

解説

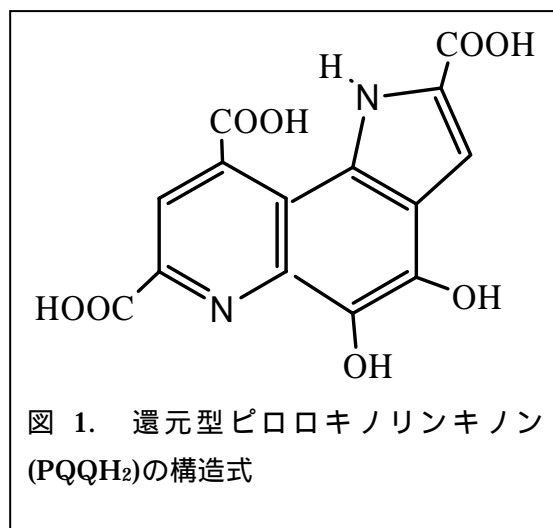
PQQ の動物・植物に対する作用*

自らの研究史として

柘植 治人

中部大学応用生物学部食品栄養科学科

新規の酸化還元補酵素、ピロロキノリンキノン (PQQ) は、これまでに酸化還元酵素の補酵素として知られているニコチンアミドアデニンジヌクレオチド【NAD、NADP およびその還元体】、フラビン類【FMN、FAD】に次ぐ第3番目の補酵素として、1979年、グラム陰性細菌、*Pseudomonas* TP1 株の産生するアルコール脱水素酵素 (Alcohol dehydrogenase : EC 1. 1. 99. 8) より単離・結晶化され、X-線回折の手法で構造決定¹⁾された。また 殆んど同時に、*Acinetobacter calcoaceticus* の産生するグルコース脱水素酵素 (Glucose dehydrogenase : EC 1. 1. 5. 2) から単離され、構造決定²⁾された化合物である。この当時、自然界には、酸化還元酵素で、補欠分子族が不詳の酵素が多数存在し、それらの酵素の補酵素を解明する研究が、多くの研究室でおこなわれていた。上記の、グルコース脱水素酵素は、1964年に、Hauge³⁾によって構造未知の補欠分子族が存在すると指摘されていた。また、*Pseudomonas* 族の生産するメタノール脱水素酵素に関しては Anthony & Zatman⁴⁾が1967年に精製し、構造未知のクロモフォアを有することを報告している。当時は、これら構造未知の補欠分子族は葉酸関連化合物 プテリジン化合物 ではないかと推測されていた。こうした状況の中で、Sallisbury ら¹⁾ 彼らは、この化合物をメトキサチン (Methoxatin) と命名した および Duine ら²⁾によってピロロキノリンキノン (PQQ) と名づけられた新規の補酵素の存在が報告されたわけで、大いに



注目された。というのも、真核生物にも、この化合物を補酵素として要求する酵素が存在すると期待されたからである。

例を挙げると、Dopamine β-hydroxylase (EC 1. 14. 17. 1), は、哺乳動物の副腎に存在するいわゆるノルエピネフィリン、エピネフィリンの生合成経路に位置する酵素であるが、当時まだ性質が完全に解明されておらず、補欠分子族として、Cu²⁺を要求することが報じられていた。しかし、詳細な分子的特性は不明の酵素であった。また、同様に、Lysyl oxidase (EC 1. 4. 3. 13) は、コラーゲンやエラスチンのマチュレーションに関与する酵素で、血管壁等に多く存在する酵素であるが、この酵素も、やはり、Cu²⁺を要求することは知られていたが、酵素分子の性状に関しては、殆んど分かっていなかった。同様に、哺乳類の血漿および臓器中に存在する Cu²⁺を要求する Amine oxidase (EC 1. 4. 3. 6)、大豆種子中の非ヘム鉄

* この拙文は、平成 21 年 9 月 23 日、東京 (中央大学駿河記念館) で行われた、第 8 回生体キノン研究会での講演内容を中心として、一部除去および追加して、まとめたものである。

