

機関番号：34509

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20500587

研究課題名(和文) 運動性疲労軽減効果を呈するコエンザイムQレドックスサイクルの作用機構

研究課題名(英文) Biochemical Mechanism of Coenzyme Q Redox Cycle for Showing Decreased Fatigue During Aerobic Exercise

研究代表者

岡本 正志 (OKAMOTO TADASHI)

神戸学院大学・薬学部・教授

研究者番号：80194398

研究成果の概要(和文):

ラット強制水泳時のコエンザイムQ10 (CoQ10) レドックスサイクルの変化とCoQ10の疲労軽減効果について検討した。4週間CoQ10を経口投与したラットでは、コントロール群に比べて水泳負荷にともなう血清乳酸量やLDH遊離量は低値を示したが、さらに水泳持続時間の延長と還元型CoQ10量の減少が確認された。しかしながら、総(酸化型と還元型の総和)CoQ10量には変化が認められなかった。また、その際にはラット肝細胞質のNADPH-CoQ還元酵素活性がコントロール群に比べて有意に上昇していた。

以上の結果は、CoQ10が運動性疲労を軽減できる可能性を示唆し、その作用機構にはNADPH-CoQ還元酵素を中心としたCoQ10レドックスサイクルが重要な役割を担っていることを認めた。

研究成果の概要(英文):

The dynamics of CoQ10 antioxidant activities *in vivo* have not yet been fully elucidated, especially regarding the elimination of excessive oxygen radicals produced during intense aerobic exercise. The present study investigated the protective effects of CoQ10 against oxidative stress induced by aerobic swimming exercise.

Protective effects of CoQ10 were observed in 4-week CoQ10 administration such as decreasing in serum lactate level and serum LDH activities, elongation swimming duration. Moreover, NADPH-CoQ reductase activity also increased in CoQ10 administration group. These results suggest that the reduced form of CoQ10 with NADPH-CoQ reductase constituted a fundamental defense system against oxidative stress and fatigue induced by aerobic exercise.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：栄養生化学

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学 ・ スポーツ科学

キーワード：コエンザイムQ、ユビキノ、有酸素運動、酸素ラジカル、疲労

1. 研究開始当初の背景

コエンザイムQ10 (CoQ10) は生体内でエネルギー代謝賦活作用と抗酸化作用を併せ持つ

生体内物質である。生体内のCoQ10は酸化型CoQ10ではなく、空気中では不安定な還元型CoQ10として存在し、その還元比率は血液中や

肝臓中でとくに高い。生体に取り込まれた酸化型CoQ10は肝臓の細胞質中のNADPH-CoQ還元酵素などにより還元型CoQ10に変換され、生体内に広く分布すると考えられている。しかしながら、酸化ストレスを受けた際の還元型CoQ10の生体内挙動とその生理的意義については、いまだ明らかではない。

2. 研究の目的

身体運動中や運動後に体感する疲労を軽減することは、記録更新を目指すアスリートのみならず、国民にとっても重要な課題である。毎日の運動トレーニングの中で、また労働や日常生活の中で、さらには健康維持のために行う身体運動の中で、疲労を軽減できることは国民のQOLの向上には大変重要な問題である。適度な有酸素運動から逸脱した身体運動を行うと、生体内には多量の酸素ラジカルが生じ、体内のラジカル防御機構だけでは賄いきれず、細胞障害が誘発される。その際、生体内のエネルギーの枯渇が生じると、さらにその障害は増大すると考えられている。

本研究では、生体内還元型CoQ10の維持機構であるNADPH-CoQ還元酵素を中心としたレドックスサイクルの疲労軽減効果を、CoQ10とくに還元型CoQ10の抗酸化作用から、その作用機構について検討した。

3. 研究の方法

(1) 実験動物

SPF、SD系の雄性ラット4週令(日本SLC)を実験に供した。CoQ10はラット体重kgあたり5mg/日の量を飲料水に溶解して、2~4週間経口投与した。

(2) 水泳負荷

ラット尾部に体重の3~4%の錘を装着し、直径40cm、深さ70cmの円形容器に37±1の水を入れてラットを強制水泳させた。水泳の終了は7秒間ラットが水面に浮かんでこない時点とした。

(3) 血清乳酸値、LDH遊離量、酸化型ならびに還元型CoQ値、肝細胞質中のNADPH-CoQ還元酵素活性の測定

血清乳酸値はScholzらの方法で、LDH遊離量はWroblewskiらの方法で、酸化型ならびに還元型CoQ10の測定はOkamotoらの方法、肝細胞質中のNADPH-CoQ還元酵素活性の測定はTakahashiらの方法で、それぞれ測定した。

