

論文発表

1. Kunimatsu A, Yamaguchi M, et al. Validation of diffusion tensor imaging and tractography of the human peripheral nerve using small-diameter ex vivo phantoms. Proceedings of Intl Soc Mag Reson Med 16:3304, 2008
2. Yamaguchi M, Fujii H, et al. Precise co-registration of SPECT and MRI for small animal imaging using a common animal bed with external references: A feasibility study. Proceedings of Intl Soc Mag Reson Med 17:in press, 2009
3. Mieno H, Yamaguchi M, et al. In vivo visualization of mouse sciatic nerve involved with a pancreatic cancer cells using manganese enhanced MR imaging technique. Proceedings of Intl Soc Mag Reson Med 17:in press, 2009
4. Mori K, Yamaguchi M, et al. Prolonged signal decay in the ablated area after radiofrequency ablation in the ferucarbotran-administered liver: A basic experimental study for the visualization of ablative margins in a rabbit model Proceedings of Intl Soc Mag Reson Med 17:in press, 2009
5. 藤井博史、山口雅之、他：がん薬物療法学-基礎・臨床研究のアップデート-III. 癌分子診断のための手法 機能画像診断. 日本臨床 67:197-203, 2009
6. 山口雅之、他 小動物用 SPECT に融合させるべきは MRI か CT か? 第 36 回日本磁気共鳴医学会大会. 一般演題(ポスター発表). 2008. 9、旭川
7. 山口雅之、他 3 テスラ全身用装置によるラット精細管の高精細 MRI 観測 第 36 回日本磁気共鳴医学会大会. 一般演題(ポスター発表). 2008. 9、旭川
8. 光永修一、山口雅之、他：ヒト膵がん神経浸潤モデルを用いた、膵がん神経浸潤の in vivo MR イメージング 第 67 回日本癌学会学術総会. 一般演題 (口演). 2008. 10, 名古屋
9. 山口雅之、他 腫瘍モデルマウスの拡散強調 MR イメージング; マルチショット・エコープラナーイメージングの有用性. 第 67 回日本癌学会学術総会. 一般演題 (口演). 2008. 10, 名古屋
10. 梅田泉、山口雅之、他：小動物用 SPECT/CT 装置を用いてのマウス腫瘍内不均一性の in vivo 可視化 第 67 回日本癌学会学術総会. 一般演題 (口演). 2008. 10, 名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得なし。
2. 実用新案登録なし。
3. その他特記すべきことなし。

学会発表

1. 山口雅之、他：高磁場 whole body MRI 臨床装置を用いた微小検体マイクロイメージング 第 67 回日本医学放射線学会総会. 一般演題 (口演). 2008. 4, 横浜
2. Kunimatsu A, Yamaguchi M, et al. Validation of diffusion tensor imaging and tractography of the human peripheral nerve using small-diameter ex vivo phantoms. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 16th Annual Meeting & Exhibition. Electronic Poster Session. 2008. 5, Toronto, Canada
3. 中神龍太郎、山口雅之、他：人用 3T MRI 上での動物マイクロイメージングデバイス：信号不均一性の検討 第 36 回日本磁気共鳴医学会大会. 一般演題(ポスター発表). 2008. 9、旭川

抗がん剤投与による味覚障害 発症機構の検討

研究分担者 落合淳志 国立がんセンター東病院臨床開発センター

研究要旨 がん治療の臨床において、化学療法や放射線療法の副作用として味覚障害がしばしば発症する。しかし、その発症機序は明らかにされていない。我々は、シスプラチン投与マウスを用いて抗がん剤による味覚障害の発症機序を亜鉛との関連に注目し解析を行った。その結果、低亜鉛状態でシスプラチン投与を行ったマウスで甘味嗜好性の低下が認められ、味覚障害が生じていると考えられた。しかしながら、味蕾構造に形態変化は確認されなかった。亜鉛は有郭乳頭の神経線維に濃縮して存在しており、低亜鉛状態でその減少が認められたが、シスプラチン投与による神経線維の形態変化は明らかではなかった。これより、シスプラチンは味細胞傷害ではなく機能的な神経障害をもたらすことで味覚障害が生じる可能性が示された。

