

長寿医療研究開発費 2025年度 総括研究報告

脳・肝臓・骨格筋連関に着目したフレイルの病態解明とフレイル/認知症バイオマーカー開発
(25-26)

主任研究者 伊藤 尚基 国立長寿医療研究センター ジェロサイエンス研究センター
中枢性老化・骨格筋代謝・運動機能制御研究プロジェクトチーム (プロジェクトリーダー)

研究要旨

超高齢社会における日本において、フレイルは喫緊の医学的・経済的課題となっている。フレイルの発症機序は多くの点が不明であり、フレイルを評価するバイオマーカーも確立されていない。また認知症に関しても様々なバイオマーカーが開発されているものの、フレイルを含む様々な加齢性疾患と共通するバイオマーカーの開発は進んでいない。本研究では"NAD⁺/乳酸代謝によって維持されている脳・肝臓・骨格筋連関の破綻がフレイルの原因である"という仮説を検証し、NAD⁺関連代謝物または乳酸のフレイル/認知症バイオマーカーとしての有用性を明らかにする。

臨床研究として、2025年度は東浦研究における地域在住高齢者を対象とした血漿NAD⁺関連代謝物および乳酸の解析、およびフレイル/サルコペニア評価、筋機能評価などと合わせた横断的解析を実施した。またNCGGバイオバンクから抽出したアルツハイマー型認知症患者群と認知機能正常高齢者群を対象に、血漿NAD⁺関連代謝物および乳酸、神経炎症/神経変性マーカー、認知機能低下との関連を解析した。

基礎研究として、認知症モデルマウスを用いた乳酸代謝/筋機能解析、肝臓特異的NAD⁺低下マウスの血中NAD⁺関連代謝物および乳酸、乳酸代謝、筋機能解析を行う。またPHD阻害/HIF活性化による肝臓乳酸代謝改善によるサルコペニア改善効果の検証を行った。

主任研究者

伊藤 尚基 国立長寿医療研究センタージェロサイエンス研究センター
中枢性老化・骨格筋代謝・運動機能制御研究プロジェクトチーム
(プロジェクトリーダー)

分担研究者

佐竹 昭介 国立長寿医療研究センター フレイル研究部 (部長)
武田 章敬 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター (センター長)

飯島 浩一 国立長寿医療研究センター 神経遺伝学研究部（部長）

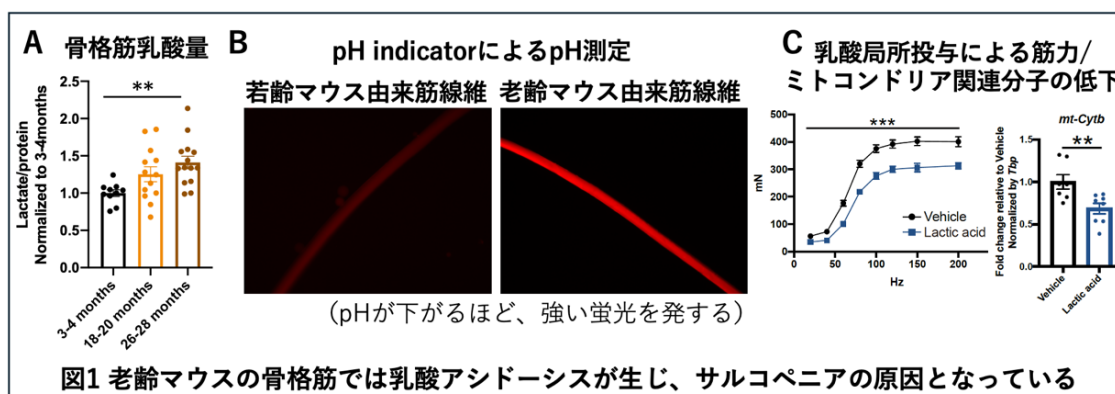
重水 大智 国立長寿医療研究センター バイオインフォマティクス研究部（部長）

A. 研究目的

本研究では"NAD⁺/乳酸代謝を中心した脳-肝臓-骨格筋連関"に着目し、フレイルの病態解明およびフレイル/認知症バイオマーカー開発を行う。

予備的結果として

- ・ 肝臓-骨格筋間にある乳酸代謝経路の異常により、血中乳酸の上昇を介して骨格筋に乳酸が溜まる"乳酸アシドーシス"がサルコペニアを引き起こすこと（図1）
- ・ 骨格筋における乳酸アシドーシスの根底に肝臓のNAD⁺代謝異常が関わることを得ており、加齢に伴う NAD⁺/乳酸代謝の破綻、あるいは脳-肝臓-骨格筋連関の破綻が加齢病態の背景にあることが示唆される。



