日消外会誌　20（11）：2527～2535，1987年

ラットの肝動脈遮断による肝組織ubiquinonの変動に関する研究

横浜市立大学医学部第1外科
浅　木　信　一　郎

ALTERATIONS OF UBIQUINON IN THE RAT LIVER DURING HEPATIC ARTERIAL LIGATION

Shinichirou ASAKI
1st Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine

ラットの肝動脈を遮断し肝のubiquinonの変動を検討した．遮断前のcoenzyme Q_{10}（CoQ_{10}と略す）値は15.6±1.3μg/g W-W．ではCoQ_9値は107.8±5.7μgKg W.W．であった．

開腹手術によってラットの肝臓のCoQ_{10}値は変動せず，CoQ_9値は一過性に減少した．肝動脈遮断後の肝障害のある時期に一致して，CoQ_9値およびCoQ_{10}値は一過性に上昇した．外因性のCoQ_{10}を投与すると，肝臓のCoQ_{10}値は投与後12時間を最高にして一過性の大きな上昇がみられた．外因性CoQ_{10}の基剤である界面活性剤を投与すると，肝の内因性CoQ_9およびCoQ_{10}に対する複雑な影響がみられた．

索引用語：ラット肝組織ubiquinon，Coenzyme Q_{10}，Coenzyme Q_9，肝組織グリコーゲン，肝動脈遮断

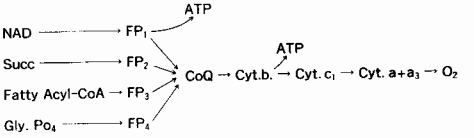
I. 緒　　言

Ubiquinonは1957年にCrane[1]によって牛の心筋のミトコンドリアから分離精製された物質である．Ubiquinonの化学構造は，Lester[2]，Wolfら[3]によってキノン核に側鎖イソプレノイド基を有する化合物であることが明らかにされ，coenzyme Qn（以下COQn）と略す）とも呼ばれている．側鎖イソプレノイド単位の数（n）には種差があり，ヒトではCoQ_{10}を利用しているが，ラットにはCoQ_{10}とCoQ_9が存在している．

Crane[4]，Green[5]，Lehninger[6]，Kröger[7]などミトコンドリア学の創始者であり，推進者であった人たちの努力により，ubiquinonが酸化的リン酸化反応の中でフラボプロテイン系とチトクロム系の要に位置し，電子伝達系に重要な働きを有していることが明らかにされた（図1）．そしてZanbranoら[8]によって生体のubiquinonは心臓，肝臓，腎臓などに多く分布していることが報告され，細胞内にはミトコンドリアの膜などに存在していることが確認された．

1961年にMitchell[9]はエネルギー産生機構に関して化学浸透説（chemiosmotic theory）を提唱した．これはミトコンドリアの内膜においてH^+とe^-が伝達される間にH^+は内膜の外側にくみだされるが，この際ubiquinonは単に電子伝達の働きをするだけではなく，プロトン駆動のQサイクルを形成してプロトンくみだしに積極的に作用しているというものである．この説が認められ，彼が1978年にノーベル化学賞を授賞して以来，ubiquinonの研究は飛躍的な発展を遂げつつある．

図1　電子伝達系におけるubiquinon（CoQ）の位置



一方でubiquinonの生合成，活性化，分解に関しては，生化学的にきわめて複雑で未解決な問題が残っている．

筆者は臨床的な研究によって，外科手術後一過性に，血清ubiquinonが減少したことを確認し，その減少の要因が肝に対する侵襲とりわけ肝血流の障害によるものであることを推定し報告した[10][11]．これにより，肝臓が生体のubiquinon代謝全体にとって重要な役割を果たしている可能性が示唆された．そこで，肝臓に対

＜1987年6月8日受理＞別刷請求先：浅木信一郎
〒231　横浜市中区新山下3－2－3　横浜市立港湾病院外科

する侵襲が肝臓自体の ubiquinon の変動にいかなる影響を及ぼすかということが次の大きな課題となってきた．

今回の実験では，ラットを用いて肝動脈を遮断することによって肝血流障害を引き起こし，体内における ubiquinon の生合成の重要な場所である肝臓の中の ubiquinon が，どのように変動しているかを検討した．またラットの肝動脈を遮断した結果，肝臓の細胞にどの程度の障害が生じたかを検討する指標として，肝に特異性の高い血清の glutamate pyruvate transaminase（GPT）を測定した．

筆者はすでにラットの肝動脈遮断により肝のグリコーゲンの消費が亢進したことを報告した[12)13)]．この際に糖代謝と酸化的燐酸化反応のエネルギー代謝にはある時点で共役的，代償的な相互補完関係が成立するらしく，別々に考えるわけにはいかないように思われた．そこで今回の実験ではラットを絶食状態におき，肝のグリコーゲンの備蓄を最低限の状態にして検討した．この際の肝のグリコーゲン含量の推移は肝のグリコーゲンを測定することによって確認した．また糖代謝の変動を知る指標として，血糖値も同時に測定した．

ラットを用いて内因性 CoQ_{10} と CoQ_9 の体内動態について検討する際に，これら相互のラットの生体内における代謝上の関係や作用についても興味ある問題となってくる．今回は精製した CoQ_{10} を静脈内に投与して，外因性 CoQ_{10} が内因性 CoQ_{10} と CoQ_9 の体内動態に及ぼす影響についても検討した．

