

平成 30 年 4 月 27 日現在

機関番号：34306

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H07326

研究課題名(和文) プロテアソーム阻害剤誘発性味覚障害の発症機構の解明と新規治療法の確立

研究課題名(英文) Elucidation of the pathogenesis of proteasome inhibitor-induced taste disorders

研究代表者

大石 晃弘 (Ohishi, Akihiro)

京都薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：70780089

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：抗がん剤誘発性味覚障害の発現メカニズムは不明であり、それに基づく有効な治療法はない。本研究は、味覚障害が報告されているプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブの味覚障害発現プロファイルをを解明することを目的とした。ボルテゾミブ投与マウスを用いた行動学的試験により、ボルテゾミブは酸味感受性を増大させることが示された。それに対して酸味受容に関わる分子の一つであるPKD2L1のタンパク質レベルでの発現量の増大が関与することが示唆された。本研究成果は、抗がん剤誘発性味覚障害の病態解明に資するものであると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Although anticancer drugs induce taste disorder, the mechanism of its onset is unknown. Therefore, there is no effective therapy for them. Aim of the present study is to elucidate the expression profiles of taste disorder and mechanism of it induced by bortezomib. Behavioral test showed that bortezomib administration induced increase of sour taste sensitivity in bortezomib-administered mice. Immunohistochemical analyses suggested that the taste alteration was result from the increase of the PKD2L1, one of the sour taste receptors. These findings would contribute to elucidate the pathophysiology of taste disorders induced by anticancer drugs.

研究分野：味覚障害

キーワード：味覚 抗がん剤 副作用

### 1. 研究開始当初の背景

日本において罹患率、死亡率が共に高いがんに対する治療は依然として、抗がん剤が多く使用されている。抗がん剤による副作用の一つである味覚障害は、抗がん剤使用患者の半数以上で発症するものの (Bernhardson et al., 2008)、がんの治療効果に直接的には影響を及ぼさないことから重要視されていない。ヒトにとって食事は、単なる栄養摂取のための手段ではなく、共同で飲食することによりコミュニケーションを深めることや、食物の味を楽しむことなど“健康的”な生活を送る上で重要な役割を持つ。それゆえに、「味を感じない」、「何を食べても苦い」といった味覚障害の発現は、闘病中の患者の数少ない楽しみの一つである食事を苦痛なものへと変貌させる。さらに、抗がん剤使用患者において味覚感受性が消失し、最終的に全ての食物で苦味を感じるようになった結果、食欲低下に伴う体重減少をきたし、治療継続困難となった症例も報告されている (Koizumi et al., 2015)。このように、抗がん剤誘発性味覚障害は、患者の生活の質を著しく損なうだけでなく、がんの治療にも影響を与える臨床で軽視できない副作用の一つである。しかしながら、未だ抗がん剤誘発性味覚障害に対する有効な治療法及び対処法に関する情報は乏しく、臨床においては亜鉛投与が唯一の対処法として実施されている。しかし、ほとんどの患者に対して無効であり (Hamada et al., 2002)、一刻も早い治療法の開発が求められている。

味覚障害に関する研究のうち、薬剤誘発性味覚障害に関する基礎的研究の報告は少なく、なかでも、抗がん剤誘発性味覚障害に関する研究報告はほとんどが患者アンケートに基づく臨床調査である。また、抗がん剤の治療プロトコルと味覚障害の症状・発現頻度などの関連性についての大規模な調査結果も無い。抗がん剤誘発性味覚障害の発症メカニズムに関する基礎的な研究報告は現時点では Mukherjee ら (2011, 2013) のシクロホスファミドに関する報告及び申請者 (Ohishi et al., 2016) のオキサリプラチンに関する報告の3報のみである。従来、抗がん剤誘発性味覚障害は、抗がん剤の細胞傷害性によって起こる味蕾の味細胞数の減少や、唾液腺の機能低下に起因するものと考えられてきた。実際に Mukherjee の報告においてシクロホスファミド投与マウスで味細胞数の減少や唾液分泌の低下が報告されている。これに対し、申請者は、オキサリプラチンが味蕾などへの細胞傷害性は示さず、味細胞における味受容体の発現量を変化させることで味覚障害を起こすことを示した。

この申請者の知見は、抗がん剤誘発性味覚障害の発症機序はそれぞれの薬剤によって異なるという、当たり前であるがこれまで着目されてこなかった味覚障害発症機序に関する薬学的基盤構築の必要性を明確に指摘

