

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：32619

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K11056

研究課題名(和文) ビタミンK側鎖切断酵素から明らかになるビタミンKの代謝ダイナミクス

研究課題名(英文) Metabolic dynamics of vitamin K by elucidation of vitamin K side chain cleavage enzyme

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)：ヒトが主に食事から摂取するビタミンKはPKであるが、組織中に存在するビタミンKの大部分はMK-4である。我々は、これまでにPKが、小腸で側鎖が切断され中間体MDとなり、組織中でUBIAD1によってMK-4に変換され様々な生理活性を示すことを科学的に証明した。しかし、MDへの側鎖切断機構は明らかでなく「ビタミンK代謝ダイナミクス」の全容は未だ明らかでない。そこで、本研究ではビタミンKの代謝機構の理解を目指し、網羅的解析および新規ビタミンK誘導体による効果的な側鎖切断酵素の探索を行った。本研究の成果より、ビタミンKが生体内で代謝変換される意義が明らかになることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果をもたらす意義は、学術面ではビタミンKの栄養素としての重要性を示すことができ、MK-4がホルモン様の作用を示すことから新たなビタミンK研究のパラダイムを提示することに繋がる。また、社会的にはビタミンKの代謝メカニズムを明らかにすることで、ビタミンKが関与する骨粗鬆症や脳変性疾患などの加齢性疾患の予防や新たな治療標的を提案することが可能になる。

研究成果の概要(英文)：Vitamin K plays an important role in blood clotting and bone formation. While PK is the main vitamin K ingested by humans through the diet, the majority of vitamin K present in tissues is MK-4. We have scientifically demonstrated that PK is converted to MK-4 by UBIAD1 in tissues after its side chain is cleaved in the small intestine to the intermediate MD. However, the mechanism of side chain cleavage to MD is still unclear, and the whole picture of "vitamin K metabolism dynamics" is still unclear. In this study, we aimed to understand the metabolic mechanism of vitamin K. We conducted a comprehensive analysis and searched for effective side-chain cleavage enzymes using new vitamin K derivatives. The results of this study are expected to clarify the significance of the metabolic conversion of vitamin K.

研究分野：分子栄養学

キーワード：ビタミンK 側鎖切断機構 誘導体研究 ゲノム編集 プロテオミクス解析 トランスクリプトーム解析

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

ビタミン K は、側鎖に phytyl 側鎖を有する PK (phyloquinone) や isoprenyl 側鎖を有する menaquinone 類 (MK-n : n=1~14)、側鎖を持たない MD (menadione) に分類される。これまでに、ヒトやマウスの組織中には MK-4 (menaquinone-4) が最も高濃度に存在することが報告されている [Shearer, (1995)]。しかし、食事から摂取するビタミン K は、主に植物に多く含まれる PK や MD であり、MK-4 の摂取量は極めて少ない。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 [Thijssen *et al.*, (1996)]。

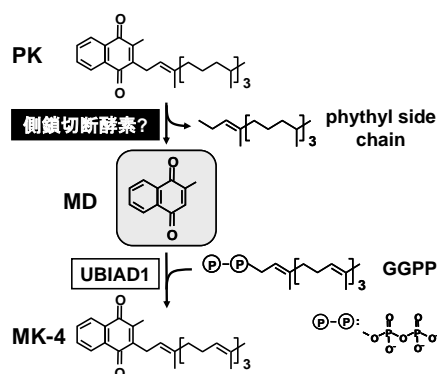


図1 生体におけるビタミン K 変換機構

我々はこれまでに、天然に存在しない重水素標識 PK (PK-d₇) を用いて、PK が MK-4 に変換されることを科学的に証明し、MK-4 変換酵素が UBIAD1 (UbiA prenyltransferase domain containing protein 1) であることを世界に先駆けて同定することに成功した [Nature (2010)] (図1)。UBIAD1 による変換活性は、側鎖を持たない MD に対する活性は高いが、側鎖を有する PK に対する活性は約 1/1000 程度と著しく低い。しかし、マウスの組織中 MK-4 量は PK、MD のいずれを投与しても同程度であることから、体内には腸内細菌の影響なく、PK の側鎖を切断し MD の形に代謝する機構が小腸に存在すると考えられる [J. Bio. Chem (2013)]。しかし、PK の側鎖を切断する機構は明らかでない。

2. 研究の目的

これまでの研究から、MK-4 変換機構の概要は解明されつつあるが、PK が側鎖切断を受けて MD になる反応を担う酵素は明らかでない (図1)。そこで、本研究では、ビタミン K の側鎖切断酵素の同定を試みることで、ビタミン K が発見されてから 80 年以上経過した今、食事や医薬品から摂取したビタミン K が MK-4 に変換され生体内で生理作用を発揮する一連の代謝メカニズム解明を目指した。

3. 研究の方法

本研究では、ビタミン K 側鎖切断機構の解明を目指し以下の方法で実験を行った。

① オミクス解析を用いたビタミン K 側鎖切断酵素の探索

我々は、側鎖切断反応を受けないビタミン K 誘導体として 2',3'-PKH₂ を見出している。そこで、側鎖切断酵素の網羅的探索を行うため、2',3'-PKH₂ または PK を投与したマウスから、小腸上皮細胞を単離しトランスクリプトーム解析 (新学術領域「先進ゲノム支援」) およびプロテオーム解析を行った。発現変動が顕著に認められる遺伝子やタンパク質を比較することで、側鎖切断酵素の探索を行った。

② NBD 標識したビタミン K を用いたビタミン K 側鎖切断酵素の探索

本研究では側鎖切断酵素を効率良く探索するために、ビタミン K の側鎖に蛍光物質 NBD (7-nitro-2,1,3-benzoxadiazole) を結合した新規ビタミン K 誘導体を合成した。NBD 標識したビタミン K はユニークな反応性を有しており、側鎖と NBD の間に酸素原子を有するもの (O-NBD) では、蛍光を示さない。ところが、この誘導体が塩基性アミノ酸を有するタンパク質と結合

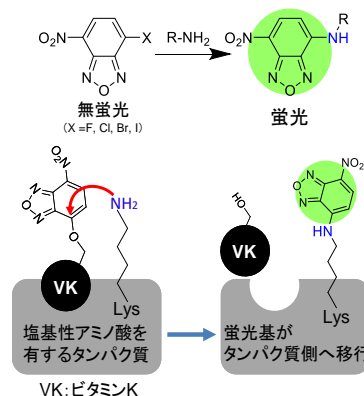


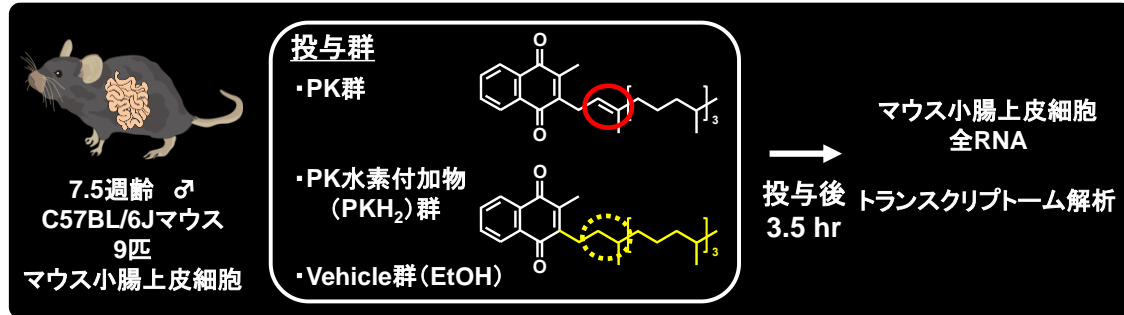
図2 タンパク質の NBD 蛍光標識

すると、蛍光を発する *N*-NBD になり、目的タンパク質を蛍光標識し、同定が可能になる (図 2)。また、蛍光を発する *N*-NBD ビタミン K 誘導体は、側鎖切断反応が起こると蛍光が消失する。この反応性を利用して側鎖切断酵素を探索のための条件検討を行った。

4. 研究成果

上記の 3. 研究の方法に則り以下に結果を記載する。

① オミクス解析を用いたビタミン K 側鎖切断酵素の探索



文部科学省研究費助成金事業 新学術領域研究「先進ゲノム支援」より東京大学 鈴木稔先生に解析を依頼した

図 3 トランスクリプトーム解析の実験条件

7.5 週齢の C57BL/6J マウス 9 匹を 3 匹ずつ各 3 群に分けた。Vehicle 投与群 (EtOH)、PK 投与群、PK 水素付加物 (PKH₂) 投与群に分け、投与後 3.5 時間後に小腸上皮細胞を単離し、RIN 値が 7 以上の RNA を取得し、トランスクリプトーム解析を行った (図 3)。得られた 24426 種の遺伝子から変動した遺伝子群を以下に示す。

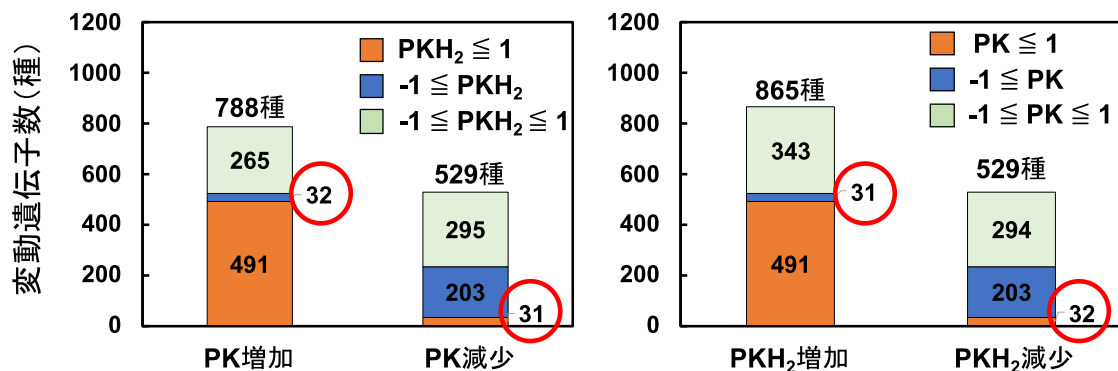


図 4 PK および PKH₂ によって発現が有意に変動した遺伝子数

この結果、上記のように変動した遺伝子を見出した (図 4)。また、解析ソフト MeV を用いて、マウス小腸上皮細胞における vehicle 群、PK 群、PKH₂ 群の主成分分析を行った。MeV を用いて第一主成分 (PC1) および第二主成分 (PC2) を算出した主成分分析の結果、各群における寄与率が低いことが分かった。さらに、発現量が有意に変動した遺伝子の中から、The Human ATLAS Protein および NCBI Gene を用いて選出した、小腸内に発現した遺伝子を探索した。その結果、PK または PKH₂ によって発現量が有意に変動した遺伝子の中から、小腸内に発現した遺伝子は、それぞれ 14 種、12 種が選出された。現在論文投稿前であるため、遺伝子名は開示しない。

我々はトランスクリプトーム解析以外に、磁気ビーズ標識した MK-4 誘導体を作製し、小腸内タンパク質に結合するタンパク質をアビジン-ビオチン複合法を用いた、プロテオミクス解析を行った (図 5)。

アビジン-ビオチン複合体法 (Avidin-Biotin Complex assay: ABC assay)

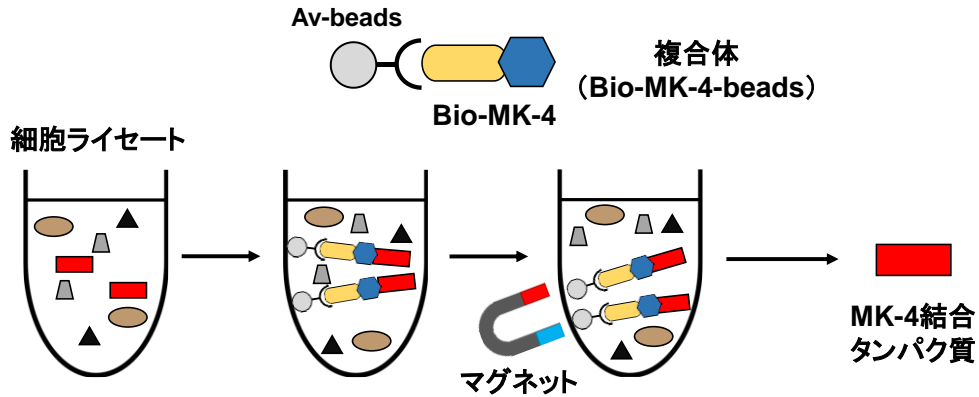
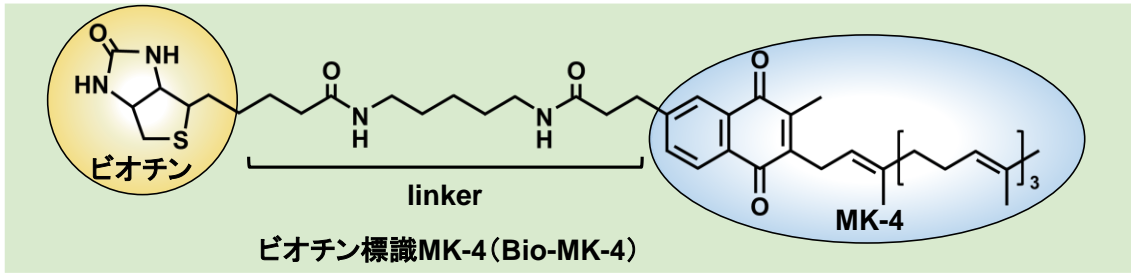
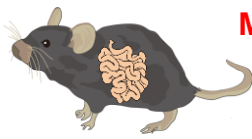


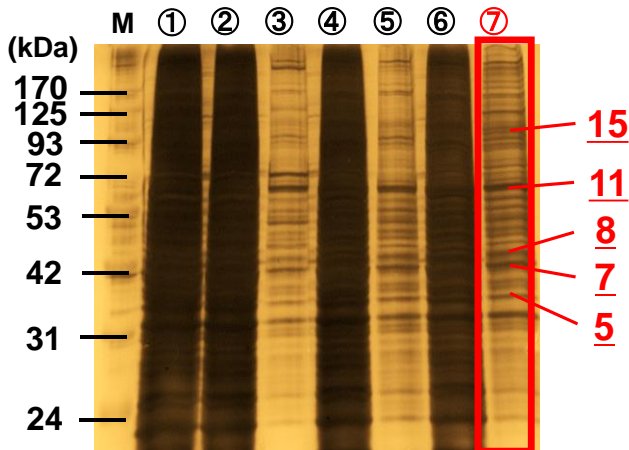
図5 アビジン-ビオチン複合体法の概略

以下の図に示すように複数のタンパク質を取得し、MALDI-TOF/TOF MSによりタンパク質の同定を行った(図6)。Mascot サーチよりプロテオミクス解析から5つのタンパク質を同定した。現在論文投稿前であるため、タンパク質名は開示しない。



MALDI-TOF/TOF MSを用いたプロテオミクス解析

マウス小腸上皮細胞



MASCOT database search

No.	MW (Da)	Score < 55	Matches peptide
15	124,153	53	7
11	70,700	54	5
8	42,971	60	7
7	42,052	50	7
5	39,938	71	5

M 分子量マーカー
 ① Whole cell lysate
 ② Supernatant
 ③ Av-beads
 ④ Supernatant
 ⑤ Bio-beads
 ⑥ Supernatant
 ⑦ Bio-MK-4-beads (MK-4 binding protein)

図6 マウス小腸上皮細胞における MK-4 結合タンパク質の同定

トランスクリプトーム解析およびプロテオミクス解析から得られた遺伝子やタンパク質に関して現在、側鎖切断活性を評価し有望なものを複数得ている。現在、これらを用いて解析中。