II. 材料と方法

実験動物は Wister 系の雄ラット（200g から250g）136匹を使用した．

実験開始の20時間前から，絶食自由摂水の状態にした．

麻酔はエーテルの吸入麻酔で行った．

ラットを6群に分けた（**表1**）．

前値群（7匹）この実験における各測定項目の正常値を得る目的で麻酔を行って開腹し，採血後直ちに0.9%NaCl 液で肝を灌流し肝の一部を採取して屠殺した．

対照群（24匹）術前にはなにも投与しない．麻酔を行って開腹し，単開腹のまま閉腹した．

結紮群（25匹）術前にはなにも投与しない．麻酔を行って開腹し，肝動脈を遮断していったん閉腹した．

CoQ_{10} 投与結紮群（26匹）CoQ_{10} は10mg/ml/kg を実験の1時間前に大腿静脈から静注投与した．麻酔を行って開腹し，肝動脈を結紮遮断して閉腹した．

表1　実験の6群の内訳

	開腹前の投与の有無		固有肝動脈の有無	例数
	CoQ_{10} 投与	界面活性剤		
対照群	−	−	−	24*
界面活性剤投与対照群	−	+	−	24*
結紮群	−	−	+	25*
CoQ_{10} 投与結紮群	+	−	+	26*
界面活性剤投与結紮群	−	+	+	30*
前値群	−	−	第1回開腹で採血，採肝後屠殺	7

＊第1回開腹後4群に分けて3，6，12，24時間後に採血，採肝のあと屠殺

界面活性剤（静注用 CoQ_{10} の溶剤）投与対照群（24匹）CoQ_{10} の溶剤である界面活性剤を1ml/kg 実験の1時間前に静注投与し麻酔を行って開腹し無処置のまま閉腹した．

界面活性剤投与結紮群（30匹）同量の界面活性剤を投与し麻酔を行って開腹し，肝動脈を結紮遮断し閉腹した．

いったん閉腹してケージに戻し，絶食自由摂水状態で3時間後，6時間後，12時間後，24時間後に各群数匹ずつ再開腹して，採血肝採取を行い屠殺した．これらを各群の3時間群，6時間群，12時間群，24時間群とした．

採血は腹部大動脈から行い，10分間室温に放置した後血清分離した．血清は血糖値を Hexokinase UV 法により，血清 GPT を Karmen 法によって測定した．

肝臓の灌流は，再開腹して採血後直ちに門脈に23ゲージの翼状針を刺入し，0.9%NaCl 液を用いて100 cm 水柱圧で行った．

肝臓の灌流の終了は肝臓の色が白色に変わった時点で判定し，その後肝の一部を採取した（**図2**）．

採取した肝臓は，湿重量測定後一部は Huijing[14)]の酵素的方法によって肝のグリコーゲン含量を測定した．残りの肝臓はアセトンを加えてホモジネートし，20倍量のアセトンにて抽出し紫外部吸収検出器付き高速液体クロマトグラフィーによって CoQ_{10} と CoQ_9 を測定した[15)16)]．

なお，推計学的処理は Student t 検定を採用した．

III. 結　　果

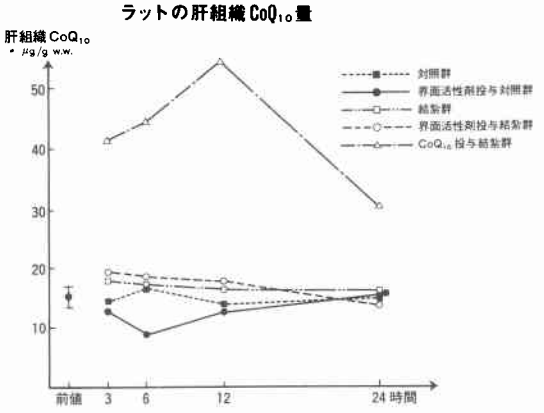
1. 肝内 CoQ_{10} の変動

前値群のラットの肝臓の CoQ_{10} 値は，15.6±1.3μg/g W.W. であった．結紮群の3時間値および6時間値は前値よりも上昇し（3時間群 $t=2.62$，$p<0.05$，6

図2　実験方法

1．Wister系のラット
↓
2．エーテル吸入麻酔
↓
3．CoQ_{10}(10mg/mℓ/kg)または界面活性剤(1mℓ/kg)を大腿静脈から静注投与
↓
4．開腹
↓
5．固有肝動脈結紮
↓
6．閉腹
↓ 3,6,12,24時間後(絶食 飲水可)
7．エーテル吸入麻酔
↓
8．開腹
↓
9．腹部大動脈から採血
↓
10．門脈から肝を生食で灌流
↓
11．肝組織採取
↓
12．屠殺

図3　対照群はほとんど変動しなかったのに対して，界面活性剤投与対照群は6時間群は一過性の減少がみられた．界面活性剤投与と非投与の結紮群は，3時間群が最高となり一過性の上昇がみられた．



