
 総合論文：「高齢者と B 群ビタミン」

寿命とニコチンアミド*

滋賀県立大学人間文化学部生活文化学科食生活専攻**

柴田 克己

Vitamins(Japan), 79(11), 531-538(2005)

Senior Citizen and B-group Vitamins: Longevity and Nicotinamide

Katsumi SHIBATA

Laboratories of Food Science and Nutrition, Department of Life Style Studies, School of Human Cultures,
The University of Shiga Prefecture, 2500 Hassakacho, Hikone, Shiga, Japan, 522-8533

The research on the relation between the reactions of acetylation and deacetylation of histone and suppression and activation of the transcription has been recently preceded. In 1999, it was reported that yeast which had one extra copy of *Sir2* was found having 1.4 times longevity, while, the mutant to lack *Sir2* being shortened to 1/2 compared with the wild types. In addition, in 2002, it was clarified that *Sir2* (= NAD⁺-dependent histone deacetylase) was inhibited by nicotinamide that was one of the products. In 2003, as for the extension of the longevity that induced by the energy restriction, it was reported that it happened through increasing the appearance of *PNC1* (a gene that codes nicotinamidase), and however, the effect disappeared due to the lack of *Sir2*. Well, the mammal has the *sirtuin* (*SIRT*) family, and it is known that *SIRT1* is homolog that is the nearest to the yeast *Sir2*. In 2004, it was reported that the appearance of *SIRT1* had increased with the brain, fat tissues, the kidney, and the liver, when the rat was kept for 12 months under the energy restriction of 60%. From these reports, I have thought that it becomes a key that extends longevity that the relation between the *Sir2* protein (NAD⁺-dependence histone deacetylase) and nicotinamidase controls aging. The nicotinamide metabolism in the nuclei was presumed in relation to *Sir2* and nicotinamidase. Moreover, it was reported that the activities of rat liver nicotinamidase, and nicotinamide methyltransferase which is another nicotinamide metabolizing enzyme were increased by the energy restriction. In mammals, the catabolism of nicotinamide being increased by the dietary restriction (limitation of amount of level that the weight of the maturity rat is maintained constantly) becomes clear.

Keywords: longevity, nicotinamide, NAD, metabolism, energy restriction

(Received May 2, 2005)

1. 緒 論

「腹八分に医者いらず」ということわざがある。摂取エネルギー制限により老化が抑制され、寿命が延びることは、ラットやマウスで繰り返し証明されているし、酵母、線

虫、クモなどでも認められている¹⁾。したがって、摂取エネルギーの制限が老化を抑制し、寿命を延ばすことは動物にとって共通的に認められる現象のようである。では、どれだけエネルギー摂取を制限しなくてはいけないかという、動物実験では自由摂取群の 1/2 ~ 2/3 に制限する必

* 本論文はビタミン B 研究委員会シンポジウム(平成 16 年度)(平成 17.2.18, 東京)の発表内容をまとめたものである。

** 〒 522-8533 滋賀県彦根市八坂町 2500

要がある。酵母では通常の 2 % グルコース培地で培養したものに対して 0.5 % 培地で培養するとその寿命が 1.25 倍にもなる²⁾。かなりきびしいエネルギー制限のように思えるが、人で考えれば、20 歳代の体重を生涯維持することと同じ程度のエネルギー制限である。最近、エネルギー制限により得られる寿命の延長にニコチンアミドの代謝が重要な役割を果たしていることがわかってきた。

2. なぜニコチンアミドの代謝が寿命と関わっていると考えられるようになったのか？

2-1. クロマチン構造におけるヒストンのアセチル化と脱アセチル化の重要性

この研究がなぜ行われるようになったのか、そのいきさつを紹介する。

「転写が活発に行われている遺伝子領域では、ヒストンのアセチル化が亢進している」という現象は古くから知られていた。しかしながら、これは単なる副産物的な結果にすぎないとされ、ヒストンのアセチル化と転写活性の調節との関係に興味を持つ研究者は少なかった。ところが、1996 年に転写のコアクチベーターとして同定されていた分子である CBP/p300 にヒストンアセチルトランスフェラーゼ(HAT)活性が報告され³⁾、また同年、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)として精製されていたタンパク質が出芽酵母の転写抑制因子 RPD3 のホモログであることが明らかにされた⁴⁾ことなどから、「ヒストンのアセチル化・脱アセチル化反応」と「転写の活性化・抑制」という二つの現象がつながってきた。さらに、1997 年、DNA 結合性の転写因子 p53 が CBP/p300 によってアセチル化されるという報告⁵⁾がきっかけとなり、タンパク質のアセチル化・脱アセチル化の問題は、転写修飾の中心的命題となってきた。

2-2. Silent information regulator 2 は NAD⁺ 依存性脱アセチル化酵素活性をもつ

そのような中で、2000 年、Sir2(Silent information regulator 2: 酵母において転写のサイレンシングに関与していることが 1995 年に報告されていたタンパク質)に⁶⁾、NAD⁺ 依存性のヒストン脱アセチル化酵素活性があることが報告された⁷⁾。この酵素は、NAD⁺ とアセチル化されたヒストン(この状態では活性クロマチン構造をとっている)を基質として、脱アセチル化されたヒストン、ニコチンアミドおよび O-アセチル ADP リボースを産生する(NAD⁺ + アセチル化ヒストン → ニコチンアミド + O-アセチル ADP リボース + 脱アセチル化ヒストン)。ヒストンが脱アセチル化されるとサイレンシング、すなわち不活性クロマチン構造となる。その結果、老化が抑制され、寿命がのびるという仮説である。

