

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：23201

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02889

研究課題名(和文) 遺伝子改変ラットを用いたビタミンD作用の解明とビタミンD誘導体の医薬品応用

研究課題名(英文) Elucidation of vitamin D actions using genetically modified rats and application of vitamin D analogs to medical drugs

研究代表者

榊 利之 (SAKAKI, TOSHIYUKI)

富山県立大学・工学部・研究員

研究者番号：70293909

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：ゲノム編集法により変異型VDR(H301Q)あるいはVDR(R270L)/(H301Q)を発現するラットを作製し、既存の変異型VDR(R270L)、VDR遺伝子欠損(VDR-KO)ラットとの性状比較により、骨形成、毛包形成等に対するビタミンDおよびビタミンD受容体の作用について詳細に解析した結果、リガンド非結合型VDRが毛包形成に必要であることを明らかにした。また、新規に合成したビタミンD誘導体の中で、既存のビタミンD誘導体よりも高い乾癬治療効果を示す化合物を複数見出した。さらに、VDR-KOラットの脱毛症に対し、VDR発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療の有効性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ゲノム編集法により作製した複数種の遺伝子改変ラットの性状比較によりビタミンDおよびビタミンD受容体の作用メカニズムについて多くの新たな知見が得られ、II型くる病や乾癬の治療薬の開発につながる成果が得られた。また、治療法が存在しないII型くる病の脱毛に対し遺伝子治療やゲノム編集治療が有効であることを示した。これらの研究成果を国内外の多くの学会や多数の論文で公表したところ、きわめて高い評価を受けた。本研究成果の学術的意義および社会的意義はきわめて大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Rats expressing mutant VDR (H301Q) or VDR (R270L) / (H301Q) were prepared by the genome editing method, and their physiological properties were compared with existing mutant VDR (R270L) and VDR gene-deficient (VDR-KO) rats. As a result of detailed analysis of the effects of vitamin D and vitamin D receptors on bone formation, hair follicle formation, etc., it was clarified that ligand-unbound VDR is required for hair follicle formation. In addition, among the newly synthesized vitamin D derivatives, we have found several compounds that show a higher therapeutic effect on psoriasis than existing vitamin D derivatives. Furthermore, we showed the effectiveness of gene therapy using a VDR-expressing adenovirus vector for alopecia in VDR-KO rats.

研究分野：遺伝子工学

キーワード：ビタミンD ビタミンD受容体 ゲノム編集 シトクロムP450 作用メカニズム 疾患モデル動物 ビタミンD代謝酵素

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食物から摂取した、あるいは皮膚でつくられたビタミン D₃ は、肝臓で 25 位水酸化酵素 CYP2R1 および CYP27A1 により 25 位が水酸化され、腎臓で CYP27B1 により 1 位が水酸化され、活性型ビタミン D である 1,25D₃ が生じる。1 α ,25-ジヒドロキシビタミン D₃ (1,25D₃) はビタミン D 受容体(VDR)に結合して RXR とヘテロダイマーを形成し、種々の遺伝子発現を制御することにより多様な生理作用を発揮する。我々は CRISPR/Cas9 を用いたゲノム編集法により CYP27B1-KO ラット、ビタミン D 受容体(VDR)-KO ラット、CYP24A1 KO ラット、さらに、Arg270 を Leu に置換することにより、1,25D₃ に対する親和性が 25D₃ と同程度にまで低下した変異型 VDR(R270L) (ヒト II 型くる病の患者の VDR(R274L に相当) を有するラットを作製した。CYP27B1 KO, VDR KO および VDR (R270L)ラットは、いずれも骨形成不全を伴う「くる病」症状を示した。これらのラットの成長曲線、血中カルシウム濃度、血中 1,25D₃ 濃度、骨密度などを調べることにより、骨形成に対するビタミン D の作用メカニズムを調べることができた。特に、VDR-R270L ラットに 25D₃ を投与し、くる病症状を完全に改善させた研究結果は、これまでの「活性型ビタミン D は 1,25D₃ のみで、25D₃ はその前駆体である」という従来の概念を覆し、ビタミン D の作用は「強いホルモン (1,25D₃) と弱いホルモン (25D₃ およびその代謝物) の作用の総和で、弱いホルモンが充分量存在すると 1,25D₃ の作用を補完できる」ことを *in vivo* で立証した画期的な成果である。一方、VDR-KO に見られる脱毛症の原因を探るため、VDR の毛包形成への関与を調べるためには 2 重変異体 R270L/H301Q の作製が必須であった。また、VDR(H301Q)の作製も望ましいと思われた。さらに、VDR 非依存性 1,25D₃ の作用が ERp57 依存性であるかということについては申請当初 ERp57 KO ラットの作製が必要と考えられたが、のちに致死効果を及ぼすことが判明したために作製を断念した。ビタミン D 誘導体については我々が開発した *in vitro* 評価系 (VDR 結合能および CYP24A1 による代謝様式) と乾癬モデル動物を用いて、乾癬の治療薬の開発を目指すことにした。

