

長寿医療研究開発費 2024年度 総括研究報告（総合報告）

健康寿命延伸を目指したサルコペニアの分子機序の解明（22-30）

主任研究者 伊藤 尚基 国立長寿医療研究センター プロジェクトリーダー

研究要旨

超高齢社会である日本において、加齢による骨格筋機能の低下（サルコペニア）は健康寿命延伸を阻む大きな要因となっている。骨格筋は運動機能と代謝機能を併せ持つ組織であり、脂肪や肝臓といった他代謝臓器と密接に連携しながら全身性代謝を制御している。しかし、加齢に伴う骨格筋の代謝機能の低下が他の代謝臓器にどのような悪影響を与え、健康寿命低下に繋がっているかは明らかになっていない。

本研究では加齢性疾患に深く関わることで明らかになっているニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD⁺）代謝に着目し、加齢個体における骨格筋 NAD⁺代謝の改善が、脂肪・肝臓も含めた他の代謝臓器に与える影響に焦点を当てた。骨格筋 NAD⁺代謝の改善が運動器としての機能改善のみならず、全身性代謝の改善を介した健康寿命延伸にまで繋がらうか検証した。最終的にはニコチンアミド・モノヌクレオチド（NMN）といった細胞/組織 NAD⁺量を上昇しうる NAD⁺ブースターを用い、骨格筋 NAD⁺の低下に起因した全身性代謝の悪化が改善されるか検証し、健康寿命延伸に必要な不可欠な個体としての抗老化機構の解明を目指した。

主任研究者

伊藤 尚基 国立長寿医療研究センター プロジェクトリーダー

研究期間 2022年8月8日～2025年3月31日

A. 研究目的

超高齢社会である日本において、健康寿命延伸は喫緊の医学的・経済的課題である。特に加齢による骨格筋機能の低下（サルコペニア）は健康寿命延伸を阻む大きな要因となっている。骨格筋は運動器としてのみならず、代謝臓器としても働き、脂肪・肝臓をはじめとした他の代謝臓器と密接に連携し、全身性代謝を制御している。しかし、加齢に伴う運動機能の低下に加え、代謝機能の低下が、脂肪・肝臓をはじめとした他の代謝臓器にどのような悪影響を与え、健康寿命低下に繋がっているかは明らかになっていない。

これまで様々な分子・シグナル経路をターゲットとした寿命・健康寿命延伸に関する研究がなされてきた。特に加齢に伴うニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD⁺）の低下が、加齢性疾患に深く関わる事が明らかになっている。NAD⁺は500以上の酵素反応に関わり、NAD⁺依存性脱アセチル化/脱アシル化酵素であるサーチュインファミリーをはじめ、代謝・生存などを含む非常に多くの生化学反応・細胞内過程に関わっている。組織/細胞 NAD⁺は加齢と共に低下し、NAD⁺の低下が加齢性疾患の発症・病態に深く関わっていることが明らかになっている。

そこで本研究では、加齢性疾患に深く関わる事が明らかになっている NAD⁺代謝に着目し、加齢個体における骨格筋 NAD⁺代謝の改善が、骨格筋そのものに加え、脂肪・肝臓といった他の代謝臓器に与える影響に焦点を当てた。それにより、骨格筋 NAD⁺代謝の改善が運動器としての機能改善のみならず、全身性代謝の改善を介した健康寿命延伸にまで繋がらうか検証した。またニコチンアミド・モノヌクレオチド（NMN）といった NAD⁺ブースターを用い、骨格筋 NAD⁺の低下に起因した全身性代謝への悪影響が改善されるか検証した。まずはマウスにおける **Proof of concept** を取得し、ヒトへの検証へと繋げることで、健康寿命延伸に必要不可欠な個体としての抗老化機構の解明を目指した。

B. 研究方法

NAD⁺の維持に必須な NAD⁺ salvage 経路の律速酵素である Nicotinamide phosphoribosyltransferase（Nampt）に着目し、同分子のknockdownまたはknockoutにより、骨格筋特異的にNAD⁺を低下させたマウスを作成した。老化を対象とした研究を行うため、発生期・成長期にはknockdown/knockoutを行わず、3~4ヶ月齢の生体マウスを用い、実験を行なった。

これらの遺伝学的な手法には、Namptに対するshRNAを発現させるアデノ随伴ウイルス（AAV）を用いた。コントロールにはFirefly Luciferaseに対するshRNAを用いた。また Nampt floxマウスおよび骨格筋特異的プロモーターにより tamoxifen-inducibleなCreを発現するhuman skeletal muscle actin (HSA)-MerCreMerマウスと掛け合わせ、骨格筋特異

