【解説】

哺乳類代謝制御におけるNAD⁺の生理学的重要性と治療標的としての可能性

吉野 純*¹, 今井眞一郎*²

Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) は、酸化還元反応で重要な役割を果たす補酵素として古くから知られてきた。近年、特に哺乳類において、このNAD⁺の合成経路と、サーチュインに代表されるNAD⁺消費酵素に関する研究が注目を集めている。さらにさまざまな生物学的局面でのNAD⁺の生理・病理学的重要性が見直され、肥満・糖尿病の新しい創薬対象としても注目されている。ここでは、哺乳類の代謝領域におけるNAD⁺研究の現状を紹介する。

はじめに

Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) は、すべての生物種に存在する古典的な補酵素であり、特に酸化還元反応で中心的な役割を果たすことが古くから知られている^(1,2)。近年の研究成果により、環境・栄養状態に応じてこのNAD⁺がダイナミックに変化し、いわばエネルギーセンシングの通貨として機能することで、代謝、炎症、分化、老化などの多種多彩な生命現象におい

て重要な役割を果たすことが明らかにされつつある。この当初の予想を超えたNAD⁺の生理学的重要性の発見により、NAD⁺の合成系やNAD⁺依存性制御因子に関する研究が爆発的な勢いで展開されることとなった。その結果、哺乳類における主要NAD⁺合成経路の律速酵素である nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) や、サーチュインに代表されるNAD⁺消費酵素の生理・病理学的機能が次々と解明されている⁽³⁾。さらに、それらの研究成果を基盤として、NAD⁺やサーチュインを標的とした新しいトランスレーショナル型リサーチも展開されようとしている。本稿では、特に、哺乳類の代謝制御における、1) NAD⁺合成酵素、2) NAD⁺消費酵素、さらに、3) NAD⁺中間代謝産物を応用した肥満・糖尿病に対する新しい予防・治療法に関する進捗を、筆者らの最新の知見を交えて紹介する。

NAD⁺合成酵素

哺乳類におけるNAD⁺合成の基質としては tryptophan、および水溶性ビタミンB₃として総称される nicotinamide と nicotinic acid、そして近年新しく同定された

The Pathophysiological Significance of NAD⁺ in the Regulation of Metabolism in Mammals and Its Therapeutic Potential
Jun YOSHINO, Shin-ichiro IMAI, *¹ワシントン大学医学部医学部門, *²ワシントン大学医学部発生生物学部門

図1 ■ 哺乳類NAD⁺合成系

哺乳類は、nicotinamideを主要基質として、NAMPT, NMNATによる2段階の酵素反応を経てNAD⁺を合成する。NAD⁺は、サーチュイン、PARPsなどが媒介する酵素反応で使用する（詳細は本文参照）。NPT: Nicotinic acid phosphoribosyltransferase, NAMPT: Nicotinamide phosphoribosyltransferase, NMNAT: Nicotinamide/nicotinic acid mononucleotide adenylyl transferase, NRK: Nicotinamide ribose kinase, PARPs: Poly-ADP-ribose polymerases, ARTs: ADP-ribosyltransferases.

nicotinamide riboside (NR) が知られている^(1, 2, 4~8)。このうち、哺乳類は、nicotinamideを主要基質として、そこから2段階の酵素反応を経てNAD⁺を合成する（図1）。第一段階では nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) と呼ばれる酵素が、nicotinamideと 5'-phosphoribosyl-1'-pyrophosphate (PRPP) から、NAD⁺合成系の重要な中間代謝産物である nicotinamide mononucleotide (NMN) を合成する。次いで、NMNとATPは、第二の酵素である nicotinamide/nicotinic acid mononucleotide adenylyltransferase (NMNAT) によって、NAD⁺へと合成される。また、NRは、nicotinamide riboside kinase (NRK) によりNMNへ変換された後、NMNATによりNAD⁺へと合成される。

