

【総説】

水溶化コエンザイム Q10 による老化制御

高橋 真由美、高橋 和秀

東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御研究チーム

要約

ミトコンドリア機能の変化が老化や老化関連疾患に深く関わっていると言われている。ミトコンドリア機能の一つである酸素消費速度の加齢変化を調べると、平均寿命のおよそ半分の時期に当たる 12～15 ヶ月齢の雄マウスの脳で顕著に低下し始める。酸素消費の減少は呼吸鎖複合体 IV の酵素活性の低下と電子伝達体であるコエンザイム Q (CoQ; CoQ9 および CoQ10) の減少、皮質運動野におけるリン酸化 α シヌクレインの増加およびグルタミン酸作動性ニューロンの機能低下を伴う。さらに個体レベルでは、15 ヶ月齢マウスは 6 ヶ月齢マウスに比べ動作が緩慢になり、自発運動量も有意に減少していた。15 ヶ月齢マウスにおけるこれらの加齢変化は、水溶化 CoQ10 の飲水投与によりほぼ完全に回復した。水溶化 CoQ10 による老化制御の可能性について、我々の得た知見を中心に紹介する。

キーワード：脳内ミトコンドリア，酸素消費量， α -synuclein，運動障害，水溶化コエンザイム Q10

1. はじめに

寿命はエネルギー代謝の中核であるミトコンドリア機能と深い関連がある事が指摘されている。ミトコンドリアの呼吸鎖複合体 I (CI) と CII は解糖系や TCA 回路の代謝産物である NADH やコハク酸から電子を受け取り、電子伝達体であるコエンザイム Q (CoQ) が CI および CII から CIII へ電子を伝達する。次に CIII から CIV へはチトクローム c が電子を伝達する。CIV は酸素を消費し水を産生する [1-4]。最後に CV は電子伝達過程で生成されるプロトン勾配を利用して ADP から ATP を産生する [5] (図 1, 2)。

動物の寿命と体重の間には大まかに正の相関があると言われている。ところがヒトはこの相関から大きく外れている。すなわち体重の割にかなり長寿命である。その原因はどこにあるのだろうか。真っ先に思い付くのは高度に発達した中枢神経機能であろう。本稿では加齢によ

るマウス脳ミトコンドリア機能の低下と脳の生理病理学的変化および運動機能低下の関連について、また水溶化 CoQ10 によるこれら加齢変化の回復例について筆者らの研究を中心に紹介し、水溶化 CoQ10 による老化制御の可能性について概説する。

2. 加齢に伴う脳ミトコンドリア機能の低下

老化に伴い最初にミトコンドリア機能が低下するのは、どの臓器だろうか。ミトコンドリア機能の一つである呼吸鎖複合体 CIV における酸素消費速度 (oxygen consumption rate; OCR) を指標にしてマウスの大脳、心臓、肝臓、腎臓での加齢変化を調べたところ、他の臓器に先立ち大脳における OCR が 12～15 ヶ月齢の雄マウスで顕著に低下し始める事がわかった [6, 7]。この結果はマウスにおけるミトコンドリア機能の低下は、予想外に早い平均寿命の半分ほどの時期に雄マウスの大脳で始まる可能性を示している。

ミトコンドリアにおいて酸素消費を担う複合体 CIV はチトクローム c 酸化酵素 (CcO) 活性を有する。単離した脳ミトコンドリアにおける CcO 活性を還元型チトクローム c を基質として測定すると、15 ヶ月齢マウスの CcO 活性が 6 ヶ月齢マウスに比べ顕著に低かった [8]。この事は加齢に伴う OCR の低下は CIV の酵素活性の低下が一因である事を示唆している。

連絡先：高橋真由美

〒 173-0015 東京都板橋区栄町 35-2

Tel: 03-3964-3241 ex.4316

Fax: 03-3579-4776

E-mail: mmtaka206@gmail.com

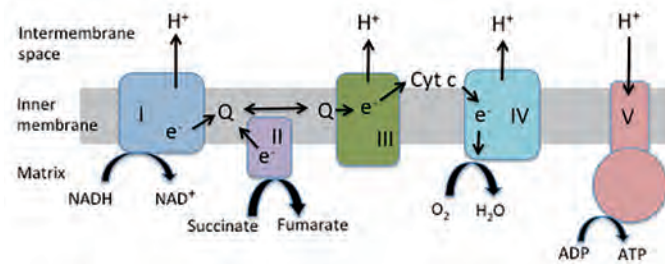


図1：ミトコンドリアにおける電子伝達と酸化的リン酸化

呼吸鎖複合体IとIIはそれぞれNADHとクエン酸 (Succinate) から電子(e-)を受け取り、電子伝達体コエンザイム Q (CoQ; Q) に渡す。呼吸鎖複合体IIIはCoQから受け取った電子をチトクローム c (Cyt c) を介して呼吸鎖複合体IVに伝達し、呼吸鎖複合体IVは酸素を消費してH₂Oを生成する。呼吸鎖複合体Vは電子伝達系で生じたプロトン勾配を利用してADPのリン酸化を行い、ATPを産生する。

