑制効果、(iii) 免疫チェックポイント阻害剤にプラズマ照射を併用した時の奏効率向上の3つについて、効果が得られる可能性を示唆する結果を得た。iとiiについては、免疫不全マウスを用いた実験で獲得免疫の寄与を示唆した。この他、プラズマで生成された活性種が癌治療に効いているかを調べる研究に関連して、ストリーマ放電の基礎研究および、活性種選択的照射方法の開発も行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、申請者が世界で初めて動物実験で見つけた放電プラズマによる癌の免疫治療について、(i) 正常組織にプラズマ照射したときの抗腫瘍遠達効果、(ii) 腫瘍の不完全切除後のプラズマ照射による局所再発抑制効果、(iii) 免疫チェックポイント阻害剤にプラズマ照射を併用した時の奏効率向上の3通りの手法にプラズマを使える可能性を示した。本研究は、安価で副作用が少ないと考えられているプラズマを用いた、癌の新しい治療法の開発につながる可能性があり、医療費の高騰が問題となる中で社会的意義は大きい。また、プラズマ医療の分野において、上記3通りの手法はいずれも世界初となる研究成果であり、学術的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：In this study, we performed animal experiments using mice on immunotherapy of cancer using streamer discharge plasma. The results suggested the possibility of efficacy in the following three cases: (i) anti-tumor distal effects of plasma irradiation on normal tissues, (ii) suppression of local recurrence by plasma irradiation after incomplete resection of tumors, and (iii) improvement of efficacy when plasma irradiation is combined with an immune checkpoint inhibitor. For (i) and (ii), experiments using immunodeficient mice suggested the contribution of acquired immunity. In addition, fundamental research on streamer discharge and development of the method for selective irradiation of reactive species were also conducted in relation to the study of which reactive species generated by plasma are effective in the cancer therapy.

研究分野：プラズマ応用工学

キーワード：プラズマ医療 がん治療 免疫治療 ストリーマ放電 再発抑制 免疫チェックポイント阻害剤 正常組織照射 獲得免疫

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

放電プラズマに「がん治療」の効果があることが2007年に発見されてから、プラズマがん治療の研究が国内外で精力的に進められてきた。2010年には動物実験も開始され、プラズマ照射による腫瘍の縮小や、マウスの生存期間延長などの効果が報告されている。また、がん細胞と健康細胞にプラズマを照射すると、がん細胞がより多く死滅する「選択性」があることも報告されており、副作用の少ない治療法としても期待されている。プラズマを外科手術、放射線治療、化学療法に続く第4の治療法とすべく、研究が進められている。

国内でも、2012～2016年に「プラズマ医療科学の創成」が科研費の新学術領域で採択され、プラズマ医療は新しい研究分野として大きく期待されている。申請者もこの新学術領域に参画し、マウスを使った動物実験でプラズマによるがん治療の研究を行った。その中で、申請者はプラズマをがんの免疫治療に使える可能性を世界で初めて動物実験で示し、画期的な成果として注目を集めた。具体的には、プラズマをがん腫瘍に照射するとマウスのがんに対する免疫が活性化し、照射部位から離れた腫瘍にも抗腫瘍効果が表れた(遠達効果)[1]。また、プラズマ照射でマウスの免疫を高めてから腫瘍を一度切除し、2週間後に別の腫瘍を別の箇所にも再度注射して生成する実験では、マウスの長期にわたる免疫で、この2つめの腫瘍にも抗腫瘍効果が表れた(免疫記憶)[2]。同時に、最初に切除した腫瘍の局所再発も免疫で抑制された(再発抑制)。この治療法をヒトに適用すれば、手術で腫瘍を切除する前にプラズマを照射して患者の免疫を高め、腫瘍切除後の再発を免疫で防ぎ、さらに全身に転移したがんも免疫で治療できる、革新的な治療法につながる可能性がある。

プラズマは、がん治療以外にも創傷治療、慢性皮膚病、止血など様々な治療への応用が行われている。特に創傷治療や慢性皮膚病については、ドイツでヒトに対する臨床試験がすでに開始されており、良好な治療成果とともに、大きな副作用はないと報告されている。このように、本手法は副作用が小さく、また安価な放電プラズマを用いて、がんの再発や転移を抑制できる可能性がある。現在、日本人の2人に1人ががんにかかり、3人に1人ががんで亡くなっている。高額な医療費が社会問題となる中で、医療の質を落とさずにいかに医療費を下げるかは喫緊の課題である。プラズマは安価に、しかも免疫治療という質の高い医療を提供できる大きなポテンシャルを有している。

2. 研究の目的

本研究では、プラズマによるがんの免疫治療の、具体的な効果の検証および原理解明を目的とする。最終的なゴールはヒトへの臨床応用であるが、本研究ではマウスを用いた動物実験を行う。プラズマには大気圧パルスストリーマ放電を用いる。以下の4つの項目に取り組む。

(1) 担がんマウスへのプラズマ照射実験

下記の3つの抗腫瘍効果を調べる動物実験モデルを確立し、それぞれについてプラズマ照射の効果を調べる。

- (a) 担がんマウスの正常組織にプラズマを照射したときの抗腫瘍遠達効果。
- (b) 腫瘍切除後のプラズマ照射による局所再発抑制効果。
- (c) 免疫チェックポイント阻害剤の抗PD-1抗体とプラズマ照射の相乗効果。

