

【総説】

中枢と骨格筋の NAD⁺ 代謝に着目したサルコペニアの分子機序

伊藤 尚基¹、今井 眞一郎^{2,3}

¹ 国立長寿医療研究センター 研究所 ジェロサイエンス研究センター 中枢性老化
– 骨格筋代謝 – 運動機能制御研究プロジェクトチーム

² ワシントン大学医学部 (米国ミズーリ州セントルイス) 発生生物学部門・医学部門 (兼任)

³ 一般社団法人プロダクティブ・エイジング研究機構

要約

加齢に伴う骨格筋量および筋力の低下 (サルコペニア)、あるいは身体的フレイルは、転倒リスクの増大に加え、社会保障費の増大に繋がる医学的、社会的、そして経済的問題となっている。サルコペニアに限らず、加齢性疾患は単一遺伝子、あるいは単一組織で起こる疾患とは性質が異なり、本質的な理解のためには全身性あるいは個体レベルで起きている老化現象の一部として捉える視点が必要不可欠である。そこで本稿では加齢性疾患に深く関わるニコチンアミド・アデニン・ジヌクレオチド (nicotinamide adenine dinucleotide: NAD⁺) 代謝に着目し、骨格筋の NAD⁺ 代謝および中枢 (脳) の NAD⁺ 代謝に関する最新の知見を紹介し、NAD⁺ 代謝を起点とした中枢-骨格筋連関とサルコペニア病態の関係性を概説したい。

キーワード：骨格筋、サルコペニア、NAD⁺、中枢-骨格筋連関

1. はじめに

全世界的に高齢化が進み、今後も高い高齢人口を維持し続けていくと考えられる。その中でも日本の高齢化率は最も高い割合を示しており、認知症・骨粗鬆症をはじめとし、様々な加齢性疾患が問題となっている。特に加齢に伴う骨格筋量および筋力の低下 (サルコペニア)、あるいは身体的フレイルは、転倒リスクの増大に加え、社会保障費の増大に繋がる医学的、社会的、そして経済的問題となっている。

サルコペニアは2016年に国際疾病分類第10版 (ICD10) に登録され、疾患として認識されるようになった。また国内でも Asian Working Group for Sarcopenia によりサルコペニア診療ガイドラインが発行され、日本人を含めたアジア人に焦点を当てたサルコペニアの診断基準が提唱されている (詳細なサルコペニアの診断基準に関しては以下の文献を参照^[1])。しかし認知症でいうところのアミロイドβやリン酸化タウ蛋白質に匹敵するようなサルコペニアの明確な分子病態は明らかになっておら

ず、骨格筋量・筋力の低下を引き起こす根本的な原因は不明な点が多い。IGF-1 などの成長因子の低下、運動神経や神経筋接合部の異常、ホルモンの異常、低栄養や不活動などの様々な要因が関わっていると考えられており、タンパク質・アミノ酸を主成分とした栄養療法および運動療法を中心とした対症療法が行われている。

疾患への治療法を開発するためには、その原因となる分子病態を解明し、その分子病態に則した分子標的・創薬技術基盤を構築する必要がある。サルコペニアに限らず、加齢性疾患は単一遺伝子、あるいは単一組織で起こる疾患とは性質が異なり、本質的な理解のためには全身性あるいは個体レベルで起きている老化現象の一部として捉える視点が必要不可欠であると考えられる。一つの組織の破綻が他の組織に悪影響を与え、その悪影響が更なる組織の破綻を生むという負のスパイラルが加齢性疾患では生じていると考えられるが、加齢に伴う組織間相互作用の破綻は多くの部分が明らかになっていない^[2-5]。この組織間相互作用の破綻に関わる分子機序を明らかにすることが、サルコペニアを含む加齢性疾患の本質的な理解には必要不可欠であると著者らは考えている。

