

# PQQ（ピロロキノリンキノン）分析の最前線

— 「第14番目のビタミン候補」、その品質を科学で見極める —

## 1. はじめに — 注目を集める酸化還元補酵素 PQQ

ピロロキノリンキノン（pyrroloquinoline quinone; PQQ）は、1964年に細菌のグルコース脱水素酵素の新規補欠分子族として初めて報告され<sup>1)</sup>、1979年に Salisbury ら（Nature, 280, 843-844）によりメタノール脱水素酵素の補酵素として構造が同定された酸化還元補酵素です。PQQは微生物だけでなく、ヒトを含む哺乳類の体内にも微量に存在し、さまざまな食品（納豆、緑茶、パセリ、キウイフルーツなど）にも含まれていることが明らかにされています<sup>2)</sup>。

2003年には、理化学研究所の笠原・加藤らがPQQを「哺乳類の新しいビタミン（第14番目のビタミン）」として報告し、国際的な注目を集めました<sup>3)</sup>。この主張に対しては異論もあり<sup>4)</sup>、現時点では一般的なビタミンとしての位置づけには至っていませんが、「ビタミン様（B-vitamin-like）物質」として研究が継続されています。

PQQが注目される最大の理由は、ミトコンドリアの生合成（biogenesis）を促進する作用にあります。ミトコンドリアは細胞のエネルギー産生を担う器官であり、加齢とともにその機能が低下することが知られています。PQQは、この「細胞のエネルギー工場」を活性化する成分として、認知機能の維持や抗酸化作用の観点から、健康食品・サプリメント市場で急速に存在感を高めています。

## 2. PQQの作用機序と機能性 — エビデンスが示す多面的な健康効果

### 2.1 分子レベルでの作用機序

PQQの作用機序として最も直接的に検証されているのは、「CREB→PGC-1 $\alpha$ →ミトコンドリア生合成」経路です。細胞実験では、PQQ曝露によりCREB（Ser133）のリン酸化が促進され、PGC-1 $\alpha$ プロモーターが活性化、さらにNRF-1/NRF-2やTFAM等のミトコンドリア関連遺伝子群の発現が上昇することが報告されています<sup>5)</sup>。重要なことに、PGC-1 $\alpha$ またはCREBをsiRNAでノックダウンするとPQQによるミトコンドリア生合成刺激が消失することから、この経路はPQQの作用における「必要条件」として強い因果関係が示されています。

また、PQQは酸化還元活性をもつキノンとして、酸化ストレスや炎症に対する保護作用も報告されています<sup>6)</sup>。

## 2.2 ヒト臨床試験で確認された効果

ヒトを対象とした臨床試験では、PQQ 摂取による多様な効果が報告されています。

- ・ **認知機能の改善:** 20～65 歳の成人に PQQ ニナトリウム塩 20 mg/日を 12 週間投与した二重盲検試験では、複合記憶・言語記憶などの改善が報告され、年齢層別解析で若年層にも特徴的な改善がみられました<sup>7)</sup>。また、物忘れを自覚する日本人中高年を対象とした試験では、記憶・注意・判断力・認知柔軟性の改善が示唆されています<sup>8)</sup>。
- ・ **身体機能の改善:** 64 名を対象とした 12 週間のランダム化比較試験 (RCT) では、筋力・身体機能指標の改善が報告されています<sup>9)</sup>。
- ・ **抗酸化作用:** PQQ 摂取により血中脂質過酸化物レベルが低下することが報告されており、生体内での抗酸化活性が示唆されています<sup>10)</sup>。

これらの結果は PQQ の有効性を裏づける重要な知見ですが、現時点の臨床試験は試験規模が中小であり、評価尺度や対象集団の選定による影響も考慮する必要があります。長期的な安全性や持続的な効果の検証には、さらなる大規模研究が求められます。

## 2.3 機能性表示食品としての展開

日本では、PQQ ニナトリウム塩を機能性関与成分とする機能性表示食品が複数届出・受理されています。認知機能領域では、「健康な中高年の加齢にともない低下する認知機能の一部である注意力やワーキングメモリーの維持に役立つ」旨の届出表示がなされた製品 (届出番号 E841、J469 等) が確認されています<sup>11,12)</sup>。

さらに直近では、認知機能 (記憶力・注意力・判断力・認知柔軟性) に加え、筋力・身体機能分野でも新たな機能性表示の届出が受理されており<sup>13)</sup>、PQQ の多面的な機能性を示すものとして注目されています。なお、2025 年 4 月 1 日以降、科学的根拠がシステマティックレビュー (SR) の場合は PRISMA 2020 に準拠することが求められる運用となっており<sup>14)</sup>、届出実務のハードルは一段と高まっています。

