

NMN

～エイジングケアと基礎健康をアシスト～

小林香料(株)
すぎた なおき
杉田 直樹

はじめに

カロリー制限により多くの生物の寿命が延伸することが証明されてきた。これまでに酵母、ミジンコ、ショウジョウバエ、魚類、マウスなどさまざまな種において寿命延伸が報告されている^{1, 2)}。ヒトでの長期間にわたるカロリー制限の介入は困難であるが、アカゲザルによる30年に及ぶカロリー制限の介入試験では、糖尿病、心血管疾患、悪性腫瘍、脳の萎縮などの加齢性疾患の発症頻度の減少、老化関連死の低下が確認されており³⁾、カロリー制限による寿命延伸効果はヒトを含む全ての生物において普遍的であることが予想される。カロリー制限下では、細胞内においてNAD(ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド)という核酸が増加し、サーチュインなどの働きが引き出されることで老化遅延や寿命延伸に繋がっていることが知られている。近年、カロリー制限を行わずに体内のNADを増やす方法が学術的に注目されている。その成分がNADの前駆体として知られるNMN(β -ニコチンアミドモノヌクレオチド)である。本稿では、若返りやエイジングケア、加齢性疾患の抑制や基礎健康力の向上などに期待されるNMNについて、作用メカニズムや機能性を紹介したい。

1. NMNとNADワールド

NMNは、ビタミンB₃から体内で

SUMMARY

NMNは体内でNADに変換され、サーチュインなどのNAD依存性酵素の働きを引き出す核酸である。その働きは広範囲であり、健康、老化、寿命、概日リズムといった多くの生物学的プロセスに関与する。ヒトにおけるNMNの摂取効果については、糖・脂質代謝の改善、動脈硬化の改善、肌の潤いや弾力性の改善、歩行機能の改善、持久力の向上、睡眠の質の改善、テロメアの延長などが報告されている。これらはNMNの有する機能性の一部と推察されるが、少なくともNMNは体内のNADが不足しやすい中高年層の加齢に伴う症状の遅延や概日リズムの調整に役立つ可能性が高いと考える。また、多くのエネルギーを必要とするアスリートのパフォーマンスの改善にも役立つと考える。今後もエイジングケア・基礎健康・スポーツ分野などで一層研究が盛んとなるであろう。

生成される核酸である。体内ではさらに代謝されてNADという核酸に変換される。体内には、NAD存在下でのみ活躍できるサーチュイン、PARP、CD38といったNAD依存性酵素が存在し、これらの酵素は、NADを分解・消費することで目的の酵素反応を行い、カラダにとって有益な成分を産生している。例えばサーチュインは、糖代謝や脂質代謝に関わる転写因子や転写共役因子のFOXO、PPAR γ 、LXR、PGC-1 α など、細胞周期や癌抑制に関わる転写因子のp53やp21など、炎症やストレス抵抗性に関わる転写因子のNF- κ B、STAT、HIFなど、時計遺伝子に関わるBMALやPERなどをNAD依存的に脱アセチル化してその活性のON/OFFや分解性を

変化させて多くの遺伝子発現を調節する。また、PARPはNAD依存的にヒストンなどを修飾して、DNAの修復やテロメアの延長を誘導する。また、CD38は細胞内にカルシウムを動員する成分をNAD依存的に産生し、カルシウム動員を介したリン酸化カスケードを誘導して代謝や免疫、細胞分裂などの多くの生命現象を調節する(図1)。このような

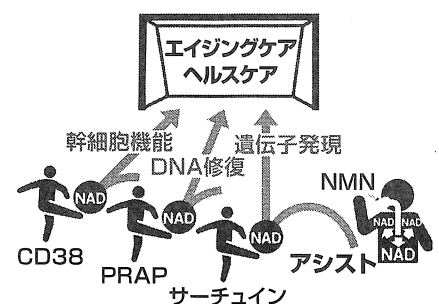


図1 NMNの作用(イメージ)

NAD依存的な全身統制システムはNADワールドと呼ばれ、NADは健康、老化、寿命、概日リズムといった多くの生物学的プロセスに関与する。体内のNADは、加齢、飽食、飲酒、運動不足で低下し、NADの枯渇は健康や老化、全身の組織機能に負の影響をもたらす。NADには膜を通過させる輸送体がないため、摂取しても体内に取り込むことはできない。一方でNADの前駆体のNMNには輸送体があり、摂取によって血中に摂り込まれ、血中から細胞に摂り込まれる。そして血中、細胞質、細胞核といったあらゆるところでNADに変換され、体内のNADが増加する。NMNの摂取によって体内NADを補填する効果については、複数の興味深い報告が上げられているので次に機能別に取り上げたい。

2. 糖・脂質代謝改善(糖尿病予防)

