

## 核内 NAD<sup>+</sup>レベルによるミトコンドリア機能の維持と加齢による崩壊

### Maintenance of mitochondrial function by nuclear NAD<sup>+</sup> levels and its disruption by aging

高齢者の運動器の衰えや障害、いわゆるロコモティブシンドロームは要介護リスクであり、高齢化社会の深刻な問題である。障害の入り口となるサルコペニアは、加齢による骨格筋肉量と筋力あるいは身体能力等の機能低下である。その発症原因には、加齢によって引き起こされるインシュリン抵抗性やミトコンドリアの機能障害が関わっていると考えられており、加齢に伴うミトコンドリア機能の低下が多種のほ乳類で報告されてきている<sup>1)2)</sup>。ヒトの筋肉生検やげっ歯類の筋肉から単離したミトコンドリアの研究<sup>3)</sup>から、加齢に依存した、ミトコンドリアの ATP 産生の障害が指摘され、透過性を高めた筋肉繊維を用いた研究<sup>1)</sup>でも、高齢者でミトコンドリアの機能障害が報告された。ミトコンドリアの機能低下の抑制への介入は、高齢者の生活の質を改善する可能性があるが、加齢関連のミトコンドリア機能障害の特異的なメカニズムが明らかにされていないことが介入の障害となってきた。

ミトコンドリア DNA (mtDNA) 変異の大きな原因は mtDNA とフリーラジカル産生部位が近接することと考えられており、mtDNA 変異を高レベルで蓄積してきたマウスでは、多様な加齢の表現型が認められる<sup>4)</sup>。mtDNA では酸化された塩基のレベルが核 DNA の 2~3 倍と高く、高齢マウスの筋肉では抗酸化酵素の活性が低く、活性酸素種の産生速度が増加する。mtDNA の酸化的損傷は、高齢者の筋肉では mtDNA 変異や欠失の増加と関連しており、mtDNA 変異の蓄積が老化を促進し、寿命の低下をもたらすことがマウスで明らかにされてきた<sup>4)</sup>。しかしながら、加齢したヒトや動物由来のほとんどの組織で見いだされた mtDNA 点変異と欠失のレベルは mtDNA 総量の 1% 以下であり、加齢関連のミトコンドリア機能障害に主として寄与しているとは考え難い<sup>5)6)</sup>。

Short らは、普通の身体活動を行っている健康な男女 (18~89 歳) を被験者とする外側広筋の生検を用いた研究<sup>3)</sup>から、年齢が進むに従って酸化 DNA の指標となる 8-oxo-deoxy-guanosine 含量が増加する一方、mtDNA ならびに mRNA 量とミトコンドリア ATP 産生のすべてが低下し、複数のミトコンドリアタンパク質

の含量が減少することを認めた。加齢につれて骨格筋のミトコンドリアの ATP 産生速度 (MAPR) は 10 年間当たり最大 5~8% 低下し、クエン酸合成酵素のタンパク質含有量と活性が継続的に低下した。しかも、mtDNA 含量の低下は MAPR、最大有酸素能力 (VO<sub>2max</sub>) ならびに耐糖能と密接に関連していた。加齢に関連した筋肉 mtDNA の減少と DNA 酸化の増加がミトコンドリアの遺伝子転写物とタンパク質レベルの減少と関連し、骨格筋のミトコンドリアの ATP 産生能の減少に導き、高齢者で共通した身体機能の低下とインスリン抵抗性の上昇の一因となる可能性がある。

