

氏名（本籍） わたなべ しんいち  
**渡邊 真一** (愛媛県)

学位の種類 博士（薬学）

報告番号 乙第 1519 号

学位授与の日付 平成 26 年 3 月 25 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当（論文博士）

学位論文題目

がん化学療法／放射線療法時に発生する口内炎の予防・治療薬に関する薬理学的研究

論文審査委員（主査）	福岡大学	教授	片岡 泰文
（副査）	福岡大学	教授	二神 幸次郎
	福岡大学	教授	神村 英利
	福岡大学	教授	山内 淳史

# The Pharmacological study of prophylactic and therapeutic agent for chemotherapy/radiotherapy-induced oral mucositis

## がん化学療法/放射線療法時に発生する口内炎の

### 予防・治療薬に関する薬理学的研究

渡邊 真一

近年、新たな抗がん剤の開発やがん化学療法レジメンの確立は進歩しているものの、副作用は看過できないものとなっている。副作用の一つである口内炎は癌化学療法時の30～40%、頭頸部放射線療法時のほぼ100%に発症し、食事摂取量の減少やコミュニケーション機能の低下など患者のQOLを著しく低下させる要因となっている。しかし、現在のところ有効な治療薬剤はなく、局所麻酔や鎮痛・抗炎症薬による対症療法が行なわれているのが現状で、予防に関しても含嗽やクライオセラピー（冷却療法）などが行なわれているが、その効果は十分とはいえない。このような背景から口腔粘膜炎症用薬の開発・開拓が望まれている。抗がん剤や放射線による口内炎の発症メカニズムは多くの要因が関与しており、単純な炎症や細胞死のみではないことが明らかになっている。口内炎の発症から悪化、治癒に至るまではDNAの障害、アポトーシス、炎症性サイトカインの産生など多くの過程を経て進行すると考えられている。

本研究では、口内炎予防または治癒促進を目的として、薬用人参分画の一つである ginsenoside Rb1 およびミツバチ産物であるハチミツ、ローヤルゼリー、プロポリスの5-FU誘発口内炎に対する作用を検討した。また、放射線誘発口内炎のモデル作成を行うとともに、有効性の報告されている palifermin の作用を評価した。

## 第1章 5-FU誘発口内炎モデルにおける ginsenoside Rb1 含有口腔内貼付フィルム の有用性

薬用人参分画の一つである ginsenoside Rb1 は、近年の研究から抗炎症作用、抗潰瘍作用、熱傷治癒促進作用など様々なはたらきを持つことが明らかにされている。本章では5-FU誘発口内炎モデルを用いて ginsenoside Rb1 含有口腔内貼付フィルム (G-Rb1フィルム) の作用を評価した。

G-Rb1フィルムはControlおよび基剤群に比べて有意に口内炎面積を縮小し、炎症性マーカーの一つである好中球ミエロペルオキシダーゼ(MPO)活性を抑制した(Fig. 1)。

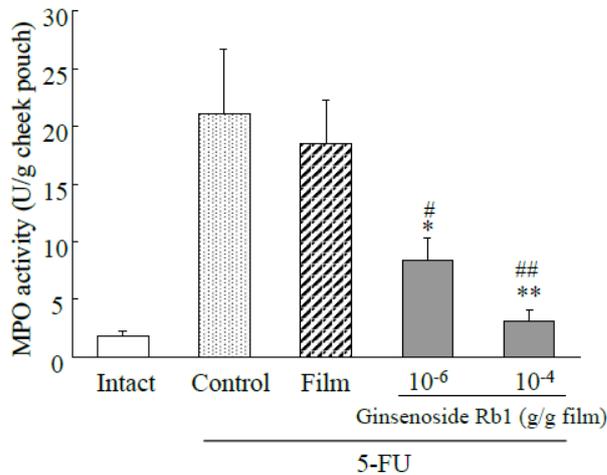


Fig. 1. Effect of topical application of G-Rb1 films on MPO activity in the cheek pouch of hamsters subjected to oral mucositis. Data represents the mean  $\pm$  S.E.M. of eight hamsters per group. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , significantly different from the control value, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ , significantly different from the non-G-Rb1 film value (one-way ANOVA, followed by Dunnett's test).