1. NAMPT

哺乳類における主要NAD⁺合成経路の第一酵素であるNAMPTは、2量体を形成するII型ホスホリボシルトランスフェラーゼに属し⁽⁹⁾、nicotinamideへの基質特異性が極めて高く ($K_m = 0.92 \mu M$)、nicotinamideに始まるNAD⁺合成系における律速酵素として機能することが知られている⁽⁶⁾。このNAMPTには、細胞内型 NAMPT (intracellular NAMPT; iNAMPT) と、細胞外型 NAMPT (extracellular NAMPT; eNAMPT) の2つの型が存在することが知られている⁽¹⁰⁾。興味深いことに、eNAMPTは、成熟した脂肪細胞、肝細胞、白血球細胞から分泌され^(10~12)、サイトカイン、ホルモン様に血中を巡ることが報告されている。特に脂肪細胞から分泌されるeNAMPTは、iNAMPTに比して高い酵素活性を有していることが報告されており、細胞外（あるいは血中）においてNMNの合成を行っている可能性が指摘されている⁽¹⁰⁾。その反面で、eNAMPTの細胞外酵素とし

ての機能に疑問を呈する報告もなされており⁽¹³⁾、eNAMPTの生理学的意義に関しては、今後の詳細な解析結果が待たれる。

一方、近年の研究成果により、iNAMPTの代謝制御における生理学的重要性が次々と明らかにされている。たとえば、代謝とも密接に関係する概日リズムの調節機構⁽¹⁴⁾において、iNAMPT、およびそれによって制御されるNAD⁺そのものが概日リズムを刻み、生体内において“metabolic oscillator”として機能すること、さらにSIRT1の活性変化を通してその制御下にあるCLOCK:BMAL1が形成する時計遺伝子の転写制御ネットワークに作用すること、が明らかにされている^(15~17)。さらに最近筆者らは、高脂肪食負荷による2型糖尿病モデルマウスにおいて、通常食負荷マウスに比して、肝臓、白色脂肪組織中の、iNAMPTのタンパク質、NAD⁺合成量が有意に低下し、2型糖尿病発症の一因となっていることを発見した⁽¹⁸⁾。同時に、若年マウス（3~6月齢）に比して、老年マウス（25~31月齢）では、肝臓、白色脂肪組織、骨格筋などのさまざまな臓器・組織において、iNAMPTタンパク質、NAD⁺量が有意に低下していることを明らかにした。そして、マウス初代培養肝細胞を用いた実験系により、炎症および酸化ストレスが、このiNAMPT/NAD⁺合成系低下の原因となっていることを報告した⁽¹⁸⁾。これらの知見は、後に紹介するNAD⁺中間代謝産物を応用した糖尿病治療法の開発に重要なヒントを与えた。また、必須アミノ酸の一つであるロイシンが、高脂肪食負荷マウスにおいてiNAMPT/NAD⁺を上昇させ、抗肥満効果を発揮するという知見も興味深い⁽¹⁹⁾。ヒトNASH患者の肝臓においては、iNAMPTのタンパク質発現が健常者に比して有意に低下し、肝細胞においてiNAMPTが抗アポトーシ

ス作用を有することから、iNAMPT低下がNASHの病態生理に関与することが指摘されている⁽²⁰⁾。さらに、運動によってヒトおよびラットの骨格筋中のiNAMPT/ NAD^+ 量が増加し、運動に伴うミトコンドリア機能亢進に寄与している可能性が示唆されている^(21, 22)。iNAMPT発現プラスミドのラットへの全身性投与により、肝臓、脂肪組織でIRS-1のリン酸化亢進、PPAR γ の発現増強を介して、インスリン感受性の亢進、さらに、コレステロール低下を認めることも、代謝制御におけるiNAMPTの重要性を示唆するものであろう⁽²³⁾。

2. NMNAT

第二の酵素であるNMNATには、細胞内局在の違いにより、NMNAT1(核)、NMNAT2(細胞質)、NMNAT3(ミトコンドリア)、の3つの型が存在する⁽²⁴⁾。軸索の切断・傷害による軸索末端の変性(ウォーラー変性)が著明に遅延するウォーラー変性遅延マウス(wld^sマウス)の原因が、NMNAT-1遺伝子を含む遺伝子重複であったことが発見されたこともあり⁽²⁴⁾、NMNATは主として神経領域で精力的に研究が展開されている。しかし興味深いことに、wld^sマウスは、脾臓の NAD^+ 量を増加させ、SIRT1依存的にインスリン分泌を亢進し、高脂肪食負荷に伴う耐糖能障害、ストレプトゾトシン誘導性の高血糖に対して耐性を示すことが報告されている⁽²⁵⁾。また、NMNAT-1がSIRT1と直接的にタンパク質相互作用し、SIRT1とともにその標的遺伝子の転写を制御するという報告もあり⁽²⁶⁾、今後、代謝制御における重要性も注目される可能性が高い。

