

【第132回生涯教育講座】

あるサプリメントの話

つち や み か こ
土 屋 美 加 子

キーワード：サプリメント，健康長寿，若返り薬

1. はじめに

コロナ禍によって強いられた自粛生活では、活動制限による運動不足とおうちごはんが相俟ってコロナ太りが懸念される一方で、少しでも健康を保ちたい人々の心をつかむサプリメントが注目されている。その中のアンチエイジング，若返りサプリメントのひとつがNMN (nicotinamide mononucleotide) である。「NMN」で検索すると、かつてはPubMedでもなかなか新しい論文が見つからなかったが、今やGoogleでも多くの日本語記事がヒットする。そしてそこには一流科学雑誌に掲載された研究成果としてのすばらしい効果が縷々のべられている。本稿ではそのような記事には登場しない原著論文も含めてこのサプリメントの効果を考えてみたい。

2. 健康長寿をめざして

老化研究のトップスター、D.シンクレアの著書『LIFESPAN 老いなき世界』¹⁾や、彼の出演したテレビ番組をご覧になった方もおられるであろう。彼の主張によれば、老化はサーチュインの働き（後述）が悪くなることで起こる。したがっ

て若返りのためにはサーチュインの働きを上げてやればよいということになる。ひところ赤ワインに含まれている，サーチュインの働きを活発にする物質レスベラトロールに熱い視線が注がれていた。今ホットなサプリはアンチエイジング，若返りの薬 NMN (nicotinamide mononucleotide) である。サーチュインの働きには必須の物質である NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) を増やす (NAD boosting) ことで効果を発揮するとされている。ごく最近 NMN のヒトへの治療効果を検証する初の試みの結果を報告する論文が、*SCIENCE* 誌に掲載され、期待を集めているところである²⁾。この論文では、前糖尿病状態の閉経女性において、毎日 250mg の NMN を10週間経口摂取した群はプラセボ群に比べ、hyperinsulinemic-euglycemic clamp で測定したグルコース取り込みが増加し、骨格筋でのインスリンシグナルによる AKT と mTOR のリン酸化が上昇したことを報告している。

3. NAD 依存性脱アセチル化酵素サーチュイン

(3-1) サーチュインの働き

サーチュインについては、健康長寿をもたらすタンパク質として、糖尿病からがんまでさまざまな疾患における効果の報告がある。とりあえずその基本的な働きは、酵素としてタンパク質のリン

Mikako TSUCHIYA

島根大学医学部生化学

連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部生化学

ン残基に結合したアセチル基をNADの一部に移すことで脱アセチル化を行うことである。生化学的に言うと「NADはサーチュインの酵素反応の基質である」となる。つまり「働くためにはNADが必要である」、あるいは逆にいうと「NADがなければ働くことができない」、ということがポイントである。ただし、脱アセチル化反応はサーチュイン以外の脱アセチル化酵素によっても行われる。したがって、脱アセチル化反応の全てにNADが必要なわけではなく、脱アセチル化酵素のうちサーチュインファミリーに属するものだけがNADなしでは働かないということである。

(3-2) タンパク質のアセチル化・脱アセチル化

ここで、タンパク質のアセチル化と脱アセチル化について説明を加えておこう。これはよく知られているリン酸化・脱リン酸化と同じく、タンパク質の修飾の一種である。ではなぜタンパク質の修飾などというものが存在するのか？タンパク質は、例えばヒトでは2万種類以上が存在し、それぞれが固有の働きをもっている。固有の働きはすなわち固有の構造に基づいており、この構造こそが遺伝子によって規定されるアミノ酸配列によって決定される。一方でタンパク質の働きは時と場合によっては調節される必要がある。例えば細胞増殖に関わるタンパク質は、消化管粘膜上皮の細胞と肝細胞では当然その働きの程度が異なる。ではどのようにして働きの程度を変えるのか？いろいろな方法があるが単純化すればタンパク質の「量」あるいは「質」を変化させることであると言える。もっと働いてもらいたい場合には、①タンパク質の量を増やす、あるいは②よりよく働くようタンパク質の質を変える、ということである。具体的な例を挙げれば、末梢に運ばれる酸素

を増やしたい場合、①ヘモグロビンタンパク質を増やしてもよいが、より簡単に②ヘモグロビンに水素イオンを結合させることでヘモグロビンの酸素親和性を低下させて、末梢での酸素の解離を増やすこともできる。タンパク質の量を変化させるためには、新たにタンパク質合成を行うとか、今あるタンパク質をこわすなどの必要がある。これを瞬時に行うことは不可能である。そこで、今あるタンパク質の量を変えず、手っ取り早く質を変えるのがタンパク質の修飾という方法である。アセチル基のような小さな分子を、タンパク質につけたりはずしたりすることで、タンパク質の構造を変える。そしてそのことによってタンパク質の質を変える、すなわち働きの効率を変えるのである。従って脱アセチル化がどのような結果をもたらすかは、アセチル化がどんな働きをしているタンパク質のどこに起こっているかによってきまる。

