

脳内の低分子量代謝物含有量は、過去の報告と同等の数値を示し、妥当なものと思われた。今後、計測精度向上に向けて、スペクトル編集法では、信号測定時間の延長し、GABA 信号の信号雑音比を改善する必要がある。また、ラジオ波送信磁場分布計測では、測定限界を拡大するため、SPGR MRI の撮像条件やソフトウェアの解析法を改善する必要があると考えられた。なお、本分担研究においては、“Chemo-brain” 症例の評価に向けて MRS 計測条件の最適化を行ったが、MRS 計測や解析の手法は、他の中枢神経疾患や精神医学的な病態にも応用可能性があると思われた。

#### E. 結論

3 テスラ高磁場 MRI 装置を用い、ヒト脳内において GABA を含む低分子量代謝物の計測に成功した。計測条件を改善することにより、脳における神経伝達物質の高精度測定が可能となり、“chemo-brain” の病態解明や診断に役立つと考えられた。

#### 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

1. Yamaguchi M, et al: Visualization of seminiferous tubules in rat testes in normal and diseased conditions by high-resolution magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 62:637-644, 2009
2. Sugiyama K, Yamaguchi M, et al: Improvement of radiation-induced healing delay by Etanercept-treatment in rat arteries. *Cancer Science* 100:1550-1555, 2009
3. Yamaguchi M, 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 International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 17:3091, 2009
4. Mieno H, Yamaguchi M, Ochiai A, et al: In vivo visualization of mouse sciatic

- nerve involved with a pancreatic cancer cells using manganese enhanced MR imaging technique. *Proceedings of International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 17: 2326, 2009
5. 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 International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 17: 4070, 2009
6. 藤井博史、山口雅之、他: 乳腺のリンパ系の解剖と画像診断. *臨床放射線* 54: 1435-1445, 2009
7. 山口雅之、他: 全身用 3 Tesla MRI 装置を用いた小動物イメージング研究. *GE Today* 32: 45-46, 2009

##### 学会発表

1. Yamaguchi M, et al: Precise co-registration of SPECT and MRI for small animal imaging using a common animal bed with external references: A feasibility study. *International Society for Magnetic Resonance in Medicine 17<sup>th</sup> Annual Meeting and Exhibition. Poster Session. 2009. 4, Honolulu, USA.*
2. Mieno H, Yamaguchi M, Ochiai A, et al: In vivo visualization of mouse sciatic nerves involved with a pancreatic cancer cells using manganese enhanced MR imaging technique. *International Society for Magnetic Resonance in Medicine 17<sup>th</sup> Annual Meeting and Exhibition, Poster Session. 2009. 4, Honolulu, USA*
3. 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. *International Society for Magnetic Resonance in Medicine 17<sup>th</sup> Annual Meeting and Exhibition, Poster Session. 2009. 4, Honolulu, USA*

