



# ピロロキノリンキノン含有食品の摂取が 認知機能に与える影響： 無作為化二重盲検並行群間試験

二分茂礼<sup>1)</sup>／田中詩織<sup>2)</sup>／竹田竜嗣<sup>3)</sup>

## ● 要旨

**目的：**ピロロキノリンキノン (pyrroloquinoline quinone ; PQQ) は、キノン骨格を有する低分子化合物であり、認知機能の改善と維持効果が報告されている。本研究では、認知機能の改善効果について研究するために、健康成人を対象に PQQ を 12 週間摂取させ Cognitrax による評価を実施した。

**方法：**20 歳以上 64 歳以下の 26 名の健康成人（男性 16 名、女性 10 名）を対象に無作為に割付を行い、PQQ 含有食品またはプラセボ食品を 12 週間摂取させ、摂取 6 週後、摂取 12 週後に Cognitrax を用いた認知機能検査を実施した。また、中高年における認知機能の改善について考察するために 40 歳以上の被験者におけるサブグループ解析を実施した。

**結果：**試験は全被験者で完了し、脱落者は認められなかった。全例の解析の結果、総合記憶力の摂取前からの変化量において、摂取 6 週後、摂取 12 週後のいずれにおいても、プラセボ食品摂取群と比較して、PQQ 含有食品摂取群で有意にスコアが上昇し、総合記憶力の改善が認められた。また、Shifting Attention (SAT) 注意シフト課題、Symbol Digit Coding (SDC) 課題、Stroop Test (ST) 課題においても、PQQ 含有食品摂取群は、プラセボ食品摂取群と比較して正答解答時の反応時間が短縮され、認知機能の改善が認められた。40 歳以上を対象としたサブグループ解析においては、総合記憶力摂取前からの変化量において、PQQ 含有食品摂取群は、プラセボ食品摂取群と比較して改善を示すとともに、SDC 課題、ST 課題において、PQQ 含有食品摂取群は、プラセボ食品摂取群と比較して正答解答時の反応速度が短縮し、認知機能の改善が認められた。

**結論：**PQQ 含有食品の摂取により、認知機能の維持効果が認められ、サブグループ解析の結果から 40 歳以上の中高年においても加齢によって低下する認知機能の維持・改善効果が認められた。

**【資金源】**本研究は、株式会社 EAS の資金で実施した。

**キーワード：**ピロロキノリンキノン (PQQ)、認知機能、記憶力、ワーキングメモリ、Cognitrax

## 1 はじめに

ピロロキノリンキノン (pyrroloquinoline quinone ; 以下 PQQ) は、キノン骨格を有する低分子化合物であり、微生物由来の補酵素様分子として同定された後、哺乳類組織にも存在が確認された化合物である。PQQ は酸化還元活性を持ち、細胞内での酸化ストレス緩和、シグナル伝達の調節、さらにはミト

コンドリア量・機能の調整に関与することが動物モデルで示されている<sup>1)</sup>。これらの特性から、神経細胞の代謝維持や神経保護に資する候補分子として注目されている<sup>1)2)</sup>。また、PQQ は自然界の食品にも含まれる。味噌や納豆などの発酵食品、ほうれん草、キウイフルーツ、緑茶や発酵飲料に比較的高い含有が報告されている<sup>3)4)</sup>。

PQQ の脳機能に関する研究は、*in vitro* や動物研

1) 株式会社 EAS 2) 医療法人社団 慶綏会 3) 関西福祉科学大学 健康福祉学部 福祉栄養学科

究から臨床試験まで幅広く行われている。動物実験では、PQQ 投与が海馬や皮質におけるミトコンドリア生合成を促進し、酸化ストレスや興奮性毒性に対する抵抗性を高め、学習・記憶課題の成績を改善することが示されている<sup>5)6)</sup>。これらは、PQQ が PGC-1  $\alpha$  経路や CREB リン酸化を介してミトコンドリア遺伝子発現を上昇させる可能性を指摘する機序的知見と一致している<sup>7)</sup>。

