

# Coenzyme Q の血中動態に関する研究

## 第 1 編

### 心筋梗塞および脳梗塞における Coenzyme Q<sub>10</sub> の検討

岡山大学医学部第 2 内科 (主任: 木村郁郎教授)

南 宣 仁

(昭和58年10月6日受稿)

**Key words :** coenzyme Q,  
lipoprotein,  
myocardial infarction,  
cerebral infarction

#### 緒 言

Coenzyme Q<sub>10</sub> (Co Q<sub>10</sub>)は Crane ら<sup>1)</sup>によって牛の心筋ミトコンドリアから分離された物質であり広く自然界に分布している。生体内では特に心臓や肝臓のようなミトコンドリアに富んだ組織に多く検出される。Co Q<sub>10</sub> はミトコンドリアの電子伝達系において、コハク酸脱水素酵素および NADH 脱水素酵素の両方のフラボプロテインとチトクロム C<sub>1</sub> との間に位置する物質であり、ATP 産生のメカニズムにおいても重要な役割を果たしている物質である<sup>2,3)</sup>。臨床的には薬剤としてうっ血性心不全に应用されているが<sup>4-6)</sup>、抗ガン剤の副作用防止<sup>7,8)</sup>、本態性高血圧<sup>9)</sup>、貧血<sup>10)</sup>、糖尿病<sup>11)</sup>などでの効果も報告されている。

Folkers ら<sup>12)</sup>は種々の心疾患の心筋バイオプシーで得られた標本では正常人に比較して Co Q の欠乏が生じており、しかも欠乏をきたしたミトコンドリア標本に Co Q を添加すると Co Q 酵素系の活性化がみられると報告した。近年になって Co Q の微量測定が可能となり、虚血心筋における Co Q 量の低下が直接証明されるようになった。同時に、心疾患と血中 Co Q 濃度の関係についての報告もみられるようになった

が<sup>13)</sup>、Co Q の血中動態は未だ十分に解明されていない。本論文では虚血性血管障害における Co Q の血中動態を解明する目的で、心筋梗塞と脳梗塞において Co Q<sub>10</sub> の変動をその急性期から回復期にわたって経時的に検討した。

Table 1 Subjects

#### 1. Myocardial infarction

	No.	Age	(mean)
Total	22	47-86	(68)
Males	15	47-86	(67)
Females	7	66-77	(71)

#### 2. Cerebral infarction

	No.	Age	(mean)
Total	8	56-80	(69)
Males	4	65-80	(67)
Females	4	65-77	(72)

#### 3. Control

	No.	Age	(mean)
Total	33	21-58	(41)
Males	15	21-52	(40)
Females	18	27-58	(43)

## 対 象

岡山大学医学部第2内科関連病院に入院し、臨床的に新鮮心筋梗塞ないし新鮮脳梗塞と診断された症例を対象とした。このうち、高脂血症または糖尿病の合併のない症例で、経時的観察のできたものの内訳は Table 1 に示す通りである。その障害部位は、心筋梗塞では前壁14、下壁4、後壁1、側壁3であり、脳梗塞では穿通枝4、皮質枝4であった。なお、対照としてドック受診者および病院職員のボランティアのものを用いた。

## 方 法

### 1. 検体の採取

採血は原則として早朝空腹時に行った。心筋梗塞と脳梗塞の症例については、発症後できるだけ速やかに採血し24時間以内のものを第1病日として、以後第3, 7, 14, 21病日にも採血を行った。分離した血清は直ちに $-40^{\circ}\text{C}$ にて凍結保存した。

### 2. リポタンパクの分離

リポタンパク分画(VLDL $<1.006$ , LDL $1.006\sim 1.063$ , HDL $1.063\sim 1.21$ )は Havel の方法<sup>14)</sup>により、島津 CVP-065を用いて分離した。血清は原則として5 mlを使用した。

### 3. 高速液体クロマトグラフィーによる Co Q<sub>10</sub> の測定

Co Q<sub>10</sub> の測定は阿部ら<sup>15)</sup>の方法に準じて行った。

エタノール、イソプロパノール、n-ヘキサンなどの有機溶媒は全て和光純薬工業の液体クロマトグラフィー用特級試薬を用いた。内部標準物質として用いた2, 3, 6-trimethyl-5-nonaprenyl-1, 4-benzoquinone(TQ<sub>9</sub>)は(株)エーザイより提供を受けた。

高速液体クロマトグラフは、島津 Liquid Chromatograph LC-3 A に高感度紫外検出器として島津 Spectrophotometric detector SPD-2 A を直結して使用した。固定相として Zorbax ODS カラム25cm $\times$ 4.6mm i.d. を使用し、移動相としてエタノール・水系(80:20)を使用して、流速0.8 ml/minにて測定波長275 nmを用いて

