

総	説
---	---

Coenzyme Q₁₀ と心筋代謝制御

榎本 温* 熊澤光生*

1. はじめに

Coenzyme Q₁₀ (以下 CoQ) はビタミンKまたはビタミンEによく似た構造をもち、これらの物質は polyisoprenoid 側鎖をもっているという特徴がある。CoQ は好气的状態では酸化型として、嫌气的状態では還元型としてミトコンドリア中に存在する。ミトコンドリアの主要な呼吸鎖は NAD dehydrogenase系から flavoprotein と cytochrome を通り、還元当量は、H⁺ または共有結合の水素として輸送される。すべての基質が NAD dehydrogenase 系によって呼吸鎖につながっているわけではなく、succinate, glycerol 3-phosphate, acyl Co A は直接 flavoprotein dehydrogenase につながっている。CoQ は flavoprotein と cytochrome B のあいだに存在し、還元当量の呼吸鎖における集合点である。また、ミトコンドリア中には呼吸鎖の他の成分に比べて量論的に非常に余分の CoQ が存在している (図 1)。

電子は CoQ から cytochrome の系列を通過して酸素に流れる。

CoQ は、1957年 Craneら¹⁾ によって牛心筋ミトコンドリアより抽出されて以来、その生体に与える影響について数多くの臨床的、基礎的研究がなされてきたが、今なおその作用機序については不明の点が多い。最近 CoQ と心筋代謝に関する知見が数多く報告されているが、これらについて以下に、動物実験の報告と臨床に関する報告に分けて、その内容の要点のまとめと検討を行うことにしたい。また著者らが行ったラットの心肺標本を使った CoQ の心筋保護に関する実験についても、合

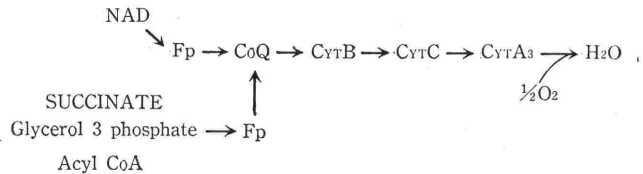
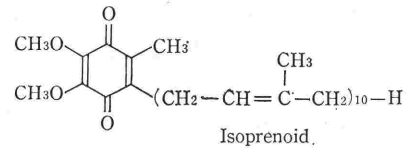


図 1. CoQ の構造と呼吸鎖における位置
せて報告する。

2. 動物実験における CoQ

CoQ の虚血心筋に対する作用には、おもにエネルギー代謝の改善、生体膜の作用、抗不整脈作用などがあげられる。

1) エネルギー代謝の改善

エネルギー代謝の改善とは、虚血心筋の ATP 産生機能を維持し酸素利用率²⁾ を良くすることである。大原ら³⁾ は Langendorff 法を用いラットの再灌流心で CoQ 投与群の方が心筋内 ATP 量が多いことを、望月ら⁴⁾ は再灌流後の ATP 含量、左室機能、冠血流が CoQ 投与群で有意に高く、ミトコンドリアの形態変化も少ないことを報告している。Naylor⁵⁾ はウサギに 7 日間毎日 25mg/kg の CoQ を投与し、Langendorff 法での虚血実験で、心筋 ATP, creatine phosphate (CP) 含量、ミトコンドリアの respiratory control index, 心筋収縮率に対し CoQ の有効性を示している。イヌを使った実験も数多く報告されている。岡本ら⁶⁾ は左室肥大犬を用い、2 時間の大動脈遮断実験でも CoQ 投与群では ATP, CP の低下が抑制され、

