

## ビタミンB<sub>3</sub>関連分子による生体機能調節

# Regulation of human physiology by vitamin B<sub>3</sub> and its related compounds

松岡 耕二・佐々木 啓子

Koji MATSUOKA and Keiko SASAKI

ビタミンB<sub>3</sub> (ナイアシン：ニコチンアミドとニコチン酸) は、元々は欠乏するとペラグラを発症する栄養成分として発見された物質であるが、その後の分析から細胞におけるエネルギー代謝に中心的な働きをしているNAD<sup>+</sup>/NADH、NADP<sup>+</sup>/NADPHの合成材料となっており、その量的・質的変動が生体生理を調節していることが明らかになった。NAD<sup>+</sup>はポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ、サーチュインなどの重要な酵素の補酵素として、また、NADP<sup>+</sup>は糖・脂質代謝の補酵素として働いている。ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼはDNA切断の修復に、サーチュインは個体・細胞の寿命の維持に働いており、ビタミンB<sub>3</sub>とその代謝物はその他、生存に必要な数々の機能を通して生体を統制するネットワークを動かしている。本稿では、ある程度分かってきたビタミンB<sub>3</sub>関連化合物の働きを整理して紹介する。

### 1 ビタミン(vitamin)とは

#### 1. 1 ビタミンとビタミン様物質

ヒトを含めて生物は、それらの体が正常に機能するためには多種・多量の物質を体外から摂取し、しかるべく代謝して利用している。この活動を栄養といい、それらの物質を栄養素という。量的に大半を占める炭水化物(糖質)、タンパク質、脂肪(脂質)を3大栄養素といい、それにビタミン、ミネラルを加えて5大栄養素という。その他にも、食物繊維、あるいは明確に理解されていないが生体機能を維持するのに欠くことのできない種々の栄養素があるものと考えられる。本稿では、最近注目を浴びることの多い「ビタミンB<sub>3</sub>」と称される分子群について、老化との関わりを含めて紹介する。<sup>1-3)</sup>

エネルギー源や構造物の材料として使われる3大栄養素に対して、細胞外液、細胞内液に含まれ、生体物質に取り込まれて働く微量成分、主に無機物やイオンをミネラルとしている。「ビタミン」という名称は、以上の物

質以外で、材料や構造物としては使われないが、生体機能に必要な物質のうち、原則として生体内で合成できないものの総称として扱われる。ただし、食物から摂取しないと不足するものは、生体内で合成することのできる分子もビタミンに含まれることもある。これらビタミンは生体内で合成できないため、食物として摂取したり、まれには生体の周辺に常在する微生物から得たりする必要があるが、生体内での合成については生物種によってかなりの差がある。以下ではヒトにとってのビタミンについて述べる。

ヒトのビタミンは表1に示すように13種類あるとされている。時には新種のビタミンの発見のニュースもあり、その他、「ビタミン様物質」と称される物質が種々提唱されているが、それらについては確定されるのを待ちたい。

これらの大半は物質としての名称ではなく、働き・機能としての分類である。たとえば、本稿の題材のビタミンB<sub>3</sub>はペラグラを防ぐ因子として見出されたものであるが、化学物質としてはニコチン酸(NA)とニコチンアミド(Nam)を合わせて示す。ビタミンの多くは、欠乏すると生体機能の異常を引き起こす、すなわち正常な生体生理に必要な物質として発見され、その本体の化学物質が特定される、という経緯により確定されてきた物

連絡先：松岡耕二 kmatuoka@cis.ac.jp

千葉科学大学薬学部薬学科

Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Chiba Institute of Science

(2019年9月30日受付, 2019年12月9日受理)

質である。表1に挙げられている物質を見ると、これらは生体内、細胞内における特定の生化学的代謝を基質、材料、あるいは補因子、補酵素などとして支えているが故に生理的に必須な分子となっているものである。

ビタミンは脂溶性ビタミンと水溶性ビタミンに大別される。水溶性ビタミンのうち、ビタミンC以外のものはビタミンB群と一括されることが多く、これらは特に性質が似通っているという訳ではないが、生化学的な補因子として生理機能に重要な働きをしている物質である。