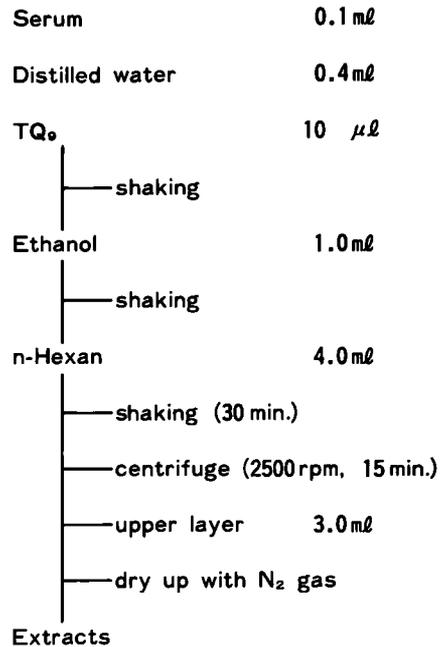


Fig. 1 Extraction procedure of coenzyme Q<sub>10</sub>

Table 2 Distribution of coenzyme Q<sub>10</sub> in control individuals and hyperlipidemias. \* indicates  $p<0.05$ , \*\* indicates  $p<0.01$ , \*\*\* indicates  $p<0.005$

	No.	CoQ ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	%		
			VLDL	LDL	HDL
Control	33	80.3 $\pm$ 19.6	13.1 $\pm$ 5.5	64.8 $\pm$ 6.2	22.1 $\pm$ 5.4
II a	14	102.1 $\pm$ 27.7*	11.9 $\pm$ 4.3	69.2 $\pm$ 6.6*	18.9 $\pm$ 4.8
II b	12	100.1 $\pm$ 30.4*	17.0 $\pm$ 8.2	66.9 $\pm$ 10.4	16.1 $\pm$ 4.9**
IV	3	107.8 $\pm$ 26.9*	18.3 $\pm$ 10.8	63.3 $\pm$ 14.3	18.4 $\pm$ 7.6
MI	23	74.5 $\pm$ 18.5	15.8 $\pm$ 5.3	64.0 $\pm$ 8.6 <sub>1</sub>	20.2 $\pm$ 5.8 <sub>1</sub>
MI with II a	7	106.0 $\pm$ 23.4***	13.4 $\pm$ 4.3	72.3 $\pm$ 6.2 <sub>1</sub>	14.6 $\pm$ 3.7 <sub>1</sub> **
CI	10	67.7 $\pm$ 17.9	15.3 $\pm$ 5.7	68.5 $\pm$ 6.8	19.2 $\pm$ 6.6
CI with II a	7	93.6 $\pm$ 18.3	12.0 $\pm$ 4.5	71.7 $\pm$ 5.9*	16.3 $\pm$ 3.2**

測定した。測定値は日本電子 Unicoder-U 228にて記録し、同時に島津 Chromatopac-E 4 Aにてその面積を算出した。

血清およびリポタンパク分画からの Co Q<sub>10</sub> の抽出は以下の通りを行った (Fig. 1)。共栓付褐色試験管に血清0.1 mlを取り、蒸留水0.4 mlを加えて全量を0.5mlとした。超遠心にて分離したりポタンパク分画では各々0.5mlを取りこ

Table 3 Correlation coefficients between coenzyme Q<sub>10</sub> and cholesterol. Number of controls is 33, fresh myocardial infarction is 23 and fresh cerebral infarction is 10.

	Control		MI		CI	
	r	p	r	p	r	p
Serum	0.4399	<0.05	0.1662	ns	0.3943	ns
VLDL	0.7423	<0.005	0.4236	ns	0.1469	ns
LDL	0.7568	<0.001	0.2096	ns	0.5198	ns
HDL	0.8300	<0.001	0.2356	ns	0.4963	ns

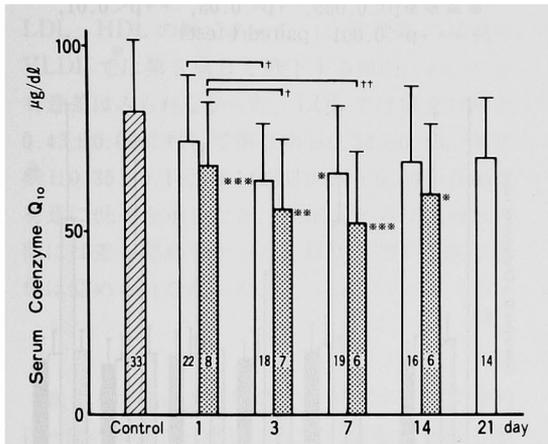


Fig. 2 Changes in serum coenzyme Q<sub>10</sub> following attack of myocardial infarction (open column) and cerebral infarction (dotted column). Asterisks indicate p values, obtained with Student's t-test: controls versus myocardial infarctions or cerebral infarctions. \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.005. Daggers indicate p values, obtained with Student's paired t-test: the 1st day versus the following days. +p<0.05, ++p<0.01

れを全量として用いた。これに内部標準物質として TQ<sub>9</sub> を 10µl 加えよく振盪した。さらにエタノール 1.0ml を加えて激しく振盪した。つぎに n-ヘキサン 4.0ml を加えて 30 分間激しく振盪したのち、2500 回転で 15 分間遠沈した。上層の n-ヘキサン層を正確に 3.0ml 取り、30℃ の保温器上で窒素ガスによって溶媒を除去した。これにイソプロパノール 100µl を加えて溶解させて高速液体クロマトグラフの試料とした。

