

ヒトにとっても身近なコエンザイム Q10

戒能 智宏

ドラッグストアなどで、CoQ10（コークエンザイム）の文字を目にしたことがあるだろうか。コエンザイム Q（CoQ）はユビキノン（UQ）という名称でも知られる物質で、1950年代にCraneらによりコハク酸オキシダーゼの補酵素として、またMortonらにより生物界に広く分布するキノンとして別々に発見された。そのため、現在でも2つの名称がよく用いられている。CoQは、主にキノン骨格とイソプレノイド側鎖から成り、CoQに続く数字はこのイソプレノイド側鎖の長さを示している。ヒトでは10単位（ $n = 10$ ）の鎖長のイソプレノイド側鎖を持つCoQ10を有している（図1）。CoQは古くから知られている電子伝達系での機能に加えて、近年では、脂質の過酸化を防ぐ抗酸化能を持つことやピリミジン合成、硫化物代謝や寿命にも関与していることが報告されている¹⁾。CoQ10は長らく医薬の心筋賦活剤として用いられ、2001年に食薬区分が変更されてからは、食品（サプリメント）として扱うことができるようになり、2004年からは化粧品などにも配合されるようになった。サプリメントとしての人気の高さは、その抗酸化作用もさることながら、元々ヒトが合成でき、細胞に含まれている物質であるため、安全性が高いとされていることもある。

このように身近な存在となったCoQであるが、その合成経路と合成酵素遺伝子群は、驚くべきことにいまだに完全には解明されていない。CoQ合成酵素遺伝子群の研究は、大腸菌と出芽酵母がもっとも進んでおり、大腸菌では*ubiA~ubiI*、*ubiX*、*ispB*が、出芽酵母では*COQ1*から*COQ9*、*ARH1*、*YAH1*などの遺伝子が同定され、イソプレノイド側鎖の合成とキノン骨格の修飾に関与していることが明らかにされている。しかし、Coq4とCoq9の機能はいまだ不明であり、合成経路における脱炭酸と一部の水酸化酵素については同定すらされていない。CoQ合成に関与する酵素は、ヒト、マウス、線虫、シロイヌナズナなど高等生物にもほぼ同様に存在

し、大腸菌や出芽酵母の遺伝子破壊株を用いた相補実験により、多くの遺伝子において機能が保存されていることが確認されている^{2,3)}。遺伝子の同定が進むにつれて、遺伝子工学的手法を用いてCoQを高生産する技術などの応用研究も盛んに行われてきているが、実用化されるほどの高生産株は取得されていない。

CoQのイソプレノイド鎖長は生物分類の指標とされているほど厳密である。しかし、他の鎖長のイソプレノイド鎖を微生物で人為的に合成させると転移反応によってCoQの側鎖として利用されることから、イソプレノイド鎖転移酵素（UbiA/Coq2）の基質特異性は低いことが示唆されていた⁴⁾。最近、Chengらにより古細菌*Aeropyrum pernix*のUbiAの立体構造が報告された⁵⁾。この報告では、capドメインとよばれる活性部位においてイソプレノイド鎖とPHB（*p*-ヒドロキシ安息香酸）の転移反応が行われ、イソプレノイド鎖の大部分はドメインの外側にあることが示されたことから、UbiAの鎖長認識能は低いことが示唆された。これ以外にも、大腸菌IspB、出芽酵母Coq5、ヒトCoq9などのCoQ合成関連酵素の立体構造の報告が相次いでいる。

近年、CoQ合成酵素遺伝子の変異と病気の関係が解明され始めている。CoQ欠損症の症例としては、脳筋症、小脳性運動失調症、ステロイド耐性ネフローゼ候群などがあり、これまでに*PDSS2*、*COQ2*、*COQ4*、*COQ6*、*COQ8*、*COQ9*などの遺伝子変異と病気との関連の報告がある⁶⁾。Coq遺伝子のノックアウトマウスは、いずれも胚性致死となり、植物でも種子の形成ができないなど個体としてのCoQ欠損は多くの場合致死性である。

これまでに大腸菌や酵母を用いて解明されたCoQ合成酵素遺伝子の知見が、ヒトの病気の解明に大きく貢献している。そのため、CoQの基礎研究の進展は今後も重要であり、CoQの大量生産技術やサプリメントの効果的な摂取方法の開発、さらには病気の原因の解明や治療法の開発が進むことによって、ヒトの生活の質の向上にも役立つことが期待される。

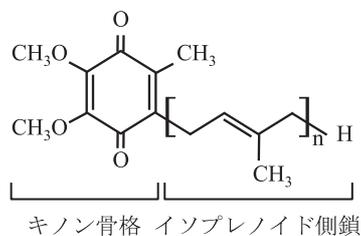


図1. コエンザイム Q (CoQ) の構造

- 1) Kawamukai, M.: *Biotechnol. Appl. Biochem.*, **53**, 217 (2009).
- 2) Wang, Y. et al.: *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, **48**, 69 (2013).
- 3) Hayashi, K. et al.: *PLoS ONE*, **9**, e99038 (2014).
- 4) Okada, K. et al.: *FEBS Lett.*, **431**, 241 (1998).
- 5) Cheng, W. et al.: *Science*, **343**, 878 (2014).
- 6) Laredj, L. N. et al.: *Biochimie*, **100**, 78 (2014).