ヒトにおける臨床報告では高齢者や軽度認知障害(MCI)を対象とした臨床試験や観察研究が行われており、PQQ 含有製剤の摂取が一部の認知機能指標(注意力、ワーキングメモリ、遂行機能の一部)や主観的疲労感の改善と関連したとする報告がある<sup>4)6)</sup>。若年者(健康成人・若年健常被験者)を対象とした研究では、PQQ の短期投与が注意や反応時間、作業記憶などの一部認知指標に改善を示したとする報告がある。しかし、健常な若年者ではベースラインの認知機能が十分に高いため効果検出が難しい可能性が示唆されてきた<sup>4)6)</sup>。このように、PQQ の認知機能への影響は、十分な知見があるとは言えない。

そこで我々は、PQQ 含有食品またはプラセボを12週間摂取させ、摂取期間中に認知機能課題を実施して、記憶に関連する機能がどのように変化するか、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験を実施し検討した。

## 2 倫理

本試験は、こぶな整形外科倫理審査委員会で承認後、ヘルシンキ宣言(2013年改訂)に基づく倫理的原則および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(2022年一部改正)」を厳守し実施した。被験者へのインフォームドコンセント実施後、書面による試験参加の同意を得て実施した。また、本試験の計画は、大学病院医療情報ネットワーク研究センターが運営する臨床試験登録システム(UMIN-CTR)に、被験者の組み入れ前に登録した。登録IDはUMIN000052112であった。

## 3 例数設計

本試験は、これまでの予備試験結果から、主要評価項目であるCognitraxを用いた総合記憶力スコアの変化について、PQQ 含有食品とプラセボ食品の

表1 試験食品の概要

栄養成分	PQQ 含有食品	プラセボ食品
エネルギー (kcal)	6.18	6.20
タンパク質 (g)	0.24	0.24
脂質 (g)	0.53	0.53
炭水化物 (g)	0.12	0.13
食塩相当量 (g)	0.008	0.01
PQQ 含有量 (mg)	20.0	—

※1日摂取量2粒当たり

群間差および標準偏差を試算した。その結果をもとに有意水準5%、検出力80%として必要な例数を算出し、脱落を考慮して「20名以上」を必要例数と見積もった。

## 4 対象者

試験対象者は、疾病に罹患していない成人男女とし、以下の選択基準に合致し、除外基準に該当しない者とした。

### 【選択基準】

- (1) 18歳～65歳の男女
- (2) BMIが30 kg/m<sup>2</sup>未満の者
- (3) 文書により自発的な試験参加の同意が得られる者

### 【除外基準】

- (1) 重篤な心疾患、脳疾患、内分泌疾患がない者
- (2) 頭部にケガをしている者
- (3) 現在何らかの疾患で投薬治療中の者
- (4) 薬物アレルギーあるいは重篤な食物アレルギーの既往症を有する者
- (5) 医薬品、医薬部外品、精神薬を常用している者
- (6) 試験責任医師により被験者として不適当と判断された者
- (7) 現在、何らかの疾患で薬剤を投与されている者
- (8) 試験責任医師(または試験実施責任者)が試験参加に不適当と判断する者