4. cholesterol の測定

cholesterol の測定は富士臓器製薬の Sterozyme-M- を用いて酵素法にて行った。

成 績

1. 血清 Co Q<sub>10</sub> 濃度とその分布

血清 Co Q<sub>10</sub> 濃度とその分布を、Table 2 の如く高脂血症の有無あるいは心筋梗塞および脳梗塞の有無によって分類した。また心筋梗塞と脳梗塞については全例が発症 24 時間以内のものについて実施した。

心筋梗塞および脳梗塞の血清 Co Q<sub>10</sub> 濃度は、健常対照に比較して低値の傾向にあったが有意差は認められなかった。高脂血症例では II a, II b, IV 型および II a 型に発症した心筋梗塞は、健常対照に対して有意に高値を示した。さらに、心筋梗塞においても脳梗塞においても、高脂血症を合併するものは合併のないものに対して有意に高値であった。

リポタンパク分画における Co Q<sub>10</sub> の分布は、健常者では LDL に最も多く次いで HDL に多かった。II a 型では LDL の割合が増加しており、健常対照との間には有意差を示した。II b 型は LDL では差を認めないが、VLDL では増加傾向にあり、HDL では有意に減少を示した。IV 型では VLDL で増加傾向にあったが有意差はみられなかった。心筋梗塞および脳梗塞では VLDL, LDL, HDL ともに健常対照との間には差を認めなかった。これに対して、II a 型を合併するものでは LDL では有意に増加を示し、HDL では有意に減少を示した。

血清とポリタンパク分画における Co Q<sub>10</sub> 濃度と cholesterol 濃度は、健常者では有意な相関関係が認められた。これに対して、新鮮心筋梗塞および新鮮脳梗塞では有意な相関関係は認められなかった (Table 3)。

2. 心筋梗塞および脳梗塞における Co Q<sub>10</sub> 濃度の経時的変化

Fig. 2 は血清 Co Q<sub>10</sub> 濃度の経時的変化を示したものである。心筋梗塞では第 3 病日に最低値にまで減少し、このあと第 21 病日までには徐々に発症日の値にまで回復する傾向にあった。この際、発症日と第 3 病日とは有意差を示した。脳梗塞では発症日に対して第 3, 第 7 病日で有

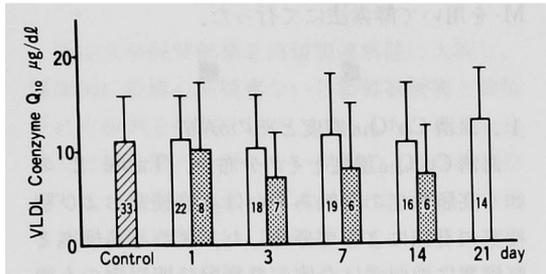


Fig. 3 Changes in VLDL coenzyme Q<sub>10</sub> following attack of myocardial infarction (open column) and cerebral infarction (dotted column).

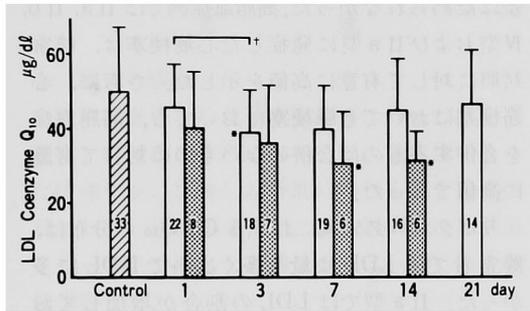


Fig. 4 Changes in LDL coenzyme Q<sub>10</sub> following attack of myocardial infarction (open column) and cerebral infarction (dotted column).  
\*p<0.05, +p<0.05 (paired t-test)

意な減少を示した。健常対照 $80.3 \pm 19.6 \mu\text{g/dl}$ と比較すると、心筋梗塞では第3病日 $64.0 \pm 15.1 \mu\text{g/dl}$ と第7病日 $66.0 \pm 18.8 \mu\text{g/dl}$ で減少し、脳梗塞では第3病日 $56.1 \pm 19.8 \mu\text{g/dl}$ 、第7病日 $52.6 \pm 20.0 \mu\text{g/dl}$ および第14病日 $60.0 \pm 19.0 \mu\text{g/dl}$ で減少を示した。

VLDLにおけるCo Q<sub>10</sub>濃度の経時的变化をFig. 3に示した。心筋梗塞では有意な変化は認められなかった。脳梗塞では第3、第7、第14病日で減少傾向にあったが、いずれも有意差は示さなかった。

Fig. 4はLDLにおけるCo Q<sub>10</sub>濃度の経時的变化を示したものである。心筋梗塞では発症日に対して第3病日で有意に減少を示したあと、徐々に回復する傾向にあった。この変化は血清Co Q<sub>10</sub>濃度の動きに類似していた。脳梗塞では第7、第14病日で低値であったが、発症日と

