

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K21273

研究課題名(和文) 下位脳幹孤束核におけるドーパ-グルタミン酸神経伝達間相互作用の機能解析

研究課題名(英文) Functional analysis of interaction between DOPA and Glutamate neurotransmission in the nucleus tractus solitarii

研究代表者

増川 太輝 (MASUKAWA, Daiki)

横浜市立大学・医学部・助手

研究者番号：10711898

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：レボドパ(ドーパ)は現在においても最も使用されているパーキンソン病の治療薬である。我々は今まで活性がないと考えられて来たドーパが神経伝達物質として働くという仮説を提唱している。本研究では、中枢性の血圧調節を司る延髄孤束核という脳領域においてドーパがグルタミン酸の作用を増強することを証明した。

我々は血管におけるドーパの役割についても解明した。ドーパがドーパ受容体 GPR143 を介してアドレナリン1受容体の作用を増強することを証明した。このメカニズムが血圧の日内変動に関与する可能性があることを証明した。

これらの知見はドーパが生理学的な血圧制御に重要な役割を果たすことを示す。

研究成果の概要(英文)：Levodopa (DOPA) is currently the most used treatment for Parkinson's disease. We have hypothesis that DOPA is a neurotransmitter in the brain. In this study, we demonstrated that DOPA potentiates the action of glutamate in the nucleus tractus solitarii, which controls central blood pressure regulation.

We also identified the role of DOPA in cardiovascular regulation. We demonstrated that DOPA augments the action of the adrenergic 1 receptor through a DOPA receptor GPR143. It suggested that this mechanism may be involved in diurnal variation of blood pressure.

These findings indicate that DOPA plays an important role in physiological blood pressure control.

研究分野：神経薬理学

キーワード：L-DOPA Glutamate GPR143 下位脳幹孤束核

1. 研究開始当初の背景

我々は不活性アミノ酸であると考えられてきたドーパが神経伝達物質として振る舞うとの仮説を提唱し、それを証明する知見を集積してきた。我々は眼白子症の原因遺伝子産物 ocular albinism-1 (OA1/GPR143) がドーパを延髄弧束核領域 (NTS) に微量注入した際に惹起される降圧・徐脈応答を媒介する候補分子であることを見出した。また、ドーパ自体がグルタミン酸を遊離させることや、グルタミン酸受容体拮抗薬がドーパによる降圧・徐脈応答を減弱させる等、ドーパがグルタミン酸神経伝達と相互関係にあることを見出してきた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、① NTS においてドーパがグルタミン酸神経伝達を増強するかどうかを明らかにし、また、ドーパがどのようなグルタミン酸受容体を介する応答を増強するかを明らかにする。② ドーパが生理学的な血圧調節を担う分子であるか否かを明確にすることにある。

3. 研究の方法

① 麻酔下ラットの NTS においてドーパがグルタミン酸による降圧・徐脈応答に関する用量反応曲線に影響するかを薬理的に評価した。NTS においてドーパがどのようなグルタミン酸受容体のサブタイプを介する応答を増強するかを薬理的に検討した。

② NTS におけるドーパが生理学的に血圧や心拍数を制御しているかどうかについて、ア

ドレナリン α_1 受容体作動薬のフェニレフリンによる圧受容器反射や、血圧日内変動を測定し、野生型 (WT) と GPR143 遺伝子欠損 (GPR143-KO) マウスを比較・検討した。

4. 研究成果

① ドーパによるグルタミン酸応答の増強：ドーパおよびグルタミン酸による降圧・徐脈応答の用量反応曲線を求めた。ドーパの無作用量は 1 ng であった。同用量のドーパはグルタミン酸による降圧・徐脈応答を増強し、その増強はドーパシクロヘキシルエステル (CHE) により抑制された (図 1)。また、無作用量のグルタミン酸はドーパによる降圧・徐脈応答に影響を与えなかった。さらに、無作用量のドーパは NMDA による降圧・徐脈応答を増強したが、AMPA 受容体、代謝性グルタミン酸受容体作動薬による降圧・徐脈応答には影響を与えなかった。

② ドーパによる生理学的な血圧調節メカニズムの解明 (雑誌論文①)：フェニレフリンによる昇圧応答が GPR143-KO マウスにおいて WT と比較し、減弱した (図 2)。また、摘出腸管膜動脈標本においてフェニレフリンによる血管収縮作用は GPR143-KO において減弱した。同アッセイ系において単独では無作用量のドーパ (1-10 nM) はフェニレフリン (1 μ M) による血管収縮作用を増強し、ドーパによる増強作用は GPR143-KO においては認められなかった。さらに、GPR143 が生理学的な血圧調節を担うかどうかを、テレメトリー法を用いて検討したところ、GPR143-KO マウスにおいて夜間血圧の上昇が WT と比較し、減

