

長寿のサプリメントの 可能性について！

2021年1月25日

夢と技術の経営研究所

目次

1. 老化の特徴
2. 老化を遅らせるためには
3. アンチエイジングのサプリメントの候補
4. NAD+
5. NAD+代謝
6. サーチュイン
7. 健康と長寿のカギ
8. 人間による臨床試験に関する論文-1
9. 人間による臨床試験に関する論文-2
10. まとめ

1. 老化の特徴

◎Cell誌が2013年に発表したレビュー論文「The Hallmarks of Aging(老化の特徴)」では、老化についての9つの特徴を指摘しています。

◎ 老化についての9つの特徴

- ①ゲノムの不安定性 : DNA損傷の蓄積
- ②テロメアの消耗(減少) : DNA損傷など加齢に伴う劣化の影響を特に受けやすい染色体領域
- ③エピジェネティック(後天的に決定される遺伝的な仕組み)な変化
: 遺伝子を取り巻く周りの状況に違いによる、遺伝子発現のパターンや細胞の性質の変化
- ④プロテオスタシス(タンパク質恒常性)の喪失
: 細胞内で発現している全たんぱく質の安定性と機能性の維持メカニズム
- ⑤ 栄養感知の異常(規制緩和された栄養素の感知)
: 栄養経路と生体エネルギー経路(下流の細胞内エフェクターの機能の低下)
- ⑥ ミトコンドリア機能障害
- ⑦ 細胞老化
: 死滅しないまま増えなくなる。老化細胞は、分裂を停止して増殖しない状態。炎症性物質の分泌
- ⑧ 幹細胞の枯渇 : 組織の再生能力の低下
- ⑨ 細胞間コミュニケーションの変化
: 内分泌、神経内分泌、神経細胞など、細胞間コミュニケーションのレベルでの変化

2. 老化を遅らせるためには

- ◎DNA損傷の低減 ← 有効なサプリメントは？（活性酸素の低減）
- ◎DNA損傷の修復 ← 有効なサプリメントは？
- ◎生活習慣の改善

<老化を遅らせるための研究>

- ◎カロリー制限
- ◎NAD+サプリメント
- ◎テロメア寿命の延長
 - ・テロメアを伸ばす酵素テロメラーゼの活性化。精子や卵子を作る生殖細胞やiPS細胞はテロメラーゼが活性化しているため、何回分裂してもテロメアが短くならない“不死の細胞”
- ◎ミトコンドリア機能の研究
 - ・細胞内におけるエネルギー(ATP)生成やアポトーシス(細胞死)などの役割を担っている
- ◎細胞リプログラミング
 - ・分化した細胞を再び多能性幹細胞に戻すリプログラミングは、これまでにない革新的な医療を可能にする
- ◎老化細胞除去

3. アンチエイジングのサプリメントの候補

◎NR : Nicotinamide ReboSide (ニコチンアミド・リボシド)

(NAD+増→DNAの修復、サーチュイン遺伝子活性化)

◎NMN : Nicotinamide MonoNucleotide (ニコチンアミド・モノヌクレオチド)

(NAD+増→DNAの修復、サーチュイン遺伝子活性化)

◎Resveratrol (レスベラトロール) (サーチュイン遺伝子活性化)

◎Pterostilbene (プテロステルベン) (サーチュイン遺伝子活性化)

◎PS (ホスファチジルセリン)

(脳神経細胞での情報伝達の効率化・高速化)

◎いちょう葉エキス (記憶改善、脳機能障害の改善)

4. NAD+

◎近年、老化および老化関連疾患は、ニコチンアミド・アデニン・ジヌクレオチド (Nicotinamide Adenine Dinucleotide: NAD⁺) の量の低下、およびNAD⁺依存性脱アセチル化酵素サーチュインの活性の低下と密接な関わりを持つことが示されています。

代謝: NAD⁺を増やして長寿と繁栄を

「ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD⁺)は、ミトコンドリアでのエネルギー産生反応の補因子の1つである。NAD⁺レベルは加齢とともに低下し、加齢に関連する疾患の発症に重要な役割を担っているらしい。最近開発されたNAD⁺の細胞内レベルを上昇させるという企ては、動物モデルで老化を遅らせ、筋肉機能を回復させ、脳での神経再生を促進し、代謝性疾患に対する保護作用をもたらしている。」

