

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03814

研究課題名(和文) 脳内で変換・生成する活性型ビタミンKの認知機能強化に関する研究

研究課題名(英文) Novel function of menaquinone-4 in brain

研究代表者

白川 仁 (SHIRAKAWA, HITOSHI)

東北大学・農学研究科・教授

研究者番号：40206280

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：高等動物の脳内で変換・生成されるビタミンK同族体(メナキノン-4)の認知機能障害保護作用について解析を行った。天然に存在するビタミンKは、フィロキノンとメナキノン類に大別されるが、摂取されたビタミンKの一部が、メナキノン-4へと変換される。この活性型ともいべきメナキノン-4の役割、特にメナキノン-4が多量に含まれる大脳での機能については、ほとんど解明がなされていない。本研究では、メナキノン-4の新しい作用(NF- κ B活性化抑制、cAMP- PKA 活性化)の海馬における認知機能の維持における役割の解析を行い、大脳でのビタミンKの生体内変換(活性化)の生理的意義の一部を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

メナキノン-4は炎症刺激によるミクログリアの炎症性サイトカイン発現を抑制すること、その作用機序としてNF- κ Bの活性化抑制によることを明らかにした。アルツハイマー病をはじめ、脳神経疾患の発症・増悪には慢性炎症が関与していることから、脳内のメナキノン-4は抗炎症作用を示し、疾病予防に関与している可能性がある。また、高VK食の摂取により脳内の神経栄養因子の発現量が増加し、これが PKA の活性化によることが示唆された。食品からVK摂取は、認知機能を含む脳機能を向上させる可能性があり、新たなサプリメント等の開発に繋がる。

研究成果の概要(英文)：Naturally occurring vitamin K (VK) is phylloquinone and menaquinones. A part of ingested VK from the diet is converted to menaquinone-4, but the biological meaning of this conversion has not been fully elucidated especially in brain. In this study, we analyzed the role of menaquinone-4 on the activation of protein kinase A and the suppression of inflammation using cognition impaired mice, normal rats and cultured microglia. Feeding of VK deficient diet to dementia model mice enhanced cognition impairment. VK supplemented diet in normal rats activated protein kinase A, and elevated the expression of neurotrophic factor in hippocampus. Menaquinone-4 suppressed lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokine expression in mouse derived microglia via the inhibition of activation NF κ B. These results lead to be understood the biological importance of VK conversion in brain.

研究分野：栄養化学、分子栄養学

キーワード：ビタミンK メナキノン-4 脳機能

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ビタミン K(以下、VK と略)は、高等動物において血液凝固因子や骨タンパク質の活性化(グルタミン酸残基の γ -カルボキシル化:Gla 化)する γ -グルタミルカルボキシラーゼの補因子として必須の微量栄養素である。天然には植物由来の VK1 (フィロキノン)と主に微生物が産生する VK2 (メナキノン類)が存在する。VK の組織分布を見ると、血液凝固因子の産生場である肝臓や骨組織以外に脳、生殖腺、膵臓、筋肉、脂肪組織などに多量に含まれており(ほとんどがメナキノン-4)、それらの臓器において未知の作用を発揮していると考えられている。組織中のメナキノン-4 は、一部食餌由来のものも含まれているが、ヒトを含め動物組織内において、他の VK 類から変換・生成されたものであることが明らかとなっている。さらに、メナキノン-4 変換に関わる酵素として、メナキノン-4 の側鎖部分であるゲラニルゲラニル基を VK 骨格(ナフトキノン骨格)に導入する UBIAD1 が同定されているが、VK 骨格から側鎖を開裂させる因子が未同定であるなど、変換機構については未解明の部分が多く残されている。一方、変換・生成されるメナキノン-4 の持つ Gla 化を介さないユニークな作用に関する報告が相次いでいる。即ち、メナキノン-4 は腫瘍細胞や破骨細胞のアポトーシス誘導、白血病細胞へのオートファジー誘導、破骨細胞への分化抑制、骨芽細胞への分化促進、核内受容体 PXR (SXR と呼ばれる)を介した遺伝子発現制御などの作用を有することが報告されている。