たとえば、Sir2 を 1 コピー余分に持つ酵母は野生型の酵

母(21 ~ 23 回分裂)よりも 1.4 倍の寿命を持つのに対し、Sir2 を欠く変異体の寿命は野生型の 1/2 にまで短縮する⁸⁾。つまり、Sir2 遺伝子の産物である Sir2 タンパク質は、酵母の老化・寿命の制御に必須であることが明らかとなった。この Sir2 の機能は酵母におけるエネルギー制限による寿命延長効果にも必須であることが明らかにされている⁹⁾。すなわち、酵母をグルコース制限培地(0.5 % グルコース)で培養すると非制限培地(2 % グルコース)と比較して寿命が 1.25 倍程度延長されるが、Sir2 を欠損させた変異株では延長されない¹⁰⁾。さらに、Sir2 のホモログである sir-2.1 の高発現が線虫の *Caenorhabditis elegans* の寿命を延ばすこと¹¹⁾、ヒトにおいて Sir2 に最も近いホモログである SIRT1 が p53 の脱アセチル化を介してアポトーシスを阻害することが報告された¹²⁾¹³⁾。これらの報告から、Sir2 とそのホモログは生物界に広く保存された寿命に関わる因子であることを示唆している。従って、ヒトにおいてもエネルギー制限による老化の抑制と寿命の延長の可能性がでてきた。

ここで、Sir2 が核内に存在することおよび Sir2 が NAD⁺ の存在下でアセチル化ヒストンを脱アセチル化することを思い出していただきたい。NAD⁺ は NADH に還元されるのではなく、ニコチンアミドと O-アセチル ADP リボースに分解されてしまう。この Sir2 の脱アセチル化反応は生成物のニコチンアミドにより強く阻害される¹⁴⁾。以上の結果から、野生型酵母においてエネルギー制限下で Sir2 活性が上昇する機構として次の三つの可能性が考えられる。① Sir2 タンパク質レベルが上昇する。② Sir2 による脱アセチル化反応の基質 NAD⁺ の供給が高まり、Sir2 活性が上昇する。③ 脱アセチル化反応によって阻害物質であるニコチンアミドが迅速に代謝され、Sir2 活性が上昇する。このうち①の可能性については、エネルギー制限下でも Sir2 レベルが変化しないことが判明している¹⁵⁾ので除外される。そのような背景からハーバード大学医学部の Sinclair らの研究グループは、出芽酵母を用いて、Sir2 と NAD⁺ 代謝との関連を研究し始め、以下に示すことを明らかにしている²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。なお、出芽酵母においては、3 種類(接合型遺伝子、テロメア、rDNA)のサイレンシング遺伝子座(転写抑制遺伝子座)が同定されている。

2-3. NAD⁺ 生合成との関連性¹⁵⁾

理解を助けるために、図 1 に出芽酵母の NAD⁺ 代謝の概要を示した。NAD⁺ 代謝と寿命とエネルギー制限との関係については、以下のことが明らかにされた。

① Nicotinate phosphoribosyltransferase をコードする *NPT1* を高発現させた酵母では寿命が通常の酵母よりも 1.6 倍も延びた。しかしながら、NAD⁺ 濃度と NAD⁺/NADH 比は変化していなかった。

② NAD⁺ 生合成に関わる酵素をコードする遺伝子であ

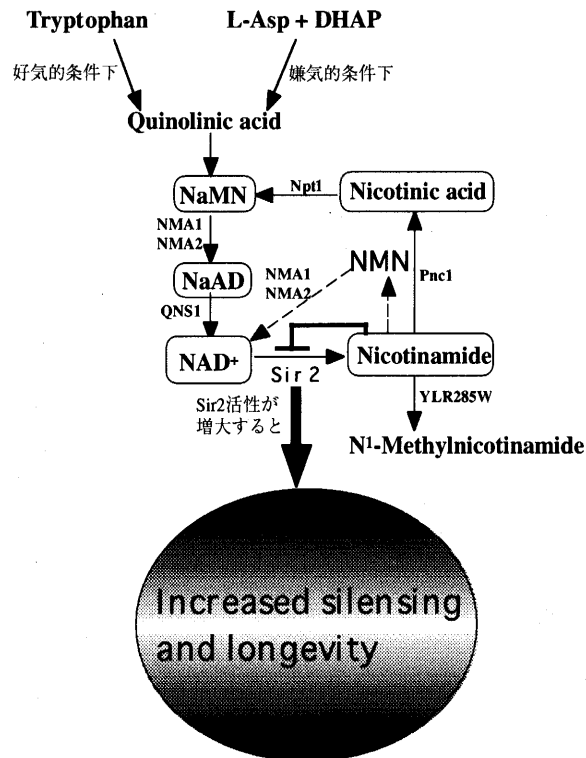


図1. NAD⁺代謝の概要(出芽酵母).

