

令和 3 年 6 月 13 日現在

機関番号：13601

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K19900

研究課題名(和文)還元型コエンザイム Q10の寿命延長効果の検証

研究課題名(英文)Validation of life extension effect of reduced form Coenzyme Q10

研究代表者

樋口 京一(Higuchi, Keiichi)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：20173156

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：高齢者の健康増進効果が報告されている還元型コエンザイムQ10 (CoQH2)とアミノレブリン酸(ALA)の老化進行に対する効果を老化研究の標準系統であるC57BL/6マウスを用いて検討した。CoQH2含有餌、ALA含有餌、コントロール餌を4週齢から死亡まで雌C57BL/6マウスに投与した。平均及び最大寿命や生存曲線にはCoQH2群とコントロール群で差異はなく、ALA群は有意に短縮した。老化度は若齢時にのみCoQH2及びALA群で改善効果が認められた。ブドウ糖負荷試験などの主な生理的な指標での有意差は認められないが、血清中性脂肪がALAで顕著に減少し、老化アミロイドーシスの沈着が促進された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者の疾患の基盤にある生命現象は『老化』であり、老化の遅延処方が予防に重要である。還元型コエンザイムQ10 (CoQH2)やアミノレブリン酸(ALA)は抗老化効果を持つサプリメントとして期待されているが、促進老化、糖尿病などの基礎疾患を持つマウスでの解析のみで、正常マウスを用いた科学的検証が必要である。C57BL/6マウス(老化研究の標準系統)にCoQH2とALA含有餌を生涯にわたり投与し、寿命解析を実施した。予想とは異なりCoQH2及びALA投与群は寿命や生存曲線にはコントロール群と差異はなく、ALA群は有意に短縮した。今後のマウスを用いたサプリメントの効果解析に貴重な情報を与える。

研究成果の概要(英文)：The reduced form of coenzyme Q10 (CoQH2) and 5-amino levulinic acid (ALA) have been reported to have some effects to improve the health of the elderly. The effects of CoQH2 and ALA on the progression of aging were investigated in C57BL/6 mice, a standard strain for aging research. The CoQH2-containing diet, ALA-containing diet, and control diet were fed to female C57BL/6 mice from 4 weeks of age until death. The mean and maximum lifespan and survival curves were similar in the CoQH2 and control groups. However, but those were slightly but significantly shorter in the ALA group. The degree of aging was improved in the CoQH2 and ALA groups only at a young age. Although no significant differences were observed in major physiological markers such as glucose tolerance test, serum triglycerides concentrations were markedly reduced in ALA and the deposition of age-related amyloidosis was accelerated.

研究分野：老化医科学

キーワード：老化 マウス コエンザイムQ10 アミノレブリン酸 寿命 健康増進効果 機能性食品 生理活性物質

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 高齢者の多くの疾患の基盤にある生命現象は『老化』であり、老化の進行を遅延できれば、ほとんどの加齢関連疾患を抑制できると考えられている。したがって社会の高齢化が進行している我が国の持続的発展のためには、個体への侵襲が少なく安全で効果的な老化抑制処方の開発が必要である。安全性が確立している様々なサプリメント(食品、天然物質、生体分子など)の活用は、重要な介入処方であり、中・高齢者の過大とも言える期待から、大きな市場を形成しつつある。しかし我が国では、マウスなどの実験動物を用いた科学的根拠に基づいた老化抑制効果の検証とメカニズムの解明は甚だ不十分である。

(2) 従来、これらのサプリメントの健康増進効果の解析は、促進老化、糖尿、肥満などの疾患モデル動物を用いた、比較的短期間で投与による有効性の検証や作用メカニズムの解析がなされてきた。しかし、正常な老化を示すマウスを用いた研究はほとんどなく、特に老化抑制効果を検証するための十分な動物(マウス等)の匹数を用いた、長期間にわたる寿命の解析と、多岐にわたる老化指標の解析はほとんど行われておらず、欧米での研究には遠く及ばない状況である。研究代表者らは長年にわたり、短寿命・促進老化のモデルマウスで、ミトコンドリアの機能減退、高酸化ストレス、老化アミロイドーシスの発症促進などを示す老化促進モデルマウス(Senescence-Accelerated Mouse Prone: SAMP)の開発に携わり、SAMPマウスへの還元型コエンザイム Q10 (CoQH2)の投与が促進老化や、加齢性難聴などの加齢疾患の進行を抑制することを明らかにした。さらに、CoQH2の老化抑制作用は寿命遺伝子サーチュイン(Sirtuin)を介したミトコンドリア機能の活性化であるとの独創的知見を得た(Tian et al *Antioxid Redox Signal* 2014)。アミノレプリン酸(ALA)では、高齢者への健康増進効果が報告されており(Masuki S et al *J Appl Physiol* 2016)、抗老化効果の詳細な検討が期待されていた。

