

令和 4 年 10 月 24 日現在

機関番号：32703

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06896

研究課題名(和文)ドーパ神経伝達物質機構の心不全および急性腎障害における解析

研究課題名(英文)Dopa as a neurotransmitter in heart failure and acute kidney injury

研究代表者

橋本 達夫 (Hashimoto, Tatsuo)

神奈川県立大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号：20363806

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らは、それ自体には生理活性はないと考えられてきたドーパに生理作用を有する可能性を示し、ドーパ神経伝達物質仮説を提唱してきた。最近、ドーパ受容体GPR143を同定し、GPR143がアドレナリン 1受容体と機能的相互作用を示し、血圧調節を行っていることを見出した。この知見は、ドーパによる交感神経制御とその病態への関与を示唆した。

本研究では、GPR143が肺高血圧症と心不全に関与している可能性を見出した。そのメカニズムとしてGPR143がアドレナリン 1受容体と機能的相互作用を示し、肺動脈収縮、増殖および遊走を司っていることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、単独での作用がないと考えられてきたドーパミン前駆体、ドーパ自体に病態形成に関与する作用があることを示す初めての研究成果である。関与する可能性のある疾患は、肺高血圧症と心不全である。いずれも新たな治療ターゲットが求められている疾患であり、新薬の糸口になる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：3,4-Dihydroxyphenylalanine (DOPA) has been believed to be an inert amino acid precursor of dopamine. We proposed DOPA as a neurotransmitter. Recently, the ocular albinism 1 gene product, OA1/GRP143 (GPR143), was identified as a receptor for DOPA. DOPA modifies contraction mediated through alpha-1 adrenergic receptor (a1AR) via GPR143 in mouse arteries to control daily systemic blood pressure.

In this study we have investigated the participation of GPR143-signaling in pulmonary hypertension and heart failure using GPR143 gene deficient animal. GPR143-signaling were found to have an important role in both pulmonary hypertension and heart failure. DOPA modifies contraction, proliferation, and migration mediated through a1AR via GPR143 in rat arteries to control pulmonary hypertension.

研究分野：薬理学

キーワード：ドーパ 肺高血圧 心不全

## 1. 研究開始当初の背景

申請者らは、それ自体には生理活性はないと考えられてきたドーパに生理作用を有する可能性を示し、ドーパ神経伝達物質仮説を提唱してきた。最近、ドーパ受容体 GPR143 を同定し、GPR143-KO マウスを樹立し、さらに GPR143 がアドレナリン 1 受容体と機能的相互作用を示し、血圧調節を行っていることを見出した (Masukawa et al, *J Clin Invest Insight*, 2017)。この知見は、ドーパによる交感神経制御とその病態への関与を示唆した。

肺高血圧症は稀な疾患であるが、早期診断および治療が困難である。その成因には、器質的肺動脈病変および肺動脈攣縮が大きく関与しているが、そのメカニズムは不明である。近年、いくつかの血管拡張薬が臨床応用されているが単独での改善効果に乏しく、進行を阻止する薬剤は現在のところ存在せず、根治薬が待望されている。

心不全は、心不全パンデミックといわれるほどに増加しており、新たな病態理解と治療法開発が待望されている。アドレナリン 1 抑制による心不全治療は確立されているが、近年アドレナリン 1 受容体を介した心保護作用の可能性が示唆されている (O'Connell et al, *Pharmacol Rev* 2014)。

## 2. 研究の目的

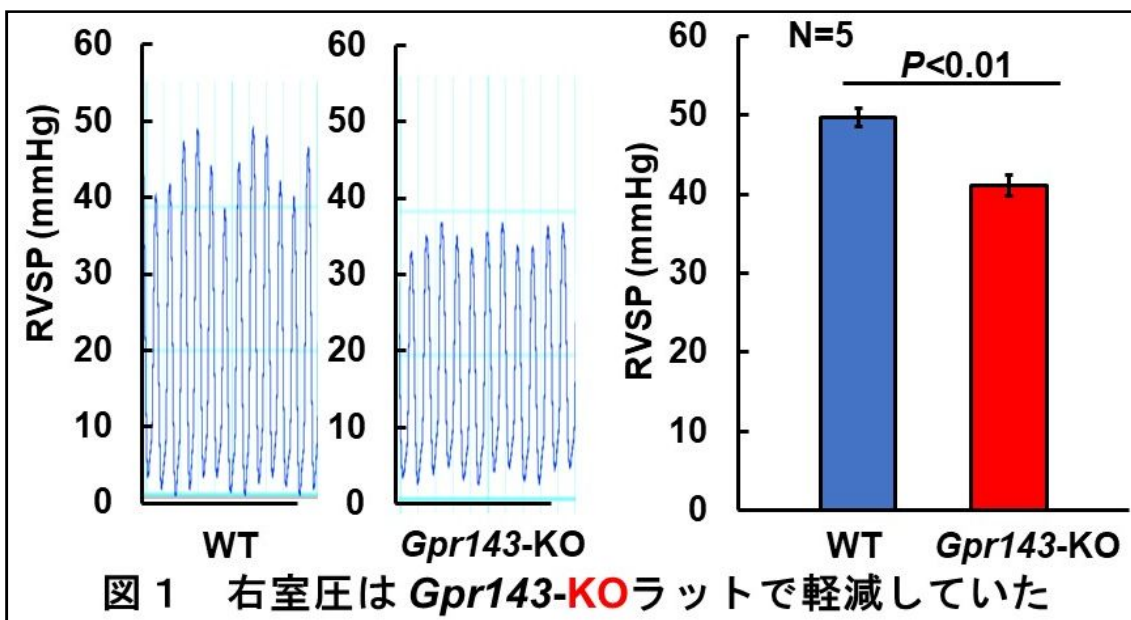
本研究の目的は、ドーパ神経伝達物質の肺高血圧症および心不全への関与を検討することである。