*山梨医科大学麻醉科学教室

lactate の増加が少なかったとしている。実験的梗塞犬⁷⁾では、梗塞直後にみられる LVmax dp/dt の低下からの回復が速やかで、CPK の流出も対照より低値を示している。このように外因性の CoQ が心筋ミトコンドリアに取り込まれ⁸⁾、虚血時の心筋をエネルギー代謝面で保護する^{9,10)}といわれているが、その機構の詳細は明らかでない。片桐ら¹¹⁾は急性虚血時の心筋小胞体の Ca-ATPase 活性の低下や不可逆性細胞障害の発生が、CoQ によって抑えられたと報告している。このことは CoQ がミトコンドリアに取り込まれての直接作用ばかりでなく、次に述べる膜の保護作用を介して心筋細胞全体へ影響していることも無視できない。

2) 膜の保護作用

CoQ の細胞膜の保護作用に関して、Quinn¹²⁾は CoQ の isoprenoid 鎖といくつかの quinon rings が脂質二重層の中心に存在し、電子や陽子を膜の反対側へ運んでいると仮定している。これが CoQ が膜構造に対しての安定化作用を有する¹³⁾一因とも考えられる。しかし、彼は CoQ の binding (proteins) sites など分からないことが多いとしている。

3) 抗不整脈作用

CoQ には膜の保護作用に関連して抗不整脈作用がある。有田ら¹⁴⁾は CoQ がイヌの心室筋の活動電位持続時間を延長し、ATP の産生と slow inward current を増加させ、不応期の延長によって re-entry 回路を消失させるのではないかとしている。Kiyosue ら¹⁴⁾も活動電位持続時間の延長を報告している。また杉山ら¹⁶⁾はイヌの冠動脈結紮15分後の心室性頻拍発生閾値の低下が抑えられることを、原田ら¹⁷⁾はヒヨコを使って心筋の slow channel の保護作用をみている。培養心筋のその拍動性、細胞内 ATP 量から CoQ の抗不整脈作用を論じた研究もある¹⁸⁾。

以上エネルギー代謝面、抗不整脈作用、膜の保護作用をあげたが、これらの作用は CoQ の異なった単独の作用ではなく、お互いに複雑にからみ合って相互に影響しあっているのではなからうか。

3. 臨床における CoQ

1970年 Folkers ら¹⁹⁾はヒトの心臓病において、

CoQ が不足していることを証明した。これは心臓病患者に治療として CoQ を投与する有効性を示唆するものといえる。以下に CoQ のヒトの心臓に与える影響についての報告を検討する。

1) 健常者と CoQ

19~21歳の若年健常者に対して CoQ を 300mg/日、3週間投与した報告²⁰⁾によると CoQ は最大酸素消費量を増大せしめ、また過剰乳酸値も低値にした。このことは CoQ が直接心筋に作用して運動負荷に対する心機能を強めるだけでなく、末梢での酸素利用率を高めて運動に対するエネルギー産生を亢進せしめ、結果として心臓に対する負荷を軽減し得ると考えられる。

2) 虚血性心疾患と CoQ

労作性狭心症等の虚血性心疾患に対する CoQ の効果は、負荷心電図の成績上昇²¹⁾、運動耐容能の増加²²⁾にあらわれている。また虚血性心疾患者の左室収縮時間を短縮し²³⁾、陽性変力作用を有する²⁴⁾といわれている。その陽性変力作用から心不全患者にも有効であるという報告が多い^{25,26)}。橋場、蔵本らは11施設における入院、外来患者のうちの左心不全症状のあるもの 197 例について二重盲検同時対照法を行い、NYHA I 度、II 度の群に対して CoQ が有効であると発表している²⁷⁾。さらに CoQ には心拍出量の増加のほか、末梢血管抵抗の減少による²⁸⁾高血圧患者への応用も考えられる。Richardson²⁹⁾は CoQ が高血圧患者の収縮、拡張期圧を下げたと報告している。そのほか、高血圧治療のための β -blocking agent による心収縮力低下の防止にも役立つであろうとされている²⁶⁾。

3) 抗癌剤の心毒性に対する CoQ

Anthracycline 系抗癌抗生物質であるアドリアマイシン、ダウノマイシンによる心毒性は広く知られている。これらによる心筋ミトコンドリア機能障害および心筋膜よりの過酸化脂質生成に対しても CoQ は保護効果を示す。アドリアマイシンと CoQ を併用することによって、不整脈、頻脈、心電図変化など循環器障害の程度や出現率を低く抑えることができる³⁰⁾。

