

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 13 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591282

研究課題名(和文)パーキンソン病に対する還元型CoQ10の症状改善、進行抑制に関する臨床的検討

研究課題名(英文) Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of reduced form of coenzyme Q10 of Parkinson's disease

研究代表者

頼高 朝子 (Yoritaka, Asako)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：90245720

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病のミトコンドリアの複合体Iの活性が低下していることから還元型CoQ10の無作為化二重盲検併行群間試験を行った。ウェアリングオフがある進行期A群、早期でレボドパを内服していないB群に分けて、A群は48週間、B群は96週間 ubiquinol-10を300mg、またはプラセボのカプセルを内服し臨床症状を評価した。A群の還元型CoQ10群は(n = 14; mean ± SD [-4.2 ± 8.2])と改善し、プラセボ群は(n = 12; 2.9 ± 8.9)で有意差(p < 0.05)をもって改善効果を、有害事象を認めずに確認された。B群では改善効果は認めなかった。

研究成果の概要(英文)：The reduced form of Coenzyme Q10 (ubiquinol-10) has shown better neuroprotective effects in animal models. Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group pilot trials were conducted to assess the efficacy of ubiquinol-10 in Japanese patients with PD. Participants were divided into two trial groups: PD experiencing wearing off (Group A), and early PD, without levodopa (Group B). Participants took 300 mg of ubiquinol-10 or placebo per day for 48 weeks (Group A) or 96 weeks (Group B). In Group A, total Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) scores decreased in the ubiquinol-10 group (n = 14; mean ± SD [-4.2 ± 8.2]), indicating significant improvement (p < 0.05) in ubiquinol-10 group. In Group B, UPDRS increased in the ubiquinol-10 group, as well as in the placebo group. This is the first report indicating that ubiquinol-10 may significantly improve PD with wearing off, and that ubiquinol-10 is safe and well tolerated.

研究分野：神経内科学

キーワード：パーキンソン病 コエンザイムQ10 ミトコンドリア ユビキノール 酸化ストレス ウェアリングオフ

1. 研究開始当初の背景

(1) パーキンソン病は L-dopa を中心とする薬物治療の進歩により生命予後は改善した。しかし長期治療に伴い L-dopa の有効時間の短縮や運動症状の変動 (ウェアリングオフ)、薬剤による不随意運動 (ジスキネジア) の出現など quality of life (QOL) を低下させる合併症の出現が問題となり疾患修飾作用のある治療法の確立が望まれている。

(2) コエンザイム Q10(CoQ10)は、細胞内ミトコンドリア賦活により ATP 産生作用と還元型 CoQ10 (ubiquinol-10) による抗酸化作用が知られている。食品として広く販売されており既に高齢健常人での活動度を上昇させるサプリメント (食品) の一つである。特に還元型の CoQ10 は高齢者及び疾患では体内比率が低下し細胞内のミトコンドリアの異常による病気に効果が期待される。パーキンソン病はミトコンドリア異常が有る可能性の病気であり、パーキンソン病の疾患モデルである MPTP マウスで CoQ10 投与により神経保護作用を認めた報告があり、(ubiquinol-10) ではさらに少量で効果を認めた。

