

令和 2 年 5 月 30 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K12050

研究課題名(和文) 癌治療患者に発症する味覚異常のメカニズム解明と治療法の開発

研究課題名(英文) The clarification of mechanisms and treatments of dysgeusia induced by anticancer drug

研究代表者

山添 淳一 (Yamazoe, Junichi)

九州大学・歯学研究院・講師

研究者番号：30452717

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)：味覚に影響が出る抗がん剤の投与量について知見を得た。抗がん剤のドセタキセル、シスプラチン、5-FU、それぞれの抗腫瘍作用を示す量の1.5倍程度を正常マウスに投与し、マウスの味蕾細胞を免疫染色することで、味細胞数の明らかな減少を認めた。対応法として抗癌剤投与前に口腔内を氷で冷やす冷温療法をマウスを用いた動物実験を行った。冷温療法を施した群で味蕾細胞の増加を認めた。氷水で舌を局所的に冷却することにより、毛細血管の収縮が収縮し、薬剤の舌への流入を減少させ、味細胞に対する異悪剤の影響を減少させることに成功した。また、マウスへの氷水の投与時間と味細胞の減少数は負の相関があることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

味覚障害は人生を送る上でのqualityを低下させ、時には食事が傷んでいることに気づかないことや食欲不振を招き低栄養状態になるなどの危険を伴うことがある。癌が身近な疾患になる中、抗癌剤治療は目覚ましい進歩を遂げており、進行癌の患者の寿命を延ばし、抗癌剤治療を続けながら生活を送る患者が増えているが、一方で、味覚障害でQOLの低下に苦しんでいる患者も増えている。本研究では味覚障害の病態解明し、その知見をもとに、高齢者患者の癌治療中のQOL低下予防のため、冷温療法が効果的であることを示すことができた。さらに、QOL維持だけでなく、癌治療そのものの質の向上につながると思われる。

研究成果の概要(英文)：Dysgeusia is one of the side effects that appear during treatment with anticancer drugs. It has been reported that about 80% of patients experience taste disorders during anticancer drug treatment, but there are many unclear points regarding the pathology of this disease. Besides, there is also no established methods of treatment for such disorders. Therefore, in this study, we investigated the effect of anticancer drugs on taste to mice by anticancer drugs. Furthermore, we expect to clinical application, we studied whether it is possible to reduce the effect of anticancer drugs on the taste organs by giving ice water to mice after administration of anticancer drugs due to locally cooling the tongue.

研究分野：社会系歯学

キーワード：味覚異常 周術期口腔管理 抗癌剤 冷温療法 老年歯科

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

味覚障害は人生を送る上での quality を低下させ、時には食事が傷んでいることに気づかないことや食欲不振を招き低栄養状態になるなどの危険を伴うことがある。味覚障害の原因は薬物性、口腔疾患、全身疾患、心因性など様々である。超高齢社会が進行する我が国では、2人に1人は癌に罹患するといわれており、癌は身近な疾患になっている。そんな中、抗癌剤治療は目覚ましい進歩を遂げており、進行癌の患者の寿命を延ばし、抗癌剤治療を続けながら生活を送る患者が増えているが、一方で抗癌剤の副作用により苦しい思いをしている患者も少なくない。抗癌剤治療の副作用は多岐にわたり、その中で味覚障害は抗癌剤治療中に出現する口腔有害事象の1つであり、QOLの低下や食欲不振による栄養状態の悪化、さらにはADLの低下を招く。抗癌剤治療中には、約6割の患者が味覚障害を経験しているという報告があるが、味覚障害の病態には不明な点が多い。現在、普及している治療法は亜鉛内服療法のみであるが、亜鉛内服療法は抗癌剤由来味覚障害に対して治療効果があったという報告と治療効果がなかったという報告があり、一定の見解が得られていない。抗癌剤由来味覚障害の発生機序としては、a) 味細胞に対する直接的影響をはじめ、b) 口内炎による粘膜障害、c) 薬剤の神経毒性、d) 唾液分泌低下などが考えられる。抗癌剤は増殖速度の速い細胞をターゲットにして、細胞内のDNAや細胞小器官に作用し、細胞の増殖能や代謝に影響し、癌の進行を抑制する。代謝回転(turnover)が7~10日の味細胞は抗癌剤の影響を受けやすいことから、本研究ではa) 味細胞に対する直接的影響について、行動学的、電気生理学的、分子生物学的手法を用いて、その受容・細胞内情報伝達への影響を解明することを本研究の構想としている。味覚障害の病態解明し、その知見をもとに高齢者患者が安全に使用出来る補綴装置を用いた治療法や介護時の口腔保湿ジェル、味細胞が抗癌剤による影響を受けにくくする食品、損傷を受けた味細胞の治癒を促進する栄養成分を含んだ食品、さらには、近年、作用メカニズムの解析が進んでいる漢方薬による治療法を検索こととした。

