

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：32619

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11709

研究課題名（和文）脳血管障害の治療を目指したビタミンKによる中枢神経再生機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of central nervous system regeneration by vitamin K for the treatment of cerebrovascular diseases

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・准教授

研究者番号：70724277

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、脳内に存在するビタミンKが神経幹細胞をニューロンへ選択的に分化誘導することを報告し、本研究より網羅的な遺伝子解析からニューロン分化に關与する重要なL型Ca²⁺チャネルおよび代謝型グルタミン酸受容体関連を見出した。これらが神経幹細胞からニューロンへの分化を誘導するビタミンKの分子機構に重要な役割を有していることを見出した。また、ビタミンK同族体が損傷した神経細胞を修復し再生できる可能性も見出した。

食事由来のビタミンKが、脳血管障害等により損傷を受けた脳神経細胞の分化や再生を促すことが分かった。さらに、新たなビタミンK誘導体を用いることで、脳血管障害の治療に繋がることを期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果がもたらす意義は、学術面では脳内におけるビタミンKの重要性を明らかにすることで、新たなビタミンK研究のパラダイムを提示することに繋がる。また、本研究から明らかになる脳神経細胞の分化・修復作用に対するビタミンKの分子機構を基に、ビタミンK誘導体を合成し、独自の迅速なスクリーニング手法を用いて、脳血管障害患者の新たな脳機能回復治療法の提案に繋がることを期待される。

研究成果の概要（英文）：We reported that vitamin K in the brain selectively induces neural stem cells to differentiate into neurons. Our comprehensive genetic analysis identified crucial associations involving L-type Ca²⁺ channels and metabolic glutamate receptors in this differentiation process. These elements play significant roles in the molecular mechanism through which vitamin K induces neuronal differentiation from neural stem cells. Additionally, we discovered that vitamin K homologues might facilitate the repair and regeneration of damaged neurons.

Furthermore, our research indicates that dietary vitamin K promotes the differentiation and regeneration of cranial nerve cells damaged by cerebrovascular disorders and other factors. The development of new vitamin K derivatives holds promise for treating cerebrovascular disorders.

研究分野：分子栄養学

キーワード：ビタミンK 神経変性疾患 L型Ca²⁺チャネル 代謝型グルタミン酸受容体 神経修復促進効果 誘導体 創製 分子動力学シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

ビタミンKは栄養素として広く認知され、緑黄色野菜に含まれるビタミンK₁ (PK) や発酵食品に含まれるビタミンK₂ (MK-n : n=1~14) に分類される。ビタミンKは血液凝固や骨形成作用に重要な役割を担うことが報告されており、血液凝固薬や骨粗鬆症治療薬として広く利用されている [Lancet, (1995)]。我々は、これまでにビタミンKの標的組織である肝臓や骨と比較して、ヒトやマウスの脳内ビタミンK量が非常に多く存在することを見出している [J. Biol. Chem., (2013)]。また、PKからMK-4への変換を担うビタミンK変換酵素 (UBIAD1) [Nature, (2010)] を同定したが、全身でUBIAD1欠損させたマウスは胎生致死となった。そこで、脳神経特異的に欠損させたマウス、脳の形態異常や認知機能低下などの脳変性疾患様の表現型を示した。さらに、東京都健康長寿医療センター村山先生との共同研究により、脳変性疾患患者の脳内ビタミンK濃度が著しく低下していたことが分かった。興味深いことに、ビタミンK製剤を服用したヒト脳内のビタミンK濃度が100倍以上上昇した。このようなことから、ビタミンKは脳内において重要な役割を持つことが示唆されるが、脳内におけるビタミンKの役割は明らかではない。

我々は近年、脳内に存在するビタミンKが脳神経幹細胞をニューロンへ選択的に分化誘導することを報告した [Int. J. Mol. Sci., (2019), Bioorg. Med. Chem. Lett., (2020)]。しかし、ビタミンKによるニューロン分化誘導機構は明らかではない。これまでに、トランスクリプトーム解析を用いてニューロン分化に関与する遺伝子を網羅的に探索した結果、3つの重要な遺伝子を見出した。また、ビタミンK同族体の中でもっとも活性の高いMK-4が損傷した中枢神経を修復できることが分かった。これらの結果は、脳梗塞などの脳血管障害に対して、食事から摂取できる栄養素ビタミンKが、損傷を受けた脳神経細胞の再生を促すと考えられ、強い効果を有するビタミンK誘導体を用いることで治療に応用できる可能性が示唆されている (図1)。

