

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K11409

研究課題名(和文)放射線治療における口腔粘膜炎発症因子と予防薬の網羅的解析に関する研究

研究課題名(英文)The comprehensive survey for the risk factor of oral mucositis under the radiotherapy.

研究代表者

細川 亮一 (Hosokawa, Ryoichi)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：40547254

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：がんの有害事象を予防すること並びに症状を緩和することは、がん治療の完遂のため重要な研究テーマとなっている。頭頸部癌は、外科的アプローチでは、顔面領域ではその後の機能障害や審美的な問題もあり、放射線治療や化学療法の併用が標準治療となることもある。頭頸部領域への放射線照射は、唾液腺への有害事象により、唾液の分泌が阻害され著しい口腔乾燥や口腔粘膜炎による疼痛によって摂食障害を起こすことが認められ、口腔粘膜炎の予防法の確立は急務である。

本研究では、漢方薬である半夏瀉心湯の口腔粘膜炎の予防や創傷治癒促進に効果があることを臨床研究で示し、また、細胞実験においてそのメカニズムを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：It is very important to prevent or reduce adverse events caused by the radiotherapy and chemotherapy for completing the treatment plan. Especially, the adverse events of head and neck cancer caused by radiotherapy are very severe. For instance, patients complain dry mouth and oral mucositis so on. Oral mucositis cause severe pain and reduce patient's quality of life. It is very hard for patients to eat or talk due to the pain caused by oral mucositis. So it is requested to establish the methods inhibit oral mucositis during radiotherapy.

In this study, we proposed the possibility to reduce the severity of oral mucositis using Hangeshasinto, which is one of traditional medicine in Japan in clinical study. Also we provide the mechanism how Hangeshasinto prevent oral mucositis by using cell culture experiments.

研究分野：がん支持療法

キーワード：がん支持療法 口腔粘膜炎 漢方

1. 研究開始当初の背景

がん治療における新薬の開発や治療技術の進歩に伴い、その治療成績は飛躍的に向上してきた。しかし一方で予想外の副作用や有害事象も報告されるようになった。さらにその有害事象が、治療の継続を困難にすることもあり、有害事象の予防や症状緩和策としてのがん支持療法の研究が盛んになってきた。

歯科領域におこる有害事象としては、口腔粘膜炎が特に問題となっている。抗がん剤や頭頸部領域への放射線治療において、口腔粘膜に潰瘍を形成し痛みを生じるため、摂食障害などを引き起こすため、治療の完遂の妨げとなっている。そのため、口腔粘膜炎の予防法や治療法の確立は急務である。また、支持療法学会の国際学会である Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) において、議論されるのが、科学的な有効性と効果、さらに、その費用である。がん治療そのものが高価であるため、支持療法に用いられる薬剤は、安全でありさらに安価であることが求められている。この点、和漢として使用されている漢方薬は使用の歴史も長く、また、価格の点からもがん支持療法に適切な薬剤であると考えられる。漢方薬の一つである半夏瀉心湯は、以前から口内炎に有効性を示しており、今後、がん治療において口腔粘膜炎の予防と症状緩和に対してその有効性を確認する必要が求められている。

2. 研究の目的

本研究では、半夏瀉心湯の有効性の検索とその効能のメカニズムを明らかにすることによって、口腔粘膜炎の予防法と症状緩和対策を確立することが目的である。第一に基礎研究として細胞培養を用いた In vitro の実験において、半夏瀉心湯の口腔粘膜炎の有効性とそのメカニズムを明らかにする。上皮細胞に関する創傷治癒に関する細胞動態と遺伝子の発現を検索する。第二に、頭頸部領域への放射線治療患者に対してその有効性を検索し、頭頸部領域における放射線治療による口腔粘膜炎に対して口腔支持療法を確立することである。

3. 研究の方法

(1) 細胞培養

口腔粘膜上皮細胞を用いて半夏瀉心湯の添加実験を行い、細胞動態を観察し、されにその際の遺伝子発現を検索する。

細胞動態として細胞増殖能を添加後 12 時間後の BrdU の取りこみと細胞周期関連遺伝子の発言を調べた。また、図 2 に示すように規格性を持たせたスクラッチテストを行って細胞遊走能の検索を行った。さらに、抗がん剤と共培養し、半夏瀉心湯の上皮細胞への効果をセルソーティングにて生細胞数とアポトーシスを起こしている細胞数と細胞周期の割合の検索を行った。

図 1 BrdU 陽性細胞率 (添加後 12 時間)

