

解禁日時

テレビ、ラジオ、WEB: 令和7年3月22日(土)午前3時

新聞 : 令和7年3月22日(土)朝刊

Press Release

令和 7年 3月 21日

報道機関 各位

抗老化作用を期待される栄養成分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)の生体内代謝経路として腸肝循環機構が関与していることを解明

■ ポイント

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 圭介講師らの研究グループは、抗老化作用を期待されている栄養成分、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)の生体内における新たな代謝経路として、「腸肝循環」とよばれる機構が関与し、腸内細菌叢が重要な役割を果たしていることを明らかにしました。この研究結果は、今後の老化メカニズムの解明や老化に関連したさまざまな疾患の治療薬開発に繋がることが期待されます。

■ 概要

NR や NMN は、動物実験などで抗老化作用や寿命延長効果が確認され、本邦でもサプリメントとして利用され、近年注目を集めています。NR や NMN は、生体内で最終的にニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD)とよばれる分子へと変換され、その健康増進効果を発揮すると考えられていますが、どのようにNADへと変換されるのか、その代謝機構などは不明な点もあり、さらなる解明が望まれていました。本研究では、代謝物を高精度で測定できる質量分析という測定法を用いて、マウスにおけるNRやNMNなどのNAD前駆体の生体内代謝経路を解析しました。その結果、NAD前駆体は胆汁を介して腸管内に分泌され、腸内細菌で代謝を受けた後に再吸収されて肝臓でNAD合成に利用される「腸肝循環」とよばれる機構が関わっていることを発見しました。これらの研究成果は、NRとNMNの生体内での利用経路が従来予想されていたものよりもかなり複雑であることを示しており、これらの前駆体を用いた臨床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。

本研究成果は2025年3月21日午後2時(米国東部時間) (日本時間3月22日午前3時)に米国科学誌サイエンスの姉妹紙である「*Science Advances*」にオンラインで公開されます。なお、オンライン掲載後が報道解禁日となっておりますので、Embargo Policy(発表禁止期間)の遵守をお願い申し上げます。

Yaku K et al. Nicotinamide riboside and nicotinamide mononucleotide facilitate NAD⁺ synthesis via enterohepatic circulation. *Science Advances*. 11. eadr1538 (2025).

DOI: 10.1126/sciadv.adr1538

■ 研究の背景と概要

人生 100 年時代と言われる現代において、特に長寿国として知られる我が国では、平成 10 年に 1 万人を超えた 100 歳以上の高齢者の数がいまやおよそ 10 万人になっています。また、それに伴い平均寿命も緩やかに増加してきました。一方で、厚生労働省によると、自立した生活が可能な期間である健康寿命と平均寿命との差は男性では 8~9 年、女性では 12~13 年程度で推移しています。そのため、多くの人がおよそ 10 年を日常生活に制限を受けた状態で過ごすこととなります。このことから、老化による身体機能や認知機能の低下を予防し、健康寿命を延伸させる「抗老化法」の開発が急務となっています。

従来、老化は時間経過とともに引き起こされる受動的な現象だと考えられてきましたが、近年の多くの研究により、老化の進行に関わるメカニズムが多数提唱されてきました。その中でも日常生活に身近な老化関連因子として栄養・代謝があります。実際に食事からの摂取カロリーを減らすカロリー制限はマウスなどの哺乳動物において寿命を延長させることが以前から知られています。カロリー制限による寿命延長、抗老化のメカニズムは多岐にわたるのですが、その中の一つとして長寿遺伝子とされるサーチュインに活性化が知られています。さらに、サーチュインを活性化させるには、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) とよばれる分子が必要であることが分かっています。NAD は水溶性ビタミンであるナイアシン (ビタミン B3) から生体内で合成され、サーチュインの活性化だけでなく生命に必須のエネルギー産生や DNA 修復など生体の恒常性維持に深くかかわっています。しかしながら、生体内での NAD 量は加齢に伴って減少することが多くの研究で明らかにされており、この減少が老化による身体機能の低下を引き起こす原因の一つだと考えられています。そこで、加齢による NAD 減少を食い止めることで、老化を予防できるのではないかと考えられており、NAD 前駆体投与による NAD 補充療法が世界中で注目を集めています。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) はこうした NAD 前駆体の一種であり、ナイアシンなどと比較すると効率良く NAD へと合成されると考えられており、注目を集めていました。実際にマウスなどの動物実験モデルでは、NR や NMN が糖尿病やアルツハイマー病といった疾患に対して予防・治療効果があることが示されており、現在これらを用いたヒト臨床試験も世界中で盛んに行われています。一方で、NR や NMN はもともと生体内に存在する代謝物であることから、健康補助のサプリメントとして販売されており、本邦でも多くの人に用いられています。このように、非常に多くの注目を集め、その健康増進効果が期待される NR や NMN ですが、生体内でどのように NAD へと代謝されるのかについては不明な点も数多く残されており、安全で効率の良い NAD 補充療法のため、さらなる研究が望まれていました。

■ 研究の内容・成果

我々は、質量分析という測定法を用いて、NAD 関連代謝物を高精度で測定できる NAD メタボロミクスという手法を以前開発していました。本研究では、この NAD メタボロミクスを駆使