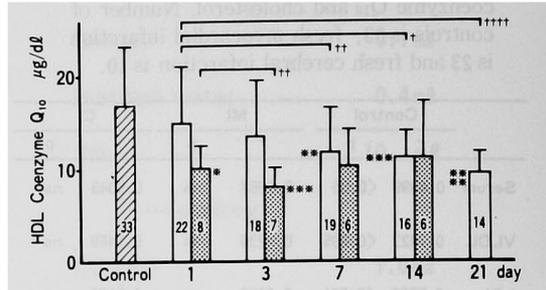


Fig. 5 Changes in HDL coenzyme Q<sub>10</sub> following attack of myocardial infarction (open column) and cerebral infarction (dotted column).

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, \*\*\*\*p<0.0005, +p<0.05, ++p<0.01, +++p<0.001 (paired t-test)

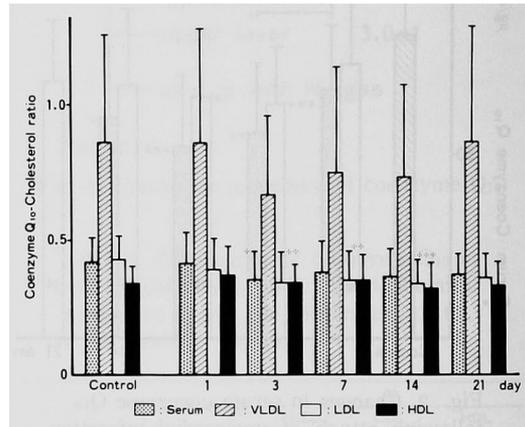


Fig. 6 Coenzyme Q<sub>10</sub>-cholesterol ratio in serum and lipoprotein fractions (VLDL, LDL and HDL).

\*indicates p<0.05, \*\*indicates p<0.01, \*\*\*indicates p<0.005

のpaired t-testでは有意差を認めなかった。健常対照 $50.6 \pm 17.5 \mu\text{g/dl}$ と比較すると、心筋梗塞では第3病日 $38.9 \pm 11.7 \mu\text{g/dl}$ で減少を示し、脳梗塞では第7病日 $30.4 \pm 13.9 \mu\text{g/dl}$ と第14病日 $30.8 \pm 7.4 \mu\text{g/dl}$ で減少を示した。

Fig. 5はHDLにおけるCo Q<sub>10</sub>濃度の経時的变化を示したものである。心筋梗塞では発症日から第21病日までの間に徐々に減少していたが、これは発症日に対して第7、第14、第21病日において有意差を示した。脳梗塞では発症日より低値であったが、第3病日にはさらに減少しており発症日との間に有意差を示した。健常

対照 $17.4 \pm 6.3 \mu\text{g}/\text{dl}$ と比較すると、心筋梗塞では第7病日 $11.9 \pm 3.6 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、第14病日 $11.3 \pm 2.7 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、第21病日 $9.4 \pm 2.8 \mu\text{g}/\text{dl}$ で有意に減少を示した。脳梗塞では発症日 $10.7 \pm 2.3 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、第3病日 $8.2 \pm 2.0 \mu\text{g}/\text{dl}$ で有意な減少を示した。

### 3. Co Q<sub>10</sub>・cholesterol 比

心筋梗塞における Co Q<sub>10</sub>・cholesterol 比の経時的変化は Fig. 6 の如くである。

血清では健常対照の $0.42 \pm 0.09$ に対し発症日では $0.41 \pm 0.12$ と差を認めなかったが、第3病日には $0.35 \pm 0.11$ と有意な低下を示した。

リポタンパク分画では、健常対照の Co Q<sub>10</sub>・cholesterol 比は VLDL が最も大きく、次いで LDL, HDL の順であった。心筋梗塞の経過中、VLDL では第3病日で低下する傾向にあったが有意差はみられなかった。LDL では健常対照の $0.43 \pm 0.09$ に対して第3病日 $0.34 \pm 0.13$ 、第7病日 $0.35 \pm 0.11$ 、第14病日 $0.34 \pm 0.09$ の各々で有意に低下を示したが、発症日と各々の病日の間には差を認めなかった。HDL では有意な変化は認められなかった。

## 考 按

血中 Co Q<sub>10</sub> は健常者ではリポタンパク分画に一定の割合で分布しており、LDL には最も多く検出され、次いで HDL に多く検出された。高脂血症例では健常対照に比べて血清 Co Q<sub>10</sub> 濃度は高値であり、リポタンパク分画の Co Q<sub>10</sub> 濃度は IIa 型では LDL で増加しており、IIb 型と IV 型では VLDL で増加傾向にあった。しかも、IIa 型に発症した新鮮心筋梗塞や新鮮脳梗塞においては、LDL での増加と HDL での減少が認められた。これらの結果は高脂血症のそれぞれの型の特徴的な cholesterol 分布のパターンが Co Q<sub>10</sub> の分布においてもみられることを示している。高脂血症の血中 Co Q<sub>10</sub> 濃度が高値をとることは山上ら<sup>13)</sup>の報告にみられる。中村ら<sup>16)</sup>も Co Q<sub>10</sub> 内服患者の早朝空腹時 Co Q<sub>10</sub> 濃度がリポタンパクパターンにより影響を受け、IIa 型では LDL に多く、IIb 型と IV 型では VLDL に多く、さらに IIa 型と IIb 型では HDL に少なかったと報告している。さらに、本研究の結果では健常者の Co Q<sub>10</sub> 濃度は血清およびリポタン