### 1. 2 ビタミンB<sub>3</sub>とは

ビタミンB<sub>3</sub>と言っても一般にはあまりよく知られて

いないかもしれない。NamとNAを合わせて別名ナイアシン niacinとも呼ばれ、図1に示すようにNam、NAのどちらも簡単な構造の化合物である。ビタミンB<sub>3</sub>は哺乳類の体内でも一部合成される、という点で他のビタミンB群分子と異なるが、食餌から摂取しないと不足がちになるので、ビタミンとしての最低の要件は満たしている。肉や魚など動物質に含まれるビタミンB<sub>3</sub>は主にニコチンアミド(nicotinamide Nam)であり、豆類など植物由来のビタミンB<sub>3</sub>は主にニコチン酸(nicotinic acid NA)である。これらは小腸で吸収、変換されてNamになる。ビタミンB<sub>3</sub>はまた、腸内細菌によっても合成されて、宿主の栄養素として供給されている。<sup>4,5)</sup>

表1 ビタミン、ビタミン様物質

名称	別名	物質名 (IUPAC—IUBによる常用名)	主な機能 作用など	欠乏症、関係する疾病
<b>脂溶性ビタミン</b>				
ビタミンA		レチノール レチナール レチノイン酸	視物質成分 ムコ多糖合成	夜盲症 角膜乾燥炎
ビタミンD		エルゴカルシフェロール コレカルシフェロール	カルシウム吸収	くる病 歯・骨の発育不全
ビタミンE		トコフェロール トコトリエノール	酸化防止 細胞老化防止	神経障害 溶血性貧血
ビタミンK		フィロキノン メナキノン メナジオン	血液凝固促進因子 (腸内細菌が合成)	(特に新生児における) 出血
<b>水溶性ビタミン</b>				
<b>ビタミンB群</b>				
ビタミンB <sub>1</sub>		チアミン	炭水化物代謝	脚気 神経炎
ビタミンB <sub>2</sub>		リボフラビン	フラビヌクレオチド材料	成長不全 皮膚炎 口角炎
ナイアシン: ビタミンB <sub>3</sub>		ニコチン酸 ニコチンアミド	酸化還元酵素補因子の材料 脂質代謝調節	ペラグラ (脂質異常症)
パントテン酸 (ビタミンB <sub>5</sub> )		パントテン酸	コエンザイムA成分	糖質・脂質代謝異常
ビタミンB <sub>6</sub>		ピリドキシン ピリドキサル ピリドキサミン	アミノ酸代謝	末梢神経障害 ペラグラ様症候群
ビオチン (ビタミンB <sub>7</sub> )	(ビタミンBw ビタミンH)	ビオチン	脂肪酸代謝 アミノ酸代謝 糖新生	皮膚炎 神経障害
葉酸 (ビタミンB <sub>9</sub> )	(ビタミンBc ビタミンM)	葉酸 プテロイルグルタミン酸	血球細胞成熟	巨赤芽球性貧血
ビタミンB <sub>12</sub>		シアノコバラミン メチルコバラミン ヒドロキシコバラミン	抗悪性貧血因子 核酸・脂質代謝	悪性貧血
ビタミンC		アスコルビン酸	抗壞血病因子 コラーゲン合成 抗酸化作用	壞血病

