

## 【第119回生涯教育講座】

老化研究の最前線—ヒトの老化を遅らせ  
寿命を延ばすことは可能か？はら のぶ まさ つち や みかこ  
原 伸 正 土 屋 美加子キーワード：老化，カロリー制限，サーチュイン，NAD<sup>+</sup>，NMN

## 要 旨

ヒトを含む動物において、認知症、ガン、動脈硬化、糖尿病などの加齢性疾患の発症が、加齢とともに起こるさまざまな臓器のNAD<sup>+</sup>（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）量の減少と関連があると提唱されている。NAD<sup>+</sup>の合成中間体であるニコチンアミドモノヌクレオチド（NMN）をモデル動物に投与すると、さまざまな臓器のNAD<sup>+</sup>量が増加しこれら加齢性疾患の発症が抑えられると報告されている。昨年（2016）、慶応義塾大学はヒトへのNMNの応用を視野に、世界初となるNMNの臨床研究を開始するとプレスリリースした。本稿ではこの臨床研究の背景となった動物実験を解説し議論する。また本年、カロリー制限（CR）がアカゲザルの健康長寿に効果があることが確認され、霊長類でのCRの効果についての論争に終止符が打たれたので合わせて紹介する。

## 1. はじめに

年齢が高くなるほど認知症、ガン、動脈硬化、糖尿病などの病気を持つ人が多くなる。これら老化に関連した病気の原因が老化そのものにあり、老化を遅延したり止めたりすることができればこれら疾患の発症を抑え、健康寿命すなわち健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間を延ばすことが可能となると期待されている。これまでのような個別の疾患の研究ではなく、

老化そのものを加齢性疾患の基礎ととらえ、老化のメカニズムの解明・制御を目指すということである。老化の生物学的メカニズムを分子レベルで明らかにする学問分野を老化科学（geroscience）というが、最近の研究により老化のメカニズムの一端が明らかになるとともに、そのメカニズムに基づいて、老化を遅延させ、健康寿命を延ばす介入についてもいくつかの知見が得られている。

本稿では、長寿遺伝子 sirt がコードしているタンパク質サーチュイン（SIRT）とその活性化因子であるNAD<sup>+</sup>が老化メカニズムの主役であるとする仮説を、その基礎となった動物実験とともに解説し議論する。つづいてこの仮説が予見す

Nobumasa HARA et al.

島根大学医学部生化学講座代謝生化学  
連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1  
島根大学医学部代謝生化学

る NMN の抗老化作用についての動物実験および NMN の臨床研究について紹介する。CR はマウスを含む様々な生物種で寿命をのばし加齢性疾患の発症を遅らせる<sup>1)</sup>が、サルやヒトなどの霊長類ではその効果があるかどうかは長い間論争になっていた<sup>2,3)</sup>。最後に、CR がアカゲザルの健康寿命に効果があると結論し、これまでの論争に終止符を打った報告を紹介する。

## 2. 老化の分子メカニズムと NMN の抗老化作用

長寿遺伝子 sirt がコードしている SIRT はその活性に NAD<sup>+</sup>を必要とする脱アセチル化酵素であり、タンパク質のリシン残基に結合したアセチル基を除去する働きがある<sup>4)</sup>。哺乳動物の SIRT には SIRT1 ~SIRT7 のメンバーが存在する<sup>4)</sup>。ここでは、加齢とともに視床下部の NAD<sup>+</sup>レベルが低下しこれがこの領域の SIRT1 の働きを低下させ老化という表現型が現れるという仮説を、その基礎となったモデル動物での実験とともに紹介する。続いてこの仮説から予見される NMN の抗老化作用について述べる。

### 2-1. 視床下部において SIRT1 の発現を増加させたマウスでは老化が遅延する

CR はマウスを含む様々な生物種で寿命をのばす<sup>1)</sup>と先に記した。食事制限したマウスにおいて SIRT1 の発現を調べたところ、脳の視床下部という領域でその発現が特異的に増加する<sup>5)</sup>ことが見出された。そこで遺伝子操作により SIRT1 を脳特異的に発現増加させたマウス (BRASTO マウス) が作製され、その表現型が詳細に調べられた<sup>6)</sup>。このマウスでは視床下部において食事制限を行った時と同じように SIRT1 の発現が増加していた。対照マウスと比べ BRASTO マウスでは

