



|                     |                                                                                                                                     |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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                 | <a href="https://doi.org/10.14943/doctoral.k16772">https://doi.org/10.14943/doctoral.k16772</a>                                     |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/99617">https://hdl.handle.net/2115/99617</a>                                                   |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                                     |
| File Information    | HAN_Liang_review.pdf, 審査の要旨 <a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a> |



# 学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称    博 士（農学）

氏名                    韓  靚

審査担当者    主 査    准教授    小  林  謙  
                  副 査    教 授    若  松  純  一  
                  副 査    教 授    上  田  宏  一  郎

## 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

本論文は、和文 131 頁、図 40、表 4、5 章からなり、参考論文 2 編が添えられている。

従来、 $\gamma$ -アミノ酪酸（GABA）やドーパミンなどの神経伝達物質は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、非神経組織でも神経伝達物質が産生され、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は未解明な点が多く残る。これらの研究背景に基づき、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かを検証している。

本論文ではまず興奮性の代表的な神経伝達物質であるドーパミンと乳腺上皮細胞の関連性について調べている。その結果、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、D2 受容体のアゴニストのプロモクリプチンが cAMP 低下、細胞生存性の低下、乳産生の抑制を誘導することが示されている。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いこと、ドンペリドンはプロモクリプチンによる cAMP 低下、細胞生存性の低下、乳産生抑制を拮抗的に抑制することも示している。これらの結果に基づき、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と結論付けている。

続いて、抑制性の代表的な神経伝達物質である GABA と乳腺上皮細胞の関連性について調べている。その結果として、乳腺上皮細胞が GABA を自律的に産生して Cl<sup>-</sup>チャネル型の GABA<sub>A</sub> 受容体を介して細胞内 Cl<sup>-</sup>濃度を調節していること、GABA<sub>A</sub> 受容体の活性化と不活性化は乳腺上皮細胞の細胞生存性を低下させること、アポトーシスを誘導して乳タンパク質の産生を抑制することを示している。同様の結果は、ピクロトキシンによる GABA<sub>A</sub> 受容体の Cl<sup>-</sup>チャネルの阻害でも示されたことから、乳腺上皮細胞における GABA<sub>A</sub> 受容体を介した細胞内 Cl<sup>-</sup>濃度は非常に厳密に制御されており、その制御が破綻した場合には乳腺上皮細胞の生存性や機能性が著しく損

なわれると結論付けている。

最後に、GABA<sub>A</sub> 受容体と D2 受容体を標的とする農薬、飼料添加物、および薬物が乳腺上皮細胞の生理的機能に及ぼす影響を培養下で調べ、これらの外因性化学物質が乳牛の乳生産性に及ぼす潜在的なリスクについて検証している。その結果、殺虫剤のプロフラニリドが、生体内に蓄積しうるナノモル濃度においても乳腺上皮細胞の増殖抑制とアポトーシスを誘導し、カゼイン産生能の低下や炎症に関するシグナルの乱れを引き起こすことを示している。また、飼料添加物として使用される外因性 GABA について調べ、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 は乳腺上皮細胞に大きな影響を与えないことを明らかにしている。さらに、生殖周期の調整薬として使用される D2 受容体のアンタゴニストである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、ドンペリドンが Akt 経路や ERK 経路を時期特異的に乱し、乳管伸長を抑制する一方で乳腺胞出芽を促進することを示している。これらの結果に基づき、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いる。また、本研究の結果は酪農現場における薬物・飼料・農薬管理の重要性を改めて提起するものと考えられる。

以上、本論文を通して乳腺上皮細胞が抑制性神経伝達物質 GABA と興奮性神経伝達物質ドーパミンを自ら合成・分泌する能力を有すること、乳腺上皮細胞にはイオンチャネル型受容体である GABA<sub>A</sub> 受容体と G タンパク質共役型受容体の D2R 受容体の双方が発現すること明らかにしている。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ことも示している。さらに、これらの受容体が妊娠期の乳腺上皮組織の発達を調節しうる潜在的な能力があることも示唆している。これらの知見は、乳腺上皮細胞における GABA やドーパミンを自律的な因子として再評価する必要性を示すものであると判断される。さらに、本論文の結果は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、これらの知見に基づき、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。

よって、審査員一同は、韓靚が博士（農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた。