

## トピックス

## 老化およびアルツハイマー病に対する NAD と前駆体の効果について

### Effects of NAD and related precursors against aging and Alzheimer's disease

ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD: nicotinamide adenine dinucleotide)は、体内に最も多量に存在する補酵素である。500種以上の酵素の補酵素として機能することが知られ、糖質・脂質・タンパク質の代謝に不可欠である。NADの生合成はトリプトファンからキノリン酸(QA: quinolinic acid)を経て合成される経路と、ナイアシン(ビタミンB<sub>3</sub>)と総称されるニコチンアミド(Nam: nicotinamide)およびニコチン酸(NA: nicotinic acid)から合成される経路がある(図1)。ナイアシンは動物性食品にはNam, 植物性食品にはNAとして存在し、魚介類やレバー、ピーナッツ、エリンギなどに多く含まれる。通常の食生活では稀であるが、ナイアシンが欠乏するとペラグラ、皮膚炎、口内炎、神経炎や下痢などを生じる。

ニコチンアミドモノヌクレオチド(NMN: nicotinamide mononucleotide)はNamから生合成される物質であるが、近年「老化を抑え、寿命を延ばす可能性がある」として世界的に注目を集めるようになった。その契機となったのは2016年、ワシントン大学の今井ら<sup>1)</sup>が発表した論文である。生後5か月から1年間、マウスにNMNを経口投与したところ、ヒトの60代に相当する17か月齢でも代謝の維持、肥満抑制、活動性の維持がみられ、

さらに骨格筋・肝臓・脂肪組織における加齢性遺伝子発現変化の抑制などの「抗老化作用」がみられることを示した。NMNは体内でNADに変換され、NAD依存性アセチル化酵素であるSirtuin, 特にSIRT1を活性化することで抗老化作用を発揮すると考えられている<sup>2)</sup>。

体内のNADを増加させる方法として、nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)に着目した研究も行われている。NAMPTはNAD生合成の律速酵素であり、phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP)のホスホリボシル基をNamに転移し、NMNを生成する。哺乳類にはintracellular NAMPT (iNAMPT)およびextracellular NAMPT (eNAMPT)が存在し、eNAMPTは主に白色脂肪組織で発現し分泌されて血中を循環する。一方、iNAMPTは褐色脂肪組織、肝臓、腎臓、心臓に多く発現、白色脂肪組織、肺、脾臓、精巣、骨格筋では発現レベルが低く、脳および睪臓ではほとんど検出されない<sup>3)</sup>。このことは、脳外から供給されるNMNやeNAMPTが脳におけるNAD合成に重要であることを示唆している。今井らは血中のeNAMPTはヒトでもマウスでも加齢とともに減少すること、脂肪組織特異的にeNAMPTを発現するマウス(ANKI mice: adipose tissue-specific Nampt knock-in mice)では健康寿命が延長することを示

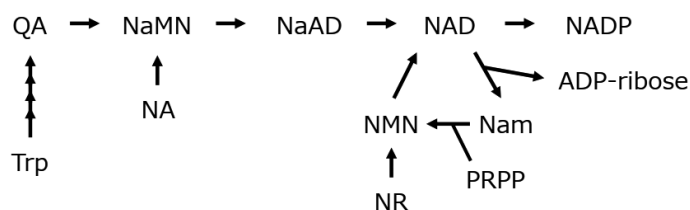


図1 NAD生合成経路

Trp: triptophan, QA: quolinic acid, NaMN: nicotinic acid mononucleotide, NA: nicotinic acid, NaAD: nicotinic acid adenine nucleotide, PRPP: phosphoribosyl pyrophosphate, NMN: nicotinamide mononucleotide, NAD: nicotinamide adenine dinucleotide, NR: nicotinamide riboside, Nam: nicotinamide, NADP: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, ADP-ribose: adenosine diphosphate ribose

した<sup>4)5)</sup>。驚くべきことに、eNAMPT を含む細胞外小胞を血中に補充することによっても NMN 投与と同様の抗老化作用が得られることも示している<sup>5)</sup>。

上述の ANKI マウスでは、海馬や視床下部など脳内の NAD レベルも増加する<sup>5)</sup>。日中活動量の増加および睡眠の質の改善もみられることから、末梢組織だけではなく脳機能の改善も示唆されている<sup>5)</sup>。また、オクラホマ大学のグループからは、NMN 投与により老齢マウスの認知機能が改善することが示されている<sup>6)</sup>。これらの報告は生理的老化に伴う脳機能低下に着目したものであるが、代表的な加齢性脳疾患であるアルツハイマー病 (AD) に対しても予防・治療効果を示すのだろうか？