を含む Lipoxygenase (EC 1. 3.11.12)、ウシ DOPA decarboxylase (EC 4. 1. 1. 28) など多くの酵素の補酵素の特性は解明されていなかった。

Duine 一派^{2),5)-7)}は、こうした酸化・還元反応もしくは水酸化反応をつかさどる多くの酵素の補酵素として、わずかな実験を行ったのみで、大胆な仮説を発表した。フェニールヒドラジン、セミカルバジド等の、いわゆるカルボニル試薬で活性阻害を受ける酵素には、PQQ が含まれるとし、こうした酵素タンパク質を総称して、キノプロテイン (quinoprotein) と呼ぶことを提唱した。そして、精製酵素標品の吸収スペクトルで、300~400 nm の領域に未同定の吸収ピークが存在する酵素の、この領域に存在するクロモフォアは共有結合性の PQQ であるとした。すなわち、これらの酵素中の構造未知の補酵素は、共有結合性（あるいは非共有結合性）の PQQ であるとした。同様に、日本でも、似たような仮説を展開した研究室があった。

当時、私達⁸⁾⁻¹⁰⁾は、フラビン酵素のアポ酵素と補酵素である FAD や FMN が結合する際に関与するアミノ酸残基の特性を調べていた。例えば、微生物が生産するグルコース酸化酵素 (Glucose oxidase : EC 1.1.3.4) の場合、アポ酵素と補酵素 FAD との結合定数は 10^{-12} M と、きわめて強固で、結合するとフラビン類特有の黄緑色の美しい蛍光が、消失する現象に興味を持ち、この蛍光の消光機構に関与するアミノ酸残基の探索を目的として研究していた。一方、フラビン酵素でも、ブタ心筋ミトコンドリアから精製されたコハク酸脱水素酵素 (Succinate dehydrogenase: EC 1. 3. 99. 1) は、膜結合性のフラビン酵素であり、当時ようやく純化された酵素であるが、この酵素中では、フラビン化合物の蛍光は消光していない¹¹⁾。そして、フラビンとアポタンパク質のアミノ酸残基が共有結合で結ばれているという報告に接し、他にも、類似の性質を示す酵素はないのかと探索していた。そして、当時まだ構造および性質が未解明であったミトコンドリアに存在するコリン

脱水素酵素 (Choline dehydrogenase: EC 1. 1. 99. 1) に興味を持ち、酵素化学的研究¹²⁾⁻¹⁴⁾を進めていた。ようやく、目的の酵素を、ポリアクリルアミドによるデスクゲル電気泳動的にほぼ均一な精製標品¹²⁾として得ることが出来た。この酵素には、いわゆる非共有結合で保持された FAD 以外に、もう 1 分子の補欠分子族が存在していることを突き止めた¹³⁾。このクロモフォアは、容易には解離せず、アポタンパク質と強固に結合しており、何か特別な補酵素の存在を予測¹⁴⁾させた。Duine らが、上記の一連の報告⁵⁾⁻⁷⁾をしている時期であった。

コリン脱水素酵素中の新規の補酵素が何であるかを突き止めるため、そして、それが PQQ である可能性を期待して、精製酵素から補欠分子族を単離する研究と、仮に、PQQ が補酵素であり、動物細胞が生合成出来ない場合、“ビタミン”である可能性が予想され、欠乏症など栄養学的な問題を提起するのではないかと想定して、ラットを用いた飼育実験をおこなっていた。ところが、予想外のことであったが、山口大学の Ameyama ら¹⁵⁾は、1985 年にイヌ肝臓から単離精製したコリン脱水素酵素標品を用いて、ズブチリシン消化により、ペプチジル PQQ を単離したとして、キノプロテインであると報告した。私達の研究からは、ラット肝臓ミトコンドリア内膜に存在するコリン脱水素酵素の補欠分子族として FAD が同定¹³⁾されたが、その他に、アポタンパク質に共有結合で存在している構造未知の青色蛍光を発するクロモフォアが単離¹⁴⁾された。この化合物は、PQQ を補酵素として要求するアポグルコース脱水素酵素標品とインキュベートしても活性の回復は殆んど見られず、PQQ ではないと結論^{16),17)}せざるを得なかった。