近年、加齢に伴うニコチンアミド・アデニン・ジヌクレオチド (nicotinamide adenine dinucleotide: NAD⁺) の低下を起因とする NAD⁺ 代謝の異常が、老化の本態、及び加齢性疾患に深く関わる事が明らかになってき

連絡先：伊藤 尚基

〒 474-8511 愛知県大府市森岡町 7 丁目 430 番地

TEL : 0562-44-5651 内線 : 7594

E-mail : naoki.ito@ncgg.go.jp

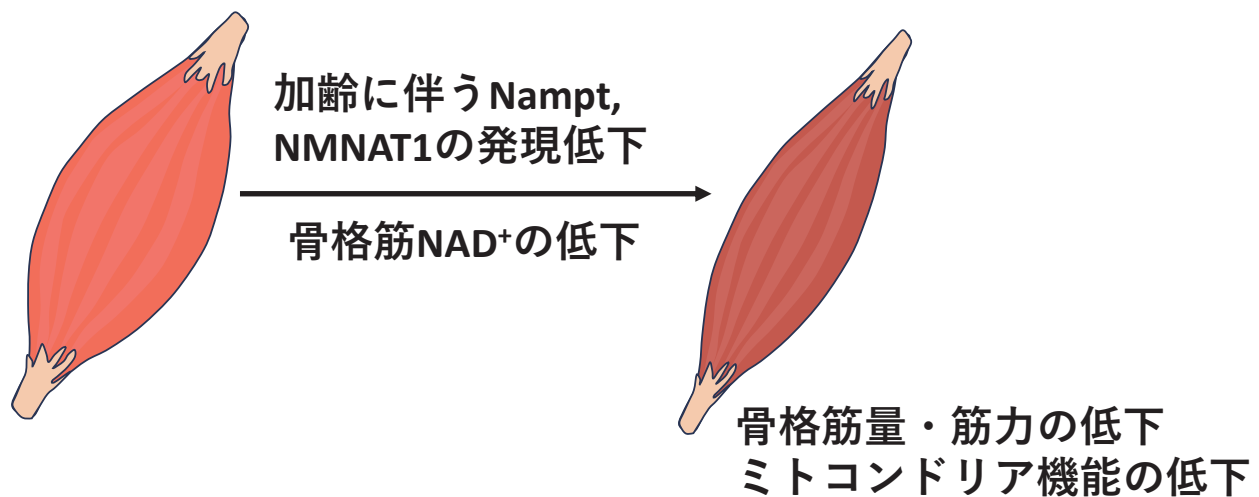


図1 加齢に伴う骨格筋 NAD⁺ の低下によるサルコペニアの発症

加齢に伴い、NAD⁺ 生合成経路に関わる Nampt, NMNAT1 の発現が低下する。

それにより骨格筋 NAD⁺ が低下し、骨格筋量・筋力の低下、ミトコンドリア機能の低下といった筋機能異常が生じ、サルコペニアが発症する。

た^[6]。NAD⁺ は 500 以上の酵素反応に関わり、老化・寿命制御因子として知られているサーチュインをはじめとし、代謝・生存など非常に多くの細胞内過程やシグナル経路に関わっている。組織/細胞 NAD⁺ は NAD⁺ 生合成経路や分解経路に関わる様々な酵素によって制御されているが、特にサルコペニアでは NAD⁺ 生合成経路が低下していることが、ヒトやマウスなどのモデル動物において報告されている。興味深いことに、NAD⁺ 合成中間体のニコチンアミド・モノヌクレオチド (nicotinamide mononucleotide: NMN) やニコチンアミド・リボシド (nicotinamide ribose: NR) を投与することで、加齢に伴い低下した細胞/組織 NAD⁺ を上昇させることができる。これらの分子は“NAD⁺ ブースター”と呼ばれ、抗老化物質として大きな注目を浴び、国内外でヒト臨床試験が行われている^[7, 8]。特に NMN は日本の食薬区分において食品として位置付けられており、NMN, NR は共にサプリメントとしても上市されている。一方米国においては、NMN の創薬開発を目的とした臨床研究がベンチャー企業により開始される予定となったため、本稿を執筆している 2023 年 11 月現在、米国食品医薬品局 (FDA) によって NMN の栄養補助食品としての販売に規制がかかっている。社会的にも、抗老化物質として NMN が注目されていることを示す一例と思われる。

