

文献抄録

癌治療におけるオゾン療法の新しい技術による評価

Ozone Therapy in Cancer Treatment. State of the Art
 Proceedings of 19th Ozone World Congress of the IOA

Tokyo, Aug 31-Sept 3, 2009

Silvia Menéndez, Janet Cepero and Luis Borrego

摂南大学薬学部 坂崎文俊, 摂南大学理工学部 中室克彦

要旨 この報告では実験動物を用いた前臨床試験と、ヒトの前立腺癌にオゾン療法を適用した臨床試験の結果について述べている。前臨床試験では、Ehrlich 腹水癌細胞および Sarcoma 37 細胞をマウスに移植し、様々な濃度のオゾン直腸内投与したところ癌の転移が有意に抑制されることが示された。次に、オゾン腹腔内投与した後に Lewis 肺がん細胞を移植したところ、癌の増殖抑制が認められた。臨床試験として、前立腺癌の患者にコバルト 60 を用いた放射線療法とオゾンの直腸内投与とを併用したところ、放射線療法単独処置群と比較してオゾン療法併用群では放射線療法の副作用が軽減され、さらに、前立腺特異抗原 (PSA) 値が減少した。本研究により、実験動物を用いた前臨床試験とヒトにおける臨床試験の双方の結果から、オゾン療法が癌治療への補完療法たり得ることが示された。

キーワード: オゾン療法、前立腺癌、転移、化学療法、放射線療法、Lewis 肺がん細胞、Sarcoma 37 細胞、Ehrlich 腹水癌細胞

目的

癌は心疾患に次いで死者の多い疾患であり、WHO は 2020 年までに癌が倍増すると予測して対策を模索している。癌は、外科的に切除しても癌細胞が血液を介して転移することがあり、完治させることが難しい。このため、健康的な食事の摂取や生活習慣の改善といった相補的な対策が求められる (文献 1,2)。

癌は多段階反応の積み重ねによって生じる。癌の発生する原因は、遺伝子の変異、ウイルス感染、化学発癌、生理学的因子および免疫学的因子の 5 つに分類される。このうち化学発癌、生理学的因子および免疫学的因子の 3 つは活性酸素と密接に関与していることから、呼吸によって生じる活性酸素と、抗酸化酵素および抗酸化分子とのバランスが発癌に重要であることが考えられる。発生した癌が増殖するためには血管新生、脱分化、転移といった過程が重要であり、これら全てに活性酸素との関わりが知られている。さらに、癌が抗癌剤や放射線療法に抵抗性を示す場合、癌に特有の低酸素状態が原因であることがよく知られていると Menéndez らは述べている (文献 3~5)。

オゾンは血漿、皮膚表面および間質液の水分に溶解し、抗酸化剤や不飽和脂肪酸と反応してすみやかに消失し、情報伝達物質として機能するさまざまな物質を産生する (文献 6)。オゾンから生じた過酸化水素が穏やかに免疫応答を誘起することも報告されている (文献 7)。またオゾンは、抗酸化機構を増強することによって慢性的な酸化ストレスを是正することも報告されている (文献 8~10)。

これらのことを踏まえて、実験動物を用いた前臨床試験で癌に対するオゾンの効果を評価し、さらにヒトの前立腺癌患者に臨床試験を行った結果を報告する。

実験方法

1. 前臨床試験

雄性 B6D2F1 マウスおよび NMRI マウス (体重 18~20 g、国立実験用動物生産センター) のものを、1 群 10 匹ずつ、陽性対照群 (癌接種、治療無し)、いくつかの実験群 (各種オゾン濃度で処理) に分け、明暗サイクル 12 時間、室温 25°C、湿度 55~60% の環境で飼料と水を自由摂取させて飼育した。