パク分画のいずれにおいても、cholesterol 濃度との間に相関関係を示していた。Co Q<sub>10</sub> は脂溶性の物質であり、外因性には腸管より吸収されて組織にまで転送されて行く<sup>17)</sup>。内因性にも体内で合成されるが、そのイソプレノイド側鎖は cholesterol と共通の合成経路にあることが知られている<sup>18,28)</sup>。したがって、リポタンパク分画における Co Q<sub>10</sub> 濃度と cholesterol 濃度の分布パターン類似は、Co Q<sub>10</sub> の合成や代謝の一部が cholesterol と同様の機序で制御されているためかもしれない。

心筋梗塞や脳梗塞の発症日と健常対照との間には、血清やリポタンパク分画の Co Q<sub>10</sub> 濃度にはいずれも差を認めなかった。そこで、高脂血症や糖尿病の合併のない心筋梗塞例と脳梗塞例について経時的な検討を行った。心筋梗塞では血清 Co Q<sub>10</sub> 濃度は第3病日で最低値に達したあと徐々に発症日の値にまで回復する動きを示したが、この際の LDL の Co Q<sub>10</sub> 濃度は血清と同様のパターンで変化を示した。脳梗塞においても血清や LDL の Co Q<sub>10</sub> 濃度は心筋梗塞とほぼ同様の動きを示した。しかしながら、HDL の Co Q<sub>10</sub> 濃度は心筋梗塞では発症日から第21病日の間に徐々に低下するのに対して、脳梗塞では発症日から低値をとりさらに第3病日で最低値となったあと徐々に増加する傾向を示した。以上の結果は、心筋梗塞や脳梗塞の経過中において血清 Co Q<sub>10</sub> 濃度に変動が起こるのみならず、リポタンパク分画における Co Q<sub>10</sub> の分布にも変動が起こることを示している。この際、血清 Co Q<sub>10</sub> の動きは LDL の Co Q<sub>10</sub> の動きに反映されているように見える。一方、心筋梗塞と脳梗塞とでは Co Q<sub>10</sub> の変動に若干差が認められ、罹患臓器によって Co Q<sub>10</sub> の血中動態に相違のある可能性を示唆している。

Co Q<sub>10</sub>・cholesterol 比について検討したが、これは前述の如く Co Q<sub>10</sub> と cholesterol が同じ動態をとる可能性があったからである。Co Q<sub>10</sub>・cholesterol 比は VLDL で最も大きく、次いで LDL, HDL の順であった。心筋梗塞における血清や LDL の Co Q<sub>10</sub>・cholesterol 比は Co Q<sub>10</sub> 濃度の変化に類似した動きを示した。この際、発症日との間には有意差を示さなかったが、健

常対照に対しては有意に低下していた。この結果は心筋梗塞に際しては、血清やLDLのCo Q<sub>10</sub>の動きにcholesterolの動きと一致していない部分があることを示している。HDLのCo Q<sub>10</sub>・cholesterol比はCo Q<sub>10</sub>とcholesterolがともに第21病日まで漸減してくるためにほぼ一定の値をとった。急性心筋梗塞後のHDL-cholesterolの変動についての報告<sup>19-22)</sup>のうち、正路ら<sup>22)</sup>はHDL-cholesterolを経時的に測定し第14病日まで漸減し第21病日以後は徐々に回復してくると報告している。HDL-cholesterolの低下は組織障害すなわち心筋壊死と関係しているとの報告<sup>21)</sup>もあるがその機序は未だ明らかではない。しかしながら、この結果はHDLではCo Q<sub>10</sub>とcholesterolが同じ動態をとることを示している。

Co Q<sub>10</sub>濃度減少の機序としては、内因性Co Q<sub>10</sub>の合成低下、外因性Co Q<sub>10</sub>の供給または吸収の低下、障害組織への動員などが考えられる。飢餓やタンパク質の欠乏によってラット肝のCo Q<sub>10</sub>濃度が減少するという報告<sup>23-26)</sup>がある一方、飢餓によってCo Q<sub>10</sub>濃度は影響されないという報告<sup>27)</sup>や栄養障害などによりcholesterolの合成が阻害されてもCo Qの合成は極限まで障害されないという報告<sup>28)</sup>もあるが、血中Co Q<sub>10</sub>濃度への影響については未解決である。Co Q<sub>10</sub>はミトコンドリア電子伝達系の一員として知られているが、心筋梗塞などの急性血管障害が発症したあとミトコンドリアの修復が始まると血中のCo Q<sub>10</sub>が動員されることが考えられる。この際、LDLからはLDL受容体<sup>29)</sup>を經由して運ばれ、HDLからは濃度勾配による平衡関係によって運ばれるためにLDLやHDLにおいてCo Q<sub>10</sub>濃度の減少が認められたのかもしれない。一方、Co Q<sub>10</sub>は強力な抗酸化作用を持つことが知られている<sup>30,31)</sup>。したがって、Co Q<sub>10</sub>の一部は抗酸化剤として血中より消費されるためにcholesterolとの間に差を生じたのかもしれない。