2. 研究の目的

本研究では味覚障害の病態ならびに原因因子の解明と治療法の開発の基盤構築を目指し、抗癌剤の味細胞に対する受容・細胞内情報伝達への影響を明らかにする。研究期間内には、以下のことを明らかにする。

1. マウスを用いて in vivo における抗癌剤の味覚に対する影響を明らかにする
 - 1) 抗癌剤投与前後での鼓索神経、舌咽神経の電気生理学的神経応答解析、2) 抗癌剤投与前後での短時間リック法を用いた行動応答解析、および3) 抗癌剤投与前後での形態学的解析(味蕾の大きさ、味細胞数、味質特異的なマーカーの発現解析)を行う。
2. 味蕾単体に対する抗癌剤の直接的な影響を明らかにする
味蕾のオルガノイドを作成し、抗癌剤を直接注入した後の応答解析を行う。
3. 抗癌剤により生じる味覚障害の分子基盤の解明
 - 1) ターゲット候補分子の解析(a: 遺伝子発現解析、b: 薬理的、遺伝学的に神経、行動、オルガノイド応答解析での再現性の評価、c: 味蕾オルガノイドを用いてターゲット分子の特定)

3. 研究の方法

抗癌剤を投与することによる味覚への影響を明らかにした。投与する抗癌剤はドセタキセル(タキソテル): 植物アルカロイド、シスプラチン(シスプラチン): プラチナ製剤、5-フルオロウラシル(5-FU): 代謝拮抗剤を使用した。(1)抗癌剤投与マウスにおける5基本味の神経応答解析(鼓索神経、舌咽神経)を行い、次に(2)短時間リック法を用いて行動応答解析を行った。さらに、(3)味蕾の大きさ、味細胞数、味質特異的なマーカーの発現解析などの味蕾の形態学的解析を行った。以上の結果から抗癌剤の影響により味細胞数が減少していると考え、抗癌剤由来味覚障害への治療法開発の足がかりとした。抗癌剤の口腔内への影響を減少させるため、口腔内を氷水で冷却し、血管を収縮させる冷温療法に着目し、検証することとした。

1. 抗癌剤投与後の神経応答解析(鼓索、舌咽神経): マウスを用いた電気生理学的応答解析法
麻酔下でマウスを仰臥位に固定し、気管カニューレを装着する。右側の内側翼突筋を除去後、舌神経から分枝し、鼓室に入る直前で鼓索神経を切断および5mm程度周囲組織から剥離し、銀塩化銀電極にのせる。不閉電極を近傍の組織に付着する。舌を囲むフローチャンバーに味刺激溶液を還流させ、その全神経繊維側応答を増幅器に入力し、積分計に入力後得られた波形は、オシロスコープ、オーディオモニタ、PC上パワーラボシステムでモニタリングし、記録する。刺激時間は30秒とし、刺激溶液前後は蒸留水で1分間洗浄する。各味刺激に対する応答は、刺激開始5秒後から20秒間の平均をもとめ、0.1M NH₄Clに対する応答の相対値として算出し、抗癌剤投与による変化について解析を行う。加えて舌咽神経応答解析を行った。

2. 抗癌剤投与後の行動応答解析

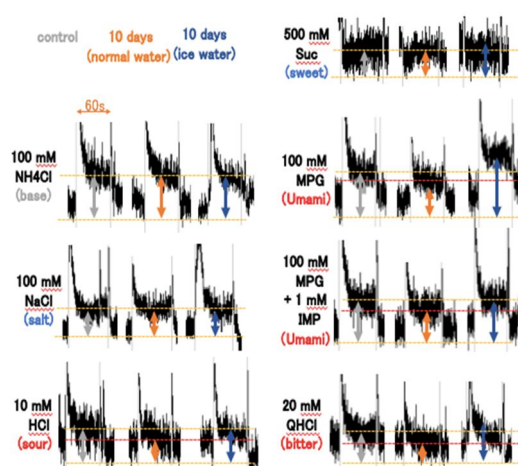
摂食後の体内栄養変化の影響が少なく、末梢味覚応答が反映されやすい短時間(10秒)リック測定法を用いた。23時間絶水させたマウスをテストケージに入れ、1日1時間の水飲みトレーニングを行なった。リック数(飲水時の舌の出し入れ回数)はレーザービームセンサーを有したリックカウンターで計測した。2-5日間のトレーニングで蒸留水に対して70-80回/10秒のリック数を示すようになる。トレーニング終了後、様々な味溶液に対するリック数を記録し、抗癌剤投与による行動応答変化について解析した。

