

作用機序と臨床医学から考えるニコチンアミドアデニンジヌクレオチドの回復

NAD+の生化学、区画化、静脈内曝露、経口前駆体の継続供給、メチル基供与体の構成、調製製剤の品質、経時的な臨床推論を統合したモノグラフ

著者：Valentine Wibowo、臨床研究者

所属：Clinic Terrain臨床インテリジェンス部門、Klinik Pratama Cepat Sehat、インドネシア・バリ

医学的査読：dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH。医学的査読完了、最終承認署名済み

文書の状態：科学モノグラフ最終稿、公開承認済み

版：3.1、最終版

エビデンスの収集期限：2026年八月12日

用途：科学的方針、臨床家の教育、研究計画、構造化された臨床推論。万人向けの処方でも、医師による評価の代わりでもない。

原稿の種類：作用機序と臨床への移行を扱う構造化モノグラフ。系統的レビュー、診療ガイドライン、宣伝資料ではない。

日本語の完全版を2026年九月14日に作成。本訳に含まれる承認・検証の声明は、英語の原稿に関するものです。

要旨

ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD⁺）は、ヒトの生物学で特異な位置を占める。酸化還元補因子、エネルギー伝達を左右する因子、シグナル伝達や修復酵素の基質であると同時に、その生物学的な意味が組織、細胞内区画、酸化還元状態、合成速度、消費速度に依存する代謝物でもある。この性質からNAD⁺の回復は妥当な臨床戦略になりうるが、単純化した推論は信頼できない。全血NAD⁺の上昇は生化学的な標的作用の証拠であり、それだけでミトコンドリアの回復、症状の解消、疾患の修飾を証明するものではない。

本モノグラフは、確立した生化学、細胞および細胞内での分布、投与経路に依存する薬理、ヒト介入データ、安全性と反証的知見、患者の経時的な反応という六つのエビデンス領域を統合する。規制上の承認は運用上の事実として記録するが、生化学的な真実や臨床的価値の代替指標には用いない。逆に、機序の妥当性を自動的に臨床効果へ格上げすることもしない。各結論を、その結論が実際に支える階層に位置づける。

中心となる臨床的な提案は、NAD⁺回復を単一の製品ではなく、複数の要素からなる仕組みとして理解することである。静脈内NAD⁺は急性の細胞外曝露を生じ、速やかに代謝されるとともに、忍容性によって投与速度が制限されることが多い。経口ニコチンアミドリボシド（NR）とニコチンアミドモノヌクレオチド（NMN）は、循環血中のNADメタボロームをより緩やかかつ持続的に変化させ、一部の研究では骨格筋や脳のNAD関連シグナルに測定可能な変化をもたらす。トリメチルグリシン（TMG、ベタイン）は必須の併用成分ではない。メチル基供与体として用いる条件は、ニコチンアミドの処理、ホモシステイン、葉酸とビタミンB12の状態、肝臓と腎臓の状態、食事からのメチル基供給、脂質の経過によって決まる。

ヒト試験では、NRとNMNの生化学的な標的作用は一貫して支持される一方、機能的な結果は不均一で、対象集団に依存し、効果が認められない場合も多い。静脈内NAD⁺そのもののエビデンスは、これらよりかなり少ない。小規模なメタボロームの予備研究は、血漿からの速やかな消失と下流代謝物の生成を示し、後ろ向きの臨床症例集積は、投与速度に関連する消化器症状、胸部圧迫感、点滴時間の延長を記録している。静脈内NAD⁺を、疲労、ブレインフォグ、加齢、依存症に対する万人向けの治療として確立する、頑健なアウトカム試験は存在しない。

そこでClinic Terrainは、欠乏、投与、分布、消費、実証された反応からなるNAD-5D臨床推論モデルを提案する。このモデルは、投与を細胞内への送達と同一視する、生化学的な作用を患者の利益と同一視する、初期反応を持続的な回復と同一視するといった、よくある誤りを防ぐ。NADを標的としたケアは、機序が定義され、品質が管理され、経時的に反証できるプログラムの中に位置づけたとき、最も妥当性を説明しやすくなる。