② NBD 標識したビタミン K を用いたビタミン K 側鎖切断酵素の探索

上記の実験で見出されたタンパク質に関して、N-NBD 標識したビタミン K 誘導体を用いて側鎖活性を評価している。緑色傾向の消光を基に、切断の有無を確認している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Nishikawa M, Yasuda K, Takamatsu M, Abe K, Okamoto K, Horibe K, Mano H, Nakagawa K, Tsugawa N, Hirota Y, Horie T, Hinoi E, Okano T, Ikushiro S, Sakaki T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Generation of novel genetically modified rats to reveal the molecular mechanisms of vitamin D actions.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 5677
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-62048-1.	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 Yoshimura H, Hirota Y, Soda S, Okazeri M, Takagi Y, Takeuchi A, Tode C, Kamao M, Osakabe N, Suhara Y.	4. 巻 30
2. 論文標題 Study on structure-activity relationship of vitamin K derivatives: Conversion of the naphthoquinone part into another aromatic ring and evaluation of their neuronal differentiation-inducing activity.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorg Med Chem Lett.	6. 最初と最後の頁 127059
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bmcl.2020.127059.	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 Nishioka T, Endo-Umeda K, Ito Y, Shimoda A, Takeuchi A, Tode C, Hirota Y, Osakabe N, Makishima M, Suhara Y.	4. 巻 24
2. 論文標題 Synthesis and In Vitro Evaluation of Novel Liver X Receptor Agonists Based on Naphthoquinone Derivatives.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecules.	6. 最初と最後の頁 E4316
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/molecules24234316.	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 Fujii Y, Suhara Y, Sukikara Y, Teshima T, Hirota Y, Yoshimura K, Osakabe N.	4. 巻 24
2. 論文標題 Elucidation of the Interaction between Flavan-3-ols and Bovine Serum Albumin and Its Effect on Their In-Vitro Cytotoxicity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 E3667
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/molecules24203667.	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 Hirota Y, Suhara Y.	4. 巻 20
2. 論文標題 New Aspects of Vitamin K Research with Synthetic Ligands: Transcriptional Activity via SXR and Neural Differentiation Activity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 E3006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20123006.	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 Tsutsumi Ayaka, Horikoshi Yukari, Fushimi Taiki, Saito Akiko, Koizumi Ryo, Fujii Yasuyuki, Hu Qing Qiang, Hirota Yoshihisa, Aizawa Koichi, Osakabe Naomi	4. 巻 10
2. 論文標題 Acylated anthocyanins derived from purple carrot (<i>Daucus carota</i> L.) induce elevation of blood flow in rat cremaster arteriole	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Food & Function	6. 最初と最後の頁 1726 ~ 1735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8fo02125b	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 Hirota Yoshihisa, Nakagawa Kimie, Isomoto Keigo, Sakaki Toshiyuki, Kubodera Noboru, Kamao Maya, Osakabe Naomi, Suhara Yoshitomo, Okano Toshio	4. 巻 13
2. 論文標題 Eldecalcitol is more effective in promoting osteogenesis than alfacalcidol in Cyp27b1-knockout mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0199856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0199856	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 Nishikawa Miyu, Yasuda Kaori, Takamatsu Masashi, Abe Keisuke, Nakagawa Kimie, Tsugawa Naoko, Hirota Yoshihisa, Tanaka Kazuma, Yamashita Shigeaki, Ikushiro Shinichi, Suda Tatsuo, Okano Toshio, Sakaki Toshiyuki	4. 巻 185
2. 論文標題 Generation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in Cyp27b1 knockout mice by treatment with 25-hydroxyvitamin D3 rescued their rachitic phenotypes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 71 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jsbmb.2018.07.012	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 Garrett Matthew、Fujii Yuki、Osaka Natsuki、Ito Doshun、Hirota Yoshihisa、Sasaki Atsuo T.	4. 巻 1
2. 論文標題 Emerging Roles of Wild-type and Mutant IDH1 in Growth, Metabolism and Therapeutics of Glioma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gliomas	6. 最初と最後の頁 61 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.36255/exonpublications.gliomas.2021.chapter4	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 Dasgupta Biplab、Hirota Yoshihisa、Fujii Yuki、Osaka Natsuki、Ito Doshun、Plas David R.、Sasaki Atsuo T.	4. 巻 1
2. 論文標題 Targeting Energy Metabolism to Overcome Therapeutic Resistance of Glioblastoma and Tumor-associated Edema	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gliomas	6. 最初と最後の頁 121 ~ 138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.36255/exonpublications.gliomas.2021.chapter7	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 Sengupta Soma、Pater Luke E.、Krummel Daniel Pomeranz、Aronow Bruce J.、Hirota Yoshihisa、Phoenix Timothy N.、Sasaki Atsuo T.	4. 巻 1
2. 論文標題 Integration of Molecular Analysis, Cutting-edge Mouse Genetic Models and Proton Therapy to Improve Outcomes for Glioma Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gliomas	6. 最初と最後の頁 79 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.36255/exonpublications.gliomas.2021.chapter5	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53件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 23件)