(3) このような状況から、これらのサプリメントが正常マウスでも老化抑制効果を有することの検証と科学的メカニズムの解明には、「徹底した寿命・老化解析」が必須であると考え、十分な匹数の、C57BL/6マウス(老化研究の標準系統)にCoQH2やALAを投与して、厳密な寿命解析と多角的な老化関連指標の解析を実施し、CoQH2やALAのみならず機能性食品の老化抑制効果の評価への新たな情報の提供を目指した。

### 2. 研究の目的

超高齢化社会を迎えている我が国において、中・高齢者の健康維持、さらには健康増進による、医療費の抑制と福祉の充実は最重要課題である。そのためには、1)中・高齢者の生理的機能の強化による、「健康増進」と、2)加齢関連疾患が発症する以前から何らかの介入を行う「予防医療」が重要である。研究代表者(樋口)らはSAMP1へのCoQH2の投与が促進老化や加齢疾患の進行を抑制することを明らかにし、またALAの投与もある程度の抗老化効果を示す可能性を示唆してきた。しかし寿命への影響が十分検証されていない。正常なマウスでの解析がなされていない。メカニズムの解析が不十分である。という問題が解明されていなかった。そこでこれらの未解決な研究課題を検証するために、老化研究の標準的な系統であるC57BL/6マウスを寿命解析に十分な匹数を用いて、一生涯にわたるCoQH2とALAの投与効果を解析して、健康増進と抗老化効果を検証することが、本研究の目的である。マウスを用いた老化研究は、非常に長期間の粘り強い解析と、資金および、専門的な知識と技術を必要とするため、良好な結果が得られるかは終了時にしかわからない、抗老化を謳うサプリメントの老化抑制効果の評価とメカニズム解明への新たな基準を提供することも目的とする。

### 3. 研究の方法

(1) 使用したマウスと飼料: 4週齢の雌C57BL/6Jマウスを日本チャールス・リバーから180匹購入し使用した。このC57BL/6Jマウスは老化研究の標準系統として広く使われ、老齢マウスの生理的データ等の情報も公開されており、加齢に伴うアミロイドーシスの発症も報告されているために本研究で使用した。雌マウスを使用した理由は長期間群飼育するために(6匹/ケージ)マウス間のファイティングを極力避けるためである。それぞれ60匹から成る3群(Control群、CoQH2添加群、ALA添加群)に分け、6匹ずつ体重に偏りがないうよう10ケージに分けて飼育した。4週齢から4週間普通餌(MF:オリエンタル酵母)を与え飼育環境に馴させ、8週齢からControl餌、CoQH2含有(0.3% w/w)餌、ALA含有(0.03% w/w)餌を、それぞれの群に給餌した(月曜と木曜に週2回給餌)。給餌の際に餌箱に残った餌の重量と、交換した餌の重量を測定して1ケージあたりの摂餌量を求めた。餌は測定の数、食べ残したものを廃棄し新しい餌を追加した。9及び18ヶ月齢でマウスを12匹ずつ(2ケージ)解剖した。残りの36匹は死亡するまで観察を継続した。解剖の前週に腹腔内グルコース負荷試験(IGTT)を行った。解剖前12時間絶食し体重、白色脂肪組織(膀胱両側部)、褐色脂肪組織(肩甲骨裏側)、心臓、肝臓、腎臓、脾臓を採取した。臓器重量を測定後、半分を10%ホルマリン中で保存し、残りを液体窒素で凍結し-70℃で保存した。老化度評点は3ヶ月毎に測定した。飼育場所は信州大学研究支援センター動物実験支援部門動物飼育施設でSPF環境である。これらの動物実験計画は信州大学動物実験委員会が審査され承認された(承認番号: 290063)。

基盤となる飼料7022, NIH-07 Mouse/Rat dietに対し1% w/wのSoybean Oilを添加した飼料をControl餌とし、ペレット作成と保管によるロスを見越した0.33%のCoQH2粉末(カネカから提供)を加えたものをCoQH2飼料とした。また0.03%のALA(SBIファーマから提供)を含有

