

CLINIC TERRAIN

科学モノグラフ

NAD+回復の最適化

作用機序に基づく医療における消費の制御、メチル基供与体の収支、ミトコンドリアでの利用

第1.1版

22 件の参考文献

15章

文献検索の締切日 2026-08-13

www.clinicterrain.com/ja/kenkyu/nad/saitekika

要旨

NAD⁺の回復は、しばしば投与の問題だけに還元される。前駆体を選ぶか、ジヌクレオチドであるNAD⁺を点滴し、投与した物質が持続的な細胞内機能につながると想定する。しかし、このモデルは不十分である。血管内や循環血中で曝露を回復させても、細胞外代謝、組織への分布、細胞内区画への輸送を経なければならず、その間にも酵素による消費が続く。さらに、酸化還元における価値は、基質を酸化し、還元当量を受け渡す代謝機構に左右される。

本モノグラフは、一定のサプリメントの組み合わせを万人向けの処方にとすることなく、NAD⁺回復を最適化するための生化学的な枠組みを構築する。検討するのは、持続する消費の制御、前駆体の継続供給、ニコチンアミドの処理に伴うメチル基供与体の収支、トリカルボン酸回路と電子伝達系を介したミトコンドリアでの利用、そしてATPとNAD⁺からNADP(H)へ至るマグネシウム依存性の分岐であり、各要素の適用には条件がある。CD38、PARP、サーチュイン、NNMT、SLC25A51、NADキナーゼ、コエンザイムQ、リポ酸依存性脱水素酵素複合体を、それぞれの正確な因果的役割に即して扱う。アピゲニン、TMG、NR、NMN、マグネシウム、PQQ、ユビキノール、R- α -リポ酸を、相互に置き換えられる成分や、常に併用すべき成分としては位置づけない。

ここでの階層は因果関係に基づく。まず分子の同一性と反応化学を確認し、続いて細胞内機序、到達可能な曝露、生体内薬理、統合的な生理機能を検討する。ヒト介入研究は、実際に調べられた投与経路、用量、対象集団、評価項目の条件下で、その知見が臨床に移行するかを最後に検証するために用いる。その結果として、個人においてどの律速要因が重要か、どのような観察結果ならその判断を弱めるかを検討できる、反証可能な枠組みを示す。

主要な知見

01・投与と利用は同じではない

血管内への直接曝露は入口を変えるが、分子がそのまま細胞内に届くこと、ミトコンドリアに到達すること、ATPが産生されることを証明しない。

02・消費が供給を上回ることがある

背景にある需要が持続していれば、CD38、PARP、サーチュインなどのNAD消費酵素によって、回復は一過性に終わりうる。

03・併用成分の適用には条件がある

アピゲニン、NR、NMN、TMG、コエンザイムQ、PQQ、リポ酸が対応する因果的な仮説はそれぞれ異なる。NADの生化学から一律の併用セットは導けない。

04・メチル化は代謝フラックスの問題である

NNMTはニコチンアミドの処理をSAM、SAH、ホモシステインと結びつけるが、この反応の存在だけで、すべての人にメチル基の枯渇が起こるとはいえない。

05・ミトコンドリアには一連の機構が必要である

NAD⁺/NADHの対、SLC25A51、脱水素酵素、コエンザイムQ、酸素、リン酸化能力は、相互に連動するシステムを構成する。

06・マグネシウムの役割は生化学的な橋渡しであり、吸収促進の証明ではない

MgATPの化学とマグネシウム依存性NADキナーゼはNAD⁺をNADP(H)に結びつける。しかし、マグネシウムが細胞への取り込みや点滴の臨床効果を高める証拠にはならない。

07・反応を通じてモデルを反証できなければならない

併用成分を採用するには、予測される生化学的または機能的な変化を定義し、再評価する必要がある。

目次

1. 対象範囲と知識の評価方針
2. 投与、分布、細胞内作用の帰属
3. 持続的なNAD消費の構造
4. CD38の調節とアピゲニンの正確な位置づけ
5. 前駆体の継続供給：NRとNMNは経路への原料である
6. ニコチンアミドの処理とメチル基供与体の収支
7. NADHから電子伝達へ：コエンザイムQ
8. リポ酸依存性脱水素酵素とR- α -リポ酸
9. PQQとミトコンドリア新生
10. マグネシウム、MgATP、NADP(H)への分岐
11. 酸化還元を考慮した投与順序とグルタチオン
12. 統合生理学：個々の生体環境が律速要因を決める
13. 機序に基づく意思決定マトリクス
14. 経時的な観察による反証
15. 科学的結論