時間群 t=2.35, p<0.05)，界面活性剤投与結紮群が前値群より上昇していた(t=3.56, p<0.01)．単開腹である対照群にはほとんど変動がみられなかったのに対して，界面活性剤投与対照群では6時間群に一過性の減少がみられた(t=6.65, p<0.01)．CoQ_{10}投与結紮群は3時間群がすでに高値であり，12時間群が最高となり長時間の一過性の上昇がみられた．

要するに，開腹操作によって肝組織内のCoQ_{10}があまり変動しなかったのに対して，界面活性剤の影響によって一過性に減少し，また肝動脈の遮断の影響によって遮断後早期一過性に上昇することが分かった(図3，表2)．

2．肝内CoQ_9の変動

前値群のラットの肝臓のCoQ_9値は，107.8±5.7μg/g W.W. であった．結紮群の3時間群は前値群よりも

表2　ラット肝動脈遮断における肝組織CoQ_{10}の変化

	対照群	界面活性剤投与対照群	結紮群	界面活性剤投与結紮群	CoQ_{10}投与結紮群
3時間群	14.7±0.9(5)	13.3±4.5(10)	18.6±2.4(6)△	19.5±2.5(10)*	41.5±18.7(10)*
6時間群	16.3±1.0(6)	8.7±2.0(5)*	17.3±1.2(7)△	18.7±6.2(5)	44.2±20.7(4)
12時間群	14.3±0.8(6)	12.4±2.5(4)	16.3±1.9(6)	17.6±7.6(4)	55.5±17.0(5)*
24時間群	14.8±1.8(7)	15.9±2.8(5)	15.8±2.1(6)	13.8±2.6(11)	30.1±13.4(7)△

前値群の値　15.6±1.3μg/g w.w. (7)
( )内は例数
前値群との比較　* P<0.01　△ P<0.05

図4　界面活性剤投与対照群はほとんど変動しなかったのに対して，対照群は12時間群が減少していた．結紮群は3時間群が最高となり漸減し，界面活性剤投与結紮群は6時間群が最高となり，またCoQ_{10}投与結紮群は12時間群が最高となり一過性の上昇がみられた．

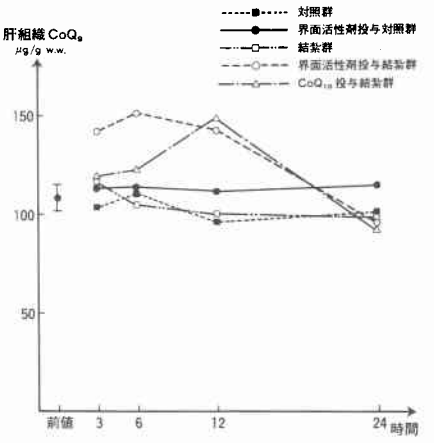


表3　ラットの肝動脈遮断における肝組織CoQ_9の変化

	対照群	界面活性剤投与対照群	結紮群	界面活性剤投与結紮群	CoQ_{10}投与結紮群
3時間群	107.9±5.6(5)	114.6±14.7(10)	113.0±8.5(6)	142.7±20.0(10)*	118.3±41.4(10)
6時間群	111.5±3.8(6)	114.7±9.3(5)	105.2±7.5(7)	151.6±45.4(5)	123.8±35.8(4)
12時間群	96.5±4.7(6)*	112.5±2.6(4)	100.9±6.9(6)	143.8±47.2(4)	148.2±46.8(5)
24時間群	101.8±11.0(7)	115.7±40.5(5)	99.7±6.8(6)△	99.3±12.9(11)	91.3±13.9(7)△

前値群の値　107.8±5.7μg/g w.w. (7)
( )内は例数
前値群との比較　* P<0.01　△ P<0.05

上昇しており(t=1.9, p<0.10)，その後は減少の傾向にあった．界面活性剤投与結紮群の3時間群は有意な上昇であったが，6，12時間群については前値群より

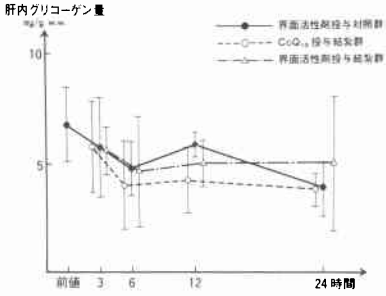
も大きく上昇する傾向にあったが有意差はなかった．CoQ_{10}投与結紮群は12時間群が最高となり一過性に大きく上昇した．

単開腹である対照群は12時間群が前値よりも減少していた($t=3.55$, $p<0.01$)．界面活性剤投与対照群はほとんど変動しなかった．

要するに，開腹操作によって肝組織内のCoQ_9は一過性に減少したが，肝動脈遮断の影響によって肝組織のCoQ_9は遮断後一過性に上昇し，特に界面活性剤投与の影響によりこの傾向は顕著になった(**図4，表3**)．

図5　約20時間の絶食により肝内のグリコーゲンは最低値となって変動がみられない．12時間群以降の変動の傾向は血糖値の変動と同じであった．

ラットの肝内グリコーゲン量の変動



3．肝内グリコーゲン量の変動

ラットの肝のグリコーゲンは10時間ぐらいの絶食によって枯渇することが知られているが，今回は20時間の絶食によって肝のグリコーゲンは6.8±1.6mg/g W.W. と低値であった．前値群に比較して3時間群，6時間群は漸減する傾向がみられるが，肝動脈遮断の有無による差はみられない．わずかに変動している部分の傾向をみると，次にのべる血糖値の変動を反映していた（**図5，表4**）．