Sir2(NAD⁺依存性脱アセチル化酵素の一つ)はNAD⁺代謝からみれば、NAD⁺分解酵素の一つである。Sir2の欠損は酵母のNAD⁺含量に影響を及ぼさないことから、NAD⁺分解酵素としての役割は重要ではない。しかし、Sir2活性が増大すると、活性型クロマチンを不活性型クロマチンに変換し、転写が抑制(サイレンシング)され、寿命が延びる。なお、点線の矢印で示したニコチンアミド→NMN(ニコチンアミドモノヌクレオチド)→NAD⁺の経路はほ乳類では主要なNAD⁺生合成経路であるが、出芽酵母で存在するか否かは不明である。DHAP=Dihydroxyacetonephosphate.

るPNC1(Nicotinamidase), NMA1(Nicotinic acid mononucleotide and nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase),あるいはNMA2(Nicotinic acid mononucleotide and nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase)を導入すると、rDNA(rRNA遺伝子)の安定化が増し、すなわちrRNAの合成量の低下が起こった。また、テロメア領域のサイレンシング(転写抑制)が高まった。しかし、QNS1(NAD⁺ synthetase)の導入はサイレンシングに影響を与えなかった。

③ Sir2欠損酵母菌におけるNAD⁺量は通常の酵母と変動がなかった(このことは、Sir2はNAD⁺の主要な分解酵素ではないことを意味している。).

④ エネルギー制限によって、Nicotinate phosphoribosyltransferase量は増大せず、局在も変動しなかった。これらの結果から、彼らは、Sir2活性はsalvage NAD⁺生合成経路(ニコチンアミド→ニコチン酸→ニコチン酸モノヌクレオチド→ニコチン酸アデニンジヌクレオチド→ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD⁺))から流入するNAD⁺レベル、あるいはNAD⁺に由来する物質によって調節されている可能性を示唆した。つまり、NAD⁺そのも

の量は寿命とは関係ないらしい。

2-4. ニコチンアミドはSir2の阻害剤¹⁴⁾

さらに、重要なことを見いだされた。

① Sir2の反応産物の1つであるニコチンアミドは酵母のサイレンシングを強く阻害した。

② ニコチンアミドはSir2タンパク質の生成を抑制していなかった。

③ ニコチンアミドは野生型酵母のrDNAの組み換え頻度を高めたが、元々rDNAの組み換え頻度の高いSir2欠損酵母では影響を及ぼすことはなかった。

④ 野生型の酵母を5 mMニコチンアミド含有培地で培養すると寿命が非含有培地の寿命の約半分にまで低下した。この低下した寿命はSir2欠損酵母と同じであった。

⑤ Sir2欠損酵母をニコチンアミド過剰含有培地で培養しても寿命の低下は認められなかった。

⑥ ニコチンアミドは*in vitro*でSir2とSIRT1(ヒトのSir2ホモログ)の非拮抗阻害剤であることが証明された。IC₅₀は50 μM程度であった。

つまり、核内におけるニコチンアミドのすみやかな除去が寿命と関わりがあることがわかってきた。

2-5. Nicotinamidase の重要性²⁾

つまり, Nicotinamidase がヒストンの脱アセチル化反応に重要な役割を果たしている可能性がでてきた。そこで, この点に関する研究の進展をまとめると,

①野生型の酵母を 0.5 % グルコース培地で培養すると寿命が延びるが, この延長は Nicotinamidase をコードする遺伝子 *PNC1* を欠損させると消失した。

②野生型の酵母を 37°C で生育させると(熱ショック処理), 通常の培養温度の 30°C と比べて寿命が延びるが, この延長も Nicotinamidase をコードする遺伝子 *PNC1* を欠損させると消失した。

③野生株に 5 倍量の *PNC1* を導入した酵母の寿命は, 約 2 倍も延長した。

④ *Pnc1* レベルは培地中のグルコース濃度が低下するに従って増大した。

⑤ *cdc25-10* アレル(エネルギー制限の模倣を引き起こす)の導入は *Pnc1* レベルの上昇を引き起こした。

⑥アミノ酸制限, 塩ストレス, 熱ストレス, ソルビトール添加はすべて, *Pnc1* レベルの上昇を引き起こした。

⑦実際に Nicotinamidase 活性も *Pnc1* タンパク質レベルに応じて認められた。

⑧ニコチン酸の添加は rDNA のサイレンシングを増大させなかった。

⑨ *de novo* NAD⁺ 生合成経路を欠損させた酵母(*bnaf6* Δ; quinolinate phosphoribosyltransferase を欠く酵母)をさらに *pnc1* Δにしても通常の培地で生育した。このことは *Pnc1* すなわち Nicotinamidase は, NAD⁺ 生合成において決定的な役割を果たしていないことを意味している。

⑩ *npt1* Δ (nicotinate phosphoribosyltransferase の遺伝子欠損株)はサイレンシング欠陥株であるが, *PNC1* (nicotinamidase の遺伝子)を導入すると若干欠陥が回復する。ちなみに, *npt1* Δ (nicotinate phosphoribosyltransferase の遺伝子欠損株)の細胞内 NAD⁺ レベルは野生株の 1/2 程度である。そこで, 培地に *de novo* 生合成経路の中間体であるキノリン酸を添加して NAD⁺ レベルを正常にすると, *npt1* Δ, 3×*PNC1* 株の rDNA のサイレンシング(すなわち rRNA の転写抑制)を野生株のレベルまで回復させた。

