

| | |
|---------|--|
| 氏名 | 高橋 美知代 Michiyo TAKAHASHI |
| 所属 | 総合生活専攻 Graduate School of Human Ecology |
| 学位の種類 | 博士 (学術) |
| 学位記番号 | 甲第11号 |
| 学位授与年月日 | 2023年3月18日 |
| 学位授与の条件 | 学位規則第4条1項該当 |
| 学位論文題目 | 還元型コエンザイム Q ₁₀ の吸収に影響を与える食品及び遺伝的要因の検討 Dietary and genetic factors associated with individual differences in reduced coenzyme Q ₁₀ supplement absorption |
| 論文審査委員 | 主査 鬘谷 要 (和洋女子大学 教授) 副査 原 光彦 (和洋女子大学 教授)、柳澤 幸江 (和洋女子大学 教授) 渡辺 恭良 (理化学研究所 博士)、木下 徹 (ちいき進かがく株式会社 博士) |

要旨

コエンザイム Q₁₀ (CoQ₁₀) は、健康の維持・増進あるいはアンチエイジングにはたらくサプリメントとして期待されてきたが、有効性は未だ結論付けられていないという課題がある。筆者は、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と考え、食品の摂取や遺伝的個人差が与える CoQ₁₀ 吸収の影響を検討し、以下、3つの研究成果を得た。

第一に、食品摂取習慣と還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取1年後の血清 CoQ₁₀ 値との関連を調査し、卵類、乳類、および大豆類の摂取習慣と CoQ₁₀ 吸収の高さとの関連の可能性を示した。第二に、卵・乳・大豆類を含む食品に可溶性の還元型 CoQ₁₀ サプリメントを懸濁し、昼食と一緒に摂取する試験を行い、味噌汁への懸濁が、バイオアベイラビリティを向上させることを見いだした。第三に、還元型 CoQ₁₀ サプリメントの吸収に影響を及ぼす遺伝子一塩基多型 (SNPs) を調査し、女性では *ABCB1* rs2032582 (G>T)、*CD36* rs1761667 (G>A)、*CYP7A1* rs3808607 (G>T)、および *NPC1L1* rs2072183 (C>G) の4つの SNP を見いだした。また、これら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 バイオアベイラビリティが高く、かつサプリメントによる主観的 QOL 評価である SF-36 スコアの維持・上昇効果の得やすい人を選択できることを示した。

本研究の成果は、高吸収型の還元型 CoQ₁₀ サプリメントまたは強化食品や個々の遺伝的背景に応じたテーラーメイド型還元型 CoQ₁₀ サプリメントの開発の基礎となることが期待される。

キーワード

還元型コエンザイム Q₁₀、食品、遺伝子一塩基多型、主観的 QOL 評価 (SF-36)、コレステロール

Abstract

Coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀) is one of the most promising dietary supplements for anti-aging and health maintenance and promotion; however, the effectiveness of CoQ₁₀ supplementation is unclear. The author believes that considerable individual differences in serum CoQ₁₀ levels after supplementation is one of the factors impeding studies on its effectiveness. In the present study, the author focused on the effects of dietary habits and genetic variants on CoQ₁₀ absorption.

First, using a brief dietary history questionnaire, the author screened the dietary habits of a population of participants taking CoQ₁₀ supplements that had undergone a health examination. Dietary habits were compared among groups with different serum CoQ₁₀ levels after one year of supplementation. The results suggested that higher consumptions of eggs, dairy products, and soy products may be related to higher absorption of reduced-CoQ₁₀ supplements. Second, the author investigated whether the abovementioned food items affected the absorption of reduced-CoQ₁₀ supplements. The results revealed that suspending the supplement in miso soup increased CoQ₁₀ bioavailability. This discovery shows promise in the development of CoQ₁₀-fortified foods. Third, the author investigated the genetic variants that may affect the absorption of reduced-CoQ₁₀ supplements. Four single nucleotide polymorphisms

(SNPs) (rs2032582 [*ABCB1*], rs1761667 [*CD36*], rs3808607 [*CYP7A1*], and rs2072183 [*NPC1L1*]) were found to be associated with CoQ₁₀ bioavailability among women taking CoQ₁₀ supplements in the long term. In addition, stratification according to the above SNPs revealed their association with psychological parameters, as determined with specific SF-36 subscales, which are changed by reduced-CoQ₁₀ supplementation.

The findings presented here provide a basis for developing more effective CoQ₁₀ supplementation methods, such as high-absorption CoQ₁₀-fortified foods and personalized optimization of CoQ₁₀ supplementation. However, further studies are needed to fully confirm the benefits of CoQ₁₀ for all individuals.