(2) 免疫活性化の原理解明

免疫不全マウスを用いた実験や、腫瘍内免疫細胞群をフローサイトメトリーで測定することで、どのような免疫経路が抗腫瘍効果に寄与しているかを調べる。

(3) プラズマの基礎研究

プラズマ医療では、プラズマで生成される活性種が治療効果を与えられている。一方、プラズマで生じる電界に効果があるとする報告もある。プラズマ医療に用いられる大気圧プラズマのレーザー計測やシミュレーションを通して、プラズマの基礎研究を行う。

(4) 選択的活性種照射法の開発

活性種の治療効果を調べるツールの開発として、特定の種類の活性種を選択的に照射する手法の開発を行う。我々が開発してきた、真空紫外光(VUV: vacuum ultraviolet)で分子を光解離して活性種を生成するVUV法の開発の継続である。

3. 研究の方法

(1) 担がんマウスへのプラズマ照射実験

正常組織照射実験では、Balb/cマウスの右脚にマウス大腸がん colon-26細胞を皮下注射して腫瘍を生成する。プラズマを腫瘍から2～3cm離れたマウスの背中に1日10分間、計5日間照射し、右脚の腫瘍の成長を計測する。背中へのプラズマ照射により腫瘍の成長が抑制されれば、正

常組織照射による抗腫瘍遠達効果が現れたことを確認できる。プラズマ照射位置が特定の位置でなければ効果がないかどうかを調べるため、背中ではなくマウスのお腹にプラズマ照射する実験も行う。

局所再発抑制実験では、C57BL/6J マウスの右脚にマウスメラノーマ B16F10 細胞を皮下注射して腫瘍を生成する。腫瘍がある程度大きくなったら、目に見える腫瘍をすべて切除する。このとき、一般には腫瘍の周辺部も切除して、この部分に残ったミクロながん細胞の残渣もすべて切除するが、本実験ではあえて周辺部は切除せず、局所再発を人為的に起こす。切除した傷口を縫合する前にプラズマを 10 分間照射して、局所再発を抑制できるかどうかを確認する。

抗 PD-1 抗体との併用実験では、Balb/c マウスの右脚に colon-26 細胞を皮下注射して腫瘍を生成する。抗 PD-1 抗体を、効果があるかないかのぎりぎりの分量だけ投与する。同時に、プラズマを腫瘍に照射して、抗 PD-1 抗体の効き目を上げることができかどうかを確認する。

(2) 免疫活性化の原理解明

正常組織照射実験で獲得免疫の寄与の有無を調べるため、獲得免疫に必要な T 細胞と B 細胞を欠損した SCID マウスおよび、T 細胞のみを欠損した nu/nu マウスを用いた実験を行う。これらのマウスはいずれも、Balb/c マウスから派生した免疫不全マウスであり、Balb/c マウスとの比較実験に一般に用いられる。この他、野生型マウスの実験終了後に腫瘍をサンプリングし、腫瘍内の T 細胞や好中球など免疫細胞群の測定も行う。

局所再発抑制実験では、C57BL/6J マウスから T 細胞と B 細胞を欠損させた Rag1 欠損マウスを用いて同様の実験を行う。

(3) プラズマの基礎研究

本研究で用いている大気圧ストリーマ放電および、プラズマ医療でよく用いられる大気圧ヘリウムプラズマジェットについて、OH や O ラジカルなどの密度をレーザー計測する。計測にはレーザー誘起蛍光法 (LIF: laser-induced fluorescence) および二光子吸収 LIF (TALIF: two-photon absorption LIF) を用いる。電子密度、電子エネルギー分布、電界強度の測定も行う。測定には二波長レーザー干渉法、トムソン散乱計測、E-FISH 法を用いる。ストリーマ放電のシミュレーションも行い、プラズマの生成機構を明らかにする。

(4) 選択的活性種照射法の開発

我々はプラズマ医療で重要とされる OH, O, H₂O₂ などの活性種を選択的に生成し、精度よく所望の密度および所望の流量で空気中に置いたサンプルに照射する手法をこれまでに開発した[3]。アルゴン希釈した O₂ あるいは H₂O ガスを石英管に流し、波長 172 nm の VUV 光を照射してこれらの分子を光解離させ、O や OH を生成する手法である。本研究ではこの VUV 法について、開発したシミュレーションの実験結果との比較検証や、活性種密度を上げるための新しい手法の開発などを行う。

4. 研究成果

(1) 担がんマウスへのプラズマ照射実験

正常組織照射実験(背中照射)の結果を図 1 に示す。6 回の実験結果をまとめたもので、実験最終日の腫瘍体積を参照群の最終日腫瘍体積平均値で規格化した値を横軸にプロットした、累積度数分布である。正常組織照射および腫瘍照射と参照群を比較している。正常組織照射で、最終日の腫瘍体積が小さくなっていることが分かる。この結果をさらに分析すると、プラズマ照射を開始した日の腫瘍体積が 70 mm³ 以下のマウスについては、正常組織照射と参照群の間に $p < 0.01$ の有意差が観測された一方、70 mm³ 以上のマウスについては有意差が観測されなかった。このように一定の条件を満たせば、正常組織照射で抗腫瘍遠達効果が得られることを示すことに成功した。一方、お腹にプラズマを照射した実験でも、まだ N 数は少ないものの同様の遠達効果が得られ、照射部位特異的な現象でない可能性も示した。

