

還元型コエンザイムQ10の実生産および 商品化に向けた技術研究開発



①

②

③

④

株式会社カネカ 執行役員 メディカルデバイス開発研究所長 上田 恭義 ①
 株式会社カネカ QOL事業部技術統括部研究開発グループ 植田 尚宏 ②
 株式会社カネカ バイオテクノロジー開発研究所 久保 博司 ③
 株式会社カネカ バイオテクノロジー開発研究所 北野 光昭 ④

はじめに

コエンザイムQ10(CoQ10)は、ヒトのほぼ全ての細胞(約60兆個)に存在しており、その主な働きは、①細胞内のミトコンドリアにおけるエネルギー(ATP:アデノシン三リン酸)産生と、②抗酸化作用による生体防御である。CoQ10はATP産生に不可欠な補酵素であるが、ATP産生時に発生する活性酸素を自らが消去するという優れた働きを持っている。さらに、細胞の生体膜(主にリン脂質で構成)の酸化を防止する役割も担っている。

CoQ10は体内で生合成される唯一の脂溶性抗酸化物質である。生体にとって極めて重要な物質であるからこそ生合成できるようにしていると我々は考えている。

1. 酸化型と還元型

CoQ10には酸化型と還元型が存在するが(図1)、酸化型CoQ10は、欧米では1980年代から栄養補助食品として広く使用されている。日本では1974年に心筋代謝改善薬として認可され、2001年には食薬区分見直しにより、酸化型CoQ10を含有する食品やサプリメントも市販可能となった。一方、還元型CoQ10は古くからその存在が知られていたが、容易に空気酸化され、その取り扱いが難しいことなどから、その研究データは極めて少ない状況であった。

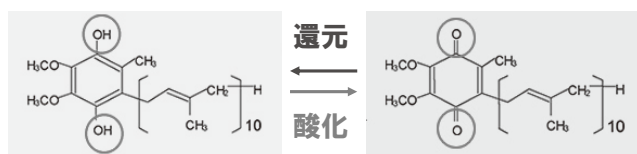


図1. 還元型CoQ10(左)と酸化型CoQ10(右)

しかしながら、CoQ10が体内では主に還元型として存在していることに加え、特に、前述したCoQ10の主要な作用の一つである抗酸化活性は還元型のみが有するという点からも、還元型が活性型であると考えられていた。従って、還元型を直接摂取すれば酸化型よりも優れた効果が得られると期待されていた。

2. 還元型CoQ10の予備的有用性評価

還元型CoQ10を直接摂取することで、本当に酸化型よりも優れた効果を発揮するか否かを検証する第一歩として、ラットを用いて経口摂取時の吸収性(バイオアベイラビリティ)を調べた。その結果、還元型CoQ10の吸収性は、酸化型のそれと比較して明らかに高いことがわかった(約2倍)。また、同じくラットを用いた運動疲労への影響評価においても、還元型の高い抗疲労

効果の可能性が示唆された。これらの評価結果を受けて、やはり酸化型と還元型では生体反応に違いがあると考え、本格研究を開始するに至った。

3. 還元型CoQ10の実生産 ～空気酸化との戦い～

(3-1)還元型CoQ10原末の大量生産技術確立

還元型CoQ10を実用化する上で最も困難な課題は原末の大量生産技術の確立であった。還元型CoQ10は容易に空気酸化されてしまうため、商業規模での製造・流通は不可能であると言われてきた。株式会社カネカは長年、微生物を用いた発酵生産により酸化型CoQ10の原末を供給してきた。このことから、是非とも活性型である還元型CoQ10も市場普及させたいと考え、不可能と言われてきた商業生産の検討に取り組んだ。商業生産を実現するためには、原末の大規模製造(酸化型CoQ10の還元)において、酸化を抑制しながら各製造工程を進める方法の開発が必須であった。この課題(還元プロセスの確立)に対し、還元型CoQ10の酸化原因となる諸因子(酸素濃度、温度、溶媒など)の影響を明確にしつつ、同時に食品用途として適切な溶媒や還元剤との組み合わせ、製造時における各工程での所要時間の最小化(酸化リスクの最小化)、および実験室スケールの検討では顕在化しにくかった課題(還元型CoQ10結晶のろ過性の改善など)についても検討を進めた。その結果、簡便さ、低コスト、高品質を兼ね備えた商業規模での製造方法を確立した。高純度の還元型CoQ10原末の大量生産技術の確立は世界初であり、還元型CoQ10の実用化における最も重要なポイントであった。