NAD⁺ の低下と加齢性疾患が密接に関わっていることが明らかになり、骨格筋を含めた各組織における NAD⁺ の役割が明らかになりつつある。しかし、未だ各組織の NAD⁺ 代謝の解析に留まり、NAD⁺ を起点とした組織間相互作用に注目している研究例は少ない。加齢性疾患を理解するためには、各組織の解析だけでなく、NAD⁺ を指標とした組織間相互作用に着目する必要がある。そこで本稿では、著者らが着目している NAD⁺ 代謝を起点とした中枢 (脳) と末梢組織である骨格筋の機能連関

に焦点を当てる。まずはサルコペニアと NAD⁺ の関係について概説し、その後、著者らが着目している中枢の NAD⁺ 代謝と骨格筋の機能連関・サルコペニアとの関係を紹介したい。

2. 加齢に伴う骨格筋 NAD⁺ 代謝の変化とサルコペニア・身体的フレイルの関係

全身の様々な組織/細胞で、加齢と共に NAD⁺ は低下する。骨格筋も例外ではなく、加齢と共に骨格筋 NAD⁺ が低下し、サルコペニア、あるいは身体的フレイルを悪化させることがヒト・マウスモデルなどで示されている (図 1)。特に健康な高齢者とサルコペニアを有する高齢者を比較した結果、サルコペニアを有する高齢者の骨格筋では NAD⁺ 生合成経路に関わる Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) と Nicotinamide Mononucleotide Adenylyltransferase 1 (NMNAT1) の発現が低下し、NAD⁺ 生合成経路の異常によって NAD⁺ が低下していることが示されている^[9]。興味深いことに、骨格筋の NAD⁺ が低い高齢者ほど、歩行速度・握力・筋量も低く、骨格筋 NAD⁺ の低下が加齢に伴う骨格筋量や筋機能低下を招く一因となっていることが示唆されている。

また運動習慣などの身体活動レベルが異なる高齢者を対象とし、骨格筋における様々な代謝物量を比較解析した研究によると、一日の歩数および運動習慣が低い高齢者で最も顕著に低下している代謝物は NAD⁺ であった^[10]。一日あたりの平均歩数、ミトコンドリア量や骨格筋機能と骨格筋 NAD⁺ の間に相関があり、NAD⁺ の低下が筋機能低下を招くことを示す結果と言える。興味深いことに、運動習慣があり、身体活動レベルが高い高齢者は NAD⁺ の低下が認められなかった。このことは、運動が抗老化作用を発揮する一因に NAD⁺ が関わっている可能性を示唆している。

興味深いことに、NAD⁺ 上昇作用がある NMN あるいは NR を用いたヒト臨床試験によって、加齢に伴う NAD⁺ の低下が改善され、骨格筋機能が改善されることが示されつつある。前糖尿病期の肥満あるいは過体重の女性を対象とした米国ワシントン大学の研究では、一日 250mg の NMN の 10 週間継続摂取によって、骨格筋におけるインスリン感受性が約 25% 改善することが示されている^[8]。この効果は糖尿病治療薬のトログリタゾン を 12 週間投与したときに生じる効果に匹敵するものである。骨格筋でのインスリン感受性の改善に加え、骨格筋の再構築に関する遺伝子群の発現が一律上昇していた。肝臓や脂肪組織ではインスリン感受性の上昇は認められず、特に骨格筋において強い改善効果が見られたことが特筆すべき点と言える。もちろん NMN そのものは骨格筋に特異性があるわけではなく、NMN の摂取後に最も NAD⁺ が上昇するのは肝臓である^[11]。なぜ NMN が骨格筋において強い作用を示したのかは興味深い点であり、今度明らかになっていくことが期待される。