局所再発抑制実験の結果を図 2 に示す。腫瘍体積の時間変化を測定した結果である。参照群と照射群、ともに 8 日目に腫瘍を切除しており、8 日目に腫瘍体積が 0 に減少している。その後、15~20 日目にかけて、参照群では 6 匹中 5 匹が局所再発したのに対して、照射群では 5 匹中 2 匹しか再発しなかった。腫瘍切除後の縫合前のプラズマ照射で、局所再発率がおよそ半分に減少したことが分かる。同様の実験をさらに 2 回行ったが、いずれも同様の結果が得られた。これら 3 回の実験結果をすべてまとめて、マウスの生存率曲線を比較したところ、 $p < 0.05$ の有意差が

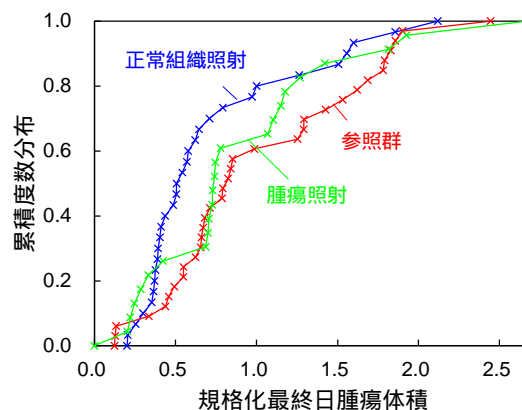


図 1 Colon-26 担がんマウスの規格化最終日腫瘍体積の累積度数分布。正常組織照射と腫瘍照射[3]。

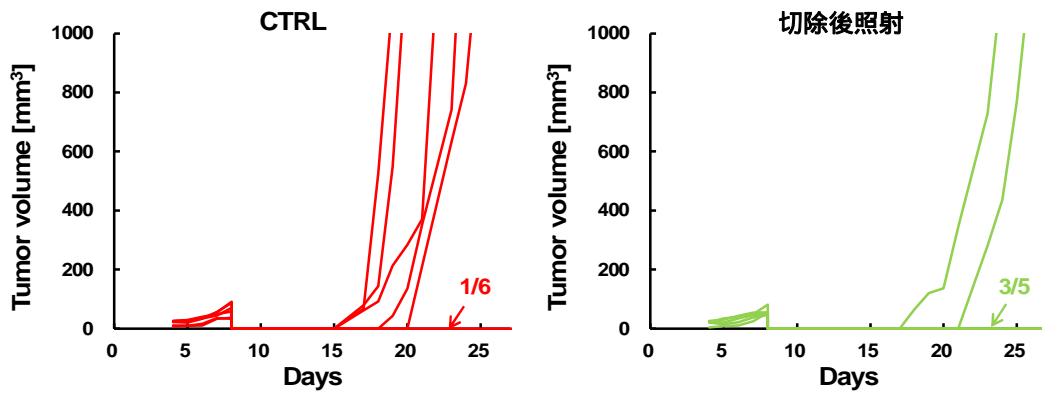


図 2 B16F10 腫瘍切除後の局所再発による腫瘍成長の測定結果。参照群と腫瘍切除後プラズマ照射群。

得られた。このように腫瘍切除後のプラズマ照射により、局所再発抑制効果が得られることを示すことに成功した。

抗 PD-1 抗体の併用実験は、初回の予備実験でプラズマの併用効果があることを示唆する結果を得た。参照群と比べて抗体投与群は腫瘍の成長速度にほとんど差がなく、わずかに成長が遅くなる程度の用量を投与した。このとき、抗体投与に加えて腫瘍のプラズマ照射を行った群では、6 匹中 3 匹が、腫瘍体積が 200 ~ 500mm³ まで大きくなったところから反転して腫瘍体積がゼロになる結果を得た。抗体投与群ではそのような個体は 6 匹中 0 匹だった。その後、何度か同様の実験を行ったが、初回の実験結果を補強するような結果はまだ得られていない。一方、これらの実験結果を分析し、どのような実験を行えばプラズマ照射併用の相乗効果が得られそうか、条件がある程度見えてきた。今後はこれらの知見をもとに、再現性のある動物実験モデルを作るのが課題である。

以上 3 つの結果は、いずれもプラズマのがん治療に関する世界初となる知見を与えるものであり、プラズマ医療の分野に与えるインパクトおよび、新しいがん治療開発の側面から、その意義は十分に大きいといえる。

(2) 免疫活性化の原理解明

正常組織照射実験で SCID マウスおよび nu/nu マウスを用いた実験を 2 回ずつ、計 4 回行った。その結果、T 細胞と B 細胞を欠損する SCID マウスでは正常組織照射群と参照群の間に差はまったく見られなかった。T 細胞のみ欠損した nu/nu の実験でも有意差は見られなかったが、わずかではあるものの、プラズマ照射群のほうが腫瘍の成長が遅いと言い切れない程度の差が結果として得られた。これらの結果より、正常組織照射による遠達効果は T 細胞由来の獲得免疫が寄与している可能性が高いことが示されたが、B 細胞由来の獲得免疫の関与の有無については確定的なことは言えなかった。