4. NADはなにからつくる？

NADは細胞にとってなくてはならない物質である。なぜならNADは解糖系、クエン酸回路、 β 酸化、酸化リン酸化など、細胞でATPをつくるための酸化還元反応の補酵素として必須だからである。図1にNADとNMNその他関連の物質の構造の簡単な模式図を示した。NADはその名のごとく、ニコチンアミドとアデニンを、それぞれ塩基として持つ2つのヌクレオチドが結合したものである。NMNは、2つのヌクレオチドのうちニコチンアミドをもつヌクレオチド、つまりニコチンアミドにリボースとリン酸が結合したものである。通常の細胞ではNAD合成は、図2-1)に示すように、ニコチンアミドからNMNになり、さらにこのNMNにAMPが結合

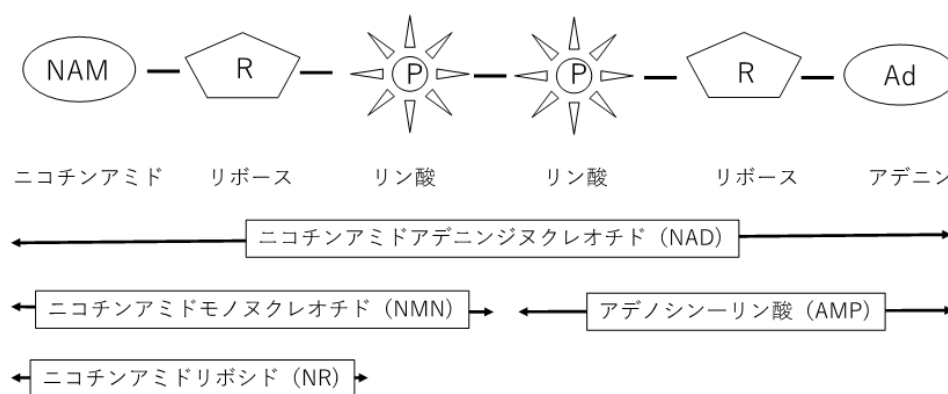


図1 NMNの構造

してNADになる，という合成経路をたどる。つまり，NMNはニコチンアミドからNADへの合成経路の中間代謝産物なのである。サーチュインの働きに必須のNADを増やすために，通常の前駆体であるニコチンアミドでなく，中間代謝産物であるNMNを使うところがポイントである。

5. なぜNMN？

ではなぜ，NMNが“若返り薬”と考えられるのであろうか？

(5-1) ビスファチンとNAD booster

かつてインスリン作用をもつアディポサイトカイン³⁾として報告されたビスファチンが注目を集めたが，結果的に当該論文はretractされた。このビスファチンこそがニコチンアミドからNMNをつくる酵素NAMPT (nicotinamide phosphoribosyltransferase) が血中に出たものであった。元の論文は取り下げられたが，ビスファチン自体でなくビスファチンの持つNAMPT活性によってつくられるNMNが，インスリン作用に関係する可能性が示唆された⁴⁾。ビスファチンによってつくられたNMNがNADの前駆体として働き，NADを増やしているのではないかと考えられたのである。NMNがNAD

のよい前駆体になるとすれば，NMNを摂取すればよい。こうしてNAD boosterとしてのNMNが脚光を浴びるに至った。

(5-2) NAD合成経路からみたNMN

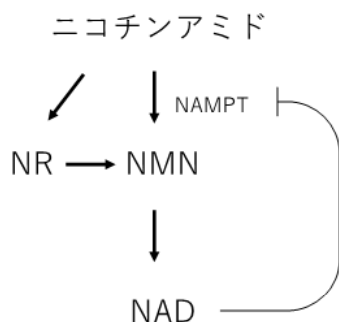
細胞は通常NAD前駆体としてニコチンアミドを使っている。ニコチンアミドからのNAD合成の律速段階は，図2-1)に示すように，NAMPTが触媒するニコチンアミドからNMNをつくる反応である。このNAMPTという酵素の活性はNADによって抑制される。したがってニコチンアミドを大量に投与しても，NADがどんどん増加するということはない。NADの細胞内濃度を上昇させるためにはNAMPTの反応をスキップする必要がある。たとえば，ニコチンアミドでなくNRを前駆体とした場合，細胞内のNADは増加する。NMNもNAMPTの反応をスキップしているからNADは増えるであろうか？

6. 2つの疑問

ここに2つの疑問がある。①摂取したNMNは細胞膜を通過するか？と，②分解されずに細胞に到達するか？である。

(6-1) 細胞膜を通過するか？

1)



2)

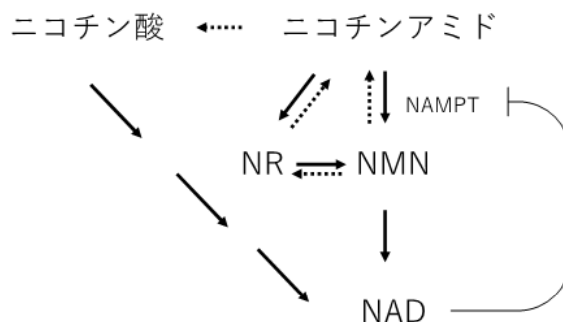


図2 NADの合成経路

NADは細胞内で使われるものであり細胞内で作られると考えられている。したがってNADの前駆体も細胞内に入る必要があるが、NMNは細胞内に入らないのではないかとする反論がある。ところが最近細胞膜にNMN輸送体が存在することが報告された⁵⁾。なるほど輸送体があれば細胞内に入ることは可能であろう。