4. 研究成果

(1) 強制水泳時の血清還元型CoQ10比率と水泳持続時間の変動

CoQ10を4週間経口投与したラットでは、プラセボ群に比べて水泳継続時間が有意に上昇し(表1)、その際の血清還元型CoQ10比率(還元型CoQ10の総(酸化型+還元型)CoQ10に対する含量比)はプラセボ群に比べて低値

を示した(表2)。

表1 CoQ10経口投与による水泳継続時間の延長

群	錘(体重%)	水泳継続時間(分)
プラセボ群	3%	65 ± 20
CoQ10群	3%	126 ± 32*
CoQ10群	4%	12 ± 8

データは平均値 ± SD (n=12~15) で示した

*p<0.001 vs プラセボ群

表2 強制水泳時の血清還元型CoQ10比率の変動

群(水泳+/-)	錘(体重%)	還元型CoQ10比(%)
コントロール群(-)	-	88 ± 2
プラセボ群(-)	-	89 ± 2
プラセボ群(+)	3%	82 ± 2**
CoQ10群(+)	3%	78 ± 5*
CoQ10群(+)	4%	97 ± 5*

データは平均値 ± SD (n=12~15) で示した

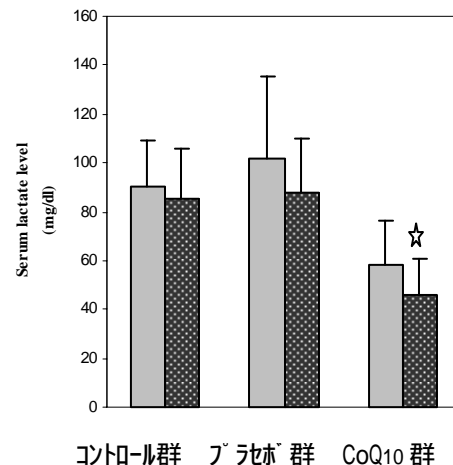
*p<0.001 vs プラセボ群(水泳+)

**p<0.01 vs プラセボ群(水泳-)

以上の結果は、過度な有酸素運動(強制水泳)負荷によって生じた酸素ラジカルを消去するために、生体内の還元型CoQ10が動員、消費され、その結果、CoQ10経口投与群では水泳継続時間がコントロール群より長くなったものと推察された。

一方、水泳負荷時の血清乳酸値の変化を図1に示した。CoQ10経口投与群で水泳継続時

図1 水泳負荷時の血清乳酸値の変動



データは平均値 ± SD (n=8~15) で示した

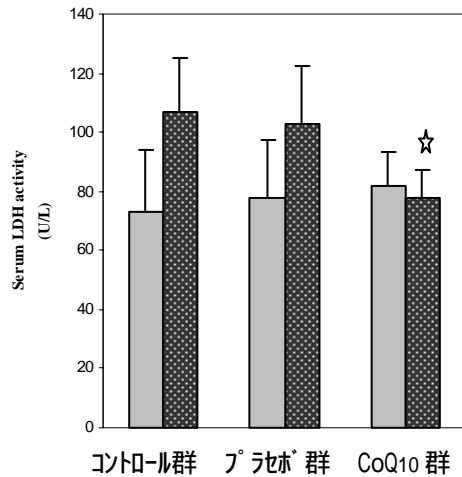
灰色のバーはCoQ10経口投与2週間、黒色のバーはCoQ10経口投与4週間

☆ p<0.01 vs プラセボ群またはコントロール群

間の延長が観察された時、血清乳酸値はコントロール群やプラセボ群比べて有意に低値を示した。

さらに、水泳負荷時の血清 LDH 遊離量の変化を図 2 に示した。血清乳酸値の変動と同様

図 2 水泳負荷時の血清 LDH 遊離量の変動



データは平均値 ± SD (n=8 ~ 15) で示した
 灰色のバーは CoQ10 経口投与 2 週間、黒色のバーは CoQ10 経口投与 4 週間
 ☆ p<0.05 vs プラセボ群またはコントロール群

CoQ10 経口投与群で水泳継続時間の延長が観察された時、血清 LDH 遊離量はコントロール群やプラセボ群比べて有意に低値を示した。

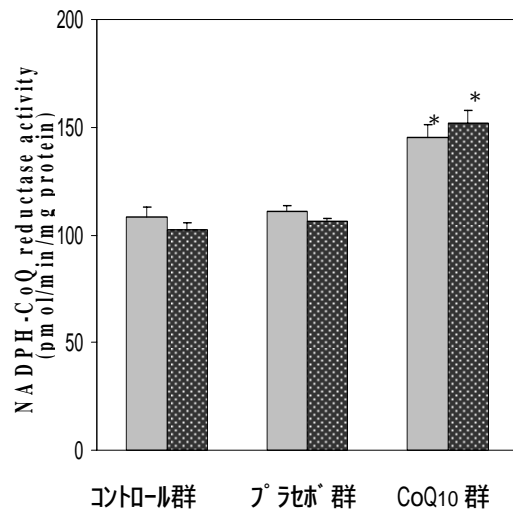
これらの結果は、CoQ10 の経口投与が有酸素運動時の乳酸値や LDH 遊離量の上昇を抑制し、疲労軽減効果を呈する可能性を示唆した。