これらの予備的結果を元に、アミロイドβの蓄積に伴う脳内炎症を起点とする"脳-肝臓-骨格筋という経路の破綻によってフレイルが生じる"という仮説を立て、臨床・基礎の両面からアプローチする本研究を立案した。

B. 研究方法

臨床研究として、東浦研究における地域在住高齢者を対象とした血漿NAD⁺関連代謝物および乳酸を解析し、フレイル評価、サルコペニア評価、筋機能評価などと合わせた横断的解析を実施した。またNCGGバイオバンクから抽出したアルツハイマー型認知症患者群と認知機能正常高齢者群を対象に、血漿NAD⁺関連代謝物および乳酸、神経炎症/神経変性マーカー、認知機能低下との関連を解析した。

基礎研究として、アミロイドβ病理を呈する認知症モデルマウス、肝臓特異的 NAD⁺低下マウスを対象とした研究を行い、脳病態を起点とした脳-肝臓-骨格筋連関の機序を明らかにすることを目的とした。また PHD 阻害/HIF 活性化による肝臓乳酸代謝改善によるサルコペニア改善効果の検証、および乳酸アシドーシスに着目したスクリーニング系構築を目指した。

(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各委員会の審査・承認を得て実施した。またヒトを対象とした研究に関しては、国立長寿医療研究センターにおける倫理審査を経た上で実施し、ヘルシンキ宣言および文部科学省、厚生労働省、経済産業省が定める「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

C. 研究結果

1)東浦研究における地域在住高齢者を対象とした血漿 NAD⁺関連代謝物/乳酸の解析

2024年度東浦研究451名を対象に、血漿NAD⁺関連代謝物および乳酸を測定し、フレイル評価、サルコペニア評価などとの相関解析を行った。

統計的有意ではないものの、血漿NAD⁺関連代謝物はフレイルおよびサルコペニアで低下する可能性が示された。またサルコペニアおよびフレイルにおいて、血漿乳酸に有意な変化は認められていないものの、血漿NAD⁺関連代謝物と乳酸には負の相関がある可能性が示された。

2)NCGG バイオバンク AD 患者における血漿 NAD⁺関連代謝物/乳酸の横断的解析

NCGGバイオバンクから抽出したAD患者の血漿NAD⁺関連代謝物および乳酸を解析し、認知機能正常者高齢者の約12検体（男性4検体、女性8検体）、AD患者の約12検体（男性4検体、女性8検体）の血漿NAD⁺関連代謝物および乳酸と神経炎症/神経変性マーカーを測定した。血漿NAD⁺関連代謝物および乳酸を測定したところ、どちらも認知機能正常者高齢者とAD患者の間で明確な差は認められなかった。しかしながら、性差を対象とした層別解析を実施したところ、血漿NAD⁺関連代謝物については、男性のAD患者では下降傾向、女性のAD患者では上昇傾向が認められた。

A)アミロイドβ病理を呈する APPNLGF マウスの解析

老齢APPNLGFマウスにおける末梢組織NAD⁺代謝に着目し、脳アミロイドβ病理が末梢組織、特に肝臓NAD⁺代謝に与える影響を解析した。その結果、老齢APPNLGFマウスでは特に肝臓のNAD⁺が顕著に低下している結果を得た。また老齢APPNLGFマウスの肝臓では、NAD⁺維持に必須のNAD⁺ salvage経路の律速酵素Namptおよび同じく salvage経路に関わるNmrk1の発現が低下していることがわかった。

B)肝臓特異的 Nampt KO マウスの解析

B1: AAVによる肝臓特異的NAD⁺低下マウスを作出し、血漿NAD⁺関連代謝物および乳酸に対する予備的解析、B2: PHD阻害剤および肝臓特異的HIF過剰発現によるサルコペニア改善効果の検証を実施した。

B1: AAVを用いた肝臓特異的NAD⁺低下マウスを解析した。その結果、肝臓におけるNAD⁺が低下し、乳酸処理能力の低下および走行距離が低下することがわかった。老齢マウスでも乳酸処理能力および走行距離は低下しており、その背景に肝臓NAD⁺代謝の低下があることが示唆された。

B2: PHD阻害剤を用いた薬理学的手法、AAVを用いた肝臓特異的HIF過剰発現による遺伝学的手法により、老齢マウスにおける筋量・筋力、ミトコンドリア関連分子、乳酸代謝/pH関連分子を指標としたサルコペニア改善効果を検証した。その結果、PHD阻害剤であるroxadustatおよび肝臓特異的なHIF過剰発現により、加齢に伴う筋力・走行距離の低下が改善され、骨格筋で生じる乳酸アシドーシスおよびミトコンドリア関連因子の低下が改善する結果を得た (図2)。