することで、マウスに経口投与および静脈投与された NR と NMN の生体内代謝経路を詳細に解析しました。その結果、経口投与の場合、NR と NMN はいずれも腸管内において吸収される前に腸内細菌の作用を受け、ニコチン酸とよばれる別の NAD 前駆体に代謝され、NAD 合成に利用されることがわかりました。実際、腸内細菌叢を除去したマウスでは NR や NMN による NAD レベルの上昇が顕著に抑えられてことから、NR や NMN からの NAD 合成には腸内細菌を介した経路が重要であることが示唆されました。さらに、これらの NAD 前駆体を静脈投与した場合、そのまま体内の各臓器・組織で NAD 合成に利用されると予想されていましたが、興味深いことに静脈投与時においても NR と NMN は腸内細菌による影響を受けることが明らかになりました。そのメカニズムとして、静脈投与された NAD 前駆体は、胆汁を介して腸管内に分泌され、腸管内で腸内細菌によりニコチン酸へと代謝を受けた後に再吸収されること、さらに再吸収されたニコチン酸が肝臓で NAD 合成に利用される「腸肝循環」とよばれる代謝機構が関わっていることを発見しました。これらの成果は NR と NMN の生体内での利用経路が従来予想されていたものより複雑であることを示しており、これらの前駆体を用いた臨床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。

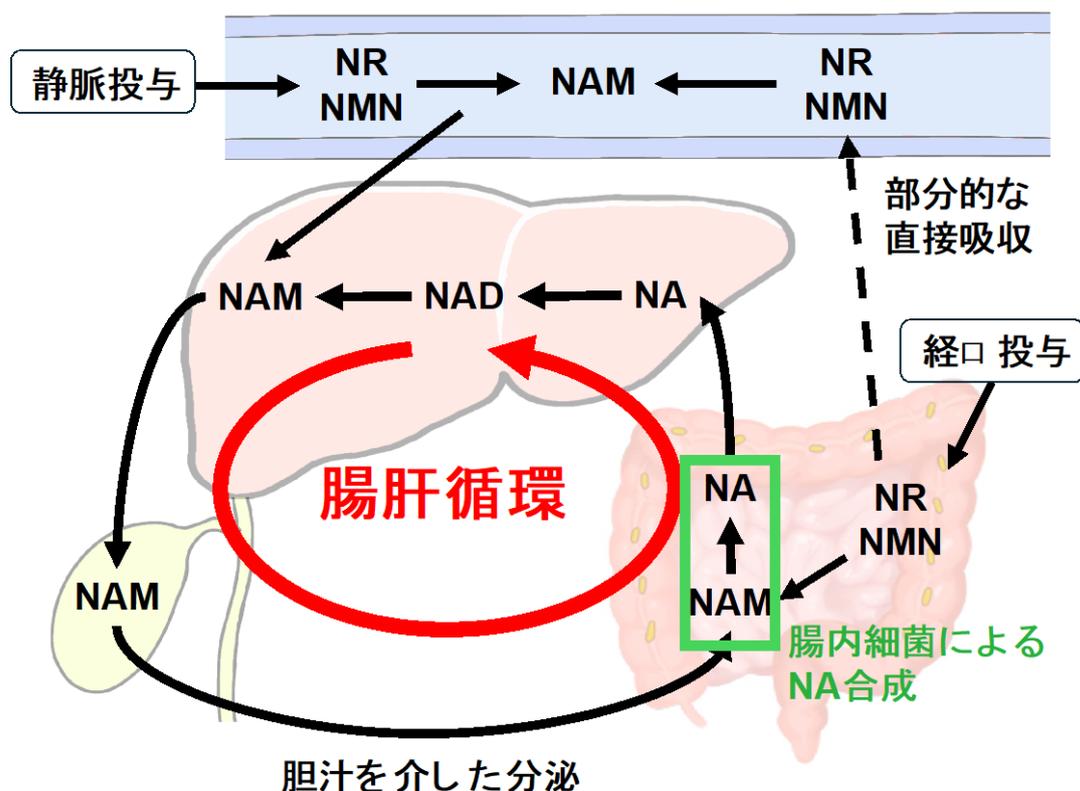


図. 今回解明した、腸肝循環を介した新たなNR、NMNの代謝経路
 NAM:ニコチンアミド, NA:ニコチン酸, NR:ニコチンアミドリボシド,
 NAR:ニコチン酸リボシド, NMN:ニコチンアミドモノヌクレオチド,
 NAD: ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド

■今後の展開

NR や NMN は現在、肥満や糖尿病といった代謝性疾患に加えてアルツハイマー病やパーキンソン病、腎不全、循環器系疾患など様々な疾患を対象とした臨床試験に用いられています。本研究では、これらの前駆体の利用に腸内細菌が重要な役割を果たしていることに加え、NAD 前駆体が胆汁を介して腸管に分泌されることを見出しました。そのため、これら胆汁中の前駆体が腸内細菌と連携することによって体内の NAD 量を制御している可能性が考えられます。この経路の役割を明らかにすることによって、「腸内細菌と NAD 前駆体のシナジー」という新たな抗老化戦略が生まれることを期待しています。

【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る。また、DNA 修復酵素であるポリ ADP リボースポリメラーゼ (PARP) 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る。

【論文詳細】

論文名 : Nicotinamide riboside and nicotinamide mononucleotide facilitate NAD⁺ synthesis via enterohepatic circulation

著者 : Keisuke Yaku, Sailesh Palikhe, Tooba Iqbal, Faisal Hayat, Yoshiyuki Watanabe, Shiho Fujisaka, Hironori Izumi, Tomoyuki Yoshida, Mariam Karim, Hitoshi Uchida, Allah Nawaz, Kazuyuki Tobe, Hisashi Mori, Marie E Migaud, Takashi Nakagawa

掲載誌 : Science Advances. 11. eadr1538 (2025). 21 Mar 2025.

DOI: 10.1126/sciadv.adr1538

【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