

## プラズマ-生体間の電荷・電界における直接制御の計算科学的探索 Computational exploration of direct control in charge and electric field between plasma and organism

内田 諭  
Satoshi Uchida

都立大院電情シス  
Dept. Elec. Eng. Comp. Sci., Tokyo Metro. Univ.

### 1. はじめに

近年、大気圧下における非平衡プラズマの安定形成技術が確立し、様々な直接接触応用が進められている。既に医療分野では、プラズマ照射によるう蝕治療や止血処置が実用化されつつある。また、がん細胞へのアポトーシス誘導、創傷治癒や効率的な遺伝子導入といった先進的な成果も得られている[1]。

上記の医療効果は、放電活性種と細胞膜分子との酸化反応を含む外的刺激が起点となって生じることが実験的および数値計算的にも示されている[2]。一方で、プラズマが細胞近傍に誘起する電荷や電界も、界面の電気二重層を含む表面帯電や膜電位変動を直接的に生じさせる重要因子である。しかしながら、膜機能、特に物質輸送機能への影響については、プラズマ照射下でのリアルタイム計測が実験的に困難であるため、明確な検証がなされていない。

医学界において、このプラズマ医療技術が従来法に匹敵する十分な評価を得るためには、放電作用全般に対する細胞動態メカニズムの理論的な把握が不可欠である。とりわけ、プラズマ形成の基本要素である電荷および電界の細胞に対する直接的寄与を明らかにすることは必須となる (Fig. 1参照)。

本報では、分子動力学法を用いて、生体膜内の活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) の輸送特性を定量的に解析した。特に本研究の基盤となる項目として、電気穿孔を伴わない放電 (または、誘起電荷) 由来の電界重畳がROSの膜内挙動に与える影響を平均力ポテンシャル (自由エネルギー) の観点から検証した。

### 1. 解析手法

本研究の解析対象として、生体膜の主要なリン

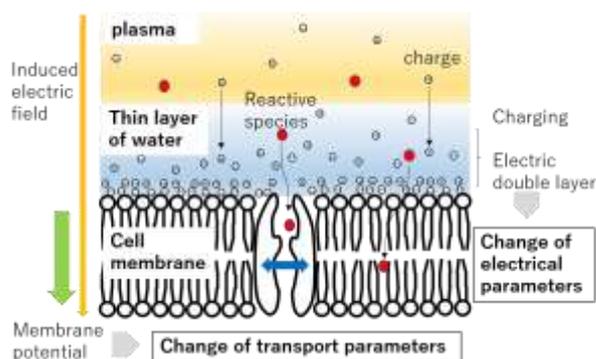


Fig. 1. Schematic drawing of the influence of charge and electric field on plasma irradiated membrane.

脂質成分の一つであるパルミトイルオレイルホスファチジルコリン (1-Palmitoyl-2-oleoyl phosphatidylcholine: POPC) に着目し、プラズマ照射膜モデルを構築した。Fig. 2に示すように、本解析膜モデルは64個のPOPCによる二重層構造とし、その周辺に水分子を配置した。膜中を移動する主要ROSとして $H_2O_2$ を選び、初期配置は膜中心部とした。

計算条件として、温度および圧力をそれぞれ303 Kおよび1 atmにして平衡化処理を行った。その後、0.3 V/nmの電界を細胞膜に印加した。膜中における活性種の自由エネルギーの計算に関しては、ウインドウ数を37、ウインドウ幅を1Åに設定したアンブレラサンプリングを行った。ここで、時間刻みは2 fs、解析時間を5 nsとし、5回の平均値からサンプリング出力した。

なお、本解析における脂質および水分子の力場としてLipid14およびTIP3Pを採用した。また、膜、水分子ならびに $H_2O_2$ の時空間的な挙動解析には、分子動力学ソフトウェアAMBER18を用いた。

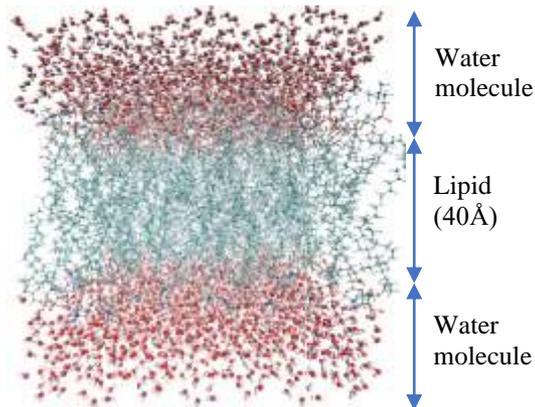


Fig. 2. The voltage applied membrane model adopted  $H_2O_2$ .