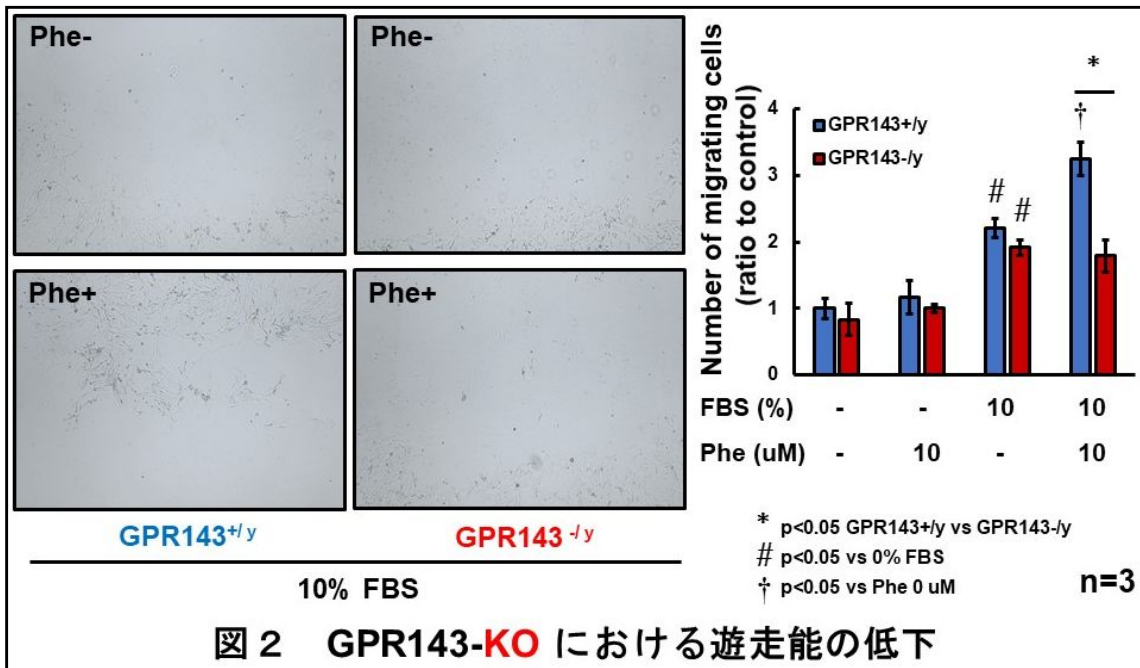
## 3. 研究の方法

作製した GPR143 遺伝子欠損動物を用いて、肺高血圧症および心不全の病態モデルを作成し、その程度を比較した。GPR143 遺伝子欠損動物を用いて、肺動脈血管平滑筋の初代培養を行い、増殖の程度を比較した。さらに GPR143 遺伝子欠損動物を用いて各種の利尿薬試験を行い、その反応を比較した。

## 4. 研究成果

肺高血圧症モデル動物において、GPR143 が病態形成に関与している可能性を見出した。単離肺動脈、および肺動脈血管平滑筋の初代培養でも、その収縮、増殖と遊走の程度に GPR143 がアドレナリン 1 受容体と機能的相互作用をもちつつ関与している可能性を見出した。一方、急性腎障害への関与を検討した利尿薬試験では、反応に差を認める利尿薬は同定できなかった。