4．血清 GPT 値

ラットの血清 GPT の前値は17.3±3.9IU/L であった．単開腹である界面活性剤投与対照群はほとんど変動しなかった．CoQ_{10}投与結紮群と界面活性剤投与結紮群の両結紮群は6時間群が最高値となって遮断後3時間から12時間の間に一過性の上昇がみられた．すなわち，肝動脈遮断により肝細胞に対する障害がこの期間存在することが確認された．この上昇の程度はわずかに高値を示すものから極めて高値を示すものまで変動の幅が大きく，肝動脈遮断による肝臓に対する影響には個体差が大きく，側副血行の影響が示唆された(**図6**)．

5．血糖値の変動

バルビツール系の麻酔薬がある種の肝の酵素系に影

表4　ラット肝動脈遮断における肝組織 CoQ_{10}，CoQ_9グリコーゲンと血清 GPT と血糖値の変化

	例数	肝組織			血清	
		CoQ_{10} (μg/g w.w.)	CoQ_9 (μg/g w.w.)	グリコーゲン (mg/g w.w.)	GPT (I.U)	血糖値 (mg/dℓ)
前値群	11	15.4±4.2	140.5±22.4	6.8±1.6	17.3±3.9	141.8±30.2
対照群						
3時間群	10	13.3±4.5	139.0±17.9	5.8±2.1	15.9±4.6	144.9±31.9
6時間群	5	8.7±2.0△	150.5±10.7	4.8±1.2	12.8±2.3	153.6±14.8
12時間群	4	12.4±2.5	146.5±3.0	5.9±0.5	12.3±2.8	169.3±18.4
24時間群	5	15.9±2.8	163.0±20.3△	3.8±1.1	12.2±2.4	110.0±13.1
CoQ_{10}投与結紮群						
3時間群	10	41.5±18.7*	164.4±31.5△	5.8±2.0	32.5±13.8*	116.6±37.6
6時間群	4	44.2±20.7+	161.2±41.9	4.0±1.9	108.6±59.2*	136.0±29.0
12時間群	5	55.5±17.0□	193.2±54.0+	4.2±1.5	46.0±56.0	98.4±16.1*
24時間群	7	30.1±13.4+	118.9±17.0△	3.9±0.7	20.2±9.9	108.4±16.8
界面活性剤投与結紮群						
3時間群	10	19.5±2.5○	186.0±24.6*	5.1±1.3	35.8±33.8	100.4±11.8*
6時間群	5	18.7±6.2	197.4±5.3*	4.6±2.5	47.8±18.0*	127.4±30.3
12時間群	4	17.6±7.6	187.3±56.1○	5.0±1.1	16.8±5.5	112.3±23.0*
24時間群	11	13.8±2.6	129.4±16.3	5.1±3.1	31.7±27.8	113.5±27.8

前値群との比較　* $P<0.001$
□ $P<0.01$
○ $P<0.02$
+ $P<0.05$
△ $P<0.1$

図6　界面活性剤投与対照群は6時間群が若干低値であるがほとんど変動はみられない．界面活性剤投与およびCOQ_{10}投与の両結紮群は6時間群が最高となって一過性の上昇がみられた．

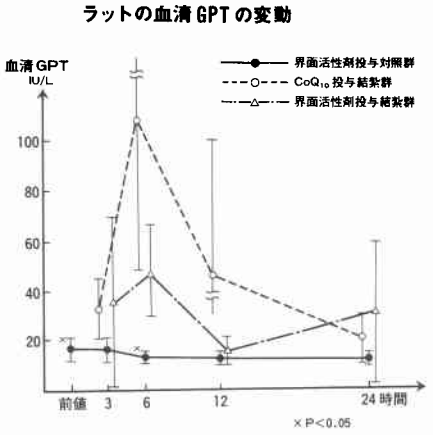
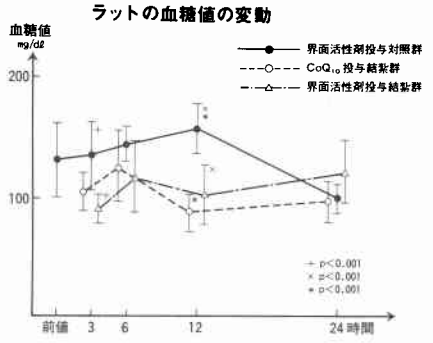


図7　界面活性剤投与対照群は12時間群が最高となり一過性の上昇がみられたが，界面活性剤投与およびCoQ_{10}投与の両結紮群は変動がみられなかった．



響を持ち，肝庇護作用を有することが知られているので，肝臓に対する今回の実験ではエーテル浅麻酔が最適であると思われた．これによって今回の対照となった前値は141.8±30.2mg/dl であった．

