

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：32619

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K18924

研究課題名(和文) ビタミンK合成機構の統一的理解を目指したビタミンK側鎖切断酵素の解明

研究課題名(英文) Elucidation of vitamin K side chain cleavage enzyme aiming at unified understanding of vitamin K synthesis mechanism

研究代表者

廣田 佳久 (HIROTA, Yoshihisa)

芝浦工業大学・システム理工学部・助教

研究者番号：70724277

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)： ヒトやマウスの生体内では、摂取したPKは小腸で側鎖が切断され側鎖を持たないMDとなり、各組織中でUBIAD1によってMK-4へ変換される。これまでにビタミンK側鎖切断機構は全く明らかでない。そこで、ビタミンKの変換基質とならない2',3'-PKH2の生体内代謝機構の解明を行った。その結果、ビタミンK側鎖切断酵素はPKの側鎖に存在する2位と3位の2重結合を選択的に認識し、切断することが分かった。今後、ビタミンK側鎖切断酵素を同定することが出来れば、摂取したビタミンKがどのようなメカニズムで代謝吸収され、生理機能を発揮しているかが明らかになる。

研究成果の概要(英文)： In humans and mice, ingested PK is MD which has a side chain cleaved in the small intestine and has no side chains and is converted into MK-4 by UBIAD1 in each tissue. Vitamin K side chain cleavage mechanism has not been elucidated so far and search of side chain cleavage enzymes is also difficult. So we elucidated the in vivo metabolic mechanism of 2',3'-PKH2. As a result, it was found that 2',3'-PKH2 is a vitamin K derivative not undergoing a side chain cleavage reaction, since MD which is an intermediate of the MK-4 conversion reaction was not detected at all in the lymph fluid. From the results of this study, it is considered that the vitamin K side chain cleavage enzyme selectively recognizes and cleaves double bonds at the 2nd and 3rd positions present in the side chain of PK. If vitamin K side chain cleavage enzyme can be identified in future, it is clarified what kind of mechanism the ingested vitamin K is metabolically absorbed and exercises physiological function.

研究分野：分子栄養学

キーワード： ビタミンK 側鎖切断酵素 2',3'-PKH2 代謝機構 UBIAD1 MK-4 MD

1. 研究開始当初の背景

ヒトが食事から摂取するビタミン K は、主に野菜に含まれる phyloquinone (PK) である。ラットやマウスの飼育飼料に含まれるビタミン K は menadione (MD) が大部分を占め、その他には PK が僅かに含まれているのみである。しかし、生体内には、摂取量の極めて少ない menaquinone-4 (MK-4) がもっとも高濃度に存在することが報告されている。このように、MK-4 を殆ど摂取していないにもかかわらず組織中に MK-4 が高濃度に存在することから、体内で MK-4 へ変換される機構が存在すると考えられてきた。これまでに、申請者はビタミン K 同族体から MK-4 が生成することを科学的に証明するため、ビタミン K 同族体の 1,4-naphthoquinone 骨格に存在する水素原子を全て重水素に置換した重水素標識 PK (PK-d₇) を合成し、内因的に存在する MK-4 と区別して測定できる LC-APCI MS/MS を用いて、重水素標識 MK-4 (MK-4-d₇) の生成を調べた。その結果、PK-d₇ を投与したマウスの組織や細胞内で MK-4-d₇ が検出され、生体内および細胞内で MK-4 が変換されることを科学的に証明することに成功した [*J. Biol. Chem.* (2008)]。さらに、PK から MK-4 への変換の鍵酵素となる新規 MK-4 変換酵素 UbiA prenyltransferase domain containing protein 1 (UBIAD1) を世界に先駆けてヒトで同定することに成功した [*Nature* (2010)]。ところが、UBIAD1 による MK-4 変換活性は、培養細胞において MD から MK-4 への変換活性は著しく高いが、PK を基質とした場合はほとんど認められない。つまり、UBIAD1 は側鎖を持たない MD に対するプレニル化活性は高いが、側鎖を有する PK の phytyl 側鎖を切断する活性は約 1/1000 程度と著しく低いことが明らかにされている。しかし、マウスやラットに PK を経口投与した場合における MK-4 への変換量は、MD を投与した場合と同程度であることから、生体内には PK の側鎖を切断し MD の形に代謝する機構が存在することが示唆される。これまでに、PK-d₇ を静脈内または脳室内投与したマウス大脳内の MK-4-d₇ 濃度はほとんど検出されないが、PK-d₇ を経口または経腸投与したマウス大脳内の MK-4-d₇ 濃度は著しく増加することから、腸において PK の側鎖切断反応が起こると考えられる。そこで申請者は、小腸からの吸収経路をカニューレーションしたラットを用いた検討から、PK は摂取後、一部は PK のままリンパ管より吸収されるが、大半は小腸に存在すると予想される側鎖切断酵素により MD に代謝された後、リンパ管から吸収され血液を介して全身の組織へ移行することを明らかにした。さらに、高分解能 Orbitrap LC-MS により構造同定を行い、リンパ液中に MD が移行することを科学的に証明し、この MD が各組織において UBIAD1 により MK-4 に変換され、生理機能を発揮することを見出した (図 1)。このようなビタミ

