



オゾン化オリーブ油による新たなメラノーマ細胞増殖抑制機能の解明

～新たなメラノーマ治療戦略への応用に期待～

ポイント

- ・オゾン化オリーブ油はメラノーマ細胞の増殖を抑制し、フェロトーシス関連遺伝子群を誘導。
- ・オゾン化オリーブ油によるメラノーマ細胞増殖抑制はフェロトーシスの阻害剤処理で回復。
- ・メラノーマの新規治療薬や治療戦略開発に期待。

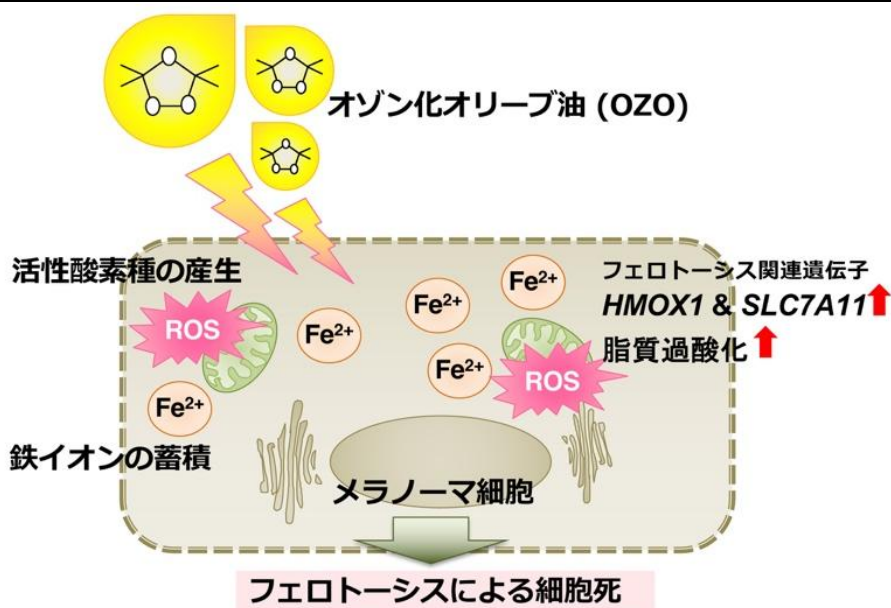
概要

北海道大学大学院薬学研究院の松田 正教授及び北海道科学大学の柏倉淳一教授らの研究グループは、オゾン化オリーブ油がメラノーマ^{*1}細胞増殖に対して新たな効果を有することを見出しました。

オゾン化オリーブ油は褥瘡や潰瘍の皮膚疾患に治療効果が報告されており、化粧品や消毒用途で使用されています。メラノーマは皮膚を中心として全身において、メラニン細胞^{*2}の遺伝子変異でがん化した皮膚がんであり、他臓器への転移では5年以内の死亡率が高いがん種です。近年では、免疫チェックポイント阻害剤や分子標的薬の開発により、メラノーマ治療は飛躍的に進歩しておりますが、いまだに新たな治療アプローチも必要とされています。

本研究において、オゾン化オリーブ油にメラノーマ細胞増殖抑制効果があることが示されました。さらに、その効果は、鉄依存性細胞死として新たに同定されたフェロトーシス^{*3}によることも明らかとなりました。オゾン化オリーブ油やその作用メカニズムであるフェロトーシスを利用したメラノーマの新規治療薬や治療戦略の開発が進むことが期待されます。

なお、本研究成果は、2025年9月17日（水）公開の国際的科学雑誌 *Biochemistry and Biophysics Reports* にオンライン掲載されました。



本研究による新たなメラノーマ治療戦略

【背景】

メラノーマは、皮膚を中心に全身に存在するメラニン細胞が遺伝子変異によってがん化した皮膚がんであり、高い転移性が知られています。初期段階では外科的切除が主な治療法とされますが、進行例では化学療法や放射線療法が併用されることが一般的です。特に、メラノーマの脳、肺、肝臓などの遠隔転移が生じた場合、5年生存率が著しく低下することが報告されています。近年では、免疫チェックポイント阻害剤や BRAF 阻害剤などの分子標的治療薬の開発により、治療成績の向上がみられる一方で、これらの治療にもかかわらず再発やさらなる転移を示す症例が報告されており、新たな治療アプローチが求められています。

