



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	アドレナリン $\alpha 2A$ 受容体サブタイプに対する $\alpha 2$ 作動薬の作用に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	小林, 武志
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第12616号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65650
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Takeshi_Kobayashi_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨
Abstract of the dissertation

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：小林 武志

Name Takeshi KOBAYASHI

学位論文題名
The title of the doctoral dissertation

アドレナリン α_{2A} 受容体サブタイプに対する
 α_2 作動薬の作用に関する研究

α_2 -アドレナリン受容体 (AR) 作動薬であるデクスメデトミジンとキシラジンはそれぞれ医療および獣医療で用いられる鎮静鎮痛薬である。キシラジンの薬効には大きな動物種差があり、特に反芻獣に対しては強力な鎮痛作用が得られる一方で、ブタに対しては効果が極めて弱いことが知られている。 α_2 -AR 作動薬の効果には α_{2A} -AR サブタイプが重要であるという報告があるが、その詳細なメカニズムには未だ不明な点が多く、薬効種差の原因も分かっていない。

本研究の第一章では、 α_{2A} -AR に変異を持つ機能的ノックアウトマウスである D79N マウスを用いてデクスメデトミジンとキシラジンの効果を検討した。新生マウスより摘出された脊髄標本において、デクスメデトミジンとキシラジンはどちらも、痛覚伝達経路を反映する遅発性前根電位 (sVRP) と運動や姿勢の制御経路を反映する単シナプス反射 (MSR) の両方を濃度依存的に抑制した。sVRP は MSR に比べて低濃度の α_2 -AR 作動薬で抑制された。デクスメデトミジンおよびキシラジンによる sVRP 抑制効果は D79N マウスでは減弱した。D79N マウスにおけるデクスメデトミジンによる sVRP 抑制は、 α_2 -AR 拮抗薬アチパメゾールで回復したが、 α_{2C} -AR 選択的拮抗薬の JP1302 やそれぞれイミダゾリン I₁ および I₂ 受容体拮抗薬のエファロキササンとイダゾキササンでは回復しなかった。D79N マウスにおけるデクスメデトミジンによる sVRP 抑制はアチパメゾール、JP1302、エファロキササンおよびイダゾキササンのいずれを適用しても回復しなかった。さらに、高濃度のキシラジンは α_{2A} -AR の変異の有無にかかわらず脊髄神経の複合活動電位を抑制したが、デクスメデトミジンではこのような効果は見られなかった。また、デクスメデトミジンおよびキシラジンの *in vivo* での鎮痛作用は D79N マウスでは見られなかった。以上の結果から、デクスメデトミジンとキシラジンの脊髄標本における sVRP 抑制効果および *in vivo* での鎮痛効果が α_{2A} -AR を介した反応であることが明らかになった。

本研究の第二章では、 α_{2A} -AR とデクスメデトミジンおよびキシラジンの *in silico* でのドッキングシミュレーションをおこなった。マウスとウシ α_{2A} -AR のデクスメデトミジンに対するバインディングポケットは膜貫通領域 (TM) 356 に囲まれた場所に存在した。一方、ブタ α_{2A} -AR では TM56 領域に存在したが、どちらの動物種のバインディングポケットでも TM5 のチロシンがデクスメデトミジンと最も

強く結合した。マウスとウシ α_{2A} -AR のキシラジンに対するバインディングポケットは TM56 に存在したが、ブタ α_{2A} -AR では TM345 に存在し、その安定性は高かった。マウスとブタ α_{2A} -AR で第三細胞内ループドメインの配列を交換したキメラ受容体でキシラジンとのドッキングシミュレーションをおこなったところ、キシラジンのバインディングポケットの位置とその安定性が野生型の受容体と比較して変化した。

これらの結果から、 α_{2A} -AR サブタイプがデクスメデトミジンとキシラジンの脊髄の痛覚伝達経路抑制効果および鎮痛効果に重要な役割を果たしていることが示された。また、キシラジンは高濃度では α_{2A} -AR を介さずに活動電位の伝導を抑制することが明らかになった。ブタ α_{2A} -AR はキシラジンに対してマウスやウシ α_{2A} -AR とは異なるバインディングポケットを有しており、第三ループドメインの配列がこの違いの原因であることが示唆された。キシラジンの鎮痛作用の動物種差も、このバインディングポケットの多様性に起因している可能性が考えられる。