

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：13201

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18960

研究課題名(和文)5FU口内炎を増悪する細菌または予防する細菌の同定とそれぞれの機序の解明

研究課題名(英文)Identify the progressive and protective bacteria to 5-FU induced oral mucositis and analyze its mechanism

研究代表者

元尾 伊織 (Motoo, Iori)

富山大学・学術研究部医学系・助教

研究者番号：70839076

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、フッ化ピリミジン系薬剤による口内炎を発症した患者の口腔内細菌叢に着目し、口内炎発症群と非発症群においてフッ化ピリミジン系薬剤投与前の口腔内細菌叢を比較することで、口内炎を増悪または予防する細菌を同定することを目的としました。口内炎発症群11例と口内炎非発症群29例に対して口腔内細菌叢の解析を行いました。両群の多様性に差は認めませんでした。genusレベルにおいて、Clostridiales Family XIII、Peptostreptococcus、Atopobium、Treponemaで口内炎非発症群で有意に多く認め、口内炎発症を予防する菌の可能性が考えられました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、5-FU口内炎を増悪または予防する細菌が同定される。5-FUは組織障害を起こすことで、口腔内細菌が直接上皮に接着・浸潤できる場を提供している。そのため、口内炎の重症度は口腔内細菌に依存していると予想された。そこで、5-FU口内炎の発症群と非発症群の口腔内細菌叢を比較した結果、口内炎の非発症群で有意に多く存在する菌が同定され、それらの菌は口内炎を予防する作用を持っている可能性がある。今後、その細菌を単離培養して基礎実験を行うことで、その性質や機能が明らかになれば、この結果は、5-FU口内炎を予防する細菌をターゲットにした口内炎に対するprobioticsの開発への展開が期待される。

研究成果の概要(英文)：Oral mucositis is an important adverse effect seen in cancer patients on chemotherapy including 5-FU. Oral microbiome has been reported to associate with progression of 5-FU induced oral mucositis. In this study, we aimed to identify the progressive and protective bacteria to 5-FU induced oral mucositis and compared oral flora in oral mucositis group (n=11) with those in non-oral mucositis group (n=29) by 16S rRNA sequences of salivary samples. The diversity was not significantly different in both groups. However, the relative abundance of Clostridiales Family XIII, Peptostreptococcus, Atopobium, Treponema were significantly higher in non-oral mucositis group compared with those in oral mucositis group. These findings suggest that those oral microbiomes might have a protective effect on 5-FU induced oral mucositis.

研究分野：腫瘍内科

キーワード：5-FU口内炎 口腔内細菌叢

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1. 5-FU口内炎の発症増悪には細菌が関与している

5-FUはNF- κ Bを介して、炎症性サイトカインを誘導し、口腔上皮を障害する。障害された上皮は口腔内細菌に直接さらされることで炎症が増悪する[1]。しかし、口内炎を増悪する細菌は同定されていない。

2. 5-FU口内炎にはprobioticsが有用である

5-FU口内炎の予防として、口腔ケアの有用性が示されている[2]。また、5-FUを投与したラットにprobioticsとして乳酸菌などを経口投与することで、口内炎が肉眼的にも、組織学的にも有意に改善される[3]。しかし、口腔ケアを行っても口内炎が発症、増悪する患者も存在しており、口内炎を予防する細菌が欠如している可能性がある。

3. 5-FU口内炎患者の唾液中の細菌は創傷治癒を遅延させる

5-FU口内炎患者の唾液中の細菌は口腔上皮細胞と共培養すると、wound healing assayにおいて、創傷治癒を遅らせる[4]。口腔内細菌が5-FU口内炎の治癒を遅延させている可能性がある。

4. 5-FU口内炎発症後の口腔内細菌叢と健常者の口腔内細菌叢は異なる

5-FU口内炎発症後の口腔内細菌叢は健常者と異なる[4]。しかし、5-FU口内炎発症後の口腔内細菌叢は、その原因ではなく、結果を反映している可能性がある。そのため、5-FU口内炎を増悪または予防する細菌の同定には、5-FU投与前の口腔内細菌叢を調べる必要があり、本研究では5-FU投与前の唾液を採取する。

2. 研究の目的

5-FUはNF- κ Bを介した組織障害を起こすことで、口腔内細菌が直接上皮に接着・浸潤できる場を提供している。そのため、口内炎の重症度は口腔内細菌に依存していると予想される。そこで、5-FU口内炎の発症群と非発症群の口腔内細菌叢を比較することで、口内炎を増悪または予防する細菌を同定することを目的とした。また、その細菌を単離培養して基礎実験を行うことで、その性質や機能が明らかになれば、5-FU口内炎を増悪する細菌をターゲットにした口内炎の治療への応用、5-FU口内炎を予防する細菌をターゲットにした口内炎に対するprobioticsの開発への展開が期待される。

