

第1章 緒言

1.1 コエンザイム Q₁₀の概要

イソプレノイド側鎖の繰り返し構造が 10 個付加されたベンゾキノン誘導体のコエンザイム Q₁₀ (CoQ₁₀) は、酸化型 (ユビキノ-10) と還元型 (ユビキノール-10) の 2 つの形態をとる化学物質であり (図 1-1)、ヒト体内ではおもに還元型として存在している [1]。ミトコンドリア内膜でのアデノシン三リン酸 (ATP) 産生関連酵素の研究過程で、ウシ心筋ミトコンドリアの電子伝達系の構成成分として 1957 年に CoQ₁₀ が発見された [2]。CoQ₁₀ は、補酵素として ATP 産生に関わり、ミトコンドリア内膜において、複合体 I (NADH デヒドロゲナーゼ) から複合体 III (シトクロム bc₁ 複合体) への電子の輸送や膜管腔への水素イオンの輸送を担う (図 1-2) [3-7]。

また、還元型 CoQ₁₀ は、生体内の一抗酸化物質としての働きも持つ。過剰な活性酸素種 (Reactive Oxygen Species; ROS) 生成により、生体の酸化還元反応のバランスが崩れて酸化に傾いた状態を酸化ストレスと呼ぶ (図 1-3) [7]。酸化ストレスは、タンパク質の変性、脂質の過酸化反応、および酸化的 DNA 損傷など、生体を構成する物質を破壊し、細胞傷害を引き起こす [8]。還元型 CoQ₁₀ は、ROS を除去し、細胞膜やリポタンパク質を酸化的損傷から保護する [5,6]。

CoQ₁₀ は、ミトコンドリア電子伝達系に必要な成分として同定された背景から、ビタミン Q と呼ばれた時期があった [9]。しかし、後に体内で生合成されることが判明し、現在ではビタミンからは外され、脂溶性のビタミン様物質に分類されている [7]。CoQ₁₀ は主に肝臓で生合成される。その合成経路は、コレステロールの生合成経路と途中まで共通である (図 1-4) [7]。一方、食事からの CoQ₁₀ 摂取も大切である。例えば、CoQ₁₀ を含まない完全静脈栄養で 1~6 週間栄養素を摂取している入院患者では、血清 CoQ₁₀ 値が約 40% 低下する [10]。また、肉類や魚類などの動物性食品に CoQ₁₀ が多く含まれているが [11]、それら食品を摂取しない完全菜食主義者の血漿 CoQ₁₀ 値は、オムニボア (雑食者) と比べ約 25% 低い [12]。また、体内に存在する CoQ₁₀ の約 40% は、食事由来という見積もりもある [13]。

体内の CoQ₁₀ 量やその還元型の割合は、老化や健康状態と関連する。加齢に伴う、筋肉や臓器中の CoQ₁₀ 量や血漿中の還元型 CoQ₁₀ の割合の低下、生活の質

(Quality of life : QOL) の低下している長期入院高齢者、心臓疾患、糖尿病、腎臓疾患、および肝臓疾患などの長寿に影響する変性疾患患者、および慢性疲労症候群の患者における血清 CoQ₁₀ 値や還元型 CoQ₁₀ の割合の低下が報告されている [14-22]。以上の背景から、健康の維持および増進、あるいはアンチエイジングを目的とした栄養素サプリメントのひとつとして、CoQ₁₀ が期待されている。

1.2 現在までの CoQ₁₀ サプリメント効果検証研究について

①動物実験

細胞内ミトコンドリアにおける高効率の ATP 産生と酸化ストレスからの細胞の保護は健康的な生命活動の維持に重要である。CoQ₁₀ サプリメントは、ミトコンドリアでの ATP 産生の増強と抗酸化作用の強化による効果が期待され、様々な動物モデルでの検証が行われている (表 1-1)。これら動物実験における、CoQ₁₀ のアンチエイジング、抗疲労、および生殖能力改善の効果には、いずれもミトコンドリアでの ATP 産生の増強と抗酸化作用が関わっていると考えられている。

②ヒト臨床試験

ヒト臨床試験においても、ATP 産生の増強と抗酸化作用の強化により、CoQ₁₀ サプリメントの様々な効果が期待されている (表 1-2)。

しかし、抗酸化作用、抗炎症作用、抗疲労効果、および心肺機能低下予防に関するシステマティックレビュー内で解析に用いられた研究には、効果を示すことができた報告だけではなく、できなかった報告も含まれている [34,35,37,43]。また、効果が限定的であったという報告もある。国立健康・栄養研究所や厚生労働省の情報公開においても、ヒト臨床試験で報告された CoQ₁₀ サプリメントの効果に関して、有効性が結論付けられていない [49,50]。

1.3 ヒト研究で CoQ₁₀ サプリメント効果の検証が行われているが、結果が一致しない理由

サプリメント効果を得るためには、まず体内へ吸収されることが重要である。CoQ₁₀ は、10 個の疎水性のイソプレノイド鎖を有し、水への溶解性や膜透過性が低い脂溶性分子である [51]。そのため、腸管で吸収されにくく、バイオアベイラ

ビリティが低い [52]。バイオアベイラビリティは、人体に投与された薬物が、どれだけ全身循環血中に到達し作用するのかを示す指標である。さらに、CoQ₁₀ サプリメント摂取にともなう血清 CoQ₁₀ 値の上昇量には大きな個人差があり [53,54]、この個人差がサプリメント効果の有効性を結論付ける妨げとなっている可能性が考えられる。

1.4 CoQ₁₀ 吸収の差をもたらす要因

CoQ₁₀ をはじめとした脂溶性分子の吸収は、胆汁による乳化と水溶化が必要であり、空腹時より食事とともに摂取することで吸収されやすくなるとされてきた [55]。しかし、最近では、空腹時に摂取しても優れた吸収性を示すサプリメントも開発されている [56]。CoQ₁₀ のバイオアベイラビリティを高めるため、これまでに、還元型 CoQ₁₀ サプリメントを含め、乳化性や水溶性を強化した様々な製品が開発されてきた [56-62]。しかし、そのような工夫をしても、CoQ₁₀ の薬物動態およびバイオアベイラビリティについて、サプリメント形状によって大きな個人差がみられることが報告されている [61]。

一方で、ビタミンやミネラルなどの栄養素の吸収には複数の要因が影響を及ぼしている (表 1-3)。同様に、CoQ₁₀ の吸収にも複数の要因が影響を及ぼし、CoQ₁₀ 吸収の差をもたらしていると考えられる。CoQ₁₀ サプリメント摂取により、CoQ₁₀ 吸収の高い人がサプリメント効果を得やすく、CoQ₁₀ 吸収の低い人がサプリメント効果を得にくい可能性がある。

1.5 CoQ₁₀ 吸収の流れ

食事やサプリメントで摂取した CoQ₁₀ の血液への吸収 [78]は、腸管で腸細胞が細胞膜上のキャリア分子／タンパク質の助けを借りて CoQ₁₀ を吸収することから始まる。吸収プロセスに寄与する候補分子として、コレステロール輸送体 Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) タンパク質が報告されている (図 1-5) [79,80]。腸内で吸収された CoQ₁₀ はカイロミクロンに取り込まれ、リンパ液と血液の中を循環しながら肝臓に運ばれ、低密度および超低密度リポタンパク質に結合される (図 1-5)。そして、CoQ₁₀ はリポタンパク質複合体として血液に戻る。血清 CoQ₁₀ 値と血清コレステロール値は強い正の相関関係がみられること [81]からも、

CoQ₁₀ の代謝はコレステロール代謝と関連性が高い可能性がある。また、正確なメカニズムはまだ不明であるが、食事やサプリメントなどから摂取した外因性 CoQ₁₀ は細胞に取り込まれることが報告されている [82]。近年では、スカベンジャー受容体 CD36 が褐色脂肪組織における CoQ₁₀ の取り込みを促進し、正常な生理的機能に必要であることが報告されている (図 1-5) [83]。一方、腸管細胞に発現する ATP 結合カセットサブファミリーB メンバー1 (ABCB1) は、吸収された CoQ₁₀ を腸管内腔に排泄すると考えられる (図 1-5) [84]。このように、コレステロール代謝と CoQ₁₀ の吸収や取り込みに関わる複数のタンパク質が、CoQ₁₀ サプリメント摂取中の個々人の血清 CoQ₁₀ 値を調節していると考えられている。

1.6 本研究の目的と調査内容

CoQ₁₀ は、アンチエイジングや健康の維持および増進を目的とした栄養素サプリメントのひとつとして期待されているが、有効性が結論付けられていない。有効性の結論を妨げている原因の一つとして、CoQ₁₀ サプリメント摂取にともなう血清 CoQ₁₀ 値の上昇量に大きな個人差があることが考えられる。CoQ₁₀ 吸収には複数の要因 (表 1-3) が影響を及ぼすと考えられるが、本研究では食品と遺伝的な要因の2つに焦点を当てた (表 1-4)。第2章では、食品摂取習慣が還元型 CoQ₁₀ サプリメントの吸収に影響を与えるか調査することを目的とし、簡易型自記式食事歴法質問票 (BDHQ) を用いた食習慣の調査を行った。第3章では、第2章で見いだされた還元型 CoQ₁₀ サプリメントの吸収の高い人で摂取量の多い食品が、実際に還元型 CoQ₁₀ サプリメントの吸収に影響を与えるか調査することを目的とし、候補となる食品に顆粒タイプの還元型 CoQ₁₀ サプリメントを懸濁させて摂食させ、血清 CoQ₁₀ 値の上昇時間曲線を調べた。そして第4章では、還元型 CoQ₁₀ サプリメント吸収に関係する遺伝的な要因について検討することを目的とし、CoQ₁₀ の代謝に関連すると予想される遺伝子の中にある遺伝子一塩基多型 (SNPs) と長期間の還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取後の血清 CoQ₁₀ 上昇値との関連を解析した。さらに、サプリメント摂取による主観的 QOL 尺度を測る MOS Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) スコア変化との関連も解析した。そして、第5章で本博士論文の総括を行った。

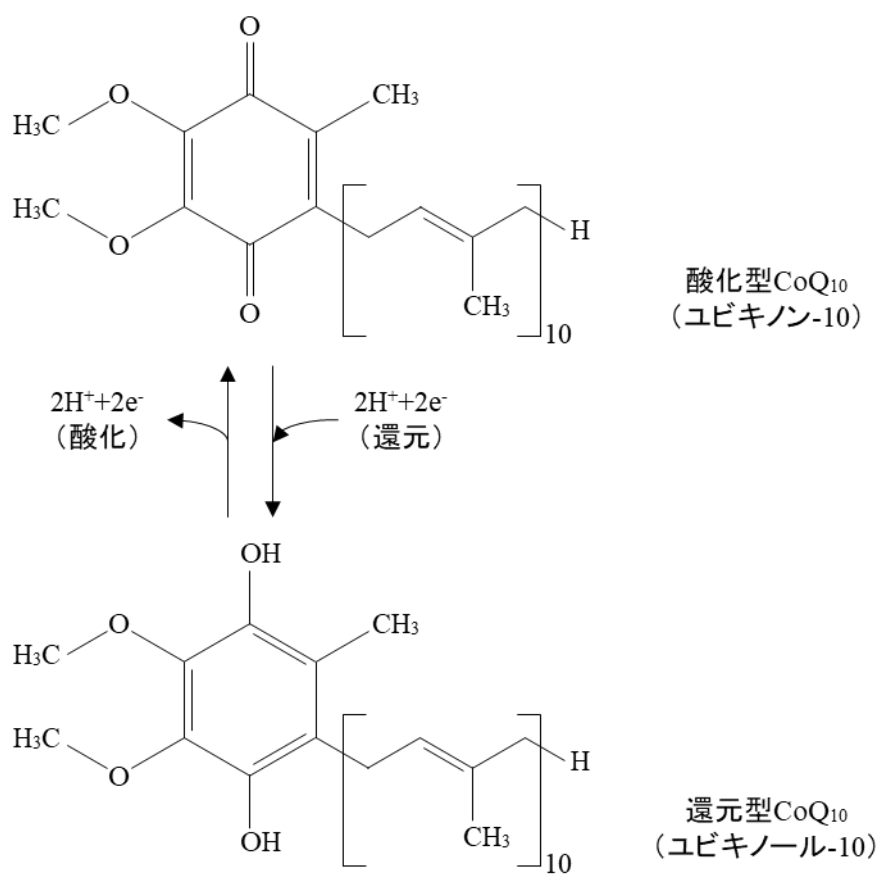


図 1-1 酸化型 CoQ₁₀ と還元型 CoQ₁₀ の構造

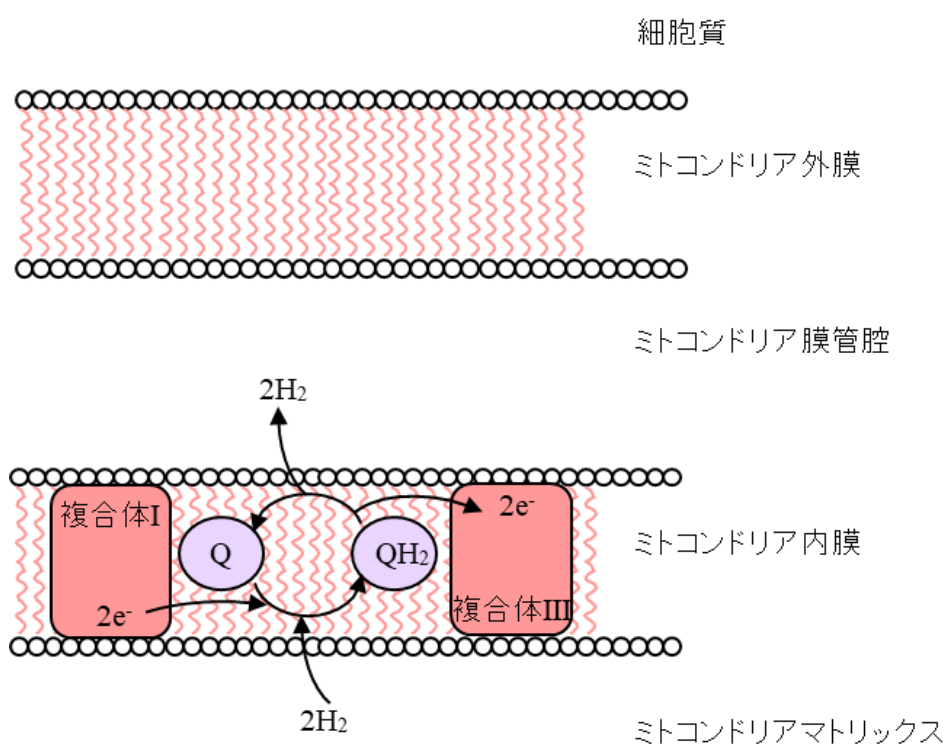


図 1-2 ミトコンドリア内膜における CoQ₁₀ の働き

CoQ₁₀ は、ミトコンドリア内膜において、複合体 I から複合体 III への電子の輸送や膜管腔への水素イオンの輸送を担う。略語：Q；酸化型 CoQ₁₀、QH₂；還元型 CoQ₁₀

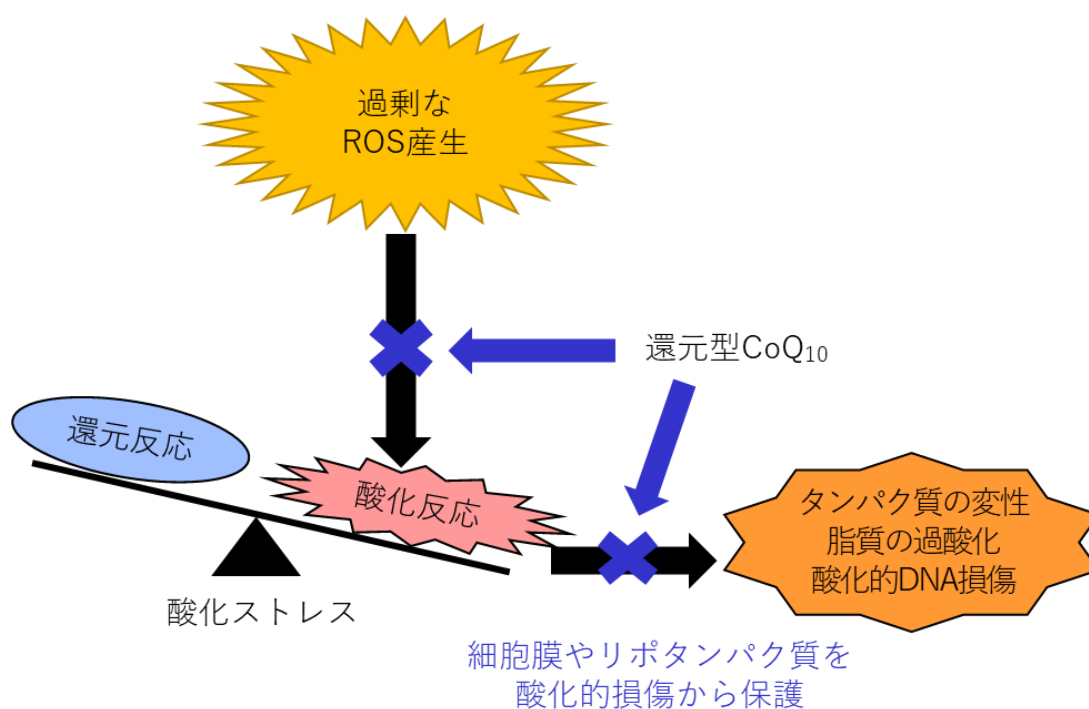


図 1-3 酸化ストレスに対する還元型 CoQ₁₀ の働き

過剰な ROS 生成により、生体の酸化還元反応のバランスが崩れて酸化に傾いた状態が酸化ストレス。還元型の CoQ₁₀ は、ROS を除去し、細胞膜やリポタンパク質を酸化的損傷から保護する働きを担う。略語：ROS；Reactive Oxygen Species.

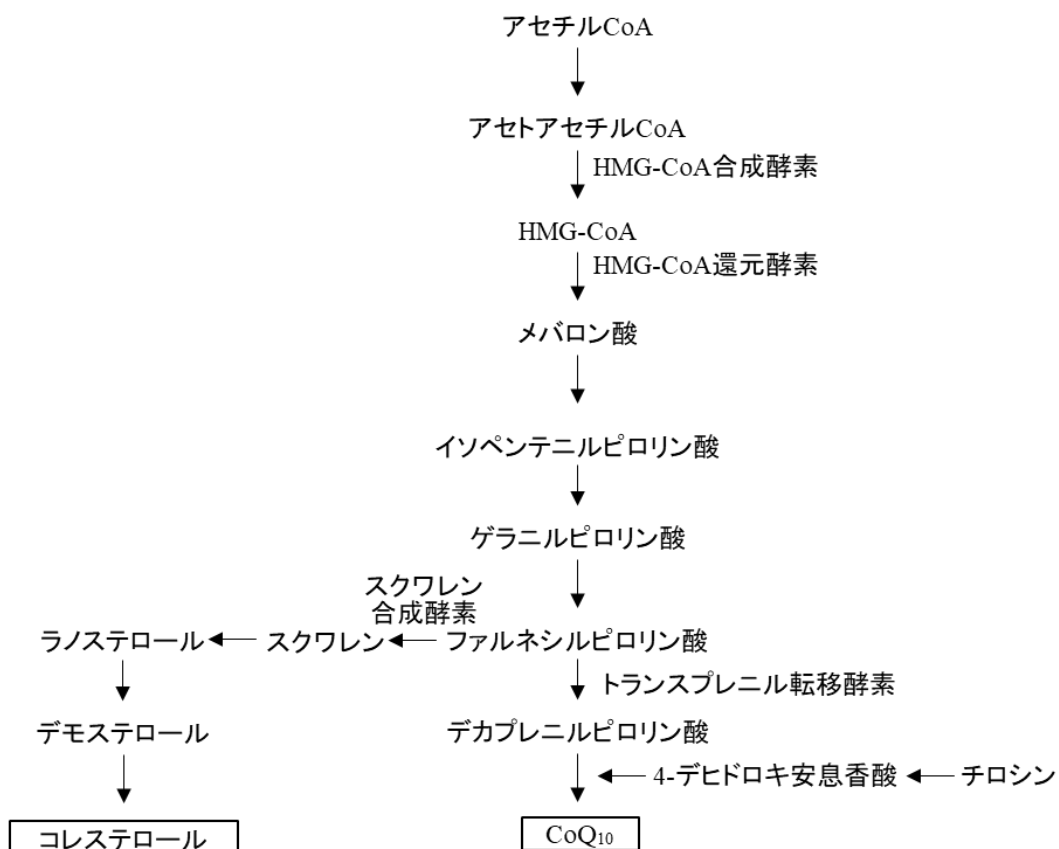


図 1-4 CoQ₁₀ とコレステロールの生合成 (日本コエンザイム Q 協会(編). コエンザイム Q₁₀ の基礎と応用; 2015 を参考)
 CoQ₁₀ の生合成経路は、コレステロールの生合成経路と途中まで共通。

表 1-1 CoQ₁₀ サプリメント効果検証研究(動物実験)

CoQ ₁₀ サプリメント効果(実験動物)	引用文献
運動由来の酸化ストレス反応の改善(Wistar ラット)	[23]
ミトコンドリア機能の改善(老化促進モデル prone 8 マウス)	[24]
疲労改善、運動パフォーマンスの改善(Institute of Cancer Research (ICR) マウス)	[25]
DNA の酸化的損傷の減少(Wistar ラット)	[26]
タンパク質、脂質、DNA の酸化的損傷の減少、老化の遅延(老化促進モデル prone 1 マウス)	[27,28]
ミトコンドリア機能および酸化ストレス反応の改善(卵巣摘出マウス)	[29]
閉経後の認知機能低下の改善(卵巣摘出マウス)	[29]
酸化ストレス反応の改善(アルツハイマー病モデルマウス) 脳内のアミロイド β(Aβ)ペプチドや Aβ タンパク質前駆体の減少(アルツハイマー病モデルマウス) 長期記憶の改善、作業空間記憶の維持、Aβ プラーク形成の抑制(アルツハイマー病モデルマウス)	[30,31]
卵母細胞と卵丘細胞のミトコンドリア代謝の改善(ICR 雌マウス)	[32]
L-カルニチンとの併用により造精を保護(雄ラット)	[33]

表 1-2 CoQ₁₀ サプリメント効果検証研究(ヒト臨床試験)

CoQ ₁₀ サプリメント効果(対象者)	引用文献
酸化ストレス反応の改善(冠動脈疾患患者、2型糖尿病患者)	[34]
運動による炎症反応の改善(10代~70代の男女)	[35]
炎症反応の改善(心血管疾患、糖尿病、腎臓疾患、肝臓疾患などの変性疾患患者)	[36]
疲労の緩和(慢性疲労症候群患者、スタチン関連疲労および線維筋痛症患者)	[15,37-39]
活力の強化(療養中の患者や老人ホーム入居の高齢者)	[40-42]
心肺機能低下の予防または改善(高齢者)	[43]
長寿に影響する変性疾患の予防または改善(心血管疾患、糖尿病、腎臓疾患、肝臓疾患などの変性疾患患者)	[36]
認知機能の改善(慢性疲労症候群患者、30代~80代の男女)	[15,44]
男性不妊の治療(男性不妊症患者)	[45-48]

表 1-3 栄養素の吸収の差をもたらす要因

栄養素の吸収の差をもたらす要因(影響を受ける栄養素)	引用文献
加齢による胃腸機能低下(カルシウム、ビタミン D)	[63]
同時に摂取する食品やその成分 (α カロテン、 β カロテン、リコピン、ルテイン、ビタミン E、非ヘム鉄)	[64-74]
腸内細菌叢 (ビタミン A・B・C・D・E・K、カルシウム、鉄、亜鉛、マグネシウム、リン)	[75]
遺伝子の個人差(ビタミン D、亜鉛)	[76,77]