認知症の中で最も高い割合を占めるアルツハイマー病 (AD) では、進行性の記憶力・遂行能力の低下に加え、幻覚や妄想などの精神症状を示し、最終的に寝たきりの状態となる。AD 患者の脳内では広範囲な神経細胞死が生じるため脳重量の低下や脳室の拡大がみられ、特に認知・実行機能を司る前頭前野と記憶を形成する海馬での神経変性が顕著である。また、病理学的な特徴として脳内における老人班の形成と神経原線維変化 (NFT: neurofibrillary tangle) が知られている<sup>7)</sup>。AD の大部分を占める孤発性 AD でなぜこれらの現象が生じるのかは十分に解明されていないが、最大の危険因子が加齢であることは明らかである<sup>8)</sup>。加齢・老化により AD 発症・進行プロセスが促進されるならば、加齢性の脳機能低下を防ぐナイアシンや NMN が AD の予防・進行抑制にも有効である可能性は想像に難くない。

実際に、AD モデルに対する NA, Nam, NMN など NAD 前駆体の効果についての知見が蓄積されつつある。Hosseini ら<sup>9)</sup>は AD に対する NAD 前駆体の効果について、特にげっ歯類モデルを用いた研究について一定の見解を得ることを目的とし、システムティックレビューを行った。2020 年 12 月までに発表された、PubMed, EMBASE, Scopus, Google Scholar, 総説の引用文献リストより、AD マウスまたはラットモデルの認知機能に対する NAD 前駆体の影響を検討した論文 320 報を抽出し、内容が重複するもの、内容が無関係だったもの、総説、学位論文を除いて 247 報を選び、さらに内容精査を行うことにより試験対照が不適切なもの、NAD 前駆体と AD の関係を示していないものなどを除き、最終的に 11 報を抽出した。主要評価項目として学習・記憶機能に着目した結果、Nam, NA, NMN, ニコチンアミドリボシド (NR) などの NAD 前駆体は、様々な種類の AD モデルの学習記憶機能を改善させるという一致した見解が得られた<sup>9)</sup>。NAD 前駆

体の作用メカニズムとしては、酸化ストレス・炎症反応・アポトーシスの軽減と、ミトコンドリア機能の促進が挙げられた<sup>9)</sup>。

Wang ら<sup>10)</sup>も同様のシステムティックレビューを行い、2020 年 5 月 30 日までに出版された論文から 14 報を抽出している。Hosseini ら<sup>9)</sup>のレビューでは除外された線虫モデルを用いた検討では、NMN を含む培地で線虫を飼育するとマイトファジーが活性化し、 $A\beta_{1-42}$  を発現する AD モデルの記憶力低下が抑えられることが示されている<sup>11)</sup>。一方、筆者らが用いているショウジョウバエでは、AD モデルに対する NAD 前駆体の直接の影響を検討したものは、現時点では発表されていない。しかし、神経原線維変化の構成分子である Tau を発現する AD モデルにおいて、NMN から NAD を合成する酵素である nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase (NMNAT) の過剰発現がリン酸化 Tau オリゴマーの分解を促進することで毒性を軽減させるとの報告がある<sup>12)</sup>。また、AD に次いで患者数の多い加齢性脳疾患であるパーキンソン病のモデルショウジョウバエでは、NAD 前駆体を培地中に添加することによってミトコンドリア障害や神経変性を抑えることが示されている<sup>13)</sup>。

以上のように、NAD 前駆体は様々な AD モデルにおいて保護的効果を示すことが明らかとなっている。NAD レベルの増加による疾患抑制効果が線虫・ショウジョウバエ・マウスと種を超えて示されている点も非常に興味深い。NAD は 500 種以上もの酵素の補酵素として機能することから、その作用メカニズムを特定の分子経路に求めることは困難であると思われる。NAD 前駆体が全身の臓器に対して抗老化作用を示すことから、AD モデルに対する影響が末梢臓器の変化を介した作用、つまり脳-臓器連関を介したものであるのか、あるいは脳神経系に直接作用した結果であるのか、という点も興味深い。今後は、どの NAD 前駆体がより効果的であるのか、他の加齢性疾患に対しても有効であるのか、ヒトでもモデル動物と同様の効果を示すのかなどについて、研究の発展が期待される。

**Key words** :NAD, nicotinamide riboside, nicotinamide, nicotinic acid, aging, Alzheimer's disease

<sup>1</sup>Diabetic Neuropathy Project, Department of Diseases & Infection, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Setagaya, Tokyo 156-8506, Japan.

