

# γ-シクロデキストリンによるコエンザイムQ10の生体利用能の向上

東京農工大学  
農学部客員教授

寺尾 啓二



## 要 旨

コエンザイムQ10 (CoQ10) は、ATPの生産に関わる重要な成分であり、生体中のエネルギー放出の改善や、抗酸化活性が知られている。しかし、CoQ10は、空腹時に通常のサプリメントで摂取しても、その生体への吸収率は極めて低い。そこで、CoQ10の生体利用能（バイオアベイラビリティ）の向上を目的としてシクロデキストリン (CD) の利用を検討した。その結果、 $\alpha$  CD、 $\beta$  CD、 $\gamma$  CDの3種CDの中で特異的に $\gamma$  CDに有用性が見出された。低吸収性のCoQ10を $\gamma$  CDで包接化すると、その吸収性を大幅に改善できることが健康成人男女24名を対象にした検討で明らかとなった。

さらに、CoQ10の $\gamma$  CD包接化による様々な薬理作用の改善についての検証を行った。

- 1) 抗酸化活性の向上：生体外試験としてはDPPHラジカルの消去活性を調べ、生体内試験として喫煙者10名を対象に尿中過酸化マーカー、8-OHdGの減少作用を調べたところ、いずれの試験においても $\gamma$  CD包接化によるCoQ10の抗酸化活性の向上が観られた。
- 2) 肝機能改善作用：肝機能障害の疑いのある被験者を対象にCoQ10- $\gamma$  CD包接体摂取による血液中ASTとALTの推移を調べたところ、ASTとALTが顕著に低下し肝機能が改善していることが確認された。
- 3) 肌改善作用：日尻にシワがあり、皮膚水分量値の悪い男女9名ずつ、18名を選抜し被験者としCoQ10- $\gamma$  CD包接体摂取によるシワ、キメ、肌弾力性の変化を調べたところ、摂取6週間後に顕著な改善がみられた。
- 4) エネルギー産生作用：健康な男女32名を対象にCoQ10- $\gamma$  CD包接体摂取による最大酸素摂取量 ( $VO_{2MAX}$ ) の変化を調べたところ、 $VO_{2MAX}$ の飛躍的な上昇が確認された。
- 5) 筋肉保護作用：日本人喫煙者男女5名ずつ、10名を対象被験者としCoQ10- $\gamma$  CD包接体摂取による血液中CPKとLDH濃度の変化を調べたところ、摂取6週間後、CPK、LDHともに有意に減少し筋組織の損傷が回避された。

\*\*\*\*\*

## <Summary>

Coenzyme Q10 (CoQ10) is a fat-soluble, vitamin-like, benzoquinone compound that functions primarily as an antioxidant, a membrane stabilizer and a cofactor in the oxidative phosphorylation production of adenosine triphosphate

(ATP). It has also been shown to help preserve myocardial sodium potassium ATPase activity and stabilize myocardial calcium dependent ion channels. Due to the lipophilic property of CoQ10, it is not well absorbed when taken orally in human. Therefore, formulations that could improve CoQ10 solubility in water and enhance its bioavailability are considered necessary.

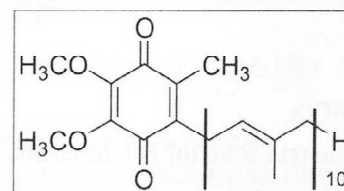
The solubilization of new drugs with poor solubility in water is essential for the pharmacological evaluation and drug development. There are various methods for improvement of aqueous solubility of lipophilic compounds in the food and pharmaceutical fields: amorphous form, grinding, solid dispersion, micelle and inclusion complex. Among them, the potential uses of cyclodextrins (CDs) have been known in the pharmaceutical and nutrient fields.  $\alpha$ ,  $\beta$  or  $\gamma$  CDs are widely used natural CDs, consisting of six, seven and eight D-glucopyranose residues, respectively, linked by  $\alpha$ -1,4 glycosidic bonds into a macrocycle. CDs can generally form inclusion complexes with various lipophilic substances as guests and thus have been utilized for improving their water solubility, stability and bioavailability.

This review draws focus on the improvement of pharmacological properties of CoQ10 by its complexation with  $\gamma$  CD. The first section is regarded to be conducted to compare the pharmacokinetic properties such as area under the plasma CoQ10 concentration curve from time 0-48 hr (AUC), maximum plasma concentration ( $C_{max}$ ) and the time to maximum plasma concentration ( $T_{max}$ ) of two CoQ10 formulations, i.e. CoQ10/ $\gamma$  CD complex and CoQ10/MCC mixture in healthy adult volunteers. These results indicate that the oral absorption and bioavailability of CoQ10 could be significantly enhanced by its complexation with  $\gamma$  CD. Secondly, some results of clinical studies on CoQ10/ $\gamma$  CD complex such as curative effects on human skin, anti-oxidant activity, muscle protection and enhancement of endurance are also shown.

## 1. はじめに

ビタミンQと呼ばれているコエンザイムQ10（以下、CoQ10）は、ミトコンドリアの電子伝達の際にATPの生産に関わる重要な成分であり、生体中のエネルギー放出の改善や、抗酸化活性を有しフリーラジカル補足剤として作用することが知られている。CoQ10はその性質や作用により、日本では、従来から心臓疾患の治療に有効とされ医薬製剤として利用されてきた。そして、2001年には食品への利用が可能となった。CoQ10は人体内で生合成されるので厳密にはビタミン類には属さないが、その生合成能力は20歳前後から急激に低下してくる。食事のみで中高年以降の生合成CoQ10減少量を補うことは困難であり、健康維持や老化防止の目的で毎日サプリメントとして摂取する人が増えている。しかし、CoQ10は、空腹時に通常のサプリメントで摂取しても、その生体への吸収率は極めて低い。その主な理由は、CoQ10が長い疎水性のイソプレノイド鎖を有するため、水への溶解性が極端に低く、水溶液中においては、強い分子間力で凝集するという性質によるものである。

シクロデキストリン（以下、CD）は、とうもろこしや馬鈴薯デンプンの酵素反応によって得られる、グルコースが $\alpha$ -1,4結合している環状のオリゴ糖である。その存在は100年以上も前から知られている。グルコースの単位が6個以上のものが天然に存在するCDであり、6個、7個、8個のものはそれぞれ $\alpha$  CD、 $\beta$  CD、 $\gamma$  CDと命名されている。現在、これら3種ともに工業生産されている。その構造は底のないバケツ状で、その中央の空洞にいろいろな分子を取り込み（包接）その物質を安定化させたり、水に対する溶解性や分散性を改善したりするこ



コエンザイムQ10

Coenzyme Q10

とから、不思議な性質を持つ「魔法の糖」として、古くから興味が持たれている。

そこで、CoQ10の生体利用能（バイオアベイラビリティ）の向上を目的としてCD利用を検討したところ、3種の中で特異的にγ CDに有用性が見出されCoQ10-γ CD包接体を開発するに至った。ここでは、なぜγ CDにのみ高い有用性が見出されたか、CoQ10のγ CD包接化によるCoQ10の特性改善、そして、それに伴う様々なCoQ10の生体機能性（薬効薬理）の向上について詳述したい。