2. 研究の目的

申請者は既に世界初の 4 種の遺伝子改変ラットの作出に成功した。マウスよりもはるかに身体が大きいラットは外科手術が容易であり、天然型ビタミン D、ビタミン D 誘導体とその代謝物他、種々の生体物質の血中濃度の経時変化を容易に測定できる。これらのラットを用いて我々はビタミン D および VDR の作用メカニズム研究において、既に大きな成果を挙げている。本研究では新たな遺伝子改変ラットを作製し、ビタミン D 作用の全貌を明らかにしたい。本研究のもう一つの目的はビタミン D 誘導体の医薬品への応用である。ビタミン D 誘導体はくる病、骨粗鬆症、乾癬、副甲状腺機能亢進症などに使われている。申請者らが開発した(1) 分割型ルシフェラーゼと VDR のリガンド結合領域のキメラタンパク質を用いる *in vitro* VDR 結合能評価システムは独自の技術でありビタミン D 誘導体ライブラリーから有望な化合物を選抜するスクリーニング系として有用である。また、CYP24A1 の代謝を受けにくいことが重要なポイントになるため、申請者が独自に確立したヒト CYP24A1 発現系を用いて評価する。

3. 研究の方法

(1)VDR(R270L/H301Q)ラットの作製

VDR(R270L)ラットの受精卵を用いてゲノム編集法により H301Q 変異を導入する。

(2)ビタミン D 誘導体の合成 20 種類程度の新規化合物の合成および評価

VDR 結合能、CYP24A1 による代謝、イミキモド塗布により作製した乾癬モデルマウスを用いて評価する。

(3)遺伝子改変ラットを用いた天然型ビタミン D(25D3, 1,25D3)およびビタミン D 誘導体の作用メカニズムの解明

Ca、P、PTH の血中濃度、骨形成 (μ CT)、骨密度、体毛密度を測定するとともに、腎臓、肝臓、小腸、副甲状腺、前立腺、精巣、卵巣、皮膚など各臓器・組織における遺伝子発現を網羅的に解析する。

4. 研究成果

(1)遺伝子改ラット VDR(H301Q)、 VDR(R270L)/(H301Q の作製に成功した。

VDR(H301Q)、 VDR(R270L)/(H301Q)においても血中カルシウム濃度の低下と PTH の上昇、骨形成異常が見られたが、脱毛は観察されなかった。VDR-KO ラットにのみ脱毛症が見られ、リガンド結合能を欠失した VDR(R270L)/(H301Q)においても毛がみられなかった結果はリガンド非結合型 VDR が毛包形成に必要であることを意味しており、ビタミン D およびビタミン D 受容体の生理作用の解明において、きわめて重要な知見である。

(2)イミキモド塗布により得られる乾癬モデルマウスを用いて 6 種のビタミン D 誘導体 (いずれも 2 位置換体) の効果を調べたところ、現在、乾癬治療に用いられているビタミン D 誘導体カルシポトリオールよりも高い効果を示す化合物を複数見出した。