する飼料を作成した。CoQH3 は-70 で、ALA は4 で投与まで保管した。飼料作成時にそれぞれの含有量を確認した。

(2) 測定項目： 体重、飼料摂取量は毎週2回、老化後評点は3ヶ月毎に測定した。平均寿命、最長寿命、長寿10%マウスの平均寿命(10<sup>th</sup> 寿命)、生存曲線を比較した。9及び18ヶ月齢で安楽死させたマウスの白色脂肪組織などの各臓器重量、空腹時血糖値や腹腔内グルコース負荷試験(IGTT)、血液脂質、肝臓での遺伝子発現を解析した。老化アミロイドーシスの解析を行った。

(3) 老化アミロイドーシスの解析: マウスの老化アミロイドーシス(AApoAII アミロイドーシス)は各臓器のパラフィン切片をコンゴ赤で染色した後、偏光顕微鏡下で緑色偏光を観察した。主要な7臓器(肝、脾、小腸、心、肺、胃、皮膚)の沈着程度を5段階に評価し(各臓器のアミロイド評点)、7臓器の評点の平均値をアミロイドインデックス(AI)とした。また沈着アミロイド線維を抗 ApoA-II 抗体を用いた免疫組織染色で確認した。

#### 4. 研究成果

(1) 体重、飼料摂取量、各臓器重量の比較: CoQH2、及びALAを含有する飼料作成はENVIGO社に委託した。ALA群は主任研究者の退職により令和3年3月の研究期間終了時に9匹のマウスが生存したが3月末で屠殺した。体重は生涯を通して3群間で優位な差は認められなかった。飼料摂取量にも有意な差は認められなかった(図1A,B)。9ヶ月齢と18ヶ月齢で屠殺したマウスの各主要臓器重量には有意な差は認められなかったが、白色脂肪重量(膀胱両側部)はALA群で、褐色脂肪重量はCoQH2とALA群でCont群と比較して有意な減少が認められた(図1C,D)。

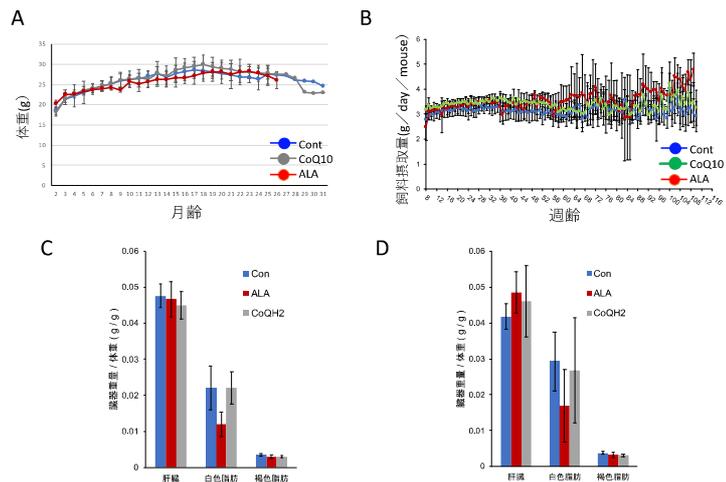


図1 A: 体重変化、B: 飼料摂取量の変化、C: 臓器重量(9ヶ月齢)、D: 臓器重量(18ヶ月齢)

(2) 寿命への影響: Cont群、CoQH2群、ALA群それぞれ36匹マウスの寿命を観察した。これらのマウスは体重、飼料摂取量、老化度評点の測定以外の指標の測定やケージの再編成は行わずに飼育し、消耗が激しく、近日中に死亡が予測される場合にのみ安楽死させた。

CoQH2群では若齢時に死亡率が低い傾向が見られたが、50%生存月齢: 121 M、最大寿命: 144 M、10%生存月齢: 136 ± 5.69 Mは、Cont群(50%生存月齢: 121 M、最大寿命 149 M、10%生存月齢: 144 ± 6.40 M)とは有意差が認められなかった。また生存曲線にも有意な差はなかった(p > 0.1, Kaplan-Meier)。

一方、ALA投与群ではCoQH2群と同様に若齢での死亡率の減少傾向が見られたが、50%生存月齢(107 M)はCont群に比較して短く、3月末での生存曲線にも有意な差が認められた(p < 0.05 Kaplan-Meier)。ALA群は実験期間終了時に9匹が生存しており、残念ながら10%生存月齢、最大寿命、全生涯の生存曲線は測定できなかった(図2)。