コリン脱水素酵素の酵素化学的研究と並行して、私達はその頃進めていたラットを用いた飼育実験は難渋を極めた¹⁶⁾。飼料として、天然成分を用いた場合、PQQ が混入することが予想されたため、精製飼料を調達し、腸内細菌による PQQ

の合成を避けるため 5 Mrad の γ -線で滅菌した。そして、無菌ラットを作成し、41 日間アイソレター中で飼育した^{**}。その結果は、飼料中への PQQ の添加の有無に関係なく、成長の様子、および、当時 PQQ を補酵素として要求すると報告されていた小腸粘膜のアミン酸化酵素 (Amine oxidase :EC 1. 4. 3. 6) 活性および肝臓中に多く存在するコリン脱水素酵素の活性は、入念な測定にも拘らず、両系に違いは見出せず、PQQ は哺乳類にとって、ビタミンである可能性は低いと判断せざるを得なかった。しかし、当時主流を成していた共有結合性の PQQ が存在することを否定することは出来ず、結論として、「仮にコリン脱水素酵素やアミン酸化酵素中に PQQ が含まれるとすれば、哺乳動物は PQQ を生合成していただなければならない」と報告した¹⁶⁾。ところが、米国ペンシルバニア州立大学の Robertson らが、1989 年秋に Dopamine β -hydroxylase を高純度に精製し、分光学的に精査した結果、補酵素として PQQ は含まれないとした論文¹⁸⁾を発表したので、自分たちの研究結果を考慮して“ピロロキノリンキノンをめぐる最近の話題”を、ビタミン誌¹⁹⁾にトピックスとして投稿し、哺乳動物の酵素中に PQQ が含まれるとするこれまでの考え方に疑問を投げかけた。

相前後して、アメリカ合衆国カリフォルニア大デビス校の Rucker ら²⁰⁾は、PQQ を除去した飼料で、マウスを飼育すると、背骨が湾曲し (osteolathyrism) 毛並みが悪くなり、成長も遅延すると *Science* 誌上で報じ、PQQ は哺乳動物にとって必須栄養素であると断定した報告を行った。その根拠として、PQQ 不含の飼料で飼育したマウスの背骨が湾曲し、毛並みが悪くなるのは、PQQ が、コラーゲンのマチュレーションに関与する Lysyl oxidase の補酵素として機能しているためであろうと考察している。

その後、Rucker 一派は、哺乳動物は PQQ を生合成できず、腸内細菌も殆んど供給していない²¹⁾。幼若マウスに対して ¹⁴C でラベルした PQQ を経口的に投与した場合、24 時間までに 60%以上が腸管から吸収され、吸収された放射能のうち 6 時間後に 5.4% および 24 時間後は 1.5% が検出されるのみで、殆んど尿として排泄された。残存した PQQ の多くが腎臓および血中に見出され、6 時間後に、各々約 3.5%、約 11% の放射能が見出されたが、脳および副腎中には殆んど吸収されず、呼気中の CO₂ には全く放射能は検出されなかった。特筆すべきは、皮膚に比較的多くの放射能が残留 24 時間後も 1.3% 残留 していたが、これはコラーゲンのマチュレーションで働く Lysyl oxidase 中に含まれるためであろうと報じた²²⁾。その後も、彼らは、PQQ が哺乳動物にとって重要な微量栄養素であると主張し続けてきた。その根拠として、PQQ 欠乏飼料でマウスを飼育すると、成長が阻害され、免疫異常²³⁾をきたし、ミトコンドリアの機能が損なわれ²⁴⁾、継代飼育を重ねるうちに繁殖力が減退することおよび胎子の発育を阻害すると報告²⁵⁾し、PQQ は胎児期に重要な役割を演じている必須栄養素であると主張し続けると同時に、2003 年には、PQQ 不含の飼料で育てたマウスの皮膚に存在する Lysyl oxidase 活性は、PQQ 添加飼料で育てたマウスの活性が 58 ± 22 であるのに対し 30 ± 1 (単位は arbitrary units/g skin) で、前者を 100% とすると、約 52% 程度という成績から、PQQ は Lysyl oxidase の補酵素であると結論した報告²⁵⁾もしている。しかし、哺乳動物から単離された Lysyl oxidase の活性中心が、PQQ ではなく、ビルトイン型の Lysine-Topaquinone (LTQ) である事実は、既に (1996 年) Klinman 教授らの研究グループによって報告²⁶⁾されていた。

