

平成 30 年 5 月 29 日現在

機関番号：32507

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K00840

研究課題名(和文)健康長寿を目指した補酵素Q10摂取の食品ガイドの作成と遺伝型を考慮した栄養指導

研究課題名(英文) Study of nutritional guidance methods with coenzyme Q10 intake considering genetic variation aimed at healthy longevity

研究代表者

鈴木 敏和 (Suzuki, Toshikazu)

和洋女子大学・生活科学系・教授

研究者番号：70270527

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：補酵素Q10 (CoQ10) は、高齢者の健康維持、老化の抑制・遅延などの三次機能が期待される食品成分である。本研究では、食習慣によるCoQ10摂取量の変動がその血清値にも影響を与えることを見出した。また、CoQ10の三次機能を期待するためには、食事指導よりもサプリメントまたは強化食品の活用が妥当と思われる結果を得た。さらに、長期CoQ10サプリメント摂取後の血清CoQ10上昇値の個人差には、食生活と遺伝子一塩基多型の両方が関与していることが示唆された。本研究を通じて、すべての人々がCoQ10の三次機能を体感できる機能性食品の開発の基盤となるような成果が得られた。

研究成果の概要(英文)：Coenzyme Q10 (CoQ10) is a candidate functional component expected to preserve and increase human's health and prevent and retard aging and related diseases. In the present study, we found that fluctuation of CoQ10 intakes by dietary habits affects its serum levels. We also found that use of CoQ10 supplements or fortified foods is more reasonable than increase of CoQ10 intake through food intervention when we take CoQ10 as a functional component. Furthermore, we found that both the daily food habits and the genetic variation are involved in the degree of increase in serum CoQ10 at one year after intake of CoQ10 supplement. These results provide some clues to clarify the mechanism of intestinal absorption of CoQ10, leading to development of a CoQ10-fortified food that offer the health-promoting benefits to all the people.

研究分野：分子栄養学、基礎栄養学、生化学

キーワード：補酵素Q10 遺伝子多型 健康長寿

1. 研究開始当初の背景

日本は、2010年に65歳以上の人口の割合が全人口の21%を超え、超高齢化社会に突入した。平均寿命の緩やかな延長と少子化により、2050年における65歳以上および80歳以上の人口比率は、それぞれ39.1%、13.9%と推定されている。超高齢化に伴って、高齢者に係る医療費の増加や、要介護高齢者の増加に伴う費用負担の増加、高齢者の生活の質(QOL)の低下などが社会問題となっている。特段の介護を必要とせず自立した生活を送ることのできる期間として「健康寿命」が定義されたが、2010年の調査では、平均寿命と健康寿命との間に男性は9.13年、女性は12.68年の差が見られた。現在、健康寿命を延ばし平均寿命とのギャップを縮めることが急務の課題となっている。

「適切な栄養状態に保つこと」は、健康長寿の達成には欠かすことのできない一要素である。高齢者の低栄養の改善を目指した多くの研究が行われている。加えて、絶対に必要ではないが、その摂取により健康の維持・増強、および疾患の予防、老化の抑制・遅延に関わるような三次機能をもつ食品成分、いわゆる機能性成分の研究も盛んに行われている。

補酵素 Q₁₀ (CoQ₁₀) は、肝臓で合成されている脂溶性分子であり、ミトコンドリアの電子伝達系補酵素として、およびその還元型は脂溶性の抗酸化物質として作用している。体内に存在する CoQ₁₀ のうち、約半分は食品等からの摂取によるものであること、CoQ₁₀ の生合成量は老化に伴って減少すること、試験管培養系やモデル動物系では CoQ₁₀ が老化の進行速度を遅らせること、さらに、高齢者を対象としたヒト臨床試験では CoQ₁₀ サプリメント投与により QOL 改善の兆候を示す傾向が見られることなどの報告より、CoQ₁₀ の三次機能が期待されている。

