

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861968

研究課題名(和文) 抗癌剤による味神経障害に起因する味覚障害の発生機序の解明と治療法の開発

研究課題名(英文) Evaluation of the taste disorder generation mechanism and development of the cure with anticancer drugs.

研究代表者

青木 久美子 (Aoki, Kumiko)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：40448767

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：抗癌剤による味覚障害の発生機序は未だ不明であるため、その解明を研究目的とした。多くの癌治療において適応のある内服抗癌剤のS-1をラットに投与した。3週間内服させたラットの舌を摘出し、味蕾を多く含む有郭乳頭の組織学的変化を観察した。その結果、S-1投与により、粘膜上皮や味蕾には形態学的変化は認められなかった。しかし、免疫染色にて、上皮下層に存在する味神経線維の減少や神経節の変性が、S-1投与ラットに有意に認められた。それにより、S-1投与による味覚障害の発生機序は味神経の障害によるものと推測された。

研究成果の概要(英文)：Although taste disorders are frequently observed in cancer patients undergoing chemotherapy, generation mechanism is unknown. The aim of the study was to reveal generation mechanism of taste disorders. In S-1 administered rats, no morphologic changes in mucosal epithelia basal cells and taste buds were observed. Immunohistochemical staining for a neuronal marker, PGP 9.5, detected nerve fibers in the epithelium and subepithelium of the taste bud. And degeneration of taste cells in the ganglia was significantly increased. The taste disorders by the anticancer drug administration do not generate from the impairment of mucosal epithelia and taste bud, but possibility from neuropathy of the gustatory nerve.

研究分野：医歯薬学

キーワード：味覚障害 抗癌剤

## 1. 研究開始当初の背景

癌基本治療の一つである化学療法は、癌種や病期に関わらず、根治療法、症状緩和など様々な目的で選択される治療法である。しかしそれにより生じる有害事象も問題として挙げられる。中でも口腔内有害事象として粘膜炎、口腔乾燥、感染症、知覚低下などが報告されている。この他に発症頻度の高いものとして味覚障害がある。この障害は癌治療の生存率に直接影響を与えるものではないことからこれまで軽視されがちであった。味覚障害を発症すると患者の栄養状態を低下させ、さらに重度の低栄養状態になると化学療法そのものの継続も不可能となる。それだけでなく、患者のQOLや精神面にも大きな影響を及ぼす。このような重大な事態を引き起こしかねない障害であるにも関わらず、その明らかな原因は不明のままである。化学療法による味覚障害の原因としては、1) 味蕾を構成する味細胞自体の障害、2) 味細胞から味神経および中枢神経への味信号伝達障害、3) 味細胞再生に必要な微量元素(亜鉛など)の欠乏、4) 唾液減少による味蕾の味成分に対する感度低下、5) 舌苔付着による味蕾感度の低下、などが言われている。しかし、いずれも決定的な原因として考えるにはエビデンスが不足しており、明確な原因は未だ解明されていない。さらに確立した治療法もなく、やむを得ず口腔衛生管理や味付けの工夫などの対症療法を組み合わせているが、症状の改善はほとんど見られないのが現状であった。

そこで、抗癌剤治療中における味覚障害の発症機序を解明することにより、有効な治療法の開発につながると考えた。

## 2. 研究の目的

抗癌剤治療中における味覚障害の発症機序を解明するとともに、治療法の開発を目的

とした。

## 3. 研究の方法

Wistar系雄性ラット6週齢を用いた。

抗癌剤は多数の癌種に適応があり、臨床的に口腔粘膜炎の発症率が高いとされるテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム(ティーエスワン<sup>®</sup>)(S-1)を用いた。S-1の初回投与量は胃粘膜障害に対する既存実験を参考に2、10、20mg/kgを連続5日間経口投与、2日間休薬を1クールとした。

行動学的実験として、塩酸キニーネ水溶液(苦味)を用いた二瓶選択試験を行った。キニーネ水(苦味)を瓶に入れて、その選択率を検討した。個別飼育のラットに0.01 mmol/Lの塩酸キニーネ水溶液と水道水の入った給水瓶を1本ずつ与え、それぞれの飲水量を測定した。2本の給水瓶は1日1回、左右の位置を変えて、ラットの摂水行動に条件付けを生じないようにした。また治療法の開発として、5-HT<sub>4</sub>受容体作用薬のモサプリド経口投与による味神経再生・新生促進作用または神経保護作用を期待し検討した。3クール終了後、有郭乳頭を含む舌を摘出し、パラフィン切片を作製した。

## 4. 研究成果

(1) ラット有郭乳頭の組織学的検討: 図1

味蕾をHEにて染色した。Aはコントロールラット、BはS-1を2mg/kg/日投与したラットである。Bにおいて、粘膜上皮基底細胞および味蕾に形態学的な変化は観察されなかった。次に、神経線維をPGP9.5で染色した。Cはコントロールラット、DはS-1を2mg/kg/日投与したラットである。DはCに比べて神経線維のPGP9.5陽性数が減少していた。また、Eは神経線維占有率である。S-1投与群はいずれもコントロール群と比較し、有意に神経線維の占める面積が減少した。