** ラットに対する PQQ の栄養試験は、文部省科学研究費補助金で、神戸学院大学栄養学部の池田雅光、榊原文作両先生との共同研究という形をとり、無菌動物を用いておこなったが、予期したような結果が得られなかったため、文部省の義務づけている成果報告書以外には、出版物 原著論文 として報告できなかった。30 年以上過ぎてしまいましたが、ここに改めて、両先生に深謝する。

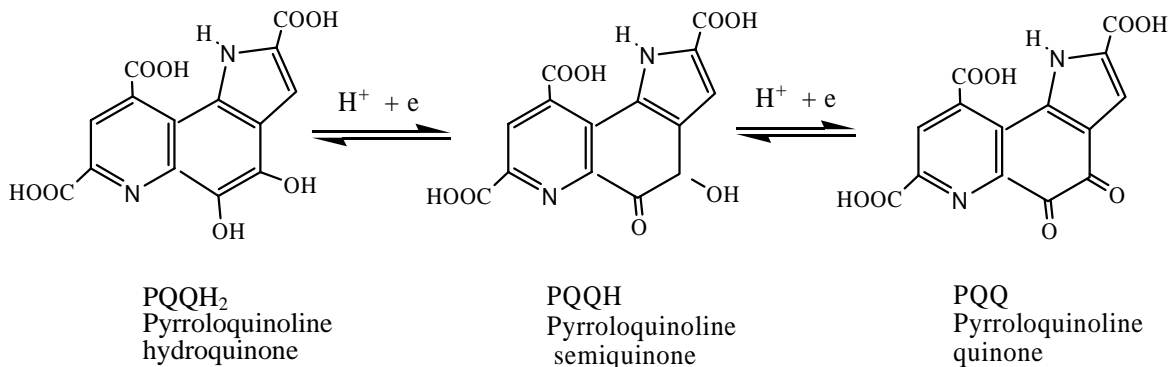
PQQ の化学構造は一種の o-キノン体であり、構造から類推できるように、 $\cdot O_2$ -や $\cdot OH$ などの活性酸素種(ROS)と効率的に反応し、ラジカルスカベンジャー 抗酸化剤 として機能することは当然予想できる。従って、生体中にわずかでも存在すればグルタチオン、ビタミンC、ビタミンE、その他多くの酸化還元能を有する食品成分と同様に、抗酸化剤として機能する可能性が十分予想できる。この頃までに PQQ の薬理作用と定義できる種々の機能が、多数報告されてきた²⁷⁾。例示すると、*in vitro* の系での報告では、脂質過酸化物の生成阻害、単離された心臓を酸化障害から防御する効果、脳細胞中のシナプス後膜の NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体の酸化還元センターを保護する作用、また、培養細胞系を用いて、

脳神経細胞の成長因子(NGF)の低分子活性化因子としての機能および神経細胞の劣化防御作用等が報告されてきた。*In vivo* の研究では、脳組織の低酸素/虚血性障害における細胞の酸化障害の防御、化学物質によって誘導されるけいれん発作の防御、カラギーナンによって誘発された炎症の防御等が報告されてきた。

