

2003年4月24日  
独立行政法人 理化学研究所

## 半世紀ぶりの新種ビタミンPQQ(ピロロキノリンキノン)

理化学研究所(小林俊一理事長)は、ピロロキノリンキノンと呼ばれる物質が新種のビタミンとして機能していることを世界で初めて解明しました。理研脳科学総合研究センター(甘利俊一センター長)精神疾患動態研究チーム(加藤忠史チームリーダー)の笠原和起基礎科学特別研究員らによる成果です。

ビタミンは、健康を維持する上で微量ではあるが必須の物質で、体内で作り出せないために食物から摂取しなければいけません。ビタミンは体内において、特定の酵素と結合して酵素が正常に働けるように補助します。世界で最初のビタミン(現在のビタミンB1)が鈴木梅太郎博士(東京帝国大学、のちに理研)によって1910年に発見されて以来、1948年に見つかったビタミンB12まで、13種類のビタミン物質がこれまでに同定されています。ピロロキノリンキノン(pyrrroloquinoline quinone;PQQ)は1979年に見つかった物質で、PQQを含まない餌をネズミに与えると生育不良や皮膚がもろくなるなどの異常が観察され、栄養学的な知見からビタミンの候補として考えられてきました。しかし、体内でどのような役割を担っているのか、つまりどのような酵素と結びついているのかが謎のために、ビタミンとして認められていませんでした。

本研究では、哺乳類においてはじめて、PQQを利用する酵素を見出しました。その酵素は、必須アミノ酸であるリジンの分解に関わっており、正常に働くためにはPQQが必要であることが判明しました。この新しいビタミンPQQは、健康的な生活をおくる上で重要であり、特に医療の分野において今後大きく寄与すると期待されます。

本研究成果は、英国の科学雑誌『Nature』(4月24日号)に掲載されます。

### 1.背景

ピロロキノリンキノン(pyrrroloquinoline quinone; PQQ)は、ニコチンアミド(ピリジンヌクレオチド)とフラビンに次ぐ3番目の酸化還元補酵素\*1として細菌から見つかった有機分子です(図1)。PQQを含まない餌を与えたマウスは、成長が悪く、皮膚がもろくなり、また繁殖能力が減少するなどの異常を示し、哺乳類にとって重要な栄養素のひとつではないかと考えられてきました。しかし、生体内における生化学的な役割が不明のためにビタミンとして認識されることはありませんでした。

研究チームは、躁うつ病(双極性障害)に関わる遺伝子をクローニングする過程で、必須アミノ酸のひとつであるリジンの分解に関わる新しい遺伝子を見つけました。動物の体内でリジンはおもに、2-アミノアジピン酸 6-セミアルデヒド(AAS)に分解され、さらに2-アミノアジピン酸(AAA)に酸化されます(図2)。AASがAAAに酸化される反応を触媒するAAS脱水素酵素の遺伝子はこれまで見つかっていませんでした。今回、AAS脱水素酵素の遺伝子を見出したことがビタミンPQQの同定につながりました。

## 2. PQQ を利用する酵素「AAS 脱水素酵素」

クローニングした遺伝子からタンパク質の一次構造を推測したところ、AAS 脱水素酵素の前半部分(N 末端側)にはアミノ酸を捕捉するための構造があり、後半部分(C 末端側)には「PQQ 結合配列」が 7 つ連続して存在していました(図 3)。PQQ 結合配列は、さまざまな細菌の PQQ 依存性脱水素酵素に共通して見つかる構造です。細菌の PQQ 依存性脱水素酵素においても 6~8 回の連続した PQQ 結合配列が必ず存在しており、この連続した構造によって PQQ と結合していると考えられています。この特徴的な構造がマウスの AAS 脱水素酵素に見つかったことから、AAS 脱水素酵素は哺乳類において初めて PQQ を利用する酵素ではないかと考えられました。その後の解析から、PQQ 結合モチーフを持つ AAS 脱水素酵素の遺伝子は、ヒトを初めとする哺乳類だけではなく、その他の脊椎動物、無脊椎動物(昆虫のハエ)、さらにはイネなどの高等植物にも広く存在していることがわかりました。

