

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：16101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24650489

研究課題名(和文) うま味成分による味覚受容体発現の調節 味覚異常患者用治療食への応用

研究課題名(英文) Regulation of taste receptor gene expressions by UMAMI -application for therapeutic diet-

研究代表者

堤 理恵 (TSUTSUMI, Rie)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・助教

研究者番号：80510172

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)：本研究では、放射線・化学療法中の頭頸部癌患者を対象として、舌の葉状乳頭よりサンプルを採取し、うま味受容体T1R1,T1R3、甘味受容体T1R2,T1R3、苦味受容体T2R5の遺伝子発現を解析した。その結果、うま味、甘味受容体に共通するT1R3は化学療法開始により減少し、4週間後に元に戻った。一方で、苦味受容体は治療により増加した。これらは味覚閾値や、自発性異常味覚と一致していた。さらに、これらを増加させるため、食品の味を調整するグルタミン酸ナトリウムを付加した。これにより受容体の変動は抑制された。その応用として、患者の食欲を増進させるためのふりかけを作製し、現在その効果を検討している。

研究成果の概要(英文)：In the present study, an attempt was made to clarify the hypothesis that chemotherapy changes gene expression of taste receptors in the tongue to induce dysgeusia in patients with head and neck cancer. The present study enrolled 21 patients who received chemoradiotherapy for head and neck cancer. The mRNA levels of taste receptor subunits: T1R1, T1R2, T1R3 and T2R5 were measured in the scrapings of lingual mucosa obtained with a small spatula. In 17 patients with mild/moderate stomatitis, mRNA levels of T1R3 were significantly and transiently decreased, while those of T2R5 mRNA significantly and transiently increased after chemotherapy. There was a negative significant correlation between the perception thresholds of umami or sweet tastes and lingual mRNA levels of T1R3 in patients with mild/moderate stomatitis after chemotherapy. Lingual mRNA levels of T2R5 were significantly increased in patients who complained of phantogeusia after chemotherapy.

研究分野：臨床栄養学

キーワード：味覚

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌患者にとって放射線・化学療法は最も有効で、一般的な選択肢であるが、味覚障害や、嘔吐・嘔気、倦怠感など副作用が生じることも多く、これらが引き金となって、食欲不振、ひいては体重減少が顕著となり、治療を中断させかねない。嘔吐について制吐剤、痛みについては鎮痛剤の利用などの対処療法があるが、味覚障害については、これまで原因も明確化されておらず、画期的な対処療法もないままであった。

2. 研究の目的

本研究では、放射線・化学療法中の味覚異常の原因に、舌の味覚受容体の変化が影響しているのではないかと仮説立て、それを明らかにすることを目的とした。

また、この受容体変化を調節する食品成分の探索を行った。

3. 研究の方法

(1) 対象者

本研究は徳島大学病院臨床研究倫理委員会の承認のもと行った。対象は徳島大学病院耳鼻咽喉科にて頭頸部癌の治療を受けた患者とした。

(2) 受容体遺伝子の測定

舌の味覚受容体遺伝子 T1R1, T1R2, T1R3, T2R5 は患者の舌の葉状乳頭より得た。舌サンプルを擦過し、RNA を採取し、cDNA に変換後リアルタイム PCR にて受容体発現量を測定した。

(3) 味覚検査

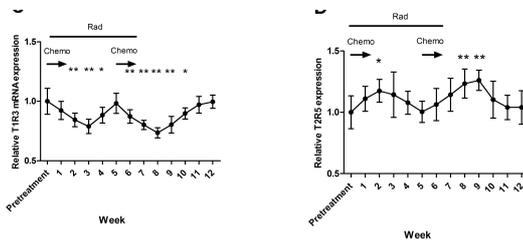
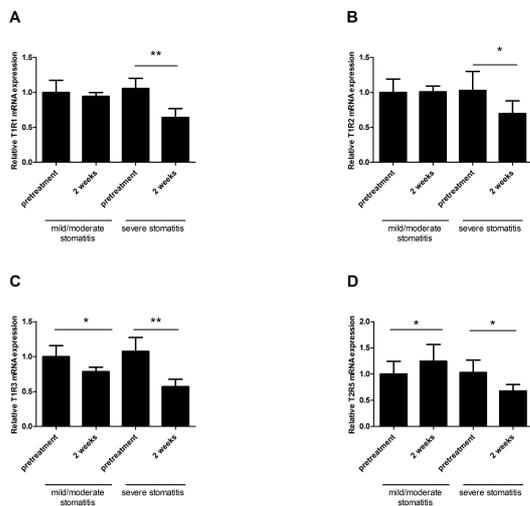
味覚検査は全口腔法にて行った。