研究者らは、自立した高齢者と療養型病院に長期入院中(要介護状態)の高齢者に対し、身体調査、栄養素摂取調査、血液検査による栄養状態調査を行ってきた。その過程で、血清 CoQ₁₀ 値は、健康な自立高齢者と比べて入院高齢者の方が有意に低いこと(約60%)、入院高齢者間では口から食べ物を摂取する経口栄養者よりも胃瘻から栄養剤を摂取する経腸栄養者の方が低い傾向にあること、入院高齢者では自立高齢者よりも CoQ₁₀ の還元型比率が低いことを見だしていた。また、自立した高齢者および20代女性を対象とした食事調査と血液検査の結果から、食生活は血清 CoQ₁₀ 値に影響を与えるが、個人差が大きく、横断的な解析では食事等からの摂取の影響が見られにくいことを見出していた。

2. 研究の目的

本研究では、血清 CoQ₁₀ 値に関わる遺伝子一塩基多型(SNP)を見出すこと、血清 CoQ₁₀ 値の低下予防につながる、食生活指導の可能

性を探ることを目的とした。また、CoQ₁₀ の三次機能を期待するためには、体内への吸収量を上げることが大切である。そこで、食品やサプリメントからの摂取した後、体内への吸収の個人差を把握すること、および、その個人差を補正するような CoQ₁₀ の摂取方法を作るための基盤を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 食品からの CoQ₁₀ 摂取量の調査：管理栄養士養成施設在学中の男女85名を対象に、秤量記録法による1日間の食事調査を行い、摂取した食品および栄養素量を見積もった。また、既報による食品 CoQ₁₀ 量の値を用いて、1日当たりの CoQ₁₀ 摂取量を見積もった。

(2) CoQ₁₀ 摂取量を意識した食事指導法の検討：管理栄養士養成施設在学中の20代女性24名を対象に、秤量記録法による食事調査を食事介入前および介入後にそれぞれ3日間行った。1回目の調査の後に、食材100g中に含まれる CoQ₁₀ 量一覧表、および食事バランスを崩さずに CoQ₁₀ 摂取量を増やすチェックシートを被験者に手渡し、説明した。

(3) 血清 CoQ₁₀ 値に及ぼす食事の影響：管理栄養士養成施設在学中の20代女性12名を対象に、通常時、2週間の肉類摂取制限後、および3週間の CoQ₁₀ 強化食品(1日当たり30mg) 摂取後に採血を行った。また採血前2週間の食事記録より CoQ₁₀ 摂取量を算出し、血清 CoQ₁₀ 値との関連を調べた。愛媛県上島町で還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取試験に参加している住民を対象に、簡易型自記式食事歴法質問票を用いた食事調査を行った。血液データは、サプリメント摂取前、および100mg/日の還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取1年後のデータを使用した。

(4) 血清 CoQ₁₀ 値と関連のある SNP の探索：愛媛県上島町で還元型 CoQ₁₀ サプリメント摂取試験に参加している住民の中で、本研究に同意した170名を対象に採血を行い、ゲノム DNA を抽出した。この DNA を鋳型として、血清 CoQ₁₀ 値と関連のある SNP を PCR-制限酵素断片長多型(RFLP)法により調べた。

4. 研究成果

(1) 食品中に含まれる CoQ₁₀ 量を調査した報告より、1日当たりの CoQ₁₀ 摂取量は約5mgと推測されていた。今回、20代男女を対象とした調査より、1日当たりの CoQ₁₀ 摂取量は、男性 3.71 ± 2.74 mg、女性 2.98 ± 2.07 mg と見積もられた。調査対象者の平均エネルギー摂取量は、平成25年国民健康・栄養調査の20代の値とほぼ同様であった。また、摂取エネルギー1000 kcal 当たりでは、男女ともに 1.9 ± 1.1 mg 程度となった。また、男女ともに CoQ₁₀ 摂取量の個人差が大きいこと、CoQ₁₀ 摂取量は、摂取エネルギー量よりも動物性たんぱく質摂取量との関連の高いこと