界面活性剤投与対照群の血糖値は12時間を最高値にして一過性にわずかに上昇する傾向が見られたが，これに対して肝動脈を遮断した両群は変動が見られなかった（図7）．

IV．考　　察

肝臓は門脈と動脈から二重に血液の供給を受けている特異な臓器である．肝動脈と門脈の血流量の比率は，定常状態の人で3対7[17]，イヌでは1対2[18]と報告されているが，ラットの肝動脈を観察すると極めて細く，肝動脈が供給する血流の比率はさらに小さいものと思われた．しかし肝動脈が供給する酸素の割合は大きく，今回の実験における肝動脈遮断の影響は血流および酸素供給の両方の点から大きな意味をもっていると思われた．

松本[19]は，イヌを用いた実験で肝血流量の減少と血清GPT値やLDH値の上昇との間に相関関係が見られることを報告している．ラットの場合の血清LDH値の測定は血小板の崩壊の影響や絶食による影響が大きく，測定条件が極めて難しい．今回の実験では，肝に特異性の高い血清GPT値の上昇から推定したラットの肝動脈遮断による肝障害は，遮断後6時間が最大となって3時間から12時間の間にみられることが分かった．鈴木[20]は，肝動脈を遮断したラットが代謝上の問題を残しながら，さらに1カ月以上生存し得ることを報告し，ラットの肝動脈遮断による肝障害は短期的には可逆的であることを示唆した．

ラットの肝臓のubiquinonを実測した値はAbeら[21]によればCoQ_{10}が7.1±1.6μg/ml tissueで，CoQ_9が102.0±25.7μg/ml tissueであり，Marubayashi[22]によればCoQ_{10}は61.6±2.8ng/mg prot.でCoQ_9は337±15.2ng/mg prot.である．Ubiquinon測定には若干の変遷があり，最新の紫外部吸収装置付き高速液体クロマトグラフィーによって測定した著者の今回の実験における正常値は，CoQ_{10}が15.6±1.3μg/g W.W.で，CoQ_9は107.8±5.7μg/g W.W.であった．ラットの肝臓内ubiquinonはCoQ_9の方がCoQ_{10}よりも多く，またCoQ_{10}には酸化型と還元型が存在していることが知られている．今回測定したCoQ_{10}値は，肝採取後間もなく酸化された環元型と本来の酸化型の両者のCoQ_{10}が総量として測定されている．

Lenatzら[23]は側鎖イソプレイド基の数が少ないubiquinonについても，CoQ_{10}よりは弱いがエネルギー代謝に対する作用があると報告している．しかし，ラットの生体内における内因性のCoQ_{10}とCoQ_9の相互の代謝上の関係やおのおのの作用については，必ずしも明らかではない．

筆者の今回の実験結果では，肝組織内のCoQ_{10}とCoQ_9が肝動脈遮断の有無，あるいは界面活性剤投与の有無によって増加したり減少したりさまざまな様態を呈していた．Marubayashi[22]も，ラットの肝臓を阻血状態にした実験的研究で，肝臓のCoQ_{10}，CoQ_9，α-Tochopherolが阻血後も血流再開後も減少したが，阻血時間が短いときには血流再開によりCoQ_{10}が肝組織

内に回復したと報告し，ラットの肝臓に対する阻血侵襲によって肝臓の CoQ_{10} 値と CoQ_9 値が変動することを確認している．

肝動脈遮断による CoQ_9 と CoQ_{10} の増加の機序としては異化作用の抑制，コレステロール合成系の亢進，あるいは肝臓，血清，肝臓以外の臓器との間の再分配の変化などが考えられた．いずれにせよ，ミトコンドリア膜に存在する ubiquinon が侵襲によってこのように容易に増減すること自体極めて不思議な現象であり，ubiquinon の作用を究明するために解明しなければならない大きな問題である．

生体内における CoQ_{10} と CoQ_9 の合成の過程と調節に関して，Momose ら[24]はラットの肝臓に CoQ_9 と CoQ_{10} の前駆体である．3-nonaprenyl hydroxybenzonate および3-decaprenyl 4-hydroxybenzonate が，CoQ_9 および CoQ_{10} と同じ比率で存在することを報告し，CoQ_9 と CoQ_{10} はそれぞれ異なったプールから合成されることを示唆した．また，ubiquinon の合成はコレステロールの合成の途中でフェルネシールピロリン酸から合成され，コレステロール合成の律速酵素である HMG-CoA リダクターゼが ubiquinon の調節酵素になっていることが知られている[25]．今回の筆者の実験結果によれば，界面活性剤を投与していない対照群と結紮群の肝組織 CoQ_{10} 値と CoQ_9 値は同じような傾向で変動していた．肝組織内における CoQ_{10} 値と CoQ_9 値の変動の原因が肝臓における合成系の変動であったとしても，合成系に対する調節がそれぞれの前駆物質からの変換の過程に同じように作用したのか，あるいは CoQ_{10} と CoQ_9 の合成過程で共通する ubiquinon 代謝の根幹の部分に作用したのか明らかではない．

心臓に対する数々の阻血実験によって ubiquinon が心筋保護に作用し，その作用がミトコンドリアの機能保全や ATP 産生能の維持によるものらしいことが知られているが，肝臓に対するこのような実験は極めて少ない．一方で，生体の細胞障害に対する ubiquinon の保護作用がエネルギー代謝の効率化だけによるものではなく，膜の安定化作用によるものであるとする説がある．Spisuni[26]は ubiquinon が生体の膜構造の維持に作用したと報告し，Takeshige らは CoQ_{10} が脂質過酸化の抑制作用を有していると報告している．このような CoQ_{10} による脂質の過酸化抑制が膜機能の維持，細胞保護に作用しているとする説は，今後の研究によりさらに明らかにされていくと思われる．

