

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 宮成 健司

〔題名〕

柑橘由来成分：ノビレチンの Sphingosylphosphorylcholine (SPC) によって引き起こされる血管平滑筋異常収縮に対する抑制作用

〔要旨〕

スフィンゴシルホスホリルコリン (SPC) / Rho キナーゼ (ROK) 経路を介した Ca^{2+} 非依存性血管収縮は、血管攣縮などの異常な血管過収縮の一因である。血管攣縮を予防するため食品由来成分を中心に探索した結果、柑橘由来成分の一種であるノビレチンを見出した。ノビレチンは SPC によって引き起こされた血管異常収縮を強力に抑制し、40 mM K^+ 溶液によって引き起こされる Ca^{2+} 依存性血管収縮に対しては、微弱な抑制効果を示した。さらに、細胞質 Ca^{2+} 濃度と張力の同時測定では、ノビレチンは細胞質 Ca^{2+} 濃度に影響を与えることなく SPC によって引き起こされた血管異常収縮を阻害し、40 mM K^+ 溶液によって引き起こされる Ca^{2+} 依存性血管収縮に対してはわずかな影響を及ぼした。以前の我々の報告では、SPC 刺激によって ROK が活性化すること、活性化した ROK が細胞質から細胞膜へ移動すること、そしてミオシンホスファターゼ標的サブユニット 1 (MYPT1) とミオシン軽鎖 (MLC) のリン酸化レベルを上昇させることを明らかにし、ROK の活性化が血管攣縮に重要な役割を果たすことを示した。ノビレチンは、SPC 刺激によってもたらされる MYPT1 および MLC のリン酸化レベルの上昇を有意に著しく抑制した。これらの結果は、ノビレチンが血管攣縮につながる異常な血管収縮の新規治療薬の候補として有望であることを示唆している。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

令和 3 年 2 月 25 日

報告番号	乙 第 1097 号	氏 名	宮成 健司
論文審査担当者	主査教授	矢野 雅文	
	副査教授	濱野 公一	
	副査教授	小林 誠	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
柑橘由来成分：ノビレチンの Sphingosylphosphorylcholine (SPC) によって引き起こされる血管平滑筋異常収縮に対する抑制作用			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Sphingosylphosphorylcholine (SPC) によって引き起こされる血管平滑筋異常収縮に対するノビレチンの抑制作用			
掲載雑誌名 山口医学 (令和3年1月アクセプト済)			
第 卷 第 号 P. ~ (年 月 掲載 <u>掲載予定</u>)			
(論文審査の要旨)			
<p>スフィンゴシルホスホリルコリン (SPC) / Rho キナーゼ (ROK) 経路を介した Ca^{2+}非依存性血管収縮は、血管攣縮などの異常な血管過収縮の一因である。血管攣縮を予防するため食品由来成分を中心に探索した結果、柑橘由来成分の一種であるノビレチンを見出した。ノビレチンは SPC によって引き起こされた血管異常収縮を強力に抑制し、40 mM K^+ 溶液によって引き起こされる Ca^{2+}依存性血管収縮に対しては、微弱な抑制効果を示した。さらに、細胞質 Ca^{2+}濃度と張力の同時測定では、ノビレチンは細胞質 Ca^{2+}濃度に影響を与えることなく SPC によって引き起こされた血管異常収縮を阻害し、40 mM K^+ 溶液によって引き起こされる Ca^{2+}依存性血管収縮に対してはわずかな影響を及ぼした。以前の我々の報告では、SPC 刺激によって ROK が活性化すること、活性化した ROK が細胞質から細胞膜へ移動すること、そしてミオシンホスファターゼ標的サブユニット 1 (MYPT1) とミオシン軽鎖 (MLC) のリン酸化レベルを上昇させることを明らかにし、ROK の活性化が血管攣縮に重要な役割を果たすことを示した。ノビレチンは、SPC 刺激によってもたらされる MYPT1 および MLC のリン酸化レベルの上昇を有意に著しく抑制した。これらの結果は、ノビレチンが血管攣縮につながる異常な血管収縮の新規治療薬の候補として有望であることを示唆している。</p> <p>本論文は、ノビレチンとケルセチン、ナリンゲニンとの構造比較を通して SPC による Ca^{2+}非依存性収縮に対する抑制作用を詳細に検討したものであり、学位論文として価値あるものと認めた。</p>			