

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K09884

研究課題名（和文）化学療法モデルによるレセプター障害としての味覚異常発症機序の解明

研究課題名（英文）Mechanisms of dysgeusia induced by taste receptor dysfunction

研究代表者

藤山 理恵 (FUJIYAMA, Rie)

長崎大学・医歯薬学総合研究科（歯学系）・助教

研究者番号：10274664

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000 円

研究成果の概要（和文）：化学療法による味覚障害の有病率は約60%とも言われているが、その報告のほとんどは患者の主観的な症状に基づくもので、味覚感度低下として捉えていた。本研究では、ラットを用いた行動学的基礎研究および乳癌患者の化学療法前後の客観的味覚検査による臨床研究により、化学療法による味覚の変化を解析した。その結果、化学療法の味覚への影響は舌部位により違いがあり、四基本味のそれぞれの味覚変化は多様で、これまでの味覚感度減少だけでなく味覚感度上昇する結果も得られた。その味覚変化は化学療法開始直後に発症し、化学療法終了後早期に回復が見られた。また化学療法に用いる抗がん剤の種類により、四基本味への影響に違いが見られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

化学療法だけでなくさまざまな原因による味覚障害のメカニズムについては未だ明らかになっていない。本研究における化学療法による味覚変化の解明は、今後の様々な副作用を含めた味覚研究を行う上で、学術的な基盤になると考える。化学療法による味覚変化は、味覚障害のモデルとして利用できる可能性があり、今後研究対象を広げることなどにより、化学療法のみならずすべての味覚障害解明に繋がる可能性が考えられる。

研究成果の概要（英文）：The prevalence of chemotherapy-induced taste disorders, including dysgeusia, which is regarded as a reduction in taste sensitivity, is approximately 60%. However, most reports are based on subjective patient symptoms. In this study, two methods of analysis were used: a basic behavioral study in rats to analyze changes in preference for the basic tastes before and after chemotherapy, and a clinical study comparing the taste sensitivity of breast cancer patients before and after chemotherapy using two objective taste tests. The results showed that the effect of chemotherapy on taste varied according to tongue site, and that changes in taste sensitivity differed for the basic tastes. Chemotherapy could not only decrease but also increase taste sensitivity. Moreover, these changes occurred immediately after the start of chemotherapy and recovered early after the end of chemotherapy, and the effects on the basic tastes differed depending on the type of anticancer drug used.

研究分野：神経生理学

キーワード：味覚障害 味覚異常 化学療法 抗がん剤 副作用

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

味覚異常の原因は不明な点が多い。たとえば化学療法による味覚異常に関する研究のほとんどは、自覚的な症状を用いた研究である。またその症状は味覚の消失または減退がほとんどで、他には自発性異常味覚などである。客観的味覚検査による分析は数少なく、さらに化学療法前後で味覚感度を比較した研究はほとんどない。そのため、本研究は客観的味覚検査等を用いて化学療法前後の各味質ごとの味覚変化を比較すること、抗がん剤の種類により各味質における味覚変化を捉えることで、化学療法の副作用のみならずさまざまな原因による味覚異常発症の解明に繋がると考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、化学療法における味覚異常の詳細について、基礎および臨床の両面からアプローチすることにより、未だに詳細が明らかとなっていない味覚異常の発症機序の解明に貢献することである。

3. 研究の方法

(1) ラットを用いた行動学的基礎研究

7週齢の雄 Sprague-Dawley ラットを、12時間の明暗サイクルと24時間の温度管理のもとで個別飼育した。初めの7日間は、環境に順応させた。ケージには左右2本の溶液ボトルを設置し、いずれも脱イオン水とした。水、食餌は24時間自由摂取とした。

8日目より味溶液と脱イオン水の2本のボトルを用意し、自由に選択摂取させた。脱イオン水と味溶液の摂取量、食餌摂取量、体重、体温の測定を毎日行った。図1で示した通り、8日目をday 1としその後36日間測定を継続した。味溶液と脱イオン水のボトルは24時間ごとに左右を入れ替え、新しい味溶液と脱イオン水に交換した。実験デザインは図1に示す。酸味には0.01 M HCl、苦味には0.03 mM Q-HCl、うま味には0.1 M monosodium glutamateを用いた。

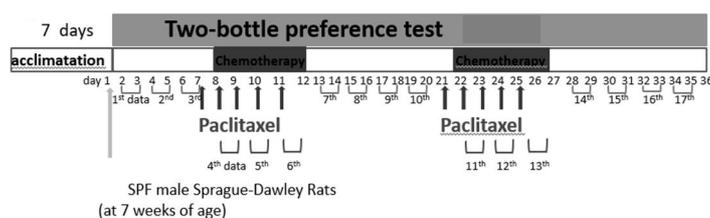


図1 研究デザイン

化学療法：パクリタキセル, コントロール: 生理食塩水. ラットに抗がん剤パクリタキセルまたはまたは vehicle(生理食塩水)を腹腔内に注射した. 味溶液を用いた測定開始の8日目から抗がん剤パクリタキセルを5日間連続投与し(1コース目) 7日間経過した後2コース目として1コース目と同様の抗がん剤投与を行った. 2コース目の抗がん剤投与後10日間計測を継続した.

(2) 乳がん患者の化学療法前後の客観的味覚検査による臨床研究

乳がん患者22名を対象に化学療法前後で2つの味覚検査(電気味覚検査とテストディスクを用いた滴下法検査)とサクソテストを行った。化学療法後では化学療法1コース後から3コース後で味覚検査等を行った。

4. 研究成果

(1) ラットを用いた化学療法による味覚の変化

2瓶法を用いて脱イオン水に対する味溶液(酸味・苦味・うま味)の嗜好性を解析した結果を図2に示す。

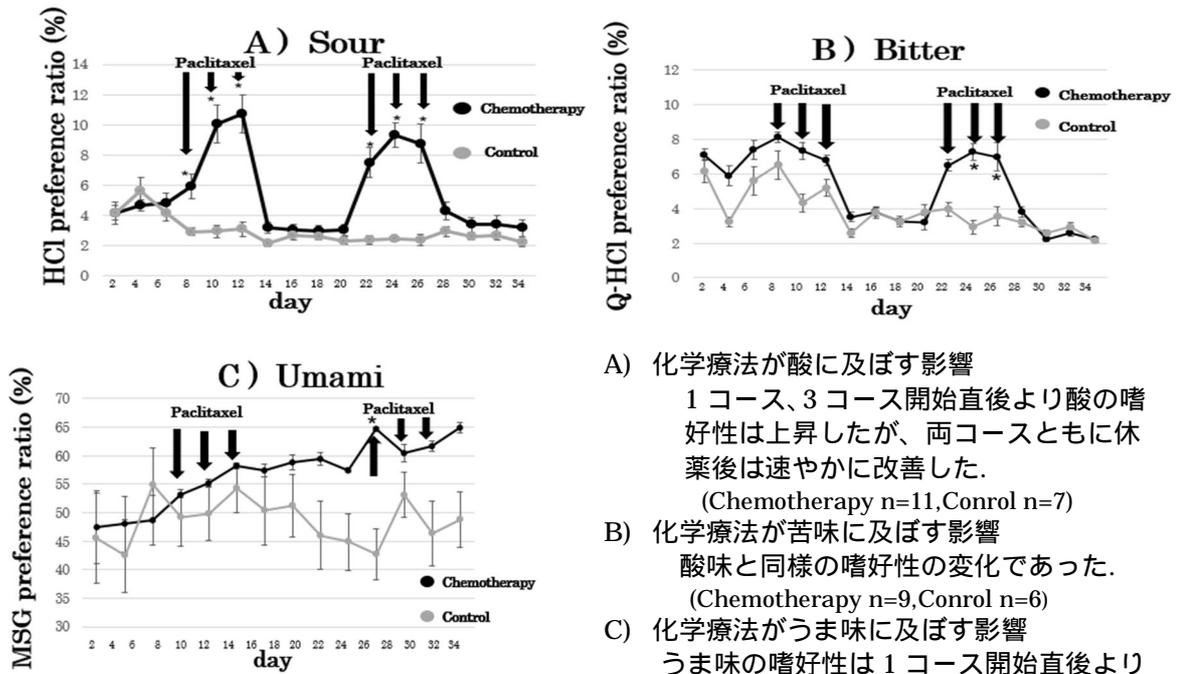


図2 化学療法が酸味・苦味・うま味に与える影響

- A) 化学療法が酸に及ぼす影響
 1 コース、3 コース開始直後より酸の嗜好性は上昇したが、両コースともに休薬後は速やかに改善した。
 (Chemotherapy n=11, Control n=7)
- B) 化学療法が苦味に及ぼす影響
 酸味と同様の嗜好性の変化であった。
 (Chemotherapy n=9, Control n=6)
- C) 化学療法がうま味に及ぼす影響
 うま味の嗜好性は1 コース開始直後より上昇し、休薬後も改善は見られず上昇を続け、3 コース開始直後にさらに上昇を続けた。(Chemotherapy n=9, Control n=5)