3, 抗癌剤投与後の味覚器の形態学的解析

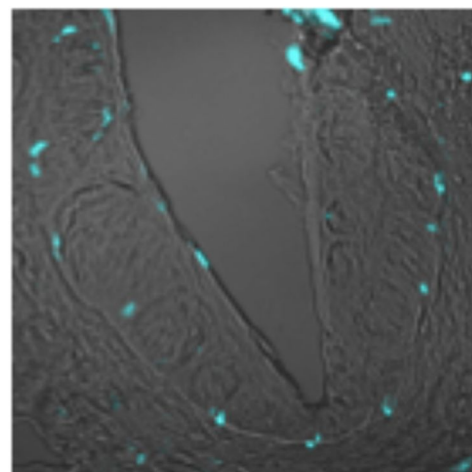
抗癌剤投与後マウスとコントロールマウスの舌を切り出し、有郭乳頭、葉状乳頭、茸状乳頭を固定し、連続切片を作成し過透過電子顕微鏡で味蕾を観察し、大きさの解析を行った。さらに、様々な味細胞マーカーに蛍光タンパクを発現させたマウスを用いて免疫組織化学的手法によりそれぞれのマウスの味細胞数の解析を行った。さらに、味質特異的マーカーの発現を RT-PCR および in situ hybridization により解析を行った。I 型味細胞マーカーであるオキシトシン受容体 (OXTR)-YFP knock-in(塩味受容細胞)、II 型味細胞マーカーである Trpm5-GFP (甘味/うま味/苦味受容細胞)と T1r3-GFP(甘味/うま味受容細胞)、III 型味細胞マーカーである GAD67-GFP(酸味受容細胞)を使用した。

4 . 研究成果

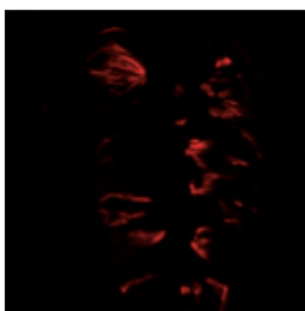
本研究では、抗癌剤はドセタキセル：植物アルカロイド、シスプラチン：プラチナ製剤、5-フルオロウラシル (5-F U)：代謝拮抗剤の 3 剤併用 (DCF 療法) を使用して、それぞれの抗腫瘍作用を示す量の 1.5 倍量を投与した。正常マウス (C57BL/6 mice、wt: 16-20) に投与して 10 日後の神経応答解析では、5 基本味 (甘味、塩味、酸味、苦味、旨味) 全てで反応が低下しており、味覚障害が起きていることを認めた。味覚器の形態学的解析では、味蕾の発現が減少していることが認められた。味覚受容体の免疫組織化学染色では、それぞれの発現に大きな低下は認めなかった。



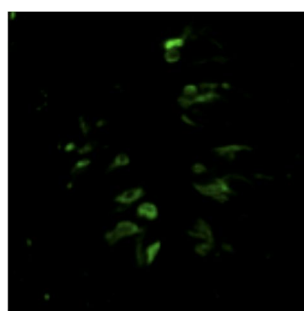
神経応答解析



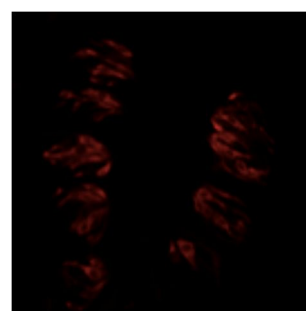
味細胞形態学的解析



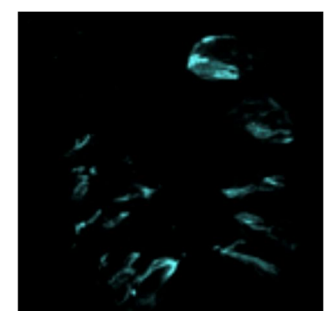
Gustducin



T1R3



PLC 2



Ca

その後、抗癌剤の舌への影響力を抑制し、味細胞の減少率を少なくするため、冷温療法の効果を検証した。マウスを用い、抗癌剤投与前に口腔内に氷を含み、口腔内を冷却することをを行い、投与後 3 日、5 日、8 日、10 日の味細胞形態学解析を行った。その結果、経時的に味細胞の減少が抑えられることを明らかにした。