最初の実験では、 1×10^6 個の Ehrlich 腹水癌細胞および Sarcoma37 細胞を眼窩神経叢に移植した。その後、オゾン濃度 19、26、42 mg/L のオゾン/酸素ガスを 1 mL 直腸投与する処置を 12 回行い、肺における癌細胞の転移を測定した。次の実験では、オゾン濃度 4、11、20 および 35 mg/L のオゾン/酸素ガスをマウスの体重 1 kg あたり 80 mL の投与量で、15 日間毎日、腹腔内に投与した。最後のオゾン投与から 24 時間

後、Lewis 肺癌細胞を 1×10^6 個(0.25 mL)マウスの皮下に接種し、癌の増殖を測定した。

2. 臨床試験

Whitemore Jewet 分類 (文献 30) に基づくステージ A および B の前立腺癌の患者 70 名について、第三無作為相臨床試験を行った。全ての患者にコバルト 60 を用いた放射線療法を行い、そのうち 35 名に対しては放射線療法を続けつつ、オゾン 8 mg (40 mg/L、200 mL)の直腸内投与を週 6 日、6 週間の放射線治療中に行った。

3. オゾンの取り扱い

医療用オゾンの生成には OZOMED01 (Ozone Research Center 製)を用い、オゾン濃度は波長 254 nm の吸光度で測定を行った。

4. 統計解析

誤差を評価するために OUTLIERS の予備試験を行い、その後一元配置の分散分析および Bartlett-Box の等分散分析を行った。さらに Duncan の多重比較試験を行った。結果は平均±標準誤差で示し、有意水準は $p < 0.05$ とした。

結果

1. 前臨床試験

Erhlich 腹水癌細胞と Sarcoma37 細胞を用いて肺血液中の癌細胞数を検討したところ、オゾン濃度の増加に依存して癌細胞数の減少することが認められた (Fig. 1、2)。この結果から、癌の転移が有意に減少することが示された。

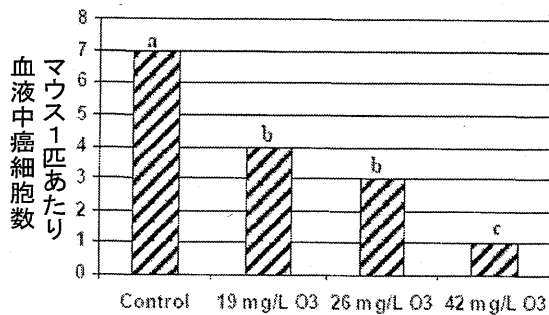


Fig. 1. マウスに 1×10^6 個の Erhlich 腹水癌細胞を移植し、さまざまな濃度のオゾンを 1 mL 直腸内投与して癌細胞の転移の指標となる血液中癌細胞数を計測した。結果は平均±標準誤差で示した。図中に示した a、b、c は、各記号の間で統計的有意差が検出されたことを示す ($p < 0.05$)。

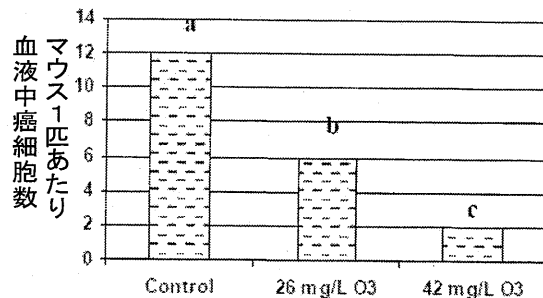


Fig. 2. マウスに 1×10^6 個の Sarcoma-37 細胞を移植し、さまざまな濃度のオゾンを 1 mL 直腸内投与して癌細胞の転移の指標となる血液中癌細胞数を計測した。結果は平均±標準誤差で示した。図中に示した a、b、c は、各記号の間で統計的有意差が検出されたことを示す ($p < 0.05$)。