## 5 試験デザインおよび被験者の制限事項

試験デザインは、ランダム化二重盲検並行群間試験として実施した。摂取期間は12週間として、スクリーニング検査を兼ねた摂取前検査、摂取開始後

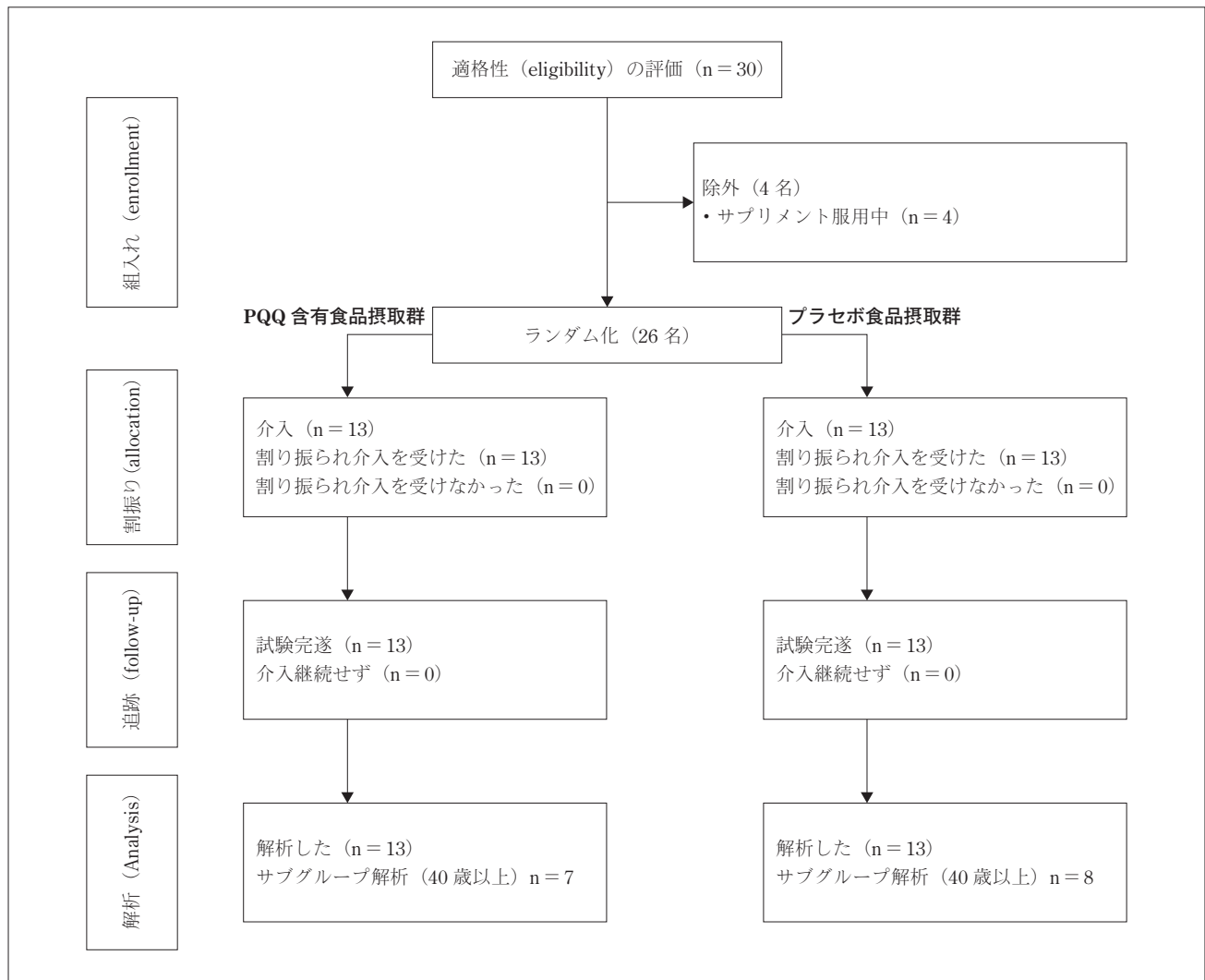


図 1 各段階での被験者の流れを示すフローチャート

の6週後、12週後に来院させた。

また、被験者の試験期間中の制限事項としては、試験参加前の食事、飲酒、運動、就寝、喫煙等の生活習慣を大きく変えないこと、医薬品（外用剤を含む）、新指定医薬部外品、漢方薬、健康食品およびサプリメントの摂取は、体調変化などやむをえない場合以外、原則として禁止し、摂取した場合は日誌に記入させた。