4. Umeda IO, Yamaguchi M, et al: 90Y-carrying liposome as a promising agent for systemic radionuclide therapy: Efficient encapsulation of 90Y in liposome, biodistribution and SPECT/CT imaging, and therapeutic efficacy. American association of cancer research. Poster Session. 2009.4, Denver, USA
5. Tsuda K, Yamaguchi M, et al: The segmented acquisition method for stationary objects in FDG PET tests. Kashiwa Symposium on Cancer Biology 2009. Poster Session. 2009.11, Kashiwa
6. Furuta T, Yamaguchi M, et al: In vivo evaluation of exocytotic function in Kupffer cell using superparamagnetic iron oxide (SPIO) enhanced magnetic resonance imaging (MR); an experimental study on gadolinium chloride induced liver injury in rats. Kashiwa Symposium on Cancer Biology 2009. Poster Session. 2009.11, Kashiwa
7. Nakagami R, Yamaguchi M, et al: MR imaging for small animals using a 3 Tesla whole body scanner: assessment in B1 homogeneity using the signal null point method on 3D-SPGR sequence. Kashiwa Symposium on Cancer Biology 2009. Poster Session. 2009.11, Kashiwa
8. Mitsuda M, Yamaguchi M, et al: Multiple animal MR imaging by the combination of a 16-channel array coil and 3 T whole body scanner. Kashiwa Symposium on Cancer Biology 2009. Poster Session. 2009.11, Kashiwa
9. Sugiyama K, Yamaguchi M, et al: Improvement of radiation-induced healing delay by Etanercept-treatment in rat arteries. Kashiwa Symposium on Cancer Biology 2009. Poster Session. 2009.11, Kashiwa
10. 梅田泉, 山口雅之, 他: 高感度高分解能 SPECT/CT 装置を用いた小動物 in vivo イメージング. 日本薬学会第 129 年会. 一般演題. 2009.3, 京都
11. 藤井博史, 山口雅之, 他: 骨軟部腫瘍診断における FDG PET 検査の有用性の検討 第 68 回日本医学放射線学会総会. 一般演題. 2009.4, 横浜
12. 藤井博史, 山口雅之, 他: 共通ベッドを用いた小動物 SPECT-MRI 高精度画像融合技術の開発. 第 68 回日本医学放射線学会総会. 一般演題. 2009.4, 横浜
13. 梅田泉, 山口雅之, 他: 小動物用 SPECT/CT 装置を活用した高分解能 in vivo イメージング -必要条件と将来性-. 第 4 回日本分子イメージング学会. シンポジウム. 2009.5, 東京
14. 杉山賢司, 山口雅之, 他: ラット頸動脈における放射線依存性創傷治癒傷害の回復治療における MR angiography を用いた機能解析. 第 4 回日本分子イメージング学会第 4 回総会・学術集会. 一般演題. 2009.5, 東京
15. 谷幸太郎, 山口雅之, 他: 小動物イメージングの最適化に向けた SPECT/CT 装置の性能評価. 日本放射線技術学会第 63 回東京部会春期学術大会. 一般演題. 2009.5, 東京
16. 谷幸太郎, 山口雅之, 他: 小動物用 SPECT/CT 装置の基本性能に関する検討. 日本保健物理学会第 43 回研究発表会. 一般演題. 2009.6, 大阪
17. 谷幸太郎, 山口雅之, 他: 小動物用 SPECT/CT 装置の基本性能に関する検討. 第 46 回アイソトープ・放射線研究発表会. 一般演題. 2009.7, 東京
18. 藤井博史, 山口雅之, 他: 3.0T 臨床用 MRI 装置を用いた小動物イメージング 第 2 回小動物インビボイメージング研究会. 一般演題. 2009.7, 神戸
19. 山口雅之: MRI・SPECT イメージングによる高度診断技術 第 5 回学際物質戦略イニシアチブパイオグループシンポジウム. 招待講演. 2009.7, つくば
20. 奈部谷章, 山口雅之, 他: 人用 3.0T MRI 装置向け小動物コイル撮像用 3 ターンソレノイドコイルの最適化. 第 37 回日本磁気共鳴医学会大会. 一般演題. 2009.10, 横浜
21. 三津田実, 山口雅之, 他: 3T 全身用装置と 16 チャンネルコイルを組み合わせた小動物の複数同時 MRI. 第 37 回日本磁気共鳴医学会大会. 一般演題. 2009.10, 横浜
22. 中神龍太郎, 山口雅之, 他: 人用 3T MRI を用いた小動物 micro imaging: 3D-SPGR signal null point を利用した B1 map の作成. 第 37 回日本磁気共鳴医学会大会.