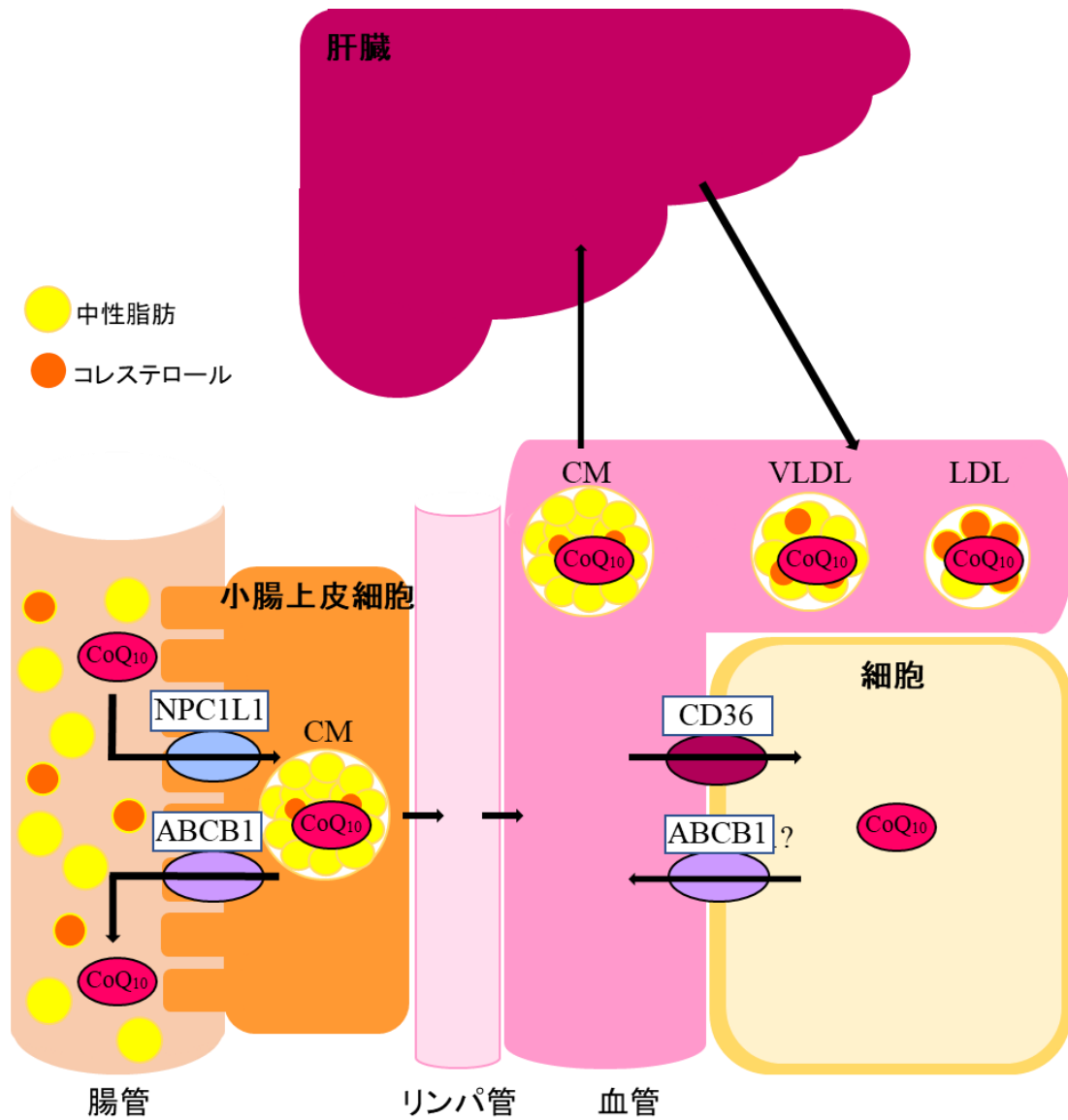


図 1-5 CoQ₁₀ の吸収や取込にかかわるタンパク質

複数のタンパク質が CoQ₁₀ の吸収や取り込みに関わり、個々人の血清 CoQ₁₀ 値を調整していると考えられている。略語：CM；chylomicron、VLDL；very low density lipoprotein（超低密度リポタンパク質）、LDL；low density lipoprotein（低密度リポタンパク質）。

表 1-4 本研究で焦点を当てた 2 つの要因

食品摂取の側面からのアプローチ
・食品摂取習慣が還元型 CoQ ₁₀ サプリメントの吸収に影響を与えるか(第 2 章)
・特定の食品が還元型 CoQ ₁₀ サプリメントの吸収に影響を与えるか(第 3 章)
遺伝的な個人差の側面からのアプローチ
・長期間の還元型 CoQ ₁₀ サプリメント摂取後の血清 CoQ ₁₀ 上昇値と関連する遺伝子一塩基多型(SNPs)があるか(第 4 章)
・長期間の還元型 CoQ ₁₀ サプリメント摂取後の血清 CoQ ₁₀ 上昇値と関連する SNP は主観的 QOL 尺度(SF-36)スコア変化とも関連するか(第 4 章)

第 2 章

長期間の還元型コエンザイム Q₁₀ (CoQ₁₀) サプリメント摂取後の 血清 CoQ₁₀ 値に影響を与える食品の探索

2.1 序文

第 1 章でも述べたように、CoQ₁₀ サプリメント摂取にともなう血清 CoQ₁₀ 値の上昇量には大きな個人差があり [53,54]、この個人差がサプリメント効果の有効性を結論付ける妨げとなっている可能性が考えられる。

一般に、ビタミンやミネラルなどの栄養素の吸収は、同時に摂取する食品やその成分によって影響を受ける。例えば、マヨネーズ摂取による β-カロテンの吸収促進 [64]、アボカドやアボカドオイル摂取による α-カロテン、β-カロテン、リコピン、およびルテインの吸収促進 [65]、卵摂取によるビタミン E の吸収促進 [66]、肉タンパク質やビタミン C 摂取による非ヘム鉄の吸収促進がある [67-69]。一方で、食物繊維の中には、β-カロテン、リコピン、ルテインの吸収を抑制するものがある [70]。また、タンニン、フィチン酸、ポリフェノール、カルシウムは、非ヘム鉄の吸収を阻害する [71-74]。

CoQ₁₀ においては、サプリメントだけを摂取するより、食事と同時に摂取する方が吸収されやすいことが報告されているが [55]、どのような食品が CoQ₁₀ の吸収に影響を及ぼすのか検討した研究はない。また、筆者らのこれまでの調査で、もともと血清 CoQ₁₀ 値の高い人は、男女ともに大豆類の摂取量が多い傾向にあることが示されている [85]。大豆類は植物性食品中で最も CoQ₁₀ 含有量が多い [11]。これらのことより、特定の食品の摂取が、CoQ₁₀ の吸収に影響を及ぼしている可能性がある。

そこで第 2 章では、食品摂取習慣と還元型 CoQ₁₀ サプリメントの吸収の関連を調査することを目的とした。長期間の還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取試験（ユビキノール健診）に参加している愛媛県上島町の住民を対象に、簡易型自記式食事歴法質問票（Brief-type self-administered diet history questionnaire : BDHQ）を用いた食習慣調査を行い、サプリメント摂取後の血清 CoQ₁₀ 値に基づいた群分けをし、食品摂取習慣を比較した。

2.2 実験方法

2.2.1 還元型 CoQ₁₀ サプリメント

1 粒当たり 50 mg の還元型 CoQ₁₀ と菜種油、ミツロウ、大豆レシチン、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ゼラチン、グリセリン、カラメル色素を含有するカプセルタイプのサプリメント（ソフトカプセルカネカ QH™）と、1 分包当たり 120 mg の還元型 CoQ₁₀ とアラビアガム、デキストリン、L-アスコルビン酸を含有する顆粒状タイプのサプリメント（P30）の 2 種類が使用された。参加者にはどちらか好みのタイプを選択してもらい、カプセルの場合には 2 粒（100 mg CoQ₁₀）を、顆粒状の場合には 1 分包（120 mg CoQ₁₀）を、1 日 1 回、朝食または昼食後に摂取してもらった。参加者は、摂取するサプリメントのタイプを 3 か月毎に自由に変更することができた。2 種類の還元型 CoQ₁₀ サプリメントは、株式会社カネカ（東京都港区）より提供された。

2.2.2 研究デザイン

本研究は、愛媛県上島町の住民を対象として行われた臨床試験「ユビキノール（還元型 CoQ₁₀）の継続摂取による健康増進効果および QOL 向上効果評価試験（ユビキノール健診）」（UMIN000012612） [44,54]の一環として、2013 年 11 月から 2016 年 5 月にかけて実施された。ユビキノール健診は、ヘルシンキ宣言に則って実施され、愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た（愛大医病倫 1309018）。ユビキノール健診参加者からは、文書により試験参加の同意を得た。ユビキノール健診は、2013 年 11 月から開始された、半年毎に参加者が登録可能な介入研究であり、参加登録時より還元型 CoQ₁₀ サプリメントを摂取し、半年毎に採血とアンケートを行った。本研究では、還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取 1 年後の血清 CoQ₁₀ 値データを使用した。食習慣調査（2.2.4 で後述）は、2013 年 11 月、2014 年 5 月および 11 月、2015 年 5 月にユビキノール健診に登録をした参加者 205 名を対象に行い、2013 年 11 月から 2014 年 11 月までに参加登録した者は 2014 年 11 月に、2015 年 5 月に参加登録した者は 2015 年 11 月に実施した。205 名中、37 名が 1 年目のサプリメント摂取介入中に脱落した。また、先行研究では、1 日 100mg の CoQ₁₀ 摂取であれば、血中濃度が摂取前の 2 倍以上に上昇すると報告されている [7,86]。そこで本研究では、還元型 CoQ₁₀ サプ

リメント摂取1年後の血清 CoQ₁₀ 値が介入前の値の2倍未満であった33名を、還元型 CoQ₁₀ サプリメントを指示通りに摂取できていないとみなし、解析対象者から除外した。最終的に135名（男性43名：年齢61.9±12.7歳、女性92名：年齢62.6±12.4歳）が解析対象者となった（図2-1）。

2.2.3 採血および血清 CoQ₁₀ 値の測定

採血は、ユビキノール健診測定会の9:00～15:00の間の任意の時間に健診会場に来場した際に行った。採血前日および当日の食事制限は行わなかった。血清分離用採血管を使用し、血餅形成後、3,000 rpmで10分間の遠心分離を行い、血清（上清画分）を得た。CoQ₁₀ 測定サンプル調製用として、血清100μLに2-プロパノール700μLを混合し、これを直ちに凍結して分析直前まで-80℃で保管した。測定サンプルは、保管液を解凍後に12,000rpm5分間の遠心分離で得られた上清200μLに、メタノール250μLおよび内部標準として50ng/mL酸化型コエンザイムQ₉の2-プロパノール溶液50μLを添加し、ボルテックスミキサーで攪拌後、孔径0.2μmのPTFE製メンブランフィルターでろ過を行うことで調製した。サンプル中の還元型および酸化型CoQ₁₀量は、AB Sciex製Triple Quad 5500 LC-MS/MSシステム（米国）とオクタデシルシリル逆相カラムを用いた液体クロマトグラフ質量分析法（LC-MS/MS法）により定量した。なお、CoQ₁₀量の測定は、カネカテクノロジー株式会社高砂分析センター（兵庫県高砂市）に委託した。

2.2.4 食習慣調査

簡易型自記式食事歴法質問票（Brief-type self-administered diet history questionnaire：BDHQ）[87,88]を用いて、1日当たりの平均栄養素摂取量および平均食品群別摂取量を推定した。

2.2.5 統計解析

解析対象者を、男女別に還元型CoQ₁₀サプリメント摂取後の血清CoQ₁₀値に基づき、それぞれの群の人数がほぼ均等になるように低値（L）群、中値（M）群、および高値（H）群に分けた。それぞれの群における測定値および推定摂取量は、平均±標準偏差で示した。3群間の数値の差はWelchのt検定で解析した後、

Holm-Bonferroni 法 [89]による補正を行った。統計学的有意水準は 5 %未満（両側検定）とした。統計解析には、Excel（Microsoft 365）を使用した。

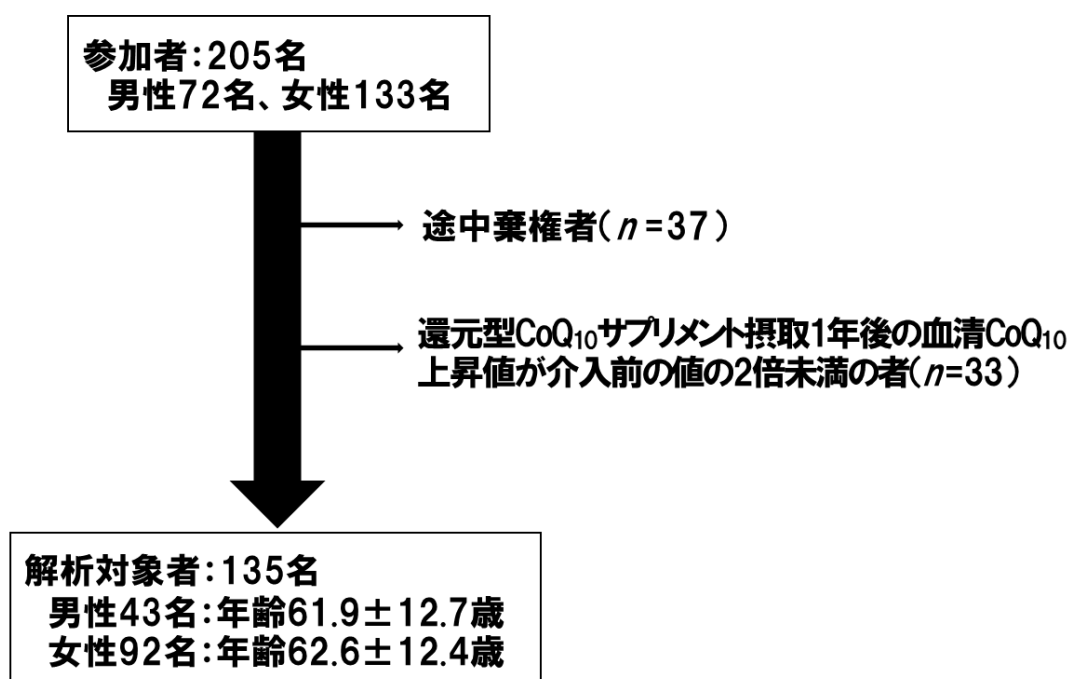


図 2-1 解析対象者選抜のフロー

2.3 結果

まず、解析対象者を男女別に還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取後の血清 CoQ₁₀ 値の高い順に並べ、上位 1/3 を H 群、中位 1/3 を M 群、および下位 1/3 を L 群とした。L 群、M 群および H 群の還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取 1 年後の血清 CoQ₁₀ 値の箱ひげ図を図 2-2 に示した。各群における血清 CoQ₁₀ 値の平均値は、男性では L 群は $3.58 \pm 0.64 \mu\text{g/mL}$ 、M 群は $5.15 \pm 0.48 \mu\text{g/mL}$ 、および H 群は $8.27 \pm 1.60 \mu\text{g/mL}$ 、女性では L 群は $2.82 \pm 0.64 \mu\text{g/mL}$ 、M 群は $4.97 \pm 0.39 \mu\text{g/mL}$ 、および H 群は $7.12 \pm 1.13 \mu\text{g/mL}$ であった。この条件で 3 群間の食品摂取習慣を比較した。

各群の年齢、BMI、1 日当たりの平均栄養素摂取量および平均食品群別摂取量を、男性は表 2-1、女性は表 2-2 に示した。1 日当たりの平均栄養素摂取量および平均食品群別摂取量において、男女ともに 3 群間の比較では統計学的な有意差は無かった（表 2-1、表 2-2）。L 群と H 群の 2 群間で再解析した場合、男性では、すべての項目で有意差は無かった。女性では、H 群の方が L 群より動物性脂質の摂取量の平均値が有意に高く ($p = 0.029$)、脂質 ($p = 0.050$) とたんぱく質 ($p = 0.061$) の摂取量の平均値が高い傾向にあった。女性では、L 群と比べて H 群は全般的に 1 日当たりの平均栄養素摂取量の平均値が高い傾向にあった（表 2-2）。また、女性では卵類 ($p = 0.096$) と乳類 ($p = 0.12$) の摂取量の平均値が、統計学的な有意差は無かったが、H 群の方が高かった（表 2-2、図 2-3A、図 2-3B）。男性においても、女性ほどではないが、卵類 ($p = 0.28$) と乳類 ($p = 0.14$) の摂取量の平均値が、統計学的な有意差は無かったが、H 群の方が高かった（表 2-1、図 2-3A、図 2-3B）。また、女性のみで、大豆類 ($p = 0.28$) の摂取量の平均値が、統計学的な有意差は無かったが、H 群の方が高かった（表 2-2、図 2-3C）。また、女性では、統計学的な有意差は無かったが、緑黄色野菜をはじめ、1 日当たりの平均食品群別摂取量の平均値は、L 群と比べて H 群は全般的に高かった。

CoQ₁₀ の多く含まれる肉類や魚介類の摂取量の平均値は、女性では、統計学的な有意差は無かったが、H 群の方が L 群より高かった（表 2-2）。一方、男性では、統計学的な有意差は無かったが、L 群の方が H 群より高かった（表 2-1）。

第 4 章では、1 年後の血清 CoQ₁₀ 上昇値が $1 \mu\text{mol/L}$ 未満であった者を、還元型 CoQ₁₀ サプリメントを指示通り摂取できていないとみなし、解析対象から除外し

た (p39-40 参照)。念のため、第 4 章と同様の除外基準でも解析してみたが、男女ともに同様の結果を得た (表 S2-1、表 S2-2)。すなわち、男性では、卵類と乳類の摂取量の平均値が、統計学的な有意差は無かったが、H 群の方が高かった。また、女性では、卵類、乳類、および大豆類の摂取量の平均値が、統計学的な有意差は無かったが、H 群の方が高かった。

以上より、卵類、乳類、および大豆類の摂取習慣が、還元型 CoQ₁₀ サプリメントの吸収に影響を与えている可能性が考えられた。

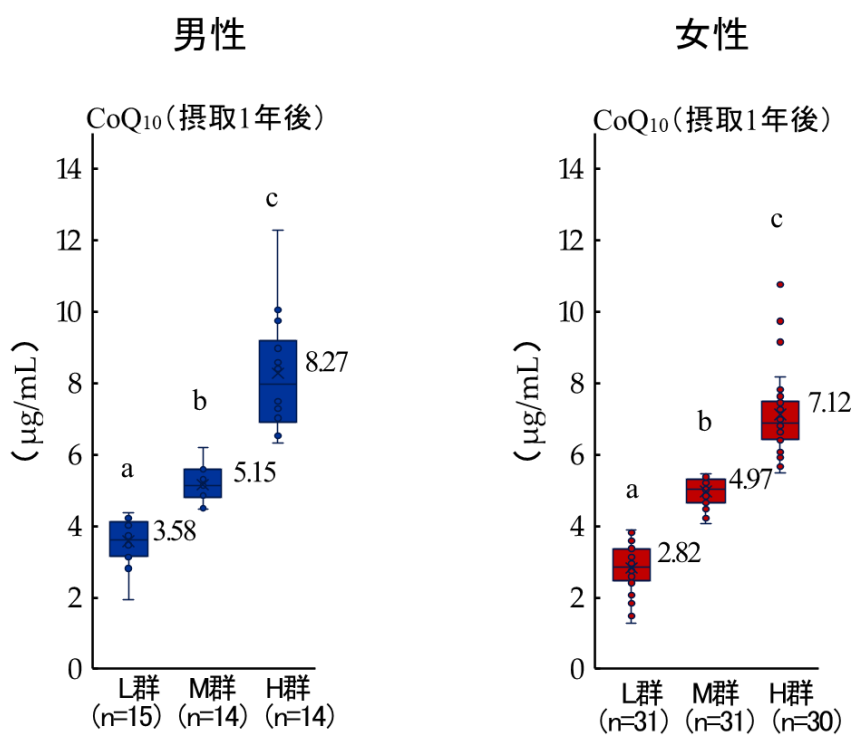


図 2-2 L、M、および H 群の還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取 1 年後の血清 CoQ₁₀ 値

還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取 1 年後の血清 CoQ₁₀ 値を男女別に示した箱ひげ図である。箱の底は 25 パーセントイル、箱と交差する線は中央値、箱の中の×は平均値、箱の上は 75 パーセントイルである。箱の上下のひげは 10 パーセントイルと 90 パーセントイルを表し、ひげの上下の点は外れ値を示している。数値は平均値を、異なる小文字のアルファベットは有意差を示している ($p < 0.05$)。

表 2-1 各群の年齢、BMI、1日あたりの平均栄養素摂取量および平均食品群別摂取量(男性)

		L 群(n=15)	M 群(n=14)	H 群(n=14)	2 群間 L 群 vs H 群
年齢	(歳)	63.9 ± 15.0	60.4 ± 12.5	61.4 ± 9.4	0.59
BMI	(kg/m ²)	24.6 ± 4.8	23.1 ± 3.1	24.0 ± 1.7	0.68
栄養素摂取量					
エネルギー	(kcal)	2176 ± 563	2342 ± 794	2065 ± 608	0.63
たんぱく質	(g)	93.8 ± 34.6	90.0 ± 44.1	79.7 ± 27.6	0.25
(動物性たんぱく質)	(g)	59.4 ± 26.4	52.3 ± 34.1	48.9 ± 20.4	0.26
脂質	(g)	63.4 ± 26.9	60.1 ± 30.1	57.1 ± 19.5	0.49
(動物性脂質)	(g)	30.3 ± 13.9	28.5 ± 16.9	27.4 ± 10.6	0.54
炭水化物	(g)	253.7 ± 63.0	303.9 ± 100.2	258.7 ± 76.0	0.85
コレステロール	(mg)	529 ± 216	496 ± 376	493 ± 208	0.66
エネルギー比率					
たんぱく質	(%energy)	17.0 ± 3.8	14.8 ± 3.2	15.5 ± 2.1	0.21
脂質	(%energy)	25.6 ± 6.3	22.1 ± 5.9	24.7 ± 3.2	0.65
炭水化物	(%energy)	47.4 ± 7.9	52.1 ± 5.4	50.3 ± 6.8	0.31
食品群別摂取量					
穀類	(g)	379.1 ± 152.2	528.4 ± 205.9	433.3 ± 125.7	0.32
いも類	(g)	54.6 ± 39.6	43.3 ± 40.3	57.0 ± 45.7	0.89
大豆類	(g)	101.5 ± 77.9	99.2 ± 62.4	77.5 ± 40.0	0.32
緑黄色野菜	(g)	129.9 ± 106.9	104.0 ± 62.9	116.6 ± 64.4	0.70
その他の野菜	(g)	232.1 ± 179.3	215.6 ± 96.3	185.8 ± 113.5	0.43
果実類	(g)	158.7 ± 115.3	142.8 ± 150.1	132.9 ± 100.3	0.54
魚介類	(g)	154.5 ± 79.5	122.8 ± 100.8	114.5 ± 70.7	0.18
肉類	(g)	83.4 ± 44.5	72.2 ± 41.8	56.3 ± 30.2	0.074
卵類	(g)	45.9 ± 25.7	48.2 ± 42.3	57.4 ± 28.6	0.28
乳類	(g)	102.8 ± 111.7	162.2 ± 150.4	173.1 ± 128.9	0.14
油脂類	(g)	11.9 ± 4.9	11.3 ± 6.7	12.5 ± 6.3	0.79

平均±標準偏差. 3 群間の数値の差は Welch の *t*-検定で解析した後、Holm-Bonferroni 法による補正を行った. 3 群間の比較では、統計学的な有意差はなかった. 2 群間の数値の差は Welch の *t*-検定で解析した.

表 2-2 各群の年齢、BMI、1日あたりの平均栄養素摂取量および平均食品群別摂取量(女性)

		L 群 (n=31)	M 群 (n=31)	H 群 (n=30)	2 群間 L 群 vs H 群
年齢	(歳)	56.9 ± 15.3 ^a	68.2 ± 9.1 ^b	62.8 ± 8.9 ^a	0.075
BMI	(kg/m ²)	23.2 ± 5.0	23.9 ± 3.5	22.4 ± 2.8	0.44
栄養素摂取量					
エネルギー	(kcal)	1656 ± 528	1682 ± 491	1902 ± 583	0.094
たんぱく質	(g)	69.7 ± 23.3	77.0 ± 30.3	85.9 ± 39.4	0.061
(動物性たんぱく質)	(g)	42.2 ± 17.3	48.5 ± 22.2	54.3 ± 34.1	0.093
脂質	(g)	50.4 ± 15.7	54.0 ± 19.7	60.3 ± 21.7	0.050
(動物性脂質)	(g)	23.2 ± 8.7	26.7 ± 10.8	30.4 ± 14.8	0.029
炭水化物	(g)	220.3 ± 86.0	216.5 ± 57.2	248.0 ± 71.2	0.18
コレステロール	(mg)	387 ± 153	393 ± 204	490 ± 293	0.099
エネルギー比率					
たんぱく質	(%energy)	17.1 ± 3.1	18.1 ± 3.0	17.7 ± 3.4	0.49
脂質	(%energy)	28.0 ± 5.3	28.6 ± 4.6	28.3 ± 4.4	0.77
炭水化物	(%energy)	52.4 ± 7.2	52.1 ± 5.8	52.6 ± 7.2	0.90
食品群別摂取量					
穀類	(g)	307.8 ± 116.7	294.5 ± 120.8	347.4 ± 114.5	0.19
いも類	(g)	55.7 ± 40.3	55.4 ± 42.5	70.7 ± 61.9	0.28
大豆類	(g)	66.2 ± 37.5	76.5 ± 66.1	78.3 ± 46.4	0.28
緑黄色野菜	(g)	97.2 ± 53.7	132.1 ± 92.2	130.0 ± 78.7	0.068
その他の野菜	(g)	192.7 ± 104.7	244.2 ± 149.3	211.9 ± 87.8	0.45
果実類	(g)	150.1 ± 103.0	191.0 ± 95.4	196.9 ± 119.9	0.11
魚介類	(g)	93.2 ± 52.7	106.2 ± 66.1	123.6 ± 118.6	0.21
肉類	(g)	66.6 ± 51.9	76.7 ± 42.2	77.1 ± 36.3	0.37
卵類	(g)	33.5 ± 21.3	35.2 ± 24.4	46.2 ± 34.3	0.096
乳類	(g)	141.6 ± 85.6	167.6 ± 120.9	181.2 ± 106.5	0.12
油脂類	(g)	9.4 ± 4.7	10.0 ± 5.4	10.4 ± 4.7	0.42

平均±標準偏差. 3 群間の数値の差は Welch の *t*-検定で解析した後、Holm-Bonferroni 法による補正を行った。群間で異なる小文字のアルファベットは有意差を示している ($p < 0.05$)。2 群間の数値の差は Welch の *t*-検定で解析した。