本研究は、単独での作用がないと考えられてきたドーパミン前駆体、ドーパ自体に病態形成に関与する作用があることを示す初めての研究成果である。関与する可能性のある疾患は、肺高血圧症と心不全である。いずれも新たな治療ターゲットが求められている疾患であり、新薬の糸口になる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nakano Masayuki, Koga Motokazu, Hashimoto Tatsuo, Matsushita Natsuki, Masukawa Daiki, Mizuno Yusuke, Uchimura Hiraku, Niikura Ryo, Miyazaki Tomoyuki, Nakamura Fumio, Zou Suo, Shimizu Takahiro, Saito Motoaki, Tamura Kouichi, Goto Takahisa, Goshima Yoshio	4. 巻 148
2. 論文標題 Right ventricular overloading is attenuated in monocrotaline-induced pulmonary hypertension model rats with a disrupted Gpr143 gene, the gene that encodes the 3,4-l-dihydroxyphenylalanine (l-DOPA) receptor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 214 ~ 220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.11.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Goshima Yoshio, Watanabe Shuya, Seki Erika, Koga Motokazu, Masukawa Daiki, Nakamura Fumio, Komori Takashi, Arai Nobutaka	4. 巻 148
2. 論文標題 Immunoreactivity of a G protein-coupled l-DOPA receptor GPR143, in Lewy bodies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 49 ~ 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2018.12.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Masukawa Daiki, Yamada Kaisei, Goshima Yoshio	4. 巻 141
2. 論文標題 Overexpression of the gene product of ocular albinism 1 (GPR143/OA1) but not its mutant forms inhibits neurite outgrowth in PC12 cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 41 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.09.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Masukawa Daiki, Nishizawa Daisuke, Kanai Kaori, Kitamura Satoshi, Kasahara Yuka, Hashimoto Tatsuo, Takahagi Ryo, Hasegawa Junko, Nakayama Kyoko, Sato Naomi, Tanioka Fumihiko, Sugimura Haruhiko, Ikeda Kazutaka, Goshima Yoshio	4. 巻 144
2. 論文標題 Genetic associations of single nucleotide polymorphisms in the l-DOPA receptor (GPR143) gene with severity of nicotine dependence in Japanese individuals, and attenuation of nicotine reinforcement in Gpr143 gene-deficient mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 89 ~ 93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2020.07.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kasahara Yuka, Masukawa Daiki, Nakamura Yoshie, Murata Koshi, Hashimoto Tatsuo, Takizawa Kohtarō, Koga Motokazu, Nakamura Fumio, Fukazawa Yugo, Funakoshi Kengo, Goshima Yoshio	4. 巻 in press
2. 論文標題 Distribution of mRNA for GPR143, a receptor of 3,4-L-dihydroxyphenylalanine, and of immunoreactivities for nicotinic acetylcholine receptors in the nigrostriatal and mesolimbic regions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.08.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Goshima Yoshio, Masukawa Daiki, Kasahara Yuka, Hashimoto Tatsuo, Aladeokin Aderemi Caleb	4. 巻 10
2. 論文標題 l-DOPA and Its Receptor GPR143: Implications for Pathogenesis and Therapy in Parkinson's Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2019.01119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 中野雅友樹、橋本達夫、古賀資和、増川太輝、奥真哉、水野祐介、後藤隆久、田村功一、五嶋良郎
2. 発表標題 肺高血圧症におけるドーパ性神経伝達機構の解析
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tatsuo Hashimoto, Masayuki Nakano, Shota Suzuki, Takayuki Yamada, Daiki Masukawa, Motokazu Koga, Ryuichi Ito, Kotaro Haruhara, Hiromichi Wakui, Koichi Tamura, Yoshio Goshima
2. 発表標題 GPR143, an L-DOPA receptor, may help control inflammation in adenine-induced chronic kidney disease
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tatsuo Hashimoto, Shogo Hamaguchi, Daiki Masukawa, Motokazu Koga, Nakano Masayuki, Hikaru Tanaka, Koichi Tamura, Yoshio Goshima
2. 発表標題 L-DOPA CHE, an L-DOPA antagonist, protects neurostimulated contractile response in mice heart
3. 学会等名 第18回国際薬理学・臨床薬理学会議（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tatsuo Hashimoto, Masayuki Nakano, Shota Suzuki, Takayuki Yamada, Daiki Masukawa, Motokazu Koga, Ryuichi Ito, Kotaro Haruhara, Hiromichi Wakui, Koichi Tamura, Yoshio Goshima
2. 発表標題 GPR143, an L-DOPA receptor, may help control inflammation in adenine-induced chronic kidney disease
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	古賀 資和  (Koga Motokazu)  (00637233)	横浜市立大学・医学部・助教    (22701)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	増川 太輝  (Masukawa Daiki)  (10711898)	横浜市立大学・医学部・助教    (22701)	
研究分担者	田村 功一  (Koichi Tamura)  (40285143)	横浜市立大学・医学研究科・教授    (22701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関