以上 CoQ の臨床的応用は幅広く、これからの研究が期待される。

4. ラット心肺標本による実験

臨床の場でCoQは1日30mgの経口投与が行われている。動物実験では5-30 mg/kg/dayの量を1週間から3週間連続投与している報告が多い。われわれは、ラットに10 mg/kg weightのCoQを実験開始15分前に1回のみ静注し、その虚血後の回復経過に与える影響を心機能と代謝の面から検討する実験を行った。以下その実験について述べる。

1) 実験方法

実験動物は体重300~350 gのWistar系雄性ラット40匹を使用し、実験系は図2に示すようなラット心肺標本³¹⁾を用いた。灌流血液は同系ラットより採血した赤血球をpH7.3に調節したKrebs-Ringer Bicarbonate Bufferにヘマトクリット25%の割合に浮遊させて用いた。外因性エネルギー源としてはグルコースを11 mM/Lの割合で添加した。この心肺標本では末梢抵抗として80 mmHgのpneumatic resistanceを使用し、血行動態のモニターとして心拍出量、中心静脈圧、心電図(第1誘導)の測定をした。

CoQはCoenzyme Q₁₀を10 mg/kg weightの割合で実験開始15分前に経静脈投与を行った。右房還流量を調節して心拍出量を40 ml/minとし、灌流10分後の安定したところで末梢抵抗、還流血液をともに0として10分間灌流を止めて心筋虚血を誘発した。虚血10分後に再灌流を開始し30分間再灌流した。実験開始後50分の時点で心臓を