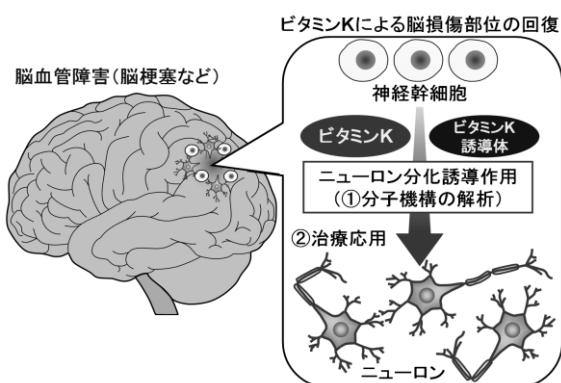


図1 脳内におけるビタミンKの予想される役割

2. 研究の目的

「ビタミンKは脳内においてどのような役割を担っているか?」の一端を解明するため、本研究課題ではビタミンKとその誘導体を用いて「中枢神経再生を目指した神経幹細胞からニューロンへの分化を誘導する分子機構の解明」および「ビタミンKを用いた脳血管障害治療への応用」を目指す。

3. 研究の方法

(1) ビタミンKによるL型Ca²⁺チャネルを介したニューロン分化機構

我々は、トランスクリプトーム解析によりL型Ca²⁺チャネルを同定した。L型Ca²⁺チャネルは、Cav1.1~Cav1.4の4つのサブユニットが存在するが、脳内に特異的に発現するCav1.2とCav1.3が関与することを事前に見出している。そこで、L型Ca²⁺チャネル阻害剤: Verapamilを用いて神経幹細胞内のCa²⁺流入が抑制されていることを確認し、ビタミンKによるニューロン分化が抑制されるかを検討する

(2) ビタミンKによる代謝型グルタミン酸受容体を介したニューロン分化機構

トランスクリプトーム解析から、代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR) がビタミンKによるニューロン分化に関与することが分かった。代謝型グルタミン酸受容体は8種類 (mGluR1~8) 存在し、3つのグループ (G1~3) に分類される。トランスクリプトーム解析では、7種類のmGluRが優位に変動したため各グループの阻害剤 (G1阻害剤: PHCCC、G2阻害剤: APICA、G3阻害剤: CPPG) を使用し、どのmGluRグループがもっとも神経分化に寄与するかを評価する。また、該当するグループに含まれるmGluRに対する阻害剤を用いることで、もっとも重要なmGluRを明らかにする。同時に、ゲノム編集法より見出されたmGluRの遺伝子を欠損し、ビタミンKによるニューロン分化誘導活性を評価する。

(3) L型Ca²⁺チャンネルと代謝型グルタミン受容体を標的とした新規ビタミンK誘導体の創製

共同研究者の須原先生に、ビタミンKが介する可能性のある2つの受容体(L型Ca²⁺チャンネルおよび代謝型グルタミン酸受容体)を分子標的とした新規ビタミンK誘導体を合成頂いた。我々は新規ビタミンK誘導体を用いて、神経幹細胞からニューロンへの分化活性を評価し、分化を強く促進する誘導体の探索を行う。

(4) 新規ビタミンK誘導体による中枢神経再生・修復効果の評価

共同研究者の郡山先生に、マウスの視神経を損傷させこれまでに合成したビタミンK誘導体を眼球から注入し、生体レベルでの神経修復効果を評価頂く。各誘導体の構造活性相関から、我々は新規ビタミンK誘導体を用いて脳梗塞モデルマウスに投与し、治療効果を評価する。

4. 研究成果

(1) ビタミンKによるL型Ca²⁺チャンネルを介したニューロン分化機構

DengらはビタミンKと同様の脂溶性ビタミンであるビタミンE同族体の δ -tocopherolが、L型Ca²⁺チャンネルの発現量を上昇させ細胞内へのCa²⁺流入量を上昇させることでニューロン分化を促進することを報告している。このことから、ビタミンKでもL型Ca²⁺チャンネルを介してニューロンへの分化を誘導している可能性が考えられた。そこで、ビタミンKによるL型Ca²⁺チャンネルを介したニューロン分化誘導作用を検討した。