的なNampt knockoutマウスを作成した。AAVによるknockdownと同様、成長期にはknockoutせず、3~4ヶ月齢の生体マウスにtamoxifenを投与し、実験を行なった。

また加齢依存的なNAD⁺の低下が与える影響を明らかにするため、3~4ヶ月齢、18~20ヶ月齢、26~28ヶ月齢のマウスから骨格筋を採取し、比較解析を行なった。さらに加齢依存的なNamptの低下に対する改善効果を検証するため、骨格筋特異的であるACTA1プロモーターの下流においてNamptを発現させるAAVを用い、加齢マウスの骨格筋においてNamptの過剰発現を行った。

さらにin vitroによる解析を実施するため、単一筋線維単離法により樹立したマウス初代筋芽細胞を用い、AAVを用いたNamptのknockdownを行なった。この際、NAD⁺の改善効果を検証するため、Namptのknockdownと同時にNMN処理を行った。また、Namptと同様、NAD⁺依存性脱アセチル化/アシル化酵素であるサーチェインファミリーのknockdownも行った。

in vivoの解析においては、AAVを感染させ、あるいはtamoxifenを投与した後に各臓器を摘出し、高速液体クロマトグラフ法 (HPLC) によるNAD⁺の測定、RT-qPCRによる遺伝子発現解析、筋量や代謝関連分子の解析を行なった。in vitroの解析においては、分化誘導と同時にAAVの感染を行い、分化四日目の筋管を用いた解析を行なった。

(倫理面への配慮)

遺伝子組換え実験、動物実験は国立長寿医療研究センターの遺伝子組換え実験委員会、動物実験委員会の審査・承認を得て、研究を実施した。ヒトの検体は使用せず、その他の項目は該当しなかった。

C. 研究結果

サルコペニアを有する高齢者において、NAD⁺維持に必要不可欠なNAD⁺サルベージ経路の律速酵素Namptの発現が低下し、骨格筋NAD⁺が低下することによって筋量・筋力の低下が引き起こされることが明らかになっている (Migliavacca E et al., Nat Commun, 2019)。そこで加齢に伴う骨格筋NAD⁺の低下を模擬する動物モデルとして、骨格筋特異的Nampt knockdown/knockoutマウスを新規に作出した。

アデノ随伴ウイルス9 (AAV9) を用いることで、12週齢の若齢マウスの腓腹筋におけるNamptのknockdownを行った。同マウスにおいて骨格筋Namptの発現が約80%低下し、骨格筋NAD⁺が約60%低下した。そこでRNAseq解析を行い、骨格筋NAD⁺の低下によって誘導され、かつ肝臓・脂肪といった代謝臓器に作用しうる分泌因子の同定を試みた。その結果、骨格筋特異的Nampt knockdownマウスではGrowth Differentiation Factor 11 (GDF11)の発現が上昇していることがわかった。

GDF11は当初、若返り因子として注目され、GDF11の投与によって骨格筋幹細胞の機能改善といった抗老化作用が見られることが報告されていた (Sinha M et al., Science,

2014)。しかしその後、別の研究グループより、GDF11 は骨格筋量を負に制御している myostatin と相同性が非常に高く、GDF11 の上昇は骨格筋機能に対して抑制的に働くことが示された (Egerman MA et al., Cell Metab, 2016)。また骨格筋以外の組織においても、GDF11 の上昇は骨量の減少、肝臓における老化細胞の増加、p16 の発現上昇といった老化促進作用を示す (Liu W et al., Nat Commun, 2016. Sun J et al., Aging Cell, 2022)。さらに、フレイルを有する高齢者では血中 GDF11 量が高いことから、GDF11 は若返り因子ではなく、老化を促進する増悪因子とも考えられている (Schafer MJ et al., Cell Metab, 2016)。加齢に伴い GDF11 が上昇する原因は明らかになっておらず、本結果は骨格筋 NAD⁺の低下によって GDF11 の上昇が引き起こされることを示唆している。