山沢ら<sup>32)</sup>は実験的にイヌの冠状動脈を結紮して心筋梗塞を発症させると心筋内のCo Q<sub>10</sub>量が減少すると報告している。千葉ら<sup>33)</sup>も実験的にイヌの上行大動脈を遮断し心停止液を注入して心停止を行った虚血心筋のミトコンドリア分画においてCo Q<sub>10</sub>量の低下を認めたと報告し

ている。しかも投与されたCo Q<sub>10</sub>が虚血心筋のATP産生能を維持する<sup>34)</sup>ことや酸素の利用効率を改善する<sup>35)</sup>ことが報告されており、さらに心筋収縮力の低下を改善する<sup>36)</sup>ことや心筋障害の程度を軽減する<sup>37)</sup>ことも報告されている。心筋梗塞の急性期や回復期では血中Co Q<sub>10</sub>の減少があり、この時期にはより多くのCo Q<sub>10</sub>が必要とされている可能性がある。しかしながら、心筋梗塞や脳梗塞の患者にはリポタンパク代謝異常を合併する者も多く、臨床においてCo Q<sub>10</sub>が効果的に応用されるためにはその血中動態特にリポタンパクにおける動態がさらに解明される必要があろう。

## 結 語

急性血管障害におけるCo Qの血中動態を解明する目的で、急性心筋梗塞と急性脳梗塞において血清とそのリポタンパク分画のCo Q<sub>10</sub>の変動を経時的に観察し、以下の結果を得た。

1) 健常対照では、Co Q<sub>10</sub>はLDLに最も多く検出された。健常対照では、血清およびリポタンパク分画におけるCo Q<sub>10</sub>濃度とcholesterol濃度とはそれぞれにおいてよく相関していた。

2) 高脂血症例では、血清Co Q<sub>10</sub>濃度は心筋梗塞や脳梗塞の合併の有無にかかわらず高値をとった。Co Q<sub>10</sub>濃度はIIa型ではLDLで有意に増加しており、IIb型、IV型ではVLDLで多い傾向にあった。

3) 心筋梗塞では、血清およびLDLのCo Q<sub>10</sub>濃度は第3病日で有意に減少を示したあと徐々に発症日の値にまで回復したが、HDLのCo Q<sub>10</sub>濃度は発症日から第21病日までの間に徐々に減少する動きを示した。この際、Co Q<sub>10</sub>・cholesterol比は血清では第3病日に、LDLでは第3, 7, 14病日に有意な減少を示したが、HDLでは有意な変化は認められなかった。

4) 脳梗塞では、血清Co Q<sub>10</sub>濃度は第3, 7病日で有意な減少を示した。HDLでは発症日より低値であったが、第3病日にはさらに減少を示し、発症日との間に有意差を示した。

これらの結果より、急性血管障害に際しては、血中のCo Q<sub>10</sub>とcholesterolがある程度平行した動態を示すこと、LDLとHDLにおけるCo Q<sub>10</sub>