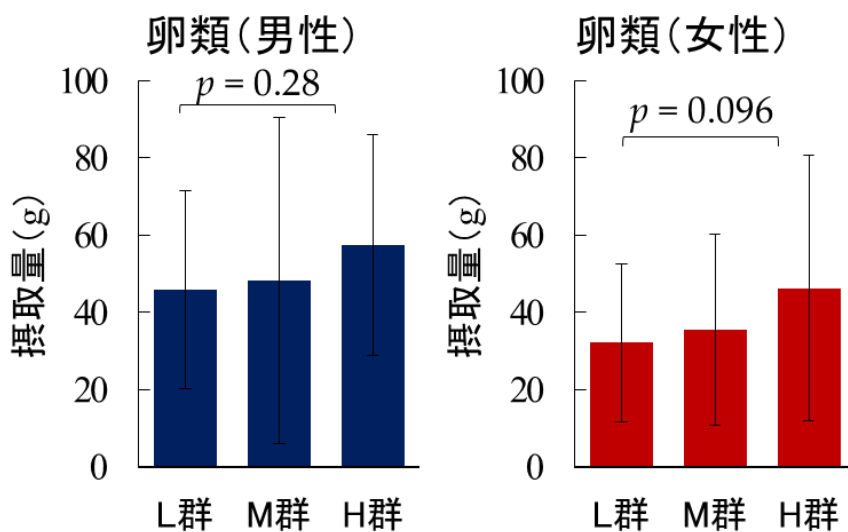


図 2-3A 群別の 1 日あたりの卵類摂取量

データは対象者の平均±標準偏差。3 群間の比較では、統計学的な有意差はなかった。

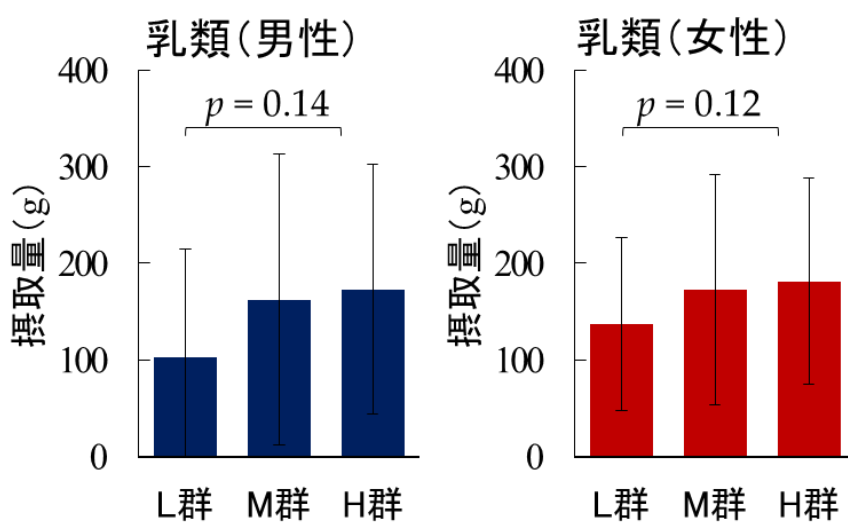


図 2-3B 群別の 1 日あたりの乳類摂取量

データは対象者の平均±標準偏差。3 群間の比較では、統計学的な有意差はなかった。

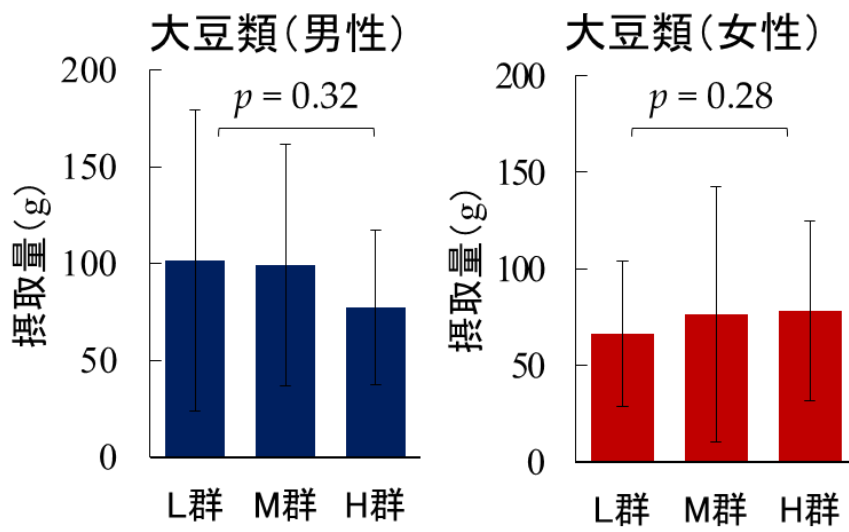


図 2-3C 群別の 1 日あたり的大豆類摂取量

データは対象者の平均±標準偏差。3 群間の比較では、統計学的な有意差はなかった。

2.4 考察

CoQ₁₀は脂溶性のため、親水性-親油性バランス値の高い界面活性剤で乳化されると吸収率が向上する [90]。卵類および大豆類はリン脂質（レシチン）を、乳類は乳タンパク質を含み、中性脂肪やコレステロールは乳化されて安定なエマルションを形成している [91-94]。そのため、これらの食品に含まれる脂質は、肉類などの脂質に比べると腸管内で吸収されやすい性質を持ち、天然の乳化剤としてCoQ₁₀の吸収率を高める可能性がある。これまでは、単に脂質とともに摂取するとCoQ₁₀の吸収率が上がるのではないかと考えられてきたが [7]、乳化作用のある成分を含む食品摂取の習慣が、CoQ₁₀の吸収を高めるという新たな可能性が示された。

しかし、これらの食品の摂取量の平均値において、H群の方がL群より高かったが、有意差は示されなかった。また、BDHQは食品摂取習慣の調査であり、サプリメント摂取直前の食事内容は不明である。食品摂取習慣は参加者の記憶によるため、実際にこれらの食品がCoQ₁₀の吸収を上げるか、介入研究による具体的な検証が必要である。

2.5 要約

本章では、長期間の還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取試験（ユビキノール健診）に参加している愛媛県上島町の住民を対象に、食品摂取習慣と還元型 CoQ₁₀ サプリメントの吸収の関連を調査した。対象者を男女別にサプリメント摂取後の血清 CoQ₁₀ 値の高い順に並べて上位より H、M、L 群の 3 群に分けたところ、H 群では、L 群と比較して、男女ともに統計学的な有意差は無かったものの、卵類や乳類の摂取量の平均値が高かった。また女性では、大豆類の摂取量の平均値が高かった。

以上より、卵類、乳類、および大豆類の摂取の習慣が、還元型 CoQ₁₀ サプリメントの吸収に影響を与えている可能性がある。

第3章

還元型 CoQ₁₀ の吸収を促進する食品の検討

3.1 序文

第1章や第2章でも述べたように、ビタミンやミネラルなどの栄養素の吸収は、同時に摂取する食品やその成分によって影響を受ける。第2章では、還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取1年後に血清 CoQ₁₀ 値の高いH群では、L群と比較して、卵類、乳類、および大豆類の平均の摂取量が多いことが示されたが、これらの食品を含み、特定の食品が腸管での CoQ₁₀ 吸収に直接影響を与えているか調べた報告はまだ無い。

そこで第3章では、生卵、ミルクスープ、およびみそ汁に顆粒状タイプの還元型 CoQ₁₀ サプリメントを懸濁して、試験参加者に食事と一緒に摂取させた時の摂取後5時間までの血清 CoQ₁₀ 値を測定し、これら食品の摂取が還元型 CoQ₁₀ サプリメントの吸収に影響を与えているか調査した。

3.2 実験方法

3.2.1 還元型 CoQ₁₀ サプリメント

本研究では、顆粒状タイプのサプリメント（P30）を使用した。P30の詳細は第2章、2.2.1（p15）で記した。P30は株式会社カネカより提供された。

3.2.2 研究デザイン

本研究は、「還元型コエンザイム Q₁₀ 吸収に及ぼす食事の影響」研究として、2018年3月から12月にかけて実施された。本研究は、ヘルシンキ宣言に則って実施され、和洋女子大学人を対象とする研究倫理委員会の承認を得た（第1734号）。本研究の参加者からは、文書により試験参加の同意を得た。対照食実験と実験食摂取による還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取実験は2018年3月から12月にかけて6~14週間の間隔で、同じ参加者を対象に計4回実施した。参加者には、図3-1に示すような食事を提供した。写真上部は対照食メニューである。汁中に実験食品を含まないすまし汁を対照食とした。実験食では、赤丸で囲まれたすまし汁をみそ汁、ミルクスープ、および生卵とみそ汁に変更し、赤矢頭で示される食品メニューに1食当たり1分包のP30（120mg還元型CoQ₁₀を含有）を懸濁させた。スープによる吸収性を適切に評価するために、赤丸で囲まれた以外のメニューは、同じものを提供した。以下、対照食はすまし汁試験、実験食はそれぞれみそ汁試験、ミルクスープ試験、および生卵試験と記す。試験当日、参加者には当日朝9時までに朝食をとってもらい、12時頃より対照食または実験食の摂取を開始した。食事は、30分かけて完食するよう、参加者に指示した。食事の栄養価はカロリーメイクソフトウェア（株式会社東洋システムサイエンス、神奈川県横浜市）を用いて算出した。食事の構成および栄養成分を表3-1に示した。本研究には、健康なボランティア13名（50代男性1名、20-30代女性12名）が参加したが、4回すべてのサプリメント摂取実験に参加したのは、8名（男性1名、女性7名）であった。この8名を本試験の解析対象者とした。

3.2.3 採血および血清 CoQ₁₀ 値の測定

採血は、ベースライン時（食事摂取直前）、食事開始から1.5、3、および5時間後に行った。血清の調製、および血清 CoQ₁₀ 値の測定の方法は、第2章 2.2.3

(p16) に記した。

3.2.4 P30 懸濁液中の還元型 CoQ₁₀ 濃度の比率の測定

P30 を懸濁させたすまし汁、みそ汁、ミルクスープ、および生卵の懸濁液中に含まれる総 CoQ₁₀ 濃度に対する還元型 CoQ₁₀ 濃度の比率を測定した。懸濁液は、P30 を懸濁してから約 1 時間後に 100g ずつ採取し、分析直前まで -80℃ で保管した。測定サンプルは、解凍後に保管液約 50mg に 2-プロパノール 2mL を混合し、1500×g で 10 分間の遠心分離で得られた上清 40 μL に、2-プロパノール 160 μL、メタノール 250μL および内部標準として 50 ng/mL 酸化型コエンザイム Q₉ の 2-プロパノール溶液 50μL を添加し、ボルテックスミキサーで攪拌後、PTFE 製メンブランフィルターでろ過を行うことで調製した [95]。測定方法は、第 2 章 2.2.3 (p16) に記した。なお、CoQ₁₀ 量の測定は、カネカテクノロジー株式会社高砂分析センターに委託した。

3.2.5 データ解析

全てのデータは平均±標準偏差で示した。CoQ₁₀ を懸濁させた 4 種類の試験食摂取後の血清 CoQ₁₀ 上昇値 (Δ CoQ₁₀) は、食事開始から 1.5、3、および 5 時間後の値からベースライン値を差し引いて算出した。CoQ₁₀ のバイオアベイラビリティを比較するために、摂取後 5 時間までの血清 CoQ₁₀ 濃度時間曲線下面積 (Δ AUC₀₋₅) を算出した。これらのデータは、非対応および反復測定による一元配置分散分析 (ANOVA) の後、各群間の差は Holm-Bonferroni の事後検定 (post-hoc test) によって評価した。統計学的有意水準は 5 %未満 (両側検定) とした。統計解析には、js-STAR ver.9. 3. 0j web アプリケーションソフトウェア (<http://www.kisnet.or.jp/nappa/software/star/>) を使用した。



実験食



図 3-1 対象者に提供した食事

対照食は、焼鮭と大根の柚香和え（中央上）、ほうれん草のお浸し（左上）、米飯（左下）、およびすまし汁（右下、赤丸で囲んだもの）である。赤矢印は、還元型 CoQ₁₀ を 1 食あたり 120mg 配合した P30 懸濁メニューである。なお、実験食では、赤丸で囲まれたすまし汁をみそ汁、ミルクスープ、生卵（+みそ汁）に変更した。

表 3-1. 試験毎の食事メニューおよび栄養成分

試験 No.	1	2	3	4
試験名	すまし汁 (対照食)	みそ汁	ミルクスープ	生卵
食事メニュー				
主菜	焼鮭			
副菜	ほうれん草のお浸し			
主食	米飯	米飯	米飯	米飯 + 生卵 ^a
汁物	すまし汁 ^a 水 150g 塩・減塩醤油 各 1g	みそ汁 ^a 水 150g 米味噌 ^b 10g	ミルクスープ ^a 牛乳 150g 塩・減塩醤油 各 1g	みそ汁 水 150g 米味噌 ^b 10g
栄養成分				
エネルギー (kcal)	336	356	437	430
たんぱく質 (g)	20.1	21.5	25.1	27.5
脂質 (g)	3.6	4.3	9.3	9.4
炭水化物 (g)	54.1	56.5	61.3	56.4
CoQ ₁₀ (mg) ^c	0.52	0.55	0.56	0.59
CoQ ₁₀ サプリメント (mg)	120	120	120	120

^aP30 を懸濁した食品. ^b非加熱の生味噌 (37.8μg の CoQ₁₀ 含有).

^c食品に含まれている CoQ₁₀ 量を久保ら [11] のデータより計算.

3.3 結果

研究デザインに従って、対照食のすまし汁、実験食のみそ汁、ミルクスープ、および生卵に顆粒状タイプの還元型 CoQ₁₀ サプリメント (P30) を懸濁し、図 3-1 に示す食事と一緒に摂取させ、血清 CoQ₁₀ 値を摂取後 5 時間まで経時的に測定した。

4 つの試験における Δ CoQ₁₀ と Δ AUC₀₋₅ を図 3-2 に示した。摂取 1.5 時間後では、みそ汁試験の Δ CoQ₁₀ 値は生卵試験の値よりも 4.9 倍高く、また摂取 3 時間後では、対照食のすまし汁試験および他の 2 つの実験食試験よりも 1.8~2.2 倍高かった(それぞれ $p < 0.05$ 、図 3-2A)。みそ汁試験の平均 Δ AUC₀₋₅ は $4.94 \pm 1.51 \mu\text{mol h/L}$ であり、対照食であるすまし汁試験 ($3.08 \pm 1.33 \mu\text{mol h/L}$) の 1.6 倍であった ($p < 0.05$ 、図 3-2B)。残りの 2 種類の実験食であるミルクスープ試験 ($2.95 \pm 1.07 \mu\text{mol h/L}$)、および生卵試験 ($3.05 \pm 1.64 \mu\text{mol h/L}$) は、対照食のすまし汁試験の値とほぼ変わらず、みそ汁試験はミルクスープ試験および生卵試験の 1.6~1.7 倍だった ($p < 0.05$ 、図 3-2B)。以上より、みそ汁に P30 を懸濁すると、摂取後 5 時間までの CoQ₁₀ の吸収とバイオアベイラビリティが増加することが分かった。しかし、P30 を生卵に懸濁させた場合、みそ汁を同時に摂取しても同様の結果は得られなかった。

なお、P30 を懸濁させたすまし汁、みそ汁、ミルクスープ、および生卵の懸濁液中に含まれる総 CoQ₁₀ 濃度に対する還元型 CoQ₁₀ 濃度の比率は、それぞれ 99.2、99.2、99.1、および 99.0% であり、試験対象の食品に懸濁しても、P30 由来の還元型 CoQ₁₀ は安定に還元型の状態で存在していることが示された。

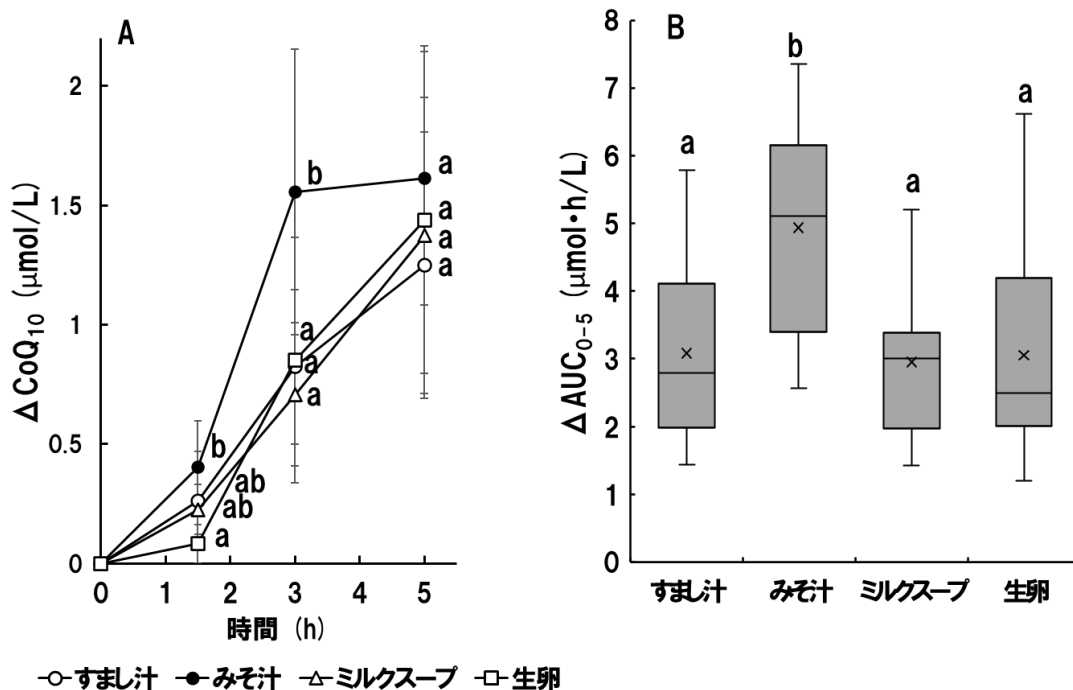


図 3-2 P30 懸濁食摂取後の ΔCoQ_{10} および ΔAUC_{0-5}

図 3-2A は、○は P30 懸濁すまし汁、●は P30 懸濁みそ汁、△は P30 懸濁ミルクスープ、および □は P30 懸濁生卵の血清 CoQ_{10} 上昇値 (ΔCoQ_{10}) を示した図である。データは平均±標準偏差で示した。図 3-2B は、すまし汁、みそ汁、ミルクスープ、および生卵の試験の ΔAUC_{0-5} の箱ひげ図である。箱の底は 25 パーセンタイル、箱と交差する線は中央値、箱の中の×は平均値、箱の上は 75 パーセンタイルである。箱の上下のひげは 10 パーセンタイルと 90 パーセンタイルを表し、ひげの上下の点は外れ値を示している。データは反復測定による一元配置分散分析で解析し、各群間の差は Holm-Bonferroni の事後検定 (post-hoc test) で評価した。異なる小文字のアルファベットは有意差を示している ($p < 0.05$)。略語: ΔCoQ_{10} ; 血清 CoQ_{10} 上昇値、 ΔAUC_{0-5} ; 摂取後 5 時間までの血清 CoQ_{10} 濃度時間曲線下面積。

3.4 考察

第2章の研究では、卵類、乳類、および大豆類の摂取の習慣が、還元型 CoQ₁₀ サプリメントの吸収に影響を与えている可能性を示した。これらの食品は、天然の乳化剤として CoQ₁₀ の吸収率を高める可能性がある。実際に還元型 CoQ₁₀ サプリメントの吸収に影響を与えるかを調査するために、生卵、ミルクスープ、およびみそ汁に顆粒状還元型 CoQ₁₀ サプリメントを懸濁させて摂取させる単回投与試験を行った。すべての食品が顆粒状還元型 CoQ₁₀ サプリメントの吸収を高めると予想していたが、みそ汁のみが吸収を促進した。

CoQ₁₀ は脂溶性のため、親水性-親油性バランス値の高い界面活性剤で乳化されると吸収率が向上するという報告がある [90]。大豆タンパク質は乳化性や界面活性性能を有しており [96]、大豆タンパク質を糖とアミノカルボニル反応させることで乳化性が向上する [97]。大豆タンパク質のアミノカルボニル反応によって生じる味噌の着色成分が、CoQ₁₀ の乳化性を高めることにより吸収を促進させる可能性がある。あるいは、大豆レシチンや味噌の発酵中に生じた両親媒性の物質が CoQ₁₀ の吸収を促進している可能性もある。本研究では非加熱の生味噌を使用した。生味噌には多種類の酵素の活性が保持されている [98]。米からも両親媒性のシクロデキストリンを生成できることから [99]、熟成中に味噌の材料である米麹からシクロデキストリンのような両親媒性の物質が生成されている可能性もある。また、味噌や大豆抽出物は、細胞表面の亜鉛トランスポーターの発現量を増加させることにより、亜鉛の吸収を改善する [100,101]。味噌に含まれる成分の中には、CoQ₁₀ トランスポーターの発現や活性に影響を与える物質がある可能性もある。CoQ₁₀ の吸収を促進する活性成分の同定とそのメカニズムについては、さらなる研究が必要である。

すまし汁、みそ汁、ミルクスープ、および生卵の実験での食事から得られた CoQ₁₀ 量は、久保ら [11]のデータを用いると、それぞれ 0.52、0.55、0.56、および 0.59 mg となり (表 3-1)、還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取の 200 分の 1 以下と推定される。このことから、食事に含まれる CoQ₁₀ 量そのものの効果は、極めて低いことが示された。また、本研究で使用した味噌 10g 中には、37.6 μ g の CoQ₁₀ しか含まれていないことから (表 3-1)、味噌に含まれている CoQ₁₀ が CoQ₁₀ のバイオアベイラビリティ向上に関与しているとは考えにくいと思われる。

また、既報の還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取による ΔAUC 値を推定し、本研究で得られた ΔAUC_{0-5} 値と比較した。細江らは、ソフトカプセルに入った還元型 CoQ₁₀ 150 mg を用いて、食事摂取後の単回投与実験を行った [58]。この実験における摂取後 6 時間の推定 ΔAUC (ΔAUC_{0-6}) は $2.9\mu\text{mol h/L}$ であったが、対照実験として 120mg の顆粒状還元型 CoQ₁₀ をすまし汁で摂取した場合の ΔAUC_{0-5} は $3.08\pm 1.33\mu\text{mol h/L}$ と、同様の結果が得られたと判断した。顆粒状還元型 CoQ₁₀ をみそ汁試験における CoQ₁₀ の ΔAUC_{0-5} ($4.94\pm 1.51\mu\text{mol h/L}$) は、他試験（すまし汁、ミルクスープ、生卵）と比べて 1.6~1.7 倍高く、少なくとも、顆粒状還元型 CoQ₁₀ サプリメント (P30) においては、みそ汁への懸濁が、バイオアベイラビリティ向上の最善の方法の一つであると示唆するものであった。バイオアベイラビリティ向上効果に卵類と乳類の影響はみられなかったが、血清 CoQ₁₀ 値の測定時間が 5 時間までと短いことが関係している可能性がある。ヒトにおける単回投与の血清 CoQ₁₀ 値のピークは 12~24 時間である [61]ことから、測定時間を 24 時間程度まで延長すれば、卵類と乳類でも CoQ₁₀ のバイオアベイラビリティ向上が観察される可能性が残されている。

本研究では非加熱の米味噌を使用した。加熱殺菌されている味噌、米麴の割合が異なる味噌、または麦味噌や豆味噌など他の麴を使用した味噌でも、同様に CoQ₁₀ のバイオアベイラビリティを向上させるかについては、今後検討が必要である。また、味噌の量や汁中の濃度の最適化や、カプセルタイプの CoQ₁₀ サプリメントをみそ汁と一緒に摂取しても、同様の結果が得られるかも、今後の検討課題である。

還元型 CoQ₁₀ は容易に酸化されることから、還元型の状態を保たせるために、低温保存や適切な還元剤（ビタミン C など）と共存させるなどの工夫が必要である [7]。顆粒状還元型 CoQ₁₀ サプリメントを懸濁させたすまし汁、みそ汁、ミルクスープ、および生卵の懸濁液中に含まれる総 CoQ₁₀ 濃度に対する還元型 CoQ₁₀ 濃度の比率は、それぞれ 99% 以上であり、食品に懸濁しても、還元型の状態で安定していることが確認された。また、味噌を作る工程で顆粒状還元型 CoQ₁₀ を添加したところ、熟成中および保存中の最大 9 か月間にわたって還元型 CoQ₁₀ 濃度の比率 90% 以上と安定して存在していることが報告された [95]。本研究の成果と合わせ、CoQ₁₀ 強化味噌などの高吸収型の CoQ₁₀ 強化食品開発も期待される。

3.5 要約

本章では、第 2 章の研究により CoQ₁₀ の吸収に影響を与えている可能性が示された卵類、乳類、および大豆類が、実際に還元型 CoQ₁₀ サプリメントの吸収に影響を与えるかを調査するために、生卵、ミルクスープ、およびみそ汁に顆粒状還元型 CoQ₁₀ サプリメント (P30) を懸濁させ、食事と一緒に摂取する単回投与試験を行った。摂取後 5 時間までの血清 CoQ₁₀ 濃度時間曲線下面積は、みそ汁試験のみが他の 1.6~1.7 倍であった。

以上より、還元型 CoQ₁₀ サプリメントの吸収は、みそ汁のようなある特定の食品に懸濁させて摂取することによって、促進される可能性が示された。また、CoQ₁₀ 強化味噌などの高吸収型の CoQ₁₀ 強化食品開発も期待される。

第4章

長期間の還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取後の血清 CoQ₁₀ 値および QOL 改善に影響を与える遺伝子一塩基多型 (SNPs) の検討

4.1 序文

第1章や第2章でも述べたように、CoQ₁₀ サプリメント摂取にともなう血清 CoQ₁₀ 値の上昇量には大きな個人差があり [53,54]、この個人差がサプリメント効果の有効性を結論付ける妨げとなっている可能性が考えられる。

