

Study on the regulation of vasoconstrictive Ca²⁺-signaling pathways by natural compounds

カムランシー, タナッチャポーン

<https://hdl.handle.net/2324/1544033>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（農学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）



氏 名	タナッチャポーン カムランシー			
論 文 名	Study on the regulation of vasoconstrictive Ca^{2+} -signaling pathways by natural compounds (天然成分による血管収縮 Ca^{2+} シグナル系の調節作用に関する研究)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	松井利郎
	副 査	九州大学	教授	宮本敬久
	副 査	九州大学	准教授	本城賢一

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、血管の収縮や弛緩と密接に関わる血管平滑筋細胞内 Ca^{2+} シグナル系に着目し、本系を制御する天然成分の同定と調節機構の解明を行ったものである。

まず、血管平滑筋細胞において Ca^{2+} 濃度上昇を抑制し、血管弛緩を誘導する塩基性ジペプチド Trp-His および His-Trp の Ca^{2+} シグナル系への関与機構について検討を行っている。その結果、両塩基性ジペプチドは Ca^{2+} -カルモジュリン (CaM) 複合体の形成を阻害し、電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネル (VDCC) のリン酸化を担う CaM キナーゼ II (CaMK II) の活性化を抑制することを明らかにしている。また、1分子のジペプチドが CaM に結合していることを Hill プロットから推定している。なお、構成アミノ酸である Trp および His は複合体形成を阻害しなかったことから、本作用の発現にはペプチド構造が重要であるとの結論に至っている。さらに、仮想水系での分子動力学シミュレーション解析を行い、塩基性ジペプチドが CaM 分子の Asp²² および Glu³¹ との間で水素結合を介して構造安定化 (CaM との結合に関わる自由エネルギー変化: -49.1 ~ -68.0 kJ/mol) していることを明らかにしている。

次に、 Ca^{2+} -CaM/CaMK 系の抑制に関わる天然由来成分の同定を行っている。まず、脱脂処理した小麦胚芽の 1.0 wt% サーマライシン分解物を陽イオン交換-逆相混合系高速液体クロマトグラフ法に供し、塩基性に富むペプチドを単離している。最終的に、CaMK II 阻害作用を示す Trp 残基を含むジペプチドを 2 種類同定している。また、*Candida utilis* 酵母の熱水抽出物からアデニン類似体を新たに単離・同定し、アデニン類似体が血管平滑筋細胞において CaMK II 阻害作用を介して VDCC のリン酸化を阻害することを明らかにしている。

以上要するに、本研究はジペプチドをはじめとする塩基性成分が血管伸縮を担う Ca^{2+} シグナル系を制御し、血管機能の改善に寄与する可能性を示したものである。これら成果は、天然成分による血管系疾患予防における新たなメカニズムならびにその有用性を明示したものであり、食品機能学および食品分析学の発展に寄与する価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (農学) の学位を得る資格を有するものと認める。