はじめに、L型Ca²⁺チャンネルを特異的に阻害するVerapamilの阻害効率を測定するために、細胞内へのCa²⁺流入量を測定した。その結果、MK-4処理した細胞において、細胞内へのCa²⁺流入量が上昇し、Verapamilを処理することでCa²⁺流入量が約100%阻害された(図2A)。次に、MK-4によるニューロン分化誘導活性を評価するために、ニューロン特異的に発現するMap2の抗体(図2B赤色)を用いて蛍光免疫染色を行うとともに、Map2のmRNA発現量を定量した。その結果、MK-4処理によって、ニューロン分化誘導活性が上昇し、Verapamilを処理することでニューロン分化誘導活性が約20%減少した(図2B、2C)。

さらに、MK-4がL型Ca²⁺チャンネル発現量を上昇させるか検討するために、脳に発現するL型Ca²⁺チャンネル(Cav1.2、Cav1.3)のmRNA発現量をreal-time PCR法を用いて定量した。その結果、MK-4を処理した細胞では、Cav1.2およびCav1.3ともにmRNA発現量が上昇した(図2C)。

以上より、ビタミンKがL型Ca²⁺チャンネルの発現量を上昇させ、細胞内へのCa²⁺流入量を上昇させることでニューロンへの分化を誘導していることが見出された。

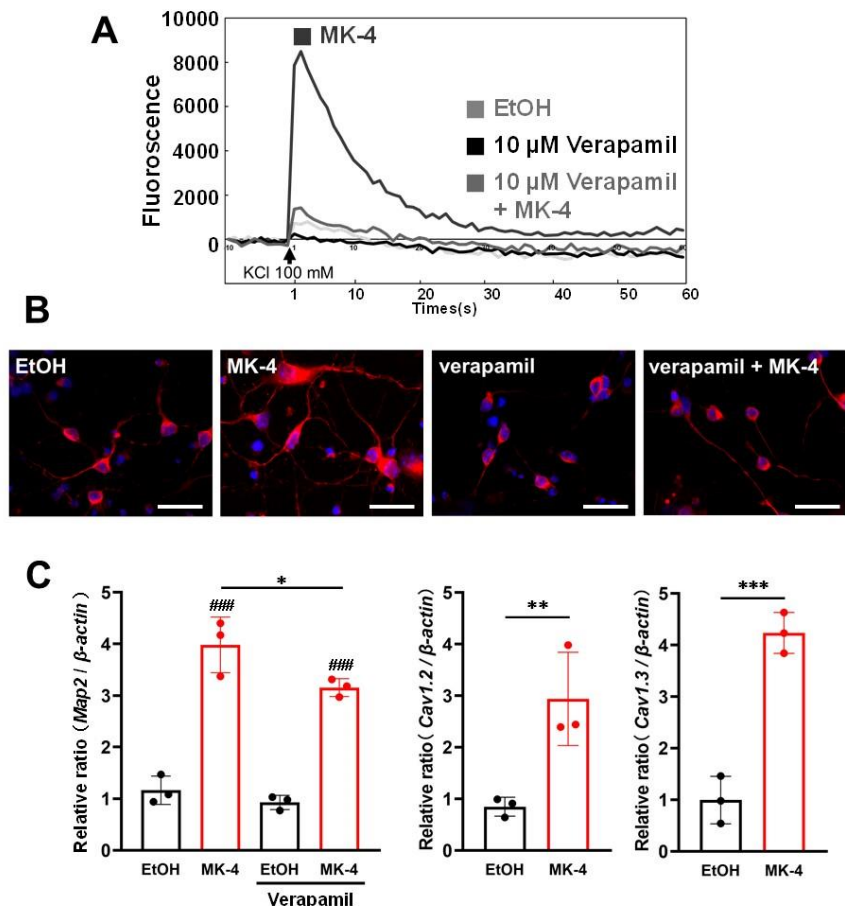


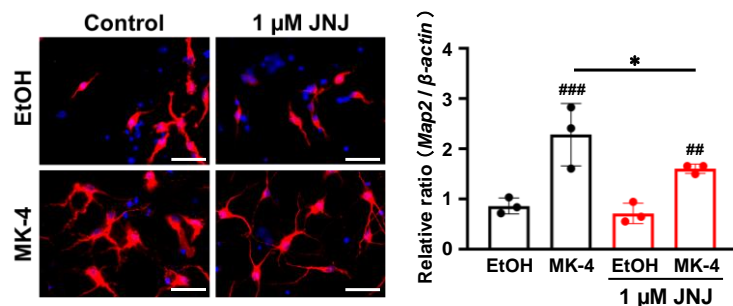
図2 ビタミンKによるL型Ca²⁺チャンネルを介したニューロン分化機構

(2) ビタミンKによる代謝型グルタミン酸受容体を介したニューロン分化機構

ビタミンKによるニューロン分化誘導機構にL型Ca²⁺チャンネル以外の関与が示唆されたため、トランスクリプトーム解析を用いてニューロン分化誘導機構に関与する遺伝子を解析した。その結果、MK-4を処理した細胞において大脳に発現する遺伝子発現変動のうち、