するものであり、これは抗がん剤投与に起因する味覚障害に対する有効かつ安全な治療戦略の開発に繋がるものであると考えられる。

### 2. 研究の目的

現在でもがん治療に使用される抗がん剤の多くが細胞増殖の阻害を主な薬理作用とし、正常細胞にも同様に作用するものであるために、その使用により様々な副作用が発現する。近年、それらの薬剤に比べて副作用発現が少ないとされる分子標的薬の使用が増加している。しかし、分子標的薬の使用患者においても高血圧や皮疹などの副作用が起こることが報告されている (Liu and Kurzrock, 2014)。それら分子標的薬の一つであるボルテゾミブは味覚障害を起こすことが報告されている (Fanucchi et al., 2006)。多発性骨髄腫の治療に用いられているボルテゾミブはタンパク質分解酵素であるプロテアソームを阻害することにより抗腫瘍活性を示すことから、味覚障害の要因の一つにプロテアソーム阻害の関与が示唆される。一方、ボルテゾミブと同じくプロテアソーム阻害能を有する薬剤であり、現在臨床開発中の薬剤であるカーフィルゾミブはボルテゾミブに比べて、末梢神経障害などの副作用が少ないことが報告されている (McBride et al., 2015)。これらのことから、ボルテゾミブの味覚障害の誘発がプロテアソームの阻害活性のみで説明できない可能性も考えられる。

そこで、これらのプロテアソーム阻害剤投与マウスにおける味覚障害の発現プロファイルを比較・精査し、これまでに得られている味覚障害モデル動物の知見と比較することにより、抗がん剤誘発性味覚障害の普遍的発現機序の解明及び新規治療法開発や対処法の提案を行うことを目的とし、研究を行った。

### 3. 研究の方法

#### (1) 使用動物及び薬剤の投与

雄性 C57BL/6N マウスを用いた。

ボルテゾミブはマウスに繰り返し投与を行った(1 mg/kg の投与量にて、1、4、8、11、15、18、22 及び 25 日目に皮下投与)。

#### (2) ボルテゾミブ投与マウスの 5 基本味感受性に対する影響の行動解析

C57BL/6 マウスにボルテゾミブを投与し、その 5 基本味 (甘味、酸味、苦味、塩味及びうま味) の味覚感受性に対する影響を、定量的味覚感受性行動試験である brief-access test にて評価した。

#### (3) ボルテゾミブ投与マウスの味蕾における組織学的解析及び味受容関連分子の発現変動に関する検討

ボルテゾミブ投与マウスの味蕾の形態及びそれを構成する味細胞数はそれぞれ HE 染色及び免疫組織染色により解析した。行動学的

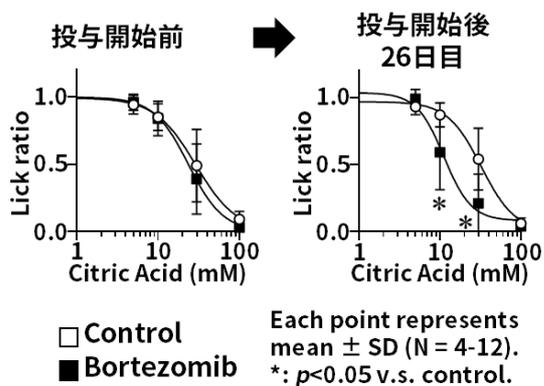
な変化が検出された酸味の受容に関連する分子の発現変動は免疫組織染色及びリアルタイム PCR により定量評価した。酸味感受性の増大が認められていることから、酸味受容体である PKD1L3 及び PKD2L1 を標的とした。