NAD⁺消費酵素

合成された NAD^+ は、 NAD^+ 消費酵素による、脱アセチル化反応、ADP-リボシル化反応などの酵素反応基質として使用される。哺乳類における主要な NAD^+ 消費酵素として、サーチュイン(SIRT1-7)^(3, 27, 28)、Poly-

ADP-ribose polymerases (PARPs)^(29, 30)、ADP ribosyl-transferases⁽³¹⁾、 NAD^+ glycohydrolases/ADP-ribosyl cyclases (CD38ファミリー)⁽³²⁾、などが知られおり、最近の遺伝子操作動物を用いた解析結果により、これらの分子の代謝制御機構における役割が次々と明らかにされている。

1. サーチュイン

出芽酵母のSIR2とマウスのSIR2オルソログSIRT1が NAD^+ 依存性脱アセチル化酵素という新規の酵素活性を有し、この酵素活性が酵母の寿命制御に必須であることが2000年に報告された⁽³³⁾。この脱アセチル化酵素反応において、 NAD^+ からnicotinamideとO-acetyl-ADP riboseが副産物として産生される⁽³³⁾。この発見を契機にSIR2ファミリー(サーチュイン)を巡る研究は、その後約10年間で飛躍的な展開を見せた⁽³⁾。哺乳類では7つのサーチュイン(SIRT1-7)が知られているが(表1)、そのなかでも、特にSIR2オルソログであるSIRT1に注目が集まっている。SIRT1の代謝制御における機能の詳細に関しては、ほかの総説などを参考にさせていただきたいが^(3, 27, 28, 34)、それらの知見を総合すると、SIRT1の発現・活性増強が、高脂肪食負荷に代表される代謝ストレスに対して保護的に働くことが強く示唆されている。たとえば、中等度に全身性にSIRT1を発現させたトランスジェニックマウス(SirBACOマウス)では、高脂肪食負荷時に、肝インスリン感受性亢進、血中アディポネクチンの増加を介して、耐糖能異常の改善を認める⁽³⁵⁾。さらに、別のSIRT1のトランスジェニックマウスにおいても、MnSODなどの抗酸化分子の誘導、NF- κ B活性低下により、高脂肪食負荷に対して耐性を示すことが示されている⁽³⁶⁾。脾 β 細胞特異的SIRT1トランスジェニックマウス(BESTOマウス)では、糖刺激性インスリン分泌の促進を介して、高脂肪食下での耐糖能異常が軽減することが報告されている⁽³⁷⁾。これらの結果とは対照的に、全身性のSIRT1ヘテロノックアウトマウスにおいては、高脂肪食負荷による脂肪肝の病態が増

表1 ■ 哺乳類サーチュイン

	局在	酵素活性	主な機能
SIRT1	核(細胞質)	脱アセチル化	代謝制御, ストレス応答, 炎症抑制, ほか
SIRT2	細胞質(核)	脱アセチル化	細胞周期, 細胞分化
SIRT3	ミトコンドリア	脱アセチル化	β 酸化, 代謝, 酸化ストレス制御, がん
SIRT4	ミトコンドリア	ADP-リボシル化	アミノ酸依存性インスリン分泌制御
SIRT5	ミトコンドリア	脱アセチル化, 脱マロニル化, 脱スクシニル化	尿素回路制御
SIRT6	核	脱アセチル化, ADP-リボシル化	塩基除去修復, 代謝, 炎症抑制, 寿命制御
SIRT7	核小体	脱アセチル化	クロマチン制御, がん化