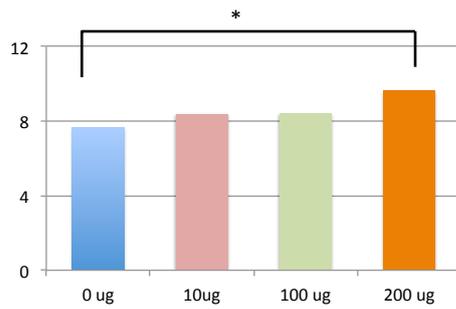


図 2

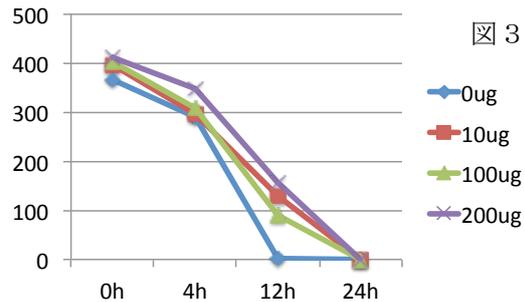
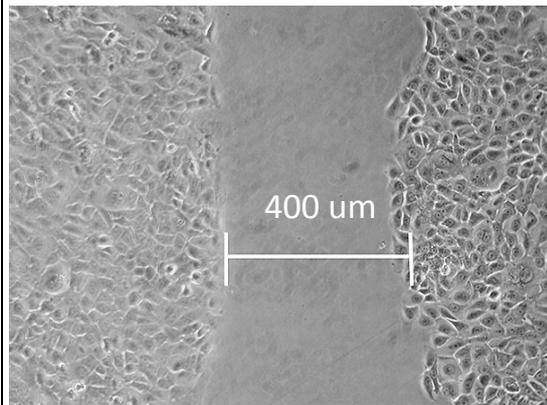
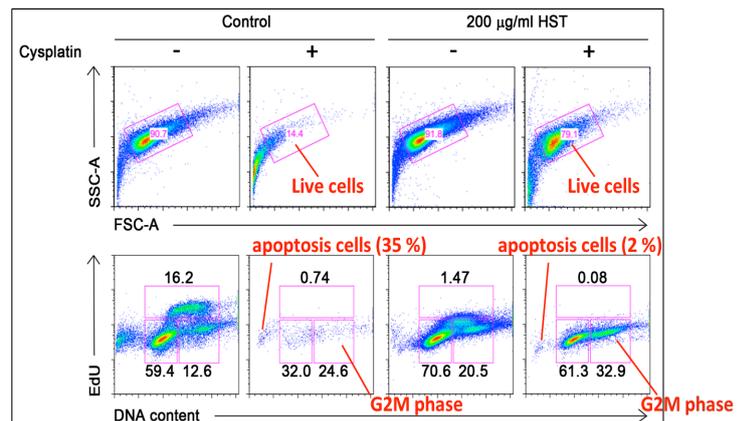


図 3

図 4



(2) 臨床研究

対照群：頭頸部がんの患者に対して放射線治療中に半夏瀉心湯を処方し、口腔粘膜のグレードの評価を行う

非対照群：これまでの外来において、上記対照群と同等の放射線量を受けた患者について口腔粘膜炎のグレードの後向き調査を行った。尚、グレーディングについては、Common Terminology. Criteria for Adverse Events : CTCAE Ver.3 を用いた。また、表に示すようにそれぞれの群の年齢が同様になるように対象者の抽出を行った。平均年齢は非対照群が 68.4 歳、対照群が 62.2 歳であった。今回の判定において、患者の QOL の低下が顕著となっていること、そしての予防に主眼をおいているため、グレード3の有害事象の予防もしくは緩和を評価基準としている。

4. 研究成果

(1) 細胞培養

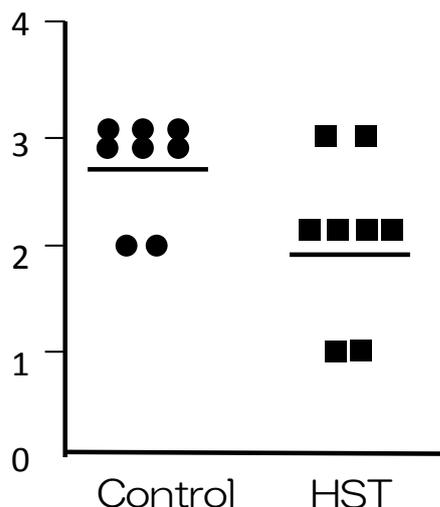
半夏瀉心湯を添加することによって、口腔粘膜上皮細胞の増殖能が増加することが、BrdU の取り込みが、濃度依存的に増加する傾向が示された (図 1)。特に、200ug 添加群では非添加群と比較して優位に細胞増殖能が増加していた。一方、細胞遊走能は、添加によって、特に有意差は認められなかった。また、抗がん剤との共培養では、非対照群 (半夏瀉心湯無添加群) では、上皮細胞のアポトーシスを認めるが、対照群 (半夏瀉心湯添加群) では、アポトーシスが抑制されていた。アポトーシス抑制のメカニズムとして、半夏瀉心湯が細胞周期に関わる遺伝子の発言を制御していることが示された