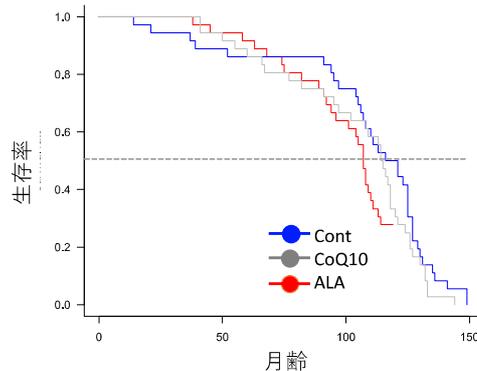


図2 生存曲線

(3) 老化度評点への影響: 老化度評点はCoQH2群は12ヶ月齢でCont群と比較して有意に低く、特に脊椎湾曲の程度は6ヶ月齢から21ヶ月齢まで有意に低い値を示した。これらの有意差は月齢が進むに従って消失した。ALA投与群では老化度評点が12ヶ月齢で有意に低く、特に皮膚の光沢や滑らかさで有意差が認められたが月齢が進むに従って消失した(図3A,B)。

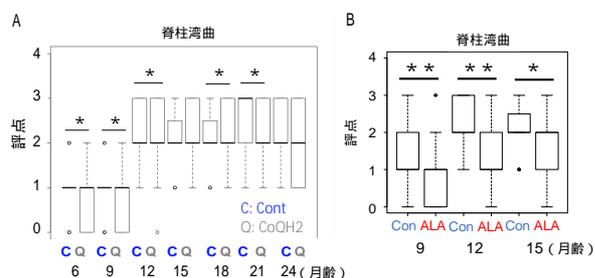


図3 A: CoQH2群の脊椎湾曲程度、B: ALA群の脊椎湾曲程度 (\*P<0.05)

(4) 老化(AApoAII)アミロイドーシスへの影響：マウスでは加齢に伴い、血清高密度リポタンパク質(HDL)のアポタンパク質である Apolipoprotein A-II (ApoA-II)がアミロイド線維として沈着する (AApoAII アミロイドーシス：Korenaga et al *Am J Pathol* 2004)。9カ月齢と18カ月齢で屠殺したマウス(n=12)のアミロイド沈着を Congo 赤で染色後に偏光顕微鏡化で観察し、緑色偏光で沈着を確定した。7臓器での沈着程度 (Amyloid Score) の平均値 (Amyloid Index) を算出した (図4)。また、アミロイド沈着タンパク質を確定するために抗 ApoA-II 抗体と抗 Amyloid A (AA) 抗体を用いて免疫組織染色を行い、AApoAII アミロイド線維の沈着を確認した。

9ヶ月齢ではアミロイド沈着は Control 群と CoQH2 群では全く観察できなかったが、ALA 群では脾臓を除く各臓器に軽度のアミロイド沈着が観察された。Amyloid Index は 0.8 であり、Cont 群より有意に高かった。18ヶ月齢で屠殺したマウスでは Cont 群、CoQH2 群ともアミロイド沈着が舌、胃、小腸などで観察され始めたが Amyloid Index は 0.5 程度と軽度であり、Cont 群と CoQH2 群間に差は認められなかった。しかし、ALA 投与群ではアミロイド沈着は9ヶ月齢から増加し、特に舌、胃、小腸、皮膚などでは重篤な沈着が観察された。Amyloid Index は 2.5 となり、Cont 群や CoQH2 群より有意に高く、沈着が促進されていた(p<0.01)。