主要な知見

- NADは区画化されたネットワークであり、循環血中の単一の量ではない。細胞質、核、ミトコンドリアのプールは相互に連絡するが、置き換えられない。血中の標的作用を、組織やオルガネラの回復へ自動的に格上げすることはできない。
- 全血NADは曝露のバイオマーカーであり、ヒトの加齢について妥当性が確認されたバイオマーカーではない。2026年の七つのコホートを横断した解析では、全血NADはNRに反応する一方、加齢や生活習慣介入に対して驚くほど安定していた[43]。ヒト組織の知見はより不均一であり、組織、性別、検体の種類、測定法に強く左右される[44–46]。
- 静脈内NADは制御された血管内曝露を生じるが、分子がそのまま細胞内へ送達されることは証明されていない。主要なヒトのメタボローム研究は、血漿からの速やかな消失と下流代謝物の形成を記録している[6]。疲労、ブレインフォグ、依存症、健康的な加齢についての幅広い主張を支える、対照のあるアウトカムのエビデンスは依然として存在しない。
- 経口NRとNMNは、循環血中のNADメタボロームに確実に作用する。一部の研究は筋肉や脳への作用を示すが、臨床結果は肯定的な兆候から、主要評価項目で明確に効果を認めない結果まで幅がある[11–24,38–40,53–55]。
- TMGの適用には条件がある。NNMTはNADの代謝回転と一炭素代謝を機序的に結びつけるが、ヒトデータはメチル基供与体の必須補充を支持していない。ホモシステイン、ビタミンB群の状態、食事、肝臓と腎臓の状態、脂質の反応が、その必要性を決める[25–29,40]。
- がんでは状況に即した分析が必要である。NADは正常組織の回復力、DNA修復、治療反応を支える一方、腫瘍代謝や実験的な治療抵抗性を維持することもある。がんの種類、疾患の状態、治療機序に基づいてリスクを分析しなければならない[31–37]。
- 妥当性を説明できる臨床の単位は、経時的に観察し、反証できる治療的な試行である。Clinic TerrainのNAD-5Dモデルは、欠乏、投与、分布、消費、実証された反応を区別し、製品の追跡可能性、事前に定めた評価項目、中止規則を求める。

目次

1. 目的と対象範囲
2. エビデンスの構築と知識の評価方法
3. 酸化還元補因子と消費される基質としてのNAD⁺
4. 生合成経路とサルベージ経路の構造
5. 細胞内の区画化
6. 測定学とバイオマーカーの解釈
7. 加齢と持続的なNAD消費
8. 静脈内NAD⁺
9. 経口NRとNMN
10. 一炭素代謝と条件付きのTMG
11. NAD-5D臨床推論モデル
12. 臨床表現型と検証可能な仮説
13. 腫瘍学
14. 調製製剤の品質
15. 測定と経時的な反証
16. 前向き臨床インテリジェンス・プロトコル
17. ヒトエビデンスの一覧
18. 主張・エビデンス・反証の対応表
19. 考察
20. 結論
21. 著者の役割、申告、検証
22. 参考文献

1. 目的と対象範囲

本書は作用機序に基づく臨床モノグラフであり、マーケティング文書でも、従来型の有効性ガイドラインでもない。次の四つの問いを扱う。

- NAD+の合成、輸送、区画化、消費について、生物学的に何が確立しているか。
- 各投与経路は、実際に何に対して生体を曝露させるのか。
- ヒトのどの結果が実証され、どれが検証すべき兆候にとどまり、どれが裏づけのない外挿なのか。
- NADを標的とした戦略が特定の患者にとって整合的で、実際に機能しているかを、臨床家はどのように判断すべきか。

本モノグラフは、静脈内NAD+、経口NMN、経口NR、条件付きのメチル基供与体による補助を扱う。ビタミンB3の誘導体をすべて同等とは扱わない。ニコチン酸、ニコチンアミド、NR、NMN、NADH、NAD+は異なる酵素を通じてネットワークに入り、異なる代謝物を生じ、忍容性とエビデンスの特徴も異なる。

本稿では、しばしば混同される次の三つの問いを意図的に分ける。

- その分子または前駆体はNADメタボロームを変えられるか。
- その変化は、意図した組織と機序に作用するか。
- その作用は、意味があり持続的な臨床効果をもたらすか。

ある階層で答えが肯定的であっても、次の階層の答えは決まらない。

2. エビデンスの構築と知識の評価方法

2.1 エビデンスの情報源

エビデンスの基盤は、以下から構築した。

- 2026年八月12日までのPubMed/MEDLINEを対象とする検索。
- 生化学と輸送に関する一次研究。
- NRとNMNのヒト無作為化試験および対照試験。
- 静脈内投与したNAD関連化合物のヒト薬物動態、メタボローム、忍容性の研究。
- ヒト試験の全体像と結果の不一致を把握するために用いた系統的レビュー。
- ミトコンドリア、酸化還元生物学、メチル化、代謝環境、腫瘍学、静脈内投与の実務に関するClinic Terrain内部の科学資料群。

検索で用いた主な概念の組み合わせは次のとおりである。

- NAD metabolism AND compartmentation AND salvage AND NAMPT AND NMNAT;
- SLC25A51 AND mitochondrial NAD transport;
- CD38 AND NAD decline AND aging AND senescence;
- intravenous NAD AND human AND metabolome OR tolerability;
- nicotinamide riboside AND randomized controlled trial AND human;

- nicotinamide mononucleotide AND randomized controlled trial AND human;
- NNMT AND methylation AND SAM AND SAH AND homocysteine;
- betaine OR trimethylglycine AND homocysteine AND lipids;
- NAD precursor AND cancer AND tumor metabolism OR chemotherapy resistance.