次に Lewis 肺癌細胞を用いた実験で癌細胞の体積増加と癌細胞の増殖速度を検討した結果、オゾン前投与群で癌の成長を遅らせる結果が認められた。オゾン濃度 20 および 35 mg/L のオゾン/酸素ガスを投与したときよりも 4 および 11 mg/L の低濃度のときの方が、癌増殖抑制効果は高いことが示され (Fig. 3、4)、低濃度オゾンを用いた方が良い結果となった。

2. 臨床試験

臨床では、放射線療法を行うと 2 週間後から放射性皮膚炎、膀胱炎、直腸炎といった副作用が生じる。しかしオゾン療法を行った患者ではこれら 3 種の副作用が減少することが認められた (Fig. 5)。6 週間の治療を終了した時点で放射線療法単独処置群の 84% に副作用が発現したのに対して、オゾン療法併用群で副作用が

発現したのは 52%であり、有意な差が認められた。放射線療法を完遂したのは 5 例(14%)であったのに対し、オゾン療法併用群では 17 例(49%)であった。

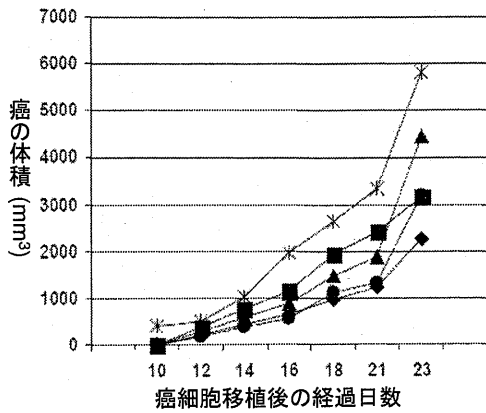


Fig. 3. Lewis 肺癌の体積の増加
マウスにさまざまな濃度のオゾンを 80 ml/kg 腹腔内投与する処置を 15 日間行い、最後の投与から 24 時間後、皮下に 1×10^6 個の Lewis 肺癌細胞を移植した。◆ 4 mg/L、● 11 mg/L、▲ 20 mg/L、■ 35 mg/L、× オゾン無し

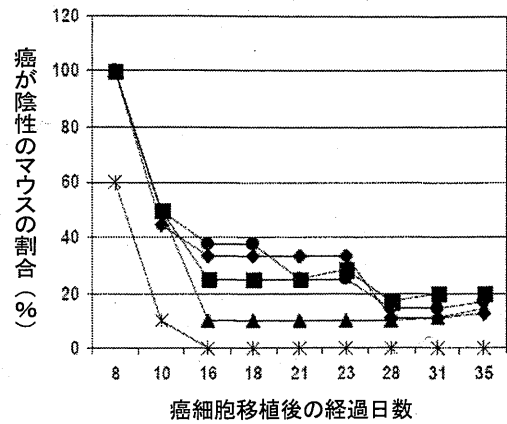


Fig. 4. Lewis 肺癌の発達の時間変化
マウスにさまざまな濃度のオゾンを 80 ml/kg 腹腔内投与する処置を 15 日間行い、最後の投与から 24 時間後、皮下に 1×10^6 個の Lewis 肺癌細胞を移植した。◆ 4 mg/L、● 11 mg/L、▲ 20 mg/L、■ 35 mg/L、× オゾン無し

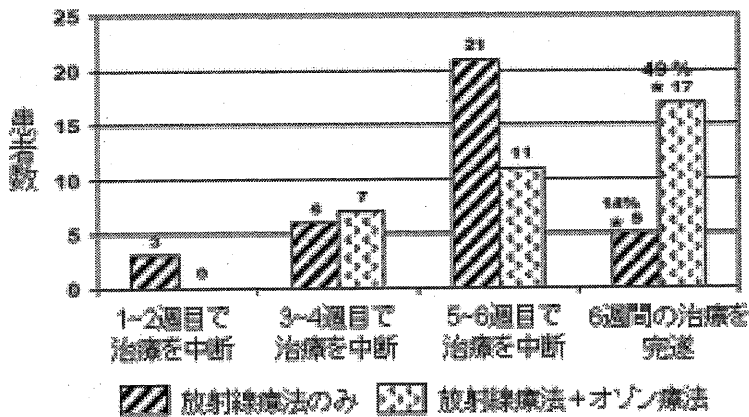


Fig. 5. 副作用が発現した患者の割合と副作用が発現せずに治療プログラムを完遂した患者の割合
全ての患者に Co^{60} を用いた放射線療法を 6 週間行いつつ、35 名の患者にはオゾン総量 8 mg (40 mg/L の濃度で 200 mL) の直腸内投与を週 6 回実施した。(* $p = 0.02$)