の減少は組織修復の過程で Co Q<sub>10</sub> が血中より動員されることによる可能性があることが示唆された。

擱筆にあたり御指導ならびに御校閲を賜った恩師木村郁郎教授に深謝するとともに、終始懇切なる御指導と助言をいただいた木畑正義講師に感謝の意を表する。

本論文の要旨は第24回日本老年医学会総会（1982年京都）において発表した。

#### 文 献

1. Grane, F.L., Hatefi, Y., Lester, R.L. and Widmer, C.: Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochem. Biophys. Acta* **25**, 220—221, 1957.
2. Mitchell, P.: Possible molecular mechanisms of the protonmotive function of cytochrome systems. *J. Theor. Biol.* **62**, 327—367, 1976.
3. DePierre, J.W. and Ernster, L.: Enzyme topology of intracellular membranes. *Ann. Rev. Biochem.* **46**, 201—262, 1977.
4. 寺沢富士夫, リー・ホン・ユーイング, 関 増爾, 蔵本 築, 倉持衛夫, 池田正男: Coenzyme Q (補酵素 Q) の老年者心不全の循環動態に及ぼす影響. *心臓* **2**, 695—704, 1970.
5. 橋場邦武, 蔵本 築, 石見善一, 加藤和三, 関 清, 谷口興一, 田谷利光, 寺沢富士夫, 鳥井紳一郎, 藤井 潤, 山崎 昇, 渡辺 務: Coenzyme Q<sub>10</sub> の心不全者に対する臨床効果. *心臓* **4**, 1579—1589, 1972.
6. Yamamura, Y.: Clinical status of coenzyme Q and prospects. In *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, ed. K. Folkers and Y. Yamamura, Elsevier, Amsterdam pp. 281—298, 1977.
7. Zbinden, G., Bachmann, E. and Bolliger, H.: Study of coenzyme Q in toxicity of adriamycin. In *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, ed. K. Folkers and Y. Yamamura, Elsevier, Amsterdam, pp. 219—228, 1977.
8. Cortes, E.P., Gupta, M., Chou, C., Patel, M., Murdia, A. and Folkers, K.: Study of administration of coenzyme Q<sub>10</sub> to adriamycin treated cancer patients. In *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, ed. K. Folkers and Y. Yamamura, Elsevier, Amsterdam pp. 267—278, 1977.
9. Yamagami, T., Shibata, N. and Folkers K.: Bioenergetics in clinical medicine. VIII. Administration of coenzyme Q<sub>10</sub> to patients with essential hypertension. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **14**, 721—727, 1976.
10. Dinning, J.S., Majaj, A.S., Azzam, S.A., Darby, W.J., Shunk, C.H. and Folkers, K.: Response of macrocytic anemia in children to the coenzyme Q<sub>4</sub>-chromanol. *Am. J. Clin. Nutr.* **13**, 169—172, 1963.
11. Shigeta, Y., Izumi, K. and Taniwa, M.: The role of coenzyme Q on glucose oxidation and lipogenesis of rats in vivo and in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **25**, 409—414, 1966.
12. Folkers, K., Littarru, G.P., Ho, L., Runge, Th.M., Havanonda, S.H. and Cooley, D.: Evidence for a deficiency of coenzyme Q<sub>10</sub> in human heart disease. *Int. J. Vit. Res.* **40**, 380—390, 1970.
13. Yamagami, T., Okishio, T., Toyama, S. and Kishi, T.: Correlation of serum coenzyme Q<sub>10</sub> level and leucocytes complex II activity in normal and cardiovascular patients. In *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, ed. Y. Yamamura and K. Folkers, Elsevier, Amsterdam, pp. 79—89, 1980.
14. Havel, R.J., Eder, H.A. and Bragdon, J.H.: The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J. Clin. Invest.* **34**, 1345—1353, 1955.
15. 阿部皓一, 石橋恭子, 大前雅彦, 阿部 靖, 勝井五一郎: 紫外外部吸収検出器付高速液体クロマトグラフィ

- 一による血清及び肝臓中のユビキノンの定量. ビタミン 51, 111—117, 1977.
16. 中村治雄, 石川俊次, 多田紀夫, 宮島恵美子, 竹山静枝, 永野充, 中村哲也, 鈴木昇: ヒト血漿 Coenzyme Q<sub>10</sub> 濃度とそのリポ蛋白分布. 動脈硬化 10, 329—333, 1982.
  17. Nakamura, T., Sanma, H., Himeno, M. and Kato, K.: Transfer of exogenous coenzyme Q<sub>10</sub> to the inner membrane of heart mitochondria in rats. In *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, ed. Y. Yamamura, K. Folkers and Y. Ito, Elsevier, Amsterdam, pp. 3—14, 1979.
  18. Rundney, H.: The biosynthesis of coenzyme Q its relation to cellular metabolism and function. In *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, ed. K. Folkers and Y. Yamamura, Elsevier, Amsterdam, pp. 29—45, 1977.
  19. Avogaro, p., Bittolo Bon, G., Cazzolato, G., Quinci, G.B., Sanson, A., Sparla, M., Zagatti, G.C. and Caturelli, G.: Variations in apoprotein B and A<sub>1</sub> during the course of myocardial infarction. *Eur. J. Clin. Invest.* 8, 121—129, 1978.
  20. 梅村幹治, 白木 硬, 安藤 喬, 武藤泰敏, 高橋善弥太, 初音嘉一郎: 心筋梗塞発症例における X<sub>1</sub> リポ蛋白, HDL-cholesterol の経日的変化. 動脈硬化 7, 679—683, 1980.
  21. Rönnemaa, T., Viikari, J., Irjala, K. and Peltola, O.: Marked decrease in serum HDL cholesterol level during acute myocardial infarction. *Acta Med. Scand.* 207, 161—166, 1980.
  22. 正路浩二郎, 中東広志, 田畑洋司, 瀨本武文, 丹治康浩, 上原偉男, 木畑正義: 急性心筋梗塞における HDL コレステロールの経時的変動. 動脈硬化 9, 843—849, 1981.
  23. Inamdar, A.R. and Ramasarma, T.: Influence of starvation on the metabolism of ubiquinone in the rat. *Indi. J. Biochem. Biophys.* 8, 271—274, 1971.
  24. Williams, J.N., Jr.: Response of the liver to prolonged protein depletion. III. Coenzyme Q. *Arch. Biochem. Biophys.* 101, 521—515, 1963.
  25. Joshi, V.C., Jayaraman, J. and Ramasarma, T.: Tissue concentrations of coenzyme Q, ubichromenol and tocopherol in relation to protein status in the rat. *Biochem. J.* 88, 25—31, 1963.
  26. Joshi, V.C., Jayaraman, J. and Ramasarma, T.: Some observations on the metabolism of coenzyme Q and ubichromenol in rat tissues. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 18, 108—114, 1965.
  27. Wiss, O. and Wiss, V.: The influence of fasting on the synthesis of cholesterol, squalene, fatty acids and ubiquinones in liver, small intestine and kidney of rats *in vivo*. *Helv. Chim. Acta* 60, 2566—2575, 1977.
  28. Faust, J.R., Goldstein, J.L. and Brown, M.S.: Synthesis of ubiquinone and cholesterol in human fibroblasts: Regulation of a branched pathway. *Arch. Biochem. Biophys.* 192, 86—99, 1979.
  29. Orci, L., Carpentier, J.-L., Perrelet, A., Anderson, R.G.W., Goldstein, J.L. and Brown, M.S.: Occurrence of low density lipoprotein receptors within large pits on the surface of human fibroblasts as demonstrated by freeze-etching. *Exp. Cell. Res.* 113, 1—13, 1978.
  30. Mellors, A. and Tappel, A.L.: The inhibition of mitochondrial peroxidation by ubiquinone and ubiquinol. *J. Biol. Chem.* 241, 4353—4356, 1966.
  31. 杉山 理, 北沢正康, 小沢高将, 鈴木康治, 井沢洋平: Coenzyme Q<sub>10</sub> の過酸化脂質形成抑制能に関する研究. 臨床と研究 56, 948—951, 1979.
  32. Yamamura, Y., Nohara, Y., Konno, S., Nagai, Y., Yaoita, N., Kaneko, Y., Sakoda, E., Tsubouchi, K., Kiyomi, S., Amari, H., Minami, H., Kimura, K., Takahashi, H., Sassa, H. and Hachiya, T.: Experimental studies on effect of coenzyme Q<sub>10</sub> on ischemic myocardium. In *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, ed. Y. Yamamura, K. Folkers and Y. Ito, Elsevier, Amsterdam pp. 333—347, 1979.
  33. 千葉幸夫: 心臓外科領域における Microfluorometry の応用 3. 心筋エネルギー代謝, 脂質過酸化, コエ