## 6 試験食品

本試験で使用した PQQ 含有食品および対照食品（以下プラセボ食品）は、いずれもカプセル状の食品である。表 1 に試験食品の概要を示した。

試験食品は、1日当たり2粒を摂取させた。摂取時間は特に限定せず、自由摂取とした。

## 7 試験方法

本試験は、2023年9月～12月に実施した。試験は、選択基準に合致し除外基準に該当しない被験者を SCR 検査で選抜し、試験の参加者を選定した。

SCR 検査では身体測定（身長、体重、BMI）および血圧、脈拍などの理化学検査と、既往歴や摂取中のサプリメントなどの背景調査を実施した。

また、認知機能検査として、パソコン画面を用いて実施する Cognitrax 試験を実施した。SCR 検査を実施後、選択基準に合致し、除外基準に合致しない被験者を選抜し、年齢、主要評価項目である記憶力総合スコア、年齢、性別を割付因子とする層別無作為化割付を実施した。

その後、試験品を郵送し摂取を開始させ、摂取6週後、摂取12週後に来院させ、SCR 検査と同様の

表2 被験者背景

## 1) 解析対象者の被験者背景

	PQQ 含有食品摂取群	プラセボ食品摂取群	p 値
被験者数 (名)	13	13	—
性別 (男 / 女)	8/5	8/5	1.000 <sup>*1</sup>
年齢 (歳)	41.3 ± 15.1	44.1 ± 13.7	0.6288 <sup>*2</sup>
総合記憶力 (点)	92.85 ± 11.80	94.85 ± 9.00	0.6316 <sup>*2</sup>

## 2) サブグループ解析 (40 歳以上) の被験者背景

	PQQ 含有食品摂取群	プラセボ食品摂取群	p 値
被験者数 (名)	7	8	—
性別 (男 / 女)	2/5	3/5	1.000 <sup>*1</sup>
年齢 (歳)	52.6 ± 6.2	53.5 ± 6.6	0.7847 <sup>*2</sup>
総合記憶力 (点)	88.29 ± 10.50	94.25 ± 10.17	0.2814 <sup>*2</sup>

平均値 ± 標準偏差

\*1 : Fisher の正確確率検定

\*2 : Student の t 検定

検査を実施した。

## 《Cognitrax 試験》

実施した Cognitrax 試験の課題内容は以下のとおりである。

## (1) Shifting Attention (SAT) 注意シフト課題

一つの指示から異なる指示へ、素早く正確に対応する力を測定する試験である。被験者には幾何学図形について形か色の適合を指示される。画面に3個の図形が、上部に一つ、下部に2つ表示される。図の色は赤か青がランダムになっており、被験者は上部の図と適合する図を下部の図から選ぶが、選択条件は、例えば「形が合っているもの」、「色が同じもの」という具合にランダムに変化し、試験の正答の反応時間から、実行機能の中の短期的な保持と操作 (ワーキングメモリ) が関係している。

## (2) Symbol Digit Coding (SDC) 課題

画面の上部に8個のシンボルを含む表、下部に8個の空白の表が表示される。被験者は8個の表示されたシンボルを覚え、対応する数字を下の表の空欄に入れる。本検査の結果は、認知的柔軟性や実行機能 (ワーキングメモリ) と関係する。

## (3) Stroop Test (ST) 課題

試験は3個のパートから成っており、第一パートは黒文字で赤、黄、青および緑の文字がランダムに画面に現れ、被験者は文字が出たら出来るだけ早く反応しスペースキーを押す。第二パートでは、赤、

黄、青および緑の文字が色文字で表示され、文字の色と文字の意味が一致したら反応しスペースキーを押す。第三パートでは、赤、黄、青および緑の文字が色文字で表示され、文字の色が文字の意味と一致しない時だけスペースキーを押す。本検査の結果から実行機能 (ワーキングメモリ) や選択的注意などに関係する。