## 2. γ CDはなぜ有用成分の生物学的利用能の向上に有用なのか

### (1) γ CDの構造と水溶性

CDは底のないバケツ型をしており、すべてのグルコース基はほとんど垂みのないC1 (D) (いす型) のコンフォメーションをとっている。グルコース基のC-2およびC-3原子についている二級水酸基は、環の一方の広い側に位置し、環の反対（狭い）側に一級水酸基が位置している。そのため、環の外側は親水性を示し、逆に環の内側は水素原子やグルコシド結合の酸素原子が位置して疎水性を示す。このようにCDは同一分子内に親水性部分と疎水性部分を合わせ持つ一種の界面活性剤ともいえる（図1）。

CDのグルコース水酸基は、その環状構造のため、隣接する水酸基と水素結合で結ばれており、その水素結合の環によって安定化されている。グルコースの単位が7個のβ CDが最も理想的な水素結合の環を形成し安定化している。それゆえ、周囲の水分子との水素結合割合が低いために水溶性が低い。しかし、グルコース単位が8

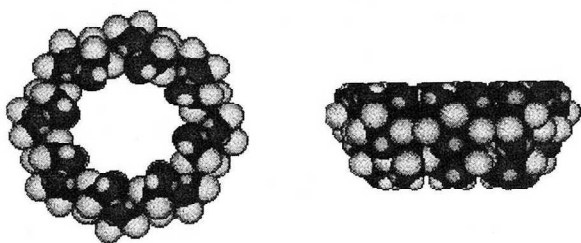


図1 γ-シクロデキストリンの環状構造  
(左は上から、右は横から見た図)

Figure 1 Ring Structure of γ Cyclodextrin  
(left: view from above right: side-on view)

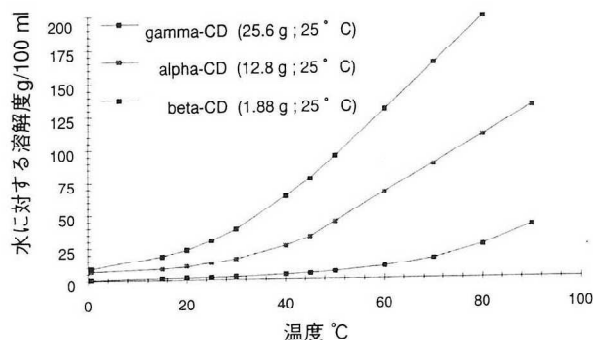


図2 シクロデキストリンの水に対する溶解度  
Figure 2 Water Solubility of CDs

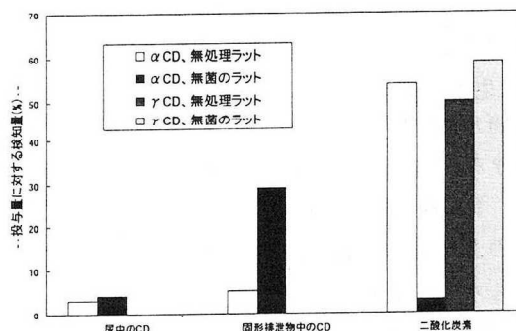
個のγ CDはそのグルコース基のコンフォメーションにβ CDに比較してほんの僅かのズレが生じ、その結果、その水素結合は少々緩やかになる。よって、γ CDはβ CDに比べて10倍以上の水溶性を有する（図2）。

### (2) γ CDの安全性

ワッカーケミカルコーポレーションはγ CDの安全性データを百万ドル以上の試験費用をかけて取得した。その結果、γ CDが非常に低毒性で安全なCDであることが判明している。世界食品添加物合同専門家会議（JECFA）は、その安全性データに基づいて、γ CDの安全性を厳密に評価し、一日許容摂取量（ADI）を特定する必要のない物質であると判定している<sup>1-5)</sup>。現在、ワッカーケミカルコーポレーションは医薬品製造管理および品質管理基準（cGMP）に基づいてγ CDを製造している。

### (3) γ CDの消化性

消化性は、αとγのC14ラベル化CDを用いて二酸化炭素発生量で検討されている（図3）。α CDの二酸化炭



\* α CD、無菌ラットにおいて固形排泄物中に29%、腸内に66%のCDを無変化で検知。

図3 ラットに対するα、γ CDの代謝  
Figure 3 Metabolism of α CD and γ CD in rats

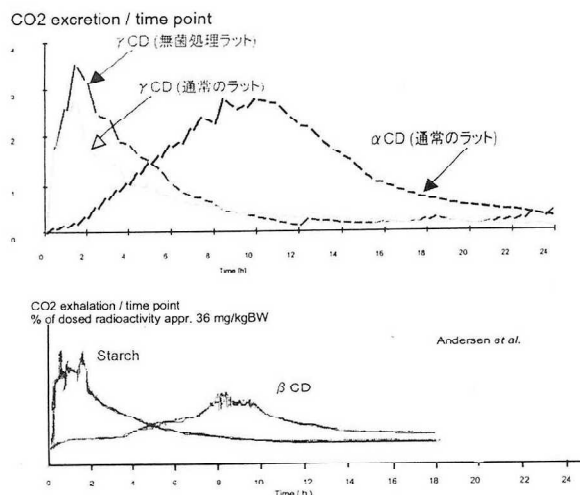


図4 CDとでんぷん経口投与後の二酸化炭素排出量  
Figure 4 CO<sub>2</sub> excretion after dose of CDs and starch

素発生量のピークは経口投与の9～10時間後にみられる。これはα CDが、腸内細菌叢により盲腸と結腸でのみ分解されることを示している。無菌ラットにα CDを給餌した場合、放射性二酸化炭素は全く観測されない<sup>6)</sup>。アンダーセンらの検討からβ CDもα CDと同様の難消化性を示すと考えられる<sup>7)</sup>。これと対照的に、無菌ラットにγ CDを給餌した場合、二酸化炭素発生量は通常のラットの場合、およびデンプンの場合と同じである(図4)。これは、γ CDが腸管上部で膵臓から出るデンプン消化酵素によって消化される証拠となる。よって、非損傷のγ CDは大腸にはほとんど届かないので、盲腸の膨張、酸性化などを引き起こさないこと、さらに、デンプン消化酵素の競合的阻害によるデンプンの消化が妨げられることもないことを示している<sup>8)</sup>。γ CDのこうした高い消化性は、ラットとともにイヌへの給餌調査でも確認されている<sup>9)</sup>。

(4) γ CDによるゲスト分子の生体利用能の向上について

CDは生体有用成分(ゲスト分子)を包接化することで分子間力を断ち切り、分子レベルで効果を発揮できるようにする。これにより、有用成分の使用量を軽減する。つまり、有用成分の生体利用能を向上できる。

既述のようにγ CDは工業的に利用可能な天然型CDの中で最も水溶性が高く、唯一の消化性CDである。この水溶性で消化性のγ CDを用いるとCoQ10に限らず、様々な薬理活性成分の生物学的利用能が向上することが知られている。先ず、その理由についてPlausible