脳に含まれるメナキノン-4 も注目され、いくつか報告されている。Carriéらは、ラット脳内の VK1 とメナキノン-4 の分布を解析したところ、海馬を含め脳内でメナキノン-4 はほぼ均一に分布するが、食餌に含まれる VK レベルの影響を受けること、2 年間におよぶ低 VK 食の給餌が脳内の VK 量の低下に伴って、認知能が低下することを示し、脳内のメナキノン-4 がスフィンゴリン脂質の合成に関連することを示唆した。しかし、加齢による認知機能低下をメナキノン-4 はどのような作用機序によって抑制するかは明確になっていない。

アルツハイマー病をはじめとした脳疾患の発症・増悪の背景には、脳内における炎症反応や神経細胞などで合成される性ホルモン(ニューロエストロゲン、ニューロアンドロゲン)と関連することが明らかになっている。グリア細胞のひとつ、ミクログリアが種々のストレスを受けた場合、過度の炎症を引き起こし、神経細胞やアストロサイトの細胞死を誘導する。また、神経細胞由来の性ホルモンは、下垂体由来の性腺刺激ホルモンではなく、NMDA 受容体を介した経路で制御され、オートクライン、パラクラインで働いて、海馬においては記憶学習能力の改善効果がある。

2. 研究の目的

我々は、メナキノン-4 の新規作用の検索を行い、本ビタミンがマクロファージにおいて転写因子 NF κ B の活性化を抑制して抗炎症作用を有することを見出した¹⁾。さらに、マウス由来の培養ミクログリアで抗炎症作用を検討したところ、メナキノン-4 は TNF α による NF κ B の活性化を抑制して、炎症性サイトカインの発現を低下させた。また、メナキノン-4 が精巢において、性腺刺激ホルモンに依存せずにテストステロン産生を増加させることを発見した^{2,3)}。これらのメナキノン-4 の新機能は、脳内のメナキノン-4 がミクログリアの活性化を抑制し、神経細胞におけるニューロアンドロゲン産生を増加させ、認知機能の維持することに関与することを示唆している。

本研究では、上記下線で示した仮説を検証し、脳内で変換・生成し、大量に存在するメナキノン-4 の生理的意義を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ミクログリアにおける、メナキノン-4 の抗炎症作用の機構解析

マウス由来の株化ミクログリアである MG6 細胞を、種々の濃度のメナキノン-4 で一定時間処理した後、リポポリサッカライド(LPS)で刺激し、炎症性サイトカイン mRNA 発現量を定量 RT-PCR 法で解析した。また、LPS の細胞膜受容体である TLR-4 から転写因子 NF κ B に至るシグナル伝達タンパク質の活性化について、ウエスタンブロット法によって解析を行なった。また、LPS 刺激後に ATP で処理し、培地中に分泌される IL-1 β を測定した。

(2) メナキノン-4 が海馬における性ホルモン産生に及ぼす影響

雄ラットにメナキノン-4 高含有飼料、または VK 欠乏飼料を 4 週間与え、海馬におけるメナキノン-4 量を蛍光 HPLC によって確認すると共に、組織中のテストステロン、エストラジオールを ELISA で測定した。

(3) VK が認知症モデル動物の認知機能に及ぼす影響

老化促進マウス SAMP-8(3 週齢、雄)に、AIN-93 標準飼料食、VK1 濃度の異なる試験食(VK 欠乏食、VK1 添加食)を与え、8 ヶ月間飼育した。飼育期間、4 ヶ月時から 1 ヶ月毎に、Y 字迷路試験、飼育終了前にオープンフィールド試験、条件付け行動回避試験を行なった。飼育終了後、海馬を採取し、脳由来神経栄養因子(BDNF)やその制御因子について、ウエスタンブロット法により解析を行なった。