境界型糖尿病患者を対象とした無作為化比較試験(RCT)や健康な日本人を対象とした単群試験においてインスリン感受性、血糖、良性コレステロールの改善が示唆されている(図2、図3)^{4, 5)}。作用機序としてはNMNの摂取によって体内のNADが増加し、サーチュインが転写因子のFOXO1やNF- κ Bを脱アセチル化することでインスリン遺伝子の転写因子やアディポネクチン遺伝子の発現が促進すること、NF- κ B経路が抑制されインスリン感受性の低下が

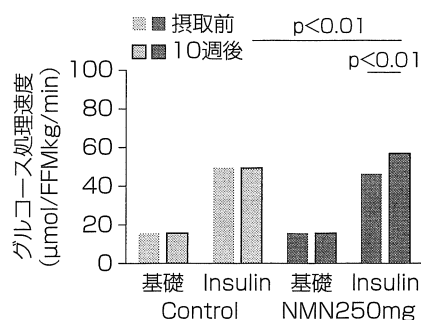


図2 インスリン感受性

62 ± 4歳の境界型糖尿病の米国女性、n = 25, NMN250mg/日, 10週間, インスリン投与後の比較

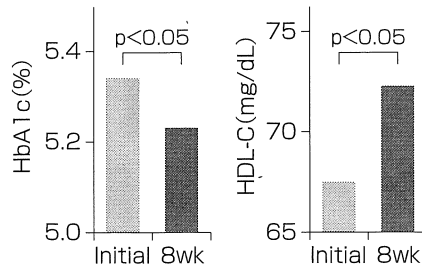


図3 血糖・HDLコレステロール
50~79歳の日本人女性, n = 16, NMN300 mg/日, 8週間

抑制されること、CD38がcADPRを産生し、カルシウム動員を介したリン酸化カスケードによりAMPKが活性化して糖・脂質代謝が調節されることなどが考えられる。

3. 血管新生・動脈硬化改善

健康な日本人を対象としたRCTにおいて動脈硬化の改善効果が示唆されている(図4)⁶⁾。作用機序としてはNMNの摂取によって体内のNADが増加し、サーチュインが一酸化窒素合成酵素のeNOSを脱アセチル化してその活性を高めることで一酸化窒素(NO)の産生が促進され、血管弛緩、血管内皮細胞の生存・遊走・新生に寄与すること、サーチュインが転写因子NF- κ Bを脱アセチル化することでNF- κ B経路が抑制され炎症が抑制されることなどが考えられる。

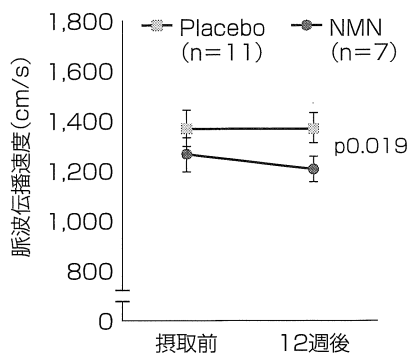


図4 動脈硬化(血管の柔軟性)

40~59歳の日本人男女, 血圧が平均以上被験者 n = 18, NMN250 mg/日, 12週間

4. 認知機能改善・アルツハイマー病予防

老齢マウスにおける認知機能、シナプスの密度や可塑性の改善、アル

ツハイマー病マウスにおけるアミロイド β 前駆体の減少、脳ミトコンドリア代謝機能の改善、認知機能の改善が示唆されている^{7~10)}。作用機序としてはNMNの投与によって体内のNADが増加し、サーチュインが転写因子HSF1を脱アセチル化してHSF1の核内移行を誘導し、異常タンパク質の修復や分解を促すシャペロン(HSP70)を発現させ、変異タンパクの蓄積を抑制すること、転写因子RARなどを脱アセチル化してADAM10の発現促進やROCK1の発現阻害をすることで、非アミロイド生成プロセッシングを優位としてアミロイド β の沈着を抑制することなどが考えられる。

5. 美肌効果

健康な日本人を対象としたRCTにおいて肌の潤いと弾力性の改善が示唆されている(図5)¹¹⁾。作用機序としてはNMNの摂取によって体内のNADが増加し、サーチュインが転写因子NF- κ Bを脱アセチル化してNF- κ B経路を抑制することで紫外線に対する炎症が抑制されること、CD38がcADPRを産生し、カルシウム動員を介したリン酸化カスケードによりAMPKが活性化してその下流の抗酸化遺伝子の発現により酸化ストレスが軽減されることなどが考えられる。