本書はPRISMAに基づく系統的レビューとして提示するものではなく、構造化された機序のモノグラフである。ただし、今後の更新を監査できるよう、検索の再現性、エビデンスの収集期限、研究の種類、反証的知見を明示する。

2.1.1 採用基準と情報抽出の規則

臨床的な主張にはヒトの一次試験を優先した。機序に関する主張には、生化学、同位体追跡、遺伝学、輸送の一次研究を優先した。系統的レビューは、試験の特定、叙述的な結論が統合後も成り立つかの検証、不一致の把握に用い、重要な一次試験が入手できる場合にその代わりとはしなかった。動物・細胞研究は、ヒトで先に定義することが倫理的または実務的に不可能な機序、分布、安全性の境界を確立する場合に限って採用した。

各ヒト研究では、対象集団、無作為化された人数、比較対照、介入、期間、事前に定めた主要評価項目、定量的結果、有害事象、脱落、資金提供、申告された利益相反を中心に抽出した。副次的・探索的結果は、そのように明記する。対応する群間比較で差を認めない場合、群内の統計学的に有意な変化を治療効果の証拠とは扱わない。バイオマーカーの変化を臨床効果と言い換えない。

2.1.2 バイアスへの対策

繰り返し生じる五つの歪みについて、反証を積極的に探索した。小規模試験の開始時点の不均衡、補正のない多重比較、スポンサーや発明者の利益相反、練習効果と期待効果、反応した人や副次評価項目の選択的な強調である。効果を認めなかった試験も意図的に残した。標的作用がよく認められ、標本数が小さく、評価項目の階層が曖昧になりやすい領域では、これは不可欠である。

2.1.3 エビデンスの領域

本モノグラフは、一つの機関に真実の判断を独占させるのではなく、領域ごとにエビデンスを統合する。対象は化学的な同一性と化学量論、細胞機序、ヒト薬物動態と組織への作用、対照のある臨床結果、安全性と反証、製剤品質、再現可能な経時的反応である。規制上の位置づけは運用上重要な場合に報告するが、科学的な重みは与えない。

2.2 推論の階層

Clinic Terrainは規制上の判断を科学的な真実と同一視しない。販売承認、製品分類、行政上の位置づけは、適法な運用と情報開示には関係するが、生化学的な機序が存在するかの判断には重みを与えない。

科学的な推論は、次の階層に従う。

- 化学的・生化学的な同一性：分子、反応、酵素、化学量論が確立している。
- 細胞機序：定義された生物学的システムで経路が作動する。
- 分布と標的作用：投与した介入が必要な区画、または妥当性を説明できる代替指標に到達するか、変化させる。

- 機能的な生物学的反応：代謝、シグナル伝達、生理機能が予測した方向へ変化する。
- 患者にとって重要な結果：症状、遂行能力、疾患の指標、生活の質が意味のある程度に改善する。
- 持続性と再現性：効果が持続する、再投与で再現する、または限定されたコホート以外にも一般化できる。

大規模なアウトカム試験がないという理由だけで、下位の階層を退けない。下位の階層が説得的だという理由だけで、上位の階層が成立すると想定しない。

2.2.1 独立した臨床検証軸

因果的な深さと臨床的な検証は異なる問いに答えるため、独立して報告する。因果的な深さは、同一性、機序、分布、生物学的反応を記述する。臨床的な検証は、特定の介入、経路、対象集団、評価項目について、患者にとって重要なヒトの結果のエビデンスがどれほど強いかを記述する。どちらの軸も他方の代わりにはならない。

臨床クラス	ヒトのアウトカムのエビデンス	導ける結論	主な制約
A	再現され、十分な検出力をもつヒト対照試験の結果	対象集団、介入、経路、適応に固有の効果の推定	すべての個人の反応を予測したり、あらゆる機序を確立したりはしない
B	ヒト対照研究、または重大な制約を伴うが同じ方向を示す複数試験	ヒトのアウトカムの兆候、または頑健な標的作用	検出力、期間、評価項目、比較対照、再現性に制約がありうる
C	対照のないヒト観察、または小規模な生理学的研究	実施可能性、不均一性、安全性の兆候、仮説	治療効果を確実に分離できない
D	直接的な治療アウトカムはなく、ヒトの内因性の関連や近接する曝露のみ	ヒトにおける背景的な関連性	外因性の治療効果は未検証のままである
E	その介入と経路そのものについて、十分なヒト曝露またはアウトカムのエビデンスがない	研究上の提案に限られる	分子同一性、経路、モデルが近いだけのエビデンスでは不足を埋められない

強固な生化学的機序があっても、臨床検証はクラスDまたはEという場合がある。逆に、対照のある臨床結果でも、分子の同一性、曝露、投与経路の対応が欠けている問題は補えない。この二軸のシステムはClinic Terrainのペプチドモノグラフと同じ知識評価の構造であり、ここではNADを標的とする介入に対して、主張ごとに適用する。

2.3 確実性を表す言葉

- 確立：直接測定によって繰り返し実証され、重大な矛盾がない。
- 支持：複数の領域に整合したエビデンスがあるが、不確実性が残る。
- 兆候：検証する価値はあるが、広い結論を出せるほど安定していない知見。
- 条件付き：表現型、経路、用量、組織、開始時点の状態に依存する可能性が高い。
- 未解決：エビデンスが少ない、矛盾する、または不適切な代替指標で測定されている。
- 一般的な主張としては反証済み：限定された状況では妥当性が残っていても、広い表現はエビデンスと直接矛盾する。

