

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 11 日現在

機関番号：34104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860047

研究課題名(和文)新規ビタミンK合成酵素UBIAD1の骨特異的欠損マウスの作出と生理的意義の解明

研究課題名(英文) Generation of mice with bone-specific deficiency of noble vitamin K synthesis enzyme UBIAD1 and elucidation of the physiological roles of UBIAD1.

研究代表者

廣田 佳久 (HIROTA, Yoshihisa)

鈴鹿医療科学大学・薬学部・助手

研究者番号：70724277

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、骨芽細胞に特異的に発現するosterixプロモーターの下流にCreを発現するマウスを用いて、骨芽細胞特異的なUbiad1遺伝子ノックアウトマウスを作出した。作出したマウスは、体長や体重が野生型と比較して著しく低値を示した。また、UBIAD1タンパク質の機能解析を行った。その結果、UBIAD1は種を超えて高度に保存された領域が4ヶ所存在することが明らかとなった。さらに、UBIAD1の点変異解析からコレステロールの合成量やUBIAD1の細胞内局在が変化するアミノ酸を見出した。以上のことから、骨に対するUBIAD1の役割やUBIAD1タンパク質の構造機能的特徴の一端を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We have generated mice with bone-specific deficiency of noble vitamin K synthesis enzyme UBIAD1, using mice expressing Cre downstream of the osterix promoter that is specifically expressed in osteoblasts. The lengths and the weights of the generated mice exhibited significantly lower values as compared to those of wild type mice. Further, on performing a functional analysis of UBIAD1, four highly conserved regions were observed across the UBIAD1 variants. A point mutational analysis of UBIAD1 revealed changes in the amino acids involved in cholesterol synthesis and changes in the subcellular localization of UBIAD1. The obtained data has improved clarity on the structure-function relationship of UBIAD1 and the role of the UBIAD1 in bones.

研究分野：分子栄養学

キーワード：ビタミンK UBIAD1 骨代謝 骨特異的遺伝子欠損マウス タンパク質機能解析

1. 研究開始当初の背景

ヒトが食事から摂取するビタミン K は、主に野菜に含まれる phyloquinone (PK) である。ラットやマウスの飼育飼料に含まれるビタミン K は menadione (MD) が大部分を占め、その他には PK が僅かに含まれているのみである。しかし、生体内には、摂取量の少ない menaquinone-4 (MK-4) がもっとも高濃度に存在することが報告されてきた。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 が最も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。そこで、我々は、小腸からの吸収経路をカニューレーションしたラットを用いた検討から、PK は摂取後、一部は PK のままリンパ管より吸収されるが大半は小腸の上皮細胞に存在する側鎖切断酵素により、MD に代謝された後、リンパ管から吸収され、血液を介して全身の組織へ移行することを明らかにした。移行した MD は、各組織において MK-4 に変換され、生理機能を発揮することを見出し、このようなビタミン K の生体内利用がヒトでも起こることを証明した [Hirota Y. *J. Biol. Chem.* (2013)]。さらに、PK から MK-4 への変換の鍵酵素となる新規 MK-4 合成酵素 UbiA prenyltransferase domain containing protein 1 (UBIAD1) を世界に先駆けてヒトで同定することに成功した [K.Nakagawa, Y.Hirota *Nature* (2010)]。UBIAD1 は、全身の組織で発現していること、その組織内発現量と MK-4 合成活性および組織内 MK-4 濃度が極めてよく相関することが判明している。また、組織内 MK-4 濃度が組織ごとに常に一定濃度に維持されていることから、MK-4 が UBIAD1 により産生調節を受けながら何らかの組織選択的な生理機能を担っている可能性が考えられる。そこで、我々は UBIAD1 の生理機能を明らかにするために、Cre/loxP システムを用いて全身性の *Ubiad1* 遺伝子欠損マウスの作出を試みたが、胎生 7~10 日齢で致死となった [K.Nakagawa, Y.Hirota *PLoS One* (2010)]。

2. 研究の目的

全身性の *Ubiad1* 遺伝子欠損マウスが胎生致死となったことから、次に我々は組織特異的な *Ubiad1* 遺伝子欠損マウスの作出を目指した。MK-4 は脳に非常に高濃度存在することやアルツハイマー病患者において、ビタミン K 濃度が有意に低下することが報告されており、MK-4 が脳において重要な生理作用を担うことが示唆される。そこで、脳における MK-4 の役割を明らかにするため、脳神経特異的な *Ubiad1* 遺伝子欠

損マウスの作出を目指した。*nestin* は、神経上皮幹細胞の中間径フィラメントであり、脳神経に発現することが報告されているため、Cre リコンビナーゼを *nestin* プロモーターの下流に発現するマウスを購入し、*Ubiad1* 遺伝子を 2 個の loxP 配列で挟んだ (*Ubiad1*^{lox/lox}) マウスと交配することで脳神経特異的な *Ubiad1* 遺伝子欠損 (*Ubiad1*^{nestin^{-/-}}) マウスを作出した。その結果、*Ubiad1*^{nestin^{-/-}} マウスの脳内には MK-4 は全く認められないマウスの作出に成功した。作出したマウスの脳機能は、現在解析を行っているが、表現型解析を行う際に野生型のマウスに比べ *Ubiad1*^{nestin^{-/-}} マウスは、体長が著しく小さく体重も 30% 以上低下したことから、*Ubiad1*^{nestin^{-/-}} マウスは骨に何らかの表現型があらわれたと考えられる。そこで、動物用 μ CT を用いて評価を行なった結果、皮質骨および全骨密度がいずれも有意に低下していた。最近 Simón らは *nestin* が間葉系幹細胞に広く発現すること、さらに間葉系幹細胞から分化した骨芽細胞・軟骨細胞・脂肪細胞にも発現することを報告している [Nature, (2010)]。 *Ubiad1*^{nestin^{-/-}} マウスは、骨に存在する *Ubiad1* 遺伝子が欠損したことにより、骨密度が低下したと考えられる。そこで、我々はビタミン K の標的組織である骨に対する UBIAD1 の生理的機能を明らかにするため本研究を行った。これまでに、骨に対する UBIAD1 の役割は全く報告されていないが、我が国では骨粗鬆症治療薬 (グラケール®) として MK-4 が臨床応用されているように、ビタミン K と骨との関係はこれまでに多くの報告がある。そこで、骨において UBIAD1 が MK-4 を合成する意義を明らかにするため骨特異的 *Ubiad1* 遺伝子欠損マウスを作出し、細胞および動物レベルで機能・表現型解析を行う。

また、骨特異的 *Ubiad1* 遺伝子欠損マウスの表現型解析に時間がかかることが予想されたため、我々は Baculovirus 発現系を用いて *Spodoptera frugiperda* 幼虫由来細胞 (Sf9 細胞) にヒト UBIAD1 を強発現させ発現させた UBIAD1 を用いて、タンパク質の機能解析を行った。

3. 研究の方法

(1) 骨芽細胞特異的 *Ubiad1* 遺伝子欠損マウス (*Ubiad1*^{lox/lox}) の作出および表現型解析

1960 年にビタミン K が、ウサギの実験的骨折部位の骨膜仮骨の形成を促進することを Bouckaert らが報告しており [Nature, (1960)]。Koshihara らも、ビタミン K 同族体の中でも MK-4 が骨形成促進作用と骨吸収抑制作用の二つの作用を有することを報告している [J. Endocrinol., 2003]。このよ

うなことから、MK-4 は骨形成および骨吸収のいずれも重要な役割を担うことが考えられる。そこで、MK-4 を合成する酵素 UBIAD1 を欠損した動物を作出することにより、骨における MK-4 合成の意義を明らかにする目的で本研究を行った。これまでに我々は、全身性の *Ubiad1* 遺伝子欠損マウスを作出するため、*Ubiad1* 遺伝子を 2 個の loxP 配列で挟んだ *Ubiad1*^{lox/flox} マウスを作出した。このマウスと骨芽細胞に特異的に発現する *osterix* (*osx*) プロモーターの下流に Cre を発現する *osx-Cre* マウスを交配し、骨芽細胞特異的な *Ubiad1* 遺伝子ノックアウト (*Ubiad1*^{osx^{-/-}}) マウスの作出を行った。交配に使用する *osx-Cre* マウスは、東京医科歯科大学 竹田秀教授から御恵与いただいた。作出した *Ubiad1*^{osx^{-/-}} マウスは表現型解析は、初めに各週齢における体重の変化やリン、カルシウム、オステオカルシンなどの骨に関連する血液マーカーの挙動、動物用μCTを用いた骨組織の形態計測等を行った。

(2) UBIAD1 タンパク質の機能解析

UBIAD1 を発現した Sf9 細胞由来ミクロソームを用いた検討：UBIAD1 発現 Sf9 細胞よりミクロソーム画分を抽出し、UBIAD1 の酵素反応条件(反応基質および側鎖基質の特異性、還元剤 DTT および金属イオンの要求性、Statin の阻害作用)について検討した。UBIAD1 の活性は LC-APCI-MS/MS 測定により評価した。

UBIAD1 変異体を発現した Sf9 細胞由来ミクロソームを用いた検討：ヒト UBIAD1 のアミノ酸配列について大腸菌 *menA* およびヒト COQ2 酵素ファミリーとの同源性検索を行い、種を超えて高度に保存されている領域およびアミノ酸の特定を行った。検索により得られた UBIAD1 の高度保存領域について、その領域の欠損変異体を発現する Sf9 細胞を樹立し、ミクロソーム画分を用いて、UBIAD1 タンパク質の発現および MK-4 合成活性を評価した。

UBIAD1 変異体を発現した MG63 細胞を用いた検討：UBIAD1 の点変異ベクターを MG63 細胞に安定形質導入し、UBIAD1 タンパク質の発現および MK-4 合成活性を評価した。また、N-Ethyl-N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3,5-dimethoxyaniline sodium salt (DAOS) 法を用いて細胞内コレステロール濃度を測定した。さらに、UBIAD1 変異体の細胞内局在を確認するため、小胞体およびゴルジ体を免疫染色し、共焦点レーザー顕微鏡により UBIAD1 の細胞内局在を観察した。

UBIAD1 点変異疾患 Schnyder Corneal Dystrophy (SCD) 患者由来 B 細胞を用い

た検討：アメリカ国立衛生研究所の Dr. Nickerson より御供与頂いた SCD 患者由来 B 細胞を用いて、UBIAD1 タンパク質の発現および MK-4 合成活性を評価した。

4. 研究成果

(1) 骨芽細胞特異的 *Ubiad1* 遺伝子欠損マウス (*Ubiad1*^{osx^{-/-}}) の作出および表現型解析

我々は、骨芽細胞に特異的に発現する *osterix* (*osx*) プロモーターの下流に Cre を発現する *osx-Cre* マウスを用いて、骨芽細胞特異的な *Ubiad1* 遺伝子ノックアウト (*Ubiad1*-cKO) マウスの作出に成功した。作出した *Ubiad1*-cKO マウスは、体長や体重が野生型と比較して、著しく低値を示した。現在、摘出骨の組織標本を作製しオステオカルシンなどの骨関連タンパク質の蛍光免疫染色など骨形態計測を行い、表現型解析を行っている。

(2) UBIAD1 タンパク質の機能解析

UBIAD1 を発現した Sf9 細胞由来ミクロソームを用いた検討

UBIAD1 発現 Sf9 細胞ミクロソームを酵素源として、UBIAD1 の酵素反応特性を検討した結果、PK と MD のいずれを用いた場合においても MK-4 への変換活性が認められ、MD を基質とした場合の方が、MK-4 を多く生成した。また、側鎖基質である GGPP についても添加量依存的な MD から MK-4 の生成が認められた。さらに、UBIAD1 の酵素反応条件に関して、至適 pH および還元剤と金属要求性を検討した結果、pH8.5 ~ 9.0 の塩基性条件下、0.1 mM 以上の DTT 存在下、金属イオン非存在下において MK-4 合成活性が最も高いことが明らかとなった。また、生体内でメバロン酸代謝経路より産生されるイソプレニル化合物は、GGPP のみならず、geranyl pyrophosphate (GPP) および farnesyl pyrophosphate (FPP) も存在することから、GPP および FPP を側鎖基質とした場合の UBIAD1 の活性についても検討した。その結果、Mg²⁺ 存在下では、GPP を側鎖基質として MD の MK-2 への変換反応が、Ca²⁺ 存在下では FPP を側鎖基質として MD の MK-3 への変換が起こることが明らかとなった。MK-4 の生合成にメバロン酸代謝経路が関与していることから、メバロン酸代謝経路阻害剤の影響についても検討を行った。その結果、脂溶性 Statin が UBIAD1 の酵素活性を直接阻害することを見い出した。

UBIAD1 変異体を発現した Sf9 細胞由来ミクロソームを用いた検討

UBIAD1 において高度に保存されている領域およびアミノ酸を特定するため、大腸菌 *menA* およびヒト COQ2 酵素ファミリーに対する同源性解析を行った。その結

果、UBIAD1には種を超えて高度に保存された領域が4ヶ所存在することが明らかとなった。さらに、N102、K109、D112、R119、C145、T175、K181、Y182、N232、D236、E238、D240のアミノ酸が高度に保存されていることも明らかとなった。そこで、UBIAD1保存領域(Conserved region I~IV)を欠損させた変異体を Sf9細胞で過剰発現させ、ミクロソームを抽出して酵素活性を測定した。その結果、UBIAD1としての酵素活性は全く検出されなかった。このことからこれら4つの保存領域は活性発現に極めて重要であると考えられる。さらに、これらの領域内において高度に保存されているアミノ酸についてアラニン変異体を作製し、これらを過剰発現させた Sf9細胞のミクロソームを用いて、酵素活性を測定した。その結果、GPPを側鎖基質とした場合、D112A、K181A、Y182Aの点変異体ではMK-2合成活性は有意に低下し、逆にK109A、C145A、D236A、E238Aの点変異体では活性が上昇した。FPPを側鎖基質とした場合、K181A、Y182A、D240Aの点変異体ではMK-3合成活性は低下し、逆にK109A、D112A、C145A、D236A、E238Aの点変異体では活性が上昇した。GGPPを側鎖基質とした場合、D112A、K181A、Y182Aの点変異体ではMK-4合成活性は低下し、逆にK109A、C145A、D236A、E238Aの点変異体では活性が上昇した。また、SCDで報告されているUBIAD1の点変異のうち、S75F、N102S、D112G、R119G、T175I、N232Sについても検討した結果、SCD症状を発症しない点変異であるS75FではMK-4合成活性に変化は認められなかったが、他のN102S、D112G、R119G、T175I、N232Sの変異体では活性が有意に低下した。しかし、FPPを側鎖基質とするとD112G点変異体でのみMK-3合成活性の上昇が認められた。以上のことから、UBIAD1の4つの保存領域はプレニル化反応を担う重要な部位であると考えられる。

UBIAD1変異体を発現したMG63細胞を用いた検討

D112、C145、K181およびE238のアラニン変異体発現ベクターを安定形質導入したMG63細胞を樹立し、MDからMK-4への変換活性をLC-APCI-MS/MSにより測定した結果、D112AとC145Aでは変換活性の低下が認められた。これらの細胞内コレステロール量を測定した結果、D112AとC145AのUBIAD1変異体では、コレステロール濃度が有意に増加していた。このことから、UBIAD1のMK-4合成活性がコレステロールの産生に関与していることが強く示唆された。また、UBIAD1変異体の細胞内局在を検討した結果、UBIAD1やC145A、E238Aはゴルジ体に局在したが、

D112AとC145Aは、小胞体に局在した。

UBIAD1点変異疾患 Schnyder Corneal Dystrophy (SCD)患者由来B細胞を用いた検討

角膜においてコレステロールの蓄積が生じるSCD患者由来B細胞のうち、N102S、G177E、G177Rの点変異を持つ細胞では、MK-4の合成活性の低下が認められた。このことから、UBIAD1の点変異によるMK-4合成活性の低下と、細胞内コレステロール量の増加が関連していることが示唆された。

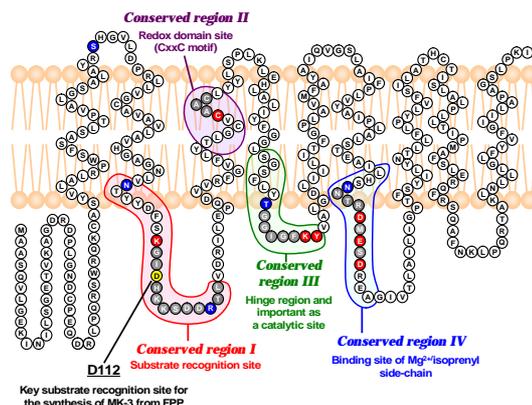


図 UBIAD1タンパク質の予想される2次構造

以上のことから、UBIAD1の酵素的特徴およびUBIAD1の各種変異体を用いた検討により構造機能的特徴の一端を明らかにした。まず、酵素的特徴としては、pH8.5~9.0の塩基性条件下、0.1 mM以上のDTT存在下、金属イオン非存在下においてMK-4合成活性が最も高いことがわかった。また、GPPやFPPも側鎖源としてUBIAD1に認識され、プレニル化の基質となることもわかった。さらに、脂溶性StatinがUBIAD1を直接阻害することも見出した。構造機能的特徴としては、UBIAD1のConserved region Iは、2次構造上3番目と4番目の小胞体膜貫通部位をつなぐ小胞体膜外ループ領域に位置し、保存領域欠失変異体およびN102、K109、D112、R119変異体の結果から側鎖を認識する polyprenyldiphosphate 結合領域であると考えられる。このうち特に、112番目のアスパラギン酸はFPPからMK-3を合成する際に重要な基質認識部位と予想される。Conserved region IIは、2次構造上4番目の小胞体膜貫通部位に位置し、保存領域欠失変異体およびC145変異体の結果から、CxxC motifが存在する酸化還元ドメインであると考えられる。Conserved region IIIは、2次構造上5番目と6番目の小胞体膜貫通部位をつなぐ小胞体膜外ループ領域に位置し、保存領域欠失変異体およびT175、K181、Y182変異体の結果から、UBIAD1タンパク質の構造維持に寄与する領域と考

えられる。Conserved region IV は、2 次構造上 7 番目と 8 番目の小胞体膜貫通部位をつなぐ小胞体膜外ループ領域に位置し、保存領域欠失変異体および N232、D236、E238、D240 変異体の結果から、UBIAD1 の活性発現において酵素タンパク質の安定化に寄与する部位であると推察される(図)

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

Suhara Y, **Hirota Y**, Hanada N, Nishina S, Eguchi S, Sakane R, Nakagawa K, Wada A, Takahashi K, Tokiwa H, Okano T.

Synthetic small molecules derived from natural vitamin K homologues that induce selective neuronal differentiation of neuronal progenitor cells. *J Med Chem.* **58**, 7088-7092 (2015) 査読有

doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00999.

PMID: 26305288

Hirota Y.

Physiological role of vitamin K₂ converting enzyme UBIAD1.

Research reports of Suzuka University of Medical Science, **22**, 1-17 Review (2015)

査読有

<http://www.suzuka-u.ac.jp/information/bulletin/pdf/2015/1.pdf>

Hirota Y*, Nakagawa K, Sawada N, Okuda N, Suhara Y, Uchino Y, Kimoto T, Funahashi N, Kamao M, Tsugawa N, Okano T*.

Functional characterization of the vitamin K₂ biosynthetic enzyme UBIAD1.

PLoS One, **10**, e0125737 (2015) 査読有

*Corresponding author

doi: 10.1371/journal.pone.0125737.

PMID: 25874989

Funahashi N, **Hirota Y**, Nakagawa K, Sawada N, Watanabe M, Suhara Y, Okano T.

YY1 positively regulates human UBIAD1 expression.

Biochem Biophys Res Commun, **460**, 238-44 (2015) 査読有

doi: 10.1016/j.bbrc.2015.03.018.

PMID: 25772619

廣田佳久, 野田誠司, 西田恵里, 北村幸大, 原田均, 須原義智, 岡野登志夫

ユビキノンの生合成酵素 UbiA の結晶構造
ビタミン誌, **89**, 579-582 (2015)

<http://ci.nii.ac.jp/naid/110010015598>

Nakagawa K, Sawada N, **Hirota Y**, Uchino Y, Suhara Y, Hasegawa T, Amizuka N, Okamoto T, Tsugawa N, Kamao M, Funahashi N, Okano T.

Vitamin K₂ biosynthetic enzyme, UBIAD1 is essential for embryonic development of mice.

PLoS One, **9**, e104078 (2014) 査読有

doi: 10.1371/journal.pone.0104078.

PMID: 25127365

[学会発表] (計 16 件)