Key words

Reduced coenzyme Q₁₀, Dietary, Single nucleotide polymorphisms (SNPs), Medical Outcome Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), cholesterol

第1章 緒言

コエンザイム Q₁₀ (CoQ₁₀) は、酸化型 (ユビキノール-10) と還元型 (ユビキノール-10) の2つの形態をとる生体物質であり、ヒトの体内では主に還元型として存在している。CoQ₁₀は、アデノシン三リン酸 (ATP) 産生の補酵素としてはたらく。また、ユビキノール-10には、細胞膜やリポタンパク質の酸化的損傷からの保護作用も持つ。CoQ₁₀は主に肝臓で生合成されるため、必須栄養素ではない。しかし、体内に存在する CoQ₁₀の約40%は、食事からの摂取によるものと見積もられていることより、CoQ₁₀を食事などから摂取することは大切である。体内の CoQ₁₀量やその還元型の割合は、加齢とともに低下する。さらに、生活の質 (Quality of life: QOL) の低下している長期入院高齢者や慢性疲労症候群の患者における低下の報告もある。以上の背景から、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栄養サプリメントのひとつとして期待されている。

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をメカニズムとした、アンチエイジング、抗疲労、および生殖能力改善の効果が動物実験より示されている。一方で、ヒト臨床試験では、ポジティブとネガティブの結果が混在している。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。筆者は、CoQ₁₀のバイオアベイラビリティの個人差の大きいことが、ヒトでの CoQ₁₀サプリメント効果の結論付けを妨げる原因の一つであると考えた。そこで、本研究では、食品の摂取や遺伝的な個人差が与える CoQ₁₀吸収の影響について検討を行った。

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

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という複数の報告がある。CoQ₁₀は、サプリメントを単独で摂取するよりも、食事と同時に摂取する方が吸収されやすいという報告はあるが、どのような食品が CoQ₁₀の吸収に影響を及ぼすのかは不明である。一方で、筆者は、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を以前に報告した。これらより、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、特定の食品の摂取習慣が還元型 CoQ₁₀サプリメントの吸収と関連があるか調査することを目的とし、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、食習慣調査を行った。

2.2 実験方法

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) 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が行われた。

CoQ₁₀サプリメントは、1粒当たり50mgの還元型CoQ₁₀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QHTM）と、1分包当たり120mgの還元型CoQ₁₀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（100mg CoQ₁₀）を、顆粒状の場合には1分包（120mg 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。

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会場に行った際に行った。採血前日および当日の食事制限は行わなかった。血清CoQ₁₀値の測定は、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。

本研究では、還元型CoQ₁₀サプリメントを1年間摂取した後の血清CoQ₁₀値データを使用した。食習慣調査は、簡易型自記式食事歴法質問票（Brief-type self-administered diet history questionnaire：BDHQ）を用いて行い、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。

食習慣調査は、205名を対象に、ユビキノール健診の参加登録時期により2014年11月または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、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。

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。

2.3 結果

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。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。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。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。

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。

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。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ジョンを形成している。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の吸収率が高まるのではないかと考えられてきたが、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。

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。

そこで第3章では、これら食品の還元型 CoQ₁₀ サプリメントの吸収への影響を調査するため、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、摂取後5時間までの血清 CoQ₁₀ 値を測定した。

3.2 実験方法

「還元型 CoQ₁₀ 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同じ参加者を対象に計4回実施した。参加者には、対照食として焼鮭、大根の柚香和え、ほうれん草のお浸し、米飯、およびすまし汁を提供した。実験食では、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、すまし汁、みそ汁、ミルクスープ、および生卵に一分包の顆粒状タイプのサプリメント P30 (120 mg 還元型 CoQ₁₀ を含有) を懸濁させた。P30 は株式会社カネカより提供された。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に、参加者に指示した。4回すべてのサプリメント摂取実験に参加した健康なボランティア8名(男性1名、女性7名)を本試験の解析対象者とした。

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。血清中および P30 を懸濁した食品中の 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。

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、一元配置分散分析(ANOVA)の後、各群間の差は Holm-Bonferroni の事後検定によって評価した。統計学的有意水準は5%未満(両側検定)とした。

3.3 結果

摂取3時間後では、みそ汁試験の Δ CoQ₁₀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($p < 0.05$)。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($3.08 \pm 1.33 \mu\text{mol h/L}$)、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($3.05 \pm 1.64 \mu\text{mol h/L}$)の1.6~1.7倍だった($p < 0.05$)。以上より、P30をみそ汁に懸濁すると、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。