Gomes ら<sup>5)</sup>は、Prolla ら<sup>6)</sup>や Canto ら<sup>7)</sup>による報告とともに、PGC-1 $\alpha/\beta$  非依存性のミトコンドリア調節経路の存在を明らかにし、加齢における mtDNA、NAD<sup>+</sup> ならびにミトコンドリア機能障害間の関連性に関する新たな見解を述べている。真核生物は進化の過程でミトコンドリアの遺伝子のうち、酸化的リン酸化系 (OXPHOS) の 13 サブユニットの遺伝子は核ゲノムに移行せずに留まり、核とミトコンドリア間の密接な調節の下で OXPHOS 複合体が形成される。マウスの腓腹筋では損傷した mtDNA の有意な蓄積に先立って、OXPHOS 活性の低下がみられ、加齢依存的に進行した。mtDNA でコードされた OXPHOS 複合体 I、III、IV の mRNAs やタンパク質ならびに活性は加齢と共に減少し、6 ヶ月齢と比べて 22 ヶ月齢で有意に低かったが、核でコードされたサブユニットから構成された唯一の複合体 II は 30 ヶ月齢ではじめて低下した。加齢による OXPHOS 活性の低下は、ミトコンドリアでコードされた転写産物の特異的な低下が原因であった<sup>5)</sup>。これらの転写変化は、mtDNA コピー数の減少や ATP 含量の減少と関連しているであろう。

ところで、ほ乳類のサーチュイン (SIRT) は多くの生理的反応を調節する NAD<sup>+</sup> 依存性の脱アセチル化酵素ファミリーであり、SIRT1 は様々な種で寿命延長に介入するカロリー制限 (CR) で発現が上昇する。ミトコンドリア発生の促進と維持には SIRT1 活性の上昇による PGC-1 $\alpha$  の脱アセチル化を介することから、加齢マウスのミトコンドリアでコードされた OXPHOS 成分

の特異的な減少に SIRT1 活性の低下が部分的に関与しているかどうか骨格筋特異的な *SIRT1* iKO マウスを用いて検討された<sup>5)</sup>。興味深いことに、このノックダウンは、核でコードされたミトコンドリア遺伝子(複合体 II, *COX4*)ではなく、mtDNA でコードされた遺伝子(複合体 I, III, IV, *COX2*)の発現の減少に導いた。その介入は、減少すると予想されたミトコンドリア量には何ら影響を与えなかったことから、摂食条件の下では、SIRT1-PGC-1 $\alpha$  経路はミトコンドリア発生の主たる決定因子ではない可能性がある。筋肉特異的な PGC-1 $\alpha$ / $\beta$  KO マウス由来の初代筋管ではミトコンドリアでコードされた OXPHOS 遺伝子の誘導や SIRT1 活性には何ら問題がなく、通常動物では PGC-1 $\alpha$ / $\beta$  非依存的に SIRT1 は OXPHOS 遺伝子を誘導でき、ミトコンドリアを調節することが明らかになった。SIRT1 iKO の初代筋原細胞でも 12 時間後ミトコンドリアでコードされた OXPHOS mRNAs だけが減少し、mtDNA 含量とミトコンドリアの膜電位が低下したが、ミトコンドリア量には何の変化もなかった。48 時間後、ミトコンドリア量の低下や膜電位のさらなる低下とともに、核とミトコンドリアでコードされた両方の遺伝子の mRNA が減少した。このように、SIRT1 のノックアウトはミトコンドリアの恒常性に二相性の崩壊をもたらし、加齢と SIRT1 活性の低下との関連が示唆された。

SIRT1 活性は NAD<sup>+</sup> を必要とする。加齢によって SIRT1 タンパク質の減少は認められなかったが、高齢マウスの腓腹筋では加齢に伴い劇的に総 NAD<sup>+</sup> レベルの減少が認められた。そこで、NAD<sup>+</sup> 合成酵素 nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase (NMNAT) のアイソフォームである NMNAT1 (核)、NMNAT2 (ゴルジ体/細胞質)、NMNAT3 (ミトコンドリア) を別々にノックダウンして各画分の NAD<sup>+</sup> レベルを操作し、加齢にตอบสนองする画分を明らかにした<sup>5)</sup>。NMNAT2 または NMNAT3 のノックダウンは OXPHOS 遺伝子に何ら影響を与えなかったが、NMNAT1 のノックダウンはミトコンドリアでコードされた OXPHOS の発現、mtDNA 含量、ATP レベルなどに特異的な減少をもたらした。10~12 ヶ月齢マウスの骨格筋における NMNAT1 の過剰発現は、NAD<sup>+</sup> レベルと、mtDNA でコードされた OXPHOS 遺伝子の発現を劇的に増加させ、初代筋原細胞でも NMNAT1 の役割が SIRT1 に依存していることが認められた。これらのデータから、ミトコンドリア機能は核プール内の NAD<sup>+</sup> で調節されており、加齢中の OXPHOS 機能の障害は核の NAD<sup>+</sup> プールの枯渇によって引き起こされる可能性が示唆された<sup>5)</sup>。NAD<sup>+</sup>