悪する⁽³⁸⁾。また、肝臓特異的SIRT1ノックアウトマウスは、PPAR α シグナルの低下により脂肪酸 β 酸化が低下し⁽³⁹⁾、脂肪組織特異的SIRT1ノックアウトマウスでは炎症反応が増悪し⁽⁴⁰⁾、ともに高脂肪食負荷下で野生型に比してインスリン抵抗性が増悪することが報告されている。脳視床下部のPOMCニューロン特異的SIRT1ノックアウトマウスでも、高脂肪食負荷下では、脂肪組織におけるエネルギー消費の低下により、肥満が増悪することも確認されている⁽⁴¹⁾。また最近ではミトコンドリアに局在するサーチュイン、SIRT3、SIRT4、SIRT5の研究も盛んになってきている。なかでもSIRT3に関する研究の進展は著しく、SIRT3のノックアウトマウスでは、ミトコンドリアタンパク質のアセチル化亢進を介して、野生型マウスに比して、高脂肪食負荷に伴う体重増加、インスリン抵抗性、高脂血症が増悪することが報告されている^(42, 43)。このほか、SIRT3は、脱アセチル化酵素活性を介して、加齢性難聴⁽⁴⁴⁾、がん⁽⁴⁵⁾の病態生理に関与することが知られている。また、ノックアウトマウスを用いた解析により、SIRT4が膵 β 細胞のミトコンドリア中のグルタミン酸脱水素酵素活性を抑制することで、アミノ酸依存性インスリン分泌を抑制することや⁽⁴⁶⁾、SIRT5が肝ミトコンドリアのカルバモイルリン酸合成酵素Iを脱アセチル化し、尿素回路を制御すること明らかになっている⁽⁴⁷⁾。一方、SIRT6トランスジェニックマウスが、高脂肪食負荷に対して保護的に働き⁽⁴⁸⁾、さらに寿命を延長させることも興味深い⁽⁴⁹⁾。現在、SIRT1の活性化化合物の一つとして同定されたレスベラトロール⁽⁵⁰⁾は、その詳細な作用機序に関しては依然として論争があるものの、ヒトへの応用を目指し、動物実験の研究成果を基盤として⁽⁵¹⁾、肥満者⁽⁵²⁾、2型糖尿病患者⁽⁵³⁾、あるいは耐糖能正常者⁽⁵⁴⁾、を対象とした臨床研究が実施されている。

2. PARPs

PARPsは、NAD⁺のADP-リボシル基を核タンパク質に転移・重合させる酵素で、DNAの損傷領域付近のクロマチン構造の修飾や細胞死の誘導などで重要な役割を果たす^(29, 30)。現在ヒトでは少なくとも17種類が知られているが、最初に同定されたPARP-1は細胞内の85～90%のPARP活性を担い、残りの大部分のPARP活性を、PARP-2が担うとされている⁽³⁰⁾。NAD⁺の主要消費酵素と言えるPARP-1のノックアウトマウス (PARP-1KO) では、筋肉と褐色脂肪組織においてNAD⁺量とSIRT1活性が上昇する。その結果、野生型に比して、ミトコンドリア機能、エネルギー消費が促進され、耐糖能

も改善し、体脂肪量も低下する⁽⁵⁵⁾。しかし、これとは逆に、PARP-1KOが高脂肪食負荷により、野生型マウスに比して、耐糖能障害、インスリン抵抗性が増悪するとの報告もあり^(56, 57)、今後の詳細な検討が待たれる。PARP-2ノックアウトマウスは、NAD⁺量を変化させずに、SIRT1の発現・活性を上昇させることで、抗肥満作用を発揮する、と報告されている⁽⁵⁸⁾。

3. CD38

多機能性タンパク質である膜貫通型酵素CD38は、細胞内Ca²⁺動員メッセンジャーである cyclic ADP ribose を合成し、かつ加水分解する酵素として知られている⁽³²⁾。そして同時に、NAD⁺を加水分解し、nicotinamideとADP riboseを産生する酵素活性を有する。そのため、CD38ノックアウトマウス (CD38KO) では、主要臓器で著明な組織NAD⁺量の増加、SIRT1活性の亢進が認められる^(59, 60)。CD38KOは、エネルギー消費を亢進し、高脂肪食負荷に伴う体重増加、耐糖能障害、に対して耐性を示す⁽⁶⁰⁾。この効果は、SIRT1-PGC1 α の活性上昇によるミトコンドリア機能の亢進を介していることが示唆されている。また興味深いのは、CD38KOは、一日を通した恒常的なNAD⁺量の増加に伴い、時計遺伝子や代謝関連分子の遺伝子発現パターン、行動様式や、種々の血清アミノ酸値の日内変動にも変調をきたすことが報告されている⁽⁶¹⁾。

NAD⁺合成系中間代謝産物を応用した糖尿病・肥満治療

これらの知見を総合すると、代謝臓器内のNAD⁺量を増加させることが、サーチュインの活性上昇をもたらし、代謝ストレスに対して有効な治療法なりうることを示唆している。実際、最新の研究成果により、NMN、NRに代表されるNAD⁺合成系の中間代謝産物が糖尿病、肥満モデルマウスにおいて治療効果を発揮することが明らかにされている (図2)。

