

## Bio-Intelligence for well-being (BIW) コンソーシアム研究成果

### 神経幹細胞をニューロンへ分化させるビタミンK誘導体の創製

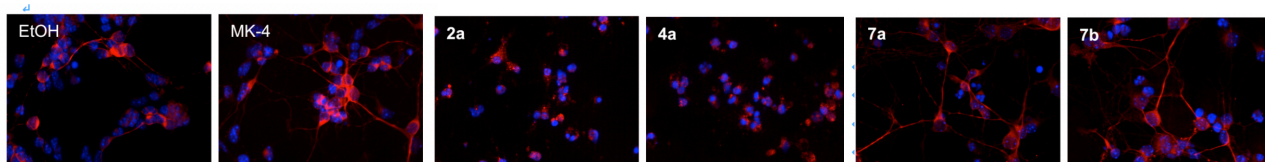
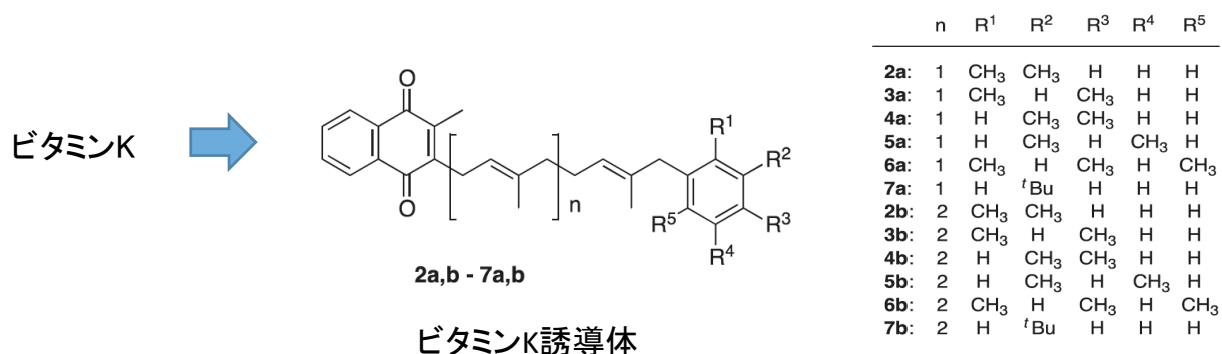
側鎖末端にアルキル化されたフェニル基を導入したビタミンK誘導体の合成と神経分化誘導作用の検討  
Synthesis of novel vitamin K derivatives with alkylated phenyl groups introduced at the  $\omega$ -terminal side chain and evaluation of their neural differentiation activities

Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 27: 4881-4884, 2017. doi 10.1016/j.bmcl.2017.09.038

坂根里枝(芝浦工業大学・システム理工学部・生命科学科・修士課程学生(当時))  
木村キミト(芝浦工業大学・システム理工学部・生命科学科・修士課程学生(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・准教授)  
石澤通康(日本大学・医学部・生体機能医学系生化学分野・助教)  
高木勇太(芝浦工業大学・システム理工学部・生命科学科・学部学生(当時))  
和田昭盛(神戸薬科大学・生命有機化学研究室・教授)  
桑原重文(東北大学大学院・農学研究科)  
槇島 誠(日本大学・医学部・生体機能医学系生化学分野・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)

## 研究の概要

ビタミンKは一般に、血液凝固や骨形成に関与する栄養素であることが知られています。最近になって私たちの研究グループは、神経の基となる神経幹細胞を神経細胞（ニューロン）へ分化させる働きがあることを明らかにしました。この作用をさらに強くした化合物が合成できれば、ニューロンを脳内で新たに作り出すなど再生医療へ応用できる可能性があります。今回私たちは、ビタミンKの側鎖末端に複数のメチル基やt-ブチル基をもつフェニル基を導入した化合物を合成し、天然のビタミンKより強い分化誘導作用を有する**7a**、**7b**、反対に分化を抑制する**2a**、**4a**を見出すことに成功しました。



## 成果の概要 (箇条書きで、Highlightです)

- ・ビタミンKの側鎖末端にアルキル化されたフェニル基を導入することで、ビタミンKのもつ神経幹細胞のニューロンへの分化誘導作用を増強できることがわかりました。
- ・また反対に、分化を抑制する化合物も見出されたことから、フェニル基に結合するアルキル基の数や種類によって、分化誘導作用を調節することができる可能性が示唆されました。

## 研究の内容 (自由書式)

私たちはこれまでに、ビタミンKには神経幹細胞をニューロンへ分化させる作用があることを見出し、その作用を増強させた誘導体を合成してきた。そして最も強い分化誘導作用を示す化合物として、ビタミンK同族体の一つであるメナキノ-3の側鎖末端に*m*-メチルフェニル基を導入した誘導体を見出した。そこで、さらに分化誘導作用を強くした化合物を得る目的で、このフェニル基に結合したメチル基の作用を検討するため、複数のメチル基をフェニル基にもつ化合物を合成した。さらに定量的構造活性相関 (QSAR: quantitative structure-activity relationship)の結果から、嵩高い置換基を導入すると分化誘導作用の増強が期待できることがわかったため、*t*-ブチル基をもつフェニル基を導入した化合物も合成することにした。

次に合成した化合物12種類について、天然のビタミンKと共に神経分化誘導作用を検討した。胎生14日齢のマウス胎仔の脳から神経幹細胞を取り出し、各種の化合物を1.0  $\mu$ Mの濃度で添加して4日間培養し、ニューロンへの分化の度合いを調べた。ニューロンの表面に特異的に発現するMap2 (microtubule-associated protein 2) を認識する抗体を用いた蛍光免疫染色によりニューロンへの分化の確認を行なった。さらにリアルタイムPCRによってMap2の発現量を定量し、化合物による分化誘導活性を評価した。その結果、QSAR解析による予想通りに*t*-ブチル基を持つ化合物に最も強い活性が認められた。一方、メチル基を2つもつ化合物のうち、興味深いことにメナキノ-2に導入したフェニル基の2,3位、および3,4位にメチル基をもつ化合物は、ニューロンへの分化を抑制していることが明らかとなった。従って、側鎖構造を修飾することで、ビタミンKのもつ神経分化誘導活性を調節できる可能性が示された。

