

令和元年5月29日現在

機関番号：11301
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2016～2018
課題番号：16K20224
研究課題名（和文）Nrf2誘導剤による放射線粘膜炎の緩和効果の検討

研究課題名（英文）Nrf2 reduces radiation mucositis

研究代表者

大越 明 (Ohkoshi, Akira)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：70772979

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：独自の遺伝子改変マウスを用いて、転写因子Nrf2が口腔粘膜における抗酸化酵素群および細胞増殖関連遺伝子群の発現を調整していることを確認した。また、Nrf2活性により粘膜肥厚が制御されていることが明らかになった。放射線による口腔粘膜炎の改善効果においては、Nrf2の変化における有意な改善効果は得られていないが、条件検討および数を増やす追加実験を行う予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

進行頭頸部癌に対する化学放射線治療はしばしば重度の口腔咽頭粘膜炎およびそれに起因する不可逆的な嚥下障害をもたらす、著しくQOLを低下させる。放射線による粘膜炎は、放射線による直接のDNA二重鎖破壊に加え、活性酸素種の関与が知られている。転写因子Nrf2は酸化ストレスに対する生体防御において中心的役割を果たしていることが知られている。本研究ではNrf2が口腔粘膜において抗酸化酵素群を発現していること、粘膜肥厚を制御することを明らかにし、放射線粘膜炎を抑える可能性を示し、将来の臨床応用が期待される結果となった。

研究成果の概要（英文）：Using our own genetically modified mice, we confirmed that the transcription factor Nrf2 regulates the expression of antioxidant enzymes and cell proliferation related genes in the oral mucosa. In addition, it was revealed that mucosal thickening was controlled by Nrf2 activity. In the improvement effect of oral mucositis by radiation, although the significant improvement effect in the change of Nrf2 is not obtained, it is planned to carry out condition examination and additional experiments to increase the number.

研究分野：頭頸部外科

キーワード：Nrf2 放射線粘膜炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

頭頸部は発声、咀嚼、嚥下、味覚などの直接 QOL に関わる重要な機能が集中しており、頭頸部癌治療における機能温存は根治性と同様に重要である。進行頭頸部癌に対する化学放射線治療は手術と同等の治療成績が得られる一方で、しばしば重度の口腔咽頭粘膜炎症およびそれに起因する不可逆的な嚥下障害をもたらす、一部は胃瘻等による栄養管理が必要になり QOL を低下させる。放射線による粘膜炎症を緩和する目的で様々な薬剤・栄養剤が試されてきたが、有効な治療法は報告されていない。

放射線による粘膜炎症は、粘膜上皮基底細胞や粘膜下の線維芽細胞、毛細血管の障害で発生するが、放射線による直接の DNA 二重鎖破壊に加え、活性酸素種の関与が知られている。活性酸素種や食物に含まれる親電子性物質などの酸化ストレスは、DNA やタンパク質を酸化させることで障害し、発癌や糖尿病などの生活習慣病の発症をもたらす。酸化ストレスに対する生体防御機構のなかで中心的役割を果たしているのが、Keap1-Nrf2 系である。転写因子 Nrf2 は通常状態では Keap1 によって常にユビキチン化され分解、抑制されているが、Keap1 が親電子性物質を感知すると、Nrf2 の分解が止まる。安定化した Nrf2 はグルタチオン合成酵素やヘムオキシゲナーゼ 1 などの抗酸化 / 解毒酵素群の転写を活性化させ、酸化ストレスに応答する。これらの Nrf2 標的遺伝子群は、糖尿病や肺気腫、薬剤性肝障害などの治療から発癌予防まで広く生体を保護する効果を示す。Nrf2 はプロッコリスプラウトなど一部の食品や薬剤でも活性化させられることが知られており、臨床応用がすすめられている。

2. 研究の目的

酸化ストレス応答機構である Keap1-Nrf2 系の放射線粘膜炎症における役割を調べた報告はない。本研究は Nrf2 の放射線粘膜炎症の緩和効果を明らかにし、臨床応用につながることを目的とする。

