

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：27102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15746

研究課題名(和文)細胞障害因子に対する細胞内受容体制御によるがん治療時の口内炎発症抑止の研究

研究課題名(英文) Study on suppression of chemotherapy-induced oral mucositis by controlling intracellular receptors for cytotoxic factors

研究代表者

引地 尚子(Hikiji, Hisako)

九州歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：50292876

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：がん治療時の口内炎は重篤だが発症は不可避で、対症療法で症状を軽減してきた。しかし口腔の「炎症防御機能を賦活化し、侵襲に対する抵抗性を高める」ことが本来最も効率的な戦略である。そこで基礎的研究を背景に口腔粘膜の炎症防御機構をコントロールし、口内炎発症を抑制することをめざした。本研究では、化学療法中に行う口腔ケアに相当する物理的刺激に対する口腔粘膜の特異的炎症反応を見出したので、その解析を中心に研究を進めた。すなわち、ラットを用い、*in vivo*実験でそれを再現したうえ、その機構には、従来知られている口腔粘膜上皮内機構のほかに、外的環境や、口腔粘膜上皮組織の内的環境が関わることを示した。

研究成果の概要(英文)：Chemotherapy-induced oral mucositis is serious and unavoidable. Instead of the conventional symptomatic treatment, activation of the oral defending function is the most effective strategy for the severe oral mucositis. We found a specific inflammatory reaction of the oral mucosa caused by the physical stimulation equivalent to that of the oral care during chemotherapy. Namely, we developed an *in vivo* experimental model of the oral care-induced reaction of oral mucosa using rats. We have shown that the internal environment of the subcutaneous tissue as well as the external environment was concerned with the mechanism of the reaction of oral mucosa.

研究分野：口腔外科学

キーワード：口内炎

1. 研究開始当初の背景

- (1) 口腔がん治療では外科療法が中心だが、放射線療法あるいは化学療法を併用することがある。放射線・化学療法を用いた場合の副作用として、重篤な口内炎が治療上の大きな問題となっている。
- (2) 申請者は炎症カスケードにより炎症が増大する前に炎症発症を抑制したいと考えた。そのために最も効率的な口内炎発症抑制戦略を確立したいと考えた。

2. 研究の目的

- (1) 基礎的研究を背景に口腔粘膜の炎症防御機構をコントロールし、口内炎発症を抑制することが本研究の第一の目的である。
- (2) 複雑な炎症・免疫学的口腔環境を逐次解析し、可及的に少数の口腔炎症コントロールキー分子を絞り込むことが本研究の第二の目的である。

3. 研究の方法

- (1) *in vitro* の炎症モデルにおける細胞内応答の解析とキー分子の同定  
刺激に対する細胞の障害、細胞内応答の検討：  
各種細胞における細胞障害性因子による細胞内応答を検討する。  
シグナル解析：  
インフラマソーム複合体、産生された炎症性メディエーターとそれらの相互関連を解析する。
- (2) *in vivo* のがん治療時の炎症モデルにおける組織学的応答の解析

4. 研究成果

- (1) 口腔粘膜は重曹扁平上皮であり、大腸・小腸のような腺上皮を持つ組織とは異なる構造を持つ。粘膜免疫機構の解明は近年進んでいるが、口腔粘膜はこれら解明されている腺上皮の粘膜免疫機構とは異なることが予想される。
- (2) 今回、本研究を進めるうちに、化学療法中に行う口腔ケアに相当する物理的刺激に対する口腔粘膜の特異的炎症反応を見出した。そこでその解析を中心に研究を進めた。
- (3) 口腔粘膜が皮膚などの組織に比較して治癒が早いことは経験的に知られている。申請者は、ラットを用い、*in vivo* 実験でそれを再現したうえ、その機構に

は、従来知られている口腔粘膜上皮内機構のほか、外的環境や、口腔粘膜上皮下組織の内的環境が関わることを示した。

- (4) そのコントロール因子の候補を複数検討したが、本研究期間内ではその候補を絞り切ることはできなかった。
- (5) しかし、炎症細胞マクロファージの関与およびそのコントロール因子であるインフラマソームに関する知見を得た。現在その結果をまとめ、公表予定である。

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 3件)

高橋由希子, 伊藤恵美, 亀岡祐一, 引地尚子. 終末期がん患者に対する口腔ケアが QOL におよぼす効果. 九州歯会誌. 70(4):101-113, 2017.  
[http://kyu-dent-soc.com/?page\\_id=37](http://kyu-dent-soc.com/?page_id=37).  
査読あり

Tabe S, Hikiji H, Ariyoshi W, Hashidate-Yoshida T, Shindou H, Okinaga T, Shimizu T, Tominaga K, Nishihara T.  
Lysophosphatidylethanolamine acyltransferase 1/membrane-bound O-acyltransferase 1 regulates morphology and function of P19C6 cell-derived neurons. FASEB J. 30:2591-2601, 2016. doi: 10.1096/fj.201500097R. 査読あり

Kosuke Taniguchi, Hisako Hikiji, Toshinori Okinaga, Tomomi Hashidate-Yoshida, Hideo Shindou, Wataru Ariyoshi, Takao Shimizu, Kazuhiro Tominaga, and Tatsuji Nishihara. Essential Role of Lysophosphatidylcholine Acyltransferase 3 in the Induction of Macrophage Polarization in PMA-Treated U937 Cells. Journal of Cellular Biochemistry. 116:2840-2848, 2015. doi: 10.1002/jcb.25230. 査読あり

[学会発表](計 15件)

田部士郎, 引地尚子, 土生学, 上原雅隆, 笹栗正明, 富永和宏. ATDC5 細胞の軟骨分化過程におけるリゾリン脂質アシル転移酵素の働き 第 61 回日本口腔外科

学会総会および学術大会 . 千葉 , 平成 28 年 11 月 25-27 日 ( 25 日 ) .