骨格筋特異的に NAD⁺ を低下させるマウスモデルによって、骨格筋機能と NAD⁺ の関係性が調べられている。NAD⁺ は NAD⁺ 生合成経路や分解経路を構成する様々な酵素によって制御されているが、その中でも、サーチュインなどによって消費された NAD⁺ を再利用する NAD⁺ サルベージ経路が最も重要と考えられている。特に NAD⁺ サルベージ経路の律速酵素である *Nampt* の薬理的阻害、あるいは遺伝学的ノックアウト、ノックダウンによって多くの組織/細胞で NAD⁺ が低下するため、各組織/細胞特異的な *Nampt* のノックアウトが NAD⁺ 低下モデルとして使われている。

骨格筋特異的な *Nampt* ノックアウトマウスが作成され、骨格筋機能への影響が報告されている。骨格筋特異的な *Nampt* ノックアウトマウスでは、骨格筋 NAD⁺ 量は 80% 程度減少し、顕著な筋力低下が生じる^[12]。興味深いことに、12 週齢の時点では筋力低下は生じるものの、筋量の減少は見られず、全身性のエネルギー消費量や自発運動量にも顕著な変化はない。しかし 7ヶ月齢になると中心核を伴う再生線維が顕著になり、エバンスブルー陽性の壊死線維も見られるようになる。また体重低下と共に筋量・筋力の低下、トレッドミルによる走行距離の低下が生じ、様々な筋機能低下が生じる^[12]。これらの結果は、骨格筋 NAD⁺ の低下は短期的には筋力の低下を生じ、長期的には筋量の低下を伴う様々な筋機能低下を引き起こすことを示している。サルコペニアを有する高齢者で生じている骨格筋 NAD⁺ 量の減少、骨格筋量・筋力の低下と同様のことが生じており、短期的あるいは長期的な骨格筋 NAD⁺ の低下がサルコペニア発症の一端を担っていることが示唆される。また別のグループが作成した骨格筋特異的な *Nampt* ノックアウトマウスでは、6 週齢から筋力の低下が認められている。また 4 週齢から体重および除脂肪体重の低下が認められ、4 週齢以降から 12 週齢の間に 6 割近い個体が死亡し、より重篤な表現型を示すことが報告されている^[13]。この骨格筋特異的な *Nampt* ノックアウトマウスでも中心核を伴う再生線維

が確認され、骨格筋 NAD⁺ の低下によって筋変性が生じることが示されている。後者の骨格筋特異的な *Nampt* ノックアウトマウスの方がより重篤な表現型を示した理由は定かではないが、前者では myosin light chain 1f プロモーターが使われ、後者では human α -skeletal muscle actin プロモーターが使われている。これらのプロモーターの強さや、Cre が発現するタイミングの違いによって表現型の差が生まれた可能性がある。

骨格筋特異的な *Nampt* ノックアウトマウスの解析から、骨格筋 NAD⁺ が骨格筋量・筋量の維持に必要な不可欠なことが示唆される。しかし注意しなければならないのは、これらの骨格筋特異的な *Nampt* ノックアウトマウスは、発生期・成長期から *Nampt* がノックアウトされているという点である。骨格筋は生まれてから成熟するまでの間も筋重量が増え続ける。例えば、骨格筋の成長・再生に必要な骨格筋幹細胞（筋衛星細胞）の挙動も発生期・成長期と成長を終えた成熟期ではかなり異なる。骨格筋幹細胞維持に必要な不可欠な転写因子である *Pax7* のノックアウトマウスは生まれつき骨格筋幹細胞が枯渇し、筋成長が起こらずに出生まもなくに致死となる^[14]。しかし驚くべきことに、成長を終えた成熟期に *Pax7* 陽性の筋衛星細胞を枯渇させても、筋萎縮といった筋重量の減少は見られず、加齢させても、サルコペニアが顕著に悪化するわけではないことがわかっている^[15]。高齢者で生じているサルコペニアあるいは身体的フレイルと NAD⁺ との関連を明らかにするためには、成長を終えた成熟期において *Nampt* をノックアウトする研究が今後望まれるだろう。

