

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09883

研究課題名(和文) がん化学療法誘発口腔粘膜炎に対するBlimp-1の新規機能の解明

研究課題名(英文) Effects of Blimp-1 for chemotherapy induced oral mucositis

研究代表者

吉松 昌子 (YOSHIMATSU, Masako)

長崎大学・病院(歯学系)・助教

研究者番号：20420630

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：Blimp-1の働きがブロックされるとTNF- α の関わる破骨細胞形成が抑制されるとの報告がある。口腔粘膜炎の発症にはTNF- α が関わっており、免疫反応で発現するBlimp-1も口腔粘膜炎の発症に関係しているのではないかと予測した。その検証を行うために、マウスの腹腔内に5-FUを投与して口腔粘膜炎を誘発するモデルを作製し、口腔粘膜炎部位のBlimp-1の発現や局在を免疫染色にて組織学的に確認した。その結果、口腔粘膜炎発現部位に明らかなBlimp-1の発現は認められなかった。このことから化学療法に伴う口腔粘膜炎発症部位にBlimp-1が発現している可能性は低いことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんで化学療法を行う患者の多くは口腔粘膜炎を発症し、QOLが低下する人が少なくない。がんが発症しても治療を続けながら、それまでと同程度の社会生活を送れることを願うが、様々な副作用があるためそうはいかない。その一つとしての口腔粘膜炎に関しては、発症を抑制して不快なく食事ができることが重要である。現在のところ口腔粘膜炎の対症療法はあるが、発症を抑制するエビデンスレベルの高い方法はない。今回着目したBlimp-1は口腔粘膜炎発症に関わっていると期待したが、予測した結果が得られなかった。今後がん患者は増加することが予測されるため、口腔粘膜炎発症抑制をめざして新たなアプローチをする必要があると考える。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that suppression of Blimp-1 caused inhibition of TNF- α induced osteoclastogenesis. Appearance of oral mucositis is related with TNF- α . Therefore, we predicted that Blimp-1, induced by immune response, might be related with oral mucositis. For that, model of oral mucositis in mice was used with intraperitoneally injection of 5-FU. After expression of oral mucositis, localization of Blimp-1 was histologically evaluated using immunostaining. The expression of Blimp-1 was not recognized in the region of oral mucositis. The results suggest that Blimp-1 unlikely express in oral mucositis induced by chemotherapy.

研究分野：医歯薬学

キーワード：口腔粘膜炎 Blimp-1

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん化学療法に伴う口腔粘膜炎に対する臨床診療ガイドラインでは、その予防方法としてパリフェルミン服用¹⁾やベンジダミン含嗽²⁾が示されているが、いずれも日本での使用は認められていない。また、クライオセラピー³⁾でも予防できるとされるが、推奨されているのは化学療法 5-Fu のみである。現在のところ対症療法に頼らざるを得ないため、新規口腔粘膜炎抑制方法が望まれる。

これまでに、がん化学療法誘発口腔粘膜炎における Blimp-1 の関わりについての報告はない。本研究者が、骨代謝の分野でこれまでに研究を進めてきた炎症性サイトカインである TNF- α は、がん化学療法に伴う口腔粘膜炎の発症にも関わっていることが報告されている。TNF- α 関連因子として近年注目されている Blimp-1 は、その作用をブロックすると TNF- α の関わる破骨細胞形成が抑制されるとの報告がある⁴⁾。このことから、Blimp-1 が TNF- α と共に口腔粘膜炎の発症・悪化に関わっているのではないかと予想した。