(2018年11月15日 *Nature* 563, 7731) 出所: Nature JapanのWebサイトより

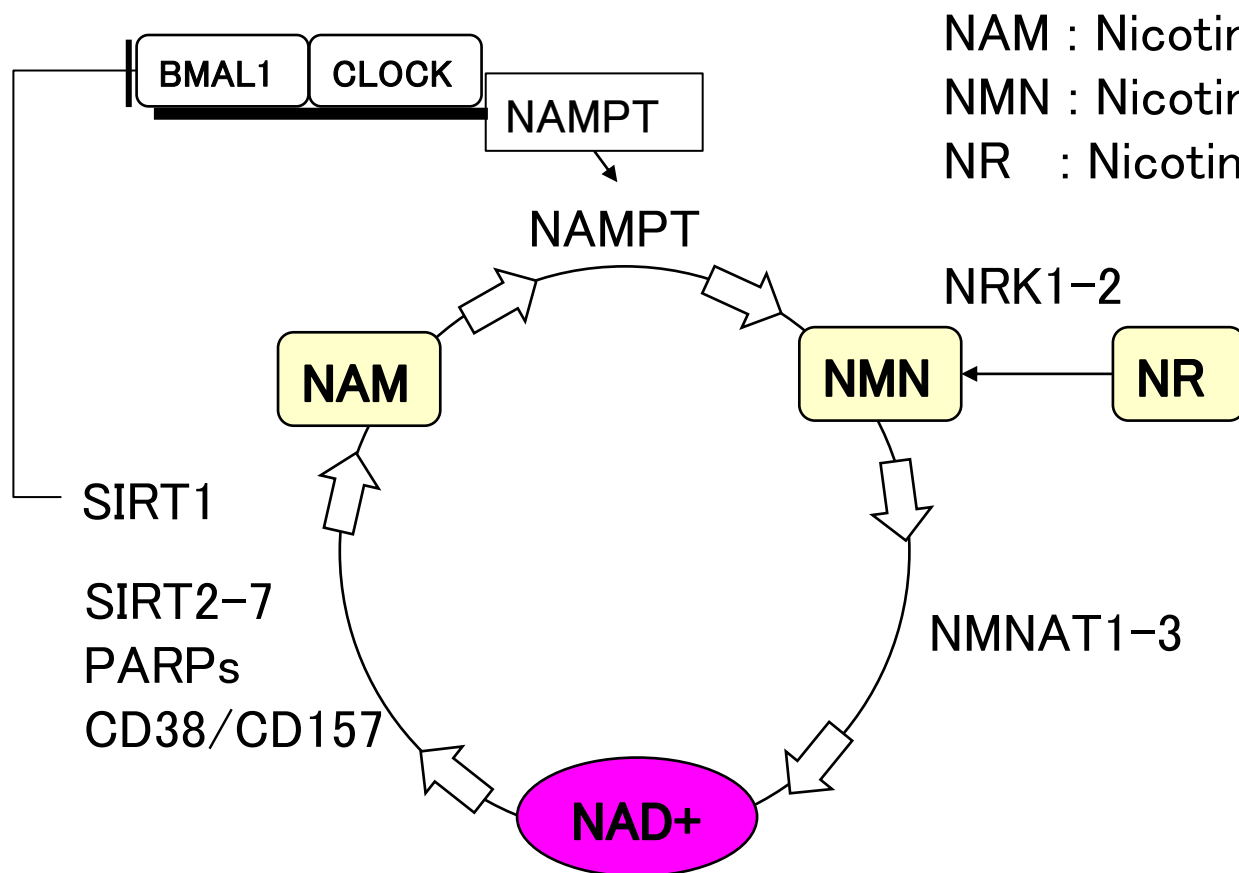
◎NAD⁺代謝とサーチュイン

- ・NAD⁺は、酸化還元反応で重要な役割を果たす補酵素として古くから知られてきました。
- ・近年、特に哺乳類において、このNAD⁺の合成経路と、サーチュインに代表される NAD⁺消費酵素に関する研究が注目を集めています。
- ・特に、サーチュインによるNAD⁺からニコチンアミド(Nicotinamide: NAM)への分解反応は、それと共役するサーチュインによる脱アセチル化反応(DNA転写を抑制)を促進することで、健康や長寿に関わるさまざまな生命現象に関与しています。