1. 発表者名 Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 Elucidation of the Physiological Role of the Vitamin K Converting Enzyme UBIAD1.
3. 学会等名 13 th South East Asian Technical University Consortium (SEATUC 2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuta Takagi, Yutaro Yamashita, Mayu Okazeri, Yoshitomo Suhara, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 Participation of L-type Ca ²⁺ Channel in the Differentiation of Neural Stem Cells to Neuron by Vitamin K.
3. 学会等名 13 th South East Asian Technical University Consortium (SEATUC 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuma Unno, Kanami Moriya, Naomi Osakabe, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 Mechanism of Action of Capsaicin on TRP Channels and TMEM Proteins
3. 学会等名 13 th South East Asian Technical University Consortium (SEATUC 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshihisa Hirota, Yuta Takagi, Yutaro Yamashita, Mayu Okazeri, Yoshitomo Suhara
2. 発表標題 Neuronal differentiation induced by vitamin K and generation of derivatives to treat brain diseases.
3. 学会等名 9 th Federation of the Asia and Oceanian Physiological Societies (FAOPS 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuma Unno, Kanami Moriya, Naomi Osakabe, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 Recognition of capsaicin via transient receptor potential channel and transmembrane protein
3. 学会等名 9 th Federation of the Asia and Oceanian Physiological Societies (FAOPS 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 Differentiation mechanism of neural stem cells into neurons by vitamin K
3. 学会等名 The 5th international GTP workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshihisa Hirota, Maya Kamao, Toshiyuki Sakaki, Naomi Osakabe, Yoshitomo Suhara, Toshio Okano
2. 発表標題 Effects of vitamin D on the differentiation of mouse embryonic cerebrum derived neural stem cells
3. 学会等名 The 7th International Conference on Food Factors (ICoFF) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuma Unno, Naomi Osakabe, Maya Kamao, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 Establishment of a novel in vitro TRPV1 ligand evaluation method to assess the effect on sympathetic nerve system
3. 学会等名 The 9th International Conference on Polyphenols and Health (ICPH) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuta Takagi, Yutaro Yamashita, Maya Kamao, Yoshitomo Suhara, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 Transcriptome analysis reveals mechanism of Vitamin K-induced neuronal differentiation
3. 学会等名 The 7th International Conference on Food Factors (ICoFF) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaharu Kobayashi, Satoshi Asano, Ayako Furukawa, Maya Kamao, Yoshitomo Suhara, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 Identification of vitamin K binding protein by using magnetic beads to reveal vitamin K metabolic mechanism
3. 学会等名 The 7th International Conference on Food Factors (ICoFF) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sho Sano, Yuki Ito, Maya Kamao, Yoshitomo Suhara, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 The exploration of Vitamin K binding protein using the novel fluorescent probes
3. 学会等名 The 8th International Conference on Food Factors (ICoFF) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yutaro Yamashita, Mayu Okazeri, Taiki Sato, Maya Kamao, Yoshitomo Suhara, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 Structure-activity correlation of vitamin K revealed by neural differentiation activity
3. 学会等名 The 9th International Conference on Food Factors (ICoFF) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tasuku Arai, Takeshi Matunaga, Maya Kamao, Seiji Komeda, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 Evaluation of cytotoxicity by azolato-bridged dinuclear platinum (II) complexes in human prostate cancer cells