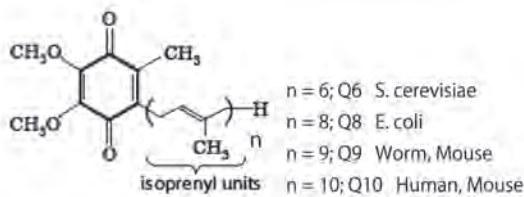


図2：コエンザイム Q (CoQ) の化学構造

コエンザイム Q (ユビキノン) はベンゾキノ骨格とイソプレン側鎖からなり、イソプレン側鎖の数 (n) は生物種によって異なる。マウスは主に CoQ9 とより少量の CoQ10 を持っている。

近年、ミトコンドリア内膜 (inner mitochondrial membrane; IMM) に局在し電子伝達とプロトン勾配の形成を担う呼吸鎖複合体は、単独で存在するだけでなく、複数の CI, CIII, CIV が組み合わさったスーパーコンプレックス (超複合体; SCs) と呼ばれる構造体を形成して、呼吸効率や ATP 産生を制御している事が示唆されている [9-11]。ラットの心臓では加齢に伴い SCs が減少する事が報告されていることから [12]、15ヶ月齢の雄マウス脳ミトコンドリアでも SCs の状態が変化しているか調べたところ、SCs の集合状態に6ヶ月齢の雄マウスと有意な違いは認められなかった [8]。

IMM には呼吸鎖複合体以外にミトコンドリア機能の調節に関与するダイナミン関連タンパクである OPA1 (optic atrophy 1) が局在している [13, 14]。OPA1 は IMM の融合に必須なだけでなく、クリステ構造のリモデリング、SCs の構築や呼吸効率の制御に関与している事が報告されている [15-17]。そこで OPA1 と CIV の相互作用を調べた結果、マウス脳ミトコンドリアにも分子量 95-kDa と 85-kDa の 2 種類の OPA1 アイソフォームが存在し、そのうち 95-kDa OPA1 が CIII と CIV に結合していることが確認された [8]。またミトコンドリア内の OPA1 総量に加齢変化がないにもかかわらず、CIV への結合量のみが 15ヶ月齢マウスでは6ヶ月齢マウスに比べ顕著に減少していた。これらの結果は、加齢に伴う OCR 低下の直接原因の一つは CIV の CcO 活性の低下にある事、また CIV の CcO 活性は SCs の組成変化ではなく OPA1 の CIV へ結合によって制御されてい

る可能性を示唆している。

3. 加齢に伴う脳の組織学的変化と生理機能の低下

ミトコンドリアの機能不全が神経変性疾患 [18-24] や神経筋疾患 [25-27] など様々なヒトの病気に関与することが知られている。ヒトの神経変性疾患の一つであるパーキンソン病 (PD) は、主に中高年以降に発症する進行性の病気である。PD 患者の殆どが孤発性で、最大のリスクファクターは加齢であると言われるが発症機構はいまだ明らかにされていない。PD 患者では、脳ミトコンドリアの CI の機能不全に伴い、シナプスタンパク質である α シヌクレイン (α Syn) が中脳黒質の神経細胞に異常蓄積する事が報告されている [28-31]。黒質における α Syn の異常蓄積は、黒質や線条体などのドーパミン作動性ニューロンでのドーパミン合成酵素であるチロシン水酸化酵素の発現低下や細胞死を伴うとされる。

15ヶ月齢のマウス脳ミトコンドリアでは、OCR の低下というミトコンドリア機能低下が見られることから、脳における α Syn の異常蓄積が起きている可能性がある。生化学的、免疫組織化学的に調べた結果、15ヶ月齢マウスでは6ヶ月齢マウスに比べリン酸化 α Syn 蓄積量が脳全体で有意に増加し、特に皮質運動野での蓄積に顕著な差がみられた [7] (図3)。 α Syn の総量は6ヶ月齢マウスと有意差がない事からリン酸化 α Syn の増加は既にある α Syn のリン酸化が亢進した結果と考えられ

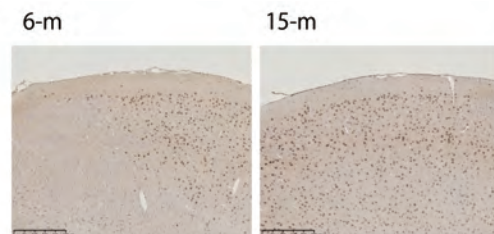


図3：皮質運動野におけるリン酸化 α -シヌクレインの蓄積

6ヶ月齢 (6-m) と 15ヶ月齢 (15-m) の雄マウス脳の切片を抗リン酸化 α -シヌクレイン抗体で免疫染色し陽性細胞数を測定した。(文献7より引用)

