

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11593

研究課題名（和文）サルコペニアの予防・治療に向けたNAD代謝によるアミノ酸吸収調節機構の解明

研究課題名（英文）Elucidating the role of NAD metabolism in amino acids uptake for the prevention of sarcopenia

研究代表者

夜久 圭介（Yaku, Keisuke）

富山大学・学術研究部医学系・助教

研究者番号：70761865

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、サルコペニアの予防・治療を見据え、NAD補充による骨格筋機能の改善効果を検討した。また、NAD前駆体がどのように骨格筋のNAD合成に利用されるかを解析した。骨格筋においてNAD量の減少が認められるマウスにNAD前駆体を投与すると、筋機能の改善を認めた。また、NAD前駆体によるNAD補充効果は経口投与より静脈投与が優れていた。さらに、いずれの投与経路においても腸内細菌がNAD前駆体の代謝に関わっていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NRやNMNを用いたNAD補充は抗老化分野で世界的に注目されており、これらを用いた臨床試験が盛んに行われている。また、これらのサプリメントはサプリメントとして一般的にも用いられている。本研究では、NAD代謝の新たな側面として、NRとNMNがいずれも腸内細菌の影響を受けること、また投与経路によって利用効率の差が認められることを明らかにした。これらの知見はNAD代謝を標的とした健康増進において非常に重要な知見である。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the effect of NAD supplementation on the improvement of muscle function, aiming at the prevention and treatment of sarcopenia. Furthermore, we analyzed the pathway through which NAD precursors are utilized for NAD synthesis in muscle. We found that NAD precursors improved muscle function in mice whose muscle NAD levels are decreased. Additionally, the efficiency of NAD repletion was greater with intravenous administration than that with oral administration. Furthermore, we found that the microbiota is associated with NAD metabolism in both oral and intravenous administration of NAD precursors.

研究分野：栄養生化学

キーワード：NAD代謝 サルコペニア

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

本邦では他国に例を見ない超高齢社会を既に迎えており、加齢に伴う様々な疾患を予防・治療し、健康寿命を延伸することは重要な課題となっている。サルコペニアは、「老化に伴う骨格筋量の減少と筋力低下」として定義されており、骨折や運動機能の低下による寝たきりの原因になるだけでなく、認知症のリスクファクターともなる。したがって、サルコペニアの発症を予防することは、高齢者の QOL を向上させるための重要な課題である。

ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) は生体内で解糖系や脂肪酸酸化 (酸化) といったエネルギー代謝の制御に関わる補酵素である。また、NAD は老化関連分子サーチュインによるタンパク質脱アセチル化や DNA 修復酵素 PARP によるポリ ADP リボシル化の際の基質としても利用され、遺伝子発現やストレス応答に深く関わっている。細胞や組織内の NAD 量は老化によって減少し、このことがさらなる老化の悪循環を引き起こしていると考えられている。そのため、NAD が老化制御因子として近年注目を集めている。実際、骨格筋において NAD 量の低下が老化に伴う骨格筋機能の低下を促進することを我々は報告している (Gulshan and Yaku. Aging Cell. 2018)。また、骨格筋特異的な NAD 代謝の異常が、進行性の筋変性を誘導することが報告されている (Frederick et al. Cell Metab. 2016)。また、NAD の前駆体を利用して体内の NAD 量を増加させることによって、老化関連疾患の発症を予防し、健康寿命を延伸させることができると考えられている。NAD 前駆体の中でもニコチンアミドリボシド (NR) とニコチンアミドモノヌクレオチド (NMN) は特に効率の良い前駆体であると考えられており、現在ではヒトを対象とした臨床試験に多く用いられている。

我々は以前の研究から NAD の前駆体である NR が腸内細菌の作用によってニコチン酸 (NA) に変換された後、宿主の体内で利用されることを明らかにした (研究課題番号: 18K17921)。NA からの NAD 合成に必要な酵素である NAD 合成酵素 (NADS) は肝臓や腎臓といった特定の臓器に発現し、ニコチン酸 (NA) やトリプトファンからの NAD 合成に関わっている。我々は NADS を欠損したマウスでは、野生型マウスと比較して骨格筋の NAD 量の減少が認められることを見出しており、NAD 代謝と骨格筋機能の関係を解明するための有効なモデル動物であると考えている。一方で、NAD の前駆体である NR は老化マウスの筋幹細胞の機能を改善することが報告されており、サルコペニアの予防・治療に対する NAD 補充の有効性が期待されている。しかしながら、様々な試験から、NAD 前駆体の経口投与による NAD 補充効果は脳や骨格筋といった抹消組織では困難であることが知られている。そこで、より効率のよい NAD 補充戦略を確立するため、NAD 前駆体の詳細な代謝経路を明らかにする必要がある。