オゾン (O_3) は非常に反応性が高く不安定な気体であるため、オゾンガスを植物油に反応させることで、より安定な形態に転換することができます。この過程において、植物油に含まれる不飽和脂肪酸の炭素間二重結合がオゾンと反応し、オゾニド (ozonide) 化合物が生成されます (図 1a)。代表的な例として、主成分がオレイン酸であるオリーブ油にオゾンガスと反応させると、オゾニド化合物を含むオゾン化オリーブ油が生成されます。このようなオゾン化オリーブ油は、抗菌及び抗炎症効果に加え、創傷治療効果が実証されており、褥瘡や皮膚潰瘍などの皮膚疾患の治療、化粧品及び消毒用途で広く使用されています。一方、最近の研究ではオゾン化オリーブ油がヒトメラノーマ細胞株において細胞増殖を抑制する効果が報告されていますが、その作用機序の詳細は不明でした。

近年、新たな細胞死として報告されたフェロトーシスはアポトーシス^{*4} やネクローシス^{*5} とは区別される、鉄イオン依存性の制御された細胞死であることが示されています。フェロトーシスは、がん、神経系疾患、腎臓疾患などの発症や増悪を調節する役割など、年々数多くの報告がなされています。また、フェロトーシスは転移性腫瘍に対する抗がん治療標的としても研究が進められています。

研究グループは、オゾン化オリーブ油のヒト及びマウスメラノーマ細胞の増殖に与える影響を体系的に検討し、オゾン化オリーブ油によるメラノーマ細胞の増殖抑制効果と、その分子メカニズムを明らかにしました。

【研究手法】

本研究では、ヒトメラノーマ細胞株 A375 及びマウスメラノーマ細胞株 B16F10 に対するオゾン化オリーブ油の影響を検証するため、各細胞に培地中へオリーブ油またはオゾン化オリーブ油を添加し、一定時間培養後の細胞増殖を解析しました。さらに、オゾン化オリーブ油処理によるメラノーマ細胞の遺伝子発現変動を評価するため、オリーブ油またはオゾン化オリーブ油で処理したメラノーマから抽出した Total RNA を用いて RNA-seq 解析^{*6} を行い、発現が上昇した遺伝子群に対してエンリッチメント解析^{*7} を行いました。加えて、メラノーマ細胞の増殖抑制効果及び分子メカニズムを明らかにするため、各種細胞死解析試薬を用いた実験や細胞死阻害剤による処理実験を行い、効果の検証を行いました。

【研究成果】

ヒトメラノーマ細胞株 A375、マウスメラノーマ細胞株 B16F10 の細胞増殖はオゾン化オリーブ油により抑制される一方で、非がん性細胞であるヒト角化細胞株 HaCaT ではオゾン化オリーブ油による増殖抑制がみられませんでした (図 1b-c)。これらの結果から、オゾン化オリーブ油がメラノーマがん細胞増殖を抑制することが分かりました。また、オゾン化オリーブ油の処理による遺伝子発現の変動を RNA-seq 及びエンリッチメント解析を行った結果、オゾン化オリーブ油の処理はフェロトー

シスに関わる遺伝子群の発現を誘導することが分かりました（図 1d）。特に、これらの遺伝子群は NRF2^{*8} シグナルと関わる遺伝子群であることが同定され、グルタチオン合成に関与する遺伝子（HMOX1、SLC7A11 及び GCLM）及び鉄イオンの恒常性に関与する遺伝子（FTH1 及び FTL）が発現増加しました（図 1e）。次いで、フェロトーシスの特徴である過酸化脂質の蓄積量を過酸化脂質特異的検出試薬リパーフローで検出したところ、オゾン化オリーブ油の処理により脂質過酸化の蓄積増加が確認されました（図 2a）。これらの結果から、オゾン化オリーブ油はフェロトーシスのメカニズムを介して、メラノーマの細胞増殖を抑制することが示唆されました。

最後に、メラノーマ増殖抑制に対してフェロトーシスの寄与を確認するため、A375 をアポトーシス阻害剤（Z-VAD）、ネクローシス阻害剤（Necrostatin-1）及びフェロトーシス阻害剤（Ferrostatin-1、 α -Tocopherol）で処理しました。その結果、Z-VAD 及び Necrostatin-1 はオゾン化オリーブ油の細胞増殖抑制効果に影響しませんでした、フェロトーシス阻害剤はその効果を有意に解除しました（図 2b-c）。

