

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14982

研究課題名（和文）神経障害に着目したがん化学療法誘発味覚障害の発症機構解析

研究課題名（英文）Analysis of mechanisms focusing on neuropathy on chemotherapy-induced taste disorder

研究代表者

宗 可奈子（So, Kanako）

京都大学・薬学研究科・助教

研究者番号：50816684

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ラットにシスプラチンを連続投与することにより、味覚障害モデルラットを作製し、味覚感受性が変化していることを確認した。さらに、シスプラチンの投与により舌神経の神経標本断面において神経軸索の直径平均が減少することや、軸索円形度の大きい神経の割合が減少し、軸索円形度の小さい神経の割合が増加することが示された。これらから、シスプラチン誘発味覚障害モデルラットにおいて、味覚を伝える舌神経が変性していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗がん剤によるがん化学療法において誘発される副作用の中でも、味覚障害は、抗がん剤投与中の患者の約半数に現れる主要な副作用であり、患者のQOLの著しい低下を招く。高齢化によりがん患者やがんサバイバーが増加しているが、一方で副作用である味覚障害の有効な予防法や治療法は確立されておらず、がん化学療法誘発味覚障害の発症メカニズムのさらなる解明および治療戦略の探索が非常に強く望まれている。本研究は、抗がん剤による味覚神経障害という視点で味覚障害のメカニズムを解明することで、新たな予防・治療ターゲットの探索につなげることが出来ると考えている。

研究成果の概要（英文）：In this study, we established chemotherapy-induced taste disorder rat model induced by repetitive administration of cisplatin, and confirmed that alteration of taste sensitivity. In this model, lingual nerve axon diameter was decrease. Furthermore, the percentage of axons with a high circularity measure was reduced in cisplatin-treated rats. Consistently, the percentage of axons with a low circularity was increased in these rats. These data indicate that, lingual nerve is degenerated in taste disorder rat model induced by administration of cisplatin.

研究分野：医療薬学

キーワード：薬理学 医療薬学 味覚障害 がん化学療法 抗がん剤誘発末梢神経障害

1. 研究開始当初の背景

がん患者の数は高齢化に伴い年々増加しているが、同時に新たな診断法や治療法の開発により患者の生存率は向上してきている。つまりがん治療は長期化しており、化学療法を行いながら社会生活を営むいわゆるがんサバイバーが増加している。こうした患者にとっての課題は、いかに治療に伴う副作用をコントロールしてがん治療と長期間共生できるか、以前と同じ生活を長く続けられるかという点である。

抗がん剤によるがん化学療法において誘発される副作用には、嘔吐や下痢、口内炎、末梢神経障害、皮膚障害、味覚障害などがある。中でも味覚障害は、抗がん剤投与中の患者の約半数に現れる主要な副作用である。その患者に及ぼす影響は大きく、食事量の低下から栄養状態の悪化、電解質異常や体重減少を引き起こし、がん治療継続に深刻な影響を与えることもある。また食べることは単に栄養を摂取するだけでなく、食事を通じた楽しみや他者とのコミュニケーションなどにおいて重要な役割を果たしており、味覚障害が患者の QOL を著しく損なうことは明白である。この味覚障害の発症メカニズムとして、これまでに亜鉛の欠乏、味蕾や味覚受容器への障害などが報告されている。しかし、現在臨床で行われている亜鉛の投与は個人差が激しくその有効性は高くない。その他は味付けを濃くする、口当たりを滑らかにするといった食事の工夫などにとどまっており有効な予防法や治療法は確立されていない。そのため、がん化学療法誘発味覚障害の発症メカニズムのさらなる解明および治療戦略の探索が非常に強く望まれている。

2. 研究の目的

味覚障害は、白金系やタキサン系、アントラサイクリン系など様々な抗がん剤で惹起される。これら抗がん剤のうち、パクリタキセルやシスプラチン、オキサリプラチンなどは味覚障害だけでなく、四肢のしびれや痛みなどを症状とする末梢神経障害も惹起することがよく知られている。抗がん剤による末梢神経障害の発症メカニズムとして、神経軸索障害などが原因となることが知られている。また、抗がん剤は髄鞘を形成するシュワン細胞にも直接作用し、末梢感覚神経の脱髄を引き起こすことも報告されている。これらの報告から、研究代表者は、パクリタキセル、シスプラチンやオキサリプラチンなどが、味覚を伝える舌咽神経や鼓索神経においても、神経軸索障害やシュワン細胞に対する直接的作用により脱髄を引き起こし、これらの神経障害の結果、味覚刺激に対する神経伝導障害に陥ることが味覚障害の発症メカニズムに関与しているのではないかと考えた。そこで、抗がん剤による味覚神経障害という視点で味覚障害のメカニズムを解明し、新たな治療ターゲットの探索につなげることを目的として研究を行った。

3. 研究の方法

(1) シスプラチン誘発味覚障害モデルラットの作製

10-11 週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットにシスプラチン (2 mg/kg, i.p.) を週 1 回、7 週間 (計 8 回) 投与した。Control 群には Vehicle である生理食塩水 (0.9 %) を投与した。

(2) Two-bottle choice test

Vehicle あるいはシスプラチンの初回投与 1 週前、初回投与終了後、4 回目投与後および 8 回目投与後に本試験を実施した。また、初回投与 2 週前に実験操作に対する馴化を目的に試験を行った。各試験では、5 日間トレーニングを行った後、2 日間テストを実施した。トレーニング終了後、続けてテストを実施し、水と 2% スクロース溶液を提示し、48 時間における各溶液の摂取量を測定した。水およびスクロース溶液の各摂取量の合計に対するスクロース溶液摂取量の割合を preference score (%) として算出し、ラットの甘味に対する嗜好性を評価した。

$$\text{Preference Score (\%)} = \left[\frac{\text{スクロース溶液摂取量}}{\text{総溶液摂取量}} \right] \times 100$$