以上のような状況下の 2003 年に、Kasahara & Kato²⁸⁾が *Nature* 誌上で、ラットの脳におけるリジン代謝経路に位置する酵素、2-Amino adipate-6-semialdehyde dehydrogenase (AAS dehydrogenase と略記)(EC 1. 2. 1. 31)の補酵素は PQQ であると、主として遺伝子解析の手法を用いた研究から結論づけた。そして、彼らも、PQQ を含まない飼料でマウスを飼育す

還元剤として

- | | |
|----------------------------|---------------------------------------|
| 酸素 ($2O_2$) | スーパーオキシド ($2 \cdot O_2^-$) + $2H^+$ |
| スーパーオキシド ($\cdot O_2^-$) | 過酸化水素 (H_2O_2) |
| ヒドロキシラジカル ($\cdot OH$) | 水 (H_2O) |
| シトクロム- Fe^{3+} | シトクロム- Fe^{2+} |
| テトラゾリウム塩 (T)【無色】 | ホルマザン(TH)【有色】 |
| $R-H + O_2$ | $R-OH + H_2O$ |



酸化剤として

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| 各種アミノ酸, アミン類 ($R-NH_2$) | 各種イミノ酸、イミン類 ($R=NH$) |
| アスコルビン酸【ビタミンC】 | デヒドロアスコルビン酸【酸化型ビタミンC】 |
| $NAD(P)H + H^+$ | $NAD(P)$ |
| 各種ヒドロキノン ($R-(OH)_2$) | 各種キノン ($O=R=O$) |
| アルコール類 ($R-CH_2-OH$) | アルデヒド類 ($R-CHO$) |
| フェロシアン化物 【 $Fe(CN)_6^{4-}$ 】 | フェリシアン化物 【 $Fe(CN)_6^{3-}$ 】 |

図2 PQQ【酸化剤】、PQQH₂【還元剤】の反応性

ると、毛並みが悪くなり、背骨が湾曲した。また、多量にリジンを追加した PQQ 不含の飼料でマウスを飼育した場合、リジンの代謝産物（2-アミノアジピン酸）の血中濃度が有意に減少した事実より、PQQ は AAS dehydrogenase の補酵素であるとし、“新規のビタミン”であると結論付けた。

この発表は、世界中に衝撃を与えたが、直ちに柘植は反論²⁹⁾を公表し、さらに、2004 年には“ピロロキノリンキノン-新しいビタミンとなるか”と題し、これまでの PQQ に関する栄養学・生理機能に関する研究状況をレビューとして公表した³⁰⁾。また、2005 年には、PQQ が構造決定される以前に新規の補酵素の存在を予測していた Anthony の研究室³¹⁾ およびこれまで動物の必須栄養素であると主張してきた Rucker ら³²⁾ から、PQQ の“ビタミン説”を否定、もしくは証拠不十分とする論文が提出された。この論文中で Rucker らは、以前に PQQ を含まない飼料で飼育したマウスの Lysyl oxidase 活性が低下したのは、PQQ の補酵素説を訂正すると共に、成長が損なわれたため Lysyl oxidase タンパク質の発現量が低下したのであろうと修正、報告している。この時期から、Rucker らの研究グループは、PQQ は栄養学的に重要な化合物としながらも、栄養学的必須性を謳うのをやめ、PQQ が飼料から除去されるとミトコンドリア顆粒の生合成量 (mitochondria-genesis) に影響を与えると報告³³⁾⁻³⁵⁾するようになった。その理由として、PQQ は PGC-1 α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Coactivator-1 α) 転写因子を活性化する、すなわち、カテコールアミン、グルカゴンあるいは運動等のような多くの生理的活性化因子と同類の CREB(cAMP Responsive Element-binding)タンパク質のリン酸化を通して PGC-1 α を誘導すると提案しだした。

1989 年当初、彼らが報告した内容²⁰⁾から、本質的に異なる報告であることは明白である。何故なら、ミトコンドリア顆粒の生成 (mitochondria-genesis) 促進因子³⁶⁾として、これまでに多くの因

子が同定されており、栄養学的に必須の成分も含まれるが、運動などのような物理的因子、アントシアニン、カテキン等のポリフェノール類などの食品機能性成分もこうした範疇に入る因子であり、必須の栄養因子とは規定できないからである。