さらに、CoQ10 経口投与群で強制水泳負荷したラット肝細胞質の NADPH-CoQ10 還元酵素活性を測定した。図 3 に示すように、4 週間の CoQ10 経口投与により、ラット肝細胞質の NADPH-CoQ 還元酵素活性はコントロール群やプラセボ群に比べて有意に上昇していた。

この結果は水泳負荷により生体内に過剰に生成した酸素ラジカルを消去するため、還元型 CoQ10 の維持機構である NADPH-CoQ 還元酵素活性が上昇したものと推察された。

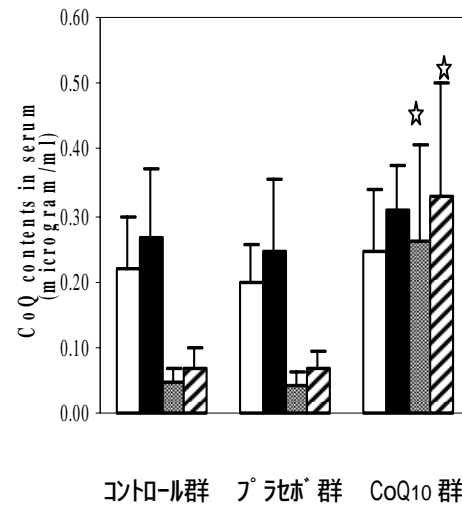
なお、結果は示していないが、水泳負荷時のラット血清中の還元型 CoQ10 値は活性酸素代謝物 (ウイスマー社、d-ROM 値) 値と負の相関関係を示した。この結果も過度な有酸素運動負荷時には生体内に生成した酸素ラジカルを消去するために、還元型 CoQ10 が動員され、消費され (酸化型 CoQ10 に変換され) た可能性を強く示唆した。また、CoQ10 維持機構である NADPH-CoQ 還元酵素を中心とした CoQ10 レドックスサイクルの重要性と疲労軽減効果との関連性を強く裏づけるものであった。

図 3 CoQ10 経口投与時の肝細胞質の NADPH-CoQ10 還元酵素活性の変動



データは平均値 ± SD (n=8 ~ 15) で示した
 灰色のバーは CoQ10 経口投与 2 週間、黒色のバーは CoQ10 経口投与 4 週間
 * p<0.001 vs プラセボ群またはコントロール群

図 4 水泳負荷時のラット血清中の還元型 CoQ9 と CoQ10 値の変動



データは平均値 ± SD (n=15) で示した
 白色のバーは血清中還元型 CoQ9 値 (CoQ10 経口投与 2 週間)、黒色のバーは酸化型 CoQ9 値 (CoQ10 経口投与 2 週間)、灰色のバーは還元型 CoQ10 値 (CoQ10 経口投与 4 週間)、斜線のバーは酸化型 CoQ10 値 (CoQ10 経口投与 4 週間)
 ☆ p<0.001 vs プラセボ群またはコントロール群

図 4 は水泳負荷時のラット血清中の酸化型ならびに還元型 CoQ10 値の変動を示した。経口投与された CoQ10 により血清中の CoQ10 値のみならず CoQ9 値も上昇していた。この結果は、経口投与された CoQ10 がラット生体

内に取り込まれていたことを示した。

以上の結果は、生体中の還元 CoQ を維持する NADPH-CoQ 還元酵素を中心とした CoQ レッドクスサイクルは、有酸素運動時に生成する酸素毒性や疲労を軽減する生体の重要な防御機構のひとつであることを示唆した。

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)

[学会発表](計2件)

岡本正志:「招待講演;還元型コエンザイム Q10 研究の新しい展開」,第8回生体キノン研究会、2009年9月18日(金)、中央大学駿河台記念館(東京)

岡本正志:「ランチョンセミナー;コエンザイム Q10 研究の薬学的アプローチと最近の話題」,第54回日本聴覚医学会総会・学術講演会、2009年10月23日(金)、新横浜プリンスホテル(横浜)

6. 研究組織

(1)研究代表者

岡本 正志 (OKAMOTO TADASHI)

神戸学院大学・薬学部・教授

研究者番号: 80194398

(2)研究分担者

奥野 正顕 (OKUNO MASAOKI)

神戸学院大学・薬学部・助教

研究者番号: 40359790