なお、P30を懸濁させたすまし汁、みそ汁、ミルクスープ、および生卵に含まれるCoQ₁₀の還元型の割合は、それぞれ99.0%以上であり、安定に還元型の状態で存在していることが示された。

3.4 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。大豆タンパク質は乳化性や界面活性を有しており、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という報告がある。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。生味噌には多種類の酵素の活性が保持されており、熟成中に味噌の材料である米麴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ことが報告されている。味噌に含まれる成分の中に、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。

最近、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 CoQ₁₀ の還元型の割合が 90%以上と安定して存在していることが報告された。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。

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4章では、還元型 CoQ₁₀ 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*)、コレステロール輸送体 Niemann-Pick C1-like 1 (*NPC1L1*)、ATP 結合カセットサブファミリーB メンバー1

(*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 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

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) 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。

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。還元型 CoQ₁₀ サプリメントは、第2章に既述したものと同一のものを使用した。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会場に行った。採血前日および当日の食事制限は行わなかった。血清 CoQ₁₀ 値の測定は、カネカテクノロジーサーチ株式会社高砂分析センターに、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) に委託した。

研究①は、2016年11月のユビキノール健診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 TC 値は、参加登録時の値を摂取前の値として使用した。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150mg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。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。150mgの還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取1年後の血清 CoQ₁₀ 上昇値が1μmol/L未滿であった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。

研究②は、研究①の解析対象者となった108名を対象とし、既に取得した研究データを使用する後ろ向きの研究として実施した。オプトアウトの募集方法を採用し、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。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11名と還元型 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。

7遺伝子8SNP（*SREBP-2*のrs133291、*HMGCR*のrs3846663、*APOB*のrs1042034、*CYP7A1*の3808607、*NPC1L1*のrs2072183、*ABCB1*のrs1045642とrs2032582、および*CD36*のrs1761667）の遺伝子型の解析は、ポリマーゼ連鎖反応-制限酵素断片長多型解析（PCR-RFLP）法により行った。

主観的 QOL 尺度の調査には SF-36 を用いた。

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、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]）を算出した。 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。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、反復測定二元配置分散分析を用いて、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。

4.3 結果

研究①では、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（ Δ CoQ₁₀）のHR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 TC で除した血清 CoQ₁₀上昇値（ Δ [CoQ₁₀/TC]）のHR群で高いことを見いだした。さらに、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。その結果、女性では、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より有意に高いことが示された（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（ $p=0.051$ ）。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。

以上より、女性では、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 CoQ₁₀サプリメント摂取前に、血清 CoQ₁₀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。

研究②では、研究①の血清 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、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後ろ向き調査を行った。研究①と同様に、4つのSNPを組み合わせて、2群に分けたところ、女性ではGroup 1の方がGroup 2よりも、 Δ CoQ₁₀および Δ [CoQ₁₀/TC]が有意に高いことが確認された（それぞれ $p=0.008$ および $p=0.011$ ）。さらに、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 $p=0.019$ ）。また、1年間の還元型 CoQ₁₀サプリメント摂取後のGH、RE、およびMHのスコアは、Group 1でのみ有意に上昇した（対応のある *t* 検定、それぞれ $p=0.042$ 、 $p=0.016$ 、および $p=0.009$ ）。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 値と交互作用を示さなかった。

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。

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)、腸管上皮での CoQ₁₀ 吸収 (*NPC1L1* rs2072183)、CoQ₁₀ 排出 (*ABCB1* rs2032582)、および細胞内 CoQ₁₀ 取込 (*CD36* rs1761667)、に関与する遺伝子に存在する。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。

rs3808607 T アレルは TC 値上昇を伴った血清 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。*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、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。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。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た。HR アレルの rs3808607 T アレル、rs2072183 C アレル、および rs1761667 A アレルは血清 TC 値上昇に関与していることが報告されており、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。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。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。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。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、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。

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。また、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、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。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挙げられる。あるいは、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。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の減少による、過剰な血中のコレステロールのリスクが関与している可能性もある。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。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。

第5章 総括

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量を含むテー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。すべての人が、還元型CoQ₁₀の有益効果を得られるようにするためには、さらなる研究が望まれる。

本論文に関する業績（有審査原著論文）

- 1) 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, 58, 111-118, 2018. doi/10.18909/00001564
- 2) 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, 5349086, 2020. doi:10.1155/2020/5349086
- 3) 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*, 10(3), 431, 2021. doi:10.3390/antiox10030431
- 4) 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*. 14(13), 2579, 2022. doi: 10.3390/nu14132579