2. 研究の目的

ubiquinol-10 が安全にパーキンソン病患者の進行抑制、症状改善効果が認められるか検討した。

3. 研究の方法

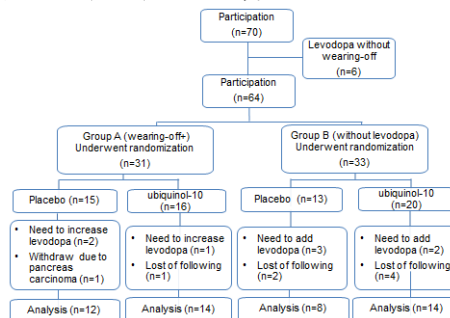
ubiquinol-10 内服に関し、並行群間比較、無作為割り付け、二重盲検、実食品・偽食品治療対照で行った。ウェアリングオフがある進行期 A 群 31 例と早期でレボドパを内服していない B 群 33 例に分けて、A 群は 48 週間、B 群は 96 週間 ubiquinol-10 を 300mg、またはプラセボを内服しパーキンソン病の臨床評価スケールである Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) の総計で評価した。A 群は 0、8、24、48 週目、終了後 8 週目に B 群は 0、8、24、48、72、96 週目、終了後 8 週目に評価した。さらに A 群は薬の効いている時間 (オン) と効いていない時間 (オフ) の日誌を 1 週間ずつ記載した。主要評価項目はベースラインからそれぞれ最終内服時 (48 週目、96 週目) の変化量の差の t 検定とした。副次的評価は UPDRS の下位項目、オン、オフ時間の変化、重症化し脱落した率などとした。安全性評価として有害事象のチェック、血液検査を行った。

4. 研究成果

(1) 参加登録患者の内訳
両群の振り分けは図 1 に示した。A 群 31 例、うちプラセボ群 15 例、ubiquinol-10 群 16 例、B 群 33 例、うちプラセボ群 13 例、ubiquinol-10 群 20 例。両群の各 ubiquinol-10 群、プラセボ群の開始時の年齢、UPDRS、L-dopa、ドパミンアゴニストの薬剤

量等に有意差はなかった。プラセボ群の 5 例が症状悪化のため、1 例が膀胱癌治療のため、2 例が来院の中断により脱落した。ubiquinol-10 群では 3 例が症状悪化のため、5 例が来院中断により脱落した。

図 1 試験患者の振り分け



(2) CoQ10 血中濃度

A、B 群の ubiquinol-10 群は ubiquinol-10 の血中濃度は十分に上昇したが酸化的ストレスの指標となる %CoQ10 (oxidized / total CoQ10) の低下は認めなかった (表 1)。

表 1 CoQ10 の血中濃度の経過

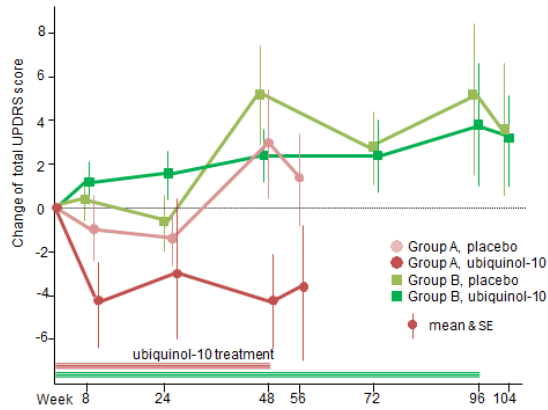
	Group A		Group B	
	Placebo group	Reduced CoQ10 group	Placebo group	Reduced CoQ10 group
%CoQ10 (oxidized / total CoQ10), mean (SD)				
Base line	13.1 (6.2)	11.7 (5.6)	8.1 (5.3)	11.5 (7.8)
8 th week	12.8 (6.6)	13.9 (12.6)	13.1 (8.8)	12.1 (6.2)
24 th week	14.7 (4.7)	10.6 (6.5)	11.5 (5.1)	20.0 (18.2)
48 th week	15.8 (4.1)	15.4 (10.7)	12.1 (3.4)	15.7 (6.8)
72 nd week	-	-	13.9 (6.6)	20.0 (12.6)
96 th week	-	-	11.9 (3.4)	13.9 (4.7)
Post 8 th week	20.8 (18.9)	16.7 (8.3)	11.8 (3.3)	18.4 (12.7)
Total CoQ10, nM, mean (SD)*				
Base line	727 (200)	900 (451)	1002 (598)	907 (450)
8 th week	716 (189)	9048 (2642)	2780 (3773)	8276 (4436)
24 th week	1485 (2141)	8467 (2184)	2911 (3851)	9413 (6322)
48 th week	801 (246)	10374 (5463)	1297 (1421)	9657 (6756)
72 nd week	-	-	1351 (2040)	11693 (5002)
96 th week	-	-	846 (295)	10139 (5330)
Post 8 th week	792 (263)	3083 (2483)	848 (307)	4183 (4798)
Reduced form of CoQ10, nM, mean (SD)*				
Base line	623 (169)	790 (381)	904 (479)	809 (429)
8 th week	625 (177)	7839 (2718)	2493 (3414)	7387 (4276)
24 th week	1339 (2114)	7681 (1949)	2630 (3536)	7762 (6025)
48 th week	705 (201)	8213 (5504)	1135 (1222)	8107 (5911)
72 nd week	-	-	1164 (1754)	9658 (4789)
96 th week	-	-	745 (255)	8709 (4753)
Post 8 th week	600 (196)	2632 (2224)	750 (274)	3410 (4266)