1. NMN

高脂肪食負荷により、主要代謝臓器において、iNAMPT/NAD⁺合成系が低下するという結果から、筆者らはNAMPTの酵素反応産物であるNMNを利用して、糖尿病マウスのNAD⁺合成系の回復を試みた。NMNの腹腔内投与 (500 mg/kgマウス体重/日) により、高脂肪食負荷糖尿病マウスの肝臓、脂肪組織においてNAD⁺量の回復が認められた⁽¹⁸⁾。驚くべきことに、NMNの投与により、雄雌マウスともに耐糖能の有意な

図2 ■ NAD⁺中間代謝産物を利用した栄養学的糖尿病・肥満治療法

改善が認められ、特に雌マウスにおいて、NMNは顕著な耐糖能改善効果を示した。さらに興味深いのは、糖尿病雄マウスにおいては、糖刺激性インスリン分泌を促進するのに対し、雌マウスではインスリン感受性を改善し耐糖能を回復させる、という点である。この結果は、NMNの主要作用部位が雌雄で異なることを示唆している。現時点で、このNMNの効用における性差の原因は不明であるが、エストロゲンシグナルの関与などが考えられている⁽⁶²⁾。筆者らは雌マウスを用いてNMNの作用機序を検討し、肝臓において、炎症反応、あるいは酸化ストレスからの防御反応にかかわる生物学的経路や、概日リズムに関連する遺伝子群がNMNの標的となり、その効果の少なくとも一部がSIRT1を介していることを明らかにした。さらにNMNは、老化に伴う自然発症糖尿病雄マウスにおいて、インスリン分泌の亢進を介してその耐糖能を有意に改善する⁽¹⁸⁾。さらに、NMNは、*Nampt*のヘテロ接合体ノックアウトマウスに見られるインスリン分泌不全に伴う耐糖能障害や、老化に伴って消失するBESTOマウスの表現系をも回復させる^(10, 37)。これらの結果に合致して、フルクトース負荷マウスにおいて、NMNが糖刺激性インスリン分泌を回復させ、さらに初代培養膵島においても、炎症性のサイトカインに対して保護的に働くことが報告されている⁽⁶³⁾。

2. NR

NRは、Brenner らによって2004年に同定された、比較的新しいNAD⁺代謝産物と言える⁽⁵⁾。酵母から哺乳類にかけて広範な種でその存在が確認されており、特に酵母においてその生化学的性質が解析されている⁽⁷⁾。NRも、NMN同様に、哺乳類において、*in vitro*, *in vivo* 両条件下で細胞内NAD⁺量を増加させ、サーチュイン(SIRT1とSIRT3)の活性を上昇させる⁽⁶⁴⁾。NRの投与(400 mg/kgマウス体重/日)により、エネルギー消費が亢進し、高脂肪食に伴う肥満を予防し、耐糖能、インスリン感受性、血中コレステロール値が改善される。このNRの効果は、筋肉、褐色脂肪細胞でのミトコンドリア機能あるいは酸化能力の促進がその作用機序として考えられている⁽⁶⁴⁾。

このように、NMNとNRはともに、糖尿病・肥満モデルマウスにおいて、NAD⁺合成の促進を介して代謝異常を改善するが、その作用臓器や作用機序には違いを認める。これは臓器・組織レベル、あるいは細胞内コンパートメントレベル(たとえば、ミトコンドリアと核)における、NAD⁺中間代謝産物・NAD⁺合成系の動態メカニズムの差異に起因している可能性があり^(8, 65, 66)、今後の詳細な解析結果が待たれる。

今後の展望

NAD⁺は古典的な補酵素として古くから知られていたが、最近の研究成果により、その多彩な生理学的重要性が明らかにされつつある。本稿の最後に紹介したNAD⁺中間代謝産物を利用した代謝異常へのアプローチは、今後ヒトへの臨床応用を目指して研究が進められると考えられる。現時点で、細胞・組織内へのNMN, NRの取り込み機構や、その薬物動態、さらに長期投与による代謝への効果など、詳細に検討すべき興味深い課題は多い。しかしながら、NMN, NRが内在性天然物質であり(一部未発表データ)⁽⁵⁾、特にNMNが水溶性ビタミンB₃から合成されることを考慮すると、こうしたNAD⁺中間代謝産物を用いた糖尿病・肥満への栄養学的治療法⁽⁶⁷⁾のヒトへの早期臨床応用が期待される(図2)。今後筆者らのグループでは、ヒトにおけるNAMPT/NAD⁺合成系およびサーチュインの生理学的重要性を解析するとともに、マウスでのNMN長期投与による肥満・糖尿病予防効果を検討することで、このNAMPT/NAD⁺合成系・サーチュインを標的としたトランスレショナル型リサーチを鋭意展開していきたいと考えている。