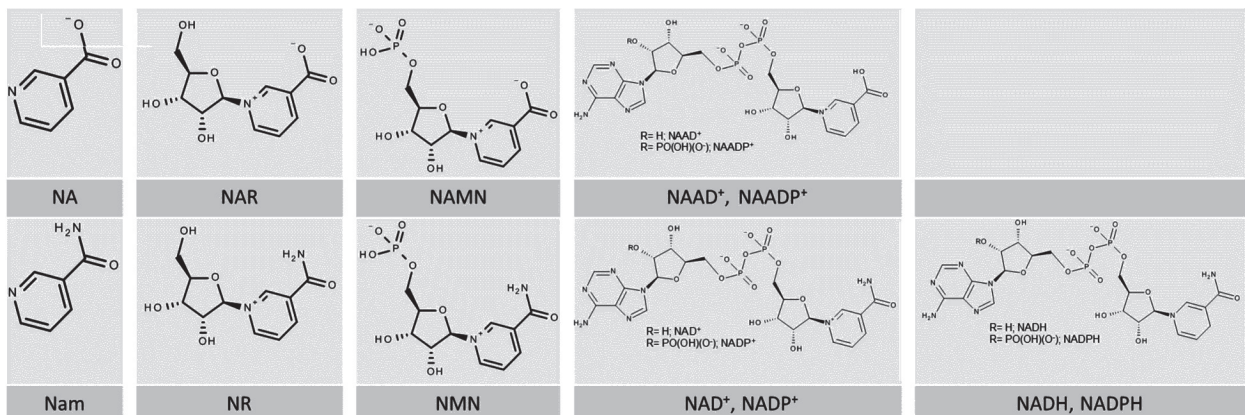
名称	別名	物質名	主な機能 作用など
<b>ビタミン様物質</b>			
アデニン	(ビタミンB <sub>4</sub> )		核酸塩基
エルガデニル酸	(ビタミンB <sub>6</sub> )		核酸塩基関連物質
オト酸	(ビタミンB <sub>13</sub> )		ビリミジン生合成の中間体
パンガミン酸	(ビタミンB <sub>15</sub> )	D-グルコノジメチルアミノ酢酸	
イノシトール	(ビタミンB <sub>16</sub> )		抗脂肪肝因子 リン脂質の構成成分
コリン	(ビタミンB <sub>9</sub> )		抗脂肪肝因子 リン脂質の構成成分 神経伝達
カルニチン	(ビタミンB <sub>7</sub> ビタミンO)		生合成可能 脂肪酸の細胞内輸送
p-アミノ安息香酸	(PABP ビタミンB <sub>7</sub> )		葉酸の構成成分
多価不飽和脂肪酸	(ビタミンF)		必須脂肪酸
ビタミンL <sub>1</sub>	(アントラニル酸)		乳汁分泌因子 (ネズミ)
ビタミンL <sub>2</sub>	(アデニルチオメチルベントース)		乳汁分泌因子 (ネズミ)
リボ酸	(チオクト酸 ビタミンN)		酸化的脱炭酸反応に関係
バイオフィラポノイド	(ビタミンP)	ケルセチン メチルヘスペリジン ルチンなど、フラボノイドの混合物	
ユビキノン	(コエンザイムQ ビタミンQ)		Q10 生合成可能 ミトコンドリアの電子伝達系
サリチル酸	(ビタミンS)		
ビタミンU			抗消化性潰瘍因子
ビタミンV		ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD <sup>+</sup> )	
プロビタミンA	(カロテノイド: α-カロテン β-カロテン クリプトキサンチン など)		
プロビタミンD	(エルゴステロール 7-デヒドロコレステロール)		

### 1. 3 ビタミンB<sub>3</sub>の働き

ビタミンB<sub>3</sub>の生理的な働きの最も重要なものは、好気呼吸における細胞内酸化還元反応の補酵素であるニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (nicotinamide adenine dinucleotide NAD<sup>+</sup>) の原料となっていることである。NAD<sup>+</sup>は酸化型であり、還元型のNADHと相互に変換される。また、それぞれリン酸化されたニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリニン酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate NADP<sup>+</sup>)、その還元型のNADPHも酸化還元反応の補酵素として働いている。これらの分子の活性は、生体内の基本的な生化学反応のすべて、つまり生体機能のすべてに亘って不可欠だと言っても過言

でない。したがって、ビタミンB<sub>3</sub>が不足すると細胞内のNAD<sup>+</sup>/NADH、NADP<sup>+</sup>/NADPHの濃度が低下し、細胞の増殖や成長が低下し、老化・細胞死につながるということが示唆されていることは理解できる。<sup>6)</sup>

ビタミンB<sub>3</sub>関連分子の生体内での代謝を見ると、図1、表2にあるように、Namはリボースと結合してニコチンアミドリボシド (nicotinamide riboside NR) になり、それがさらにリン酸化されてニコチンアミドモノヌクレオチド (nicotinamide mononucleotide NMN) になり、アデニル化されてNAD<sup>+</sup>へと合成される。NAD<sup>+</sup>合成にはNamを使ったサルベージ経路の他に、トリプトファンとホスホリボシルピロリン酸を材料として行う経路も