(3) 効果

48 週目に A 群の ubiquinol-10 群は UPDRS -4.2 ± 8.2 (mean \pm SD) (n = 14) と改善し、プラセボ群は 2.9 ± 8.9 (n = 12) で、有意差 (p < 0.05) を認めた (マイナスで改善)。終了後の 8 週目では有意差はないもののその傾向は続いた。オフ時間帯の UPDRS 下位項目の指と手の動きのスコアは有意差を持って改善効果を認めた。改善はプラセボ群 6 例、ubiquinol-10 群 10 例に認めた。オン時間とオフ時間の長さの差には有意差は認めなかった。

B 群の ubiquinol-10 群は 3.9 ± 8.0 (n = 14)、プラセボ群は 5.1 ± 10.3 (n = 8) で有意差は認めなかった (図 2)。改善はプラセボ群 2 例、ubiquinol-10 群 4 例に認めた。

図2 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) の変化



○はA群、■はB群、濃い色はubiquinol-10群、薄い色はプラセボ群。0を開始時のUPDRS総計点として各評価時のUPDRSとの差で表示。

表2 A群ウェアリングオフのある進行期パーキンソン病患者の所見

Characteristics	Placebo group	Reduced CoQ10 group	p (t-test) [95% CI]
Baseline	31	16	
Female No (%)	17 (55)	9 (56)	0.87 ¹⁾
Age	mean±SD 64.1±11.4	61.5±11.0	0.528
Age at onset	mean±SD 54.9±12.6	52.2±11.1	0.414
Severity of disease			
Modified Hoehn and Yahr stage	mean±SD 2.1±0.3	2.1±0.3	0.947
Total UPDRS on	mean±SD 12.3±5.5	17.2±11.1	0.134
Total UPDRS off	mean±SD 28.3±12.1	31.8±14.0	0.467
UPDRS-part II on	mean±SD 1.6±1.6	2.0±2.2	0.575
UPDRS-part II off	mean±SD 8.5±5.9	6.3±5.0	0.270
UPDRS-part III on	mean±SD 6.9±5.3	11.3±10.1	0.135
UPDRS-part III off	mean±SD 16.0±6.1	21.6±11.0	0.100
on-phase (hour)	mean±SD 11.3±3.2	10.3±3.4	0.189
off-phase (hour)	mean±SD 5.5±2.4	6.5±3.4	0.154
Levodopa daily dose (mg)	mean±SD 506.7±120.8	446.9±150.0	0.402
dopamine agonist (n) (LED mg)	13 (186.7±148.5)	14 (239.3±133.1)	0.306
anticholinergic agents (n)	0	2	
selegiline (n)	8	3	
entacapone (n)	11	5	
amantadine (n)	3	8	
zonisamide (n)	0	1	
The change from baseline			
Total UPDRS on			
8 th week	mean±SD (n) -0.8±6.1 (15)	-4.2±8.2 (16)	0.188 [-1.82, 8.863]
24 th week	mean±SD (n) -1.4±4.6 (13)	-2.9±11.4 (14)	0.415 [-4.33, 10.155]
48 th week	mean±SD (n) 2.9±8.9 (12)	-4.2±7.5 (14)	0.018* [1.469, 14.222]
Post 8 th week	mean±SD (n) 1.4±7.2 (12)	-3.6±12.0 (13)	0.156 [-2.518, 14.784]
UPDRS-part II on			
8 th week	mean±SD 0.6±2.5	0.0±2.0	0.468 [-1.069, 2.269]
24 th week	mean±SD 0.4±2.1	0.1±3.5	0.747 [-1.894, 2.609]
48 th week	mean±SD 3.9±4.9	2.0±2.4	0.226 [-1.017, 4.093]
Post 8 th week	mean±SD 0.1±0.7	0.0±0.8	0.784 [-0.537, 0.704]
UPDRS-part III on			
8 th week	mean±SD -0.8±5.8	-2.9±5.1	0.236 [-1.661, 6.461]
24 th week	mean±SD -1.8±4.1	-2.4±7.5	0.715 [-4.078, 5.858]
48 th week	mean±SD 0.3±5.7	-3.9±5.9	0.089 [-0.677, 8.869]
Post 8 th week	mean±SD 0.1±4.9	-3.2±9.0	0.286 [-2.982, 9.626]
Total UPDRS off			
8 th week	mean±SD -5.1±8.1	-5.3±13.8	0.685 [-7.203, 10.811]