- 一般演題. 2009.10, 横浜
23. 古田寿宏、山口雅之、他:クッパー細胞の消化能とSPIO-MRI (GdCl<sub>3</sub>投与ラット肝での実験的検討). 第37回日本磁気共鳴医学会大会. 一般演題. 2009.10, 横浜
  24. 山口雅之、他: Multiple-animal MRI for cancer research using a 3 Tesla whole-body magnet and a multiple-channel coil in combination 第68回日本癌学会学術総会. 一般演題. 2009.10, 横浜

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。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

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臨床腫瘍病理部

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。この機構を明らかにする目的でこれまで動物モデルによる味覚障害の機構を検討し、放射線照射時には舌に存在する味覚受容体細胞の障害が引き起こされ、味覚障害を来すことを示した。特に、味覚受容体を構成している3種類の細胞（type 1, type 2, type 3）の中で、 $\alpha$ -gustducin 陽性 type 2 細胞の数の変動がマウスの味覚と最も強い相関を認めた。以上の結果は、放射線治療による味覚障害に関して、初めて味覚受容体構成細胞が障害をうけることで引き起こされていることを明らかにした。また、がん患者の QOL に重要な意義を持っている癌性疼痛の機序解明を目指し、ヒト膵臓癌神経浸潤モデルを作製した。

A. 研究目的

がんの治療法により様々なレベルで味覚障害が引き起こされることが知られている。特に口腔内腫瘍に対する放射線照射を行うことにより、味覚障害がおこるが、どのような機序で引き起こされるかは十分に解明されていない。今年度は放射線照射による味覚障害モデルをマウスで作製し、放射線照射後の味覚受容体細胞の経時的変化と味覚変化を評価した。また、がん患者の QOL に重要な意義を有するがん性疼痛の分子基盤解明のために、ヒト膵臓がん細胞の神経浸潤モデルの作製を試みた。

B. 研究方法

1. 放射線障害による味覚受容体細胞の経時的変化

C57BL/6J マウスの舌に限局してに 15Gy の放射線を投与し、その後経時的に味覚受容体細胞の状態を病理形態学的に観察した。

2. がん性疼痛および悪液質モデルの作製  
Severe combined immunodeficient mouse (SCID) マウスの坐骨神経にヒト膵臓がん細胞を移植し、その後経過観察し、食餌量、体重量、そして腫瘍堆積の測定と痛み刺激の変化を観察した。

（倫理面への配慮）

動物を用いた実験は国立がんセンター東病院

臨床開発センター動物管理規定に則り、研究計画を動物実験倫理審査による許可後行った。

C. 研究結果

1. 放射線障害による味覚受容体細胞の経時的変化

組織学的な検討により、放射線治療後 4 日目までは、マウスの味蕾細胞周囲の基底細胞には強い変性が認められたが、味蕾細胞には大きな変化は認められなかった。その後、味蕾細胞の数が減少し、8 日目には最も少なくなり、その後 20 日まで変化を認めなかった。放射線照射後 21 日以後は味蕾細胞は増加をはじめ、24 日目までには細胞数の回復を認めた。これらの変化は、マウスの味覚変化と相関していた。免疫組織化学的に味蕾細胞の種類を検討したところ、セロトニン発現 type 3 細胞に比べ、 $\alpha$ -gustducin 発現 type 2 細胞の数の減少と味覚の変化が最も強く相関した。これらの結果は、放射線障害で最初に障害を受けるのは基底層にある味蕾前駆細胞であり、その後、2 型味蕾細胞が強く障害を受けることで、味覚の変化が来るものと考えられた。

2. がん性疼痛および悪液質モデルの作製  
ヒト膵臓がんの坐骨神経浸潤モデルでは、がん性疼痛のモデルになるだけでなく、4 週以上の観察により、食餌の摂取量の低下を伴わない体重減少、肝臓、脂肪組織の委縮がおり

悪液質と同じ現象が起こっていることが示された。

#### D. 考察

動物モデルを用いた味覚障害の機序に関わる組織学的な観察を行い、放射線照射後の味覚をつかさどる細胞の分化と機能について明らかにした。

今回作製した動物モデルは味覚障害および神経浸潤モデルともに、これまでその分子機構解明が不十分であった領域の研究を進めるに必要なモデルだけでなく、新しい治療法開発のためのモデルにもなりうると考えられた。

