別紙様式（Ⅶ）－１【添付ファイル用】

作用機序に関する説明資料

１．製品概要

商品名	コエンザイム Q10　還元型　b
機能性関与成分名	還元型コエンザイム Q10
表示しようとする機能性	本品には、還元型コエンザイム Q10 が含まれます。 還元型コエンザイム Q10 には、健康な女性の肌のターンオーバーを維持する機能、肌のうるおい（保湿力）を保つ機能が報告されています。 また、日常の生活で生じる一過性の身体的・精神的な疲労感の軽減に役立つことが報告されています。

２．作用機序

【還元型コエンザイム Q10（CoQ10）の基本的な機能】

I.　エネルギー産生

真核細胞が必要とするエネルギー（ATP）の 95%以上は細胞小器官であるミトコンドリアの内膜に存在する呼吸鎖の電子伝達系―酸化的リン酸化反応―で生合成される[1]が、還元型 CoQ10 は電子伝達系において酸化型 CoQ10 と共に必須の役割を果たす。すなわち、酸化型 CoQ10 は解糖系やクエン酸回路で生じた NADH や $FADH_2$ から複合体 I や複合体 II を介して電子を受け取って還元型 CoQ10 になり、還元型 CoQ10 は複合体 III に電子を渡して酸化型 CoQ10 に戻る。電子伝達系ではこの反応が繰り返される[2-3]。ミトコンドリアでは内膜中の CoQ10 濃度は飽和状態に達しておらず、呼吸鎖複合体の反応速度も最高レベルに達していない。そのため、ミトコンドリア内膜中の CoQ10 濃度の僅かな変化が呼吸効率（ATP 産生効率）の大きな変化を誘導する。以上のことは、体外から投与された CoQ10 のごく一部分が細胞に取り込まれるだけで、何故 ATP 生産に対する影響が無視できないくらい甚大であるかを理解するための理由とされている[4]。

実際に、in vitro 試験において酸化型 CoQ10 または還元型 CoQ10 を心筋細胞あるいは皮膚繊維芽細胞、ヒト唾液腺細胞（HSG 細胞）に直接作用させた場合に ATP 産生量が有意に高まることが報告されている[5-7]。また、Judy ら（1993）はヒトが酸化型 CoQ10 を摂取した場合にも ATP 産生が向上することを報告している[8]。心臓手術（冠動脈バイパス術あるいは冠動脈バイパス術と冠動脈弁の手術）の必要性の高い 20 名の患者を用いた無作為化二重盲検プラセボ対照試験で、試験群（n=10）に CoQ10 を 100mg／日の投与量で手術前 14 日間経口投与し、手術時に採取した血液および心筋組織（心房筋）の CoQ10 濃度および心筋組織中の ATP（エネルギー物質）含量を測定してプラセボ群（n=10）と比較した。手術中のいずれの時期（心臓冷却直前、心臓冷却時（心臓を温める直前）、

心臓を温めた直後）においても試験群の心筋組織中 ATP 含量はプラセボ群に比べて有意に高値であった。この時、試験群の血中および心筋組織中の総 CoQ10 濃度はプラセボ群に比べて有意に高値であった[8]。これらの結果は術前に経口投与した CoQ10 が血液を介して心筋組織中に移行した結果、心筋の ATP 産生量が高まったことを示唆している。

一方、下記に示す酸化型 CoQ10 を摂取すると小腸からの吸収過程あるいは吸収後に還元型 CoQ10 に変換されて血中に移行するとの報告は、Judy らが報告した酸化型 CoQ10 摂取時の結果は還元型 CoQ10 を摂取した場合にも当てはまると判断することに合理的根拠を与える。

(1) CoQ10 は小腸から吸収される際にまずカイロミクロンに取り込まれ、リンパ管を介して血液循環に入る[9]が、酸化型 CoQ10 は吸収の過程または吸収された後に還元型 CoQ10 に変換されることがラットを用いた研究で明らかにされた[10]。すなわち、ラットに酸化型の CoQ9 あるいは CoQ10 を経口摂取させると腸間膜リンパ液中の CoQ9 あるいは CoQ10 の濃度が上昇し、その 90%以上が還元型であったと報告している。

(2) ヒト結腸癌由来細胞株 Caco-2 細胞を用いた腸管吸収モデル試験において、Caco-2 細胞に酸化型 CoQ10 を暴露すると、時間依存的に細胞内の還元型 CoQ10 濃度のみが上昇することが観察されている[11]。この結果は酸化型 CoQ10 が吸収過程または吸収後に還元型 CoQ10 に変換されることを示唆している。