24 th week	mean±SD -4.0±11.8	-1.2±20.1	0.933 [-13.274, 14.416]
48 th week	mean±SD 5.0±15.7	-4.5±15.6	0.098 [-2.074, 22.979]
Post 8 th week	mean±SD 1.7±11.3	-8.8±22.0	0.114 [-2.873, 24.942]
UPDRS-part II off			
8 th week	mean±SD -2.7±5.0	-0.8±3.9	0.308 [-4.957, 1.624]
24 th week	mean±SD -1.9±5.9	2.0±7.3	0.190 [-9.192, 1.917]
48 th week	mean±SD 1.9±7.5	1.3±6.6	0.847 [-5.173, 6.249]
Post 8 th week	mean±SD 0.6±5.7	-0.8±6.2	0.57 [-3.650, 6.461]
UPDRS-part III off			
8 th week	mean±SD -1.8±4.9	-4.6±11.6	0.466 [-4.245, 9.045]
24 th week	mean±SD -1.9±5.9	-3.5±13.0	0.705 [-6.585, 9.596]
48 th week	mean±SD 1.8±10.4	-5.5±10.3	0.154 [-2.360, 14.027]
Post 8 th week	mean±SD 0.9±7.1	-7.3±17.3	0.209 [-4.075, 17.227]

1) χ^2 test. *: Significant difference between two groups $p < 0.05$. 2) levodopa equivalent dose

表3 B群早期パーキンソン病患者の所見

Characteristics		Placebo group	Reduced CoQ10 group	p (t-test) [95% CI]
Baseline		33	20	
Female No (%)		14 (42.4)	8 (40.0)	0.727 ¹⁾
Age	mean±SD	59.8±7.5	64.4±9.4	0.151
Age at onset	mean±SD	57.6±8.0	60.9±10.2	0.340
Severity of disease				
Modified Hoehn and Yahr stage	mean±SD	1.7±0.6	1.7±0.5	0.869
Total UPDRS on	mean±SD	7.3±5.2	7.4±4.7	0.958
UPDRS-part II	mean±SD	1.4±1.7	0.8±0.7	0.224
UPDRS-part III	mean±SD	5.9±6.6	6.6±4.3	0.609
dopamine agonist (n) (LED mg)		11 (105.8)	15 (126.8)	0.62
trihexphenidyl (n)		4	1	
selegiline (n)		0	0	
amantadine (n)		1	0	
zonisamide (n)		2	1	
de novo (n)		1	5	
The change of total UPDRS from baseline				
Total UPDRS				
8 th week	mean±SD (n)	0.4±4.0 (13)	1.2±4.3 (20)	0.587 [-3.849, 2.218]
24 th week	mean±SD (n)	-0.8±4.9 (13)	1.6±5.7 (19)	0.229 [-6.397, 1.596]
48 th week	mean±SD (n)	5.2±7.7 (12)	2.4±6.3 (16)	0.266 [-2.206, 7.664]
72 th week	mean±SD (n)	2.8±5.4 (10)	2.4±6.3 (14)	0.859 [-4.660, 5.545]
96 th week	mean±SD (n)	5.1±10.3 (8)	3.9±8.0 (14)	0.785 [-8.288, 10.823]
Post 8 th week	mean±SD (n)	3.7±7.5 (6)	3.1±8.0 (14)	0.878 [-7.441, 8.632]
UPDRS-part II				
8 th week	mean±SD	0.0±1.2	0.2±1.1	0.62
24 th week	mean±SD	0.1±1.7	0.4±1.5	0.60
48 th week	mean±SD	1.1±2.1	0.8±1.7	0.65
72 th week	mean±SD	0.4±1.2	1.0±2.5	0.42
96 th week	mean±SD	0.4±1.2	1.5±2.6	0.18
Post 8 th week	mean±SD	1.3±3.1	1.6±2.4	0.87
UPDRS-part III				
8 th week	mean±SD	0.4±3.4	0.9±3.6	0.71
24 th week	mean±SD	-0.9±3.9	1.2±5.2	0.21
48 th week	mean±SD	4.0±5.9	1.8±4.1	0.25
72 th week	mean±SD	2.2±4.7	0.9±4.2	0.47
96 th week	mean±SD	4.5±9.3	1.9±7.9	0.49
Post 8 th week	mean±SD	2.2±5.0	1.2±6.5	0.75