骨格筋特異的 Nampt knockdown マウスで得られた Nampt-GDF11 の関係性をより詳細に解析するため、初代骨格筋培養細胞を用いた実験を行った。その結果、*in vitro* における Nampt の knockdown によっても GDF11 の発現が上昇することがわかった。さらに、NAD⁺ブースターの一つであり、NAD⁺上昇作用を持つ NMN を用いた結果、NMN による NAD⁺の改善に伴い、GDF11 の上昇も抑制されることがわかった。これらのことから、NAD⁺の低下依存的に GDF11 の発現が誘起されることがわかった。また、NAD⁺の低下が GDF11 の発現上昇を引き起こす機序を明らかにするため、NAD⁺依存性脱アセチル化/アシル化酵素であり、老化・寿命制御に関わる制御因子であるサーチュインファミリーに着目した。その結果、Sirtuin 1 (Sirt1) のノックダウンによっても、GDF11 の発現が上昇することがわかった。また Sirt1 に加え、その他のサーチュインの寄与も検証した結果、Sirt2、Sirt3、Sirt7 のノックダウンによっても GDF11 が上昇することがわかった。以上のことから、Nampt-NAD⁺-Sirtuins 経路によって GDF11 の発現は制御されており、加齢に伴う Nampt-NAD⁺-Sirtuins 経路の破綻によって GDF11 の発現上昇が引き起こされることが示唆された。

また血中 GDF15 濃度が高い高齢者は死亡リスクが高いことが報告され、老化や老化関連疾患と密接に関係することが示唆されている。ヒト肝臓細胞株である HepG2 を GDF11 によって処理したところ、GDF15 の発現上昇が生じることがわかった。このことから、骨格筋 NAD⁺低下によって誘導された GDF11 によって、肝臓における GDF15 の発現上昇が引き起こされることが示唆された。また初代骨格筋培養細胞を GDF11 によって処理したところ、NAD⁺が低下し、NAD⁺維持に必要な不可欠な NAD⁺サルベージ経路に関わる代謝酵素である Nampt および Nmrk2 の発現が低下することがわかった。このことから、"加齢に伴う骨格筋の NAD⁺低下→骨格筋 GDF11 上昇→GDF11 による更なる骨格筋 NAD⁺の低下"という負のスパイラルが生じていると同時に、"加齢に伴う骨格筋の NAD⁺低下→骨格筋 GDF11 上昇→肝臓 GDF15 上昇"という血中因子の変化が起きている可能性が示唆された。

in vitro で得られた結果を元に、*in vivo* において GDF11-GDF15 軸に着目した骨格筋-

肝臓の相互作用を解析すべく、骨格筋特異的 *Nampt* knockout マウスの作出を行った。老化を対象とした研究を行うため、発生期・成長期における NAD^+ 代謝に影響を与えることなく、成体においてのみ *Nampt* を knockout するため、骨格筋特異的プロモーターかつタモキシフェン依存的に作用する Cre を持つ HSA-MerCreMer マウスと *Nampt* flox マウスを掛け合わせ、骨格筋特異的 *Nampt* knockout マウスを作出した。同マウスはタモキシフェン投与後に骨格筋特異的に *Nampt* の発現が低下し、骨格筋における NAD^+ が低下したが、心筋や肝臓をはじめとした他の多くの臓器において NAD^+ の低下は認められなかった。そこで骨格筋特異的 *Nampt* knockout マウスにおける骨格筋 GDF11、肝臓 GDF15 の発現を解析した。しかし若齢マウスではベースとなる骨格筋 GDF11、肝臓 GDF15 の発現が非常に低いことがわかり、若齢マウスにおける骨格筋 *Nampt* knockout マウスでは明確な骨格筋 GDF11、肝臓 GDF15 の上昇は認められなかった。老化/骨格筋 NAD^+ の低下と GDF11/GDF15 の関係を解析するため、骨格筋 *Nampt* knockout マウスを老化させ、改めて骨格筋 GDF11、肝臓 GDF15 の解析を行う必要が今後あることがわかった。

骨格筋における *Nampt*/ NAD^+ 、GDF11 の発現、および加齢との関連を検証するため、加齢マウスを用いた解析を行なった。3~4 ヶ月齢、18~20 ヶ月齢、26~28 ヶ月齢のマウス骨格筋を用いた比較解析を行った結果、骨格筋における *Nampt* の発現、および骨格筋 NAD^+ は加齢依存的に低下していくが、逆に、GDF11 の発現は加齢依存的に上昇していくことがわかった。

