

氏名 (生年月日) おお いし あき ひろ  
大 石 晃 弘 (1987年12月15日)

学位の種類 博士(薬学)

学位記番号 博 第156号

学位授与の日付 2016年3月19日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 抗がん剤誘発性味覚障害に関する基礎的研究

論文審査委員 (主査) 教授 長 澤 一 樹

(副査) 教授 秋 葉 聡

(副査) 教授 芦 原 英 司

## 論文内容の要旨

味覚は、ヒトをはじめとする多くの生物が有する重要な感覚の一つである。味覚は甘味、苦味、うま味、塩味及び酸味の5基本味からなると考えられており、それらの味物質は舌の乳頭部位に集積している味蕾において受容される。味蕾は数十個の味細胞により構成されているがそれらは単一な細胞ではなく、形態的及び機能的特徴の異なるI型からIV型に分類される。5基本味はこれら味細胞に発現する味受容体で受容され、味覚神経を介して脳へと伝達される。したがって、味受容から味覚中枢での知覚に至る味受容機構における異常は味覚障害に繋がると考えられる。

味覚障害は亜鉛欠乏や加齢などにより起こるが、薬剤によっても誘発され、なかでも抗がん剤使用患者では半数以上で味覚障害が起こる。ヒトにおいて、食事は単に栄養摂取としてのみならず、食事を通じたコミュニケーション、食物の味を楽しむなど、健康的な生活を送る上で重要な役割を持つため、この副作用の発症は患者 QOL の著しい低下を引き起こす。しかし、抗がん剤誘発性味覚障害は致命的な副作用ではないこと、治療成績に直接的な影響が及ばないことなどから軽視されがちである。そのため、患者の味覚障害の味特異性、薬剤特異性、さらにはその発症機構に関する研究報告は殆どなく、未だ有効な治療・対処法は確立されていないのが現状である。

一般的に、抗がん剤誘発性味覚障害は味細胞の分化・増殖の抑制に起因すると考えられており、それに対し促進的に作用する亜鉛製剤がその対処法として用いられているが、治療成績は不十分であり、患者間で治療効果の差が大きいことが報告されている。このことは、抗がん剤の味細胞を含めた味受容機構への影響が、がん細胞に対する増殖抑制作用機序と同様、薬剤ごとに異なることを示唆すると考えられる。

そこで本研究では、作用機序の異なる2種類の抗がん剤を投与したげっ歯類において、行動学的解析に加え、その味受容機構の変化の有無を精査し、それらの味覚感受性への影響について比較検討した。

### オキサリプラチン投与によるラット味覚感受性の変化

白金系抗がん剤であるオキサリプラチンの使用患者において味覚障害が起こることが報告されている。オキサリプラチンを2日間連日腹腔内投与(4 mg/kg/day)したラット有郭乳頭部位における味受容体T1R1、T1R2、T1R3、T2R107及びmGluR4のmRNA発現量の継日的な変化を調べた結果、オキサリプラチン投与後7日目において、甘味受容体サブユニットの一つであるT1R2の発現量が増加していたが、14日目ではコントロール群とほぼ同等であった。このときのタンパク質発現量を免疫組織

染色により評価したところ、オキサリプラチン投与ラットの有郭乳頭における T1R2 の免疫活性は、その投与後 7 日目においてコントロール群の場合より有意に高かったのに対し、14 日目ではコントロール群と同等であった。これらの結果から、オキサリプラチン投与により T1R2 の発現が増大し、この変化は可逆的であることが示された。

次に、オキサリプラチン投与ラットにおける甘味感受性の変化の有無を brief-access test により検討した。本試験では、甘味に対する感受性の変化を鋭敏に感知するために甘味物質 (スクロース) と苦味物質 (キニーネ塩酸塩) の混合溶液を用い、ラットの味溶液を舐める回数 (lick 数) の水のそれに対する比である lick ratio を算出することで評価した。オキサリプラチン投与ラットの混合溶液に対する lick ratio は、投与後 3 及び 7 日目においてコントロール群のそれに比べ有意に小さかったが、14 日目で差はなかった。さらに、苦味感受性変化の有無を明確にするために、キニーネ塩酸塩水溶液のみを用いて brief-access test を行ったところ、オキサリプラチン投与ラットの苦味溶液に対する lick ratio に変化はなかった。これらの結果から、オキサリプラチンによりラットの甘味感受性が一過性に低下し、それは甘味受容体 T1R2 の発現変動プロファイルと対応することが示された。

オキサリプラチンによるラットの甘味感受性の低下が、味細胞を含む味蕾の形態への影響に起因するか否かを調べるため、オキサリプラチン投与ラットの有郭乳頭部位を含む切片を HE 染色した。オキサリプラチン投与後 3 及び 7 日目において、味蕾の明らかな形態変化は認められなかった。さらに T1R2 が発現する II 型味細胞、そしてその下流の情報伝達に寄与する III 型味細胞の味蕾あたりの数をそれら味細胞マーカーに対する免疫組織染色により評価した。その結果、オキサリプラチン投与後 3 及び 7 日目において、II 型味細胞マーカーである PLC- $\beta$ 2 及び  $\alpha$ -gustducin、並びに III 型味細胞マーカーである AADC 及び 5-HT 陽性細胞数に変化はなかった。また、血漿及び唾液中亜鉛濃度を測定したところ、コントロール及びオキサリプラチン投与ラット間で差はなかった。