## (4) 総合記憶力

これらの認知機能試験の結果から、認知機能の一部である記憶についての総合スコアを算出した。

## 8 主要評価項目、副次評価項目と統計解析方法

主要評価項目については、認知機能検査 Cognitrax の総合記憶力スコアの変化とし、副次評価項目として、Shifting Attention (SAT) 注意シフト課題 (以下 SAT 課題)、Symbol Digit Coding (SDC) 課題 (以下 SDC 課題)、Stroop Test (ST) 課題 (以下 ST 課題) における各検査の正答解答反応時間とした。

本試験の有効性評価は測定値および変化量について Student の t 検定により比較した。また、検定における時点の多重性は考慮しなかった。いずれの検定も有意水準は両側5%として解析を行った。また、統計解析には SAS 社の SAS ver 9.4 を用いた。

表 3 試験結果 (主要評価項目；総合記憶力)

時期	試験品	n	平均値 ± 標準偏差	p 値*
SCR	PQQ	13	92.85 ± 11.80	0.6316
	プラセボ	13	94.85 ± 9.01	
6 W	PQQ	13	96.23 ± 10.84	0.5068
	プラセボ	13	93.62 ± 8.85	
12 W	PQQ	13	97.00 ± 11.55	0.1362
	プラセボ	13	90.62 ± 9.46	
Δ6 W	PQQ	13	3.38 ± 4.94	0.0093
	プラセボ	13	- 1.23 ± 3.19	
Δ12 W	PQQ	13	4.15 ± 5.64	0.0005
	プラセボ	13	- 4.23 ± 4.94	

\*: Student の t 検定

## 9 安全性評価

摂取期間中の安全性評価として有害事象の聞き取りを行い，試験責任医師による有害上の判定を実施した。

## 10 サブグループ解析

本試験の対象者は，年齢が 20 歳代から 60 歳代と幅広い年代で実施した。一方で，加齢により認知機能のピークは，30 歳代との報告がある。そこで，中高年以降における PQQ の認知機能の介入効果について，サブグループ解析を実施した。本試験では，40 歳以上の中高年をサブグループとして抽出し実施した。

## 11 試験結果

### 1) 被験者背景と解析対象集団

本試験は，試験開始後に試験計画の変更はなく，当初の計画どおりに実施された。

本試験を通じて，SCR 検査を 30 名に実施し，24 名（男性 12 名，女性 8 名）が登録され割付された。途中脱落者は認められず，24 名が試験を完遂した。試験終了後，解析上のデータの取扱いについて検討した結果，解析除外者はなく，24 名全例を解析対象とした。図 1 に被験者フロー，表 2 に全例およびサブグループ（40 歳以上）の被験者背景を示した。

### 2) 主要評価項目の結果

主要評価項目の結果を表 3 に示した。総合記憶力は，認知機能検査の結果から総合記憶力を判定す

るもので，スコアが高いほど，認知機能の改善が示唆される。

総合記憶力の摂取前からの変化量において，摂取 6 週後，摂取 12 週後のいずれにおいても，プラセボ食品摂取群（以下プラセボ群）と比較して，PQQ 含有食品摂取群（以下 PQQ 群）において有意にスコアが上昇し，総合記憶力の改善が認められた。

### 3) 副次評価項目の変化

副次評価項目である各課題の結果について表 4 に示した。副次評価項目である各課題の評価項目は，正解答時における反応時間であり，スコアが小さくなるほど，認知機能が改善されたと考えられる。

SAT 課題では，摂取 6 週後，摂取 12 週後，Δ12 週後において，プラセボ群と比較して PQQ 群はスコアが有意に減少しており，認知機能の改善が認められた。

SDC 課題では，摂取 12 週後，Δ6 週後，Δ12 週後において，プラセボ群と比較して PQQ 群はスコアが減少しており，認知機能の改善が認められた。

さらに ST 課題においても，Δ6 週後，Δ12 週後において，プラセボ群と比較して PQQ 群はスコアが減少しており，認知機能の改善が認められた。

また，実施したいずれの課題においても PQQ 群は，プラセボ群と比較してスコアが減少し認知機能の改善を示した。

### 4) 有害事象

試験期間中に両群ともに試験品の摂取と関連のある有害事象は発生しなかった。



表4 試験結果 (副次評価項目)