(4) VK がヒト型 PXR マウスの海馬における遺伝子発現に及ぼす影響

ヒト型 PXR (hPXR) マウス、野生型マウス (ともに 14 週齢) に、AIN-93 標準飼料食、および VK 欠乏食を与え、28 日間飼育した。試験食給餌中、体重、摂食量を測定し、飼料効率を算出した。飼育終了後、海馬を含む種々の臓器を採取し、臓器中の VK 量を蛍光 HPLC 法で測定するとともに、種々の遺伝子の mRNA 量を定量 RT-PCR 法で測定した。

4. 研究成果

(1) ミクログリアにおける、メナキノン-4 の抗炎症作用の機構解析

MG6 細胞をメナキノン-4 (10 μ M) で 0~24 時間処理した後、LPS 刺激して炎症性サイトカインを誘導した。その結果、メナキノン-4 未処理と比べ、メナキノン-4 処理により、IL-1 β 、IL-6 mRNA の顕著な低下が観察された。メナキノン-4 以外の VK 同族体処理によっても、同様の炎症性サイトカイン mRNA の発現抑制が見られた。また、メナキノン-4 の濃度依存性について見たところ、IL-1 β mRNA については、0.1 μ M で低下傾向、1 μ M で有意な減少が観察された。通常食を与えたラットの脳には、メナキノン-4 が 0.1 μ mol/kg で含まれている。このことから、メナキノン-4 は、脳に含まれる生理的な濃度域で、炎症性サイトカインの発現を抑制することが示唆された。次に、LPS 刺激後の NF κ B の活性化について見たところ、活性化の指標である NF κ B の p65 サブユニットのリン酸化状態は、メナキノン-4 処理により、有意に低下した。NF κ B の活性化に至るシグナル伝達タンパク質について見ると、リン酸化 IKK α/β 、リン酸化 TAK1 はメナキノン-4 処理により変化しなかった。また、メナキノン-4 処理は LPS 刺激後の NF κ B の核への移行を阻害した (Fig. 1)。以上のことから、メナキノン-4 は、IKK のリン酸化酵素活性を低下させ、NF κ B の核への移行を阻害して、炎症関連遺伝子の発現量を低下させることが示唆された⁴⁾。さらに、IL-1 β のプロセッシングに参与する NLRP3 インフラマソームの構成因子の発現に及ぼす影響を見たところ、NLRP3 mRNA がメナキノン-4 処理により低下していた。また、メナキノン-4 処理は ATP 依存の IL-1 β 分泌量を低下させた。以上のことから、メナキノン-4 はインフラマソームの形成量の低下により、IL-1 β 分泌量を抑制すると考えられた。

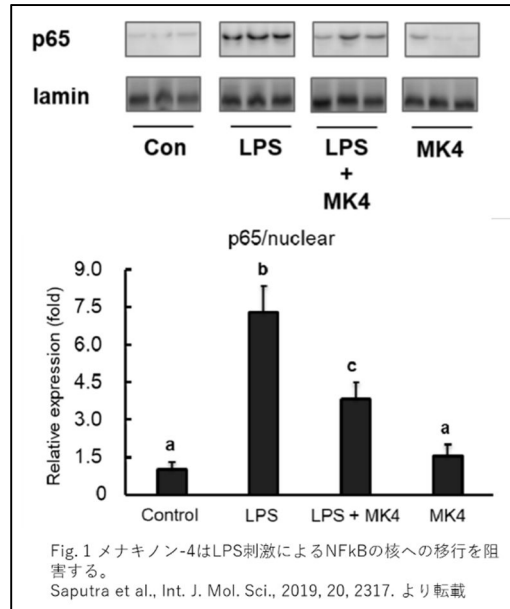


Fig. 1 メナキノン-4はLPS刺激によるNF κ Bの核への移行を阻害する。
Saputra et al., Int. J. Mol. Sci., 2019, 20, 2317. より転載