弱した。

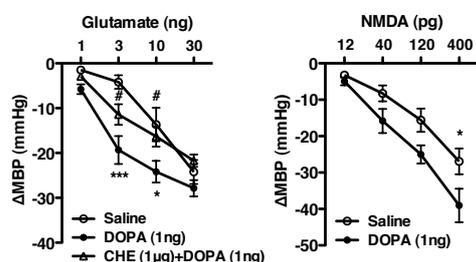


図1 無作用量のドーパ (1 ng) はグルタミン酸による降圧・徐脈応答を増強させ、その増強は CHE により抑制された (左図)。ドーパ (1 ng) は NMDA による降圧・徐脈応答を増強させた (右図)。

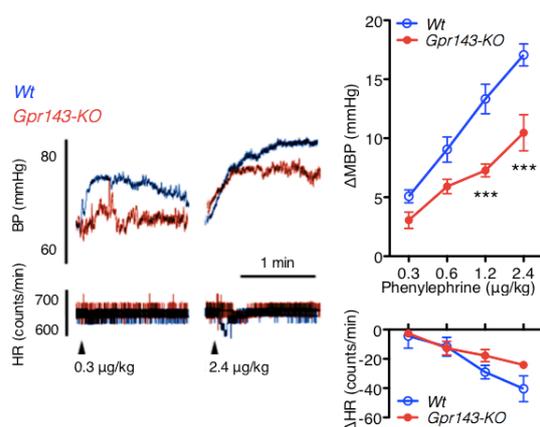


図2 フェニレフリンによる昇圧応答は GPR143-KO マウスにおいて WT と比較し、減弱した (青線: WT、赤線: GPR143-KO)。図は雑誌論文①より改変。

5. 主な論文発表等

[雑誌論文] (計1件)

- ① Masukawa D, Koga M, Sezaki A, Nakao Y, Kamikubo Y, Hashimoto T, Okuyama-Oki Y,

Aladeokin AC, Nakamura F, Yokoyama U, Wakui H, Ichinose H, Sakurai T, Umemura S, Tamura K, Ishikawa Y, Goshima Y., L-DOPA sensitizes vasomotor tone by modulating the vascular alpha1-adrenergic receptor., JCI Insight, 2017, 2(18)、(査読有)

doi: 10.1172/jci.insight.90903.

[学会発表] (計4件)

- ① 増川太輝, 中村史雄, 横山詩子, 古賀資和, 石川義弘, 五嶋良郎, ドーパ-GPR143 シグナルはアドレナリンα1 受容体応答を介する昇圧応答を増強する、第 89 回日本薬理学会年会、2016 年
- ② Daiki Masukawa, Motokazu Koga, Hiromichi Wakui, Yuji Kamikubo, Utako Yokoyama, Fumio Nakamura, Takashi Sakurai, Satoshi Umemura, Koichi Tamura, Yoshihiro Ishikawa, Yoshio Goshima., L-DOPA sensitizes sympathetic nervous system by modulating the vascular α₁-adrenergic receptor., 第 40 回日本神経科学大会、2017 年
- ③ 増川太輝, 中村史雄, 横山詩子, 古賀資和, 石川義弘, 五嶋良郎, ドーパ-GPR143 シグナルはアドレナリンα1 受容体応答を増強する、第 90 回日本薬理学会年会、2017 年

- ④ 増川太輝, 古賀資和, 涌井広道, 上窪裕二, 横山詩子, 中村史雄, 櫻井隆, 田村功一, 石川義弘, 五嶋良郎、ドーパ受容体 GPR143 とアドレナリン α_1 受容体との機能的連関と複合体形成、第 136 回日本薬理学会 関東部会、2017 年

〔産業財産権〕

- 取得状況 (計 1 件)

名称：血圧制御の新規治療法

発明者：五嶋 良郎、中村 史雄、増川 太輝、及川 雅人

権利者：公立大学法人横浜市立大学

種類：特許

特許コード：P170014381

公開日：平成 29 年 6 月 8 日

国内外の別：国内

6. 研究組織

研究代表者

増川 太輝 (MASUKAWA, Daiki)

横浜市立大学・医学部・助手

研究者番号：1 0 7 1 1 8 9 8