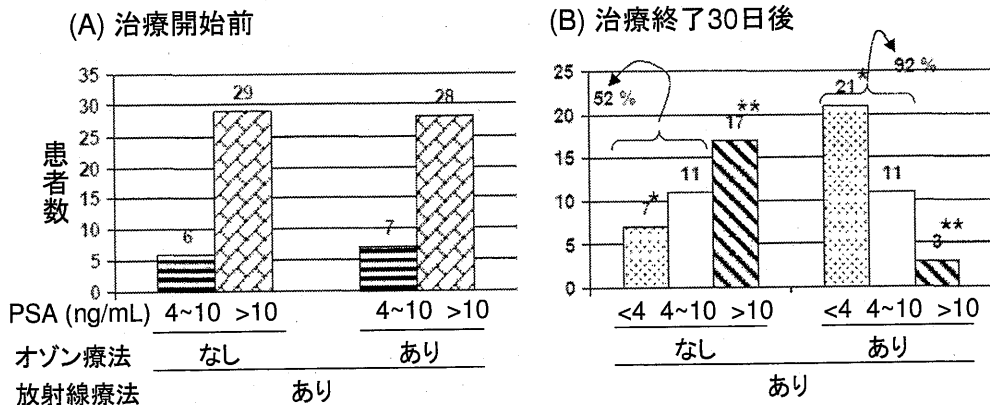


Fig. 6. 放射線療法単独処置および放射線療法とオゾン療法の併用処置について、前立腺特異抗原(PSA)測定値の患者数の分布を示す。(A)治療開始時 (B)治療終了 30 日後。(* $p = 0.019$, ** $p = 0.004$ 、)

全ての患者について前立腺特異抗原(PSA)を測定した (Fig. 6)。治療開始時には両処置群の間に統計上の差が認められなかった (Fig.6-A)。治療終了 1 ヶ月後における PSA 値減少は 10 ng/mL 未満の患者数は、放射線療法単独処置群では 52%であったのに対し、オゾン療法併用群では 92%であった (Fig.6B)。

考察

癌が発生・増殖する過程は複雑であり、オゾンはこれに影響すると考えられる。第一に考えられる作用機構は、オゾンが酸素代謝および酸素添加に影響を及ぼすということである (文献 21,22,31)。

第二に、微弱で一過性の酸化ストレスが細胞の抗酸化酵素 (機能) を増加 (強) するという作用機構が考えられる (文献 21-24,31)。癌細胞の増殖と転移は持続的な酸化ストレスによって促進されると報告されていることから (文献 32)、オゾン療法によって抗酸化機能が増強されれば、癌細胞の増殖と転移が抑制される可能性がある。

様々な癌に通常使用され有効とされている化学療法剤としてシスプラチンがあるが、シスプラチンは腎毒性を有する (文献 7)。しかし、前臨床試験で、オゾンを前処置したラットにシスプラチンを投与すると、シスプラチンに起因する急性腎毒性がオゾン療法によって防御されることが報告されている (文献 38)。また、シスプラチンに起因する腎臓の抗酸化機能減少がオゾン直腸注入法により効果的に防御されることを示す有力な知見がある (文献 39,40)。

