

「がん難民」をつくらないために標準治療^{フズ}

統合医療で がんに克つ

2022

12
vol.174

特集

がん治療中の栄養障害

がんと栄養

東口高志 医療法人 尚徳会 ヨハナ丘の上病院 院長

がん患者さんの栄養改善は有用

水上 治 健康増進クリニック 院長

終末期がん患者さんの IVH ポートによる 栄養管理について

島村善行 医療法人社団 洗心 島村トータル・ケア・クリニック 理事長

がん治療中の栄養障害

乾 明夫・宇都 (鮫島) ななみ・黒田英志・鈴木 甫・網谷東方
鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学共同研究講座

特別
インタビュー

シリーズ
医療の
現場から

特別インタビュー
SINGA宝塚クリニック 林博文 院長に訊く
私のがん治療
がんにとらわれずに自分らしく、ご自身の人生を生きていただきたいと願っています

医療法人わかば会わかばクリニック 片山貴文 理事長に訊く
突然に訪れる死とがんによる死、どちらがよいのでしょうか
— 治すことはできなくても医師として患者さんに、安心感を持ってもらうことはできる



連載
第17回

統合

医療は

患者さん本位の医療とは

川崎市百合ヶ丘で「みなさまに本場に役立つクリニック」をモットーとした「ふるたクリニック」の理事長をしています。今回は、「NMNとがん治療」についてお話しします。



古田一徳

医療法人社団ケーイー
ふるたクリニック 理事長

NMNとがん治療 (その①)

はじめに

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ました。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されています。

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ます。NADを増やすため、一つの方法としてNMN [Nicotinamide mononucleotide (ニコチンアミド・モノヌクレオチド)] が投与されますが、最近では多くのクリニックで老化予防、疲労回復、体調管理などを目的としてNMNの経口や静脈内投与が行われる

ようになってきました。この物質の抗老化効果や若返り効果が世界的に注目を集めていますが、今回はがんとの関係についてはどうか、文献的考察を加えて報告します。

NMNの合成経路 (図1)

哺乳類におけるNAD+合成の基質としてはトリプトファン、および水溶性ビタミンB3として総称されるニコチンアミドとニコチン酸、そしてニコチンアミドリボシド (NR) が知られています。このうち、哺乳類はニコチンアミドを主要基質として、そこから2段階の酵素反応を経てNAD+を合成します。第1段階ではニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ (NAMPT) と呼ばれる酵素が律速酵素になります。ニコチンアミドと5-ホスホリボシルピロリン酸 (PRPP) から、NAD+合成系の重要な中間代謝産物であるNMNを合成します。次いでNMNとATPは第2の酵素であるニコチンアミドニコチン酸モノヌクレオチドアダネリルトランスフェラーゼ (NMNAT) によってNAD+へと合成されます。また、NRはニコチンアミドリボシドキナーゼ (NRK) によりNMNへ変換された後、NMNATによりNAD+へと合成されます。

哺乳類はニコチンアミドを主要基質として、NAMPT、NMNATによる2段階の酵素反応を経てNAD+が合成されています。NAD+は、サーチュイン、PARPなどが媒介する酵素反応で使用されるといわれています。

NMNの補充

NMNは、体内に吸収されたのち全身の隅々に届けられることでNAD+という物質に変換されます。NAD+はすべての生き物の体内に存在し、若さと健康維持に影響を与えています。10代後半をピークに減少していきます。

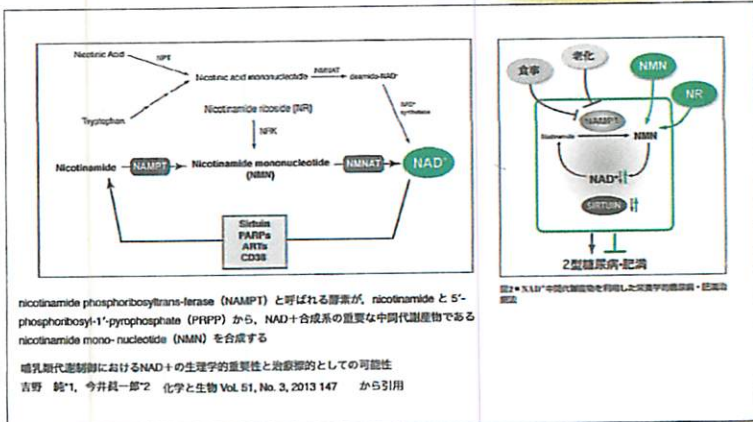


図1

古田一徳(ふるた・かずのり)

1986年 北里大学医学部卒業、外科入局。1987年 長野厚生連北信総合病院。1989年 国立小児病院外科。1992年 北里大学外科助手。1995年 新潟中条中央病院外科医長。1997年 前国立大蔵病院外科(現国立成育センター)。1999年 北里大学医学部外科診療講師。2001

年ドイツ・ベルリンフンボルト大学一般・移植外科(短期留学)。2005年 北里大学医学部外科専任講師。北里大学外科肝胆脾主任。2010年 北里大学外科准教授、北里大学外科非常勤講師を経てふるたクリニックを開院。医療法人社団ケーイーふるたクリニック 理事長