1. 対象範囲と知識の評価方針

本書は作用機序を検討するモノグラフであり、治療メニューではない。扱うのは、NAD⁺の利用可能量を増やそうとした後に生じる生化学的な問題である。急性または持続的な供給が維持され、必要な区画に届き、有用な酸化還元フラックスに参加するかどうかは、何によって決まるのか。この問いは、NAD⁺が生物学的に重要かという問いよりも限定的で、答えるのも難しい。NAD⁺は不可欠である。しかし、その事実だけでは、特定の人における律速段階は特定できない。

エビデンスの階層は、同一性と化学から始まる。ある作用を分子に帰属させるには、まずその分子の化学的な実体を明確にしなければならない。反応の化学量論と酵素の特異性が、何が起こりうるかを定める。細胞内機序はその反応の場所を示す。薬理学は、その場所に必要な濃度が十分な時間にわたって到達するかを問う。統合生理学は、競合する経路が全体の状態をどう変えるかを問う。ヒトでの観察は最後に位置し、実際に実施された一連の介入仮説だけを検証する。この最終段階で陰性の結果が得られれば、特定条件下での臨床への移行は否定されうるが、実証済みの化学反応まで消えるわけではない。逆に陽性の結果が得られても、欠けている機序を作り出すことはできない。

したがって最適化とは、できるだけ多くの化合物を追加することではない。最も妥当な制約を見つけ、それを検討できる最小限の介入を選び、結果をどの要素に帰属させられるかを保つことである。自動的に複数成分を組み合わせると、変化を特定の成分に帰属できず、有害な経過も機序ごとに切り分けられなくなるため、科学的に何が起きたかを見通しにくくなる。

2. 投与、分布、細胞内作用の帰属

静脈内投与は消化管吸収を経ず、血管内への直接曝露をもたらす。ただし、血漿中での分布、血管内皮との境界、細胞外酵素、腎臓での処理、組織への輸送を回避するわけではない。ヒトの点滴中のメタボロームを調べた研究では、毎分約3マイクロモルで投与されたNAD⁺は、少なくとも最初の二時間は血漿から速やかに除去されていた。その後の代謝物および尿中のパターンは、グリコヒドロラーゼとピロホスファターゼの活性と整合した[2]。ここから導ける因果的な結論は、投与基質が細胞外で処理されるということであり、すべての細胞内プールが直ちに飽和するということではない。

区画化は決定的に重要である。細胞質、核、ミトコンドリアのNADプールは相互に情報をやり取りするが、単一で均一な貯蔵庫ではない。ヒト細胞でミトコンドリアにNADを輸送するにはSLC25A51が必要である。これを失うとミトコンドリアのNAD⁺とNADHが減少し、複合体I依存性の呼吸が障害され、トリカルボン酸回路のフラックスが低下する[1]。このことは、ミトコンドリアへの到達が制御された輸送の問題であることを示す。同時に、循環血中のNAD関連マーカーの上昇を、そのままミトコンドリアの酸化還元能力の回復と見なせない理由も示している。

経口NRとNMNは、それぞれ異なる形で経路に原料を供給する。化学的な同一性に加え、消化、吸収、細胞外での変換、輸送体とキナーゼの状態を考慮する必要がある。前駆体への持続的な曝露は供給の継続に役立ちうるが、点滴を弱くしたものではない。急性の投与と経路への継続的な供給は、異なる薬理学的な問いに対応する。

3. 持続的なNAD消費の構造

NAD⁺は酸化型と還元型の間で再利用されるだけでなく、不可逆的にも消費される。PARPはADPリボシル化の際にNAD⁺を切断し、サーチュインは脱アシル化の際に消費する。CD38はNAD関連基質を加水分解し、SARM1は損傷後の軸索で壊滅的な枯渇を引き起こしうる。したがって回復がうまくいかない理由には、供給不足、分布の制約、利用障害、過剰な消費の持続がある。