すべての実験において、毎日の食餌摂取量および体重、体温は、化学療法群とコントロール群では有意な差は見られなかった。

(2) 乳がん患者の化学療法前後の客観的味覚検査による味覚の変化

乳がん患者を対象に、化学療法前と化学療法1 コース後から3 コース後の電気味覚計による味覚閾値、滴下法による四基本味のそれぞれの認知閾値を比較した。

電気味覚検査による閾値の比較

化学療法の電気味覚閾値に及ぼす影響を下図3に示す。

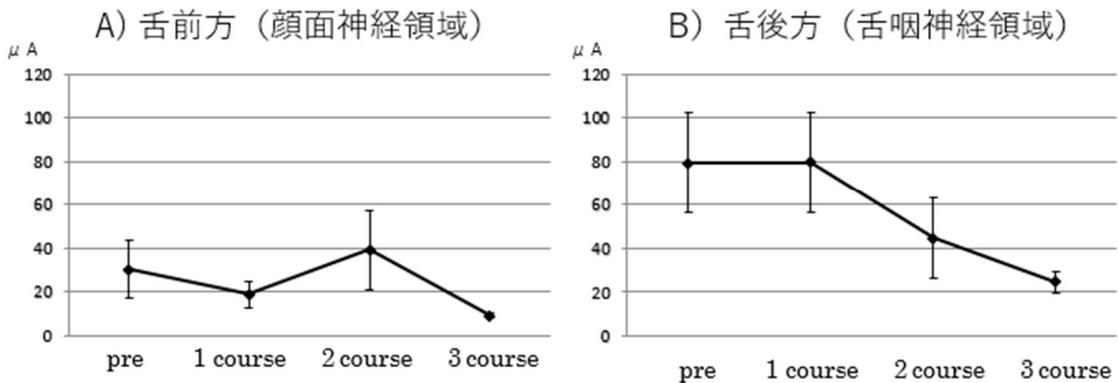


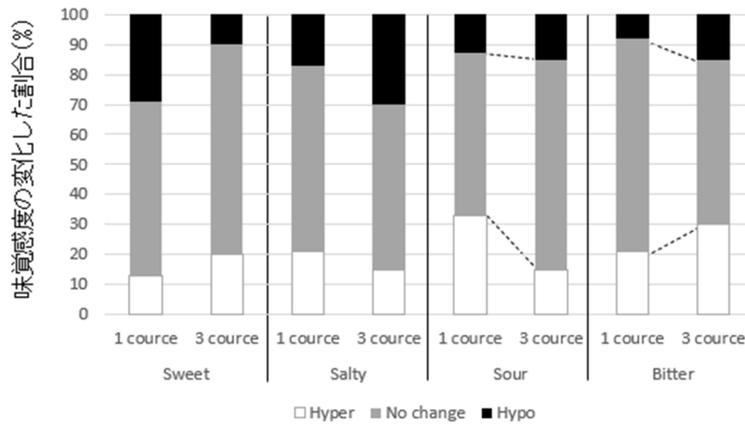
図3 電気味覚計を用いた舌前方および舌後方の閾値の変化

- A) 舌前方の閾値は化学療法1 コースから3 コース後で変化はほとんどなかった。
 B) 舌後方では1 コース後は変化が見られなかったが、その後3 コース後まで閾値の低下が観察された。

化学療法は、舌前方の味覚感度にはほとんど影響を及ぼさないが、舌後方の閾値を低下させた。つまり、化学療法の影響は舌の部位で異なり、舌前方の味覚感度に影響は見られず、舌後方では味覚感度が上昇した。さらにこの味覚感度の上昇は化学療法の回数に依存して上昇した。

