

4 ビタミンK 変換反応に対する Coenzyme Q10 メチル基転移酵素 COQ5 の役割の評価

○中川 胡桃¹, 村田 昂平¹, 須藤 駿太², 富岡 涼¹, 須原 義智^{1,2}, 廣田 佳久^{1,2}
¹ 芝浦工大院・システム理工・生命創薬科学, ² 芝浦工大・システム理工・生命科学

【背景】

ミトコンドリア呼吸鎖における電子伝達系のコンポーネントである Coenzyme Q10 (CoQ10) は、ビタミンKと同様にキノン環およびイソプレニル側鎖を持つ点で類似した構造を有する。また、CoQ10還元酵素である FSP1 (Ferroptosis suppressor protein 1) がビタミンKの還元に関与することや UBIAD1 (UbiA prenyltransferase domain containing protein 1) がビタミンKおよびCoQ10の側鎖結合を担う酵素であることが報告されている。CoQ10合成に関わる酵素がビタミンKの代謝や生理機能に重要な役割を担うことから、両者には強い結びつきがあると考えられる。本研究では、はじめに2位の構造を種々導入したビタミンK誘導体を用いて UBIAD1 の基質選択性の検討を行った。次に、見出されたメチル化酵素 COQ5 (Coenzyme Q5, methyltransferase) の機能解析を行うことで、CoQ10合成とビタミンK変換反応との関連を評価した。

【方法】

本実験ではヒト骨芽細胞様 (MG63) 細胞に、26種類のビタミンK誘導体を添加し、細胞内のビタミンK濃度を UPLC-MS/MS にて測定を行った。

【結果および考察】

様々なビタミンK誘導体を用いたビタミンK₂ (MK-4) 変換反応では、2位のメチル基構造が重要であることが分かった。そこで、2位にメチル基を持たない Demethyl-ビタミンK誘導体を合成し、MK-4変換の評価を行った。その結果、2位のメチル化を担う酵素が細胞内に存在する可能性が示された。これまでに、大腸菌のビタミンK合成では UbiE がメチル化反応を担うことから、UbiEのヒトに対する相同性解析を行ったところ、CoQ10メチル化酵素である COQ5 がビタミンKのメチル化を担うことが見出された。この COQ5 遺伝子発現量に応じて、Demethyl-MK-4 から MK-4 への変換量変動することが分かった。自然界では、植物中に Demethyl-ビタミンK₁ が存在することが昨年報告された。ヒトは恒常的に植物を栄養素として摂取することから、Demethyl-ビタミンKを COQ5 によって MK-4 に変換する可能性が示唆された。

以上の結果より、COQ5によるビタミンKメチル化反応は、生理的に重要なビタミンK変換機構であると考えられる。今後マウス等を用いて更なる検証を行う (図1)。

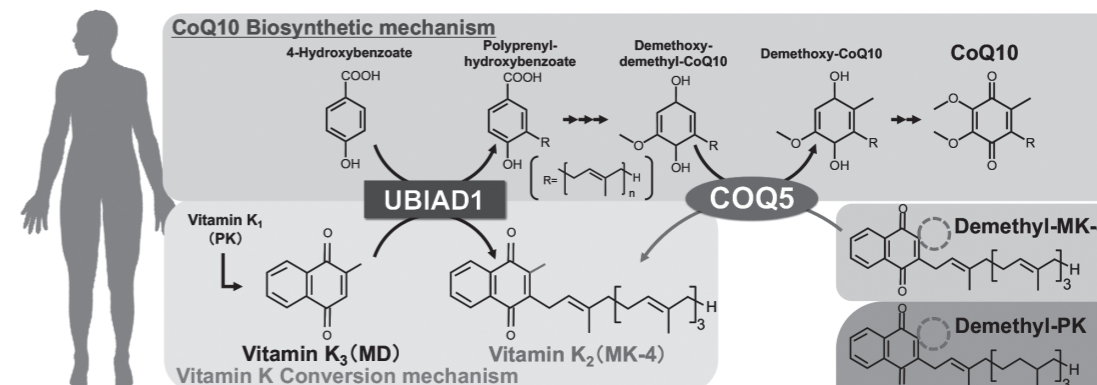


図1. 予想される CoQ10 合成機構とビタミンK変換反応に対する COQ5 の役割