CD38のNADアーゼ活性は、免疫状態、細胞老化、細胞外のNAD関連代謝を結びつけるため、特に重要な消費経路である。加齢モデルでは脂肪組織と肝臓にCD38陽性免疫細胞が蓄積する。老化細胞に関連した炎症性シグナルがこの蓄積を誘導し、CD38を操作すると組織のNADおよびNMN濃度が変化する[3,4]。この因果の連鎖には、酵素の同一性、基質の消費、由来する細胞、組織への影響がそれぞれ含まれている。

ただし、この連鎖の適用範囲を限定する必要は残る。CD38は、エネルギー低下、ブレインフォグ、生物学的老化のすべてを説明するものではない。PARPの需要、睡眠の乱れ、アルコール曝露、炎症性疾患、感染症、代謝負荷、基質の利用可能量不足、薬剤、回復との不均衡は、異なる、あるいは共通する消費要因を生じさせる。合理的なプログラムでは、全患者をCD38高値と決めつけるのではなく、どの消費要因が妥当で測定可能かを問う。

4. CD38の調節とアピゲニンの正確な位置づけ

アピゲニンは複数の分子作用をもつフラボンである。精製酵素と細胞を用いた研究では、マイクロモル濃度域の実験条件下で、CD38のNADアーゼ活性の阻害、細胞内NAD⁺の上昇、タンパク質アセチル化の変化が示されている[5]。したがって、定義された測定条件下でアピゲニンがCD38を阻害するという生化学的な命題は実在する。十分な遊離アピゲニンがCD38に届き、CD38がNAD消費に実質的に寄与する細胞であれば、機序としても整合する。

しかし、それだけで経口投与のミリグラム単位の用量が妥当になるわけではない。製剤、吸収、抱合、初回通過代謝、遊離濃度、組織分布、持続時間によって、対象区画で実験上の阻害濃度に近づくかどうかが決まる。サプリメントのプロトコルで使われることのある50-100 mgという範囲に、同じ分子名であるという理由だけで、組換え酵素、培養細胞、腹腔内投与で認められた効果を当てはめることはできない。

さらに、生体内のアピゲニンはCD38だけを選択的に調べるためのプローブではない。炎症性シグナル伝達、カルシウムフラックス、ほかの酵素系にも作用する。ヒト単球とマクロファージを用いた最近の研究では、CD38とは独立してNLRP3活性化の抑制が持続した[6]。この反証的な知見はCD38阻害そのものを否定しないが、すべての下流作用をCD38に帰属させることを妨げる。妥当な位置づけには条件がある。アピゲニンはCD38を標的とする介入の機序的に整合した候補であるが、製剤と曝露を明示し、予測される反応を選択的な標的作用の証明と混同してはならない。

5. 前駆体の継続供給：NRとNMNは経路への原料である

ニコチンアミドリボシドとニコチンアミドモノヌクレオチドはサルベージ経路に原料を供給できるが、その経路は酵素に依存する。NRからNMNへ進むには、NRキナーゼによるリン酸化が必要である。NMNは、一部の系では取り込み前に細胞外で脱リン酸化されてNRとなり、ほかの系では組織特異的な輸送が寄与する可能性がある。いずれもNMNAT酵素を介してNAD⁺へ変換される。したがって律速となる橋渡しは、経路図に記された前駆体の位置ではなく、分子の同一性、曝露、組織の酵素能力である。

ヒト研究では、経口NRがNAADを含む血中NAD関連代謝物を増加させ、特定の条件下で組織のメタボロームを変化させうることが示されている。これは生化学的な作用が生じたことを示す観察である。しかし、個人の症状がNAD不足によって制限されていることや、すべての組織で同じ回復が起こることを証明するものではない。急性の介入後に経路への持続的な供給を行い、その生化学的な作用と機能的な結果をほかの変化から分けて評価できる場合、供給を継続するという考え方は最も整合的になる。