を見出した。さらに、動物性たんぱく質の摂取割合の高い者は、植物性たんぱく質の摂取割合が高い者よりも CoQ₁₀ 摂取量の多いことが分かった(図 1)。

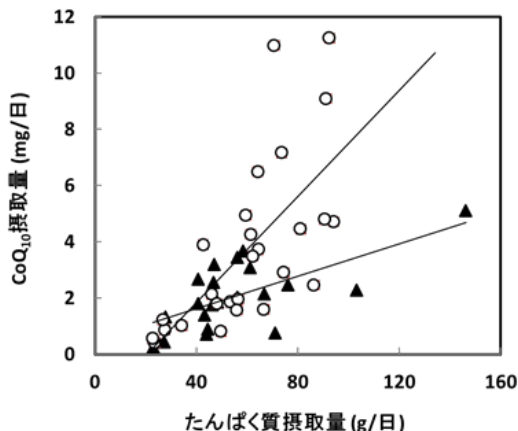


図 1. たんぱく質摂取量と CoQ₁₀ 摂取量の関係
 総たんぱく質摂取量のうち、動物たんぱく質摂取量の割合が 60%以上の者
 総たんぱく質摂取量のうち、動物たんぱく質摂取量の割合が 40%以下の者

(2) (1)の結果より、動物性たんぱく質の摂取が食事からの CoQ₁₀ 摂取量と関連の強いことを見出した。そこで、食事バランスを崩さずに CoQ₁₀ 摂取量を増やす食事指導演法を検討した。本試験では女性を対象としたことから、介入後の 1 日当たりの食事からの CoQ₁₀ 摂取の目標量を 4.0mg に設定した。その結果、1 日当たりの CoQ₁₀ 摂取量を、 3.30 ± 1.26 mg から 4.23 ± 1.63 mg に増やすことに成功した。摂取エネルギー量は増加しなかった。たんぱく質と脂質の摂取割合が増加し、炭水化物の摂取割合が減少したが、日本人の食事摂取基準 (2015 年版) の範囲内に収まっていた。これより、1 mg 程度であれば食事指導により CoQ₁₀ 摂取量を増やすことが可能であることが示された。しかし、食事指導に伴って、主菜の摂取量が増加するために、食費が増えてしまうという負の側面のあることも判明した。これより、健康長寿を目指した CoQ₁₀ の三次機能の発揮には、摂取量および経済的の両面でサプリメントや強化機能食品等を活用した方が、有効であると推測された。

(3) CoQ₁₀ を多く含む肉類摂取の制限や CoQ₁₀ 強化食品を使用した食事介入を行い、2~3 週間後の血清 CoQ₁₀ 値の変化を調べたところ、見積もり CoQ₁₀ 摂取量の平均値の対数と平均血清 CoQ₁₀ 値との相関を見出した(図 2)。しかし、食事介入前および介入中に個人差が、特に CoQ₁₀ 強化食品摂取時の血清 CoQ₁₀ 値に大きなばらつきが見られた。これより、血清 CoQ₁₀ 値は、食事からの摂取に影響されるが、個人差も大きいことが示唆された。

サプリメント摂取前の血清 CoQ₁₀ 値は食習

慣との関連は見られなかった。の結果も併せ、血清 CoQ₁₀ 値は元々個人差が大きいので、食事が血清 CoQ₁₀ 値に及ぼす影響を横断的に調査することは無理があり、縦断的調査を行う必要のあることが分かった。次に、CoQ₁₀ サプリメント摂取 1 年後の血清 CoQ₁₀ 上昇値が「高い」、「中程度」、および「低い」の 3 グループに分け、食習慣の違いを比較した。男女ともに、血清 CoQ₁₀ の上昇値の高いグループは、低いグループよりも卵類、乳類の摂取量が高い傾向を示した。女性では、魚類も摂取量が高い傾向を示した。肉類の摂取量とは関連が見られなかった。以上の結果より、食習慣が CoQ₁₀ サプリメントの吸収に影響を及ぼしている可能性が考えられた。