A. 研究目的

放射線療法や化学療法といった抗がん治療に伴って味覚障害が起こる事はよく知られている。がん患者での味覚障害は Quality of life の低下、食欲低下をもたらす、長期にわたって持続する場合には低栄養、治療継続困難、闘病意欲の減退、病態進行という悪循環の形成につながり、生命予後悪化の要因にもなりうる。抗がん剤による味覚障害の発症機構として、味覚受容を司る味細胞の障害、味細胞からの情報を伝える末梢神経の障害、中枢神経の障害などが考えられるが、現在でも詳細は明らかになっていない。一方で、亜鉛は味覚の維持に重要な微量元素であり、亜鉛欠乏が抗がん剤をはじめとする薬剤性味覚障害の発症に関与すると考えられている。本研究では、抗がん剤が亜鉛低下をもたらす、結果として味覚障害が発症するという仮説のもと、シスプラチン投与マウスにおいて検討を行った。

B. 研究方法

通常飼料で飼育した C57/BL6 マウス（亜鉛充足群）および生後 4 週齢から低亜鉛飼料で飼育したマウス（低亜鉛群）にシスプラチン（10 mg/kg）を腹腔内投与後、2 瓶選択法により甘味（30 mM sucrose）に対する味覚行動の変化を検討した。また、血清亜鉛値を測定し、有郭乳頭の組織学的検討を行った。

（倫理面への配慮）

上記の実験は国立がんセンター東病院臨床開発センター実験動物管理規定に則って行った。

C. 研究結果

亜鉛充足群にシスプラチンを投与しても血清亜鉛の低下は認められなかった（対照 $95 \pm 22 \mu\text{g/dl}$ ・シスプラチン投与 $86 \pm 12 \mu\text{g/dl}$ ）。また、組織学的に味細胞の変性所見は乏しく、甘味嗜好性にも変化は認められなかった。低亜鉛群では血清亜鉛が有意に低下していたが（ $20 \pm 8 \mu\text{g/dl}$, $P < 0.01$ ）、味覚行動・形態像ともに変化はなかった。対して、低亜鉛条件下でシスプラチンを投与した群（血清亜鉛 $24 \pm 4 \mu\text{g/dl}$ ）では、味細胞に形態学的変化を認めなかったものの、甘味嗜好性に有意な低下が認められた（ $P < 0.05$ ）。組織亜鉛染色では、亜鉛は有郭乳頭に分布する神経線維に濃縮されていた。低亜鉛条件下では神経線維の亜鉛陽性像の消失が認められたが、顕微鏡所見上は神経線維に形態学的変化を認めなかった。

D. 考察

シスプラチンが投与を受けたがん患者では亜鉛排泄が亢進し、血清亜鉛が低値を示すことが報告されている（Sweeney JD. Cancer 1989）。しかし、本実験モデルでは亜鉛充足・シスプラチン投与群において血清亜鉛に変化

を認めなかった。一方、低亜鉛群では血清亜鉛が有意に低下していた。低亜鉛状態でシスプラチンを投与した場合、甘味嗜好性の低下が認められ、味覚障害が生じている可能性が示された。しかし、味細胞の形態学的変化は認められず、味細胞の直接傷害による可能性は否定的であった。以上より、抗がん剤による味覚障害では味細胞傷害より神経障害が重要であることが示唆された。これより、亜鉛の補充により抗がん剤治療に伴う味覚障害を改善できる可能性が考えられる。

E. 結論

シスプラチンは低亜鉛状態で神経障害をもたらすことで味覚障害が生じる可能性が示された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

論文発表

なし。

学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特記すべきことなし。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌 (外国語)

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---------------------------------|--|---------------------------------------|----|---------|----------|
| Asai M, Shimizu K, et al. | Psychiatric disorders and background characteristics of cancer patients' family members referred to psychiatric consultation service at National Cancer Center Hospitals in Japan. | Palliat Support Care, | 6 | 225-30 | 2008 |
| Shimizu K, et al | Clinical experience of the modified nurse-assisted screening and psychiatric referral program. | Palliat Support Care, | 6 | 29-32 | 2008 |
| Hasebe T, Wada N, et al | Histopathologic factors significantly associated with initial organ-specific metastasis by invasive ductal carcinoma of the breast: a prospective study | Hum Pathol | 39 | 681-693 | 2008 |
| Tanaka K, Wada N, et al | Invasive apocrine carcinoma of the breast: clinicopathologic features of 57 patients | Breast J | 14 | 164-168 | 2008 |
| Hasebe T, Wada N, et al | Grading system for lymph vessel tumor emboli for prediction of the outcome of invasive ductal carcinoma of the breast | Hum Pathol | 39 | 427-436 | 2008 |
| Wada N, et al | Clinical evidence of breast cancer micrometastasis in the era of sentinel node biopsy | Int J Clin Oncol | 13 | 24-32 | 2008 |
| Kunimatsu A, Yamaguchi M, et al | Validation of diffusion tensor imaging and tractography of the human peripheral nerve using small-diameter ex vivo phantoms | Proceedings of Intl Soc Mag Reson Med | 16 | 3304 | 2008 |
| Yamaguchi M, Fujii H, et al | Precise co-registration of SPECT and MRI for small animal imaging using a common animal bed with external references: A feasibility study | Proceedings of Intl Soc Mag Reson Med | 17 | | in press |
| Mieno H, Yamaguchi M, et al | In vivo visualization of mouse sciatic nerve involved with a pancreatic cancer cells using manganese enhanced MR imaging technique | Proceedings of Intl Soc Mag Reson Med | 17 | | in press |
| Mori K, Yamaguchi M, et al | Prolonged signal decay in the ablated area after radiofrequency ablation in the ferucarbotran-administered liver: A basic experimental study for the visualization of ablative margins in a rabbit model | Proceedings of Intl Soc Mag Reson Med | 17 | | in press |

雑誌（日本語）

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|-----------------|--|------------------|------------------|-----------|------|
| 小川朝生、内富庸介 | サイコオンコロジーの役割 | 日本臨床増刊 | 67 Suppl 1 | 521-527 | 2008 |
| 小川朝生 | せん妄、うつ病に対する治療薬 の使用方法の実際 | 日本病院薬剤師会 雑誌 | 44 | 1754-1756 | 2008 |
| 小川朝生、内富庸介 | 終末期の精神症状 | 外科治療 | 99 | 566-573 | 2008 |
| 小川朝生 | 化学療法による認知機能障害を どのように評価するべきか検討 した論文 | Mebio Oncology | 5 | 130-133 | 2008 |
| 小川朝生 | 緩和ケアの食事療法 食事から こころのケアへ 臨床で役立つ 精神腫瘍学の知識 | New Diet Therapy | 24 | 123 | 2008 |
| 小川朝生、内富庸介 | チーム医療とは 基本的な概念 の整理 | 腫瘍内科 | 2 | 273-279 | 2008 |
| 小川朝生、内富庸介 | 膵癌と精神腫瘍学 | Pharma Medica | 26 | 67-70 | 2008 |
| 鶴飼聡、小川朝生、他 | 痛みのTMS治療 | 臨床精神医学 | 37 | 59-65 | 2008 |
| 清水研、他 | 造血幹細胞移植を受ける血液が ん患者に対する精神症状スク リーニング。 | 総合病院精神医学 | 20 | 123-128 | 2008 |
| 藤井博史、山口雅之、 他 | がん薬物療法学- 基礎・臨床研 究のアップデート- III. 癌分 子診断のための手法 機能画像 診断 | 日本臨床 | 67 | 197- 203 | 2009 |