また骨格筋は筋線維のみで構成されているわけではなく、骨格筋幹細胞や間葉系前駆細胞をはじめ、運動神経・交感神経・血管など多種多様な細胞によって制御されている。他の細胞においても加齢と共に NAD⁺ が低下することが予想されるが、他細胞における NAD⁺ の低下がサルコペニアに与える影響は明らかになっていない。他細胞とのコミュニケーションという観点からも、骨格筋（筋線維）以外の細胞における NAD⁺ の低下がサルコペニアに与える影響を検討していくことが今後望まれるだろう。

3. 加齢に伴う中枢 NAD⁺ 代謝の変化とサルコペニア・身体的フレイルの関係

骨格筋 NAD⁺ の低下がサルコペニア病態に関わることは明らかである。しかし老化という全身性の異常の一つとしてサルコペニアを捉えると、骨格筋の中で起きている異常に加え、骨格筋以外の臓器、あるいは全身性に起きている異常がサルコペニアを誘因・悪化させていることも想像に難くない。特に中枢機能と骨格筋機能の関係性として、アルツハイマー型認知症患者では早期の段階から骨格筋量の減少が認められ、サルコペニアの有病率が高くなる。逆にサルコペニアを有する高齢者は認知障害を有する割合が約 2 倍高く、サルコペニアが認知症の有病率を上昇させる要因であることがわかっている。臨床的には脳と骨格筋が相互にコミュニケーションを取