1) χ^2 test. 2) levodopa equivalent dose

A群、B群とも症状の重症化や、それに伴うL-dopa追加による脱落には差はなかった (Kaplan-Meier, log-rank test A群; 0.955, B群; 0.375)。いずれも問題となる有害事象はなく安全性が確認された。

(4) 考察

ubiquinol-10は1日300mgの2年間の内服で安全で忍容性のあることが証明された。ウェアリングオフのあるパーキンソン病患者でオン時の症状の改善効果を認めた。未治療の

表4 正常コントロールとパーキンソン病患者の血漿中濃度

group	control	Group A	Group B
N	55	31	33
		vs control	vs control
	mean±SD	p	p
Age	60.1±9.3	62.7±11.4	62.5±8.9
Vitamine E (VE), μ M	28.5±7.3	40.5±9.3	41.7±20.8
Total Coenzyme Q ₁₀ (TQ10), nM	710±206	817±358	949±513
%CoQ10 (oxidized / total CoQ10)	3.9±1.3	12.4±5.9	10.0±7.0
Total Cholesterol (TC), mM	4.72±0.94	5.52±1.34	5.34±1.40
TQ10/TC, nM/mM	152±43	152±59	188±126
VE/TC, μ M/mM	6.08±1.35	7.49±1.36	7.69±2.42
Free cholesterol (FC), mM	1.37±0.25	1.65±0.40	1.51±0.38
Cholesterol esters (CE), mM	3.36±0.72	3.87±0.96	3.83±1.09
FC/CE	0.41±0.05	0.43±0.04	0.40±0.08
Reduced form of CoQ10, nM	682±201	712±304	850±447
Oxidized form of CoQ ₁₀ , nM	27±12	114±91	99±100

NS: not significant

患者や初期患者での効果は証明されなかった。この2群の違いは、初期群のUPDRS総計が8未満とパーキンソン病のこれまでの治療薬の治験に比べて低いために検出しにくいことによる可能性がある。また、UPDRSは当時唯一の運動症状評価スケールであったが、微妙な運動症状の変化をとらえにくいともされている。

ウェアリングオフのある進行期のA群に比べて早期のB群は血中%CoQ10が有意差はないものの低値であった(表4)。%CoQ10は酸化型CoQ10/総CoQ10で酸化ストレスの指標とされており、酸化ストレスがより低いために効果が得られなかった可能性もある。ウェアリングオフのあるA群は全例L-dopaを内服しているのに対し早期群はL-dopaは内服しておらず、CoQ10がL-dopaの毒性を減少させた可能性もある。CoQ10は血液脳関門を通過し脳内に移行し、前頭葉や線条体に分布することが動物モデルで証明され、髄液中には約100分の1が移行することが可能である。