(2) メナキノン-4 が海馬における性ホルモン産生に及ぼす影響

Wistar ラットへ高メナキノン-4 食を与え、4 週間飼育した。飼育期間中の体重、摂食量に群間で差は無かった。また、飼育終了時の海馬、大脳の重量も差は見られなかった。海馬中のメナキノン-4 は、高メナキノン-4 食給餌により 3 倍に増加したが、テストステロン、エストラジオールは、群間で差は見られなかった。メナキノン-4 は、精巣ライディッヒ細胞由来細胞や睪 β 細胞において、cAMP 量を増加させ、下流の A キナーゼ (PKA) や EPAC を活性化させることが明らかになっている^{3,5)}。海馬における PKA の活性化 (リン酸化) について見たところ、上昇傾向が見られた。また、転写因子 CREB のリン酸化も上昇していた。以上のことから、海馬のメナキノン-4 はテストステロン、エストラジオール合成に関与しないが、PKA-CREB 軸を活性化すると推定された。海馬における CREB の標的遺伝子のひとつに、BDNF があることから、ウエスタンブロット法により発現量を測定したところ、高メナキノン-4 給餌群で BDNF 量の増加が見られた。一方、VK 欠乏食を与えた群では、コントロールと比べ、成熟型 BDNF 量には変化は無かったが、未成熟型 BDNF 量が増加していた。また、BDNF 受容体である TrkB mRNA 量が欠乏食群で低下傾向が見られた。成熟型 BDNF は神経細胞の維持、神経突起の伸長を促進するなどの活性を有し、海馬の学習や記憶の形成に関わる。一方、未成熟型は、TrkB 以外の受容体に結合し、先に示した活性を有さないことが報告されている。これらのことから、メナキノン-4 は成熟型 BDNF の増加を介して、脳機能を向上させる可能性が考えられた。

(3) VK が認知症モデル動物の認知機能に及ぼす影響

8 ヶ月時に行なった Y 字迷路試験において、アームへの進入回数から求める自発行動量に群間で差は見られなかったが、3 回連続して異なるアームへ進入した回数から求めた交替反応率は、空間作業記憶を評価できるが、VK 欠乏食を与えた SAMP-8 マウスで、他 2 群比有意に低下していた。8 ヶ月時に行なったオープンフィールド試験では、欠乏食を与えたマウスで中央滞在時間が長く、新奇環境下に曝された場合の応答性の低下が観察された。さらに、条件付け行動回避試験におけるすみ行動時間は、欠乏食群で低下していた。これらのことから、本認知症モデル動物において、食餌由来の VK の低下は、認知機能の低下を促進することが示唆された。飼育終了

後の海馬の成熟型 BDNF 量は VK1 添加群で上昇していた。この発現量上昇は、ラットへ VK 添加食を給餌した場合と同様の結果であった。以上より、海馬中の VK(ほとんどがメナキノン-4) は認知能の維持に関与しており、その一部は成熟型 BDNF の増加によることが示唆された。

(4) VK がヒト型 PXR マウスの海馬における遺伝子発現に及ぼす影響

PXR は核内受容体のひとつで有り、薬物代謝酵素をはじめ、多くの遺伝子の発現を転写レベルで制御している。C 末端に存在するリガンド結合ドメインは、生物種間で相同性が低く、リガンド特異性が異なる。メナキノン-4 はヒト PXR のリガンドとして働き、CYP3A4、MDR1 の発現量を変化させるが、マウスやラットの PXR との結合性は弱い。本試験では、Igarashi らが開発したマウス PXR のリガンド結合ドメインをヒト PXR のリガンド結合ドメインを入れ替え、ヒト PXR リガンドに反応する、ヒト型 PXR 導入マウスを用いて、VK 欠乏食給餌の影響を観察した。飼育期間中の体重、摂食量に群間で差は見られなかった。肝臓、および腎臓の VK 量は、欠乏食群で著しく低下していた。肝臓における PXR 標的遺伝子の mRNA 量は、hPXR の欠乏食群で Mdr1 mRNA の有意な低下、Ces2a、Cyp3a11、Sult1b1 の低下傾向が観察された。一方、野生型マウスでは変化していなかった。hPXR マウスを使用した我々らの先行研究で、メナキノン-4 の単回投与は肝臓における胆汁酸合成に関わる Cyp7a1、Cyp8b1 mRNA を低下させ、胆汁酸代謝に影響を与える可能性を示した⁶⁾。そこで、胆汁酸代謝に関連する遺伝子の mRNA 量を測定したところ、hPXR マウスの欠乏食群で、Cyp7a1 mRNA 量の有意な低下が観察された。一方、WT では変化は見られなかった。このことは、食餌由来の VK1 が生体内でメナキノン-4 へと変換して PXR のリガンドとして機能し、胆汁酸合成に関わっていると推定された。海馬での遺伝子発現に与える影響について、PXR 標的遺伝子や神経再生や維持に関わるいくつかの遺伝子の mRNA 量を測定したが、群間で差が見られなかった。以上のことから、4 週間の欠乏食給餌において、各臓器中のメナキノン-4 量は低下するが、hPXR を介して変化する遺伝子種は臓器によって異なることが示唆された。