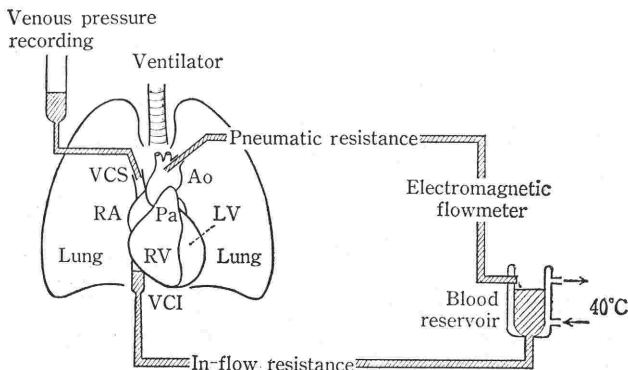


図2. 心肺標本における実験方法
永野允: 小動物の心筋標本での実験: 心臓
3巻11号: 1377~1380, 1971より引用。

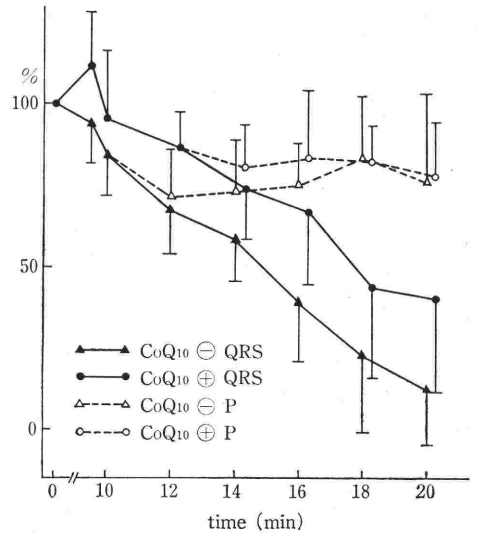


図3. Effect of CoQ₁₀ on the atrial and ventricular beats of ischemic rat heart

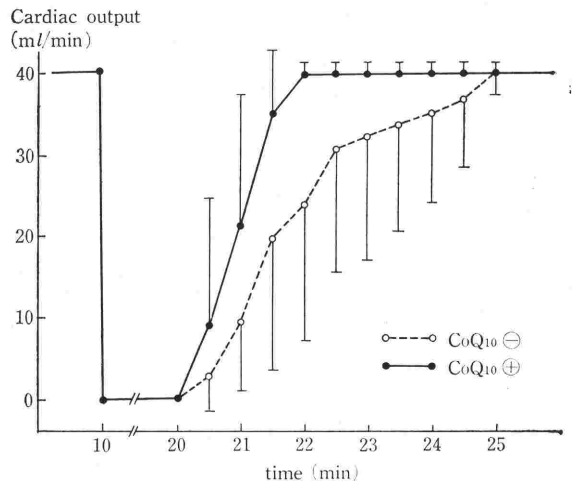


図4. Effect of CoQ₁₀ on the cardiac output of ischemic rat heart

液体窒素で冷却したWollenbergerの鉗子にて瞬間凍結し、心筋内ATP, CP, lactic acid, glycogenを酵素法により測定した。

2) 結果

図3は、虚血時の心拍数の時間的経過をみたものである。灌流開始時でのCoQ投与群の心拍数の平均は230/min、非投与群では277/minと非投与群の方が高くなっているが、この灌流開始時の心拍数を、おのその100%として虚血時の心拍数の経時的変化をpercentageで表わした。心電図のPの数はCoQ投与群と非投与群で、そのあい

だに差は認められないが、QRS の数は虚血10分後でCoQ投与群は平均97/min, 非投与群は37/minと両者とも有意に減少した。また両者のあいだにも有意な差がありCoQは房室伝導障害を保護する作用を持つと思われた。

図4は再灌流開始後の心拍出量の回復経過を示す。CoQ投与群は再灌流開始後平均1分20秒±17秒で心拍出量が虚血前の40ml/minに回復している。これに対して非投与群では平均3分13秒±1分4秒の時間を要する。このことは再灌流時にsinusからの刺激が十分に伝導し、心室の正常収縮をきたすまでの時間がCoQ投与群では非投与群に比して短縮していることを意味する。

図5, 6は心筋内ATPとCPの灌流前(0分), 虚血直前(10分), 虚血直後(20分), 再灌流30分後(50分)の値を示す。心筋内ATPとCPともに、

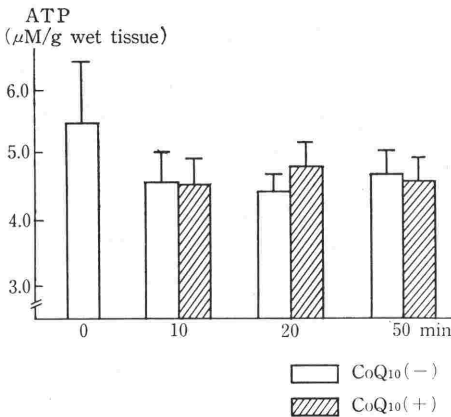


図5. Effect of CoQ₁₀ on the ATP content in the ischemic rat heart muscle

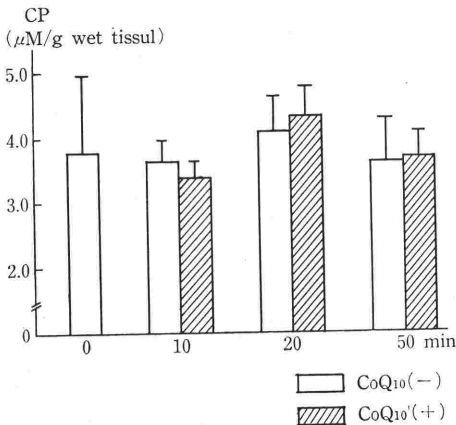


図6. Effect of CoQ₁₀ on the CP content in the ischemic rat heart muscle

両群のあいだに有意な差は認められなかった。

心筋内 lactate の値をみたのが図7である。lactate は両群とも虚血により灌流開始時の約5倍と増加している。50分の時点では非投与群の lactate 値は下がるものの高値を示すと同時にかなりばらついている。しかしCoQ投与群では、ばらつきが少なく非投与群より低い値となっている。