腫瘍内免疫細胞については、好中球、単球、ナチュラルキラー細胞、マクロファージ、樹状細胞、CD8+ T 細胞、CD4+ T 細胞、B 細胞の 8 種類についてフローサイトメトリーで測定した。また、実験によっては CD8+ T 細胞および CD4+ T 細胞のいくつかの活性についての測定も行った。プラズマ照射からの日数を様々に変えて計 10 回の測定を行ったが、有意差は観測されなかった。測定のタイミングが適切ではなかった可能性もあり、今後の課題である。

局所再発抑制実験では、Rag1 欠損マウスと野生型マウスのプラズマ照射群と参照群の、計 4 群を用いた実験を 1 回行った。その結果、野生型マウスではプラズマ照射の効果が見られたものの、Rag1 欠損マウスではプラズマ照射の効果が見られなかった。この実験では野生型マウスでもプラズマの効果は他の実験よりやや弱く、同様の実験を今後何回か行い再現性を調べる必要があるが、獲得免疫が局所再発抑制効果に寄与している可能性を示唆する結果が得られた。

このように、正常組織照射遠達効果および局所再発抑制について、いずれも獲得免疫の寄与が示唆された。もう一つの抗 PD-1 抗体の相乗効果も、獲得免疫によるものであることは十分に予想される。プラズマがマウスの抗腫瘍免疫に作用し、がんの免疫治療に使える可能性を示唆する重要な結果である。

(3) プラズマの基礎研究

本研究で用いているストリーマ放電に関する計測およびシミュレーションを行った。ストリーマ放電の枝分かれを無くしたシングルフィラメントストリーマ放電を独自に開発し、二次元シミュレーションとの比較を精度よく行うことに成功した。ストリーマの形状と進展計測、および生成されたオゾン濃度のレーザー計測結果をシミュレーションがよく再現しており、シミュレーションの妥当性を評価した。

二波長レーザー干渉計測で行い、世界初となる二次ストリーマにおける電子密度計測を行っ

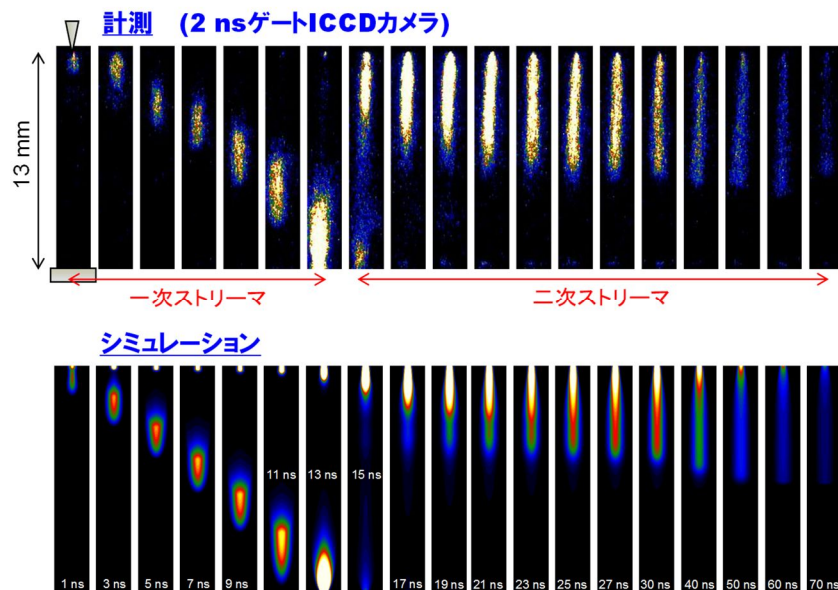


図3 シングルフィラメントストリーマの進展の様子を、2 ns ゲート ICCD カメラで測定した結果と、シミュレーション結果の比較[4]。

た。従来、二次ストリーマでは電子密度が単調減少すると考えられていたが、本実験により二次ストリーマでも電離が発生して電子が生成され、電子密度はやや増加することが初めて示された。トムソン散乱計測を用いた、世界初となるストリーマ放電の電子エネルギー分布計測も行った。窒素を含む放電では、窒素の振動励起に多くの電子エネルギーが消費される結果、エネルギー分布がマクスウェル分布から大きく乖離することが計算上は示唆されていたが、これを実測で示すことに世界で初めて成功した。

本実験では背景ガスに加湿酸素を用いているため、空気に対して酸素濃度を増やした時のストリーマ放電の性質の変化も重要である。酸素濃度を 20% から 99% まで増やした時のストリーマ放電の計測も行い、その特性の変化を調べた。

この他、プラズマ医療によく使われる大気圧ヘリウムプラズマジェットでの OH および O ラジカル密度のレーザー計測も行った。測定結果から OH および O の生成および消滅過程を考察し、さらに放電条件がこれら活性種密度に与える影響を調べた。

ストリーマ放電の基礎研究に関して、測定できるパラメータの種類の高さや、測定結果で検証したシミュレーションの開発など、我々は世界のトップを走っている。がん治療の機序を解明する上でこれらの基礎研究は必須であり、今後の機序解明において重要な知見となる。

(4) 選択的活性種照射法の開発

我々独自の技術である VUV 法について、活性種密度を求めるシミュレーションの妥当性を計測結果と比較して検討した。VUV 法で生成される OH、O₃、O₂(a)、H₂O₂、H₂ の 5 種類について密度を計測し、シミュレーションと比較した結果、シミュレーションの誤差は概ね 10–50% の範囲に収まっていることが確認された。