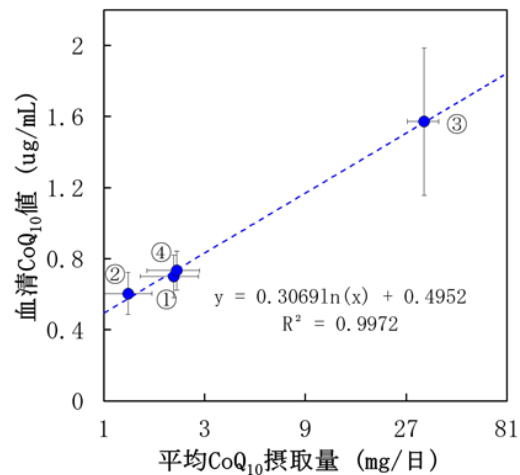


図 2. 平均 CoQ₁₀ 摂取量と血清 CoQ₁₀ 値の関連
 通常の食生活時
 2 週間の肉類摂取禁止
 3 週間の CoQ₁₀ 強化食品摂取

(4) 170 名の被験者のうち、試験開始時には CoQ₁₀ サプリメントを摂取しておらず、1 年間のサプリメント摂取後に血液サンプルを提供し、かつ血清 CoQ₁₀ 上昇値が 1μg/mL 以上の者 128 名を解析対象とし、遺伝子 SNP とサプリメント摂取前の血清 CoQ₁₀ 値および、サプリメント摂取による上昇値との関連を調べた。その結果、サプリメント摂取前は、HMGCR のたんぱく質発現量に影響を与える SNP との関連を女性被験者で見出すことができた。なお、サプリメント摂取後の血清 CoQ₁₀ 上昇値との関連は見られなかった。CoQ₁₀ のイソプレノ骨格部分の生合成は、コレステロール生合成と途中まで反応経路が同じである。また、血清コレステロール値と血清 CoQ₁₀ 値の関連の報告もある。これより、サプリメント摂取前においては、CoQ₁₀ の生合成量が血清 CoQ₁₀ 値に影響を及ぼしている可能性が示唆された。また、CoQ₁₀ サプリメント摂取後の血清 CoQ₁₀ 上昇値と関連する遺伝子 SNP をコレステロール代謝遺伝子の 1 つより見出した。この遺伝子が、CoQ₁₀ の吸収に関与している可能性がある。CoQ₁₀ の吸

収については、不明なことも多い。今後、何故この SNP が CoQ₁₀ サプリメントの吸収に影響を与えるのか調査する予定である。CoQ₁₀ 吸収の解明により、CoQ₁₀ 吸収の個人差を相補できるような食習慣または食品成分の探索、さらにはすべての人々が CoQ₁₀ の三次機能を体感できる機能性食品の開発に結び付くことが期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 7 件)

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, 111-8. 2018. doi/10.18909/00001564. (査読あり)
2. Nagata M, Suzuki T. L-carnitine partially improves metabolic syndrome symptoms but does not reverse perturbed sperm function or infertility in high fat diet-induced obese mice. *Mathews Journal of Nutrition & Dietetics*. 2, 013. 2017. (査読あり)
3. Li SH, Gao, YH, Liu LH, Liu W, Shi QW, Dong M, Suzuki T, Kiyota H. Inhibitory Effect of 13 Taxane Diterpenoids from Chinese yew (*Taxus chinensis* var. *mairei*) on the Proliferation of HeLa Cervical Cancer Cells. *Biosci Biotech Biochem* 80, 1883-6. 2016. (査読あり)
4. Takahashi M, Suzuki T, Takagi A, Matsumoto H, Hashizume N. Serum levels of the micronutrient zinc decrease with advancing age in normally nourished older adults over 75 years of age. *Mathews Journal of Nutrition & Dietetics*. 1, 005. 2016. (査読あり)
5. 川井琴未、大谷美晴、宇田川孝子、高橋美知代、鈴木敏和 . 補酵素 Q₁₀ の摂取を意識した食事指導法の検討 . *New Diet Therapy* 32(1), 3-13. 2016. (査読あり)
6. 高橋美知代、木下徹、丸山広達、谷川武、鈴木敏和 . 愛媛県上島町住民における食事摂取状況と血中補酵素 Q₁₀ 値に関する研究 . 和洋女子大学紀要 56, 123-32. 2016. doi/10.18909/00001386. (査読あり)
7. 鈴木敏和 . 老化と栄養 . *New Diet Therapy* 31(3), 15-23. 2015. (査読なし)

[学会発表](計 11 件)

1. 鈴木敏和、高橋美知代、木下徹、永田真弓、金子健彦 . サプリメント摂取による血中コエンザイム Q₁₀ レベル上昇度に影響を与える遺伝子一塩基多型の探索 . 第 72 回日本栄養・食糧学会大会 . 2018 年 5 月 13 日 .