PQQ の化学構造から予測できるように、抗酸化機能を有することは、容易に推察できる。そうすると、最近緑色植物が生産し、動物が食することによって恩恵を受けている多くの化合物群を、緑色植物の光合成反応で始めて供給される機能性化合物という意味で、フィトケミカルズ (phytochemicals) と呼ぶようになったが、フィトケミカルズは、栄養素とは一線を画する化合物と位置付けられている。すなわち、グルコースやアミノ酸、ビタミン、デンプンやタンパク質なども、植物は合成し、我々に供給してくれるが、これらの化合物は、栄養素として、エネルギー源、熱量素、構成素および保全素のいずれかの機能を有する化合物である。それに対して、フィトケミカルズは必ず摂取しないと生命維持できない必須栄養素とは位置付けられていない。むしろ、これらの化合物を摂取することにより、生体の三次機能、体調の調節、神経伝達の調節、免疫機能の調節、ホルモン分泌の調節作用等に関する薬理作用物質と位置付けたほうが適当であろう。適量摂取することによって、動物は恩恵をこうむるけれど、摂取しなくとも生命維持は可能という位置付けである。こうした化合物は、東洋では、生薬などと呼ばれ、その機能性を積極的に治療や、健康維持に利用してきた成分である。それらの多くは、緑色植物が光合成反応で合成した化合物で、他の生物体は *de novo* 合成系を有していないため、フィトケミカルズと呼ぶようになった。では、PQQ は、植物細胞中で生合成されているのだろうか？

植物に対する PQQ の作用についての報告は、ごくわずかである。PQQ の自然界での分布に関する分析の結果、少量ではあるが、広く存在する

ている物質として、唯一ビタミン B₁₂ (コバラミン) が知られている。PQQ がごく微量で作用する、遺伝子の発現調節に作用する化合物であるなら、“ビタミン”を越えた、全く新しいタイプの機能性因子と言えるであろう。今後の研究の進展を期待したい。