## 3. 世界各国の規制動向 — 国際的に収束する安全基準

PQQ (主に PQQ ニナトリウム塩) は、世界各国で規制上の位置づけが進んでいます。NMN とは異なり、PQQ は比較的早い段階から主要法域で安全性評価と認可が行われてきた点が特徴的です。

### 3.1 日本：食薬区分での整理と機能性表示食品

2013 年 7 月、厚生労働省は食薬区分を改正し、PQQ ニナトリウム塩を「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質 (原材料)」に位置づけました<sup>15)</sup>。これにより、PQQ を含む健康食品の開発・販売が正式に可能となりました。

### 3.2 EU：Novel Food として認可

2017年にEFSA（欧州食品安全機関）がPQQ二ナトリウム塩の安全性に関する科学的意見を公表し<sup>16)</sup>、2018年に欧州委員会実施規則（EU 2018/1122）により、成人向けサプリメントに限定してUnion listに収載されました<sup>17)</sup>。最大摂取量は20 mg/日とされ、妊娠・授乳中の方を除く旨の表示が求められます。

### 3.3 米国：GRAS 通知による食品用途の整理

米国では、FDAへのGRAS（Generally Recognized As Safe）通知によりPQQ二ナトリウム塩の食品用途が整理されています。複数のGRAS通知（GRN 625、641、701、709等）が提出され、エネルギー飲料やスポーツ飲料等での使用が認められています<sup>18)</sup>。

### 3.4 中国：新食品原料として承認

中国では、国家衛生健康委員会が合成法によるPQQ二ナトリウム塩を2022年に、発酵法によるものを2023年に、それぞれ「新食品原料」として公告しました<sup>19)</sup>。推奨摂取量は20 mg/日以下とされ、乳幼児・妊婦・授乳婦は対象外とされています。

### 3.5 韓国：健康機能食品の個別認定型原料として承認

2025年、韓国MFDS（食品医薬品安全処）は、PQQ二ナトリウム塩（NOVAQ<sup>®</sup>）を個別認定型の健康機能食品原料として承認しました<sup>20)</sup>。「加齢により低下した認知機能の改善に役立つ」旨の機能性が認められ、一日摂取量は21.5 mg/日とされています。

### 3.6 規制動向のまとめ

注目すべきは、EUの20 mg/日、中国の20 mg/日以下、韓国の21.5 mg/日と、各国の上限摂取量が20 mg/日前後に収束している点です。この水準が国際的な安全性の「基準点」として機能しつつあり、PQQ製品の国際展開を行う事業者にとって重要な指標となっています。

## 4. PQQ はなぜ「測りにくい」のか — 分析上の課題

PQQの定量分析は、複数の要因が重なることで難易度が高くなります。

- ・ **高い反応性:** PQQは酸化還元活性をもつキノンであり、食品中のアミノ酸や金属イオン等と反応して付加体を形成します。ヒト乳中でPQQとアミノ酸の縮合生成物が検出された報告<sup>21)</sup>は、試料中でPQQの化学形が単一でない可能性を示しています。
- ・ **微量レベル:** 食品や生体中のPQQ含有量は極めて微量であり、背景マトリクスの影響が大きく、十分なSN比を確保することが困難です<sup>22)</sup>。
- ・ **公定法の不在:** 現時点で、PQQに対するAOAC、ISO、Codex等の公定分析法は整備

されておらず、国際比較やラボ間再現性の設計が難しい状況です。中国では食品安全国家标准としてPQQ二ナトリウム塩の測定法の標準化議論が進められています<sup>23)</sup>。

・**前処理中の不安定挙動:** PQQは前処理操作中に食品成分と反応し、直接分析が困難となることが知られています。この課題に対しては、グリシン誘導体化法やEDTA・アスコルビン酸を用いる分析手法など、さまざまなアプローチが報告されています。

このように、PQQの分析は「反応性」「微量」「マトリクス干渉」「標準化の不足」が重層的に作用しており、分析法の開発と最適化には高度な専門性が求められます。

## 5. なぜPQQ分析が必要なのか — 品質保証の実践的アプローチ

PQQは機能性食品市場で急速に拡大しており、製品の品質保証における分析の重要性が高まっています。

### 5.1 市場の拡大と品質管理の必要性

日本の機能性表示食品市場は、2023年度6,813億円、2024年度（見込）7,251億円と成長を続けています<sup>24)</sup>。PQQは認知機能領域を中心に、筋力・身体機能分野にも訴求範囲を広げつつあり、サプリメント形状を中心に採用が拡大しています。