### 【考察】

G-Rb1 フィルムは口内炎面積の縮小、MPO 活性の減少、組織学的所見から炎症性細胞の浸潤改善や上皮化の促進作用が認められ、5-FU によって誘発される口内炎を有意に改善することが明らかとなった。しかしながら、その詳細なメカニズムに関してはさらに詳細な検討が必要である。

## 第 2 章 5-FU 誘発口内炎モデルにおけるローヤルゼリー含有軟膏の有用性

ハチミツは古くから民間療法として口内炎に対して使用され、近年になって放射線誘発口内炎に対する有用性が報告された。しかしながら、その詳細なメカニズムは明らかになっていない。本章ではミツバチ産物であるハチミツ、ローヤルゼリー、プロポリスを軟膏基剤に含有させ、5-FU 誘発口内炎に対する作用を検討した。

ハチミツおよびプロポリスは 5-FU 誘発口内炎に対して有効性を示さなかったが、ローヤルゼリーでは口内炎面積の縮小効果が認められた(Fig. 2)。

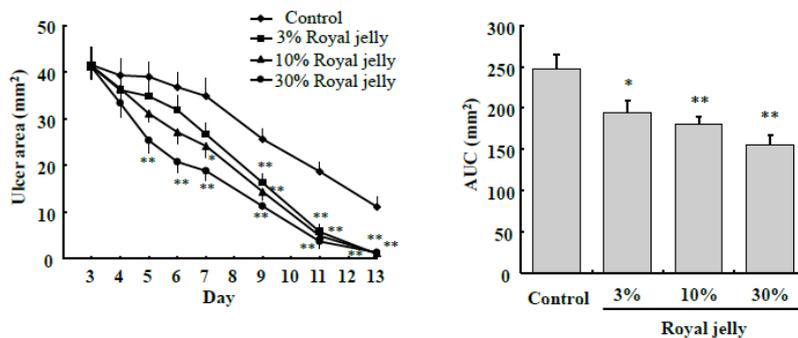


Fig.2. Effect of the topical administration of royal jelly on 5-FU-induced oral mucositis in hamsters. Each point represents the mean of ulcer area  $\pm$  S.E.M. (n=8). The bar chart represents the AUC between day 3 and day 13 for each group. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  (repeated measures two-way ANOVA or one-way ANOVA followed by Dunnett's test).

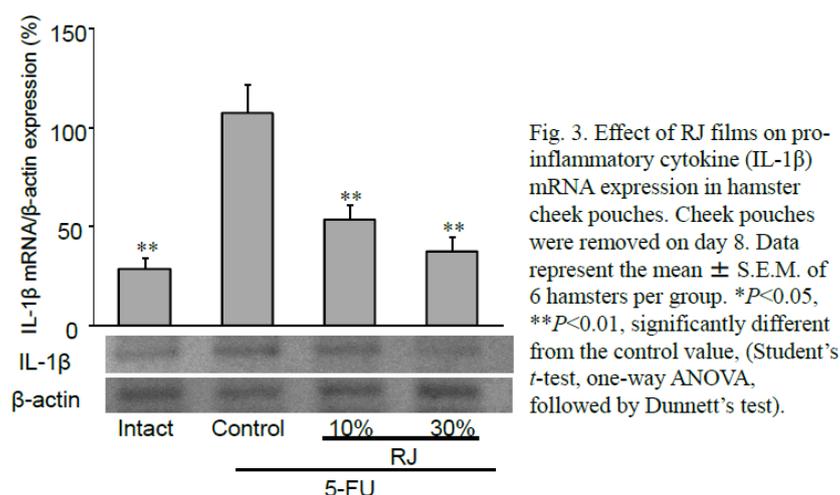
## 【考察】

ローヤルゼリーは多種のタンパク質、アミノ酸、脂質、糖質、ビタミン類を含有しており、これらの成分が抗菌作用、創傷治癒促進作用等を示すことが報告されている。ローヤルゼリーによる 5-FU 誘発口内炎治癒促進作用は、これらの機序が関与したことが考えられるが、その詳細なメカニズムについてはさらに詳細な検討が必要である。