そこで *Nampt*/ NAD^+ の改善が GDF11 の発現に与える影響を明らかにするため、AAV を用いた骨格筋特異的 *Nampt* 過剰発現を行った。骨格筋特異的な ACTA1 プロモーターによって *Nampt* を発現させる AAV ベクターを作成し、初代骨格筋培養細胞による検証を行なった。その結果、RNA・タンパク質どちらにおいても、コントロール群と比べ、有意に *Nampt* の発現が上昇することがわかった。そこで 18~20 ヶ月齢の加齢マウスに 1 個体あたり 1.0×10^{11} genome copy の AAV9-ACTA1-empty あるいは AAV9-ACTA1-*Nampt* を尾静脈投与した。その結果、AAV9-ACTA1-*Nampt* 投与群では骨格筋 *Nampt* および NAD^+ の上昇と共に、GDF11 の発現が低下した。また骨格筋重量および精巣上体脂肪量が上昇した。

以上のことから、加齢に伴う *Nampt*- NAD^+ -Sirtuins 経路の破綻により、骨格筋における GDF11 の発現上昇が誘起されることが明らかになった。また GDF11 には NAD^+ 低下作用があり、"加齢に伴う骨格筋の NAD^+ 低下→骨格筋 GDF11 上昇→GDF11 による更なる骨格筋 NAD^+ の低下"という負のスパイラルが生じていることが示唆された。また GDF11 には肝臓における GDF15 上昇作用がある可能性があり、"加齢に伴う骨格筋の NAD^+ 低下→骨格筋 GDF11 上昇→肝臓 GDF15 上昇"という血中因子の変化が起きている可能性が示唆された。

D. 考察と結論

本研究では、加齢個体における骨格筋 NAD⁺代謝の改善が、骨格筋そのものに加え、脂肪・肝臓といった他の代謝臓器に与える影響に焦点を当てることを目的とした。骨格筋 NAD⁺代謝が脂肪・肝臓などの代謝臓器に作用しうる分泌因子の発現調節に関わる可能性を検証するため、若齢マウスにおける Nampt の knockdown によって変動する血中因子として GDF11 に着目している。

GDF11 は当初、若返り因子として注目され、GDF11 の投与によって骨格筋幹細胞の機能改善といった抗老化作用が見られることが報告されていた (Sinha M et al., *Science*, 2014)。しかしその後、別の研究グループより、GDF11 は骨格筋量を負に制御している myostatin と相同性が非常に高く、GDF11 の上昇は骨格筋機能に対して抑制的に働くことが示された (Egerman MA et al., *Cell Metab*, 2016)。また骨格筋以外の組織においても、GDF11 の上昇は骨量の減少、肝臓における老化細胞の増加、p16 の発現上昇といった老化促進作用を示す (Liu W et al., *Nat Commun*, 2016. Sun J et al., *Aging Cell*, 2022)。さらに、フレイルを有する高齢者では血中 GDF11 量が高いことから、GDF11 は若返り因子ではなく、老化を促進する増悪因子であると考えられつつある (Schafer MJ et al., *Cell Metab*, 2016)。一方で、骨格筋以外の臓器において、GDF11 の正の作用も報告されており、未だ老化における GDF11 の作用は明確になっていない。特に、加齢に伴い GDF11 が上昇する原因は明らかになっていなかったが、本結果は骨格筋 NAD⁺の低下によって GDF11 の上昇が引き起こされることを示唆している。

今後、加齢に伴う骨格筋 Nampt-NAD⁺-Sirt1 経路の破綻が肝臓・脂肪といった他の臓器に与える影響を解析するためには、血中における GDF11 の解析が必要になる。GDF11 は myostatin と相同性が非常に高く、血中 GDF11 の解析を行うためには myostatin に cross-react しない特異的な抗体を用いる必要がある。これまで GDF11/myostatin 共通の抗体しか市販されていなかったものの、GDF11 特異的な抗体が論文上で使用され始めてきた。骨格筋特異的 Nampt knockout マウス、あるいは加齢マウスに NMN を投与することで、骨格筋 NAD⁺と血中 GDF11 の関係性を今後明らかにしていく必要があるだろう。

同じ骨格筋特異的な HSA プロモーターを用い、発生期・成長期から Nampt が knockout されるマウスが別の研究グループによって作出されている (Basse AL et al., *Molecular Metabolism*, 2021)。発生期・成長期から Cre が誘導される骨格筋特異的 Nampt knockout マウスは、4 週齢から体重および除脂肪体重の低下、6 週齢にて筋力の低下が生じ、4 週齢以降から 12 週齢の間に 6 割近い個体が死亡する。また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。しかし、本研究にて 3~4 ヶ月齢の生体マウスにおいて Nampt を knockout したところ、骨格筋 NAD⁺の低下は認められるものの、少なくとも半年間の間は生存率の低下は生じていない。おそらく発生期・成長期から骨格筋 NAD⁺が低下する場合、成長不全の影響も含めたより重篤な表現型が生じ