市場拡大に伴い、以下のような品質上の課題が懸念されます。

- ・**含有量の不一致:** 製品ラベルに記載された含有量と実際の含有量が異なる可能性。
- ・**不純物の存在:** 製造工程由来の不純物や分解生成物の混在。
- ・**製造法による品質差:** 化学合成法と発酵法では製品の品質プロファイルが異なる可能性があり、中国が合成法（2022年）と発酵法（2023年）を別々に新食品原料として公告したことも、この論点の重要性を示しています。

### 5.2 主要分析アプローチ

PQQの分析法としては、以下のアプローチが提案されています。

- ・**LC-MS/MS（安定同位体内部標準法）:** <sup>13</sup>C標識PQQを内部標準に用いることで、マトリクス効果を補正し、高い定量信頼性を実現する手法です<sup>25)</sup>。食品中PQQの「基準法」として最も推奨されます。
- ・**HPLC-UV（酸化還元反応利用）:** PQQの酸化還元特性を利用した比色反応による検出法であり、質量分析装置がない環境でも適用可能です<sup>26)</sup>。
- ・**酵素法（GDH再構成法）:** 装置負担が比較的軽く、スクリーニング向きな手法です<sup>25)</sup>。

当法人では、上記の手法とは異なる独自の分析法を開発し、受託分析を行っています。マ

トリックス効果を考慮した添加回収試験を実施することで、分析法の妥当性を科学的に評価しています。

## 6. JFIC の分析技術と学会発表の取り組み

当法人は、基礎技術の開発と学術的な発信に力を入れており、PQQ に関しても精力的に研究・発表活動を展開しています。

### 6.1 PESI/MS/MS による PQQ 迅速分析法の開発（実績）

当法人は、探針エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析法（PESI/MS/MS）を用いた PQQ の迅速分析法の検討について、日本食品科学工学会第 71 回大会（2024 年 8 月、名城大学）にて発表しました（対面開催は中止となりましたが、要旨公表によるみなし開催）。PESI 法は、先端直径 700 nm の探針を用いたアンビエントイオン化技術であり、従来の LC-MS/MS に比べて装置平衡化時間を大幅に短縮できるため、多検体処理や迅速な品質管理への応用が期待されます。

### 6.2 健康食品中の PQQ 定量分析法の開発（予定）

さらに当法人では、健康食品中の PQQ 定量分析法の検討について、日本農芸化学会 2026 年度大会（2026 年 3 月 9 日～12 日、同志社大学）にて発表を予定しています。本研究では、PQQ の高い反応性に起因する前処理中の不安定挙動を制御するための新たなアプローチを検討しました。汎用的な ODS カラムを用い、イオンペア剤を用いずに安定した LC-MS/MS 測定系を構築する手法について報告する予定です。

このように、当法人は最先端の分析技術の開発に継続的に取り組み、その成果を学会発表を通じて広く公開することで、食品分析分野における技術革新と品質保証の向上に貢献してまいります。

## 7. 今後の展望 — 分析技術の標準化と品質保証の高度化

PQQ を取り巻く環境は、国際的な規制の進展と市場の拡大が同時に進行しています。今後、以下のような展開が予想されます。

- ・ **国際的な分析法の標準化:** 中国における食品安全国家標準の策定議論に代表されるように、PQQ 分析法の公定法化に向けた動きが今後加速する可能性があります。ISO/AOAC 等の国際機関による標準化も期待されます。
- ・ **機能性表示の拡大:** 認知機能に加え、筋力・身体機能領域での届出が始まったことで、PQQ 製品の訴求範囲は一層広がる見込みです。これに伴い、品質管理・含量分析の需要も増加すると考えられます。

・分析技術の進化: PESI/MS/MS のような迅速分析技術や、安定同位体標識内部標準を用いた LC-MS/MS 法の最適化により、より正確で効率的な品質評価が可能になると期待されます。

## 8. おわりに — JFIC の使命

PQQ は、ミトコンドリア活性化を介した多面的な健康効果が期待される成分として、今後も世界的な注目を集めるでしょう。一方で、その高い反応性や分析上の困難さは、品質保証において克服すべき重要な課題です。

当法人は、高度な分析技術の開発と学術的な発信を両輪として、以下のミッションを遂行してまいります。

1. **高度な分析技術の提供:** LC-MS/MS、PESI/MS/MS 等の最新技術を駆使し、PQQ の高精度な品質評価を実現します。
2. **科学的根拠に基づく評価:** 含量分析、不純物分析を通じて、製品の品質を客観的に評価します。
3. **国際規制への対応支援:** 各国の規制動向を注視し、事業者の円滑なビジネス展開をサポートします。
4. **基礎技術の開発と学会発表:** 分析法開発の成果を積極的に学会で発表し、食品分析技術の発展に貢献します。