ヒトゲノムには 30 億塩基対が存在し、そのうち一塩基の置換によって生じた多型が遺伝子一塩基多型 (SNPs) であるが、アミノ酸配列や転写調節領域の塩基配列が変わることで遺伝子機能に影響する [102]。第1章で述べた *NPC1L1* [79,80]、*CD36* [83]、*ABCB1* [84]、およびコレステロール代謝の遺伝子には SNP があり、これらが遺伝子機能の差をもたらしている。CoQ₁₀ 代謝にも個人差をもたらす可能性を考えて、第4章では、サプリメント吸収に関する遺伝的な要因について検討することを目的とし、コレステロールと CoQ₁₀ の代謝、吸収、排出、および細胞への取り込みに関わる遺伝子 (ステロール調節要素結合タンパク質 2 (*SREBP-2*)、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA 還元酵素 (*HMGCR*)、アポリポタンパク質 B (*APOB*)、チトクローム P450 ファミリー7サブファミリーA メンバー1 (*CYP7A1*)、*NPC1L1*、*ABCB1*、および *CD36*) の中にある SNP と還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取後の血清 CoQ₁₀ 上昇値との関連をユビキノール健診参加者を対象に解析した。さらに、サプリメント摂取による主観的生活の質 (QOL) 尺度を測る MOS Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) スコア変化との関連も解析した。

4.2 実験方法

4.2.1 CoQ₁₀ サプリメント

還元型 CoQ₁₀ サプリメントは、第 2 章 2.2.1 (p15) に既述したのと同じものを使用した。

4.2.2 研究デザイン

本研究は、第 2 章と同様、愛媛県上島町の住民を対象として行われたユビキノール健診 (UMIN000012612) [44,54]に参加していた人を対象とした。サプリメント摂取に伴う血清 CoQ₁₀ 値の上昇と SNP との関連は、「愛媛県上島町ユビキノール健診参加者を対象としたユビキノールサプリメントの吸収と遺伝子多様性に関する研究」(研究①)として、サプリメント摂取に伴う SF-36 スコアの改善と SNP との関連は「ユビキノール (還元型 CoQ₁₀) サプリメントの継続摂取がもたらす QOL および認知機能の改善効果の個人差と CoQ₁₀ 代謝関連遺伝子の遺伝子一塩基多型との関連調査」(UMIN000045397) (研究②)として、それぞれ和洋女子大学人を対象とする研究倫理委員会の承認を得た (第 1614 号、第 2102-2 号)。2つの研究はヘルシンキ宣言に則って実施された。

ユビキノール健診は 2013 年 11 月から開始され、半年毎に新たな参加者が登録できる前向き研究デザインを採用した (図 4-1A)。参加者は、2016 年 11 月までは 1 日当たり 100 または 120mg の還元型 CoQ₁₀、2016 年 11 月以降は 150mg の還元型 CoQ₁₀ を毎日摂取した。開始時期毎に (A)～(G) グループに分けられ、研究①は、2013 年 11 月から 2016 年 11 月にユビキノール健診に登録されたグループ (A)～(G)の人を対象とし、2016 年 11 月の測定会において参加者を募集した。文書により本研究の参加の同意を得た 170 名の参加者より、SNP 解析用の採血を行った。血清 CoQ₁₀ 値および総コレステロール値は、参加登録時の値を摂取前の値として使用した (図 4-1A)。吸収性の評価には還元型 CoQ₁₀ サプリメントの摂取量と摂取期間を統一することが必要である。そこで、1 日あたり 150 mg の還元型 CoQ₁₀ を 1 年間摂取した後の 2017 年 11 月値を摂取後の値とした (図 4-1A)。

本研究の参加の同意を得た 170 名のうち、41 名が 2017 年 11 月のユビキノール健診測定会には参加しなかった。また、先行研究では、1 日 150mg の還元型 CoQ₁₀ 摂取であれば、血清 CoQ₁₀ 上昇値が 1 μ mol/L は上昇する可能性が示されて

いる [58]。150 mg の還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取 1 年後の血清 CoQ₁₀ 上昇値が 1 μmol/L 未満であった 21 名を、還元型 CoQ₁₀ サプリメントを指示通り摂取できていないとみなし、本研究の解析対象者から除外した。最終的に 108 名（男性 38 名、年齢 64.1 ± 10.9 歳、女性 70 名、年齢 64.2 ± 10.1 歳）が解析対象者となった（図 4-1B）。

研究②は、研究①の解析対象者となった 108 名を対象とし、既已取得した研究データの再解析研究として実施した。対象者全員より同意書を再取得するのは困難であると判断されたため、オプトアウトの募集方法を採用した。まず、2021 年 9 月から 12 月にかけて、本研究の実施について、和洋女子大学健康栄養学科鈴木敏和研究室と共同研究者の木下博士が代表取締役を務める「ちいき進かがく株式会社」（愛媛県松山市）の 2 つの WEB ページ上で公開した。また、2021 年 11 月に実施された「新ユビキノール健診」（UMIN000032814）の会場でのポスター掲示や研究代表者の鈴木が新ユビキノール健診会場に赴いて、研究対象者に直接本研究へ協力を依頼した。その際、対象者が個々のデータ使用の許可を取り下げられるよう、十分に配慮した。QOL 改善効果の評価には、健診の参加登録時からのサプリメント摂取期間の統一が必要だと考え、測定データは、参加登録時と登録 1 年後の値を使用した（図 4-2A）。各 SNP の遺伝子型は、研究①で得られた成果を利用した。なお、登録後 1 年以内に 1 日当たり 150 mg の還元型 CoQ₁₀ を摂取した期間がある (F) と (G) グループの 11 名（図 4-2A）と、還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取 1 年後のデータが欠落していた 1 名を、本研究の解析対象者から除外した。また、還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取 1 年後の血清 CoQ₁₀ 値が介入前の値の 2 倍未満かつ血清 CoQ₁₀ 上昇値が 1 μmol/L 未満であった 4 名を、還元型 CoQ₁₀ サプリメントを指示通り摂取できていないとみなし、本研究の解析対象者から除外した。最終的に 92 名（男性 31 名、年齢 64.9 ± 11.3 歳、女性 61 名、年齢 64.3 ± 10.4 歳）が解析対象者となった（図 4-2B）。

4.2.3 採血、血清 CoQ₁₀ および総コレステロール値の測定

採血、血清の調製、血清 CoQ₁₀ 値の測定の方法は、第 2 章 2.2.3 (p16) に記した。血清総コレステロール (TC) 値の測定は、株式会社四国中検（香川県綾川町）に委託し、酵素法で実施された。

4.2.4 ポリメラーゼ連鎖反応-制限酵素断片長多型解析 (PCR-RFLP)

7 遺伝子 8SNP (*SREBP-2* の rs133291、*HMGCR* の rs3846663、*APOB* の rs1042034、*CYP7A1* の 3808607、*NPC1L1* の r2072183、*ABCB1* の rs1045642 と rs2032582、および *CD36* の rs1761667) の遺伝子型の解析は、ポリメラーゼ連鎖反応-制限酵素断片長多型解析 (PCR-RFLP) 法により行った。各々の SNP 解析のための PCR 増幅反応用の 2 つのプライマー塩基配列、増幅 DNA 断片長、制限酵素、および制限酵素反応後の DNA 断片長を表 4-1 にまとめた。プライマーはシグマアルドリッチジャパン合同会社 (東京都目黒区) より、制限酵素はニュー・イングランド・バイオラボ・ジャパン株式会社 (東京都墨田区) より購入した。

血液試料からの DNA の抽出は、全自動 DNA 抽出装置 Maxwell RSC Instrument (Promega Corporation、WI、USA) Maxwell RSC Blood DNA Kit を用いた。DNA 濃度は、Qubit dsDNA BR Assay Kit (Thermo Fisher Scientific、MA、USA) を用いて定量した。一部の DNA サンプルを PCR 用に 10 ng/μL の作業濃度に希釈した。PCR は、0.2 μmol/L のフォワードおよびリバースプライマーペア、0.2 mmol/L の dNTP 混合物、1 ng/μL のテンプレート DNA、および 1 × HS Gene Taq NT バッファー中 0.01 U/μL の Hot-Start Gene Taq NT DNA ポリメラーゼ (株式会社ニッポンジーン、富山県富山市) から成る 20 μL の反応液を調製し、TaKaRa PCR Thermal Cycler Dice® Gradient (タカラバイオ株式会社、滋賀県草津市) を用いて、95°C で 5 分の初期活性化ステップ、95°C で 30 秒の 40 サイクル (変性)、60°C で 30 秒 (アニーリング)、72°C で 10 分 (伸長)、続いて 72°C で 10 分間の最終伸長の条件で行った。5 μL の PCR 産物をトリス-ホウ酸-エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) 緩衝液で調製した 1.5% アガロース (アガロース 1200、株式会社ピーエイチジャパン、広島県広島市) ゲルで電気泳動を行い、DNA 増幅を確認後、残りの PCR 産物 5 μL を、1 × 制限酵素反応バッファーと 2 units の制限酵素を含む 10 μL の反応液を調製し、TspRI と Taq α I は 65°C で、その他の制限酵素は 37°C で一晩反応させた。制限酵素反応後の DNA 断片はトリス-ホウ酸-EDTA 緩衝液で調製した 2% アガロース 21 (株式会社ニッポンジーン) ゲルで電気泳動を行い、表 4-1 に示す DNA 断片長の違いを基に、各 SNP の遺伝子型を判定した。*SREBP-2* の rs133291 を除いて、片側の PCR プライマーと蛍光標識ダイターミネーターを用いて得られた反応産物を ABI PRISM 3100 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific) で解析し、

DNA 塩基配列を直接決定することで、PCR-RFLP 解析で判定された SNP の遺伝子型を確認した (図 S4-1)。なお、DNA の塩基配列決定は、シグマアルドリッチジャパン合同会社を通じて、公立大学法人秋田県立大学バイオテクノロジーセンター (秋田県秋田市) に委託した。

4.2.5 MOS Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36)

主観的 QOL 尺度の調査には SF-36 を用いた [103]。SF-36 は、36 の質問に回答することで、8 種類の下位尺度 (身体機能 ; PF、日常役割機能 (身体) : RP、体の痛み : BP、全体的健康感 : GH、活力 : VT、社会生活機能 : SF、日常役割機能 (精神) : RE、心の健康 : MH) [104,105] のスコア、および下位尺度に基づく 3 種類のサマリースコア (身体的側面の QOL サマリースコア : PCS、精神的側面の QOL サマリースコア : MCS、役割/社会的側面の QOL サマリースコア : RCS) が算出される。各下位尺度のスコアは、0~100 点の範囲で示され、スコアが高いほど良い健康状態を表すとされる [103]。

4.2.6 データ解析

データの統計解析は、IBM SPSS Statistics for Windows, version 28.0 (IBM Corp., NY, USA) を用いた。解析は、以下のように行った。

参加者集団において、各 SNP のメジャー型ホモ、ヘテロ、マイナー型ホモの出現頻度が Hardy-Weinberg (HWE) 平衡 [106,107] の条件を満たすかの確認は、 χ^2 検定を用いた。研究①の男性における *ABCB1* の rs1045642 を除いて (表 S4-1A)、研究①、②ともに、調査した SNP における各遺伝子型の出現頻度は、HWE 平衡の条件を満たしていた (表 S4-1)。

還元型 CoQ₁₀ (150 mg) サプリメント摂取 1 年後の 2017 年 11 月値からベースライン値 (参加登録時の値) を差し引くことで算出された、血清 CoQ₁₀ 上昇値 (Δ CoQ₁₀) および血清 TC で除した血清 CoQ₁₀ 上昇値 (Δ [CoQ₁₀/TC]) を用いた。 Δ CoQ₁₀ および Δ [CoQ₁₀/TC] のそれぞれにおいて、平均値以上の解析対象者を高応答 (HR) 群、平均値未満の解析対象者を低応答 (LR) 群として、対象者を 2 つのグループに分けた後、HR 群と LR 群で各 SNP におけるメジャーホモ、ヘテロ、およびマイナーホモ型の出現頻度の偏りを χ^2 検定で調べた。また、HR 群に偏り

のある対立遺伝子（HR アレル）の合計数 4 個以上を Group 1、3 個以下を Group 2 とし、グループ内での HR 群と LR 群の比の比較も、 χ^2 検定を用いた。サプリメント摂取前後の SF-36 下位尺度スコアと各 SNP における遺伝子型の関連解析は、次のように行った。各 SNP において、メジャー型ホモ接合体とヘテロ/マイナー型ホモ接合体の 2 群、または HR アレルの合計数で 2 グループに分け、反復測定二元配置分散分析（Two-way repeated measure ANOVA）を用いて、サプリメント摂取前後における SF-36 下位尺度スコアまたはサマリースコアの変化に対する交互作用を調べた。

その他、2 群間の数値の差は Welch の t -検定、同一群におけるサプリメント摂取前後の数値の差は対応のある t -検定で解析した。

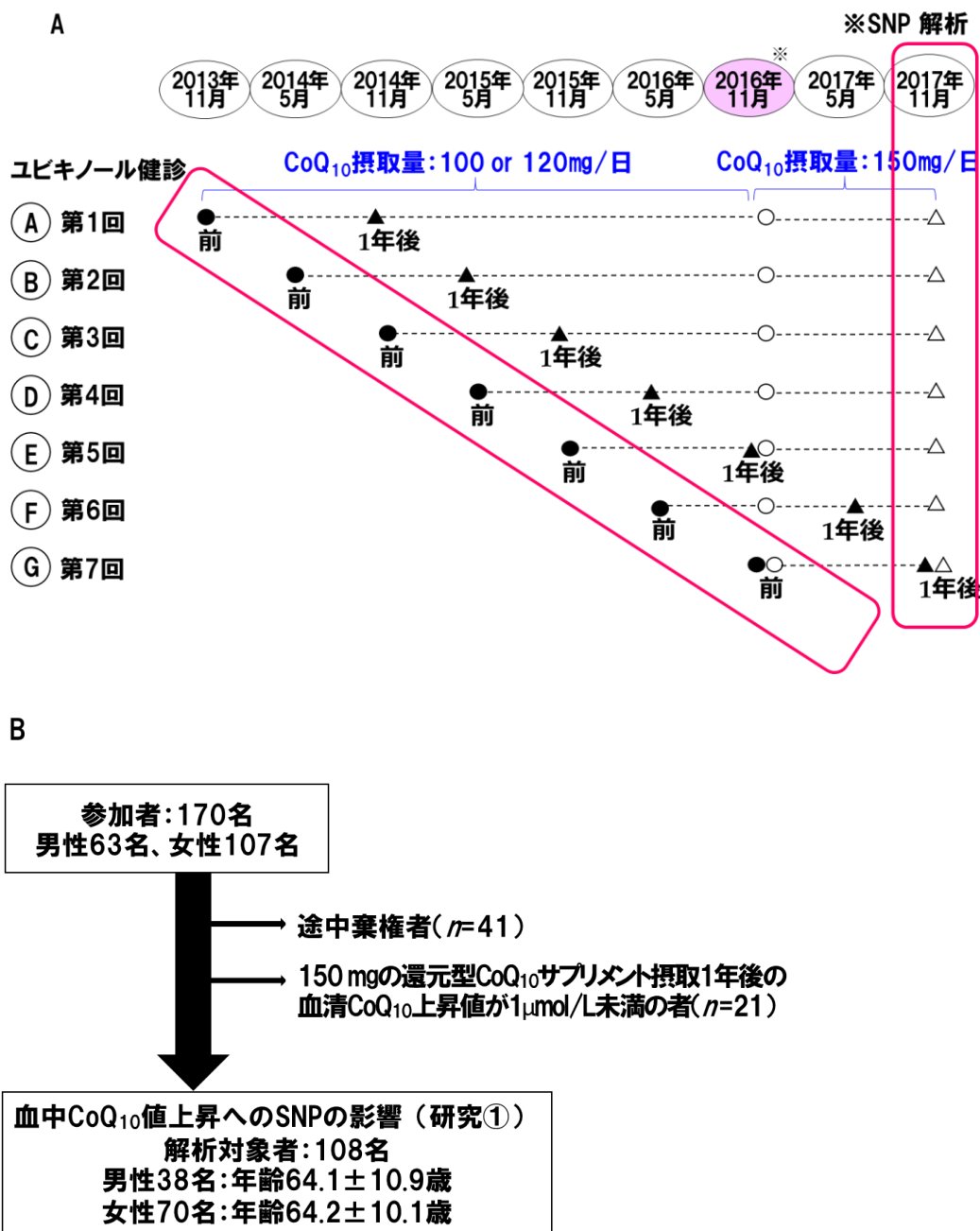


図 4-1 血中 CoQ₁₀ 値上昇への SNP の影響を調査した研究の概要 (A) と解析対象者選抜のフロー (B)

●はユビキノール健診参加登録時、▲は摂取1年後、○は150mgの還元型CoQ₁₀摂取開始時、および△は150mgの還元型CoQ₁₀摂取1年後を示した。参加者は、2016年11月までは1日当たり100または120mgの還元型CoQ₁₀、2016年11月以降は150mgの還元型CoQ₁₀を毎日摂取した。開始時期毎に①～⑦のようにわけられ、研究①は、2013年11月から2016年11月にユビキノール健診に参加した①～⑦の人を対象とした。血清CoQ₁₀値およびTC値は、参加登録時、および2017年11月値を使用した。SNPの遺伝子型は2016年11月に採取した血液サンプルを用いて解析した。

表4-1 ポリメラーゼ連鎖反応-制限断片長多型 (PCR-RFLP) ジェノタイプリングに使用される特定のプライマーと制限酵素の配列

No.	遺伝子	dbSNP ID	メジャーアレル	マイナーアレル	フォワードプライマー配列	リバースプライマー配列	PCR産物サイズ	制限酵素	制限酵素切断後のバンドパターン(アレル)
1	<i>SREBP-2</i>	rs133291	C	T	5'-AAC AGT TTG ACA GCA AAG CAG A-3'	5'-CTT TCT CTT GCC CCA TCA TTA C-3'	381 bp	BglI	238 bp + 143 bp (C) 381 bp (T)
2	<i>HMGCR</i>	rs3846663	C	T	5'-TCA GCC TAA TCC ATT GTG TCC-3'	5'-CTT TGC ATG CTC CTT GAA CA-3'	333 bp	HpyCH4III	150 bp + 110 bp + 73 bp (C) 183 + 150 bp (T)
3	<i>APOB</i>	rs1042034	A	G	5'-TTA TCA AAA GAA GCC CAA GAG G-3'	5'-ACG AAG GGC CAT AAT GTA TTG A-3'	330 bp	TspRI	330 bp (A) 187 bp + 143 bp (G)
4	<i>CYP7A1</i>	rs3808607	G	T	5'-AAG GAT GCC ACT GAA AAG AGA C-3'	5'-CTC TCT GGC AAA GCA CCT AAA T-3'	441 bp	BsaI-HF	221 bp + 180 bp + 40 bp (G) 261 bp + 180 bp (T)
5	<i>NPC1L1</i>	rs2072183	C	G	5'-AAT GAG TCC CAA GGT GAC CA-3'	5'-ACC ACC GGG ATG ACA GAT AG-3'	362 bp	TaqI	275 bp + 87 bp (C) 362 bp (G)
6	<i>ABCB1</i>	rs1045642	C	T	5'-AAA GTG TGC TGG TCC TGA AGT T-3'	5'-TTC TCT TCA CTT CTG GGA GAC C-3'	350 bp	MboI	172 bp + 152 bp + 26 bp (C) 324 bp + 26 bp (T)
7	<i>ABCB1</i>	rs2032582	G	T	5'-ATA GCA AAT CTT GGG ACA GGA A-3'	5'-CCA AGA ACT GGC TTT GCT ACT T-3'	352 bp	BseYI	192 bp + 160 bp (G) 352 bp (T)
8	<i>CD36</i>	rs1761667	G	A	5'-GCC TCT GAA TTT ATG CAT GTT G-3'	5'-CGC CTT AGA ATA TTT TGG GAG A-3'	325 bp	HhaI	174 bp + 151 bp (G) 325 bp (A)

4.3 結果

4.3.1 血中 CoQ₁₀ 値上昇への SNP の影響 (研究①)

解析対象者のベースラインにおける年齢、CoQ₁₀、TC および CoQ₁₀/TC の血清値を表 4-2 に示した。血清 CoQ₁₀ 値と血清 CoQ₁₀/TC 値ともに、男性は女性よりも高値を示した。150mg の還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取 1 年後の Δ CoQ₁₀ および Δ [CoQ₁₀/TC] は、以前の報告と同様に [54]、大きな個人差が確認された (図 4-3)。男性および女性の Δ CoQ₁₀ の平均値はそれぞれ 5.52 および 5.05 μ mol/L であり、 Δ [CoQ₁₀/TC] の平均値は、それぞれ 1110 および 952 μ mol/mol であった。

解析対象者を男女別に Δ CoQ₁₀ および Δ [CoQ₁₀/TC] の平均値で 2 群に分け、平均値以上を高応答 (HR) 群、平均値未満を低応答 (LR) 群とし、8 つの SNP における遺伝子型の分布が 2 群間で異なるか調べた (表 4-3)。女性では、*ABCB1* の rs2032582 (G>T) および *CD36* の rs1761667 (G>A) が Δ CoQ₁₀ の HR 群と LR 群の間で (それぞれ $p = 0.049$ および $p = 0.022$)、*CYP7A1* の rs3808607 (G>T) および *NPC1L1* の rs2072183 (C>G) が Δ [CoQ₁₀/TC] の HR 群と LR 群の間で遺伝子型の分布が異なっていた (それぞれ $p = 0.037$ および $p = 0.027$)。一方、男性では 8 つの SNP とも HR 群と LR 群の間で遺伝子型の分布の差はみられなかった。そこで、以降は主として女性データの分析を行った。

女性において HR 群と LR 群の間で遺伝子型の分布に差のあることが示された 4 つの SNP の遺伝子型頻度を図 4-4 に示した。rs2032582 GG 型と rs1761667 AA 型は Δ CoQ₁₀ の HR 群に、rs3808607 GT または TT 型と rs2072183 CC 型は Δ [CoQ₁₀/TC] の HR 群に偏りがあった。

次に、女性対象者を、上記の 4 つの SNP のうち、rs2032582 は G、rs1761667 は A、rs3808607 は T、および rs2072183 は C アレルをそれぞれ HR アレルとし、HR アレル数と対象者の関係を調べたところ、HR アレル数 4 個以上と 3 個以下の 2 グループに分けたとき、グループ間の人数比が 1 に最も近くなった (表 4-4)。そこで、HR アレルを 4 個以上持つ者を Group 1、HR アレルを 3 個以下持つ者を Group 2 と 2 群に分け、2 群間の血清 CoQ₁₀ 値、 Δ CoQ₁₀、および Δ [CoQ₁₀/TC] を比較した (図 4-5)。サプリメント摂取前と後の血清 CoQ₁₀ 値および Δ CoQ₁₀ は、Group 1 が Group 2 より有意に高かった (それぞれ $p = 0.021$ 、 0.010 、および 0.025)。また、 Δ [CoQ₁₀/TC] は、Group 1 の方が Group 2 よりも高い傾向が見られたが、統

計的な有意差は無かった ($p = 0.051$)。各グループにおける測定値の分布が正規分布または等分散ではないという可能性を考え、データを対数変換して正規分布に近づけた幾何平均値でも再解析してみたが、同様の結果を得た (表 S4-2)。

2つのグループ間での HR 群と LR 群の偏りを調べたところ(表 4-5)、 ΔCoQ_{10} 、 $\Delta [\text{CoQ}_{10}/\text{TC}]$ ともに HR 群に分類される参加者は Group 1 に偏っていた。 $\Delta [\text{CoQ}_{10}/\text{TC}]$ では有意な関連を ($p = 0.003$)、 ΔCoQ_{10} では有意差を見出すまでには至らなかったものの、関連傾向を示した ($p = 0.063$)。なお、男性参加者においては、両群間に差は無かった (図 S4-2)。

以上より、女性においては、rs2032582、rs1761667、rs3808607、および rs2072183 の 4 つの SNP の遺伝子型を事前に調べることで、長期間の還元型 CoQ_{10} サプリメント摂取前に、血清 CoQ_{10} 値が上昇しやすいタイプか否かを判定できる可能性が示された。

表 4-2. 解析対象者のベースラインにおける年齢、CoQ₁₀、TC および CoQ₁₀/TC の血清値

	全体 (n=108)	男性 (n=38)	女性 (n=70)	p-値
年齢	64.2 ± 10.4	64.1 ± 10.9	64.2 ± 10.1	0.95
CoQ ₁₀ (μmol/L)	1.17 ± 0.38	1.28 ± 0.36	1.11 ± 0.38	0.025
TC (mmol/L)	5.09 ± 0.81	4.87 ± 0.88	5.21 ± 0.75	0.051
CoQ ₁₀ /TC (μmol/mol)	232 ± 74	269 ± 82	213 ± 60	6.0×10 ⁻⁴

平均±標準偏差. p-値は男女間の Welch の *t*-検定により解析.