る。複数のリン酸化酵素が候補として挙げられているが、どの様にミトコンドリア機能の低下に呼応して活性化されるのかは分かっていない。

また15ヶ月齢のマウス脳ではリン酸化αSynの黒質への蓄積は認められず、黒質や線条体でのチロシン水酸化酵素の有意な発現低下も認められなかった[7]。リン酸化αSynの蓄積部位がPDと異なるのがヒトとマウスという種の違いに依るのか、PDと生理的変化である加齢という現象の違いに依るのか、或いはその両方に依るのかは不明である。さらにリン酸化αSynが蓄積しているマウス脳の皮質運動野におけるグルタミン酸作動性ニューロンの加齢変化を調べたところ、神経伝達物質グルタミン酸の移送に関与する、VGLUT1 (vesicular glutamate transporter 1) レベルの減少が観察された[7]。

こうした皮質運動野における加齢変化が神経の生理機能にどのように影響するのだろうか。脳スライスの興奮性シナプス後場電位 (field excitatory postsynaptic potentials: fEPSPs) を測定すると、皮質運動野における電気生理的活性 (電位応答) は6ヶ月齢マウスに比べ15ヶ月齢マウスで有意に低下していた [Inoue, unpublished data]。これらの結果は15ヶ月齢マウスの皮質運動野に蓄積するリン酸化αSynの増加とグルタミン酸作動性ニューロンの機能低下が相関する事を示唆している。

4. 加齢に伴う運動機能の低下

上述の様に15ヶ月齢の雄マウスでは大脳ミトコンドリアの呼吸機能が低下し、皮質運動野にリン酸化αSynが蓄積し、VGLUT1の発現と電気生理的活性が低下して

いる。皮質運動野は皮質線条体あるいは皮質-黒質線条体サーキットの上流にあたることから [32-34]、皮質運動野におけるこの様な加齢変化は線条体や黒質を介した全身の運動機能に影響を及ぼす可能性が考えられる。さまざまな運動機能テストによると、15ヶ月齢のマウスはポールテスト (Pole-test) では6ヶ月齢マウスに比べ動作が緩慢になっており、ホームケージテスト (Home cage-test) では夜間の自発行動量が顕著に減少し、オープンフィールドテスト (Open field-test) では新規環境の探索行動 (立ち上がり行動) の頻度が減少している事が判明した [7] (図4)。但しオープンフィールドテストにおける一定時間内の総運動量は若齢マウスと大きな差は無かった。動作緩慢はPDに特徴的なbradykinesia (寡動) といわれる症状に似ている。15ヶ月齢マウスのオープンフィールドテストでの総運動量が6ヶ月齢マウスに比べ遜色ないことから、夜間の自発活動量の減少は単に筋力の低下に起因するものではないと予想される。いずれにせよ大脳ミトコンドリア機能低下と皮質運動野における加齢変化は、一部の運動機能低下と強く関連する事が明らかとなった。

5. 加齢に伴う脳ミトコンドリアにおけるCoQ量の減少

脳変性疾患の治療のみならず老化制御にとっても脳ミトコンドリア機能低下の原因究明は重要である。原因の一つとして、ミトコンドリア電子伝達系の加齢に伴う機能低下が考えられる。CoQ (別名ユビキノン) はバクテリアから植物、動物まで殆どすべての生物に存在し、その機能は多岐に渡っている [35, 36]。なかでもミトコンドリア電子伝達系において電子の伝達体として働き、

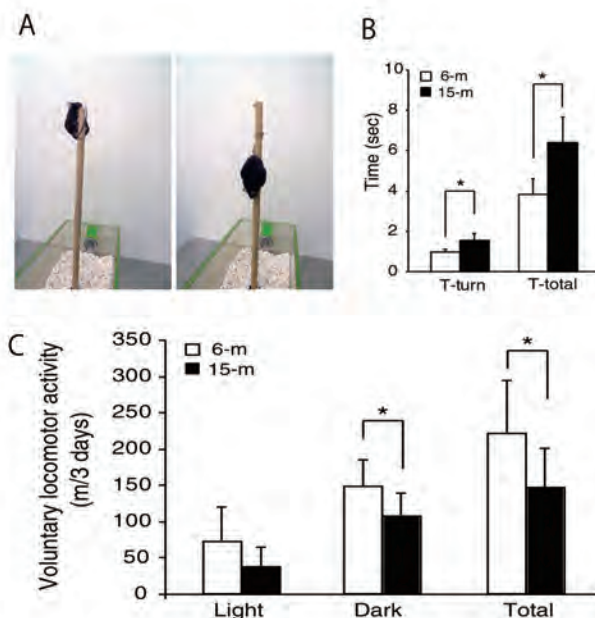


図4：加齢に伴う運動機能低下

6ヶ月齢 (6-m) と15ヶ月齢 (15-m) の雄マウスをポールの先端に置き (A)、頭部を下向きにするまでの時間 (T-turn) および床敷に降りるまでの時間 (T-total) を測定し動作の緩慢さの指標とした (B)。(* $p < 0.01$) (C) ホームケージにおける明期 (Light)、暗期 (Dark) 及び一日 (Total) の運動量を測定し、6ヶ月齢と15ヶ月齢マウスの自発運動量を比較した。(* $p < 0.05$) (文献7より引用)