項 目	時期	試験品	n	平均値 ± 標準偏差	p 値*
Shifting Attention (SAT) 注意シフト課題 反応時間	SCR	PQQ	13	49.92 ± 13.83	0.1289
		プラセボ	13	56.46 ± 5.78	
	6 W	PQQ	13	48.15 ± 13.48	0.0333
		プラセボ	13	58.46 ± 9.43	
	12 W	PQQ	13	47.77 ± 11.83	0.0136
Symbol Digit Coding (SDC) 課題 反応時間	Δ6 W	PQQ	13	- 1.77 ± 3.52	0.0709
		プラセボ	13	2.00 ± 6.27	
	Δ12 W	PQQ	13	- 2.15 ± 4.47	0.0498
		プラセボ	13	2.46 ± 6.70	
	SCR	PQQ	13	104.62 ± 11.35	0.4179
Stroop Test (ST) 課題 反応時間	6 W	PQQ	13	97.92 ± 12.99	0.3653
		プラセボ	13	103.00 ± 14.99	
	12 W	PQQ	13	94.77 ± 10.95	0.0423
	Δ6 W	PQQ	13	- 6.69 ± 7.08	0.0093
		プラセボ	13	4.00 ± 11.66	
	Δ12 W	PQQ	13	- 9.85 ± 5.49	0.0004
		プラセボ	13	6.23 ± 12.89	
	SCR	PQQ	13	591.23 ± 124.48	0.2575
		プラセボ	13	547.92 ± 51.29	
	6 W	PQQ	13	577.15 ± 111.02	0.4515
	12 W	PQQ	13	570.15 ± 110.13	0.6059
		プラセボ	13	553.00 ± 43.19	
	Δ6 W	PQQ	13	- 14.08 ± 21.10	0.011
		プラセボ	13	3.62 ± 9.48	
	Δ12 W	PQQ	13	- 21.08 ± 24.81	0.0046
		プラセボ	13	5.08 ± 17.10	

\*: Student の t 検定

## 12 サブグループ解析の結果

サブグループ解析の結果を表5に示した。

主要評価項目である総合記憶力スコアは、Δ6週間後、Δ12週間後において、プラセボ群と比較してPQQ群で有意に改善を示した。

副次評価項目である各課題については、SAT課題については、群間に有意差は認められなかったが、SDC課題では、摂取12週間後、Δ6週間後、Δ12週間後において、プラセボ群と比較してPQQ群はスコアが減少しており、認知機能の改善が認められ

た。さらにST課題は、Δ6週間後、Δ12週間後において、プラセボ群と比較してPQQ群はスコアが減少しており、認知機能の改善が認められた。

以上の結果から、PQQの摂取は、中高年以降においても認知機能の改善が認められた。

## 13 考 察

本研究では、健常成人に対してPQQの摂取が認知機能の改善に役立つかを検討した。その結果、PQQ群においてプラセボ群と比較して認知機能検査の中の総合記憶力スコアが有意に改善し、SAT