したがって、継続供給のための併用成分は、基質曝露の不足、継続困難、不耐容、変換障害、持続的な消費、組織分布といった具体的な律速要因に対して選ぶべきである。どれも特定されていなければ、前駆体の追加は測定可能な代謝物を増やしても、制限となっている生理機能を是正しない可能性がある。

6. ニコチンアミドの処理とメチル基供与体の収支

NADを消費する反応ではニコチンアミドが放出される。ニコチンアミドはNAMPTによって再利用されるか、ニコチンアミドN-メチルトランスフェラーゼによってメチル化される。NNMTはS-アデノシルメチオニンからニコチンアミドへメチル基を移し、N1-メチルニコチンアミドとS-アデノシルホモシステインを生成する。この反応はNADの代謝回転をメチオニン回路と結びつけ、前駆体の利用可能量とSAM対SAHで規定されるメチル化環境の両方を変化させうる[7]。静脈内NAD⁺曝露中にメチル化ニコチンアミドの排泄が増加することは、ヒトでもこの処理経路にフラックスが流れることを示す[2]。

TMG、すなわちベタインは、主として肝臓と腎臓において、ベタイン-ホモシステインメチルトランスフェラーゼを介したホモシステインからメチオニンへの再メチル化を支えうる。これは明確に定義された反応である。ホモシステインが高い、または上昇している場合、メチル基供与体の供給が不足気味の場合、ビタミンB群の状態が不十分な場合、ニコチンアミドの累積処理量が多い場合、肝臓での処理が収支を変える場合には、条件付きの合理的な役割がある。

その反応が存在するからといって、NADを標的としたすべての介入がメチル基の枯渇を引き起こすとは証明できない。また、すべての点滴前にTMGを自動的に投与すべきだという証明にもならない。ベタインはホモシステインを低下させうるが、用量に依存した脂質への影響も観察されている[8,9]。葉酸、B12、B6、コリン、タンパク質とメチオニンの摂取状況、肝機能、介入前の脂質を評価から外してはならない。したがってTMGは、特定のフラックスを狙う介入であり、儀式的に添える成分ではない。

7. NADHから電子伝達へ：コエンザイムQ

NAD⁺は基質の酸化中に還元当量を受け取り、NADHになる。ミトコンドリア複合体IではNADHが電子を供与し、電子は呼吸鎖へ入る。コエンザイムQ、すなわちユビキノンは脂溶性の酸化還元担体であり、複合体Iと複合体IIから電子を受け取り、複合体IIIへ受け渡す。したがって、NAD⁺が存在するだけで電子伝達が保証されるわけではない。脱水素酵素の活性、膜電位、呼吸鎖複合体、コエンザイムQの利用可能量、酸素、ATP合成酵素が、連動したシステムとして働く必要がある。

コエンザイムQが電子担体として担う生化学的な役割は確立している。一方、経口ユビキノール補充がNADを標的とした機能を改善するという別の命題には、介入前の状態、製剤、腸管吸収、リポタンパク質による輸送、組織への取り込み、内因性合成という追加の薬理学的検討が必要である。生化学的にコエンザイムQが必要なことと、すべての人でコエンザイムQが不足していることは同義ではない。

妥当な推論は条件付きである。電子担体のプールが制限されている可能性がある場合、薬剤や疾患が合成を変化させる場合、測定された機能の経過が仮説を支持する場合には、ユビキノールが関係する。NAD⁺を受けるすべての人が摂取すべき、必須の代謝装置であるかのように説明してはならない。

8. リポ酸依存性脱水素酵素とR- α -リポ酸

リポ酸は、酸化的脱炭酸を行う酵素複合体に共有結合している。ピルビン酸脱水素酵素複合体と α -ケトグルタル酸脱水素酵素複合体は、解糖由来の炭素とトリカルボン酸回路のフラックスを、アセチルCoA、スクシニルCoA、NADHの生成へ結びつける。触媒反応中にリポアミドは還元され、その後、リポアミド脱水素酵素によって再酸化される際にNAD⁺がNADHへ還元される。ここにはリポ酸の化学とNADの酸化還元対が直接交わる生化学的な接点がある。

