

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：32619

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(A））

研究期間：2019～2022

課題番号：18KK0455

研究課題名（和文）GTP代謝センサーを介したビタミンK代謝制御機構の解明とがん治療への応用

研究課題名（英文）Regulatory mechanisms of vitamin K metabolism through GTP metabolic sensors and their application to cancer therapy.

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） 12,000,000円

渡航期間： 13ヶ月

研究成果の概要（和文）：ビタミンKは抗腫瘍作用とがん再発予防作用の2つの作用を有することが報告されているがそのメカニズムは明らかでない。これまでに、ビタミンK変換酵素UBIAD1が、GTPエネルギー代謝により制御されていることを見出した。そこで本研究では、「GTP代謝センサーを介したビタミンK代謝制御機構の解明とがん治療への応用」を目指した。報告者が渡米した時期はCOVID-19が世界的に猛威をふるった中であり、研究計画を修正しGTPセンサー遺伝子をゲノム編集法によりF205Lノックインマウスの作出と表現型の解析を行った。作出したマウスからGTPセンサーは、体重変化や糖代謝、寿命などに影響することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GTPセンサーPI5P4K は細胞膜脂質であるPI(5)PをPI(4,5)P2にリン酸化するキナーゼである。PI5P4K ノックアウトマウスは、PI5P4K のキナーゼ活性が欠損した表現型だけでなく、他のキナーゼのスキャフォールディングタンパク質としての機能も失う。さらにATP依存性のキナーゼ活性も消失することから、GTPセンサーとしてのPI5P4K の生体での役割は未知である。本研究から、PI5P4K は生体において、糖尿病および健康寿命に重要な役割を果たしていることが示された。今後は、PI5P4K を標的とした2型糖尿病やサルコペニアへの新たな治療戦略に応用できることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Vitamin K has been reported to have two functions: anti-tumour and prevention of cancer recurrence, but the mechanisms of these effects are not clear. We have previously found that the vitamin K-converting enzyme UBIAD1 is regulated by GTP energy metabolism. This study aimed to "Regulatory mechanisms of vitamin K metabolism through GTP metabolic sensors and their application to cancer therapy." I came to the USA at the time of the COVID-19 outbreak worldwide, so the research plan was modified to generate F205L knock-in mice by genome editing of the GTP sensor gene and analysing the phenotype. The GTP sensor was found to affect body weight change, glucose metabolism and life span in the mice.

研究分野：分子栄養学

キーワード：GTPセンサー PI5P4K 糖尿病 健康寿命 ビタミンK UBIAD1

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側鎖に phytyl 側鎖を有する PK (phylloquinone) や発酵食品に含まれ 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。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

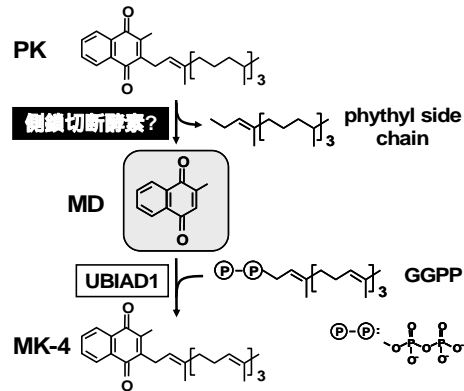


図1 生体におけるビタミン K 変換機構

[Lancet, (1995)]。これまでに我々はヒトやマウスにおいて PK を摂取後、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 UbiA prenyltransferase domain containing protein 1 (UBIAD1) によって MK-4 へ変換されることを世界に先駆けて同定することに成功した (図 1) [Nature (2010), J. Bio. Chem. (2013), Plos One (2015)]。ビタミン K 代謝研究だけでなく、生体内におけるビタミン K の重要性を明らかにするため、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という脳内におけるビタミン K の新たな役割を見出してきた [Int. J. Mol. Sci., (2019)]。このように、近年ではビタミン K 研究の更なる発展を目指して様々な研究を行ってきた。

