

## 血管平滑筋異常収縮に対する新規選択的阻害物質の同定と応用研究

【代表者】 張 影 島根大学 医学部 助教

### 【研究の目的と内容】

血管攣縮は、血管平滑筋の持続的かつ異常な収縮によって生じる病態である。血管の狭窄を招き、心筋梗塞や脳梗塞などの重篤な心血管・脳血管疾患を引き起こすことで、高い死亡率や障害率を伴う。これは社会や患者にとって大きな経済的負担となるが、根本的な予防・治療法は未だ確立されていない。実際の医療現場では、くも膜下出血後の脳血管攣縮のように「発症が予見されていながら対応策がなく、患者の命を救えない」という過酷な現状にある。したがって、発症メカニズムの解明、および異常収縮を選択的に抑制する特効薬の開発は喫緊の課題である。

申請者はこれまでの研究において、SPC (スフィンゴシルホスホリルコリン) が血管攣縮を誘発する原因分子であることを明らかにし、その下流シグナルとして SPC/Fyn/Rho キナーゼ経路を同定した。さらに近年、Fyn の下流にある新規分子の探索を行い、細胞接着斑タンパク質 Paxillin を同定し、Fyn/Paxillin/Rho キナーゼ経路が血管攣縮の鍵となるシグナル伝達経路であることを示した。しかし、Paxillin が血管攣縮を制御する詳細な機構は、未だ完全には解明されていない。一方で申請者は、柑橘類由来の化合物である Hesperetin と Tangeretin が、SPC 誘発性の血管異常収縮を顕著に抑制することを見出した。本研究プロジェクトでは、天然食用植物に着目して血管攣縮抑制物質を網羅的に探索し、選択的な阻害成分の同定を目指す。現在までに、Paxillin の Tyr31 チロシンリン酸化が血管平滑筋の異常収縮に関与していること、および植物由来の 2 つの天然化合物が SPC による収縮を抑制することを明らかにしている。今後、これらを基盤とした新規機能性食品や静注可能な天然由来低分子薬の開発は、血管攣縮性疾患に対する画期的な治療戦略となることが期待される。

### 【研究の成果(本研究によって得られた知見、成果、論文、学会発表、外部資金への応募見込み等)】

本研究により、下記の研究成果が得られた。

#### 論文

1. Ying Zhang, Sho Maejima, Kentaro Matsuzaki, Hiroko Kishi. Potential of functional flavonoids in targeting vasospasm through modulation of oxidative stress and SPC-induced signaling pathways. *Front Pharmacol.* 16:1594060, 2025.
2. Eri Sumiyoshi, Kentaro Matsuzaki, Masanori Katakura, Shadman Nazib, Shahdat Hossain, Sho Maejima, Ying Zhang, Hiroko Kishi, Naotoshi Sugimoto, Osamu Shido. Chronic Theobromine Administration Attenuates Short-Term Memory Decline via Neurotrophic, Anti-Inflammatory and Antioxidant Mechanisms in Senescence-Accelerated Mouse Prone 8 (SAMP8). *J Nutr Biochem.* 151:110258, 2025.

#### 学会発表

1. Ying Zhang, Salman Ahmad, Sabrina Haque, Nesyana Nurmadilla, Sho Maejima, Kentaro Matsuzaki, Hiroko Kishi.  
Role of paxillin tyrosine phosphorylation in SPC-induced abnormal contraction of vascular smooth muscle.

第 103 回日本生理学会大会 2026 年 3 月 10～12 日（東京都）

2.張 影、Salman Ahmad、Sabrina Haque、Nesyana Nurmadilla、前嶋 翔、松崎 健太郎、岸 博子.  
Fyn-paxillin 相互作用による血管平滑筋細胞遊走を制御する.

第 77 回日本生理学会中国四国地方会 2025 年 11 月 15～16 日(米子市)

3.張 影、Salman Ahmad、Sabrina Haque、Nesyana Nurmadilla、前嶋 翔、松崎 健太郎、岸 博子.  
パキシリンチロシンリン酸化の血管平滑筋異常収縮への関与.

第 67 回日本平滑筋学会 2025 年 8 月 22～23 日（東京都）