第三に、癌細胞が低酸素環境を好むという事実から、癌細胞は活性酸素種 (ROS) の消去系 (機能) が弱く (文献 33,34)、オゾン療法は癌細胞に対して有効な細胞障害作用を示すと考えられる。培養癌細胞にオゾンを曝露した実験で、癌細胞の増殖がオゾンによって抑制されること、オゾンに対する癌細胞の抗酸化機能は弱いことが示唆されていると Menéndez らは紹介している (文献 32,34)。0.5 ppm 未満の低濃度のオゾンを持続的に 24 時間曝露すると癌細胞に細胞死が誘発される。また、抗癌剤 5-フルオロウラシルに耐性のある回腸癌細胞に対して、オゾンを曝露すると、5-フルオロウラシルに対する感受性が増強される (文献 35)。さらに、オゾン療法と放射線療法とを併用することにより、放射線に起因する癌細胞の細胞毒性が増強することを Menéndez らは紹介している (文献 36)。

Menéndez らが発表した臨床試験では、オゾン療法を併用すると前立腺癌患者に対する放射線療法の副作用が軽減され、放射線療法の治療が完遂できることが示された。また、PSA 値の測定結果から、オゾン療法と放射線療法とを併用すると相乗的な効果の有ることが示された。また、マウスに Lewis 肺癌細胞を移植した前臨床実験でも、オゾン療法が癌の増殖を抑制することが示された。これらの結果から Menéndez らは、「癌細胞は酸化に弱くオゾン療法の酸化力が癌細胞を殺すという作用機構」と、「ROS が癌を成長させるので、オゾン療法が細胞の抗酸化力を亢進させて ROS 産生を抑制し、癌の成長を抑制するという作用機構」の、両方が有り得ると考察している。

癌の増殖にとって重要な 2 つの過程に、血管新生の誘導と癌細胞アポトーシスの抑制があり、ROS は血管新生を促進し、癌細胞のアポトーシスを抑制する (文献 13,14)。癌細胞は過酸化水素を含む ROS を産生し、その微小環境において血管形成を引き起こす (文献 13-15, 17,20,32)。オゾン療法が抗酸化能を増強して ROS を消去することができれば、癌細胞のアポトーシスを誘発し、血管新生を抑制できると考えられると Menéndez らは述べている。

上記とは別の作用機構として、Menéndez らは、オゾン療法が活性酸素の代謝を促進して腎臓の正常細胞のアポトーシスを抑制することにより、シスプラチンの副作用である腎障害を緩和した可能性を挙げている。Bcl-2 様タンパク質の 1 つである Bax は、保護的効果を有する Bcl-2 や Bcl-XL と結合してその活性を阻害し、細胞死を誘発する。この意味で、Bax に対する Bcl-2 や Bcl-XL の発現割合は細胞の生死という逆方向の運命を決めると思われる (文献 41)。シスプラチンモデルでは、オゾンは腎細胞の保護をしている (文献 38,39)。シスプラチン誘発急性腎障害に対するオゾンの腎臓防護作用は、抗酸化防御システムの増強だけではなく、腎臓組織中の Bax タンパク質の発現量にも影響していると考えねばならないと、Menéndez らは指摘している。

既存の論文では、シスプラチン投与動物においてオゾンが Bax タンパク質の発現を緩和することが示されている (文献 42)。また、最近の研究は大量の ROS が Bax の発現を促進する Bcl-2 の発現を抑制すること、亢進アポトーシスと抗アポトーシス間の heterodimerization (これはユビキチン化と亢進アポトーシス蛋白の分解を減少する) を抑制することを報告している (文献 43)。適量のオゾン/酸素ガスを用いることによって、適量の活性酸素種が細胞防御反応を誘発し、ユビキチン化と Bax の分解を促進する可能性がある。同様の作

用が、N-アセチルシステインやピロリジンジチオカルバメートについても報告されている(文献 44)。また、未発表の知見では、オゾン処理された腎組織で Bcl-XL 発現が増加して、Bax の発現を抑制することを Menéndez らは述べている。