図8は心筋内 glycogen の値を示したものである。Glycogen は10分間の虚血で両群とも有意に減少している。再灌流30分の時点(50分)でCoQ投与群の方が若干 glycogen が再合成される傾向がみうけられた。

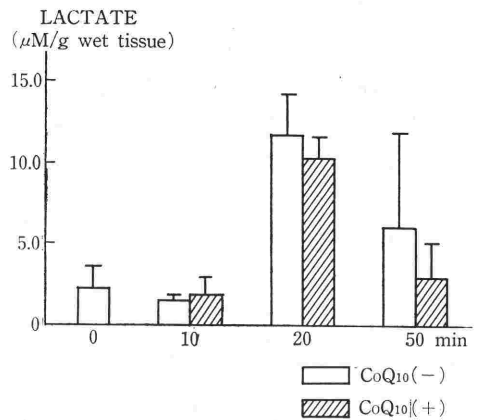


図7. Effect of CoQ₁₀ on the lactate content in the ischemic rat heart muscle

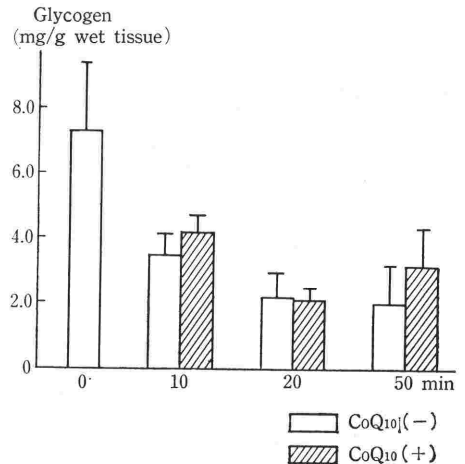


図8. Effect of CoQ₁₀ on the glycogen content in the ischemic rat heart muscle

3) われわれの実験に関する考案

ラット心筋において著者らの方法での10分間の虚血では、心筋内ATPやCPに影響を与えるほ

どの虚血は得られなかった。しかし、虚血10分から再灌流して元の心拍量に戻るまでの所要時間は両群のあいだで有意な差があった。CoQ投与群では灌流停止10分でも心室の収縮が残っているものが多く、この差が元に戻るまでの所要時間に影響していると思われる。このことは、CoQ投与群の方が房室間の刺激伝導がよく保たれていることを示す。房室伝導系細胞の脱分極は、主にCa⁺⁺イオンのslow inward currentによって行われている³²⁾。このCa⁺⁺イオンのslow channelはATP, cyclic-AMP, protein kinaseなどによって調節されているといわれている³³⁾。図9つまりCoQの投与によって膜の保護作用^{12,13)}から細胞膜のadenylate cyclaseの活性低下が保護されcyclic-AMPの産生がより保たれた可能性もある。

虚血10分の時点で心筋内 lactate は嫌気性代謝により両群とも約5倍に増加したが、再灌流30分の時点でCoQ投与群の方が非投与群より lactate の低下傾向がみられた。これはCoQによって再灌流後の酸化的磷酸化を含めたエネルギー代謝の改善がより円滑に行われた結果と考えられる。

心筋内glycogenに関しては再灌流30分の時点でCoQ投与群の方が再合成されて増える傾向にあった。これに対して非投与群では灌流血液中に glucose が豊富にあるにもかかわらず、glycogen の再合成が行われていない。すなわちCoQ投与群で

は虚血時に生ずる glycogen 合成系の酵素活性の障害が抑制された可能性が考えられる。

心筋内 ATP や CP など、CoQ投与群と対照群とのあいだには有意な差は認められなかったが、glycogenの再合成あるいは虚血後増加した lactate の再処理能に対しCoQはより有効に作用することが確認された。また刺激伝導系がCoQ投与群でその障害が少なく、対照群より保護されたことは、CoQがラット心筋に対してもその膜安定化作用を通じてミトコンドリア機能を含めて十分な心筋保護作用を有していると考えられる。