(3) Okamoto ら（1989）は 18 歳から 64 歳の健常日本人 77 名（男性 56 名、女性 21 名）に酸化型 CoQ10 を 60mg／日で 7 日間摂取させたとき、血清中の総 CoQ10 濃度（平均値）は摂取前の 1.13 μg/mL から 2.31 μg/mL に上昇したが、還元型 CoQ10 の総 CoQ10 濃度に対する比率（平均値）は摂取前の 84％と同レベルの 85%であったことより、経口摂取した酸化型 CoQ10 が体内で還元型 CoQ10 に変換されたと結論している[12]。同様に、Weber ら（1994）も 22 名の健康な若者ボランティア（平均年齢 25.9 歳、女性 13 名、男性の 9 名）に酸化型 CoQ10 を 90mg／日で 2 週間摂取させたとき、血漿中の総 CoQ10 濃度（平均値）は摂取前の約 2.7 倍に上昇したが還元型 CoQ10 の総 CoQ10 濃度に対する比率は摂取前と変化なかったと報告している[13]。

II. 抗酸化作用

生体内では、生命活動によって活性酸素種が産生され、これらが DNA や蛋白質、脂質等の生体成分を傷害し（酸化反応）、生体成分の機能的な障害を引き起こすことが広く知られている。生体には活性酸素種による傷害から生体を防御する抗酸化防御機構（活性酸素の産生の抑制や、生じたダメージの修復・再生を促す働き）が備わっているが、活性酸素種の産生が抗酸化防御機構よりも大き

い状態を酸化ストレスという[14, 15]。還元型 CoQ10 は体内で合成される唯一の脂溶性抗酸化物質であり、自身の分子構造に起因する還元力によって活性酸素種を消去して脂質、蛋白質、DNA 等の生体成分を酸化から守る抗酸化作用を有し、それによって酸化ストレスを改善・緩和することが広く知られている[16-19]。

以下に、健常人あるいは病者に対する還元型 CoQ10 の抗酸化作用を解析した報告を列挙する。

(1) Ito ら（2015）は、28 名の健康な日本人女子学生（平均年齢 20.8 歳）の無作為化プラセボ対照クロスオーバー試験において、還元型 CoQ10 を 100mg／日の摂取量で 2 週間摂取したとき、試験群の尿中 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine（8-oxodG : 体全体の酸化指標のひとつ）の量がプラセボ群に比べて有意に低下したと報告している[20]。

(2) Yen ら（2018）は，50 例（試験群、プラセボ群各 25 例）の 2 型糖尿病患者の無作為化プラセボ対照二重盲検試験において、還元型 CoQ10 を 100mg／日の摂取量で 12 週間摂取したとき、試験群にのみ抗酸化酵素である catalase および glutathione peroxidase の活性が摂取前に比べて有意に上昇したと報告している[21]。また、同試験で、試験群の摂取後の superoxide dismutase（抗酸化酵素）の活性がプラセボ群に比べて有意に高い値を示したことも報告している。

(3) Onur ら（2014）は、21 歳から 48 歳の 53 名の男性健常人に還元型 CoQ10 を 150 mg／日の摂取量で 14 日間経口摂取させたとき、血中γ-glutamyltranspeptidase（GGT）活性が摂取前に比べて有意に低下したと報告している[22]。GGT は酸化ストレスマーカーのひとつであり、活性酸素を除去する能力が不十分な状態においては高値を示すことが知られていることから、還元型 CoQ10 摂取が抗酸化力を向上させたことが示唆される。

さらに、酸化型 CoQ10 摂取時のヒト臨床試験報告も多数ある。具体的に例を挙げると、冠動脈疾患[23]、メタボリックシンドローム[24]、糖尿病性神経障害[25]、男性不妊症[26]、多発性硬化症[27]、リウマチ性関節炎[28]、肝がん[29]などの疾病に罹患した患者を用いたプラセボ対照二重盲検試験において、酸化型 CoQ10 を摂取した際に抗酸化指標がプラセボ群に比べて有意に改善したと報告されている。上述のごとく、酸化型 CoQ10 は摂取後、還元型 CoQ10 に変換されて血中に移行・循環すること、また、抗酸化作用は還元型 CoQ10 のみが有し、酸化型 CoQ10 にはないこと[30]から、抗酸化指標の改善効果は還元型 CoQ10 によって発揮されたものである。加えて、活性酸素によって生じたダメージの修復・再生にはエネルギーが必要であるが[31]、上述のごとく還元型 CoQ10 には細胞のエネルギー産生を助ける働きがあることから、活性酸素によって生じたダメージの修復・再生を促すことにも寄与できる。以上より、還元型