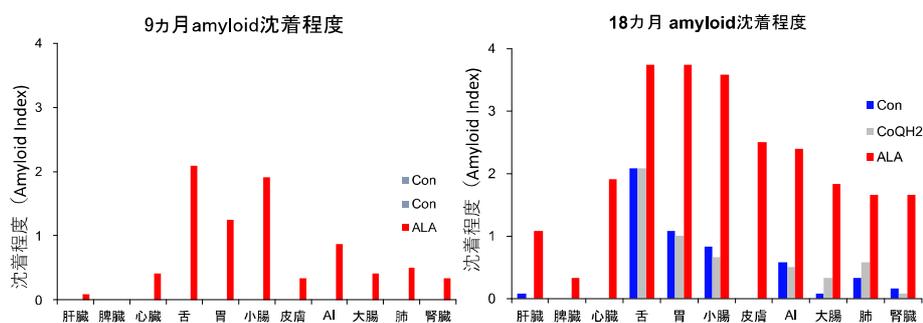


図4 老化 AApoAII アミロイドーシスの発症

(5) 血漿脂質への影響：9カ月齢と18カ月齢の C57BL/6 マウス(n=12)を15時間の絶食 (21:00-9:00)後にイソフルラン吸気麻酔下で心臓採血した後、血漿を分離して、中性脂肪(トリグリセリド; TG)、総コレステロール(T-Chol)、HDL コレステロール(HDL-Chol) 濃度を測定した(図5)。血漿 TG は9ヶ月齢では ALA 投与群では、Cont 群や CoQH2 群に比較して有意に低値であった (ALA: 53.19 mg/dl vs Cont: 95.00 mg/dl, CoQH2: 66.81 mg/dl p<0.01)。18ヶ月齢になると Cont 群と CoQH2 群はどちらも濃度が上昇したが (Cont: 106.62 mg/dl, CoQH2: 121.20 mg/dl) ALA 群ではほとんど変わらず (ALA: 55.19 mg/dl) と有意に低値を示した (p<0.01) (図5)。T-Chol は9ヶ月齢では3群間に有意差は認められず (Cont: 69.63 mg/dl, CoQH2: 68.26 mg/dl, ALA: 67.69 mg/dl)、18ヶ月齢では3群ともに上昇したが、特に ALA 群では有意に高値を示した (Cont: 65.03 mg/dl, CoQH2: 70.92 mg/dl, ALA: 101.1 mg/dl, p<0.05)。HDL-Chol には、月齢や3群間や月齢による有意差は認められなかった。

ALA 群において AApoAII アミロイドーシスが促進されるメカニズムとして前駆タンパク質である ApoA-II の血中濃度が増加している可能性があるため (Dai J et al. *Elife* 2021)、Western blot 法で血漿中 ApoA-II 濃度を測定した。ALA 群では18か月齢で有意に低い値を示したが、これはアミロイド線維として沈着している結果と考えられる。さらにアミロイド沈着の影響がない ALA 投与開始2週間後での血漿 ApoA-II 濃度は Cont 群とは有意差はなかった。

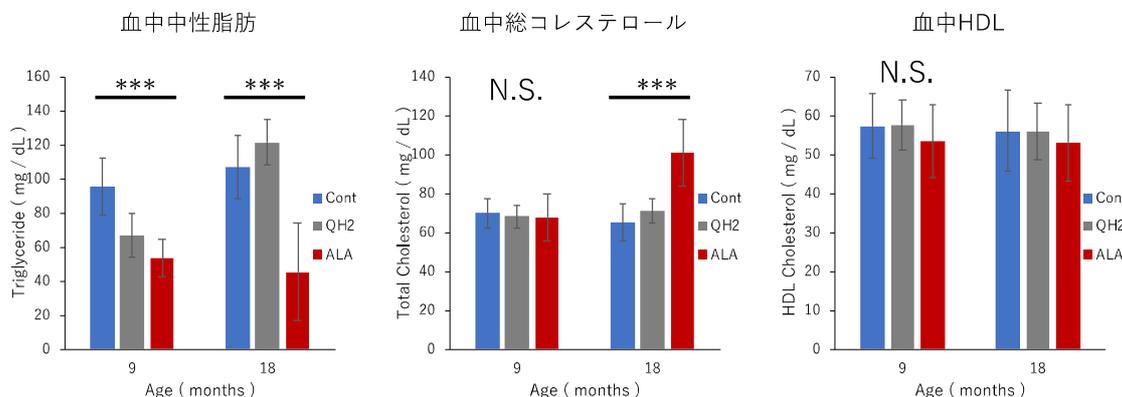
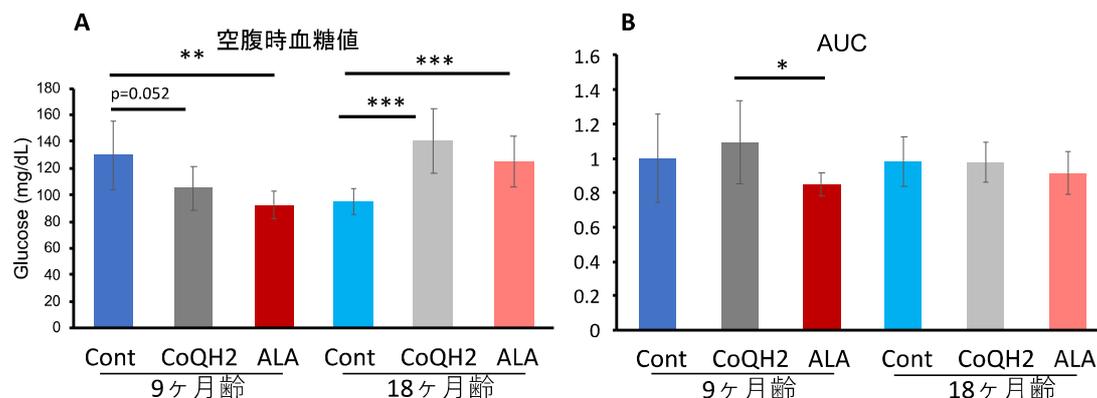


