

# 審査報告書

令和 4 年 2 月 8 日

薬学研究科長

福 島 昭 二 殿

論文審査委員会

主査 教 授 徳 山 尚 吾



副査 教 授 岡 本 正 志



副査 教 授 糟 谷 史 代



本学学位規則第 8 条の規定により論文審査の結果の要旨および学位の授与に関  
し下記のとおり報告致します。

記

論文題目	Coenzyme Q10 の培養ヒト線維芽細胞コラーゲン産生増強作用 と健康科学への応用
氏 名	峯 幸 稔

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、超高齢社会を迎えたわが国が抱えるさまざまな問題点の中から、国民医療費の削減を目的として市場が急速に拡大しているサプリメント（いわゆる健康食品）の一成分に焦点を当てて研究を展開したものである。わが国では、サプリメントの機能性や効能効果の表現にはこれまで強い規制がかけられていたが、新たに健康の維持および増進に役立つ科学的根拠に基づいた機能性表示食品制度が導入されるなど、国民はより理解しやすい食品成分の機能性提示を求めている。

学位申請者が研究テーマとして選んだ Coenzyme Q10 は、1972 年にわが国ではうつ血性心不全の症状改善に有効とされる処方箋薬として認可された物質である。その後、軽度な心疾患により、日常生活の身体活動を少し越えた時に起こる動悸、息切れやむくみの症状の緩和に有効とする OTC 薬として、セルフメディケーションの分野で広く適応されてきた。さらに 2001 年には、「薬理学的有効性および適用に関して主張されていない限り、Coenzyme Q10 を食品添加物として使用すること」を厚生労働省は認めている。いわゆるスイッチ医薬品からサプリメントの成分として認可された物質である。このような Coenzyme Q10 が健康科学で果たす役割について、申請者は第一章から三章にわたって研究を展開している。

第一章では、申請者は培養ヒト線維芽細胞を用いて、水溶化 Coenzyme Q10 のコラーゲン産生増強作用の一端を明らかにしている。現在、わが国では Coenzyme Q10 含有スキンケア商品が数多く流通しているが、その作用機構の詳細はいまだ明らかではない。この研究では、Coenzyme Q10 が培養ヒト線維芽細胞増殖能の促進効果があることを認めている。また、Coenzyme Q10 は I 型、IV 型、V 型コラーゲンの mRNA 産生量を増加させた。さらに、濃度依存的に Coenzyme Q10 は、加齢により減少するとされる heat shock protein 47 やエラスチンの mRNA 量を増加させた。

このように、申請者は新たに Coenzyme Q10 が老化した皮膚に特徴的な線維芽細胞増殖能の低下やコラーゲン量産生の低下等を改善したことを見出している。とくに、I 型コラーゲンはコラーゲンの中でも最も豊富に線維芽細胞に存在しており、皮膚の張りを維持する必須のものである。I 型コラーゲンの減少は加齢とともに出現する皺の形成に深く関わっていることから、Coenzyme Q10 が加齢によって減弱する細胞機能維持に重要な役割を果たしている可能性をこの論文は指摘している。

したがって、Coenzyme Q10 の皮膚へのアンチエイジング作用の機序の一端を明らかにしたこの論文は、健康科学分野で十分価値のあるものと審査委員会では判断した。

第二章では、申請者は酸化ストレス誘導性の細胞老化に対する水溶化 Coenzyme Q10 の防御効果の作用機序について検討している。過酸化水素添加により誘導した老化モデル細胞の SA- $\beta$ gal の陽性染色を Coenzyme Q10 は抑制した。また、老化モデル細胞では、I 型および IV 型コラーゲンの mRNA 発現量が低下していることを見出し、Coenzyme Q10 はその作用を改善することを認めている。さらに、Coenzyme Q10 は老化した細胞外マトリクスの分解や炎症に関与する II 型および VIII 型 matrix metalloproteinase の mRNA 発現量を減少させ、老化関連因子の p21 や炎症性サイトカインである IL-6 や IL-8 の mRNA 発現量をも減少させ



ることを新たに見出している。さらには、Coenzyme Q10は酸化ストレス抵抗性を増大させることも明らかにしている。

加齢による生体内抗酸化システムの破綻は、さまざまな傷害や疾患を誘発させるが、Coenzyme Q10はこれらの傷害を少なくとも軽減できる可能性をこの研究では明らかにしている。また、平均寿命よりも健康寿命の延伸が問われる中、加齢性疾患へのCoenzyme Q10の適用を示したこの論文が、健康科学分野で果たす役割は大きいと審査委員会では評価した。

第三章では、申請者は化学的に安定な還元型 Coenzyme Q10 を作製し、そのドリンク剤への応用開発について言及している。ヒト生体内の Coenzyme Q10 は酸化型と還元型のいずれかの形で存在するが、血液中ではそのほとんどが還元型 Coenzyme Q10 として局在している。また、その抗酸化作用は還元型の方が酸化型よりはるかに強い。このような特性を有する還元型 Coenzyme Q10 であるが、空気中では非常に不安定で酸化されて容易に酸化型に変換される。そのため、空気中で安定な還元型 Coenzyme Q10 の開発が望まれていた。

申請者は、酸化型 Coenzyme Q10 をビタミン C と共存させることにより、水溶液中でより安定な還元型 Coenzyme Q10 の作製に成功している。さらに、その作製した還元型 Coenzyme Q10 の皮膚線維芽細胞と Hep G2 細胞への取り込み量を比較し、還元比率の低い細胞への取り込み量が高い細胞に比べてより増大したことを明らかにしている。加齢とともに減少すると報告されている還元型 Coenzyme Q10 を化学的に安定なドリンク剤として供給できる可能性をこの論文は示している。それゆえに、この研究が新しい還元型 Coenzyme Q10 の製品開発への一助となる可能性が高いと審査委員会では判断した。

以上のように、本論文は Coenzyme Q10 という脂溶性のビタミン様物質を研究材料に選び、論理的に研究を進めている。学位申請者の実験方法や実験手技は確かなものであり、結果から考察への展開もこれまでの報告された多くの研究論文から無理なく導き出されている。ミトコンドリア電子伝達系の必須構成成分として重要な役割を担う Coenzyme Q10 を健康科学という分野で新しく展開させたこの研究論文は、ヒト皮膚線維芽細胞での I 型、IV型および V 型コラーゲンの産生量を増大させるという結果を導き、さらには老化モデル細胞でも加齢性傷害に対するその有用性を明らかにしている。還元型 Coenzyme Q10 は酸化型より抗酸化作用は強いとされるが、空気中で化学的に安定な還元型 Coenzyme Q10 を作製することはこれまで難しいとされていた。学位申請者は酸化型 Coenzyme Q10 とビタミン C を共存させることにより、ある程度の安定化した還元型 Coenzyme Q10 の作製に成功している。この結果は、還元型 Coenzyme Q10 のドリンク剤への開発に少なからず寄与できるものと判断した。

したがって、学位申請者の研究論文「Coenzyme Q10 の培養ヒト線維芽細胞コラーゲン産生増強作用と健康科学への応用」は博士（薬学）の学位を授与するのに相応しいものと審査委員会では認めた。