#### 4. 研究成果

##### (1) ボルテゾミブ投与による酸味感受性の増大

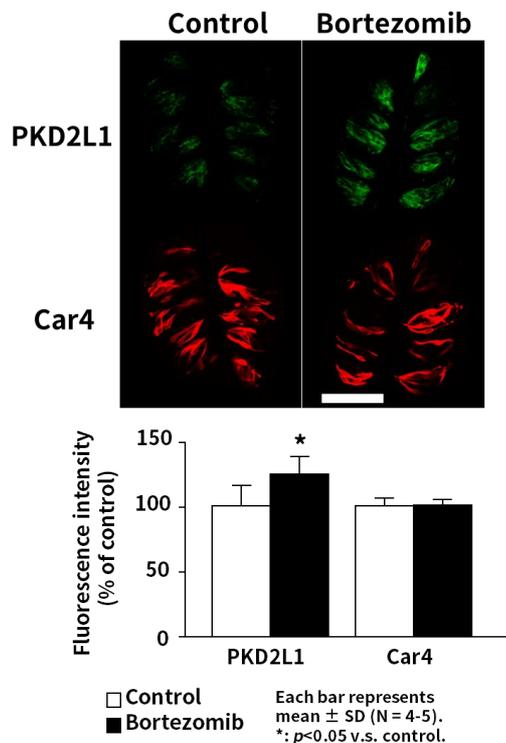
酸味溶液であるクエン酸水溶液に対する lick ratio は、投与開始後 16 日目以降でコントロール群の場合と比べ明らかに小さかった。さらに、クエン酸水溶液及び塩酸水溶液を用いて酸味溶液に対するより詳細な brief-access test を行った結果、いずれの酸味溶液に対してもボルテゾミブ投与開始後 26 日目における lick ratio 及び IC50 値はコントロール群のそれらに比べ有意に小さかった。一方、これらボルテゾミブ投与マウスにおける酸味感受性は、その投与中止 3 日目以降においてコントロール群とほぼ同じであった。

このことから、ボルテゾミブの繰り返し投与は酸味感受性を増大させること、及びその味覚感受性の変化は投与中断により回復することが示唆された。



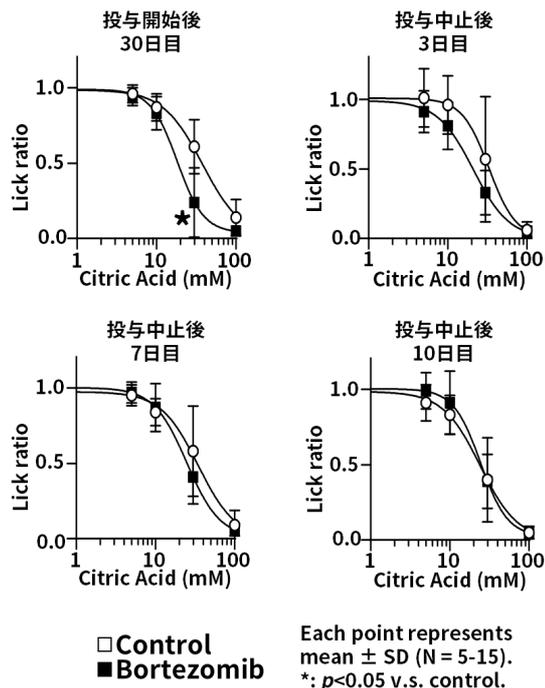
##### (2) 酸味感受性増大に対する、味蕾における酸味受容機構の変化

酸味感受性の変化が認められたボルテゾミブ投与マウスの味蕾の形態、酸味受容に関わる III 型味細胞数に変化は認められなかった。一方、酸味受容体を構成するタンパク質の一つである PKD2L1 の発現量は、コントロール群の場合と比較して有意な増大が認められた。このことから、ボルテゾミブ投与による酸味感受性の増大に一部、PKD2L1 の発現増大が寄与することが示唆された。



##### (3) ボルテゾミブ誘発性酸味感受性増大の可逆性

ボルテゾミブの繰り返し投与中止後のマウスの酸味溶液に対する Lick ratio 及び IC50 値は投与中止後 3 日目以降対照群との間での有意な差は消失した。このことからボルテゾミブ誘発性の酸味感受性の増大は休薬により回復することが示唆された。



## 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1件)

Akihiro Ohishi, Kentaro Nishida, Karin Miyamoto, Mizuka Imai, Ryoko Nakanishi, Kyoko Kobayashi, Akiko Hayashi, Kazuki Nagasawa. Bortezomib alters sour taste sensitivity in mice. Toxicology Reports, 査読有, vol.4, 2017, 172-180.

〔学会発表〕(計3件)

Akihiro Ohishi, Kentaro Nishida, Kazuki Nagasawa. Bortezomib alters sour taste sensitivity in mice. International symposium on Olfaction and Taste, 2016.6, Kanagawa

岩村 萌美, 大石 晃弘, 小林 恭子, 林 亜希子, 西田 健太郎, 長澤 一樹. Bortezomib はマウスの酸味感受性を可逆的に増大させる. 日本薬学会第137年会, 2017.3, 宮城  
牧野 愛美, 大石 晃弘, 林 亜希子, 小林 恭子, 西田 健太郎, 長澤 一樹. シスプラチン投与マウスにおける苦味感受性の変化. 日本薬学会第137年会, 2017.3, 宮城

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

大石 晃弘 (OHISHI, Akihiro)

京都薬科大学・薬学部・助教

研究者番号: 70780089