投与した外因性 CoQ_{10} の生体における推移については，藤田[28)29)]がラベルした CoQ_{10} をラットに肝組織内に移行することを確かめ，中村[30]はそれが細胞内のミトコンドリアなどに分布し，その大部分がミトコンドリア内膜とマトリックスからなる分画に未変化体で到達したことを確認した．また Yuzuriha[31]はその後この CoQ_{10} が血清リポ蛋白を介して各臓器に再分配されることを報告した．筆者の今回の実験結果からは，投与した CoQ_{10} がすみやかに肝組織内に移行し，12時間後が最高値となって漸減しており，肝臓に外因性の ubiquinon が集積し再分配されるという肝組織における外因性 ubiquinon の推移が確認された．

外因性 CoQ_{10} のラットの生体における作用に関しては，今回の実験からは明らかではない．先に，筆者は脱血と肝血流遮断によって肝のグリコーゲンの消費が亢進したが，CoQ_{10} を投与した群ではこの亢進が起きなかったという実験結果を報告した[13]．外因性 CoQ_{10} が阻血肝の代謝改善に作用したことが考えられたが，その際，生体における糖代謝，蛋白質代謝，脂質代謝，酸化的リン酸化反応などエネルギー代謝に関与するさまざまな代謝系の相互の関係を，代謝のわずかな中間代謝物質をとらえて論ずることは容易なことではないと思われた．

今回の実験結果によれば，投与した界面活性剤はラットの肝臓の内因性 CoQ_{10} に対する影響はなかったが，CoQ_9 に対しては遮断による肝組織内の CoQ_9 の上昇をさらに大きくするという影響があった．最近の研究によれば，投与された CoQ_{10} とは別に界面活性剤が肝臓の Kupfer 細胞に取り込まれるということが明らかにされつつあり，この Kupfer 細胞に取り込まれた界面活性剤に内因性の CoQ_9 が結合し，肝細胞ではなく Kupfer 細胞内に増加している可能性も考えられた．あるいは，内因性の ubiquinon の運搬担体であるリポ蛋白への取り込みが，血液の中に競合する界面活性剤の存在によって障害された可能性なども考えられた．要するに，肝臓に対する侵襲によって変動する内因性 ubiquinon は，肝臓における ubiquinon 生合成，分解の変動による影響のほかに，肝臓のリポ蛋白代謝の変動と投与された界面活性剤との競合的な関係によって極めて複雑な体内動態を呈することが明らかとなった．したがって，今回の界面活性剤はレシチンを主体としたものを用いたが，今後と界面活性剤の種類は生体に対する影響を検討した上で選択する必要があると思われた．

CoQ_{10} 投与結紮群における内因性 CoQ_9 の増加は

CoQ_{10}非投与結紮群より若干遅れて現れる傾向がみられた．Ranganathan ら[32]はラットにCoQ_9を投与しても内因性 ubiquinon の合成能が変化しなかったという実験結果にもとづき，外因性CoQ_9には ubiquinon の合成系に対するフィードバック機構がないと報告した．しかし，筆者の実験結果からは，外因性CoQ_{10}に関しては内因性CoQ_9の合成に対してフィードバック機構が存在する可能性も考えられた．

食餌摂取を制限しない場合のラットの肝内グリコーゲン値を，Takahashi[33]は44.1±3.4mg/g，Shibata ら[34]は35.7±7mg/g 湿重量であったと報告している．筆者が前報で絶食後一時間のラットの肝内グリコーゲンを測定した時の値は40.2±7.9mg/g W.W. であった．今回の実験前の絶食によって肝臓のグリコーゲンが最低値まで低下しており，利用可能なグリコーゲンが枯渇していることが確められた．Cascarano ら[35]は，絶食によりグリコーゲンの少ないラットの肝臓では解糖系の酵素活性が低下しており，効率的な糖代謝が営まれず，エネルギー産生能が障害されたと報告している．また，Jennische ら[36]はグリコーゲンの少ないラットの肝臓を一時的な虚血状態にすると，静止膜電位の回復や膜の透過性の回復がグリコーゲンの豊富な肝臓に比べて障害されていたと報告している．また Brömme ら[37]はラットを低酸素にさらすと，グリコーゲンの少ない肝臓の方が肝のミトコンドリアの機能と構造が障害されたと報告している．これらのことから，肝のグリコーゲンが少ない状態では，侵襲に対する正常な生体反応が障害されていることが分かる．したがって今回の実験のような侵襲による生体の ubiquinon の変動を検討する目的には，生体の中で ubiquinon の作用と共役的あるいは代償的な関係にあるグリコーゲン分解による糖代謝の影響を排除し，酸化的リン酸化反応に対する依存度を高める意味で絶食ラットを使用する方が適していたと思われる．また，生体内の ubiquinon の由来には生体内合成による内因性の ubiquinon と食餌の中に含まれる外因性 ubiquinon があり，実験開始以前からの絶食により，外因性 ubiquinon の影響を排除することができたと思われる．

