

令和 6 年 4 月 27 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18807

研究課題名（和文）放射線治療による味覚障害の本態と回復過程の解明

研究課題名（英文）Mechanism of taste disorder induced by radiotherapy and the process of recovery

研究代表者

小西 勝（KONISHI, Masaru）

広島大学・病院（歯）・講師

研究者番号：60537447

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、放射線治療患者を対象として、放射線照射による味覚障害の発症とその回復過程のメカニズムについて探索を行った。舌癌に対して小線源治療を受けた患者10名のデータから、放射線治療後に味覚が回復した期間は甘味で284日、うま味で308日、苦味で308日であった。味覚受容体発現に関しては、放射線治療直後は、甘味、うま味、苦味のすべての味覚受容体は、舌の放射線治療側で発現量が多かったが、その後、経時的に舌の放射線治療側と非放射線治療側の味覚受容体発現量の差は少なくなる傾向を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究では、舌癌に対して小線源治療を受けた患者を対象として、放射線治療による味覚障害についてその発症メカニズムと回復過程について調査を行った。今回の研究結果から放射線治療後、約300日程度で味覚は回復することがわかった。味覚障害について細胞レベルでの調査も行ったが、味覚障害のメカニズムを解明できるだけのデータは得られなかった。

研究成果の概要（英文）：This research investigated the mechanism of radiation-induced taste disorder and its recovery process in patients undergoing radiotherapy. Based on data from 10 patients who underwent brachytherapy for tongue cancer, the duration of taste recovery after brachytherapy was 284 days for sweet taste, 308 days for umami taste, and 308 days for bitter taste. Regarding taste receptor expression, immediately after brachytherapy, all taste receptors for sweet, umami, and bitter tastes were more highly expressed on the brachytherapy side of the tongue, but thereafter, the difference in taste receptor expression between the radiotherapy and non-radiotherapy sides of the tongue showed a tendency to decrease over time.

研究分野：歯科放射線学

キーワード：味覚障害 放射線治療

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌患者に対する放射線治療で誘発される味覚障害は、放射線治療終了後、数ヵ月～半年程度で回復するとされているが、その一方で、長期に渡って味覚障害が残存するとの報告もみられる (Ruo Redda MG et al. Cancer Treat Rev. 2006)。申請者も味覚障害が長期間継続し、患者の QOL を低下させている症例を経験している。放射線治療による味覚障害の発症機序の詳細はまだ明らかにはなっていないが、味細胞障害、神経障害、唾液分泌障害、循環不全などが原因として挙げられている。その中でも味細胞表面構造へのダメージが味覚障害の本態であり、伝達神経に対する障害や唾液分泌障害による影響は少ないとされている (井之口・耳鼻臨床. 2002)。放射線治療中に味覚閾値が上昇することから、放射線照射によって味細胞表面が傷害され、これにより味物質が味細胞の受容体にうまく結合できないために味覚障害が起こっていると考えられている。また、味細胞が存在する舌乳頭の数や流入する血管数と味覚障害との関連性も報告されている。したがって、放射線治療による味覚障害の解明には、味細胞の障害や受容体の発現を明らかにする必要があると考えている。

放射線治療によって生じる味覚障害について有効な対処法がないのが現状であるが、これは放射線による味覚障害の発症機序が明らかになっていないことが原因として考えられる。近年、味覚を受容する味細胞に存在する味覚受容体の構造が明らかになり、分子レベルでの解析が可能となった。したがって、本研究によって、味覚を主に受容している舌表面の舌乳頭の放射線治療による形態変化や味覚受容体の発現レベルと味覚障害との関連についての示唆を得ることができれば、味覚障害への対応に新しい展開をもたらすものと期待される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、放射線治療によって味細胞が存在する舌乳頭 (本研究では茸状乳頭) がどのような影響を受けているかを調べ、味覚変化との関連性を検討し、放射線治療による味覚障害の本態を明らかにすることである。頭頸部癌患者の放射線治療による味覚障害について調査する場合、抗癌剤による味覚への影響が大きな問題となる。頭頸部癌に対して放射線治療を行う場合、通常、化学療法が併用されるため、抗癌剤の副作用による味覚障害との区別が不可能である。また、外部照射の場合、耳下腺などの大唾液腺も照射野に含まれることが多く、唾液分泌障害による口腔乾燥によって二次的に味覚が障害されることもあり得る。このように抗癌剤や口腔乾燥によっても味覚が障害される場合もあるので放射線治療単独による味覚障害の評価が困難であった。しかしながら、申請者の所属する施設は、1970年代から現在に至るまで口腔癌に対して放射線同位元素による小線源を使用して、組織内照射治療を 800 例程度行っている日本でも数少ない施設の一つである。組織内照射の場合は、比較的早期の癌を治療することが多いため、通常、抗癌剤を併用して治療することはない。また、放射線の照射範囲も局所的であるため耳下腺障害による口腔乾燥は生じにくい。したがって、組織内照射を受ける患者を対象とすることで、放射線単独による味覚障害の発現とその回復過程について調べることができると考えている。また、味覚の評価方法として患者の自覚症状 (アンケート等) や従来から行われている濾紙ディスク法、電気味覚計による検査法に加えて、舌乳頭の数や形態、血管の状態、味細胞に存在する味覚受容体の発現等の客観的なデータも同時に調べることが本研究の特色の一つである。