(6-2) 分解されずに細胞に到達するか？

しかし、たとえ輸送体が細胞膜に存在したとしても、NMNがこわれることなくそのまま細胞まで到達できるのであろうか？NMNを投与した実験では、血中NMNの上昇を信頼できる測定法を用いて示した論文がない。先のヒトでのNMNの効果を示した論文²⁾でも血清中NMN増加のデータはない。専門的な話になるが、NMNがそのまま細胞に到達し、細胞内に取り込まれているかどうかを調べる方法がある。例えばNMNのニコチンアミドの部分とリボースの部分を、二つの異なった安定同位体、D(重水素)と¹³C、で標識して、この二つの標識のNADへの取り込みを質量分析法で比べるのである。二つの標識がどちらも同じようにNADに取り込まれていれば、NMNはこわれずに直接取り込まれていることになる。標識の一方の取り込みが他方に比べて少な

ければ、NMNはこわれて取り込まれている可能性がある。マウスでそのような詳細な実験を行った論文があるが、いずれも経口投与したNMNがそのまま細胞に取り込まれてNADになることはほとんどないことを示している⁶⁻⁷⁾。経口摂取した場合、図2-2)に点線矢印で示したように、NMNはNRやニコチンアミドに分解される。さらにニコチンアミドは、高脂血症の治療薬でもあるニコチン酸へと分解されるのである⁷⁾。ヒトで前述のようなマウスと同様の実験を行うのは困難である。もしNMNがこわれて細胞に取り込まれているのなら、高価なNMNを摂取する必要はない。では、ヒトでNMNがほんとうに効くのかを明らかにするためにはどうしたらよいのであろうか？少なくとも、NMN分解産物を用いた対照実験を同時に行う必要がある。すなわち、NMNが分解してできる、ニコチンアミドやNR、あるいはニコチン酸の投与を行った場合には効果がなく、その一方でNMNのみで効果が認められればよい。

7. 最 後 に

NMNが直接効果を発揮しているか否かはともかくとして、そもそも、酵素としてのSIRT活性

がNADの増減によって効率よく制御されるためには、NADの細胞内濃度がSIRTのNADに対する K_m (最大反応速度 V_{max} の半分の速度を与える基質濃度) 値付近であることが必要である。もしNADの細胞内濃度が K_m 値より高ければSIRTはすでに V_{max} にかなり近い状態である可能性がある。しかしNAD boosterの効果を謳った研究では、NADの増加が示されることは

あっても、NADの細胞内濃度の変化が K_m 値付近で起こっているかどうかは不明である。また前述のヒトの研究²⁾ではNMNを投与しても、インスリンシグナリングが改善された骨格筋ではNADは増えていない。以上、奇跡の若返り薬NMNについて、最近の論文に基づいて考察した。あなたはNMNを飲みますか？

引用文献

- 1) デビッド・A・シンクレア), マシュー・D・ラブラン ト:『LIFESPAN 老いなき世界』東洋経済新報社 (2020)
- 2) Yoshino M, Yoshino J, Kayser BD, Patti GJ, Franczyk MP, Mills KF, Sindelar M, Pietka T, Patterson BW, Imai SI, Klein S. Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women.: *Science*, 372: 1224-1229, (2021)
- 3) Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. : *Science*, 307: 426-30. (2005) Retraction in: Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura. PMID: 15604363.
- 4) Revollo JR, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, Dasgupta B, Sasaki Y, Wolberger C, Townsend RR, Milbrandt J, Kiess W, Imai S. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme.: *Cell Metab*, 6: 363-75. (2007)
- 5) Grozio A, Mills KF, Yoshino J, Bruzzone S, Sociali G, Tokizane K, Lei HC, Cunningham R, Sasaki Y, Migaud ME, Imai SI. Slc12a8 is a nicotinamide mononucleotide transporter.: *Nat Metab*, 1: 47-57. (2019)
- 6) Liu L, Su X, Quinn WJ 3rd, Hui S, Krukenberg K, Frederick DW, Redpath P, Zhan L, Chellappa K, White E, Migaud M, Mitchison TJ, Baur JA, Rabinowitz JD. Quantitative Analysis of NAD Synthesis-Breakdown Fluxes.: *Cell Metab*, 27: 1067-1080. (2018)
- 7) Shats I, Williams JG, Liu J, Makarov MV, Wu X, Lih FB, Deterding LJ, Lim C, Xu X, Randall TA, Lee E, Li W, Fan W, Li JL, Sokolsky M, Kabanov AV, Li L, Migaud ME, Locasale JW, Li X. Bacteria Boost Mammalian Host NAD Metabolism by Engaging the Deamidated Biosynthesis Pathway.: *Cell Metab*, 31: 564 - 579. (2020)