

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K11407

研究課題名（和文）コエンザイムQ10投与による運動野の可塑性変化を介した老齢期の運動学習向上

研究課題名（英文）Attempt to improve age-related decline in motor learning through alteration of motor cortex plasticity via CoQ10 supplementation.

研究代表者

井上 律子（INOUE, Ritsuko）

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：20583826

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：ミトコンドリア補酵素コエンザイムQ10（CoQ10）は加齢に伴い減少することが知られている。本研究では、自然に老化した中年C57BL/6NマウスにCoQ10添加水を飲用させると運動機能の一部や脳ミトコンドリア機能が改善することに着目し、運動に関わる脳領域の一つである皮質運動野における神経活動の加齢変化およびCoQ10投与による神経活動の改善に至るメカニズムの一端を明らかにした。神経可塑性の加齢に伴う性質変化に介入することで、加齢に伴う運動機能や運動学習の低下を改善できる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

運動機能や運動学習は加齢に伴って低下する。その原因の一つとして、運動に関わる脳領域の一つである皮質運動野の加齢変化が考えられる。この加齢における運動と中枢神経系の関係は、高齢者のリハビリテーションを困難にする要因の一つと推測されるが、筋骨格系の研究と比べると十分に検討されていない。

老化動物を用いた本研究の成果から、脳ミトコンドリア機能改善により運動機能や運動学習の加齢に伴う低下が改善または緩和できる可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：Mitochondrial coenzyme coenzyme Q10 (CoQ10) is known to decrease with age. We focused on the previous report that drinking CoQ10-supplemented water improved specific motor and brain mitochondrial function in middle-aged C57BL/6N mice aged naturally. In this study, we identified age-related decline of neuronal activity in the motor cortex and part of the mechanism leading to improved neuronal activity by CoQ10 supplementation.

研究分野：老化神経生物学

キーワード：老化 皮質運動野 神経可塑性 運動 コエンザイムQ10 ユビキノ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

運動機能や運動学習は加齢に伴って低下する。その原因の一つとして、運動に関わる脳領域である皮質運動野の加齢変化が考えられる。この加齢における運動と中枢神経系の関係は、高齢者のリハビリテーションを困難にする要因の一つと推測されるが、サルコペニアにおける筋骨格系の研究ほどには検討されていない。一方、自然老化動物を用いた先行研究において、加齢に伴う運動機能の低下(一部の動作速度の低下)、脳ミトコンドリア機能の低下、運動野の組織学的変化がみられ、これらの加齢変化はミトコンドリア補酵素であるコエンザイム Q10 (CoQ10) 投与により改善することが報告されていた (Takahashi *et al*, *Exp Gerontol* 2016)。加齢に伴い各臓器の CoQ10 量が減少することは古くから知られているが、脳に着目したこれまでの研究の大部分は、神経細胞死や認知機能に関連する研究であった。

申請者は、老化動物の運動野 V 層において CoQ10 投与により増幅する長期増強 (long-term potentiation: LTP) を発見した。しかし、運動野の神経活動が加齢によりどう変化するのか、また見出した LTP が生理的なものか、運動機能や運動学習の向上に寄与するものかは不明であった。そこで、加齢に伴って低下する運動学習の神経基盤には運動野における可塑性の性質変化が関係するとの仮説を立て、本研究課題を立案した。

2. 研究の目的

加齢に伴って低下する運動学習の神経基盤には、運動野の可塑性の加齢変化が関係すると考えられる。自然老化動物の運動学習とその神経基盤、特に CoQ10 投与により増幅する運動野 LTP の性質について明らかにする。運動野の可塑性変化を介した老齢期の運動機能および運動学習の改善方法の検討に役立てることを目指した。

3. 研究の方法

自然老化動物として C57BL/6Ncr の雄マウスを用い、(1)-(4)の行動実験、生化学実験、脳スライスを用いた電気生理実験を行った。先行研究において脳ミトコンドリア機能が有意に低下していた 15 ヶ月齢を老化が顕著になり始める月齢(老化初期)と定義した。6 ヶ月齢の Young-adult マウスと 15-18 ヶ月齢の Middle-aged マウスにおいて加齢の影響を比較し、CoQ10 自由飲水による改善効果の詳細を検討した。なお投与する CoQ10 は、生物学的利用能が高いと考えられる水溶性 CoQ10 製品(日清ファルマ株式会社、ペトロユーロアジア株式会社)を使用した。