臨床研究)

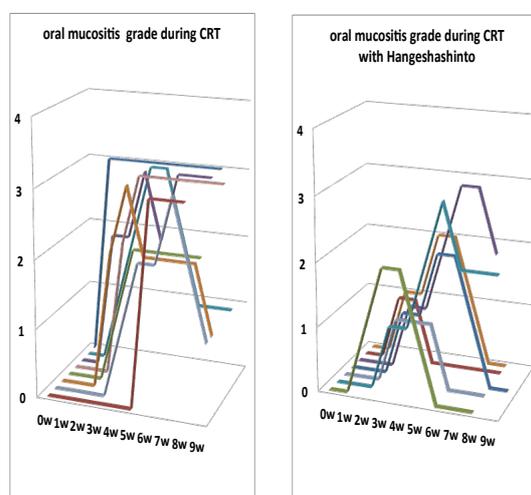
非対照群と比較して、対照群では、粘膜炎のグレード3を示すものが少なく、口腔粘膜炎の増悪を抑制出来た (グラフ 1)。また、摂食障害を認めるグレード3以上の期間について、対照群では、グレード3の期間が短くなること示された。このことは、患者様の QOL の低下する期間が短く、放射線治療を完遂させる可能性を高める効果が期待出来ることを示している (グラフ 2)

	Control group	HST group
n	8	8
Mean of mucotisi grade	2.75	2
S.D.	0.46	0.76
P value	0.03	
Mean of Age	68.4	62.2
S.D.	7.57	10.86
P value	0.09	

グラフ 1  
口腔粘膜炎グレードの最大値



グラフ 2



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- 1) がん治療による口腔粘膜炎に対する半夏瀉心湯の4つのメカニズム。Science of Kampo Medicine (2015) Vol. 39 238-241. 細川 亮一 査読なし ISSN 0288-2485
- 2) 半夏瀉心湯は頭頸部化学放射線治療由来の口腔粘膜炎を抑制する。みちのく歯学会雑誌 (2016) 巻:47 号:1-2 ページ: 81 - 82. 玉原亨、細川亮一、丹田奈緒子、佐久間陽子、飯嶋若菜、百々美奈、伊藤恵美、高橋久美子、小関健由 査読あり
- 3)

[学会発表] (計 2 件)

- 1) HANGESHASHINTO PREVENTS ORAL MUCOSITIS UNDER CHEMORADIOTHERAPY TO HEAD AND NECK

CANCER. Tamahara, Hosokawa, Tanda,  
Suenaga, Sugazaki, Sakuma, Dodo, Iizima,  
Kato, Ito, Takahashi. MASCC June 23-25 2  
0 1 6 アデレード オーストラリ  
2) ORAL CARE IN PALLIATIVE CARE CENTER  
REDUCESSALIVARY AMYLASE ACTIVITY, A  
MAKER OF STRESSCONDITION. MASCC. E.  
Ito, R. Hosokawa, K. Sato, C. Sarudate,  
N. Tamura, T. Nakaho T. Koseki 2 0 1  
5年6月25-27日 コペンハーゲン  
デンマーク

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

細川 亮一 (Hosokawa Ryoichi)  
東北大学・医学系研究科・非常勤講師  
研究者番号：4 0 5 4 7 2 5 4

### (2) 研究分担者

小関 健由 (Koseki Takeyoshi)  
東北大学・歯学研究科・教授  
研究者番号：8 0 2 9 1 1 2 8

末永 華子 (Suenaga Hanako )  
東北大学・歯学研究科・助教  
研究者番号：0 0 5 0 8 9 3 9

菅崎 将樹 (Sugazaki Masaki )  
東北大学・病院・助教  
研究者番号：5 0 4 4 4 0 1 3

玉原 亨 (Tamahara Toru )  
東北大学・歯学研究科・助教  
研究者番号：4 0 7 5 6 2 3 5

丹田 奈緒子 (Tanda Naoko )  
東北大学・歯学研究科・助教  
研究者番号：0 0 4 2 2 1 2 1

佐久間 陽子 (Sakuma Yoko )  
東北大学・歯学研究科・助教  
研究者番号：9 0 7 3 5 5 3 1

伊藤 恵美 (Ito Emi )  
仙台青葉学院短期大学・歯科衛生学科・准  
教授  
研究者番号：8 0 5 9 6 8 1 7

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

### (4) 研究協力者

( )