

細胞内での外因性 Coenzyme Q の還元

神戸学院大学薬学部生物化学講座¹⁾、同 ハイテクリサーチセンター²⁾○高橋 隆幸¹⁾²⁾、石上 真帆¹⁾、岡本 正志¹⁾²⁾、紀氏 健雄¹⁾²⁾

(目的) Coenzyme Q (CoQ) は、ミトコンドリア電子伝達系必須構成成分として主にミトコンドリア内膜に存在する。しかしながら、CoQ はミトコンドリア以外にも多く存在し、特に肝臓ではそのほとんどが2電子還元体のユビキノール(CoQH₂)であることが見出された。これら CoQH₂の生体内での存在意義として、 α -トコフェロールのような抗酸化機能が注目されているが、生体がどのようにしてミトコンドリア外 CoQ を CoQH₂に還元し、維持しているかは依然明らかでない。そこで今回、生体内のミトコンドリア外 CoQ 還元機構について検討した。

(実験結果および考察) 我々はラット肝臓可溶性画分に、長いイソプレノイド鎖を有する CoQ₁₀ を還元できる酵素活性があることを見出し、この酵素をヘパリン-アフィニティークロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィー、ゲルろ過クロマトグラフィーにて約 2,100 倍にまで精製した。この精製酵素は分子量約 40,000 の単蛋白質であり、NADPH を良い電子供与体とする CoQ 還元酵素 (NADPH-CoQ Reductase) であった。また、この精製酵素の活性は、Zn²⁺ により可逆的に阻害された。

次に既知のキノン還元酵素との異同について検討したところ、NADPH-CoQ Reductase は、その分子量や NADPH 要求性、各種阻害剤に対する感受性の違いなどから、ミトコンドリアや細胞膜の電子伝達系酵素や、NAD(P)H:Qinone Oxidoreductase 1 (NQO1) と異なるだけでなく、近年報告された Lipoamide Dehydrogenase や Thioredoxine Reductase などの CoQ₁₀ 還元酵素とも異なることが示された。さらに我々の NADPH-CoQ Reductase は、その比活性や Turnover Number が、これら CoQ₁₀ 還元酵素の中で最も高かった。

ところで、*in vivo* の実験で、経口あるいは腹腔内投与された CoQ は、生体内で CoQH₂ として検出される。そこで、外因性 CoQ が細胞内でどのようにして還元されるかを調べる目的で、CoQ 還元酵素活性の高い HeLa 細胞を用いて検討した。培養液に添加した CoQ₉ は HeLa 細胞内に取り込まれると速やかに還元されるが、その還元はミトコンドリア電子伝達系阻害剤や細胞膜電子伝達系阻害剤の影響を受けなかった。また、NQO1 阻害剤の影響も受けなかったが、Zn²⁺ は HeLa 細胞内での外因性 CoQ₉ の還元を阻害した。これらの結果は、外因性 CoQ が我々の見出した CoQ 還元酵素により還元されていることを示唆するものと思われる。