5. ま と め

著者らの研究を含めてCoQに関する基礎的知識と数多い研究の中の一部を紹介した。以上のCoQのおもな作用と考えられているものをまとめて図9に示した。右上方への矢印は虚血によって減少したCoQが外部から補われることで酸化的磷酸化が円滑に行われることを示している。左上方への矢印はCoQの虚血による生体膜の脂質二重層の崩壊をくい止める働きを示しているが、この点に関してはまだ推測の域を出ていない。下方への矢印は、slow channel への作用でわれわれの実験から推測されたCoQの作用部位である。

以上のようにCoQの心筋保護作用には ミトコンドリアにおけるエネルギー代謝改善作用 生体膜の保護作用、抗不整脈作用などがある。しかし

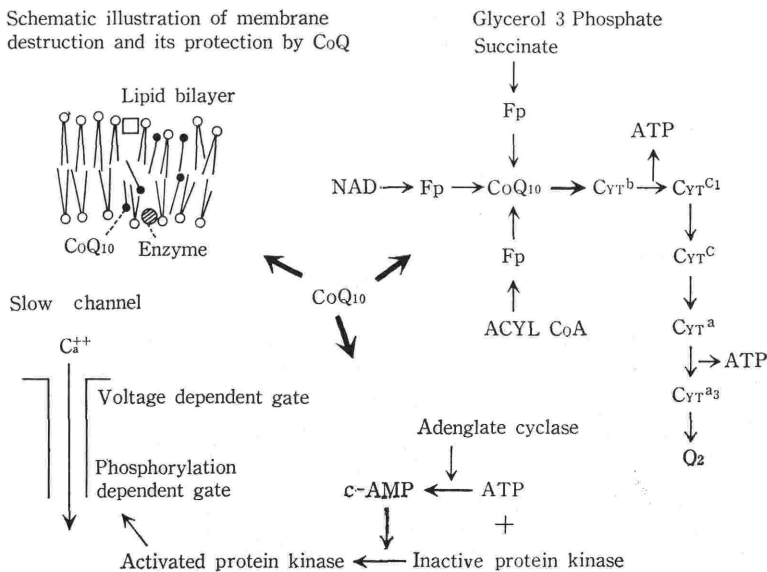


図9. 推測される CoQ の心筋保護作用機序

これらの作用は独立して働いているのではない。生体膜すなわち細胞膜、ミトコンドリア膜、筋小胞体膜などの保護は、そこに存在する酵素の活性保護を意味する。酵素系の保護がエネルギーの産生、利用効率をよくすることはいうまでもない。逆にミトコンドリアで産生される高エネルギー燐酸は膜の構造を保つうえで重要である。抗不整脈作用は、エネルギー面、膜構造面での作用が表に現われたものであろう。外部から与えられたCoQがミトコンドリア内の呼吸鎖の一部にとどまらず、細胞全体に作用している可能性があることは興味深い。

臨床においてCoQは虚血性心疾患患者、心不全患者に有用であることが確認されている。今後、麻酔科、心臓外科領域においても、重症虚血性心疾患患者のA-C bypass術、重症心不全患者の弁置換術等の心臓外科手術時、また重症心疾患患者の心臓手術以外の手術時にCoQを投与することが有用であると思われる。

今回の動物実験成績は心筋代謝研究会（於新潟1982）で発表したものである。この論文の中で述べたCoQのラット心臓標本における実験においては、東京慈恵会医科大学青戸分院内科の永野允教授と鹿野貴正先生に大変親切なご指導をいただきました。ここに心より感謝の意を表します。