レベルの変動は mtDNA 転写とミトコンドリアの加齢に重要な役割を果たし、少なくとも部分的には SIRT1 を介して現れるようである。

どのようなメカニズムで SIRT1 は PGC-1 $\alpha$ / $\beta$  非依存的にミトコンドリアを調節するのであろうか。十分な基質を細胞に提供するために、OXPHOS から嫌気的な解糖方向へのシフトは Warburg 効果として知られ、ガン細胞の代謝の特徴である。この代謝リプログラミングは mTOR, c-Myc そして HIF-1 $\alpha$  を含む複数の経路で駆動されている。SIRT1 iKO の動物や初代筋原細胞では、この効果を想起させるように、解糖遺伝子の発現が促進され、正常な酸素状態でも HIF-1 $\alpha$  が安定化され、HIF-1 $\alpha$  タンパク質レベルとレポーター活性が増加した。NMNAT1 のノックダウンや乳酸処理による NAD<sup>+</sup> レベルの減少でも HIF-1 $\alpha$  タンパク質は安定化された。HIF-1 $\alpha$  が *in vivo* で異所的に安定化された筋肉では、mtDNA 含量の特異的な低下とミトコンドリアでコードされた OXPHOS mRNA レベルの減少が SIRT1 ノックアウトや正常な加齢と平行して認められた。PGC-1 $\alpha$ / $\beta$  ノックアウト細胞のピルビン酸処理による NAD<sup>+</sup> レベルの増加は、ミトコンドリアでコードされた遺伝子を活性化させ、OXPHOS とミトコンドリアでコードされた遺伝子の阻害は HIF-1 $\alpha$  の特異的な安定化によることが示唆された。ガンや低酸素症で研究されてきた HIF-1 $\alpha$  であるが、通常の生理状態では、HIF-1 $\alpha$  が核の NAD<sup>+</sup> レベルの調節の下で SIRT1 活性にตอบสนองしてミトコンドリアを調節することが明らかにされた。また、初代筋原細胞では SIRT1 ノックアウト誘導後、HIF-1 $\alpha$  レベルの増加やミトコンドリアの恒常性の障害に先だって ROS レベルの増加は認められず、一般に言われている ROS による HIF-1 $\alpha$  の安定化は考えにくい。さらに、リジン 709 の変異実験から、SIRT1 が直接脱アセチル化して HIF-1 $\alpha$  タンパク質の安定性を調節するのではないことが示唆された。プロリン残基を水酸化された HIF $\alpha$  タンパク質は、ユビキチン酵素である VHL タンパク質に認識されてプロテアソーム分解される。SIRT1 iKO マウスと過剰発現体では VHL プロモーター活性には何ら効果を及ぼさなかったが、SIRT1 タンパク質レベルは VHL タンパク質レベルと正の関連性が認められ、SIRT1 が VHL を直接的あるいは間接的に転写後調節する可能性がある。ミトコンドリアの恒常性を維持するために、VHL を誘導して HIF-1 $\alpha$  を効率的に分解するために SIRT1 が絶えず必要とされているのかもしれない。