3. 酸化還元補因子と消費される基質としてのNAD+

NAD⁺とNADHは、解糖、ピルビン酸酸化、トリカルボン酸回路、 β 酸化、酸化的リン酸化の中心をなす酸化還元対である。NAD⁺はヒドリドを受け取ってNADHとなり、NADHはミトコンドリアの電子伝達やほかの酸化還元反応に還元当量を渡す。したがって、NAD総量は一つの側面にすぎない。NAD⁺/NADH比、プールの通過するフラックス、区画ごとの酸化還元状態は、総濃度と同じくらい重要になりうる。

NAD⁺は不可逆的にも消費される。ポリ（ADPリボース）ポリメラーゼはDNA損傷のシグナル伝達と修復にNAD⁺を用いる。サーチュインは脱アシル化の際にNAD⁺を切断する。CD38と関連する細胞外酵素は、細胞外または膜からアクセスできるNAD関連基質を代謝する。SARM1は損傷した軸索で壊滅的なNAD枯渇を誘発しうる。これらの反応はNADの利用可能量を、ゲノム維持、エピジェネティックな調節、カルシウムシグナル、免疫機能、神経細胞の健全性へ結びつける。

この二重の役割から、臨床上重要な曖昧さが生じる。NADプールの減少は、合成不足、過剰な消費、区画間の再分配、酸化還元フラックスの変化、またはそれらの組み合わせを反映しうる。前駆体供給の増加は供給が律速の状態を是正できるかもしれないが、炎症、DNA損傷、免疫活性化、睡眠の乱れ、アルコール曝露、代謝負荷、その他の持続するストレスによる活発な消費を解消するとは限らない。

結論：NAD⁺は単なる「細胞の燃料」ではない。合成、輸送、還元、酸化、消費が動的に行われるネットワークの代謝物である。「細胞の燃料」という表現は患者への説明には分かりやすくても、臨床推論には科学的に不十分である。

4. 生合成経路とサルベージ経路の構造

ヒト細胞は、相互につながる複数の経路を通じてNADを維持する。

4.1 新生合成

トリプトファンはキヌレニン経路へ入り、最終的にキノリン酸を生成しうる。キノリン酸はQPRT依存性の段階を経てNAD⁺へ変換される。この経路は代謝コストが高く、肝機能、免疫シグナル、微量栄養素の利用可能量、キヌレニン経路の競合する分岐先に強く左右される。そのため、キヌレニンのフラックスが増えてもNAD合成の増加は保証されない。

4.2 Preiss-Handler経路

ニコチン酸はNAPRTを介してニコチン酸モノヌクレオチドへ変換され、その後NAD⁺へ進む。この経路はアミド型前駆体の経路とは薬理学的に異なり、NRやNMNと同等と扱うべきではない。

4.3 アミド型のサルベージ経路

NAD消費反応で生じたニコチンアミドは、NAMPTによってNMNへ再利用され、続いてNMNAT酵素によるアデニル化でNAD⁺となる。この経路は多くの哺乳類組織で量的に重要である。NAD回復の有効性が、前駆体の摂取だけでなく、NAMPT活性、ATPの利用可能量、組織特異的な酵素発現、ニコチンアミドがメチル化と排泄へ振り分けられる速度にも依存する理由が、ここにある。

4.4 NRとNMNの流入

NRはニコチンアミドリボシドキナーゼによってリン酸化され、NMNへ進む。NMNは条件によって細胞外で脱リン酸化されてNRになってから細胞に入る一方、特定の組織では直接輸送が働く可能性がある。未変化のNMN輸送、細胞外での変換、微生物叢を介した変換がそれぞれどれほど寄与するかは、状況に依存する。哺乳類の細胞モデルでは、外因性NRとNMNの利用にNRK1が律速となり、同位体追跡は、これらの系でNMNが取り込み前に細胞外でNRへ変換されることを支持する[50]。したがって経口投与を、単一の普遍的な吸収経路に還元することはできない。

前駆体の研究はNRとNMNだけで完結していない。トリゴネリンは同位体追跡と機序モデルからNAD前駆体として特定され、筋肉の状態との関連を示すヒト観察結果も得られている[57]。これによって研究候補にはなるが、臨床的に同等であるという証拠や、介入試験に代わる現時点の根拠にはならない。

臨床的な意味：前駆体の選択は経路の選択である。経路図でNADに最も近い分子が、必ずあらゆる組織へ最もよく届く前駆体だと想定するのではなく、想定される律速要因を考慮すべきである。

5. 細胞内の区画化が「NADを増やす」ことの意味を変える

細胞質、核、ミトコンドリアのNADプールは機能的に結びついているが、相互に置き換えられない。核と細胞質のプールは、拡散可能な中間体と局所合成を介して連絡できる。ミトコンドリア内膜には、これとは別の輸送上の問題がある。

