

令和 3 年 11 月 22 日

報道機関 各位

抗老化作用を発揮する栄養成分 ニコチンアミドリボシド（NR）の 生体内における代謝経路を解明

富山大学学術研究部医学系 分子医科薬理学講座の中川 崇教授、夜久 圭介助教、サイリッシュ パリキヒ大学院生らはヒトやマウスで抗老化作用を示すことが知られている栄養成分ニコチンアミドリボシド（NR）の生体内における代謝経路を解明しました。

NR はビタミン B3 の一種であり、牛乳などの乳製品やヒトの母乳中にも含まれている栄養素です。生体内に取り込まれた NR は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD）とよばれる補酵素へと変換され、エネルギー産生や DNA 損傷の修復、遺伝子発現などの制御に深く関与しています。また、抗老化分子として知られるサーチュインも NAD により活性化されることが知られています。生体内の NAD の量は加齢とともに減少することが知られており、これが老化の原因の一つと考えられています。そのため、NR のような NAD の材料になる栄養素の摂取は、加齢による NAD 量の低下を食い止め、抗老化作用を示すことが、動物実験などがからわかっています。現在、NR を用いた NAD 補充療法は、抗老化の手段として大きく注目を集めており、世界中で精力的にその効果の検討が進められています。一方で、生体内における NR の代謝経路については不明な点も多く、NR を用いた効率の良い NAD 補充療法を行うためにも、NR の生体内代謝経路の全体像解明が待たれていました。

本研究では、質量分析計という代謝物を精密に計測できる機器を用いて、マウスに経口摂取した NR が体内でどのように代謝されるのか明らかにしました。その結果、腸管での NR 分解機構や NR 利用における腸内細菌の重要性が明らかとなりました。さらには、今までに知られていなかった新たな NR の代謝経路を発見しました。これらの研究成果は NR を用いた抗老化研究を進める上で非常に重要な知見であると考えられます。

今回の研究成果は科学誌「Nature Communications」（オープンアクセスジャーナル）に令和 3 年 11 月 19 日 19 時（日本時間）に公開されました。

■ ポイント

- ・抗老化作用が期待されるニコチンアミドリボシド (NR) の生体内における代謝経路を質量分析計を用いて網羅的に解析した
- ・生体内で NR は補酵素ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) の量を大きく増加させるが、そのためには腸内細菌が必要であることを明らかにした
- ・NR から NAD を合成する新たな経路として BST1 による塩基交換反応による経路を発見した

■ 研究の背景と概要

我が国の平均寿命は、男女ともに右肩上がりに増加しており、世界トップクラスです。それに伴い、高齢化率（65歳以上の人口の割合）も世界で最も高い29.1%にまで上昇しています。一方で、医療や介護に頼らず自立した生活を送ることのできる期間である健康寿命については、平均寿命よりも男性で8年以上、女性で12年以上短くなっています。つまり、せっかく長生きをしても、晩年のかなり長い期間、寝たきりや認知症などで日常生活が制限されてしまい、QOLが低下していることを意味しています。そのため、健やかな老後を送るためには、健康寿命を延伸し、平均寿命との差を埋めることが必要だと考えられています。

老化は、さまざまな要因が関与する複雑な現象であり、避けることのできない生理的な変化であると考えられてきました。そのため、老化に関する研究は、あまり進んでいませんでした。近年、さまざまな研究手法の発展により、老化のメカニズムに関する研究が非常に盛んになってきました。その中でも栄養・代謝と老化との関連は大きな注目を集めています。例えば、食事の摂取カロリーを単純に30-40%制限するカロリー制限は、マウスやサルなどで、寿命の延長効果や老化の抑制効果があることが知られています。カロリー制限では、長寿遺伝子と呼ばれるサーチュインの活性化が、抗老化作用のメカニズムの一つと考えられています。サーチュインを活性化するために必要な物質がニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) です。NAD はナイアシン (ビタミン B3) から作られる代謝産物です。ナイアシンの欠乏は、皮膚炎や下痢、認知症を主徴とするペラグラという疾患が起こることから、生体にとって必須のビタミンであることが古くから知られていました。ヒトやマウスでは、加齢によって体内の NAD 量が減少することが知られおり、これがさまざまな老化の原因の一つであると考えられています。そのため、加齢によって減少する NAD 量を補充するため、NAD の材料となる前駆体を投与する NAD 補充療法が考えられてきました。ニコチンアミドリボシド (NR) は 2004 年に見出された NAD の前駆体であり、ヒトやマウスでは NR を摂取することで生体内の NAD 量が増えることがわかっています。また、2 型糖尿病やアルツハイマー病などのモデル動物において、NR の摂取は疾患の発症予防・治療効果を示すことが確認されています。そのため、ヒトを対象とした臨床試験が世界中で数多く実施されています。一方で、生体内における NR の代謝経路については不明な点も多く、NR を用いた効率の良い NAD 補充療法を行うためにも、NR の生体内代謝経路の全体像解明が待たれていました。