謝辞：今井眞一郎はサートリス／グラクソスミスクライン社の科学顧問を勤めています。紙面の都合上一部の論文しか引用できなかったことをお詫びいたします。

文献

- 1) P. Belenky, K. L. Bogan & C. Brenner: *Trends Biochem. Sci.*, **32**, 12 (2007).
- 2) J. R. Revollo, A. A. Grimm & S. Imai: *Curr. Opin. Gastroenterol.*, **23**, 164 (2007).
- 3) S. Imai & L. Guarente: *Trends Pharmacol. Sci.*, **31**, 212 (2010).
- 4) G. Magni, A. Amici, M. Emanuelli, N. Raffaelli & S. Ruggieri: *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, **73**, 135 (1999).
- 5) P. Bieganski & C. Brenner: *Cell*, **117**, 495 (2004).
- 6) J. R. Revollo, A. A. Grimm & S. Imai: *J. Biol. Chem.*, **279**, 50754 (2004).
- 7) K. L. Bogan & C. Brenner: *Annu. Rev. Nutr.*, **28**, 115 (2008).
- 8) L. R. Stein & S. Imai: *Trends Endocrinol. Metab.*, **23**, 420 (2012).
- 9) T. Wang, X. Zhang, P. Bheda, J. R. Revollo, S. Imai & C. Wolberger: *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **13**, 661 (2006).
- 10) J. R. Revollo, A. Korner, K. F. Mills, A. Satoh, T. Wang, A. Garten *et al.*: *Cell Metab.*, **6**, 363 (2007).
- 11) A. Garten, S. Petzold, A. Barnikol-Oettler, A. Korner, W. E. Thasler, J. Kratzsch *et al.*: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **391**, 376 (2010).
- 12) D. Friebe, M. Neef, J. Kratzsch, S. Erbs, K. Dittrich, A. Garten *et al.*: *Diabetologia*, **54**, 1200 (2011).
- 13) N. Hara, K. Yamada, T. Shibata, H. Osago & M. Tsuchiya: *PLoS One*, **6**, e22781 (2011).
- 14) E. Maury, K. M. Ramsey & J. Bass: *Circ. Res.*, **106**, 447 (2010).
- 15) K. M. Ramsey, J. Yoshino, C. S. Brace, D. Abrassart, Y. Kobayashi & B. Marcheva *et al.*: *Science*, **324**, 651 (2009).
- 16) Y. Nakahata, S. Sahar, G. Astarita & M. Kaluzova: *Science*, **324**, 654 (2009).
- 17) S. Imai: *Biochim. Biophys. Acta*, **1804**, 1584 (2010).
- 18) J. Yoshino, K. F. Mills, M. J. Yoon & S. Imai: *Cell Metab.*, **14**, 528 (2011).
- 19) H. Li, M. Xu, J. Lee, C. He & Z. Xie: *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, Epub ahead of print (2012).
- 20) T. B. Dahl, J. W. Haukeland, A. Yndestad, T. Ranheim, I. P. Gladhaug, J. K. Damas *et al.*: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **95**, 3039 (2010).
- 21) E. Koltai, Z. Szabo, M. Atalay, I. Boldogh, H. Naito, S. Goto *et al.*: *Mech. Ageing. Dev.*, **131**, 21 (2010).
- 22) S. R. Costford, S. Bajpeyi, M. Pasarica, D. C. Albarado, S. C. Thomas, H. Xie *et al.*: *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **298**, E117 (2010).
- 23) Q. Sun, L. Li, R. Li, M. Yang, H. Liu, M. J. Nowicki *et al.*: *Ann. Med.*, **41**, 311 (2009).
- 24) T. Araki, Y. Sasaki & J. Milbrandt: *Science*, **305**, 1010 (2004).
- 25) J. Wu, F. Zhang, M. Yan, D. Wu, Q. Yu, Y. Zhang *et al.*: *Diabetes*, **60**, 3197 (2011).
- 26) T. Zhang, J. G. Berrocal, K. M. Frizzell, M. J. Gamble, M. E. DuMond, R. Krishnakumar *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **284**, 20408 (2009).
- 27) L. Guarente: *N. Engl. J. Med.*, **364**, 2235 (2011).
- 28) T. Nakagawa & L. Guarente: *J. Cell Sci.*, **124**, 833 (2011).