中間寿命 (全マウスの50%が死亡した時の寿命) が10.9%延長しており、最大寿命も1.6%延長していた。BRASTO マウスでは、身体活動、体温・酸素消費量の増加、睡眠の質の向上、骨格筋のミトコンドリアの構造の若返り、ガンにより死亡する頻度の遅延が観察された。この研究は哺乳動物において SIRT1 の活性を高めることで老化が遅延し寿命が延長することを示した最初のもので、視床下部が老化のコントロールセンターであることを提唱している。

### 2-2. 脂肪組織は Nampt の分泌を介して視床下部の NAD<sup>+</sup>レベルおよび SIRT1 を制御する

次に、視床下部において、SIRT1 の酵素活性に必須である NAD<sup>+</sup>の細胞内レベルがどのように制御されているかについて検討された。NAD<sup>+</sup>は細胞内で常に分解され合成されており、両者のバランスによりその細胞内濃度が決まる。最初に NAD<sup>+</sup>合成の経路<sup>7)</sup>を簡潔に説明する。NAD<sup>+</sup>の分解から生じたニコチンアミド (Nam) は NAD<sup>+</sup>合成の律速酵素である Nam ホスホリボシルトランスフェラーゼ (Nampt) により NMN に変換されたのち、NMN アデニリルトランスフェラーゼ (NMNAT) により NAD<sup>+</sup>になる。この経路に加え、ニコチンアミドリボシド (NR) から NAD<sup>+</sup>が生合成される経路が見つかる。この経路では NR が NMN へとリン酸化され、これが NAD<sup>+</sup>へ NMNAT により変換される。以上の経路は細胞内の反応であるが、視床下部の NAD<sup>+</sup>レベルおよび SIRT1 の活性を制御するのは、細胞の外で行われる NAD<sup>+</sup>合成であると提唱された<sup>8)</sup>。脂肪組織が Nampt を分泌し、この酵素により血中において NMN が産生され、これが視床下部へと運ばれ取り込まれたのち

NAD<sup>+</sup>へ変換され、視床下部の NAD<sup>+</sup>レベルおよび SIRT1 の活性を調節しているというのである。その根拠となるマウスでの実験結果を以下に示す。(1) 脂肪細胞内で Nampt に結合していたアセチル基が SIRT1 により取り除かれるとこの酵素の細胞外への分泌が促進した。(2) 脂肪組織特異的に Nampt を欠損させたマウスでは、脂肪組織のみならず視床下部においても NAD<sup>+</sup>レベルが低下した。(3) 逆に、Nampt を脂肪組織特異的に過剰発現させたマウスでは視床下部の NAD<sup>+</sup>レベルが増加した。(4) さらに野生型のマウスに Nampt に対する特異抗体を静注し血液循環中の Nampt 活性を低下させると視床下部の NAD<sup>+</sup>レベルが低下した。これら (1)–(4) の結果から脂肪組織が Nampt を血中へ分泌することにより視床下部の SIRT1 を制御する可能性が示唆された。つまり脂肪組織は視床下部のモジュレーターとして機能するということである。

### 2-3. 老化の分子メカニズムの一仮説

2-1, 2-2 の実験結果から老化のメカニズムとして以下の仮説<sup>9)</sup>が提示された。Nampt の発現が視床下部ではもともと低いことがわかっている。視床下部は老化のコントロールセンターであるにもかかわらず、NAD<sup>+</sup>の合成能力が著しく低い組織なのである。そこで脂肪組織が血液循環中へ Nampt を供給し、これが視床下部における NAD<sup>+</sup>合成の前駆体となる NMN を産生し、視床下部での SIRT1 の活性を維持していると考えられた。マウスやヒトの各組織において加齢とともに NAD<sup>+</sup>レベルが低下する。脂肪組織の NAD<sup>+</sup>レベルが加齢とともに低下すると、脂肪組織からの Nampt の放出さらに循環中での NMN 合成も低下し、その結果視床下部における