Makarov, Trammell, Migaud (2019)<sup>4)</sup> 改

図1 ビタミンB<sub>3</sub>関連分子

表2 ニコチンアミド関連分子

分子名	英語表記	略語
ニコチンアミド	nicotinamide	Nam
ニコチンアミドリボシド	nicotinamide riboside	NR
ニコチンアミドモノヌクレオチド	nicotinamide mononucleotide	NMN
ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド	nicotinamide adenine dinucleotide	NAD <sup>+</sup>
ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド還元型	nicotinamide adenine dinucleotide reduced form	NADH
ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリニン酸	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	NADP <sup>+</sup>
ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリニン酸還元型	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced form	NADPH
ニコチン酸	nicotinic acid	NA
ニコチン酸リボシド	nicotinic acid riboside	NAR
ニコチン酸モノヌクレオチド	nicotinic acid mononucleotide	NAMN
ニコチン酸アデニンジヌクレオチド	nicotinic acid adenine dinucleotide	NAAD <sup>+</sup>
ニコチン酸アデニンジヌクレオチドリニン酸	nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate	NAADP <sup>+</sup>

あるが、ホスホリボシルピロリン酸の合成にはビタミンB群のビタミンB<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>が必要なため、いずれにしてもNAD<sup>+</sup>合成はビタミンB群に依存していることになる。<sup>4)</sup> なお、これらの生合成の全般に亘ってNamの部分NAに置き換わった化合物も存在しており、相互に変換されている。

表3に示したように、ビタミンB<sub>3</sub>は多様な生理活性を持ち、医療的、治療的にも用いられている<sup>5,7)</sup>が、ビタミンB<sub>3</sub>の基本的、中心的な働きはNAD<sup>+</sup>/NADHの原料となることによってもたらされていると言ってよかろう。この面についての分析はかなり進んで来ている(図2)。<sup>8)</sup>

NAD<sup>+</sup>/NADHは多種多様な生体内反応において欠くべからぬ働きをしているが、まずは解糖系、TCA(クエン酸)回路を始めとする酸化還元反応の補酵素として働いている。また、NAD<sup>+</sup>/NADHはリン酸化されてNADP<sup>+</sup>/NADPHとなり、ペントースリン酸経路や糖・脂質代謝の補酵素として働いている。さらに、NAD<sup>+</sup> ↔ NADH、NADP<sup>+</sup> ↔ NADPHという酸化還元バランスに駆動されたグルタチオン、チオレドキシニンなどの酸化還元型変換や活性酸素種の生成を調節することによって細胞内の酸化還元状態、酸化ストレスの状態に影響を与えている。

それに加えて、NAD<sup>+</sup>を補酵素とする酵素群として最近注目されている分子として、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)、およびサーチュイン(sirtuin)がある。

#### 1. 4 ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ

PARPは哺乳類では約17種類の分子からなる酵素ファミリーである。それぞれ働きは異なるが、よく知られ

ているのは、1本鎖DNAの切断が起こった際に修復分子に働いてADP-リボースを繰り返し付加し、ポリ(ADP-リボシル)化を行うことによってDNA修復やゲノムの安定化に関わることである。<sup>5)</sup> またPARPは、たとえばハンチントン病では神経細胞死や酸化ストレスを抑えて、運動異常を防いだり、細胞を保護したりしている。<sup>7)</sup> 栄養素としてのNamとの関連について言えば、1mM程度のNamがあれば十分なNAD<sup>+</sup>の備蓄を供給でき、生理的に必要なPARPの活性は得られる。またNamはPARPを分解するカスパーゼ3を抑制するので、合わせてNamはPARPの活性を維持させる働きを持っている。<sup>5)</sup> しかしその一方で、ストレスや活性酸素種によるPARPの過剰な活性化はNAD<sup>+</sup>やATPの枯渇を引き起こし、他のNAD<sup>+</sup>依存性酵素(sirtuin類など)の活性を低下させて細胞傷害をもたらすことが細胞レベル、組織レベルで知られている。<sup>5,8)</sup> これに関連しては、Namはアルツハイマー病では、NAD<sup>+</sup>減少、活性酸素種の産生、βアミロイドの毒性の亢進のような変化に対して抑制的に働いて細胞を保護すると報告されている。<sup>8)</sup>