SLC25A51が哺乳類のミトコンドリアNAD輸送体として同定されたことで、NAD⁺が制御された担体を介して未変化のままミトコンドリアへ入れることが確立した[1,30]。SLC25A51の遺伝的欠損はミトコンドリアNADを減少させ、呼吸鎖機能を障害し、ATP産生を変化させる。逆に、SLC25A51活性の変化によってNADを細胞質や核のプールへ再分配し、PARP1依存性のDNA修復を変化させることができる[2]。

これらの知見は、よくある推論を否定する。血漿や全血のNAD増加を測定しても、患者の症状に関係する組織でミトコンドリアNADが増えたとは立証できない。血液は採取しやすい有用な区画だが、脳、骨格筋、肝臓、免疫細胞、ミトコンドリア基質を一律に代替する指標ではない。

同じ区別はNAD⁺/NADH比にも当てはまる。総NADが増えても、区画固有の酸化還元条件は、基質過剰、低酸素、電子伝達障害、NADHの再酸化不足によって制限されたままになりうる。

確立：哺乳類のNAD生物学は区画化されており、SLC25A51は主要なミトコンドリアNAD輸送体である。

臨床的に未解決：特定の静脈内または経口介入が、症状に関与するヒト組織のミトコンドリアNADをどの程度変えるか、また、その変化が臨床的利益を因果的に仲介するか。

6. 測定学とバイオマーカーの解釈

6.1 測定対象は検体の種類と切り離せない

「NAD濃度」という記述は、化学種、生体試料の種類、細胞分画、採取方法、安定化までの時間、抽出法、分析装置を明示しなければ不十分である。全血は細胞成分、とくに赤血球の影響が大きい。血漿、血清、末梢血単核球（PBMC）、骨格筋、脳の分光測定は、それぞれ異なる生物学的空間を調べている。総NAD、NAD⁺、NADH、NAD⁺/NADH比、NADP(H)、NMN、NR、NAAD、メチル化された排泄代謝物は、異なる問いに答える。

NAD代謝物の分析には細心の注意が必要である。採取後も酸化還元反応が続き、細胞の溶解によって測定対象が再分配され、反応停止の遅れが体外での生物学的変化を生じさせる。検証された同位体希釈LC-MS法は特異性と回収率を改善するが、技術的に優れた測定でも対象組織の不一致は解決できない[58,59]。精密な全血値も、あくまで全血の値である。

6.2 曝露、状態、アウトカムのバイオマーカー

次の三つの用途を区別しなければならない。

- 曝露バイオマーカー：介入が採取可能な検体のNADメタボロームを変えたことを示す。経口NR後の全血NADとNAADは、一般にこの階層の指標として働く[49]。
- 状態バイオマーカー：治療前の関連する生物学的状態を推定する。全血NADは、組織のNAD制限やヒトの生物学的加齢の普遍的な指標としては検証されていない[43]。
- アウトカム・バイオマーカー：患者にとって重要な利益を予測するか、仲介する。循環血中NADの上昇は、エネルギー、認知、身体能力、疾患修飾の普遍的な代替指標としては検証されていない。

これらの分類を混同することが、商業的なNAD医療における中心的な解釈上の誤りである。

6.3 全血NADと加齢

最近の最も厳密な反証的知見は、Trętowiczらが七つの独立したヒトコホートを対象に、検証済みのUHPLC高分解能質量分析法を用いて得たものである。全血NADは加齢や生活習慣介入に対して驚くほど安定していた一方、NR補充後には予想どおり増加した[43]。この結果は、全血NADを曝露指標として支持すると同時に、加齢状態の指標として用いることに疑問を投げかける。

過去のヒト研究が単に「間違っていた」わけではない。対象コホート、検体、組織が異なっていたのである。1,518人を対象とした研究は、全血NADと年齢の関連が性別で異なり、男性でより明確に低下することを報告した[44]。ヒトの骨盤部皮膚検体では、酸化ストレスとPARP活性に関連した加齢性の組織NAD低下が示された[45]。リンMRS研究は、脳NADの加齢による違いや生理学的な関連を示しているが、測定規模は小さく、測定法に固有であり、血液測定と置き換えられない[46]。科学的に適切な統合は、普遍的な低下曲線ではなく、組織ごとの不均一性である。

6.4 区画を分けた測定

遺伝子に組み込んだバイオセンサーによって、核、細胞質、ミトコンドリアの遊離NADを別々に測定でき、それぞれのプールが異なる反応を示すことが明らかになっている[47]。同位体追跡とSLC25A51への操作は、ミトコンドリアNADが、より広い細胞内システムを緩衝したり再分配したりすることも示す[1,2,30,48]。これらは日常診療の検査ではないが、推論の境界を定める。全身レベルの測定だけでは、症状に関わる細胞内区画を特定できない。

6.5 最低限の報告項目

Clinic Terrainで科学的な解釈に用いるNAD測定では、空腹時か食後か、時刻、最近の運動と飲酒、採血管、反応停止または凍結までの時間、保存温度と凍結融解歴、検体と分画、測定法、内部標準、単位、検査室の基準手順、最終曝露からの時間を記録すべきである。経時的な比較には、可能な限り同じ検体と方法を用いる。