(1) 中年マウスの運動学習と CoQ10 飲水投与の効果の検討

運動学習の行動実験として、協調運動の上達度を評価するロータロッド試験を行った。中年マウスの運動学習が若年マウスと比較してどの程度低下するのか、また先行研究で効果がみられたのと同じ 150 μ M CoQ10 添加水を 1 週間自由飲水させ、その影響の評価を試みた。

(2) CoQ10 投与マウスの運動機能と筋力、脳ミトコンドリア機能(同一マウスでの解析)

運動機能の評価する行動実験として、先行研究で行っていたポールテストを実施した。またワイヤハング法により筋力も評価した。先行研究では、行動実験とミトコンドリア機能の評価する生化学実験を別の動物群で実施していたが、本研究では行動実験後のマウスの脳ミトコンドリアを抽出することで、一連の実験を同一マウスで行った。またこれらの実験では若年マウスと中年マウスの両方を用い、先行研究で使用した CoQ10 製品とは別会社の CoQ10 製品の投与により先行研究のデータが再現できるか確認した。

(3) 運動野細胞外電位の加齢変化と電気生理学的性質の解析

若年マウスと中年マウスの皮質運動野の M1 と M2 それぞれの V 層において興奮性シナプス後電位 (fEPSPs) を記録し、fEPSPs の振幅値および短期可塑性を反映する指標である Paired pulse ratio (PPRs) を比較した。また中年マウスにおいては、同様の実験においてコントロール群と CoQ10 投与群の比較も行った。

(4) 中年マウスにおける運動野 V 層 LTP の電気生理学的性質と生理的役割の検証

脳スライスへの CoQ10 急性投与により、中年マウスの運動野 M1 領域特異的に増幅する LTP の存在を見出した。この LTP の構成要素として、NMDA 受容体と L 型電位依存性カルシウムチャネルどちらの依存性 LTP が優位なのかを阻害薬を使用して調べた。

また、中年マウス運動野において CoQ10 投与により増幅する LTP は加齢により低下した運動野の神経活動レベルを底上げするとの仮説を立て、その生理的役割を検証した。

4. 研究成果

(1) 中年マウスの運動学習と CoQ10 投与の効果の検討

当施設で 4 週齢から長期飼育して得られた自然老化 C57BL/6N マウスは、同年齢の C57BL/6J マウスより肥満傾向にあり、ロータロッドの装置に入らないなどの当初予想しなかった事態が生

じた。またロッドが回転する前に必ず落下するマウスが一定数発生し、ロータロッド装置への馴化がうまくいかなかった。馴化できて正常な測定が行えるマウスのみでロータロッド試験を実施したが、なかにはロッド上滞在時間が全く延長しないマウスも存在した。トレーニング日数を増やしてもこれらは改善しなかった。しかし、成績が非常に悪いマウスとそれ以外で2群に分かれるほどの傾向はみられず、平均すると全体的に運動学習の成績が悪いという結果であった。コントロール群（通常飲水投与群）とCoQ10投与群（CoQ10添加水投与群）いずれも同様の傾向であり、処置群の違いによる差を検討できるほどの実験精度や動物数が確保できなかったので中断した。

(2) CoQ10投与マウスの運動機能と筋力、脳ミトコンドリア機能（同一マウスでの解析）

(1)の結果を受けて、先行研究と同じ運動機能評価法としてポールテストを実施した。先行研究と別のCoQ10製品を使用した150 μ M CoQ10添加水を若年および中年マウスに自由飲水させ、コントロール群とCoQ10投与群のポールテストにおける動作時間、筋力、脳ミトコンドリア機能をそれぞれ評価した。

ポールテストでは、マウスがポールの先端で体を下に向けるのにかかる時間（T-turn）において、加齢とCoQ10投与による影響が顕著であったが、ワイヤハング法で測定した筋力に処置群の違いによる差はみられなかった（図1a: ポールテスト; 1b: ワイヤハング）。このように別のCoQ10製品使用時においても、先行研究と同様に1週間のCoQ10投与による動作時間の短縮つまり運動機能の改善が確認できた。