(3-2)流通時の酸化防止(梱包および製剤)

最終製品を消費者へ届けるためには、原末の製造のみならず、原末の流通、サプリメント形態等への加工を含めた一連のサプライチェーンにおける安定化(酸化防護)も課題であった。

還元型CoQ10の原末を市場流通させるには、流通時の酸化を防止する工業的な脱酸素剤梱包が必要である。しかし、通常の真空包装では、減圧による包装材の収縮により、粉末である還元型CoQ10が圧縮固化する。また、多量の脱酸素剤を使用する方法は、経済的・現実的ではない。そこで、粉末を効率よく窒素置換して脱酸素状態にする梱包処方確立し、還元型CoQ10原末の市場流通を可能にした。さらに、還元型CoQ10をサプリメント製品として末端消費者に届けるためには、商品形態(製剤形態)での安定性付与が必要であり、その検討も行なった。種々の製剤化条件で加工し、その工程や最終剤形での安定性を検討・評価した結果、ソフトカプセルとしての製剤化が好適であることを見出した。さらに、還元型CoQ10の酸化安定性や生体吸収性を高める油脂

や吸収促進剤について検討し、安定性と高吸収性を両立した製剤処方確立し、還元型CoQ10の市場普及への道を拓いた。

4. 還元型CoQ10の研究推進に向けた取り組み

我々は、還元型CoQ10に関する知見を早期に数多く取得し、市場普及を早めることを目的として、サンプル供給だけでなく、研究をさらに加速させるための取り組みも並行して行なった。

種々の生理的機能性や安全性の評価を実施する際には、還元型CoQ10が生体内でどの程度吸収され、各臓器にどのように分布し、その後、どのように代謝・排泄されるかという体内動態を明らかにすることが重要である。そのため、血液中や臓器中の還元型CoQ10と酸化型CoQ10を精度よく分別定量するための方法を確立し、評価に活用した。また、還元型CoQ10が酸化されやすいことから当初困難であった動物試験用の還元型CoQ10含有ペレット(飼料)の調製方法も確立したことで、幅広い動物試験の実施が可能となった。このような取り組みにより、外部研究者の信頼も得ながら、多様な研究や評価を精力的に行なってきた。

5. 還元型CoQ10の優れた効果(機能性)

(5-1)ダイレクトな生体内利用および高吸収性

酸化型CoQ10を摂取すると血液中の還元型CoQ10量が上昇することから、生体は摂取した酸化型CoQ10を体内で還元型に変換して利用していると考えられる。当然ながらその変換のためにはエネルギーが使われる。従って、還元型CoQ10を摂取することは、そのままダイレクトに生体がCoQ10を利用できるというメリットにつながる。

還元型の経口摂取時の吸収性は、ラットのみならず、ヒト(健康者)でも酸化型に比べて約2倍高いことが、後の試験で確認された(図2, Langsjoenら, 2013)。