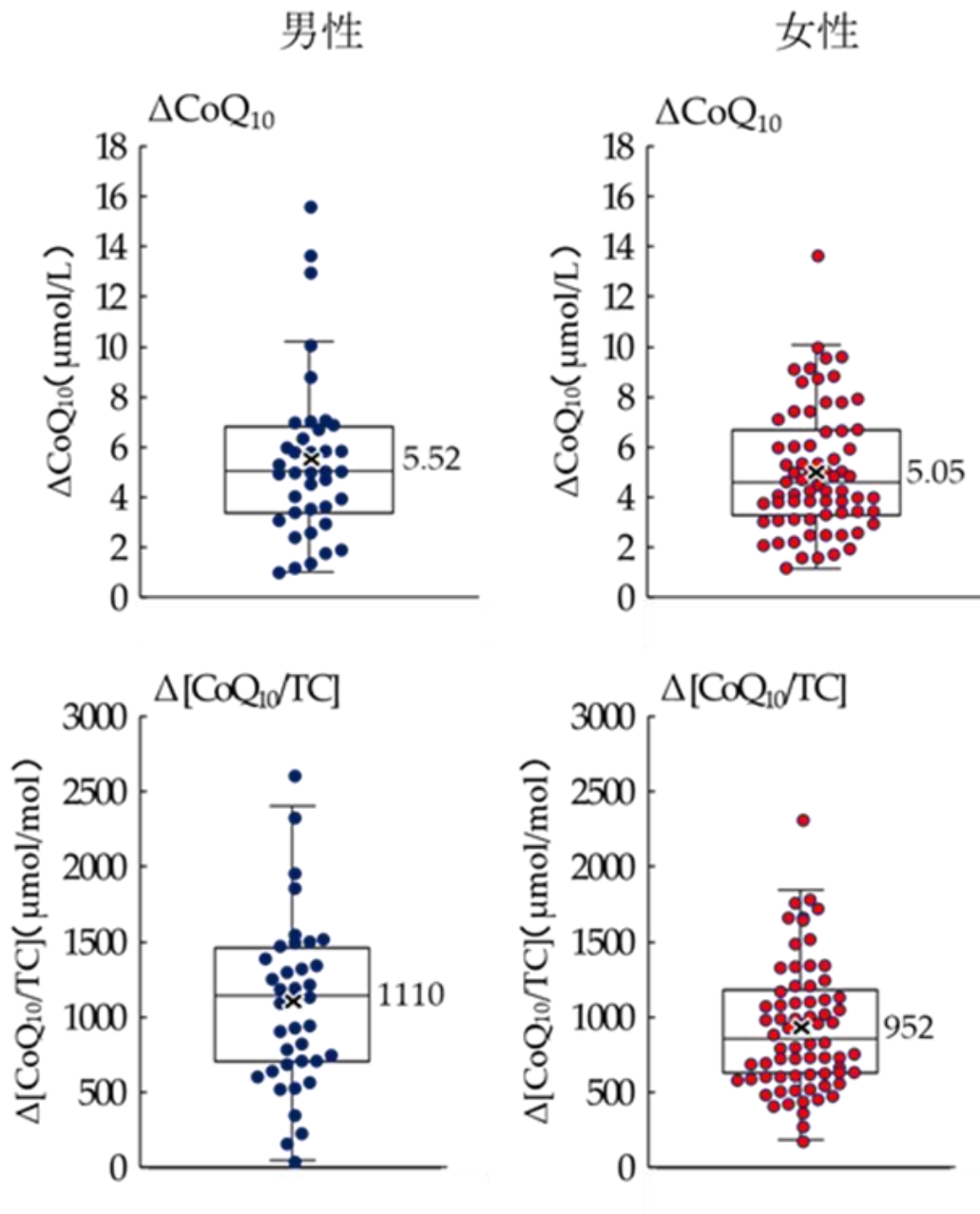


図 4-3 150mg の還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取 1 年後の ΔCoQ_{10} および $\Delta[\text{CoQ}_{10}/\text{TC}]$

150mg の還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取 1 年後の ΔCoQ_{10} および $\Delta[\text{CoQ}_{10}/\text{TC}]$ を示した箱ひげドットプロットを示す。箱の底は 25 パーセントイル、箱と交差する線は中央値、箱の中の×は平均値、箱の上は 75 パーセントイルである。箱の上下のひげは 10 パーセントイルと 90 パーセントイルを表し、ひげの上下の点は外れ値を示している。数値は平均値を示している。略語： ΔCoQ_{10} ；血清 CoQ₁₀ 上昇値、 $\Delta[\text{CoQ}_{10}/\text{TC}]$ ；血清総コレステロールで除した血清 CoQ₁₀ 上昇値。

表 4-3 各 SNP と HR/LR 分類との関連

遺伝子	SNP ID	メジャー>マイナー	<i>p</i> -値 (HR/LR)			
			男性 (n=38)		女性 (n=70)	
			ΔCoQ_{10}	$\Delta[\text{CoQ}_{10}/\text{TC}]$	ΔCoQ_{10}	$\Delta[\text{CoQ}_{10}/\text{TC}]$
<i>SREBP-2</i>	rs133291	C > T	0.93	0.24	0.19	0.31
<i>HMGCR</i>	rs3846663	C > T	0.68	0.061	0.58	0.43
<i>APOB</i>	rs1042304	A > G	0.95	0.62	0.80	0.58
<i>CYP7A1</i>	rs3808607	G > T	0.41	0.61	0.24	0.037
<i>NPC1L1</i>	rs2072183	C > G	0.48	0.46	0.10	0.027
<i>ABCB1</i>	rs1045642	C > T	0.32	0.57	0.29	0.27
<i>ABCB1</i>	rs2032582	G > T	0.66	0.57	0.049	0.053
<i>CD36</i>	rs1761667	G > A	0.13	0.36	0.022	0.075

略語: SNP; 遺伝子一塩基多型、HR; 高応答、LR; 低応答、 ΔCoQ_{10} ; 血清 CoQ_{10} 上昇値、 $\Delta[\text{CoQ}_{10}/\text{TC}]$; 血清総コレステロールで除した血清 CoQ_{10} 上昇値.

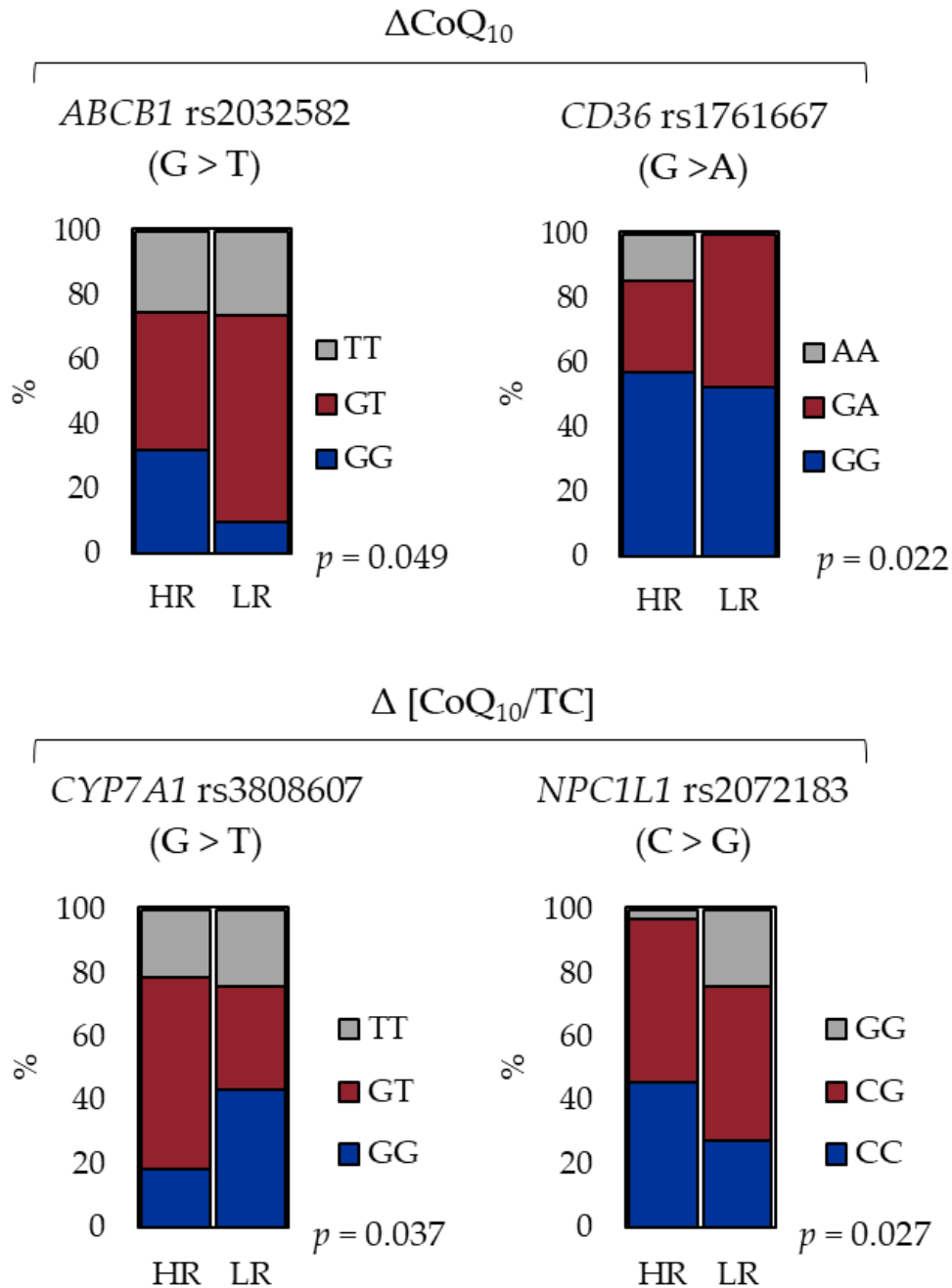


図 4-4 HR/LR 分類に関連があると示された SNP の遺伝子型頻度
 女性において、 ΔCoQ_{10} と関連する *ABCB1* rs2032582 および *CD36* rs1761667、 $\Delta [\text{CoQ}_{10}/\text{TC}]$ と関連する *CYP7A1* rs3808607 および *NPC1L1* rs2072183 の遺伝子型の頻度を示している。
 略語：SNP；遺伝子一塩基多型、HR；高応答、LR；低応答、 ΔCoQ_{10} ；血清 CoQ_{10} 上昇値、 $\Delta [\text{CoQ}_{10}/\text{TC}]$ ；血清総コレステロールで除した血清 CoQ_{10} 上昇値。

表 4-4 HR アレル数毎の対象者数(女性)

HR アレル数	Group 1					Group 2			
	8	7	6	5	4	3	2	1	0
対象者数(人)	0	2	2	15	19	16	10	5	1
合計	38 人					32 人			

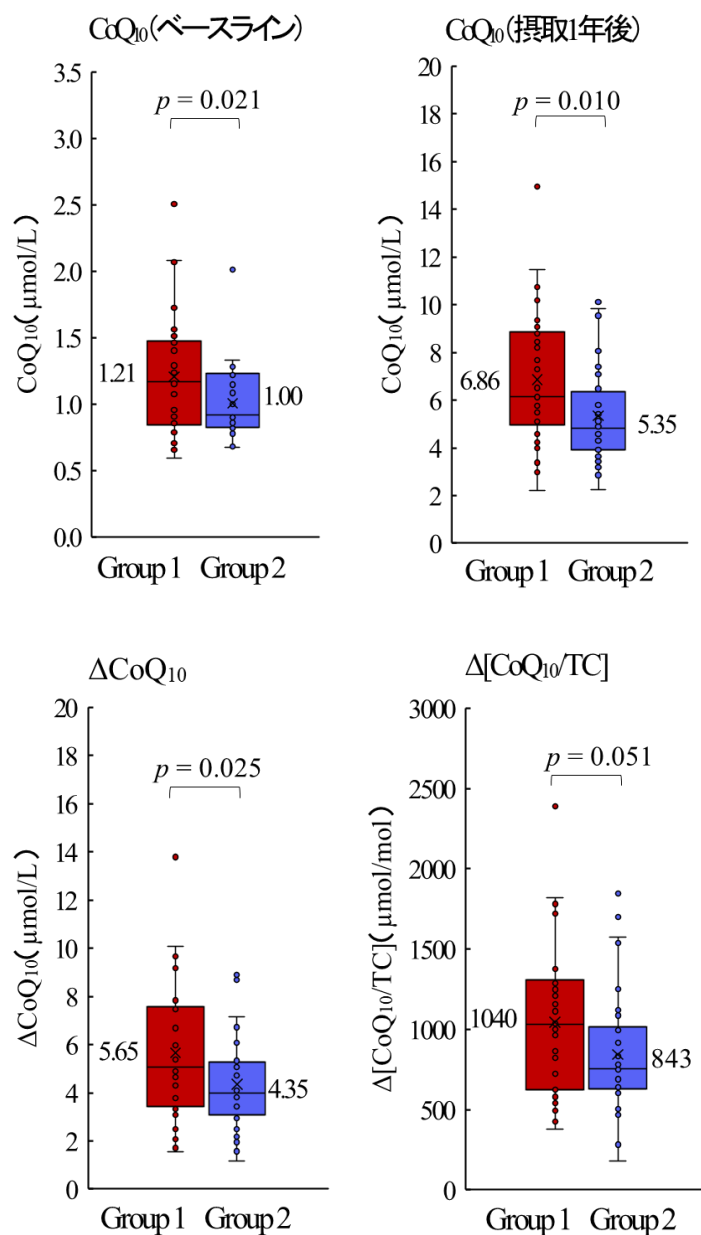


図 4-5 Group 1 と Group 2 の 150mg の還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取前と後の血清 CoQ₁₀ 値、 Δ CoQ₁₀ および Δ [CoQ₁₀/TC] (女性)

女性におけるベースラインと 150mg の還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取前と後の血清 CoQ₁₀ 値、 Δ CoQ₁₀、および Δ [CoQ₁₀/TC]を示した箱ひげ図である。箱の底は 25 パーセントイル、箱と交差する線は中央値、箱の中の×は平均値、箱の上は 75 パーセントイルである。箱の上下のひげは 10 パーセントイルと 90 パーセントイルを表し、ひげの上下の点は外れ値を示している。数値は平均値を示している。2 群間の差は Welch の *t*-検定で解析した ($p < 0.05$)。略語： Δ CoQ₁₀；血清 CoQ₁₀ 上昇値、 Δ [CoQ₁₀/TC]；血清総コレステロールで除した血清 CoQ₁₀ 上昇値。

表 4-5. Group 1 と Group 2 の HR/LR 分類との関連(女性)

	<i>N</i>		<i>p</i> -値
	Group 1	Group 2	
ΔCoQ_{10}			
HR ($\geq 5.05 \mu\text{mol/L}$)	19	9	
LR ($< 5.05 \mu\text{mol/L}$)	19	23	0.063
$\Delta[\text{CoQ}_{10}/\text{TC}]$			
HR ($\geq 952 \mu\text{mol/mol}$)	24	9	
LR ($< 952 \mu\text{mol/mol}$)	14	23	0.003

略語: ΔCoQ_{10} ; 血清 CoQ_{10} 上昇値、 $\Delta[\text{CoQ}_{10}/\text{TC}]$; 血清総コレステロールで除した血清 CoQ_{10} 上昇値.

4.3.2 CoQ₁₀ サプリメント摂取による SF-36 スコア変化における SNP の影響 (研究②)

ユビキノール健診では、還元型 CoQ₁₀ 摂取による QOL 改善効果として SF-36 調査を行っていた [54]。血清 CoQ₁₀ 値の上昇しやすい SNP の遺伝子型の人が、実際にサプリメント効果も得やすいか検討することを目的とし、研究①の女性対象者において還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取による血清 CoQ₁₀ 値の上昇と関連の示された 4 つの SNP (rs2032582、rs1761667、rs3808607、および rs2072183) と SF-36 スコア変化との関連について調査することにした。しかし、研究①の還元型 CoQ₁₀ サプリメント 150mg/日摂取 1 年後の 2017 年 11 月では、(A)～(G)グループ間で、健診の参加登録時からの通算のサプリメント摂取期間が異なり、均等な SF-36 スコアの評価ができない。また、(F)と(G)グループの者は、参加登録後 1 年以内に 1 日当たり 150 mg の還元型 CoQ₁₀ 摂取期間が含まれる (図 4-2B)。そこで、参加登録から 1 年間の還元型 CoQ₁₀ 摂取量が 100～120mg の (A)～(E)グループの 92 名を対象とした。

解析対象者のユビキノール健診参加時における年齢、BMI、血清 TC 値、血清 CoQ₁₀ 値、SF-36 スコア、および 100 または 120mg の還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取 1 年後の血清 CoQ₁₀ 値と SF-36 スコアを表 4-6 に示した。1 年間のサプリメント摂取により、血清 CoQ₁₀ 値は、男性で 1.32 ± 0.37 から $5.35 \pm 2.12 \mu\text{mol/L}$ 、女性で 1.07 ± 0.33 から $5.80 \pm 1.99 \mu\text{mol/L}$ に上昇した。女性の SF-36 スコアでは、還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取 1 年後に VT スコアが有意に増加した ($p = 0.007$)。一方、男性では下位尺度スコアおよびサマリースコアのいずれも有意差は無かった (表 4-6)。そこで、主に女性対象者のデータを分析した。

研究①で見いだされた 4 つの SNP が、サプリメント摂取 1 年後の SF-36 スコアの変化にも影響を与えているか、反復測定二元配置分散分析によって評価した (表 4-7、表 4-8、表 4-9、および表 4-10)。まず、女性対象者を各 SNP についてメジャーホモ接合体と非メジャーホモ接合体 (ヘテロ接合体とマイナーホモ接合体) の 2 群に分け、各群における還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取前後の血清 CoQ₁₀ 値と SF-36 スコアを示した (表 4-7、表 4-8、表 4-9、および表 4-10)。メジャーアレルが HR アレルとなる rs2032582 と rs2072183 は、メジャーホモ接合体のデータを、マイナーアレルが HR アレルとなる rs1761667 と rs3808607 は非メジャー

ホモ接合体のデータをカラムの左側に示した。CD36 の rs1761667 (G > A) においては、SF-36 下位尺度の RP ($p = 0.016$) および MH ($p = 0.017$) のスコアと交互作用が示された (表 4-8)。また、HR アレルを含む rs1761667 GA/AA では、RP ($p = 0.003$) および MH ($p = 0.015$) のスコアが還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取後に有意に上昇した (対応のある t -検定) が、LR アレルのみからなる rs1761667 GG ではスコア変化はみられなかった。なお、摂取した還元型 CoQ₁₀ サプリメントタイプの割合は、rs1761667 遺伝子型で偏りが無いことが χ^2 検定より示された (表 S4-3B)。一方、ABCBI の rs2032582 (G > T)、CYP7A1 の rs3808607 (G > T)、および NPC1L1 の rs2072183 (C > G) の 3 つの SNP は、還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取による SF-36 の下位尺度スコアやサマリースコア、および血清 CoQ₁₀ 値との交互作用はなかった (表 4-7、表 4-9、および表 4-10)。なお、男性では、各 4 つの SNP は還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取による SF-36 の下位尺度スコアやサマリースコア、および血清 CoQ₁₀ 値との交互作用は無かった (表 S4-4~S4-7)。

次に、研究①と同様に、4 つの SNP を組み合わせ、女性対象者を Group 1 (n=32) と Group 2 (n=29) に分けたところ、Group 1 の方が Group 2 よりも、サプリメント摂取による血清 CoQ₁₀ 上昇値 (Δ CoQ₁₀) は有意に高いことが確認された ($p = 0.008$ 、表 S4-8)。また、摂取 1 年後の血清 TC 値データのない 8 名を除外した Group 1 (n=27) と Group 2 (n=26) において、 Δ [CoQ₁₀/TC] は Group 1 の方が Group 2 より有意に高いことが確認された ($p = 0.011$ 、表 S4-8)。なお、2 グループ間では摂取した還元型 CoQ₁₀ サプリメントタイプの割合に偏りは無かった (表 S4-3E)。この血清 CoQ₁₀ の上昇のしやすさを予測するグループ分けは、期待通りに、Group 1 の方が Group 2 よりも CoQ₁₀ サプリメントの吸収が高いことが示された ($p = 0.008$ 、表 4-11、図 4-6)。さらに、還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取前後における 3 つの SF-36 下位尺度スコア、GH、RE、および MH で SNP のグループ分けと交互作用を示した (それぞれ $p = 0.045$ 、 $p = 0.008$ 、および $p = 0.019$ 、表 4-11、図 4-6)。また、Group 1 でのみ、GH、RE、および MH のスコアは 1 年間の還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取後に有意に上昇した (対応のある t -検定、それぞれ $p = 0.042$ 、 $p = 0.016$ 、および $p = 0.009$ 、表 4-11)。一方、男性では、4 つの SNP を組み合わせた遺伝子型によるグループ分けでは、還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取による SF-36 の下位尺度スコアやサマリースコア、および血清 CoQ₁₀ 値との交互作用を

示さなかった（表 S4-9）。

これまで SF-36 スコアが正規分布しているという仮定のもとに解析してきたが、念のために幾何平均値でも再解析してみたが（表 S4-10～S4-15）、同様の結果を得た。すなわち、rs1761667 においては、RP および MH のスコアと交互作用を示し（それぞれ $p = 0.027$ および $p = 0.011$ 、表 S4-12）、4 つの SNP を組み合わせた遺伝子型によるグループ分けでは、GH、RE、および MH スコアで交互作用を示した（それぞれ $p = 0.047$ 、 $p = 0.009$ 、および $p = 0.022$ 、表 S4-15）。

以上より、rs2032582、rs1761667、rs3808607、および rs2072183 の 4 つの SNP を組み合わせた遺伝子型によるグループ分けは、少なくとも女性においては、CoQ₁₀ の吸収程度の予測に加えて、SF-36 の精神的健康に関する下位尺度スコア上昇のように、健康の維持または増進効果の得やすい人を予測するツールにも有用となる可能性が示された。

表4-6. 還元型CoQ₁₀サプリメント摂取中の測定項目の変化

	男性(n=31)		女性(n=61)		p 値
	ベースライン	摂取1年後	ベースライン	摂取1年後	
年齢 (歳)	64.9 ± 11.3	—	64.3 ± 10.4	—	
BMI (kg/m ²)	23.7 ± 3.0	—	23.8 ± 4.5	—	
TC (mmol/L)	4.88 ± 0.90	—	5.15 ± 0.72	—	
CoQ ₁₀ (μmol/L)	1.32 ± 0.37	5.35 ± 2.12	1.07 ± 0.33	5.80 ± 1.99	1.9×10 ⁻²⁷
SF-36 スコア					
PF (身体機能)	50.9 ± 11.0	51.2 ± 9.2	48.4 ± 9.3	47.9 ± 11.2	0.58
RP (日常役割機能; 身体)	50.2 ± 8.7	49.5 ± 8.5	46.6 ± 11.3	49.7 ± 10.1	0.066
BP (体の痛み)	50.6 ± 9.3	48.9 ± 8.9	49.1 ± 8.6	50.3 ± 7.7	0.27
GH (全体的健康感)	50.1 ± 6.6	51.5 ± 6.3	48.8 ± 6.5	49.1 ± 7.7	0.62
VT (活力)	52.9 ± 8.4	54.7 ± 6.0	51.0 ± 8.1	53.7 ± 6.9	0.007
SF (社会生活機能)	50.5 ± 7.4	52.4 ± 7.2	48.7 ± 10.1	51.2 ± 9.4	0.11
RE (日常役割機能; 精神)	49.6 ± 9.9	50.8 ± 7.2	48.2 ± 11.1	49.9 ± 9.1	0.18
MH (心の健康)	50.8 ± 8.2	52.4 ± 6.5	51.2 ± 8.9	53.0 ± 7.7	0.11
PCS (身体的側面のQOLサマリースコア)	49.8 ± 9.0	48.4 ± 7.7	47.1 ± 10.4	46.1 ± 10.3	0.36
MCS (精神的側面のQOLサマリースコア)	52.1 ± 7.8	54.0 ± 5.7	52.3 ± 8.8	54.0 ± 7.8	0.087
RCS (役割/社会的側面のQOLサマリースコア)	49.1 ± 8.5	50.1 ± 8.2	47.5 ± 12.8	50.4 ± 9.9	0.068

平均±標準偏差. p 値は対応のあるt-検定により解析.

表4-7. 還元型CoQ₁₀サプリメント摂取中のABCBI rs2032582 (G > T) の測定項目の変化(女性)

	GG (n=13)			GT/TT (n=48)			p-値 (交互作用)
	ベースライン	摂取1年後	p 値	ベースライン	摂取1年後	p 値	
年齢(歳)	60.9 ± 12.7	—	—	65.3 ± 9.6	—	—	—
BMI (kg/m ²)	24.7 ± 6.2	—	—	23.6 ± 3.9	—	—	—
TC (mmol/L)	4.94 ± 0.66	—	—	5.20 ± 0.74	—	—	—
CoQ ₁₀ (μmol/L)	1.11 ± 0.36	5.85 ± 1.63	(1.4×10 ⁻⁷)	1.05 ± 0.33	5.79 ± 2.09	(5.8×10 ⁻²¹)	0.99
SF-36 スコア							
PF (身体機能)	47.0 ± 13.0	46.7 ± 15.2	(0.90)	48.8 ± 8.2	48.2 ± 10.0	(0.58)	0.88
RP (日常役割機能; 身体)	46.0 ± 11.6	50.7 ± 6.9	(0.082)	46.8 ± 11.3	49.4 ± 10.9	(0.19)	0.61
BP (体の痛み)	49.7 ± 8.7	49.2 ± 8.6	(0.87)	48.9 ± 8.7	50.5 ± 7.5	(0.15)	0.43
GH (全体的健康感)	50.7 ± 7.2	51.5 ± 7.9	(0.60)	48.2 ± 6.2	48.5 ± 7.6	(0.76)	0.79
VT (活力)	53.8 ± 7.2	56.9 ± 6.5	(0.059)	50.2 ± 8.2	52.9 ± 6.8	(0.030)	0.88
SF (社会生活機能)	52.0 ± 9.0	51.0 ± 11.2	(0.74)	47.8 ± 10.3	51.2 ± 9.0	(0.058)	0.24
RE (日常役割機能; 精神)	49.7 ± 10.5	51.7 ± 6.7	(0.48)	47.8 ± 11.4	49.5 ± 9.6	(0.25)	0.93
MH (心の健康)	53.6 ± 8.6	54.0 ± 7.7	(0.83)	50.6 ± 9.0	52.7 ± 7.8	(0.10)	0.52
PCS (身体的側面のQOLサマリースコア)	44.6 ± 12.7	45.2 ± 12.8	(0.81)	47.7 ± 9.8	46.4 ± 9.6	(0.24)	0.45
MCS (精神的側面のQOLサマリースコア)	55.9 ± 9.1	56.3 ± 9.2	(0.87)	51.3 ± 8.6	53.3 ± 7.4	(0.075)	0.47
RCS (役割社会的側面のQOLサマリースコア)	48.8 ± 11.9	50.8 ± 8.6	(0.58)	47.1 ± 13.1	50.2 ± 10.3	(0.082)	0.76

平均±標準偏差. p 値は対応のあるt-検定により解析. p 値(交互作用)は二元配置分散分析(反復測定)により解析.