(3) Brief-access test

Vehicle あるいはシスプラチンの 5 回目投与後および 8 回目投与後に本試験を実施した。試験にはリッキングテスト装置を使用した。まずラットにトレーニングを 3 日間行い、4 日目にテストを実施した。4 日目のテストでは、ラットを試験ケージに移し、給水孔より水を自由摂取させた後、味溶液および水を交互に提示し、lick 数を計測した。味溶液には甘味物質であるスクロースに苦味物質であるキニーネ塩酸塩を添加した甘味苦味混合溶液を用い、ラットに対してスクロース濃度の高い順に提示した。各スクロース濃度において味溶液に対する lick 数と水に対する lick 数の比である lick ratio を算出し、ラットの味覚感受性の評価を行った。

$$\text{Lick Ratio} = \left[\frac{\text{味溶液に対する lick 数}}{\text{水に対する lick 数}} \right]$$

(4) 電子顕微鏡観察

最終投与後の brief-access test 終了後、舌神経を採取した。4% パラホルムアルデヒドで経心灌流後、舌神経を採取し、4% パラホルムアルデヒド / 2% グルタルアルデヒド混合溶液で浸漬固定を行った。その後、1% オスミウムで後固定を行い、エポン樹脂標本 (超薄標本) を作製し、

透過型電子顕微鏡により観察を行った。撮影した画像から軸索直径および円形度を算出し、舌神経の変性を評価した。

4. 研究成果

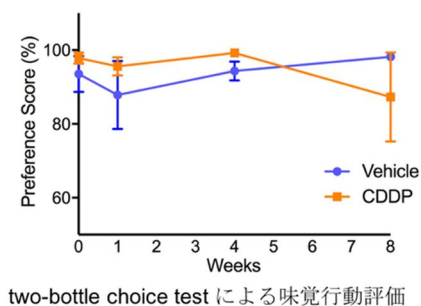
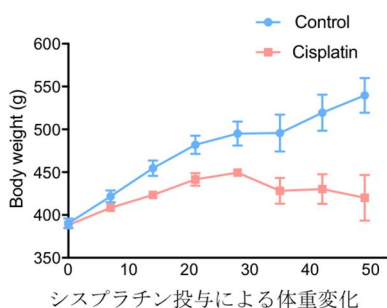
(1) シスプラチン投与によるラットの体重変化

雄性 Sprague-Dawley ラットに Vehicle あるいはシスプラチン 2 mg/kg を週 1 回、7 週間 (計 8 回) 腹腔内投与した。投与期間中の体重変動を測定したところ、Vehicle を投与した Control 群と比較してシスプラチン群において有意に体重が低下した。

(2) シスプラチン誘発味覚障害モデルラットの味覚行動評価

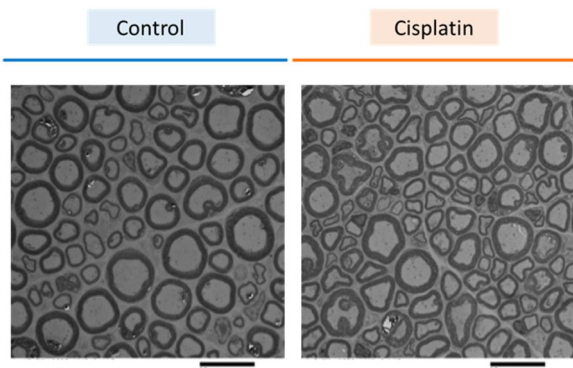
シスプラチン投与によるラットの味覚感受性変化を確認するため、ラットの味物質に対する嗜好性を評価する two-bottle choice test を行った。甘味溶液である 2%スクロース溶液に対する嗜好性の指標として preference score を算出したところ、Control 群において 2%スクロース溶液に対する嗜好性が確認された。この Control 群と比較して、シスプラチン群の preference score に有意な差は認められなかった。

次に、Vehicle あるいはシスプラチンの 5 回目投与後および 8 回目投与後のラットに brief-access test を行い、味覚感受性を評価した。本試験では、スクロース溶液に苦味物質であるキニーネ塩酸塩を添加した甘味苦味混合溶液を用いてラットの lick 数を計測し、嗜好性の指標として lick ratio を算出した。本試験において、Control 群でスクロース濃度の上昇により lick ratio が増加した。Vehicle あるいはシスプラチンの 5 回目投与後の試験では、Control 群と比較してシスプラチン群の lick ratio が有意に低下した。8 回目投与後の試験では Control 群と比較してシスプラチン群の lick ratio に有意差は認められなかったものの、lick ratio の減少傾向が見られた。以上の結果から、シスプラチン投与によりラットの味覚感受性が変化し、味覚障害を発症することが示された。



(3) シスプラチン誘発味覚障害モデルラットにおける舌神経の組織学的検討

Vehicle あるいはシスプラチンを 8 回投与したラットから舌神経を採取し、その神経標本断面を電子顕微鏡により観察した。画像の定量化を行ったところ、Control 群と比較してシスプラチン群の軸索直径平均が減少した。また、最大値を 1 とし 0 に近づくほど形が複雑化することを表す円形度を用いた評価では、Vehicle 投与群と比較してシスプラチン群において軸索円形度の大きい神経の割合が減少し、軸索円形度の小さい神経の割合が増加した。



シスプラチン投与による舌神経変性

以上の結果から、シスプラチン投与により作製した味覚障害モデルラットにおいて、舌神経の変性が惹起されることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------