

# 論文内容要旨

抗がん剤 irinotecan 投与は  
低濃度の嗜好性塩味溶液の飲水量を減少させる

指導教員：河口 浩之教授  
(広島大学病院 歯科医学教育学)

大林 奈美

## 緒言

抗がん剤治療は多くの副作用を引き起こし、味覚異常はその一つとして知られる。味覚異常は食欲不振や低栄養、QOLの低下につながる深刻な問題であるにも関わらず、その発生機序には不明な点が多い。味覚という感覚は複雑であり主観的・客観的な評価が難しいこと、また味覚機構そのものに未だ解明されていない点があることが原因と考えられる。今回、予備的に横断的質問紙調査を実施した結果から、topoisomerase I 阻害薬である irinotecan を投与された患者で高頻度に味覚異常が発症することを確認した。また患者の5基本味(甘味、旨味、苦味、塩味、酸味)に関する主観的評価では、「塩味の感受性が変化した」と回答した割合が高いという結果を得た。塩味は100 mM NaCl までの低濃度は嗜好性に、300 mM 以上の高濃度は忌避性に受容される。味覚の受容には味蕾を構成する味細胞が関与し、その形態的特徴からI型からIV型に分けられる。低濃度の嗜好性塩味は主にI型味細胞が担当し、味細胞膜上のアミロライド感受性ナトリウムチャンネル(ENaC)を介して受容される。甘味、旨味、苦味物質はII型味細胞膜上のGタンパク質共役型受容体であるTaste receptor type1, type2(Tas1R, Tas2R)ファミリーと結合することで感知され、Gタンパク質gustducinの活性化を介して伝達される。本研究では、irinotecanの影響で生じる低濃度嗜好性塩味と甘味に対する行動変化と、塩味・甘味受容に関わる細胞や細胞新生への影響について、マウスを用いた行動・組織学的解析を行い、味覚異常の発現様式を解明することを目的とした。

## 材料と方法

### 1. 味嗜好性解析

C57BL/6N 野生型の雄性マウスを用いた。マウスを irinotecan 投与群とリン酸緩衝液 (PBS) 投与群の2群に振り分け、蒸留水と各味溶液を呈示する2瓶選択法により塩味・甘味に対する嗜好性試験を行った。

塩味嗜好性試験では、50 mg/kg flosemide を腹腔内投与後4時間絶飲食とし、体内のNaClを枯渇させてから、低濃度塩味溶液(30 mM NaCl 溶液)と水の2瓶より2時間自由に飲水させた。そして塩味溶液に対するPreference Index (PI: 味溶液飲水量 / (味溶液 + 蒸留水飲水量) × 100)、塩味溶液飲水量、水飲水量、総飲水量を測定した。測定期間中に薬剤(100 mg/kg irinotecan、PBS)を1回腹腔内投与し、投与前後での経日的変化を観察した。また比較実験として、2瓶選択法で呈示する塩味溶液へのamilorideの添加により味細胞膜上のENaCを阻害し、舌上皮における低濃度塩味感受性を低下させ、上記と同様の測定を行った。

甘味嗜好性試験では、甘味溶液(20 mM sucrose)と水の2瓶より6時間自由に飲水させ、甘味溶液に対する甘味溶液飲水量、水飲水量、総飲水量、PIを測定した。測定期間中に薬剤(100 mg/kg irinotecan、PBS)を1回腹腔内投与し、投与前後での経日的変化を観察した。

### 2. 免疫組織化学的解析

マウスを irinotecan 投与0日目(薬剤投与なし)、2日目、24日目の3群に分け、100 mg/kg

irinotecan を1回腹腔内投与した後各時点で舌を摘出した。舌は固定しパラフィンにて包埋後、4.5  $\mu$ m 薄切切片を作成し、細胞新生マーカーKi67、 $\alpha$ -ENaC、 $\alpha$ -gustducin の発現を免疫組織化学的に解析した。 $\alpha$ -ENaC に関しては、味孔における発現を陰性・陽性・強陽性レベルに分類し、その割合を比較した。

## 結果と考察

塩味嗜好性試験の結果、irinotecan 投与群において、投与後の塩味溶液飲水量、総飲水量がPBS 群と比較して減少した。また、amiloride により ENaC を阻害すると、PBS 投与群、irinotecan 投与群のどちらも塩味溶液に嗜好性を示さず、投与前後において塩味飲水量、水飲水量、総飲水量、PI いずれも2群間で差はなかった。味蕾周囲の細胞における Ki67 陽性細胞の割合は、irinotecan 投与0日目、2日目、24日目の3群間で有意差はなかった。また、味蕾を構成する細胞数にも3群間で有意な差はみられなかった。次に、味孔における  $\alpha$ -ENaC の発現を観察した結果、irinotecan 投与24日目では0日目と比較して陰性像を示す割合が増加した一方、強陽性像を示す味孔はなかった。これらのことから、irinotecan は低濃度の嗜好性塩味飲水量を減少させることが確認され、またそれは ENaC 発現低下に一部起因する可能性が考えられた。同時に、irinotecan 投与量 100 mg/kg では細胞新生に対する影響は少なく、細胞数に変化もなかったことから、味細胞の絶対数が減少した結果生じた変化ではないことが示唆された。

甘味嗜好性試験では、PBS 投与群、irinotecan 投与群いずれも甘味溶液に嗜好性を示し、投与前後において甘味溶液飲水量、水飲水量、総飲水量、PI はいずれも2群間に差はなかった。味細胞における  $\alpha$ -gustducin 陽性細胞の割合を比較すると、irinotecan 投与2日目、24日目の双方で0日目より有意に低下した。以上より、irinotecan 投与により  $\alpha$ -gustducin の発現は低下するものの甘味嗜好性行動に影響しないことが明らかとなった。

本研究は、irinotecan は低濃度の嗜好性塩味飲水量を減少させ、この変化は一部 ENaC に起因することを示した。また、抗がん剤に対して味質ごとに感受性の差があることを示唆した。抗がん剤によって生じる味覚異常の特徴を把握し、共通もしくは個々の発生機序が明らかとなれば、効果的な味覚異常改善方法の発見につながると考えられる。