HIF-1 $\alpha$  によるミトコンドリアの OXPHOS 遺伝子発現の阻害メカニズムの検討に際し、核でコードされた

ミトコンドリア転写因子 A (TFAM) が関連候補として同定され, SIRT1 活性が mtDNA の維持や発現に必須の役割を果たす TFAM の発現を調節することが示唆された<sup>5)</sup>. ガン細胞では, 代謝のリプログラミングに HIF-1 $\alpha$  と c-Myc のクロストークが介在する. 初代筋原細胞における SIRT1 のノックダウンは HIF-1 $\alpha$  と c-Myc の結合を増加させ, c-Myc レポーター活性が減少し, c-Myc と TFAM プロモーター間の相互作用が著しく減少した. SIRT1 阻害剤 EX-527 で処理された筋原細胞では, c-Myc 過剰発現によって mtDNA, ミトコンドリアでコードされた mRNA と細胞内 ATP レベルの低下が抑制された. c-Myc のノックダウンは TFAM プロモーター活性を低下させ, ミトコンドリアでコードされた mRNAs と mtDNA を誘導する SIRT1 の活性を完全に阻害した. c-Myc の変異は PGC-1 $\alpha$  介在性の誘導に影響することなくプロモーター活性を約半分にまで減少させた. TFAM プロモーターに対する直接の HIF-1 $\alpha$  結合は検出されなかったが, 骨格筋において HIF-1 $\alpha$  とミトコンドリアでコードされた遺伝子間の直接的な関係が初めて見いだされ, ミトコンドリア機能の PGC-1 $\alpha/\beta$  非依存性の調節のメカニズムが明らかにされた. TFAM 発現に応答する, SIRT1 の標的タ

ンパク質は同定されていないが, HIF-1 $\alpha$ , c-Myc ならびに VHL を含む経路が示された<sup>5)</sup>(図 1). SIRT1-HIF-1 $\alpha$  は, c-Myc の活性を修飾することによって TFAM の活性化に影響し, それによってミトコンドリアを調節する. 加齢とともに低下した NAD<sup>+</sup> は, TFAM プロモーターに及ぼす c-Myc の機能と競合する HIF1 $\alpha$  を低下させる VHL の活性を減少させると考えられた.

ところで, SIRT1 利用経路の PGC-1 $\alpha$  依存性に関しては, 低エネルギー条件下では活性化された AMPK が介在して PGC-1 $\alpha$  がリン酸化され, SIRT1 で脱アセチル化されることによってさらに活性が上昇するが, 通常条件下ではアセチル化状態は GCN5 で調節されている<sup>7)</sup>. 加齢による OXPHOS サブユニットの低下の二相性から, AMPK が PGC-1 $\alpha$  依存性と非依存性経路間の起動スイッチであることが暗示された. AMPK の活性化は, ATP レベルが閾値以下に低下した場合にだけ起こる. 核とミトコンドリアの両方でコードされた OXPHOS 遺伝子の変化では, AMPK は摂食条件下の SIRT1 iKO マウスや 22 ヶ月齢の野生型マウスでは変化しなかったが, 絶食動物では著しく増加した.