< 引用文献 >

- 1) Ohsaki Y, Shirakawa H, Miura A, Giriwono PE, Sato S, Ohashi A, Iribe M, Goto T, Komai M. Vitamin K suppresses the lipopolysaccharide-induced expression of inflammatory cytokines in cultured macrophage-like cells via the inhibition of the activation of nuclear factor κ B through the repression of IKK α / β phosphorylation. *J. Nutr. Biochem.*, 2010, **21**, 1120-1126.
- 2) Shirakawa H, Ohsaki Y, Minegishi Y, Takumi N, Ohinata K, Furukawa Y, Mizutani T, Komai M. Vitamin K deficiency reduces testosterone production in the testis through down-regulation of the Cyp11a a cholesterol side chain cleavage enzyme in rats. *Biochim. Biophys. Acta*, 2006, **1760**, 1782-1788.
- 3) Ito A, Shirakawa H, Takumi N, Minegishi Y, Ohashi A, Howlader ZH, Ohsaki Y, Sato T, Goto T, Komai M. Menaquinone-4 enhances testosterone production in rats and testis-derived tumor cells. *Lipids Health Dis.*, 2011, **10**, 158.
- 4) Saputra WD, Aoyama N, Komai M, Shirakawa H. Menaquinone-4 Suppresses Lipopolysaccharide-Induced Inflammation in MG6 Mouse Microglial-Derived Cells by Inhibiting the NF- κ B Signaling Pathway. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, **20**, 2317.
- 5) Ho H-J, Shirakawa H, Hirahara K, Sone H, Kamiyama S, Komai M. Menaquinone-4 amplified glucose-stimulated insulin secretion in isolated mouse pancreatic islets and INS-1 rat insulinoma cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, **20**, 1995.
- 6) Sultana H, Watanabe K, Rana MM, Takashima R, Ohashi A, Komai M, Shirakawa H. Effects of Vitamin K2 on the Expression of Genes Involved in Bile Acid Synthesis and Glucose Homeostasis in Mice with Humanized PXR. *Nutrients*, 2018, **10**, 982.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 5件）