⑪ ヒトの *NNMT* (nicotinamide methyltransferase をコードする遺伝子)を酵母に導入すると, rDNA のサイレンシングが上昇した。また, 酵母の *NNMT* 遺伝子と推定される YLR285W の導入もサイレンシングを上昇させた。

⑫ YLR285W の導入は酵母の寿命を延ばしたが, グルコース飢餓培地で培養しても, さらに寿命は延びなかった。しかしながら YLR285W 欠損株は野生株と同じようにグルコース飢餓により寿命が延びることから, YLR285W は *PNC1* と異なり, 本当の寿命調節因子ではない。

ここまでのことを, 想像も含めて図示すると, 図 2 のような代謝図がかかる。

3. ほ乳動物における Sir2 ファミリー

では, 酵母のような細胞レベルの寿命と, 人などの高等動物の個体としての寿命とを同一に論じることには多少の疑問を感じていたが, ほ乳動物のエネルギー制限と Sir2 ファミリーに関する論文¹⁶⁾⁻²⁴⁾がでた。

ほ乳動物には Sir2 のホモログとして sirtuin (SIRT) ファミリーが存在し, SIRT1 が酵母 Sir2 に最も近いホモログである。となると, ヒトにおいても SIRT1 によって寿命を延長することが可能であるのか, そして, NAD⁺ やニコチンアミド代謝を調節することによって SIRT1 の活性を制御できるのか大変興味深い。

3-1. ラットでのエネルギー制限と SIRT1 の発現量との関係

Cohen ら¹⁶⁾は, 自由摂取群の 60 % に制限した食餌で離乳直後から 12 ヶ月間飼育したラットを用い, 各組織における SIRT1 の発現量を調べたところ, 脳, 脂肪組織, 腎臓, 肝臓など多くの組織で自由摂取群に比べて発現量が増加していたことを報告している。したがって, 酵母と同様にほ乳動物においてもエネルギー制限によって SIRT1 が活性化することを示している。15 時間絶食したマウスの肝臓, 骨格筋においても SIRT1 発現量が増加することから¹⁷⁾, SIRT1 の標的となる転写因子として p53¹²⁾¹³⁾, フォークヘッド転写因子¹⁸⁾⁻²¹⁾, NF-κB²²⁾が報告されている。これらの転写因子はいずれも細胞周期, アポトーシスに関与する。SIRT1 発現量の増加には p53, フォークヘッド転写因子の Foxo3a を必要とすることから¹⁷⁾, ネットワークを形成した複雑な制御機構かもしれないが, SIRT1 はこれらの転写因子を制御あるいは相互作用を介して細胞を死から生存の方向へ切り替える役割を持つようである。

3-2. SIRT1 は脂肪の蓄積を抑制し糖新生を活発にする

出芽酵母では, 培地のグルコース濃度を通常の 2 % から 0.5 % に下げると, その寿命が 1.25 倍にのびることを²⁾, またほ乳動物でも無制限に食べさせたものよりも, 成熟動物の体重を維持できるだけの摂取量に制限したものが, SIRT1 (Sir2 のホモログ)の発現量が高くなること¹⁶⁾¹⁷⁾を紹介した。Sir2 も SIRT1 は NAD⁺-依存性脱アセチル化酵素である。では, 脱アセチル化されるタンパク質には, どのようなものがあるのか。上述のように, アセチル化されたヒストンが最も有名である。アセチル化されたヒストンからアセチル基が取れると, ヒストンは DNA と強固に結合して不活性クロマチン状態となる。この脱アセチル化が NAD⁺ 依存であることがきわめて重要である。一方, アセチル化はアセチル CoA が関与する。つまり, SIRT1 は細胞のエネルギー代謝に関与する情報をアセチル

