

2018年11月

<海外文献紹介>

De novo NAD⁺ synthesis enhances mitochondrial function and improves health.

Katsyuba E *et al.*

***Nature*. 562: 354-359 (2018).**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30356218>

参考文献：<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7241241>

トリプトファンの異化代謝経路の中間代謝産物 2-アミノ-3-カルボキシムコン酸セミアルデヒド (ACMS) から生じるキノリン酸の NAD⁺ de novo 合成に着目した論文です。筆者らは、アミノカルボキシムコン酸セミアルデヒドデカルボキシラーゼ (α -amino- β -carboxymuconate- ϵ -semialdehyde decarboxylase: ACMSD) を阻害することで、ACMS の分解を抑え、非酵素的閉環反応によるキノリン酸を増大させることで、NAD⁺ の de novo 合成を促進することの生体 (線虫・細胞・マウス個体レベル) への効果を検証しています。国内では、ACMSD に着目したトリプトファン→ナイアシン (NAD⁺) 代謝系は日本栄養・食糧学会の学術誌である *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* に報告があり (H. Sanada *et al.*, 1980)、その研究分野の第一人者であられた真田宏夫先生 (元千葉大学教授・当時国立栄養研究所) が筆頭著者になられています。

当論文では、線虫 *C. elegans* とマウスをもちいて、ACMSD の阻害効果を検証しています。線虫では、ウリジン酸 (UMP) 合成酵素がキノリン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ (QPRT) 活性を担い、キノリン酸とホスホリボシル二リン酸 (PRPP) からニコチン酸モノヌクレオチド (NaMN) を合成し、NAD⁺ サイクルに入ります。これまで、老化研究分野では NAD⁺ サイクルを対象とした研究報告が多かった中、今回は NAD⁺ の de novo 合成に焦点を当てた報告となっています。水溶性ビタミンのナイアシンでは余剰分は排泄され毒性はないが、キノリン酸では神経毒性が確認されるため、健康物質としての研究対象とは挙げられなかったと考えられます。初版投稿から丁度 1 年の校正期間を掛けて受理されていることから、隅から隅に至るまで入念な検討が行われた論文になっています (研究期間だけでなく研究費も莫大なものであったと想定されます)。

線虫およびマウス・ヒト細胞株をもちいて、線虫 ACSD (哺乳動物 ACMSD) の RNAi

効果は、トリプトファン濃度依存的に生体内 NAD^+ (細胞質 NAD^+) を増加させ、線虫 *Sir-2.1* (哺乳動物 Sirt1) を介したミトコンドリア活性 (ミトコンドリア量・核コード OXPHOS タンパク質量・酸素消費量・ATP 量)・抗酸化活性 (線虫 DAF-16, SOD-3/MnSOD/ 哺乳動物 FOXO, SOD2/MnSOD)・UPR 活性 (ミトコンドリアミスフォールディングタンパク質分解系, 線虫 *Hsp-6*, 哺乳動物 mtHsp70) を亢進することを報告しています。また、肝臓の初代培養細胞では、中性脂肪蓄積による脂肪症や高脂肪酸蓄積による細胞死を軽減すると報告しています。

哺乳動物では、腎臓で最も高い転写を示し、次いで肝臓・脳で、脳では腎臓と比較して 1/1,300、肝臓と比べて 1/30 程度となっているようです。そこで、筆者らはキノリン酸蓄積の神経障害が生じないことを確認した上で、初代肝細胞培養系、HK-2 腎培養細胞系およびマウス個体を用いた ACMSD 阻害剤 (肝臓標的薬 TES-991, 腎臓標的薬 TS-1025) の効果を検証しています。その結果、培養細胞系では RNAi 効果と同様の結果が得られたが、若齢で健康なマウス個体ではニコチン酸の減少に伴う NAD^+ 量の増大のみ確認され、その他の効果は得られなかったと報告しています。そこで、ACMSD 阻害剤の効果の検証対象を疾患モデルへと変更しています。肝臓を対象とした試験では、NAFLD あるいは NASH モデルにおいて TES-991 の効果、腎臓を対象とした試験では、急性腎不全モデルにおいて TES-1025 の効果を検証しています。これらの疾患モデルに対して、ACMSD 阻害剤はそれらの症状を軽減し、予防効果および改善効果も期待できると報告しています。

以上の結果から、筆者らは肝臓や腎臓の疾患における ACMSD 阻害剤の薬効を期待するとしています。また、今回検証できた ACMSD 阻害剤による NAD^+ の増加に伴う SIRT1 活性の長期的効果に依存した生理機能改善を期待するとしています。最後に、当該結果・考察を踏まえ、加齢に伴う ACMSD 活性の変化、および高齢での ACMSD 阻害効果を検証する今後の研究展開に期待を馳せつつ、本論文紹介を終えさせていただきます。最後までお読みいただき有難うございました。

(文責：石井恭正)