5. NAD+代謝

◎NAD+代謝

- SIRT1はNAD+依存的に、時計遺伝子(BMAL1、CLOCK)を制御します。逆に、NAMからNAD+を再合成する律速酵素ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ(nicotinamide phosphoribosyltransferase: NAMPT)は、時計遺伝子によって制御されていて、NAD+代謝は概日リズムを刻んでいます。

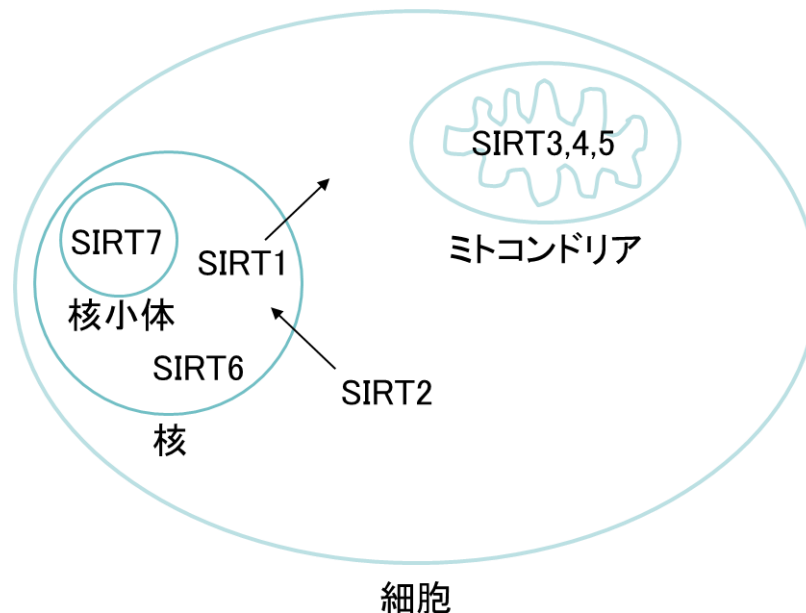


6. サーチュイン

◎哺乳類では、七つのサーチュイン(SIRT1~7)が存在し、SIRT1、6、7は核内、SIRT3、4、5はミトコンドリア、SIRT2は細胞質に局在します。

◎サーチュインの働き(SIRT1の研究が最も進んでいる)

- ・SIRT1:核(細胞質) 脱アセチル化 →代謝制御、ストレス応答、炎症抑制、他
- ・SIRT2:細胞質(核) 脱アセチル化 →細胞周期、細胞分化
- ・SIRT3:ミトコンドリア 脱アセチル化 → β 酸化、代謝、酸化ストレス制御、他
- ・SIRT4:ミトコンドリア ADP-リボシル化 →アミノ酸依存性インスリン分泌制御
- ・SIRT5:ミトコンドリア 脱アセチル化/脱マロニル化/脱スクシニル化 →尿素回路制御
- ・SIRT6:核 脱アセチル化/ADP-リボシル化 →塩基除去修復、代謝、炎症抑制、寿命制御
- ・SIRT7:核小体 脱アセチル化 →クロマチン制御、がん化



7. 健康と長寿のカギ

健康と長寿のためには、
「NAD+量」と「サーチュイン活性」が重要であり、
それらを回復・維持させるためのサプリメントがあれば
有効と推測されます
(動物による実験結果から)

<最近の研究による健康と長寿のポイント>

- ①NAD+量の回復・維持
- ②サーチュイン活性の回復・維持

<今後の研究への期待>

- ①NR、NMNの人間による臨床試験での各種検証(安全性、有効性など)
- ②NR、NMNを含む有効なサプリメントの開発

8. 人間による臨床試験に関する論文-1

① Repeat dose NRPT (nicotinamide riboside and pterostilbene) increases NAD⁺ levels in humans safely and sustainably: a randomized, double-blind, placebo-controlled study
Ryan W. Dellinger(1), Santiago Roel Santos(1), Mark Morris(1), Mal Evans(2), Dan Alminana(1), Leonard Guarente(1),(3) and Eric Marcotulli(1)

