

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 歯学 ）	氏名	大林 奈美
学位授与の条件	学位規則第4条第1・②項該当		
論文題目 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			
論文審査担当者			
主 査	教授	柿本 直也	印
審査委員	教授	寺山 隆司	
審査委員	教授	内藤 真理子	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>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，その実態は不明な点が多く効果的な予防・改善方法は未だ開発されていない。著者は予備的に横断的質問紙調査を実施し，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5基本味(甘味，うま味，苦味，塩味，酸味)に関する患者の主観的評価において，「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ており，その形態学的特徴からI型からIV型に分類される。そのうち，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。一方，甘味，うま味，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。抗がん剤によって生じる味覚異常に関する疫学的調査は多く実施されているが，味覚受容に関わる組織や分子に及ぼす影響について調査した報告は少ない。</p> <p>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。</p> <p>方法として，まず，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二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。そして塩味溶液飲水量，水飲水量，総飲水量を測定し，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)を算出した。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，二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，上記と同様の項目を測定した。</p> <p>次に，免疫組織化学的解析を行うため，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。舌のパラフィン切片を作成し，茸状乳頭の味蕾における細胞新生マーカーKi67，α-ENaC，α-gustducinの発現を調査した。α-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。</p>			

結果として、塩味嗜好性試験では 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 群と比較して有意に減少した。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 α -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、この変化は α -ENaC 発現低下に一部起因する可能性が示された。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 投与群はいずれも甘味溶液に嗜好性を示し、投与前後において 2 群間での甘味溶液飲水量、水飲水量、総飲水量、PI に差はなかった。味細胞における α -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 α -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。

以上の結果から、本論文は抗がん剤 irinotecan の投与がマウスの味溶液飲水行動を変化させること、味覚受容に関わる組織の一部を傷害すること、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し、抗がん剤投与によって生じる味覚異常について新しい知見を得ており、十分な科学的価値を示したと考えられる。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（歯学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。