- 29) M. O. Hottiger, M. Boothby, F. Koch-Nolte, B. Luscher, N. M. Martin, R. Plummer *et al.*: *Sci. Signal.*, **4**, mr5 (2011).
- 30) P. Bai & C. Canto: *Cell Metab.*, **16**, 290 (2012).
- 31) D. Corda & M. Di Girolamo: *EMBO J.*, **22**, 1953 (2003).
- 32) H. C. Lee: *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **41**, 317 (2001).
- 33) S. Imai, C. M. Armstrong, M. Kaeblerlein & L. Guarente: *Nature*, **403**, 795 (2000).
- 34) A. Chalkiadaki & L. Guarente: *Nat. Rev. Endocrinol.*, **8**, 287 (2012).
- 35) A. S. Banks, N. Kon, C. Knight, M. Matsumoto, R. Gutierrez-Juarez, L. Rossetti *et al.*: *Cell Metab.*, **8**, 333 (2008).
- 36) P. T. Pfluger, D. Herranz, S. Velasco-Miguel, M. Serrano & M. H. Tschop: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 9793 (2008).
- 37) K. M. Ramsey, K. F. Mills, A. Satoh & S. Imai: *Aging Cell*, **7**, 78 (2008).
- 38) F. Xu, Z. Gao, J. Zhang, C. A. Rivera, J. Yin, J. Weng *et al.*: *Endocrinology*, **151**, 2504 (2010).
- 39) A. Purushotham, T. T. Schug, Q. Xu, S. Surapureddi, X. Guo & X. Li: *Cell Metab.*, **9**, 327 (2009).
- 40) A. Chalkiadaki & L. Guarente: *Cell Metab.*, **16**, 180 (2012).
- 41) G. Ramadori, T. Fujikawa, M. Fukuda, J. Anderson, D. A. Morgan & R. Mostoslavsky *et al.*: *Cell Metab.*, **12**, 78 (2010).
- 42) J. Yoshino & S. Imai: *Mol. Cell*, **44**, 170 (2011).
- 43) M. D. Hirschey, T. Shimazu, E. Jing, C. A. Grueter, A. M. Collins, B. Aouizerat *et al.*: *Mol. Cell*, **44**, 177 (2011).
- 44) S. Someya, W. Yu, W. C. Hallows, J. Xu, J. M. Vann, C. Leeuwenburgh *et al.*: *Cell*, **143**, 802 (2010).
- 45) L. W. Finley, A. Carracedo, J. Lee, A. Souza, A. Egia, J. Zhang *et al.*: *Cancer Cell*, **19**, 416 (2011).
- 46) M. C. Haigis, R. Mostoslavsky, K. M. Haigis, K. Fahie, D. C. Christodoulou, A. J. Murphy *et al.*: *Cell*, **126**, 941 (2006).
- 47) T. Nakagawa, D. J. Lomb, M. C. Haigis & L. Guarente: *Cell*, **137**, 560 (2009).
- 48) Y. Kanfi, V. Peshti, R. Gil, S. Naiman, L. Nahum, E. Levin *et al.*: *Aging Cell*, **9**, 162 (2010).
- 49) Y. Kanfi, S. Naiman, G. Amir, V. Peshti, G. Zinman, L. Nahum *et al.*: *Nature*, **483**, 218 (2012).
- 50) K. T. Howitz, K. J. Bitterman, H. Y. Cohen, D. W. Lamming, S. Lavu, J. G. Wood *et al.*: *Nature*, **425**, 191 (2003).
- 51) J. H. Chung, V. Manganiello & J. R. Dyck: *Trends Cell Biol.*, Epub ahead of print (2012).
- 52) S. Timmers, E. Konings, L. Bilet, R. H. Houtkooper, T. van de Weijer, G. H. Goossens *et al.*: *Cell Metab.*, **14**, 612 (2011).
- 53) P. Brasnyo, G. A. Molnar, M. Mohas, L. Marko, B. Laczy, J. Cseh *et al.*: *Br. J. Nutr.*, **106**, 383 (2011).
- 54) J. Yoshino, C. Conte, L. Fontana, B. Mittendorfer, S. Imai, K. B. Schechtman *et al.*: *Cell Metab.*, **16**, 658 (2012).
- 55) P. Bai, C. Canto, H. Oudart, A. Brunyanszki, Y. Cen, C. Thomas *et al.*: *Cell Metab.*, **13**, 461 (2011).
- 56) S. Erener, A. Mirsaidi, M. Hesse, A. N. Tiaden, H. Ellingsgaard, R. Kostadinova *et al.*: *FASEB J.*, **26**, 2631 (2012).
- 57) K. Devalaraja-Narashimha & B. J. Padanilam: *J. Endocrinol.*, **205**, 243 (2010).