#### 1. 5 サーチュイン

サーチュインはヒトでは7種類の分子からなる酵素ファミリーである。<sup>9)</sup> 出芽酵母のSir2(silent information regulator 2)遺伝子が寿命の調節に働いていることが見出されて以来、それに関連する分子はSIRT1~SIRT7と命名されて分析が進められ、現在では、ゲノム安定化、エネルギー代謝、炎症、老化など細胞の生存、機能の調節に中心的に関わっていることが明らかになって来た。

サーチュインは図3に示すように、NAD<sup>+</sup>を補酵素とするタンパク質脱アセチル化酵素である(一部、SIRT4、

表3 ビタミンB<sub>3</sub>の生理活性、治療的使用

生理活性	作用・機序
精神性障害改善(うつ 不安 統合失調症 双極性障害 認知症 拒食症 過敏症 虚弱)	トリプトファン/セロトニン代謝経路の異常?
加齢関連性神経障害(若年性老化 ハンチントン病 アルツハイマー病 パーキンソン病)	
パーキンソン病	神経保護 抗酸化作用 ドパミン増加 抗炎症性マクロファージの誘導
アルツハイマー病	神経細胞の炎症、酸化ストレス、ミトコンドリア不全の抑制
ハンチントン病	神経細胞死、酸化ストレスの抑制
認知症	神経細胞の成長・維持、セロトニン・NAD <sup>+</sup> レベルの維持
鎮静作用 不眠症 セロトニン様活性	セロトニン分解酵素阻害 血液脳関門を透過しやすい
カルチノイド症候群誘発	セロトニン過剰
脂質異常症、心血管疾患改善	HDL増加 PPAR <sub>γ</sub> 活性化 cAMP低下
糖尿病改善	NAD <sup>+</sup> を介したエネルギー代謝調節
異常免疫反応の抑制	肥満細胞の脱顆粒、白血球からのプロテアーゼ放出阻止
皮膚の保護作用(発赤、色素沈着)	皮膚を透過しやすい NAD <sup>+</sup> 合成亢進 コラーゲン・グリコサミノグリカン合成促進
ペラグラ(the three D disease = diarrhea, dermatitis, dementia)治療	皮膚の炎症、下痢の改善
神経膠腫(グリオーマ)の浸潤抑制	GPR109a(ナイアシン受容体)活性化 上皮間葉転換抑制
抗炎症作用	炎症誘発性サイトカインの抑制

SIRT6はADP-リボシル転移酵素活性を持つ)。このとき、NamはNAD<sup>+</sup>を供給する主要な原料なので、Namによりサーチュインは活性化されるが、その一方で、Namはサーチュイン酵素による反応の産物なので、最終産物阻害end product inhibition、あるいは反応中間体

への作用によって、Namはサーチュインの活性を阻害する作用も同時に持っていることになる。生理的には、濃度としてミリモル程度のNamは酸化ストレスに対して細胞の保護に働くと考えられていて、これはサーチュイン活性の調節の結果とも考えられる。<sup>5,10)</sup>

