

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名中川 佳子
(長濱)

本研究は、高齢者におけるニコチンアミドモノヌクレオチド (NMN) 投与の安全性と有効性を明らかにするために、65 歳以上の健康な男性に 12 週間、250 mg の NMN を投与するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験を行い、下記の結果を得ている。

1. 12 週の NMN 250 mg/日経口摂取の忍容性は良好

すべての被験者が配布された NMN およびプラセボのサプリメントを 90%以上摂取したことから、本試験の内服遵守状況は良好であった。NMN (250 mg/日) の忍容性は良好であり、重篤な有害事象は発生しなかった。臨床検査値は、開始前および 12 週間後の訪問時に採取した血液サンプルから得られた。血液学、血液生化学については、NMN 群とプラセボ群の間に有意な差は認められず、NMN 群ですべて変化は正常範囲内にとどまった。

2. NMN 経口投与により全血中 NAD+および NAD+関連代謝物が増加

開始時と 12 週間後に被験者から全血を採取し、液体クロマトグラフィー質量分析計を用いて NAD+と NAD+関連代謝物を分析した。NMN を経口投与することにより、プラセボと比較して NMN および NAD+のレベルが効果的に上昇した。また、CD73 によって NMN が NR に変換された可能性を示す NR の増加も観察された。また、NMN はニコチン酸モノヌクレオチド (NAMN) およびニコチン酸リボシド (NAR) の濃度を有意に上昇させた。これらを総合して、NMN の慢性的な経口補給は健康な高齢男性の NAD+代謝を効果的に促進することが示された。

3. NMN の慢性的な経口投与による運動機能の改善

NMN の経口投与が健康な高齢男性の骨格筋量に及ぼす影響を調べるため、生体インピーダンス分析 (BIA) を用いて主要評価項目として SMI 及び、部位別筋肉量を測定し、NMN 群とプラセボ群の開始前、6 週目、12 週目の平均値を混合効果モデルまたは MMRM を用いて解析評価した。また、両訪問日における各群の平均値の比較は正規分布の場合は t 検定を、非正規分布の場合は Mann-Whitney U 検定を用いて評価した。さらに、6 週目および 12 週目の訪問時における各群の内服前後の差分を、ANCOVA を用いて分析した。いずれの解析においても、骨格筋量に有意な差は認められなかった。一方、運動機能を調べる

ために、歩行速度、30 秒椅子立ち上がりテスト、握力を評価し、同じ統計手法を用いて分析した。混合効果モデルまたは MMRM により、NMN 投与後に歩行速度 ($p=0.033$) および左握力テスト ($p=0.019$) の有意な改善が認められた。これらの結果から、慢性的な NMN 経口補給は、骨格筋量には影響を与えないものの、健康な高齢男性の運動機能を向上させることがわかった。また、歩行速度については、6 週間後と 12 週間後の各群の平均値の間に有意な差が認められた (それぞれ $p=0.023$, $p=0.002$)。さらに、6 週間後の 30 秒椅子立ち上がりテストでは、プラセボ群と NMN 群の間に有意差が認められた ($p=0.031$)。

4. 肝臓および内臓の脂肪量は NMN 補給では影響を受けない

NMN の経口補給は、BIA を用いた脂肪量の測定と同様に、CT スキャンにおける内臓脂肪面積および肝臓と脾臓の CT 値 (L/S 比) に影響を与えなかった。同様に、NMN の投与はインスリン感受性の指標である HOMA-IR にも影響を与えなかった。またインスリン感受性に関連して、アディポネクチンおよび IL-6 も NMN 投与による影響を受けなかった。これらのデータは、本研究においてインスリン感受性と脂肪量が NMN の補給によって影響を受けなかったことを示している。同様にその他糖代謝、脂質代謝に関与する項目も NMN 投与後に有意な差や傾向は見られなかった。

5. 他の加齢関連表現型に対する NMN の効果

健康な高齢男性の感覚、血管、認知機能を多方面から評価した。右聴力は、統計的に有意ではなかったが ($p=0.054$, 混合効果モデル)、改善する傾向があった。一方血管機能の指標である血圧や FMD の評価値には差が見られなかった。最後に、MMSE-J および MOCA-J で評価された総合的な認知機能には、介入の効果は認められなかった。

以上、健康な高齢男性に 250 mg/日の NMN を 12 週間補給したところ、安全で忍容性が高く、全血中の NAD+および NAD+関連代謝物が有意に増加した。さらに、NMN は筋力とパフォーマンスを改善した。これら結果より NMN の慢性的な経口投与は、サルコペニアのような加齢に伴う筋肉障害の予防に有効な戦略であると考えられる。

よって本論文は博士 (医 学) の学位請求論文として合格と認められる。