文献

- 1) Salisbury SA, Forrest HS, Cruse WBT & Kennard O (1979) A Novel Coenzyme from Bacterial Primary Alcohol Dehydrogenases. *Nature* **280**:843-844.
- 2) Duine JA, Frank J Jzn & Van Zeeland JK (1979) Glucose Dehydrogenase from *Acinetobacter Calcoaceticus*. A 'quinoprotein'. *FEBS Lett* **108**: 443-446.
- 3) Hauge JG (1964) Glucose Dehydrogenase of *Bacterium Anitratum*. An Enzyme with a Novel Prosthetic Group. *J Biol Chem* **239** 3630-3639
- 4) Anthony C & Zatman LJ (1967) The Microbial Oxidation of Methanol. The Prosthetic Group of the Alcohol Dehydrogenase of *Pseudomons* sp. M27: A New Oxidoreductase Prosthetic Group. *Biochem J* **104**: 960-969
- 5) Duine JA & Jongejan JA (1989) Quinoproteins, enzymes with pyrroloquinoline quinone as cofactor. *Ann Rev Biochem* **58**: 403-426.
- 6) Duine JA & Jongejan JA (1989) Pyrroloquinoline Quinone: A Novel Cofactor. *Vitanins and Hormons* **45**: 223-262.
- 7) Duine JA, van der Meer RA, Groen BW (1990) The Cofactor Pyrroloquinoline quinone. *Ann Rev Nutr* **10**: 297-318.
- 8) Tsuge H & Mitsuda H (1973) Studies on the Molecular Complex of Flavins. IV. Activity and FAD-fluorescence Change Caused by the Chemical Modification of Tryptophyl and Tyrosyl Residues in Glucose Oxidase. *J Biochem* **73**:199-206.
- 9) Tsuge H & Mitsuda H (1974) Studies on the Molecular Complex of Flavins. V. Possible Role of Free Sulfhydryl Group in Apoprotein of Glucose Oxidase and 6-Amino Group in Adenine Moiety of FAD. *J Biochem* **75**: 399-406.
- 10) Tsuge H, Natsuaki O & Ohashi K (1975) Purification, Properties, and Molecular Features of Glucose Oxidase from *Aspergillus niger*. *J Biochem* **78**: 835-843.
- 11) Hatefi Y & Stiggall DL (1976) *The Enzymes* (3rd ed.) **13**: 222-256.
- 12) Tsuge H, Nakano Y, Onishi H, Futamura Y & Ohashi K (1980) A Novel Purification and some Properties of Rat Liver Mitochondrial Choline Dehydrogenase. *Biochim Biophys Acta* **614**: 274-284.
- 13) Tsuge H, Futamura Y, Nakano Y & Ohashi K (1980) Rat Liver Mitochondrial Choline Dehydrogenase. Estimation of Molecular Weight. *Biochem Int* **1**: 519-525.
- 14) Tsuge H, Futamura Y & Ohashi K (1982) Unusual Properties of Flavin Prosthetic Group in Rat Liver Choline Dehydrogenase. *Flavins and Flavoproteins* (Elsevier/North Holland, Inc. NY) p. 473-477.
- 15) Ameyama M, Shinagawa E, Matsushita K, Takimoto K, Nakashima K & Adachi O (1985) Mammalian Choline Dehydrogenase is a Quinoprotein. *Agric Biol Chem* **49**: 3623-3626.
- 16) 柘植治人 (1989) [ラット肝におけるコリン代謝と C1 化合物量] 昭和 63 年度科学研究費補助金研究成果報告書 課題番号 62560076
- 17) 柘植治人 (1992) 肝コリン脱水素酵素の補酵素(FAD の他に第 2 のクロモフォアが存在 .PQQ に類似か?) *化学と生物* **30**: 209-211.
- 18) Robertson JG, Kumar A, Mancewicz JA & Villafranca (1989) Spectral Studies of Bovine Dopamine β -Hydroxylase. Absence of Covalently Bound Pyrroloquinoline quinone. *J*

Biol Chem **264**: 19916-19921.

19) 柘植治人 (1990) ピロロキノリンキノンをめぐる最近の話題. *ビタミン* **64**: 215-216.

20) Killgore J, Smidt C, Duich L, Romero-Chapman N, Tinker D, Reiser K, Melko M, Hyde D & Rucker RB (1989) Nutritional Importance of Pyrroloquinoline quinone. *Science* **245** : 850-852.

21) Smidt CR, Bean-Kundsen, Kirsch & Rucker RB (1991) Does the Intestinal Microflora Synthesize Pyrroloquinoline quinone? *Bio-Factors* **3**: 53-59.

22) Smidt CR, Unkefer CJ, Houck DR & Rucker RB (1991) Intestinal Absorption and Tissue Distribution of [¹⁴C]Pyrroloquinoline quinone in Mice. *Proc Soc Exp Biol Med* **197**: 27-31.

23) Steinberg FM, Gershwin ME & Rucker RB (1994) Dietary Pyrroloquinoline quinone : Growth and Immune Response in BALB/C Mice. *J Nutr* **124**: 744-753.

24) Stites TE, Mah J, Flückiger R, Paz MA, Gallop PM & Rucker RB (1996) Dietary Deficiency of Pyrroloquinoline quinone (PQQ) alters Mitochondrial Function in Young Mice. *JASEB J* **10**: A800.

25) Steinberg FM, Stites TE, Anderson P, Storms D, Chan I, Eghball S & Rucker RB (2003) Pyrroloquinoline quinone Improves Growth and Reproductive Performance in Mice Fed Chemically Defined Diets. *Exp Biol Med* **228**: 160-166.

26) Wang SX, Mure M, Medzihradzky KF, Burlingame AL, Brown DE, Dooley DM, Smith AJ, Kagan HM & Klinman JP (1996) A Crosslinked Cofactor in Lysyl Oxidase: Redox Function for Amino Acid Side Chains. *Science* **273** :1078-1084.