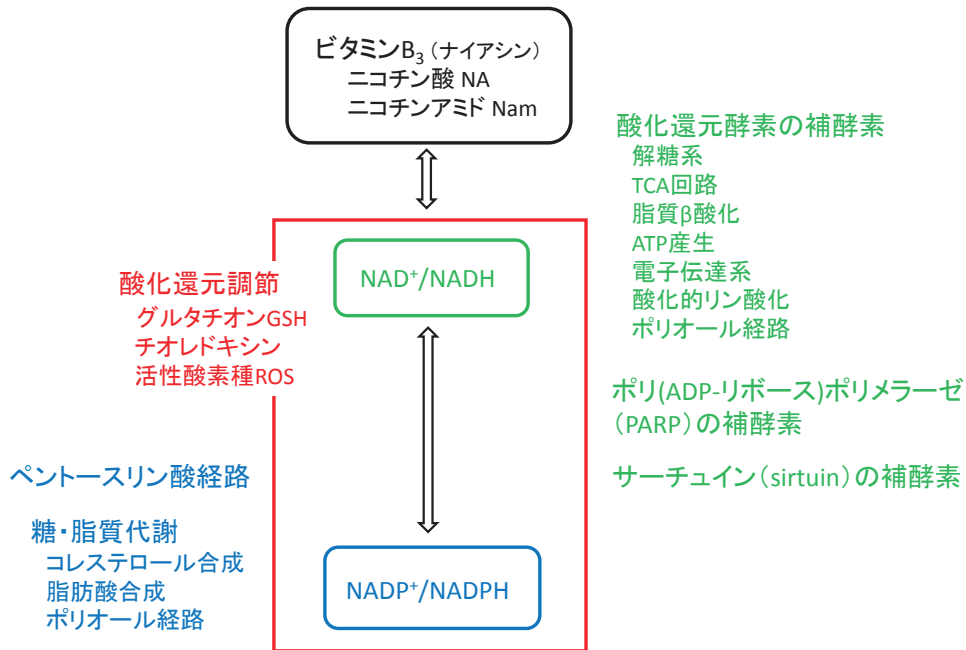


図2 ビタミンB<sub>3</sub>代謝産物の機能

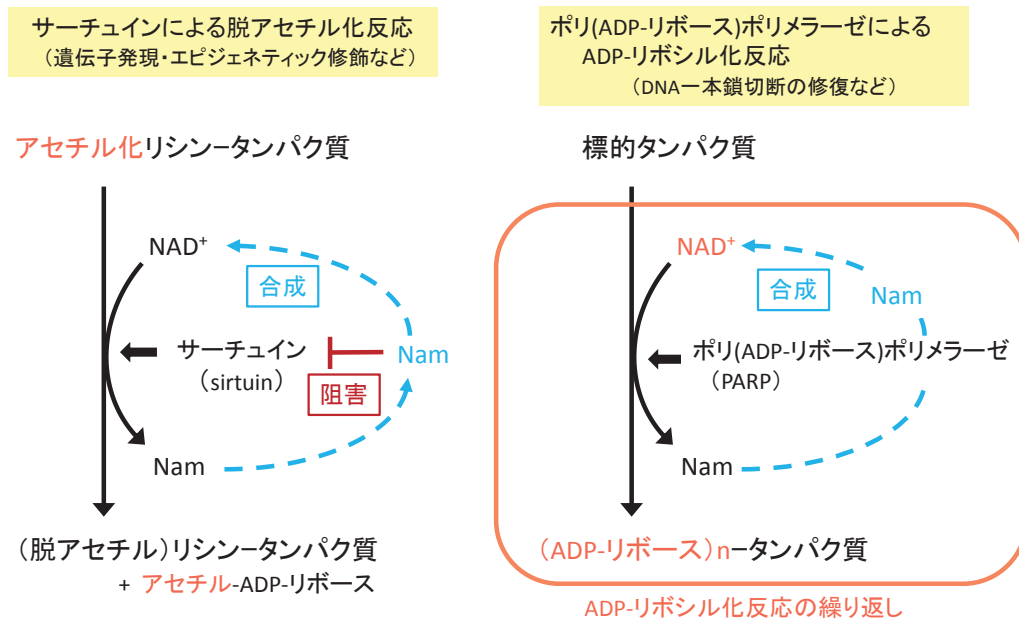


図3 NAD<sup>+</sup>を補酵素とする酵素反応

さて、サーチュインの中でよく調べられているのは SIRT1 である。SIRT1 は酵母の Sir2 の相同分子 (オソログ) で、機能的に補完できる。核と細胞質に分布しており、核内のヒストンタンパク質以外に、多くのノンヒストンタンパク質の調節に働いている。<sup>11,12)</sup> たとえば、炎症反応で働く NF- $\kappa$ B を脱アセチル化して抑制する。細胞の生存に関わるオートファジーについては、オートファジーを阻害する mTOR 経路を抑制することによってオートファジー活性を維持させる。免疫系に対しては転写因子の脱アセチル化により M2 マクロファージ (抗炎症性) への極性化を誘導する。また、ミトコンドリアの機能にも働いて、PPAR $\alpha$  などエネルギー代謝系を活性化して酸化ストレスを低下させる。<sup>11)</sup> このような種々の働きによって、糖尿病の改善効果が示されたり、細胞レベル、個体レベルで寿命の維持・延長の可能性が示されたりしている。有名な例では、カロリー制限により寿命が伸長することは実験的事実として確認されている。<sup>9)</sup>

