The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	抗がん剤 S-1 投与における味覚嗜好性変化に関する研究
Author(s)	山内, かれん
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101536
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　山内かれん　）	
論文題名	抗がん剤S-1投与における味覚嗜好性変化に関する研究

論文内容の要旨

【研究背景・目的】

味覚とは五感のうち、食物に対して認識される感覚であり、甘味、苦味、塩味、酸味、うま味の5基本味を中心に構成されている。味覚受容器である味蕾は、舌乳頭や口蓋粘膜、咽頭部に存在しており、味物質を受容して電気信号に変換し、神経細胞を介して脳に味覚情報を伝達する。味蕾を構成する味細胞には4つの種類が存在し、I～III型細胞が主に味覚受容に関与、IV型細胞は他の味細胞型に分化する前駆細胞であると考えられている。

現在、新規開発中の薬剤や分子標的治療薬を含め、多種多様な抗がん剤治療が行われている。細胞障害性抗がん剤についても、依然多くのがん治療に用いられ、その有用性が示されているが、副作用としての「味覚障害」が問題となっている。その発現率は非常に高く、多くの細胞障害性抗がん剤において報告されてはいるが、生じている味覚異常についての詳細や発現に関する機序など、未だにそのほとんどが解明されていない。これら味覚障害は、経口摂取量の減少や栄養状態の悪化を引き起こす要因となるため、がん治療を行う上で解決すべき非常に重要な問題である。

テガフール/ギメラシル/オテラシルカリウム（以下 S-1）は、3つの成分からなる代謝拮抗剤で、経口細胞障害性抗がん剤の1つである。口腔がんを含む多くの固形がん治療に用いられているが、その副作用として味覚障害が報告されている。2019年より、大阪国際がんセンター 消化器外科からの依頼によって、S-1投与後の味覚障害について臨床研究を行うこととなった。Stage IIの胃がん術後患者に対して詳細な味覚検査を実施したところ、味覚低下や減退、錯味症といった複雑な味覚異常が認められた。これら味覚障害に関する検証は、抗がん剤の副作用対策としてだけでなく、味覚システム解明のためにも重要であると考える。

そこで本研究では、S-1誘発性味覚障害の病態や発生機序を明らかにすることを目的とし、S- 1投与ラットを用いて行動学的解析ならびに遺伝子学的解析を行い検証した。

【研究方法】

雌雄のSprague-Dawley系ラットを使用し、臨床での投与スケジュールを参考に S-1: 15mg/kg を1日1回経口投与し、2週投与1週休薬のスケジュールで計2クールの投与を行い、モデルラットを作成した。。

1.　体重変化

投与日からS-1 2クール投与後まで毎日同時刻に体重変化を測定した。

2.　Brief access test

S-1投与前、1クール投与後、そして2クール投与後の3つの時点で、5種類の味質（サッカリンナトリウム、クエン酸、塩化ナトリウム、キニーネ、グルタミン酸ナトリウム）に対する行動学的解析を、自動リック数測定装置を用いた短時間摂取法（brief access test）を用いて行った。各味質において昇順法で5段階濃度の味溶液を用意し、蒸留水（DW）に対する各溶液のリック数平均値の割合を“rick ratio”とし、各味溶液の相対値算出を行った。5基本味としては甘味Na-saccharin：Sac (0.1、0.5、1、10、100 mM)、苦味Quinine-HCl：QHCl (0.001、0.01、0.05、0.1、1 mM)、うま味Monosodium glutamate：MSG (0.01、0.05、0.1、0.5、1 M)、塩味NaCl (0.01、0.05、0.1、0.5、1 M)、酸味Citric acid: CA (0.1、0.5、1、10、100 mM) の各味溶液およびDWを用いて10 秒間ずつランダムに提示した。

また、前述の実験ではカロリー摂取の影響を除外するため、甘味物質としてSacを用いたが、高濃度のSacはラットが苦味として受容する可能性があるため、スクロース（Suc）を用いてもbrief access testを行った。また、他の抗がん剤で行われた甘味感受性試験の報告1を参考に、Sucに本来忌避する濃度の苦味物質を添加することで、苦味に対する相対的な甘味の感受性の変化についても検討を行った。