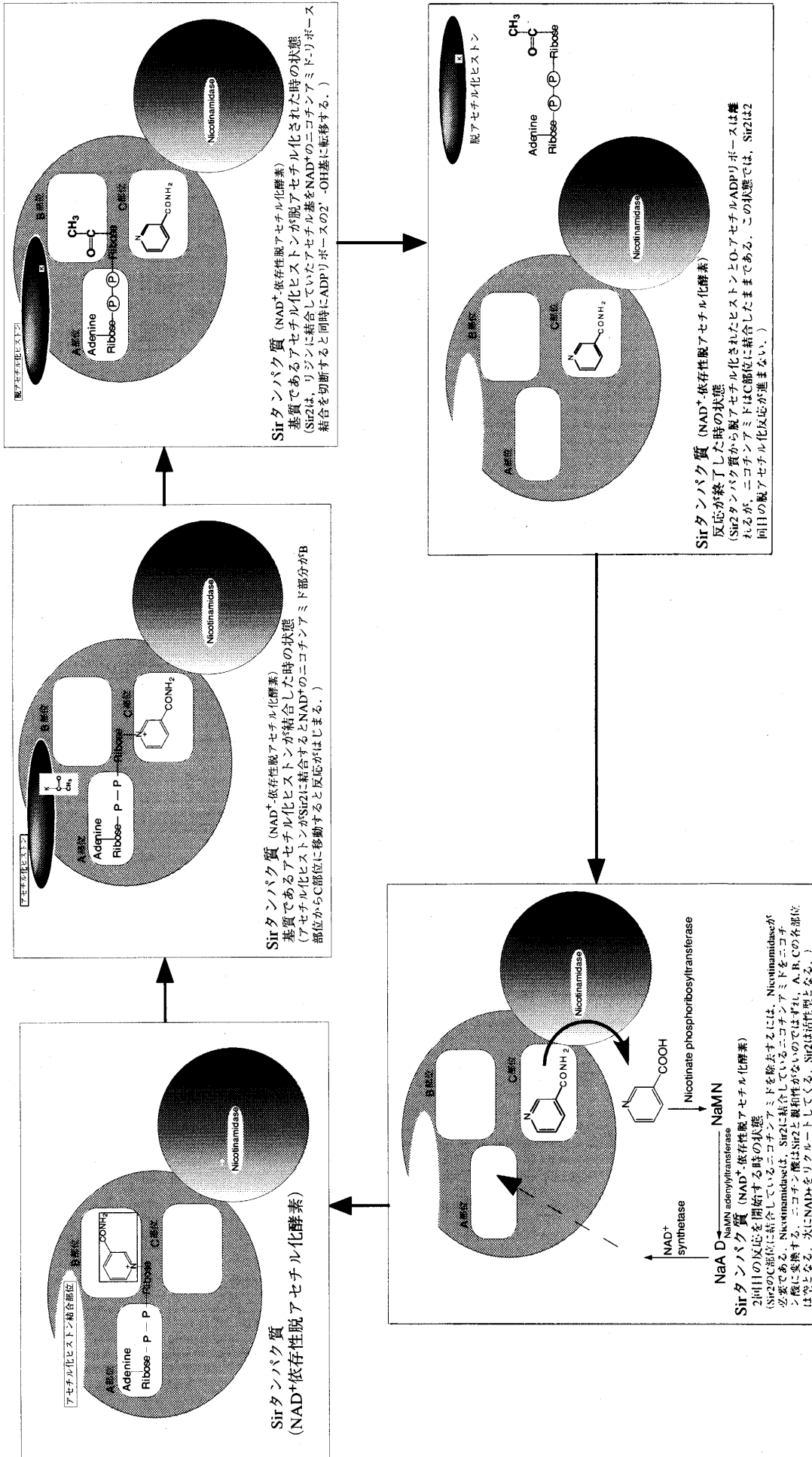


図2. Sir2, ニコチンアミダーゼ, NAD⁺およびニコチンアミドの関係図.

CoA と NAD⁺ を介して受け取り、遺伝子のサイレンシングにはたらいっていると考えることができる。

では、この NAD⁺-依存性脱アセチル化酵素の基質特異性はどの程度厳密なのか。実は、あまり厳密ではない。FOXO4 も基質となり²³⁾、脱アセチル化されることで転写活性が増大し、脂肪細胞においては、成熟脂肪細胞への分化が抑制される。繊維芽細胞を筋芽細胞に形質転換する因子として発見された転写因子である MyoD も SIRT1 によって脱アセチル化され、筋芽細胞への分化が促進される²⁴⁾。一方、転写調節因子である p53 というタンパク質はアセチル化を受けて活性を有する状態となるが、p53 の脱アセチル化も触媒する¹³⁾。つまり、SIRT1 は p53 活性を抑制することで、アポトーシスを抑制する。また、リガンド依存型核内受容体転写因子群の PPAR γ による転写活性化は脱アセチル化されることで抑制され、脂肪組織における脂肪の蓄積が抑制される²⁵⁾。さらに、PPAR γ の転写共役因子として同定された PGC1 (PPAR γ coactivator 1) も SIRT1 によって脱アセチル化される。脱アセチル化された PGC1 は糖新生に関わる遺伝子を誘導し、グルコース量を高める²⁶⁾。

これらの報告から、SIRT1 の活性増大は、脂肪が蓄積しないような代謝変動をもたらす。その一方で、糖新生、グルコース代謝を盛んにするような代謝変動をもたらすことで寿命を延長するらしい。しかしながら、なぜ、このような代謝変動によって寿命がのびるのか。精力的な研究が続いているので、近いうちに明らかにされるであろう。

3-3. ニコチンアミド代謝と SIRT1 との関係

ニコチンアミド代謝、NAD 代謝と SIRT1 との関係については、ワーラー変性遅延マウスという、神経損傷後の軸索変性(ワーラー変性)を起こしにくいマウスの解析から見つかった。

このマウスでは、ユビキチン鎖の伸長に参与する Ufd2a (ubiquitin fusion degradation protein 2a) と NAD⁺ 合成酵素であるニコチンアミドモノヌクレオチドアデニリルトランスフェラーゼ (Nmnat1: ニコチンアミドモノヌクレオチド(ニコチン酸モノヌクレオチド)+ ATP \rightarrow NAD⁺ (NaAD⁺)+ PPi。本酵素は核内に局在する)とのキメラタンパク質が過剰発現している。Araki らは²⁷⁾初代後根神経節細胞を用いて Nmnat1 の過剰発現が軸索変性を遅延することを明らかにした。軸索変性遅延は NAD⁺ 添加によっても認められ、この作用は SIRT1 siRNA によって抑制された。すなわち、ワーラー変性遅延マウスに見られた神経保護作用は、Nmnat1 によって核内 NAD⁺ レベルが上昇し、その結果、SIRT1 が活性化されたことに起因するものであると思われた。