補充するR- α -リポ酸はこの化学に関係するが、酵素に結合したリポイル補因子そのものではない。投与された分子と、すでに脱水素酵素複合体上に組み込まれた補欠分子族の間には、取り込み、活性化、ミトコンドリアでの処理、組み込みという違いがある。R- α -リポ酸には、補因子の補充以外にも酸化還元作用やシグナル伝達への作用がある。

したがって、その併用が機序的に整合するのは、ピルビン酸酸化の障害、酸化状態、リポ酸の処理不全、または別の明確な代謝上の接点など、想定する制約が明示されている場合に限られる。R- α -リポ酸がNAD⁺の同化に必要なという一般化は、複数の因果階層を混同するものであり、用いるべきではない。

9. PQQとミトコンドリア新生

ピロロキノリンキノンは、細胞系で酸化還元シグナル伝達とミトコンドリア新生に影響を及ぼしうる。実験研究では、PQQへの曝露がCREBのリン酸化、PGC-1 α 発現の増加、核呼吸因子、ミトコンドリアの転写機構と関連づけられている[12]。これによって、ミトコンドリアの量やストレスへの耐性が変化するシグナル経路が示される。

PQQは、NADやコエンザイムQに相当するヒトのミトコンドリア電子伝達補因子ではない。生物学的な分類、曝露、標的の範囲を正確に扱う必要がある。また、新生シグナルの増加は、機能するミトコンドリアの産生と同義ではない。ミトコンドリアDNAの完全性、タンパク質の取り込み、膜の構築、マイトファジー、基質の供給、呼吸需要によって、オルガネラの量が増えることの有用性が決まる。

したがってPQQは、仮説に基づくシグナル調節の一要素にはなりうるが、NAD点滴に必須の装置ではない。妥当性が確認された機能指標や代謝指標の経過が変化するなど、予測される結果を明示する必要がある。その変化が認められなければ、継続する根拠は弱まるべきである。

10. マグネシウム、MgATP、NADP(H)への分岐

マグネシウムは、静脈内NAD⁺の吸収促進剤ではない。静脈内投与はすでに消化管吸収を回避しており、血管内曝露から細胞やオルガネラへの移行は、引き続き細胞外での処理、膜輸送、区画ごとの生物学に支配される。マグネシウムの因果的な位置は別にある。細胞内のATP依存性反応では、一般にマグネシウムと複合体を形成したATPが用いられる。ヒトのNADキナーゼはATPからNAD⁺へのリン酸基の転移を触媒し、NADP⁺とADPを生成する。レビュー済みのヒト酵素情報では二価金属陽イオンを必要とし、ヒト好中球から単離されたNADキナーゼは、報告された測定条件下でMg²⁺に厳密に依存していた[20,21]。

この反応はNAD⁺プールからNADP(H)への直接的な生化学的な橋渡しとなる。NADPHはグルタチオン還元酵素、チオレドキシン系、還元的生合成、多くの抗酸化反応に還元力を供給する。接点は明確であり、NADP⁺の合成にはNADキナーゼ、ATP、適合する二価陽イオンが必要である。ただし、そこから先の推論には条件がある。マグネシウム依存性の化学が存在しても、ある人でマグネシウムが律速となっていること、静脈内投与したマグネシウムが必要な細胞内区画を是正すること、NAD⁺点滴後のマグネシウムが投与NAD⁺の臨床効果を高めることは示されない。

忍容性についての命題も、さらに別である。小規模なヒトの後ろ向き研究では、NAD⁺点滴中に悪心、腹部のけいれん痛、下痢、嘔吐、心拍数上昇、胸部圧迫感が報告され、症状によって点滴時間が制約された[22]。この研究にはマグネシウムとの比較がなく、予防効果は立証できない。NAD⁺投与前のマグネシウムは、神経筋、平滑筋、電解質の状態を踏まえた生理学に基づく臨床仮説として用いられる場合があるが、その位置づけを明示し、曝露、禁忌、予測する忍容性への影響を記載する必要がある。NAD⁺投与後のマグネシウムも同様に、MgATPとNADキナーゼを中心とした機序的な補助という命題であり、NAD⁺の吸収、保持、臨床効果の改善を証明するものではない。