この点で注目されているのは、SIRT1 (あるいは他のサーチュイン) を活性化する物質の開発である。<sup>9,10)</sup> 契機となったのは、肉、脂肪、酒を多量に消費するフランス人に心血管系疾患が少ないというフレンチパラドックスの報告と、その原因として提唱されたワインに含まれるポリフェノール、レスベラトロールの発見である。その後、SIRT1/Sir2 を活性化する物質のスクリーニングから、ケルセチン、プテインなどが見出されたが、これらもポリフェノールである。人工的なサーチュイン活性化化合物のスクリーニングは活発に進められている。<sup>13)</sup>

### 1. 6 ビタミンB<sub>3</sub>を巡るネットワークの一端

表3に示したように、ビタミンB<sub>3</sub>の生理活性は多岐に亘っている。古くからのビタミン欠乏の治療を含めて医療的に用いられているケースも多い。たとえば、ビタミンB<sub>3</sub>の処方により脂質代謝、血糖制御が改善されることが見られているが、これはビタミンB<sub>3</sub>による遊離脂肪酸の低下、PPAR $\gamma$ の活性化などを介していることが示唆されている。<sup>7)</sup> ここにはサーチュインからオートファジーへの作用も関係している可能性がある。<sup>14)</sup> また、Gタンパク質共役型受容体GPR109aのリガンドとして免疫機能の抑制的制御、そして炎症抑制に働いている。<sup>15)</sup> 欠乏によるペラグラ発症はこれに関連付けられると考えられる。ただし、全体的に見ると、これらのビタミンB<sub>3</sub>の働きについての分子的な理解はまだ十分ではない。

Akt (protein kinase Bとも呼ばれる) はイノシトールリン脂質代謝によって制御される酵素である。イノシトールリン脂質代謝酵素ホスホイノシチド3-キナーゼ群 (PI3K、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ) によ

って生成したリン脂質に活性化されて、多様な生理活性を示す。基本的には細胞の保護、生存に働いていると考えられる。<sup>5)</sup> フォークヘッド転写因子、たとえば FoxO3a はアミロイド $\beta$ 処理により核内に移行してカスパーゼ3を発現させ、細胞にアポトーシスを誘導すると考えられている。しかし、Aktが働くと FoxO はリン酸化されて失活する。Nam は Akt を活性化していると考えられ、FoxO のリン酸化を維持させるように働くので、アポトーシスは抑制される。さらに、Nam はカスパーゼ3も抑制してアポトーシスを抑える。Nam と Akt はアポトーシスに関与する p53 転写因子についても発現と活性を抑えると言われている。<sup>5)</sup> これらも Nam に関連した細胞保護機能の一端を示唆している。

### 1. 7 結論：ビタミンB<sub>3</sub>という分子の特徴について

細胞保護という意味では、酸化ストレスによるミトコンドリアDNAの傷害から誘導されるアポトーシスを抑制するという働きはビタミンC、D、E、Kなどでも知られているが、ビタミンB<sub>3</sub>の場合、ホスファチジルセリンの細胞外への露出からDNAの分解という細胞傷害プロセスを逆転させることができるケースが報告されているのが興味深いところである。<sup>5)</sup> 私たちも老化した細胞が Nam により一定程度若返るという現象を観察している<sup>16)</sup>ので、この点についてはさらに分析して行くことが必要である。また、Nam は細胞膜の透過性が比較的大きいので、皮膚や血液脳関門を通した生体への働きかけという意味で医薬品や化粧品、食品としての有効性も注目される。

今回はビタミンB<sub>3</sub>と老化という問題については十分に情報を提供することができなかったが、ここまでの記述に留める。最近、Nam は SIRT1 の阻害剤なのか活性化剤なのか<sup>17)</sup>、あるいは、Nam は寿命を伸ばすのか「健康な期間」を伸ばすのかという議論が出ていたり<sup>18)</sup>、NAD<sup>+</sup>の前駆体である NMN や NR により老化の進行が抑制できるのか、という報告も関心を持たれている。<sup>19)</sup>