図5 血漿脂質の変化 \*\*\*P<0.001

5) 糖代謝への影響：9カ月齢と18カ月齢の C57BL/6 マウス(n=12)の屠殺の1週間前に6時間

の絶食後に腹腔内にグルコースを投与後、継時的に血糖を測定する腹腔内グルコース負荷試験 (IGTT) を行って、グルコース摂取への反応性を測定した。空腹時血糖値は9ヶ月齢で ALA 投与群が有意に低い ( $p<0.01$ )。CoQH2 では低い傾向 ( $P=0.052$ ) を示した。18ヶ月齢では Cont 群では低下傾向があるが、CoQH2 群、ALA 群とも Cont 群より有意に高値をしめした ( $***P<0.01$ )。腹腔内へ投与したグルコースへの反応性の指標である AUC (Area under the curve) は ALA で9ヶ月



月齢で低値を示したが、18ヶ月齢では各群に有意な差は認められなかった。  
 図6 糖代謝への影響 A、空腹時血糖値、B、腹腔内へのグルコース投与への反応性 AUC (Area under the curve)  $***P<0.01$ ,  $**<0.01$ ,  $*P<0.05$

6) 肝臓での遺伝子発現への影響: CoQH2 投与を SAMP1 マウスに投与した研究で増加効果が認められた遺伝子 *Sirt1*, *Ppara*, *Pparg1a* (PGC1 $\alpha$ ) の肝臓での発現を定量 RT-PCR で即指定した結果、これらの遺伝子発現は加齢に伴い減少したが、CoQH2 投与による発現増加は認められなかった (図7)。

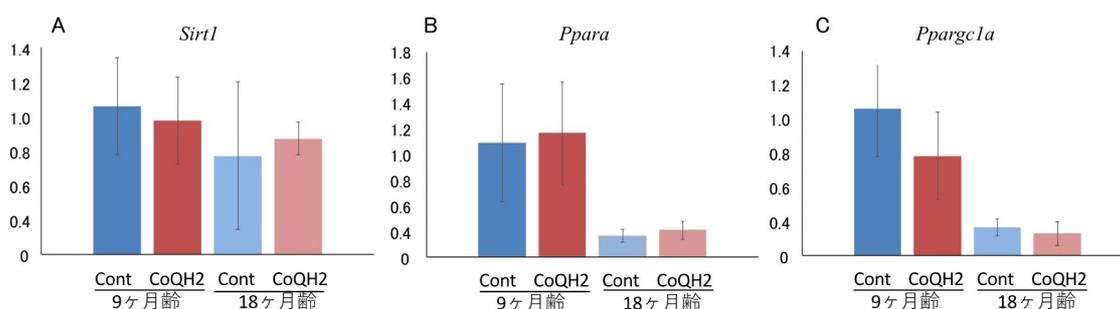


図7 肝臓での A; *Sirt1*, B; *Ppara*, C; *Pparg1a* 遺伝子発現

7) 考察・まとめ: 健康増進効果が期待できるサプリメントである CoQH2 と ALA をこれまでの疾患モデル動物などで効果が認められた投与量を、老化研究の標準系統で、正常な老化を示すと考える C57BL/6J マウスへ生涯にわたり投与して、寿命や生理状況へ与える効果を検証した。どちらのサプリメントも特に若齢で一定の効果は認められたが、寿命に対しては延長する効果は確認できなかった。今後は投与量や投与の時期などの検討が必要である。ALA では老化 (AApoAII) アミロイドーシスの促進効果が認められたが、そのメカニズムについては今後の検討が必要である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 5件）