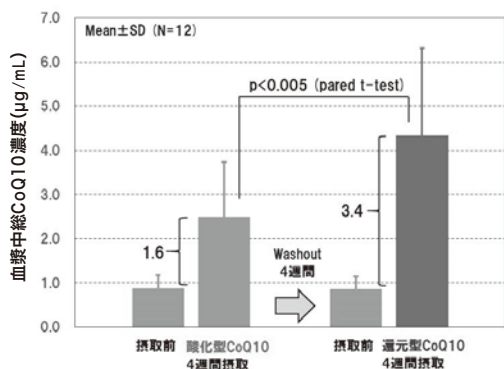


図2. 健康者における経口摂取時の吸収性の違い (CoQ10 200mgを4週間摂取)

(5-2)老化促進マウスでの老化遅延効果

老化促進マウスを用いた研究(老化度スコアによる評価)では、還元型CoQ10摂取群のみに老化進行の遅延効果が認められた(Yanら, 2006)。酸化型CoQ10摂取量を2倍以上に増量しても効果は発現しなかった。このことは、還元型と酸化型の吸収性の違いだけでは説明できない本質的な違いがある可能性を示唆している。

(5-3)末期うっ血性心不全患者における症状改善

酸化型CoQ10の摂取では効果がみられなかった慢性心不全患者に還元型CoQ10を摂取してもらった結果、症状の劇的な改善がみられた(Langsjoenら, 2008)。興味深いことに、患者の血中CoQ10濃度(還元型と酸化型を含む総量)は、酸化型CoQ10摂取時の平均値(1.6 µg/mL)に対し、還元型CoQ10摂取時の平均値(6.5 µg/mL)は約4倍に上昇していた。このことから、還元型CoQ10が、患者(病気の方)に対して、より強い効果を発揮することが示唆される。以上の結果から、還元型CoQ10の効果は酸化型CoQ10よりも高い、場合によっては、酸化型では発揮できない効果を還元型であれば発揮しうると考えられる。

(5-4)その他の効果

その後のヒト試験において、慢性疲労症候群患者における症状改善、高齢者におけるQOL改善(疲労感・ゆううつ感の改善)(Deguchiら, 2008)、仕事ストレスの改善(Kawaharadaら, 2013)、スタチン誘発筋痛症の軽減(Zlatohlavekら, 2012)、小児線維筋痛症における慢性疲労症状の改善(Miyamaeら, 2013)、ドライマウス患者における唾液分泌促進(Ryoら, 2011)、アスリートの運動能力向上(Alfrら, 2013)等の効果が証明されてきている。これまでに取得したデータをもとに、機能性表示食品として「日常生活で生じる身体的な疲労感を軽減」の表示が受理されている。

6. 還元型CoQ10の安全性

還元型CoQ10に対する消費者の信頼(安心感)を高めるため、種々の安全性評価を外部機関とも連携しながら行なってきた。動物等を用いた遺伝毒性試験や反復投与毒性試験に加え、ボランティアによるヒトでの安全性評価も行ない、安全上の問題がないことを証明してきた。さらに、還元型CoQ10の食経験を証明するために、各種食材(70品目)中の還元型CoQ10含有量も測定した。これら安全性データをもとに、米国FDAによるNDI(新規食品素材)の認可やself-GRASの取得など、より安心感を高めることにも注力してきた。

おわりに

還元型CoQ10の米国での上市(2006年)以来、すでに日本国内で80ブランド以上、全世界では日米欧を中心に350ブランド以上の最終製品が販売されており、世界中の消費者に広く愛用されてきている。それに伴い、世界中の研究者によって、還元型CoQ10に関する生理学的機能やメカニズムなどの研究が幅広く実施されるようになった。

我々は、還元型CoQ10などの機能性食品の研究開発を通じて、医療費削減に向けた予防医療(先制医療)に貢献することを強く望んでいる。そのためにも、高品質でエビデンスに裏付けられた安全・安心かつ効果が確かな素材(ホンモノ素材)を開発し、市場普及(実際に役立ててもらおう場面を増やすこと)に向けて努力している。

謝辞 本成果は、株式会社カネカの関係者ならびに社外機関の関係者皆様のご尽力によるものです。ここに改めて感謝申し上げます。