結論

オゾンが癌の転移を抑制することと、オゾン療法が癌の化学療法および放射線治療の補助に有用であることが示された。活性酸素は血管新生や細胞のアポトーシスを調節する因子の 1 つであり、オゾン療法は細胞の酸化還元状態に影響することから、オゾン療法が細胞内アポトーシス関連因子に作用した可能性が考えられるが、オゾン療法が癌治療の補助療法として施療されるためには一層の研究が必要である。

引用文献

1. Eaton, L. "World cancer rates set to double by 2020", *BMJ* 326:728-734 (2003).
2. Bailar, J.C. and H.L. Gornih. "Cancer undefeated", *N. Engl. J. Med.* 336: 1569-1574 (1997).
3. Levi, F., F. Lucchini, E. Negri, P. Boyle and C. La Vecchia. "Cancer mortality in Europe, 1990-1994, and an overview of trends from 1955 to 1994", *Eur. J. Cancer* 35: 1477-1516 (1999).
4. Giovanni G.G., S. Luca and M. Michele. "New dimensions in cancer biology and therapy", *J. Cell. Physiol.* 183: 284-287 (2000).
5. Tisdale, M.J. "Cachexia in cancer patients", *Nat. Rev. Cancer* 2: 862-871 (2002).
6. Argiles, J.M., R. Moore-Carrasco, G. Fuster, S. Busquets and F.J. López-Soriano. "Cancer cachexia: the molecular mechanisms", *Int. J. Biochem. Cell B.* 35: 405-409 (2003).
7. Pantel, K., R.J. Cote and O. Fodstad. "Detection and clinical importance of micrometastatic disease", *J. Nat. Cancer Inst.* 91: 1113-1124 (1999).
8. Cassileth, B.R. and C.C. Chapman. "Alternative and complementary cancer therapies", *Cancer* 77: 1026-1034 (1996).
9. Burstein, H.J., S. Gelber, E. Guadagnoli. and J.C. Weeks. "Use of alternative medicine by women with early-stage breast cancer", *N. Engl. J. Med.* 340: 1733-1739 (1999).
10. Subarsky, P. and R.P. Hill. "The hypoxic tumour microenvironment and metastasis progression", *Clin. Exp. Metastasis* 20: 237-250 (2003).
11. Harris, A.L. "Hypoxia- a key regulatory factor in tumour growth", *Nat. Rev. Cancer* 2: 38-47 (2002).
12. Brahim-Bruno, C., E. Berra and J. Pouyssegur. "Hypoxia: the tumour's gateway to progression along the angiogenic pathway", *Trends Cell Biol.* 11: S32-S36 (2001).
13. Bauer, M.K.A., M. Vogt and M. Los. "Role of reactive oxygen intermediates in activation-induced CD95 (APO-1/Fas) ligand expression", *J. Biol. Chem.* 273: 8048-8055 (1998).
14. Brauchle, M., F.J. Oliver, P. Kind and S. Wernex. "Ultraviolet B, H₂O₂ are potent inducers of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes", *J. Biol. Chem.* 271: 21793-21797 (1996).
15. Knight, J.A. "Diseases related to oxygen-derived free radicals", *Ann. Clin. Lab. Sci.* 25(2): 111-121 (1995).
16. Winkhofer-Roob, B.M. "Oxygen free radicals and antioxidant in cystic fibrosis: the concept of an oxidant-antioxidant imbalance", *Acta Paediat.* 395: 49-57 (1994).
17. Szatrowski, T.P. and C.F. Nathan. "Production of large amount of hydrogen peroxide by human tumor cells", *Cancer Res.* 5: 794-798 (1991).
18. Salah-Eldin, A., S. Inoue, M. Tsuda and A. Matsuura. "Abnormal intracellular localization of Bax with a normal membrane anchor domain in human lung cancer cell lines", *Jpn. J. Cancer Res.* 91: 1269-1277 (2000).
19. Maxwell, P.H., C.W. Pugh and P.J. Ratcliffe. "Activation of the HIF pathway in cancer", *Curr. Opin. Genet. Dev.* 11(3): 293-299 (2001).
20. Maulik, N. and D.K. Das. "Redox signaling in vascular angiogenesis", *Free Radical Bio. Med.* 33: 1047-1060 (2002).