2. 研究の目的

これまでに、がん化学療法による口腔粘膜炎発症を抑制することはできていない。

本研究では、化学療法剤として使用頻度の高い 5-FU を使用し、次の 2 項目に関する基礎的研究を行うことを目的とした。

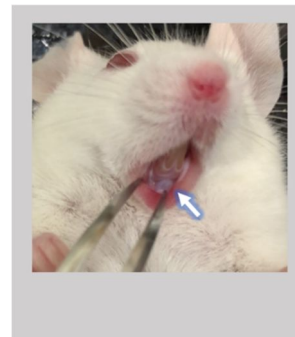
(1) マウス使用して、がん化学療法誘発口腔粘膜炎モデルを確立する。

(2) いまだ不明な点の多い免疫系転写因子である Blimp-1 のがん化学療法誘発口腔粘膜炎との関係を探索する。

3. 研究の方法

(1) 口腔粘膜炎モデルの構築

8 週齢雄 BALB/c マウスを吸入麻酔後、生理食塩水で希釈した化学療法剤 5-FU40mg/kg を 1 日おきに 3 回腹腔内注射し、最終投与から 2 日後、下顎切歯唇側歯肉粘膜を酢酸処理して口腔粘膜炎を誘発した。5-FU の代わりに生理食塩水を注射した群をコントロールとし、5-FU のみ群、酢酸のみ群の 4 群の比較を行った。



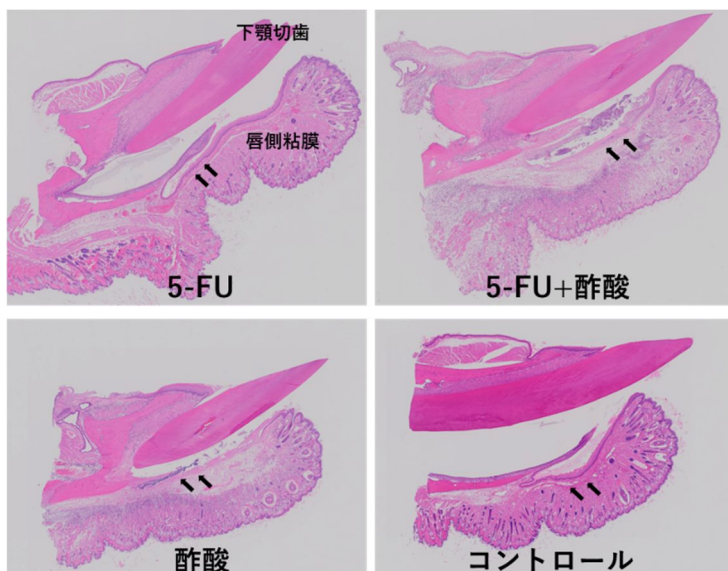
(2) 口腔粘膜炎を組織学的に解析

マウスに酢酸処理して 2 日後、口腔粘膜を採取し、4%ホルムアルデヒドにて固定後、通報に従いパラフィン切片標本を作製した。切片にヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を施し、各群について口腔粘膜組織の相違を比較した。また、Blimp-1 の免疫染色を行い口腔粘膜炎への影響を確認した。さらに、Neutrophil Marker 染色を施し好中球の局在について観察した。