O ラジカルを供給する場合、Ar/O₂ 混合ガスを VUV 光で照射して O₂ 分子を O 原子に解離するが、この手法では O が O₂ と反応して O₃ になってしまうため、得られる O 原子密度は最大でも 0.04 ppm 程度と低かった。この O 密度を増やすために新たに Ar/CO₂ ガスを VUV 光で解離する手法を開発し、2 桁大きい 4 ppm の O 密度を得ることに成功した。

ここで開発した VUV 法を用いて、がん細胞やマウスの腫瘍に対する活性種の効果を調べることを検討していたが、本研究期間内では行うことができなかった。今後の課題である。

< 引用文献 >

- [1] K. Mizuno, K. Yonetamari, Y. Shirakawa, T. Akiyama, and R. Ono, “Anti-tumor immune response induced by nanosecond pulsed streamer discharge in mice”, *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **50**, 12LT01 (2017)
- [2] K. Mizuno, Y. Shirakawa, T. Sakamoto, H. Ishizaki, Y. Nishijima, and R. Ono, “Plasma-induced suppression of recurrent and re-inoculated melanoma tumors in mice”, *IEEE Trans. Radiat. Plasma Med. Sci.*, **2**, 353 (2018)
- [3] R. Jinno, A. Komuro, H. Yanai, and R. Ono, “Antitumor abscopal effects in mice induced by normal tissue irradiation using pulsed streamer discharge plasma”, *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **55**, 17LT01 (2022)
- [4] R. Ono and A. Komuro, “Generation of single-filament pulsed positive streamer discharge in atmospheric-pressure air and its comparison with two-dimensional simulation”, *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **53**, 035202 (2020)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ono Ryo, Zhang Xiang, Komuro Atsushi	4. 巻 53
2. 論文標題 Effect of oxygen concentration on the postdischarge decay of hydroxyl density in humid nitrogen-oxygen pulsed streamer discharge	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Physics D: Applied Physics	6. 最初と最後の頁 425201 ~ 425201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1361-6463/ab98c3	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 Ono Ryo, Murakami Shinichiro	4. 巻 17
2. 論文標題 Quantitative measurement of the effect of OH radicals on the surface treatment of polypropylene	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Plasma Processes and Polymers	6. 最初と最後の頁 2000024 ~ 2000024
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ppap.202000024	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 Inada Yuki, Komuro Atsushi, Ono Ryo, Kumada Akiko, Hidaka Kunihiko, Maeyama Mitsuaki	4. 巻 52
2. 論文標題 Two-dimensional electron density measurement of pulsed positive secondary streamer discharge in atmospheric-pressure air	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Physics D: Applied Physics	6. 最初と最後の頁 185204 ~ 185204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1361-6463/ab0725	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 Ono Ryo, Komuro Atsushi	4. 巻 53
2. 論文標題 Generation of the single-filament pulsed positive streamer discharge in atmospheric-pressure air and its comparison with two-dimensional simulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Physics D: Applied Physics	6. 最初と最後の頁 035202 ~ 035202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1361-6463/ab4e65	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 Ono Ryo, Iwase Atsuro, Murakami Shinichiro, Zen Shungo	4. 巻 387
2. 論文標題 Comparison of measured and simulated chemical species densities in vacuum ultraviolet photolysis method of Ar/H ₂ O/O ₂ mixture developed for selectively supplying reactive species	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry	6. 最初と最後の頁 112148 ~ 112148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphotochem.2019.112148	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 Tomita Kentaro, Inada Yuki, Komuro Atsushi, Zhang Xiang, Uchino Kiichiro, Ono Ryo	4. 巻 53
2. 論文標題 Measurement of electron velocity distribution function in a pulsed positive streamer discharge in atmospheric-pressure air	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Physics D: Applied Physics	6. 最初と最後の頁 08LT01 ~ 08LT01
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1361-6463/ab58b4	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 Ono Ryo, Tokuhiko Makoto	4. 巻 29
2. 論文標題 Spatiotemporal measurement of OH density from upstream to downstream in humid helium atmospheric-pressure plasma jet	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Plasma Sources Science and Technology	6. 最初と最後の頁 035021 ~ 035021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1361-6595/ab3c75	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 Komuro Atsushi, Ryu Terumasa, Yoshino Akihiro, Namihira Takao, Wang Douyan, Ono Ryo	4. 巻 54
2. 論文標題 Streamer propagation in atmospheric-pressure air: effect of the pulse voltage rise rate from 0.1 to 100 kV/ns and streamer inception voltage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Physics D: Applied Physics	6. 最初と最後の頁 364004 ~ 364004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1361-6463/AC0B0F	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 Jinno Reima, Komuro Atsushi, Yanai Hideyuki, Ono Ryo	4. 巻 55
2. 論文標題 Antitumor abscopal effects in mice induced by normal tissue irradiation using pulsed streamer discharge plasma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Physics D: Applied Physics	6. 最初と最後の頁 17LT01 ~ 17LT01
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1361-6463/ac4c23	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 Inada Yuki, Shioda Tatsutoshi, Nakamura Ryosuke, Maeyama Mitsuaki, Kumada Akiko, Nakamura Shin, Ono Ryo	4. 巻 55
2. 論文標題 Systematic 1D electric field induced second harmonic measurement on primary-to-secondary transition phase of positive streamer discharge in atmospheric-pressure air	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Physics D: Applied Physics	6. 最初と最後の頁 385201 ~ 385201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1361-6463/ac7b54	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 Komuro Atsushi, Wei Zhenyu, Ono Ryo	4. 巻 16
2. 論文標題 Electric field manipulation in a conductive channel of atmospheric-pressure streamer discharge	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Plasma Environmental Science and Technology	6. 最初と最後の頁 e03001 ~ e03001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34343/ijpest.2022.16.e03001	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 Nakagawa Yusuke, Horibe Hikari, Komuro Atsushi, Ono Ryo	4. 巻 31
2. 論文標題 Spatio-temporal profile of atomic oxygen in a 1 kHz repetition atmospheric-pressure plasma jet in He-O ₂ -H ₂ O mixture	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Plasma Sources Science and Technology	6. 最初と最後の頁 115014 ~ 115014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1361-6595/aca11e	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 Wei Zhenyu, Wu Jian, Komuro Atsushi, Ono Ryo	4. 巻 50
2. 論文標題 Calculation of Photoionization Rates During Streamer Discharge Using Neural Networks	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IEEE Transactions on Plasma Science	6. 最初と最後の頁 5051 ~ 5059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/TPS.2022.3221474	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 Ono Ryo, Battulga Tuguldur, Du Hao, Komuro Atsushi	4. 巻 32
2. 論文標題 Selective supply of atomic oxygen to a surface placed in room air using vacuum ultraviolet photolysis of carbon dioxide	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Plasma Sources Science and Technology	6. 最初と最後の頁 035004 ~ 035004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1361-6595/acc131	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 Komuro Atsushi, Yoshino Akihiro, Wei Zhenyu, Ono Ryo	4. 巻 56
2. 論文標題 Effects of oxygen concentration on streamer propagation and ozone production in a single-filament streamer discharge at atmospheric pressure	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Physics D: Applied Physics	6. 最初と最後の頁 185201 ~ 185201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1361-6463/acc18f	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 -