ATP 産生には必須である (図 1)。CoQ が完全に欠失すると胎生致死となることから分かるように [37-39]、CoQ は生存に必須の物質である。一方で、CoQ は電子を運搬する過程で不安定な中間体であるセミユビキノンとなり、この一部から漏出した電子がミトコンドリア内に豊富に存在する酸素と結合することにより、細胞傷害性が高く老化の一因と考えられている活性酸素になる事も知られている [36]。さらに、CoQ は酸化還元活性が高い為、活性酸素を除去する強い抗酸化作用をも併せ持つ諸刃の剣とも呼ぶべき物質である。CoQ は細胞内で合成される脂溶性化合物で、ベンゾキノン骨格とそこから延びるイソプレン側鎖からなっている [35, 36]。イソプレン側鎖の数は生物種によって異なり、ヒトはイソプレン側鎖が 10 付いた CoQ10、マウスは主に CoQ9 とそれより少量の CoQ10 を持っている (図 2)。

ミトコンドリアの呼吸鎖複合体 I (CI) の活性が低下している PD 患者の脳では CoQ10 レベルが減少すること [25-27, 40, 41]、またヒトやラットの老化過程においてもいくつかの組織や臓器で CoQ9 あるいは CoQ10 の減少が報告されている [42-44]。そこでマウス脳ミトコンドリアにおける加齢変化を調べたところ、15 ヶ月齢の雄マウス脳ミトコンドリアでは 6 ヶ月齢マウスに比べ有意に CoQ9 と CoQ10 のレベルが減少している事が判明した [7] (図 5)。

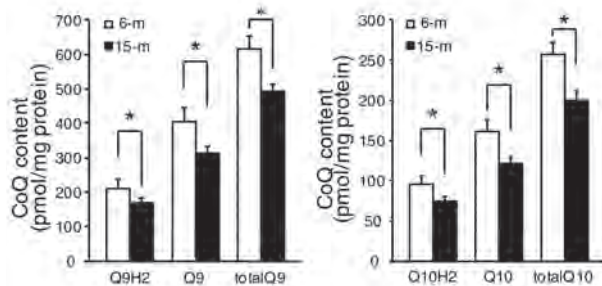


図 5: 脳ミトコンドリアにおける CoQ 量の加齢変化
6 ヶ月齢 (6-m) と 15 ヶ月齢 (15-m) の雄マウス脳ミトコンドリアにおける還元型 CoQ9 (Q9H2)、CoQ10 (Q10H2) および酸化型 CoQ9 (Q9)、CoQ10 (Q10) の量を液体クロマトグラフィーで定量した。(* $p < 0.01$) (文献 7 より引用)

6. 水溶性 CoQ10 の飲水投与による脳ミトコンドリア機能と運動機能の回復

前述のように 15 ヶ月齢雄マウスの脳ミトコンドリアでは電子伝達体である CoQ9 と CoQ10 が 6 か月齢マウスに比べ有意に減少している。つまり 15 ヶ月齢マウスの脳ミトコンドリアでは CI と CII から CIII への電子伝達が有意に低下している可能性が示唆される。そこで外来性の CoQ10 により脳ミトコンドリア機能を回復できないかと考えるのは至極当然である。しかし問題は、外から投与した強い脂溶性の CoQ が細胞内器官であるミトコンドリアの内膜に到達して機能を発揮できるか否かである。従って最も重要な点は、いかに疎水性の強い CoQ を水溶化し、且つナノ化するかである。水溶性

CoQ10 のいくつかの製剤は、PD のモデルマウスで行動障害や [45,46]、腎疾患のモデルマウスの症状を改善し [47]、パラコートによる神経細胞死を抑制している [48]。但し、これらの報告は CoQ10 の抗酸化機能を介してとされており、ミトコンドリア機能を直接改善したとされる報告例は多くない [49, 50]。

いくつかの水溶性 CoQ10 製剤の中で、グリセリン - 脂肪酸エステルを溶媒として、平均粒径 52 ナノメートルまでナノ化した水溶性 CoQ10 のみが、CoQ9 と CoQ10 を欠失したマウス胎児細胞におけるミトコンドリアの膜電位と ATP 産生レベルを有意に回復させ、生存と増殖を可能にした [39, 51]。そこでこの水溶性 CoQ10 を一週間 15 ヶ月齢の雄マウスに飲水投与したところ、脳ミトコンドリア内の CoQ10 のみならずマウスの主要な CoQ である CoQ9 の量も有意に増加し、さらに酸素消費速度 (OCR) も 6 ヶ月齢マウス並みに回復した [7] (図 6)。CoQ10 の投与が何故 CoQ9 の増加を誘導するのかは不明であるが、さらに興味深い事に外来性の CoQ10 は 6 ヶ月齢マウスの脳ミトコンドリアにおける CoQ 量および OCR にほとんど影響しない点である (図 6)。あたかも 6 ヶ月齢マウスに比べ減少した CoQ9 と CoQ10 を補うかの様に 15 ヶ月齢のマウス脳ミトコンドリアに特異的に取り込まれる。ミトコンドリア内の CoQ 濃度を感知し、不足分の CoQ をミトコンドリア内へ透過させる特別な仕組みが細胞膜かミトコンドリア膜に存在するのかも知れない。