JFIC は、分析技術を通じて、皆様のビジネスと消費者の健康に貢献してまいります。

## 出典

- 1) Hauge JG. Glucose dehydrogenase of *Bacterium anitratum*: an enzyme with a novel prosthetic group. *J Biol Chem*, 1964; **239**: 3630-3639.
- 2) Kumazawa T, et al. Levels of pyrroloquinoline quinone in various foods. *Biochem J*, 1995; **307**(Pt 2): 331-333.
- 3) Kasahara T, Kato T. A new redox-cofactor vitamin for mammals. *Nature*, 2003; **422**: 832.
- 4) Felton LM, Anthony C. Role of PQQ as a mammalian enzyme cofactor? *Nature*, 2005; **433**: E10.
- 5) Chowanadisai W, et al. Pyrroloquinoline quinone stimulates mitochondrial biogenesis through cAMP response element-binding protein phosphorylation and increased PGC-1  $\alpha$  expression. *J Biol Chem*, 2010; **285**(1): 142-152.
- 6) Jonscher KR, et al. Pyrroloquinoline-Quinone Is More Than an Antioxidant: a Vitamin-like Accessory Factor Important in Health and Disease Prevention. *Biomolecules*, 2021; **11**(10): 1441.
- 7) Tamakoshi M, et al. Pyrroloquinoline quinone disodium salt improves brain function in both younger and older adults. *Food Funct*, 2023; **14**: 2496-2501.
- 8) Shiojima Y, et al. Effect of Dietary Pyrroloquinoline Quinone Disodium Salt on Cognitive Function in Healthy

- Volunteers. *J Am Nutr Assoc*, 2022; **41**(8): 796-809.
- 9) Shiojima Y, et al. Efficacy and safety of a novel dietary pyrroloquinoline quinone disodium salt on muscle strength and physical function in healthy volunteers: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Funct Foods*, 2024; **113**: 106012.
  - 10) Ikemoto K, et al. The effects of pyrroloquinoline quinone disodium salt on brain function and physiological processes. *J Med Invest*, 2024; **71**: 23-28. (レビュー)
  - 11) 三菱ガス化学株式会社. BioPQQ™を機能性関与成分として含有する機能性表示食品の届出受理について. 2020年5月13日.
  - 12) 消費者庁 機能性表示食品の届出情報検索. <https://www.fld.caa.go.jp/caaks/cssc01/>
  - 13) 株式会社龍泉堂. PQQに新たな可能性 — 筋力・身体機能分野での機能性表示食品届出受理. 2025年12月.
  - 14) 消費者庁. 機能性表示食品の届出等に関する手引き (PRISMA 2020 準拠の運用について). 2025年4月1日施行.
  - 15) 厚生労働省. 医薬品の範囲に関する基準の一部改正について (薬食発 0710 第2号). 2013年7月10日.
  - 16) EFSA NDA Panel. Safety of pyrroloquinoline quinone disodium salt as a novel food pursuant to Regulation (EC) No 258/97. *EFSA Journal*, 2017; **15**(11): 5058.
  - 17) Commission Implementing Regulation (EU) 2018/1122 of 10 August 2018.
  - 18) FDA GRAS Notices: GRN 625, 641, 701, 709 (Pyrroloquinoline quinone disodium salt). ※GRN 590 は通知者の要請により FDA が評価を中止 (ceased)。
  - 19) 中国国家衛生健康委員会. 新食品原料に関する公告 (2022年第1号: 合成法 PQQ 二 Na 塩、2023年第8号: 発酵法 PQQ 二 Na 塩)。
  - 20) 韓国 MFDS (食品医薬品安全処). 健康機能食品 個別認定型原料情報 (PQQ 二 Na 塩 NOVAQ®). 2025年.
  - 21) Mitchell AE, et al. Characterization of pyrroloquinoline quinone amino acid derivatives by ESI-MS and detection in human milk. *Anal Biochem*, 1999; **269**(2): 317-325.
  - 22) Kumazawa T, et al. Trace levels of pyrroloquinoline quinone in human and rat samples detected by gas chromatography/mass spectrometry. *Biochim Biophys Acta*, 1992; **1156**(1): 62-66.
  - 23) 中国食品添加剤・配料協会. 食品安全国家標準 食品中吡咯並喹啉醌二鈉鹽的測定 (征求意见稿)。
  - 24) 矢野経済研究所. 健康食品市場に関する調査 (2025年). [https://www.yano.co.jp/press-release/show/press\\_id/3760](https://www.yano.co.jp/press-release/show/press_id/3760)
  - 25) Kato C, et al. Determination of pyrroloquinoline quinone by enzymatic and LC-MS/MS methods to clarify its levels in foods. *PLoS One*, 2018; **13**(12): e0209700.
  - 26) Fukuda M, et al. Determination Method for Pyrroloquinoline Quinone in Food Products by HPLC-UV. *Chem Pharm Bull*, 2022; **70**(1): 32-36.