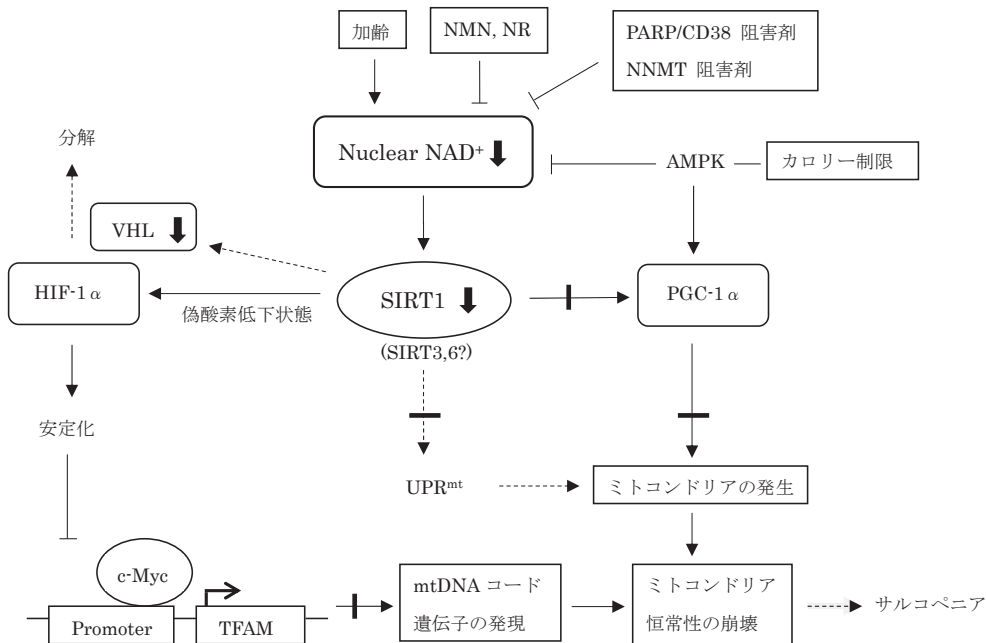


図 1 核内 NAD<sup>+</sup>レベルによるミトコンドリア機能の維持と加齢による崩壊

加齢によって核内の NAD<sup>+</sup> レベルが低下すると, SIRT1 活性が低下し, PGC-1 $\alpha$  活性の低下に基づくミトコンドリア発生の減少と SIRT1-VHL-HIF-1 $\alpha$ -c-Myc-TFAM 系を介した mtDNA コード遺伝子の発現抑制によってミトコンドリアの機能障害が現れる. カロリー制限, 前駆体添加, 分解系の抑制などによる NAD<sup>+</sup> レベルの上昇は, この障害を抑制する. (文献 5) と 7) の図を改変して掲載)

以上、加齢に伴ってミトコンドリア機能の低下がひき起こされるメカニズムが次第に明らかになってきている。どの程度、加齢の影響を食い止めることに寄与出来るのであろうか。ちなみに、 $\text{NAD}^+$ レベルを増加させる前駆体 nicotinamide mononucleotide (NMN) による、22ヵ月齢のマウスの *in vivo* での一週間の処理 (500 mg/kg/day)<sup>5)</sup> は、6ヵ月齢マウスと同レベルまでミトコンドリアの恒常性と筋肉の健康状態の重要な生化学的指標を改善させた。VHL の低下と HIF-1 $\alpha$  の蓄積を抑制し、乳酸レベルを減少させ、ATP、COX 活性、ミトコンドリアでコードされた OXPHOS 転写物などを増加させ、腓腹筋はより酸化的繊維型へとスイッチが切り替えられた。老化抑制の可能性が期待される興味深い結果であるが、残念なことに筋肉強度の改善は認められず、長期間の処置の必要性や更なる研究が必要ではあるが、HIF-1 $\alpha$  の安定化抑制、その分解を促進するような  $\text{NAD}^+$  レベルや低分子化合物の増加が加齢に伴う生体の衰えに対して有効である可能性が暗示された。一方、*SIRT1* iKO マウスでは NMN はミトコンドリアでコードされた遺伝子の誘導や ATP レベルを上昇させることなく、また NMNAT1 のノックダウンでも核の  $\text{NAD}^+$  と同様、NMN によってミトコンドリアでコードされた OXPHOS 遺伝子が誘導されることはなかった。*SIRT1* iKO の老齢マウスでは、インスリンシグナリングの損傷やインスリン刺激によるグルコース取込みに伴って筋肉萎縮や炎症マーカーのレベルが若齢の WT マウスに比べて増加した。また、 $\text{NAD}^+$  の前駆体である nicotinamide riboside (NR)<sup>7)</sup> をミトコンドリア筋症のマウスに 16 週間処置 (400 mg/kg/day)<sup>8)</sup> すると、ミトコンドリア構造の異常と mtDNA の減少が抑制され、骨格筋と褐色脂肪組織のミトコンドリア生成が誘導されることによって疾患の進行を効果的に遅らせることができた。なお、血中の NMN は NR に変換されて細胞内に取込まれ、再度 NMN に変換されてから各細胞内画分に取込まれて  $\text{NAD}^+$  前駆体として機能すると言われている<sup>7)</sup>。また、nicotinamide *N*-methyltransferase (NNMT)<sup>9)</sup> は肥満や 2 型糖尿病の治療に可能な標的とされ、脂肪細胞中の NNMT 阻害は脂肪の  $\text{NAD}^+$  レベルを上げ、酸素消費を増加させた。さらに *SIRT1* を誘導する CR は、ほ乳動物においてガンや 2 型糖尿病を含む加齢関連疾患の発症を抑えることが報告されている。興味深いことに、6 週間の CR (30-40%制限) は自由摂食の老齢マウスで起こる VHL の低下と HIF-1 $\alpha$  の増加を完全に抑制し、加齢関連の  $\text{NAD}^+$  と ATP レベルの低下を抑制し、mtDNA 遺伝子発現を維持した。これは mtDNA の変異の蓄積とは異なり、元の状態に戻す

