

# 統合 医療は

## 患者さん本位の医療とは あきらめない



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（ニコチンアミド・モノヌクレオチド）とがん予防

### はじめに

NMNのがん治療について、以前に本誌でも述べました。NMNをがん治療に利用しようとするときは、抗がん剤の副作用を減少させるという報告がありました。ホルモン、とくにエストロゲンの作用増強があるために、がん治療についての使用が難しいのでは、と述べました。

### がん予防と活性酸素について

うか、期待できるのかを今回は検討してみました。

加齢に伴う生理機能の低下、すなわち老化を進行させる原因のひとつとしては、最近になって一般的に広くよく知られるようになったものが活性酸素です。

活性酸素というのは、細胞内にあるミトコンドリアで生命活動のエネルギー源となるATPというものを

作り出すときに、必ず一緒に発生するものです。

人間を含め、酸素を吸ってエネルギーをつくり出す動物は、すべて活性酸素が発生します。ですから加齢、老化、死があるのです。細胞内で生じた活性酸素は、遺伝子情報の元となるDNAやさまざまな機能をもつタンパク質、細胞と細胞の仕切りとなる細胞膜を構成する脂質などを酸化してその機能に障害を与えます。植物はみなさんが知っているように、酸素を使わず二酸化炭素を利用して生きています。酸素を利用していない、だから活性酸素は作られないのです。よって、自らが酸化することがなく、老化がなく、寿命が非常に長いというわけです。

体の中で活性酸素が異常に発生して長期にわたり過剰に存在すると、がんや糖尿病、動脈硬化、認知症、アルツハイマー病などさまざまな疾患の原因となることが明らかになっています。そこで筆者のクリニックでは、血液中の活性酸素の量や抗酸化力を測定できる装置を開院当初から導入して、多くの患者さんを測定させていたいております。

抗がん剤の投与をされている方、放射線治療をされている方、糖尿病、アトピー、不眠やストレスの多い

方々の活性酸素は、非常に高いというデータがあります。そのほか、ヘビースモーカー、合成ホルモン剤の内服、多量の飲酒、たくさん処方された薬をのまれている方、また、安価な化学合成されたサプリメント（自然なものや酵素などは除きます）を数多く飲まれている方の活性酸素の値も高い値を示しています。抗がん剤の治療を受けている方と同程度ぐらい高く、健康の方の約2倍の活性酸素の値でした。また、がんを発症したり、認知症になったりしてしまった方の活性酸素の値も非常に高いことがわかっています。

### 活性酸素の除去について

呼吸酸素の1〜3%が、ミトコンドリアで毒性の強い活性酸素に転換されています。細胞は活性酸素消去系酵素や抗酸化物質により活性酸素からの傷害を免れています。その生成量が防御レベルを超えれば組織が傷害を受け、糖尿病、アルツハイマー、がんなどさまざまな疾病の発症の原因となります。

