

2023 年度年次報告書  
生命現象と機能性物質  
2022 年度採択研究代表者

廣瀬 健太郎

国立循環器病研究センター 研究所  
上級研究員

機能拡張を目指したユビキノン制御機構の解明

## 研究成果の概要

脂溶性分子のユビキノン(UQ)は、ミトコンドリアにおける電子の運搬担体として ATP 産生に必須であり、抗酸化物質として酸化ストレスからの細胞保護に寄与する。しかし、その存在量は年齢や疾患と共に大きく低下する。従って、UQ を制御する未知の分子機構を理解できれば、心不全などの疾患に対する治療・予防へ応用可能かもしれない。

我々は、UQ との直接的な結合が示唆される Coq10a 遺伝子に着目している。Coq10a ノックアウト(KO)マウスと心臓特異的 Coq10a KO マウスを作製し、解析を行なった。まず、Coq10a KO マウスの心臓および骨格筋の生理学的変化を解析したところ、心臓サイズは 15%ほど増大し、心ポンプ機能もまた通常的心臓よりも増加、骨格筋においては、瞬発力に優れた筋繊維のタイプ IIB が、ミトコンドリアが豊富で瞬発性と持久力の両者を兼ね備えたタイプ IIA に変化することを見出した。つまり、Coq10a を欠損させた心臓と骨格筋は、アスリートと類似した生理的特徴を獲得している。

更に詳細な解析を実施するため、高速液体クロマトグラフィーによる UQ 測定法を確立し、Coq10a の機能を解析したところ、Coq10a は UQ をミトコンドリア内に留める役割を担い、Coq10a が欠損すると細胞質層に UQ が拡散することを見出した。

加えて、遺伝子発現プロファイリング解析の実施により、異所的な PPAR 経路の活性化を見出したが、これは細胞質層に拡散した UQ が直接的に PPAR タンパク質と結合することで引き起こされることが分かった。過去の文献によると PPAR 経路の活性化が UQ 量増加に寄与した可能性が挙げられる。

これらの結果は、機能未知の Coq10a の機能を初めて示唆するものであり、UQ の細胞内分布に介入することで、心臓や骨格筋における生理的機能を増進させる可能性を示している。更なる解析により、疾患治療への応用が期待できる。