Revollo ら²⁸⁾は、マウス繊維芽細胞を用い、ニコチンアミドをニコチンアミドモノヌクレオチドに変換するニコチ

ンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ(Nampt: 本酵素は生理的濃度の NAD⁺ によりフィードバック阻害を受けることにより、細胞内の NAD⁺ 濃度を一定に維持する機能を有する)の過剰発現によって細胞内 NAD⁺ レベルと SIRT1 発現が上昇したが、Nmnat の過剰発現およびニコチンアミド添加のいずれにもこの効果が認められなかったことを明らかにした。ニコチンアミド代謝が SIRT1 活性にどのような影響をあたえるのか明らかではないが、少なくともほ乳動物においても NAD⁺ 代謝を調節することによって SIRT1 の活性調節が可能であるようだ。

3-4. エネルギー制限による他の効果

エネルギー制限の効果には寿命延長のみならず、腫瘍形成、神経変性、自己免疫疾患、糖尿病など様々な疾病を防ぐことが知られている²⁹⁾。上述したように、Araki らの報告²⁷⁾は SIRT1 による神経保護作用を示している。また、SIRT1 の過剰発現により脂肪細胞形成が抑制され、脂肪細胞の脂肪分解が促進されることは、インスリン抵抗性、2 型糖尿病、アテローム性動脈硬化など肥満に関連した疾病の治療・予防に重要な知見を与えるものである³⁰⁾。このように、今後は、様々な疾病を SIRT1 がどのように防ぐことができるのかという研究が広く行われるようになることが予想される。さらに、NAD⁺ 代謝、ニコチンアミド代謝によって SIRT1 を制御できるようになることを期待したい。

4. ラットにおけるエネルギー制限がニコチンアミドの異化代謝におよぼす影響³¹⁾

このようなことを背景にして、今まで私どもが明らかに

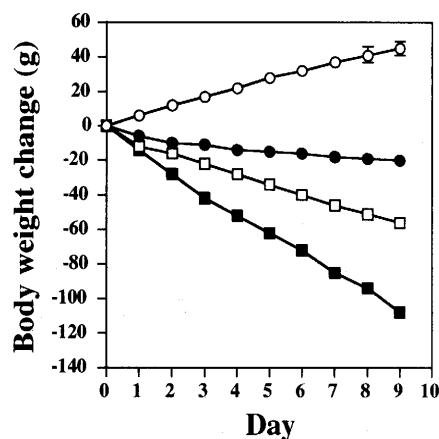


図3. エネルギー制限下で飼育したラットの体重変化。13 週齢の雄 Wistar 系ラットを、通常食で 10 日間飼育した。飼料の摂取量を図中に示したように制限した。Control 群は、自由に摂取させた群、2/3 群は自由摂取群の飼料摂取量の 2/3 量を摂取させた。1/2 群は自由摂取群の飼料摂取量の 1/2 量を摂取させた。0 群は飼料を与えなかった飢餓群である。数値は平均値 \pm SEM (n=5) で示した。○, CONTROL 群; ● 2/3 群; □, 1/2 群; ■, 飢餓群。

してきたニコチンアミド代謝とその調節機構、核内での Sir2 とニコチンアミダーゼの反応機構の推測を紹介する。

図3は、ラットをエネルギー制限下で飼育した時の体重の変化を示したものである。全く飼料を与えないと、10日間ほどで死亡する。成熟ラットでは自由摂取群の2/3程度の制限で体重が一定に維持される。この2/3に食事を制限(体重が一定に維持される量)するとニコチンアミダーゼ活性が自由摂取群に比して、有意に高くなることを見いだした(図4)。また、ニコチンアミドを代謝する酵素であるニコチンアミドメチルトランスフェラーゼ活性も有意に高くなることを見いだした(図5)。ほ乳動物でも食事制限(成熟ラットの体重が一定に維持される量程度の制限)で、ニコチンアミドの異化代謝が促進されることが明らかとなった。

事実として、ヒストンのアセチル化にはアセチル-CoAが必要、脱アセチル化にはNAD⁺が必要、しかし脱アセ

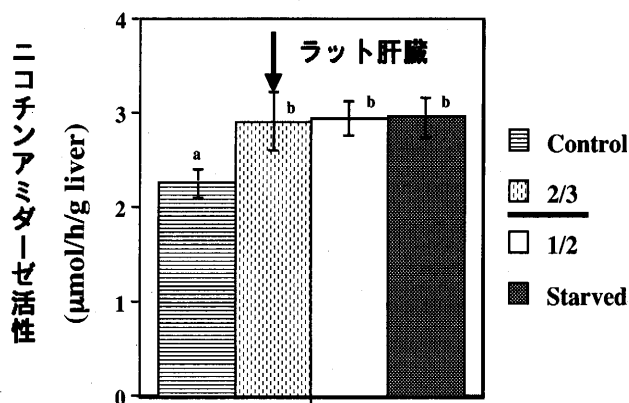


図4. エネルギー制限がラット肝臓のニコチンアミダーゼ活性におよぼす影響。値は平均値 ± SEM (n=5) で示した。異なる添え字は、Tukeyの多重比較試験で($p < 0.05$)で有意差が認められたことを示す。