21. Bocci, V. *Oxygen-Ozone Therapy. A critical Evaluation*. (Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publisher, 2002), p.121-314.
22. Larini, A. and V. Bocci. "Effects of ozone on isolated peripheral blood mononuclear cells", *Toxicol. in Vitro* 19: 55-61 (2005).
23. Ajamieh, H.H., S. Menéndez, G. Martínez, E. Candelario-Jalil, L. Re, A. Giuliani and O.S. León. "Effects of ozone oxidative preconditioning on nitric oxide generation and cellular redox balance in a rat model of hepatic ischaemia-reperfusion", *Liver Int.* 24: 55-62 (2004).
24. Ajamieh, HH, J. Berlanga, N. Merino, G. Martínez-Sánchez, E. Candelario-Jalil, S. Menéndez, A. Giuliani O.S. and León. "Role of protein synthesis in the protection conferred by ozone oxidative preconditioning in hepatic ischemia/reperfusion", *Transpl. Int.* 18: 604-612 (2005).
25. León, O.S., S. Menéndez, N. Merino, R. Castillo, S. Sam, L. Pérez, E. Cruz and V. Bocci. "Ozone oxidative preconditioning: A protection against cellular damage by free radicals", *Mediat Inflamm* 7: 289-294 (1998).
26. Clavo, B., J.L. Pérez, L. López, G. Suárez, M. Lloret, V. Rodríguez, D. Macías, M. Santana, M.A. Hernández, R. Martín-Oliva and F. Robaina. "Ozone therapy for tumor oxygenation: a pilot study", *eCAM* 1(1): 93-98 (2004).
27. Romero, A., S. Menéndez, M. Gómez. and J. Ley. "La ozonoterapia en los estadios avanzados de la aterosclerosis obliterante", *Angiología* 45(4): 146-148 (1993).
28. Giunta, R., A. Coppola, C. Luongo, A. Sammartino, S. Guastafierro, A. Grassia, L. Giunta, L. Mascolo, A. Tirelli and L. Coppola. "Ozonized autohemotransfusion improves hemorheological parameters and oxygen delivery to tissues in patients with peripheral occlusive arterial disease", *Ann. Hematol.* 80: 745-748 (2001).
29. Tylicki, L., G.T. Niew, B. Biedunkiewicz, S. Burakowski. and B. Rutkowski. "Beneficial clinical effects of ozonated autohemotherapy in chronically dialysed patients with atherosclerotic ischemia of the lower limbs-pilot study", *Int. J. Artif. Organs* 24: 79-82 (2001).
30. Hernández, L.A. *Oncología. Preguntas y respuestas*. (Philadelphia, USA:Ed Prous Science, 2001), p.630.
31. Hernández, F., S. Menéndez and R. Wong. "Decrease of blood cholesterol and stimulation of antioxidative response in cardiopathy patients treated with endovenous ozone therapy" *Free Radical Bio. Med.* 19(1): 115-11 (1995).
32. Toyokuni, S., K. Okamoto, J. Yodoi and H. Hiai. "Persistent oxidative stress in cancer", *FEBS Lett.* 358: 1-3 (1995).
33. Sweet, F., M.S. Kao, S.C.D. Lee, W.L. Hagar and W.E. Sweet. "Ozone selectively inhibits growth of human cancer cells", *Science* 209: 931-933 (1980).
34. Washüttl, J., R. Viebahn and I. Steiner. "The influence of ozone on tumor tissue in comparison with healthy tissue (*in vitro*)", *Ozone-Sci. Eng.* 12: 65-72 (1990).
35. Zänker, K.S. and R. Kroczek. "In vitro synergistic activity of 5-fluorouracil with low-dose ozone against a chemoresistant tumor cell line and fresh human tumor cells", *Chemotherapy* 36: 147-154 (1990).
36. Zänker, K.S. and R. Kroczek. "The mystery of a molecule-ozone: antiproliferative, immunomodulative, synergistic to chemotherapy and carcinogenic". *Proc. of the Ninth Ozone World Congress, New York, USA. Ozone in Medicine*, p. 55-68 (1989).
37. Lebwohl, D. and R. Canetta. "Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an update", *Eur. J. Cancer* 34: 1522-1534 (1998).
38. Borrego, A., Z. Zamora, R. González, Ch. Romay, S. Menéndez, F. Hernández, T. Montero and E. Rojas. "Protection by ozone preconditioning is mediated by antioxidant system in cisplatin induced nephrotoxicity in rats", *Mediat Inflamm.* 13(1): 13-19 (2004).
39. González, R., A. Borrego, Z. Zamora, Ch. Romay, F. Hernández, S. Menéndez, T. Montero and E. Rojas. "Reversion by ozone treatment of acute nephrotoxicity induced by cisplatin in rats", *Mediat.*

