

トピックス

ピロロキノリンキノンの脂肪蓄積改善効果

The effects of pyrroloquinoline quinone on improvement of fat accumulation

はじめに

ピロロキノリンキノン (pyrroloquinoline quinone : PQQ) は細菌のグルコースデヒドロゲナーゼの補酵素として発見され、その後いくつかの酵素の補酵素であることが明らかとされてきた物質である¹⁾⁻³⁾。PQQ は自然界に広く分布し、多種の食品中にも含まれており、ヒトを含め動物の体内からも検出されている⁴⁾⁻⁸⁾。NAD, FAD に次いで発見された酸化還元に関わる補酵素であることから、発見当初から哺乳動物における必須性が予想され、様々な酵素について調べられてきた。しかしこの点については結論には至っておらず、現在では栄養素としての働きよりもバイオファクターとしての働きに期待がもたれるようになっている。例えば PQQ は強い酸化還元能を有するため、これまでにいくつかの抗酸化に関する機能性が示されてきた⁹⁾¹⁰⁾。またヒトや動物における認知機能の改善作用についても報告された¹¹⁾ことから、PQQ を関与成分として含む機能性表示食品が届出されている。さらにこれまでにいくつかの動物において PQQ の投与により体内の脂肪蓄積量が減少した結果が報告されており、肥満を予防・改善できる可能性が示唆されている。

PQQ の抗肥満効果に関する研究

げっ歯類を対象とした実験では、高脂肪食 (60% 脂肪) を投与した SD 系ラットにおいて PQQ (10 もしくは 20 mg/kg 体重 / 日, 5 週間) を単独、あるいは PQQ とアトルバスタチン (高コレステロール血症治療に用いられるスタチン系薬) の併用により脂肪の蓄積が抑制されたと報告がある¹²⁾。また同様に高脂肪食 (60% カロリー比) を投与することで肥満モデルとした C57BL/6J マウスを用いた実験において、0.02 % の PQQ-2Na 添加 (18 ~ 26 mg/kg 体重 / 日, 6 週間) により体脂肪量 (腹部脂肪・内臓脂肪) の有意な減少がみられている¹³⁾。別の実験では C57BL/6J マウスに高脂肪食 (60% カロリー比) あるいは高脂肪食と肥満誘発物質と

して指摘されている BBP (フタル酸ブチルベンジル) 暴露による体重増加が、PQQ (20 mg/kg 体重 / 日, 16 週間) 投与により抑制されている¹⁴⁾。さらに高脂肪食 (60% 脂肪) により誘発された肥満モデルマウス (C57BL/6 J, 雄性) において PQQ 投与 (10 mg/kg / 日, 8 週間) が、体重、血清 TG、血清総コレステロールを減少させており、さらに肥満に伴うステロイド代謝異常が改善され、テストステロンレベルを上昇させている¹⁵⁾。

ミジンコ (*Daphnia magna*) については、PQQ 溶液 (20 mg/L, 4 日間) で飼育した際、体長への影響を与えずに体内的脂質量を減少させている¹³⁾。脂肪細胞として分化誘導した 3T3-L1 を用いた研究では、200 nM までの PQQ を含む培地で 48 時間培養すると脂肪滴の減少がみられ¹³⁾、パルミチン酸を含む培地で培養したラット筋管細胞 (L6 細胞) に対しては、PQQ による処理時間とタイミング (パルミチン酸処理の前 2 時間もしくは後 24 時間) において異なる応答をみせていたものの、0.5 μM PQQ を培地に添加することで脂質のプロフィールに変化がもたらされており、遊離脂肪酸やトリグリセリド蓄積量を低下させている¹⁶⁾。

PQQ の脂肪肝に対する研究

ニワトリ (Hy-line) に HELP 食 (高エネルギー低タンパク質食) を投与し、代謝異常関連脂肪肝疾患 (MAFLD ; Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease) のモデル動物とした実験では、PQQ の投与 (0.08 および 0.16 mg / kg, 4 週間) が肝臓脂肪量を減少させ、種々の肝障害のマーカーを低下させると報告されている¹⁷⁾。また Western-style diet (WD) を投与した妊娠マウス (C57BL/6J) に飲料水として PQQ 溶液を投与 (~ 7.5 μg / 日) することで仔マウスにおける体脂肪や肝臓脂肪量が減少したと報告がある¹⁸⁾。この実験では特に母マウスもしくは児の条件 (給餌飼料、肥満状態) によるものの、PQQ は *Pparg* (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), *Cpt1a* (carnitine palmitoyltransferase 1a) などの遺伝子発現量を変化させており、脂質の代謝に影響を与