## 第3章 5-FU 誘発口内炎モデルにおけるローヤルゼリー含有口腔内貼付フィルムの有用性

第2章の検討において有効性の認められたローヤルゼリーを口腔内貼付フィルムに含有させることで 5-FU 誘発口内炎に対する有効性および作用機序の検討を行った。

ローヤルゼリー含有フィルム (RJ フィルム) は口内炎面積、MPO 活性、組織学的所見における炎症性細胞の浸潤、炎症性サイトカインの産生 (Fig. 3) を抑制した。また、ローヤルゼリーはフリーラジカル産生抑制作用能を有することを確認した。



## 【考察】

RJ フィルムによる 5-FU 誘発口内炎治癒促進作用は炎症性サイトカイン産生抑制作用、フリーラジカル産生抑制作用によるものと考えられる。また、キトサンおよびアルギン酸ナトリウムを用いた口腔内貼付フィルムは、ローヤルゼリーを口腔内に適用する媒体として適していると考えられる。

## 第4章 放射線誘発口内炎モデルの作成および評価

本章ではハムスターを用いた放射線誘発口内炎モデルの作製を行い、既にヒトやマウスでは有効性の確認されている palifermin を用いて本モデルでの有効性を確認し、ハムスターを用いたモデルの妥当性および有用性を検討した。

放射線により誘発される口内炎は、照射線量に依存して MPO 活性およびスコアの上昇を認めた(Fig. 4)。palifermin は放射線照射後 9, 10, 11 日目に投与することで口内炎改善作用を認めた。

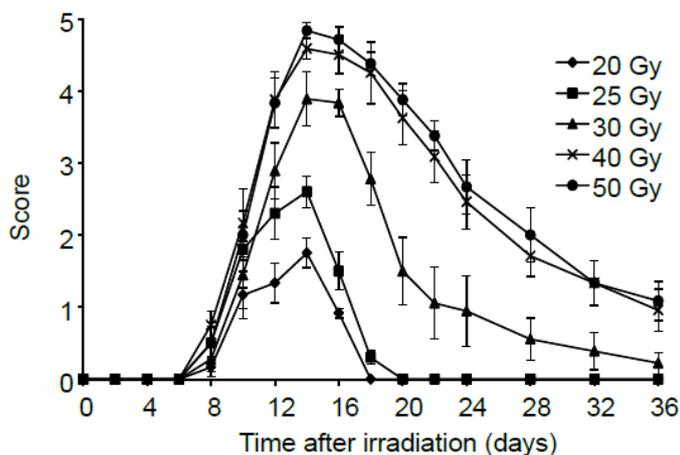


Fig.4. Effects of single-dose irradiation on the oral mucositis score in the hamster cheek pouch. (A) Time related changes in scores for radiation-induced oral mucositis. Data represent the mean value or mean  $\pm$  S.E. of 6-7 hamsters per group.

#### 【考察】

ハムスターを用いた放射線誘発口内炎モデルは、放射線反応性、薬物反応性、視認性および全身状態への影響が少ないことから有用なモデルであると考えられる。今後は本モデルを用いて諸種薬剤や病態解明のための検討を行う。

#### 【総括】

以上、本研究では 5-FU 誘発口内炎に対する ginsenoside Rb1 およびローヤルゼリーの有効性評価ならびに放射線誘発口内炎のモデル作成を行った。

ginsenoside Rb1 およびローヤルゼリーはともに口腔内貼付フィルムとすることで抗炎症作用を介した有効性が認められた。口腔内のように唾液や舌運動といった干渉を受ける環境では、本検討で用いたキトサン-アルギン酸ナトリウムの 2 層構造のフィルムは薬物徐放性や粘膜付着性、組織滞留性の観点からも口内炎治療に適した媒体であると考えられる。放射線誘発口内炎は临床上も発生頻度が高く、発症すると患者の QOL を大きく低下させることから、有効な薬剤の開発が待ち望まれている。本研究においてハムスターを用いた動物モデルの有用性を確認したことは、今後の口内炎治療薬の発展にも有用であると考えられる。