11. 酸化還元を考慮した投与順序とグルタチオン

グルタチオンは、多くの細胞内区画で主要な低分子チオール緩衝系を担う。還元型と酸化型は、過酸化物の解毒とタンパク質チオールの状態維持に関与する。グルタチオン還元酵素に還元力を供給するのはNADHではなくNADPHである。したがって、NAD⁺、NADH、NADP⁺、NADPH、グルタチオンは関連するものの、相互に置き換えられない酸化還元系である。

グルタチオンの投与日をNAD⁺点滴日と分けるプロトコルには、運用上または忍容性上の理由があるかもしれない。しかし、生化学だけから万人に共通の投与日程は導けない。酸化還元を考慮した投与順序という表現

を使うなら、投与を分けることで、どの反応、一過性の酸化負荷、測定値が変わると予想するのかを特定しなければならない。その接点がなければ、日程はクリニックの慣行であって、機序上の法則ではない。

科学的に最も確かな立場は、この区別を保つことである。酸化負荷、合成能力、システインの利用可能量、グルタチオンの酸化還元状態が制限要因と考えられる場合、グルタチオンによる補助が関係する。ただし、すべてのNAD+点滴で予測可能な酸化ストレスの急増が起こり、それを中和するために必要だと自動的に説明すべきではない。

12. 統合生理学：個々の生体環境が律速要因を決める

同じ投与による曝露でも、それを受ける生化学的な環境は異なる。炎症はCD38を増加させる。DNA損傷はPARPの需要を増加させる。睡眠不足と概日リズムの乱れはNAMPTに関連する振動を変えうる。アルコール代謝は肝臓の酸化還元状態を変える。インスリン抵抗性は基質フラックスを変える。微量栄養素の不足は、脱水素酵素、メチル化、抗酸化系を制約する。身体機能の低下や運動不足によって、分子機構自体が存在していても、ミトコンドリアへの需要が低下する場合がある。

このため、断食、ゾーン2運動、筋力トレーニング、温熱ストレス、規則的な睡眠、栄養を、万人向けのNADサプリメントセットに単純に付け加えることはできない。それぞれが複数の経路を通じて生理機能を変える。インスリン感受性、ミトコンドリアへの需要、血管機能、オートファジーのシグナル、概日リズムを改善する一方、低栄養、急性疾患、自律神経の不安定性、過剰なトレーニング負荷がある場合には不適切になりうる。介入は制約に応じて選ぶ。

精密な枠組みでは、欠乏、投与、分布、消費、実証された反応を区別する。そのうえで、利用という層を加える。必要な区画は、別の基質、輸送体、酵素、電子担体、酸素供給の問題に制限されることなく、利用可能なNADを酸化還元フラックスへ変えられるのか。この問いによって、システム全体の不調に対し、増量が自動的な答えになることを防げる。

13. 機序に基づく意思決定マトリクス

炎症、老化関連シグナル、DNA損傷に伴う需要、または別のNADアーゼ経路が回復を左右していると考えられる場合には、消費を制御する介入を検討する。その評価指標は、標的に関する生物学的変化と非特異的な症状変化を区別できなければならない。前駆体の持続供給によって供給制限を検証できる場合には、継続供給の介入を検討する。NNMTフラックス、ホモシステイン、栄養状態、肝臓の状態からメチル基供与体の収支が重要になる場合には、メチル化に関する介入を検討する。基質酸化から電子伝達への橋渡しが律速と考えられる場合には、ミトコンドリアでの利用を支える介入を検討する。マグネシウムを用いる介入を検討するのは、マグネシウムの状態、MgATP依存性機能、電解質の状態、または明確な忍容性仮説によって、その接点が妥当になる場合に限る。NADの生化学だけではマグネシウムによる制限は診断できない。

各介入には、越えてはならない推論の境界がある。CD38の生物学は、未検証のアピゲニン用量を正当化しない。NNMT反応は、TMGの自動的な併用を正当化しない。コエンザイムQの役割だけではCoQ欠乏を診断できない。リポ酸の化学だけでは、経口R- α -リポ酸が酵素複合体に組み込まれるとは証明できない。PGC-1alpha

シグナルだけでは、有用なミトコンドリア新生は立証できない。これらは懐疑的な姿勢を飾りとして示すための制約ではなく、各事実が支えられる因果の深さを正確に保つためのものである。