## 3. PQQ 欠乏マウス

PQQ を含まない餌をマウスに与えるという実験を行い、リジン分解における PQQ の重要性を調べました。これまでの報告どおり、PQQ 欠乏マウスは、繁殖能力が低く、また毛並みが悪いなどの異常が観察されました(図 4)。血液中のリジンと AAA の量を測定した結果、PQQ 欠乏マウスでは、PQQ を含む餌(餌 1g あたり約 900ng の PQQ を含む)を与えたマウスと比べると、AAA の量が有意に減少していました。AAS 脱水素酵素の反応産物である AAA の量が PQQ 欠乏マウスで少なかったという結果から、PQQ が AAS 脱水素酵素の酸化還元補酵素として働いていることが示唆されました。

## 4. 新しいビタミンとしての今後の期待

今回、PQQ の生化学的な役割を明らかにした研究成果をもって、PQQ は動物にとってビタミンであることがはじめて確定したと考えられます。すでに知られている酸化還元補酵素であるニコチンアミドとフラビンは、それぞれビタミン B3(ナイアシン)とビタミン B2(リボフラビン)として私たちは摂取しなければいけません。PQQ も、その分子構造<sup>\*2</sup>と酸化還元補酵素としての役割から、ビタミン B 群に属するビタミン<sup>\*3</sup>であると考えられます。PQQ は、さまざまな植物(野菜)や動物(肉類)に微量に含まれていることが知られており、特にお茶や納豆、果実に比較的多く含まれています(表 1)。現在、医療用のビタミン剤(経口剤・注射剤)や栄養補助食品(サプリメント)のマルチビタミンには、PQQ は添加されていません。PQQ 欠乏状態の人がいるかどうかは今のところ不明ですが、新しいビタミン PQQ の認識が広がると同時に、ビタミン剤として多様な応用が期待されます。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター  
精神疾患動態研究チーム

(<http://www.brain.riken.go.jp/labs/mdmd/>)

チームリーダー 加藤 忠史

基礎科学特別研究員 笠原 和起

Tel : 048-467-6949 / Fax : 048-467-6947

PQQに関する web サイト :

[www.brain.riken.go.jp/labs/mdmd/pqq/](http://www.brain.riken.go.jp/labs/mdmd/pqq/)

脳科学研究推進部

田中 朗彦

Tel : 048-467-9596 / Fax : 048-462-4914

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室

駒井 秀宏

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715

## <補足説明>

### ※1 酸化還元補酵素

アミノ酸がつながったタンパク質だけでは、酸化還元反応を触媒することが難しいために、酸化還元に関わる多くの酵素は反応を補助してくれる有機分子を利用しており、それを酸化還元補酵素という。

### ※2 PQQ の分子構造

カルボキシル基が3つあるために水溶性である。また、ビタミン B2(リボフラビン)と同様にキノン骨格を持ち(図1で示した構造図では右下の部分)、左側の部分はビタミン B6 に類似した化学特性を持つ。

### ※3 ビタミン B 群

歴史的にはラットの発達に必須の水溶性物質をビタミン B と呼んだが、その中にさまざまな作用を示す複数の物質が含まれていることが明らかになり、ビタミン B 複合体と呼ばれるようになった。そこから単離された化合物群をビタミン B 群という。具体的には、チアミン(B1)、リボフラビン(B2)、ナイアシン(B3)、パントテン酸(B5)、ピリドキシン(B6)、葉酸、ビオチン、コバラミン(B12)が含まれる(表2)。PQQ がかつてのビタミン B 複合体に含まれていた可能性もあるがそれを示すデータはない上に、「ビタミン B+数字」という名称よりも物質名を使う傾向にあるため、葉酸やビオチンのように PQQ も化合物名で呼ばれるべきであろう。

