

1

特集 糖尿病患者の健康寿命延伸を目指して—老化関連因子サーチュイン・AGEs・p53と寿命—

哺乳類の老化・寿命制御に関する NAD World 2.0 の概念

—SIRT1/NAMPT によって制御される組織・臓器間コミュニケーションの重要性—

今井眞一郎

ワシントン大学 医学部 発生生物学部門・医学部門(兼任)

“NAD World” の概念が2009年に初めて提唱されて以来、過去8年の間に老化・寿命のメカニズムに関する理解が大きく進み、“NAD World” の概念を支持する結果も数多く蓄積されてきた。とくに、哺乳類の老化・寿命制御に重要な役割を果たすと考えられる3つの鍵となる組織・臓器が同定されつつある。コントロール・センターとしての視床下部、エフェクターとしての骨格筋、そしてモジュレーターとしての脂肪組織である。視床下部は交感神経系を介して骨格筋にシグナルを送り、一方脂肪組織は全身性のNAD⁺合成を調節することにより視床下部の機能を遠隔的に制御する。また骨格筋は、さまざまなマイオカインを分泌することで他の組織・臓器の機能を調節していると考えられる。こうした組織・臓器間のコミュニケーションは、NAD⁺依存性蛋白質脱アセチル化酵素SIRT1と、NAD⁺合成の鍵酵素NAMPTによって統括的に制御されている。本稿では、これら3つの組織・臓器の重要性と、それらのコミュニケーションについて概説し、そこから新たに定式化された“NAD World 2.0”の概念について論じる。

謝、生物学的リズム、そして老化・寿命制御を緊密に結ぶ全身性の統括的制御機構として、2009年に初めて提唱された^{1,3)} (図1)。2つの重要なコンポーネントが、“NAD World” を形づくっている。1つは、哺乳類サーチュインファミリーに属する nicotinamide adenine

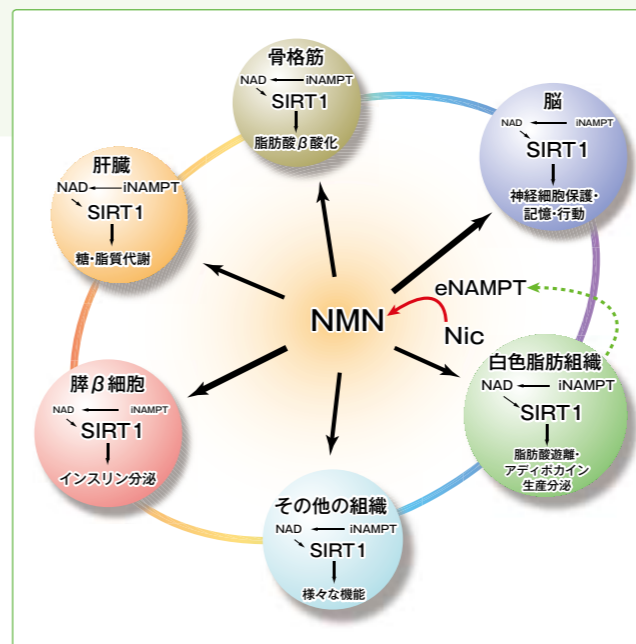


図1 “NAD World”のコンセプト概要

“NAD World” は、哺乳類においてNAD⁺代謝、生物学的リズム、そして老化・寿命制御を結びつける全身性制御ネットワークである。NAD⁺依存性蛋白質脱アセチル化酵素SIRT1と、NAD⁺合成系主要酵素ニコチナミド・ホスホリボシルトランスフェラーゼ (NAMPT) による全身性NAD⁺合成系の2つの重要なコンポーネントからなる。NAMPTには、細胞内型、細胞外型の2種類が存在する (iNAMPTおよびeNAMPT)。iNAMPTはさまざまな組織・臓器で発現しているが、その量は大きく異なる (文字の大きさがiNAMPT量の相対的な違いを示している)。また、eNAMPTは脂肪組織から分泌され、その酵素活性はiNAMPTよりも高く、細胞外において基質のニコチナミド (Nic) からニコチナミド・モノヌクレオチド (NMN) を合成していると考えられる。NMNの供給は、iNAMPT量が低い組織・臓器 (たとえば膵β細胞や中枢性ニューロン) において、非常に重要な役割を果たしている。詳細は、文献1~3を参照のこと。

dinucleotide (NAD⁺) 依存性蛋白質脱アセチル化酵素であるSIRT1、またもう1つは、哺乳類NAD⁺合成系の主要酵素であるニコチナミド・ホスホリボシルトランスフェラーゼ (nicotinamide phosphoribosyltransferase; NAMPT) によって司られる全身性NAD⁺合成系である。SIRT1がさまざまな組織・臓器で代謝応答の制御にあたる重要な制御因子であるのに対し、NAMPTによるNAD⁺合成系は、NAD⁺の概日リズムを生み出し、SIRT1活性の制御にあたる言わばペースメーカーの役割を果たす。このSIRT1とNAMPTの緊密な連携による多重のフィードバックループが、“NAD World” のシステム・ダイナミクスを制御する根幹となっている。

“NAD World” の概念は、老化・寿命制御のメカニズムに関して、いくつかの重要な予測をもたらした。第1に、全身性NAD⁺合成の低下が、SIRT1をはじめとするサーチュインファミリーの活性低下を介して、老化を引き起こすさまざまな生理・病理学的変化を生じせしめる重要なトリガーである、という予測である。この予測は、過去約5年の間に正しいことが証明されたと言ってよい。実際、NAMPTによるNAD⁺合成系は、膵臓、脂肪組織、骨格筋、肝臓、脳、といったさまざまな組織・臓器において年月

とともに低下し^{4,9)}、これらの組織・臓器でサーチュインファミリーの活性が低下することが明らかになっている。第2に、“NAD World” の概念は、哺乳類の生体システムにおける脆弱点となる組織・臓器を予測した。それは、NAMPTの発現量が非常に低いために、全身性にNAD⁺合成の低下が起こると、不十分なNAD⁺の供給とそれによるサーチュイン活性の低下によって、真っ先に機能障害に陥ると予想された組織・臓器であった。そうした脆弱点の候補として、膵β細胞と、中枢性ニューロンが強く疑われた^{1,3)}。それはこのどちらも、他の組織・臓器の細胞に比べて、NAMPTの発現量が著しく低いからである¹⁰⁾。膵β細胞と中枢性ニューロンのNAD⁺に対する感受性は、薬理的また遺伝学的にこれらの細胞におけるNAD⁺合成を減弱させると、その機能に大きな障害が起こることによって証明された^{8,10-12)}。最後に、“NAD World” の概念は、「老化」とは全身性NAD⁺合成に対する感受性によって決定づけられる機能的な階層性に従って起こる、生物学的なロバストネスの漸次的崩壊過程である、という予測を与えた。言い換えるならば、老化と呼ばれる現象の根幹は、全身性NAD⁺合成の低下と、それによって引き起こされる脆弱点となる組織・臓器の機能障害である。この仮説

はじめに

“NAD World” の概念は、哺乳類におけるNAD⁺代