以上のことから、オキサリプラチン投与による甘味感受性の低下は、味細胞数や亜鉛レベルの変動ではなく、少なくとも一部甘味受容体である T1R2 の発現量の増大に起因することが示された。

#### ボルテゾミブ投与によるマウス味覚感受性の変化

多発性骨髄腫の治療に用いられるボルテゾミブは、プロテアソームを特異的に阻害する分子標的薬の一つであり、味覚障害を誘発することが報告されている。ボルテゾミブを投与したマウスにおいて (1 mg/kg の投与量にて、1、4、8、11、15、18、22 及び 25 日目に皮下投与)、5 基本味の味溶液を用い brief-access test を行ったところ、酸味溶液であるクエン酸水溶液に対する lick ratio は、投与開始後 16 日目以降でコントロール群の場合と比べ明らかに小さかった。さらに、クエン酸水溶液及び塩酸水溶液を用いて酸味溶液に対するより詳細な brief-access test を行った結果、いずれの酸味溶液に対してもボルテゾミブ投与開始後 26 日目における lick ratio 及び IC<sub>50</sub> 値はコントロール群のそれらに比べ有意に小さかった。一方、これらボルテゾミブ投与マウスにおける酸味感受性は、その投与中止 3 日目以降においてコントロール群とほぼ同じであった。次に、ボルテゾミブによるマウスの味受容機構への影響を調べた。ボルテゾミブ投与マウスの味蕾の形態、酸味受容に関わる III 型味細胞数、酸味受容体である PKD1L3、PKD2L1 及び TRPV1 の発現量は、コントロール群の場合と比較して変化はなかった。

これらのことから、ボルテゾミブは、マウスの味受容機構に明らかな変化を引き起こすことなく、酸味に対する味覚障害を誘発するが、それは一過性であり休薬によって速やかに回復することが示された。

本研究の遂行により、①オキサリプラチン投与により有郭乳頭における甘味受容体 T1R2 の発現量が増大し、甘味感受性が低下すること、②ボルテゾミブの繰り返し投与により酸味感受性が増大すること、並びに③これら 2 種類の抗がん剤投与に起因する味覚障害は共に一過性であり、それらの投与中止により回復することが明らかとなった。これらの結果は、異なった薬理作用を有するオキサリブ

ラチンとボルテゾミブがいずれも一過性の味覚障害を誘発するが、その味覚感受性に対する影響、そしてその発症機構は異なるものであることを示している。したがって、本成績はこれまで味細胞に対する細胞傷害性に起因すると考えられてきた抗がん剤の味覚障害の発症機構に新たな概念を提唱するものであり、その治療・対処法を確立していく上で有益な基礎的情報である。

## 審査の結果の要旨

申請者は本学位論文において、がん治療において中心的な役割を担う化学療法施行時に頻発する味覚障害の特徴並びに発症機構について、薬理学的特徴の異なる2種類の抗がん剤を用いて精査し、以下の成績を得た。

第1章において、DNA複製・転写阻害作用を有する白金系抗がん剤であり、大腸がんなどの治療に汎用されるオキサリプラチンの味覚障害について、その代表的副作用の一つである末梢神経障害を誘発することが確認されているモデル動物を用いて検討された。オキサリプラチン投与ラットにおいて、味受容体の発現変動を調べたところ、甘味受容体サブタイプの一つであるT1R2の発現は、投与後3日目から増加傾向にあり、7日目まで有意に増加したが、14日後にはコントロール群と同等のレベルであった。次に、甘味に対する感受性をbrief access testにより定量的に評価した結果、オキサリプラチン投与ラットのスクロース溶液に対する感受性は、T1R2の発現プロファイルの変動と同様に投与7日目において低下していた。このときのラットの味蕾の形態、味細胞の数にはコントロール及びオキサリプラチン投与群間で差はなかった。以上のことから、オキサリプラチンの投与による甘味感受性の一過性の低下は、少なくとも一部、甘味受容体であるT1R2の発現増加に起因することが明らかにされた。

第2章では、多発性骨髄腫などの治療に用いられるプロテアソームを分子標的とするボルテゾミブの味覚障害の特徴について調べられた。副作用発現が認められているプロトコールでボルテゾミブを繰り返し投与されたマウスにおいて、基本五味に対する感受性をbrief access testにより評価したところ、投与開始16日目以降において酸味感受性が増加するが、それは投与中止後3日目以降ではコントロール群の場合と同等であった。次に、ボルテゾミブ投与マウスにおける味受容機構について検討されたが、味受容体の発現変動、並びに味蕾及び味細胞の組織形態学的変化は認められなかった。これらのことから、ボルテゾミブはマウスの味受容機構に明らかな変化を引き起こすことなく、酸味に対する感受性を増大させるが、この変化は一過性であり、休薬により速やかに回復することが示された。

以上の成績は、これまで味細胞に対する細胞傷害性に起因すると考えられてきた抗がん剤の味覚障害の発症機構に新たな概念を提唱する有益な基礎的情報である。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬学）の学位論文としての価値を有するものであると判断する。