(4) 統計処理

統計処理には GraphPad Prism を用いた。

4. 研究成果

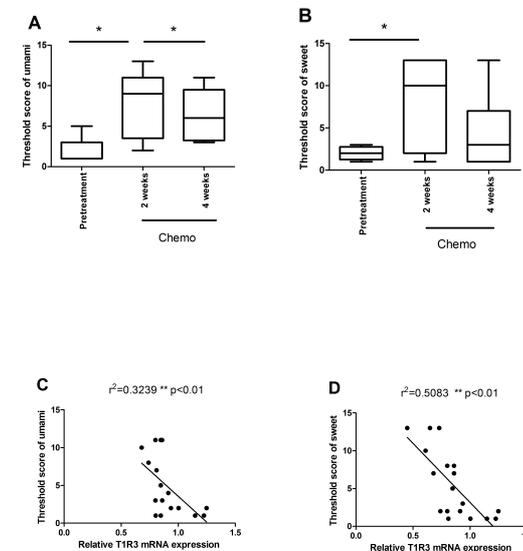
(1) 放射線・化学療法時に味覚受容体 T1R3 は減少し、T2R5 は増加する。



口腔内粘膜障害が軽度・中等度の場合では、味覚受容体の変動は T1R1、T1R2 では認められなかったのに対し、T1R3 は減少し、T2R5 は増加した。一方で粘膜障害が高度の患者ではすべての遺伝子発現が減少した。

(2) うま味味覚受容体の変化は味覚検査による閾値の変化と一致する。

全口腔法による味覚検査を行い、検値・認値を測定した。甘味・うま味閾値の上昇は T1R3 遺伝子発現の減少とほぼ一致していた。

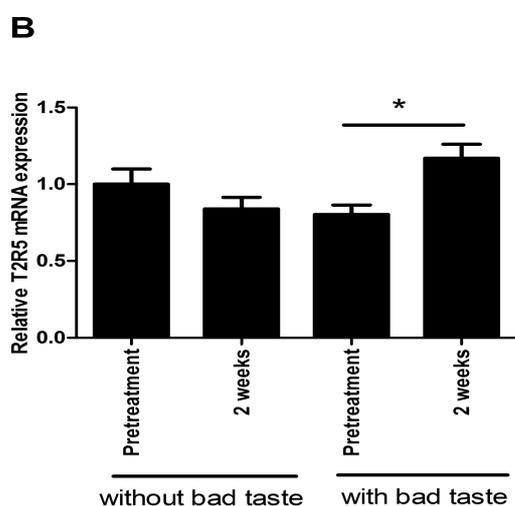
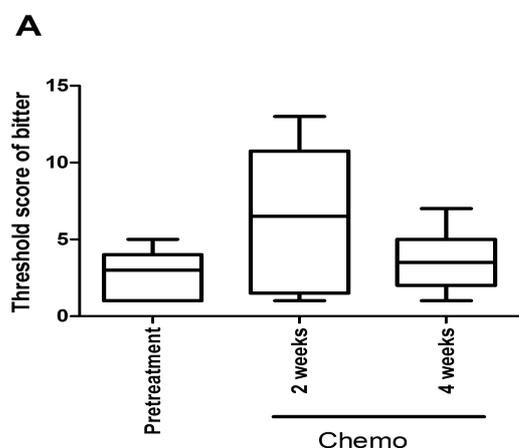


一方で、苦味閾値も上昇し、T2R5 遺伝子の増加とは一致していなかった。そこで、患者の自覚症状である自発性異常味覚(悪味症)との関連をみたところ、自発性異常味覚を訴える患者で T2R5 遺伝子の上昇が有意であることが明らかとなった。

(3) グルタミン酸ナトリウムによる味覚受容体遺伝子の Up-regulation

健常人においてグルタミン酸を経口摂取したところ、T1R3 遺伝子発現の増加が認められた。

そこでグルタミン酸ナトリウムに、口内炎のある患者でも口腔内刺激の少ない食品数種を加えてふりかけを作製した。現在その効



果を検討中である。

## 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 17 件)

味覚研究の成果については、現在論文を投稿し、Revise の状態である。

1. Akiko Nakamoto, Emi Shuto, Rie Tsutsumi, Yoshitaka Nii, Tohru Sakai. Vitamin A deficiency impairs induction of oral tolerance in mice. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2015;61(2):147-153.2015 査読有
2. Tohru Sakai, Tomoyo Taki, Akiko Nakamoto, Shiho Tazaki, Rie Tsutsumi, Emi Shuto. Dietary ribonucleic acid suppresses inflammation of adipose tissue

and improves glucose intolerance that is mediated by immune cells in C57BL/6 mice fed a high-fat diet. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2015;61(1):73-78.2015 査読有