〔学会発表〕 計54件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 18件)

1. 発表者名 武田 早代, 神野 玲磨, 小室 淳史, 小野 亮
2. 発表標題 ナノ秒パルスストリーマ放電によるマウス結腸癌の転移抑制モデルの確立
3. 学会等名 第44回静電気学会全国大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村上 晋一郎, 小室 淳史, 小野 亮
2. 発表標題 ポリマーの表面処理におけるOHラジカルの効果の定量計測
3. 学会等名 第44回静電気学会全国大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀部 ひかり, 中川 雄介, 小室 淳史, 小野 亮
2. 発表標題 大気圧プラズマジェットにおけるO密度計測
3. 学会等名 第44回静電気学会全国大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小室 淳史, 小野 亮
2. 発表標題 電圧立ち上がり速度と電極曲率による1次ストリーマの制御
3. 学会等名 38th Symposium on Plasma Processing/33rd Symposium on Plasma Science for Materials
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 バトトルガ ツグルダー, 村上 晋一郎, 小室 淳史, 小野 亮
2. 発表標題 真空紫外法を用いたポリマー表面におけるOH およびO ラジカルの処理効果の定量的計測
3. 学会等名 38th Symposium on Plasma Processing/33rd Symposium on Plasma Science for Materials
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲田 優貴, 塩田 達俊, 中村 亮介, 小野 亮, 前山 光明
2. 発表標題 空間制御された大気圧空気中正極性2次ストリーマ放電に対する電子密度、換算電界、発光強度の包括的測定
3. 学会等名 38th Symposium on Plasma Processing/33rd Symposium on Plasma Science for Materials
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神野 玲磨, 小室 淳史, 小野 亮
2. 発表標題 活性種によるガン細胞への効果の定量的評価
3. 学会等名 38th Symposium on Plasma Processing/33rd Symposium on Plasma Science for Materials
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉野 彰浩, 小室 淳史, 小野 亮
2. 発表標題 正極性シングルフィラメントストリーマ放電の進展とレーザー誘起蛍光法を用いたオゾン密度計測-酸素濃度による影響
3. 学会等名 38th Symposium on Plasma Processing/33rd Symposium on Plasma Science for Materials
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉野 彰浩, 小室 淳史, 小野 亮
2. 発表標題 正極性シングルフィラメントストリーマの進展計測とオゾン密度計測 酸素濃度による影響
3. 学会等名 2021年度静電気学会春期講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀部 ひかり, 中川 雄介, 小室 淳史, 小野 亮
2. 発表標題 大気圧He/O ₂ プラズマジェットのOH密度計測
3. 学会等名 2021年度静電気学会春期講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 M. Tokuhiko and R. Ono
2. 発表標題 Spatiotemporal measurement of OH radical density in helium atmospheric pressure plasma jet
3. 学会等名 34th International Conference on Phenomena in Ionized Gases & 10th International Conference on Reactive Plasmas (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Ishizaki, Y. Kondo, K. Mizuno, and R. Ono
2. 発表標題 Anti-tumor effect induced by irradiation to normal tissue using nanosecond pulsed streamer discharge
3. 学会等名 34th International Conference on Phenomena in Ionized Gases & 10th International Conference on Reactive Plasmas (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 A. Iwase and R. Ono
2. 発表標題 Verification of simulation on vacuum ultraviolet photolysis method for selectively producing reactive species
3. 学会等名 34th International Conference on Phenomena in Ionized Gases & 10th International Conference on Reactive Plasmas (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 X. Zhang, A. Komuro, and R. Ono
2. 発表標題 Temporal variation of OH density in wet nitrogen pulsed streamer discharge with a trace amount of oxygen
3. 学会等名 34th International Conference on Phenomena in Ionized Gases & 10th International Conference on Reactive Plasmas (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 R. Ono, X. Zhang, and A. Komuro
2. 発表標題 Measurement of single-filament pulsed positive streamer discharge and its comparison with 2D simulation results
3. 学会等名 34th International Conference on Phenomena in Ionized Gases & 10th International Conference on Reactive Plasmas (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Murakami and R. Ono
2. 発表標題 Quantitative measurement of the effect of OH radicals on surface treatment of polypropylene
3. 学会等名 11th Asia-Pacific International Symposium on the Basics and Applications of Plasma Technology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤 陽介, 武田 早代, 柳井 秀元, 小野 亮
2. 発表標題 ナノ秒パルスプラズマと抗PD-1抗体の併用による抗腫瘍効果の検証
3. 学会等名 第43回静電気学会全国大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲田 優貴, 小野 亮, 小室 淳史, 熊田 亜紀子, 日高 邦彦, 前山 光明
2. 発表標題 空間制御された大気圧空気中正極性ストリーマ放電の2次元電子密度分布測定
3. 学会等名 第43回静電気学会全国大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 X. Zhang, A. Komuro, R. Ono
2. 発表標題 Measurement of temporal variation of OH density in wet nitrogen-oxygen pulsed streamer discharge with different amounts of oxygen
3. 学会等名 第43回静電気学会全国大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富田 健太郎, 内野 喜一郎, 稲田 優貴, 小室 淳史, 章 翔, 小野 亮
2. 発表標題 トムソン散乱計測による空气中ストリーマ放電の電子速度分布関数計測
3. 学会等名 第80回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 X. Zhang, R. Ono
2. 発表標題 OH-LIF measurement in a single filament positive streamer discharge under different oxygen concentration
3. 学会等名 2020年度静電気学会春期講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村上 晋一郎, 小野 亮
2. 発表標題 ポリプロピレンの表面処理におけるOHラジカルの効果の定量的測定
3. 学会等名 2020年度静電気学会春期講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Y. Inada, T. Shioda, R. Nakamura, M. Maeyama, A. Kumada, and R. Ono
2. 発表標題 High spatial resolution measurement of electric field in positive secondary streamer discharge under atmospheric-pressure air
3. 学会等名 74th Annual Gaseous Electronics Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 A. Yoshino, A. Komuro, and R. Ono
2. 発表標題 Measurements of single-filament pulsed positive streamer discharge and two-dimensional ozone density distribution in atmospheric-pressure nitrogen-oxygen mixture - effects of oxygen concentration
3. 学会等名 74th Annual Gaseous Electronics Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Z. Wei, A. Komuro, and R. Ono
2. 発表標題 Two-dimensional simulation of single filament streamer discharge in atmospheric pressure air
3. 学会等名 8th East Asia Joint Symposium on Plasma and Electrostatics Technologies for Environmental Applications (国際学会)
4. 発表年 2021年