ン K の生体内利用がヒトでも起こることを報告した [*J. Biol. Chem.* (2013)]。

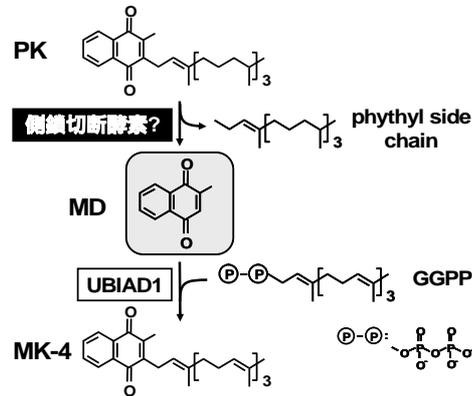


図 1 生体におけるビタミン K 変換機構

2. 研究の目的

本研究では食事から摂取したビタミン K が MK-4 へ変換されるビタミン K の生体内代謝機構を統一的に理解するため、PK から MD への側鎖切断反応機構解明を目指し、*in vitro* や *in vivo* 解析を行いビタミン K 側鎖切断酵素の同定を試みた。

3. 研究の方法

側鎖切断反応を受けないビタミン K 誘導体を用いた側鎖切断反応様式の解明

Sato らは、PK の 2 位と 3 位に存在する二重結合が飽和した 2',3'-dihydrophyloquinone (2',3'-PKH₂) を経口投与したラットでは、組織中の MK-4 濃度が増加しないことを報告している [*Biochim Biophys Acta*, (2003)]。また、2',3'-PKH₂ は欧米においてバターや食用油は形状を安定化させるために行う水素添加により食品中の PK が還元され生成する。このような食品に含まれる 2',3'-PKH₂ を多量に摂取してもヒト血中の MK-4 濃度が増加しないことを Thijssen らが報告している [*Br J Nutr.* (2006)]。ヒトやマウスには、MK-4 合成酵素 UBIAD1 が全身に発現しているため、側鎖切断反応が起こり MD が生成すれば、組織中 MK-4 濃度が上昇する。しかし、2',3'-PKH₂ をマウスに投与しても大脳内 MK-4 濃度が増加しないことから、2',3'-PKH₂ は MD への側鎖切断反応を受けないビタミン K 誘導体であると予想される。そこで、申請者は天然に存在するビタミン K と分離分析するため、重水素標識した 2',3'-PKH₂ (2',3'-PKH₂-d₇) を用いることとした (図 2)。

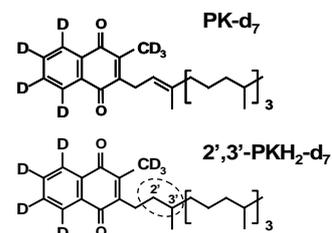


図 2 重水素標識ビタミン K 同族体の構造式

3-1. 2',3'-PKH₂-d₇ の合成およびビタミン K 活性の評価

ビタミン K 誘導体 2',3'-PKH₂-d₇ は、芝浦工業大学の須原義智教授に合成頂いた。合成方法は、パラジウム存在下において接触還元法を用いることによって、PK-d₇ を 2',3'-PKH₂-d₇ へと還元し合成を行った。新たに得られた 2',3'-PKH₂-d₇ が、ビタミン K としての活性を有しているかを明らかにするため、GGCX 活性および核内受容体である steroid and xenobiotic receptor (SXR) を用いた転写活性を測定することにより、評価した。測定方法は、これまでに報告した手法を用いた。

