

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K12020

研究課題名(和文) 味覚受容体遺伝子発現を指標としたがん化学療法による味覚障害発生機序の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the taste disorders using gene expression analysis

研究代表者

傳田 祐也 (DENDA, Yuya)

東海大学・医学部・助教

研究者番号：70734424

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：乳癌化学療法において、主観的な味覚変化の発生率は53%であった。次サイクル直前に9%に減少(改善)した。味覚変化に影響を与える臨床的因子として年齢、体表面積が抽出された。造血幹細胞移植患者において移植後1か月の味覚変化の発症率は68%であり、12か月後には10%に減少(改善)した。味覚変化に影響を与える臨床的因子として移植後1か月では口内炎の有無が、移植後6か月では安静時唾液量が抽出された。リアルタイムPCR法の結果では、化学療法施行前後で味覚受容体の発現に有意な差は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん化学療法中の味覚の喪失は低栄養、体重減少に加え、有害事象の長期化、QOLの低下、治療抵抗性の低下を惹起し、延いては治療効果の低下を引き起こす場合がある。化学療法による味覚障害の研究により新たな支持療法の開発や治療期間中の患者負担軽減につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：The mean incidence of subjective taste alterations in patients with breast cancer following chemotherapy was 53%. Taste alterations decreased to about 9.0% immediately before the next cycle. A multivariate analysis indicated that age and body surface area influenced taste alterations.

The mean incidence of subjective taste alterations in patients received Hematopoietic stem cell transplant was 68%. Taste alterations decreased to 10% after 12 months. A multivariate analysis indicated that oral mucositis and saliva volume influenced taste alterations.

There was no significant difference in the expression of taste receptors comparing before and after chemotherapy.

研究分野：味覚

キーワード：味覚障害 化学療法 薬物療法 味覚受容体 乳癌 造血器腫瘍

1. 研究開始当初の背景

がん化学療法における非血液毒性には、悪心・嘔吐、倦怠感、脱毛、睡眠習慣の変化、嗅覚・味覚の変化、食欲不振をはじめ、多くの有害事象がある (Steinbach S, et al. J Clin Oncol. 2009.)。欧米の 30 施設を対象とした systematic review では、がん化学療法に起因する味覚障害は、患者の 56.3% に出現することが報告され、患者の QOL を低下させるとともに治療に対する意欲を消失させる要因として知られている (Hovan A.J., et al. Support Care Cancer. 2010.)。

味覚は摂食行動において重要な感覚であり、本来の働きは食物に含まれる味を感知し、その食物が生体にとって有益なものかあるいは有害なものかを識別することにある。さらに、ヒトにおける味覚は単なる摂食行動に関わるばかりではなく、生きる喜びや楽しみに関わる重要な感覚でもある。味覚を構成する基本味は甘味、塩味、酸味、苦味とされてきたが、近年ではさらにうま味が加わり 5 つの味質が基本味とされている (Lindemann B. Nature. 2001.)。うま味は日本人が発見した第 5 の味覚であり、我々はうま味が食欲や体調維持に深く関わること、うま味障害の患者で体重減少が顕著であることを明らかにしている (Sasano T, et al. Curr Pharm Des. 2014.)。

がん化学療法中の味覚の喪失は低栄養、体重減少に加え、有害事象の長期化、QOL の低下、治療抵抗性の低下を惹起し、延いては治療効果の低下を引き起こす場合がある。しかし、がん化学療法による味覚障害に関する研究は少なく、ヒトの味覚受容体へ及ぼす影響については解明されていない。

2. 研究の目的

- (1) がん化学療法による味覚障害発症に影響を及ぼす臨床的因子の解析
がん化学療法が味覚に及ぼす影響について自覚症状の評価と味覚認知閾値 (心理物理学的評価) 双方を指標として検討すること、そして味覚異常発症に影響を及ぼす臨床的因子を統計学的に検討すること
- (2) がん化学療法が味覚受容体の遺伝子発現に及ぼす影響の解析