るのだと考えられる。このような表現型は遺伝性筋疾患で生じる筋変性に近い可能性があり、サルコペニアのモデルとして、加齢に伴う骨格筋 NAD⁺の低下を模擬する上では、生体マウスにおいて Nampt を knockout する方が、より加齢変化に近い現象を見られる可能性がある。今後、NAD⁺と GDF11 の関係に加え、筋量・筋力の解析、生体において Nampt が knockout されたマウスの骨格筋・肝臓・脂肪における代謝・分子的な変化を解析することで、サルコペニアが個体老化に与える影響を明らかにする必要があるだろう。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

2022年度

- 1) Naoki Ito, Ai Takatsu, Hiromi Ito, Yuka Koike, Kiyoshi Yoshioka, Yasutomi Kamei, Shin-ichiro Imai. Slc12a8 in the lateral hypothalamus maintains energy metabolisms and skeletal muscle functions during aging. *Cell Reports*. 40(4). 111131. 2022.

2023年度

なし

2024年度

- 1) Michiko Sekiya, Yasufumi Sakakibara, Yu Hirota, Naoki Ito, Sachie Chikamatsu, Kimi Takei, Risa Nishijima, Koichi M. Iijima. Decreased plasma nicotinamide and altered NAD⁺ metabolism in glial cells surrounding A β plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*. 202. 106694. 2024.

2. 学会発表

2022年度

- 1) Naoki Ito, Ai Takatsu, Hiromi Ito, Kiyoshi Yoshioka, Yasutomi Kamei, Shin-ichiro Imai. Slc12a8 in the lateral hypothalamus as a key regulator of energy metabolism and skeletal muscle functions during aging. Cold Spring Harbor Laboratory Mechanisms of Aging. 28th September. 2022
- 2) Naoki Ito, Shin-ichiro Imai. Slc12a8 in the lateral hypothalamus as an important regulator of energy metabolism and skeletal muscle functions during

aging. The 8th ASIAN CONFERENCE for FRAILTY AND SARCOPENIA,
Nagoya, Japan. 27th October, 2022

- 3) 伊藤 尚基、高津 藍、伊藤 裕美、小池 悠華、吉岡 潔志、亀井 康富、今井 眞一郎、外側視床下部における NAD+関連分子と骨格筋機能およびフレイル・サルコペニアとの関係について、第 8 回日本筋学会学術集会、東京、8 月 6 日、2022
- 4) 伊藤 尚基、高津 藍、伊藤 裕美、小池 悠華、吉岡 潔志、亀井 康富、今井 眞一郎、外側視床下部における Slc12a8 が全身性エネルギー代謝・骨格筋機能を制御し、フレイル・サルコペニアの一因となっている、第 77 回日本体力医学会大会、栃木 (WEB)、9 月 22 日、2022
- 5) 伊藤 尚基、高津 藍、伊藤 裕美、小池 悠華、吉岡 潔志、亀井 康富、今井 眞一郎、外側視床下部における NAD+代謝関連分子に注目した中枢-骨格筋連関とサルコペニアとの関係について、優秀演題賞プレゼンテーション、第九回日本サルコペニア・フレイル学会大会、滋賀、10 月 30 日、2022

2023年度

- 1) Naoki Ito, Regulation of skeletal muscle by NAD+ metabolism-related genes in the hypothalamus and its relationship to sarcopenia. IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023. 13th June. 2023
- 2) 伊藤 尚基、外側視床下部における NAD+代謝関連分子によって制御される中枢-骨格筋連関とサルコペニアの関係性、6NC リトリート、東京、4 月 22 日、2023
- 3) 伊藤 尚基、中枢における NAD+代謝関連分子による骨格筋制御機構とサルコペニアとの関係について、第 33 回日本老年学会総会 合同ポスター発表、横浜、6 月 16 日、2023 年
- 4) 伊藤 尚基、中枢-骨格筋連関による骨格筋代謝・運動機能制御の分子機構、第 41 回日本骨代謝学会学術集会 シンポジウム 13 「運動器科学の Cutting Edge」、東京、7 月 29 日、2023 年
- 5) 伊藤 尚基、サルコペニアと骨格筋可塑性、合同学術集会 第 9 回日本筋学会学術集会 第 10 回筋ジストロフィー医療研究会 シンポジウム 2 骨格筋の基礎研究を医療・社会に活かすために、大阪、8 月 19 日、2023 年
- 6) 伊藤 尚基、中枢 (視床下部) における NAD 代謝が骨格筋機能・サルコペニア病態に与える影響、第 96 回日本生化学会大会 シンポジウム：老化を制御するプロテオスタシスとその変容、福岡、11 月 1 日、2023 年
- 7) 伊藤 尚基、外側視床下部における NAD 代謝関連分子による骨格筋制御機構とサルコペニアの関係について、第 10 回日本サルコペニア・フレイル学会、東京、11 月 5 日、2023 年