2-2. MG63 細胞における 2',3'-PKH₂ から MK-4 への変換活性

ヒト骨芽細胞様細胞 (MG63 細胞) を用いて、ビタミン K 同族体および誘導体から MK-4 への *in vitro* における変換活性を測定した。MG63 細胞は 10% FCS、1% PS を含む L-DMEM 培地 (10% FCS 含有 L-DMEM 培地) で、5% CO₂ 存在下、37 °C で培養した。MG63 細胞は、4 × 10⁵ cells/2 mL/well となるように播種し、5% CO₂ 存在下、37 °C で 24 時間培養した。24 時間後に、MG63 細胞に重水素標識した PK-d₇ および 2',3'-PKH₂-d₇ を最終濃度が 10⁻⁶ M となるように培地中へ添加し、5% CO₂ 存在下、37 °C でさらに 24 時間培養した。また、10⁻⁵ M PK-d₇ から MK-4-d₇ への変換反応に対して 10⁻⁴ M 2',3'-PKH₂-d₇ が阻害するかを評価するため、阻害活性を測定した。コントロールには、エタノールを用い、いずれも培地中のエタノール含量は 0.1% になるようにした。得られた細胞は、PBS で 2 回洗浄後、1 well あたり PBS を 1 mL を添加してラバーポリスマンにて剥離し回収した。その後、ビタミン K の抽出を行い、LC APCI-MS/MS にて細胞内ビタミン K 濃度を測定した。

2-3. C57BL/6J 系マウスにおける 2',3'-PKH₂ から MK-4 への変換活性

動物実験は、神戸薬科大学および芝浦工業大学の動物実験委員会に、届出および承認を受けた計画に則り、実験を行った。C57BL/6J 系マウスを用いて、ビタミン K 同族体および誘導体から MK-4 への *in vivo* における変換活性を測定した。10 週齢 C57BL/6J 系雌マウスに、10 mmol/kg b.w. となるように PK-d₇ または 2',3'-PKH₂-d₇ を経口投与し、24 時間後の大腿骨中の各種ビタミン K 濃度を LC APCI-MS/MS により測定を行った。また、PK-d₇ および 2',3'-PKH₂-d₇ の濃度依存性を評価するため、10 週齢 C57BL/6J 系雌マウスに、0.1 または 10 mmol/kg b.w. となるように経口投与し、骨中のビタミン K 濃度を前述した方法で測定した。

2-4. リンパ管および門脈をカニキュレーションラットにおける組織中ビタミン K 濃度

8 週齢 SD 系雄性ラットを用いてリンパ管および門脈をカニキュレーションしたラットを各 4 匹作製した [日本 SLC 社に作製依頼]。カニキュレーションラットに体重あたり 100 nmol/10 g となるように、PK-d₇ または 2',3'-PKH₂-d₇ 投与液を 1 mL 単回経口投与した。各カニキュレーションラットより、重水素標識ビタミン K 投与前および投与後 1、2、3、4、5、6 時間後までの計 7 回サンプリングを行い、LC-APCI-MS/MS によりビタミン K 濃度を測定した。また、重水素標識ビタミン K 投与後 6 時間目にラットを心臓採血により屠殺し、肝臓を採取してビタミン K 濃度を測定した。また、カニキュレーションラットから採取した門脈血およびリンパ液に重水素標識した GGPP-d₅ および UBIAD1 を発現した *Spodoptera frugiperda* 幼虫由来 Sf9 細胞由来ミクロソームを加え、3 時間反応後における重水素標識 MK-4 (MK-4-d₁₂) の生成を LC-APCI-MS/MS により測定することにより、ビタミン K 側鎖切断体である MD-d₇ 量とした。

