

生命現象と機能性物質
2022 年度採択研究代表者

2022 年度
年次報告書

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、更に抗酸化物質として酸化ストレスからの細胞保護を行う。UQ 量は疾患や年齢と共に低下するため、補充することで心不全の改善効果や運動パフォーマンスの増進効果など様々な有益な作用を示す可能性が示唆されている。我々は機能未知の UQ 結合タンパク質が、UQ の組織存在量の制御に重要である可能性を明らかにしている。

そこで、この UQ 結合タンパク質の機能を解明・応用できれば、心不全への新たな治療法に応用できる可能性を着想した。研究成果として、我々の解析により、この UQ 結合タンパク質をコードする遺伝子のノックアウトマウスでは、心臓での還元型 UQ 量が有意に増加することを見出した。UQ には酸化型と還元型が存在するが、還元型 UQ が酸化ストレスからの保護に重要である。更に、この還元型 UQ の増加は、ミトコンドリア内で特に顕著に生じていることが分かった。現在、還元型 UQ 量が増加した原因を探索中であるが、ミトコンドリア電子伝達系における UQ の酸化・還元活性には変化がないことが分かった。今後、その他の還元型 UQ が増加する原因を追求する必要がある。

また、このノックアウトマウスの心臓は軽度の心肥大を示すが、心エコーによって心機能を解析したところ、興味深いことに、心臓拍出量が有意に増加していた。つまり、このノックアウトマウスの心臓では、より高い心機能を有していることが示唆された。

さらに、骨格筋においては持久力に必要な遅筋が増加していることも分かった。UQ の経口投与は運動パフォーマンスの増進に作用する可能性が示唆される。つまり、ノックアウトマウスにおいても同様に運動パフォーマンスの増進が生じている可能性がある。今後、生理学的解析により、UQ 結合タンパク質の機能を明らかにする予定である。