- 岡山 .
2. 高橋美知代、木下徹、永田真弓、金子健彦、鈴木敏和 . HMGCR rs3846663 一塩基多型と血清コエンザイム Q₁₀ レベルの関連 . 第 72 回日本栄養・食糧学会大会 . 2018 年 5 月 13 日 . 岡山 .
3. 鈴木敏和、永田真弓、金子健彦、高橋美知代 . コエンザイム Q₁₀ 強化飯摂取による血清コエンザイム Q₁₀ レベル上昇度の個人差の検討 . 第 39 回日本臨床栄養学会総会・第 38 回日本臨床栄養協会総会 第 15 回大連合大会 . 2017 年 10 月 13 日 . 千葉 .
4. 鈴木敏和、永田真弓、金子健彦、高橋美知代 . コエンザイム Q₁₀ 強化食品摂取による血中コエンザイム Q₁₀ レベル上昇度の個人差の検討 . 第 71 回 日本栄養・食糧学会大会 . 2017 年 5 月 19 日 . 沖縄 .
5. 高橋美知代、木下徹、鈴木敏和、金子健彦 . 長期 CoQ₁₀ サプリメント摂取時における血清 CoQ₁₀ レベルの上昇に及ぼす食習慣の影響 . 第 71 回 日本栄養・食糧学会大会 . 2017 年 5 月 19 日 . 沖縄 .
6. 永田真弓、高橋美知代、金子健彦、鈴木敏和 . 血中コエンザイム Q₁₀ 量に及ぼす食事の影響 . 第 38 回日本臨床栄養学会総会・第 37 回日本臨床栄養協会総会 第 14 回大連合大会 . 2016 年 10 月 7 日 . 大阪 .
7. 鈴木敏和、高橋美知代、永田真弓、金子健彦、王堂哲 . L-カルニチンサプリメント摂取時における L-カルニチンの代謝と体組成の関係 . 第 14 回大連合大会 . 2016 年 10 月 7 日 . 大阪 .
8. Michiyo Takahashi, Mayumi Nagata, Takehiko Kaneko, Toshikazu Suzuki. Effect of daily diet on serum levels of ubiquinol. *the Fifth International Conference on Cofactors and Active Enzyme Molecule* 2016. Sep. 7th, 2016. Toyama, Japan.
9. Toshikazu Suzuki, Miharu Otani, Kotomi Kawai, Michiyo Takahashi. Study of nutritional guidance methods concerning CoQ₁₀ intake. *The Eighth Conference of the International Coenzyme Q₁₀ Association*. Oct. 8th, 2015. Bologna, Italy.
10. 川井琴未、大谷美晴、高橋美知代、鈴木敏和 . コエンザイム Q₁₀ 摂取を意識した食事指導法の検討 . 第 37 回日本臨床栄養学会総会・題 36 回日本臨床栄養協会総会・第 13 回大連合大会 . 2015 年 10 月 3 日 . 東京 .
11. 平山三友紀、鈴木敏和、金子健彦、王堂哲 . 肉食制限および L-カルニチンサプリメント摂取の血液生化学値への影響 . 第 37 回日本臨床栄養学会総会・題 36 回日本臨床栄養協会総会・第 13 回大連合大会 . 2015 年 10 月 3 日 . 東京 .

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 敏和 (Toshikazu Suzuki)
和洋女子大学・生活科学系・教授
研究者番号：70270527

(2) 研究分担者

金子 健彦 (Takehiko Kaneko)
和洋女子大学・生活科学系・教授
研究者番号：40233879

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()