Explanation(もっともらしい説明)をしたい。

CDによって生物学的利用能が改善された薬理活性成分の多くは疎水性物質(油性物質)である。油性物質は、胃腸管内では凝集する性質がある。しかし、CD包接によって、その分子間力は断ち切れ、1分子1分子が腸管などの生体膜(Biomembrane)に接近しやすくなり、生物学的利用能が改善できると考えられる。CD包接体の形では生体膜を通過して毛細血管などの体内循環系(Systemic circulation)に入ることはできない。経口投与された固形CD包接体(Solid Complex)は、先ず、その包接体の持つ溶解速度(kd)で溶解する。溶解したCD包接体から、ある安定化定数(Kc)の平衡で解離した薬理活性成分は、その吸収速度(ka)で体内循環系に吸収される。ここで、もし薬理活性成分のCD包接体と同時にCD包接可能な他の競合分子(Competing agent)を経口投与すると、薬理活性成分が解離して空になったCDとその分子の包接体がある安定化定数(Ki)で生成することになる。溶解速度(kd)が大きく、各包接体の安定化定数が、Ki > Kcの場合に、その薬理成分はCDから解離したフリーの状態が存在しやすく、吸収性は高い(図5)。CDで吸収率を向上させるために必要と考えられる条件を下記する。

- a) 固形CD包接体の溶解速度(kd)が大
- b) 競合ゲスト分子の安定化定数(Ki) > 薬理活性成分の安定化定数(Kc)
- c) CDによる疎水性の薬理活性物質の可溶性

補足説明：食品分野で利用できる天然型CDの中で最も水溶性の高いγ CDの利点である。胃腸内で消化されやすい不安定物質を口内ですばやく溶解し、舌下吸収しやすい。

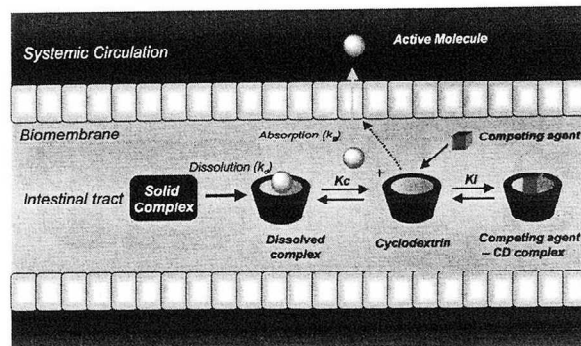


図5 CDによる薬理活性成分の吸収性変化  
Figure 5 Absorbability change of physiologically active substances by CDs

d) 過剰量のCDを添加しない（フリーな薬理活性物質を包接する為）。

補足説明：天然型CDの中で唯一のデンプン消化酵素で分解を受ける消化性CDであり、薬理活性分子解離後に消化されるので、ゲストをフリーにできる。

e) 不安定物質のCDによる安定化

補足説明：胃液による薬理活性物質の加水分解を防ぐ。この場合は、不溶性CD包接体が好ましい。

医薬分野では、注射、経口投与の他、直腸から、鼻から、眼から、そして、皮膚からと、様々な投与形態をとることができる。また、厳密な臨床試験に基づくことから、天然型CDのみならず、機能性を高めた化学修飾型CDも安全性が確認された投与量で利用されている。しかしながら、食品分野においては、活性成分の投与形態は、経口による投与に絞られ、使用できるCDも天然型CDに限られる。これらの制限の中、食品分野でγ CDを用いた様々な機能性物質の生物学的利用能改善に関する

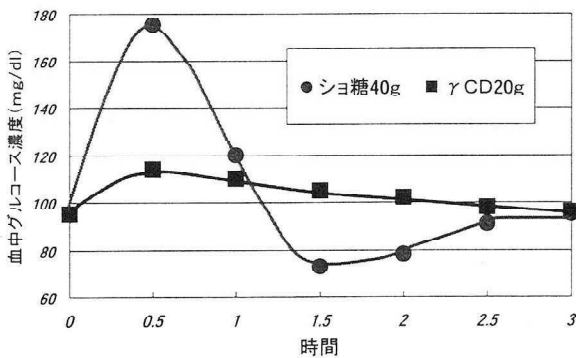


図6 γ CDの血中へのブドウ糖徐放性  
Figure 6 Slow release of glucose from γ CD into the blood

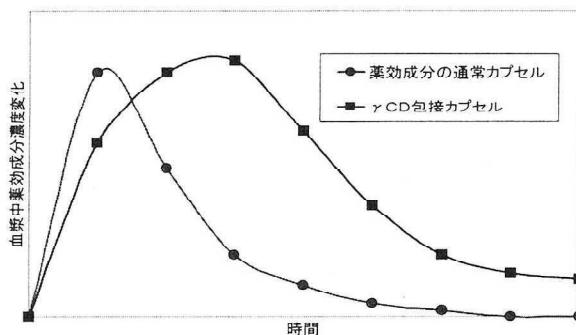


図7 γ CD包接化による生物学的利用能の向上  
Figure 7 Bioavailability enhancement by the complexation with γ CD

検討が行われ始めている。γ CDは長い消化管（6mの小腸）の中で、ゆっくりと構成ユニットであるブドウ糖を放出しながら分解していくが、無損傷で大腸に届くことはなく完全に小腸内で分解する。よって、他の糖質に観られるような血糖値の急激な上昇はなく、長時間に渡って体にエネルギー補給できる機能性糖質である（図6）。このγ CDの消化管における緩やかな消化特性は、様々な生理活性物質のγ CD包接体からの徐放を可能とし、結果、その薬理活性物質の生物学的利用能を向上させる（図7）。

### 3. γ CDによるCoQ10の特性改善

#### (1) γ CDによるCoQ10の生体利用能の向上

吸収性の低いCoQ10をγ CDで包接化することで、その吸収性を大幅に改善できることが、健康成人男女24人を対象にした検討で明らかとなった<sup>10)</sup>。

24人を12人ずつのグループに、CoQ10量として30mgを含有するCoQ10-γ CD包接体、およびCoQ10-微結晶セルロース（MCC）混合物を、それぞれ経口投与し、時間ごとに血中のCoQ10濃度を測定した。2週間のインターバルにおいて、クロスオーバー法により血漿中濃度の推移を比較検討した。試験期間で、24人中2名が生理になったため、トータル22人の血漿中CoQ10濃度の平

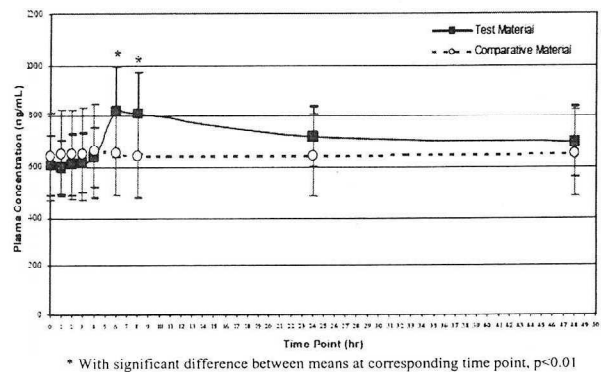


図8 22人による経口投与後の血漿中CoQ10濃度の時間的経過  
CoQ10-γ CD包接体とCoQ10-結晶セルロース混合物の比較 (Data points represent mean ± SD.)

