



Title	乳腺上皮細胞における神経伝達物質受容体の生理的役割と作用機序の解明
Author(s)	韓, 靚
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(農学)
Dissertation Number	甲第16772号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16772
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99617
Type	doctoral thesis
File Information	HAN_Liang_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称： 博 士（農学）

氏名 韓 靚

学 位 論 文 題 名

乳腺上皮細胞における神経伝達物質受容体の生理的役割と作用機序の解明

従来、ドーパミンや GABA などの神経伝達物質は主に中枢神経系で機能すると考えられてきた。しかし、近年の研究により、非神経組織でもこれらの分子が産生され、局所的なオートクライン・パラクライン因子として機能することがわかってきた。一方で乳腺における神経伝達物質の役割と意義については未解明な点が多く残る。そこで本研究では、乳腺が神経伝達物質シグナルを自律的に調節する非神経組織であり、神経伝達物質シグナルが乳腺上皮細胞の生存性や機能性を調節することを明らかにするため、1) 乳腺上皮細胞におけるドーパミンシグナルの役割、2) 乳腺上皮細胞における GABA シグナルの役割、3) GABA 受容体とドーパミン受容体を標的とする外因性成分が乳腺上皮細胞に及ぼす影響について検証した。

1) 乳腺上皮細胞におけるドーパミンシグナルの役割

本研究において生体の乳腺と培養した乳腺上皮細胞を調べた結果、乳腺上皮細胞はドーパミン D2 受容体を発現し、特に乳分泌誘導後の細胞でその発現が増加することが明らかになった。さらに、D2 受容体がタイトジャンクション近傍の頂端側部細胞膜に局在していたことから、ドーパミンシグナルが乳腺上皮細胞の細胞極性やバリア機能と密接に関わる可能性も示された。D2 受容体は G タンパク質共役型受容体であり、セカンドメッセンジャーである cAMP の産生を抑制することが知られている。本研究においても D2 受容体アゴニストのブロモクリプチンは細胞内 cAMP 濃度を低下させ、細胞生存性の低下、乳産生の抑制、さらに乳産生促進性の転写調節因子である STAT5 の不活性化を引き起こした。一方、D2 受容体アンタゴニストであるドンペリドンは cAMP を上昇させたものの、単独では細胞生存性や乳成分産生に顕著な影響を与えなかった。しかし、ドンペリドンはブロモクリプチンによる cAMP 低下、細胞生存性の低下、乳産生抑制および STAT5 の不活性化を拮抗的に抑制した。これらの結果から、乳腺上皮細胞は自律的にドーパミンを産生し、D2R を介して細胞内 cAMP 濃度を変化させ、cAMP シグナルを中心とした経路で自身の生存性や機能性を調節する機構を有していることがわかった。従来、ドーパミンは脳下垂体細胞に作用し、そのプロラクチン分泌を介して乳腺上皮細胞を調節していることのみが知られていた。したがって、本研究の成果はドーパミンの乳腺局所における生理的な役割を新たに提示するものであると考えられる。

2) 乳腺上皮細胞における GABA シグナルの役割

本研究において生体の乳腺と培養した乳腺上皮細胞を調べた結果、乳腺上皮細胞が抑制性神経伝達物質である GABA を自律的に産生し、Cl⁻チャネル型の GABA_A 受容体を介して自らの細胞内 Cl⁻濃度を調節していることが明らかとなった。泌乳誘導した乳腺上皮細胞の培地中に高濃度の GABA が蓄積することも示され、乳腺が GABA リッチな微小環境を形成し、その環境下で乳腺上皮