CoQ10 は抗酸化作用及びエネルギー産生を助ける作用を持つことから、①活性酸素の働きを抑制するとともに、②活性酸素によって生じたダメージの修復・再生を促すことによって酸化ストレスを緩和することができると合理的に考えられる。

【肌のターンオーバーの維持及び肌のうるおいを保つ作用機序】

加齢に伴う皮膚の変化は、エストロゲンの低下、活性酸素（ROS）の増加、紫外線曝露の蓄積などの内的・外的要因によって引き起こされる[32]。また、加齢により、表皮の菲薄化とターンオーバーの遅延、皮脂分泌の低下、角層水分量の低下、真皮表皮接合部の平坦化などが生じることで、肌の不調や皮膚疾患が増加することが報告されている[33-36]。

肌の状態には肌のターンオーバー速度が大きく影響するが、なかでも角質細胞の分化が重要で、ミトコンドリアにおける ATP 産生とその副産物である ROS を抑える抗酸化システムによって制御され、加齢や紫外線照射などによりそのバランスが崩れると考えられている[37]。また、肌のターンオーバーは加齢により遅延することが知られており、例えば表皮のターンオーバーは、30 代に比べて 80 代では 30～50%遅延することが報告されている[38]。

上述のとおり、還元型 CoQ10 の基本的な機能は細胞での ATP 産生を賦活する作用と、活性酸素から細胞を保護する抗酸化作用である。したがって、これらの作用により、加齢に伴って低下した肌のターンオーバーの維持や、肌のうるおい（肌の水分量）の維持に役立つと考えられる。特に、紫外線照射時には多量の活性酸素（ROS）が増加することから、酸化ストレスを緩和する働き（抗酸化作用）と同時に、傷ついた細胞を修復するために必要なエネルギーを作るのを助ける働きがある還元型 CoQ10 は肌の健康維持に極めて重要と考えられる。

実際に、紫外線照射によるケラチノサイトの DNA 傷害や、線維芽細胞におけるコラーゲン分解酵素（コラゲナーゼ）、中性エンドペプチダーゼの発現亢進が CoQ10 の添加により抑制されることが報告されている[39-42]。また、CoQ10 の添加により基底膜の大部分を構成するケラチノサイトによるラミニン 332 合成が促進されることが報告されている[40]。

以上をまとめると、還元型 CoQ10 が有する「細胞のエネルギー産生を助ける作用」と「抗酸化作用」、が、肌のターンオーバーの維持及び、肌のうるおい（肌の水分量）を保つ作用機序と考えられる。

【一過性の身体的・精神的な疲労感の軽減に役立つ作用機序】

疲労感は不安、抑うつ状態、気分障害等の精神的疲労感と、身体のだるさや疲れが抜けないなどの身体的疲労感があり、それらの発症メカニズムには酸化ストレスやエネルギー不足などが深く関与していることが報告されている[43,44]。

また、運動やストレスなどによる一過性の疲労時においても、必要なエネルギーとして多量の ATP が体内で生合成されること、それに伴って活性酸素が多量に発生することから、体内で作られる唯一の脂溶性抗酸化物質である還元型 CoQ10 は、それによる細胞障害を防ぐ重要な働きがある。渡辺によれば、『活動』という負荷がかかった際に、細胞の抗酸化物質（還元型 CoQ10、ビタミン E など）が不足していると、細胞内の機能蛋白やリン脂質膜が酸化し、さらに、その修復に必要なエネルギーが不足すると急性疲労が生ずる[31]。この状態が長引くと亜急性疲労を経て慢性疲労になるとされていることから一過性の疲労時において還元型 CoQ10 は重要な役割を果たすと考えられる。

さらに、精神的ストレスや疲労が蓄積すると脳内炎症により脳機能が低下していることが報告されている[45]。最近の研究では、CoQ10 はミトコンドリアの量を増やし、かつミトコンドリアの内因性抗酸化物質の量を増やすこと[46]、炎症性サイトカインの産生を抑制することで抗炎症作用を発揮することなどが報告されている[47-50]。

以上をまとめると、還元型 CoQ10 が持つ、細胞のエネルギー産生を助ける働きと抗酸化作用による酸化ストレスを緩和する働きが、日常の生活で生じる一過性の身体的・精神的な疲労感の軽減に対して効果を示す作用機序と考えられる。

引用文献

[1] Erecińska M, Wilson DF, Regulation of cellular energy metabolism. J Membr Biol. 1982;70(1):1-14.