Figure 8 Time course of plasma concentration an oral dose of the test (CoQ10-γ-CD) and comparative (CoQ10-MCC) materials for 22 subjects. Data points represent mean ± SD.

表1 22人による経口投与後の血漿中CoQ10濃度の時間的経過  
CoQ10-γ CD包接体とCoQ10-結晶セルロース混合物の比較

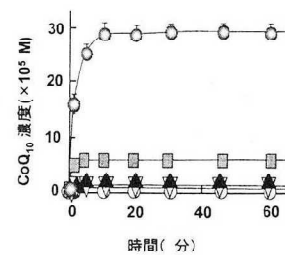
Table 1 Plasma concentration after an oral dose of test (CoQ10-γ-CD) and comparative material (CoQ10-MCC) materials for 22 subjects from 0 to 48 hours

Time Point (h)	Test material (CoQ10-γ-CD)	Comparative material (CoQ10-MCC)
	Mean ± S.D.	Mean ± S.D.
0	608.09 ± 119.19	644.09 ± 171.29
1	599.50 ± 107.16	654.73 ± 170.75
2	611.41 ± 121.77	652.00 ± 175.50
3	616.91 ± 116.85	651.82 ± 181.03
4	641.32 ± 114.52	664.05 ± 182.17
6*	817.27 ± 175.89	659.45 ± 169.75
8*	809.82 ± 158.35	646.95 ± 166.85
24	719.59 ± 117.72	646.91 ± 163.66
48	700.27 ± 136.43	655.45 ± 171.50

\* With significant difference between means at corresponding time point, p<0.01

均値を算出し、統計解析を行った(表1)。測定期間初期値との濃度差(ΔC)について濃度曲線下面積AUC<sub>0-48h</sub>を比較したところ、図8に示すように、MCC混合物のAUCが305ng・h/mLに対して、γ CD包接体のAUCは5623ng・h/mLと約18倍であり、γ CD包接による大幅な吸収性の改善が示された。

では、なぜ、γ CDで包接化することでCoQ10の吸収性がこれほどまでに向上するのか? 前述のCD包接作用による生物学的利用能向上の理由説明に加え、CoQ10のγ CDによる包接の際の微細粒子形成がさらに吸収性を向上させたものと考えられる。脂溶性薬物であるCoQ10は水中(消化管内)では凝集するが、γ CD包接化によってナノメートルサイズの微細粒子を形成する。その包接体微細粒子形成によってγ CDから解離直後のCoQ10と腸管の接触率が高まり、吸収されやすくなったものと考えられる。CoQ10のγ CD包接体を水に分散するとナノサイズの懸濁液が生成する。粒度分布を測定すると、その粒子の平均粒子径は341nmであった。β CDを用いた場合の粒子の平均粒子径が20,000nmであることから、CoQ10の微細粒子を形成するにはγ CDが有効であることが分かる。その固体包接体からのCoQ10溶解速度はHP β CD < α CD < β CD < γ CDの順に増大す



1:10 CoQ<sub>10</sub>/CD包接体(水溶液@37°CでCoQ10の溶出量を測定)  
○: CoQ10のみ, ▲: α-CD包接体, □: β-CD包接体, ○: γ-CD包接体, ▽: HP-β-CD包接体,  
Each point represents the mean ± S.E. of 3-4 experiments.

図9 各種CD包接体からコエンザイムQ10溶出量  
Figure 9 Dissolution Profiles of CoQ<sub>10</sub>/CD 1:10 Kneading Products Measured by Dispersed Amount Method in Water at 37°C

る。特にγ CD包接体の場合、見かけの溶解度はCoQ10に比べて約300倍増大している(図9)<sup>11,12)</sup>。前述したように、固体溶解速度(kd)が大きいことは、生物学的利用能を向上するための重要な因子の一つである。

## (2) γ CDによるCoQ10の安定性の改善

CoQ10は光(特に紫外線)、酸素、高温高湿、抗酸化物質との共存、油脂との配合など、様々な条件で容易に

分解する不安定物質である。よく「CoQ10は酸化型と還元型があり、酸化型から還元型に変化しただけで不安定な物質ではない。」との説明を耳にするが決してそうではない。CoQ10（ユビキノン）は上記条件において、還元型のユビキノールに変化するだけでなく、ユビクロメノール、デメチルユビキノン、β, γ-エポキシ体、γ-過酸化物、イソプレン酸化物等、実に様々な物質に変化していくことが分かっている。実際、驚くことに、市販されている数多くのCoQ10サプリメントの40℃における含有CoQ10の熱安定性を調べたところ、ほとんどのサプリメントでCoQ10含量低下が確認され、熱分解物質に変換されることが判明した。これまで純粋なCoQ10の安全性については幾つもの報告があり、厚生労働省によって、その許容上限摂取量が審議されている。しかし、残念ながら、こういったCoQ10変換物質の安全性についての評価報告や議論は皆無に等しい。そこで、我々が独自に、CoQ10の光分解物、熱分解物、油脂配合酸化分解物について、経口投与によるラットにおける分解物探索試験を行ったところ、特に熱分解物で肝機能への影響を示唆する現象がみられた<sup>13)</sup>。現在、各CoQ10変換物質を単離し、それぞれの物質の毒性、特に熱変換物質の毒性について、詳しく検討中である。

CoQ10摂取により、パーキンソン病初期の病状の進行を抑制するとの報告がある<sup>14)</sup>。その際の投与量は1,200mgである。CoQ10は、分解物のない純粋なものであれば、この用量で16か月間摂取しても深刻な副作用は一切認められない安全な物質である。そこで、CoQ10の変性を回避し安定性を高めることさえできれば、CoQ10摂取者にとっては、安全性確保のもとで何ら心配することなく、CoQ10が本来持っている様々な機能を期待できることになる。

各種天然型CDは、既述した様に、その包接作用によって、種々のゲスト分子の安定化に利用できることが知られている。そこで、光、熱、抗酸化物質配合などCoQ10分解が知られている様々な条件下におけるα CD、β CD、γ CD包接化によるCoQ10安定性改善について検討した。その結果、γ CDがCoQ10の安定化に最も有効であることが判明した<sup>15)</sup>。特に、熱に対する安定化は顕著であり、γ CD包接すれば60℃の高温下でもCoQ10の分解は一切観られない（図10）。CoQ10熱分解物のラットへの経口投与で肝機能への影響を示唆する現象が得られていることから、γ CD包接化による熱安定性の