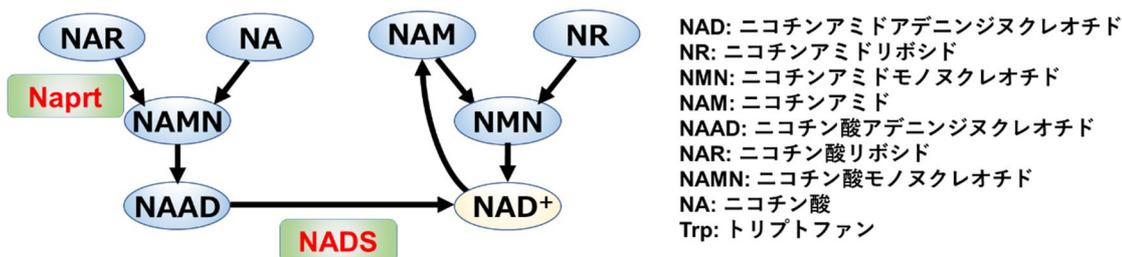


図 1 . NAD 合成経路の概要

2. 研究の目的

老化に伴う体内の NAD 量の減少は高齢者の生体機能と密接に関わっている。特に、骨格筋では NAD の減少が著明であり、筋機能との相関が認められている。そこで、本研究では、NAD 補充がサルコペニアの治療に有効であるかを検討した。また NAD 前駆体がどのように生体内で利用されるかについて詳細に解析することによって、サルコペニアの予防・治療に向けた知見を得ることを目指した。

3. 研究の方法

NAD 補充によって改善するかを検討するため、NADS 欠損マウスに NR を投与し、骨格筋機能の変化を調べた。さらに、NAD 前駆体がどのような経路で骨格筋の NAD 合成に用いられるかを明らかにするため、安定同位体で標識した NR と NMN を投与し、骨格筋 NAD メタボロームを測定した。また、より詳細な NAD 前駆体の代謝経路を明らかにするため、腸内細菌を除去したマウスに前駆体を投与し、利用経路の検討を行った。

4. 研究成果

NADの補充がサルコペニアの予防・治療に対して有効であるかを検討するため、NADSに依存しない前駆体であるNRを用いた検討を行った。NRの投与によってNADS欠損マウスの体重が増加し、骨格筋NAD量が回復した。また、同時に骨格筋重量と筋持久力が野生型マウスと同程度まで改善した。これらの結果から、骨格筋NAD量は骨格筋量、筋機能の維持に重要な役割を果たしていることが明らかになった(図2)。

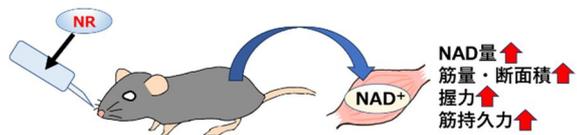


図2. NADの補充はNADS欠損マウスの筋機能を回復させる

NRの投与がNADS欠損マウスの表現型を改善したことから、NADの補充による筋機能の改善が期待される。しかしながら、NRやNMNといったNAD補充効率の良いとされる前駆体であっても骨格筋などの抹消組織におけるNAD補充効果は限定的であることが知られている。そこで、これらの前駆体が実際にどのような代謝経路で骨格筋のNAD合成に用いられるかを明らかにするため、NMNとNRを経口投与し、その代謝動態を調べたところ、いずれの前駆体もある程度は小腸で直接吸収されることを見出した。また、NRの大部分は腸内細菌によってNAに変換され、肝臓で利用されることを我々は報告している。しかし、NMNが腸内細菌による代謝を受けるかについては不明であった。そこで、腸内細菌を除去したマウスにNMNを投与したところ、NRと同様にNMNもNAに変換された後、肝臓のNAD合成に用いられることが明らかになった。さらに、より詳細な代謝経路を明らかにするため、安定同位体で標識したNRとNMNを野生型マウスに投与し、代謝物の標識パターンを追跡した。肝臓では、経口投与されたNRとNMNから腸内細菌によって生じたNAが主としてNAD合成に用いられることが明らかになった。一方で、骨格筋ではNRとNMNの分解によって生じたニコチンアミドがNAD合成に用いられることが見出された。また、NAからのNAD合成に關するNaprtの欠損はNRとNMNによる骨格筋NAD補充に影響を与えなかった。以上の結果より、NRとNMNの骨格筋の利用経路としてはこれらの分解によって生じたNAMが用いられる経路が關与していることが明らかになった(図3)。