<sup>2</sup>Department of Functional Control Systems, Molecular Cell Biology Laboratory, Graduate School of Engineering and Science, Shibaura Institute of Technology, Saitama 337-

8570, Japan.

Masaki Oba<sup>1,2</sup>, Koji Fukui<sup>2</sup>, Kazunori Sango<sup>1</sup>, Mari Suzuki<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 東京都医学総合研究所 疾患制御研究分野 糖尿病性神経障害プロジェクト

<sup>2</sup> 芝浦工業大学 大学院理工学研究科機能制御システム専攻 分子細胞生物学研究室

大場 柁樹<sup>1,2</sup>, 福井 浩二<sup>2</sup>, 三五 一憲<sup>1</sup>,

鈴木 マリ<sup>1</sup>

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2021.10.12 受付)

## 文 献

- 1) Mills KF, Yoshida S, Stein LR, Grozio A, Kubota S, Sasaki Y, Redpath P, Migaud ME, Apte RS, Uchida K, Yoshino J, Imai SI (2016) Long-Term Administration of Nicotinamide Mononucleotide Mitigates Age-Associated Physiological Decline in Mice. *Cell Metab* **24**, 795-806
- 2) Imai SI (2010) A possibility of nutraceuticals as an anti-aging intervention: activation of sirtuins by promoting mammalian NAD biosynthesis. *Pharmacol Res* **62**, 42-47
- 3) Revollo JR, Korner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, Dasgupta B, Sasaki Y, Wolberger C, Townsend RR, Milbrandt J, Kiess W, Imai SI (2007) Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab* **6**, 363-375
- 4) Yoon MJ, Yoshida M, Johnson S, Takikawa A, Usui I, Tobe K, Nakagawa T, Yoshino J, Imai SI (2015) SIRT1-Mediated eNAMPT Secretion from Adipose Tissue Regulates Hypothalamic NAD<sup>+</sup> and Function in Mice. *Cell Metab* **21**, 706-717
- 5) Yoshida M, Satoh A, Lin JB, Mills KF, Sasaki Y, Rensing N, Wong M, Apte RS, Imai SI (2019) Extracellular Vesicle-Contained eNAMPT Delays Aging and Extends Lifespan in Mice. *Cell Metab* **30**, 329-342 e325
- 6) Tarantini S, Valcarcel-Ares MN, Toth P, Yabluchanskiy A, Tusek Z, Kiss T, Hertelendy P, Kinter M, Ballabh P, Sule Z, Farkas E, Baur JA, Sinclair DA, Csiszar A, Ungvari Z (2019) Nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation rescues cerebrovascular endothelial function and neurovascular coupling responses and improves cognitive function in aged mice. *Redox Biol* **24**, 101192
- 7) Ross CA, Poirier MA (2004) Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med Suppl* **10**, S10-17
- 8) Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E (2009) Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci* **11**, 111-128
- 9) Hosseini L, Mahmoudi J, Pashazadeh F, Salehi-Pourmehr H, Sadigh-Eteghad S (2021) Protective Effects of Nicotinamide Adenine Dinucleotide and Related Precursors in Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Preclinical Studies. *J Mol Neurosci* **71**, 1425-1435
- 10) Wang X, He HJ, Xiong X, Zhou S, Wang WW, Feng L, Han R, Xie CL (2021) NAD(+) in Alzheimer's Disease: Molecular Mechanisms and Systematic Therapeutic Evidence Obtained *in vivo*. *Front Cell Dev Biol* **9**, 668491
- 11) Fang EF, Hou Y, Palikaras K, Adriaanse BA, Kerr JS, Yang B, Lautrup S, Hasan-Olive MM, Caponio D, Dan X, Rocktaschel P, Croteau DL, Akbari M, Greig NH, Fladby T, Nilsen H, Cader MZ, Mattson MP, Tavernarakis N, Bohr VA (2019) Mitophagy inhibits amyloid-beta and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci* **22**, 401-412
- 12) Ali YO, Ruan K, Zhai RG (2012) NMNAT suppresses tau-induced neurodegeneration by promoting clearance of hyperphosphorylated tau oligomers in a *Drosophila* model of tauopathy. *Hum Mol Genet* **21**, 237-250
- 13) Lehmann S, Loh SH, Martins LM (2017) Enhancing NAD(+) salvage metabolism is neuroprotective in a PINK1 model of Parkinson's disease. *Biol Open* **6**, 141-147