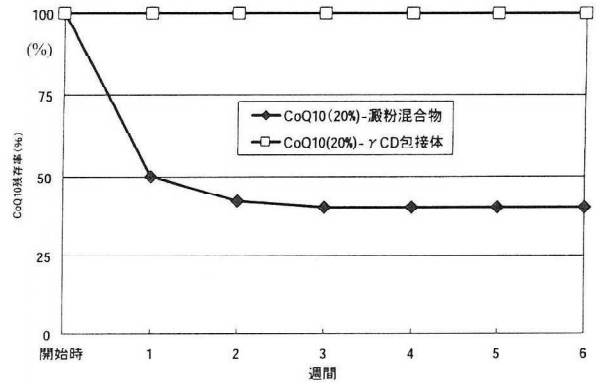


図10 60℃でのCoQ10の安定性  
Figure 10 Stability of CoQ10 at 60°C

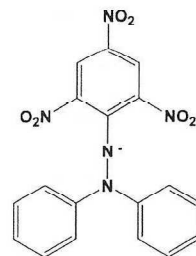
改善効果は、安全性面で大変重要な知見と考えられる。

#### 4. CoQ10 - γ CD包接化によるCoQ10の効能探索試験

γ CD包接化によってCoQ10の安定性が向上し、生物学的な利用能（吸収性）も向上することが分かった。では、果たして、この方法で吸収されたCoQ10は、体内のCoQ10が年齢と共に欠乏してくる部位である心臓、肝臓、肺などの内臓、脳、皮膚等に配置され、抗酸化作用、エネルギー産生作用、コラーゲン生成補助作用などの様々な機能を発揮するのであろうか？ この疑問に答えるべく、CoQ10のγ CD包接化による様々な薬理作用の改善について検証した。

##### (1) 抗酸化作用の向上

CoQ10の抗酸化活性はγ CD包接によってどのように変化するか。まず、生体外試験として、1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) という安定なラジカルを作る物質を用い、DPPHラジカルの消去活性を調べた。この



1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH)

表2 抗酸化マーカー (8-OHdG) の変化

Table 2 Change of Antioxidant marker (8-OHdG)

測定項目	単位	摂取前	摂取6週後	
8-OHdG	ng/mL	16.7 ± 4.4	8.1 ± 4.8	<i>P</i> < 0.001 ***
8-OHdG/クレアチニン	ng/mg/crea.	8.4 ± 1.6	6.6 ± 1.7	<i>P</i> = 0.044 *
クレアチニン	mg/dL	200 ± 17	121 ± 69	<i>P</i> = 0.003 **

平均値±標準偏差 n=10

※摂取前と各摂取後をDunnettの検定で統計解析を行った。\*:*P*<0.05 \*\*:*P*<0.01 \*\*\*:*P*<0.001

試験機関: 株式会社総合健康開発研究所  
 検査機関: 日本老化制御研究所  
 試験統括医師: 國井 司(医学博士、つかさクリニック院長)

DPPH法は、抗酸化物質の作用評価法として一般的な手法である。

ここでは詳しい実験方法は紙面の都合上、割愛させていただくが、未包接のCoQ10に比べ、γ CD包接体は4.2倍高い抗酸化活性を示した(図11)。なお、α CDとβ CDの包接体も比較したが、結果的には抗酸化活性の向上にはγ CDのみが有効であった<sup>16)</sup>。

次に、生体内試験としてCoQ10-γ CD包接体含有サプリメント摂取による喫煙者男女10名における尿中8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8-OHdG) の減少作用を調べた。8-OHdGは、DNAの構成成分である2'-デオキシグアノシン (dG) の8位にヒドロキシラジカル (・OH) が結合することにより生じる。DNA中に産生した8-OHdGは、修復酵素により正常なdGと入れ替わるように切り出され、血液を経由して最終的に尿中に排出される。また、喫煙、加齢、生活習慣の悪化によって、修復しきれないDNA損傷が起こり、8-OHdGが体内に蓄積さ

れる。その結果、DNA損傷の蓄積ががんや生活習慣病につながっていくと推定されている。

被験者として、喫煙者(1日18~20本)で30歳以上、60歳以下の日本人男女35名から8-OHdGの排出量の多い男女5名ずつを選択した。1日1回、夕食後に3粒(150mgのCoQ10-γ CD包接体、CoQ10として30mg含有)を、ぬるま湯または水200mlで摂取し、摂取前と摂取6週後の抗酸化マーカーである8-OHdGの推移を調べたところ、摂取前において16.7±4.4ng/mL、摂取6週後において8.1±4.8ng/mLとなった。摂取前と比較して、摂取6週後において-8.6ng/mL、すなわち約2分の1となり、摂取6週後に有意差が認められた(表2)<sup>17)</sup>。

(2) 肝機能改善効果

CoQ10-γ CD包接体を含有するサプリメント摂取者に肝機能改善効果がみられた。40代、50代の働き盛りの男性は、仕事上、飲酒の機会が多いため、肝機能障害を持つ人も少なくない。そこで、肝機能障害の疑いのある40代男性3名にCoQ10-γ CD包接体含有サプリメントを摂取してもらい、血液中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) とアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の推移を調べた。ASTとALTは肝臓に多く含まれる酵素である。肝臓を構成している肝細胞の障害の程度を測るもので、肝臓が障害されて肝細胞が壊れると、細胞中から血液中に大量に漏れ出し、血液検査で検出される。AST、ALT共に基準値(40IU/L/37℃)を越す場合は急性肝炎や肝硬変などの肝機能障害が疑われる。

ASTあるいはALTが基準値を超している40代男性3名

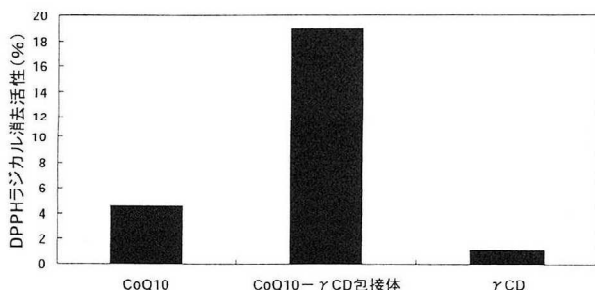


図11 γ CD包接によるCoQ10抗酸化活性の向上  
 Figure 11 Antioxidant activity enhancement of CoQ10 by complexation with γ CD



表3 CoQ10-γ CD包接体摂取によるALTとASTの推移

Table 3 Change of ALT and AST by the dose of CoQ10-γ CD complex

	AST (UL/L) 摂取前	AST (UL/L) 摂取 6 週後	ALT (UL/L) 摂取前	ALT (UL/L) 摂取 6 週後
47 歳 男性	44	24	41	28
48 歳 男性	78	62	33	35
46 歳 男性	26	19	110	84

に1日1回、夕食後に3粒（150mgのCoQ10-γ CD包接体、CoQ10として30mg含有）を摂取してもらい、摂取前と摂取6週後の血中ASTとALTを調べた。摂取前と比較して摂取6週後、3名ともにASTとALTが顕著に低下していることが確認された（表3）。

次に、胆管を閉塞し肝機能障害を人為的に誘起したラットを用いてCoQ10-γ CD包接体による肝機能改善作用を検証した。Crj:CD(SD)IGSラット（日本チャールス・リバー）を6週令で購入し、1週間馴化し、7週令で実験を開始した。胆管閉塞手術日は、薬物投与2日目の投与後とし、エーテル麻酔下で開腹し、胆管の上下2か所で縫合した。群分けは、1) Sham群（開腹縫合のみ）2) 対照群（開腹し胆管閉塞切断し縫合）3) CoQ10-γ CD包接体投与群（開腹し胆管閉塞切断し縫合）4) Q10投与群（開腹し胆管閉塞切断し縫合）尾静脈から約0.5mlを採血し、血清分離（3,000rpm）して、凍結保存した。得られた血液を生化学的検査として、LAP、AST、ALT、Bill分画、TBAは定法により測定した。結果、CoQ10-γ CD包

