

令和 4 年 2 月

# 倉敷達之 学位論文審査要旨

主 査 今 村 武 史

副主査 松 浦 達 也

同 大 槻 明 広

## 主論文

Molecular mechanisms underlying the promotion of wound repair by coenzyme Q10:  
PI3K/Akt signal activation via alterations to cell membrane domains

(コエンザイムQ10による傷修復促進の分子機構：細胞膜ドメインの変化を介した  
PI3K/Aktシグナルの活性化)

(著者：倉敷達之、堀越洋輔、紙崎孝基、砂口天兵、原和志、森本昌樹、北川良憲、  
中曾一裕、大槻明広、松浦達也)

令和4年 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition doi:10.3164/jcbn.21-141

## 参考論文

1. Oncogenic role of TYR03 receptor tyrosine kinase in the progression of  
pancreatic cancer

(膵癌の進行におけるTYR03受容体チロシンキナーゼの発癌性の役割)

(著者：森本昌樹、堀越洋輔、中曾一裕、倉敷達之、北川良憲、花木武彦、  
坂本照尚、本城総一郎、梅北善久、藤原義之、松浦達也)

令和2年 Cancer Letters 470巻 149頁～160頁

# 学 位 論 文 要 旨

Molecular mechanisms underlying the promotion of wound repair by coenzyme Q10:

PI3K/Akt signal activation via alterations to cell membrane domains

(コエンザイムQ10による傷修復促進の分子機構：細胞膜ドメインの変化を介した  
PI3K/Aktシグナルの活性化)

日本を含む先進国では高齢者が増加しており、褥瘡などの慢性創傷を持つ寝たきりの人をいかにケアするかが重要な社会問題となっている。コエンザイムQ10 (CoQ10) は、ミトコンドリア電子伝達系の構成成分として存在し、その生理機能としてATP産生における作用や抗酸化作用が知られている。近年、CoQ10によって傷修復が促進されることが報告されている。しかし、CoQ10の傷修復促進作用の分子機構はまだ十分に解明されていない。本研究では、細胞の創傷治癒モデルを用いて、CoQ10が傷修復を促進する分子機構について検討した。

## 方 法

CoQ10が傷修復時の細胞移動を促進するかどうかを調べるため、ヒトケラチノサイトであるHaCaT細胞を用いて創傷治癒アッセイを行った。ゴルジ体の傷面への局在化を指標として、傷修復過程で起こる細胞移動に必要な細胞の極性化に対するCoQ10の作用を検討した。また、傷修復促進効果に関わるCoQ10の分子構造領域について、ベンゾキノン誘導体、ポリイソプレニル化合物、CoQ同族体 (CoQ0、CoQ1、CoQ4、CoQ10) を用いて検討した。PI3K/Aktシグナル経路は、傷修復時の細胞極性化と細胞移動の制御に関与する。そこで、CoQ10によるPI3K/Aktシグナル経路の活性化についてAkt S473のリン酸化を指標に検討した。脂溶性のCoQ10は細胞膜に対する何らかの作用が予想される。Akt-PHドメインにGFPを融合させたキメラタンパク質 (GFP-Akt PH) およびGFP-カベオリン-1 (Cav-1) を発現させたイヌ腎尿細管上皮細胞 (MDCK細胞) を用いて、細胞膜 (膜ドメイン) に対するCoQ10の作用を免疫組織学的および生化学的に検討した。

## 結 果

CoQ10はHaCaT細胞において用量依存的に傷修復を促進した。また同時に、傷修復過程における細胞の極性化を促進した。傷修復促進効果に関わるCoQ10の分子構造領域を検討し

た結果、ベンゾキノン誘導体、ポリイソプレニル化合物、CoQ同族体のいずれにも傷修復促進作用が確認されたが、CoQ10が最も強い作用を示した。PI3K/Aktシグナルの活性化は、細胞移動の制御に必要である。そこで、CoQ10を処理した細胞におけるAkt S473のリン酸化変化を検討した結果、CoQ10は創傷後のリン酸化Akt S473を増加させることが明らかになった。CoQ10による傷修復促進効果は、PI3K阻害剤によって抑制された。一方、GFP-Akt PHを発現させたMDCK細胞にCoQ10を処理したところ、Aktはバソラテラルドメインから細胞膜アピカルドメインへとその局在が変化した。また、CoQ10はGFP-Cav-1の細胞膜アピカルドメインへの局在を増加させた。この現象はCoQ10による膜画分中Cav-1量の増加によっても確認された。さらに、Cav-1のノックダウンは、HaCaT細胞におけるCoQ10による傷修復促進効果とPI3K/Aktシグナル経路の活性化を阻害した。

## 考 察

本研究から、CoQ10は傷修復過程における上皮細胞の極性を促進し、傷修復を速めることが明らかになった。CoQ同族体、ベンゾキノン誘導体、ポリイソプレニル化合物との比較から、CoQ10の強力な傷修復促進作用にはCoQ10のベンゾキノン構造を含む全ての立体構造が必要であることが示唆された。また、CoQ10は傷修復過程で起こるPI3K/Aktシグナル経路の活性化を促し、傷修復を促進すると考えられた。このCoQ10によるPI3K/Aktシグナルの活性化は、Cav-1の発現抑制により抑制された。CoQ10がCav-1の細胞膜への移行を促進すること、また、Cav-1は細胞内情報伝達の制御に関わる受容体の局在や活性制御に関わるカベオラ構造の形成に働くことから、CoQ10はカベオラ構造の形成を介してPI3K/Aktシグナルの活性化を誘導していることが推察された。

## 結 論

CoQ10は、HaCaT細胞において、Cav-1/PI3K/Aktシグナル経路を介して傷修復を促進することが示された。