- ンザイム Q<sub>10</sub> からみた心筋保護法 (GIK, Cold Blood Cardioplegia) の比較検討. 日本外科宝函 51, 450—459, 1982.
34. Nayler, W.G.: The use of coenzyme Q<sub>10</sub> to protect ischaemic heart muscle. In *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, ed. Y. Yamamura, K. Folkers and Y. Ito, Elsevier, Amsterdam pp. 409—425, 1979.
35. Arita, M., Kiyosue, T., Imanishi, S. and Aomine, M.: Coenzyme Q<sub>10</sub> reverses action potential and contraction change cause by metabolic inhibition in guinea pig ventricular muscle. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 11, 64, 1979.
36. 石川真一郎, 望月正武, 笹生文雄, 吉原孝男, 小笹春樹, 島田孝夫, 谷口郁夫, 斎藤宣彦, 阿部正和: 虚血心筋の回復性に及ぼす Coenzyme Q<sub>10</sub> の影響. 心臓 13, 1060—1069, 1981.
37. 矢崎義雄, 永井良三: 虚血による心筋障害. 医学のあゆみ 112, 716—724, 1982.

**Studies on Coenzyme Q Contents in Serum Lipoproteins**  
**Part I. Changes in Coenzyme Q<sub>10</sub> Contents During the Course**  
**of Myocardial Infarction and Cerebral Infarction**

**Nobuhito MINAMI**

**The Second Department of Internal Medicine, Okayama**

**University Medical School, Okayama, Japan**

**(Director : Prof. I. Kimura)**

The distribution of coenzyme Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) in serum lipoprotein fractions was measured by high-speed liquid chromatography during myocardial infarction and cerebral infarction. In control subjects, the major part of CoQ<sub>10</sub> was present in the LDL fraction, and the distribution of CoQ<sub>10</sub> was correlated with that of cholesterol. The CoQ<sub>10</sub> level was related to the phenotypes of hyperlipidemias: more CoQ<sub>10</sub> was present in LDL in type IIa, and in VLDL in types IIb and IV. In myocardial infarctions, the CoQ<sub>10</sub> concentration decreased on the 3rd day, then gradually returned to the initial level in the serum and LDL fraction, while it decreased gradually until the 21st day in the HDL fraction. The CoQ<sub>10</sub>-cholesterol ratio decreased on the 3rd day in serum, and on the 3rd, 7th and 14th days in the LDL fraction. In contrast, there was no significant change in the HDL fraction. In cerebral infarctions, the CoQ<sub>10</sub> concentration decreased on the 3rd and 7th days in serum, and on the 3rd day in the HDL fraction. These results suggest that part of the metabolism of CoQ<sub>10</sub> is the same as that of cholesterol in serum lipoproteins, and that CoQ<sub>10</sub> is carried from LDL and HDL to mitochondria-rich organs during repair.