測定学的な結論：血中NADの上昇は生化学的な曝露を確認できる。しかし、単独ではNAD欠乏の診断、欠乏部位の特定、ミトコンドリアへの送達の証明、臨床的利益の認定はできない。

7. 加齢と持続的な消費の問題

加齢に伴うNADの変化は、すべての組織や人で一様ではない。年齢ごとに固定した割合を示す一般的な図表は、科学的に正当化できない。2026年の七コホート研究では全血に意味のある年齢との関係を認めなかった一方[43]、ほかのヒト研究では組織、性別、測定法に依存した関連が報告された[44–46]。したがって、年齢で定義したNAD欠乏を診断したり、ある年齢になるとNADが必ず一定の割合にまで低下すると患者に伝えたりすることは不適切である。加齢は機序上のリスク背景ではあっても、生年月日から導く検査診断ではない。

ただし、機序の面では複数の要因が十分に支持されている。複数の加齢モデルでCD38発現とNADアーゼ活性が増える。老化細胞の分泌因子は、マクロファージやほかの非老化細胞にCD38を誘導しうる。マウス組織ではCD38陽性炎症細胞の蓄積が加齢性NAD低下に寄与する[3–5]。DNA損傷はPARP需要を増加させる。慢性的な免疫活性化は、消費を増やすと同時にトリプトファン代謝の方向を変える可能性がある。NAMPT活性の低下、概日調節の変化、代謝負荷、ミトコンドリア機能障害も回復を制約しうる。実験系ではNAMPT発現と細胞内NADが概日制御の下で振動するため、睡眠の時刻や概日リズムの乱れを、生活習慣の付随事項ではなく、反応を修飾する可能性のある因子として扱う機序的な理由がある[52]。SARM1は別の神経性消費経路を加える。損傷によりNMN/NAD比が上昇すると、このタンパク質自体のNADアーゼが活性化し、軸索の代謝崩壊を自己増幅的に進めうる[51]。この機序は実験的な神経細胞と軸索損傷モデルで確立しているが、ブレインフォグ全般の説明ではない。

ここから重要な治療原則が導かれる。消費を制御せずに補充しても、一時的に生化学的な状態を是正するだけで、持続的な回復に至らない可能性がある。炎症活動、睡眠負債、アルコール曝露、持続感染、血糖負荷、薬剤の影響、未治療の内分泌機能障害が需要を増やし続けられれば、NAD曝露を反復しても得られる利益は減少する。

したがって最初の臨床的な問いは「NADをどれだけ投与するか」ではなく、「なぜこの患者ではNADが制約となる可能性があるのか、どの組織で、どの機序を通じてなのか」であるべきだ。

8. 静脈内NAD⁺：この経路が示すことと示さないこと

8.1 急性の細胞外曝露

静脈内投与は消化管吸収を回避し、血管内への直接曝露を生じる。この記述は薬理学的に正しい。しかし、「細胞へのバイオアベイラビリティ100%」という表現は正当化しない。細胞内への送達を論じる前に、注入した分子は血漿中での分布、内皮との境界、細胞外代謝、腎臓での処理、細胞外酵素にさらされる。

主要なヒトのメタボローム予備研究では、八人に750 mgのNAD⁺を六時間、約3 $\mu\text{mol}/\text{min}$ で投与した[6]。少なくとも最初の二時間は、その注入速度で投与したNAD⁺が血漿から速やかかつ完全に除去された。代謝物のパターンは細胞外分解と整合し、ニコチンアミド、ADPリボース関連生成物、メチル化ニコチンアミドの排泄が増加した。この研究は投与基質の代謝を示すが、未変化のNADが特定の組織やオルガネラにどれだけ入ったかは立証しない。

8.2 忍容性は投与速度に関する情報である

2026年の後ろ向き研究では、商業的な診療環境で500 mgの静脈内NAD⁺を四日連続で投与する方法と、静脈内NRを比較した[7]。静脈内NAD⁺では、投与中の中等度から重度の消化器症状、胸部圧迫感、心拍数増加が多く、平均点滴時間は静脈内NRより長くなった。症状は点滴終了後に消失した。この研究は実臨床での忍容性のエビデンスとして有用だが、後ろ向きの設計、小規模な標本、選択の影響、探索的評価項目という制約がある。

速度に対する不耐容を、単なる不便として片づけるべきではない。それは薬力学的な情報である。投与を速めると現れ、減速すると軽減する症状は、細胞外曝露のピークや代謝物の急速な生成が重要であることを示す。実務上の対応は、万人に共通の時間割ではなく、個別の速度調整と再評価である。

8.3 実証されていないこと

静脈内NAD⁺そのものを、疲労、ブレインフォグ、健康的な加齢、依存症からの回復、「細胞再生」に対する万人向けの治療として確立する、頑健な対照アウトカム試験はない。2026年のNAD関連介入の系統的レビューは、経口前駆体の一貫した生化学的作用を認めたが、抗加齢やウェルネスを目的とするNAD⁺自体の静脈内または筋肉内投与について、採用条件を満たすアウトカム試験を認めなかった[8]。