血糖値の変動を論ずる際に，ラットの生体は肝血流遮断の影響を受ける前に，すでにエーテル麻酔による影響を受けているわけで，この影響はアドレナリン分泌促進によるグリコーゲン分解の亢進によって起きた高血糖であることが知られている．Arola[38]は，この作用がペントバルビタールナトリウムによる麻酔でも軽度見られるが，エーテル麻酔では特に顕著であると報告している．筆者が前回ペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与による麻酔で大腿動脈から採血した時のラットの血糖値は102.4±44.7mg/dl であった．今回はエーテルの浅麻酔によって採血した値を前値としたが，141.8±30.2mg/dl と高値であった．

筆者の報告以外にラットの肝動脈を選択的に遮断したという報告は見あたらない．大井ら[39]はイヌを用いた実験で一時的肝血行遮断により高血糖が惹起されたと報告している．肝動脈遮断の結果，肝のグリコーゲンの分解が亢進し高血糖になることは，生体の侵襲に対する反応系の一つであると考えられた．しかし，今回の筆者の実験では，対照群が開腹の影響によって前値よりも高血糖になったのに対して，肝動脈を遮断した両群には高血糖がみられなかった．Filkins ら[40]は，ラットがエンドトキシンショックや外傷性ショックに陥った際に，肝にグリコーゲンが豊富なラットでは血糖値が上昇したのに対して，絶食状態のラットは終始血糖値が低い状態であったと報告している．このように絶食により肝のグリコーゲンが枯渇している際のラットの血糖値は，生体の重大な侵襲に対して肝にグリコーゲンの豊富なラットとは異なった変動を示し，解糖系による十分な反応系が営まれないことが推測された．

このような時に，肝臓内に ubiquinon が増加したという今回の結果は，ubiquinon が生体の侵襲に対する反応系の一端を担って変動している可能性を大いに示唆した．