(3)ラット CYP27B1 あるいはラット VDR を発現するアデノウイルスベクターを作製し、それぞれの遺伝子欠損ラットに投与してその効果を調べた。背部の毛を剃った VDR-KO ラットに VDR 発現アデノウイルスベクターを皮内投与したところ、顕著な発毛促進が見られ、II 型くる病の患者の脱毛症に遺伝子治療が有効である可能性が示唆された。また、CYP27B1 欠損ラットに CYP27B1 発現アデノウイルスベクターを尾静脈投与したところ、肝臓において CYP27B1 の発現が観察され、血中の活性型ビタミン D およびカルシウム濃度の上昇が認められた。しかし、その効果は 1 週間程度にとどまり、今後はアデノウイルスベクターを用いたゲノム編集による恒久的治療を試みる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakamura Shunya, Saito Ryosuke, Yamamoto Shohei, Terauchi Yuta, Kittaka Atsushi, Takimoto-Kamimura Midori, Kurita Noriyuki	4. 巻 270
2. 論文標題 Proposal of novel inhibitors for vitamin-D receptor: Molecular docking, molecular mechanics and ab initio molecular orbital simulations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biophysical Chemistry	6. 最初と最後の頁 106540 ~ 106540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpc.2020.106540	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 西川美宇、安田佳織、生城真一、榊利之	4. 巻 79
2. 論文標題 代謝研究より明らかになりつつあるビタミンD群の生理作用	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 バイオサイエンスとインダストリー、	6. 最初と最後の頁 12-15
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 2. 西川美宇、安田佳織、高松将士、阿部圭祐、岡本海利、堀部恭平、真野寛生、中川公恵、津川尚子、廣田佳久、堀江哲寛、檜井栄一、岡野登志夫、生城真一、榊利之	4. 巻 94
2. 論文標題 新規ビタミンDシグナル解析を可能にする遺伝子改変ラットの作出	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本ビタミン学会誌	6. 最初と最後の頁 517-520
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 3. 真野寛生、生城真一、高野真史、橘高敦史、榊利之	4. 巻 94
2. 論文標題 VDRリガンドに応答して発光量が劇的に上昇する分割型ルシフェラーゼバイオセンサーの開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本ビタミン学会誌	6. 最初と最後の頁 307-313
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 Nachliely Matan, Trachtenberg Aviram, Khalfin Boris, Nalbandyan Karen, Cohen-Lahav Merav, Yasuda Kaori, Sakaki Toshiyuki, Kutner Andrzej, Danilenko Michael	4. 巻 188
2. 論文標題 Dimethyl fumarate and vitamin D derivatives cooperatively enhance VDR and Nrf2 signaling in differentiating AML cells in vitro and inhibit leukemia progression in a xenograft mouse model	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 8~16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jsbmb.2018.11.017	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 Kawagoe Fumihiro, Yasuda Kaori, Mototani Sayuri, Sugiyama Toru, Uesugi Motonari, Sakaki Toshiyuki, Kittaka Atsushi	4. 巻 4
2. 論文標題 Synthesis and CYP24A1-Dependent Metabolism of 23-Fluorinated Vitamin D3 Analogues	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 11332~11337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.9b01500	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 Kawagoe Fumihiro, Mototani Sayuri, Yasuda Kaori, Nagasawa Kazuo, Uesugi Motonari, Sakaki Toshiyuki, Kittaka Atsushi	4. 巻 195
2. 論文標題 Introduction of fluorine atoms to vitamin D3 side-chain and synthesis of 24,24-difluoro-25-hydroxyvitamin D3	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 105477~105477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jsbmb.2019.105477	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 Milczarek Magdalena, Chodynski Micha?, Pietraszek Anita, Stachowicz-Suhs Martyna, Yasuda Kaori, Sakaki Toshiyuki, Wietrzyk Joanna, Kutner Andrzej	4. 巻 21