ことが可能な可逆的な現象である。

Gomes ら<sup>5)</sup> によって、OXPHOS 機能とミトコンドリアの恒常性の維持に関わる、PGC-1 $\alpha/\beta$  非依存性経路の存在が明らかとなった(図 1)。加齢に伴って核の  $\text{NAD}^+$  レベルは減少し、核の *SIRT1* 活性の減少と VHL レベルの低下が引き起こされ、HIF-1 $\alpha$  が安定化された。核とミトコンドリアを同調させてミトコンドリア代謝を調節するために、細胞のエネルギー供給と酸素レベルの変化に応答して進化してきた可能性があり、高齢マウスでは慢性的に活性化されるようになる。*SIRT1* が AMPK 活性による PGC-1 $\alpha$  のリン酸化状態に依存した経路と共に二つの経路を調節し得ることが示唆された。さらに、酸素が十分な場合でも 2 型糖尿病やガンのように偽酸素低下状態の HIF-1 $\alpha$  で誘導された代謝リプログラミングが高齢マウスの正常な組織で起こり、ミトコンドリアの恒常性を破壊することが明らかにされた。このような状態は、ROS を増加させ、発癌に先立つ変異環境を整えることにもなる。さらに、*SIRT1* iKO マウスではミトコンドリアの OXPHOS 遺伝子の特異的な調節異常が心臓でも観察され、この経路が骨格筋だけでなく肝臓、白色脂肪組織、脳などで重要な意味をもつことが示唆された。これらの組織では、*SIRT3* や *SIRT6* のような他の因子が HIF-1 $\alpha$  の調節に応答するかもしれない。また線虫では HIF-1 $\alpha$  は、ミトコンドリアの折りたたみ異常タンパク質応答 (UPR<sup>mt</sup>)<sup>10)</sup> の活性化を介したストレスシグナル経路の活性化による寿命延長に影響する鍵因子である。骨格筋では UPR<sup>mt</sup> は検出されなかったが、他の組織や条件によっては、UPR<sup>mt</sup> が役割を果たす可能性もある<sup>6)7)</sup>。

ところで、あらゆる生細胞で重要な役割をもつ  $\text{NAD}^+$  の細胞内含量を定量化する方法は、今まで *in vitro* のアッセイに限られ、生きた脳や臓器の生体内状況の正確な把握が出来ていない可能性がある。Zhu ら<sup>12)</sup> は、磁気共鳴 (MR) を基盤とした *in vivo* アッセイで高磁場 MR スキャナーを用いて非侵襲的に計測し、健康な生きたヒトの脳における状態を初めて捉えることに成功した。しかも、加齢に依存して  $\text{NADH}$  が増加し、 $\text{NAD}^+$ 、総  $\text{NAD}$  ならびに  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  酸化還元電位が低下することが判明した。この研究によって、加齢に伴うミトコンドリア機能の崩壊と  $\text{NAD}$  恒常性の変化の直接的で確かな証拠が得られたことになり、すでに報告されているさまざまな臓器で見いだされた結果<sup>1)5)7)11)13)14)</sup> の妥当性を後押しするであろう。

$\text{NAD}^+$  は、どのようにして加齢とともに減少するのであろうか？  $\text{NAD}^+$  レベルは、細胞の酸化還元状態 ( $\text{NAD}^+/\text{NADH}$ )、 $\text{NAD}^+$  合成速度や  $\text{NAD}^+$  消費によっ