表5 サブグループ (40歳以上) の解析結果

項 目	時期	試験品	n	平均値 ± 標準偏差	p 値*
総合記憶力	SCR	PQQ	7	88.29 ± 10.50	0.2844
		プラセボ	8	94.25 ± 10.17	
	6 W	PQQ	7	94.00 ± 10.07	0.5263
		プラセボ	8	92.75 ± 9.94	
	12 W	PQQ	7	94.14 ± 10.81	0.8129
		プラセボ	8	90.50 ± 10.81	
	Δ6 W	PQQ	7	5.71 ± 4.50	0.0062
		プラセボ	8	− 1.50 ± 4.07	
	Δ12 W	PQQ	7	5.86 ± 6.15	0.0042
		プラセボ	8	− 3.75 ± 4.56	
Shifting Attention (SAT) 注意シフト課題 反応時間	SCR	PQQ	7	46.14 ± 15.67	0.3113
		プラセボ	8	54.75 ± 4.30	
	6 W	PQQ	7	46.43 ± 16.08	0.1580
		プラセボ	8	55.13 ± 5.11	
	12 W	PQQ	7	45.86 ± 13.37	0.0579
		プラセボ	8	56.25 ± 4.46	
	Δ6 W	PQQ	7	0.29 ± 3.35	0.9454
		プラセボ	8	0.38 ± 1.30	
	Δ12 W	PQQ	7	− 0.29 ± 4.72	0.3113
		プラセボ	8	1.50 ± 0.93	
Symbol Digit Coding (SDC) 課題 反応時間	SCR	PQQ	7	102.43 ± 14.22	0.9964
		プラセボ	8	102.38 ± 27.48	
	6 W	PQQ	7	94.57 ± 15.89	0.1938
		プラセボ	8	106.38 ± 17.26	
	12 W	PQQ	7	91.14 ± 13.23	0.0418
		プラセボ	8	107.88 ± 15.19	
	Δ6 W	PQQ	7	− 7.86 ± 9.01	0.0885
		プラセボ	8	4.00 ± 14.76	
	Δ12 W	PQQ	7	− 11.29 ± 5.49	0.0227
		プラセボ	8	5.50 ± 15.81	
Stroop Test (ST) 課題 反応時間	SCR	PQQ	7	649.00 ± 124.48	0.1029
		プラセボ	8	549.13 ± 51.29	
	6 W	PQQ	7	625.43 ± 111.02	0.1746
		プラセボ	8	550.13 ± 47.27	
	12 W	PQQ	7	619.29 ± 110.13	0.2292
		プラセボ	8	554.38 ± 43.19	
	Δ6 W	PQQ	7	− 23.57 ± 21.10	0.0165
		プラセボ	8	1.00 ± 11.30	
	Δ12 W	PQQ	7	− 29.71 ± 24.81	0.0067
		プラセボ	8	5.25 ± 16.82	

\*: Student の t 検定

課題, ST 課題, SDC 課題の正答解答時の反応時間が有意に短縮した。この反応時間は、情報処理速度だけでなく、課題遂行時に一時的に情報を保持しつつ課題を実行する「ワーキングメモリ (working memory)」の機能と関連することが知られている。ワーキングメモリは、入力された情報を短期間保持しながら、意思決定や問題解決に必要な操作を行う認知基盤であり、前頭前野を中心とした神経ネットワークにより制御される<sup>8)9)</sup>。加齢や酸化ストレス、ミトコンドリア機能低下により容易に影響を受け、ワーキングメモリの機能低下が起これ、認知機能全般の低下につながる事が報告されている<sup>10)</sup>。PQQは強力な酸化還元サイクル能を有する補因子であり、ミトコンドリア新生を促進することが動物実験で示されている<sup>11)</sup>。また、抗酸化作用や神経栄養因子 (NGF) 発現促進作用を介して、神経細胞の保護・可塑性の向上に寄与することが報告されている<sup>12)13)</sup>。これらの作用により、ワーキングメモリを担う前頭前野機能の維持・改善がもたらされ、課題の実行における効率的な情報更新と選択が可能となり、その結果として反応時間の改善が観察されたと考えられる。

先行研究においても、PQQの経口摂取がストレス・疲労軽減や睡眠の質改善に加え、注意機能や認知課題成績を改善する可能性が示されている<sup>14)</sup>。本研究で得られた反応時間改善効果は、単なる処理速度の向上にとどまらず、PQQがワーキングメモリ機能を含む実行機能全般を強化した可能性を支持するものである。