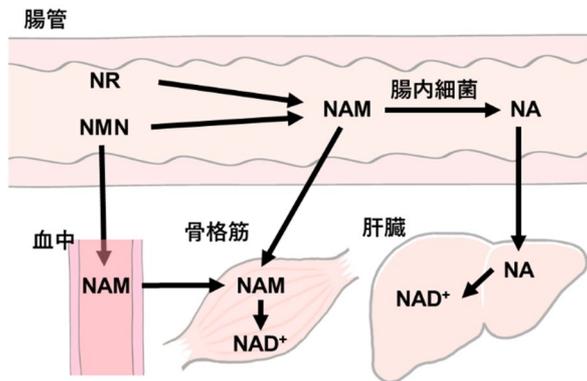


図3. 経口投与されたNRとNMNはNAMとして骨格筋に利用される

経口投与されたNRやNMNは部分的に吸収され血中に移行することが明らかになったが、骨格筋におけるNAD補充効果は肝臓と比較して低い。そこで、NRとNMNを静脈投与し、さらに詳細な代謝経路を検討したところ、NRとNMNの血中安定性は低く、投与後速やかにNAMに分解されることが明らかになった。経口投与と比較して静脈投与では骨格筋のNAD補充効果が優れていた。一方で、静脈投与においてもNAADなど脱アミド型の代謝物の増加が確認された。そこで、NAD前駆体の静脈投与においても腸内細菌が働いていると考え、腸内細菌を除去したマウスやNaprt欠損マウスにNRとNMNを静脈投与したところ、肝臓のNAD合成は静脈投与した場合であっても腸内細菌の影響を受けることが明らかになった。一方で、骨格筋のNAD合成に腸内細菌は関わっていない。また、血中から腸管へ前駆体移行経路を検討したところ、静脈投与されたNAD前駆体はNAMとして胆汁を介して移行することを見出した。