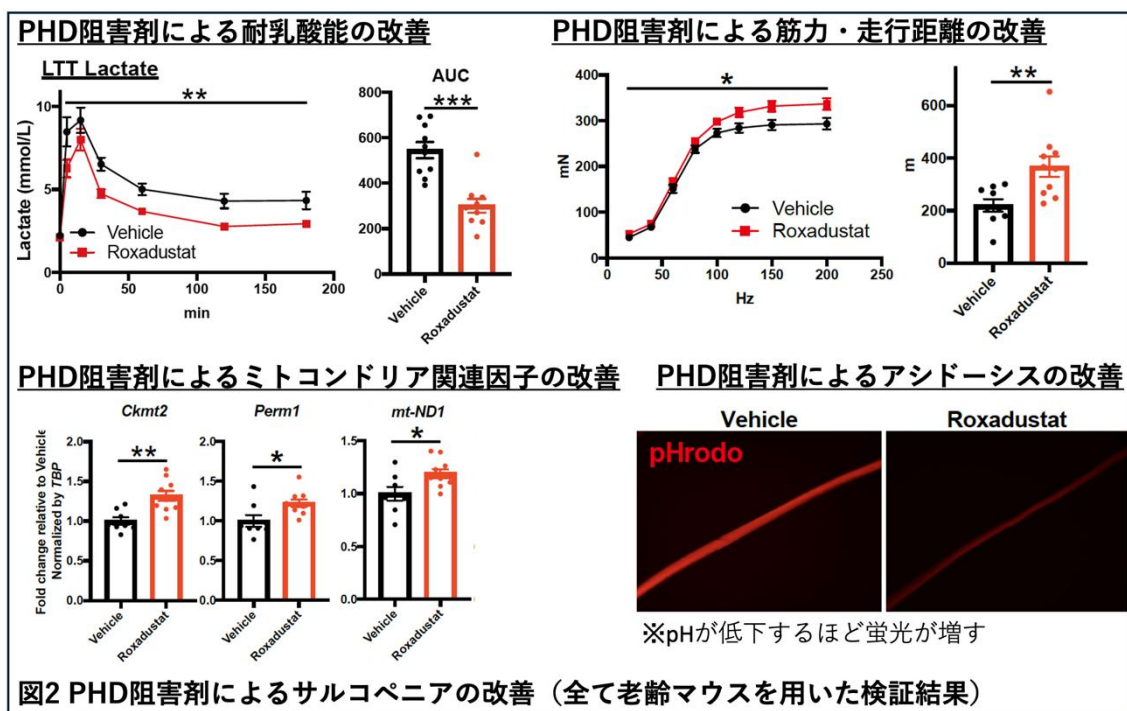


図2 PHD阻害剤によるサルコペニアの改善 (全て老齢マウスを用いた検証結果)

D. 考察と結論

フレイル/サルコペニア病態の背景に"骨格筋乳酸アシドーシス"という新しい病態があることがわかり、認知症との関連が示唆された。またその原因として肝臓における NAD⁺代謝の低下と、それに伴う乳酸処理能力が低下することが示唆された。

一方で、AAV による肝臓特異的 NAD⁺低下マウスにおける血中 NAD⁺関連代謝物の低下は限定的であることがわかり、老齢個体の解析、あるいは他の NAD⁺生合成系に関わる遺伝子との二重欠損マウスの解析が必要なことが示唆された。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshioka K, Sugimoto T, Oyabu M, **Ito N**, Kodama A, Kamei Y, Imai S. Human plasma-derived eNAMPT-containing extracellular vesicles promote NAD⁺ biosynthesis and thermogenesis in mice. *npj Aging*. 11(1):106. 2025
- 2) Eguchi T, Kabetani K, **Ito N***. Nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) in Lateral Hypothalamus Maintains Skeletal Muscle Functions Through Lactate-Mediated Calcium Signalling in Male Mice. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 16(5):e70055. 2025.
- 3) Oyabu M, Sato T, Kawaguchi R, Yoshioka K, **Ito N**, Eguchi T, Gotoh H, Yoshizawa T, Ogawa Y, Ono Y, Miura S, Kamei Y. Multi-dimensional metabolomic remodeling under diverse muscle atrophic stimuli in vivo. *Cell Reports*. 44(8), 116097, 2025
- 4) Elrefaei E, Yamazaki S, Yazawa I, Takahashi Y, **Ito N**, Hayashiji N, Nishida Y, Nishino I, Takashima S, Shintani Y. LSMEM2, Localized at the Neuromuscular Junction, Modulates Mitochondrial Integration in Skeletal Muscles. *FASEB Journal*. 39(12), e70609, 2025

