

SL03 ビタミン K 研究の新展開—栄養素からホルモンへのパラダイムシフト—
A New Horizon in the Vitamin K Research—A Paradigm Shift from Nutrient to Hormone

岡野 登志夫 (Toshio OKANO)

神戸薬科大学 (Kobe Pharmaceutical University)

ビタミン K は、ビタミン K 依存性蛋白質 (VKDP) の特定のグルタミン酸残基の γ 位炭素をカルボキシル化 (グラ化) する酵素 γ -グルタミルカルボキシラーゼの補因子として働く。天然には、2-メチル-1,4-ナフトキノン環を共通構造として、その 3 位炭素にフィチル側鎖が結合したフィロキノン (K_1) とイソプレニル側鎖が結合したメナキノン類 (MK-n) の合計 14 種類が存在する。このうち、 K_1 、MK-4 (K_2) そして MK-7 が栄養学的に重要である。また、現在までに血液凝固、血管内皮機能、骨基質蛋白質合成、細胞増殖・分化などに関わる 20 種類以上の VKDP が発見されている。このうち、血液凝固以外の機能については未解明な部分が多い。近年、ビタミン K は、グラ化以外の作用として、ステロイド・異物受容体 (SXR/PXR) を介した骨基質蛋白質の遺伝子発現調節、PKA シグナル伝達を介した骨芽細胞機能制御、ミトコンドリアの ATP 産生における電子輸送体としての働きなどが明らかになっている。このように、ビタミン K は古典的な栄養素としての役割に加えて、生物反応に直接関与する生理活性物質としても働き、創薬の標的分子としての応用が期待されている。

ところで、我々が食事から摂取するビタミン K の大部分は植物由来の K_1 である。しかし、我々の組織内に存在する主なビタミン K は K_2 である。これは、体内で K_1 が K_2 に変換され蓄積するからである。興味あることに、 K_1 のみならず MK-n もメバロン酸経路で生成するゲラニルゲラニル-2-リン酸を側鎖源として K_2 へ変換される。ビタミン K 同族体の中で K_2 の生理活性が著しく高いことから、 $K_1 \rightarrow K_2$ 変換は代謝的活性化のプロセスであり、 K_2 はビタミン K の活性型として捉えられている。

最近、我々は小腸で K_1 の側鎖切断によりメナジオン (K_3) が遊離し、この形のままでリンパ管および体循環を経て末梢組織へ移行し、細胞内で K_2 へ変換されることを証明した。さらに、この変換反応を担う酵素が大腸菌 MenA のヒトホモログ UBIAD1 であることを明らかにした。UBIAD1 は小胞体とゴルジ複合体に局在する膜蛋白質であり、その発現量と組織中 K_2 濃度はほぼ一致する。UBIAD1 は、コレステロール代謝異常を伴う角膜変性疾患 (SCD) の原因遺伝子として同定された。SCD 患者の UBIAD1 は K_2 合成活性が低下しており、分子モデルから酵素活性部位と膜貫通ドメインの構造に大きな変化が認められる。また、UBIAD1 は細胞内コレステロールの合成、輸送および貯蔵に関与する HMGCR、ApoE および SOAT1 との蛋白/蛋白相互作用を介して細胞内コレステロール濃度を調節する可能性がある。最近、UBIAD1 が CoQ10 合成に関与することが報告された。 K_2 と CoQ10 は抗酸化物質であることより、UBIAD1 は Redox サイクルに起因する酸化ストレス障害から生体膜の保護に働く可能性がある。このことは、UBIAD1 遺伝子のノックダウンによる細胞生存率の低下、また、ノックアウトによる胎生致死の惹起からも推測される。

本講演では、ビタミン K の体内変換、UBIAD1 の構造/機能解析、UBIAD1 遺伝子欠失動物の表現型解析などの結果を踏まえて、ビタミン K の分子栄養学から生命科学さらに創薬研究への展開について紹介する。

(文献) Okano T, et al, *J Biol Chem*, 2008;**283**:11270-79, Suhara Y, et al, *Bioorg Med Chem Lett*, 2009;**19**:1054-7, Nakagawa K, et al, *Nature*, 2010;**468**:117-21, Suhara Y, et al, *J Med Chem*, 2011;**54**:4269-73, Suhara Y, et al, *J Med Chem*, 2011;**54**:4918-22, Suhara Y, et al, *J Med Chem*, 2012;**55**:1553-8, Nickerson M, et al, *Hum Mutat*, 2013;**34**:317-29, Hirota Y, et al, *J Biol Chem*, 2013;**288**:33071-80, Nakagawa K, et al, *PLoS ONE*, 2014;**9**:e104078, Hirota Y, et al, *PLoS ONE* 2015;**15**:10:e0125737, Funahashi N, et al, *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;**460**: 238-44, Suhara Y, et al, *J Med Chem*, 2015;**58**:7088-92.