15 ヶ月齢マウスへの水溶性 CoQ10 飲水投与は脳ミトコンドリア内の CoQ 量と呼吸鎖複合体 IV (CIV) における OCR を回復させただけでなく、CIV への OPA1 の結合と CIV のチトクローム c 酸化酵素活性も回復させた [8]。同様に皮質運動野の加齢変化を水溶性 CoQ10 は改善するであろうか。15 ヶ月齢マウスに一週間水溶性 CoQ10 を飲水投与すると、リン酸化 α Syn 量と共に皮質運動野のリン酸化 α Syn 陽性細胞の数も有意に減少した [7]。さらに皮質運動野の VGluT1 レベル

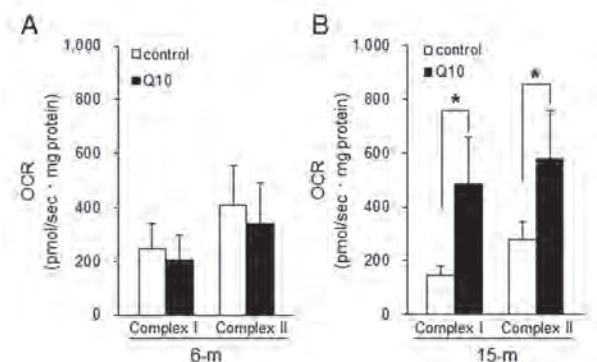


図 6: 水溶性 CoQ10 による脳ミトコンドリアにおける酸素消費の回復

6 ヶ月齢 (6-m; A) と 15 ヶ月齢 (15-m; B) の雄マウスに水溶性 CoQ10 (Q10) を一週間飲水投与後、脳ミトコンドリアにおける呼吸鎖複合体 I, II に依存した酸素消費速度 (OCR) を測定した。(* $p < 0.01$) (文献 7 より引用し改変)

[7] および電気生理学的活性も顕著に回復した [Inoue, unpublished data]。これらの結果は、マウス脳におけるこの月齢までの組織学的、電気生理学的な加齢変化は、水溶化 CoQ10 の飲水投与により完全にレスキューされる事を示している。但しリン酸化 α Syn の減少がリン酸化酵素の活性低下によるものなのか、或いは脱リン酸化酵素の活性化によるものかは不明である。ミトコンドリア機能低下と皮質運動野における加齢変化との因果関係は明確ではないが、少なくとも両者の間に強い相関関係があることは示唆される。

では外来性 CoQ10 の飲水投与による 15 ヶ月齢マウスの皮質運動野における加齢変化の回復は、個体の運動機能回復にも有効であろうか。答えはほぼイエスである。というのは、新規環境での探索行動を除き、15 ヶ月齢マウスにおける動作緩慢と夜間の自発運動量の減少は水溶化 CoQ10 の飲水投与で完全に回復したからである [7] (図7)。オープンフィールドテストにおける総運動量には変化がなかった事から CoQ10 が筋組織に直接作用した可能性は低いと考えられる。無論外来性 CoQ10 の大脳以外への影響の可能性は排除できないが、いずれにせよ一週間にわたる水溶化 CoQ10 の 15 ヶ月齢マウスへの飲水投与は、脳ミトコンドリア機能の回復と共に個体の運動機能もほぼ完全に回復させる事がわかった。他方、PD の動物モデルにおいて、水溶化 CoQ10 はその抗酸化機能を介して病理症状と行動障害を改善する事が報告されている [45,46]。

7. おわりに

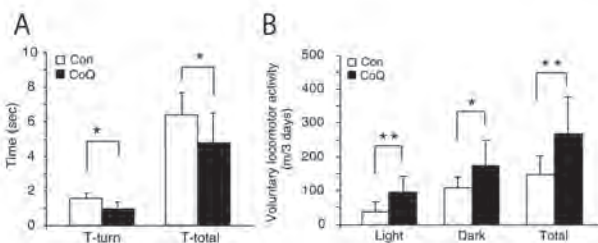


図7：水溶化 CoQ10 による運動機能の回復

15 ヶ月齢の雄マウスに水溶化 CoQ10 を飲水投与した後 (CoQ)、ボールテストで動作の緩慢さを (A) ($*p < 0.01$)、ホームケージテストで自発運動量を測定し、対照群 (Con) と比較した (B)。($*p < 0.05$, $**p < 0.01$) (文献7より引用)

マウスにおいて脳ミトコンドリア機能、皮質運動野ニューロンの生理機能、さらに全身の運動機能が平均寿命の半分くらいの時期に低下し始める事は少なからず衝撃である。ヒトの場合一般的には 40 代になれば 20 代に比べ体力が落ちているのは至極当然のように受け止められており、体力の衰えは筋力や内臓機能の加齢変化に基づくと考えられている。しかし今回紹介した研究は、動作の緩慢さや自発運動量の減少など一部の運動機能低下は、脳ミトコンドリア機能低下と皮質運動野の生理機能低下が原因である事を示唆している。幸いにも脳ミトコンドリア機能の低下は CoQ 量の減少が一因である事が