1 . 発表者名 R. Ono and A. Komuro
2 . 発表標題 Validation of streamer discharge simulation with measurements
3 . 学会等名 Japan-Ruhr University Bochum Workshop, Bridging the Pandemic: Reigniting Cooperation on Plasma Research (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Z. Wei, A. Komuro, and R. Ono
2 . 発表標題 Two-Dimensional Simulation of atmospheric single-filament streamer with finite element method
3 . 学会等名 Japan-Ruhr University Bochum Workshop, Bridging the Pandemic: Reigniting Cooperation on Plasma Research (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Z. Wei, A. Komuro, and R. Ono
2 . 発表標題 Simulation study on influence of the net ionization rates on primary positive streamer
3 . 学会等名 International Symposium on Non-Thermal/Thermal Plasma for Pollution Control Technology & Sustainable Energy & International Symposium Electrohydrodynamics (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 R. Ono
2 . 発表標題 Antitumor immune response in mice induced by pulsed streamer discharge
3 . 学会等名 International Symposium on Non-Thermal/Thermal Plasma for Pollution Control Technology & Sustainable Energy & International Symposium Electrohydrodynamics (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 R. Ono
2 . 発表標題 Measurement and simulation of atmospheric-pressure streamer discharge
3 . 学会等名 31st Summer School and International Symposium on the Physics of Ionized Gases (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 R. Ito, A. Komuro, H. Yanai, and R. Ono
2 . 発表標題 Inhibition of recurrence of mouse melanoma B16F10 tumors in mice using streamer discharge
3 . 学会等名 11th International Conference on Reactive Plasmas / 2022 Gaseous Electronics Conference (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 T. Miyazawa, K. Tomita, A. Komuro, and R. Ono
2 . 発表標題 Measurements of spatial profiles of electron density and EEDF in a positive air-streamer discharge using laser Thomson scattering
3 . 学会等名 11th International Conference on Reactive Plasmas / 2022 Gaseous Electronics Conference (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 R. Jinno, K. Wada, A. Komuro, H. Yanai, and R. Ono
2 . 発表標題 Antitumor effects on mouse colorectal Colon-26 tumors in mice induced by normal tissue treatment using streamer discharge
3 . 学会等名 11th International Conference on Reactive Plasmas / 2022 Gaseous Electronics Conference (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1. 発表者名 Y. Inada, T. Shioda, R. Nakamura, M. Maeyama, A. Kumada, and R Ono
2. 発表標題 High spatial resolution measurement of electric field vector in positive secondary streamer discharge under atmospheric pressure air
3. 学会等名 11th International Conference on Reactive Plasmas / 2022 Gaseous Electronics Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉野 彰浩, 小室 淳史, 小野 亮
2. 発表標題 正極性シングルフィラメントストリーマ放電のO ₂ (v = 6)計測 酸素濃度による影響
3. 学会等名 第45回静電気学会全国大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Z. Wei, A. Komuro, and R. Ono
2. 発表標題 Development of the simulation model of an atmospheric-pressure streamer discharge in air by using COMSOL
3. 学会等名 第45回静電気学会全国大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神野 玲磨, 小室 淳史, 柳井 秀元, 小野 亮
