

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 27 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22792001

研究課題名（和文） フッ化ピリミジン系抗がん剤による味覚障害の発生機序の解明と治療法の開発

研究課題名（英文） Evaluation of the taste disorder generation mechanism and development of the cure with fluoropyrimidine anticancer drugs.

研究代表者

青木 久美子（AOKI KUMIKO）

奈良県立医科大学・医学科・口腔外科学・助教

研究者番号：40448767

研究成果の概要（和文）：抗がん剤による味覚障害の発生機序は未だ不明であるため、その解明を研究目的とした。S-1 を 3 週間内服させたラットの舌を摘出し、有郭乳頭の組織学的変化を観察した。その結果、S-1 投与により、粘膜上皮や味蕾には形態学的変化は認められなかった。しかし、免疫染色にて、上皮下層に存在する味神経線維の減少や神経節の変性が、S-1 投与ラットに有意に認められた。それにより、S-1 投与による味覚障害の発生機序は味神経の障害によるものと推測された。

研究成果の概要（英文）：Although taste disorders are frequently observed in cancer patients undergoing chemotherapy, generation mechanism is unknown. The aim of the study was to reveal generation mechanism of taste disorders. In S-1 administered rats, no morphologic changes in mucosal epithelia basal cells and taste buds were observed. Immunohistochemical staining for a neuronal marker, PGP 9.5, detected nerve fibers in the epithelium and subepithelium of the taste bud. And degeneration of taste cells in the ganglia was significantly increased. The taste disorders by the anticancer drug administration do not generate from the impairment of mucosal epithelia and taste bud, but possibility from neuropathy of the gustatory nerve.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
総計	2,000,000	600,000	2,600,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：味覚障害・抗がん剤

1. 研究開始当初の背景

抗がん剤治療は癌腫や病期に関わらず、様々な目的で選択される治療法である。しかしそれにより生じる有害事象も問題として挙げられる。味覚障害もその一つである。味覚障害により摂食障害に陥る場合も多い。その結果、重度の低栄養状態になると、抗がん剤治療そのものの継続も困難となる。抗がん剤治

療による味覚障害の原因としては、1) 味蕾を構成する味細胞自体の障害、2) 味細胞から味神経および中枢神経への味信号の伝達障害、3) 味細胞再生に必要な微量元素（亜鉛など）の欠乏、4) 唾液減少による味蕾の味成分に対する感度低下、5) 舌苔付着による味蕾感度の低下、などが言われている。重大な有害事象でありながら、その明確な原因

は未だ解明されておらず、基礎的研究は行われてこなかった。そのため、現状ではやむを得ず口腔衛生管理や味付けの工夫など対処療法しか行えていない。

2. 研究の目的

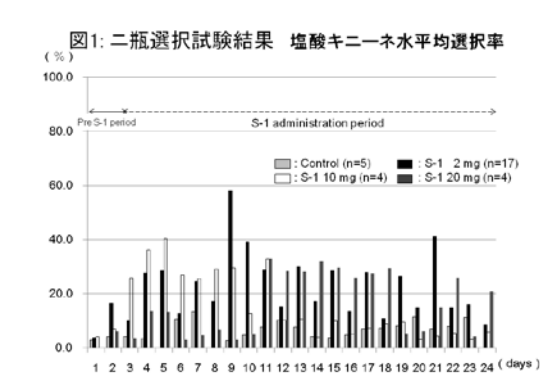
抗がん剤治療による味覚障害の発生機序を解明するとともに、治療法の開発を目的とする。

3. 研究の方法

Wistar 系雄性ラット6週齢を使用した。抗がん剤は多数の癌腫に適応があり、臨床的に使用頻度が高く、口腔粘膜炎の発生頻度も高いとされるテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (S-1) を用いた。5日間経口投与と2日間休薬を1クールとした。投与量は2、10、20 mg/kg/day とした。行動学的実験として、塩酸キニーネ水溶液を用いた二瓶選択試験を行った。個別飼育のラットに0.01 mmol/Lの塩酸キニーネ水溶液と水道水の入った給水瓶を1本ずつ与え、それぞれの飲水量を測定した。2本の給水瓶は1日1回、左右の位置を変えて、ラットの摂水行動に条件付けを生じないようにした。3クール終了後、有郭乳頭を含む舌を摘出し、パラフィン切片を作製した。

4. 研究成果

(1) 行動学的実験としては、ラットによる個体差は認められたものの、コントロール群と比較し、S-1 投与群は塩酸キニーネ水の摂水率が高い傾向にあり、味覚障害が認められると考えられた。



(2) 組織学的結果では、HE染色にて、味蕾の形態および味蕾数、味細胞数ともにコントロール群と比較し、S-1 投与群に有意な差を認めなかった。

図2: 味蕾のHE染色

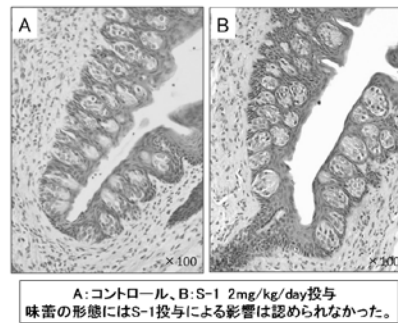


表 1: 味蕾数、味細胞数

	control (n=5)	S-1 2 mg (n=17)	S-1 10 mg (n=4)	S-1 20 mg (n=4)
味蕾数	32.6±15.3	27.3±7.4	21.5±7.6	45.0±7.0
味細胞数	253.2±143.0	286.7±96.3	195.5±71.8	360.0±24.6