下痢 diarrhea、皮膚炎 dermatitis、認知症 dementia という症状から 3D 病 (あるいは、死亡 death を加えて 4D 病) と呼ばれたペラグラ<sup>7)</sup>の治療の中から見出されたビタミンB<sub>3</sub>は、今日では寿命を調節する重要な物質として理解されるようになって来た。その働きをさらに明らかにして食と健康をつなぐ手段の作出につなげられたらと思う。

参考文献

- 1) 生化学辞典 第4版 東京化学同人, 東京, 2007
- 2) 最新メルクマニュアル医学百科家庭版 日経BP社, 東京, 2004
- 3) 「健康食品」の安全性・有効性情報 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 (2019.8.30更新) <https://hfnet.nibiohn.go.jp/contents/index32.html>
- 4) Makarov M, Trammell S, Migaud M : The chemistry of the vitamin B<sub>3</sub> metabolome. *Biochem Soc Transac*, 47, 131-147, 2019.
- 5) Maiese K, Chong Z, Hou J, Shang Y : The vitamin nicotinamide: Translating nutrition into clinical care. *Molecules*, 14, 3446-3485, 2009.
- 6) Imai S, Guarente L : NAD<sup>+</sup> and sirtuins in aging and disease. *Trends Cell Biol*, 24, 464-471, 2014.
- 7) Gasperi V, Sibilano, Savini I, Catani M : Niacin in the central nervous system: An uptake of biological aspects and clinical applications. *Int J Mol Sci*, 20, 974-999, 2019.
- 8) Nakamura M, Bhatnagar A, Sadoshima J : Overview of pyridine nucleotide review series. *Circ Res*, 111, 604-610, 2019.
- 9) Lee S, Lee J, Lee H, Min K : Sirtuin signaling in cellular senescence and aging. *BMB Rep*, 52, 24-34, 2019.
- 10) Sinclair DA : 疾患過程におけるサーチュインの役割と創薬標的としての可能性. *実験医学*, 28, 3068-3076, 2010
- 11) Kitada M, Ogura Y, Monno I, Koya D : Sirtuins and type 2 diabetes: Role in inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. *Front Endocrinol*, 10 (187), 1-9, 2019.
- 12) 北田宗弘, 古家大祐 : 栄養センシングと細胞機能の制御: 肥満・メタボリックシンドローム・糖尿病とのかかわり. *化学と生物*, 51, 294-301, 2013.
- 13) Sinclair DA, Hubbard BP : サーチュインの低分子調節物質. *実験医学*, 31, 3381-3389, 2013.
- 14) Shen C, Dou X, Ma Y et al. : Nicotinamide protects hepatocytes against palmitate-induced lipotoxicity via SIRT1-dependent autophagy induction. *Nutr Res*, 40, 40-47, 2017.
- 15) Yoshii K, Hosomi K, Sawane K, Kurisawa J : Metabolism of dietary and microbial vitamin B family in the regulation of host immunity. *Front Nutr*, 6 (48), 1-12, 2019.
- 16) Matuoka K, Chen KY, Takenawa T : Rapid reversion of aging phenotypes by nicotinamide through possible modulation of histone acetylation. *Cell Mol Life Sci*, 58, 2108-2116, 2001.
- 17) Hwang E, Song S : Nicotinamide is an inhibitor of SIRT1 in vitro, but can be a stimulator in cells. *Cell Mol Life Sci*, 74, 3347-3362, 2017.
- 18) Mitchel S, Bernier M, Aon M, et al. : Nicotinamide improves aspects of healthspan, but not lifespan, in mice. *Cell Metabol*, 27, 667-676, 2018.
- 19) Braidy N, Berg J, Clement J : Role of nicotinamide adenine dinucleotide and related precursors as therapeutic targets for age-related degenerative diseases: Rationale, biochemistry, pharmacokinetics, and outcomes. *Antiox Redox Signal*, 30, 251-294, 2019