

NAD⁺の補給は老化した腸管成体幹細胞を若返らせる

NAD⁺ supplementation rejuvenates aged gut adult stem cells.

Igarashi M, Miura M, Williams E, et al. Aging Cell. 2019 ; 18 : e12935.

■幹細胞老化におけるサーチュインの活性低下

加齢は、がん、糖尿病、アルツハイマー病およびパーキンソン病、心血管疾患などの成人発症疾患の主要な危険因子の一つである。成体組織の恒常性は、成体幹細胞によって制御されているが、加齢に伴う成体幹細胞の機能低下が報告されている。この低下は、加齢や加齢に伴う疾患を制御するニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD⁺) 依存性脱アセチル化酵素であるサーチュインの活性低下に起因すると考えられている。腸管上皮の急速なターンオーバーは、腸幹細胞 (intestinal stem cells : ISC) によって維持されている。哺乳類では、通常の条件下では、陰窩の底部にある Lgr5発現細胞がISCの大部分を占めている。最近、加齢が哺乳類のISC機能の低下をもたらし、Wntシグナル経路が老化したISCの機能障害を改善したことが報告されている。

■カロリー制限によるISCにおけるSIRT1とmTORC1の活性化

カロリー制限 (calorie restriction : CR) は、ISCのニッチであるパネート細胞からのサイクリックADPリボースの放出を惹起し、シグナル伝達経路を活性化して、Lgr5発現ISCを増加させる。この経路には、NAD⁺合成酵素であ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) の増加によるSIRT1の活性化、S6キナーゼ1 (S6K1) の脱アセチル化、およびその結果生じる哺乳類ラパマイシン標的タンパク質複合体1 (mTORC1) による脱アセチル化S6K1のリン酸化が含

まれる。特に、ISCでのCRによるmTORC1の活性化は、パネート細胞を含む多くの分化した細胞におけるCRでの抑制とは反対である。モデルによって予測されるように、mTORC1阻害薬であるラパマイシンとSIRT1の遺伝的除去は、ISCの増加におけるCRの効果を抑制する。

■NAD⁺の補給による老化したISCの若返り効果

近年、組織幹細胞を3次元で培養することにより、*in vitro*で各臓器を模倣した組織構造体を培養するオルガノイド培養法が開発された。本研究では、*in vivo*でのマウス腸管におけるISCと*ex vivo*での腸管上皮オルガノイドの形成数が加齢に伴い低下することを示している。これとは対照的に、マウス腸管のパネート細胞の数とISCをサポートする機能は老化によって損なわれなかった。SIRT1のレベルとmTORC1の活性も加齢とともに低下した。NAD⁺前駆体のニコチンアミドリボシド (NR) による治療は、老齢マウスのISCを若返らせ、腸管の損傷を修復する能力を回復させた。NRの効果は、mTORC1阻害薬ラパマイシンまたはSIRT1阻害薬EX527によってブロックされた。以上の結果から、NAD⁺前駆体であるNRの投与によるNAD⁺の補給は、若いISCを増加させ、加齢に伴うISCの機能低下を回復することが示された。

<筆者注釈>

本研究ではNAD⁺前駆体としてNRを用いているが、筆者らもNAD⁺前駆体としてニコチンアミドモノヌク