本国際共同研究では、ビタミン K 研究の応用を目指し「ビタミン K による抗腫瘍メカニズム」を評価した。これまでに、ビタミン K₂ (MK-4) の大規模臨床試験において、MK-4 非投与群と比較して MK-4 投与群では肝がん発症数が著しく低下し [JAMA (2004)]。肝がん治療後の再発予防に関しても、ビタミン K 服用により再発率が低下することが報告された [Cancer (2006)]。また、前立腺がんやリンパ腫において、ビタミン K 変換酵素 UBIAD1 が腫瘍増殖を抑制活性することが見い出された [Oncotarget (2015)、Sci. Rep. (2017)]。UBIAD1 の変換基質である MD は、MK-4 と比較して 60 ~ 300 倍と強い抗腫瘍活性を有しており、UBIAD1 プロモーターを活性化する。このように **ビタミン K およびその変換酵素 UBIAD1 は“抗腫瘍作用”と“がん再発予防作用”を有している**ことが報告されているが、詳細なメカニズムは明らかでない。

グアノシン 3 リン酸 (GTP) は、タンパク質の合成やシグナル伝達に関わるエネルギー分子で、がん細胞ではエネルギー源として GTP が多量に消費されている。これまでに、共同研究者の Dr. Atsuo T. Sasaki の研究室では、イノシトール脂質シグナルを制御するホスファチジルイノシトール 5 リン酸 4 キナーゼ (PI5P4K) β が浸潤性乳がんでは重要な役割を果たすことを明らかにしている [Cell (2013)]。また、PI5P4Kβ が哺乳細胞で初の GTP 量を制御する「GTP センサー」であることを発見し、

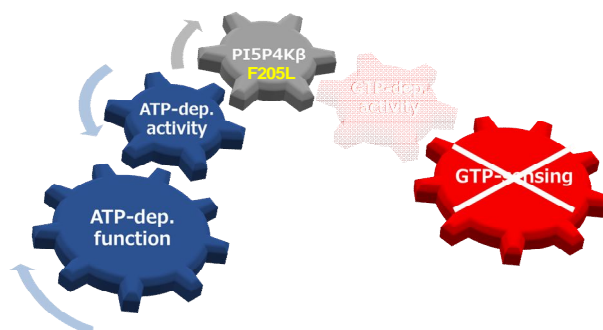


図2 PI5P4Kβ F205L 変異による影響

GTP 依存的な PI5P4K β 活性を欠失させたがん細胞 (F205L 変異体) では著しく腫瘍形成能が減少することを報告している(図 2] *Mol. Cell* (2016)] 報告者は、共同研究の一環で F205L 変異体したがん細胞におけるビタミン K 代謝関連酵素の遺伝子発現を CAGE-seq 解析より Dr. Sasaki に評価頂き、F205L 変異体では、*UBIAD1* 遺伝子の発現量が経時的に著しく低下した。このような結果より、がんにおいてビタミン K 代謝と GTP 代謝センサーには何らかの関連があることが示唆された。

2 . 研究の目的

シンシナティ大学の Dr. Sasaki との共同研究を突破口として、*UBIAD1* の発現制御機構解析から「GTP 代謝センサーを介したビタミン K 代謝制御機構の解明とがん治療への応用」を目指した。具体的には、GTP 代謝および *UBIAD1* 発現制御機構を検討および *UBIAD1* を介した GTP およびがん代謝への影響解明を目指した。

上記のような研究を当初計画していたが、報告者が日本からアメリカへ出国した 2020 年 3 月 26 日は、COVID-19 が世界的に猛威をふるっている中の渡米であり、研究計画を大幅に変更する形となった。報告者は、GTP センサー PI5P4K β 遺伝子をゲノム編集法により F205L 変異したノックインマウスの作出し、その表現型の解析を行った。

3 . 研究の方法

GTP センサー-*PI5P4K β* 遺伝子の F205L 変異したノックインマウスの作出は、シンシナティ大学のマウスコアと共に、C57B6 系マウスに変異挿入箇所を設計しゲノム編集法により作出を行った。作出した PI5P4K β F205L (F205L) マウスを基に野生型マウスおよび PI5P4K β ノックアウト (KO) マウスと比較し、様々な表現型解析を行った。