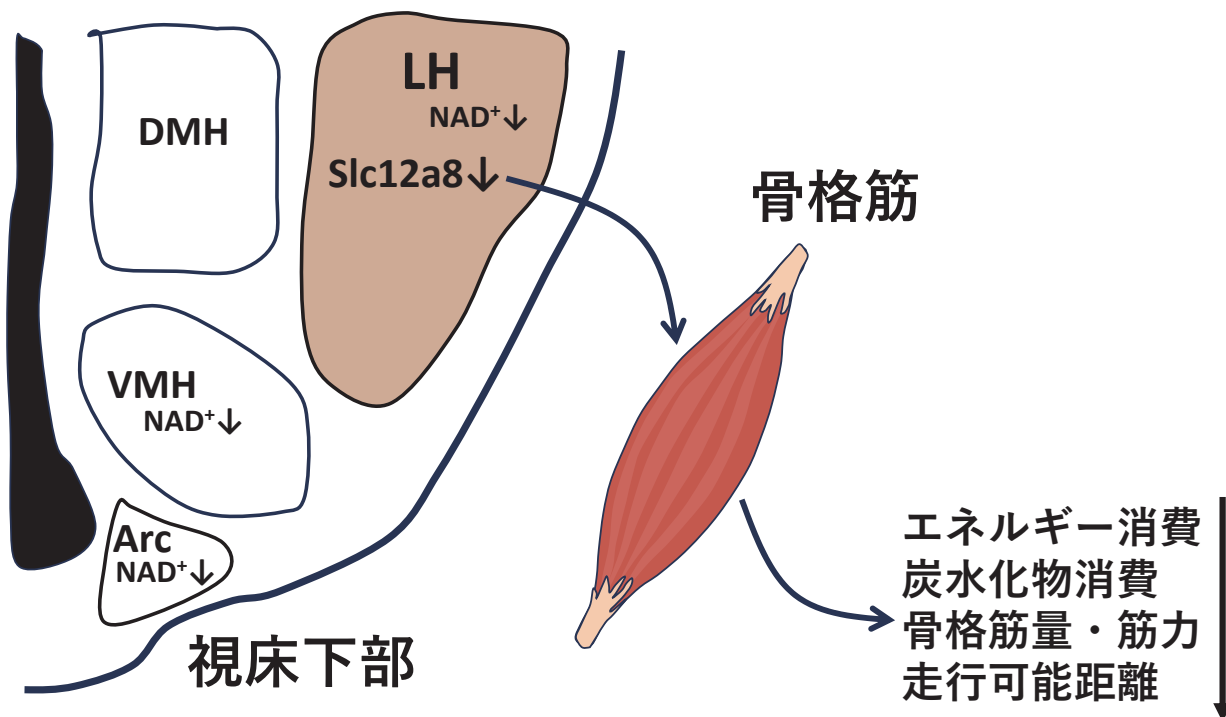


図2 加齢に伴う視床下部 NAD⁺ の低下と筋機能低下

加齢に伴い、視床下部の中でも外側視床下部 (LH)、腹内側視床下部 (VMH)、弓状核 (Arc) の NAD⁺ が低下する。特に外側視床下部では NAD⁺ 前駆体である NMN の取り込みに関わる *Slc12a8* の発現が低下し、全身性代謝・骨格筋機能の低下を引き起こす原因となっている。

り、その破綻が認知症やサルコペニアを悪化させることが示唆されているものの、その機序や因果関係は明らかになっていない。

著者らは中枢における NAD⁺ 代謝に着目し、“中枢 (脳) の異常がサルコペニア発症の一端を担い、中枢の機能回復がサルコペニア改善の鍵となる”ことを最近報告した。特に著者の一人である今井らは、老化・寿命制御の重要制御因子の一つであるサーチュインファミリーに着目し、脳の中でも特に視床下部の機能低下と末梢組織の老化に関する研究を進めている。起点となる研究として、哺乳類のサーチュインである *Sirt1* を脳特異的に過剰発現させたマウス (BRASTO マウス) を作成したところ、寿命の延伸と共に、末梢組織である骨格筋の機能改善が認められた^[16]。この BRASTO マウスでは脳の中でも特に視床下部、より詳細には背内側視床下部 (Dorsomedial hypothalamus: DMH) と外側視床下部 (Lateral hypothalamus: LH) において *Sirt1* が過剰発現されていた。視床下部は体温、摂食行動、睡眠覚醒など、多様な生理機能に関わる領域である。特に交感神経・副交感神経機能や内分泌系を制御することで、生体恒常性維持を担っている。興味深い点として、組織中の微量部位の NAD⁺ 量を測定する技術を開発し、老齢マウスを用いて各視床下部領域の NAD⁺ の変化を解析した結果、腹内側視床下部 (ventromedial hypothalamus: VMH)、外側視床下部、弓状核 (arcuate nucleus: ARC) において NAD⁺ が有意に低下していた^[17]。このことは加齢に伴う末梢臓器の機能低下に視床下部における NAD⁺

の低下、およびその下流の *Sirt1* の機能低下が関わっていることを示唆している。

さらに今井らは NMN を細胞外から取り込むトランスポーターとして *Slc12a8* を同定した^[18]。*Slc12a8* は特に腸管組織に高発現し、NMN 依存的な NAD⁺ の上昇に関わっている。また *Slc12a8* の中枢における機能を解析した結果、特に外側視床下部における *Slc12a8* が加齢に伴う骨格筋機能の低下に関わっていることを明らかにした^[19] (図 2)。*Slc12a8* 陽性細胞特異的に ZsGreen を発現するマウスを解析した結果、*Slc12a8* 陽性細胞は視床下部の中でも特に外側視床下部に多く存在していた。興味深いことに、外側視床下部における *Slc12a8* の発現は加齢と共に低下し、加齢依存的な NAD⁺ の低下に関わっている可能性が示唆される。そこで若齢マウスの外側視床下部において、レンチウイルスを用いたステレオタクシクインジェクションによって *Slc12a8* をノックダウンした。RNA 解析によるノックダウン効率は約 40% であり、*Slc12a8* のノックダウンによって、全身性のエネルギー消費量・炭水化物消費量が低下し、骨格筋量・筋力、走行距離といった筋機能異常に加え、骨格筋内の解糖系・タンパク質合成低下といったサルコペニア様のフェノタイプが生じた。さらに老齢マウスの外側視床下部において *Slc12a8* を過剰発現し、加齢に伴う *Slc12a8* の発現低下をレスキューした結果、加齢依存的な代謝・筋機能の低下が顕著に改善された¹⁹。これらの結果は外側視床下部の機能低下がサルコペニア発症の一端を担っていること、外側視床下部の機能改善によってサルコペニアが改