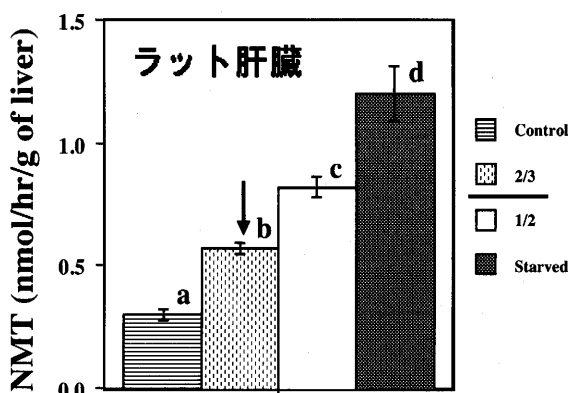


図5. エネルギー制限がラット肝臓のニコチンアミドメチルトランスフェラーゼ活性におよぼす影響。値は平均値 ± SEM (n=5) で示した。異なる添え字は、Tukeyの多重比較試験で($p < 0.05$)で有意差が認められたことを示す。

チル化反応はニコチンアミドによって阻害される。ニコチンアミドはNAD⁺の前駆体である、一方で、NAD⁺が行った脱アセチル化をじゃまする。非常に奥が深い栄養素である。これ以降は将来のことであるが、ニコチンアミドの代謝とパントテン酸の代謝、この二つのB群ビタミンはエネルギー代謝と深く関わることをふまえ、年齢区分による最適PFC比(タンパク質:脂肪:炭水化物エネルギー比)を調べ、その上で年齢区分による適正なニコチンアミドの必要量とパントテン酸の必要量との関係を明らかにし、最終的に老化を抑制できる適正なB群ビタミン必要量にせまりたい。

最後に、結論が飛躍しているが、成熟後は、その体重を維持できるように食事量(エネルギー量)をコントロールすることが、老化を抑制し寿命を延ばすことに良いと思われた。では、B群ビタミンの摂取量はしたら良いかであるが、中年以降(40~50歳以上)では、仕事量も増え、緊張する仕事も増えるので、単位時間当たりの代謝が亢進する。このような時にはB群ビタミンの必要量が瞬間的に高まる。このような有事のために体内のB群ビタミンを飽和させておくことが重要となるのではと考えている。女子学生を被検者としたデータ(20歳ぐらいの女子での飽和摂取量)はすでにビタミンB研究委員会(第396回)³²⁾で報告したが、中高年を被検者とした実験を今後是非行いたい。

おわりに

エネルギー制限や適度な刺激による寿命の延長は、酵母では *PNC1* (nicotinamidase をコードする遺伝子) の発現を高めることを介して起こることが明らかとなった。つまり、Sir2 の NAD⁺ 依存性脱アセチル化酵素活性により生ずる反応産物の1つであるニコチンアミドをニコチン酸としてすばやく除去することが、生物の寿命を支配している可能性がでてきた。ニコチンアミドをN-メチルニコチンアミドに変換する酵素 nicotinamide methyltransferase 活性の増大も寿命を延ばす。

ビタミン剤には主にニコチンアミドが使用されている。ニコチン酸には血管壁を拡張させ、皮膚を発赤させる副作用が100 mg/回の摂取で起こる危険性があるためである。しかし、細胞内に遊離のニコチンアミドが蓄積すると老化の抑制が阻害され、寿命が短縮される危険性がでてきた。ニコチンアミドの代謝を加齢という時間軸を入れた研究が必要となってきた。

(平成 17. 5. 2 受付)