2. 論文標題 Synthesis, CYP24A1-Dependent Metabolism and Antiproliferative Potential against Colorectal Cancer Cells of 1,25-Dihydroxyvitamin D2 Derivatives Modified at the Side Chain and the A-Ring	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 642~642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21020642	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 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 1-12
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 Biyani Madhu, Yasuda Kaori, Isogai Yasuhiro, Okamoto Yuki, Weilin Wei, Kodera Noriyuki, Flechsig Holger, Sakaki Toshiyuki, Nakajima Miki, Biyani Manish	4. 巻 14
2. 論文標題 Novel DNA Aptamer for CYP24A1 Inhibition with Enhanced Antiproliferative Activity in Cancer Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Applied Materials & Interfaces	6. 最初と最後の頁 18064 ~ 18078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsami.1c22965	査読の有無 無
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 Takita Teisuke, Sakuma Hiro, Ohashi Ren, Nilouyal Somaye, Nemoto Sho, Wada Moeka, Yogo Yuya, Yasuda Kaori, Ikushiro Shinichi, Sakaki Toshiyuki, Yasukawa Kiyoshi	4. 巻 86
2. 論文標題 Comparison of the stability of CYP105A1 and its variants engineered for production of active forms of vitamin D	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 444 ~ 454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbac019	査読の有無 無
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 Kawagoe Fumihiro, Mototani Sayuri, Yasuda Kaori, Mano Hiroki, Sakaki Toshiyuki, Kittaka Atsushi	4. 巻 22
2. 論文標題 Stereoselective Synthesis of 24-Fluoro-25-Hydroxyvitamin D3 Analogues and Their Stability to hCYP24A1-Dependent Catabolism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 11863 ~ 11863
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222111863	査読の有無 無
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 Kawagoe Fumihiko, Mendoza Aileen, Hayata Yuki, Asano Lisa, Kotake Kenjiro, Mototani Sayuri, Kawamura Satoshi, Kurosaki Shigeyuki, Akagi Yusuke, Takemoto Yasushi, Nagasawa Kazuo, Nakagawa Hayato, Uesugi Motonari, Kittaka Atsushi	4. 巻 64
2. 論文標題 Discovery of a Vitamin D Receptor-Silent Vitamin D Derivative That Impairs Sterol Regulatory Element-Binding Protein In Vivo	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 5689 ~ 5709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.0c02179	査読の有無 無
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 Kawagoe Fumihiko, Mototani Sayuri, Kittaka Atsushi	4. 巻 22
2. 論文標題 Design and Synthesis of Fluoro Analogues of Vitamin D	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8191 ~ 8191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22158191	査読の有無 無
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 Mendoza Aileen, Takemoto Yasushi, Cruzado, Masoud, Nagata, Tantipanjaporn, Okuda, Kawagoe Fumihiko, Sakamoto Ryota, Odagi Minami, Mototani, Togashi, Kawatani, Aono, Osada, Nakagawa, Higashi, Kittaka Atsushi, Nagasawa Kazuo, Uesugi Motonari	4. 巻 29
2. 論文標題 Controlled lipid -oxidation and carnitine biosynthesis by a vitamin D metabolite	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 660 ~ 669.e12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chembiol.2021.08.008	査読の有無 無
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 Kawagoe Fumihiko, Mototani Sayuri, Kittaka Atsushi	4. 巻 11
2. 論文標題 The Synthesis and Biological Evaluation of D-Ring-Modified Vitamin D Analogues	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1639 ~ 1639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom11111639	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計46件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 山口真奈、安田佳織、西川美宇、生城真一、榊利之
2. 発表標題 CYP24A1遺伝子欠損ラットを用いた25-ヒドロキシビタミンD3の代謝および生理作用の解明
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本谷小佑里、川越文裕、安田佳織、榊 利之、橋高敦史
2. 発表標題 側鎖がフッ素化されたビタミンD3誘導体の設計と合成
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川越文裕、本谷小佑里、安田佳織、榊 利之、橋高敦史
2. 発表標題 側鎖24位が水酸化されたビタミンD3誘導体の立体選択的合成
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水本結花、坂本良太、永田垂希子、橋高敦史、小田木 陽、寺 正行、長澤和夫
2. 発表標題 C2位置換型19-ノルビタミンD3合成における立体選択性および生物活性評価
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石澤通康、高野真史、橘高敦史、槇島 誠
2. 発表標題 脂肪由来多能性細胞を利用したビタミンD誘導体の骨芽細胞分化誘導評価
3. 学会等名 第64回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本谷小佑里、川越文裕、安田佳織、上杉志成、榊 利之、橘高敦史
2. 発表標題 (24R)-および(24S)-24-Fluoro-25-hydroxyvitamin D3の立体選択的合成
3. 学会等名 第64回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高野真史、安田佳織、真野寛生、榊 利之、橘高敦史
2. 発表標題 2位にアゾールアルキル基を有する19-ノルビタミンD誘導体の予想代謝物の合成
3. 学会等名 日本ビタミン学会第72回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本谷小佑里、川越文裕、安田佳織、上杉志成、榊 利之、橘高敦史
2. 発表標題 側鎖24位がフルオロ化された25-水酸化ビタミンD3の合成
3. 学会等名 日本ビタミン学会第72回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安田佳織、山口真奈、西川美宇、生城真一、榊利之
2. 発表標題 CYP24A1遺伝子欠損ラットに対する25-ヒドロキシビタミンD3投与の影響
3. 学会等名 日本ビタミン学会第72回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kise S, Okada T, Nagao C, Iijima A, Nakanishi T, Saito I, Yasuda K, Sakaki T
2. 発表標題 Development of recombinant adenoviral vectors for the treatment of rickets
3. 学会等名 Indian Scientist Association in Japan (ISAJ) Symposium-2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Oshita H, Biyani M, Yasuda K, Mano H, Sakaki T,
2. 発表標題 Development of vitamin D3 and its analogs for prevention and treatment of osteoporosis and cancer
3. 学会等名 Indian Scientist Association in Japan (ISAJ) Symposium-2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安田佳織・岡本海利 西川美宇・真野寛生 川越文裕・中川公恵 津川尚子・岡野登志夫 橘高敦史・生城真一 榊利之
2. 発表標題 生体内におけるCYP24A1およびCYP3A4依存的ビタミンD代謝解析
3. 学会等名 日本ビタミン学会第71回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西川美宇・阿部圭祐 安田佳織・真野寛生 高野真史・橘高敦史 生城真一・榊利之
2. 発表標題 変異型VDR導入ラットを用いた25(OH)ビタミンD3およびビタミンD誘導体の骨形成作用評価
3. 学会等名 日本ビタミン学会第71回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川越文裕・本谷小佑里 安田佳織・上杉志成 榊 利之・橘高敦史
2. 発表標題 側鎖24位がジフルオロ化されたビタミンD3CD環部の合成
3. 学会等名 日本ビタミン学会第71回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 真野寛生・生城真一 高野真史・橘高敦史 榊利之
2. 発表標題 VDRリガンドに応答して発光量が劇的に上昇する分割型ルシフェラーゼバイオセンサーの開発
3. 学会等名 日本ビタミン学会第71回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 榊 利之