この欠如は、個々の患者が利益を得られないことを証明するものではない。公表された集団レベルのアウトカムのエビデンスだけを根拠に正当化できないという意味である。臨床で用いる場合は、機序的に整合し、観察下で実施する治療的な試行として位置づけ、目標と反証条件を事前に定めなければならない。

8.4 静脈内NAD+の説明可能な役割

静脈内NAD+は、より広い回復プログラムの中の急性曝露要素として捉えるのが適切である。説明可能な利点は、管理された投与、血管内への直接曝露、即時の速度調整、綿密な観察が可能なことにある。未解決なのは、組織への送達、最適用量、最適頻度、持続的な機能効果、反応する人の表現型である。

したがって、この経路は魔法でも無意味でもない。特有の薬理学的曝露であり、その価値は患者選択、製剤品質、投与速度、併用の構成、測定された反応に依存する。

9. 継続供給を支える経口NRとNMN

経口前駆体の動態とエビデンスの特徴は、静脈内NAD+と大きく異なる。経口NRとNMNは点滴を弱くしたのではなく、経路への持続的な原料供給である。

9.1 生化学的な標的作用

最初のヒト薬物動態研究は、100、300、1,000 mgのNRを単回経口投与した後の血中NADメタボロームが用量依存的に変化することを示し、有効な補充を捉える感度の高い指標としてNAADを特定した[49]。その後の複数のヒト無作為化試験でも、経口NRが用量反応性を伴って全血NAD関連代謝物を増加させることが示された[9–12]。健康な中高年では、毎日のNR投与が循環血中NAD代謝物を増やし、数週間にわたり概ね良好な忍容性を示した。高齢男性では、1,000 mg/日を21日間投与すると、骨格筋のNADメタボロームと炎症関連の転写シグネチャーは変化したが、ミトコンドリアの生体エネルギー機能は改善しなかった[12]。過体重またはインスリン抵抗性のある参加者を対象としたほかの試験でも、メタボロームへの作用は認めたが、インスリン感受性や骨格筋ミトコンドリアの呼吸は改善しなかった[13,14]。

NMN試験も同様に、循環血中での標的作用を示す。前糖尿病の閉経後女性を対象とする小規模無作為化試験では、250 mg/日を十週間投与すると、インスリン刺激による筋のグルコース処理とシグナル伝達が改善した[15]。方法論的な批判では、開始時点の肝脂肪に群間で大きな不均衡があると指摘され、広範な因果的解釈への確信は低下した[16]。ほかの研究では歩行速度、睡眠指標、体重、血圧、動脈硬化度に兆候が見られたが、主要評価項目は効果なしとなることもあり、対象集団も小さかった[17–19]。2024年までのメタ解析は、NAD関連バイオマーカーの一貫した増加を認めた一方、主に短期間・小規模の試験全体では、空腹時血糖、インスリン、HbA1c、脂質の信頼できる改善を認めなかった[20,21]。高血圧の54人を対象にNR 1,000 mg/日を六週間用いた予備試験では、主要評価項目の日中収縮期血圧は対照に比べて改善しなかった。脈波伝播速度と夜間血圧の知見は、傾向または事後解析にとどまった[56]。

短期安全性のデータは複数の状況に広がっているが、長期有効性は解決していない。無作為化第I相試験では、パーキンソン病の二十人を対象にNR 3,000 mg/日を四週間検討した[40]。急性腎障害でNRとプテロスチルベンを併用した小規模な用量漸増研究では、生化学的作用と短期忍容性が記録されたが、治療効果を確立する設計ではなかった[41]。これらの研究は観察された曝露範囲を広げるものであり、高用量の日常的な使用を正当化しない。

9.2 脳への曝露

NADPARK第I相試験は、NR 1,000 mg/日を30日間投与した際の忍容性が良好で、リン磁気共鳴分光法で測定した脳NADが個人差を伴って増加し、脳代謝と炎症マーカーにも変化が生じたと報告した[22]。別の急性分光研究では、健康なボランティア十人にNR 900 mgを投与した四時間後に脳NADの増加を認めた[23]。2026年の第I相薬物動態研究では、十二人にNRまたはNMN 1,200 mg/日を投与し、血中での緩やかな蓄積、約二週間後のプラトー、四週間後の測定可能な脳内増加が報告された[24]。これらは血液だけの測定を越える点で重要だが、依然として小規模で、持続的な認知上の利益を確立していない。