MK-4 処理によって 4000 種弱の遺伝子発現量が有意に変動した。その中でも MAPK シグナルに関与する遺伝子が最も多く変動しており、特にグルタミン酸受容体 (mGluR) の発現量が顕著に上昇していた。そこで、Real-time PCR でも同様の結果が得られるか調べるために、mGluR の発現量を測定した。その結果、MK-4 処理によって mGluR1 の mRNA 発現量が 5 倍以上上昇していた。そこで、mGluR Group 1, 2, 3 阻害剤を用いて MK-4 によるニューロン分化誘導機構に対する mGluR の関与を検討した。その結果、mGluR Group 1 阻害剤を処理した細胞において MK-4 によるニューロン分化誘導活性の減少が認められた。そこで、mGluR Group1 に属する mGluR1, 5 特異的な阻害剤を用いて MK-4 によるニューロン分化誘導活性に対する影響を評価した。その結果、mGluR1 阻害剤 (JNJ) を処理した細胞において MK-4 によるニューロン分化誘導活性の減少が認められた (図 3)。

このことから、MK-4 は mGluR を介してニューロンへの分化を誘導することが新たに示唆され、その中でも mGluR1 の関与が強く示唆された。



(3) L 型 Ca²⁺チャネルと代謝型グルタミン受容体を標的とした新規ビタミン K 誘導体の創製

芝浦工大の須原先生は、これまでにビタミン K 誘導体を 60 種類以上報告し、細胞毒性が低く、天然のビタミン K と比較して数倍強いニューロン分化誘導活性を有する誘導体の合成に成功している。我々は特に代謝型グルタミン酸受容体を標的とした新たなビタミン K 誘導体の創製をコンビナトリアルケミストリーの手法を用いて行った。

論文文化前であるため、詳細な構造はお示しできないが分子動力学シミュレーションからも非常に活性の高い誘導体 7 を取得することに成功した (図 4)。

今後は本研究を基に、さらに高活性な誘導体の創製を試みる。

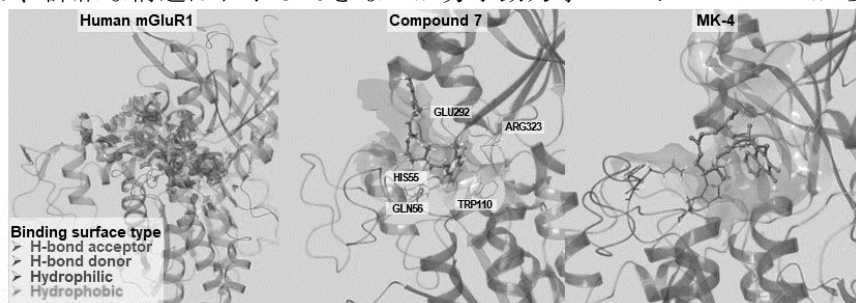


図 4 mGluR1 を標的とした新規ビタミン K 誘導体

(4) 新規ビタミン K 誘導体による中枢神経再生・修復効果の評価

鈴鹿医療大の郡山先生は、脳神経と類似組成であるマウス視神経を損傷させ、様々なリガンドによる中枢神経修復を評価する定量的な実験手法を確立されている [Nat Neurosci, (2012)].