【今後への期待】

褥瘡や皮膚潰瘍の皮膚疾患に使用されていたオゾン化オリーブ油に、メラノーマ細胞の増殖抑制効果があることが新しく示されました。さらに、その増殖抑制メカニズムは、鉄依存性細胞死であるフェロトーシスによることも明らかとなりました。このことから、オゾン化オリーブ油やフェロトーシス細胞死メカニズムを利用したメラノーマの新規治療薬や治療戦略の開発が進むことが期待されます。

論文情報

論文名	Ozonated olive oil inhibits melanoma proliferation by inducing ferroptosis（オゾン化オリーブ油はフェロトーシス機構を介してメラノーマ細胞増殖を阻害する）
著者名	安 星眞 ¹ 、柏倉淳一 ^{1、2} 、勝山 彬 ¹ 、礪 澄仁 ³ 、鍛代悠一 ¹ 、室本竜太 ¹ 、三浦敏明 ⁴ 、市川 聡 ⁴ 、松田 正 ¹ （ ¹ 北海道大学大学院薬学研究院、 ² 北海道科学大学薬学部、 ³ 金沢医科大学）
雑誌名	<i>Biochemistry and Biophysics Reports</i> （国際的科学的誌）
D O I	10.1016/j.bbrep.2025.102267
公表日	2025 年 9 月 17 日（水）（オンライン公開）