明らかである。それ故に水溶化 CoQ10 の飲水摂取が脳ミトコンドリア機能を回復し、全身の運動機能をも改善したと考えられる。現状では個体寿命に対する CoQ10 の効果については十分に解明されていないが、水溶化 CoQ10 は少なくとも中高齢における加齢変化を改善する能力、すなわち健康寿命を延長する能力を有していると予想される [52]。

加齢や加齢関連疾患に対し、CoQ が抗酸化剤として働くという報告は多数ある一方 [45-48, 50, 53, 54]、CoQ がミトコンドリア機能に直接作用して抗老化作用を発揮するという報告は現時点では多くない。その最大の原因として、CoQ がその強い疎水性のために水溶液中で凝集してしまい、経口摂取した後に小腸から吸収され、血液脳関門を通過し、さらに細胞のみならずミトコンドリア内膜に到達できていない可能性が考えられる [55-58]。最近、溶解性を改善し、抗酸化活性を示すいくつかの CoQ 製剤が開発されている [47, 53]。さらに正常老化マウス [7]、PD [45,46] や CoQ 欠損に由来するミトコンドリア性脳変性疾患 [49] の動物モデルにおいて、水溶化 CoQ10 が脳ミトコンドリア機能や運動障害を改善するとの報告もあり、ヒトの疾患に対する治療報告も見られるようになった [59-61]。これらの報告から、加齢に伴うミトコンドリア機能低下の抑制や神経変性疾患を含むミトコンドリア関連疾患に対する水溶化 CoQ10 による治療効果の可能性が示唆される。今後さらにミトコンドリア機能にターゲットした CoQ10 製造法の確立と普及が期待される。

References

- Friedrich, T., van Heek, P., Leif, H., et al. Two binding sites of inhibitors in NADH: ubiquinone oxidoreductase (complex I). Relationship of one site with the ubiquinone-binding site of bacterial glucose:ubiquinone oxidoreductase, *Eur J Biochem.* 219, 691-8. 1994
- Brandt, U. Proton-translocation by membrane-bound NADH:ubiquinone-oxidoreductase (complex I) through redox-gated ligand conduction, *Biochim Biophys Acta.* 1318, 79-91. 1997
- Brandt, U. The chemistry and mechanics of ubihydroquinone oxidation at center P (Q_o) of the cytochrome bcl complex, *Biochim Biophys Acta.* 1365, 261-8. 1998
- Varotsis, C., Zhang, Y., Appelman, E. H., et al. Resolution of the reaction sequence during the reduction of O₂ by cytochrome oxidase, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 90, 237-41. 1993
- Mitchell, P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism, *Nature.* 191, 144-8. 1961
- Takahashi, K. & Takahashi, M. Exogenous administration of coenzyme Q10 restores mitochondrial oxygen consumption in the aged