そこで、ビタミン K の中で最も活性の高い MK-4 が神経修復促進効果の評価した。その結果、MK-4 が高い神経修復促進効果を見出した (図 5)。本研究では時間の関係上間に合わなかったが、今後は新たに合成したビタミン K 誘導体を用いて、神経修復効果がある誘導体を探索していくことで、神経変性疾患への応用が期待される。

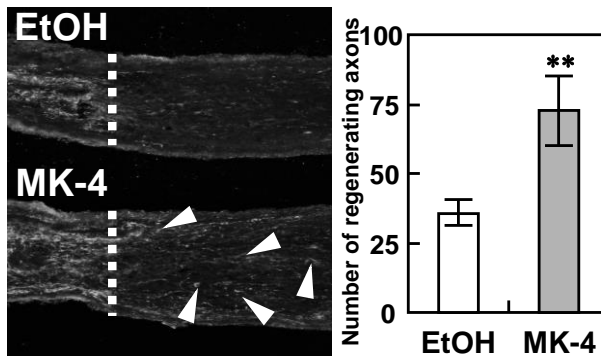


図 5 MK-4 による神経修復効果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Furukawa Natsuko, Chen Xuejie, Asano Satoshi, Matsumoto Marina, Wu Yuxin, Murata Kohei, Takeuchi Atsuko, Tode Chisato, Homma Taiki, Koharazawa Ryohto, Usami Kouki, Tie Jian-Ke, Hirota Yoshihisa, Suhara Yoshitomo	4. 巻 1276
2. 論文標題 Synthesis of new vitamin K derivatives with a ketone group at the C-1 position of the side chain and their conversion to menaquinone-4	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Structure	6. 最初と最後の頁 134614 ~ 134614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molstruc.2022.134614	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 Hirota Yoshihisa	4. 巻 143
2. 論文標題 Elucidation of Physiological Functions of Vitamin K in the Brain and Development of New Derivatives for Neuroregeneration	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 199 ~ 203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.22-00187	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 小林正知、佐野翔、新井佑、村田昂平、田上晋太郎、渡邊莉菜、須原義智、廣田佳久	4. 巻 97
2. 論文標題 ビタミンK変換酵素UBIAD1はコレステロール代謝酵素HMG CoA還元酵素の小胞体関連分解を制御する	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ビタミン誌	6. 最初と最後の頁 84-87
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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 佐野翔、新井佑、清野航、渡邊莉菜、本間大暉、鎌尾まや、須原義智、廣田佳久	4. 巻 97
2. 論文標題 ビタミンK変換酵素UBIAD1の変異により引き起こされるSchnyder corneal dystrophyの発症機構	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ビタミン誌	6. 最初と最後の頁 275-279
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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 本間大暉、早川真由、廣田佳久、須原義智	4. 巻 97
2. 論文標題 脂溶性ビタミンとSARS-CoV-2に関する最近の知見	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ビタミン誌	6. 最初と最後の頁 280-284
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda Yoshiki, Hirayama Akiyoshi, Kofuji Satoshi, Hirota Yoshihisa, Kamata Ryo, Osaka Natsuki, Fujii Yuki, Sasaki Mika, Ikeda Satsuki, Smith Eric P, Bachoo Robert, Soga Tomoyoshi, Sasaki Atsuo T	4. 巻 170
2. 論文標題 SI-MOIRAI: a new method to identify and quantify the metabolic fate of nucleotides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 699 ~ 711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvab077	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