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Ho Hsin-Jung, Shirakawa Hitoshi, Hirahara Keisukei, Sone Hideyuki, Kamiyama Shin, Komai Michio | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 Menaquinone-4 Amplified Glucose-Stimulated Insulin Secretion in Isolated Mouse Pancreatic Islets and INS-1 Rat Insulinoma Cells | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 1995 ~ 1995 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20081995 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Saputra Wahyu Dwi, Aoyama Nao, Komai Michio, Shirakawa Hitoshi | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 Menaquinone-4 Suppresses Lipopolysaccharide-Induced Inflammation in MG6 Mouse Microglia-Derived Cells by Inhibiting the NF- B Signaling Pathway | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 2317 ~ 2317 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20092317 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Giriwono Puspo E., Shirakawa Hitoshi, Ohsaki Yusuke, Sato Shoko, Aoyama Yukihide, Ho Hsin-Jung, Goto Tomoko, Komai Michio | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 Geranylgeraniol Suppresses the Expression of IRAK1 and TRAF6 to Inhibit NF B Activation in Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Responses in Human Macrophage-Like Cells | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 2320 ~ 2320 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20092320 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |
| 1. 著者名 Ho H-J, Shirakawa H, Giriwono PE, Ito A, Komai M. | 4. 巻 82 |
| 2. 論文標題 A novel function of geranylgeraniol in regulating testosterone production. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Biosci. Biotechnol. Biochem. | 6. 最初と最後の頁 791-797 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2017.1415129. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|--|----------------------|
| 1. 著者名 白川仁、何欣蓉、駒井三千夫 | 4. 巻 18 |
| 2. 論文標題 ゲラニルゲラニオールの作用と最近の話題 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 オレオサイエンス | 6. 最初と最後の頁 99-106 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Toyama H, Shirakawa H, Komai M, Hashimoto Y, Fujii S. | 4. 巻 26 |
| 2. 論文標題 Development of novel silanol-based human pregnane X receptor (PXR) agonists with improved receptor selectivity. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem. | 6. 最初と最後の頁 4493-4501 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2018.07.038 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------|
| 1. 著者名 Sultana H, Watanabe K, Rana MM, Takashima R, Ohashi A, Komai M, Shirakawa H. | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Effects of Vitamin K2 on the Expression of Genes Involved in Bile Acid Synthesis and Glucose Homeostasis in Mice with Humanized PXR. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Nutrients | 6. 最初と最後の頁 982 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu10080982 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Ho Hsin-Jung, Shirakawa Hitoshi, Komai Michio | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Menaquinone 4 Enhances Steroidogenesis in Testis Derived Tumor Cells Via the Elevation of cAMP Level | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Vitamin K2 - Vital for Health and Wellbeing | 6. 最初と最後の頁 189-198 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5772/63982 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計22件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 渡邊きみか、Sultana Halima、白川仁、駒井三千夫 |
| 2. 発表標題 ヒト型PXRマウスを用いたメナキノン-4による遺伝子発現調節機構の解析 |
| 3. 学会等名 日本ビタミン学会第71大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 片倉しおり、岡田奈緒、白川仁、駒井三千夫 |
| 2. 発表標題 ラットへのビタミンK給餌が海馬の遺伝子発現に及ぼす影響 |
| 3. 学会等名 日本ビタミン学会第71大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Wahyu Dwi Saputra, Nao Aoyama, Michio Komai, Hitoshi Shirakawa |
| 2. 発表標題 Vitamin K2 attenuates the lipopolysaccharide-induced inflammation in mouse microglial cells via the inhibition of the NF B signaling and inflammasome activation |
| 3. 学会等名 Asian Congress of Nutrition 2019 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Sultana Halima、渡邊きみか、錦戸迪哉、Rana Md Masud、駒井三千夫、白川仁 |