お問い合わせ先

北海道大学大学院薬学研究院 教授 松田 正（まつただし）

T E L 011-706-3243 F A X 011-706-4990 メール tmatsuda@pharm.hokudai.ac.jp

U R L <http://www.pharm.hokudai.ac.jp/eisei/index.html>

北海道科学大学薬学部 教授 柏倉淳一（かしわくらじゅんいち）

T E L 011-676-8738 F A X 011-676-8666 メール kashiwakura-j@hus.ac.jp

配信元

北海道大学社会共創部広報課（〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

北海道科学大学入試広報課（〒006-8585 札幌市手稲区前田 7 条 15 丁目 4-1）

T E L 011-688-2381 F A X 011-688-2392 メール koho@hus.ac.jp

【参考図】

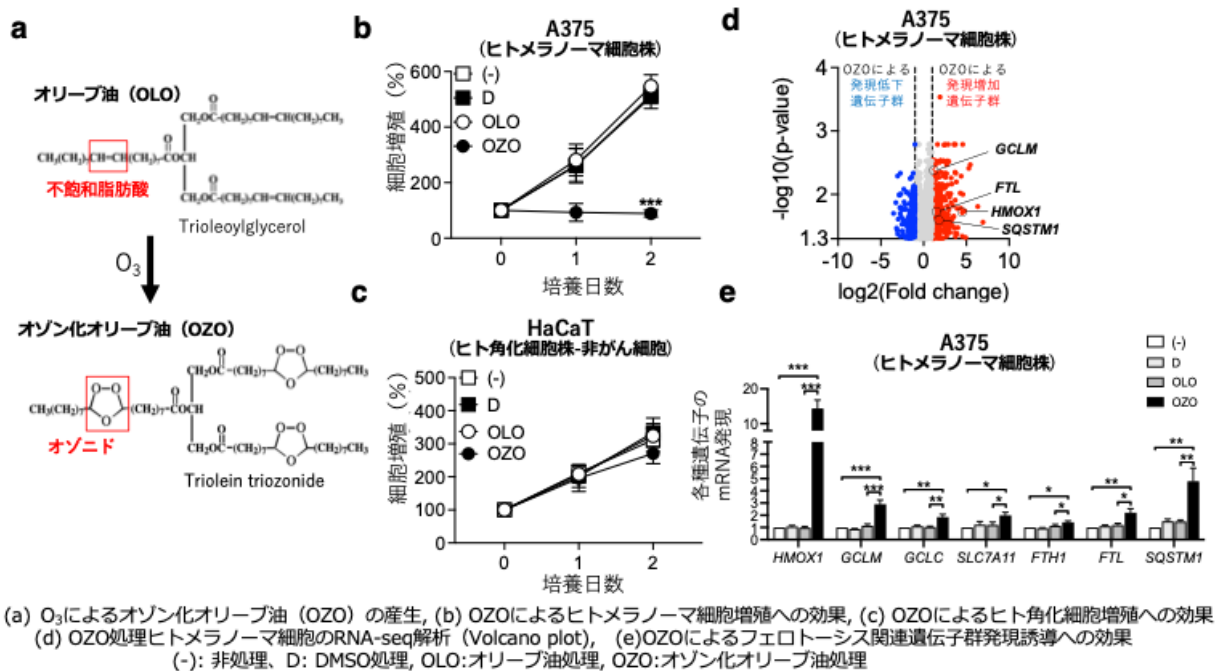


図 1. オゾン化オリーブ油 (OZO) によるメラノーマ細胞増殖抑制とフェロトーシス関連遺伝子の誘導

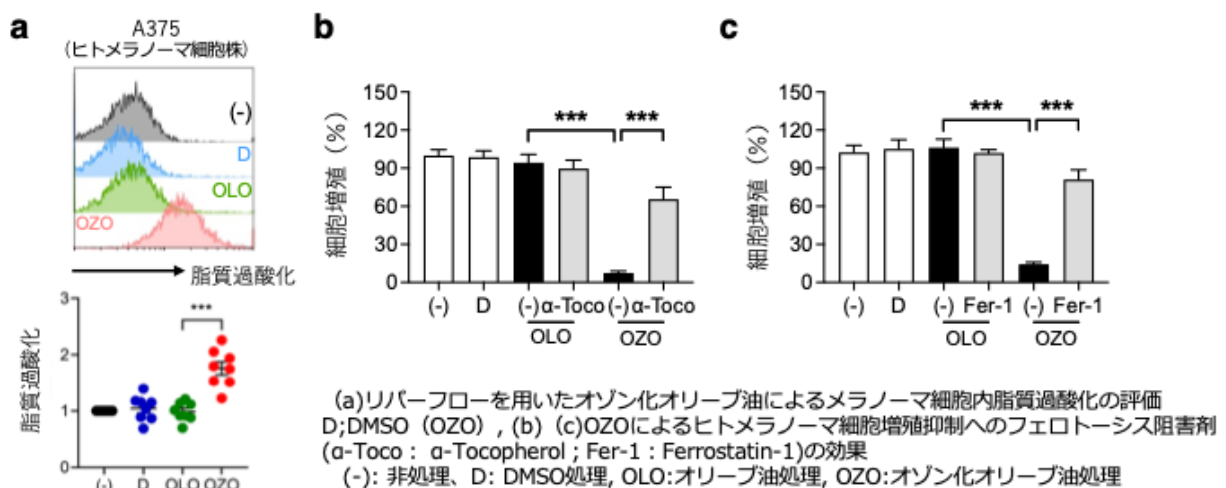


図 2. オゾン化オリーブ油 (OZO) による脂質過酸化の誘導とフェロトーシス阻害剤による細胞増殖抑制からの回復

【用語解説】

- *1 メラノーマ … 皮膚の色素細胞（メラノサイト）ががん化した細胞で、悪性黒色腫とも呼ばれる。
- *2 メラニン細胞（メラノサイト） … 表皮の基底層に存在し、メラニン色素を生成する細胞。
- *3 フェロトーシス（ferroptosis） … 鉄依存性の脂質酸化によって引き起こされる細胞死の一種で、細胞膜リン脂質の過酸化反応が連鎖して脂質ヒドロキシラジカルが蓄積することで細胞死が誘導される。
- *4 アポトーシス（apoptosis） … 細胞の自然死の現象で、プログラムされた細胞死とも呼ばれ、細胞が収縮し、核が濃縮して断片化アポトーシス小体が形成される。
- *5 ネクローシス（necrosis） … 種々の傷害によって誘導される細胞死の一種で、壊死とも呼ばれ、細胞膜の透過性の破綻により、細胞内容物が細胞外に漏出し、炎症反応を引き起こす。胞膜リン脂質の過酸化反応が連鎖して脂質ヒドロキシラジカルが蓄積することで細胞死が誘導される。
- *6 RNA-seq 解析 … 遺伝子発現の定量方法の一つで、次世代シーケンサーという装置を使って、細胞中の全 mRNA の塩基配列を解読し、ゲノム上のどの配列がどれくらい転写されているかを解析することで、遺伝子発現を定量する。
- *7 エンリッチメント解析 … 遺伝子やタンパク質のセット内で、特定の遺伝子やタンパク質が濃縮されているかどうかを統計的に評価する解析手法で、生物学的データの分析に用いられ、生物学的なプロセスや経路を特定するのに利用される。
- *8 NRF2（NF-E2-related factor 2） … 酸化ストレスや親電子性物質などのストレスに応答して活性化される転写因子で、細胞の抗酸化防御や解毒機能、炎症抑制などの役割を果たし、生体の恒常性を維持する上で重要な分子。