3.　48時間二ビン選択法

S-1 2クール投与後に、蒸留水と味溶液を同時に呈示し、48時間における嗜好率（preference ratio）を算出し味覚嗜好性変化をコントロール群と比較した。短時間の測定で口腔内の味情報のみが反映されるBrief access testに比較し、二瓶選択法では長時間味を提示するため、摂取後効果を加味した評価を行うことが可能である。味溶液としては甘味物質として、10 mM Sacと0.3 M Sucを用い、甘味苦味の混合物質としては0.3 M Sucに1 mM QHClに添加した溶液を用いた。

4.　味覚遺伝子発現量の解析

行動学的な解析終了後、S-1投与群と非投与群において有郭乳頭および茸状乳頭をそれぞれ採取した。味覚受容体（T1R1、T1R2、T1R3、PLC-β2、T2R107等）のmRNA発現量について、定量的real-time PCR法により解析を行った。

【結果】

1.　S-1投与がラットの体重変化に及ぼす影響

雌性ラットでは、S-1投与12日目以降において体重増加の有意な抑制が認められた)。一方、雄性ラットでは体重増加抑制の傾向は見られたものの、2クール投与終了後まで明らかな有意差は認められなかった。

2.　S-1投与による5基本味の感受性変化（Brief access test）

本来忌避するはずの高濃度の甘味Sac溶液において摂取率が、投与前に比べて1クール投与後、2クール投与後どちらにおいても有意な上昇を認めた。酸味物質であるCAでは濃度0.1 mM溶液において、S-1投与1クール後には有意な変化を認めなかったが、2クール投与後は投与前と比較して有意な摂取率の上昇を認め、また1クール投与後と2クール投与後の間にも摂取率に有意差を認めた苦味QHClや塩味NaCl、うま味MSGにおいては、すべての濃度に対し、2クールのS-1投与期間において有意な摂取率の変化を認めなかった。

3.　S-1投与が甘味感受性に及ぼす影響（brief access test）

甘味Suc単体では、2クールのS-1投与群において、1 M Sucにおいて摂取率の有意な低下を認めた。一方、1 mM QHCl + 1 M Suc混合溶液では、S-1投与前後においてほとんど摂取率に差を認めなかったが、低濃度の混合溶液では、摂取率が上昇する傾向を認めた。

4.　S-1投与が甘味感受性に及ぼす影響（48時間二ビン選択法）

甘味10 mM Sac、甘味0.3M Sucおよび混合溶液0.3M Suc + 1 mM QHClを用いて二瓶選択法を行い、DWに対する各味質溶液の嗜好率を算出した。S-1投与群では、甘味10 mM Sac、甘味0.3 M Sucのどちらに対しても嗜好性に有意な変化を認めなかった 。また、混合溶液0.3M Suc + 1 mM QHClにおいては、嗜好率はともに0に近い忌避性を示し、苦味に対する忌避性にも変化を認めなかった。

5.　RT-qPCR法を用いた味覚遺伝子発現量の変化についての検討

S-1投与群とコントロール群を比較した結果、ラットCVにおいては甘味受容体サブユニットの1つであるT1R2の遺伝子発現量が有意な増加を示した。また、S-1投与群のFFではT1R2に加えて、Car4の遺伝子発現量が有意に増加していた。

【考察・結語】

抗がん剤S-1は、ヒトのみならず齧歯動物に対しても味覚に関する感受性の変化を誘発し、ラットにおいては特に甘味感受性に対して強く影響を及ぼすことが示唆された。また、有郭乳頭および茸状乳頭において、甘味受容体関連遺伝子であるT1R2、Car4の発現量が増加しており、甘味感受性の変化に深く関与している可能性が示唆された。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（ 山内　かれん ）			
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主 査	教 授	田中　晋
	副 査	教 授	田熊　一敞
	副 査	准教授	豊田　博紀
	副 査	講 師	前川　博治

論文審査の結果の要旨

本研究は、抗癌剤であるテガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム（S-1）誘発性味覚障害の病態や発生機序を明らかにすることを目的とし、S- 1投与ラットを用いて行動学的ならびに遺伝子学的解析を行った。

その結果、ラットにS-1を投与すると、甘味感受性が上昇することが明らかとなった。また、有郭乳頭および茸状乳頭において、甘味受容体関連遺伝子であるT1R2、Car4の発現量が増加し、甘味感受性の変化に深く関与している可能性が示唆された。

これらはがん薬物療法に伴う味覚障害の病態を解明する上で重要な知見を与えるものである。よって、博士（歯学）の学位論文として価値のあるものと認める。