えていることが示唆されている。加えて PQQ は *Nlrp3* (Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family, pyrin domain-containing 3) など炎症に関連するいくつかの遺伝子発現を減少させており、栄養的に誘導される脂肪肝に対する肝臓の保護効果も示されている。このような PQQ の異化代謝促進作用は肥満だけでなく、生活習慣病、NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) など脂肪肝に対する改善作用も期待させるものである。また母体の栄養状態は児の健康状態や体組成に影響を与えることは知られているが、PQQ がエピジェネティクスの観点からも作用する事が示されている点は興味深い。

PQQ が細胞内シグナルに及ぼす影響

PQQ と代謝に関する研究は、PQQ が代謝に強い影響を与える転写制御因子 PGC-1 α (peroxisome proliferators-activated receptor- γ co-activator-1 α) および CREB (cAMP response element binding protein) を活性化し、ミトコンドリアへ作用することが報告された¹⁹⁾ことを発端としており、現在さらに具体的に肥満や高脂肪摂取時における代謝関連因子に対する作用メカニズムの解明が進められている。これまでのいくつかの研究で、PQQ が SIRT (Sirtuin) 活性化および NRF-1 (nuclear respiratory factor-1)・NRF-2・PGC-1 α ・*Tfam* mRNA (mitochondrial transcription factor) 上方制御、LKB1 (liver kinase B1)・AMPK (5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase) のリン酸化促進や SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c) リン酸化と核内移行の抑制、mtDNA の増加^{13) 20) 22)}をもたらすことが示されている。さらにこれらに関連してアセチル CoA カルボキシラーゼのリン酸化の促進、FAS の発現減少により脂肪酸合成の抑制が起こったと説明されている¹³⁾。このようにこれまでに明らかとなっている情報からは、PQQ がミトコンドリアに対して保護的に働くうえ、PQQ によって活性化された SIRT が LKB1/AMPK シグナル伝達経路を介して PGC-1 α を活性化し、核内での *Tfam* 発現を経てミトコンドリアの生合成 (biogenesis) を促進することで、その機能を増強すると示唆されている²³⁾。そしてその一方でミトコンドリアの機能を強めることで β 酸化関連酵素の発現促進により脂肪酸分解を促進し、加えて FAS 発現の減少から脂肪酸の合成を抑制することで脂肪蓄積を抑制する作用を示しているようである。さらに PQQ により AMPK 経路の他、MAPK (mitogen-activated protein kinase) 経路、JAK/STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription) 経路などの細胞増殖の制御に関わるシグナル伝達経路が応答することも報告されており²⁴⁾、これらが代謝を制御する要因であると考えられる。

おわりに

PQQ はミトコンドリアの分裂促進や機能改善、それに伴う代謝促進により肥満を抑制するように機能している。すなわち PQQ は生体 (細胞内) を筋負荷と似たようなエネルギーを必要とするような状態に導き、結果として異化代謝を促進するように作用するようである。そのメカニズムについて脂質の代謝に関する細胞内での代謝活性化因子への影響は徐々に明らかとなっており、SIRT の活性化から LKB1/AMPK の活性化を介して PGC-1 α の活性化につながる経路が一因である。しかし PQQ は 3 つのカルボキシ基を有しており、細胞膜を通過するために適切なキャリアを必要とすると考えられるが、その点に関しては不明なままである。また PQQ が細胞外から細胞内シグナル伝達に影響を及ぼす場合の受容体についても明らかとなっていない。一方で PQQ は複数の経路の活性化に関与している可能性もあることから、PQQ のシグナル伝達への直接的な関与については分子機構の解明が待たれる。

PQQ は通常の食品中にも多く含まれているため、ヒトでは 0.1 ~ 1 mg/日以上を摂取していると推定されており^{25) 26)}、日常的な食経験のある物質といえる。最近の報告では PQQ-2Na に関する報告が多いが、このラットにおける NOAEL (無毒性量) は 100 mg/kg 体重/日²⁷⁾であり、これまでのいくつかの動物実験での報告における投与量はこれを下回っている。

現在のところ、ヒトを対象とした PQQ の作用については、認知機能の改善¹¹⁾、特定の条件下で LDL コレステロールを低下させる作用²⁸⁾、CRP や IL-6 の減少による抗炎症能²⁵⁾がある。しかしヒトを対象とした生活習慣病や肥満への効果が示されている報告は多くはないため、今後の研究結果が待たれる。