〔学会発表〕 計50件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Satoshi Asano, Kouki Tajima, Maya Kamao, Yoshitomo Suhara, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 The Quantification Method for Determination of Pharmacokinetics of Vitamin K Precursor Menadione Using UPLC-MS/MS
3. 学会等名 16th South East Asian Technical University Consortium Symposium (SEATUC 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tasuku Arai, Seiji Komeda, Maya Kamao, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 The study of cytotoxicity via androgen receptor by candidate platinum anti cancer drugs
3. 学会等名 16th South East Asian Technical University Consortium Symposium (SEATUC 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Natsuko Furukawa, Satoshi Asano, Erina Matsumoto, Yoshihisa Hirota, Yoshitomo Suhara
2. 発表標題 Synthesis Vitamin K Derivatives with High Conversion Rates to Menaquinone-4
3. 学会等名 16th South East Asian Technical University Consortium Symposium (SEATUC 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuxin Wu, Yuri Maitani, Mayu Hayakawa, Yoshitomo Suhara, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 MK-4 PROMOTES NEURONAL DIFFERENTIATION VIA METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTORS
3. 学会等名 The 17th South East Asian Technical University Consortium (SEATUC 2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Wataru Kiyono, Sho Sano, Yoshitomo Suhara, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 PARP-1 REGULATES ENDOPLASMIC RETICULUM-ASSOCIATED DEGRADATION OF HMGR VIA THE PROMOTER OF VITAMIN K CONVERTING ENZYME UBIAD1
3. 学会等名 The 17th South East Asian Technical University Consortium (SEATUC 2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kohei Murata, Satoshi Asano, Shintaro Tagami, Maya Kamao, Miyuu Nishikawa, Shinichi Ikushiro, Yoshitomo Suhara, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 MEASURING THE AMOUNT OF VITAMIN K IN THE BODY FROM PRECISE QUANTIFICATION OF VITAMIN K3 IN URINE
3. 学会等名 The 17th South East Asian Technical University Consortium (SEATUC 2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村田 昂平, 浅野 公志, 田島 昂紀, 鎌尾 まや, 須原 義智, 西川 美宇, 生城 真一, 廣田 佳久
2. 発表標題 ビタミンK体内動態の解明を目指したビタミンK代謝中間体Menadione定量法の確立
3. 学会等名 第74回 ビタミン学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣田 佳久, 佐野 翔, 鎌尾 まや, 須原 義智
2. 発表標題 ビタミンK変換酵素UBIAD1の転写調節を介したHMGCRによる脂質代謝制御機構
3. 学会等名 第74回 ビタミン学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣田佳久
2. 発表標題 ビタミンK変換酵素UBIAD1を介したコレステロール代謝調節機構
3. 学会等名 第32回 イソプレノイド研究会例会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 呉雨馨、米谷優里、早川真由、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 代謝型グルタミン酸受容体を介したMK-4による神経分化機構の解析
3. 学会等名 第27回 日本フードファクター学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清野航、廣田佳久
2. 発表標題 メタボローム解析を用いた生体内におけるGTP濃度感知の重要性
3. 学会等名 第27回 日本フードファクター学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村田昂平、浅野公志、田上晋太郎、須原義智、西川美宇、生城真一、廣田佳久
2. 発表標題 ビタミンK体内動態の解明を目指したMenadione定量法の確立
3. 学会等名 第27回 日本フードファクター学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小原沢諒人、早川真由、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 ビタミン K とその誘導体の抗 3CL protease 活性の評価