2. 学会発表

- 1) **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、JH リトリート 2025、2025 年
- 2) **伊藤 尚基**、外側視床下部における NAD⁺代謝による筋機能制御機構、第 48 回 日本基礎老化学会大会、2025 年
- 3) **Naoki Ito**, NAD⁺ metabolism in the lateral hypothalamus maintains skeletal muscle functions by activating lactate-mediated calcium signaling, The 9th NCGG TMIG – ICAH Symposium, 2025
- 4) **伊藤 尚基**、加齢と長寿の NAD⁺/骨格筋生物学、老年医学サマーセミナー、2025 年
- 5) **伊藤 尚基**、外側視床下部における NAD⁺代謝関連酵素 Nampt は骨格筋における Ca²⁺シグナルを介して筋機能を制御する、第 11 回日本筋学会学術集会、2025 年
- 6) **伊藤 尚基**、外側視床下部における NAD⁺代謝を基点とした中枢-骨格筋連関とサルコペニアの関係性、フォーラム 2025 衛生薬学・環境トキシコロジー、2025 年
- 7) **伊藤 尚基**、サルコペニア発症に関わる新病態の発見と治療法開発、国立精神・神経医療研究センター神経研究所セミナー、2025 年

- 8) 伊藤 尚基、NAD+代謝を介した中枢-骨格筋連関による骨格筋機能維持機構、名古屋大学環境医学研究所「分子代謝医学セミナー」、2025 年
- 9) 伊藤 尚基、中枢/骨格筋 NAD+代謝を基点とした骨格筋機能の維持機構およびサルコペニアの発症機序、第 30 回日本基礎理学療法学会学術大会、2025 年
- 1 0) 江口貴大、伊藤 尚基、サルコペニア発症に関わる新しい分子機序について、第 10 回若手による骨格筋細胞研究会、2025 年
- 1 1) 伊藤 尚基、外側視床下部における NAD+代謝を基軸とした骨格筋制御機構とサルコペニアの関係性、第 98 回日本生化学会大会、2025 年
- 1 2) Naoki Ito, NAD+ metabolism in the lateral hypothalamus maintains skeletal muscle functions by activating lactate-mediated Ca²⁺ signaling, Sarcopenia International Seminar 2025, Taiwan, 2025
- 1 3) 伊藤 尚基、江口 貴大、臓器連関から見えてきた新しいサルコペニアの発症機序、国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費班会議「疾患モデルを駆使した筋ジストロフィーの治療法開発」、2025 年
- 1 4) 伊藤 尚基、中枢 NAD+代謝に着目した中枢-骨格筋連関とサルコペニアについて、2025 年度第 2 回生活習慣病予防のための機能性食品開発に関する研究会、2025 年
- 1 5) 伊藤 尚基、中枢/骨格筋 NAD+代謝に着目した健康寿命延伸法の開発第二回創発の場、2025 年
- 1 6) 伊藤 尚基、外側視床下部における NAD+代謝を起点とした中枢-骨格筋連関による骨格筋機能の維持機構、第 48 回日本分子生物学会年会、2025 年
- 1 7) 伊藤 尚基、肝臓-骨格筋連関の破綻から生じる新しいサルコペニアの発症機序、国立精神・神経医療研究センター 筋ジストロフィー研究班 合同班会議、2026 年
- 1 8) 伊藤 尚基、臓器連関に着目した新しいサルコペニアの発症機序、第 3 回日本運動分子生物学会、2026 年
- 1 9) 伊藤 尚基、Novel molecular pathogenesis of sarcopenia induced by impaired liver-skeletal muscle crosstalk during aging、熊本大学リエゾンラボ研究会／最先端研究セミナー、2026 年
- 2 0) 伊藤 尚基、外側視床下部における NAD+代謝は骨格筋乳酸-Ca²⁺シグナルを制御することで筋機能を維持している、第 103 回日本生理学会大会、2026 年
- 2 1) 伊藤 尚基、肝臓-骨格筋連関から見えた新しいサルコペニアの発症機序、第 12 回骨格筋生物学会、2026 年

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 伊藤尚基、江口貴大、サルコペニア予防または改善剤、出願日: 2025 年 7 月 25

日、出願番号: 2025-124821