

## 培養心筋細胞に及ぼすコエンザイム Q 同族体の影響

○井岡 信彦<sup>1)</sup>、石丸 淳一<sup>1)</sup>、高橋 隆幸<sup>1)2)</sup>、紀氏 健雄<sup>1)2)</sup>、岡本 正志<sup>1)2)</sup>  
神戸学院大学薬学部生物化学講座<sup>1)</sup>・ 同 ハイテクリサーチセンター<sup>2)</sup>

[目的] コエンザイム Q<sub>n</sub> (*trans*-2,3-dimethoxy-5-methyl-6-multiprenyl-1,4-benzoquinone, 以下 CoQ<sub>n</sub> と略す) はミトコンドリア電子伝達系の必須因子であり、生体のエネルギー産生系において重要な役割を担っている。CoQ<sub>n</sub> はヒトをはじめホ乳動物のミトコンドリア内膜やマイクロソームなどの細胞内オルガネラでも生合成され、これまでに 6 位側鎖のイソプレノイド単位の異なる CoQ 同族体が自然界から見出されている。わが国では、CoQ<sub>10</sub> は 1974 年から代謝性強心剤として繁用されてきたが、その薬理作用の詳細はいまだ十分には解明されていない。一方、低級 CoQ 同族体は神経成長因子の合成を促進し、また、ウシ心筋ミトコンドリアの呼吸酵素活性は阻害する。したがって、心筋細胞に対して CoQ 同族体は異なった生理作用を示す可能性が考えられる。この研究では、マウス胎児心室筋由来の培養心筋細胞を用いて、CoQ 同族体の心筋細胞に及ぼす影響とその作用機構について検討した。

[結果ならびに結論] CoQ<sub>10</sub> は 1  $\mu$ M 以上の濃度で心筋細胞に拍動増強作用を示したが、その作用は心筋細胞の  $\alpha$  受容体、ムスカリン受容体や微小管の脱重合を介したものではないことを認めた。また、CoQ<sub>10</sub> により拍動増強作用が認められた時、心筋細胞内 ATP 含量 ([ATP]<sub>i</sub>) の上昇とともにミトコンドリア F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATPase 活性の上昇が観察された。さらに、ATP 産生系阻害剤による心筋 [ATP]<sub>i</sub> や拍動数の低下は CoQ<sub>10</sub> の添加によって回復されることから、CoQ<sub>10</sub> の拍動増強作用と心筋 [ATP]<sub>i</sub> は連動して起こることを明らかにした。

一方、CoQ<sub>0</sub> や CoQ<sub>3</sub> のような低級 CoQ 同族体は心筋細胞に対して毒性作用を示し、拍動の停止後著しい細胞変性を引き起こした。また、これらの低級 CoQ 同族体の毒性作用は SOD などの種々のラジカルスカベンジャーでは防御されないことから、ユビセミキノンラジカルを経て生成される酸素ラジカルだけに依存するものではないことを示唆した。さらに、CoQ<sub>0</sub> では GSH と cysteine が、CoQ<sub>3</sub> では CoQ<sub>10</sub> と  $\alpha$ -tocopherol がそれぞれの毒性作用に対して防御効果を示し、明らかに CoQ<sub>0</sub> と CoQ<sub>3</sub> とでは心筋細胞に対する毒性作用の機構が異なっていることが示唆された。また、CoQ<sub>0</sub> や CoQ<sub>3</sub> の添加にともなって、それぞれ心筋細胞内 SH 基や心筋 [ATP]<sub>i</sub> の低下が認められることから、少なくとも CoQ<sub>0</sub> では細胞膜障害が、CoQ<sub>3</sub> では心筋ミトコンドリアエネルギー代謝の低下がそれらの毒性作用の成因になっていると考えられた。これらの毒性作用は低級 CoQ 同族体を処理した心筋細胞の電子顕微鏡観察からも明らかで、CoQ<sub>0</sub> では bleb や balloon が形成され、また、CoQ<sub>3</sub> ではミトコンドリアの膨潤とクリステの崩壊といった形態変化となってあらわれた。

以上の結果は、心筋細胞に対してイソプレノイド側鎖の長短は CoQ 同族体の生理作用を発揮するうえで重要な役割を果たしていることが示唆された。