摂南大学の村田幸作特任教授らは、2013年に活性酸素の一種である過酸化水素（ $H_2O_2$ ）の消去に関わるグルタチオンペルオキシ



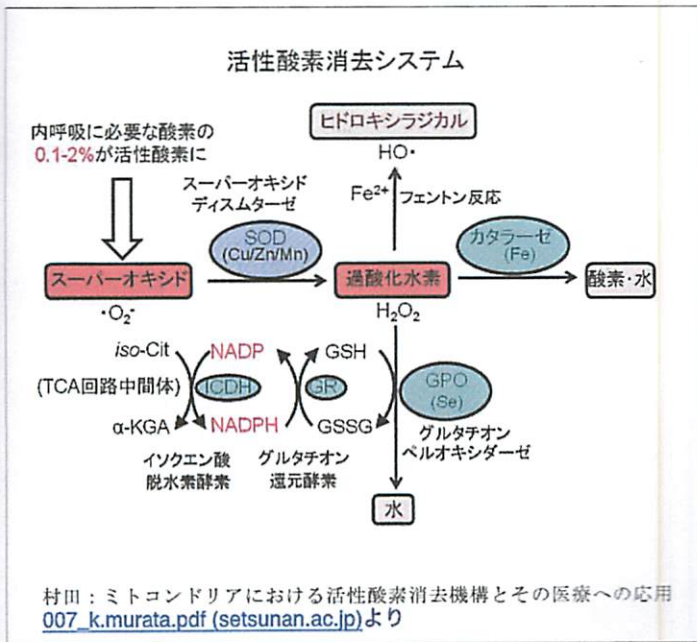


図1

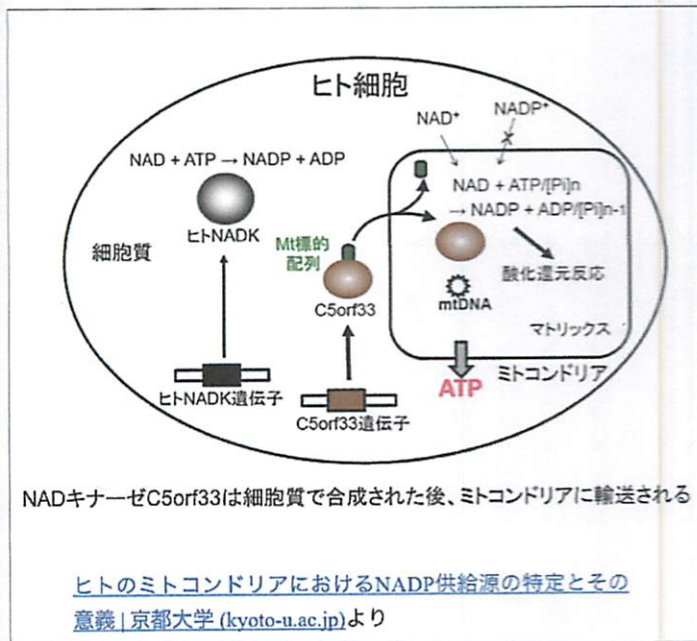


図2

Dの補充は寿命の延長を促進することが報告されています。さまざまな研究で、NADによるミトコンドリア活動の制御が示され、およびNAD + /サーチュイン経路の活性化を誘導することが明らかになっています。

そして、CD38というものがあります。これは、主にNADaseとして機能するタンパク質で、加齢マウスの組織におけるCD38レベルの増加は、加齢を促進することが示されています。CD38は分子量4万5千の糖タンパクで、遺伝子は染色体4p15に存在し、未分化のリンパ球系細胞の分化とアポトーシスに関与しているといわれています。CD38の発現は、細胞の分化と活性化に依存しています。

NAD量が低下してしまう原因は、NADを合成する量が低下する、または分解される量が増加するなどが考えられますが、どちらが原因となっているかはわかっていませんでした。しかし、最近になり老化や炎症によって炎症性サイトカインが分泌され、それによってM1マクロファージが増加し、そのM1マクロファージはNAD分解酵素であるCD38を発現することで、CD38によるNAD分解が進み、NADが減

存在していると報告しています(図1)。

NAD + キナーゼは、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD+)をニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリノ酸(NADP+)に変換する酵素で、NAD + は補酵

好気性生物のミトコンドリアからは絶えず活性酸素種が発生していますが、酸化酵素により消去され保たれ、恒常性は維持されています。しかし、老化や疾患などにより活性酸素種の過剰発生や酸化能力が低下

多くの細胞プロセスに関与するニコチンアミド・アデニン・ジヌクレオチド(NAD)は、すべての生細胞に必須といわれています。NADレベルは加齢とともに減少し、NAD

ダーゼ(GPO)に重点を置いて解析し、本酵素の生理機能発現に必須なNADP(H)供給に関わる酵素NADキナーゼC5orf33を世界で初めて特定しました。発見したヒトミトコンドリア局在NADキナーゼC5orf33は、全身の臓器・組織に

素といわれています。NADP + は代謝や脂肪酸の合成のような生合成経路に使われる欠くことのできない重要な補酵素といわれています。C5orf33はM1内の生理的条件下で機能し、ほぼ全ての臓器での発現が確認されています。

すると、レドックスバランスが崩れ、酸化ストレスが引き起こされます。ミトコンドリアLDNAの傷害は、呼吸鎖複合体の分子構築の異常、ひいては電子伝達効率の低下と活性酸素種発生量の増加を引き起こすと考えられています(図2)。

そして、CD38というものがあります。これは、主にNADaseとして機能するタンパク質で、加齢マウスの組織におけるCD38レベルの増加は、加齢を促進することが示されています。CD38は分子量4万5千の糖タンパクで、遺伝子は染色体4p15に存在し、未分化のリンパ球系細胞の分化とアポトーシスに関与しているといわれています。CD38の発現は、細胞の分化と活性化に依存しています。



## 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 元国立小児病院外科。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

少することがわかっています。  
NAD+はまた、DNA修復に重要な役割を果たします。NADは呼吸器複合体Iによって触媒される活性酸素種(ROS)生成に関与したり、Sirt3活性を媒介したりして、酸化還元恒常性を調節するためにも必須といわれています。

NADホスホリル化の産物であるNADPは、グルタチオン抗酸化システムの必須成分であり、活性酸素の蓄積は老化および関連疾患の主要な要因であることから、細胞を活性酸素による損傷から保護する役割といわれています。

NADの減少は活性酸素を介した15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ(15-PGDH)の分解によって上皮間葉転換(EMT)を促進していることが明らかになっています。上皮間葉転換(epithelial-mesenchymal transition: EMT)とは、上皮細胞が間葉系細胞の形質を獲得する現象であり、初期胚の発生、臓器形成、組織修復時などでみられます。がん細胞では、主にがん細胞の転移形成過程における多段階的なステップの初期過程において関与しているとされています。EMTが誘導されたがん細胞は浸潤能や転移能を獲得するとされて