3. 研究の方法

1. 5-FU投与前の患者の唾液の収集

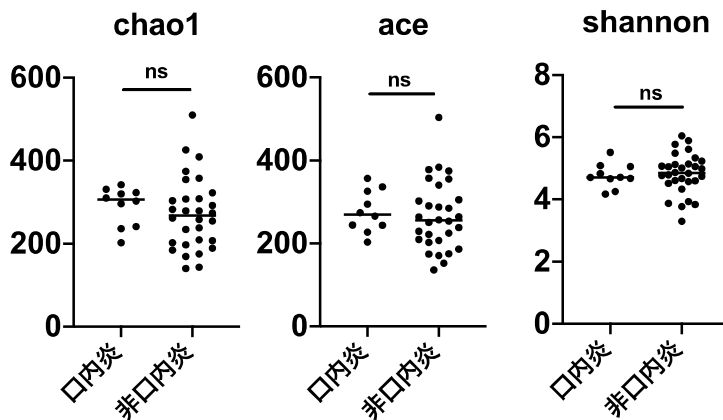
富山大学附属病院で5-FUを新規に開始される消化器癌(食道癌、胃癌、大腸癌、膵癌)患者に対して、本研究の主旨を説明し、書面で同意が得られた症例から、治療前の唾液を採取し、 -80°C で保存する。

2. 口腔内細菌叢の16SrRNA解析

保存した唾液を理化学研究所横浜事業所マイクロバイーム研究チームに送付する。唾液から細菌DNAを抽出し、サンプル調整後に16SrRNA解析を行う。口内炎発症群11例と口内炎非発症群29例で16SrRNA解析のデータを比較し、口内炎発症群に多い細菌を「増悪する細菌」として、口内炎非発症群に多い細菌を「予防する細菌」として同定する。

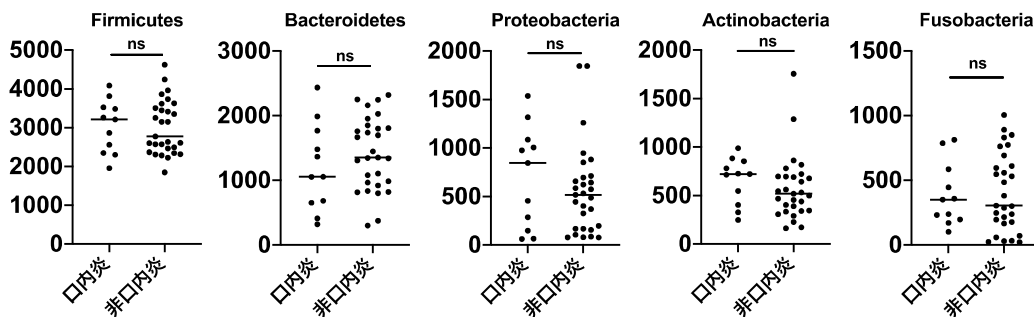
4. 研究成果

1. 口内炎発症群と口内炎非発症群の間で口腔内細菌叢の多様性に差は認めなかった。

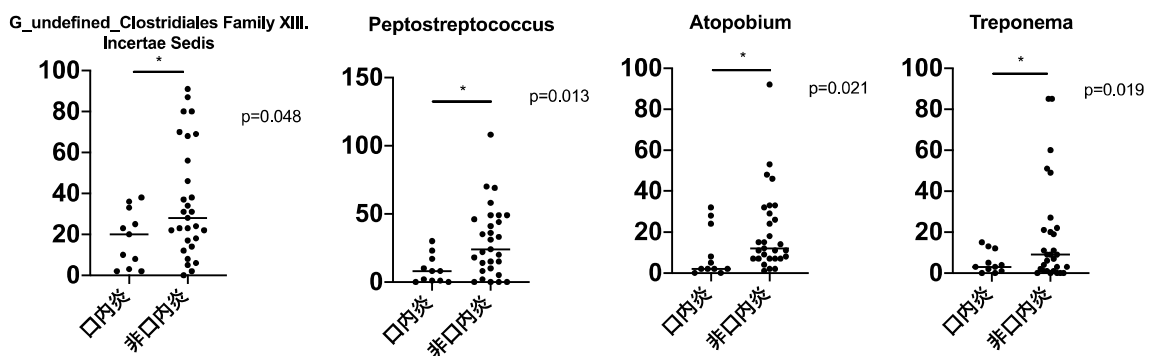


2. Phylum レベルでも口内炎発症群と口内炎非発症群の間で有意差のあるものは認めなかったが、Genus レベルでは *Clostridiales Family XIII*, *Peptostreptococcus*, *Atopobium*, *Treponema* が口内炎非発症群で有意に多く存在した。反対に、口内炎発症群で有意に多い菌は同定できず、5-FU 口内炎に関連する口腔内細菌としては予防する細菌が存在するかどうか重要であると考えられた。

Phylum レベル



Genus レベル



参考文献

1. Sonis ST. Nature Reviews. Cancer. 2004
2. Rubenstein EB et al. Cancer. 2004
3. Gerhard D et al. Brazilian oral research. 2017
4. Trindade LM et al. Beneficial microbes. 2018

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------