3. 研究の方法

野生型および当研究室で独自に開発された Nrf2 欠失マウスおよび Nrf2 活性化マウスを使用した以下の実験を行う。

1) 舌における Nrf2 タンパク質および標的遺伝子群の発現(mRNA)確認。

2) Nrf2 遺伝子改変マウスの舌の評価、粘膜増殖や肥厚の評価など。

3) 舌に対する放射線照射を行い、Nrf2 遺伝子改変マウスにおける粘膜炎症の重症度に違いがどうか評価を行う。

4. 研究成果

平成 28-29 年度は、野生型マウスと Nrf2 欠失マウスを用いて舌における Nrf2 タンパク質および Nrf2 の標的である抗酸化酵素群の qRT-PCR を行い、Nrf2 の有無により Nrf2 タンパク質および Nrf2 標的遺伝子群の発現が異なることを確認した。また、Nrf2 は細胞増殖関連遺伝子群を活性化し、舌の粘膜肥厚をもたらしていることも明らかにした。

平成 30 年度は、野生型および Nrf2 欠失マウスの舌に対する放射線粘膜炎症に関する実験を行った。適切な遮蔽を用いて舌に局限かつ十分な粘膜炎症がえられる照射条件を再度調整している。

Using our own genetically modified mice, we confirmed that the transcription factor Nrf2 regulates the expression of antioxidant enzymes and cell proliferation related genes in the oral mucosa. In addition, it was revealed that mucosal thickening was controlled by Nrf2 activity. In the improvement effect of oral mucositis by radiation, although the significant improvement effect in the change of Nrf2 is not obtained, it is planned to carry out condition examination and additional experiments to increase the number.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計4件)

2018年度

1, **Akira Ohkoshi**, Takenori Ogawa, Ayako Nakanome, Eiichi Ishida, Ryo Ishii, Kengo Kato, Yukio Katori. Predictors of chewing and swallowing disorders after surgery for locally advanced oral cancer with free flap reconstruction: A prospective observational study. Surg Oncol. 2018; 27 (3): 490-4.

2, Takenori Ogawa, Ikuho Kojima, Ryo Ishii, Maya Sakamoto, Takaki Murata, Takahiro Suzuki Kengo Kato, Ayako Nakanome, **Akira Ohkoshi**, Eiichi Ishida, Seiji Kakehata, Yukio Katori. Clinicak utility of dynamic-enhanced MRI in salivary gland tumors: retrospective study and literature review. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018; 275 (6): 1613-21.

3, Ryo Ishii, Kengo Kato, Takenori Ogawa, Takeshi Sato, Ayako Nakanome, **Akira Ohkoshi**, Ai Kawamoto-Hirano, Masayuki Shirakura, Hiroshi Hidaka, Yukio Katori. Poor Oral intake causes enteral nutrition dependency after concomitant chemoradiotherapy for pharyngeal cancers. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018; 275 (6): 1607-11.

4, **Akira Ohkoshi**, Takenori Ogawa, Sun Sagai, Ayako Nakanome, Kenjiro Higashi, Ryo Ishii, Kengo Kato, Yukio Katori. Simple laryngeal suspension Procedure by suturing the digastric muscle to the periosteum of the mandible in neck dissection for tongue cancer. Am J Otolaryngol 2018; 39 (2): 77-81.

〔学会発表〕(計4件)

2018年度

1, **大越明**、石井亮、加藤健吾、香取幸夫 頭頸部がん治療後における嚥下内視鏡検査の有用性 第31回日本口腔・咽頭科学会総会・学術講演会

2, **大越明** 下顎骨区域切除術における嚥下障害と手術の工夫 第66回 日耳鼻東北連合学会

3, **大越明**、石田英一、小川武則、中目亜矢子、石井亮、加藤健吾、香取幸夫 局所進行口腔癌手術における摂食嚥下障害の危険因子の検討 第119回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会

2016年度

4, 大越明、小川武則、嵯峨井俊、中目亜矢子、東賢二郎、石井亮、香取幸夫 顎二腹筋による喉頭挙上術 第27回日本頭頸部外科学会総会・学術講演会

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。