2-5. 統計処理

実験結果は、すべて平均値 ± 標準誤差 (mean ± S.E.) で示した。なお、動物実験では各群の検体数は n=4、細胞実験では各群の検体数は n=6 である。有意差の検定は、コントロールとの比較として Dunnett's test を用いた。

4. 研究成果

4-1. 2',3'-PKH₂-d₇ の合成およびビタミン K 活性の評価

PK の GGCX 活性は、用量依存的に上昇し、111 μM ではほぼ一定値に達した。2',3'-PKH₂ の GGCX 活性は PK に比べて低く、111 μM では PK の約 30% 程度の放射活性を示した。PK および 2',3'-PKH₂ では、共に用量依存的に活性が上昇する傾向が認められた。

また、MG63 細胞における PK または 2',3'-PKH₂ の SXR を介した CYP3A4 promoter に対する転写活性を測定した。その結果、MK-4 はポジティブコントロールとして用いた SXR リガンドの Rifampicin と同様に有意な転写活性を示した。しかし、PK および 2',3'-PKH₂ では、活性は全く認められなかった。

4-2. MG63 細胞における 2',3'-PKH₂ から MK-4 への変換活性

次に、PK-d₇ または 2',3'-PKH₂-d₇ を MG63 細胞に添加し、変換生成した MK-4-d₇ 量を測定した。その結果、PK-d₇ を添加した細胞では MK-4-d₇ への変換が認められたが、2',3'-PKH₂-d₇ では MK-4-d₇ はほとんど検出されず、PK-d₇ を基質とした場合に比べ著しく低い変換量であった。また、2',3'-PKH₂-d₇ による PK-d₇ から MK-4-d₇ の変換阻害活性を評価したが、10 倍量多く添加した 2',3'-PKH₂-d₇

でも MK-4-d₇ 変換反応は阻害されなかった (図 4)。

4.3. C57BL/6J 系マウスにおける 2',3'-PKH₂ から MK-4 への変換活性

PK-d₇ または 2',3'-PKH₂-d₇ を C57BL/6J 系マウスに投与し、24 時間後の骨中ビタミン K 濃度を測定した。その結果、2',3'-PKH₂-d₇ は PK-d₇ と同様に骨中の移行量が増加した。しかし、骨中 MK-4-d₇ 濃度は PK-d₇ を投与すると増加したが、2',3'-PKH₂-d₇ を投与した際にはほとんど検出されなかった (図 5A, B)。また、PK-d₇ を投与した骨中 MK-4-d₇ 濃度は濃度依存的に増加したが、2',3'-PKH₂-d₇ を投与しても骨中 MK-4-d₇ 濃度は変化せず、濃度依存性は認められなかった。

4.4. リンパ管および門脈をカニューレションラットにおける組織中ビタミン K 濃度

門脈またはリンパ管をカニューレションしたラットに PK-d₇ または 2',3'-PKH₂-d₇ を投与後、1 時間おきに門脈血とリンパ液を採取し、経時的に採取した各採取液中のビタミン K 濃度を測定した。その結果、PK-d₇ または 2',3'-PKH₂-d₇ は、門脈血には認められず、リンパ液中に多く検出された。また、PK-d₇ を投与したラットでは、リンパ液中に MK-4-d₇ が検出されたが、2',3'-PKH₂-d₇ を投与したラットでは全く認められなかった。また、6 時間目における肝臓中ビタミン K 濃度を測定した。門脈をカニューレションしたラットの肝臓中には PK-d₇ または 2',3'-PKH₂-d₇ が多く検出された。また、リンパ管をカニューレションしたラットの肝臓中には、微量ながら PK-d₇ は検出され、2',3'-PKH₂-d₇ は全く検出されなかった。肝臓中の MK-4-d₇ は、PK-d₇ を投与したラットでは認められたが、2',3'-PKH₂-d₇ を投与したラットでは全く認められなかった。ビタミン K 変換酵素 UBIAD1 は全ての組織に発現することが報告されている。このため、ビタミン K 側鎖切断反応が起こり中間体である MD が生成すれば、各組織中に存在する UBIAD1 によって MK-4 に変換されることが考えられる。これまでに 2',3'-PKH₂ を投与したマウスやラットでは、全く MK-4 の生成が認められないことから、2',3'-PKH₂ は側鎖切断反応を受けず MD に変換しないビタミン K 誘導体であると考えられる。そこで、PK-d₇ または 2',3'-PKH₂-d₇ を投与した各カニューレションラットより採取した門脈血、リンパ液中に側鎖切断体 MD-d₇ が存在するかを明らかにするため、プレニル化酵素源として UBIAD1 発現 Sf9 細胞ミクロソームを用い、側鎖源として GGPP-d₅ を用いて MK-4-d₁₂ への変換を検討した。その結果、PK-d₇ を投与したラットでは、リンパ液中に高濃度の MK-4-d₁₂ の生成が認められた。しかし、2',3'-PKH₂-d₇ を投与したラットでは、いずれの採取液からも MK-4-d₁₂ の生成は認められなかった。