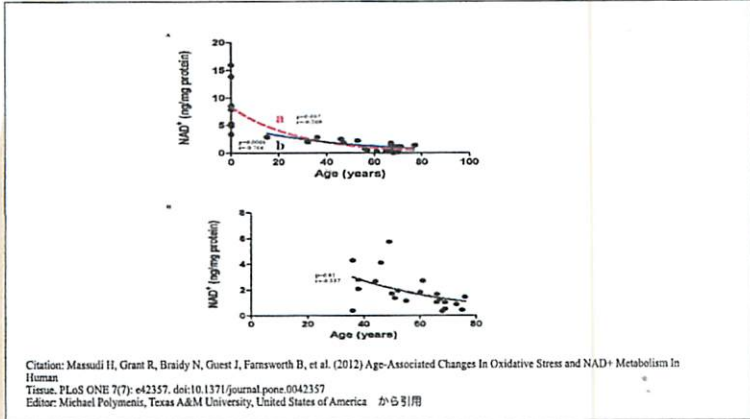


図2

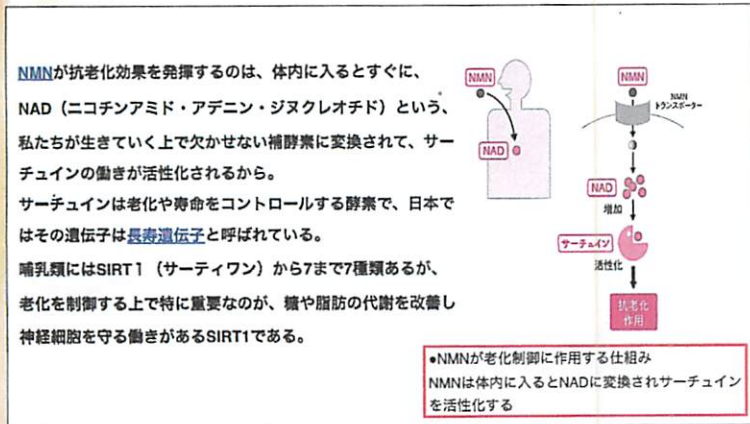


図3

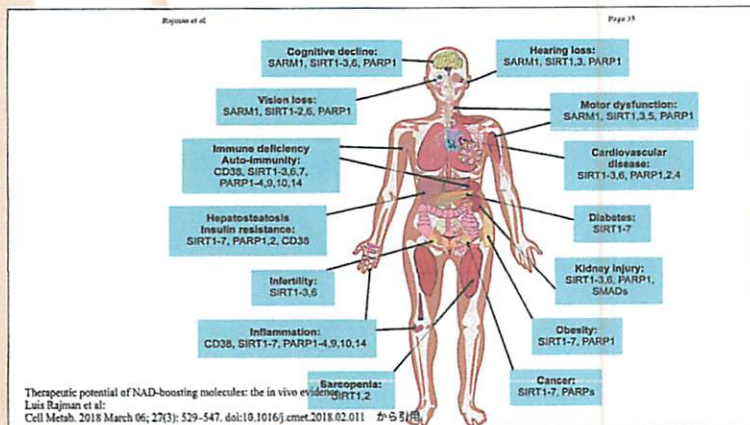


図4

その耐糖能を有意に改善していると述べています。(次号に続きます)

さらに40代になるとピーク時の半分まで減少してしまうことで、若々しさが失われてしまいます。そのため、体内のNAD+濃度を上げる方法として、現在はNAD+の原材料であるNMNを補うことが効果的とされています(図3)。人間の老化や寿命に深く関わっている遺伝子が「サーチュイン遺伝子(日本では長寿遺伝子といわれています)」ということですが、NADが存在しないと活性化しません。

この遺伝子の活性化が肌細胞・体力・疲労などの身体機能を改善し、若返りをもたらすとされています。NMNの投与は、このサーチュイン遺伝子を活性化するためのものです。哺乳類細胞では、NAD+は主にNMNを介して合成され、DNA修復、代謝、細胞死などの生理学的プロセスに関与するNADaseによる消費を補充します。これに対応して、異常なNAD+代謝は多くの疾患で観察されています。

現在ではNAD依存的な機能を持つサーチュインファミリーについてさまざまな分野で研究され、NMNを含むNAD+の産生・消費経路は、糖尿病、虚血再灌流障害、心不全、アルツハイマー病、網膜変性などの加齢に伴うプロセスの正確な理解と治療に不可欠と

言っています。がんについても関係しているものもあります(図4)。

NMNによる耐糖能改善の効果

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、吉野、今井らは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ています。NMNの腹腔内投与(500mg/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と報告しています。NMNの投与により、雄雌マウスともに耐糖能の有意な改善が認められ、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ています。さらに興味深いのは、糖尿病マウスにおいては、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たということです。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と報告されています。現時点でこのNMNの効用における性差の原因は不明ですが、エストロゲンシグナルの関与などが考えられています。吉野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ています。さらにNMNは、老化に伴う自然発症糖尿病マウスにおいて、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していると述べています。