

研究課題（テーマ）		低温大気圧プラズマ誘発細胞死における ATR-Chk1 経路の役割の解明	
研究者	所属学科等	職	氏 名
代表者	工学部医薬品工学科	准教授	古澤之裕
分担者			
研究結果の概要			
低温大気圧プラズマ (Cold Atmospheric Plasma, CAP) は、近年、産業分野での利用だけでなく、殺菌や創傷治療など医療分野にも応用されている。さらに、がん細胞に対して選択的に細胞死を誘導することが報告されており、新規がん治療法としての応用が期待されている。CAP の特徴として、照射した溶液中に OH ラジカルや過酸化水素などの活性種が大量に産生されることが知られており、これらの活性種によって DNA 損傷が誘発されることが明らかとなっている。 DNA 損傷に対して、細胞は DNA 損傷応答経路を活性化することで、細胞周期停止や細胞死の調節を行う。以前我々は、CAP 誘発細胞死には p53 が関与しており、ATM-Chk2-p53 軸が CAP 誘発細胞死の主要なシグナル伝達経路であることを明らかにした。一方、腫瘍の半数ではこの p53 が欠損もしくは変異などによる機能喪失をしており、p53 経路以外の CAP 誘発細胞死調節経路も明らかにする必要がある。 ここでは、DNA 損傷応答経路において ATM-Chk2 と双璧をなす ATR-Chk1 経路に着目し、p53 機能喪失型の HeLa 細胞における本経路の CAP 誘発細胞死に対する役割について検討した。 HeLa 細胞に対して CAP 照射を行ったところ、ATR および Chk1 のリン酸化がおこったことから、両分子が活性化していることが確認できた。ATR 阻害剤 (VE-822) で前処理したところ、Chk1 のリン酸化が抑制されたことから、CAP 照射細胞でも Chk1 の上流として ATR が機能していることが確認できた。 ATR 阻害剤および Chk1 阻害剤 (Rabusertib) で前処理し、CAP 照射後の生存率を測定したところ、いずれの阻害剤でも併用により CAP 誘発細胞死を促進したが、特に ATR 阻害剤処理で顕著な増強がみられた。Chk1 は G2/M 期での細胞周期停止に関与していることから、CAP 照射および阻害剤併用による細胞周期の変化を測定したところ、CAP 照射による増加する G2/M 期細胞の割合が Chk1 阻害剤により減少した。一方、CAP 照射細胞において、ATR 阻害剤は死細胞集団である SubG1 期細胞の割合を増加したが、G2/M 期細胞の割合をむしろ増加させた。 (本内容は、17th International Symposium on Advanced Plasma Science and its Applications for Nitrides and Nanomaterials and 18th International Conference on Plasma-Nano Technology & Science (ISPlasma 2025/ICPLANTS 2025)) にて発表した)			
今後の展開			
以上の結果から、CAP 照射した細胞において、ATR および Chk1 はいずれも細胞死の誘導や細胞周期の調節といった DNA 損傷応答経路の一部として機能していることがわかった。一方、ATR 阻害と Chk1 阻害で表現型が一致しなかったことから、CAP 照射細胞では Chk1 以外の ATR の標的分子が表現型に強く影響している可能性が高いと考えられる。今後は ATR の標的を明らかにし、プラズマによる DNA 損傷応答の全容を明らかにしていく。			