NAD<sup>+</sup>合成および SIRT1 の活性制御が破綻し老化という表現型が惹起されるのではないかと提唱された。この仮説はさらに、NAD<sup>+</sup>に変換することのできる NMN あるいは NR を動物に投与し視床下部の NAD<sup>+</sup>合成を強化することにより、老化の遅延あるいは若返りさえも可能になるのではないかと予見させた。

### 2-4. NMN のマウスへの投与は抗老化作用を示す

上記の老化仮説が正しければ NMN は抗老化作用を示すはずである。そこで以下に紹介するマウスへの NMN 投与の実験<sup>10)</sup>が実施された。通常食の野生型マウスに5か月齢から12か月間、飲料水に NMN を添加しておくことで NMN を投与した。対照群と比較し NMN を投与した群では、体重増加の抑制、酸素消費量・体温の上昇、運動量の増加、インスリン感受性および脂質代謝の改善、組織における遺伝子発現パターンの若返り、骨格筋ミトコンドリアの酸素消費量増加、目の機能・骨密度の改善といった抗老化作用が観察された。12か月間の NMN の投与によりマウスに毒性や重篤な副作用は見られず、NMN の長期間投与の安全性も示唆された。

経口投与した NMN は本当に血液循環中に取り込まれ、そこで濃度が増加しているのだろうか。マウスへ確実に NMN を投与するために管を介して直接胃へと NMN を投与した実験によれば、NMN は腸管から吸収され数分で血液循環中に現れはじめ、15–30分以内に肝臓の NAD<sup>+</sup>レベルを増加させるようである。しかし、肝臓をはじめ骨格筋、大脳皮質でも NAD<sup>+</sup>レベルの上昇は統計学的には有意ではなく、脂肪細胞では NAD<sup>+</sup>レベルの上昇は見られなかった。同様の傾向は6

か月間の NMN の経口投与でも見られ、NMN によって各組織の NAD<sup>+</sup>レベルは顕著には増加しないようである。NMN は本当に SIRT1 の活性化を介して抗老化作用を発揮しているのだろうか、疑問が残る。

## 2-5. NMN の臨床研究

前述のように、NMN がマウスにおいて顕著な抗老化作用を示すことが報告された。NMN がヒトにおいても老化を遅らせ、寿命を延ばすことができるのだろうか。慶応大学では昨年 (2016) NMN の臨床研究を開始するとプレスリリースした<sup>11)</sup>。この研究は、NMN をヒトへ投与した際の安全性、NMN がヒトの体の中でどのように吸収され NAD<sup>+</sup>に変換されるかを調べることを目的にしている。健康な10名の被験者を動員し、同一被験者に異なる量の NMN を摂取してもらい、NMN の血中濃度を測定する。安全性が確認され、体内動態が明らかになれば、NMN を有望な抗老化薬として加齢性疾患の予防や治療に用いることができるかどうか、さらなる臨床研究につながるものと期待されている。

## 2-6. 老化仮説の問題点

先に紹介した仮説はあくまでも仮説である。脂肪組織から Nampt が分泌されることはあるかもしれないが、分泌された Nampt が血中で NMN の形成に関わることができるのだろうか。我々の結論はノーである<sup>12)</sup>。以下にその根拠を紹介する。Nampt は Nam と 5-ホスホリボシル 1-ピロリン酸 (PRPP) から NMN を作る反応を触媒する。Nam や PRPP の濃度が低い場合には、この酵素はさらに反応の必須の活性化剤として mM オーダーの ATP を必要とする。血液循環中には  $\mu\text{M}$

レベルの Nam は存在するものの PRPP は検出できないことを見出している。さらに血中の ATP レベルはせいぜい  $\mu\text{M}$  レベルである。このような PRPP や ATP の存在しない環境下では、Nampt は NMN を形成することはできないはずだ。実際、マウス血漿中に NMN を検出することはできなかったし、Nampt を添加した血漿中にも NMN を検出することはできなかった。つまり我々のデータは Nampt が血中で NMN の形成に関わることができないことを示しており、このことは前述の老化の仮説がすでに破綻していることを示唆している。