て制御されている。NADH レベルは NAD<sup>+</sup> レベルよりもかなり低く、加齢に依存した NAD<sup>+</sup> の減少はこの酸化還元比に大きく反映される。加齢した筋肉では、NAD<sup>+</sup>/NADH 比の低下がみられた<sup>2)7)</sup>。NMN でミトコンドリア機能が回復する<sup>5)</sup>ことは、NAD<sup>+</sup> salvage pathway で NMN を産生する nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)<sup>7)</sup>による段階またはそれ以前の段階が欠損しているかである。一方、NMNAT1 のミトコンドリア機能を回復させる能力<sup>5)</sup>から、NMNAT1 レベルが適度な NAD<sup>+</sup> レベルを保持するのを律速していることが暗示される。NMN と同様、上流の NAD<sup>+</sup> 前駆体 (nicotinamide や NR) のミトコンドリア機能に対する効果で明らかにできるであろう。NAD<sup>+</sup> 低下の別の可能性は NAD<sup>+</sup> 消費活性が過度に促進されている場合であり、核と細胞質の NAD<sup>+</sup> を枯渇させる poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) が最も有望な候補である<sup>14)15)16)</sup>。変異剤による過度な核の PARP の活性化による細胞死ではすばやく核-ミトコンドリアのクロストークがみられ、初期にはミトコンドリア異常とミトコンドリアの ATP レベルの低下がみられ、核の poly (ADP-リボシル) 化がすばやくミトコンドリアの機能を調節した<sup>15)</sup>。加齢が関連した酸化的な核の損傷の増加は、げっ歯類では NAD<sup>+</sup> 枯渇と SIRT1 活性の低下と関連していた。新生児と 15 ~ 77 歳の男女でも、加齢と NAD<sup>+</sup> レベルには強い逆相関が認められた。加齢で酸化的に損傷した DNA の蓄積による PARP の過剰な活性化がヒト組織で NAD<sup>+</sup> 代謝分解を増加させるという定量的な証拠が見いだされた<sup>14)</sup>。NAD<sup>+</sup> 枯渇は、エネルギー産生、DNA 修復と遺伝子の情報伝達の制限によって加齢過程の主たる役割を果たすのかもしれない。線虫、マウス、ヒトなどで、PARP 阻害はミトコンドリア機能の欠如に関連した筋肉の機能低下抑制に効果があり、持久性とミトコンドリア機能を高めた。細胞の老化につれて蓄積する損傷 DNA は PARP<sup>15)</sup> の NAD<sup>+</sup> 消費活性を慢性的に促進し、TFAM 発現とミトコンドリアの OXPHOS 発現に重要な NAD<sup>+</sup> レベルと SIRT1 活性の減少へと導き、そのために PARP 阻害がミトコンドリア機能を回復させるかもしれない。NAD<sup>+</sup>/NADH 比の低下、NAD<sup>+</sup> salvage の欠損、サーチイン、PARP や CD38 による NAD<sup>+</sup> の過剰消費への代謝シフトなどを含めて、加齢依存性の NAD<sup>+</sup> 低下には多様な原因があるであろう<sup>7)13)15)</sup>。ただ、加齢関連のミトコンドリアの機能低下が高分子の不可逆的な損傷の蓄積ではなく、補酵素レベルの低下によって部分的に生じるため、可逆的に回復できる可能性があることに期待したい。(平成 28.5.30 受付)