接体を経口投与すると、胆管閉塞によるLAP、ASTおよびALTの上昇が抑制され、顕著な肝機能の改善が認められた。ここでは紙面の都合上、投与8日後、胆管閉塞手術6日後のASTの結果のみを図12に示す。過去の文献に、CoQ10を注射にて腹腔内投与すると、胆管結紮によるASTおよびALTの上昇抑制が確認されたとのCoQ10の肝機能改善作用が報告されている<sup>18)</sup>。今回の実験によるCoQ10とCoQ10-γ CD包接体との作用効果の差は不明であるが、CoQ10をγ CDで包接化してはじめて、経口投与は腹腔内投与と同様の肝臓保護作用が認められたことになる<sup>19)</sup>。

(3) 肌改善効果

CoQ10には高用量で摂取した場合にコラーゲン生成補助作用のあることが知られている。そこで、高い吸収性を有するCoQ10-γ CD包接体を含有するサプリメントを、高用量ではなく通常量（CoQ10量として30mg/日）摂取することによる肌にあぼす影響（肌改善効果）について検討した。

対象被験者は、30歳以上60歳未満の日本人男女から、スクリーニング数35名中、目尻にシワがあり、皮膚水分量値の悪いものから順に男女9名ずつ、18名を選抜した。摂取方法は、1日1回、夕食後に3粒（150mgのCoQ10-γ CD包接体、CoQ10として30mg含有）を、ぬるま湯または水200mlで摂取することとし、摂取前と摂取6週後にシワレプリカ画像・数値解析、キメレプリカ画像・数値解析、皮膚水分量測定、皮膚弾力性測定、キメ画像撮影（デジタル・マイクروسコープ60倍拡大）検査を実施した。なお、季節要因などによる肌変化を最小限に留め実験精度を高めるため、18名全員を総合健康開発研究所

Day 8 AST IU/mL m±se N=5 or 10 GL42073 肝

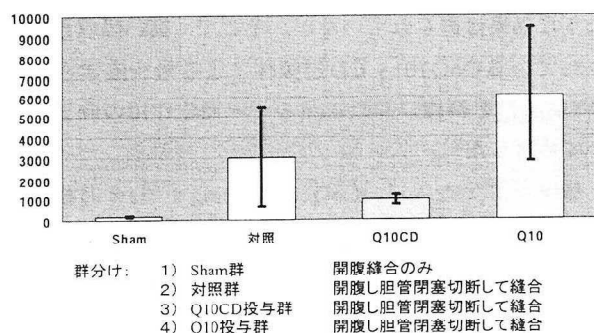
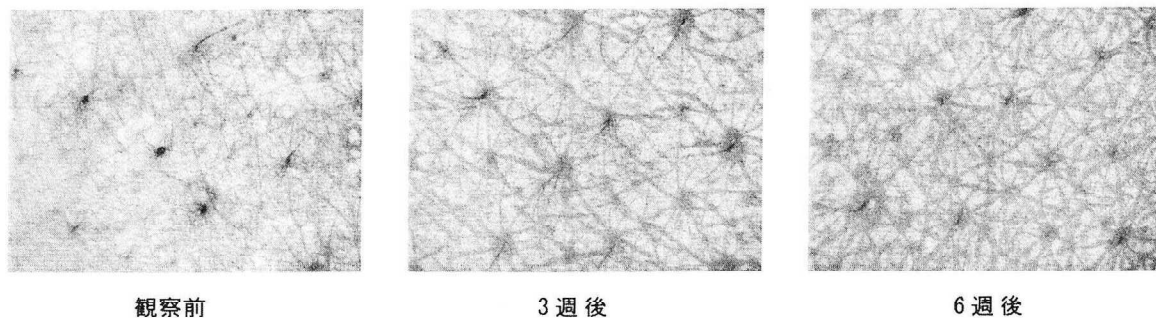


図12 投与8日後、胆管閉塞手術8日後のAST  
Figure 12 AST change at 8 days after occluding bile duct



(試験依頼機関)に集合させ、洗顔をさせた(洗顔は被験者本人が普段から使用しているクレンジングフォームを使用)。洗顔後、総合健康開発研究所待合室(湿度50%±15%、室温22°C±2°Cに設定)にて25分安静に待機させ、さらに環境調整室(湿度50%±10%、室温22°C±1°Cに設定)で5分待機させた上で測定した。気温あるいは湿度が測定結果に影響を及ぼすであろうと考

えられる項目について、環境調整室(湿度50%±10%、室温22°C±1°Cに設定)で測定を行うこととした。

シワに関しては、右目尻部分をレプリカ採取し、シワ体積率・シワ最大深度・シワ最大幅・シワ個数を測定した。また、キメに関しては、左耳朶の下と左小鼻を結んで、耳朶の下から7センチの部分を取ってレプリカ採取し、キメ体積率・キメ平均深度・キメ個数を測定した。すべての数値において6週間後に顕著な改善が観られた。ここでは、紙面の都合上、図13にシワとキメ個数についてのみ、Dunnettの検定による統計解析を示す。いずれも6週間後には、顕著にシワは減少しキメは増加し、その有意差が認められた。また、肌弾力性(戻り率)も摂取前67.8±6.5%、摂取6週後85.9±7.8%となった。摂取前と比較して摂取6週後において+18.1%となり、摂取6週後に有意差が認められた(図14)<sup>19)</sup>。

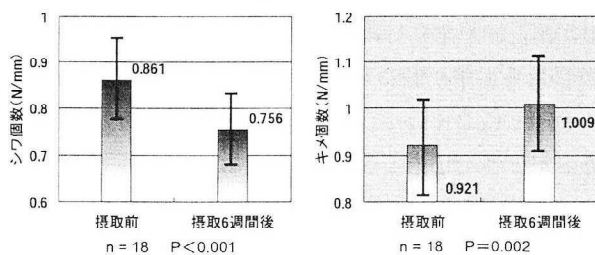


図13 シワとキメ個数の変化のDunnettの検定による統計解析

Figure 13 Change of number of wrinkles and grains. Statistical analysis was carried out by Dunnett method.