3. 学会等名 第27回 日本フードファクター学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣田佳久
2. 発表標題 どうして生物はGTP量を認識する必要があるのか? GTPセンサーPI5P4K を中心とした生理機能および疾患応用
3. 学会等名 システム加齢医学セミナー2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 呉雨馨、米谷優里、早川真由、高木勇太、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 代謝型グルタミン酸受容体を介した MK-4 による神経分化機構の評価
3. 学会等名 第45回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清野航、佐野翔、鎌尾まや、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 PARP-1によるビタミンK変換酵素UBIAD1の転写調節を介したコレステロール代謝制御
3. 学会等名 第45回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣田佳久、佐々木美加、Schurdak Jennifer、河野龍義、中村能久、Perez-tilve Diego、竹内恒、千田俊哉、佐々木 敦朗
2. 発表標題 GTPセンサーPI5P4K による代謝制御：糖尿病やがん悪液質、サルコペニア治療に向けて
3. 学会等名 第45回 日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣田佳久
2. 発表標題 ビタミンK変換酵素UBIAD1の核内転写調節を介したHMGCRIによるコレステロール合成の制御機構
3. 学会等名 第95回 日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小原沢諒人、本間大暉、早川真由、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 抗 SARS-CoV-2 活性を持つ新規ビタミン K 誘導体の探索
3. 学会等名 第374回 脂溶性ビタミン総合研究委員会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 早川真由、本間大暉、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 SARS-CoV-2の増殖抑制を目指したビタミンK誘導体によるRNAポリメラーゼ阻害活性の評価
3. 学会等名 第143回 日本薬学会年会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡邉莉菜、佐藤大輝、荒川実樹乃、鎌尾まや、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 ニューロンへの分化を誘導する?チノイド様側鎖を含有した新規ビタミンK誘導体における体内動態の解明
3. 学会等名 第143回 日本薬学会年会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田上晋太郎、浅野公志、鎌尾まや、須原義智、生城真一、西川美宇、廣田佳久
2. 発表標題 簡便な体内ビタミンK量の測定を目指したヒト尿中Menadi one定量法の確立
3. 学会等名 第143回 日本薬学会年会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小原沢諒人、早川真由、宮崎琴音、廣田佳久、須原義智
2. 発表標題 抗ウイルス作用を有するビタミンK誘導体の創製
3. 学会等名 第143回 日本薬学会年会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣田佳久
2. 発表標題 ビタミンK代謝の包括的な理解に向けたメナジオン抱合体の網羅的な分析法の確立
3. 学会等名 第8回ビタミンK研究コンソーシアム会議（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田上晋太郎、浅野公志、鎌尾まや、須原義智、西川美宇、生城真一、廣田佳久
2. 発表標題 ビタミン K 体内動態の解明を目指したMenadi oneとその抱合体の定量法の確立
3. 学会等名 第75回 ビタミン学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡邉莉菜、佐藤大輝、村田昂平、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 レチノイン酸様側鎖を導入したビタミンK誘導体C3MEの細胞内および生体内動態の解析
3. 学会等名 第75回 ビタミン学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 呉雨馨、高木勇太、米谷優里、早川真由、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 代謝型グルタミン酸受容体1を介したMK-4によるニューロン分化機構の解析
3. 学会等名 第75回 ビタミン学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村田昂平、小原沢諒人、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 ナフトキノン環2位のメチル基構造の違いによるビタミンK変換率の比較
3. 学会等名 第75回 ビタミン学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小原沢諒人、岡本実佳、本間大暉、早川真由、廣田佳久、馬場昌範、須原義智
2. 発表標題 抗SARS-CoV-2活性を有するビタミンK誘導体の創製
3. 学会等名 第75回 ビタミン学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西川美宇、田上晋太郎、浅野公志、須原義智、廣田佳久、生城真一
2. 発表標題 異物代謝酵素発現酵母を用いたビタミンK代謝物抱合体の合成
3. 学会等名 第75回 ビタミン学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 新井 佑, 鎌尾 まや, 米田 誠治, 廣田 佳久
2. 発表標題 アゾラト架橋白金(II)二核錯体によるアンドロゲン受容体を介したヒト前立腺がん細胞に対する細胞増殖抑制効果の検討
3. 学会等名 第141回 日本薬学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新井佑, 植村雅子, 米田誠治, 廣田佳久