表4-8. 還元型CoQ₁₀サプリメント摂取中のCD36 rs1761667 (G > A) の測定項目の変化(女性)

	GA/AA (n=29)			GG (n=32)			p-値 (交互作用)
	ベースライン	摂取1年後	p 値	ベースライン	摂取1年後	p 値	
年齢 (歳)	63.0 ± 10.5	—	—	65.5 ± 10.3	—	—	—
BMI (kg/m ²)	24.0 ± 4.3	—	—	23.7 ± 4.7	—	—	—
TC (mmol/L)	5.23 ± 0.76	—	—	5.08 ± 0.70	—	—	—
CoQ ₁₀ (μmol/L)	1.08 ± 0.31	5.85 ± 2.22	(1.2×10 ⁻¹²)	1.05 ± 0.36	5.76 ± 1.79	(5.4×10 ⁻¹⁶)	0.91
SF-36 スコア							
PF (身体機能)	50.2 ± 8.7	51.4 ± 9.2	(0.39)	46.8 ± 9.7	44.7 ± 12.0	(0.14)	0.098
RP (日常役割機能; 身体)	45.7 ± 12.2	52.8 ± 7.4	(0.003)	47.5 ± 10.5	46.9 ± 11.4	(0.78)	0.016
BP (体の痛み)	49.1 ± 7.3	51.8 ± 6.5	(0.14)	49.0 ± 9.7	48.9 ± 8.4	(0.93)	0.21
GH (全体的健康感)	49.0 ± 6.8	50.6 ± 7.5	(0.16)	48.5 ± 6.2	47.8 ± 7.7	(0.54)	0.15
VT (活力)	50.7 ± 9.3	54.7 ± 6.9	(0.026)	51.2 ± 6.9	52.9 ± 6.9	(0.13)	0.25
SF (社会生活機能)	49.4 ± 9.8	52.6 ± 7.3	(0.11)	48.1 ± 10.5	49.9 ± 11.0	(0.44)	0.67
RE (日常役割機能; 精神)	47.6 ± 11.7	50.1 ± 9.5	(0.26)	48.7 ± 10.8	49.8 ± 8.8	(0.47)	0.58
MH (心の健康)	49.6 ± 10.4	54.0 ± 7.5	(0.015)	52.8 ± 7.1	52.1 ± 8.0	(0.60)	0.017
PCS (身体的側面のQOLサマリースコア)	48.7 ± 11.4	49.5 ± 9.0	(0.60)	45.6 ± 9.3	43.1 ± 10.5	(0.080)	0.11
MCS (精神的側面のQOLサマリースコア)	51.6 ± 9.1	54.1 ± 7.3	(0.13)	53.0 ± 8.6	53.8 ± 8.4	(0.43)	0.37
RCS (役割社会的側面のQOLサマリースコア)	46.6 ± 14.0	50.9 ± 9.3	(0.060)	48.3 ± 11.8	49.8 ± 10.6	(0.48)	0.37

平均±標準偏差. p 値は対応のあるt-検定により解析. p 値(交互作用)は二元配置分散分析(反復測定)により解析.

表4-9. 還元型CoQ₁₀サプリメント摂取中の CYP7A1 rs3808607 (G > T) の測定項目の変化(女性)

	GT/TT (n=42)		GG (n=19)		p-値 (交互作用)	
	ベースライン	摂取1年後	p 値	ベースライン		摂取1年後
年齢 (歳)	66.7 ± 8.9	—	—	59.2 ± 11.9	—	
BMI (kg/m ²)	23.5 ± 4.3	—	—	24.5 ± 4.9	—	
TC (mmol/L)	5.11 ± 0.77	—	—	5.23 ± 0.62	—	
CoQ ₁₀ (μmol/L)	1.08 ± 0.36	6.13 ± 1.96	(1.4×10 ⁻²⁰)	1.03 ± 0.27	5.09 ± 1.92	(2.1×10 ⁻⁸)
SF-36 スコア						
PF (身体機能)	47.2 ± 9.4	46.6 ± 12.1	(0.60)	51.1 ± 8.8	50.7 ± 8.3	(0.83)
RP (日常役割機能; 身体)	45.1 ± 10.9	48.7 ± 10.3	(0.10)	50.0 ± 11.5	51.9 ± 9.4	(0.42)
BP (体の痛み)	50.0 ± 8.7	50.9 ± 7.0	(0.45)	47.0 ± 8.3	48.7 ± 8.9	(0.42)
GH (全体的健康感)	48.3 ± 6.4	48.0 ± 7.6	(0.78)	49.8 ± 6.7	51.6 ± 7.4	(0.21)
VT (活力)	51.3 ± 7.5	53.7 ± 7.5	(0.052)	50.2 ± 9.5	53.9 ± 5.6	(0.062)
SF (社会生活機能)	49.3 ± 10.1	51.6 ± 8.7	(0.23)	47.4 ± 10.4	50.2 ± 11.1	(0.28)
RE (日常役割機能; 精神)	46.2 ± 12.4	49.4 ± 9.3	(0.063)	52.5 ± 6.1	51.2 ± 8.6	(0.45)
MH (心の健康)	50.9 ± 9.1	53.5 ± 7.5	(0.041)	52.1 ± 8.7	52.0 ± 8.4	(0.97)
PCS (身体的側面のQOLサマリースコア)	46.3 ± 10.4	44.7 ± 10.8	(0.22)	48.8 ± 10.4	49.3 ± 8.5	(0.75)
MCS (精神的側面のQOLサマリースコア)	53.3 ± 8.3	54.5 ± 7.6	(0.27)	50.2 ± 9.8	52.7 ± 8.5	(0.18)
RCS (役割社会的側面のQOLサマリースコア)	46.0 ± 14.4	50.4 ± 9.7	(0.037)	50.6 ± 7.6	50.3 ± 10.6	(0.90)

平均±標準偏差. p 値は対応のあるt-検定により解析. p 値(交互作用)は二元配置分散分析(反復測定)により解析.

表4-10. 還元型CoQ₁₀サプリメント摂取中のNPC1L1 rs2072183 (C > G) の測定項目の変化(女性)

	CC (n=20)			CG/GG (n=41)			p-値 (交互作用)
	ベースライン	摂取1年後	p 値	ベースライン	摂取1年後	p 値	
年齢 (歳)	66.4 ± 11.2	—	—	63.3 ± 10.0	—	—	—
BMI (kg/m ²)	22.2 ± 3.3	—	—	24.6 ± 4.8	—	—	—
TC (mmol/L)	5.22 ± 0.62	—	—	5.12 ± 0.78	—	—	—
CoQ ₁₀ (μmol/L)	1.04 ± 0.32	5.79 ± 2.13	(1.4×10 ⁻⁹)	1.08 ± 0.34	5.81 ± 1.95	(8.9×10 ⁻¹⁹)	0.96
SF-36 スコア							
PF (身体機能)	49.8 ± 7.3	48.8 ± 10.4	(0.56)	47.7 ± 10.2	47.4 ± 11.6	(0.78)	0.77
RP (日常役割機能; 身体)	46.0 ± 11.4	50.6 ± 8.8	(0.17)	46.9 ± 11.3	49.3 ± 10.8	(0.23)	0.52
BP (体の痛み)	48.6 ± 9.0	52.2 ± 8.7	(0.11)	49.3 ± 8.5	49.3 ± 7.1	(0.97)	0.13
GH (全体的健康感)	48.9 ± 9.0	50.4 ± 9.2	(0.21)	48.7 ± 5.0	48.5 ± 6.8	(0.90)	0.35
VT (活力)	49.7 ± 8.3	54.1 ± 6.5	(0.034)	51.6 ± 8.0	53.6 ± 7.2	(0.088)	0.26
SF (社会生活機能)	47.9 ± 8.6	52.2 ± 9.7	(0.055)	49.1 ± 10.9	50.7 ± 9.4	(0.44)	0.42
RE (日常役割機能; 精神)	46.8 ± 11.2	51.9 ± 7.4	(0.064)	48.9 ± 11.2	49.0 ± 9.7	(0.94)	0.065
MH (心の健康)	48.8 ± 8.2	53.6 ± 6.5	(0.046)	52.4 ± 9.1	52.7 ± 8.4	(0.80)	0.051
PCS (身体的側面のQOLサマリースコア)	49.1 ± 8.4	47.3 ± 11.9	(0.23)	46.1 ± 11.2	45.5 ± 9.5	(0.70)	0.57
MCS (精神的側面のQOLサマリースコア)	50.6 ± 9.7	54.4 ± 8.0	(0.039)	53.1 ± 8.4	53.7 ± 7.8	(0.59)	0.11
RCS (役割社会的側面のQOLサマリースコア)	45.8 ± 14.5	51.3 ± 8.8	(0.062)	48.3 ± 12.0	49.9 ± 10.5	(0.40)	0.24

平均±標準偏差. p 値は対応のあるt-検定により解析. p 値(交互作用)は二元配置分散分析(反復測定)により解析.

表4-11. 還元型CoQ₁₀サプリメント摂取中のGroup1とGroup2の測定項目の変化(女性)

	Group 1 (n=32)			Group 2 (n=29)			p-値 (交互作用)
	ベースライン	摂取1年後	p 値	ベースライン	摂取1年後	p 値	
年齢(歳)	65.8 ± 10.5	—	—	62.7 ± 10.2	—	—	—
BMI (kg/m ²)	23.5 ± 4.4	—	—	24.1 ± 4.6	—	—	—
TC (mmol/L)	5.19 ± 0.72	—	—	5.10 ± 0.74	—	—	—
CoQ ₁₀ (μmol/L)	1.13 ± 0.37	6.48 ± 1.99	(1.6×10 ⁻¹⁶)	0.99 ± 0.28	5.05 ± 1.73	(4.3×10 ⁻¹³)	0.008
SF-36 スコア							
PF (身体機能)	48.6 ± 10.0	49.0 ± 11.8	(0.78)	48.2 ± 8.8	46.6 ± 10.5	(0.27)	0.32
RP (日常役割機能; 身体)	44.6 ± 12.1	50.6 ± 9.6	(0.017)	48.8 ± 10.0	48.7 ± 10.7	(0.96)	0.064
BP (体の痛み)	49.6 ± 8.6	52.2 ± 7.4	(0.12)	48.5 ± 8.7	48.1 ± 7.5	(0.78)	0.17
GH (全体的健康感)	49.3 ± 7.6	51.2 ± 8.3	(0.042)	48.1 ± 5.0	46.8 ± 6.2	(0.33)	0.045
VT (活力)	51.4 ± 7.2	54.6 ± 7.2	(0.035)	50.5 ± 9.0	52.8 ± 6.5	(0.099)	0.71
SF (社会生活機能)	50.7 ± 7.9	53.4 ± 7.1	(0.12)	46.4 ± 11.8	48.7 ± 11.1	(0.40)	0.90
RE (日常役割機能; 精神)	46.2 ± 13.0	51.1 ± 9.2	(0.016)	50.4 ± 8.2	48.6 ± 8.9	(0.22)	0.008
MH (心の健康)	50.1 ± 8.7	54.3 ± 6.4	(0.009)	52.5 ± 9.0	51.6 ± 8.9	(0.56)	0.019
PCS (身体的側面のQOLサマリースコア)	47.2 ± 10.5	47.2 ± 10.9	(0.95)	46.9 ± 10.5	44.9 ± 9.6	(0.19)	0.30
MCS (精神的側面のQOLサマリースコア)	53.2 ± 8.8	55.4 ± 7.2	(0.12)	51.3 ± 8.9	52.4 ± 8.4	(0.43)	0.56
RCS (役割社会的側面のQOLサマリースコア)	45.9 ± 14.5	51.1 ± 8.6	(0.026)	49.2 ± 10.7	49.6 ± 11.3	(0.85)	0.13

平均±標準偏差. p 値は対応のあるt-検定により解析. p 値(交互作用)は二元配置分散分析(反復測定)により解析.

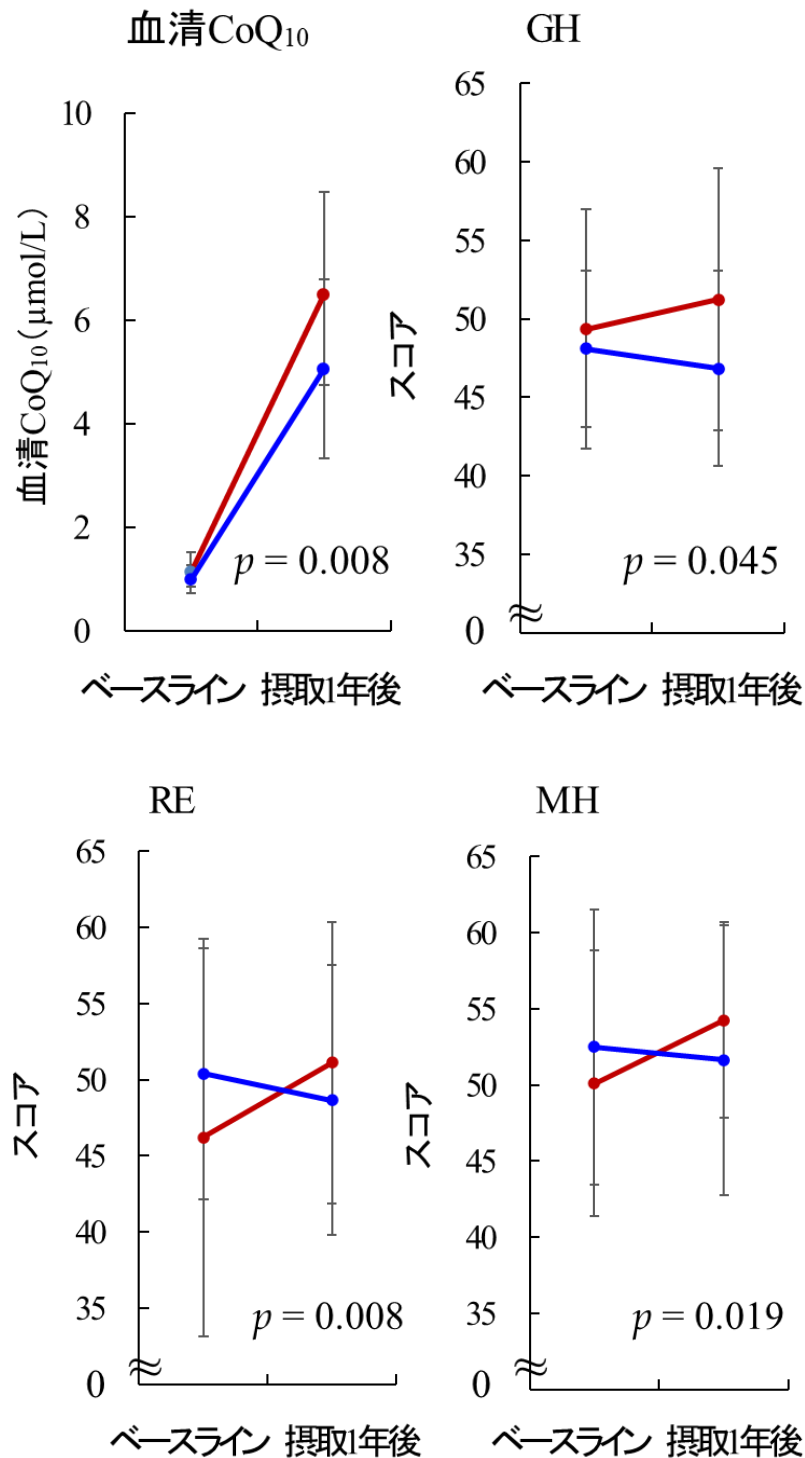


図 4-6 Group 1 と Group 2 の血清 CoQ₁₀、SF-36 の GH、RE、および MH のスコアの変化 (女性)

女性におけるベースライン時と還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取前後の血清 CoQ₁₀ 値、SF-36 の GH、RE、および MH のスコアの変化を示した図である。赤線が Group 1、青線が Group 2 を示している。交互作用は二元配置分散分析 (反復測定) で解析した ($p < 0.05$)。略語: GH; 全体的健康観、RE; 日常役割機能 (精神)、MH; 心の健康。

4.4 考察

本研究では、女性において、長期間の還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取による血清 ΔCoQ₁₀ および Δ[CoQ₁₀/TC] の大きな個人差に関与する 4 つの SNP を特定することに成功した。これらの SNP は、コレステロール代謝 (*CYP7A1* rs3808607) [108]、腸管上皮での CoQ₁₀ 吸収 (*NPC1L1* rs2072183) [80,109]、CoQ₁₀ 排出 (*ABCB1* rs2032582) [84]、および細胞内 CoQ₁₀ 取込 (*CD36* rs1761667) [83]、に関与する遺伝子に存在する (表 4-3)。したがって、4 つの SNP の組み合わせによるグループ分けにより、女性における還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取による HR または LR を予測できる可能性がある (表 4-5)。

CYP7A1 は、胆汁酸合成を調節する律速酵素であるコレステロール 7 α -水酸化酵素をコードする。rs3808607 GG の遺伝子型を持つ人は、高分子量 β -グルカンを摂取した後、血清 TC 値が低くなり、胆汁酸合成量が高くなること、さらに、GT/TT の遺伝子型を持つ人は、GG 遺伝子型を持つ人よりも血清 TC 値が高いことが報告されている [110]。*NPC1L1* は、CoQ₁₀ 吸収への関与に加えて、腸のコレステロール吸収において極めて重要な役割を果たしている。rs2072183 CC の遺伝子型を持つ胆石症患者では、CG/GG の遺伝子型を持つ人よりも、肝臓における *NPC1L1* の発現量が多いことが報告されている [111]。また、ヒト *NPC1L1* 高発現 Caco-2 細胞を用いた実験によると、*NPC1L1* の発現量が多いとコレステロールや脂溶性ビタミンの吸収が高まることが示されている [112]。*ABCB1* は、薬物排出に関与する P 糖タンパク質ポンプをコードする。rs2032582 GG の遺伝子型を持つ結腸直腸癌患者では、腫瘍組織における P 糖タンパク質の発現量が多いこと [113]、さらに、*ABCB1* の発現と同様に、rs2032582 多型は、転移性結腸直腸癌患者におけるイリノテカン誘発性の重度の粘膜炎と関連していること [114]が報告されている。*CD36* は、マルチリガンドスカベンジャー受容体であり、その主な機能は脂肪酸と酸化リポタンパク質を細胞内に取り込むことである [115]。rs1761667 A アレルは、単球の *CD36* 発現を低下させ [116]、脂肪酸分子に対する感受性を低下させること [117] が報告されている。これらの報告に基づいて、rs3808607 T アレルは TC 値の上昇を伴った血清 CoQ₁₀ 値の上昇に関与し、rs2072183 C アレルは *NPC1L1* 発現の増加を介した腸管上皮からの CoQ₁₀ 輸送の増加に関連し、および rs1761667 A アレルは *CD36* 発現低下により血液/組織液から細胞への CoQ₁₀ 取

り込みを低下させることで、還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取による HR に関与している可能性がある。一方、rs2032582 G アレルは、*ABCB1* の発現を増加させ、腸管上皮からの CoQ₁₀ 分子の排出を促進すると考えられたが、予想とは反対の結果を得た。rs2032582 (G>T) は、rs1045642 (C>T)、および rs1128503 (C>T) と連鎖不平衡にある。3 つの SNP は、基質/阻害剤相互作用部位の高次構造を変化させ、その結果、薬剤特異性が変わる可能性がある [118]。したがって、rs2032582 の T アレルを含む mRNA から翻訳された *ABCB1* は、G アレルを含む mRNA からの翻訳よりも、多くの CoQ₁₀ 分子を腸管上皮から排出していると推測される。一方で、*ABCB1* は、腸、脳、肝臓、腎臓など様々な組織で発現し、薬物など多種多様な分子を細胞外へと輸送するトランスポーターであることから [119]、細胞から血液/組織液へ CoQ₁₀ の排出を促進させた可能性もある。*ABCB1* の血清 CoQ₁₀ 値への影響については、さらなる検討が必要である。

加えて、還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取による血清 CoQ₁₀ 値の上昇と関連のある 4 つの SNP を組み合わせた遺伝子型によるグループ分けの結果、血清 CoQ₁₀ 値の上昇だけでなく、SF-36 の GH、RE、および MH の下位尺度スコアの上昇との交互作用が認められた (表 4-11、図 4-6)。還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取後、4 個以上の HR アレルを持つ Group 1 では、上記の 3 個の SF-36 下位尺度スコアの有意な上昇が観察されたが、HR アレルが 3 個以下の Group 2 では観察されなかった。さらに、RP と VT の下位尺度スコアおよび RCS サマリースコアは、グループ分けによる交互作用は観察されなかったが、Group 1 でのみ還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取後にスコアの有意な上昇が観察された。これらの結果は、健康維持および増進のために還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取の恩恵を受けやすい女性を選別するためのツールとして、この 4 つの SNP を組み合わせた遺伝子型によるグループ分けが役立つ可能性を示している。これらの結果は、SF-36 スコアの上昇によって示されるように、上記の 4 つの SNP が、還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取の有益な効果を高める可能性を示唆するものであった。*CYP7A1* と *NPC1L1* はコレステロールの代謝に関与している。HR アレルの rs1761667 A アレルでは、血清 TC 値の高い人の割合が多いことが報告されている [120]。また、HR アレルの rs3808607 T アレル [121] および rs2072183 C アレル [122] の両方が、フィトステロール依存性の血清 TC 値の減少の非感受性に関与していることも報告さ

れている。2つのグループ間のベースラインの血清 TC 値の差は検出されなかったが、上記の HR アレルを持っている人では血清 TC 値および LDL コレステロール値の上昇のリスクが高くなる可能性がある。また、血中の LDL コレステロールや酸化 LDL コレステロールは酸化ストレスと正の相関を示し、酸化 LDL コレステロールは抗酸化力と負の相関を示すことが報告されている [123]。これらのことは、還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取による有益な効果は、ミトコンドリア電子伝達系の活性化を介してだけでなく、コレステロール代謝の変化を介して伝播される可能性があることを示している。上述のように、rs3808607、rs2072183、および rs1761667 は、血清 TC 値の上昇と関連していた [110,122,124]。さらに、女性参加者の平均年齢は約 64 歳であり、ほとんどが更年期または閉経後であった。先行研究では、閉経後の女性では閉経前の女性よりも血清 TC 値と炎症性物質が高く、抗酸化活性が低いことが示されている [125]。さらに、閉経前女性に比べ、閉経後女性はストレスが高く、血漿中の過酸化脂質濃度が高いほど QOL スコアが低いことが示されている [126]。これらの報告を考慮すると、血清 TC 値が上昇しやすい Group 1 の女性は、Group 2 の女性よりも酸化ストレスを受けやすく、その結果、精神的健康に関連する QOL スコアが低い可能性が考えられる。また、過剰なコレステロールは、少なくとも部分的には、ミトコンドリア機能障害による活性酸素種を介して、動脈硬化、糖尿病、慢性腎臓病、肝疾患、アルツハイマー病、骨粗鬆症、変形性関節症などの慢性非感染性疾患 (CNCDs) の発症に関与している [127]。このような CNCDs およびその危険因子は、QOL に影響を及ぼす可能性もある [128]。CoQ₁₀ は、ミトコンドリアにおける ATP 産生の促進作用に加え、活性酸素種による細胞傷害からの保護作用を持つことから [129]、女性の SF-36 スコアに対する還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取による有益性は、酸化コレステロールを介した血管傷害からの保護作用を介して生じた可能性も考えられる。このような状況下で、SF-36 スコアの上昇が Group 2 よりも Group 1 の女性でより優先的に観察された理由は、これら 2つのグループ間の還元型 CoQ₁₀ サプリメントのバイオアベイラビリティに加えて、過剰な血中のコレステロールのリスクの違いに起因する可能性がある。両群のベースライン血清 TC 値には差がなかったのは (表 4-11)、女性対象者の約 40% が脂質異常症の治療を受けていたことが関係していると思われる。

女性とは対照的に、男性では 8 つの SNP とも HR 群と LR 群の間で遺伝子型の分布の差はみられなかった (表 4-3)。また、4 つの SNP の一部または全部を組み合わせた遺伝子型によるグループ分けは、SF-36 のどの下位尺度スコアまたはサマリースコアとも交互作用を示さなかった (表 S4-4~S4-7, S4-9)。また、男性全体では、還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取によって SF-36 の下位尺度スコアやサマリースコアが上昇することはなかった。これは、男性対象者が女性対象者のほぼ半分であり、対象者数が少なかったことが一因としてあげられる。あるいは、エストロゲンに制御された遺伝子発現による性差の影響が、還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取に対する反応の違いに関与している可能性もある。実際、これまでの報告では、rs3808607 [130,131]、rs2072183 [132,133]、rs2032582 [134]、および rs1761667 [135]、によって性別に関連した変調が示されていた。また、還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取による女性特有の有益な効果の理由は、閉経に伴うエストロゲン値が減少し、血中のコレステロールの過剰蓄積のリスクが高くなり、その結果、心血管疾患などの CNCDS を引き起こすことに起因する可能性がある [127,136,137]。50 歳以上の男性では、血清 TC 値は横ばいとなる [137]。一方で、本研究の男性はもともと血清 CoQ₁₀ 値や SF-36 スコアの高めの人が多かったため、参加者に偏りがあった可能性もある。スコアが上昇しなくても、歳を経てもスコアが高いまま維持されていれば、健康の維持につながっていると考えられる。いずれにせよ、より多くの男性からなる大規模なサンプルを用いた研究が、4 つの SNP の一部または全部を組み合わせた遺伝子型によるグループ分けの有用性を検証するのに役立つであろう。

