

# プラズマ誘起活性種による細胞死誘導の数理モデリング

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

○齊藤 幸平, 村上 朝之\*

Seikei University, \*E-mail: tomo-murakami@st.seikei.ac.jp

### 研究背景

#### 1. プラズマのがん治療応用

プラズマにより豊富な**活性酸素種・活性窒素種**が誘起される  
→ **細胞死誘導のトリガー**

正常細胞への影響（副作用）を抑えつつ、**がん細胞のみを**  
**選択的に**細胞死誘導できることが分かってきた[1-3]

#### Question

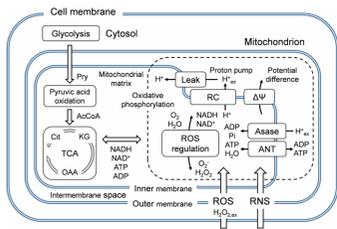
- プラズマによって細胞死の選択性が得られるのは何故？
- がん細胞のみを効果的に細胞死誘導できる適切なプラズマ誘起活性種の濃度条件は？



#### 2. 数理的なアプローチ

生物学分野においても個別の細胞機能に関する  
数理研究が行われている[4-6]

著者らは、プラズマが細胞代謝に及ぼす影響に  
注目した数理モデルを構築してきた[7]



#### Problem

- 個々の細胞機能を統合的に捉えた数理モデルや、正常細胞とがん細胞の比較に焦点を当てた数理研究は少ない
- プラズマと細胞機能の関係について論じた数理研究はさらに少ない

### 目的

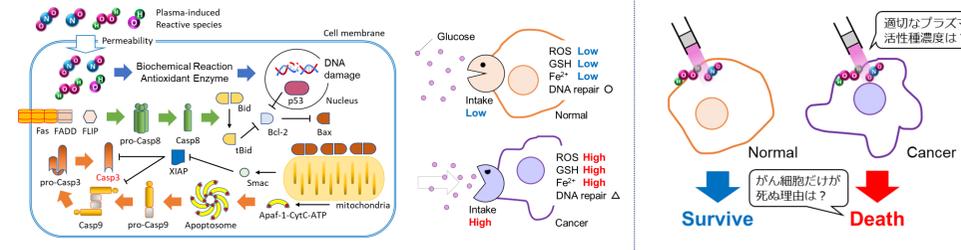
プラズマの影響を考慮した細胞システムの**包括的な**数理モデリングを行う

◆ プラズマ誘起活性種が細胞内に浸透し、抗酸化酵素の影響を受けつつDNAを損傷させ、細胞死誘導機構を惹起する数理モデルを構築する（特に、**正常細胞とがん細胞の細胞特性**を反映）

◆ 数値シミュレーションにより、プラズマを用いて**細胞死の選択性**が得られる要因および、**がん細胞のみを効果的に細胞死誘導できる適切なプラズマ誘起活性種の濃度条件**を定量化する

1. 数理モデルを構築 → 正常細胞とがん細胞の細胞特性を反映

2. シミュレーションによる定量化



### モデリング

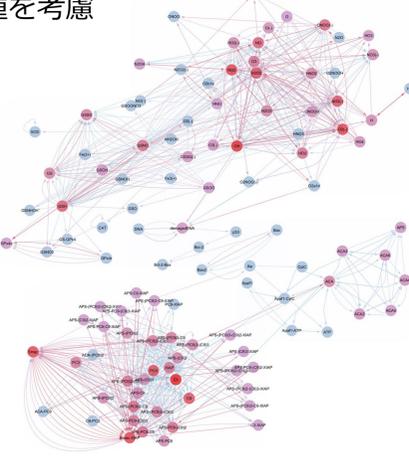
- 単一細胞における生理化学反応ネットワークを構築
- レート方程式を決定論的に解く時間依存反応数値計算（零次元）
- プラズマからの活性酸素種・活性窒素種を考慮

**エージェント：150種**

プラズマ誘起活性種・細胞内化学種・タンパク質・酵素

**生理化学反応：450式**

細胞膜透過・抗酸化反応・フェントン反応・細胞内化学反応・DNA損傷/修復機構・p53活性・Bcl-2ファミリー・ミトコンドリア膜電位および膜開口・アポトソーム形成・カスパーゼ活性