文 献

- 1) Crane, L. F., Hatefi, Y., Lester, L. R., Widmer, C. : Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochem. Biophys. Acta.* **25** : 220, 1975.
- 2) Kannengiesser, J. G., Opie, H. L., Van der Werff, J. T. : Impaired cardiac work and oxygen uptake after reperfusion of regionally ischemic myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **11** : 197~207, 1979.
- 3) Ohhara, H., Kanaide, H., Yoshimura, R., Okada, M., Nakamura, M. : A protective effect of Coenzyme Q on ischemia and reperfusion of the isolated perfused rat heart. *J. Mol. Cardiol.* **13** : 65~74, 1981.
- 4) Mochizuki, S. : Energy metabolism and function during ischemia and with reperfusion in rat hearts. Yamamura, Y., Folkers, K., Ito, Y. Editors: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Vol. 2 Elsevier/North-Holland, Amsterdam, 377~389, 1980.
- 5) Nayler, G. W. : The use of coenzyme Q to protect ischemic heart muscle. Yamamura, Y., Folkers, K., Ito, Y. Editors: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Vol. 2 Elsevier/North-Holland, Amsterdam, 409~425, 1980.
- 6) 岡本史之, 安部十三夫 : 虚血心筋に及ぼすCoenzyme Q₁₀の影響——とくに左室肥大心におけるエネルギー代謝からみた検討——. 日本胸部外科学会雑誌 **29** : 1135~1148, 1981.
- 7) 和田泰男, 仁木敏晴, 白岩博晴, 森博愛 : 実験的梗塞犬の心機能に及ぼす Coenzyme Q₁₀の效果. 臨床と研究 **55** : 1931~1934, 1978.
- 8) Nakamura, T. : Transfer of exogenous coenzyme Q to the inner membrane. Yamamura, Y., Folkers, K., Ito, Y. Editors: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Vol. 2. Elsevier/North-Holland, Amsterdam, 3~14, 1980.
- 9) 前田直俊 : Hypoxemia における Co Q₁₀の心筋ミトコンドリア機能に及ぼす影響. 心筋代謝研究会編 : 心筋の構造代謝, 第4巻, 1981. 六法出版社, 東京, 215~226.
- 10) Matsunaga, H. : Protection of cardiac muscle in surgery. Yamamura, Y., Folkers, K., Ito, Y. Editors: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Vol. 2. Elsevier/North-Holland, Amsterdam, 67~76, 1980.
- 11) 片桐敬 : Coenzyme Q₁₀の急性虚血性心筋傷害に対する防御効果. 心筋代謝研究会編 : 心筋の構造と代謝, 第4巻, 1981. 六法出版社, 東京, 237~248.
- 12) Quinn, J. P. : The interaction of coenzyme Q with energy transducing and model biomembrane systems. Yamamura, Y., Folkers, K., Ito, Y. Editors: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Vol. 2. Elsevier/North-Holland, Amsterdam, 27~45, 1980.
- 13) 篠沢直哉, 荒木泰典 : 赤血球膜のK⁺イオン透過性抑制による Co Q₁₀の膜安定化作用. 医学のあゆみ **108** : 101~103, 1979.
- 14) 有田 真, 永元康夫, 栗田三郎, 佐々木 勇之進 : Coenzyme Q₁₀の抗不整脈作用. 臨床と研究 **55** : 3289~3294, 1978.
- 15) Kiosue, T. : Effect of coenzyme Q on action potentials and contractions during metabolic inhibition in isolated guinea pig ventricular muscle. Yamamura, Y., Folkers, K., Ito, Y. Editors: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Vol. 2. Elsevier/North-Holland, Amsterdam, 47~64, 1980.
- 16) 杉山 理, 小沢高将, 加藤忠之, 鈴木章八 : Coenzyme Q₁₀の抗不整脈作用. 臨床と研究 **56** : 2697~2699, 1979.
- 17) 原田尚門 : 実験的虚血, 低酸素負荷心における Co Q₁₀の保護作用. 心筋代謝研究会編 : 心筋の構造と代謝, 1981. 六法出版社, 東京, 227~235.
- 18) 石田英之 : 培養心筋細胞の拍動性及び細胞内ATP量に及ぼす Coenzyme Q₁₀の影響. 心筋代謝研究会編 : 心筋の構造と代謝, 第3巻, 1980. 六法出版社, 東京, 83~91.
- 19) Folkers, K., Littarru, P. G., Ho, L., Runge, M. Th. : Evidence for a deficiency of coenzyme Q in human heart disease. *Internat. J. Vit. Res.* **40** : 380