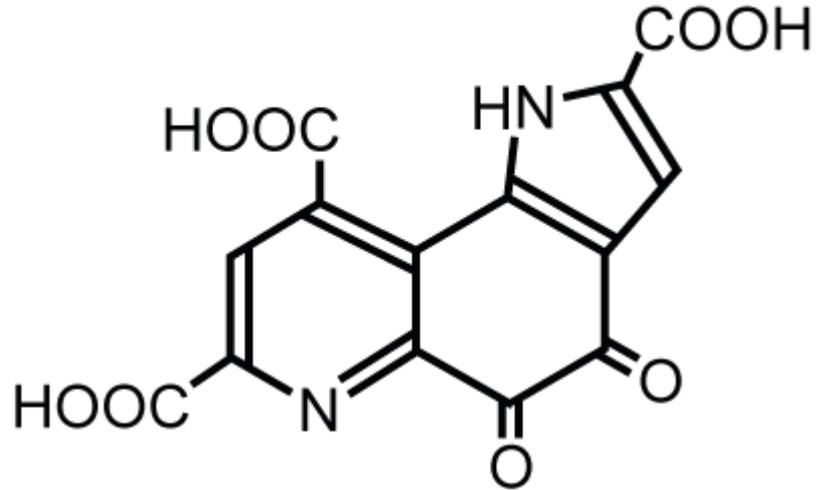


図1 ピロロキノリンキノンの分子構造

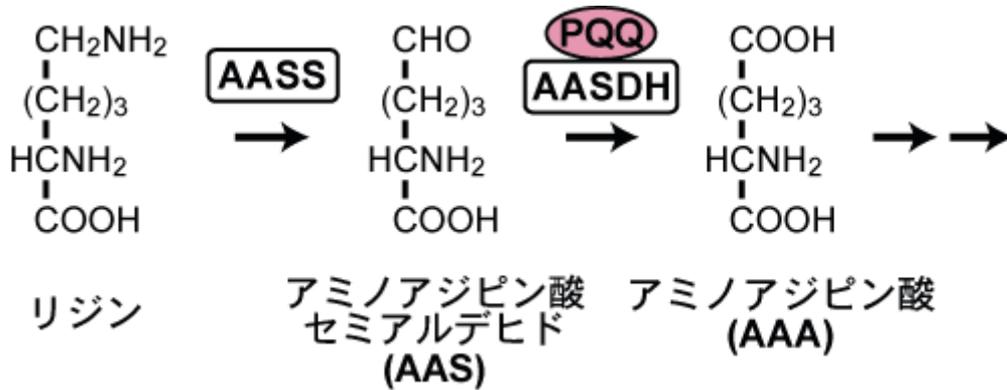


図2 動物のリジン分解経路の初期過程

リジンは、アミノアジピン酸セミアルデヒド (AAS) に AAS 合成酵素 (AASS) によっていったん酸化された後、さらに AAS 脱水素酵素 (AASDH) によって酸化される。

この 2 番目のステップにおいて、PQQ が酸化還元補酵素として機能する。

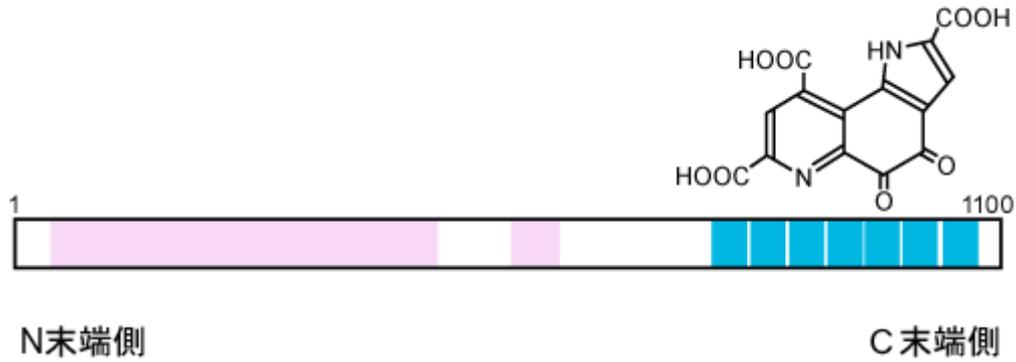


図3 アミノアジピン酸セミアルデヒド脱水素酵素の構造

マウスの場合には1,100アミノ酸残基からなるタンパク質。N末端側に基質と結合するための構造（ピンク色で表示）があり、C末端側にPQQ結合配列（水色）の7回の繰り返し構造がある。この部分でPQQと結び付くと考えられる。