2. 発表標題 ビタミンD代謝酵素の構造と機能に関する研究
3. 学会等名 日本ビタミン学会第71回大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安田佳織・西川美宇 真野寛生・川越文裕 中川公恵・津川尚子 岡野登志夫・橘高敦史 生城真一・榊利之
2. 発表標題 各種遺伝子改変ラットに対する25-ヒドロキシビタミンD3の投与効果および代謝解析
3. 学会等名 第364回脂溶性ビタミン委員会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本谷小佑里・川越文裕 安田佳織・上杉志成 榊 利之・橘高敦史
2. 発表標題 CYP24A1代謝抵抗性をもつビタミンD3誘導体合成
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 西川美宇・阿部圭祐 安田佳織・真野寛生 高野真史・橘高敦史 生城真一・榊利之
2. 発表標題 変異型VDRを導入したくる病モデルラットにおけるVDRリガンドの骨形成作用
3. 学会等名 第92回日本生化学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 真野 寛生・生城 真一 高野真史・橘高敦史 榊 利之
2. 発表標題 くる病患者由来の変異型VDR (R274L) に対して親和性の高い化合物の新規探索方法の開発
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 本谷小佑里・川越文裕 安田佳織・上杉志成 榊 利之・橘高敦史
2. 発表標題 生体内におけるCYP24A1およびCYP3A依存性ビタミンD代謝解析
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 T. Sakaki
2. 発表標題 Molecular mechanism of vitamin D action in the rats getetically deficient in CYP27B1 or vitamin D receptor
3. 学会等名 21th International Conference on Cytochrome P450 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M. Nishikawa K. Abe K. Yasuda H. Mano S. Ikushiro T. Sakaki
2. 発表標題 Comparative study of 25-hydroxyvitamin D3 treatment between Cyp27b1 knockout and Vdr (R270L) rats to evaluate clinical effects of 25(OH)D3.
3. 学会等名 21th International Conference on Cytochrome P450 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M. Nishikawa K. Abe K. Yasuda H. Mano S. Ikushiro T. Sakaki
2. 発表標題 Clinical importance of 25-hydroxyvitamin D3 for rickets. Comparative study of 25(OH)D3 treatment to Cyp27b1 knockout or Vdr (R270L) rats.
3. 学会等名 The 22nd Vitamin D workshop (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Yasuda K. Okamoto M. Nishikawa F. Kawagoe K. Nakagawa N. Tsugawa T. Okano A. Kittaka S. Ikushiro T. Sakaki
2. 発表標題 ELUCIDATION of 25-HYDROXYVITAMIN D3 METABOLISM USING Cyp24a1-KNOCKOUT RATS GENERATED by CRISPR/Cas9 SYSTEM
3. 学会等名 The 22nd Vitamin D workshop (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M. Takano K. Yasuda H. Mano T. Sakaki A. Kittaka
2. 発表標題 SYNTHESIS OF 2-(2-TRIAZOLYLETHYL)-1 α ,25-DIHYDROXY-19-NORVITAMIN D3 AND ITS METABOLISM
3. 学会等名 The 22nd Vitamin D workshop (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 F. Kawagoe S. Mototani K. Yasuda K. Nagasawa M. Uesugi T. Sakaki A. Kittaka
2. 発表標題 Introduction of fluorine atoms on VITAMINE D3 SIDE-CHAIN AT C24 POSITION
3. 学会等名 The 22nd Vitamin D workshop (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Sakaki
2. 発表標題 Elucidation of molecular mechanism of vitamin D actions using genetically modified rats in CYP27B1 or vitamin D receptor
3. 学会等名 ICoFF2019 7th International conference on food factors (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Hibi M. Nishikawa S. Ikushiro T. Sakaki
2. 発表標題 Effects of vitamin D on development of bone osteogenesis and skeletal muscle in Cyp27b1-KO and Vdr-KO rickets rat models
3. 学会等名 ICoFF2019 7th International conference on food factors (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾近里紗・山口真奈 西川美宇・生城真一 榊利之・安田佳織