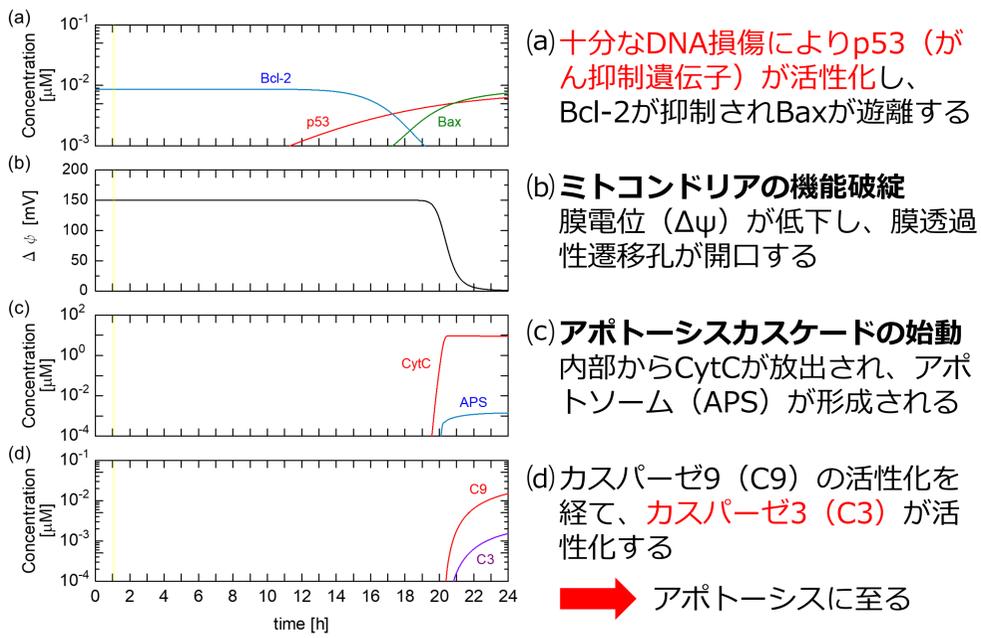
#### 正常細胞とがん細胞の細胞特性

正常細胞とがん細胞の違いとして広く知られている特性を反映した

細胞特性	正常細胞	がん細胞	特徴	ref
代謝（取り込み）	低	高	ワールブルグ効果 アクアポリン	[8] [9]
細胞内活性酸素	低	高	酸化ストレス	[8]
GSH（抗酸化酵素）	低	高	活性種の無害化	[10]
Fe <sup>2+</sup> （鉄代謝）	低	高	フェントン反応	[11]
DNA修復	速	遅	細胞の生存	[12]

### シミュレーション結果

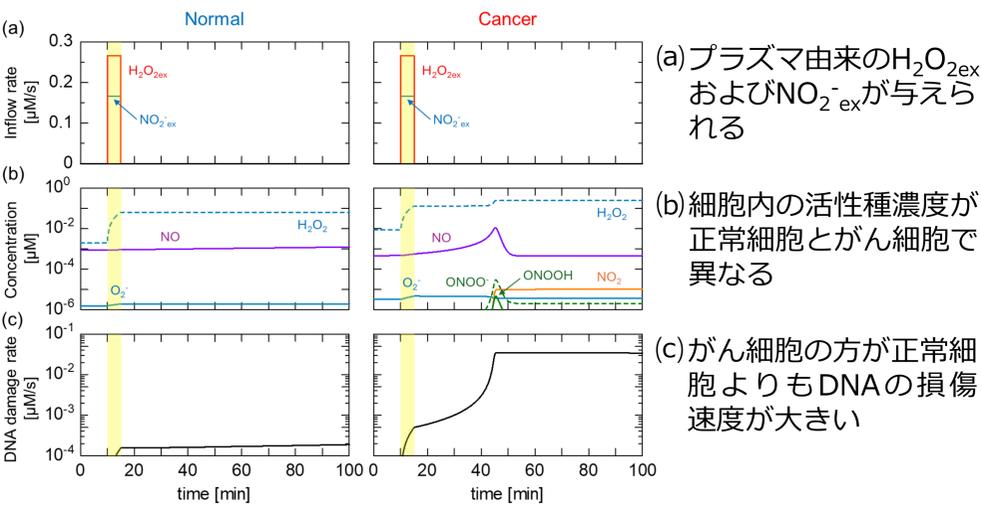
細胞内に浸透したプラズマ誘起活性種が抗酸化酵素の影響を受けつつDNAを損傷させ、細胞死（アポトーシス）を誘導する