善できることを示し、サルコペニア病態における中枢-骨格筋連関の重要性を示している。

著者らの研究以外にも視床下部と骨格筋機能との関連を示した報告があり、特に腹内側視床下部におけるオレキシンAの投与によって骨格筋の糖取り込みが促進されることが示されている^[20]。また腹内側視床下部の中でも腹内側および中心部分 (dorsomedial and central parts of the ventromedial hypothalamic nucleus) によって骨格筋のPGC-1 α が制御され、腹内側視床下部と骨格筋機能との関連が示唆される^[21]。未だ中枢と骨格筋の機能連関は不明な点が多いが、今後、中枢のNAD⁺に着目することで、より詳細な中枢-骨格筋連関の機序と共に、サルコペニア病態に与える影響が明らかになっていくだろう。

4. まとめ

本稿ではNAD⁺代謝に焦点を当て、骨格筋のNAD⁺代謝がサルコペニアに与える影響、および中枢のNAD⁺代謝が骨格筋機能に与える影響を概説した。NAD⁺代謝に着目した中枢と骨格筋の機能連関は、サルコペニアの分子病態を明らかにする上で重要な制御系であることは間違いない。しかし骨格筋だけでなく、中枢は肝臓や脂肪といった様々な代謝臓器も制御しており、加齢に伴う中枢NAD⁺代謝の低下を起点として、様々な中枢-末梢臓器連関の破綻、あるいは末梢-末梢臓器連関の破綻が生じることが予想される。また中枢から末梢臓器への作用だけでなく、Irisinをはじめとした骨格筋から放出されるマイオカインが中枢に作用することも報告されており、末梢から中枢への制御も個体老化に大きく関わっているかもしれない^[22]。未だ多くの部分が未解明の組織間相互作用の分子機序の研究が進むことで、サルコペニアを含む加齢性疾患の本質的な理解に繋がることが今後期待される。