3. 研究の方法

本研究では、舌癌に対して実施される小線源を使用した放射線治療による味覚障害について、治療前後で患者の自覚症状 (visual analogue scale (VAS)、濾紙ディスク法) とマイクロスコープや口腔内カメラによる舌表面の観察、舌表面を擦過して採取した味細胞の味覚受容体の発現レベル、口腔粘膜炎を経時的に調査した。研究期間内には、これらの結果をもとに、放射線照射による味覚障害の本態と回復過程について検討を行った。

研究の方法、流れを下記に示す。

A) 対象者の選定

舌扁平上皮癌と診断され、小線源を使用した組織内照射を受ける患者。

抗癌剤による化学療法を受けない患者。

脳腫瘍、頭部外傷などによる味覚障害の既往のない患者。

治療開始前に研究に関する十分な説明を受け、参加の同意が得られた患者。

B) 調査時期と方法

放射線治療開始前と治療終了直後とその後には通常の再診の間隔に合わせて 1 カ月ごとに下記の項目を調査した。

1) 味覚障害の自覚症状についての調査

口腔内の自覚症状に関する調査

味覚の変化について VAS を用いてアンケート調査を行った。

舌を患側（放射線照射側）と健側（放射線非照射側）とに分けて、濾紙ディスク法（4 基本味）と電気味覚計による味覚検査を行った。

2) 味覚受容体の発現測定

舌を患側（放射線照射側）と健側（放射線非照射側）とに分けて、舌擦過により採取した味細胞の味覚受容体の発現を調べた。甘味受容体（T1R2）、うま味受容体（T1R1、T1R3）、苦味受容体（T2R5）についての mRNA の発現レベルを調べた。

3) 舌乳頭（茸状乳頭）の観察

舌を患側（放射線照射側）と健側（放射線非照射側）とに分けて、マイクロスコープ（拡大鏡）、口腔内カメラで舌表面を観察した。

C) データ分析

収集したデータから、放射線治療側（患側）と非放射線治療側（健側）の違いによる味覚障害、舌乳頭数、形態、味覚受容体の発現量の変化について解析を行った。VAS、濾紙ディスク法の値と各味質の味覚受容体の発現レベルとの相関を調べた。

4. 研究成果

本研究は、放射線治療患者を対象として、放射線照射による味覚障害の発症とその回復過程のメカニズムについて探索を行った。研究期間内で、舌癌に対して小線源治療を受ける患者で研究について同意を得られた患者 23 名を登録した。登録した患者で計画通りデータが収集できた患者数は 10 名であった。解析可能な項目は、主観的評価項目である VAS と客観的評価項目である甘味、うま味、苦味に関する味覚受容体の発現量であった。VAS スコアは放射線治療前の状態と比較して、0 から 100 までのスケールで評価した。0 は味覚なしで 100 は治療前の味覚と同様とした。今回の解析では、VAS スコアが 90 以上で味覚の回復とみなした。味覚受容体の発現に関しては、舌を放射線治療側と非放射線治療側とに分けてそれぞれの側から細胞を採取して、味覚受容体の発現量を測定した。VAS スコアが 90 以上となるのに要した平均日数は、甘味で 284 日、うま味で 308 日、苦味で 308 日であった。味覚受容体発現に関しては、放射線治療直後は、甘味、うま味、苦味のすべての味覚受容体において、舌の放射線治療側で発現量が多かったが、その後、経時的に舌の放射線治療側と非放射線治療側の味覚受容体発現量の差は少なくなる傾向を示した。しかしながら、味覚受容体の発現量には大きなばらつきがあり、今回の研究データから味覚受容体の発現量と VAS スコアとの関連性について示唆を得ることは困難であった。今後は舌からの味蕾細胞の採取方法について再検討が必要であると考えられた。

< 引用文献 >

Ruo Redda MG, Allis S. Radiotherapy-induced taste impairment. *Cancer Treat Rev.* 32(7):541-7, 2006. doi: 10.1016/j.ctrv.2006.06.003. Epub 2006 Aug 2. PMID: 16887272.
井之口 昭. 放射線誘発性味覚障害. *耳鼻臨床.* 95(11):1091-96, 2002.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Masaru Konishi, Kiichi Shimabukuro, Naoya Kakimoto	4. 巻 -
2. 論文標題 Subjective and objective assessments of sweet, umami, and bitter tastes after brachytherapy for patients with tongue cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oral Science International	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/osi2.1187	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3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Masaru Konishi, Kiichi Shimabukuro, Pongsapak Wongratwanich, Naoya Kakimoto
2. 発表標題 Tastes change after administering brachytherapy for tongue cancer patients
3. 学会等名 The 13th Asian Congress of Oral and Maxillo-facial Radiology（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小西勝、澤尻昌彦、Rinus Gerardus Verdonshot、島袋紀一、Pongsapak Wongratwanich、柿本直也
2. 発表標題 舌癌に対する小線源治療後の味覚変化
3. 学会等名 日本歯科放射線学会第61回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masaru Konishi, Kiichi Shimabukuro, Pongsapak Wongratwanich, Naoya Kakimoto
2. 発表標題 Tastes change after administering brachytherapy for tongue cancer patients
3. 学会等名 The 13th Asian Congress of Oral and Maxillo-Facial Radiology（国際学会）
4. 発表年 2022年

〔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
---------	---------