3. 研究の方法

- (1) がん化学療法による味覚障害および味覚障害発症に影響を及ぼす臨床的因子の解析
対象期間内に登録された乳癌患者および造血幹細胞移植を受けた患者を対象とした。観察項目は自記式質問紙 (Patient Reported Outcomes) および濾紙ディスク検査法 (Clinician Reported Outcomes) による味覚の変化 (5 基本味)、嗅覚の変化、Eileres oral Assessment Guide (OAG) による口腔内診査、血液検査とし、これらを乳がん患者では抗がん剤投与前、各クールの抗がん剤投与 4 日目、次クール直前に測定し、これを 4 コール繰り返した。造血幹細胞移植患者では移植前、移植後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月、12 ヶ月に測定した。濾紙ディスク検査はテストディスク (三和化学研究所) およびうま味試薬 (DOI:10.1371/journal.pone.0095177) を用いた。味覚変化に影響を及ぼす臨床的因子について、多変量解析により検討した。
- (2) がん化学療法が味覚受容体の遺伝子発現に及ぼす影響の解析
舌縁後方部の葉状乳頭領域を 1500 μ l チューブの蓋を用いて 2 ~ 3 度擦過して検体を採取した。採取した試料から Total-RNA を抽出 (High Pure tissue Kit, Roche) し、逆転写反応 (Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit, Roche, マスターサイクラー, eppendorf) により cDNA を作成、cDNA をテンプレートとしてリアルタイム PCR 定量解析 (CFX96, Bio-Rad) を行い 5 基本味の味覚受容体 (T1R1、T1R3、mGluR1、tas2r3、tas2r4、tas2r10、tas2r38、tas2r40、T1R2、PKD1L3、PKD2L1、ASIC2、ENaC) について遺伝子発現解析を行い、抗がん剤投与前後の経時変化について検討した。

4. 研究成果

- (1) 乳癌化学療法において、化学療法後 4 日目の主観的な味覚変化の発生率は 53% であった。次サイクル直前に 9% に減少 (改善) した。味覚変化に影響を与える臨床的因子として年齢、体表面積が抽出された。
造血幹細胞移植患者において移植後 1 か月の味覚変化の発症率は 68% であり、12 か月後には 10% に減少 (改善) した。味覚変化に影響を与える臨床的因子として移植後 1 か月では口内炎の有無が、移植後 6 か月では安静時唾液量が抽出された。
- (2) がん化学療法が味覚受容体の遺伝子発現に及ぼす影響の解析

リアルタイム PCR 法を用いた解析の結果、化学療法施行前後で味覚受容体の発現に有意な差は認められなかった。擦過により検体を採取するため検体量が少ない影響が考えられ、デジタル PCR での再測定を検討している。

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 Denda Yuya, Niikura Naoki, Satoh-Kuriwada Shizuko, Yokoyama Kozue, Terao Mayako, Morioka Toru, Tsuda Banri, Okamura Takuho, Ota Yoshihide, Tokuda Yutaka, Sasano Takashi, Shoji Noriaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Taste alterations in patients with breast cancer following chemotherapy: a cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Breast Cancer	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) https://doi.org/10.1007/s12282-020-01089-w	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 1件）

1. 発表者名 傳田祐也
2. 発表標題 乳がん患者におけるepirubicin+cyclophosphamide療法が味覚に及ぼす影響
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 庄司憲明、傳田祐也
2. 発表標題 Taste alterations in patients with breast cancer following chemotherapy
3. 学会等名 International Association for Dental Research 97th General Session (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 傳田祐也
2. 発表標題 Taste disorders associated with hematopoietic stem cell transplantation.
3. 学会等名 第42回日本造血細胞移植学会総会
4. 発表年 2020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
研究分担者	太田 嘉英 (OTA Yoshihide) (60233152)	東海大学・医学部・教授 (32644)	
研究分担者	徳田 裕 (TOKUDA Yutaka) (20163975)	東海大学・医学部・客員教授 (32644)	
研究分担者	鬼塚 真仁 (ONIZUKA Makoto) (80366012)	東海大学・医学部・准教授 (32644)	
研究分担者	笹野 高嗣 (SASANO Takashi) (10125560)	東北大学・歯学研究科・名誉教授 (11301)	
研究分担者	庄司 憲明 (SHOJI Noriaki) (70250800)	東北大学・大学病院・講師 (11301)	
研究分担者	佐藤 しづ子 (SATO Shizuko) (60225274)	東北大学・歯学研究科・助教 (11301)	