2. 発表標題 CYP24A1遺伝子欠損ラットにおける25-ヒドロキシビタミンD3の長期投与効果
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長尾知佳・岡田只士 安田佳織・西川美宇 生城真一・中西友子 斎藤泉・榊利之
2. 発表標題 ビタミンD 1 位水酸化酵素発現アデノウイルスベクターを用いたI型くる病モデルラットの治療
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 飯島綾乃・岡田只士 安田佳織・西川美宇 生城真一・金本義明 加藤茂明・中西友子 斎藤泉・榊利之
2. 発表標題 ゲノム編集法により作製したII型くる病モデルラットを用いたビタミンDおよびVDR作用の解析
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木瀬智子・岡田只士 安田佳織・西川美宇 生城真一・金本義明 加藤茂明・中西友子 斎藤泉・榊利之
2. 発表標題 ビタミンD受容体発現アデノウイルスベクターを用いた I 型くる病の遺伝子治療およびゲノム編集治療を目指して
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 尾近里紗・山口真奈 西川美宇・生城真一 榊利之・安田佳織
2. 発表標題 25-ヒドロキシビタミンD3の長期投与がCYP24A1遺伝子欠損ラットに与える影響
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長尾知佳・岡田只士 安田佳織・西川美宇 生城真一・中西友子 斎藤泉・榊利之
2. 発表標題 CYP27B1発現アデノウイルスベクターを用いたI型くる病モデルラットの治療
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 飯島綾乃・岡田只士 安田佳織・西川美宇 生城真一・金本義明 加藤茂明・中西友子 斎藤泉・榊利之
2. 発表標題 ビタミンD受容体 (VDR) 遺伝子改変ラットを用いたビタミンDおよびVDR作用の解析
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木瀬智子・岡田只士 安田佳織・西川美宇 生城真一・金本義明 加藤茂明・中西友子 斎藤泉・榊利之
2. 発表標題 ビタミンD受容体発現アデノウイルスベクターを用いたII型くる病モデルラットの遺伝子治療
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾近里紗・安田佳織 山口真奈・西川美宇 生城真一・榊利之
2. 発表標題 CYP24A1遺伝子欠損ラットに対する25-ヒドロキシビタミンD3の投与効果および代謝解析
3. 学会等名 日本ビタミン会第73回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 飯島綾乃・岡田只士 安田佳織・西川美宇 生城真一・金本義明 加藤茂明・中西友子 斎藤泉・榊利之
2. 発表標題 CYP24A1遺伝子欠損ラットに対する25-ヒドロキシビタミンD3の投与効果および代謝解析
3. 学会等名 日本ビタミン会第73回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木瀬智子・岡田只士 安田佳織・西川美宇 生城真一・金本義明 加藤茂明・中西友子 斎藤泉・榊利之
2. 発表標題 ビタミンD受容体発現アデノウイルスベクターの作製およびII型くる病モデルラットへの治療応用
3. 学会等名 日本ビタミン会第73回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長尾知佳・岡田只士 安田佳織・西川美宇 生城真一・中西友子 斎藤泉・榊利之
2. 発表標題 ビタミンD 1 位水酸化酵素発現アデノウイルスベクターの作製および 型くる病モデルラットへの治療応用
3. 学会等名 日本ビタミン会第73回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田只士、安田佳織、西川美宇、生城真一、橘高敦史、加藤茂明、榊 利之
2. 発表標題 ビタミンDによる新規炎症性腸疾患治療戦略
3. 学会等名 日本ビタミン会第73回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川越文裕、本谷小佑里、安田佳織、榊 利之、橘高敦史
2. 発表標題 23,23-ジフルオロビタミンD誘導体の合成
3. 学会等名 日本ビタミン会第73回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本谷小佑里、川越文裕、安田佳織、榊 利之、橘高敦史
2. 発表標題 側鎖23位がフッ素化されたビタミンD3誘導体の合成
3. 学会等名 日本ビタミン会第73回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷小佑里, 川越文裕, 安田佳織, 榊 利之, 橘高敦史
2. 発表標題 23,23-ジフルオロ-25-ヒドロキシビタミンD3の効率的合成法開発
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川越文裕, 本谷小佑里, 安田佳織, 榊 利之, 橘高敦史
2. 発表標題 24位がヒドロキシ化された23,23-ジフルオロビタミンD3誘導体の合成
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 C D環側鎖置換ビタミンD誘導体	発明者 高敦史、川越文 裕、 榊 利之、安田 佳織	権利者 帝京大学、富山 県立大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-171650	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

富山県立大学医薬品工学科バイオ医薬品工学講座榊研究室 https://www.pu-toyama.ac.jp/PH/tsakaki/paper.html

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	橋高 敦史 (KITAKA ATSUSHI) (00214833)	帝京大学・薬学部・教授 (32643)	
研究分担者	生城 真一 (IKUSHIRO SHINICHI) (50244679)	富山県立大学・工学部・教授 (23201)	
研究分担者	安田 佳織 (YASUDA KAORI) (70707231)	富山県立大学・工学部・講師 (23201)	
研究分担者	西川 美宇 (NISHIKAWA MIYU) (90749805)	富山県立大学・工学部・助教 (23201)	

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