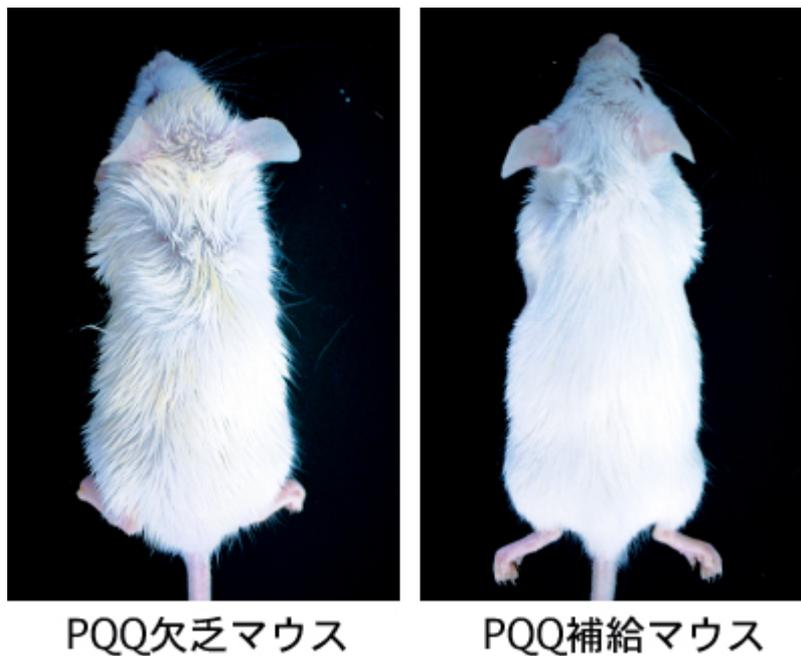


図4 PQQ欠乏餌を与えたマウス

左は、PQQを含まない餌を与えたマウス。右は、その餌1gあたりに880ngのPQQを加えたものを与えたマウス。PQQ欠乏マウスは毛並みが悪く、繁殖能力が低かった。

表1 さまざまな食品中に含まれるPQQの量

食 品	ng/g または ng/ml
ソラマメ	18
大豆	9
ジャガイモ	17
パセリ	34
キャベツ	16
ニンジン	17
セロリ	6
ピーマン	28
ホウレンソウ	22
トマト	9
リンゴ	6
バナナ	13
キーウィフルーツ	27
オレンジ	7
パパイヤ	27
緑茶	30
ウーロン茶	28
ウイスキー	8
ワイン	6
日本酒	4
納豆	61
豆腐	24
味噌	17
牛乳	3
卵黄	7
卵白	4

データは以下の文献より引用しました。

Kumazawa *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **193**, 1-5 (1993).

Kumazawa *et al.*, *Biochem. J.* **307**, 331-333 (1995).

表2 厚生労働省が策定しているビタミンの一覧

---

脂溶性	ビタミンA
	ビタミンD
	ビタミンE
	ビタミンK
水溶性	ビタミンB1
	ビタミンB2
	ナイアシン（ビタミンB3）
	ビタミンB6
	葉酸
	ビタミンB12
	ピオチン
	パントテン酸
	ビタミンC

---

第6次改定日本人の栄養所要量より。

※日本ビタミン学会および社団法人ビタミン協会による「ビタミン」の定義  
微量で体内の代謝に重要な働きをしているにもかかわらず、  
自分でつくることができない化合物