(1) Elysium Health, Inc, New York, NY, USA; (2) KGK Synergize London, London, ON, Canada and (3) Department of Biology, MIT, 77 Massachusetts avenue, 68-280, Cambridge, MA 02139, USA

<概要>

- ・被験者は、60から80歳の120人の健康な大人
- ・NRとPT (Pterostilbene) の経口投与 (毎日、8週の間、朝食時、経口的)
- ・NRPT 1Xグループ: 40人、NRPT 2Xグループ: 33人、偽薬グループ: 40人
- ・NRPT 1X: 250mgのNRプラス50mgのPT、NRPT 2X: 500mgのNRプラス100mgのPT
- ・結果: 臨床研究の間、深刻な有害事象は報告されなかった。
(6つの弱い有害事象は報告されたが回復した。NRPT 1X: 1、NRPT X2: 5)
30日目の時点で、NAD⁺濃度はベースラインと比較して、NRPT 1Xグループでおよそ40%、NRPT 2Xグループでおよそ90%増加した。NRPT 1Xグループで観察されるNAD⁺濃度の40%の増加は、60日目まで持続された。NRPT 2Xグループで見られるNAD⁺レベルの増加は、ベースラインに対しておよそ55%で、60日目まで持続された。
小さいが重要なコレステロールの増加が、NRPTの通常の服用で、少なくとも通常のBMIより高い人々に対して、起こるかもしれないことが示唆された。(たぶんPTによる影響)

9. 人間による臨床試験に関する論文-2

②Effect of oral administration of nicotinamide mononucleotide on clinical parameters and nicotinamide metabolite levels in healthy Japanese men

Junichiro Irie(1), Emi Inagaki(2), (3), (4), Masataka Fujita(1), Hideaki Nakaya(1), Masanori Mitsuishi(1), Shintaro Yamaguchi(1), Kazuya Yamashita(2), Shuhei Shigaki(5), Takashi Ono(6), Hideo Yukioka(6), Hideyuki Okano(4), (7), Yo-ichi Nabeshima(8), Shin-ichiro Imai(8), (9), Masato Yasui(7), (10), Kazuo Tsubota(2), (7) and Hiroshi Itoh(1), (7)

(1) Department of Endocrinology, Metabolism and Nephrology, Keio University School of Medicine, Shinjuku, Tokyo 160-8582, Japan (2) Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Shinjuku, Tokyo 160-8582, Japan (3) Japan Society for the Promotion of Science, Chiyoda, Tokyo 102-0083, Japan (4) Department of Physiology, Keio University School of Medicine, Shinjuku, Tokyo 160-8582, Japan (5) Biomarker Research and Development Department, Shionogi & Co., Ltd., Toyonaka, Osaka 561-0825, Japan (6) Drug Discovery and Disease Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd, Toyonaka, Osaka 561-0825, Japan (7) Keio University Global Research Institute (KGRI), Minato, Tokyo 108-8345, Japan (8) Laboratory of Molecular Life Science, Department of Gerontology, Institute of Biomedical Research and Innovation, Kobe, Hyogo 650-0047, Japan (9) Department of Developmental Biology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110, USA (10) Department of Pharmacology, Keio University School of Medicine, Shinjuku, Tokyo 160-8582, Japan

<概要>

- ・被験者は、10人の健康な男性
- ・NMNの1回の経口投与
- ・100mg、200mg、500mgの3グループ
- ・結果： 1回の経口投与による悪影響は無かった。
組織NAD⁺とプラズマ代謝物質(MNA、2Pyと4Py)を増やしたと推測される。

10. まとめ

◎現時点では、NR、NMNの人間による臨床試験に関する論文は少ないです。

◎NR、NMNの人間での生物学的利用能（生物学的利用率、生物学的利用速度）、有効性などの詳しい検証は、今後の研究に期待されます。

◎前出、①、②の論文から、下記のごことは推測されます。

NR : 長期間の経口摂取でも安全
経口摂取による生物学的利用能はある
(NAD+の増加を確認)

NMN : 単発での経口摂取は安全
経口摂取による生物学的利用能はありそう

NR、NMNをサプリメントとして摂取する場合には、
これらのことを理解の上、摂取することが必要！

夢と技術の経営研究所
www.yumegi.com