引用文献

1. Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia : 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Medical Directors Association* 21 : 300-307. e2, 2020.
2. Kurosawa T, Goto M, Kaji N, et al. Liver fibrosis-induced muscle atrophy is mediated by elevated levels of circulating TNF α . *Cell Death & Disease* 12 : 11, 2021.
3. Yu MD, Zhang HZ, Zhang Yu, et al. Relationship between chronic kidney disease and sarcopenia. *Scientific Reports* 11 : Article number : 20523, 2021.
4. Armandi A, Rosso C, Caviglia GP, et al. The Impact of Dysmetabolic Sarcopenia Among Insulin Sensitive Tissues : A Narrative Review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12 : 716533, 2021.
5. Koliaki C, Liatis S, Dalamaga M, et al. Sarcopenic Obesity : Epidemiologic Evidence, Pathophysiology, and Therapeutic Perspectives. *Current Obesity Reports* 8 : 458-471, 2019.
6. Katsyuba E, Romani M, Hofer D, et al. NAD⁺ homeostasis in health and disease. *Nature Metabolism* 2 : 9-31, 2020.
7. Rajman L, Chwalek K and Sinclair DA. Therapeutic Potential of NAD-Boosting Molecules : The In Vivo Evidence. *Cell Metabolism* 27 : 529-547, 2018.
8. Yoshino M, Yoshino J, Kayser BD, et al. Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women. *Science* 372 : 1224-1229, 2021.
9. Migliavacca E, Tay SKH, Patel HP, et al. Mitochondrial oxidative capacity and NAD⁺ biosynthesis are reduced in human sarcopenia across ethnicities. *Nature Communications* 10, 2019.
10. Janssens GE, Grevendonk L, Perez RZ, et al. Healthy aging and muscle function are positively associated with NAD⁺ abundance in humans. *Nature Aging* 2 : 254-263, 2022.
11. Mills KF, Yoshida S, Stein LR, et al. Long-Term Administration of Nicotinamide Mononucleotide Mitigates Age-Associated Physiological Decline in Mice. *Cell Metabolism* 24 : 795-806, 2016.
12. Frederick DW, Loro E, Liu L, et al. Loss of NAD Homeostasis Leads to Progressive and Reversible Degeneration of Skeletal Muscle. *Cell Metabolism* 24 : 269-282, 2016.
13. Basse AL, Agerholm M, Farup J, et al. Nampt controls skeletal muscle development by maintaining Ca²⁺ homeostasis and mitochondrial integrity. *Molecular Metabolism* 53, 2021.
14. Seale P, Sabourin LA, Girgis-Gabardo A, et al. Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells. *Cell* 102 : 777-786, 2000.
15. Fry CS, Lee JD, Mula J, et al. Inducible depletion of satellite cells in adult, sedentary mice impairs muscle regenerative capacity without affecting sarcopenia. *Nature Medicine* 21 : 76-80, 2015.
16. Satoh A, Brace CS, Rensing N, et al. Sirt1 extends life span and delays aging in mice through the regulation of Nk2 homeobox 1 in the DMH and LH. *Cell Metabolism* 18 : 416-430, 2013.
17. Johnson S, Yoshioka K, Brace CS, et al. Quantification of localized NAD⁺ changes reveals unique specificity of NAD⁺ regulation in the hypothalamus. *npj aging* 9, 2023.
18. Grozio A, Mills KF, Yoshino J, et al. Slc12a8 is a nicotinamide mononucleotide transporter. *Nature Metabolism* 1 : 47-57, 2019.
19. Ito N, Takatsu A, Ito H, et al. Slc12a8 in the lateral hypothalamus maintains energy metabolism

- and skeletal muscle functions during aging. *Cell Reports* 40. 2022.
20. Shiuchi T, Haque MS, Okamoto S, et al. Hypothalamic orexin stimulates feeding-associated glucose utilization in skeletal muscle via sympathetic nervous system. *Cell Metabolism* 10: 466-480. 2009.
21. Yoshida T, Fujitani M, Farmer S, et al. VMHdm/cSF-1 neuronal circuits regulate skeletal muscle PGC1- α via the sympathoadrenal drive. *Molecular Metabolism* 77: 101792. 2023.
22. Zhang Y, Zhang X and Lin S. Irisin: A bridge between exercise and neurological diseases. *Heliyon* 8. 2022.

NAD⁺ metabolism in the hypothalamus and skeletal muscle, and its relationship with sarcopenia

Naoki Ito¹, Shin-ichiro Imai^{2,3}

¹Brain-Muscle Connection in Aging Project team, Geroscience Research Center, National Center for Geriatrics and Gerontology, Aichi, Japan

²Department of Developmental Biology, Department of Medicine (Joint), Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA

³Institute for Research on Productive Aging (IRPA), Tokyo, Japan

Abstract

Sarcopenia is an urgent medical and socio-economic problem in rapidly aging societies. However, the underlying molecular mechanisms of sarcopenia remain unclear. A number of studies have revealed that the progressive and systemic decreases in nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) levels and resultant dysfunctions of NAD⁺-consuming enzymes such as sirtuins are a driving force of age-associated pathophysiologies. In this review, we summarize the role of NAD⁺ in skeletal muscle and brain, particularly in the hypothalamus, for the regulation of skeletal muscle, and show the importance of the brain-muscle communication for the pathogenesis of sarcopenia.

Keywords : Skeletal muscle, Sarcopenia, NAD⁺, Brain-skeletal muscle connection