2024年度

- 1) Naoki Ito. Age-related dysfunction of NAD⁺ metabolism and Ca²⁺ signaling in skeletal muscle as a cause of anabolic resistance. Joint Conference of The 22nd Annual Meeting of Asian and Oceanian Myology Center and The 10th Annual Meeting of Japan Muscle Society. Japan. 14th September. 2024.
- 2) Michiko Sekiya, Yasufumi Sakakibara, Yu Hirota, Naoki Ito, Kimi Takei, Sachie Chikamatsu, Risa Nishijima, Koichi M. Iijima. Reduced plasma nicotinamide level and altered NAD⁺ metabolism in glial cells surrounding A β plaques in the mouse model of Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2024. USA. 30th July. 2024.
- 3) Eman Elrefaei, Satorou Yamazaki, Issei Yazawa, Yusuke Takahashi, Naoki Ito, Nozomi Hayashiji, Yuya Nishida, Ichizo Nishino, Takashima Seiji, Yasunori Shintani. LSMEM2, localized at the neuromuscular junction, modulates Mitochondrial integration in skeletal muscles. Joint Conference of The 22nd Annual Meeting of Asian and Oceanian Myology Center and The 10th Annual Meeting of Japan Muscle Society. Japan. 14th September. 2024.
- 4) Kiyoshi Yoshioka, Takumi Sugimoto, Mamoru Oyabu, Naoki Ito, Yasutomi Kamei, Shin-ichiro Imai. Administration of Human Plasma-Derived eNAMPT-Containing EVs Elevates Hypothalamic NAD⁺ Levels and Increases Body Temperature in Mice. Cold Spring Harbor Laboratory, Mechanisms of Aging. USA. 25th September. 2024.
- 5) 伊藤 尚基、峰岸 かつら、青木 吉嗣、サルコペニア・筋ジストロフィーに共通する筋力低下機構の解明、6NC リトリート 2024、東京、4月13日、2024年
- 6) 伊藤 尚基、骨格筋解析に有用な動物実験モデル-筋肥大・筋萎縮・筋再生、筋骨リウマチ三学会合同若手研究会、東京、5月11日、2024年
- 7) 伊藤 尚基、江口 貴大、林地 のぞみ、老齢マウス特異的に生じる異常筋線維の解析に基づいたサルコペニアの分子病態の解明、第66回日本老年医学会学術集会、愛知、6月15日、2024年
- 8) Ito N, Eguchi T, Hayashiji N. Analysis of aged mice-specific abnormal muscle fibers reveals new insights into molecular mechanisms of sarcopenia. 第47回日本基礎老化学会大会、東京、6月16日、2024年
- 9) 伊藤 尚基、外側視床下部における NAD⁺代謝が骨格筋を制御する分子機構、第45回日本肥満学会-第42回日本肥満症治療学会学術集会、横浜、10月19日、2024年
- 10) 伊藤 尚基、加齢に伴う骨格筋 NAD⁺の低下がサルコペニア・アナボリックレジスタンスを引き起こす分子機構、第97回日本生化学会大会、横浜、11月7日、2024年

- 1 1) Naoki Ito, Role of NAD⁺ metabolism in the lateral hypothalamus for the pathogenesis of sarcopenia. 第 17 回 NAGOYA グローバルリトリート(第 6 回 CIBoG リトリート)、名古屋、2025 年 2 月 21 日
- 1 2) Kiyoshi Yoshioka, Takumi Sugimoto, Mamoru Oyabu, **Naoki Ito**, Yasutomi Kamei, Shin-ichiro Imai. Administration of Human eNAMPT-Containing Extracellular Vesicles Enhances Hypothalamic NAD⁺ Levels and Elevates Body Temperature in Mice. 第 17 回 NAGOYA グローバルリトリート(第 6 回 CIBoG リトリート)、名古屋、2025 年 2 月 21 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし