

側鎖末端を修飾したビタミンK誘導体では神経分化活性が変化した！

アルキル化フェニル基をω-末端側鎖に導入した新規ビタミンK誘導体の合成とその神経分化活性の評価

Synthesis of novel vitamin K derivatives with alkylated phenyl groups introduced at the ω-terminal side chain and evaluation of their neural differentiation activities.

Bioorg Med Chem Lett. (2017) 27, 4881-4884. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.09.038. Epub 2017 Sep 18.

発表者

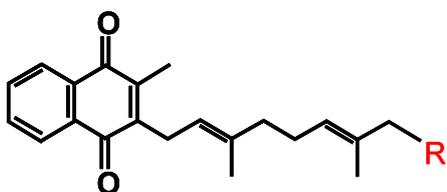
+坂根里枝(芝浦工業大学・システム理工学部・生命科学科・修士課程(当時))
 +木村キミ(芝浦工業大学・システム理工学部・生命科学科・修士課程(当時))
 +廣田佳久(芝浦工業大学・システム理工学部・生命科学科・助教)
 石澤通康(日本大学・医学部・生体機能医学系・助手)
 高木勇太(芝浦工業大学・システム理工学部・生命科学科・学部生(当時))
 和田昭盛(神戸薬科大学・薬学部・薬学科・教授)
 桑原重文(東北大学大学院・農学研究科・教授)
 槇島誠(日本大学・医学部・生体機能医学系・教授)
 *須原義智(芝浦工業大学・システム理工学部・生命科学科・教授)

*筆頭著者、*責任著者

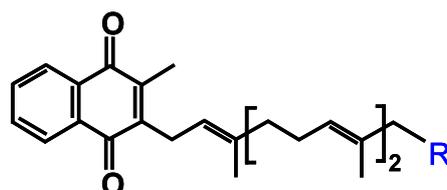
発表概要

ビタミンKは血液凝固作用や骨形成作用といった様々な生理作用を発揮します。近年、ビタミンKが脳内に比較的多く存在することが報告され、神経前駆細胞からニューロンへ分化誘導する作用をもつことが分っています。また、私たちはビタミンKの側鎖末端の構造がニューロン分化に強く影響することを見い出しました。そこで、本研究ではビタミンK側鎖末端にアルキル化フェニル基を導入した新しいビタミンK誘導体を合成し(図1)、ニューロンへの分化誘導活性を評価しました。その結果、ニューロンへの分化誘導活性を低下または増加させる誘導体を見い出しました。本実験結果は、将来的な脳神経変性疾患治療薬への応用を目指す上で、非常に有用な情報になります。

MK-2誘導体



MK-3誘導体



R=

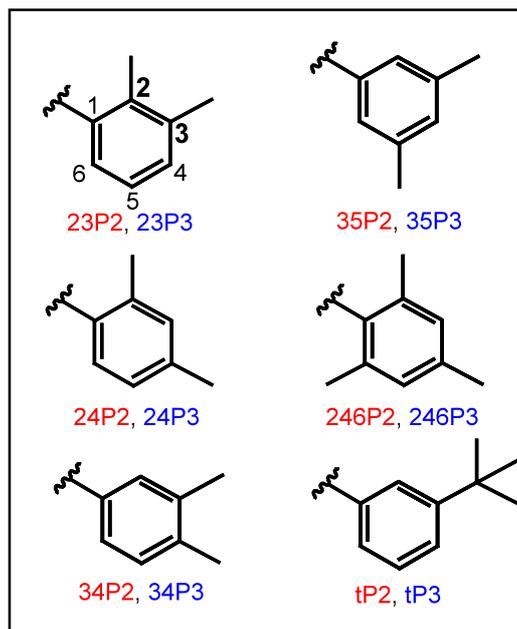


図1: アルキル化フェニル基をω-末端側鎖に導入した新規ビタミンK誘導体の構造式

発表のポイント

- アルキル化フェニル基をω-末端側鎖に導入した新規ビタミンK誘導体の合成しました。
- ビタミンK誘導体の23P2と34P2はニューロンへの分化活性を低下させた。また、tP2とtP3は分化活性を有意に増加させました。
- ニューロンへの分化誘導活性には、ビタミンK側鎖末端の構造が重要であることが分かりました。

発表内容

これまでに、我々はビタミンKが弱いながらも神経前駆細胞からニューロンへ選択的に分化を誘導する作用をもつことを見い出しました。また、この作用はビタミンK同族体の側鎖の繰り返し構造の違いにより異なっていました。この作用を誘導体化により強めることができれば、iPS細胞などで従来から行われている「遺伝子導入」による手法ではなく、安全性の高い「低分子の神経分化誘導物質」を用いた分化調節が可能になると考えられます。そこで、特に脳神経の形成に着目して、脳神経幹細胞をニューロンへ分化させるビタミンKの創製を試みました。本実験では、側鎖末端のフェニル基にt-ブチル基やメチル基を複数導入した化合物35~46を合成しました(図1)。その結果、興味深いことにビタミンK側鎖末端のフェニル基の2位と3位および3位と4位にメチル基を導入した誘導体23P2と34P2は、神経細胞への分化を抑制することが明らかとなりました(図2、3)。また、ビタミンK側鎖末端にt-ブチル基を導入した誘導体tP2とtP3は、神経細胞の分化を促進しました。以上の結果から、側鎖末端に疎水性の官能基を導入することで、ビタミンKの神経幹細胞からニューロンへの分化誘導作用を増強させることを見い出しました。今後、ビタミンKがどのようなタンパク質に作用して作用を発現しているのかが明らかになれば、そのタンパク質に強く作用する化合物のデザインが可能になり、より強いニューロン分化活性を有するビタミンK誘導体の合成が可能になると考えられます。

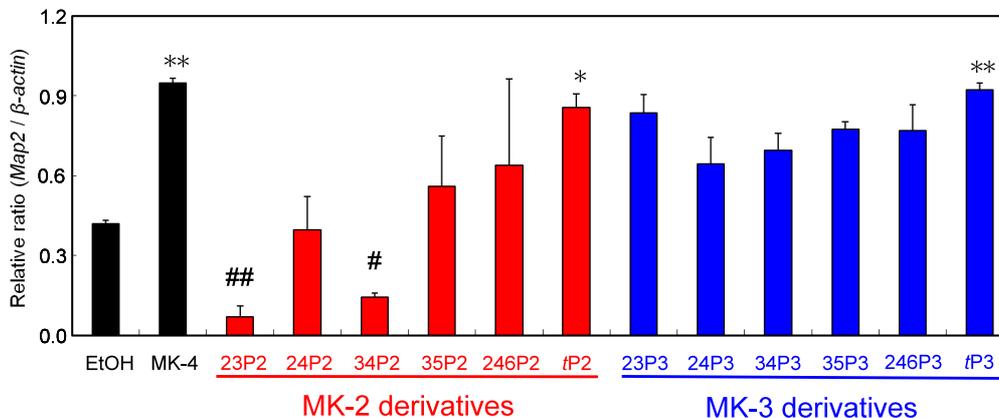


図2: ニューロン分化マーカーであるMap2遺伝子のmRNA発現量

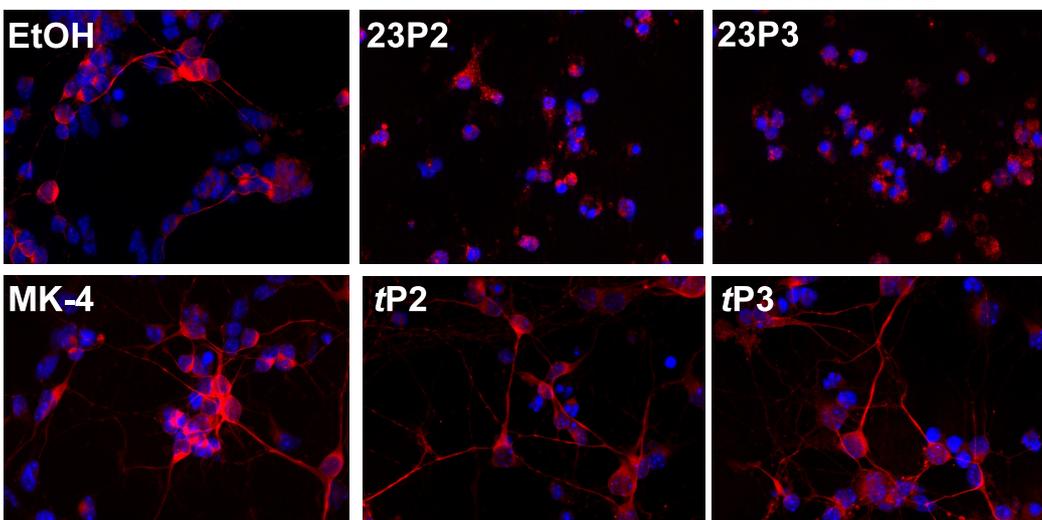


図3: ビタミンK誘導体による神経幹細胞からニューロンへの分化誘導作用

免疫染色を行った写真を示します。赤色はニューロンで、青色は細胞の核を染色しています。