4. 研究成果

(1) 口腔粘膜炎モデル

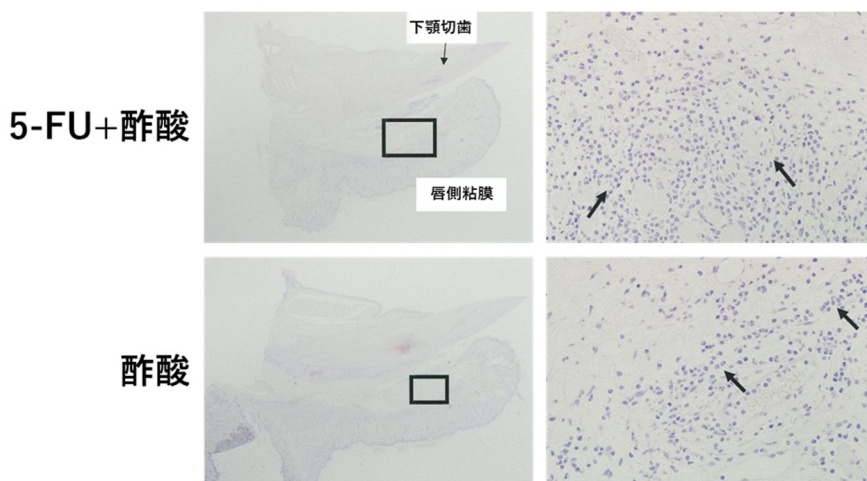
右上図矢印に示す通り、下顎切歯唇側歯肉粘膜を酢酸処理して口腔粘膜炎を誘発した。



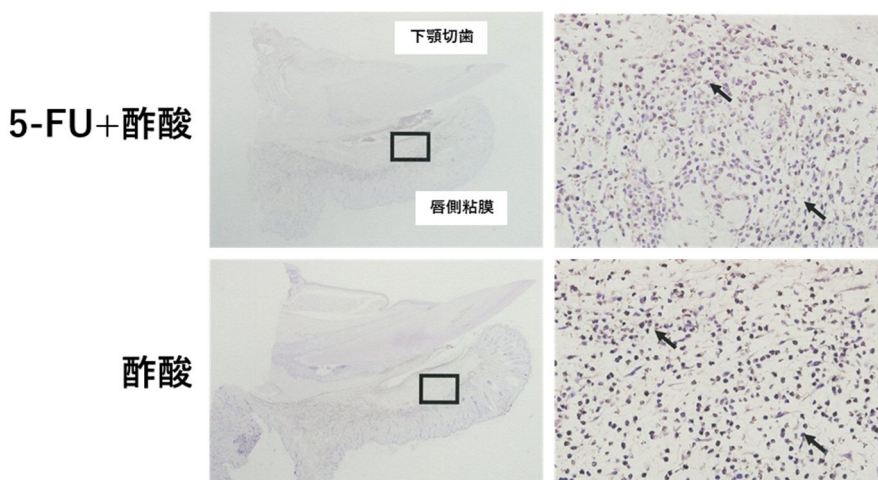
(2) 組織学的に解析

下顎切歯部とその周囲組織の矢状断切片の HE 染色において、5-FU 群やコントロール群と比較して、5-FU+酢酸群と酢酸群では、粘膜上皮の破壊が認められた (右図矢印)。

Blimp-1 の免疫染色において、5-FU+酢酸群と酢酸群とも明らかなに Blimp-1 の発現は認められなかった（下図）。また、炎症細胞様像が認められた（下右図、矢印は左図四角部分の拡大像）。



Neutrophil Marker にて染色したところ、多くの細胞が好中球マーカーに反応している像が認められた（下右図、矢印は左図四角部分の拡大像）。



< 引用文献 >

- 1) Raber-Durlacher JE, von Bultzingslowen I, Logan RM, Bowen J, Al-Azri AR, Everaus H, Gerber E, Gomez JG, Pettersson BG, Soga Y, Spijkervet FK, Tissing WJ, Epstein JB, Elad S, Lalla RV; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013;21(1):343-55.
- 2) Rastogi M, Khurana R, Revannasiddaiah S, Jaiswal I, Nanda SS, Gupta P, Chufal KS, Bhatt ML. Role of benzydamine hydrochloride in the prevention of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy (>50 Gy) with or without chemotherapy. Support Care Cancer. 2017;25(5):1439-43.
- 3) Dos Reis PE, Ciol MA, de Melo NS, Figueiredo PT, Leite AF, Manzi Nde M. Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. Support Care Cancer. 2016;24(10):4393-8.
- 4) Wu L, Guo Q, Yang J, Ni B. Tumor Necrosis Factor Alpha Promotes Osteoclast Formation Via PI3K/Akt Pathway-Mediated Blimp1 Expression Upregulation. J Cell Biochem. 2017;118(6):1308-1315.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

〔学会発表〕 計21件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

〔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	北浦 英樹 (KITAURA Hideki) (60295087)	東北大学・歯学研究科・准教授 (11301)	
研究分担者	藤村 裕治 (FUJIMURA Yuji) (70448504)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・客員研究員 (17301)	
研究分担者	小原 悠 (KOHARA Haruka) (70623825)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・客員研究員 (17301)	
研究分担者	森田 幸子 (MORITA Yukiiko) (00631574)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・助教 (17301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関