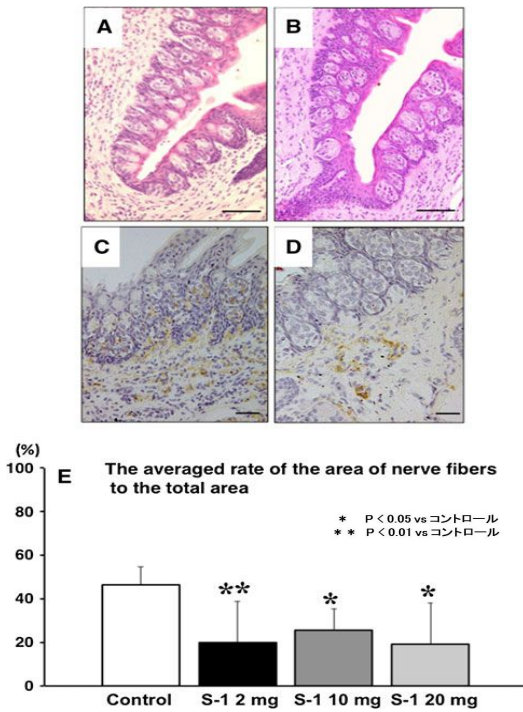


図 1

(2) 舌内神経節の再発見: 図 2

われわれは、味蕾の上皮下組織に存在していた PGP 9.5 陽性神経節神経細胞を発見した。これを舌内神経節とした。コントロール群 (A, B) では細胞質は均一であったが、S-1 投与群 (C, D) では核の変性や融解が認められた。

E は神経節細胞の変性率を示す。コントロール群と比較し、S-1 投与群はいずれも有意に神経節細胞が高い変性率を示した。

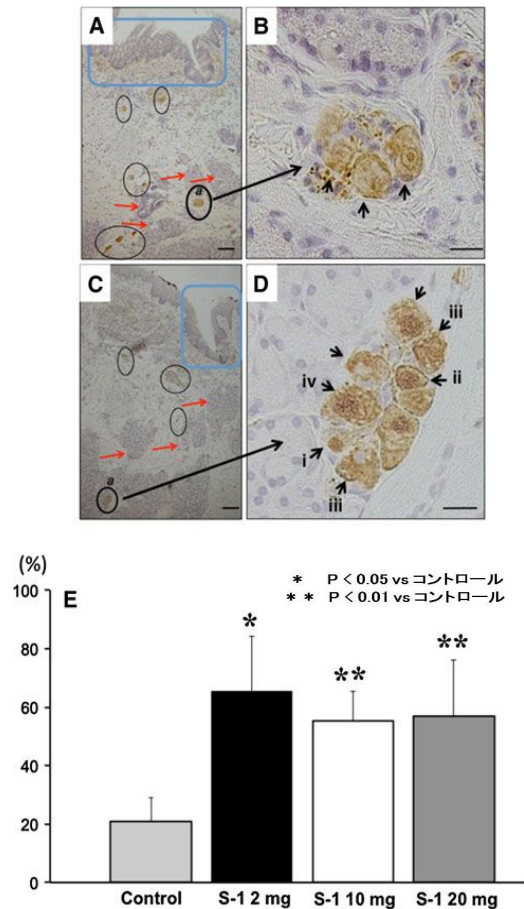


図 2

(3) 二瓶選択法の結果と神経節細胞の変性の相関: 図 3

二瓶選択法で塩酸キニーネ水溶液 (苦味) の摂水率の増加と舌内神経節細胞の変性率に相関が認められた。つまり、化学療法による味覚障害の発生機序には、味蕾や味細胞の変化ではなく、舌内神経節細胞の変性が原因である可能性が示唆された。

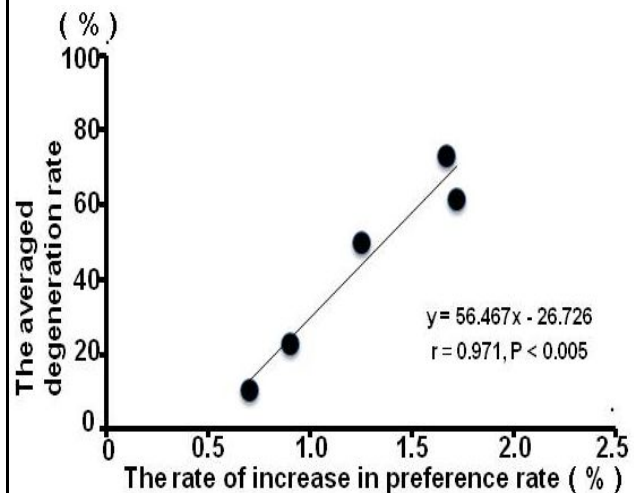


図 3

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 )

Possible peripheral mechanism for taste disorder in rats administered S-1: Aoki K, Obata K, Kurihara M, Kuniyasu H, Kirita T, Takaki M. International Journal of Clinical Oncology 19(3):549-556,2014.

[ 学会発表 ] ( 計 0 件 )

[ 図書 ] ( 計 0 件 )

[ 産業財産権 ]

出願状況 ( 計 0 件 )

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

取得状況 ( 計 0 件 )

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[ その他 ]

ホームページ等

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

青木久美子 ( AOKI KUMIKO )

奈良県立医科大学・医学科・口腔外科学・  
助教

研究者番号 : 40448767