2. 発表標題 新規白金錯体によるアンドロゲン受容体を介したヒト前立腺がん細胞増殖抑制効果の評価
3. 学会等名 衛生薬学・環境トキシコロジー 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅野公志, 田島昂紀, 鎌尾まや, 須原義智, 廣田佳久
2. 発表標題 UPLC-MS/MSを用いたビタミンK代謝中間体Menadioneの体内動態の解明を目指した研究
3. 学会等名 衛生薬学・環境トキシコロジー 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣田佳久, 廣田佳久, 佐々木美加, SCHURDAK Jennifer, 河野龍義, 中村能久, 中村能久, TILVE Diego, 竹内恒, 千田俊哉, 佐々木敦朗, 佐々木敦朗
2. 発表標題 GTPレジリエンス破綻による代謝調節異常:代謝疾患の新たな病理メカニズム
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原望遥, 廣田佳久, 伊東優貴, 佐野翔, 須原義智
2. 発表標題 ビタミンKの結合タンパク質を蛍光標識する誘導体の合成
3. 学会等名 第65回 日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 呉雨馨, 古川奈津子, 鈴木章平, 新井佑, 須原義智, 須原義智, 廣田佳久, 廣田佳久
2. 発表標題 GGCX活性上昇を目指したビタミンK誘導体による神経分化能の評価
3. 学会等名 第65回 日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新井佑, 植村雅子, 米田誠治, 廣田佳久
2. 発表標題 新規白金錯体によるアンドロゲン受容体を介したヒト前立腺がん細胞に対する影響
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅野公志, 田島昂紀, 鎌尾まや, 須原義智, 須原義智, 廣田佳久
2. 発表標題 ビタミンK体内動態の解明を目指したUPLC-MS/MSによる代謝中間体Menadiione定量法の検討
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅野公志, 田島昂紀, 鎌尾まや, 須原義智, 廣田佳久
2. 発表標題 UPLC-MS/MSによるビタミンK中間体MDの体内動態解析
3. 学会等名 第65回 日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木章平, 廣田佳久, 廣田佳久, 佐々木美加, SCHURDAK Jennifer, PEREZ-TILVE Diego, 佐々木敦朗
2. 発表標題 GTP非依存性PI5P4K 点変異マウスの作出とその表現型解析
3. 学会等名 第65回 日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清野航, 佐野翔, 鎌尾まや, 須原義智, 須原義智, 廣田佳久, 廣田佳久
2. 発表標題 UBIAD1の転写調節を介したHMGCRの小胞体関連分解に関する研究
3. 学会等名 第65回 日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新井佑, 植村雅子, 米田誠治, 廣田佳久
2. 発表標題 前立腺がん細胞における新規白金錯体のARを介した増殖抑制効果
3. 学会等名 第65回 日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古川奈津子, TIE Jian-Ke, 浅野公志, 呉雨馨, 鈴木章平, 廣田佳久, 須原義智
2. 発表標題 ビタミンK依存性タンパク質に対するカルボキシル化活性を強めるビタミンK誘導体の合成
3. 学会等名 第65回 日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣田佳久
2. 発表標題 脳内ビタミンKの生理機能の解明および脳神経再生を志向した新規誘導体の創製
3. 学会等名 第65回 日本薬学会 関東支部大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 楊帆, 山下裕太郎, 鎌尾まや, 須原義智, 廣田佳久
2. 発表標題 ヒストン修飾因子Chd5を介したビタミンKの神経分化機構
3. 学会等名 第65回 日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹内恒, 池田幸樹, 千田美紀, 原田彩佳, 奥脇弘次, 福澤薫, 中川草, 長瀬里沙, 今井美咲, 廣田佳久, 佐々木敦朗, 千田俊哉
2. 発表標題 生命の可能性を体現するGTPレジリエンスの分子進化機構の解析
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村田昂平, 小林正知, 鎌尾まや, 須原義智, 廣田佳久
2. 発表標題 磁気ビーズを用いたビタミンK側鎖切断酵素の網羅的探索
3. 学会等名 第65回 日本薬学会 関東支部大会v
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原望遥, 佐野翔, 廣田佳久, 須原義智
2. 発表標題 結合タンパク質を蛍光標識するビタミンK誘導体の合成
3. 学会等名 第73回 日本ビタミン学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣田佳久, 佐野翔, 朝海壮太, 新井佑, 鎌尾まや, 須原義智, 須原義智
2. 発表標題 PARP-1によるビタミンK変換酵素の遺伝子転写制御を介したHMGRの小胞体関連分解の阻害機構
3. 学会等名 第73回 日本ビタミン学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅野公志, 鎌尾まや, 須原義智, 廣田佳久
2. 発表標題 生体内ビタミンK変換の中間体MenadioneおよびMenadione抱合体の定量法の検討
3. 学会等名 第73回 日本ビタミン学会大会
4. 発表年 2021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	須原 義智 (Suhara Yoshitomo) (30297171)	芝浦工業大学・システム理工学部・教授 (32619)	誘導体合成
研究 分担者	郡山 恵樹 (Koriyama Yoshiki) (70397199)	鈴鹿医療科学大学・薬学部・教授 (34104)	神経修復効果の評価

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------