3. Tomohiro Soga, Katsuyoshi Kume, Nami Nakuta, Eisuke Hamaguchi, Rie Tsutsumi, Kastuya Tanaka, Yasuo M. Tsutsumi. Fosaprepitant versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients who undergo gynecologic abdominal surgery with patients-controlled epidural analgesia. *J Anesthesiology* 2015 Epub ahead of print. 査読有
4. Venkatesh Thejaswini, Padmanaban Suresh, Rie Tsutsumi. New insights into the genetic basis of infertility. *Appl Clin Genet*. 1;7:235-243. 2014. 査読有
5. Padmanaban Suresh, Thangarasu Rajan, Rie Tsutsumi. Gene therapy in endocrine tumors: A comprehensive overview *Endocrine J* 61(7)655-665. 2014. 査読有
6. Toshio Hosaka, Sayaka Sasaga, Yukiko Yamasaka, Rie Tsutsumi, Emi Shuto, Tohru Sakai. Treatment of buckwheat bran extract prevents the elevation of serum triglyceride levels and fatty liver in KK-Ay mice. *J Medical Investigation* 61(3-4); 345-352. 2014. 査読有
7. Yasuo M. Tsutsumi, Rie Tsutsumi, Eisuke Hamaguchi, Yoko Sakai, Asuka Kasai, Yoshihiro Ishikawa, Utako Yokoyama, Katsuya Tanaka. Exendin-4 ameliorates cardiac ischemia/reperfusion injury via caveolae and caveolae and caveolins-3. *Cardiovascu Diabetol*. 7;13:132 2014. 査読有
8. Rie Tsutsumi, Tomomi Yoshida, Yoshitaka Nii, Naoki Okahisa, Tohru Sakai. Sudachitin, a polymethoxylated flavone,

- improves glucose and lipid metabolism by increasing mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. *Nutr Metab* 4;11:32 2014. 査読有
9. Yasuo M. Tsutsumi, **Rie Tsutsumi**, Yousuke T. Horikawa, Yoko Sakai, Eisuke Hamaguchi, Hiroshi Kitahata, Asuka Kasai, Noriko Kambe, Katsuya Tanaka: Geranylgeranylacetone and volatile anesthetic-induced cardiac protection synergism is dependent on caveolae and caveolin-3. *J Anesth* 28(5) 733-739. 2014 査読有
  10. Yasuo M. Tsutsumi, **Rie Tsutsumi**, Yousuke T. Horikawa, Yoko Sakai, Eisuke Hamaguchi, Youichi Ishikawa, Utako Yokoyama, Asuka Kasai, Noriko Kambe, Katsuya Tanaka: Geranylgeranylacetone protects the heart via caveolae and caveolin-3. *Life Science* 17; 101;43-48. 2014 査読有
  11. **Rie Tsutsumi**, Yousuke T. Horikawa, Katsuyoshi Kume, Katsuya Tanaka, Asuka Kasai, Takako Kadota, Yasuo M. Tsutsumi. Whey peptide-based formulas with w-3 fatty acids are protective in LPS-mediated sepsis. *JPEN J Parent Enteral Nutr.* 2014 Epub ahead of print 査読有
  12. **Rie Tsutsumi** and Yasuo M. Tsutsumi ; Peptide and proteins in whey and their benefits for human health. *Austin J Nutrition and Food Science* 1, 4. 2014 査読有
  13. **Rie Tsutsumi**, Kie Ohashi, Tsutsumi M. Yasuo, Horikawa T. Yousuke, Jun Minakuchi, Sachi Minami, Harada Nagakatsu, Nakaya Yutaka. Albumin-normalized serum zinc: a clinically useful parameter for detecting taste impairment in patients undergoing dialysis. *Nutrition Research* 34;11-16. 2013 査読有
  14. Padmanaban Suresh, Thangarasu Rajan, **Rie Tsutsumi**. Molecular pathology and Therapy of Endometriosis; Revisited *Andrology and Gynecology Current Research* 1:3 2013 査読有
  15. Tohru Sakai, Tomoyo Taki, Emi Shuto, **Rie Tsutsumi**. Lactobacillus plantarum OLL2712 regulates glucose metabolism in C57BL/6 mice fed a high-fat diet. *J Nutrition Science and Vitaminology* 59. 144-147. 2013 査読有
  16. **Rie Tsutsumi**, Tsutsumi M. Yasuo, Horikawa T. Yousuke, Takehisa Yozo, Hosaka Toshio, Harada Nagakatsu, Nakaya Yutaka. Decline in anthropometric evaluation predicts a poor prognosis in geriatric patients. *Asia Journal of Clinical Nutrition* 21, 44-51; 2012 査読有
  17. Tohru Sakai, Emi Shuto E, Tomoyo Taki, **Rie Tsutsumi**. Decreased expression of MHC class II and cathepsin E in dendritic cells might contribute to impaired induction of antigen-specific T cell response in NC/Nga mice. *J Med Invest* 59, 95-101; 2012 査読有
- 〔学会発表〕(計 1 件)  
**Rie Tsutsumi**. Identification of chemotherapy sensitive taste receptors regulating dysgeusia in patients with head and neck cancer. 6<sup>th</sup> Asian Congress of Dietetics. 2014.8.21-24. Taipei international convention center 台北(台湾).
- 〔図書〕(計 0 件)
- 〔産業財産権〕  
 出願状況(計 0 件)
- 名称：  
 発明者：  
 権利者：

種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

堤 理恵 ( TSUTSUMI, Rie )  
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス  
研究部・助教  
研究者番号：80510172