Key words :pyrroloquinoline quinone, PQQ, anti-obesity, high-fat diet, intracellular signal transduction

¹School of Health Science, Gifu University of Medical Science

²Faculty of Home Economics, Gifu Women's University

Tomoyuki Mishima¹, Yasuka Isa², Hina Nakamura²

¹岐阜医療科学大学保健科学部臨床検査学科

²岐阜女子大学家政学部健康栄養学科

三嶋 智之¹, 伊佐 保香², 中村 日南²

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2023.12.18 受付)

文 献

- 1) Hauge JG (1964) Glucose dehydrogenase of bacterium anitratum: An enzyme with a novel prosthetic group. *J Biol Chem* **239**, 3630–3639
- 2) Salisbury SA, Forrest HS, Cruse WB, Kennard O (1979) A novel coenzyme from bacterial primary alcohol dehydrogenases. *Nature* **280**, 843–844
- 3) Frank J Jr., Dijkstra M, Duine JA, Balny C (1988) Kinetic and spectral studies on the redox forms of methanol dehydrogenase from *Hyphomicrobium X*. *Eur J Biochem* **174**, 331–338
- 4) Kumazawa T, Seno H, Urakami T, Matsumoto T, Suzuki O (1992) Trace levels of pyrroloquinoline quinone in human and rat samples detected by gas chromatography/mass spectrometry. *Biochim Biophys Acta* **1156**, 62–66
- 5) Kumazawa T, Sato K, Seno H, Ishii A, Suzuki O (1995) Levels of pyrroloquinoline quinone in various foods. *Biochem J* **307** (Pt 2), 331–333
- 6) Mitchell AE, Jones AD, Mercer RS, Rucker RB (1999) Characterization of pyrroloquinoline quinone amino acid derivatives by electrospray ionization mass spectrometry and detection in human milk. *Anal Biochem* **269**, 317–325
- 7) Noji N, Nakamura T, Kitahata N, Taguchi K, Kudo T, Yoshida S, Tsujimoto M, Sugiyama T, Asami T (2007) Simple and sensitive method for pyrroloquinoline quinone (PQQ) analysis in various foods using liquid chromatography/electrospray-ionization tandem mass spectrometry. *J Agric Food Chem* **55**, 7258–7263
- 8) Kato C, Kawai E, Shimizu N, Mikelado T, Kimura F, Miyazawa T, Nakagawa K (2018) Determination of pyrroloquinoline quinone by enzymatic and LC-MS/MS methods to clarify its levels in foods. *PLoS One* **13**, e0209700
- 9) Tao R, Karliner JS, Simonis U, Zheng J, Zhang J, Honbo N, Alano CC (2007) Pyrroloquinoline quinone preserves mitochondrial function and prevents oxidative injury in adult rat cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* **363**, 257–262
- 10) Ouchi A, Ikemoto K, Nakano M, Nagaoka S, Mukai K (2013) Kinetic study of aroxyl radical scavenging and alpha-tocopheroxyl regeneration rates of pyrroloquinolinequinol (PQQH₂, a reduced form of pyrroloquinolinequinone) in dimethyl sulfoxide solution: finding of synergistic effect on the reaction rate due to the coexistence of alpha-tocopherol and PQQH₂. *J Agric Food Chem* **61**, 11048–11060
- 11) Itoh Y, Hine K, Miura H, Uetake T, Nakano M, Takemura N, Sakatani K (2016) Effect of the antioxidant supplement pyrroloquinoline quinone disodium salt (BioPQQ) on cognitive functions. *Adv Exp Med Biol* **876**, 319–325
- 12) Devasani K, Majumdar A (2019) Pyrroloquinoline quinone attenuates obesity associated low grade inflammation. *Obesity Medicine* **16**, 100134
- 13) Mohamad Ishak NS, Ikemoto K, Kikuchi M, Ogawa M, Akutagawa K, Akagawa M (2021) Pyrroloquinoline quinone attenuates fat accumulation in obese mice fed with a high-fat diet, *Daphnia magna* supplied with a high amount of food, and 3T3-L1 adipocytes. *ACS Food Science & Technology* **1**, 1979–1989
- 14) Zhang J, Powell C, Meruvu S, Sonkar R, Choudhury M (2022) Pyrroloquinoline quinone attenuated benzyl butyl phthalate induced metabolic aberration and a hepatic metabolomic analysis. *Biochem Pharmacol* **197**, 114883