酸化型CoQ10 1200mg/日の内服でパーキンソン病の症状を改善することが第II相試験で証明されたが、第III相大規模多施設共同試験では安全性は証明されたが効果の証明はされなかった。ubiquinol-10 300mg/日の内服は進行期の症状を改善させ効果が期待される。パーキンソン病患者の血液中の%CoQ10を低下させることはなかったことから、疾患修飾作用を期待するには%CoQ10を低下させる工夫が必要であると考えられる。ubiquinol-10の疾患改善、疾患修飾作用を証明するにはそのうえでのより多くの患者を加えた多施設共同試験が必要である。

本結果はパーキンソン病を専門とする医師のみでなく、パーキンソン病患者へも公表した。

(5) 参考文献

Cleren C, Yang L, Lorenzo B, Calingasan NY, Schomer A, Sireci A, et al. Therapeutic effects of coenzyme Q10 (CoQ10) and reduced CoQ10 in the MPTP model of Parkinsonism. *J Neurochem* 2008; 104: 1613-21. 動物モデルでのCoQ10の効果

Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, Beal MF, Haas R, Plumb S, et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol* 2002; 59: 1541-50. 酸化型CoQ10の第II相試験

Parkinson Study Group QE3 Investigators, Beal MF, Oakes D, Shoulson I, Henchcliffe C, Galpern WR, et al. A randomized clinical trial of high-dosage coenzyme q10 in early Parkinson disease: no evidence of benefit. *JAMA Neurol* 2014; 71: 543-52. 酸化型

CoQ10の第III相試験

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1件)

Yoritaka A, Kawajiri S, Ando M, Nakahara T, Yamamoto Y, Saito Y, Hattori N. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial on Reduced form of Coenzyme Q10 in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disord* 2015 pii: S1353-8020(15)00240-0. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.05.022. [Epub ahead of print]

[学会発表] (計5件)

Yoritaka A, Kawajiri S, Ando M, Nakahara T, Yamamoto Y, Saito Y, Hattori N. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial on Reduced form of Coenzyme Q10 in Parkinson's disease. 18th International congress of Parkinson's disease And movement disorders. 2014年6月8-12日 Stockholm

頼高朝子, 河尻澄宏, 山本順寛, 中原登志樹, 安藤真矢, 齋藤由扶子, 服部信孝 パーキンソン病に対する還元型コエンザイムQ10の無作為化二重盲検試験 第8回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 京都 2014年10月2-4日

頼高朝子, 河尻澄宏, 山本順寛, 中原登志樹, 安藤真矢, 齋藤由扶子, 服部信孝 パーキンソン病に対する還元型コエンザイムQ10の無作為化二重盲検試験 第12回日本コエンザイムQ協会研究会 2015年2月3日 東京

頼高朝子, 河尻澄宏, 山本順寛, 中原登志樹, 安藤真矢, 齋藤由扶子, 服部信孝 パーキンソン病に対する還元型コエンザイムQ10の無作為化二重盲検試験 第56回日本神経学会学術大会 2015年5月22-25日 新潟

頼高朝子 パーキンソン病の新しい治療・サプリメントを中心に 第1回日本パーキンソン病コンgres・ランチョンセミナー 2015年6月24-25日 水戸

[図書] (計1件)

頼高朝子, 服部信孝 パーキンソン病・アルツハイマー型認知症 コエンザイムQ10の基礎と応用 コエンザイムQ協会編 丸善プラネット P97-104 2015

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

なし

○取得状況（計 0 件）

なし

〔その他〕

ホームページ等 特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

頼高朝子 (YORITAKA, Asako)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：90245720

(2) 研究分担者

服部信孝 (HATTORI, Nobutaka)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：80218510

山本順寛 (YAMAMOTO, Yorihiro)

東京工科大学・応用生物学・教授

研究者番号：60134475

佐藤栄人 (SATOU, Shigeto)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：00445537

(3) 連携研究者

なし