- mouse brain, *Mech Ageing Dev.* 134, 580-6. 2013
7. Takahashi, K., Ohsawa, I., Shirasawa, T., et al. Early-onset motor impairment and increased accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in the motor cortex of normal aging mice are ameliorated by coenzyme Q, *Exp Gerontol.* 81, 65-75. 2016
 8. Takahashi, K., Ohsawa, I., Shirasawa, T., et al. Optic atrophy 1 mediates coenzyme Q-responsive regulation of respiratory complex IV activity in brain mitochondria, *Exp Gerontol.* 98, 217-223. 2017
 9. Schagger, H. & Pfeiffer, K. Supercomplexes in the respiratory chains of yeast and mammalian mitochondria, *Embo J.* 19, 1777-83. 2000
 10. Acin-Perez, R., Fernandez-Silva, P., Peleato, M. L., et al. Respiratory active mitochondrial supercomplexes, *Mol Cell.* 32, 529-39. 2008
 11. Lapuente-Brun, E., Moreno-Loshuertos, R., Acin-Perez, R., et al. Supercomplex assembly determines electron flux in the mitochondrial electron transport chain, *Science.* 340, 1567-70. 2013
 12. Gomez, L. A., Monette, J. S., Chavez, J. D., et al. Supercomplexes of the mitochondrial electron transport chain decline in the aging rat heart, *Arch Biochem Biophys.* 490, 30-5. 2009
 13. Cipolat, S., Martins de Brito, O., Dal Zilio, B., et al. OPA1 requires mitofusin 1 to promote mitochondrial fusion, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101, 15927-32. 2004
 14. Meeusen, S., DeVay, R., Block, J., et al. Mitochondrial inner-membrane fusion and crista maintenance requires the dynamin-related GTPase Mgm1, *Cell.* 127, 383-95. 2006
 15. Civiletto, G., Varanita, T., Cerutti, R., et al. Opa1 overexpression ameliorates the phenotype of two mitochondrial disease mouse models, *Cell Metab.* 21, 845-54. 2015
 16. Cogliati, S., Frezza, C., Soriano, M. E., et al. Mitochondrial cristae shape determines respiratory chain supercomplexes assembly and respiratory efficiency, *Cell.* 155, 160-71. 2013
 17. Frezza, C., Cipolat, S., Martins de Brito, O., et al. OPA1 controls apoptotic cristae remodeling independently from mitochondrial fusion, *Cell.* 126, 177-89. 2006
 18. Büeler, H. Impaired mitochondrial dynamics and function in the pathogenesis of Parkinson's disease, *Exp Neurol.* 218, 235-46. 2009
 19. Schon, E. A. & Przedborski, S. Mitochondria: the next (neurode) generation, *Neuron.* 70, 1033-53. 2011
 20. Trancikova, A., Tsika, E. & Moore, D. J. Mitochondrial dysfunction in genetic animal models of Parkinson's disease, *Antioxid Redox Signal.* 16, 896-919. 2012
 21. Hornykiewicz, O. & Kish, S. J. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease, *Adv Neurol.* 45, 19-34. 1987
 22. Mizuno, Y., Ohta, S., Tanaka, M., et al. Deficiencies in complex I subunits of the respiratory chain in Parkinson's disease, *Biochem Biophys Res Commun.* 163, 1450-5. 1989
 23. Schapira, A. H., Cooper, J. M., Dexter, D., et al. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease, *J Neurochem.* 54, 823-7. 1990
 24. Parker, W. D., Jr., Parks, J. K. & Swerdlow, R. H. Complex I deficiency in Parkinson's disease frontal cortex, *Brain Res.* 1189, 215-8. 2008
 25. Ogasahara, S., Engel, A. G., Frens, D., et al. Muscle coenzyme Q deficiency in familial mitochondrial encephalomyopathy, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 86, 2379-82. 1989
 26. Quinzii, C. M., DiMauro, S. & Hirano, M. Human coenzyme Q10 deficiency, *Neurochem Res.* 32, 723-7. 2007
 27. Artuch, R., Salviati, L., Jackson, S., et al. Coenzyme Q10 deficiencies in neuromuscular diseases, *Adv Exp Med Biol.* 652, 117-28. 2009
 28. Spillantini, M. G., Schmidt, M. L., Lee, V. M., et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies, *Nature.* 388, 839-40. 1997
 29. Spillantini, M. G., Crowther, R. A., Jakes, R., et al. alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 95, 6469-73. 1998
 30. Fujiwara, H., Hasegawa, M., Dohmae, N., et al. alpha-Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions, *Nat Cell Biol.* 4, 160-4. 2002
 31. Anderson, J. P., Walker, D. E., Goldstein, J. M., et al. Phosphorylation of Ser-129 is the dominant pathological modification of alpha-synuclein in familial and sporadic Lewy body disease, *J Biol Chem.* 281, 29739-52. 2006
 32. Alexander, G. E., DeLong, M. R. & Strick, P. L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex, *Annu Rev Neurosci.* 9, 357-81. 1986
 33. Kiritani, T., Wickersham, I. R., Seung, H. S., et al. Hierarchical connectivity and connection-specific dynamics in the corticospinal-corticostriatal microcircuit in mouse motor cortex, *J Neurosci.* 32, 4992-5001. 2012