金子純也 , 引地尚子 , 沖永 敏則 , 有吉 涉 , 西原 達次 . LPS 誘導 M1 マクロファージ分化におけるビスフォスフォネートの影響 . 第 58 回 歯科基礎医学会学術大会 , 札幌コンベンションセンター , 札幌 , 2016 年 8 月 24 日 ~ 26 日 .

田部士郎 , 引地尚子 , 有吉 涉 , 沖永敏則 , 西原 達次 . ATDC5 細胞の軟骨分化におけるリゾリン脂質アシル転移酵素の働き . 第 58 回 歯科基礎医学会学術大会 , 札幌コンベンションセンター , 札幌 , 2016 年 8 月 24 日 ~ 26 日 .

川野亜希 , 沖永敏則 , 引地尚子 , 有吉 涉 , 西原達次 . マクロファージ分化における 3 系脂肪酸の役割 . 第 58 回 歯科基礎医学会学術大会 , 札幌コンベンションセンター , 札幌 , 2016 年 8 月 24 日 ~ 26 日 .

Shirou Tabe, Hisako Hikiji, Toshinori Okinaga, and Tatsuji Nishihara. Lysophosphatidylethanolamine Scyltransferase 1 Regulates Morphology and Function of P19C6 Cell-derived Neurons. 2016 IADR/APR General Session & Exhibition, Seoul, Korea, June 22-25, 2016.

田部士郎 , 引地尚子 , 有吉 涉 , 沖永敏則 , 富永和宏 , 西原達次 . 神経細胞分化におけるリゾリン脂質アシル転移酵素の役割 . 第 76 回九州歯科学会総会学術大会 . 九州歯科大学 , 北九州 , 2016 年 5 月 27-5 月 28 日 .

川野亜希 , 引地尚子 , 沖永敏則 , 有吉 涉 , 西原達次 . マクロファージ分化における -3 系多価不飽和脂肪酸の影響 . 第 76 回九州歯科学会総会学術大会 北九州 , 2016 年 5 月 27-5 月 28 日 .

引地尚子 , 谷口広祐 , 沖永敏則 , 有吉 涉 , 富永和宏 , 西原達次 . 生理活性脂質は細胞分化機構を介して口腔の炎症を増悪させるか? - マクロファージにおけるリゾリン脂質アシル転移酵素の役割 - 第 76 回九州歯科学会総会学術大会 . 九州歯科大学 , 北九州 , 2016 年 5 月 27-5 月 28 日 .

Aki Kawano, Hisako Hikiji, Toshinori Okinaga, Wataru Ariyoshi, Tatsuji Nishihara. The effect of omega 3 fatty acids on the macrophage

polarization. Asia Pacific conference, Kyushu Dental University, Kitakyushu, Japan, 2016. 5. 11.

田部士郎 , 引地尚子 , 土生学 , 上原雅隆 , 笹栗正明 , 富永和宏 . P19C6 由来神経細胞におけるリゾリン脂質アシル転移酵素の働き . 第 70 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会 . 福岡国際会議場 , 福岡市 , 平成 28 年 4 月 15 ~ 17 日 4 月 17 日 .

Shirou Tabe, Hisako Hikiji, Wataru Ariyoshi, Tomomi Hashidate-Yoshida, Hideo Shindou, Toshinori Okinaga, Takao Shimizu, Kazuhiro Tominaga, and Tatsuji Nishihara. The role of lysophosphatidylethanolamine acyltransferase 1 in morphology and function of P19C6 cell-derived neurons Interdisciplinary Medical, Dental and Soft-material Researches on the move - Showcase Review in Kitakyushu - 北九州国際会議場 ( 国際会議室 ) 平成 28 年 1 月 22, 23 日 .

Shirou Tabe, Hisako Hikiji, Wataru Ariyoshi, Toshinori Okinaga, and Tatsuji Nishihara. Role of Lysophosphatidylethanolamine 1 in Neuronal differentiation. 第 57 回歯科基礎医学会学術大会朱鷺メッセ ( 新潟コンベンションセンター ) . 平成 27 年 9 月 11-13 日 .

田部士郎 , 引地尚子 , 有吉 涉 , 沖永敏則 , 富永和宏 , 西原達次 . 神経細胞分化におけるリゾリン脂質アシル転移酵素の働き . 第 75 回九州歯科学会総会・学術大会北九州 , 2015 年 5 月 23-5 月 24 日 .

田部士郎 , 引地尚子 , 土生学 , 上原雅隆 , 笹栗正明 , 富永和宏 . 神経細胞分化におけるリゾリン脂質アシル転移酵素の働き . 第 69 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会 大阪 , 2015 年 5 月 13- 15 日 .

齋藤謙太郎 , 土生学 , 大谷泰志 , 国領真也 , 引地尚子 , 吉岡泉 , 富永和宏 . 口腔内写真を用いた口腔粘膜疾患診断支援システムの構築 . 第 69 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会 大阪 , 2015 年 5 月 13- 15 日 .

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕なし

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：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等 なし

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

引地 尚子 (HIKIJ, Hisako)  
九州歯科大学・口腔保健学科・教授  
研究者番号：50292876

##### (2) 研究分担者

高橋 由希子 (TAKAHASHI, Yukiko)  
九州歯科大学・口腔保健学科・助教  
研究者番号：10582778

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

##### (4) 研究協力者

( )