- ~390, 1970.
- 20) 高田和夫, 藤浪隆夫, 米田春毅, 中野佐上, 中山広一, 岡本光弘, 奥谷博昭, 小林義雄, 安藤好郎 : Coenzyme Q₁₀ の心機能に及ぼす影響. 臨床と研究 **57** : 313~316, 1980.
- 21) Awata, N. : The effect of coenzyme Q on ischemic heart disease evaluated by dynamic exercise test. Yamamura, Y., Folkers, K., Ito, Y. Editors: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Vol. 2. Elsevier/North-Holland, Amsterdam, 247~254, 1980.
- 22) 外畑 巖, 近藤照夫, 長屋昭夫, 上田哲男, 都築実紀, 志野友義 : 労作性狭心症患者の運動耐容能に及ぼす Coenzyme Q₁₀ 長期投与の効果. 臨床と研究 **58** : 547~550, 1981.
- 23) 三河浩一, 仁木敏晴, 上田征人, 由井靖子, 松久茂久雄, 武市 脩, 近藤千秋 : ノイキノン (Coenzyme Q₁₀) の左室収縮時間におよぼす影響. 臨床と研究 **53** : 251~254, 1976.
- 24) Park, M. H., Park, H. W. : Effect of coenzyme Q on systolic time intervals in ischemic heart disease. Yamamura, Y., Folkers, K., Ito, Y. Editors: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Vol. 2. Elsevier/North-Holland, Amsterdam, 263~272, 1980.
- 25) Inooka, E. : The evaluation of cardiac function by continuous ECG recording during exercise and the effect of co Q on the cardiac function of patients with mild heart failure in ischemic heart disease. Yamamura, Y., Folkers, K., Ito, Y. Editors: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Vol. 2. Elsevier/North-Holland, Amsterdam, 255~262, 1980.
- 26) Tsuyusaki, T. : Mechanocardiography of ischemic or hypertensive heart failure. Yamamura, Y., Folkers, K., Ito, Y. Editors: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Vol. 2. Elsevier/North-Holland, Amsterdam, 273~288, 1980.
- 27) 橋場邦武, 蔵本 築 : Coenzyme Q₁₀ の心不全患者に対する臨床的效果. 心 臓 **4** : 1579~1589, 1972.
- 28) 谷口興一, 小関 迪 : 虚血性心臓病の運動負荷による循環動態と Coenzyme Q₁₀ (Neuquinon) の影響. 臨床と研究 **51** : 3270~3275, 1974.
- 29) Richardson, C P. : Clinical studies of coenzyme Q for treatment of cardiovascular disease. Yamamura, Y., Folkers, K., Ito, Y. Editors: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Vol. 2. Elsevier/North-Holland, Amsterdam, 301~311, 1980.
- 30) 山脇慎也 : アドリアマイシンとノイキノンの併用効果. 大田和雄, 内野治人編 : 制癌剤と Coenzyme Q₁₀. 医歯薬出版, 東京, 153~159, 1981.
- 31) 永野 允, 穴沢園子, 望月正武 : 研究実験講座, ② 環流実験法, a) 心肺標本——とくにラット, モルモットの心肺標本——. 代謝 **11** : 1775~1780, 1974.
- 32) Vogel, S., Sperelaxis, N. : Induction of slow action potentials by microiontophoresis of cyclic AMP into heart cells. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **13** : 51~64, 1981.
- 33) Antman, M. E., Stone, H. P., Muller, E. J., Braunwald, E. : Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. part 1: Basic and clinical electrophysiologic effects. *Ann. Int. Med.* **93** : 875~885, 1980.