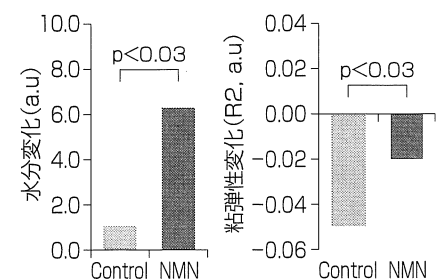


図5 肌の潤い・弾力性

30~59歳の日本人男女, n = 46, NMN125 mg/日, 8週間

6. 歩行機能改善・持久力向上

健康な日本人を対象としたRCTにおいて歩行機能の改善が示唆され

ている(図6)¹²⁾。また、中国人アマチュアランナーを対象としたRCTにおいて有酸素能力の改善が示唆されている(図7)¹³⁾。作用機序としてはNMNの摂取によって体内のNADが増加し、インスリン感受性の改善に伴って骨格筋再生に関わる遺伝子群の発現が促進されること、サーチュインが転写共役因子のPGC-1 α を脱アセチル化して転写因子NRFの働きを活性化し、NRFがミトコンドリア転写因子A(TFAM)の発現を促進することによりミトコンドリア合成が促進すること、血管新生や血管弛緩に伴う毛細血管密度の増加や血流の改善などが考えられる。

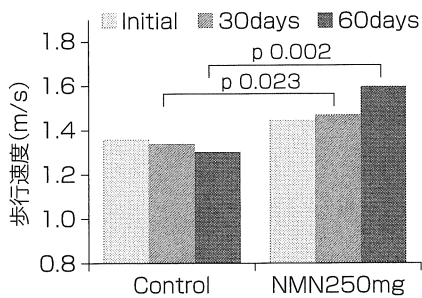


図6 歩行機能

65歳以上の日本人男性, n = 42, NMN250 mg/日, 60日間

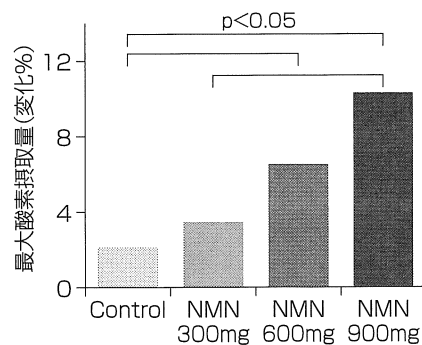


図7 持久力

27~50歳の中国人ランナー男女, n = 48, NMN300~900mg/日, 6週間

7. 睡眠の質改善・概日リズム調節

健康な日本人を対象としたRCTにおいて睡眠の質の改善が示唆されている(図8)¹⁴⁾。作用機序としてはNMNの摂取によって体内のNADが増加し、サーチュインが転写因子BMAL1、PER2などを脱アセチル

化して時計遺伝子の発現を調節することが考えられる。ヒトのNMN合成酵素(NAMPT)は午前中に多く発現するように時間遺伝子が制御しているため、体内で生成されるNMNは午前中に多くなり、必然と体内のNADも午前中に多くなり、これに依存してサーチュインの働きも午前中に盛んとなる。この概日変動を示すサーチュインの働きが、BMAL1やPER2などを周期的に脱アセチル化して時間遺伝子制御をフィードバックしている。このことを踏まえると、NMNが多く作られる朝や午前にNMNを摂取することで、概日周期の基点や抑揚が整いやすくなり、より一層、睡眠の質や日中の活力が高まりやすくなる可能性が考えられる。

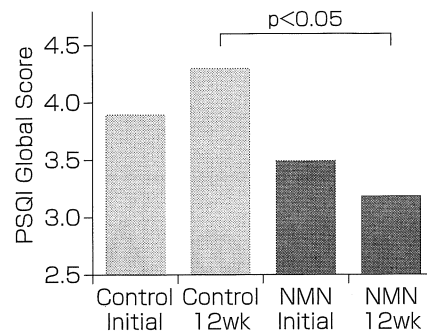


図8 睡眠の質

65~75歳の日本人男女, n = 59, NMN250 mg/日, 12週間

8. テロメア延長

健康な中国人を対象とした単群試験においてテロメアの延長が示唆されている(図9)¹⁵⁾。作用機序としてはNMNの摂取によって体内のNADが増加し、PARPがテロメアと会合している複合タンパク質のシェルタリンをポリ(ADP-リボシル)化して、テロメアをシェルタリンから遊離させ、テロメア修復酵素(テロメラーゼ)のテロメアへのアクセスを容易にすることが考えられる。これによりテロメアの繰り返し配列TTAGGGが修復・延伸され、細胞分裂のたびに短くなるテロメアが再生されて細胞老化が遅延すると考え