■研究の内容・成果

我々は、質量分析計という代謝物を精密に計測できる機器を用いて、マウスに経口摂取した NR が体内でどのように代謝されるのか検討しました。その結果、NR の体内利用には、①小腸において NR を直接そのまま吸収し、NAD 合成に利用する経路と、②腸管内でいったん NR を分解し、その後腸内細菌の助けを借りてニコチン酸 (NA) に変換した後に、大腸から吸収し、NAD 合成に利用する経路が存在することを明らかにしました (図上)。また、②の経路では NR を腸管内で分解する分子は BST1 (Bone marrow stromal cell antigen 1) とよばれる酵素であることを発見しました。BST1 はパーキンソン病との関与が報告されている分子ですが、その機能についてははっきりとわかっていませんでした。また、BST1 の酵素活性について詳細に検討したところ、BST1 には NR とその塩基がニコチン酸に置き換わったニコチン酸リポシド (NAR) の間で塩基を相互に変換する Base-exchange (塩基交換) 活性とよばれる新たな酵素活性があることを見出しました (図下)。NR と NAR の構造上の違いはリボースに結合している塩基の末端がアミド基であるかカルボキシ基であるかという 1 点のみですが、BST1 による NR と NAR の相互変換は、この末端の部分だけを変換するのではなく、リボースに結合している塩基であるニコチンアミドとニコチン酸を丸ごと入れ替えてしまうという反応でした。この反応により、今までは独立して NAD を合成していると考えられていた NAD 合成のアミド体経路と脱アミド体経路が、BST1 の反応経路によって結ばれているということ初めて明らかにしました。

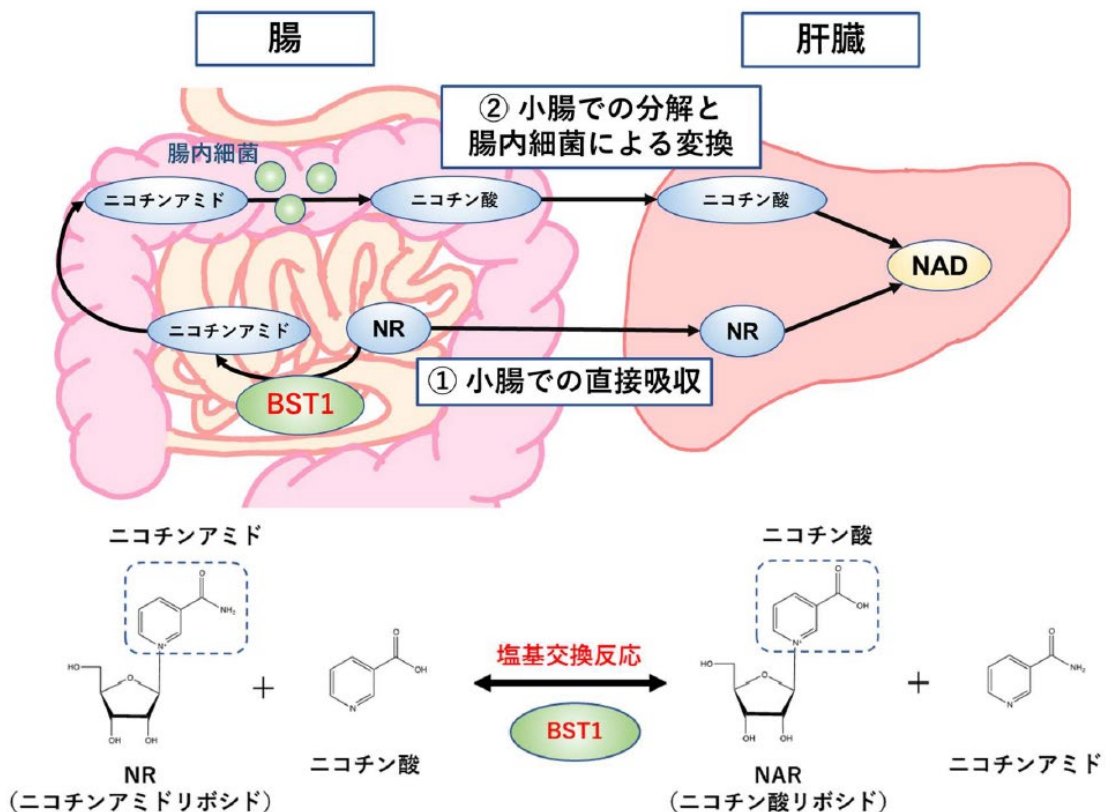


図. 今回の研究で明らかにした生体内での NR の代謝経路

■今後の展開

NR はいくつかある NAD の前駆体の中でも特に注目されており、肥満や糖尿病だけではなく、腎不全や循環器系疾患、慢性閉塞性肺疾患、加齢による認知機能低下、SARS-CoV-2 感染といった様々な疾患を対象とした臨床試験が世界中で実施されています。本研究で明らかになった NR の体内利用機構は、これらの臨床研究において効率的な NAD 補充療法を確立する上で重要な知見であると考えられます。また BST1 はパーキンソン病との関連も報告されており、本研究で明らかとなった新たな酵素活性がパーキンソン病の発症・進展にどのように関与しているのかも今後研究の発展が期待されます。

【用語解説】

・ NAD (ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド) :

ビタミン B3 の活性型の分子であり、体内では糖代謝や脂質代謝を円滑に行うための補酵素として働いています。また、DNA 修復酵素 PPAR や長寿遺伝子サーチュインも NAD を利用して機能することが知られており、老化との関わりが注目されています。

【論文詳細】

論文名 :

BST1 regulates nicotinamide riboside metabolism via its glycohydrolase and base-exchange activities

著者 :

Keisuke Yaku, Sailesh Palikhe, Hironori Izumi, Tomoyuki Yoshida, Keisuke Hikosaka, Faisal Hayat, Mariam Karim, Tooba Iqbal, Yasuhito Nitta, Atsushi Sato, Marie E Migaud, Katsuhiko Ishihara, Hisashi Mori, Takashi Nakagawa

掲載誌 :

Nature Communications

【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学学術研究部医学系 教授 中川 崇 (なかがわ たかし)

TEL : 076-434-7260 (直通) Email : nakagawa@med.u-toyama.ac.jp

ウェブサイト : <https://www.u-toyama.ac.jp/index.html>