

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 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：2013～2015

課題番号：25463112

研究課題名(和文) 癌化学療法による味覚障害の発現機序の解明と対策の検討

研究課題名(英文) Examination of the taste disorder associated with cancer chemotherapy in rats and humans.

研究代表者

藤山 理恵 (FUJIYAMA, Rie)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・助教

研究者番号：10274664

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は基礎および臨床の両面からの研究により、がん化学療法による味覚障害の発現機序を解明し、合理的な対策の端緒をつかむことを最終目標としている。

基礎的研究：ラットを用いた動物実験において、抗がん剤の味覚への影響を甘味と塩味を用いて2ビン法で検討したところ、塩味と比較して甘味の嗜好性への影響が大きかった。臨床研究：乳癌と血液癌に対する異なる化学療法を行っている患者を対象に味覚への影響を検討したところ、味質への影響に違いがあった。それぞれの抗がん剤は特異的に味覚を修飾していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The alteration in taste (dysgeusia) is a common and severe side effect in approximately 60% of cancer patients undergoing chemotherapy. However, research on this problem is lacking. The aim of the experiments was to investigate the effects of paclitaxel on voluntary sucrose or NaCl intake using a two bottle choice. Intraperitoneal administration of Paclitaxel decrease sucrose-solution intake and preference in a few days after we administrated it to rats. Furthermore the sweet-preference improved in several days after we stopped it to rats. Outcomes indicate Paclitaxel attenuates sweet-taste preference in two bottle choice. We could not observe any effects of paclitaxel on NaCl intake and preference such as the effect on sucrose. These results suggest that paclitaxel alters sucrose however not NaCl preference and there are different side effects of paclitaxel on the preference of NaCl and sucrose in rats. These findings indicate paclitaxel modifies the specific taste function.

研究分野：味覚

キーワード：味覚障害 がん化学療法 ヒト ラット 味覚嗜好性

1. 研究開始当初の背景

癌化学療法による味覚障害の有病率は56%で極めて高率であり、味覚障害の症状は、味覚感度の低下や自発性の不快な金属味・苦味など多様と報告されている (Hovan AJ et al, Support Care Cancer 50, 1081-7, 2010)。しかしこれらの研究は患者の自覚症状のみに基づく調査がほとんど全てを占めており、基本味覚ごとの味覚検査や味覚障害の原因となりうる嗅覚障害検査等の客観的指標による検討は全くと言ってよいほど報告が無い現状である。

このような実態調査および基礎的解析こそが治療法開発への第一歩となり、食欲不振による栄養状態の悪化、さらにはADLの低下などの患者のQOL低下の予防につながるとともに癌治療の成功へ大いに貢献できるものと考えられる。

2. 研究の目的

癌化学療法による味覚障害の有病率は約60%と、非常に高率であることが報告されている。抗癌剤による味覚障害は食欲不振、栄養状態の悪化によるADLの低下など患者のQOL低下を招き抗癌化学療法の完遂を妨げることがある。しかし臨床現場では味覚検査すらほとんど行われておらず、基礎的な研究は皆無であり、その実態・機序には不明の点が多い。つまり、抗癌剤による味覚障害の発症機序や治療法などは全く不明であり、味覚障害に対するエビデンスに基づく医療 (EBM) は望むべくもない現状である。本研究は基礎および臨床の両面からの研究により抗癌化学療法による味覚障害の発現機序を解明し、合理的な対策の端緒をつかむことを目的とする。

3. 研究の方法

研究は臨床研究と基礎研究の二本立てで行う。口腔外科のみならず全科で高頻度で使用されている抗癌剤のうち化学療法レジメンにて単剤で使用されることがある2剤を

選び基礎的研究を行い、臨床研究は頻度の高いレジメンを選択して研究を行う。

(1) 基礎研究

ラットを用いて抗癌剤の味覚に対する影響を行動学および免疫組織学的実験を行い化学療法前後で比較検討する。

(2) 臨床研究

臨床データは長崎大学病院にて採取する。化学療法前・後にて味覚検査を行い、癌化学療法における客観的指標による味覚障害の実態調査を行う。

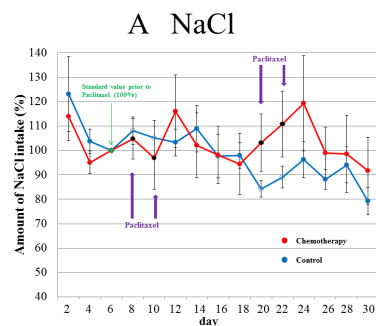
(3) (1)と(2)の研究結果より癌化学療法による味覚障害の発現機序を明らかにするとともに明らかとなった原因に対する対策を行い、癌患者の味覚改善を評価する。

4. 研究成果

(1) 基礎的研究結果

抗癌剤によるNaCl嗜好性の変化

低濃度のNaCl (0.1 M) に対してラットは好む傾向がある。抗癌剤投与 (2コース投与) の前後でNaCl摂取量を比較した。下のグラフで示すように抗癌剤投与開始後にNaClの摂取量の増加が観察された。



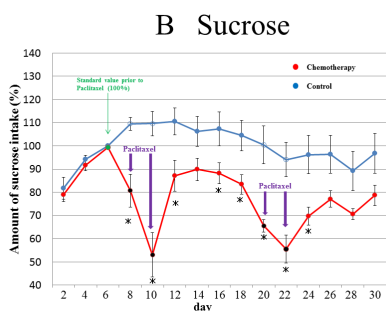
抗癌剤によるショ糖嗜好性の変化

ショ糖 (0.3 M) に対してラットの嗜好性は大変高い。抗癌剤投与 (2コース投与) の前後でショ糖摂取量を比較した。次ページのグラフで示すように抗癌剤投与開始直後よりショ糖の摂取量の著大な減少が観察され、数日後には回復した。

(2) 臨床研究結果

長崎大学病院血液内科にて化学療法のおう

ち R-CHOP 療法加療の患者を対象に化学療法前後の味覚の変化を観察した。さらに長崎大学病院乳腺外科にて化学療法のうち FEC100 療法または DTX 療法加療の患者を対象に同様の比較を行った。その結果、化学療法により味覚の変化は異なることが観察された。



(3) まとめ

基礎的研究および臨床的研究から、化学療法により、異なる味覚の変化が観察されたことから、それぞれの抗がん剤は特異的に味覚を修飾していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

Okada Y, Miyazaki T, Fujiyama R, Toda K: Carbenoxolone-sensitive and cesium-permeable potassium channel in the rod cells of frog taste discs. *Biochem Biophys Reports* 4(1): 175-179, 2015 査読有

[学会発表](計5件)

Fujiyama R, Okada Y, Toda K: The effects of paclitaxel in regard to NaCl and sucrose preference in rats. The 8th Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies Congress, (Bangkok, Thailand), Nov 22-25, 2015 高濱達生, 藤山理恵, 岡田幸雄, 戸田一雄: 抗がん剤パクリタキセルによる高濃度食塩水忌避反応の変調, 第9回三叉神

経領域の感覚-運動統合機構研究会 抄録集 22, 休暇村志賀島 玄海国立公園 (福岡・福岡), 2015年11月29日

岡田幸雄, 宮崎敏博, 藤山理恵, 戸田一雄: カエル味細胞の calbenxolone 感受性カリウムチャンネル. 日本動物学会第86回大会 演題抄録集 58 (3F1500), 朱鷺メッセ:新潟コンベンションセンター(新潟・新潟), 2015年9月19日

藤山理恵, 岡田幸雄, 戸田一雄: 抗がん剤パクリタキセルは甘味の嗜好性を変調する. 第92回日本生理学会大会, プログラム集 261, 神戸国際会議場・展示場(兵庫・神戸), 2015年3月23日 {*J Physiol Sci* 65 (Suppl. 1) S272, 2015}

藤山理恵, 岡田幸雄, 戸田一雄: 味覚感受性に与える冷刺激の影響: 性差. 第55回歯科基礎医学会学術大会・総会, 岡山コンベンションセンター(岡山・岡山), 2013年9月21日

[図書](計3件)

藤山理恵: 抗癌剤による味覚障害に対する治療(腫瘍科分野監修), 今日の臨床サポート(永井良三, 福井次矢, 木村健二郎, 上村直実, 桑島 巖, 今井 靖, 嶋田 元編), エルゼビア・ジャパン, 東京 (2015) 11 ページ (ウェブサイト: <http://clinicalsup.jp/jpoc/>)

藤山理恵: 抗癌剤による味覚障害に対する治療(腫瘍科分野監修), 今日の臨床サポート(永井良三, 福井次矢, 木村健二郎, 上村直実, 桑島 巖, 今井 靖, 嶋田 元編), エルゼビア・ジャパン, 東京 (2014) 10 ページ (ウェブサイト: <http://clinicalsup.jp/jpoc/>)

藤山理恵: 抗癌剤による味覚障害に対する治療(腫瘍科分野監修), 今日の臨床サ

ポート(永井良三, 福井次矢, 木村健二
郎, 上村直実, 桑島 巖, 今井 靖, 嶋
田 元編), エルゼビア・ジャパン, 東京
(2013) 9 ページ (ウェブサイト:
<http://clinicalsup.jp/jpoc/>)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤山 理恵 (FUJIYAMA, Rie)

長崎大学医歯薬学総合研究科(歯学系)・
助教

研究者番号: 10274664

(2) 研究分担者

岡田 幸雄 (OKADA, Yukio)

長崎大学医歯薬学総合研究科(歯学系)・
准教授

研究者番号: 60136687