34. Shepherd, G. M. Corticostriatal connectivity and its role in disease, *Nat Rev Neurosci.* 14, 278-91. 2013
35. Ernster, L. & Dallner, G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function, *Biochim Biophys Acta.* 1271, 195-204. 1995
36. Turunen, M., Olsson, J. & Dallner, G. Metabolism and function of coenzyme Q, *Biochim Biophys Acta.* 1660, 171-99. 2004
37. Jonassen, T., Larsen, P. L. & Clarke, C. F. A dietary source of coenzyme Q is essential for growth of long-lived *Caenorhabditis elegans* clk-1 mutants, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98, 421-6. 2001
38. Nakai, D., Yuasa, S., Takahashi, M., et al. Mouse homologue of coq7/clk-1, longevity gene in *Caenorhabditis elegans*, is essential for coenzyme Q synthesis, maintenance of mitochondrial integrity, and neurogenesis, *Biochem Biophys Res Commun.* 289, 463-71. 2001
39. Takahashi, M., Shimizu, T., Moriizumi, E., et al. Clk-1 deficiency induces apoptosis associated with mitochondrial dysfunction in mouse embryos, *Mech Ageing Dev.* 129, 291-8. 2008
40. Hargreaves, I. P., Lane, A. & Sleiman, P. M. The coenzyme Q10 status of the brain regions of Parkinson's disease patients, *Neurosci Lett.* 447, 17-9. 2008
41. Shults, C. W., Beal, M. F., Fontaine, D., et al. Absorption, tolerability, and effects on mitochondrial activity of oral coenzyme Q10 in parkinsonian patients, *Neurology.* 50, 793-5. 1998
42. Beyer, R. E., Burnett, B. A., Cartwright, K. J., et al. Tissue coenzyme Q (ubiquinone) and protein concentrations over the life span of the laboratory rat, *Mech Ageing Dev.* 32, 267-81. 1985
43. Kalen, A., Appelkvist, E. L. & Dallner, G. Age-related changes in the lipid compositions of rat and human tissues, *Lipids.* 24, 579-84. 1989
44. Battino, M., Gorini, A., Villa, R. F., et al. Coenzyme Q content in synaptic and non-synaptic mitochondria from different brain regions in the ageing rat, *Mech Ageing Dev.* 78, 173-87. 1995
45. Sikorska, M., Lanthier, P., Miller, H., et al. Nanomicellar formulation of coenzyme Q10 (Ubisol-Q10) effectively blocks ongoing neurodegeneration in the mouse 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model: potential use as an adjuvant treatment in Parkinson's disease, *Neurobiol Aging.* 35, 2329-46. 2014
46. Gupta, B. K., Kumar, S., Kaur, H., et al. Attenuation of oxidative damage by coenzyme Q10 loaded nanoemulsion through oral route for the management of parkinson's disease, *Rejuvenation Res.* 21, 232-248. 2018
47. Saiki, R., Lunceford, A. L., Shi, Y., et al. Coenzyme Q10 supplementation rescues renal disease in *Pdss2kd/kd* mice with mutations in prenyl diphosphate synthase subunit 2, *Am J Physiol Renal Physiol.* 295, F1535-44. 2008
48. McCarthy, S., Somayajulu, M., Sikorska, M., et al. Paraquat induces oxidative stress and neuronal cell death; neuroprotection by water-soluble Coenzyme Q10, *Toxicol Appl Pharmacol.* 201, 21-31. 2004
49. Garcia-Corzo, L., Luna-Sanchez, M., Doerrier, C., et al. Ubiquinol-10 ameliorates mitochondrial encephalopathy associated with CoQ deficiency, *Biochim Biophys Acta.* 1842, 893-901. 2014
50. Bergamini, C., Moruzzi, N., Sblendido, A., et al. A water soluble CoQ10 formulation improves intracellular distribution and promotes mitochondrial respiration in cultured cells, *PLoS One.* 7, e33712. 2012
51. Takahashi, M., Shimizu, T. & Shirasawa, T. Reversal of slow growth and heartbeat through the restoration of mitochondrial function in clk-1-deficient mouse embryos by exogenous administration of coenzyme Q10, *Exp Gerontol.* 47, 425-31. 2012
52. Takahashi, M. & Takahashi, K. Water-soluble CoQ10 as a promising anti-aging agent for neurological dysfunction in brain mitochondria, *Antioxidants (Basel).* 8, 61. 2019
53. Hernandez-Camacho, J. D., Bernier, M., Lopez-Lluch, G., et al. Coenzyme Q10 supplementation in aging and disease, *Front Physiol.* 9, 44. 2018
54. Sun, N., Youle, R. J. & Finkel, T. The mitochondrial basis of aging, *Mol Cell.* 61, 654-666. 2016
55. Grimm, A. & Eckert, A. Brain aging and neurodegeneration: from a mitochondrial point of view, *J Neurochem.* 143, 418-431. 2017
56. Zaki, N. M. Strategies for oral delivery and mitochondrial targeting of CoQ10, *Drug Deliv.* 23, 1868-81. 2016
57. Kumar, M., Pathak, K. & Misra, A. Formulation and characterization of nanoemulsion-based drug delivery system of risperidone, *Drug Dev Ind Pharm.* 35, 387-95. 2009
58. Lopez-Lluch, G., Del Pozo-Cruz, J., Sanchez-Cuesta, A., et al. Bioavailability of coenzyme Q10 supplements depends on carrier lipids and solubilization, *Nutrition.* 57, 133-140. 2019
59. Salami, A., Mora, R., Dellepiane, M., et al. Water-soluble coenzyme Q10 formulation (Q-TER ((R))) in the treatment of presbycusis, *Acta*

- Otolaryngol. 130, 1154-62. 2010
60. Fumagalli, S., Fattiroli, F., Guarducci, L., et al. Coenzyme Q10 terclatrate and creatine in chronic heart failure: a randomized, placebo-controlled, double-blind study, Clin Cardiol. 34, 211-7. 2011
61. Guastini, L., Mora, R., Dellepiane, M., et al. Water-soluble coenzyme Q10 formulation in presbycusis: long-term effects, Acta Otolaryngol. 131, 512-7. 2011

Water-soluble CoQ10 as a promising anti-aging agent

Mayumi Takahashi and Kazuhide Takahashi

Biological Process of Aging, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

Abstract

An age-associated decline in mitochondrial function is closely associated with normal aging and age-related neurodegenerative diseases. In the brain mitochondria, the rate of oxygen consumption, enzymatic activity of respiratory complex IV, and levels of coenzyme Q (CoQ) concomitantly decline during the first half of the lifespan in male mice. Brain mitochondrial dysfunction is accompanied by increased accumulation of phosphorylated α -synuclein in the motor cortex and impairment of motor activities, which are similar characteristics of Parkinson's disease. Surprisingly, these age-associated defects are completely rescued by oral administration of water-soluble CoQ10. The results suggest that water-soluble CoQ10 has a promising role in the rescue of brain mitochondrial dysfunction.

Keywords : brain mitochondria, oxygen consumption, α -synuclein, motor impairment, water-soluble coenzyme Q10