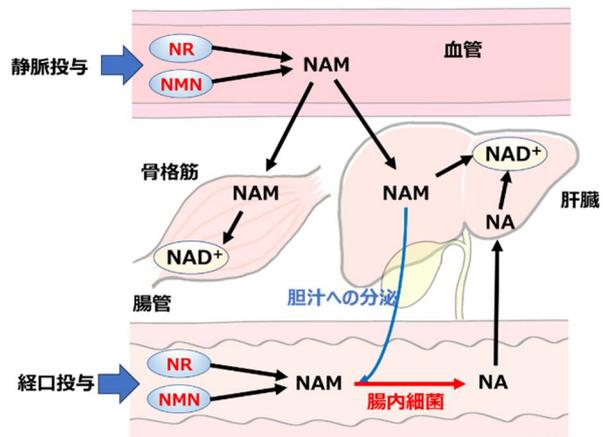


図4. NRとNMNの利用経路の全体像

以上の結果より、経口投与されたNAD前駆体は腸内細菌によってNAに変換され、肝臓のNAD合成に用いられることが明らかになった。また、NAD前駆体の静脈投与は骨格筋のNAD補充に有効である一方、過剰な前駆体は胆汁を介した腸肝循環によって腸内細菌の代謝を受け、肝臓のNAD合成に用いられることが明らかになった(図4)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Okabe Keisuke, Yaku Keisuke, Uchida Yoshiaki, Fukamizu Yuichiro, Sato Toshiya, Sakurai Takanobu, Tobe Kazuyuki, Nakagawa Takashi	4. 巻 9
2. 論文標題 Oral Administration of Nicotinamide Mononucleotide Is Safe and Efficiently Increases Blood Nicotinamide Adenine Dinucleotide Levels in Healthy Subjects	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Nutrition	6. 最初と最後の頁 868640
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnut.2022.868640	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Igarashi Masaki, Nakagawa-Nagahama Yoshiko, Miura Masaomi, Kashiwabara Kosuke, Yaku Keisuke, Sawada Mika, Sekine Rie, Fukamizu Yuichiro, Sato Toshiya, Sakurai Takanobu, Sato Jiro, Ino Kenji, Kubota Naoto, Nakagawa Takashi, Kadowaki Takashi, Yamauchi Toshimasa	4. 巻 8
2. 論文標題 Chronic nicotinamide mononucleotide supplementation elevates blood nicotinamide adenine dinucleotide levels and alters muscle function in healthy older men	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 npj Aging	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41514-022-00084-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Iqbal Tooba, Nawaz Allah, Karim Mariam, Yaku Keisuke, Hikosaka Keisuke, Matsumoto Michihiro, Nakagawa Takashi	4. 巻 636
2. 論文標題 Loss of hepatic Nmnat1 has no impact on diet-induced fatty liver disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 89 ~ 95
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2022.10.072	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mahmood Arshad, Yaku Keisuke, Hikosaka Keisuke, Gulshan Maryam, Inoue Shin-ichi, Kobayashi Fumie, Nakagawa Takashi	4. 巻 637
2. 論文標題 Nmnat3 deficiency in hemolytic anemia exacerbates malaria infection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 58 ~ 65
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2022.11.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuneki Hiroshi, Sugiyama Masanori, Ito Toshihiro, Sato Kiyofumi, Matsuda Hiroki, Onishi Kengo, Yubune Koharu, Matsuoka Yukina, Nagai Sanaka, Yamagishi Towa, Maeda Takahiro, Honda Kosuke, Okekawa Akira, Watanabe Shiro, Yaku Keisuke, et al.	4. 巻 4
2. 論文標題 Food odor perception promotes systemic lipid utilization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Metabolism	6. 最初と最後の頁 1514 ~ 1531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42255-022-00673-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakagawa-Nagahama Yoshiko, Igarashi Masaki, Miura Masaomi, Kashiwabara Kosuke, Yaku Keisuke, Fukamizu Yuichiro, Sato Toshiya, Sakurai Takanobu, Nakagawa Takashi, Kadowaki Takashi, Yamauchi Toshimasa	4. 巻 23
2. 論文標題 Blood levels of nicotinic acid negatively correlate with hearing ability in healthy older men	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Geriatrics	6. 最初と最後の頁 97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12877-023-03796-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yaku Keisuke, Palikhe Sailesh, Izumi Hironori, Yoshida Tomoyuki, Hikosaka Keisuke, Hayat Faisal, Karim Mariam, Iqbal Tooba, Nitta Yasuhito, Sato Atsushi, Migaud Marie E., Ishihara Katsuhiko, Mori Hisashi, Nakagawa Takashi	4. 巻 12
2. 論文標題 BST1 regulates nicotinamide riboside metabolism via its glycohydrolase and base-exchange activities	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6767
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-27080-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 夜久圭介, Sailesh Palikhe, 中川崇
2. 発表標題 NAD+前駆体の生体内での利用経路の解析
3. 学会等名 第16回トランスポーター研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 夜久圭介, Nawaz Allah, 中川崇
2. 発表標題 CD38の阻害は筋再生を促進する
3. 学会等名 第73回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 夜久圭介, Sailesh Palikhe, 中川崇
2. 発表標題 Nicotinamide mononucleotideの体内動態の解析
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 夜久圭介, Nawaz Allah, 中川崇
2. 発表標題 Inhibition of CD38 promotes muscle regeneration
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 夜久圭介, Nawaz Allah, 中川崇
2. 発表標題 CD38は骨格筋損傷における治療標的である
3. 学会等名 日本トリプトファン研究会第41回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 飴井千佳乃、佐伯玲奈、夜久圭介、中川 崇
2. 発表標題 NAD 代謝における腸内細菌の役割について
3. 学会等名 日本生化学会北陸支部 第39回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐伯玲奈、飴井千佳乃、夜久圭介、中川 崇
2. 発表標題 高脂肪食誘導性肥満に対する NAD 前駆体の併用効果
3. 学会等名 日本生化学会北陸支部 第39回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sailesh Palikhe, Keisuke Yaku, Takashi Nakagawa
2. 発表標題 Nicotinamide riboside generates NAD ⁺ through the Preiss Handler pathway during oral administration
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西岡 文音、夜久 圭介、中川 崇
2. 発表標題 NAD前駆体ニコチン酸のNAD増加効果に対する老化の影響
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 南野 徹	4. 発行年 2022年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 460
3. 書名 生物の寿命延長	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------