4.5. 考察

PK および 2',3'-PKH₂ の GGCX 活性、SXR を介した CYP3A4 promoter に対する転写活性を測定した結果、活性に差はあるものの、2',3'-PKH₂ は PK と同様のビタミン K 活性を有するビタミン K 誘導体であることが分かった。そこで、2',3'-PKH₂ を MG63 細胞に添加したが、MK-4-d₇ はほとんど検出されず、PK-d₇ を基質とした場合に比べ著しく低い変換量であった。また、PK から MK-4 の変換活性を 2',3'-PKH₂ は阻害しなかった。ビタミン K 側鎖切断酵素の寄与は明らかでないが、MG63 細胞では MK-4 への変換効率が 0.20 pmol/mg protein 程度と非常に低いため、今回の実験系では MK-4 変換の阻害活性は認められなかったと思われる。また、2',3'-PKH₂-d₇ を C57BL/6J 系マウスに投与したが、骨中 MK-4-d₇ 濃度は変化せず、濃度依存性は認められなかった。PK-d₇ を投与したマウスでは、濃度依存的に骨中 MK-4-d₇ 濃度の増加が認められたため、2',3'-PKH₂ は MK-4 へ非常に変換されにくいビタミン K 誘導体であると示唆された。そこで、2',3'-PKH₂-d₇ の生体内代謝機構を明らかにする目的で、門脈またはリンパ管をカニューレションしたラットを用いて検討を行った。

PK-d₇ または 2',3'-PKH₂-d₇ は、門脈血には認められず、リンパ液中に多く検出された。また、MK-4-d₇ は PK-d₇ を投与したラットのリンパ液でのみ検出された。門脈をカニューレションしたラットの肝臓中には PK-d₇ または 2',3'-PKH₂-d₇ が多く検出された。これは、リンパ管からの吸収経路が保持されていた為と考えられる。肝臓中の MK-4-d₇ は、PK-d₇ を投与したラットでは認められたが、2',3'-PKH₂-d₇ を投与したラットでは全く認められなかった。ビタミン K 変換酵素 UBIAD1 は全ての組織に発現することが報告されている。このため、ビタミン K 側鎖切断反応が起こり中間体である MD が生成すれば、各組織中に存在する UBIAD1 によって MK-4 に変換されることが考えられる。しかし、2',3'-PKH₂ を投与したマウスやラットでは、全く MK-4 の生成が認められないことから、2',3'-PKH₂ は側鎖切断反応を受けず MD に変換しないビタミン K 誘導体であると予想される。そこで、2',3'-PKH₂-d₇ を投与したリンパ管カニューレションラットより採取したリンパ液中の MD-d₇ 量を測定した結果、リンパ液には全く検出されなかった。以上の結果より、2',3'-PKH₂ は側鎖切断反応を受けないビタミン K 誘導体であると判断した。現在、ビタミン K 側鎖切断酵素は明らかでないが、本研究の結果より、ビタミン K 側鎖切断酵素は PK の側鎖に存在する 2 重結合を選択的に認識し、切断していると考えられる。2',3'-PKH₂ は側鎖切断酵素探索の有用なツールとなると考えられる。今後、ビタミン K 側鎖切断酵素を同定することが出来れば、摂取したビタミン K がどのようなメカニズムで代謝吸収

され、生理機能を発揮しているかが明らかになり、生体におけるビタミン K の分子栄養学的な重要性を明らかにする上で非常に重要な知見になると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6 件)

Hirota Y*, Nakagawa K, Mimatsu S, Sawada N, Sakaki T, Kubodera N, Kamao M, Tsugawa N, Suhara Y, Okano T*.