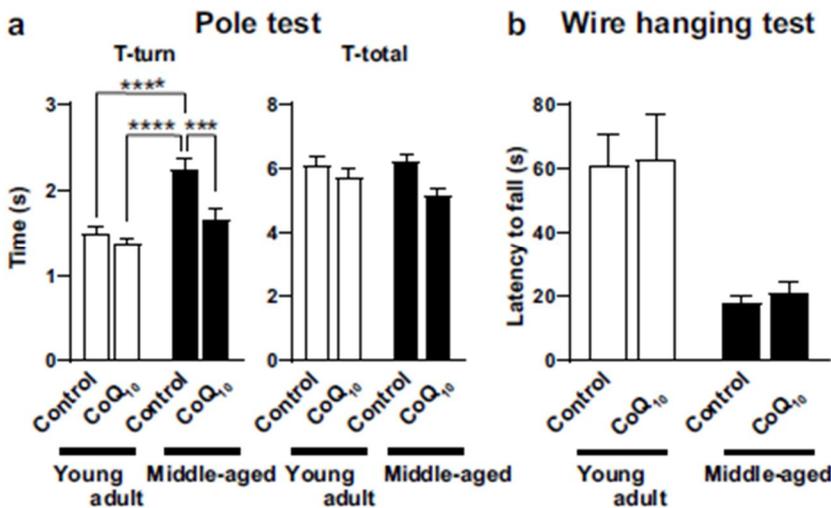


図1. CoQ10投与マウスにおける運動機能と筋力

また中年マウスにおいてCoQ10投与をさらに1ヶ月間継続し、行動実験と脳ミトコンドリア機能を検討した。この1ヶ月継続投与においてもCoQ10投与群では動作時間が短縮されており、脳ミトコンドリア機能の改善がみられた。一方、筋力はコントロール群とCoQ10投与群で差がみられなかった。

以上より、CoQ10投与による運動機能の改善は中年マウスのみで生じること、またワイヤハング法で評価できる筋力に対してCoQ10投与の効果はみられないことが明らかとなった。

(3) 運動野細胞外電位の加齢変化と電気生理学的性質の解析

本実験の脳スライス条件下では、運動野V層におけるfEPSPsの加齢変化はM1において顕著にみられ、加齢によって応答が全体的に小さくなっていることが明らかとなった(図2a)。一方、PPRは年齢およびCoQ10投与の有無による違いはみられなかった。CoQ10投与した中年マウスでは運動野M1のfEPSPsの振幅値が有意に大きくなり、若年マウスと同程度まで応答が改善していることを示した(図2b)。CoQ10投与による運動機能の改善は、この運動野の主な出力層であるV層の神経活動改善と関連していると考えられる。

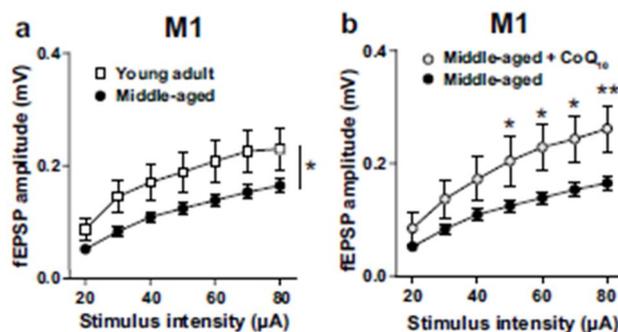


図2. 運動野V層における神経活動の加齢による低下とCoQ10投与による改善

(4) 中年マウスにおける運動野 V 層 LTP の電気生理学的性質と生理的役割の検証

若年マウスと中年マウスの運動野 M1 と M2 それぞれで LTP を誘導し、CoQ10 投与により増幅する LTP が中年マウスの M1 領域特異的に生じていることを示した。また NMDA 受容体依存的な LTP であることを明らかにした (図 3a, b)。

さらに LTP 誘導後に fEPSPs 振幅値を再び測定すると、CoQ10 投与により増幅する LTP が誘導された場合において運動野 M1 領域 V 層の応答が大きくなっていることを示した (図 3c)。これは仮説の通り、CoQ10 投与により増幅する LTP が、加齢により低下した定常状態の底上げに貢献する可能性を示唆している。