- 58) P. Bai, C. Canto, A. Brunyanszki, A. Huber, M. Szanto, Y. Cen *et al.* : *Cell Metab.*, **13**, 450 (2011).
- 59) P. Aksoy, T. A. White, M. Thompson & E. N. Chini : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **345**, 1386 (2006).
- 60) M. T. Barbosa, S. M. Soares, C. M. Novak, D. Sinclair, J. A. Levine, P. Aksoy *et al.* : *FASEB J.*, **21**, 3629 (2007).
- 61) S. Sahar, V. Nin, M. T. Barbosa, E. N. Chini & P. Sassone-Corsi : *Aging (Albany, NY)*, **3**, 794 (2011).
- 62) M. R. Meyer, D. J. Clegg, E. R. Prossnitz & M. Barton : *Acta. Physiol. (Oxf.)*, **203**, 259 (2011).
- 63) P. W. Caton, J. Kieswich, M. M. Yaqoob, M. J. Holness & M. C. Sugden : *Diabetologia*, **54**, 3083 (2011).
- 64) C. Canto, R. H. Houtkooper, E. Pirinen, D. Y. Youn, M. H. Oosterveer, Y. Cen *et al.* : *Cell Metab.*, **15**, 838 (2012).
- 65) F. Koch-Nolte, S. Fischer, F. Haag & M. Ziegler : *FEBS Lett.*, **585**, 1651 (2011).
- 66) F. Berger, C. Lau, M. Dahlmann & M. Ziegler : *J. Biol. Chem.*, **280**, 36334 (2005).
- 67) S. Imai : *Pharmacol. Res.*, **62**, 42 (2010).

プロフィール

吉野 純 (Jun YOSHINO) <略歴>
2000年慶應義塾大学医学部医学科卒業／
2004年慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程卒業，医学博士／2004～2007年同大学医学部内科学教室助手（腎臓内分泌代謝内科，伊藤 裕教授）．内科学専修医課程修了／2007～2012年米国ワシントン大学医学部発生生物学部部門博士研究員（今井眞一郎研究室）／2012年より，ワシントン大学医学部医学部門 Research Assistant Professor. M. D., Ph. D. <研究テーマと抱負>代謝，老化研究を対象としたトランスレーショナル型リサーチの展開<趣味>スポーツ観戦，犬の散歩

今井眞一郎 (Shin-ichiro IMAI)

<略歴>1989年慶應義塾大学医学部卒業，医師免許取得／1993年同大学大学院医学研究科博士課程修了／1995年医学博士号取得／1993～1997年同大学医学部微生物学教室助手（高野利也教授）／1997～2001年米国マサチューセッツ工科大学（MIT）生物学部ポスドクトラルフェロー（Leonard Guarente研究室）／2001年7月 Assistant Professor, Washington University School of Medicine, Department of Molecular Biology and Pharmacology／2008年7月 Associate Professor (Tenured, 10月3日 付), Washington University School of Medicine, Department of Developmental Biology (2008年より改称), Department of Medicine (Joint), 現在に至る．M. D., Ph. D. <研究テーマと抱負>慶應義塾大学医学部に在籍中より細胞老化・不死化に関する研究を開始，その後一貫して老化・寿命の分子メカニズム解明を目指した研究を継続，1998年老化・寿命のメカニズムに関する「ヘテロクロマチン・アイランド仮説」を発表する．その後，この仮説の証明をめざして米国MITのGuarente研究室にて酵母・哺乳類Sir2の研究を開始，2000年にSir2がNAD依存性タンパク質脱アセチル化酵素であり，その活性が老化と寿命の制御に重要であることを発見，現在のSir2を中心とする老化・寿命研究の端緒を開く．2001年よりワシントン大学医学部で主宰する研究室で，哺乳類SIRT1とNAD合成系を中心とした代謝および老化・寿命制御のメカニズム研究に従事し，代謝・老化の統括的制御系としての「NADワールド」の探究，さらにProductive Agingを目指した抗老化方法論の確立に力を入れている