Nongenomic effects of $1\alpha,25$ -dihydroxy vitamin D_3 on cartilage formation deduced from comparisons between *Cyp27b1* and *Vdr* knockout mice.

Biochem Biophys Res Commun, **483**, 359-365 (2017) *Corresponding author

Kimura K, Hirota Y, Kuwahara S, Takeuchi A, Tode C, Wada A, Osakabe N, Suhara Y.

Synthesis of Novel Synthetic Vitamin K Analogues Prepared by Introduction of a Heteroatom and a Phenyl Group that Induce Highly Selective Neuronal Differentiation of Neuronal Progenitor Cells.

J Med Chem., **60**, 2591-2596 (2017)

Ito M, Kudo N, Miyake Y, Imai T, Unno T, Yamashita Y, Hirota Y, Ashida H, Osakabe N. Flavan 3-ols delays the progression of disuse atrophy induced by hindlimb suspension in mice.

Exp. Gerontol., **98**, 120-123 (2017)

Kamao M, Hirota Y, Suhara Y, Tsugawa N, Nakagawa K, Okano T, Hasegawa H.

Determination of Menadione by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Using Pseudo Multiple Reaction Monitoring.

Anal Sci., **33**, 863-867 (2017)

Hirota Y*, Suhara Y, Osakabe N, Sakaki T*, Okano T*.

25-hydroxyvitamin D_3 may Function via Genomic and Non-Genomic actions.

Anat. Physiol., **7**, 278-280 (2017)

*Corresponding author

Hirota Y⁺, Sakane R⁺, Kimura K⁺, Ishizawa M, Takagi Y, Wada A, Kuwahara S, Makishima M, Suhara Y.

Synthesis of novel vitamin K derivatives introduced alkylated phenyl group at ω -terminal side chain and evaluation of their neural differentiation activities.

Bioorg. Med. Chem. Lett., **27**, 4881-4884 (2017)

[学会発表](計 16 件)

廣田佳久、中川公恵、須原義智、岡野登志夫

ビタミン K 変換酵素 UBIAD1 タンパク質の機能解析

第 136 回日本薬学会年会、2016 年 3 月

廣田佳久、中川公恵、澤田夏美、須原義智、岡野登志夫

ビタミン K 合成酵素 UBIAD1 タンパク質の機能解析

第 68 回 日本ビタミン学会、2016 年 6 月

廣田佳久、中川公恵、澤田夏美、須原義智、岡野登志夫

ビタミン K_2 合成酵素 UBIAD1 タンパク質の機能解析

フォーラム 2016 : 衛生薬学・環境トキシコロジー、2016 年 9 月

廣田佳久、中川公恵、須原義智、岡野登志夫

ビタミン K 合成酵素のタンパク質機能解析

第 60 回日本薬学会関東支部大会、2016 年 9 月

廣田佳久、中川公恵、澤田夏美、須原義智、岡野登志夫

ビタミン K_2 変換酵素 UBIAD1 タンパク質の機能解析

第 89 回 日本生化学会大会、2016 年 9 月

廣田佳久、津川尚子、中川公恵、鎌尾まや、須原義智、岡野登志夫

ビタミン K 合成機構解明を目指した側鎖切断酵素の探索

第 21 回日本フードファクター学会、2016 年 11 月

廣田佳久、中川公恵、須原義智、岡野登志夫

水素添加したビタミン K_1 ($2'$, $3'$ -PKH $_2$) の代謝機構

第 137 回日本薬学会年会 「環境・衛生系薬学」分野、2017 年 3 月、仙台

廣田佳久

ビタミン K の生体内代謝機構に関する研究

第 69 回日本ビタミン学会大会 (ビタミン学会奨励賞受賞) 2017 年 6 月、横浜

廣田佳久、中川公恵、須原義智、岡野登志夫

ビタミン K_1 水素付加物 ($2'$, $3'$ -PKH $_2$) の生体内代謝機構

第 69 回日本ビタミン学会大会 2017 年 6 月、横浜

請川翔一, 伊津野左奈永, 須原義智, 岡野登志夫, 廣田佳久
ビタミン K₁ 水素付加物の生体内代謝機構の解析
第 61 回日本薬学会関東支部大会 2017 年 9 月、東京