組み合わせが正当化されるのは、各成分についての仮説が明確になった後である。複数の律速要因が併存すると考えられる場合には、得られる情報を最大化する順序にする。上流の欠乏を是正し、主要な消費要因を安定させ、可能な限り識別力のある介入を一つずつ導入し、予測した経過を観察する。分解して評価できない組み合わせからは、どの部分が有効だったのかを学べない。

14. 経時的な観察による反証

機序に基づくプログラムは、自らの仮説に反する結果を事前に定めて初めて臨床科学になる。CD38を標的とする調節を提案するなら、変化すると予測する測定可能な代替指標または機能的な結果を定義し、アピゲニンにはCD38以外への作用もあることを認識しなければならない。メチル基供与体の補助を提案するなら、ホモシステイン、ビタミンB群の状態、脂質が整合した方向へ変化すべきである。ミトコンドリアでの利用改善を提案するなら、基質不耐容の悪化、オーバートレーニング、酸化還元的不安定化を示す所見なしに機能が改善すべきである。点滴の忍容性改善のためにマグネシウムを提案するなら、症状の発現時期、点滴速度、マグネシウム曝露、事前に定めた失敗基準を記録する必要がある。忍容性の改善を、細胞内へのNAD⁺送達量が増えた証拠と言い換えてはならない。

重要な結果は、必ずしも集団平均ではなく、利用者の体験談でもない。評価の定義が一貫し、時間経過が妥当で、実際の継続状況と曝露が記録され、並行して起きた変化が特定され、中止または修正の規則が明示された、日付けの個人内の経過である。機能的な整合性を伴わないバイオマーカーの変化は、成功ではなく生化学的な作用が起きたことを示すだけかもしれない。予測した生化学的变化を伴わずに機能が改善した場合は、当初の機序が誤っていた可能性がある。

最終段階のヒト研究にも有用性はある。定義された介入について、臨床への移行がどの程度の頻度と大きさで起こるかを推定し、限定的な機序では予測できなかった害を特定できる。ただし、ヒト研究だけで化学的な同一性を確定したり、不十分な曝露を補ったり、因果関係を説明したりはできないため、位置づけはあくまで最終段階である。結論の強さを決めるのは、単一の層ではなく、階層全体である。

15. 科学的結論

NAD⁺回復の最適化は、NAD⁺投与量の最大化と同義ではない。供給、必要な区画への到達、持続的な消費、メチル基供与体の収支、ミトコンドリアの酸化還元機構、測定された反応を、規律をもって調整することである。分子、反応、標的、区画、到達可能な曝露がすべて正確に明らかになっているほど、因果の連鎖は強くなる。

CD38は信頼できる消費標的を提供し、アピゲニンは実在するが薬理学的な裏づけがまだ不完全な調節候補となる。NNMTはニコチンアミドの処理とメチル基の収支を生化学的に結びつける。TMGは条件付きの再メチル化手段であり、必須の併用成分ではない。マグネシウムはMgATPの化学とNADP(H)への分岐を成立させるNADキナーゼ反応に関与するが、それによって万人に必要なNAD⁺併用成分になるわけでも、吸収改善が証明されるわけでもない。コエンザイムQとリポ酸はエネルギー代謝に不可欠な位置を占めるが、補充の必要性は、

それぞれの段階が実際に制限されているかによる。PQQはミトコンドリアのシグナルを調節しうるが、NADの中核機構ではない。NRとNMNは経路に継続的な原料を供給できるが、すべての組織や症状を是正すると想定することはできない。

したがって、実践原則は最小限でありながら厳格である。律速となる橋渡しを特定し、最小限の整合した介入を用い、結果の帰属を保ち、経時的な観察によってモデルが反証されることを認める。こうして初めて、プロトコルを補助する道具は、サプリメントのパンフレットではなく、作用機序に基づく医療になる。

