

ヒトやマウスの生体内においてビタミン K 同族体は、UbiA prenyltransferase domain containing protein 1 (UBIAD1) によって menaquinone-4 (MK-4) に変換される。MK-4 は脳内に高濃度に存在し UBIAD1 も強く発現することから、MK-4 や UBIAD1 は脳機能に重要な役割を担っている可能性が高い。最近、アルツハイマー病やパーキンソン病などの脳神経変性疾患にビタミン K や UBIAD1 が関与することが報告されている。そこで、MK-4 合成機構の異常が脳神経変性疾患に影響するかを明らかにするため、①神経幹細胞特異的な *Ubiad1* 欠損マウスの作出および表現型解析を試みた。さらに、ビタミン K の新たな役割を見出すため、②ビタミン K の中枢神経再生メカニズムの解明および③脳神経変性疾患に対する創薬を志向した新規ビタミン K 誘導体の評価を検討した。

我々は神経幹細胞特異的に *Ubiad1* および MK-4 が欠損した *Ubiad1* 欠損マウスを作出した。このマウスは行動解析から短期記憶力の低下など、アルツハイマー病様の表現型を示すことを見出した。また、中枢神経損傷ラットにおいて、MK-4 は新たな軸索の再生を促し著しい改善効果を示した。さらに、既存のビタミン K よりも強いニューロンへ分化誘導活性を有するビタミン K 誘導体を創出することに成功した。

#### UBIAD1 による MK-4 合成機構および脳内 MK-4 の生理的な役割