(3) 神経マーカーPGP9.5による免疫染色による組織学的検索にて、味蕾が存在する上皮下層の神経線維の減少と神経節細胞の変性率の上昇がS-1投与群において有意に認められた。

図3: S-1の味神経に対する効果 (PGP9.5)

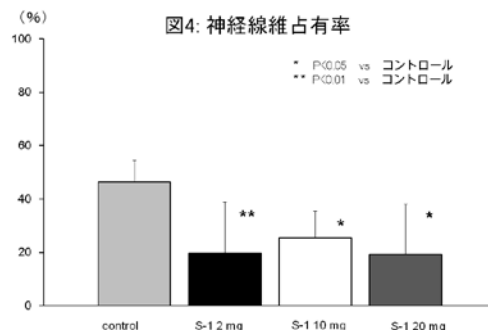
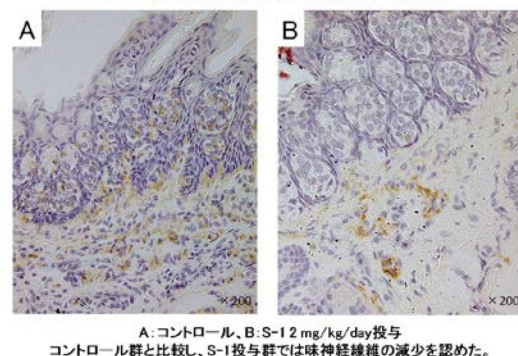
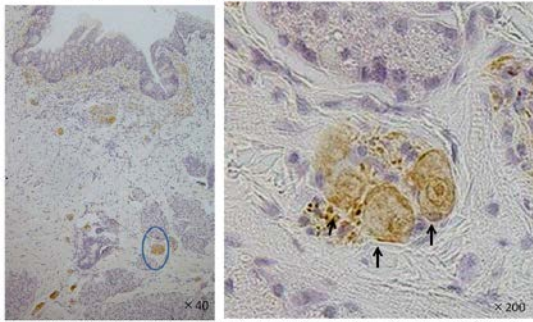
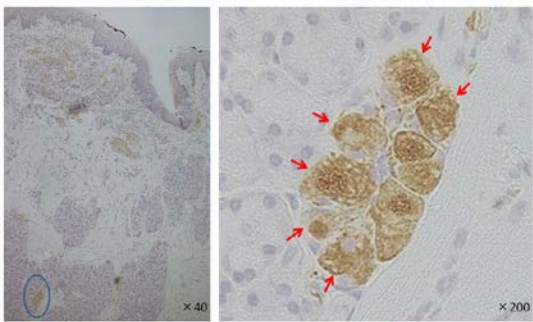


図5: コントロールラットの神経節細胞 (PGP9.5)



核および細胞の辺縁も明瞭であり、また細胞質濃度も均一に描出され正常細胞と判断した。

図6: S-1 2 mg/kg/day投与ラットの神経節細胞 (PGP9.5)



核の空胞化、核の消失、細胞質の濃縮を認め、神経節細胞の変性を認めた。

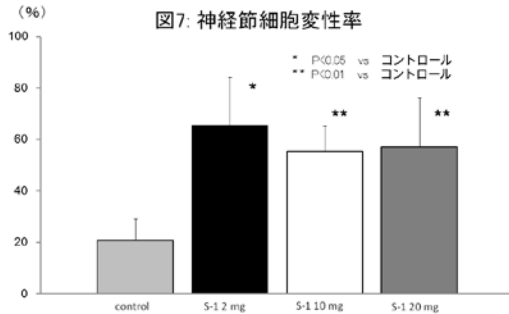


表2: 神経節細胞数

	control (n=5)	S-1 2 mg (n=17)	S-1 10 mg (n=4)	S-1 20 mg (n=4)
神経節数	5.8±2.7	4.6±2.1	5.3±3.0	6.5±2.6
神経節細胞数	13.6±5.4	9.9±4.6	11.8±10.5	14.3±6.3
変性神経節細胞数	2.8±1.5	6.5±3.5*	6.0±4.3	8.3±5.3*

* P < 0.05 vs コントロール

(4) 以上の結果より、味神経の障害が、S-1による味覚障害の原因と考えられた。

現在までに抗がん剤による味覚障害の基礎的研究はなく、有郭乳頭上皮や味蕾の形態に変化が認められなかったことは、臨床的にインパクトが大きいと考える。今後は味神経障害の機序を組織学的にも神経解剖学的にも証明し、また並行して味神経機能回復のための薬物療法の考案が必要と思われる。

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 0 件)

[学会発表] (計 3 件)

①青木久美子、抗がん剤投与による味覚障害発生機序の解明、第 49 回日本癌治療学会学術集会、2010 年 10 月 27 日～29 日、名古屋

②青木久美子、Evaluation of the taste disorder generation mechanism with the anticancer drug administration. 第 89 回日本生理学会、2011 年 3 月 29 日～31 日、松

③青木久美子、癌化学療法による味覚障害発生機序の組織学的検討、第 66 回NPO法人日本口腔科学会学術集会、2012 年 5 月 16 日～18 日、広島

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青木 久美子 (AOKI KUMIKO)

奈良県立医科大学・医学科・口腔外科学・助教

研究者番号：40448767