今後は、fMRIやNIRSなどの脳血流の変化を測定できる装置による前頭前野活動の評価を併用することで、PQQの作用機序をより明確にする必要がある。

## 14 結 論

本試験では、PQQの摂取が認知機能に与える影響を検討するために、12週間の無作為化二重盲検並行群間試験を実施した。その結果、PQQ含有食品は、プラセボ食品と比較して有意に認知機能の一つである総合記憶力や、課題遂行時に一時的に情報を保持しつつ操作するワーキングメモリの改善効果が認められた。また、40歳以上の中高年を対象としたサブグループ解析においても、プラセボ食品と

比較してPQQ含有食品は有意に認知機能の一つである記憶に関連する総合記憶力や、ワーキングメモリに代表される課題の実行機能に改善が認められた。

以上の結果からPQQの摂取は、加齢や疲労により低下する認知機能の記憶の維持やワーキングメモリの維持・改善に役立つことが示唆された。

### 【利益相反】

本試験の試験食の製造、試験実施費用等、試験に関わるすべての費用について株式会社EASの資金で実施した。本論文の著者には株式会社EASの社員が含まれる。それ以外の個人的利益などの利益相反に関して報告すべき事項はない。

## 参 考 文 献

- 1) Stites TB, Storms DH, Bauerly KA, Harris CB, Ghosh S, Mah J, et al. Pyrroloquinoline quinone modulates mitochondrial quantity and function in mice. *J Nutr*. 2006; **136**(2): 390-6.
- 2) Chowanadisai W, Bauerly KA, Tchapanian E, Wong A, Cortopassi GA, Rucker RB. Pyrroloquinoline quinone stimulates mitochondrial biogenesis through CREB phosphorylation and increased PGC-1  $\alpha$  expression. *J Biol Chem*. 2010; **285**(1): 142-52.
- 3) Kashima K, Okamoto T, Kato N, Kato Y. Determination of pyrroloquinoline quinone in foods and estimation of daily intake in Japanese diets. *Food Chem*. 2013; **140**(3): 997-1002.
- 4) Harris CB, Chowanadisai W, Mishchuk D, Fu W, Rucker RB. Pyrroloquinoline quinone promotes growth and mitochondrial biogenesis in rodents and is present in human breast milk. *J Nutr Biochem*. 2013; **24**(4): 1-8.
- 5) Nakano M, Shimizu Y, Morishita T, Yamashita H. Neuroprotective effects of pyrroloquinoline quinone against ischemia-induced neuronal death in rat hippocampus. *Brain Res*. 2009; **1275**: 166-74.
- 6) Misaka S, Kume H, Sato Y, Iwata N, Shimizu M, Ono T, et al. Effects of oral pyrroloquinoline quinone disodium salt on cognitive function in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Biochem Nutr*. 2015; **57**(2): 112-9.
- 7) Rucker RB, Nakano M, Strobel N, Thorne A, Tchapanian E. Pyrroloquinoline quinone: a vitamin and a promising compound for health? *Nutr Rev*. 2014; **72**(10): 658-70.
- 8) Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci*. 2003; **4**(10): 829-39.
- 9) Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*. 1999; **283**(5408): 1657-61.



- 10) Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev.* 1996; **103**(3): 403-28.
  - 11) Rucker RB, Chowanadisai W, Nakano M. Potential physiological importance of pyrroloquinoline quinone. *Altern Med Rev.* 2009; **14**(3): 268-77.
  - 12) Zhang Y, Feustel PJ, Kimelberg HK. Neuroprotection by pyrroloquinoline quinone (PQQ) in reversible middle cerebral artery occlusion in the adult rat. *Brain Res.* 2006; **1094**(1): 200-6.
  - 13) Nakano M, Murase K, Suzuki H, Koyama H, Fukui K, Kawashima T, et al. Effects of oral supplementation with pyrroloquinoline quinone on stress, fatigue, and sleep. *Health Sci.* 2009; **25**(6): 637-44.
-