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Igarashi Y, Iida S, Dai J, Huo J, Cui X, Sawashita J, Mori M, Miyahara H, Higuchi K.   | 4. 巻<br>140             |
| 2. 論文標題<br>Glavonoid-rich oil supplementation reduces stearyl-coenzyme A desaturase 1 expression and improves systemic metabolism in diabetic, obese KK-A y mice | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>Biomed Pharmacother  | 6. 最初と最後の頁<br>111714    |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.biopha.2021.111714   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>該当する            |
| 1. 著者名<br>Jian Dai, Ying Li, Fuyuki Kametani, Xiaoran Cui, Yuichi Igarashi, Jia Huo, Hiroki Miyahara, Masayuki Mori, Keiichi Higuchi                             | 4. 巻<br>10              |
| 2. 論文標題<br>Curcumin promotes AApoAll amyloidosis and peroxisome proliferation in mice by activating the PPAR signaling pathway                                   | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>Elife  | 6. 最初と最後の頁<br>e63538    |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.7554/eLife.63538  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>該当する            |
| 1. 著者名<br>森 政之、樋口 京一   | 4. 巻<br>153 (4)         |
| 2. 論文標題<br>老化研究のためのモデルマウス 老化促進モデルマウスを軸にして  | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>日本薬理学雑誌 (Folia Pharmacol. Jpn.)  | 6. 最初と最後の頁<br>179-185   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1254/fpj.153.179.   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-               |
| 1. 著者名<br>森 政之、樋口 京一   | 4. 巻<br>56(11)          |
| 2. 論文標題<br>老化モデル動物を用いたエージング研究  | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>ファルマシア (日本薬学会誌)  | 6. 最初と最後の頁<br>1004-1008 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.14894/faruawpsj.56.11_1004  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-               |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Dai J, Ding X, Miyahara H, Xu Z, Cui X, Igarashi Y, Sawashita J, Mori M, Higuchi K.                              | 4. 巻<br>2019          |
| 2. 論文標題<br>Suppression of mouse AApoAll amyloidosis progression by daily supplementation with oxidative stress Inhibitors. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Oxid Med Cell Longev   | 6. 最初と最後の頁<br>1263274 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1155/2019/1263274   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>該当する          |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>澤下 仁子                            | 4. 巻<br>8(1)        |
| 2. 論文標題<br>還元型コエンザイムQ10の生理作用 アンチエイジングメカニズム | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>日本ポリフェノール学会雑誌                    | 6. 最初と最後の頁<br>31-37 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし             | 査読の有無<br>無          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難     | 国際共著<br>-           |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Huo J, Xu Z, Hosoe K, Kubo H, Miyahara H, Dai J, Mori M, Sawashita J, Higuchi K.                            | 4. 巻<br>2018          |
| 2. 論文標題<br>Coenzyme Q10 prevents senescence and dysfunction caused by oxidative stress in vascular endothelial cells. | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Oxidative Medicine and Cellular Longevity   | 6. 最初と最後の頁<br>3181759 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1155/2018/3181759  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>該当する          |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>森 政之、樋口京一                             | 4. 巻<br>153           |
| 2. 論文標題<br>老化研究のためのモデルマウス -老化促進モデルマウスを軸にして-     | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>日本薬理学雑誌                               | 6. 最初と最後の頁<br>179-185 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1254/fpj.153.179 | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難          | 国際共著<br>-             |

|  |                    |
|--|--------------------|
| 1. 著者名<br>Xu Z, Huo J, Ding X, Yang M, Li L, Dai J, Hosoe K, Kubo H, Mori M, Higuchi K, Sawashita J.                     | 4. 巻<br>7(1)       |
| 2. 論文標題<br>Coenzyme Q10 improves lipid metabolism and ameliorates obesity by regulating CaMKII-mediated PDE4 inhibition. | 5. 発行年<br>2018年    |
| 3. 雑誌名<br>Sci Rep  | 6. 最初と最後の頁<br>8253 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-017-08899-7   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている(また、その予定である)  | 国際共著<br>-          |