| 2. 発表標題 Regulation of the expression of genes involved in bile acid synthesis and glucose homeostasis by vitamin K2 in mice with humanized PXR |
| 3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 片倉しおり、岡田菜緒、大崎雄介、駒井三千夫、白川仁 |
| 2. 発表標題 ラットへのビタミンK強化食給餌給餌が認知機能関連遺伝子の発現に及ぼす影響 |
| 3. 学会等名 日本栄養・食糧学会東北支部第53回大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Halima Sultana, Kimika Watanabe, Hitoshi Shirakawa, Michio Komai |
| 2. 発表標題 Regulation of gene expression by vitamin K2 (MK-4) in humanized PXR mice. |
| 3. 学会等名 第72回日本栄養・食糧学会大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 渡邊きみか、Sultana Halima、白川仁、駒井三千夫 |
| 2. 発表標題 メナキノン-4と薬物との共処理がヒト型PXRマウスの薬物応答遺伝子の発現に及ぼす影響 |
| 3. 学会等名 日本ビタミン学会第70回大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Wahyu Dwi Saputra, Nao Aoyama, Hitoshi Shirakawa, Michio Komai |
| 2. 発表標題 Vitamin K2 attenuates LPS-induced inflammation in mouse microglial cells |
| 3. 学会等名 日本ビタミン学会第70回大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 渡邊きみか、Sultana Halima、白川仁、駒井三千夫 |
| 2. 発表標題 ヒト型PXRマウスの薬物応答遺伝子の発現に及ぼすメナキノ-4と薬物との共処理の影響 |
| 3. 学会等名 日本農芸化学会東北・北海道支部合同支部大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Wahyu Dwi Saputra, 青山奈央、白川仁、駒井三千夫 |
| 2. 発表標題 Menaquinone-4 suppresses LPS-induced inflammatory expressions in mouse microglial cells |
| 3. 学会等名 日本農芸化学会東北・北海道支部合同支部大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Sultana H, Watanabe K, Komai M, Shirakawa H |
| 2. 発表標題 Effect of oral ingestion of vitamin K2 on the gene expression of drug-metabolism and bile acid synthesis in humanized PXR mice. |
| 3. 学会等名 Asia-Pacific Nutrigenomics and Nutrigenetics Organization, Biennial Conference (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 渡邊きみか、加藤綾華、白川仁、駒井三千夫 |
| 2. 発表標題 トコトリエノール、メナキノ-4がLS180細胞の薬物代謝遺伝子の発現に及ぼす影響 |
| 3. 学会等名 第30回ビタミンE研究会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 渡邊きみか、Sultana Halima、白川仁、駒井三千夫 |
| 2. 発表標題 ヒト型PXRマウスを用いたビタミンK2によるPXR標的遺伝子の発現調節の解析 |
| 3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yuskue Ohsaki, Yuta Komano, Hitoshi Shirakawa, Toshiro Sato, Micho Komai |
| 2. 発表標題 Effect of dietary ingestion of vitamin K1 derivative (dihydrophyllorquinone) on bone metabolism in germ-free rats. |
| 3. 学会等名 The 19th International Symposium on Gnotobiology (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 渡邊きみか、Sultana Halima、白川仁、後藤知子、駒井三千夫 |
| 2. 発表標題 ヒトPXRノックインマウスを用いたビタミンK2による薬物代謝関連遺伝子の発現調節機構の解析 |
| 3. 学会等名 日本ビタミン学会第69大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 青山奈央、白川仁、後藤知子、駒井三千夫 |
| 2. 発表標題 マウスミクログリア細胞におけるビタミンKの抗炎症効果の解析 |
| 3. 学会等名 日本ビタミン学会第69大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 岡田菜緒、白川仁、何欣蓉、後藤知子、駒井三千夫 |
| 2. 発表標題 ラットへのビタミンK給餌が海馬のステロイドホルモン産生に及ぼす影響 |
| 3. 学会等名 日本ビタミン学会第69大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 大崎雄介、白川仁、伊東あさぎ、駒井 三千夫 |
| 2. 発表標題 生殖腺におけるビタミンK欠乏の影響に対する性差の検討 |
| 3. 学会等名 日本ビタミン学会第69大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Keisuke Hirahara, Masayori Saito, Puspo E. Giriwono, Tomoko Katsurai, Tomoko Goto, Michio Komai, Hitoshi Shirakawa |
| 2. 発表標題 Effect of the ingestion of vitamin K-deficient diet on glucose metabolism in diabetic model mice. |
| 3. 学会等名 21st International Congress of Nutrition (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Halima Sultana, Ayaka Kato, Tomoko Goto, Michio Komai, Hitoshi Shirakawa |
| 2. 発表標題 Vitamin K regulates the gene expression of drug-metabolizing genes via PXR in human colon cancer cells. |
| 3. 学会等名 21st International Congress of Nutrition (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 渡邊きみか、Sultana Halima、白川仁、駒井三千夫 |
| 2. 発表標題 ヒトPXRノックインマウスを用いたメナキノ-4による薬物代謝関連遺伝子の発現変化の解析 |
| 3. 学会等名 第51回日本栄養・食糧学会東北支部大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 渡邊きみか、Sultana Halima、白川仁、駒井三千夫 |
| 2. 発表標題 ヒトPXRノックインマウスを用いたビタミンK2による遺伝子発現調節の解析 |
| 3. 学会等名 2017年生命科学系学会合同年次大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------|--|------------------------------------|----|
| 研究 分担 者 | 駒井 三千夫 (Komai Michio) (80143022) | 東北大学・農学研究科・名誉教授 (11301) | |