本研究では単に 4 つの SNP の HR アレルの合計数でグループ分けをしたが、SNP によって血清 CoQ₁₀ 値の上昇に与える影響の程度が異なる可能性は否定できない。今後、個々の SNP の重みづけの検討も必要かもしれない。また、本研究では 7 遺伝子に含まれる 8 種類の SNP のみを評価したが、より多くの人を対象としたゲノムワイド関連解析 [138]を実施すれば、CoQ₁₀ の吸収程度の予測に適した他の遺伝子に含まれる SNP が見つかる可能性も残されている。

なお、本研究は過去のデータを使用した後ろ向きの縦断研究である。女性をブラインドで Group 1 と Group 2 に分けて還元型 CoQ₁₀ サプリメントを摂取させ、SF-36 スコアなどの変化の仕方の違いを調査する前向きの縦断研究 (コホート研

究)を実施すれば、研究データの信頼度を高めることができるかもしれない。一方で、本研究で使用した SF-36 は主観的な QOL 評価である。認知機能テスト、テロメア長、および酸化ストレスマーカーなどの客観的な評価項目も追加して調査することで、SNP と還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取の有益効果との関連を多面的に評価できると思われる。

また、還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取の有益効果を得るためには、各組織や臓器の CoQ₁₀ 濃度を高めることが重要と考えられる。CoQ₁₀ サプリメント摂取は、血中に加えて心筋やその細胞内のミトコンドリア [139] および骨格筋 [140] の CoQ₁₀ 濃度を増加させることが報告されているが、個人差が大きい [140]。現時点では、血中の CoQ₁₀ 濃度が上がれば、必然的に各組織や臓器の CoQ₁₀ 濃度も上昇すると考えられているが、今後もさらなる検討が必要である。

4.5 要約

第4章では、コレステロールと CoQ₁₀ の代謝、吸収、排出、および細胞への取り込みにかかわる遺伝子の中にある遺伝子一塩基多型 (SNPs) と還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取後の血清 CoQ₁₀ 上昇値との関連ならびに、サプリメント摂取による主観的生活の質 (QOL) 尺度を測る MOS Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) スコア変化との関連を調べた。女性では、*ABCB1* の rs2032582 (G>T) の G アレル、および *CD36* の rs1761667 (G>A) の A アレルを持つ頻度は、1年間の還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取後の血清 CoQ₁₀ 上昇値の大きい群で高いこと、*CYP7A1* の rs3808607 (G>T) の T アレル、および *NPC1L1* の rs2072183 (C>G) の C アレルを持つ頻度は、1年間摂取後の血清総コレステロール (TC) で除した血清 CoQ₁₀ 上昇値の大きい群で高いことが示された。さらに、これら4つの SNP を組み合わせて、血清 CoQ₁₀ 値や血清 TC で除した血清 CoQ₁₀ 値の上昇しやすいアレルを4個以上持つグループと3個以下のグループに分けると、前者の方がサプリメント摂取後の CoQ₁₀ 上昇量が大きく、また前者のみで SF-36 の精神的健康に関する下位尺度スコアが上昇することが示された。一方、男性においては、調査した SNP と血清 CoQ₁₀ 上昇値、血清 TC で除した血清 CoQ₁₀ 上昇値、または SF-36 スコアとの関連はなかった。

以上より、少なくとも女性においては、4つの SNP を組み合わせた遺伝子型によるグループ分けは、CoQ₁₀ の吸収程度の予測に加えて、SF-36 の精神的健康に関する下位尺度スコア上昇のように、健康の維持または増進効果の得やすい人を予測するツールにも有用となる可能性のあることが示された。

第5章 総括

CoQ₁₀ は、健康の維持および増進、あるいはアンチエイジングを目的としたサプリメントとして期待されているが、有効性が結論付けられていない。CoQ₁₀ のバイオアベイラビリティの個人差の大きいことがその一因である可能性がある。本研究では、CoQ₁₀ 吸収に影響を与える要因のうち、食品と遺伝的な要因の2つに焦点を当てた。

第2章では、長期間の還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取試験（ユビキノール健診）参加者を対象に、BDHQ を用いた食習慣調査を行い、食品摂取習慣と還元型 CoQ₁₀ サプリメントの吸収の関連を調査したところ、卵類、乳類、および大豆類の摂取の習慣が、CoQ₁₀ 吸収の高さと関連している可能性を示した。

第3章では、第2章の研究より候補となった食品が還元型 CoQ₁₀ サプリメントの吸収に及ぼす直接的な影響を調べたところ、顆粒状還元型 CoQ₁₀ サプリメントを懸濁させたみそ汁を食事と一緒に摂ることで、吸収が促進される可能性を示した。CoQ₁₀ 強化味噌などの高吸収型の CoQ₁₀ 強化食品開発に役立つことが期待される。

第4章では、還元型 CoQ₁₀ サプリメントの吸収に影響を及ぼす可能性のある SNP をユビキノール健診参加者を対象に解析したところ、女性において、rs2032582 (*ABCBI*)、rs1761667 (*CD36*)、rs3808607 (*CYP7A1*)、および rs2072183 (*NPC1L1*) の4つの SNP が、還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取による血清 CoQ₁₀ 値の上昇と関連すること、さらに上記の4つの SNP を組み合わせた遺伝子型によるグループ分けは、還元型 CoQ₁₀ サプリメントの健康の維持または増進効果の得やすい人を予測するツールにも有用となる可能性を示した。

本研究の成果は、還元型 CoQ₁₀ サプリメントと相性の良い食品を消費者に紹介する販売促進資料（リーフレット）の作成、高吸収型の還元型 CoQ₁₀ サプリメントまたは強化食品の開発、および個々の遺伝的背景に応じて最適化された還元型 CoQ₁₀ 量を含むテラーメイドのサプリメントの提供など、消費者が還元型 CoQ₁₀ サプリメントの有益効果をより得やすい環境を作り出すための基盤となる。まずは、リーフレットや強化食品の試作品を作成し、バイオアベイラビリティの低い人や高吸収と関連のある HR アレル数が3個以下の Group 2 に属する女性へ

の有効性を調査することが喫緊の課題となる。また、これまでヒト臨床試験で結論付けが困難であった還元型 CoQ₁₀ サプリメントの有益性については、女性では HR アレル数が 4 個以上の Group 1 と 3 個以下の Group 2 に分けて実施することで克服できる可能性がある。加えて、Group 2 の女性については、摂取量を Group 1 の 2 倍 (200~300mg/日) に上げた有益効果の調査も必要である。一方で、男性については、還元型 CoQ₁₀ の吸収に影響を及ぼす SNP が、女性のものと同様であるという結果が臨床試験の参加者数を増やすことで得られるのか、または女性の SNP とは異なるのか、という課題も残されている。還元型 CoQ₁₀ の有益効果を実証するために、本成果を発展させたさらなる研究が望まれる。

謝辞

ここに、和洋女子大学大学院博士前期課程を卒業してからの2年間、研究生としての4年間、そして博士後期課程4年間の研究成果を博士論文として纏めるにあたり、多大なご指導とご支援を賜りました多くの方々に厚く御礼申し上げます。

和洋女子大学大学院では指導教員として研究活動と大学院進学や学位審査等多くのご指導とご支援を賜りました和洋女子大学大学院総合生活研究科の鈴木敏和教授並びに総合生活研究科諸先生方に心より深く感謝申し上げます。

また、和洋女子大学家政学部健康栄養学科在籍当初から多くのご指導とご支援を賜り、そして学位審査において懇切丁寧なご指導を賜りました和洋女子大学大学院総合生活研究科の鬘谷要教授並びに和洋女子大学大学院総合生活研究科長の柳澤幸江教授、研究活動や学位審査等多くのご指導とご支援を賜りましたちいき進かがく株式会社の代表取締役である木下徹博士、そして学位審査において多くのご指導を賜りました理化学研究所生命機能科学研究センターの渡辺恭良博士並びに和洋女子大学院総合生活研究科の原光彦教授に心より深く感謝申し上げます。

さらに、本研究への貴重なご助言や懇切丁寧なサポートを頂きました文教大学健康栄養学部非常勤講師である藤井健志博士並びに愛媛大学大学院農学研究科の丸山広達准教授はじめ多くの方々のご指導を賜りましたことにより、このような博士論文を纏め上げることができました。衷心より厚く御礼申し上げます。

最後に、第2章および第4章の研究にご協力を賜りました愛媛県上島町の皆様並びに第3章の研究にご協力を賜りましたボランティアの皆様に、この場をお借りして心より御礼申し上げます。

なお、本研究は、和洋女子大学大学院総合生活研究科鈴木和枝奨学奨励基金のご支援を受けて行いました。故 鈴木和枝氏には、和洋女子大学家政学部健康栄養学科卒業後に多くのご指導とご支援を賜りました。ご冥福をお祈りするとともに、心より深く感謝申し上げます。

発表論文目録

高橋 美知代, 木下 徹, 金子 健彦, 鈴木 敏和. 長期間の補酵素 Q₁₀ (CoQ₁₀)サプリメント摂取に伴う血清 CoQ₁₀ レベルに及ぼす食習慣の影響の検討. *和洋女子大学紀要*. **2018**, 58, 111-118. doi/10.18909/00001564

Takahashi, M.; Nagata, M.; Kaneko, T.; Suzuki, T. Miso Soup Consumption Enhances the Bioavailability of the Reduced Form of Supplemental Coenzyme Q₁₀. *J Nutr Metab*. **2020**, Jan 7;2020:5349086. doi:10.1155/2020/5349086

Takahashi, M.; Nagata, M.; Kinoshita, T.; Kaneko, T.; Suzuki, T. *CYP7A1*, *NPC1L1*, *ABCB1*, and *CD36* Polymorphisms Are Associated with Increased Serum Coenzyme Q₁₀ after Long-Term Supplementation in Women. *Antioxidants*. **2021**, 10, 431. doi:10.3390/antiox10030431

Takahashi, M.; Kinoshita, T.; Maruyama, K.; Suzuki, T. *CYP7A1*, *NPC1L1*, *ABCB1*, and *CD36* Polymorphisms Associated with Coenzyme Q₁₀ Availability Affect the Subjective Quality of Life Score (SF-36) after Long-Term CoQ₁₀ Supplementation in Women. *Nutrients*. **2022**, 14, 2579. doi: 10.3390/nu14132579

引用文献

1. Aberg, F.; Appelkvist, E.L.; Dallner, G.; Ernster, L. Distribution and redox state of ubiquinones in rat and human tissues. *Arch Biochem Biophys* **1992**, *295*, 230-234, doi:10.1016/0003-9861(92)90511-t.
2. Crane, F.L.; Hatefi, Y.; Lester, R.L.; Widmer, C. Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochim Biophys Acta* **1957**, *25*, 220-221, doi:10.1016/0006-3002(57)90457-2.
3. Cooke, M.; Iosia, M.; Buford, T.; Shelmadine, B.; Hudson, G.; Kerksick, C.; Rasmussen, C.; Greenwood, M.; Leutholtz, B.; Willoughby, D.; et al. Effects of acute and 14-day coenzyme Q10 supplementation on exercise performance in both trained and untrained individuals. *J Int Soc Sports Nutr* **2008**, *5*, 8, doi:10.1186/1550-2783-5-8.
4. Crane, F.L. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr* **2001**, *20*, 591-598.
5. Frei, B.; Kim, M.C.; Ames, B.N. Ubiquinol-10 is an effective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1990**, *87*, 4879-4883.
6. Lopez-Lluch, G.; Rodriguez-Aguilera, J.C.; Santos-Ocana, C.; Navas, P. Is coenzyme Q a key factor in aging? *Mech Ageing Dev* **2010**, *131*, 225-235, doi:10.1016/j.mad.2010.02.003.
7. 日本コエンザイムQ協会(編). *コエンザイムQ10の基礎と応用*; 2015; p. 230.
8. Harman, D. Aging: A Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry. *J Gerontol* **1956**, *11*, 298-300.
9. Crane, F.L. Discovery of ubiquinone (coenzyme Q) and an overview of function. *Mitochondrion* **2007**, *7 Suppl*, S2-7, doi:10.1016/j.mito.2007.02.011.
10. Okamoto, T.; Fukui, K.; Nakamoto, M.; Kishi, T.; Kanamori, N.; Kataoka, K.; Nishii, S.; Kishi, H.; Hiraoka, E.; Okada, A. Serum levels of coenzyme Q10 and lipids in patients during total parenteral nutrition. *J Nutr Sci Vitaminol* **1986**, *32*,

- 1-12, doi:10.3177/jnsv.32.1.
11. Kubo, H.; Fujii, K.; Kawabe, T.; Matsumoto, S.; Kishida, H.; Hosoe, K. Food content of ubiquinol-10 and ubiquinone-10 in the Japanese diet. *Journal of Food Composition and Analysis* **2008**, *21*, 199-210.
 12. Hosoe Kazunori; Yamaguchi Takao; Iwao, F. Lower plasma coenzyme Q10 concentrations in healthy vegetarians and vegans compared with omnivores. *Nutrafoods* **2022**, *1*, 379-386, doi:https://doi.org/10.17470/NF-022-0047.
 13. Melanie Johns Cupp; Tracy., T.S. Dietary Supplements: Toxicology and Clinical Pharmacology. *Human Press* **2003**, 53-85.
 14. Adarsh, K.; Kaur, H.; Mohan, V. Coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀) in isolated diastolic heart failure in hypertrophic cardiomyopathy (HCM). *Biofactors* **2008**, *32*, 145-149.
 15. Fukuda, S.; Nojima, J.; Kajimoto, O.; Yamaguti, K.; Nakatomi, Y.; Kuratsune, H.; Watanabe, Y. Ubiquinol-10 supplementation improves autonomic nervous function and cognitive function in chronic fatigue syndrome. *Biofactors* **2016**, *42*, 431-440, doi:10.1002/biof.1293.
 16. Gazdikova, K.; Gvozdjakova, A.; Kucharska, J.; Spustova, V.; Braunova, Z.; Dzurik, R. Oxidative stress and plasma concentrations of coenzyme Q₁₀, alpha-tocopherol, and beta-carotene in patients with a mild to moderate decrease of kidney function. *Nephron* **2001**, *88*, 285, doi:10.1159/000046007.
 17. Kalen, A.; Appelkvist, E.L.; Dallner, G. Age-related changes in the lipid compositions of rat and human tissues. *Lipids* **1989**, *24*, 579-584.
 18. McMurray, J.J.; Dunselman, P.; Wedel, H.; Cleland, J.G.; Lindberg, M.; Hjalmarson, A.; Kjeksus, J.; Waagstein, F.; Apetrei, E.; Barrios, V.; et al. Coenzyme Q₁₀, rosuvastatin, and clinical outcomes in heart failure: a pre-specified substudy of CORONA (controlled rosuvastatin multinational study in heart failure). *J Am Coll Cardiol* **2010**, *56*, 1196-1204, doi:10.1016/j.jacc.2010.02.075.
 19. Miyake, Y.; Shouzu, A.; Nishikawa, M.; Yonemoto, T.; Shimizu, H.; Omoto, S.; Hayakawa, T.; Inada, M. Effect of treatment with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on serum coenzyme Q10 in diabetic patients.

- Arzneimittelforschung* **1999**, *49*, 324-329, doi:10.1055/s-0031-1300422.
20. Takahashi, M.; Suzuki, T.; Matsumoto, H.; Kaneko, T.; Nukada, H.; Hashizume, N. Decreased blood levels of L-carnitine and coenzyme Q₁₀ in long-term hospitalized people. *New Diet Ther* **2014**, *30*, 23-33.
21. Wada, H.; Goto, H.; Hagiwara, S.; Yamamoto, Y. Redox status of coenzyme Q₁₀ is associated with chronological age. *J Am Geriatr Soc* **2007**, *55*, 1141-1142, doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01209.x.
22. Yamamoto, Y.; Yamashita, S. Plasma ubiquinone to ubiquinol ratio in patients with hepatitis, cirrhosis, and hepatoma, and in patients treated with percutaneous transluminal coronary reperfusion. *Biofactors* **1999**, *9*, 241-246.
23. Belviranli, M.; Okudan, N. Effect of Coenzyme Q₁₀ Alone and in Combination with Exercise Training on Oxidative Stress Biomarkers in Rats. *Int J Vitam Nutr Res* **2018**, *88*, 126-136, doi:10.1024/0300-9831/a000261.
24. Andreani, C.; Bartolacci, C.; Guescini, M.; Battistelli, M.; Stocchi, V.; Orlando, F.; Provinciali, M.; Amici, A.; Marchini, C.; Tiano, L.; et al. Combination of Coenzyme Q₁₀ Intake and Moderate Physical Activity Counteracts Mitochondrial Dysfunctions in a SAMP8 Mouse Model. *Oxid Med Cell Longev* **2018**, *2018*, 8936251, doi:10.1155/2018/8936251.
25. Chen, H.C.; Huang, C.C.; Lin, T.J.; Hsu, M.C.; Hsu, Y.J. Ubiquinol Supplementation Alters Exercise Induced Fatigue by Increasing Lipid Utilization in Mice. *Nutrients* **2019**, *11*, doi:10.3390/nu11112550.
26. Varela-Lopez, A.; Ochoa, J.J.; Llamas-Elvira, J.M.; Lopez-Frias, M.; Planells, E.; Ramirez-Tortosa, M.; Ramirez-Tortosa, C.L.; Giampieri, F.; Battino, M.; Quiles, J.L. Age-Related Loss in Bone Mineral Density of Rats Fed Lifelong on a Fish Oil-Based Diet Is Avoided by Coenzyme Q₁₀ Addition. *Nutrients* **2017**, *9*, doi:10.3390/nu9020176.
27. Tian, G.; Sawashita, J.; Kubo, H.; Nishio, S.Y.; Hashimoto, S.; Suzuki, N.; Yoshimura, H.; Tsuruoka, M.; Wang, Y.; Liu, Y.; et al. Ubiquinol-10 supplementation activates mitochondria functions to decelerate senescence in senescence-accelerated mice. *Antioxid Redox Signal* **2014**, *20*, 2606-2620,

- doi:10.1089/ars.2013.5406.
28. Yan, J.; Fujii, K.; Yao, J.; Kishida, H.; Hosoe, K.; Sawashita, J.; Takeda, T.; Mori, M.; Higuchi, K. Reduced coenzyme Q10 supplementation decelerates senescence in SAMP1 mice. *Exp Gerontol* **2006**, *41*, 130-140, doi:10.1016/j.exger.2005.11.007.
29. Sandhir, R.; Sethi, N.; Aggarwal, A.; Khera, A. Coenzyme Q10 treatment ameliorates cognitive deficits by modulating mitochondrial functions in surgically induced menopause. *Neurochem Int* **2014**, *74*, 16-23, doi:10.1016/j.neuint.2014.04.011.
30. Dumont, M.; Kipiani, K.; Yu, F.; Wille, E.; Katz, M.; Calingasan, N.Y.; Gouras, G.K.; Lin, M.T.; Beal, M.F. Coenzyme Q10 decreases amyloid pathology and improves behavior in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **2011**, *27*, 211-223, doi:10.3233/JAD-2011-110209.
31. Muthukumaran, K.; Kanwar, A.; Vegh, C.; Marginean, A.; Elliott, A.; Guilbeault, N.; Badour, A.; Sikorska, M.; Cohen, J.; Pandey, S. Ubisol-Q₁₀ (a Nanomicellar Water-Soluble Formulation of CoQ₁₀) Treatment Inhibits Alzheimer-Type Behavioral and Pathological Symptoms in a Double Transgenic Mouse (TgAPESwe, PSEN1dE9) Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* **2018**, *61*, 221-236, doi:10.3233/JAD-170275.
32. Ben-Meir, A.; Kim, K.; McQuaid, R.; Esfandiari, N.; Bentov, Y.; Casper, R.F.; Jurisicova, A. Co-Enzyme Q10 Supplementation Rescues Cumulus Cells Dysfunction in a Maternal Aging Model. *Antioxidants* **2019**, *8*, doi:10.3390/antiox8030058.
33. Ghanbarzadeh, S.; Garjani, A.; Ziaee, M.; Khorrami, A. Effects of L-carnitine and coenzyme q10 on impaired spermatogenesis caused by isoproterenol in male rats. *Drug Res* **2014**, *64*, 449-453, doi:10.1055/s-0033-1361103.
34. Dai, S.; Tian, Z.; Zhao, D.; Liang, Y.; Liu, M.; Liu, Z.; Hou, S.; Yang, Y. Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Biomarkers of Oxidative Stress in Adults: A GRADE-Assessed Systematic Review and Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Antioxidants* **2022**, *11*,

- doi:10.3390/antiox11071360.
35. Drobnic, F.; Lizarraga, M.A.; Caballero-Garcia, A.; Cordova, A. Coenzyme Q₁₀ Supplementation and Its Impact on Exercise and Sport Performance in Humans: A Recovery or a Performance-Enhancing Molecule? *Nutrients* **2022**, *14*, doi:10.3390/nu14091811.
 36. Mantle, D.; Hargreaves, I. Coenzyme Q₁₀ and Degenerative Disorders Affecting Longevity: An Overview. *Antioxidants* **2019**, *8*, doi:10.3390/antiox8020044.
 37. Mehrabani, S.; Askari, G.; Miraghajani, M.; Tavakoly, R.; Arab, A. Effect of coenzyme Q₁₀ supplementation on fatigue: A systematic review of interventional studies. *Complement Ther Med* **2019**, *43*, 181-187, doi:10.1016/j.ctim.2019.01.022.
 38. Castro-Marrero, J.; Cordero, M.D.; Segundo, M.J.; Saez-Francas, N.; Calvo, N.; Roman-Malo, L.; Aliste, L.; Fernandez de Sevilla, T.; Alegre, J. Does oral coenzyme Q₁₀ plus NADH supplementation improve fatigue and biochemical parameters in chronic fatigue syndrome? *Antioxid Redox Signal* **2015**, *22*, 679-685, doi:10.1089/ars.2014.6181.
 39. Castro-Marrero, J.; Saez-Francas, N.; Segundo, M.J.; Calvo, N.; Faro, M.; Aliste, L.; Fernandez de Sevilla, T.; Alegre, J. Effect of coenzyme Q₁₀ plus nicotinamide adenine dinucleotide supplementation on maximum heart rate after exercise testing in chronic fatigue syndrome - A randomized, controlled, double-blind trial. *Clin Nutr* **2016**, *35*, 826-834, doi:10.1016/j.clnu.2015.07.010.
 40. Deguchi, S.; Fujii, K.; Kurihara, T. The effect of the reduced form of coenzyme Q₁₀ (ubiquinol, Kaneka QHTM) on QOL improvement in the elderly. *Journal of Clinical Therapeutics & Medicines* **2008**, *24*, 233-238.
 41. Hofman-Bang, C.; Rehnqvist, N.; Swedberg, K.; Wiklund, I.; Astrom, H. Coenzyme Q₁₀ as an adjunctive in the treatment of chronic congestive heart failure. The Q₁₀ Study Group. *J Card Fail* **1995**, *1*, 101-107.
 42. Lister, R.E. An open, pilot study to evaluate the potential benefits of coenzyme Q₁₀ combined with Ginkgo biloba extract in fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res* **2002**, *30*, 195-199, doi:10.1177/147323000203000213.

43. Sue-Ling, C.B.; Abel, W.M.; Sue-Ling, K. Coenzyme Q₁₀ as Adjunctive Therapy for Cardiovascular Disease and Hypertension: A Systematic Review. *J Nutr* **2022**, *152*, 1666-1674, doi:10.1093/jn/nxac079.
44. Kinoshita, T.; Fujii, K. Long-term intake of ubiquinol may improve cognitive performance in community residents. *J Japanese Association Rural Med* **2019**, *68*, 8-17, doi:10.2185/jjrm.68.8.
45. Lafuente, R.; Gonzalez-Comadran, M.; Sola, I.; Lopez, G.; Brassesco, M.; Carreras, R.; Checa, M.A. Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* **2013**, *30*, 1147-1156, doi:10.1007/s10815-013-0047-5.
46. Safarinejad, M.R.; Safarinejad, S.; Shafiei, N.; Safarinejad, S. Effects of the reduced form of coenzyme Q₁₀ (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* **2012**, *188*, 526-531, doi:10.1016/j.juro.2012.03.131.
47. Safarinejad, M.R.; Shafiei, N.; Safarinejad, S. Effects of EPA, gamma-linolenic acid or coenzyme Q10 on serum prostate-specific antigen levels: a randomised, double-blind trial. *Br J Nutr* **2013**, *110*, 164-171, doi:10.1017/S0007114512004783.
48. Ma, L.; Cai, L.; Hu, M.; Wang, J.; Xie, J.; Xing, Y.; Shen, J.; Cui, Y.; Liu, X.J.; Liu, J. Coenzyme Q10 supplementation of human oocyte in vitro maturation reduces postmeiotic aneuploidies. *Fertil Steril* **2020**, *114*, 331-337, doi:10.1016/j.fertnstert.2020.04.002.
49. 厚生労働省. 『「統合医療」に係る 情報発信等推進事業』 . Available online: <https://www.ejim.ncgg.go.jp/pro/overseas/c03/23.html> (accessed on 11/5).
50. 国立健康・栄養研究所. 「健康食品」の安全性・有効性情報. Available online: <https://hfnet.nibiohn.go.jp/contents/detail40lite.html> (accessed on 11/5).
51. 佐藤夕紀. 低吸収性を示す機能性食品成分の消化管吸収機構の解明と吸収特性を考慮した製剤開発. *YAKUGAKU ZASSHI* **2019**, *139*, 341-347.
52. Bhagavan, H.N.; Chopra, R.K. Plasma coenzyme Q10 response to oral ingestion of coenzyme Q10 formulations. *Mitochondrion* **2007**, *7 Suppl*, S78-88, doi:10.1016/j.mito.2007.03.003.