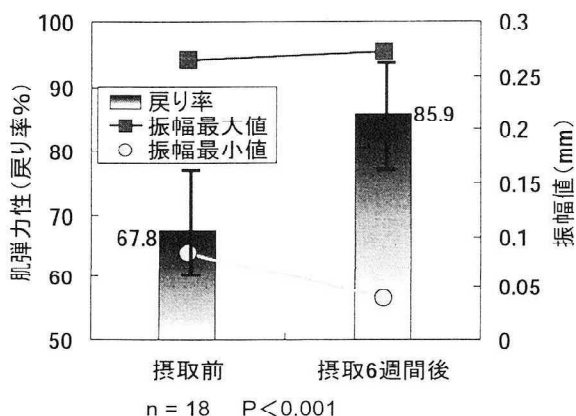


図14 肌弾力性(戻り率)のDunnett検定による統計解析

Figure 14 Change of skin elasticity by intake of supplement containing CoQ10 complex. Statistical analysis was carried out by Dunnett method

#### (4) エネルギー産生作用の向上

CoQ10が細胞内の有酸素性エネルギー産生機構(電子伝達系)でのATP産生に重要な役割を果たしていることはよく知られている<sup>20)</sup>。CoQ10を摂取することでスポーツマンにとっては持久力の向上、中高年にとっては抗疲労効果が期待できる。しかし、上市されているCoQ10含有サプリメントの大半は吸収性が低いため、満足のいくような効果は得られていない。そこで、高い吸収性が示されているCoQ10-γ CD包接体による最大酸素摂取量(VO<sub>2MAX</sub>)を指標にしたエネルギー産生作用の向上について検討した<sup>21)</sup>。

健康な男女32人が、CoQ10を100mgずつ1か月摂取した場合とCoQ10-γ CD包接体を100mg(コエンザイムQ10含有量は20mg)ずつ1か月摂取した場合の持久力向上の差を調査した。未投与の際のVO<sub>2MAX</sub>に対して、CoQ10のみを摂取した場合の最大酸素摂取量上昇率平均値は、僅か0.3%であったが、CoQ10-γ CD包接体を摂

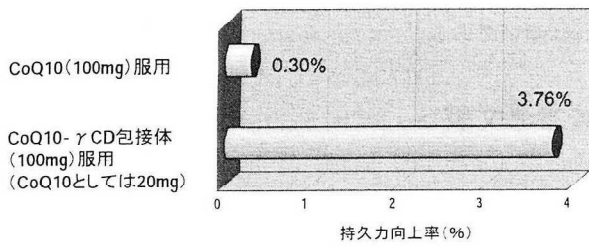


図15 最大酸素摂取量上昇率(持久力向上率)  
Figure 15 Increase Ratio of VO<sub>2</sub> Max (Enhancement of endurance)

取した場合の最大酸素摂取量上昇率の平均値は3.75%となり、飛躍的な上昇が確認された。この結果は、γ CDを使用した場合と使用しない場合でVO<sub>2</sub>MAXに関して13倍の開きがあることを意味する。γ CD包接体のCoQ10摂取量は5分の1なので、CoQ10換算では13×5=65倍もの開きがあることになる(図15)。

(5) 筋肉保護作用

クレアチンフォスフォキナーゼ(CPK)および乳酸脱水素酵素(LDH)は筋肉や心臓などの臓器に含まれている。紫外線、喫煙、仕事上のストレス、激しい運動などが原因で発生する活性酸素によって筋肉の損傷や各種臓器の疾患がもたらされたとき、血液中にCPKやLDHの酵素濃度の増加を引き起こすことが知られている<sup>6,8)</sup>。

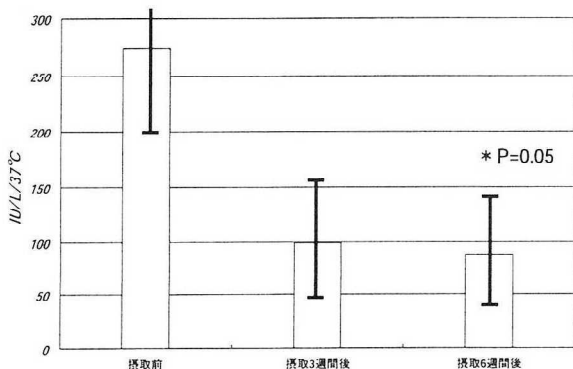
方、CoQ10には活性酸素を除去する機能がある。そこで、血液中CPK、LDHを指標として、CoQ10-γ CD包接体の経口摂取による筋肉保護作用について検討した。

30歳以上60歳未満の日本人喫煙者男女5名ずつ、10名を対象被験者とした。摂取方法は、1日1回、夕食後に3粒(150mgのCoQ10-γ CD包接体、CoQ10として30mg含有)を、ぬるま湯または水200mlで摂取することとし、摂取前、摂取3週間後、6週後の早朝に採血し、血液中のCPKとLDH濃度を測定した。

被験者10人の血液中のCPK濃度は、試験開始直後の摂取前において平均273.2 IU/Lであり、摂取開始3および6週目には、それぞれ99.2および88.6 IU/Lとなり、試験開始直後摂取前と摂取開始6週目との間に有意差が認められた(図16)。

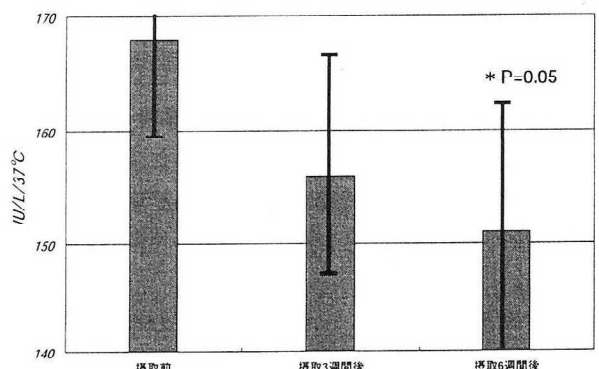
被験者10人の血液中のLDH濃度は、試験開始直後の摂取前において平均167.6 IU/Lであり、摂取開始3および6週目には、それぞれ155.9および150.8 IU/Lとなり、試験開始直後摂取前と摂取開始6週目との間に有意差が認められた(図17)。

以上のように、CoQ10-γ CD包接体を摂取することで、血液中のCPKおよびLDHいずれも有意に減少した。CoQ10が体内に効率良く吸収されたことで活性酸素が除去され、CPKおよびLDHを含む筋組織の損傷が回避されたものと考えられる<sup>22)</sup>。



※ 摂取前と各摂取後をDunnettの検定で統計解析を行った。  
n=10, \*: P<0.05

図16 CoQ10-γ CD包接体摂取による血中CPK変化  
Figure 16 Change of CPK levels in serum of 10 subjects by intake of CoQ10/γ CD complex.



※ 摂取前と各摂取後をDunnettの検定で統計解析を行った。  
n=10, \*: P<0.05

図17 CoQ10-γ CD包接体摂取による血中LDHの変化  
(LDH、乳酸脱水素酵素、lactate dehydrogenase)  
Figure 17 Change of LDH levels in serum of 10 subjects by intake of CoQ10/γ CD complex.