V. まとめ

絶食ラットの肝動脈を遮断して肝組織内の ubiquinon の変動を検討した．

肝動脈遮断による肝障害の際に，肝組織のCoQ_{10}とCoQ_9が増加し，ubiquinon の肝臓における代謝や生体内分布が大きな影響を受けていた．

20時間の絶食によってラットの肝臓のグリコーゲンは最低値になっており，遮断後の血糖値は変動しなかった．

CoQ_{10}の溶剤の界面活性剤は，ラットの内因性の ubiquinon の合成や生体内分布に強い影響を持っている可能性があった．

本論文の要旨は第27回日本消化器外科学会総会（昭和61年2月米子）において発表した．

稿を終えるにあたり，終始懇篤なる御指導御校閲を賜り

ました松本昭彦教授に深甚なる謝意を捧げます．また，御教示，御助言を頂きました横浜市立大学第2内科講師博田定先生に深く感謝いたします．

文　献

1) Crane FL, Hatefi Y, Lester RL et al: Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. Biochim Biophys Acta 25：220—221, 1957
2) Lester RL, Crane FL, Hatefi Y et al: Coenzyme Q: A new group of quinones. J Am Chem Soc 80：4751—4752, 1958
3) Wolf DE, Hoffman CH, Trenner NR et al: Coenzyme Q: 1. Structure studies on the coenzyme Q group. J Am CHem Soc 80：4752, 1958
4) Crane FL, Widmer C, Lester RL et al: Studies on the electron transport system. Biochim Biophys Acta 31：476—489, 1959
5) Green DF: Structure and function of subcellular particles. Comp Biochem Physiol 4：81—122, 1962
6) Lehninger AL, Reynafarje B, Alexandre A et al: Respiration-coupled H+ ejection by mitochondria. Ann NY Acad Sci 341：585—592, 1980
7) Krögger A, Klingenberg M: Further evidence for the pool function of umbiquinone as drived from the inhibition electron transport by antimycine. Eur J Biochem 39：313—323, 1973
8) Zanbrano F, Fleischer S, Fleischer B et al: Lipid composition of the golgi apparatus of rat kidney and liver in comparison with other subcellular organelles. Biochim Biophys Acta 380：357—369, 1975
9) Mitchell P: Positive molecullar mechanisms of the proton motive function of cytochrom system. J Theor Biol 62：327—367, 1976
10) 浅木信一郎，田中総一，松本昭彦ほか：開腹手術における血清ユビキノンの変動(第1報．術後第1日までの変動)．臨研　64：1025—1031, 1986
11) 浅木信一郎，田中総一，松本昭彦ほか：開腹手術におけるヌビキノンの変動(第2報．術後第14日までの変動)．臨研　63：3432—3436, 1985
12) 浅木信一郎，鈴木元久，松本昭彦ほか：ラットの固有肝動脈結紮における肝グリコーゲンの変動とCoQ10の影響．臨研　59：2425—2427, 1982
13) 浅木信一郎，田中総一，松本昭彦ほか：脱血と肝動脈遮断による肝組織内グリコーゲンとユビキノンの変動．横浜医　47：115—122, 1968
14) Huijing F: A rapid enzymic method for glycogen estimation in very small tissue samples. Clinica Chemica Acta 30：562—572, 1970
15) 阿部晧一，石橋恭子，勝井五一郎ほか：蛍光検出付き高速液体クロマトブラフィーによるユビキノンの定量．Vitamins 51：119—125, 1977
16) 阿部晧一，石橋恭子，勝井五一郎ほか：蛍光検出付き高速液体クロマトグラフィーによる血清中及びユビキノンの定量．Vitamins 51：111—117, 1977
17) Greenway CV, Stark RD: Hepatic vascular bed. Physiol Rev 51：23—65, 1971
18) Muller W, Smith LL: Hepatic arterial and portal venous circulation changes following acute haemorrhagic shock in the dog. Surg Gynecol Obstet 117：753—758, 1963
19) 松本延幸：ハロセン麻酔時の肝循環，肝代謝の変動と肝障害の関係について．麻酔　32：1364—1376, 1983
20) 鈴木元久：Appleby 手術後の肝機能に関する臨床的，実験的研究．横浜医　31：419—430, 1980
21) Abe K, Katayama K, Kogure K et al: Levels of coenzyme Q in tissue rescent analytical studies on coenzyme Q in biological materials. Biochemical and clinical aspects of coenzyme Q, vol 3, Elsvier/North Holland Biochemical Press, 1981, p53—66
22) Marubayashi S, Dohi K, Kawasaki T et al: Changes in the level of endogenous coenzyme Q homologs, α-tochopherol and glutathion in rat liver after hepatic ischemia and reperfusion and effects of pretreatment with coenzyme Q10. Biochim Biophys Acta 797：1—9, 1984
23) Lenatz G, Espsti MD, Cabrini L: Studies on coenzyme Q enzymes. Role of the isolenoid chain in the function of ubiquinon. Biochemical and clinical aspects of coenzyme Q, vol 3, Elsvier/North Holland Biochemical Press, 1981, p169—182
24) Momose K, Rudney H: 3-Polyplenyl-4-hydroxy benzonate synthesis in the inner membrane of mitochondria from ρ-hydroxy benzonate and isopentenyl pyrophosphate. J Biol Chem 247：3930—3940, 1972
25) Rudney H, Nambudiri MD, Ranganathan S: The reguration of the synthesis of coenzyme Q in fibroblasts in heart muscle. Biochemical and clinical aspects of coenzyme 2, vol 3, Elsvier/North Holland Biochemical Press, 1981, p279—290
26) Spisni A, Sartor G, Masotti L: Effect of CoQ homologues on the fluidity of phospholipid bylayers as studied by fluorescence polarization of perylene. Membrane Biochem 4：149—157, 1981
27) Takeshige K, Takayanagi R, Minakami S: Reduced coenzyme Q10 as an antixydant of

lipid peroxydation in bovine heart mitochondria. Biochemical and clinical aspects of coenzyme Q, vol 3, Elsvier/North Holland Biochemical Press, 1981, p279—290

28) 藤田　猛, 松浦恒雄, 高松富夫ほか：Ubiquinone-10の代謝に関する研究（第一報）主としてラット及びウサギにおける呼吸, 体内分布ならびに排泄. 応用薬理　6：695—706, 1972

29) 藤田　猛, 松浦悟難, 高松富夫ほか：Ubiquinone-10の代謝に関する研究（第二報）主としてラットおよびウサギにおける体内ならびに尿中存在形態. 応用薬理　6：707—715, 1972

30) 中村哲也：Coenzyme Q10最近の研究動向から. 有機合化協会誌　43：10—25, 1985

31) Yuzuriha T, Takada M, Katayama K: Transport of〔C14〕coenzyme Q10 from the liver to other tissues after intravenoius administration to guinea pigs. Biochim Biophys Acta 759：286—291, 1983

32) Ranganathan S, Ramasarma T: The reguration of the biosynthesis of ubiquinon in the rat. Biochem J 148：35—39, 1975

33) Takahashi T, Suzuki M: Influence of thyroid hormon on glycogen metabolismin rat liver. Endocrinol Jpn 22：187—194, 1975

34) Shibata N, Kinumaki TM, Okuda H et al: The effect of lipid peroxydase on the lipid and carbohydrate metabolism in rat liver. Agr Biol Chem 37：1899—1904, 1973

35) Cascarano J, SedimenI: Anaerobic cell function. Effect of fasting on cation transport in rat liver slices. PSEBM 133：1097—1101, 1970

36) Jennische E: Effects of ischemia on the hepatic cell membrane potential in the rat. Differences between feed and fasted animals. Acta Physiol Scand 118：69—73, 1983

37) Brömme HJ, Kässner G, Richter F et al: Einfluβ normoxischer und anoxischer Leberperfusion sowie ischemischer Leberlagerung auf Parameter mitochondrialer Atmung und Schwellung. Acta Biol Med Germanica 41：979—989, 1982

38) Arola L, Palou A, Herrera E et al: Effect of ether, sodium pentobarbital and chloral hydrate anaestesia on rat plasma metabolite concentrations. Rev Esp Fisiol 37：379—386, 1981

39) 大井　実, 安田栄一, 佐藤良昭ほか：一時的急速肝血行遮断による物質代謝の変動に関する実験的研究. 外科　28：1143—1149, 1966

40) Filkins JP, Buchanan BJ, Cornell RP: Hepatic carbohydrate metabolic altetations during endotoxic and traumatic shock. Circ Shock 2：129—135, 1975