4 . 研究成果

生体における GTP は ATP につぐ主要なエネルギー分子として、RNA や DNA 合成に重要であり、シグナル伝達やタンパク質合成など、様々な役割を担っている。GTP センサー-PI5P4K β の生体での機能解析を行う目的で KO マウスが樹立され、低体重やインシュリン感受性の増加などの表現型が確認されている [*Mol. Cell. Biol.*, (2004)] しかしながら、最近になり PI5P4K β は他のリン脂質たんぱく質のスカフォールドタンパク質として働き PI3K 経路を負に制御する役割が見つかった [*Cell Rep.*, (2019)] したがって、KO マウスの表現型は PI5P4K β のキナーゼ活性が欠損した表現型だけでなく、スカフォールド機能丧失了ことに起因する可能性がある (図 2)。さらに KO マウスでは GTP および ATP 依存性のキナーゼ活性も消失することから、GTP センサーとしての PI5P4K β の生体での役割は未知である。

そこで、我々は PI5P4K β の GTP センサー機能のみを失った F205L 変異体ノックインマウスを新たに作出した (図 3)。

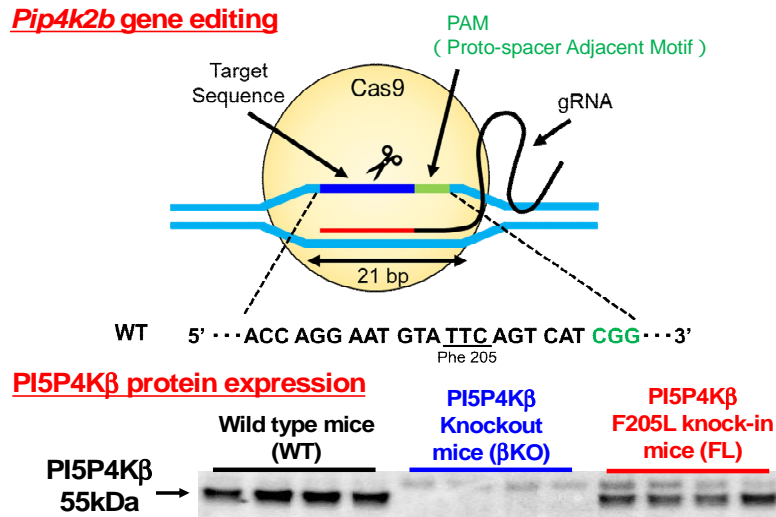


図 3 PI5P4K β F205L 変異マウスおよび PI5P4K β タンパク質発現

興味深いことに、F205L マウスは KO マウスと異なる表現型を示した。特に、野生型マウスと比較し F205L マウスおよび KO マウスは大きく異なる体重の表現型を示した。GTP の認識が体重に大きく影響を及ぼす可能性が示唆された。行動試験では、大きな違いはそれぞれのマウスでは認められなかった。

F205L マウスではインシュリン感受性試験や高脂肪食負荷試験、寿命測定などから、GTP センサーは生体において糖尿病や健康寿命に重要な役割を果たしていることが示されつつある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 12件）

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

1. 著者名 Nishikawa Miyu, Yasuda Kaori, Takamatsu Masashi, Abe Keisuke, Okamoto Kairi, Horibe Kyohei, Mano Hiroki, Nakagawa Kimie, Tsugawa Naoko, Hirota Yoshihisa, Horie Tetsuhiro, Hinoi Eiichi, Okano Toshio, Ikushiro Shinichi, Sakaki Toshiyuki	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 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1
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 Hiroshi, Hirota Yoshihisa, Soda Seiya, Okazeri Mayu, Takagi Yuta, Takeuchi Atsuko, Tode Chisato, Kamao Maya, Osakabe Naomi, Suhara Yoshitomo	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 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 127059 ~ 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 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

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 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 Nishikawa Miyu, Yasuda Kaori, Takamatsu Masashi, Abe Keisuke, Okamoto Kairi, Horibe Kyohei, Mano Hiroki, Nakagawa Kimie, Tsugawa Naoko, Hirota Yoshihisa, Horie Tetsuhiro, Hinoi Eiichi, Okano Toshio, Ikushiro Shinichi, Sakaki Toshiyuki	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 Scientific Reports	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 A, Horikoshi Y, Fushimi T, Saito A, Koizumi R, Fujii Y, Hu QQ, Hirota Y, Aizawa K, Osakabe N.	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 Funct.	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 -