います。

NADの減少は活性酸素を介した15-PGDHの分解を介して、腫瘍の進行を促進することが示唆されています。NAD前駆体の補充がEMTを逆転させ、がんを予防するため有益な方法となる可能性があるといわれています。すべての細胞に必要なの補酵素であるNADは、加齢に伴うCD38の発現上昇の結果、加齢とともに減少することがわかっています。

NADの減少が、既知の腫瘍抑制因子である15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの活性酸素による分解を引き起こし、細胞をEMTに移行させることが報告されています。NAD前駆体の補充がEMTを逆転させ、15-PGDHの発現を回復させることで、老化を遅らせるだけでなく、がん予防にも有益であると考えられています。

## おわりに

今回の検討で、抗老化を促すNMNの投与がNADの増加をもたらす、ミトコンドリアの働きを正常化することで活性酸素の除去能力があがり、体内の活性酸素の過剰な蓄積がなくなっていくと考えられます。そしてNMNの投与によるNAD

Dの増加が、活性酸素を減少させることで、がん、認知症の予防が可能であると実感しました。

老化を引き起こす分子メカニズムの解明が急速に進み、老化のプロセスに介入する新たな機会が日々生まれていると思います。寿命を延ばすことができる遺伝子の数は予想以上に多く、加齢に伴う対策には多くのものが存在すると思われます。また、老化を制御する遺伝子は、ヒトにおいて高度に保存されていることが判明しており、進化的にも長い年月にわたって保存されているようです。生物モデルにおいても、これらの経路を標的とする寿命が延びると考えられます。あらためて、免疫老化は非常に複雑なプロセスであると感じました。

### 参考文献

- ミトコンドリアにおける活性酸素消去機構とがんの医療への応用007\_kumura.pdf (satsunac.jp)
- ヒトのミトコンドリアにおけるNADP供給源の特定JMBの意義 | 京都大学 (kyoto-u.ac.jp)
- [https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/archives/prev/news\\_data/h1/news6/2012/121205](https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/archives/prev/news_data/h1/news6/2012/121205)
- Aksey, P., White, T.A., Thompson, M., and Chant, E.N. (2006). Regulation of intracellular levels of NAD: a novel role for CD38. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 345, 1386-1392.
- Camacho-Perera, J., Terrago, M.G., Chini, C.C., Nin, V., Escamé, C., Warner, G.M., Puranik, A.S., Schron, R.A., Reid, J.M., Galina, A., et al. (2016). CD38, dictates age-related NAD decline and mitochondrial dysfunction through an SIRT3-dependent mechanism. *Cell Metab.* 23, 1127-1139.

## 定期購読のご案内

本誌『統合医療でがんを克つ』を毎月確実にお届けするために、定期でのご購読をお勧めします。

- 定期購読料金：6カ月(6冊) 6,000円(送料・消費税含む)
- 12カ月(12冊) 12,000円(送料・消費税含む)

●お申し込みは、下記のいずれかでお願いたします。

TEL: 045-317-0388 FAX: 045-317-0400

E-mail: info@clepure.jp

●お支払方法：本誌巻末に郵便振替用紙がついておりますので、必要事項を明記のうえ、郵便局にてお支払いください。

- Castello, J.E., Bart, R.D., 3rd, DiPerna, C.A., Stevens, E.M., and Bremner, R.M. (2003). Lung cancer and cycloxygenase-2. *Ann. Thorac. Surg.* 76, 1327-1335.
- Chuang, K.G., Cole, L.K., Xiang, B., Chen, K., Ma, X., Myak, Y., Hanch, G.M., Tong, Q., and Dolinsky, V.W. (2015). Sirtuin-3 (SIRT3) protein attenuates doxorubicin-induced oxidative stress and improves mitochondrial respiration in H9c2 cardiomyocytes. *J. Biol. Chem.* 290, 10981-10993.
- Chiang, A., Dolle, C., Feltz, R., and Ziegler, M. (2012). The NAD metabolome. *Environ. Health Perspect.* 120, 1195-1202.
- Hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *J. Lipid Mediat. Cell Signal.* 12, 313-319.
- Fang, E.F., Kassarjian, H., Correau, D.L., Scheyke-Knutson, M., Marosi, K., Lu, H., Shanmuga, R., Kalyanasundaram, S., Bollnert, R.C., Wilson, M.A., et al. (2016). NAD+ replenishment improves lifespan and healthspan in ataxia telangiectasia models via mitophagy and DNA repair. *Cell Metab.* 24, 566-581.
- Hu, Y., Wang, H., Wang, Q., and Deng, H. (2014). Overexpression of CD38 decreases cellular NAD levels and alters the expression of proteins involved in energy metabolism and antioxidant defense. *J. Proteome Res.* 13, 786-795.