2. 発表標題 マウス正常組織へのプラズマ照射による大腸がん腫瘍の成長抑制効果
3. 学会等名 第45回静電気学会全国大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野 亮
2. 発表標題 大気圧下における表面への選択的活性種供給手法の開発と表面反応計測
3. 学会等名 日本学術振興会153委員会 第153回研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 R. Ono, R. Jinno, A. Komuro, and H. Yanai
2. 発表標題 Anti-tumor abscopal effect on CT26 tumor in mice induced by electrical discharge plasma irradiation on normal tissue
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮澤 冬馬, 富田 健太郎, 吉野 彰浩, 小室 淳史, 小野 亮
2. 発表標題 空気ストリーマ放電の電子エネルギー分布関数の空間分解計測
3. 学会等名 39th Symposium on Plasma Processing/34rd Symposium on Plasma Science for Materials
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Z. Wei, A. Komuro, and R. Ono
2. 発表標題 Simulation study for influence of the ionization rates on positive primary streamer propagation
3. 学会等名 2022年度静電気学会春期講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉野 彰浩, 小室 淳史, 小野 亮
2. 発表標題 大気圧O ₂ /N ₂ 中における正極性シングルフィラメントストリーマ放電の特性計測
3. 学会等名 2022年度静電気学会春期講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 和田 健吾, 神野 怜磨, 小室 淳史, 柳井 秀元, 小野 亮
2. 発表標題 免疫不全マウスの正常組織に対するプラズマ照射の抗腫瘍効果の検証
3. 学会等名 2022年度静電気学会春期講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神野 玲磨, 小室 淳史, 柳井 秀元, 小野 亮
2. 発表標題 マウス正常組織へのプラズマ照射による大腸がん腫瘍の成長抑制効果と原理解明
3. 学会等名 2022年度静電気学会春期講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤 隆一郎, 神野 怜磨, 和田 健吾, 小室 淳史, 柳井 秀元, 小野 亮
2. 発表標題 パルスストリーマ放電を用いたがんの再発抑制効果の検証
3. 学会等名 2022年度静電気学会春期講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮澤 冬馬, 富田 健太郎, 吉野 彰浩, 小室 淳史, 小野 亮
2. 発表標題 空気ストリーマ放電の電子エネルギー分布関数の空間分解計測
3. 学会等名 第69回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Z. Wei, A. Komuro, and R. Ono
2. 発表標題 Simulation study on influence of net ionization rate on positive streamer propagation
3. 学会等名 第46回静電気学会全国大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮澤 冬馬, 富田 健太郎, 小室 淳史, 小野 亮
2. 発表標題 空気中ストリーマ放電の電子密度・電子エネルギー分布関数の軸方向計測
3. 学会等名 第83回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田 大樹, 小室 淳史, 柳井 秀元, 小野 亮
2. 発表標題 マウスに対するプラズマ照射による免疫チェックポイント阻害剤の抗腫瘍効果の促進
3. 学会等名 2023年度静電気学会春期講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤 隆一朗, 小室 淳史, 柳井 秀元, 小野 亮
2. 発表標題 ナノ秒パルスストリーマ放電によるがんの局所再発抑制の検証
3. 学会等名 2023年度静電気学会春期講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 和田 健吾, 小室 淳史, 柳井 秀元, 小野 亮
2. 発表標題 マウス正常組織のプラズマ照射による抗腫瘍効果の機序解明と照射条件の検証
3. 学会等名 2023年度静電気学会春期講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Z. Wei, A. Komuro, and R. Ono
2. 発表標題 Simulation study of the influence of the oxygen concentration in N ₂ -O ₂ mixture on the propagation of the streamer
3. 学会等名 2023年度静電気学会春期講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 H. Du, A. Komuro, and R. Ono
2. 発表標題 Based on VUV photodissociation method to treat polypropylene surface: The synergistic effects between oxygen radicals and ozone
3. 学会等名 2023年度静電気学会春期講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 富田 健太郎, 宮澤 冬馬, 小室 淳史, 小野 亮
2. 発表標題 トムソン散乱法を用いた空気ストリーマ放電中電子密度・電子エネルギー分布関数の時間変化および空間分布計測
3. 学会等名 第70回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

なし

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
研究協力者	柳井 秀元 (Yanai Hideyuki)		
研究協力者	小室 淳史 (Komuro Atsushi)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------