〔学会発表〕 計77件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 48件）

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）（国際学会）
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) (国際学会)
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
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

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 Yoshihisa Hirota, Yuta Takagi, Ayako Furukawa, Maya Kamao, Toshio Okano, Yoshitomo Suhara
2. 発表標題 Role of vitamin K in the brain - Measurement of vitamin K levels in human brain and the mechanism of vitamin K-induced neuronal differentiation ?
3. 学会等名 American Chemical Society Fall 2020 National Meeting & Expo (ACS2020) (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 vitamin K binding protein by magnetic beads labeled derivative to search a novel activity
3. 学会等名 American Chemical Society Fall 2020 National Meeting & Expo (ACS2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sho Sano, Misaki Imai, Maya Kamao, Yoshitomo Suhara, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 The transcriptional regulatory mechanism of MK-4 converting enzyme UBIAD1 by PARP-1
3. 学会等名 American Chemical Society Fall 2020 National Meeting & Expo (ACS2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yutaro Yamashita, Mayu Okazeri, Kamao Maya, Yoshitomo Suhara, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 Structure-activity correlation of novel vitamin K derivatives clarified by neuronal differentiation activity
3. 学会等名 American Chemical Society Fall 2020 National Meeting & Expo (ACS2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tasuku Arai, Maya Kamao, Yoshitomo Suhara, Seiji Komeda, Yoshihisa Hirota
2. 発表標題 AZOLATO-BRIDGED DINUCLEAR PLATINUM (II) COMPLEXES SUPPRESS PROLIFERATION VIA THE ANDROGEN RECEPTOR
3. 学会等名 15th SOUTH EAST ASIAN TECHNICAL UNIVERSITY CONSORTIUM SYMPOSIUM (SEATUC 2021) (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 廣田 佳久, 鎌尾 まや, 須原 義智, 岡野 登志夫
2. 発表標題 ビタミンD関連遺伝子欠損マウス由来神経幹細胞の分化に対するビタミンD代謝物の作用
3. 学会等名 第93回 日本生化学会年会・大会
4. 発表年 2020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 磁気ビーズを用いたビタミンK結合タンパク質における新たな生理作用の探索
3. 学会等名 第93回 日本生化学会年会・大会
4. 発表年 2020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 PARP-1によるビタミンK変換酵素UBIAD1の転写活性化機構
3. 学会等名 第93回 日本生化学会年会・大会
4. 発表年 2020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⁺ チャネルおよび代謝型グルタミン酸受容体を介したMK-4のニューロン分化誘導機構の解析
3. 学会等名 第93回 日本生化学会年会・大会
4. 発表年 2020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 前立腺がん細胞におけるアンドロゲン受容体を介した増殖に対するアゾラト架橋白金()二核錯体による
3. 学会等名 第93回 日本生化学会年会・大会
4. 発表年 2020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結合タンパク質の探索から明らかになる新規生理作用
3. 学会等名 第64回 日本薬学会関東支部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐野翔、鎌尾まや、須原義智、廣田佳久
2. 発表標題 コレステロール代謝を調節するビタミンK変換酵素UBIAD1の発現制御機構
3. 学会等名 第64回 日本薬学会関東支部会
4. 発表年 2020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 代謝型グルタミン酸受容体を介したビタミンKの神経分化機構
3. 学会等名 第64回 日本薬学会関東支部会
4. 発表年 2020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 新規白金誘導体によるARを介した前立腺がん細胞に対する増殖抑制効果の評価
3. 学会等名 第64回 日本薬学会関東支部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣田佳久
2. 発表標題 Research Study Abroad for a Corona Period
3. 学会等名 3rd ExCELLS Retreat for Young Scientists (招待講演)
4. 発表年 2020年～2021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()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 2020年～2021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 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 (国際学会)
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 (国際学会)
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（国際学会）
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）（国際学会）
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（国際学会）
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（国際学会）
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 (国際学会)
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 (国際学会)
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 (国際学会)
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 (国際学会)
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(国際学会)
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(国際学会)
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(国際学会)
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 磁気ビ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(国際学会)
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（国際学会）
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（国際学会）
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（国際学会）
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（国際学会）
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（国際学会）
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

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		
米国	オハイオ州立シンシナティ大学	シンシナティ小児病院	