27) 柘植治人 1994 ビタミン・バイオフィラク

ーの新機能の発掘(1) PQQ は哺乳動物にとってビタミンか. *ビタミン* **68**: 451-457.

28) Kasahara K & Kato T (2003) A New Redox-cofactor Vitamin for Mammals. *Nature* **422**: 832.

29) 柘植治人 (2003) 検証 PQQ は哺乳動物にとってビタミンか? *ビタミン* **77**: 407-409.

30) 柘植治人(2004) ピロロキノリンキノン(PQQ)----新しいビタミンとなるか. *栄養学レビュー* **46** 67-73.

31) Felton LM & Anthony C (2005) Role of PQQ as a Mammalian Enzyme Cofactor? *Nature* **435**: E10.

32) Rucker RB, Storms D, Sheets A, Tchapanian E & Fascetti A (2005) Is Pyrroloquinoline quinone a Vitamin? *Nature* **435** :E10-E11

33) Stites T, Storms D, Bauerly K, Mah J, Harris C, Fascetti A, Rogers Q, Tchapanian E, Satre M & Rucker RB (2006) Pyrroloquinoline Quinone Modulates Mitochondrial Quantity and Function in Mice. *J Nutr* **136**:390-396.

34) Bauerly KA, Storms DH, Harris CB, Hajizadeh S, Sun MY, Cheung CP, Satre MA, Fascetti AJ, Tchapanian E & Rucker RB (2006) Pyrroloquinoline quinone Nutritional Status Alters Lysine Metabolism and Modulates Mitochondrial DNA Content in the Mouse and Rat. *Biochim Biophys Acta* **1760**:1741-1748.

35) Chowanadisai W, Bauerly KA, Tchapanian E, Wong A, Cortopassi GA & Rucker RB (2010) Pyrroloquinoline Quinone Stimulates Mitochondrial Biogenesis through cAMP Response Element-binding Protein Phosphorylation and Increased PGC-1 α Expression. *J Biol Chem* **285** : 142 - 152.

36) Gleyzer N, Vercauteren K & Scarpulla RC (2005) Control of Mitochondrial Transcription Specificity Factors (TFB1M and TFB2M) by Nuclear Respiratory Factors (NRF-1 and

- NRF-2) and PGC-1 Family Coactivators. *Mol Cell Biol* **25**:1354-1366.
- 37) Kumazawa T, Seno H, Urakami T, Matsu-moto 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.
- 38) Kumazawa T, Seno H & Suzuki O (1993) Failure to Verify High Levels of Pyrrolo-quinoline quinone in Eggs and Skim Milk. *Biochem Biophys Res Commun* **193**: 1-5.
- 39) Kumazawa T, Sato K, Seno H, Ishii A & Suzuki O (1995) Levels of Pyrroloquinoline quinone in Various Foods. *Biochem J* **307**: 331-333.
- 40) Xiong LB, Sekiya J & Shimose N (1988) Stimulation of *Lilium* Pollen Germination by Pyrroloquinoline Quinone. *Agric Biol Chem* **52**: 1065-1066.
- 41) Noji N, Nakamura T, Kitahata B, 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.
- 42) 野地なつ美、笠原和起、浅見忠男 (2008) PQQ ビタミン説へのアプローチ . *化学と生物* **46**: 339-345.
- 43) Choi O, Kim J, Kim J-G, Jeong Y, Moon JS, Park CS & Hwang I (2008) Pyrroloquinoline Quinone is a Plant Growth Promotion Factor Produced by *Pseudomonas fluoresces* B16. *Plant Physiol* **146**:657-668.
- 44) 阪井康能、Thi DTD, 吉田奈央子、間藤 徹、由里本博也 (2009) メタノール資化性細菌における PQQ 生産性と植物生育促進効果 ビタミン **83**: 192 .
- 45) 柘植治人、三嶋智之 (2010) 「ビタミン総合事典」7 . ピロロキノリンキノン(PQQ) (朝倉書店) (印刷中)