滴下法による四基本味の認知閾値の比較

化学療法が四基本味のそれぞれの認知閾値に及ぼす影響を下図4に示す。



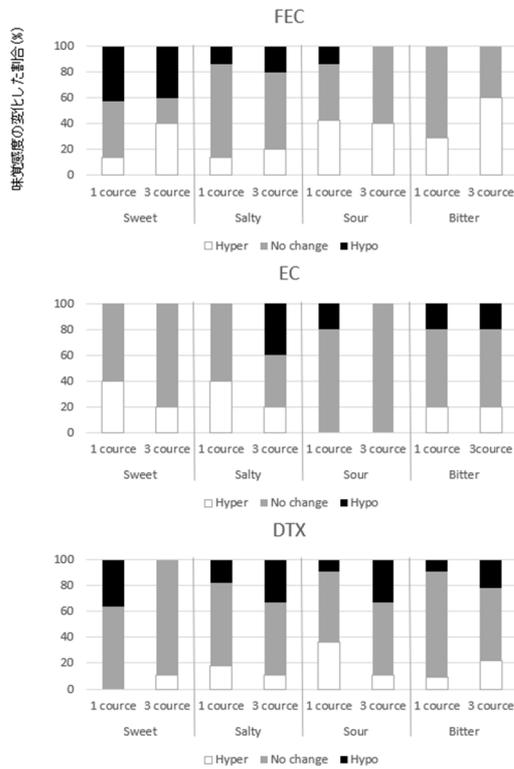
甘味(Sweet)・塩味(Salty) : 1コースと3コース後ともにNo change(影響なし)の割合はほとんど変わらなかった。
酸味(Sour) : 1コース後の影響が3コース後より大きかった。特に1コース後の感度上昇の割合が高かった。
苦味(Bitter) : 1コース後よりも3コース後の影響が大きく、感度上昇も低下もともに3コース後でその割合は高くなった。

図4 滴下法による四基本味それぞれの認知閾値の変化
 Hyper: 味覚感度上昇 No change: 化学療法の影響なし
 Hypo: 味覚感度低下

化学療法3つのレジメンによる味覚変化の比較

本研究では3つのレジメンが使用された。FEC(エピルピシン・シクロホスファミド・5-FU) EC(エピルピシン・シクロホスファミド) DTX(ドセタキセル)

レジメンごとの味覚変化を図5に示す。



それぞれのレジメンの味覚変化の特徴

FEC

甘味: 感度低下の割合が高い。塩味: 影響は小さい。酸味: 感度上昇の割合が高い。苦味: 感度上昇の割合が高く、特に3コースで高い。

EC

甘味: 感度上昇の割合が高く、特に1コースで高い。塩味: 感度上昇の割合が、1コースで高い。感度低下の割合は3コースのみで高い。酸味: 影響は小さい。感度低下の割合は1コースのみで20%で観察。苦味: 感度低下と上昇とも20%で観察。1コースと3コースで変化なし。

DTX

甘味: 感度低下の割合は1コースで観察。感度上昇の割合は3コースのみで観察。塩味: 感度低下の割合は1コースでは18%だが、3コースでは33%に上昇。感度上昇の割合は両コース10%代で観察。酸味: 感度低下の割合は1コースでは9%だが、3コースで36%に上昇。感度上昇は1コースでは36%だが、3コースでは9%で観察。苦味: 感度低下・上昇ともに1コースでは9%だが、3コースでは22%で観察。

図5 化学療法3つのレジメンによる味覚変化の比較

以上のように、化学療法の味質(甘味・塩味・酸味・苦味)それぞれおよび舌部位に与える影響は異なっていた。そしてその変化は味覚感度低下だけでなく味覚感度上昇もあり、それらの変化はレジメンによっても異なることが明らかとなった。化学療法による味覚異常の治療だけでなく、さまざまな原因による味覚異常の治療に応用できる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kuba Sayaka, Fujiyama Rie, Yamanouchi Kosho, Morita Michi, Sakimura Chika, Hatachi Toshiko, Matsumoto Megumi, Yano Hiroshi, Takatsuki Mitsuhsa, Hayashida Naomi, Nagayasu Takeshi, Eguchi Susumu	4. 巻 26
2. 論文標題 Awareness of dysgeusia and gustatory tests in patients undergoing chemotherapy for breast cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Supportive Care in Cancer	6. 最初と最後の頁 3883 ~ 3889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00520-018-4256-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 FUJIYAMA RIE, SUMI TADATERU	4. 巻 35
2. 論文標題 Chemotherapy-induced Dysgeusia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Oral Diagnosis / Oral Medicine	6. 最初と最後の頁 173 ~ 182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15214/jsodom.35.173	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藤山理恵
2. 発表標題 Side effects of anticancer drug on bitter and umami taste sensitivities
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fujiyama, Rie
2. 発表標題 Paclitaxel alters sour-taste sensitivity in rats
3. 学会等名 第61回 歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 藤山理恵	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 252
3. 書名 CLINICAL NEUROSCIENCE Vol.39 No2 分担執筆 (C. 障害 がん : p210-213)	

1. 著者名 藤山理恵	4. 発行年 2021年
2. 出版社 エルゼビア・ジャパン	5. 総ページ数 -
3. 書名 今日の臨床サポート 分担執筆 (抗がん剤による味覚障害に対する治療 (腫瘍分野監修)), 11ページ(ウェブサイト: http://clinicalsup.jp/jpoc/)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	久芳 さやか (Kuba Sayaka) (90437880)	長崎大学・病院 (医学系)・助教 (17301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------