[学会発表] 計9件(うち招待講演 5件/うち国際学会 2件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>樋口京一   |
| 2. 発表標題<br>モデル動物を持った老化研究が目指すもの                                |
| 3. 学会等名<br>第41回日本基礎老化学会シンポジウム 「健康長寿の基礎ー実験動物からヒト長寿モデルへー」(招待講演) |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Keiichi Higuchi   |
| 2. 発表標題<br>Mouse systemic amyloidosis ; pathogenesis and prevention.   |
| 3. 学会等名<br>Towards a cure for amyloid diseases. A successful example of precision and translational medicine. (招待講演)(国際学会) |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Keiichi Higuchi, Zhe Xu, Jia Huo, Kazunori Hosoe, Hiroshi Kubo, Hiroki Miyahara, Jian Dai, Masayuki Mori, Jinko Sawashita. |
| 2. 発表標題<br>Coenzyme Q10 could improve healthy aging. New findings obtained in mouse models and in vitro studies.                      |
| 3. 学会等名<br>The 9th Conference of the International CoQ10 Association. (招待講演)  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>樋口 京一                              |
| 2. 発表標題<br>老化研究のためのモデルマウス - 老化促進モデルマウスを軸にして - |
| 3. 学会等名<br>第65回日本実験動物学会総会（大会）（招待講演）           |
| 4. 発表年<br>2018年                               |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>五十嵐 佑一、徐 哲、澤下 仁子、細江 和典、森 政之、樋口 京一            |
| 2. 発表標題<br>SAMP1マウスへの還元型コエンザイムQ10の投与が促進老化を抑制するメカニズムの検討。 |
| 3. 学会等名<br>第33回老化促進モデルマウス（SAM）学会学術大会                    |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>霍 佳、徐 哲、代 健、五十嵐 佑一、崔 小冉、宮原 大貴、森 政之、澤下 仁子、細江 和典、樋口 京一 |
| 2. 発表標題<br>KKAyとSAMP8マウスを用いたグラボノイド摂取が脂質代謝、および筋肉組織へ及ぼす効果の解析      |
| 3. 学会等名<br>第33回老化促進モデルマウス（SAM）学会学術大会                            |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>樋口京一、徐 哲、霍 佳、田 耕、澤下仁子                    |
| 2. 発表標題<br>モデル動物を用いた抗老化サプリメントの検討：コエンザイムQ10の作用メカニズム。 |
| 3. 学会等名<br>第71回日本栄養・食糧学会大会（招待講演）                    |
| 4. 発表年<br>2017年                                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Zhe Xu, Jia Huo, Jinko Sawashita, Masayuki Mor, Keiichi Higuchi K                                       |
| 2. 発表標題<br>The mechanism of reduced coenzyme Q10 supplementation to ameliorate obesity and improve lipometabolism. |
| 3. 学会等名<br>第40回日本基礎老化学会大会  |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Jia Huo, Zhe Xu, Kazunori Hosoe, Hiroshi Kubo, Hiroki Miyahara, Jian Dai, Masayuki Mori, Keiichi Higuchi                       |
| 2. 発表標題<br>The reduced form of coenzyme Q10 prevents oxidative stress-induced endothelial cell senescence and dysfunction.                |
| 3. 学会等名<br>8th Joint Meeting of Society for Free Radical Research Australia and Japan with International Symposium on Coenzyme 10. (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2017年   |

〔図書〕 計1件

|  |                                 |
|--|---------------------------------|
| 1. 著者名<br>Jinko Sawashita, Zhe Xu, Keiichi Higuchi   | 4. 発行年<br>2020年                 |
| 2. 出版社<br>Springer International Publishing AG, Cham Switzerland   | 5. 総ページ数<br>365 (Pages 169-187) |
| 3. 書名<br>CoQ in Aging : Reduced coenzyme Q10 decelerates senescence and age-related hearing loss in senescence-accelerated mice by activating mitochondrial functions. |                                 |

〔産業財産権〕

〔その他〕

|   |
|---|
| <p>信州大学医学部医学科加齢生物学教室ホームページ<br/> <a href="http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/department/doctor/grdkarei/i-byotai/paper2015.htm">http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/department/doctor/grdkarei/i-byotai/paper2015.htm</a><br/>         SOAR (信州大学学術情報オンラインシステム)<br/> <a href="http://soar-rd.shinshu-u.ac.jp/profile/ja.gCfUPmAh.html">http://soar-rd.shinshu-u.ac.jp/profile/ja.gCfUPmAh.html</a><br/>         信州大学大学院 医学系研究科 疾患予防医科学系 加齢生物学教室ホームページ (業績)<br/> <a href="http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/department/doctor/grdkarei/i-byotai/">http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/department/doctor/grdkarei/i-byotai/</a></p> |
|---|

## 6. 研究組織

|                   | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                        | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                | 備考                           |
|-------------------|--|--------------------------------------|------------------------------|
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 澤下 仁子<br><br>(Sawashita Jinko)<br><br>(40359732) | 信州大学・学術研究院医学系・助教<br><br><br>(13601)  | 平成29年12月15日付で退職したため研究分担者から削除 |
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 森 政之<br><br>(Mori Masayuki)<br><br>(60273190)    | 信州大学・学術研究院医学系・准教授<br><br><br>(13601) |                              |

## 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

## 8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関                  |                            |  |
|---------|--------------------------|----------------------------|--|
| 中国      | Hebei Medical University | Xiehe Hospital of Tangshan |  |