文 献

- 1) Arking R (2000) 老化のバイオロジー(鍋島陽一, 北徹, 石川冬木 監訳) メディカル・サイエンス・インターナショナル

- 2) Anderson RM, Bitterman KJ, Wood JG, Medvedik O, Sinclair DA (2003) Nicotinamide and PNC1 govern lifespan extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nature* **423**, 181-185
- 3) Ogrzyzko VV, Schiltz RL, Russanova V, Howard BH, Nakatani Y (1996) The transcriptional coactivators p300 and CBP are histone acetyltransferases. *Cell* **87**, 953-959
- 4) Taunton J, Hassig CA, Schreiber SL (1996) A mammalian histone deacetylase related to the yeast transcriptional regulator Rpd3p. *Science* **272**, 408-411
- 5) Gu W, Roeder RG (1997) Activation of p53 sequence-specific DNA binding by acetylation of the p53 C-terminal domain. *Cell* **87**, 953-959
- 6) Brachman CB, Sherman JM, Devine SE, Cameron EE, Pillus L, Boeke JD (1995) The SIR2 gene family, conserved from bacteria to humans, functions in silencing cell cycle progression, and chromosome stability. *Genes Dev* **9**, 2888-2902
- 7) Imai S, Armstrong CM, Kaerberlein M, Guarente L (2000) transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature* **403**, 795-800
- 8) Kaerberlein M, McVey M, Guarente L (1999) The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes Dev* **13**, 2570-2580
- 9) Lin SJ, Defossez PA, Guarente L (2000) Requirement of NAD and SIR2 for life-span extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science* **289**, 2126-2128
- 10) Lin S-J, Kaerberlein M, Andalls AA, Sturtz LA, Defossez P-A, Culotta VC, Flink GR, Guarente L (2002) Calorie restriction extends *Saccharomyces cerevisiae* lifespan by increasing respiration. *Nature* **418**, 344-348
- 11) Tissenbaum HA, Guarente L (2001) Increased dosage of a *sir-2* gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* **410**, 227-230
- 12) Luo J, Nikolaev AY, Imai S, Chen D, Su F, Shiloh A, Guarente L, Gu W (2001) Negative control of p53 by Sir2alpha promotes cell survival under stress. *Cell* **107**, 137-148
- 13) Vaziri H, Dessain SK, Eaton EN, Imai S, Frye RA, Pandita TK, Guarente L, Weinberg RA (2001) hSIR2 (SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell* **107**, 149-159
- 14) Bitterman KJ, Anderson RM, Cohen H, Latorre-Esteves M, Sinclair DA (2002) Inhibition of silencing and accelerated aging by nicotinamide, a putative negative regulator of yeast Sir2 and human SIRT1. *J Biol Chem* **277**, 45099-45107
- 15) Anderson RM, Bitterman KJ, Wood JG, Medvedik O, Cohen H, Lin SS, Manchester JK, Gordon JL, Sinclair DA (2002) Manipulation of a nuclear NAD⁺ salvage pathway delays aging without altering steady-state NAD⁺ level. *J Biol Chem* **277**, 18881-18890
- 16) Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, Wall NR, Hekking B, Kessler B, Howitz KT, Gorospe M, Cabo R, Sinclair DA (2004) Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science* **305**, 390-392
- 17) Nemoto S, Fergusson MM, Finkel T (2004) Nutrient availability regulates SIRT1 through a forkhead-dependent pathway. *Science* **306**, 2105-2108
- 18) Motta MC, Divecha N, Lemieux M, Kamel C, Chen D, Gu W, Bultsma Y, McBurney M, Guarante L (2004) Mammalian SIRT1 represses forkhead transcription factor. *Cell* **116**, 551-563
- 19) Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, Chua KF, Greer PL, Lin Y, Tran H, Ross SE, Mostoslavsky R, Cohen HY, Hu LS, Cheng HL, Jedrychowski MP, Gygi SP, Sinclair DA, Alt FW, Greenberg ME (2004) Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science* **303**, 2011-2015
- 20) Daitoku H, Hatta M, Matsuzaki H, Aratani S, Ohshima T, Miyagishi M, Nakajima T, Fukumizu A (2004) Silent information regulator 2 potentiates Foxo1-mediated transcription through its deacetylase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* **101**, 10042-10047
- 21) van der Horst A, Tertoolen LG, de Vries-Smith LM, Frye RA, Medema RH, Burgering BM (2004) FOXO4 is acetylated upon peroxide stress and deacetylated by the longevity protein hSir2 (SIRT1). *J Biol Chem* **279**, 28873-28879
- 22) Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, Keller MD, Jones DR, Frye RA, Mayo MW (2004) Modulation of NF- κ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J* **23**, 2369-2380
- 23) Kobayashi Y, Furukawa-Hibi Y, Chen C, Horio Y, Isobe K, Ikeda K, Motoyama N (2005) SIRT1 is critical regulator of FOXO-mediated transcription in response to oxidative stress. *Int J Mol Med* **16**, 237-243
- 24) Hisahara S, Chiba S, Matsumoto H, Horio Y (2005) Transcriptional regulation of neuronal genes and its effect on neural functions: NAD-dependent histone deacetylase SIRT1 (Sir2alpha). *J Pharmacol Sci* **98**, 200-204
- 25) Picard F, Guarente L (2005) Molecular links between aging and adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* **29** Suppl 1, S36-39
- 26) Rogers JT, Lerin C, Haas W, Gygi SP, Spiegelman BM, Puigserver P (2005) Nutrient control glucose homeostasis through a complex of PGC-1 α and SIRT1. *Nature* **434**, 113-118
- 27) Araki T, Sasaki Y, Milbrandt J (2004) Increased nuclear NAD biosynthesis and SIRT1 activation prevent axonal degeneration. *Science* **305**, 1010-1013
- 28) Revello JR, Grimm AA, Imai S (2004) The NAD biosynthesis mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells. *J Biol Chem* **279**, 50754-50763
- 29) Koubova J, Guarente L (2003) How does calorie restriction work? *Genes Dev* **17**, 313-321
- 30) Picard F, Kurtev M, Chung N, Topark-Ngarm A, Senawong T, Machado de Oliveira R, Leid M, McBurney MW, Guarente L (2004) Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR- γ . *Nature* **429**, 771-776
- 31) Shibata K, Kondo T, Miki A (1998) Increased conversion ratio of tryptophan to niacin in severe food restriction. *Biosci Biotechnol Biochem* **62**, 580-583
- 32) 柴田克己, 福渡 努, 佐々木隆造 (2004) ヒトにおける水溶性ビタミンの摂取量と尿中への排泄量との関係. *ビタミン* **78**, 374-375