**Key Words:** NAD<sup>+</sup>, Aging, SIRT1, HIF-1 $\alpha$ , Mitochondria

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobegakuin University

Mariko Shin, Maako Yoshida

神戸学院大, 薬

新 真理子, 吉田 麻亜子

## 文 献

- 1) Joseph AM, Adihetty PJ, Buford TW, Wohlgenuth SE, Lees HA, Nguyen LM, Aranda JM, Sandesara BD, Pahor M, Manini TM, Marzetti E, Leeuwenburgh C (2012) The impact of aging on mitochondrial function and biogenesis pathways in skeletal muscle of sedentary high- and low- functioning elderly individuals. *Aging Cell* **11**, 801-809
- 2) Pugh TD, Conklin MW, Evans TD, Polewski MA, Barbian HJ, Pass R, Anderson BD, Colman RJ, Eliceiri KW, Keely PJ, Weindruch R, Beasley TM, Anderson RM (2013) A shift in energy metabolism anticipates the onset of sarcopenia in rhesus monkeys. *Aging Cell* **12**, 672-681
- 3) Short KR, Bigelow ML, Kahl J, Singh R, Coenen-Schimke J, Raghavakaimal S, Nair KS (2005) Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* **102**, 5618-5623
- 4) Kujoth GC, Hiona A, Pugh TD, Someya S, Panzer K, Wohlgenuth SE, Hofer T, Seo AY, Sullivan R, Jobling WA, Morrow JD, Van Remmen H, Sedivy JM, Yamasoba T, Tanokura M, Weindruch R, Leeuwenburgh C, Prolla TA (2005) Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science* **309**, 481-484
- 5) Gomes AP, Price NL, Ling AJY, Moslehi JJ, Montgomery MK, Rajman L, White JP, Teodoro JS, Wrann CD, Hubbard BP, Mercken EM, Palmeira CM, de Cabo R, Rolo AP, Turner N, Bell EL, Sinclair DA (2013) Declining NAD<sup>+</sup> induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging. *Cell* **155**, 1624-1638
- 6) Prolla TA, Denu JM (2014) NAD<sup>+</sup> deficiency in age-related mitochondrial dysfunction. *Cell Metab* **19**, 178-180
- 7) Canto C, Menzies KJ, Auwerx J (2015) NAD<sup>+</sup> metabolism and the control of energy homeostasis: A balancing act between mitochondria and the nucleus. *Cell Metab* **22**, 31-53
- 8) Khan NA, Auranen M, Paetau I, Pirinen E, Euro L, Forsstrom S, Pasila L, Velagapudi V, Carroll CJ, Auwerx J, Suomalainen A (2014) Effective treatment of mitochondrial myopathy by nicotinamide riboside, a vitamin B<sub>3</sub>. *EMBO Mol Med* **6**, 721-731
- 9) Kraus D, Yang Q, Kong D, Banks AS, Zhang L, Rodgers JT, Pirinen E, Puliniikunnil TC, Gong F, Wang Y-v, Cen Y, Sauve AA, Asara JM, Peroni OD, Monia BP, Bhanot S, Alhonen L, Puigservi-

- er P, Kahn BB (2014) Nicotinamide *N*-methyltransferase knock-down protects against diet-induced obesity. *Nature* **507**, 258-262
- 10) Houtkooper RH, Mouchiroud L, Ryu D, Moullan N, Katsyuba E, Knott G, Williams RW, Auwerx J (2013) Mitonuclear protein imbalance as a conserved longevity mechanism. *Nature* **497**, 451-457
- 11) Mouchiroud L, Houtkooper RH, Moullan N, Katsyuba E, Ryu D, Canto C, Mottis A, Jo Y-S, Viswanathan M, Schoonjans K, Guarante L, Auwerx J (2013) The NAD<sup>+</sup>/sirtuin pathway modulates longevity through activation of mitochondrial UPR and FOXO signaling. *Cell* **154**, 430-441
- 12) Zhu X-H, Lu M, Lee B-Y, Ugurbil K, Chen W (2015) In vivo NAD assay reveals the intracellular NAD contents and redox state in healthy human brain and their age dependences. *Proc Nat Acad Sci USA* **112**, 2876-2881
- 13) Braidy N, Poljak A, Grant R, Jayasena T, Mansour H, Chan-Ling T, Guillemin GJ, Smythe G, Sachdev P (2014) Mapping NAD<sup>+</sup> metabolism in the brain of aging Wister rats: potential targets for influencing brain senescence. *Biogerontology* **15**, 177-198
- 14) Massudi H, Grant R, Braidy N, Guest J, Farnsworth B, Guillemin GJ (2012) Age associated changes in oxidative stress and NAD<sup>+</sup> metabolism in human tissue. *PLoS ONE* **7**, e42357
- 15) Cipriani G, Rapizzi E, Vannacci A, Rizzuto R, Moroni F, Chiarugi A (2005) Nuclear poly(ADP-ribose)polymerase-1 rapidly triggers mitochondrial dysfunction. *J Biol Chem* **280**, 17227-17234
- 16) Pirinen E, Canto C, Jo Y-S, Morato L, Zhang H, Menzies K, Williams EG, Mouchiroud L, Moullan N, Hagberg C, Li W, Timmers S, Imhof R, Verbeek J, Pujol A, van Loon B, Viscomi C, Zeviani M, Schrauwen P, Sauve A, Schoonjans K, Auwerx J (2014) Pharmacological inhibition of poly(ADP-ribose) polymerases improves fitness and mitochondrial function in skeletal muscle. *Cell Metab* **19**, 1034-1041