廣田佳久, 中川公恵, 須原義智,

岡野登志夫

ビタミン K 変換酵素 UBIAD1 タンパク質の機能解析

第 136 回 日本薬学会年会、

2016 年 3 月 神奈川

木村キミト, **廣田佳久**, 坂根里枝,

岡田歩美, 中川公恵, 和田昭盛,

岡野登志夫, 須原義智

側鎖末端を修飾したビタミン K 誘導体の合成と標的タンパク質との相互作用の検討

第 136 回 日本薬学会年会、

2016 年 3 月 神奈川

廣田佳久, 中川公恵, 渡辺雅人, 須原義智,

岡野登志夫

PKC シグナル伝達経路の活性化を介して PARP-1 はビタミン K₂ 変換酵素 UBIAD1 遺伝子を正に制御する

第 88 回 日本分子生物学会・日本生化学会合同大会、2015 年 12 月 兵庫

木村キミト, **廣田佳久**, 坂根里枝, 岡田歩美, 中川公恵, 和田昭盛, 岡野登志夫, 須原義智

標的タンパク質への作用増強を目指した新規ビタミン K 誘導体の合成と生物活性評価

第 33 回メディシナルケミストリーシンポジウム、2015 年 12 月 千葉

廣田佳久, 中川公恵, 渡辺雅人, 須原義智,

岡野登志夫

PKC シグナル伝達経路の活性化を介して PARP-1 はビタミン K₂ 合成酵素 UBIAD1 遺伝子を正に制御する

フォーラム 2015 : 衛生薬学・環境トキシコロジー、2015 年 9 月 兵庫

廣田佳久, 中川公恵, 柴原貴哉, 坂晋, 里見佳子, 原田均, 大西志保, 川西正祐, 岡野登志夫

ビタミン K₂ 変換酵素 UBIAD1 の発現制御機構の解析

第 61 回 日本薬学会東海支部大会、

2015 年 7 月 愛知

廣田佳久, 中川公恵, 渡辺雅人, 須原義智,

岡野登志夫

PKC 活性化剤 PMA はビタミン K 変換酵素 UBIAD1 遺伝子を正に制御する

第 67 回 日本ビタミン学会、

2015 年 6 月 奈良

木村キミト, **廣田佳久**, 坂根里枝,

須原義智

作用タンパク質との相互作用を期待した新規ビタミン K 誘導体の合成と生物活性評価の検討

第 67 回 日本ビタミン学会、

2015 年 6 月 奈良

坂根里枝, 石澤通康, 木村キミト,

廣田佳久, 中川公恵, 岡野登志夫, 槇島誠,

須原義智

ビタミン K 誘導体の分化誘導作用を評価するための簡便なスクリーニング法の検討

第 67 回 日本ビタミン学会、

2015 年 6 月 奈良

廣田佳久、中川公恵、渡辺雅人、須原義智、岡野登志夫

PARP-1 はビタミン K 変換酵素 UBIAD1 遺伝子の転写を促進する

第 135 回 日本薬学会年会・大会、

2015 年 3 月 兵庫

Yoshihisa Hirota

Menadione (vitamin K₃) is a catabolic product of oral phylloquinone (vitamin K₁) in the intestine and a circulating precursor of tissue menaquinone-4 (vitamin K₂) in rats.

“Food for Life” Science Forum 2014 Nestlé Nutrition Council Japan、

2014 年 11 月 東京 (招待講演)

廣田佳久、津川尚子、中川公恵、鎌尾まや、須原義智、岡野登志夫

ヒトおよびラットにおけるビタミン K 側鎖切断酵素の探索

第 87 回 日本生化学会大会、

2014 年 10 月 兵庫

廣田佳久、中川公恵、渡辺雅人、舟橋伸昭、岡野登志夫

ビタミン K 変換酵素の発現制御機構に関する研究

フォーラム 2014 : 衛生薬学・環境トキシコロジー、2014 年 9 月 茨城

廣田佳久、津川尚子、中川公恵、鎌尾まや、内野由理、須原義智、岡野登志夫

ビタミン K 生体内代謝機構の解明

第 60 回 日本薬学会東海支部大会、

2014 年 7 月 三重

木本貴士、**廣田佳久**、舟橋伸昭、中川公恵、和田昭盛、岡野登志夫

円二色性分散計を用いた核内受容体 SXR の脂溶性ビタミン認識特性の解析

第 66 回 日本ビタミン学会、

2014 年 6 月 兵庫

津川尚子、**廣田佳久**、中川公恵、鎌尾まや、内野由理、須原義智、沖津貴志、和田昭盛、岡野登志夫

ビタミン K 側鎖切断組織の同定と側鎖切断体の探索

第 66 回 日本ビタミン学会、

2014 年 6 月 兵庫

〔その他〕

ホームページ等

http://www.shibaura-it.ac.jp/faculty/systems_engineering_and_science/bioscience_and_engineering_bioscience/

6 . 研究組織

(1)研究代表者

廣田 佳久 (HIROTA, Yoshihisa)

鈴鹿医療科学大学・薬学部・助手

研究者番号 : 7 0 7 2 4 2 7 7