減少率		冷温療法群
日		
0 day		
3 days		0.064
5 days		0.11
8 days		0.086
10 days		0.056

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 湯川 綾美、山添 淳一、和智（千北） さとみ、山田 朋弘、和田 尚久	4. 巻 34
2. 論文標題 認知症の舌癌患者に対し、周術期口腔機能管理を通して経口摂取支援を行った一症例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 老年歯科医学	6. 最初と最後の頁 136 ~ 142
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.11259/jsg.34.136	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 -
1. 著者名 山添 淳一、清水 貴義、内藤 久貴、湯川 綾美、衛藤 希、和田 尚久	4. 巻 11
2. 論文標題 近年の九州地区における大学病院口腔総合診療医の災害支援活動に関する分析	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本総合歯科学会誌	6. 最初と最後の頁 20 ~ 30
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -
1. 著者名 Soutome Sakiko, Joint Research Committee of Japanese Society of Oral Care, Hasegawa Takumi, Yanguchi Taihei, Aoki Kumiko, Kanamura Naritomo, Mukai Takao, Yamazoe Junichi, Nishikawa Masaya, Isomura Emiko, Hoshi Kazuto, Umeda Masahiro	4. 巻 open access
2. 論文標題 Prevention of postoperative pneumonia by perioperative oral care in patients with esophageal cancer undergoing surgery: a multicenter retrospective study of 775 patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Supportive Care in 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/s00520-019-05242-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 -
1. 著者名 Kouichirou Osada, Ayami Yugawa, Junichi Yamazoe, Naohisa Wada	4. 巻 35
2. 論文標題 Oral management due to denture adjustment in a frail patient with spinocerebellar degeneration contributed to effective rehabilitation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Gerodontology -	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） なし	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14件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山添淳一
2. 発表標題 口腔ケアの重要性～歯科医の立場から～
3. 学会等名 日本臨床腫瘍薬学会学術大会2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 有水智香、神野哲平、田上裕梨、北岡優衣、白仁協、倉田理沙、祐田明香、平野菜々美、山添淳一、柏崎晴彦、和田尚久
2. 発表標題 周術期口腔機能管理患者のセルフケア状況とその関連要因
3. 学会等名 第62回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山添淳一
2. 発表標題 がん治療における歯科の役割
3. 学会等名 第10回歯科臨床セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 湯川綾美、山添淳一、和田尚久
2. 発表標題 認知症を伴った舌癌患者に対し周術期口腔機能管理を通して経口摂取支援を行った1症例
3. 学会等名 第15回日本口腔ケア学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長田耕一郎、山添淳一、湯川綾美、和田尚久
2. 発表標題 早期口腔機能回復を目的とした術者主導の平均的両側性平衡が付与された歯列を複製して行う治療用義歯作製法
3. 学会等名 第29回日本老年歯科医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 衛藤希、山添淳一、赤木裕美、和田尚久
2. 発表標題 肥大型心筋症を認識していなかった患者に対し、モニタリングにより心電図波形異常を発見した1症例
3. 学会等名 第10回日本総合歯科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 湯川綾美、山添淳一、和田尚久
2. 発表標題 知的障害を伴った舌癌患者に対し周術期口腔管理を通して経口摂取支援を行なった1症例
3. 学会等名 第28回日本老年歯科医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長田耕一郎、山添淳一、和田尚久
2. 発表標題 脊髄小脳変性症で重度フレイルと思われた患者に義歯を使用させることで本来のフレイル段階が判明した1症例
3. 学会等名 第28回日本老年歯科医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山添淳一
2. 発表標題 がん患者の歯科的対応
3. 学会等名 第60回福岡県西部地区歯科医学大会（招待講演）
4. 発表年 2018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	重村 憲徳 (SHIGEMURA NORIATSU) (40336079)	九州大学・歯学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	和田 尚久 (WADA NAOHISA) (60380466)	九州大学・大学病院・教授 (17102)	