3. 学会等名 The 10th International Conference on Food Factors (ICoFF) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Asano, Maya kamao, Yoshitomo Suhara, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 Evaluation of the vitamin K side-chain cleavage mechanism by use of hydrogenated vitamin K1
3. 学会等名 The 11th International Conference on Food Factors (ICoFF) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshihisa Hirota, Tasuku Arai, Maya Kamao, Naomi Osakabe, Yoshitomo Suhara, Seiji Komeda
2. 発表標題 Azolato-bridged dinuclear platinum (II) complexes exerts prostate cancer cytotoxicity via the androgen receptor
3. 学会等名 14 th South East Asian Technical University Consortium (SEATUC 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masaharu Kobayashi, Ayako Furukawa, Maya Kamao, Yoshitomo Suhara, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 Identification of the tissue-specific vitamin K binding protein by using magnetic beads
3. 学会等名 14 th South East Asian Technical University Consortium (SEATUC 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sho Sano, Maya Kamao, Toshio Okano, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 Positive regulation of Vitamin K converting enzyme UBIAD1 promoter activity by PARP-1
3. 学会等名 14 th South East Asian Technical University Consortium (SEATUC 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yutaro Yamashita, Yuta Takagi, Hina Hatori, Maya Kamao, Yoshitomo Suhara, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 Vitamin K induces neuronal differentiation action mediated by epigenetic regulation
3. 学会等名 14 th South East Asian Technical University Consortium (SEATUC 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐野翔, 伊東優貴, 中川公恵, 鎌尾まや, 須原義智, 廣田佳久
2. 発表標題 ビタミンKに蛍光基NBDを導入した新規蛍光プローブによるSXRの細胞内局在変化
3. 学会等名 第71回 日本ビタミン学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林正知, 古川絢子, 須原義智, 鎌尾まや, 廣田佳久
2. 発表標題 磁気ビーズを標識したビタミンK誘導体による結合するタンパク質の探索
3. 学会等名 第71回 日本ビタミン学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下裕太郎, 高木勇太, 岡芹麻友, 須原義智, 廣田佳久
2. 発表標題 ビタミンKによるL型Ca ²⁺ チャネルを介したニューロン分化誘導機構の解析
3. 学会等名 第71回 日本ビタミン学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣田佳久
2. 発表標題 新規ビタミンK誘導体を用いたビタミンK側鎖切断酵素の探索手法開発
3. 学会等名 生体膜を含む生体分子間相互作用研究の現状と課題研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣田佳久、海野裕真、鎌尾まや、須原義智、越阪部奈緒美
2. 発表標題 Capsaicinによるエネルギー代謝亢進に対するTRP channelおよびTMEMタンパク質の役割
3. 学会等名 フォーラム2019：衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高木勇太、山下裕太郎、鎌尾まや、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 オミクス解析を用いたビタミンKによるニューロン分化誘導機構の網羅的な解析
3. 学会等名 第63回 日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 海野裕真、越阪部奈緒美、鎌尾まや、廣田佳久
2. 発表標題 食品成分のTRP channelおよびTMEMタンパク質を介したエネルギー代謝の評価
3. 学会等名 第63回 日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林正知、古川絢子、鎌尾まや、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 ビタミンKの変換機構の解明を目指した磁気ビーズを用いた結合タンパク質の探索
3. 学会等名 第63回 日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐野翔、伊東優貴、鎌尾まや、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 NBD標識化ビタミンK誘導体による核内受容体SXRの細胞内局在
3. 学会等名 第63回 日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下裕太郎、佐藤大輝、曾田靖也、鎌尾まや、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 神経分化誘導活性から明らかとなるビタミンKの構造活性相関
3. 学会等名 第63回 日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新井佑、松永健、鎌尾まや、米田誠治、廣田佳久
2. 発表標題 ヒト前立腺がん細胞に対するアゾラト架橋白金(II)二核錯体による細胞毒性の検討
3. 学会等名 第63回 日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2019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 ビタミンK側鎖切断酵素の同定を目指したビタミンK1水素付加物代謝機構の解明
3. 学会等名 第63回 日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 海野裕真、越阪部奈緒美、鎌尾まや、廣田佳久
2. 発表標題 TRP channelおよびTMEMタンパク質を介したCapsaicinによるエネルギー代謝の亢進
3. 学会等名 第92回 日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林正知、浅野公志、古川絢子、鎌尾まや、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 磁気ヒーズを用いた肝臓由来のビタミンK結合タンパク質の探索
3. 学会等名 第92回 日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐野翔、今井美沙希、鎌尾まや、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 ビタミンK結合タンパク質の探索を目指した新規蛍光プローブによるSXRの細胞内局在
3. 学会等名 第92回 日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下裕太郎、高木勇太、鎌尾まや、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 L型Ca ²⁺ チャネルを介したMK-4によるニューロン分化機構の解析
