

3

レスベラトロールによる細胞内 コエンザイム Q10 量増加メカニズムの解明

○奥泉 伶菜, 原田 陸, 岡本 瑞穂, 藤沢 章雄, 山本 順寛, 加柴 美里
東京工科大学 応用生物学部

コエンザイム Q10 (CoQ10) は, ミトコンドリア電子伝達系の必須因子であり, 脂溶性抗酸化物質として重要な役割を果たしている. CoQ10 の生体内濃度は加齢とともに低下することが報告されている. そのため, CoQ10 の生合成量を増加させる手法の開発が求められている.

レスベラトロール (RSV) は植物由来のポリフェノールであり, 抗酸化作用を持つ. RSV は疾患予防や老化抑制効果が期待され, ミトコンドリアの機能維持にも寄与することが報告されている.

CoQ10 の構造は, キノン骨格とイソプレノイド側鎖からなる. これらの前駆体が十分に供給されることで, CoQ10 合成が促進される可能性がある. Xie ら (Xie, Letian X et al. Journal of lipid research vol. 56,4 (2015) :909-19.) の報告では, RSV は CoQ キノン骨格の前駆体として CoQ10 の生合成に利用されることが示されている. 一方, イソプレノイド側鎖はメバロン酸経路の中間体から合成されており, メバロン酸経路は肝臓で活発な経路である. 従って, 肝臓由来の細胞においては RSV によるキノン骨格部分の補給により CoQ10 合成量が増加する可能性が考えられる. 本研究では, 肝臓由来の HepG2 細胞を用いて RSV が CoQ10 に与える影響を調べた.

【実験方法】

HepG2 細胞に 10, 25, 50 μM の RSV を投与し, 48 時間培養した. メバロン酸経路の阻害剤 (シンバスタチン; 10 μM) や, CoQ10 生合成の基質 (4-ヒドロキシ安息香酸 [4-HB]; 25 μM), CoQ10 生合成の阻害剤 (4-ニトロ安息香酸 [4-NB]; 25 μM) を同時投与した場合の投与効果も検討した. 細胞サンプルは 2-プロパノールに溶解し, HPLC-ECD を用いて CoQ10 量を測定した. RSV 由来の CoQ10 を測定するため, $^{13}\text{C}_6$ 標識の RSV を 10 μM 投与した細胞サンプルを, LC-TOF/MS にて解析した.

【結果】

HepG2 細胞において, RSV は CoQ10 量を濃度依存的に増加させた. シンバスタチンにより RSV による CoQ10 量の増加は抑制された. 4-HB は CoQ10 量を増加させたが, RSV との相乗効果は見られなかった. 4-NB により, RSV による CoQ10 量の増加は抑制された. $^{13}\text{C}_6$ 標識の RSV 安定同位体を投与した細胞の質量分析では, $^{13}\text{C}_6$ -CoQ10 が検出された. 以上の結果は, HepG2 細胞においては RSV が CoQ10 合成に取り込まれることにより, CoQ10 量を増加させることを示している.