- Inflamm. 13(5/6): 307-312 (2004).
40. Calunga, J.L., M. Bello, M. Chaple, E. Barber, S. Menéndez and N. Merino. "Ozonoterapia en la glomerulonefritis tóxica experimental por adriamicina", Rev. Invest. Biomed. (Cuba) 23(3): 139-143 (2004).
 41. Ortiz, A., C. Lorz, M.P. Catalán, T.M. Danoff, Y. Yamasaki and J. Egado. "Expression of apoptosis regulatory proteins in tubular epithelium stressed in culture or following acute renal failure", Kidney Int. 57: 969-981 (2000).
 42. Borrego, A, Z. Zamora, R. González, Ch. Romay, S. Menéndez, F. Hernández, J. Berlanga and T. Montero. "Ozone/Oxygen mixture modifies the subcellular redistribution of Bax protein in renal tissue from rats treated with cisplatin", Arch. Med. Res. 37: 717-722 (2006).
 43. Dechao, L., U. Eisaku, K. Tsuyoshi, Y. Tetsuya and O. Tokio. "Reactive oxygen species (ROS) control the expression of Bcl-2 family proteins by regulating their phosphorylation and ubiquitination", Cancer Sci. 95: 644-650 (2004).
 44. Wu, Y.J., L.L. Muldoon and E.A. Neuwelt. "The chemoprotective agent N-acetylcysteine blocks cisplatin-induced apoptosis through caspase signalling pathway", J. Pharmacol. Exp. Ther. 312: 434-431 (2005).

日本医療・環境オゾン研究会 獣医部会セミナーの開催案内

獣医部会長 鷺巣誠

獣医オゾン療法の発祥の地である北海道でのセミナー開催が決定いたしました。

日時：平成 22 年 8 月 29 日(日) 10:00~17:00

場所：北海道大学

講演内容：

1. オゾン療法の基礎、
2. オゾン化オイルの特性
3. オゾンの特性と取り扱い、
4. 統合医療におけるオゾン療法、
5. 大動物領域におけるオゾン療法、
6. 小動物における臨床例、
7. オゾン水の抗菌作用そして
8. オゾン水の抗ウイルス作用

など幅広い分野の講演を予定しています。皆さん北海道でお会いしましょう。

詳細は日本医療・環境オゾン研究会のホームページ (URL : <http://ozone.fixa.jp/>) に掲載いたします。

会報原稿募集

臨床報告、研究報告、研究紹介、臨床速報または速報、解説、文献紹介、総説、寄稿 (会員の交流のため内容は自由。会員だより、企業だよりを含む)、や質問等を募集しています。詳しくは、事務局 (nakamuro@lif.setsunan.ac.jp) にお尋ねください。