しかし、2-4 で紹介した実験結果によれば、投与された NMN であればこれが細胞内に取り込まれたのち NAD<sup>+</sup>へと変換される可能性はある。ただ現在のところ、NMN が直接細胞内へ取り込まれるという確たる証拠はない。むしろ NMN は細胞表面で NR へと分解されてから細胞内に取り込まれ NAD<sup>+</sup>合成に使われるとする説<sup>13)</sup>が主流である。NMN が組織内の NAD<sup>+</sup>レベルを増加させ SIRT1 を活性化するための優れた薬剤となるかどうかはまだ分からない。

仮に NMN をヒトに投与して NAD<sup>+</sup>レベルを上昇させることができたとする。この場合、全身の組織で NAD<sup>+</sup>レベルが上昇するものと考えられるが、このような状況では全組織で SIRT1 の活性化が起こりうる。全身で SIRT1 の活性を増加させると自己免疫の疾患のリスクが上昇するとの報告<sup>14)</sup>がある。さらにガンの発生を促進するとの報告<sup>15)</sup>もある。サーチュインの活性を高めることで、老化を遅らせ寿命を延長させる研究が精力的に行われているが、薬剤を用いた介入により健康を損なうことがないよう臨床研究で安全性について慎重な検討が必要であろう。

### 3. カロリー制限は霊長類の寿命を延長する

上記では NMN の抗老化作用を議論してきたが、寿命を延ばす介入方法として CR がよく知られている。CR はマウスを含む様々な生物種で寿命をのばし加齢性疾患の発症を遅らせるからである。しかし、サルやヒトなどの霊長類ではその効果があるかどうかは長い間論争になっていた。1980年代後半、ウイスコンシン大学 (UW)<sup>2)</sup>と米国国立老化研究所 (NIA)<sup>3)</sup>は CR がアカゲザルの寿命に与える効果の研究を開始した。UW は、CR には寿命を延長する効果があると報告したが、NIA は CR の健康の改善に対する効果は認められたものの寿命に対する効果は見出されなかったと報告した。結果の不一致の原因を探るため、UW と NIA は両者の研究における動物の生存率、体重、食餌摂取量、血糖値、加齢性疾患の罹患率などのデータを比較検討し、"CR は健康寿命と最大寿命を延長させる"と2017年1月にネイチャー・コミュニケーションズ誌に報告した<sup>16)</sup>。

以下に両者の不一致に至った原因を上記論文から紹介する。両施設のサルはほとんど同じカロリー量の食餌を与えられており、CR 群ではコントロール群より30%少ない量の食餌を与えられていた。両施設のサルの生存率を比較したところ、前述のごとく UW のサルは CR により生存率が増加していたが、NIA のサルの生存率はコントロール群および CR 群ともに、UW の CR 群と同等かそれを超えたものであった。NIA のコントロールおよび CR 両群が実際に摂取したカロリー量は UW の CR 群と同等かそれよりも少なかったことから、カロリーの摂取量が少なければ生存率が高くなると結論された。つまりカロリー摂取量が生存率に影響を与えることが明らかとなった

のである。NIA のサルが CR に応答しなかったのは、もともとカロリー摂取量が少なく、さらに CR をしても生存率には影響がなかったものと推察された。ただし、CR を幼年期から行ったサルでは、逆に生存率の低下が見られた。CR により成長や発達が妨げられたためであろう。

サルもヒトと同じ加齢性疾患にかかる。獣医により加齢性疾患と診断された年齢から罹患率曲線を作成し CR の効果を検討したところ、コントロール群に比較し CR 群では2倍以上加齢性疾患のリスクが低下し、CR の有益性が確認された。たとえば両施設のサルでガンの罹患率が CR 群で明らかに低かったのである。CR はまた UW のサルの心疾患の発生を低下させた。NIA のコントロールおよび CR 両群の心疾患の罹患率は、UW のコントロール群より低かった。さらにインスリン抵抗性や糖尿病の発生頻度も CR により低下していた。ヒトにおいても CR により、体重、体脂肪率、血糖調節機能、心疾患の罹患率が変化するもので、ヒトとサルで CR の効果が保存され、したがってそのメカニズムも保存されているはずである<sup>16)</sup>。