#### ① 細胞死の選択性

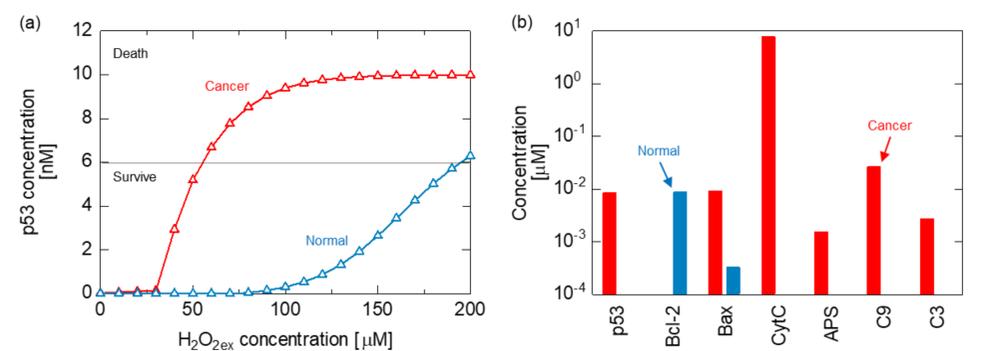
同一のプラズマに対して、**がん細胞の方が正常細胞よりも細胞内の活性種濃度が高くなり、DNA損傷度が大きくなる**

→ **がん細胞のみp53が活性化し、アポトーシスが誘導される**



#### ② 適切なプラズマ誘起活性種の濃度条件

- がん細胞：HeLa細胞（ヒト子宮頸がん）
- プラズマ誘起活性種：H<sub>2</sub>O<sub>2ex</sub>
- (a) 正常細胞のp53活性を抑えつつ、がん細胞のみp53を十分に活性化させることができるプラズマ条件が存在する
- (b) 適切なプラズマストレスを与えることで、**がん細胞のみC3**を発現させることができる
- ✓ ここで指標としたH<sub>2</sub>O<sub>2ex</sub>濃度は、実験研究で議論されている濃度とオーダーレベルで一致する； 50-250 μM [13], 50-400 μM [14]



### 結論

プラズマによる**選択的な細胞死誘導の包括的な数理モデル**を構築し、数値シミュレーションを行った

- ◆ 同一のプラズマ条件に対して、正常細胞とがん細胞ではDNAの損傷度が異なるため、細胞死の**選択性**が生じることを示した
- ◆ 正常細胞を生きし、**がん細胞のみを選択的に細胞死誘導できるプラズマ誘起活性種の濃度条件**を定量化した

#### References

[1] K. Sato et al. Oral Dis 30, 3912-3924 (2024)  
 [2] C. Miron et al. Int J Biol Macromol 281, 136513 (2024)  
 [3] J.H. Yun et al. Cell Commun Signal 22, 452 (2024)  
 [4] M.C. Reed et al. Theor Biol Med Model 5, 8 (2008)  
 [5] C. Nazaret et al. J Theor Biol 258, 455-464 (2009)  
 [6] E.Z. Bagci et al. Biophys J 90, 1546-1559 (2006)  
 [7] T. Murakami. Sci Rep 9, 17138 (2019)  
 [8] R. Cairns et al. Nat Rev Cancer 11, 85-95 (2011)  
 [9] M. Keidar. Phys. Plasmas 25, 083504 (2018)  
 [10] K. Umezawa et al. Nature Chem 9, 279-286 (2017)  
 [11] S. Torti et al. Nat Rev Cancer 13, 342-355 (2013)  
 [12] N. Curtin. Nat Rev Cancer 12, 801-817 (2012)  
 [13] W.H. Park. Oncol Rep 31, 2413-2421 (2014)  
 [14] D. Boehm et al. Sci Rep 6, 21464 (2016)