参考文献

- [1] Kory N, et al. MCART1/SLC25A51 is required for mitochondrial NAD transport. *Sci Adv.* 2020;6:eabe5310. PMID: 33087354.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33087354/>
- [2] Grant R, et al. Changes in the human plasma and urine NAD⁺ metabolome during a six-hour intravenous infusion. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:257. PMID: 31572171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31572171/>
- [3] Chini CCS, et al. CD38 ecto-enzyme in immune cells is induced during aging and regulates NAD⁺ and NMN levels. *Nat Metab.* 2020;2:1284-1304. PMID: 33199925.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199925/>
- [4] Covarrubias AJ, et al. Senescent cells promote tissue NAD⁺ decline during ageing via activation of CD38⁺ macrophages. *Nat Metab.* 2020;2:1265-1283. PMID: 33199924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199924/>
- [5] Escande C, et al. Flavonoid apigenin is an inhibitor of the NAD⁺ase CD38. *Diabetes.* 2013;62:1084-1093. PMID: 23172919.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23172919/>
- [6] Lauritzen KH, et al. Apigenin inhibits NLRP3 inflammasome activation in monocytes and macrophages independently of CD38. *Front Immunol.* 2024;15:1497984. PMID: 39840045.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39840045/>
- [7] Eckert MA, et al. Nicotinamide N-methyltransferase at the crossroads between cellular metabolism and epigenetic regulation. *Pharmacol Ther.* 2021;221:107750. PMID: 33453420.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33453420/>
- [8] McRae MP. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine: a meta-analysis. *J Chiropr Med.* 2013;12:20-25. PMID: 23997720.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23997720/>
- [9] Olthof MR, et al. Effect of homocysteine-lowering nutrients on blood lipids. *PLoS Med.* 2005;2:e135. PMID: 15916468.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15916468/>
- [10] Trammell SAJ, et al. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nat Commun.* 2016;7:12948. PMID: 27721479.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27721479/>
- [11] Martens CR, et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation elevates NAD⁺ in healthy middle-aged and older adults. *Nat Commun.* 2018;9:1286. PMID: 29599478.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599478/>
- [12] Chohanadisai W, et al. PQQ stimulates mitochondrial biogenesis through CREB phosphorylation and PGC-1alpha expression. *J Biol Chem.* 2010;285:142-152. PMID: 19861415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861415/>
- [13] Hernandez-Camacho JD, et al. Coenzyme Q10 supplementation and exercise in healthy humans. *Curr Drug Metab.* 2015;16:870-888. PMID: 26526835.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26526835/>
- [14] Maczurek A, et al. Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60:1463-1470. PMID: 18655815.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18655815/>

- [15] Chini C, et al. The NADase CD38 is induced by factors secreted from senescent cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;513:486-493. PMID: 30975470.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975470/>
- [16] Roboon J, et al. CD38 inhibition and nicotinamide riboside suppress neuroinflammation by increasing NAD. *Glia*. 2021;69:1655-1671. PMID: 33871064.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33871064/>
- [17] Sun X, et al. Apigenin alleviates oxidative-stress-induced cellular senescence via the SIRT1-NAD⁺-CD38 axis. *Am J Chin Med*. 2021. PMID: 34049472.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34049472/>
- [18] Alcazar-Fabra M, et al. Coenzyme Q, oxidative stress and aging. *Mitochondrion*. 2007;7 Suppl:S34-S40. PMID: 17482528.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17482528/>
- [19] Walgren JL, et al. Effect of R(+)-alpha-lipoic acid on pyruvate metabolism and fatty acid oxidation in rat hepatocytes. *Metabolism*. 2004;53:165-173. PMID: 14767867.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14767867/>
- [20] Williams MB, Jones HP. Calmodulin-dependent NAD kinase of human neutrophils. *Arch Biochem Biophys*. 1985;237(1):80-87. DOI: 10.1016/0003-9861(85)90256-5. PMID: 2982330.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2982330/>
- [21] UniProt Consortium. NADK_HUMAN (O95544): reviewed human NAD kinase catalytic reaction and divalent-metal requirement. UniProtKB/Swiss-Prot. Accessed 13 August 2026.
<https://www.uniprot.org/uniprotkb/O95544/entry>
- [22] Reyna M, et al. Intravenous infusion of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) versus nicotinamide riboside (NR): a retrospective tolerability pilot study in a real-world setting. *Front Aging*. 2026;7:1652582. DOI: 10.3389/fragi.2026.1652582. PMID: 41704678.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41704678/>