3. 学会等名 第92回 日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新井佑、松永健、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)二核錯体によるヒト前立腺がん細胞増殖抑制活性の評価アゾラト架橋白金(II)二核錯体によるヒト前立腺がん細胞増殖抑制活性の評価
3. 学会等名 第92回 日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒川実樹乃、羽鳥ひな、岡芹麻友、佐藤大輝、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 ニューロン分化誘導作用から明らかになるビタミンKの構造活性相関
3. 学会等名 第92回 日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣田佳久、小林正知、須原義智
2. 発表標題 ビタミンK1からビタミンK3への側鎖切断機構の解析
3. 学会等名 2019年度 新学術領域研究「先進ゲノム」拡大班会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 Elucidation of the Physiological Role of the Vitamin K Converting Enzyme UBIAD1.
3. 学会等名 13 th South East Asian Technical University Consortium (SEATUC 2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuta Takagi, Yutaro Yamashita, Mayu Okazeri, Yoshitomo Suhara, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 Participation of L-type Ca ²⁺ Channel in the Differentiation of Neural Stem Cells to Neuron by Vitamin K.
3. 学会等名 13 th South East Asian Technical University Consortium (SEATUC 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuma Unno, Kanami Moriya, Naomi Osakabe, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 Mechanism of Action of Capsaicin on TRP Channels and TMEM Proteins
3. 学会等名 13 th South East Asian Technical University Consortium (SEATUC 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshihisa Hirota, Yuta Takagi, Yutaro Yamashita, Mayu Okazeri, Yoshitomo Suhara
2. 発表標題 Neuronal differentiation induced by vitamin K and generation of derivatives to treat brain diseases.
3. 学会等名 9 th Federation of the Asia and Oceanian Physiological Societies (FAOPS 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuma Unno, Kanami Moriya, Naomi Osakabe, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 Recognition of capsaicin via transient receptor potential channel and transmembrane protein
3. 学会等名 9 th Federation of the Asia and Oceanian Physiological Societies (FAOPS 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高木勇太、井田有香、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 ビタミンKによるニューロン分化誘導作用に対するL型Ca ²⁺ チャネルの関与
3. 学会等名 第70回日本ビタミン学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 海野裕真、松尾瑠美、守谷佳奈美、越阪部奈緒美、廣田佳久
2. 発表標題 CapsaicinのTRP channelおよびTMEMを解した認識機能の解析
3. 学会等名 第23回日本フードファクター学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣田佳久
2. 発表標題 脳内におけるビタミンKの新たな生理作用に関する研究
3. 学会等名 フォーラム2018：衛生薬学・環境トキシコロジー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高木勇太、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 ビタミンKによるL型Ca ²⁺ チャネルを介したニューロン分化誘導機構の検討
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 海野裕真、松尾瑠美、守谷佳奈美、越阪部奈緒美、廣田佳久
2. 発表標題 TRP channelおよびTMEMによるcapsaicin認識機構の解析
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高木勇太、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 ビタミンKによる神経幹細胞からニューロンへの分化誘導作用に対するL型Ca ²⁺
3. 学会等名 第41回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下裕太郎、岡芹麻友、佐藤大輝、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 レチノイド様の側鎖構造を有するビタミンK誘導体によるニューロン分化誘導活性
3. 学会等名 第41回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下裕太郎、岡芹麻友、高木勇太、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 ビタミンK によるL型Caチャネルを介したニューロン分化誘導活性の解析
3. 学会等名 第139回 日本薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐野翔, 伊東優貴, 中川公恵, 須原義智, 廣田佳久
2. 発表標題 未知のビタミンK結合タンパク質の同定を目指した新規蛍光プローブによる核内受容体SXRの細胞内局在変化
3. 学会等名 第139回 日本薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林正知、古川絢子、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 磁気ヒーズを用いたビタミンK2特異的に結合するタンパク質の探索
3. 学会等名 第139回 日本薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松永健、大関詩織、米田誠治、廣田佳久
2. 発表標題 ヒト前立腺がん細胞に対するアゾラト架橋白金()二核錯体による細胞増殖抑制効果の解析
3. 学会等名 第139回 日本薬学会年会
4. 発表年 2019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
研究協力者	須原 義智 (Suhara Yoshitmo) (30297171)	芝浦工業大学・システム理工学部・教授 (32619)	

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
---------	---------