53. Alehagen, U.; Aaseth, J.; Alexander, J.; Johansson, P.; Larsson, A. Supplemental selenium and coenzyme Q10 reduce glycation along with cardiovascular mortality in an elderly population with low selenium status - A four-year, prospective, randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Trace Elem Med Biol* **2020**, *61*, 126541, doi:10.1016/j.jtemb.2020.126541.
54. Kinoshita, T.; Maruyama, K.; Tanigawa, T. The Effects of Long-Term Ubiquinol Intake on Improving the Quality of Life of Community Residents. *Functional Foods in Health and Disease* **2016**, *6*, 16-32.
55. Ochiai, A.; Itagaki, S.; Kurokawa, T.; Kobayashi, M.; Hirano, T.; Iseki, K. Improvement in intestinal coenzyme q10 absorption by food intake. *Yakugaku Zasshi* **2007**, *127*, 1251-1254.
56. Uchida, Y.; Wakimoto, K.; Takahashi, H.; Fujii, K. Bioavailability of reduced coenzyme Q10 water-dispersed powder after a single oral dose. *Japanese J Complement Altern Med* **2014**, *11*, 103-105.
57. Barakat, A.; Shegokar, R.; Dittgen, M.; Müller, R.H. Coenzyme Q10 oral bioavailability: effect of formulation type. *Journal of Pharmaceutical Investigation* **2013**, *43*, 431-451, doi:10.1007/s40005-013-0101-4.
58. Hosoe, K.; Kitano, M.; Kishida, H.; Kubo, H.; Fujii, K.; Kitahara, M. Study on safety and bioavailability of ubiquinol (Kaneka QH™) after single and 4-week multiple oral administration to healthy volunteers. *Regul Toxicol Pharmacol* **2007**, *47*, 19-28, doi:10.1016/j.yrtph.2006.07.001.
59. Lopez-Lluch, G.; Del Pozo-Cruz, J.; Sanchez-Cuesta, A.; Cortes-Rodriguez, A.B.; Navas, P. Bioavailability of coenzyme Q10 supplements depends on carrier lipids and solubilization. *Nutrition* **2019**, *57*, 133-140, doi:10.1016/j.nut.2018.05.020.
60. Malkanthi Evans; Joshua Baisley; Sonya Barss; Guthrie., N. A randomized, double-blind trial on the bioavailability of two CoQ10 formulations. *Journal of Functional Foods* **2009**, *1*, 65-73, doi:10.1016/j.jff.2008.09.010.
61. Pravst, I.; Rodriguez Aguilera, J.C.; Cortes Rodriguez, A.B.; Jazbar, J.; Locatelli, I.; Hristov, H.; Zmitek, K. Comparative Bioavailability of Different Coenzyme

- Q10 Formulations in Healthy Elderly Individuals. *Nutrients* **2020**, *12*, doi:10.3390/nu12030784.
62. Qin, B.; Liu, L.; Pan, Y.; Zhu, Y.; Wu, X.; Song, S.; Han, G. PEGylated Solanesol for Oral Delivery of Coenzyme Q₁₀. *J Agric Food Chem* **2017**, *65*, 3360-3367, doi:10.1021/acs.jafc.7b00165.
63. Gibson, R.S. The role of diet- and host-related factors in nutrient bioavailability and thus in nutrient-based dietary requirement estimates. *Food Nutr Bull* **2007**, *28*, S77-100, doi:10.1177/15648265070281S108.
64. Takeda, S.; Kimura, M.; Marushima, R.; Takeuchi, A.; Takizawa, K.; Ogino, Y.; Masuda, Y.; Kunou, M.; Hasegawa, M.; Maruyama, C. Mayonnaise contributes to increasing postprandial serum beta-carotene concentration through the emulsifying property of egg yolk in rats and humans. *J Nutr Sci Vitaminol* **2011**, *57*, 209-215.
65. Unlu, N.Z.; Bohn, T.; Clinton, S.K.; Schwartz, S.J. Carotenoid absorption from salad and salsa by humans is enhanced by the addition of avocado or avocado oil. *J Nutr* **2005**, *135*, 431-436, doi:10.1093/jn/135.3.431.
66. Kim, J.E.; Ferruzzi, M.G.; Campbell, W.W. Egg Consumption Increases Vitamin E Absorption from Co-Consumed Raw Mixed Vegetables in Healthy Young Men. *J Nutr* **2016**, *146*, 2199-2205, doi:10.3945/jn.116.236307.
67. Bach Kristensen, M.; Hels, O.; Morberg, C.; Marving, J.; Bugel, S.; Tetens, I. Pork meat increases iron absorption from a 5-day fully controlled diet when compared to a vegetarian diet with similar vitamin C and phytic acid content. *Br J Nutr* **2005**, *94*, 78-83.
68. Hunt, J.R.; Gallagher, S.K.; Johnson, L.K. Effect of ascorbic acid on apparent iron absorption by women with low iron stores. *Am J Clin Nutr* **1994**, *59*, 1381-1385, doi:10.1093/ajcn/59.6.1381.
69. Siegenberg, D.; Baynes, R.D.; Bothwell, T.H.; Macfarlane, B.J.; Lamparelli, R.D.; Car, N.G.; MacPhail, P.; Schmidt, U.; Tal, A.; Mayet, F. Ascorbic acid prevents the dose-dependent inhibitory effects of polyphenols and phytates on nonheme-iron absorption. *Am J Clin Nutr* **1991**, *53*, 537-541,

- doi:10.1093/ajcn/53.2.537.
70. Riedl, J.; Linseisen, J.; Hoffmann, J.; Wolfram, G. Some dietary fibers reduce the absorption of carotenoids in women. *J Nutr* **1999**, *129*, 2170-2176, doi:10.1093/jn/129.12.2170.
71. Brune, M.; Rossander, L.; Hallberg, L. Iron absorption and phenolic compounds: importance of different phenolic structures. *Eur J Clin Nutr* **1989**, *43*, 547-557.
72. Cook, J.D.; Reddy, M.B.; Burri, J.; Juillerat, M.A.; Hurrell, R.F. The influence of different cereal grains on iron absorption from infant cereal foods. *Am J Clin Nutr* **1997**, *65*, 964-969, doi:10.1093/ajcn/65.4.964.
73. Hallberg, L.; Rossander-Hulthen, L.; Brune, M.; Gleeup, A. Inhibition of haem-iron absorption in man by calcium. *Br J Nutr* **1993**, *69*, 533-540.
74. Samman, S.; Sandstrom, B.; Toft, M.B.; Bukhave, K.; Jensen, M.; Sorensen, S.S.; Hansen, M. Green tea or rosemary extract added to foods reduces nonheme-iron absorption. *Am J Clin Nutr* **2001**, *73*, 607-612, doi:10.1093/ajcn/73.3.607.
75. Barone, M.; D'Amico, F.; Brigidi, P.; Turrone, S. Gut microbiome-micronutrient interaction: The key to controlling the bioavailability of minerals and vitamins? *Biofactors* **2022**, *48*, 307-314, doi:10.1002/biof.1835.
76. Tomei, S.; Singh, P.; Mathew, R.; Mattei, V.; Garand, M.; Alwakeel, M.; Sharif, E.; Al Khodor, S. The Role of Polymorphisms in Vitamin D-Related Genes in Response to Vitamin D Supplementation. *Nutrients* **2020**, *12*, doi:10.3390/nu12092608.
77. Kambe, T.; Hashimoto, A.; Fujimoto, S. Current understanding of ZIP and ZnT zinc transporters in human health and diseases. *Cell Mol Life Sci* **2014**, *71*, 3281-3295, doi:10.1007/s00018-014-1617-0.
78. Mantle, D.; Dybring, A. Bioavailability of Coenzyme Q₁₀: An Overview of the Absorption Process and Subsequent Metabolism. *Antioxidants* **2020**, *9*, doi:10.3390/antiox9050386.
79. Nashimoto, S.; Takekawa, Y.; Takekuma, Y.; Sugawara, M.; Sato, Y. Transport via Niemann-Pick C1 Like 1 contributes to the intestinal absorption of ubiquinone. *Drug Metab Pharmacokinet* **2020**, *35*, 527-533, doi:10.1016/j.dmpk.2020.08.002.

80. Takekawa, Y.; Sato, Y.; Yamaki, Y.; Imai, M.; Noto, K.; Sumi, M.; Takekuma, Y.; Iseki, K.; Sugawara, M. An Approach to Improve Intestinal Absorption of Poorly Absorbed Water-Insoluble Components via Niemann-Pick C1-Like 1. *Biol Pharm Bull* **2016**, *39*, 301-307, doi:10.1248/bpb.b15-00359.
81. Niklowitz, P.; Onur, S.; Fischer, A.; Laudes, M.; Palussen, M.; Menke, T.; Doring, F. Coenzyme Q10 serum concentration and redox status in European adults: influence of age, sex, and lipoprotein concentration. *J Clin Biochem Nutr* **2016**, *58*, 240-245, doi:10.3164/jcbrn.15-73.
82. Padilla-Lopez, S.; Jimenez-Hidalgo, M.; Martin-Montalvo, A.; Clarke, C.F.; Navas, P.; Santos-Ocana, C. Genetic evidence for the requirement of the endocytic pathway in the uptake of coenzyme Q₆ in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochim Biophys Acta* **2009**, *1788*, 1238-1248, doi:10.1016/j.bbame.2009.03.018.
83. Anderson, C.M.; Kazantzis, M.; Wang, J.; Venkatraman, S.; Goncalves, R.L.; Quinlan, C.L.; Ng, R.; Jastroch, M.; Benjamin, D.I.; Nie, B.; et al. Dependence of brown adipose tissue function on CD36-mediated coenzyme Q uptake. *Cell Rep* **2015**, *10*, 505-515, doi:10.1016/j.celrep.2014.12.048.
84. Itagaki, S.; Ochiai, A.; Kobayashi, M.; Sugawara, M.; Hirano, T.; Iseki, K. Interaction of coenzyme Q10 with the intestinal drug transporter P-glycoprotein. *J Agric Food Chem* **2008**, *56*, 6923-6927, doi:10.1021/jf800992p.
85. Takahashi, M.; Kinoshita, T.; Maruyama, K.; Tanigawa, T.; Suzuki, T. Association between diet habits and blood coenzyme Q₁₀ levels among residents in Kamijima-cho, Ehime. *The journal of Wayo Women's University* **2016**, *56*, 123-132.
86. Tomono, Y.; Hasegawa, J.; Seki, T.; Motegi, K.; Morishita, N. Pharmacokinetic study of deuterium-labelled coenzyme Q10 in man. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* **1986**, *24*, 536-541.
87. Kobayashi, S.; Honda, S.; Murakami, K.; Sasaki, S.; Okubo, H.; Hirota, N.; Notsu, A.; Fukui, M.; Date, C. Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults. *J Epidemiol* **2012**, *22*, 151-159, doi:10.2188/jea.je20110075.

88. Kobayashi, S.; Murakami, K.; Sasaki, S.; Okubo, H.; Hirota, N.; Notsu, A.; Fukui, M.; Date, C. Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese adults. *Public Health Nutr* **2011**, *14*, 1200-1211, doi:10.1017/S1368980011000504.
89. Holm, S. A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scandinavian Journal of Statistics* **1979**, *6*, 65-70, doi:http://www.jstor.org/stable/4615733.
90. Sato, Y.; Mutoh, H.; Suzuki, M.; Takekuma, Y.; Iseki, K.; Sugawara, M. Emulsification using highly hydrophilic surfactants improves the absorption of orally administered coenzyme Q10. *Biol Pharm Bull* **2013**, *36*, 2012-2017.
91. 種村安子; 江藤義春; 道家晶子; 仁王隆子; 西岡茂子; 尾藤宗弘; 山田徳広. イラスト 食品学総論; 東京教学社: 2005; p. 175.
92. 田主澄三; 小川正. 食べ物と健康 2; (株)化学同人: 2005; p. 144.
93. 和田淑子; 大越ひろ. 管理栄養士講座 健康・調理の科学～おいしさから健康へ～; 建帛社: 2005; p. 211.
94. 松村, 康. 乳化系食品における品質制御要因の解明 (平成 30 年度日本食品科学工学会学会賞). *日本食品科学工学会誌* **2019**, *66*, 271-289, doi:10.3136/nskkk.66.271.
95. Suzuki Toshikazu; Yamaguchi Takao; Kazunori, H. Long-term stability of ubiquinol-10 in natural miso without artificial antioxidants. *The journal of Wayo Women's University* **2023**, *64*, 77-85.
96. Tang, C.H. Emulsifying properties of soy proteins: A critical review with emphasis on the role of conformational flexibility. *Crit Rev Food Sci Nutr* **2017**, *57*, 2636-2679, doi:10.1080/10408398.2015.1067594.
97. Li, R.; Wang, X.; Liu, J.; Cui, Q.; Wang, X.; Chen, S.; Jiang, L. Relationship between Molecular Flexibility and Emulsifying Properties of Soy Protein Isolate-Glucose Conjugates. *J Agric Food Chem* **2019**, *67*, 4089-4097, doi:10.1021/acs.jafc.8b06713.
98. 和久豊. 味噌熟成中の酵素活性について. *日本醸造協会誌* **1993**, *88*, 433-438, doi:https://doi.org/10.6013/jbrewsocjapan1988.88.433.

99. Vongpichayapaiboon, T.; Pongsawasdi, P.; Krusong, K. Optimization of large-ring cyclodextrin production from starch by amyloamylase from *Corynebacterium glutamicum* and effect of organic solvent on product size. *J Appl Microbiol* **2016**, *120*, 912-920, doi:10.1111/jam.13087.
100. Hashimoto, A.; Kambe, T. Approaches to the improvement of zinc nutrition by fermented soy foods like miso. *J Brew Soc Jp* **2011**, *106*, 811-817.
101. Hashimoto, A.; Ohkura, K.; Takahashi, M.; Kizu, K.; Narita, H.; Enomoto, S.; Miyamae, Y.; Masuda, S.; Nagao, M.; Irie, K.; et al. Soybean extracts increase cell surface ZIP4 abundance and cellular zinc levels: a potential novel strategy to enhance zinc absorption by ZIP4 targeting. *Biochem J* **2015**, *472*, 183-193, doi:10.1042/BJ20150862.
102. 菅原二三男. マクマリー生物有機化学 生化学編 丸善出版: 2014; p. 375.
103. 鈴嶋よしみ; 福原俊一. SF-36® 日本語版の特徴と活用. *日本腰痛会誌* **2002**, *8*, 38-43.
104. Fukuhara, S.; Bitto, S.; Green, J.; Hsiao, A.; Kurokawa, K. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol* **1998**, *51*, 1037-1044, doi:10.1016/s0895-4356(98)00095-x.
105. Fukuhara, S.; Ware, J.E., Jr.; Kosinski, M.; Wada, S.; Gandek, B. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol* **1998**, *51*, 1045-1053, doi:10.1016/s0895-4356(98)00096-1.
106. Mayo, O. A century of Hardy-Weinberg equilibrium. *Twin Res Hum Genet* **2008**, *11*, 249-256, doi:10.1375/twin.11.3.249.
107. Stark, A.E.; Seneta, E. A reality check on Hardy-Weinberg. *Twin Res Hum Genet* **2013**, *16*, 782-789, doi:10.1017/thg.2013.40.
108. Meaney, S. Epigenetic regulation of cholesterol homeostasis. *Front Genet* **2014**, *5*, 311, doi:10.3389/fgene.2014.00311.
109. Sahoo, S.; Aurich, M.K.; Jonsson, J.J.; Thiele, I. Membrane transporters in a human genome-scale metabolic knowledgebase and their implications for disease. *Front Physiol* **2014**, *5*, 91, doi:10.3389/fphys.2014.00091.
110. Wang, Y.; Harding, S.V.; Thandapilly, S.J.; Tosh, S.M.; Jones, P.J.H.; Ames, N.P.

- Barley beta-glucan reduces blood cholesterol levels via interrupting bile acid metabolism. *Br J Nutr* **2017**, *118*, 822-829, doi:10.1017/S0007114517002835.
111. Wu, J.; Cui, W.; Cai, Q.; Fei, J.; Zhang, S.D.; Han, T.Q.; Hu, H.; Jiang, Z.Y. The NPC1L1 Polymorphism 1679C>G Is Associated with Gallstone Disease in Chinese Patients. *PLoS One* **2016**, *11*, e0147562, doi:10.1371/journal.pone.0147562.
112. Yamanashi Yoshihide; Takada Tappei; Kurauchi Ryoya; Tanaka Yusuke; komine Toko; Hiroshi., S. Transporters for the Intestinal Absorption of Cholesterol, Vitamin E, and Vitamin K. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* **2017**, *24*, 347--359, doi:https://doi.org/10.5551/jat.RV16007.
113. Samanian, S.; Mahjoubi, F.; Mahjoubi, B.; Mirzaee, R.; Azizi, R. MDR1 gene polymorphisms: possible association with its expression and clinicopathology characteristics in colorectal cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* **2011**, *12*, 3141-3145.
114. Riera, P.; Artigas-Baleri, A.; Salazar, J.; Sebio, A.; Virgili, A.C.; Arranz, M.J.; Paez, D. *ABCB1* Genetic Variants as Predictors of Irinotecan-Induced Severe Gastrointestinal Toxicity in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Front Pharmacol* **2020**, *11*, 973, doi:10.3389/fphar.2020.00973.
115. Silverstein, R.L.; Febbraio, M. CD36, a scavenger receptor involved in immunity, metabolism, angiogenesis, and behavior. *Sci Signal* **2009**, *2*, re3, doi:10.1126/scisignal.272re3.
116. Love-Gregory, L.; Sherva, R.; Schappe, T.; Qi, J.S.; McCrea, J.; Klein, S.; Connelly, M.A.; Abumrad, N.A. Common *CD36* SNPs reduce protein expression and may contribute to a protective atherogenic profile. *Hum Mol Genet* **2011**, *20*, 193-201, doi:10.1093/hmg/ddq449.
117. Sollai, G.; Melis, M.; Mastinu, M.; Pani, D.; Cosseddu, P.; Bonfiglio, A.; Crnjar, R.; Tepper, B.J.; Tomassini Barbarossa, I. Human Tongue Electrophysiological Response to Oleic Acid and Its Associations with PROP Taster Status and the *CD36* Polymorphism (rs1761667). *Nutrients* **2019**, *11*, doi:10.3390/nu11020315.
118. Kimchi-Sarfaty, C.; Oh, J.M.; Kim, I.W.; Sauna, Z.E.; Calcagno, A.M.; Ambudkar,

- S.V.; Gottesman, M.M. A "silent" polymorphism in the *MDR1* gene changes substrate specificity. *Science* **2007**, *315*, 525-528, doi:10.1126/science.1135308.
119. Cascorbi, I. P-glycoprotein: tissue distribution, substrates, and functional consequences of genetic variations. *Handb Exp Pharmacol* **2011**, 10.1007/978-3-642-14541-4_6, 261-283, doi:10.1007/978-3-642-14541-4_6.
120. Ramos-Arellano, L.E.; Salgado-Bernabe, A.B.; Guzman-Guzman, I.P.; Salgado-Goytia, L.; Munoz-Valle, J.F.; Parra-Rojas, I. CD36 haplotypes are associated with lipid profile in normal-weight subjects. *Lipids Health Dis* **2013**, *12*, 167, doi:10.1186/1476-511X-12-167.
121. MacKay, D.S.; Eck, P.K.; Gebauer, S.K.; Baer, D.J.; Jones, P.J. *CYP7A1*-rs3808607 and *APOE* isoform associate with LDL cholesterol lowering after plant sterol consumption in a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* **2015**, *102*, 951-957, doi:10.3945/ajcn.115.109231.
122. Granado-Lorencio, F.; de Las Heras, L.; Millan, C.S.; Garcia-Lopez, F.J.; Blanco-Navarro, I.; Perez-Sacristan, B.; Dominguez, G. β -Cryptoxanthin modulates the response to phytosterols in post-menopausal women carrying NPC1L1 L272L and ABCG8 A632 V polymorphisms: an exploratory study. *Genes Nutr* **2014**, *9*, 428, doi:10.1007/s12263-014-0428-0.
123. 川上, 知.; 由良, 明.; 小川, 勝.; 稲垣, 昌.; 小口, 勝.; 東風平, 秀.; 岩井, 信.; 龍, 家.; 三邊, 武. 血中における酸化ストレスと脂質の相関性. *昭和学会雑誌* **2014**, *74*, 403-412, doi:10.14930/jshowaunivsoc.74.403.
124. Arturo Panduro, O.R. Genetic Variant in the *CD36* Gene (rs1761667) is Associated with Higher Fat Intake and High Serum Cholesterol among the Population of West Mexico. *Journal of Nutrition & Food Sciences* **2015**, *5*, 353, doi:10.4172/2155-9600.1000353.
125. Taleb-Belkadi, O.; Chaib, H.; Zemour, L.; Fatah, A.; Chafi, B.; Mekki, K. Lipid profile, inflammation, and oxidative status in peri- and postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* **2016**, *32*, 982-985, doi:10.1080/09513590.2016.1214257.
126. Sanchez-Rodriguez, M.A.; Castrejon-Delgado, L.; Zacarias-Flores, M.; Arronte-Rosales, A.; Mendoza-Nunez, V.M. Quality of life among post-menopausal

- women due to oxidative stress boosted by dysthymia and anxiety. *BMC Womens Health* **2017**, *17*, 1, doi:10.1186/s12905-016-0358-7.
127. Song, Y.; Liu, J.; Zhao, K.; Gao, L.; Zhao, J. Cholesterol-induced toxicity: An integrated view of the role of cholesterol in multiple diseases. *Cell Metab* **2021**, *33*, 1911-1925, doi:10.1016/j.cmet.2021.09.001.
128. Pequeno, N.P.F.; Cabral, N.L.A.; Marchioni, D.M.; Lima, S.C.V.C.; Lyra, C.O. Quality of life assessment instruments for adults: a systematic review of population-based studies. *Health Qual Life Outcomes* **2020**, *18*, 208, doi:10.1186/s12955-020-01347-7.
129. Hernandez-Camacho, J.D.; Garcia-Corzo, L.; Fernandez-Ayala, D.J.M.; Navas, P.; Lopez-Lluch, G. Coenzyme Q at the Hinge of Health and Metabolic Diseases. *Antioxidants* **2021**, *10*, 1785, doi:10.3390/antiox10111785.
130. Iwanicki, T.; Balcerzyk, A.; Niemiec, P.; Trautsolt, W.; Grzeszczak, W.; Ochalska-Tyka, A.; Krauze, J.; Nowak, T.; Zak, I. The relationship between *CYP7A1* polymorphisms, coronary artery disease & serum lipid markers. *Biomark Med* **2019**, *13*, 1199-1208, doi:10.2217/bmm-2018-0462.
131. Srivastava, A.; Choudhuri, G.; Mittal, B. *CYP7A1* (-204 A>C; rs3808607 and -469 T>C; rs3824260) promoter polymorphisms and risk of gallbladder cancer in North Indian population. *Metabolism* **2010**, *59*, 767-773, doi:10.1016/j.metabol.2009.09.021.
132. Miao, L.; Yin, R.X.; Hu, X.J.; Wu, D.F.; Cao, X.L.; Li, Q.; Yan, T.T.; Aung, L.H.; Wu, J.Z.; Lin, W.X. Association of rs2072183 SNP and serum lipid levels in the Mulao and Han populations. *Lipids Health Dis* **2012**, *11*, 61, doi:10.1186/1476-511X-11-61.
133. Kim, D.S.; Burt, A.A.; Ranchalis, J.E.; Jarvik, E.R.; Rosenthal, E.A.; Hatsukami, T.S.; Furlong, C.E.; Jarvik, G.P. Novel gene-by-environment interactions: *APOB* and *NPC1L1* variants affect the relationship between dietary and total plasma cholesterol. *J Lipid Res* **2013**, *54*, 1512-1520, doi:10.1194/jlr.P035238.
134. Martinelli, M.; Scapoli, L.; Cura, F.; Rodia, M.T.; Ugolini, G.; Montroni, I.; Solmi, R. Colorectal cancer susceptibility: apparent gender-related modulation by

- ABCB1* gene polymorphisms. *J Biomed Sci* **2014**, *21*, 89, doi:10.1186/s12929-014-0089-8.
135. Chu, Y.; Lao, W.; Jin, G.; Dai, D.; Chen, L.; Kang, H. Evaluation of the relationship between CD36 and MARCO single-nucleotide polymorphisms and susceptibility to carotid atherosclerosis in a Chinese Han population. *Gene* **2017**, *633*, 66-70, doi:10.1016/j.gene.2017.08.034.
136. Kannel, W.B.; Wilson, P.W. Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage. *Arch Intern Med* **1995**, *155*, 57-61, doi:10.1001/archinte.1995.00430010063008.
137. Kreisberg, R.A.; Kasim, S. Cholesterol metabolism and aging. *Am J Med* **1987**, *82*, 54-60, doi:10.1016/0002-9343(87)90272-5.
138. Tam, V.; Patel, N.; Turcotte, M.; Bosse, Y.; Pare, G.; Meyre, D. Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nat Rev Genet* **2019**, *20*, 467-484, doi:10.1038/s41576-019-0127-1.
139. Rosenfeldt, F.; Marasco, S.; Lyon, W.; Wowk, M.; Sheeran, F.; Bailey, M.; Esmore, D.; Davis, B.; Pick, A.; Rabinov, M., et al. Coenzyme Q₁₀ therapy before cardiac surgery improves mitochondrial function and in vitro contractility of myocardial tissue. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2005**, *129*, 25-32, doi:10.1016/j.jtcvs.2004.03.034.
140. Paredes-Fuentes, A.J.; Montero, R.; Codina, A.; Jou, C.; Fernandez, G.; Maynou, J.; Santos-Ocana, C.; Riera, J.; Navas, P.; Drobic, F., et al. Coenzyme Q₁₀ Treatment Monitoring in Different Human Biological Samples. *Antioxidants* **2020**, *9*, doi:10.3390/antiox9100979.