これらの結果から、霊長類においても加齢性疾患に罹る年齢を遅延させることができること、さらに寿命そのものが理にかなった介入の標的となることがわかった。CR により影響を受けるプロセスはヒトの加齢性疾患の罹患を遅延させるための臨床における有望な介入のターゲットとなるであろう。このプロセスにもマウスの場合のように SIRT1 が関わっているだろうか？さらなる研究を待ちたい。

### 4. おわりに

老化研究は、老化のメカニズムを明らかにする

ことはもちろんだが、そのメカニズムに基づいて老化の過程を遅延させ健康寿命の延長に寄与する介入手段の開発も目的としている。老化研究の進展により、加齢性疾患が予防でき、医療費削減のみならず、高齢者自身の生活の質を向上させ、さらには寿命の延長も可能になると期待されている。健康長寿への介入手段として前半で NAD<sup>+</sup> 合成の中間体 (NMN) の摂取の可能性に関して紹介した。NMN は購入可能であるがヒトへの安全性については何の情報もない。現在進められている

臨床研究の結果が明らかにされるまではもちろん安易に用いるべきではない。後半では霊長類においても CR が健康長寿に有益であることを紹介した。健康長寿のためには現段階では CR を行うのが最も安全で現実的と思われる。好きなだけ食べて薬で長生きしようなどと考えない方がよい。

## 5. 利益相反

本稿に関し開示すべき利益相反はありません。

## 文 献

- 1) Longo VD, et al., Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan. *Cell Metab.*, 23: 1048-1059, 2016
- 2) Colman RJ, et al., Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*, 325: 201-204, 2009
- 3) Mattison JA, et al., Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature*, 489: 318-321, 2012
- 4) Nakagawa T, et al., SnapShot: sirtuins, NAD, and aging. *Cell Metab.*, 20: 192-192.e 1, 2014
- 5) Satoh A, et al., SIRT1 promotes the central adaptive response to diet restriction through activation of the dorsomedial and lateral nuclei of the hypothalamus. *J. Neurosci.*, 30: 10220-10232, 2010
- 6) Satoh A, et al., Sirt1 extends life span and delays aging in mice through the regulation of Nk2 homeobox 1 in the DMH and LH. *Cell Metab.*, 18: 416-430, 2013
- 7) Verdin E, NAD<sup>+</sup> in aging, metabolism, and neurodegeneration. *Science*, 350: 1208-1213, 2015
- 8) Yoon MJ, et al., SIRT1-mediated eNAMPT secretion from adipose tissue regulates hypothalamic NAD<sup>+</sup> and function in mice. *Cell Metab.*, 21: 706-717, 2015
- 9) Imai SI, The NAD World 2.0: the importance of the inter-tissue communication mediated by NAMPT/ NAD<sup>+</sup>/SIRT1 in mammalian aging and longevity control. *NPJ Syst. Biol. Appl.*, 2:16018, 2016
- 10) Mills KF, et al., Long-term administration of nicotinamide mononucleotide mitigates age-associated physiological decline in mice. *Cell Metab.*, 24: 795-806, 2016
- 11) Tsubota K, The first human clinical study for NMN has started in Japan. *NPJ Aging Mech. Dis.*, 2:16021, 2016
- 12) Hara N, et al., Nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin does not catalyze nicotinamide mononucleotide formation in blood plasma. *PLoS One*, 6: e 22781, 2011
- 13) Ratajczak J, et al., NRK 1 controls nicotinamide mononucleotide and nicotinamide riboside metabolism in mammalian cells. *Nat. Commun.*, 7:13103, 2016
- 14) Lim HW, et al., SIRT1 deacetylates ROR  $\gamma$  t and enhances Th 17 cell generation. *J. Exp. Med.*, 212: 607-617, 2015
- 15) Shackelford RE, et al., Nicotinamide phosphoribosyltransferase in malignancy: a review. *Genes Cancer*, 4: 447-456, 2013
- 16) Mattison JA, et al., Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. *Nat. Commun.*, 8: 14063, 2017