[2] Crane FL, Biochemical functions of coenzyme Q10. J Am Coll Nutr 2001;20(6):591-8.

[3] Mitchell P, The protonmotive Q cycle: a general formulation. FEBS Lett. 1975 ;59(2):137-9.

[4] Littarru GP, Lambrechts P, Coenzyme Q10: multiple benefits in one ingredient. OCL. 2011;18 (2):76-82.

[5] Okamoto T et al, Effect of ubiquinone-10 on fluctuation of beating rhythm of cultured myocardial cell sheets. Int J Vitam Nutr Res. 1992;62(2):155-9.

[6] Schniertshauer D et al, Accelerated Regeneration of ATP Level after Irradiation in Human Skin Fibroblasts by Coenzyme Q10. Photochem Photobiol. 2016;92(3):488-94.

[7] Ushikoshi-Nakayama R et al, Effect of gummy candy containing ubiquinol on secretion of saliva: A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group comparative study and an in vitro study. PLoS One. 2019;14(4):e0214495.

[8] Judy WV et al, Myocardial preservation by therapy with coenzyme Q10 during heart surgery. Clin Investig. 1993;71(8 Suppl):S155-61.

[9] Katayama K, Fujita T, Studies on lymphatic absorption of 1',2'-(3 H)-coenzyme Q 10 in rats. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1972;20(12):2585-92.

[10] Mohr D et al, Antioxidant defenses in rat intestine and mesenteric lymph. Redox Rep.

1999;4(3):79-87.
[11] Bhagavan HN et al, Assessment of coenzyme Q10 absorption using an in vitro digestion-Caco-2 cell model. Int J Pharm. 2007;333(1-2):112-7.
[12] Okamoto T et al, Human serum ubiquinol-10 levels and relationship to serum lipids. Int J Vitam Nutr Res. 1989;59(3):288-92.
[13] Weber C et al, Effect of dietary coenzyme Q10 as an antioxidant in human plasma. Mol Aspects Med. 1994;15 Suppl:s97-102.
[14] 水田雅也、インスリン作用不足と酸化ストレス．日薬理誌（Folia Pharmacol Jpn.）2005；125：128.
[15] 厚生労働省 生活習慣病予防のための健康情報サイト e-ヘルスネット (https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/)
[16] Ernster L, Forsmark-Andrée P, Ubiquinol: an endogenous antioxidant in aerobic organisms. Clin Investig. 1993;71(8 Suppl):S60-5.
[17] Bentinger M et al, The antioxidant role of coenzyme Q. Mitochondrion. 2007 Jun;7 Suppl:S41-50.
[18] Mukai K et al, Structure-activity relationship of the free-radical-scavenging reaction by vitamin E (alpha-, beta-, gamma-, delta-Tocopherols) and ubiquinol-10: pH dependence of the reaction rates. J Phys Chem B. 2007;111(3):652-62.
[19] Niki E, Mechanisms and dynamics of antioxidant action of ubiquinol. Mol Aspects Med. 1997;18 Suppl:S63-70.
[20] Ito K et al, Reduced Coenzyme Q10 Decreases Urinary 8-Oxo-7,8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine Concentrations in Healthy Young Female Subjects. J Med Food. 2015 Aug;18(8):835-40.
[21] Yen CH et al, Effect of liquid ubiquinol supplementation on glucose, lipids and antioxidant capacity in type 2 diabetes patients: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Br J Nutr. 2018 Jul;120(1):57-63.
[22] Onur S et al, Ubiquinol reduces gamma glutamyltransferase as a marker of oxidative stress in humans. BMC Res Notes. 2014 Jul 4;7:427.
[23] Lee BJ et al, Effects of coenzyme Q10 supplementation (300 mg/day) on antioxidation and anti-inflammation in coronary artery disease patients during statins therapy: a randomized, placebo-controlled trial. Nutr J. 2013 Nov 6;12(1):142.
[24] Raygan F et al, The effects of coenzyme Q10 administration on glucose homeostasis parameters, lipid profiles, biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with metabolic syndrome. Eur J Nutr. 2016 Dec;55(8):2357-64.
[25] Akbari Fakhrabadi M et al, Effect of Coenzyme Q10 on Oxidative Stress, Glycemic Control and Inflammation in Diabetic Neuropathy: A Double Blind Randomized Clinical Trial. Int J Vitam Nutr Res. 2014;84(5-6):252-60.
[26] Nadjarzadeh A et al, Effect of Coenzyme Q10 supplementation on antioxidant enzymes activity and oxidative stress of seminal plasma: a double-blind randomised

clinical trial. Andrologia. 2014 Mar;46(2):177-83.

[27] Sanoobar M et al, Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Int J Neurosci. 2013;123(11):776-82.

[28] Abdollahzad H et al, Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Inflammatory Cytokines (TNF-α, IL-6) and Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis Patients: A Randomized Controlled Trial. Arch Med Res. 2015 Oct;46(7):527-33.

[29] Liu HT et al, Effects of coenzyme Q10 supplementation on antioxidant capacity and inflammation in hepatocellular carcinoma patients after surgery: a randomized, placebo-controlled trial. Nutr J. 2016 Oct 6;15(1):85.

[30] Yamamoto Y et al, Antioxidant activity of ubiquinol in solution and phosphatidylcholine liposome. J Nutri Sci Vitaminol. 1990;36:505-11.

[31] 渡辺恭良、特集 2 疲労医学の最前線 １．疲労の科学・脳科学と抗疲労製品の開発. 日本生物学的精神医学会誌 (Jpn J Biol Psychiatry). 2013；24(4)：200-10.

[32] Farage MA et al, Characteristics of the Aging Skin. Adv Wound Care (New Rochelle). 2013;2:5-10.

[33] Seyfarth F et al, Dry skin, barrier function, and irritant contact dermatitis in the elderly. Clin Dermatol. 2011;29:31-6.

[34] Ghadially R et al, The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional, and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model. J Clin Invest. 1995;95:2281-90.

[35] Neerken S et al, Characterization of age-related effects in human skin: A comparative study that applies confocal laser scanning microscopy and optical coherence tomography. J Biomed Opt. 2004;9:274-81.

[36] 高橋 元次ら, 皮膚加齢検査法 (第 2 報)－角質細胞の形態変化－. 日本化粧品技術者会誌. 1986;20:194-200.

[37] Sreedhar A et al, Mitochondria in skin health, aging, and disease. Cell Death Dis 2020;11:444-57.

[38] Yaar M, Gilchrest BA. Chapter 109. Aging of Skin. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8e. McGraw Hill; 2012.

[39] Hoppe U et al, Coenzyme Q10, a cutaneous antioxidant and energizer. Biofactors. 1999;9:371-8.

[40] Muta-Takada K et al, Coenzyme Q10 protects against oxidative stress-induced cell death and enhances the synthesis of basement membrane components in dermal and epidermal cells. BioFactors. 2009;35:435-41.

[41] Inui M et al, Mechanisms of inhibitory effects of CoQ10 on UVB-induced wrinkle formation in vitro and in vivo. Biofactors. 2008;32:237-43.

[42] Nakajima H et al, The Inhibitory Effects of Anti-Oxidants on Ultraviolet-Induced Up-

Regulation of the Wrinkling-Inducing Enzyme Neutral Endopeptidase in Human Fibroblasts. PLoS One. 2016;11:e0161580.

[43] Bouayed J et al, Oxidative stress and anxiety: relationship and cellular pathways. Oxid Med Cell Longev. 2009;2:63-7.

[44] Tobe EH, Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and major depressive disorder. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:567-73.

[45] Nakatomi Y et al, Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An ^{11}C-(R)-PK11195 PET Study. J Nucl Med. 2014;55:945-50.

[46] Tian G et al, Ubiquinol-10 supplementation activates mitochondria functions to decelerate senescence in senescence-accelerated mice. Antioxid Redox Signal. 2014 Jun 1;20(16):2606-20.

[47] Schmelzer C et al, Influence of Coenzyme Q_{10} on release of pro-inflammatory chemokines in the human monocytic cell line THP-1. Biofactors. 2007;31:211-7.

[48] Schmelzer C et al, Effects of Coenzyme Q10 on TNF-alpha secretion in human and murine monocytic cell lines. Biofactors. 2007;31:35-41.

[49] Schmelzer C et al, Functions of coenzyme Q10 in inflammation and gene expression Biofactors. 2008;32:179-83.

[50] Abd El-Gawad HM, Khalifa AE, Quercetin, coenzyme Q10, and L-canavanine as protective agents against lipid peroxidation and nitric oxide generation in endotoxin-induced shock in rat brain. Pharmacol Res. 2001;43:257-63.