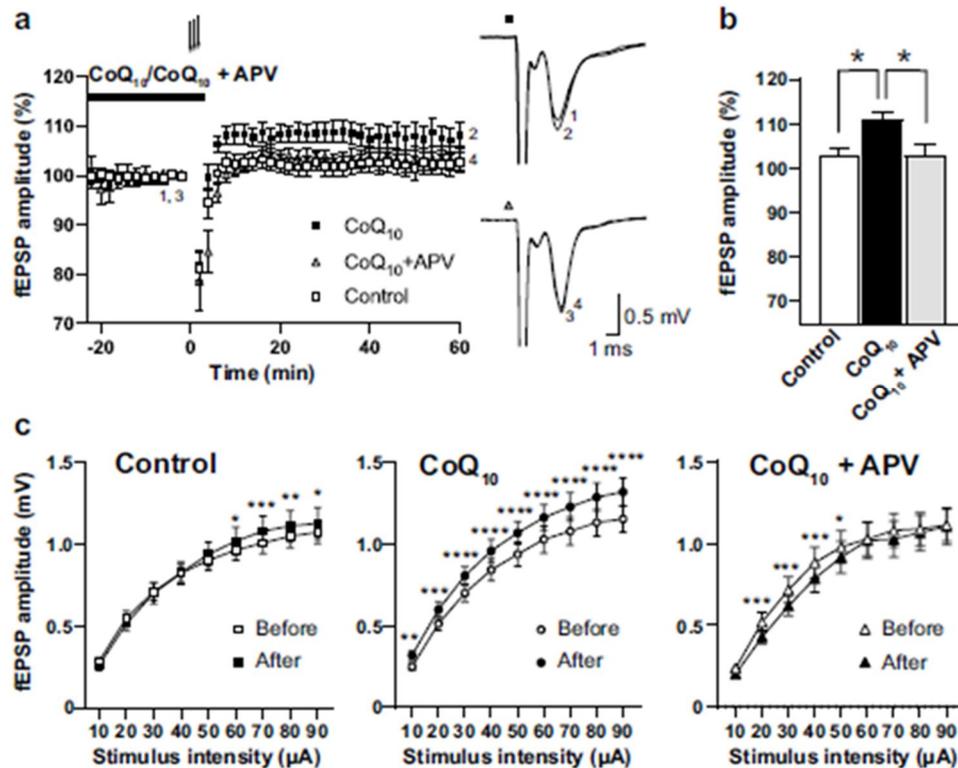


図 3. 中年マウスにおける運動野 V 層 LTP とその性質

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Inoue Ritsuko, Miura Masami, Yanai Shuichi, Nishimune Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Coenzyme Q10 supplementation improves the motor function of middle-aged mice by restoring the neuronal activity of the motor cortex	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-31510-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Ritsuko Inoue, Masami Miura, Shuichi Yanai, Hiroshi Nishimune.
2. 発表標題 Age-related decline in motor function in middle-aged mice is ameliorated by coenzyme Q10 supplementation-mediated improvement of neuronal activities.
3. 学会等名 IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ritsuko Inoue, Hiroshi Nishimune
2. 発表標題 Coenzyme Q10 supplementations improve age-related decline of neuronal activities in the mouse motor cortex.
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ritsuko INOUE, Masami MIURA, Hiroshi NISHIMUNE.
2. 発表標題 Exogenous coenzyme Q10 improves age-related decline of neurophysiological activities in the mouse motor cortex.
3. 学会等名 第45回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上律子、三浦正巳、柳井修一、西宗裕史
2. 発表標題 加齢に伴うマウス運動機能低下と水溶性CoQ10補充による改善メカニズム
3. 学会等名 第19回日本コエンザイムQ協会研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上律子
2. 発表標題 加齢に伴う運動機能低下の改善・予防と水溶性コエンザイムQ10
3. 学会等名 第20回日本機能性食品医用学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上律子、三浦正巳、柳井修一、西宗裕史
2. 発表標題 Coenzyme Q10 supplementation improves age-related reduction of fEPSP in the motor cortex of middle-aged mice.
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 R Inoue, S Yanai & H Nishimune.
2. 発表標題 Recovery of age-related decline of motor function and motor cortex activity by coenzyme Q10 supplementation.
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 / CJK第1回国際会議（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三浦正巳、井上律子
2. 発表標題 行動異常に関わる線条体コンパートメントの神経活動
3. 学会等名 生理研研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上律子、三浦正巳
2. 発表標題 加齢に伴う皮質運動野の神経活動低下とコエンザイムQ10投与による改善
3. 学会等名 第42回日本基礎老化学会大会 シンポジウム：機能性食品による老化制御戦略（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上律子、柳井修一、三浦正巳
2. 発表標題 マウス皮質運動野の加齢変化と水溶性コエンザイムQ10による介入の効果
3. 学会等名 第17回日本機能性食品医用学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上律子、柳井修一、三浦正巳
2. 発表標題 加齢に伴う皮質・運動機能低下に対するCoQ10投与の効果
3. 学会等名 日本コエンザイムQ協会研究会第17回研究会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京都健康長寿医療センター研究所・老化脳神経科学研究チーム・老化神経生物学
<https://www.tmg Hig.jp/research/team/roukanou-shinkeikagaku/roukashinkei/>
東京都健康長寿医療センター公式チャンネル・老化神経生物学研究室ビデオ
<https://www.youtube.com/watch?v=b3TBBaygeEY>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	柳井 修一 (YANAI Shuichi) (60469070)	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員 (82674)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------