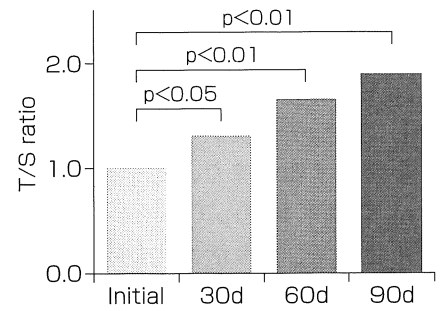


図9 テロメア延長

45~60歳の中国人男性, n = 8, NMN300 mg/日, 90日間

られる。テロメアが短くなると細胞分裂できない細胞となるため、テロメアは「寿命の回数券」や「老化時計」とも言われている。

おわりに

紹介したNMNの機能性はNADワールドの一部に過ぎず、今後、より多くの機能性が示されることが予想される。NMNの安全性については、筆者が確認する限り1日当たり250~2,000mg摂取した場合のヒトでの報告が14例あり、いずれも安全で忍容性の高いことが示唆されている。機能性の範囲やより適した摂取のタイミングについては今後さらに詳細が明らかになると考えるが、少なくともNMNは体内のNADが不足しやすい年齢層の加齢に伴う症状の遅延や、概日リズムの調整をする可能性が高いと考える。また、多くのエネルギーを必要とするアスリートのパフォーマンスを改善する可能性も見出している。当社では、かさ密度が高く3号カプセル1粒に300mg充填可能な原材料としてNMN(製品名: Assist NMN)を国内製造している。今後NMNがエイジングケア・基礎健康・スポーツ分野などでより多くの方に喜ばれると嬉しい。

また、当社では筋肉・筋力サポート素材のHMBカルシウム(製品名: 小林HMBCa)を製造販売している。この素材は筋肉タンパク質合成や細胞増殖の中心的な役割を担うm-TOR経路を活性化する作用機序

を有しており、遺伝子発現プロセスの翻訳強化を得意としている。一方でNMNは、サーチュインの働きを介して遺伝子発現プロセスの転写活性を調節する。また、サーチュインはm-TOR下流のp70S6Kを脱アセチル化して、より活性化(リン酸化)されやすいp70SK6とする。NMNとHMBカルシウムは、転写×翻訳、翻訳×翻訳の理に適った組み合わせと言える。現在は一部のプロアスリートにこの組み合わせを提供しているが、今後はサルコペニア対策の分野でも両素材の組み合わせが役立つであろう。

【参考文献】

- 1) RS Sohal : *Science*. 273(5271) 59-63(1996)
- 2) R Weindruch : *J Nutr*. 116(4), 641-54(1986)
- 3) RJ Colman RJ : *Nat Commun*. 5, 3557(2014)
- 4) M Yoshino : *Science*. 11, 372, 6547, 1224-1229(2021)
- 5) Y Morita : *Glycative Stress Research*. 9, 2, 33-41(2022)
- 6) T Katayoshi : *Sci Rep*. Feb, 16, 13, 1, 2786(2023)
- 7) C Ji : *Pharm Biol*. 60(1), 2025-2039(2022)
- 8) X Wang : *Brain Res*. 1643, 1-9(2016)
- 9) L Merlini : *BMC Neurology*. 15, 153(2015)
- 10) Z Yao : *Neurosci Lett*. 647, 133-140(2017)
- 11) 島本倅伸, 薬理と治療. 51, 1, 75-87(2023)
- 12) M Igarashi : *npj Aging*. 8, 5(2023)

- 13) B Liao : *J Int Soc Sports Nutr*. 18, 54(2021)
- 14) M Morifuji : *Geroscience*. Oct46, 5, 4671-4688(2024)
- 15) KM Niu : *Front Nutr*. Nov29, 8, 756243(2021)

—— 筆者略歴 ——



すぎた・なおき /

Naoki Sugita

小林香料(株)

化成品研究室部長

1973年12月25日生まれ、神奈川県横浜市出身、1998年

神奈川大学大学院工学研究科応用化学専攻博士前期課程卒業、1999年 小林香料(株)入社、市川研究所(現化成品研究室)配属、2012年 同社本社化成品営業部配属(化成品研究室兼務)

1900年創業 小林香料の Assist NMN®

Assist NMN®

エイジングケアと基礎健康をアシスト

- ・糖/脂質代謝
- ・コレステロール
- ・動脈硬化
- ・認知機能
- ・美肌
- ・幹細胞機能
- ・テロメア延長
- ・ミトコンドリア生合成
- ・睡眠の質
- ・歩行機能
- ・持久力
- ・老化関連疾患 など

高いかさ密度：3号カプセルに
250~300mg充填できる
のは Assist NMN® だけ!

健康博覧会

2025/2/26~28 東京ビッグサイト
東ホール 小間番号3E-12

機能性表示食品対応 (睡眠・歩行)

小林香料株式会社

TEL 03-3241-3901

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町4-7-2 <https://www.kobayashikoryo.co.jp/>