- 15) Wang J, Zhang S, Hu L, Wang Y, Liu K, Le J, Tan Y, Li T, Xue H, Wei Y, Zhong O, He J, Zi D, Lei X, Deng R, Luo Y, Tang M, Su M, Cao Y, Liu Q, Tang Z, Lei X (2023) Pyrroloquinoline quinone inhibits PCSK9-NLRP3 mediated pyroptosis of Leydig cells in obese mice. *Cell Death Dis* **14**, 723
- 16) Supruniuk E, Miklosz A, Chabowski A (2020) Pyrroloquinoline quinone modifies lipid profile, but not insulin sensitivity, of palmitic acid-treated L6 myotubes. *Int J Mol Sci* **21**, 8382
- 17) Qiu K, Zhao Q, Wang J, Qi GH, Wu SG, Zhang HJ (2021) Effects of pyrroloquinoline quinone on lipid metabolism and anti-oxidative capacity in a high-fat-diet metabolic dysfunction-associated fatty liver disease chick model. *Int J Mol Sci* **22**, 1458–1448
- 18) Jonscher KR, Stewart MS, Alfonso-Garcia A, DeFelice BC, Wang XX, Luo Y, Levi M, Heerwagen MJ, Janssen RC, de la Houssaye BA (2017) Early PQQ supplementation has persistent long-term protective effects on developmental programming of hepatic lipotoxicity and inflammation in obese mice. *The FASEB Journal* **31**, 1434
- 19) Chowanadisai W, Bauerly KA, Tchaparian E, Wong A, Cortopassi GA, Rucker RB (2009) Pyrroloquinoline quinone stimulates mitochondrial biogenesis through CREB phosphorylation and increased PGC-1 α expression. *J Biol Chem* **285**, 142–152
- 20) Zhang J, Meruvu S, Bedi YS, Chau J, Arguelles A, Rucker R, Choudhury M (2015) Pyrroloquinoline quinone increases the expression and activity of Sirt1 and -3 genes in HepG2 cells. *Nutr Res* **35**, 844–849
- 21) Devasani K, Kaul R, Majumdar A (2020) Supplementation of pyrroloquinoline quinone with atorvastatin augments mitochondrial biogenesis and attenuates low grade inflammation in obese rats. *Eur J Pharmacol* **881**, 173273
- 22) Cheng Q, Chen J, Guo H, Lu JL, Zhou J, Guo XY, Shi Y, Zhang Y, Yu S, Zhang Q, Ding F (2021) Pyrroloquinoline quinone promotes mitochondrial biogenesis in rotenone-induced Parkinson's disease model via AMPK activation. *Acta Pharmacol Sin* **42**, 665–678
- 23) Jonscher KR, Chowanadisai W, Rucker RB (2021) Pyrroloquinoline-quinone is more than an antioxidant: A vitamin-like accessory factor important in health and disease prevention. *Biomolecules* **11**, 1441
- 24) Tchaparian E, Marshal L, Cutler G, Bauerly K, Chowanadisai W, Satre M, Harris C, Rucker RB (2010) Identification of transcriptional networks responding to pyrroloquinoline quinone dietary supplementation and their influence on thioredoxin expression, and the JAK/STAT and MAPK pathways. *Biochem J* **429**, 515–526
- 25) Harris CB, Chowanadisai W, Mishchuk DO, Satre MA, Slupsky

- CM, Rucker RB (2013) Dietary pyrroloquinoline quinone (PQQ) alters indicators of inflammation and mitochondrial-related metabolism in human subjects. *J Nutr Biochem* **24**, 2076–2084
- 26) 三嶋智之, 柏植治人, 池本一人, 外山博英 (2021) ピロロキノリンキノン・ビタミン・バイオファクター総合辞典(日本ビタミン学会編). pp.376–384, 朝倉書店, 東京
- 27) Nakano M, Takahashi H, Koura S, Chung C, Tafazoli S, Roberts A (2014) Acute and subchronic toxicity studies of pyrroloquinoline quinone (PQQ) disodium salt (BioPQQ) in rats. *Regul Toxicol Pharmacol* **70**, 107–121
- 28) Nakano M, Kawasaki Y, Suzuki N, Takara T (2015) Effects of pyrroloquinoline quinone disodium salt intake on the serum cholesterol levels of healthy Japanese adults. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* **61**, 233–240