## 2. 解析結果および考察

前報[3]において、一定程度の強電界 ( $0.5 \text{ V/nm}$  以上) が印加されると、細胞膜間に水分子のナノチャンネルが形成されることを示した。このとき、 $H_2O_2$ をはじめとするROSはチャンネルを介して膜中心にまで浸透した。本結果は、放電由来の電界重畳効果を検証する上で一つの知見とはなりうる。ただし、その電界強度が電気穿孔に必要なとされる値 (細胞膜に対して  $1 \text{ V}$  程度) と同等であり、膜自身の浸透特性が変化したというよりは、穿孔による流入輸送が生じたとみる向きもある。

そこで、本報では印加電界強度をチャンネル形成が生じない値 ( $0.3 \text{ V/nm}$ ) に抑えて、膜自身の浸透特性を再検証した。Fig. 3にPOPC膜に対する $H_2O_2$ の平均力ポテンシャル (自由エネルギー) を示す。電界無印加の場合と比較して、膜中心付近における自由エネルギーが10%程度減少していることが分かる。本結果は電界印加による脂肪酸末端における極性変化 (分極) により、一時的な親水性が誘起された可能性を示唆している。

上記より電界重畳が直接的に膜自身の浸透特性を変化させることは示せたが、依然として電界強度の絶対値は大きい。膜電位との相対的变化、帯電による局所電界分布の変化、ならびに膜チャンネルに対する影響の調査など、さらなる詳細な検証が必須である。

## 3. まとめ

本報では、分子動力学法を用いて、電界重畳時のPOPC膜の自由エネルギーから、膜自身、特に脂肪酸末端部の極性変化が示唆され、親水

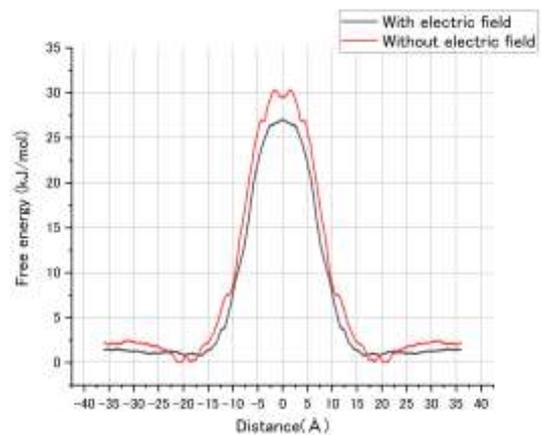


Fig. 3. Spatial distribution of the potential of mean force (free energy) for  $H_2O_2$  in POPC membrane. Red line; without electric field, and black line; with electric field.

性ROSである $H_2O_2$ の浸透特性が向上しうることを確認した。

実験的には、放電直接照射による細胞膜への電荷・電界の寄与に関して、Jinno ら[4]が遺伝子導入におけるエンドサイトーシスの活性化に言及しており、その関連性も検討に値する。

しかしながら、実際の放電条件と数値計算によるパラメータの整合については、モデル構築の段階から十分な定量的精査が必要不可欠である。

今後、プラズマが生体界面に誘起する電荷および電界を数値モデル化し、膜自身の電気的変化や活性種・イオン種の浸透特性を検証することで、プラズマ医療科学における本質的要因を把握し、電荷・電界による活性種との相乗効果、さらには電荷・電界の直接効果を解明していきたい。

## References

- [1] S. Toyokuni, Y. Ikehara, F. Kikkawa, and M. Hori ed., *Plasma Medical Science*, Academic Press (2018).
- [2] J. Razzokov, M. Yusupov, S. Vanuytsel, E. C. Neyts and A. Bogaerts, *Plasma Process Polym.* **14** e1700013 (2017).
- [3] 内田、プラズマ・核融合学会年会シンポジウム講演 S2-5 (2019).
- [4] M. Jinno, Y. Ikeda, H. Motomura, Y. Isozaki, Y. Kido and S. Sato, *Plasma Sources Sci. Technol.* **26**, 065016 (2017)