

財団使用欄

令和4年10月27日 受理  
No. 1

# 完了報告書

(兼 会計報告書)

2022年10月25日

公益財団法人 シオノ健康財団

理事長 塩野谷 貫一 殿

## 個人の方

氏名 影近 弘之



## 団体の方

団体名

代表者



貴財団より助成いただいた活動が完了いたしましたので、下記のとおり報告します。

活動内容	新たな医療応用を志向したビタミンKの医薬化学研究
------	--------------------------

※今後の連絡に必要となりますので、全ての項目にご記入ください。

提出者に関する事項	(フリガナ) 氏名又は団体名	カゲチカ ヒロユキ 影 近 弘 之	生年月日 又は設立年月日	
	(フリガナ) 提出担当者	カゲチカ ヒロユキ 影 近 弘 之		
	住 所			
	連絡先 ・ 郵送先	〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 2-3-10 東京医科歯科大学生体材料工学研究所 (TEL) 03-5280-8032 (FAX) 03-5280-8127 (E-mail) kage.chem@tmd.ac.jp		

※提出後の住所・連絡先変更の際は、速やかに事務局までご連絡ください。

I. 活動成果及び今後の課題

(注) 各項目の記述には必要な分量のスペースを使ってください。

(1) 活動成果
<p>ビタミン K は、血液凝固や骨代謝に関与する脂溶性ビタミンとして知られている化合物である。その作用は、<math>\gamma</math>-グルタミルカルボキシラーゼの補酵素としてビタミン K 依存的タンパク質のグルタミン酸残基の <math>\gamma</math>-カルボキシル化を触媒することにより発揮される。一方、近年、ビタミン K が核内受容体 SXR のリガンドとして遺伝子レベルで細胞機能に関与することや、腫瘍細胞の増殖抑制、炎症性サイトカインの発現抑制などが報告され、これまで理解されていたビタミンとしての機能以外に、多彩な生理作用を持つことが明らかになりつつある。本研究では、従来理解されてきたビタミン K 作用とは異なる機能を選択的に発揮する新規誘導体の創製を検討した。ビタミン K が従来の補酵素としての機能を発揮するためには、ナフトキノンの酸化還元サイクルが鍵となることから、補酵素機能をもたない Redox-Silent ビタミン K として、ナフトキノンの骨格を持たない誘導体としてフタラジンジオン環を持つ化合物を設計し、窒素原子上に種々の置換基を有する化合物を系統的に合成した。その結果、幾つかの <i>N</i>-アルケニル基をもつ化合物が肝癌細胞の増殖抑制活性を持つことを見いだした。一方で、ビタミン K 誘導体の場合、代謝体と考えられる、側鎖末端にカルボキシル基を持つ化合物が強い肝癌細胞の増殖抑制活性を持っていたのに対して、フタラジンジオン誘導体の場合は、側鎖末端にカルボキシル基を導入した化合物では活性が消失した。したがって、フタラジンジオン誘導体はビタミン K のカルボン酸誘導体とは異なる作用機序で肝癌細胞増殖抑制活性を発揮すると考えられる。以上の結果を踏まえ、フタラジンジオン誘導体の作用機序解明のための分子プローブを設計し、その合成を進めている。</p>
(2) 今後の課題
<p>本研究で新たに合成したフタラジンジオン誘導体はビタミン K と分子形状が類似しているものの、肝癌細胞増殖抑制活性発現において、異なる構造活性相関を示した。ビタミン K のカルボン酸誘導体が本来のビタミン K 作用として機能しているのかも定かではないが、両化合物の作用機序は異なっていることが示唆される。そこで、本研究の後半では、フタラジンジオン誘導体の作用機序解明のための分子プローブを設計した。現在、フタラジンジオン環上からリンカーを介して蛍光団やビオチンなどを結合させた化合物の合成を進めており、これらの化合物が合成できれば、フタラジンジオン誘導体が細胞内で標的とする分子の探索が可能になると考えている。</p> <p>ビタミン K と同じ脂溶性ビタミンに属するビタミン A (レチノイド) やビタミン D が核内受容体を介した転写制御を基盤として様々な重要な生理作用を発揮し、また、難治性疾患の治療薬としての医療応用がなされているのに対して、ビタミン K の生理作用には未解明の課題も多く、また、医薬応用についても未開拓と言える。ビタミン K の様々な機能を選択的に発揮する化合物の創製と、それを用いた、詳細な機能解析によって、新たなビタミン K 療法の開拓が可能になる。申請者の先行研究であるビタミン K の代謝誘導体の合成研究に加え、本研究での構造活性相関研究は、今後のビタミン K 誘導体の医薬化学研究に重要な構造的知見を与えるものと考えている。</p>