高木勇太, 井田有香, 木村キミト, 須原義智, 廣田佳久
メチル基を有する芳香環を導入したビタミン K 誘導体によるニューロンへの分化誘導作用の検討
第 61 回日本薬学会関東支部大会 2017 年 9 月、東京

請川翔一, 海野裕真, 伊津野左奈永, 須原義智, 岡野登志夫, 廣田佳久
ビタミン K₁ 水素付加物 (2', 3'-PKH₂) の生体内代謝機構の解析
第 22 回日本フードファクター学会大会 2017 年 12 月、神奈川

高木勇太, 井田有香, 木村キミト, 須原義智, 廣田佳久
メチル基を有する芳香環を側鎖末端に導入したビタミン K 誘導体による神経分化活性評価
第 22 回日本フードファクター学会大会 2017 年 12 月、神奈川

廣田佳久, 中川公恵, 榎利之, 須原義智, 岡野登志夫
Cyp27b1 および *Vdr* 欠損マウスの比較から 1 α ,25D₃ は軟骨形成において nongenomic 作用を示す
第 22 回日本フードファクター学会大会 2017 年 12 月、神奈川

廣田佳久, 中川公恵, 須原義智, 岡野登志夫
水素付加したビタミン K₁ の生体内代謝機構の解析
2017 年度 生命科学系学会合同年次大会 2017 年 12 月、神戸

廣田佳久, 高木勇太, 井田有香, 古川絢子, 須原義智
ビタミン K による神経幹細胞からニューロンへの選択的な分化誘導機構に対する L 型 Ca チャネルの寄与
第 138 回 日本薬学会年会・大会 2018 年 3 月、金沢

[図書](計 5 件)

廣田佳久, 中川公恵, 澤田夏美, 奥田直子, 須原義智, 内野由理, 木本貴士, 舟橋伸昭, 鎌尾まや, 津川尚子, 岡野登志夫
ビタミン K 合成酵素 UBIAD1 タンパク質の機能解析
ビタミン誌, **91**, 348-351 (2017)

木村キミト, 廣田佳久, 桑原重文, 竹内敦子, 都出千里, 和田昭盛, 越阪部奈緒美, 須原義智
神経幹細胞からニューロンへの分化を高選択的に誘導するヘテロ原子を導入したビタミン K 誘導体の合成,
ビタミン誌, **91**, 499-502 (2017)

廣田佳久, 伊東優貴, 須原義智
ビタミン D は SREBP/SCAP の分解を誘導することで脂質代謝を制御する,
ビタミン誌, **91**, 617-620 (2017)

須原義智, 廣田佳久
ビタミン K 研究のパラダイムシフト吸収・代謝から新たな生物活性まで,
化学と生物, **56**, 26-32 (2018)

廣田佳久
ビタミン K の生体内代謝機構に関する研究
ビタミン誌, **92**, 63-72 (2018)

[その他]

ホームページ等
芝浦工業大学 生化学研究室
<https://www.facebook.com/HirotaLabo/>

芝浦工業大学 システム理工学部
生命科学科
<https://www.facebook.com/芝浦工業大学-システム理工学部-生命科学科informal-805203189663210/>

芝浦工業大学「QOL 向上とライフサイエンス」コンソーシアム
<http://plus.shibaura-it.ac.jp/sitrbp/Lifesci/index.html>

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
廣田 佳久 (HIROTA, Yoshihisa)
芝浦工業大学・システム理工学部・生命科学科・助教
研究者番号: 70724277
- (3) 連携研究者
須原 義智 (SUHARA Yoshitomo)
芝浦工業大学・システム理工学部・生命科学科・教授
研究者番号: 30297171
- (4) 研究協力者
岡野 登志夫 (OKANO Toshio)
神戸薬科大学・薬学部・教授
研究者番号: 20131542