## 5. おわりに

3種天然型CDの中で、γ CDはごく最近まで経済的な生産が行われていなかったもので、現在でもその用途は極端に少なく、需要も最も低い。2000年になってやっと工業的生産が可能になった。γ CDは水溶性が最も高く唯一の消化性環状オリゴ糖であることから無限の利用可能性を秘めている。ここでは、そのγ CDの利用目的の一つとしてCoQ10の特性と薬効の改善に的を絞って、これまでの検討結果を紹介した。

CoQ10の吸収性と安定性がγ CD包接によって高められること、そして、CoQ10が本来持っている効能効果も同様に高められることを示した。今回はより多くの知見を示したいために、効能探索試験において詳細なデータをすべて紹介できなかったことをお詫しいただきたい。また、CoQ10-γ CD包接体の十分な科学的根拠（エビデンス）を得るために、上記探索試験以外にも、心臓、脳、すい臓、腎臓、関節等の機能改善に関する各試験を計画、および検討中である。特に、心臓に関しては、CoQ10のフリーラジカル捕捉作用を介した心臓保護効果を期待し、抗腫瘍薬ドキソルビシンの副作用である心筋アポトーシスに対するCoQ10-γ CD包接体による防御作用について、既に検証されている。脳に関しては、高用量（1200mg）のCoQ10摂取によってパーキンソン病初期の病状の進行を抑制できることが既に示されている<sup>14)</sup>。そこで、米国では、高吸収性のCoQ10-γ CD包接体によるパーキンソン病抑制効果の更なる向上が期待され、臨床試験計画が進行中である。

機能性食品の開発にあたり、ワッカーケミカルコーポレーションの日本総代理店である株式会社シクロケムを始め、日本国内の各CD製造および販売業者は、各種CD製品の販売だけではなく、機能性素材として知られているさまざまな生理活性成分のCD包接体製品の開発や販売も手掛けており、食品会社各社の良き技術開発パートナーとなっている。

CDが利用できるかどうかを判断し、CDを用いた検討を開始するためには、まずはこれまでに開発されてきたCDを用いた機能性食品についての調査、特に、各種生理活性成分と各種CDの相性についての事前調査が必須である。そこで、CDの過去の開発に関する情報を詳しく載せ、最近の食品への利用動向を具体的に紹介している「食品開発者のためのシクロデキストリン入門」<sup>23)</sup>、

「世界でいちばん小さなカプセル」<sup>24)</sup>、そして「シクロカプセル化コエンザイムQ10のちから」<sup>25)</sup>をご一読頂ければ幸いである。

## <参考文献>

- 1) WHO Food Additives Series: 32 Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants 41. Meeting of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additive, Geneva 1993 IPCS techn. information
- 2) WHO Food Additives Series: 35 Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants 44. Meeting of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additive, Rome 1995
- 3) Coussement W, Van Cauteren H, Vandenberghe J, Vanparys P, Teuns G, Lampo A, and Marsboom R, Toxicological profile of hydroxypropyl β -cyclodextrin (HP β -CD) in laboratory animals, p 522-4, in Duchene D, Editor, *Mins 5th Int Symp Cyclodextrins*: Mar 28-30, 1990, Paris, Fr., Editions de Sante; Paris, Fr., 1990.
- 4) Wacker-Chemie GmbH, Chronic (52 weeks) feeding study in dogs with β -CD, unpublished. Multigeneration study with β -CD in rats, unpublished
- 5) Wacker-Chemie GmbH, 1987 - 1995: Toxicity Studies on α -CD, γ -CD and Methyl-β -CD, unpublished
- 6) Wacker-Chemie GmbH: ADME-Studies with α -, γ -CD and Methyl-β -CD DS1.8(RAMEB) in rats, unpublished
- 7) Andersen, G.H.; Robbins, F.M.; Domingues, F.J., Moores & Long, C.L. (1963) The utilization of Schardinger dextrans by the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 5,257-266
- 8) Fukuda K.et al. Specific inhibition by Cyclodextrins of raw starch digestion by fungal glucoamylase *Biosci. Biotech. Biochem.*, 58(4), 556-559. 1992
- 9) Antlsparger G, New Aspects in Cyclodextrin Toxicology, *Min 6th CD-Symposium, Chicago, April 1992*, Ed.Sante
- 10) K. Terao, D. Nakata, H. Fukumi, G. Schmid, H.

- Arima, F. Hirayama, K. Uekama ( CycloChem Co., Ltd., Wacker-Chemie GmbH, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University ) *Nutrition Research*, 26, 503-508 (2006).
- 11) X. Gao, K. Nishimura, F. Hirayama, H. Arima, K. Uekama, G. Schmid, K. Terao, D. Nakata, Hiroshi Fukumi ( Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, Wacker-Chemie GmbH, CycloChem Co. Ltd. ) *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences.*, 1, (2006) in press.
- 12) 高 旭軼, 平山文俊, 有馬英俊, 上釜兼人, 中田大介, 寺尾啓二, 池田和隆 (熊本大学、株式会社シクロケム、株式会社日清ファルマ) 第22回シクロデキストリンシンポジウム講演要旨集P67-69 (熊本2004)
- 13) 株式会社シクロケム、未公開データ (依頼試験機関: 株式会社イノリサーチ)
- 14) C. W. Shults et al., *Arch. Neurol.* 59:1541-1550(2002)
- 15) 上梶友記子, 中田大介, 小西真由子, 寺尾啓二, 桑原みな子, 国嶋崇隆, 谷昇平 (株式会社シクロケム、神戸学院大学) 第23回シクロデキストリンシンポジウム講演要旨集P122 - 123 (西宮2005)
- 16) 森田潤, 中田大介, 寺尾啓二, 国嶋崇隆, 谷昇平 (株式会社シクロケム、神戸学院大学) 第23回シクロデキストリンシンポジウム講演要旨集P124-125 (西宮2005)
- 17) 四日洋和, 森田潤, 中田大介, 福見宏, 佐藤有一, 鴨井一文, 寺尾啓二 (株式会社シクロケム、東京農工大学) 第24回シクロデキストリンシンポジウム講演要旨集P84-85 (東京2006)
- 18) *Arzneim. Forsch. Drug Res.* 35(11)1427-1430(1985)
- 19) 田中雅子, 森田潤, 中田大介, 福見宏, 佐藤有一, 鴨井一文, 寺尾啓二 (株式会社シクロケム、東京農工大学) 第24回シクロデキストリンシンポジウム講演要旨集P82-83 (東京2006)
- 20) バイオファクター研究のブレイクスルー: ユビキノン、ビタミン, 75, 263-290(2001)
- 21) 寺尾啓二, 小西真由子, 中田大介, 上梶友記子, *Foods & Food Ingredients Journal of Japan*, Vol. 201, No.3, 222-243 (2005)
- 22) 株式会社シクロケム未公開データ (依頼試験機関: 株式会社総合健康開発研究所)
- 23) 「食品開発者のためのシクロデキストリン入門」服部憲治郎監修, 寺尾啓二著 (発行: 株式会社日本出版制作センター、発売: 株式会社日本食糧新聞社)
- 24) 「世界でいちばん小さなカプセル」(環状オリゴ糖が生んだ暮らしの中のナノテクノロジー) 寺尾啓二著, 池上紅実編 (発行: 株式会社日本出版制作センター、発売: 株式会社日本食糧新聞社)
- 25) 「シクロカプセル化コエンザイムQ10のちから」寺尾啓二著 (発行: 株式会社日本出版制作センター、発売: 長崎出版)

## 略歴

### 寺尾 啓二(てらお けいじ)工学博士

1986年	京都大学大学院工学研究科博士課程 修了
1986年	渡独、ドイツワッカーケミーGmbHミュンヘン本社勤務
1988年	ワッカーケミカルイーストアジア株式会社勤務 (~2002)
1993年	中央大学理工学部応用化学科非常勤講師 (~2003)
2002年	株式会社シクロケム設立、代表取締役就任 (~現在)
2006年	東京農工大学農学部環境科学科客員教授 (~現在)
[学会]	シクロデキストリン学会理事、日本シクロデキストリン工業会副会長