細胞の生理機能を調節している可能性が強く示された。興味深いことに、GABA_A 受容体の活性化・不活性化のいずれにおいても乳腺上皮細胞の細胞生存性は低下し、アポトーシスが誘導され、乳タンパク質の産生が顕著に抑制された。また、ピクロトキシンによる Cl⁻チャネルの直接阻害でも同様に乳産生が低下することが示された。これらの結果から、乳腺上皮細胞における GABA_A 受容体を介した細胞内 Cl⁻濃度は非常に狭い最適濃度域のもとで機能しており、その濃度を越えた場合には乳腺上皮細胞の生存性や機能性が著しく損なわれると考えられる。乳腺上皮細胞には GABA_A 受容体以外にも Cl⁻イオン輸送に関わるチャネルや輸送体が存在する。また、Cl⁻イオン輸送と相互作用するイオンチャネルの発現も知られている。すなわち、GABA_A 受容体を含む多くのイオンチャネルや輸送体を介した Cl⁻イオン動態の調節が乳腺上皮細胞の生理機能にきわめて重要な役割を果たしていることが示唆された。

3) GABA 受容体とドーパミン受容体を標的とする外因性成分が乳腺上皮細胞に及ぼす影響

GABA_A 受容体とドーパミン D2 受容体を標的とする外因性化学物質が乳腺上皮細胞の生理的機能にどのように影響するかを培養下で調べ、農薬、飼料添加物、および薬物が乳牛の乳生産性に及ぼす潜在的なリスクを調べた。その結果、殺虫剤として農地に散布されているプロフラニリドは、生体内に蓄積しうるナノモル濃度でも乳腺上皮細胞の増殖を抑制してアポトーシスを誘導し、細胞生存性に関わる Akt/mTOR 経路の不活性化と細胞死を制御する BAX/Bcl2 バランスの破綻を引き起こすことが明らかになった。また、乳産生に関わるシグナル分子である STAT5 を不活性化させると同時にカゼイン産生能を低下させ、さらに炎症に関するシグナルの乱れを引き起こすことも示された。続いて、飼料添加物として使用される外因性 GABA について調べたところ、摂取量から推定される濃度域を超えた場合においても GABA は乳腺上皮細胞の乳産生、細胞生存性、TJ 形成に大きな影響を与えないことが明らかとなった。最後に、生殖周期の調整や無発情の解消の際に家畜に投与される D2 受容体拮抗薬ドンペリドンが妊娠期の乳腺上皮組織発達に及ぼす影響を三次元培養モデルを用いて調べた結果、ドンペリドンが Akt 経路や ERK 経路を時期特異的に乱し、乳管伸長を促進する一方で乳腺胞出芽を促進することがわかった。これらの結果は、神経伝達物質の受容体を標的とする外因性化学物質の一部が妊娠期や泌乳期の乳腺上皮細胞に作用し、その形態形成や乳産生に影響する可能性を示しており、酪農現場における薬物・飼料添加物・農薬の使用管理の重要性を改めて提起するものであると考えられる。

以上、本研究を通して乳腺上皮細胞が興奮性の神経伝達物質であるドーパミンと抑制性の神経伝達物質である GABA を自ら合成・分泌できること、乳腺上皮細胞には GPCR の D2R 受容体とイオンチャネル型受容体である GABA_A 受容体が発現し、機能していることが明らかとなった。また、乳腺微小環境におけるこれらの受容体の活性化と不活性化が細胞増殖、アポトーシス、乳タンパク質産生、炎症、およびそれらの関連シグナル分子を調節し、泌乳期における乳腺上皮細胞の生理的な役割を多面的に制御している可能性が示された。さらに、神経伝達物質受容体の発現は乳腺発達の段階に応じて変動し、これらの受容体が乳腺上皮組織の発達を調節する潜在的な能力を有することが示唆された。これらの知見は、乳腺上皮細胞における神経伝達物質を自律的なオートクライン・パラクライン機構を担う生理活性物質として再評価する必要性を示すものである。さらに、神経伝達物質を中心とした調節機構が農薬、飼料添加物、家畜用薬剤といった外因性化学物質の影響を受け、乳腺上皮細胞の生理機能に直接影響する可能性を示すものでもあった。今後、本研究で得られた知見に基づき、乳腺における神経伝達物質と乳生産性の因果関係をさらに解明することにより、家畜の乳生産性改善に資する知見が得られることが期待される。