#### E. 結論

放射線治療による味覚障害の物理的変化が2型細胞の障害を中心に起こっていることが示された。

#### 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

1. 山崎学、落合淳志、他：唾液腺癌における Geminin の発現レベルと予後の関連.  
第 68 回日本癌学会学術総会. 一般演題.  
2009. 10, 横浜

#### 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

書籍（日本語）

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小川朝生、他	緩和ケアチームのための精神腫瘍学入門	小川朝生、内富庸介	緩和ケアチームのための精神腫瘍学入門	医薬ジャーナル社	東京	2009	
小川朝生、他	精神腫瘍学クイックリファレンス	小川朝生、内富庸介	精神腫瘍学クイックリファレンス	創造出版	東京	2009	
藤森麻衣子、小川朝生、他	サイコオンコロジー	佐藤隆美、藤原康弘、古瀬純司、大山優	がん治療エッセンシャルガイド	南山堂	東京	2009	
小川朝生	緩和医療におけるうつ病	上島国利	新しい診断と治療のABC 気分障害	最新医学社	東京	2009	

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
Imoto S, Wada N, et al	Feasibility study on radiofrequency ablation followed by partial mastectomy for stage I breast cancer patients.	Breast J	18(2)	130-134	2009
Yamaguchi M, et al.	Visualization of seminiferous tubules in rat testes in normal and diseased conditions by high-resolution magnetic resonance imaging	Magnetic Resonance in Medicine	62	637-644	2009
Sugiyama K, Yamaguchi M, et al.	Improvement of radiation-induced healing delay by Etanercept-treatment in rat arteries	Cancer Science	100	1550-1555	2009
Yamaguchi M, 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 International Society for Magnetic Resonance in Medicine	17	3091	2009
Mieno H, Yamaguchi M, Ochiai A, et al.	In vivo visualization of mouse sciatic nerve involved with a pancreatic cancer cells using manganese enhanced MR imaging technique	Proceedings of International Society for Magnetic Resonance in Medicine	17	2326	2009
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 International Society for Magnetic Resonance in Medicine	17	4070	2009

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、他	緩和ケアチームが機能するための課題	癌の臨床	55	441-446	2009
小川朝生、他	高齢者の精神腫瘍学	腫瘍内科	3	501-511	2009
小川朝生、他	精神腫瘍学クイックリファレンスの作成について	緩和医療学	11	20-25	2009
小川朝生、他	がんセンターにおける緩和ケアー緩和ケアにおける抑うつへのアプローチを中心にー	心療内科	13	193-200	2009
小川朝生	薬剤性精神症状を見極める	看護学雑誌	73	10-19	2009
小川朝生、他	サイコオンコロジーの役割	日本臨床	67 Suppl1	521-527	2009
小川朝生	がん患者のせん妄・認知症	日本精神科病院協会雑誌	28	24-30	2009
小川朝生	不安に使用されるBZP, SSRIs以外の薬物	最新精神医学	14	551-555	2009
小川朝生	緩和ケアにおけるうつへのアプローチ 現状と課題	Depression Frontier	7	55-60	2009
清水研	がん医療における適応障害とうつ病ー薬物療法と包括的介入.	緩和ケア.	19 (3)	3	2009
藤井博史、和田徳昭、他	核医学検査、臨床の最前線” SPECTの臨床 センチネルリンパ節	Rad Fan	7(12)	35-38	2009
藤井博史、和田徳昭、他	乳癌の診断と治療 update 乳腺のリンパ系の解剖と画像診断	臨床放射線	51(11)	1435-1445	2009
清水薫、和田徳昭、他	図説放射線診断・治療シリーズ 非触知乳がん診断の進め方	国立医療学会誌 医療	63(6)	392-398	2009
藤井博史、山口雅之、他	乳腺のリンパ系の解剖と画像診断	臨床放射線	54	1435-1445	2009
山口雅之、他	全身用3 Tesla MRI装置を用いた小動物イメージング研究	GE Today	32	45-46	2009