9.3 機能的な結果の不均一性は、経路の不成立を意味しない

効果を明確に認めなかった研究は、モデルを弱めるよりも、その精度を高める。身体機能が低下した高齢者14人に、トリプトファン、ニコチン酸、ニコチンアミドの混合物を32日間投与すると、筋のメチルニコチンアミドは増えたが、筋NAD、ミトコンドリア呼吸、運動効率は増加しなかった[53]。55-80歳の成人32人にNR 1,000 mgとプテロスチルベン200 mgを毎日投与すると、全血NAD関連代謝物は増えたが、実験的な損傷後の筋幹細胞動員、筋力回復、組織学的再生は改善しなかった[54]。軽度認知障害（MCI）の20人を対象とする予備試験では、NRが血中NADを2.6倍に増やしても認知は変化しなかった[55]。これらは曝露、組織の状態、アウトカムを別々に報告すべき理由を示している。

ヒトで繰り返し見られるパターンは整合している。

- 生化学的な標的作用はよく認められる。
- 組織への作用は一部の状況で実証されている。
- 機能的な利益にはばらつきがある。
- 広範な抗加齢アウトカムは未証明である。

これは論理的な矛盾ではない。機能を決めるのはNADの制約だけではなく、すべての患者でそれが主要な律速要因とは限らないことを示す。疲労の原因が鉄欠乏、甲状腺機能障害、睡眠時無呼吸、制御されていない炎症、摂取エネルギー不足、薬剤の影響、大うつ病である患者に、NADを増やすだけで正常化を期待すべきではない。

9.4 継続供給の構成

急性介入の間も経路への原料供給を維持することが臨床目標なら、経口NRまたはNMNを継続供給のために併用できる。選択は忍容性、製品の同一性、実際に研究された用量、継続状況、測定された反応、妥当な経路上の律速要因に基づくべきである。図でNADに近いことや、吸収についての宣伝だけを根拠にしてはならない。

10. 一炭素代謝、ニコチンアミドの処理、条件付きのTMG

10.1 生化学的な接点

NAD消費反応はニコチンアミドを放出する。ニコチンアミドはNAMPTを介して再利用されるか、ニコチンアミドN-メチルトランスフェラーゼ（NNMT）によってメチル化される。NNMTはS-アデノシルメチオニン（SAM）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（SAH）を生成する。したがってこの反応は、NADの代謝回転をメチオニン回路と細胞内のメチル基供与体の収支へ結びつける[25]。

TMG、すなわちベタインは、主に肝臓と腎臓でベタイン-ホモシステインメチルトランスフェラーゼを介してメチル基を供与し、ホモシステインをメチオニンへ変換できる。これは実在する生化学的経路である。しかし、NAD、NR、NMNを投与されたすべての人でメチル基が枯渇し、TMGが必要になることを証明するものではない。

10.2 ヒトのエビデンスは自動的な補充を支持しない

パーキンソン病の29人を対象とする二重盲検プラセボ対照解析では、高用量NRの短期投与は、一般的なMTHFR変異をもつ参加者を含め、DNAメチル化の恒常性に有害な変化を生じさせなかった[26]。より長期のNR研究でも、一炭素代謝の乱れは一貫して示されていない[10,11]。これらは、NAD前駆体を用いると必ず「メチル基が奪われる」という一般化を反証する。

一方、静脈内NADのメタボローム研究は、メチル化ニコチンアミド排泄の増加を示し[6]、NNMT反応自体は生化学的に確立している。したがって、代謝回転が高い、メチル基供給が不足気味、ホモシステインが高い、肝臓での処理が変化しているといった条件では、負担が生じる可能性はある。

10.3 TMGには利益と不利益の両面がある

無作為化試験のエビデンスは、ベタインがホモシステインを低下させうることを示す。メタ解析では、少なくとも4 g/日を六週間以上投与した場合、統合した低下量は約1.23 $\mu\text{mol/L}$ だった[27]。別の統合解析は低用量の効果を認めた一方、高い曝露では総コレステロールとLDLコレステロールの増加も認めた[28]。対照研究では、6 g/日を六週間投与すると、LDLコレステロールが約0.36 mmol/L、トリグリセリドが約0.14 mmol/L増加した[29]。

したがってTMGは、無害だから慣例的に添える成分ではない。生化学的な目的と測定可能な不利益を伴う、標的を定めた介入である。

10.4 Clinic Terrainの立場

次のいずれかがある場合にTMGを検討する。

- ホモシステインが高い、または上昇している。
- 前駆体の累積曝露が多く、メチル化ニコチンアミドの処理量が増えている。
- 食事からのコリン・ベタインが少ない、またはタンパク質とメチオニンの摂取状況が不十分である。
- 是正を要する葉酸、ビタミンB12、ビタミンB6の不足がある。
- 肝臓の状態や遺伝的背景が一炭素代謝の処理を変えている。

- より直接的な説明を評価した後でも、NADを標的とした曝露の継続中に利益が失われることを示す、再現性のある臨床パターンがある。

脂質が悪化する、生化学的な必要性がない、併用の組み合わせが因果関係を見えにくくする、より上流の欠乏を是正するだけで十分である場合には、TMGの使用を見直す。

結論：TMGは条件付きのメチル化支援の併用成分であり、すべてのNADプログラムに自動的に組み込む要素ではない。

11. NAD-5D臨床推論モデル

Clinic Terrainは、投与中心の推論を防ぐため、五領域からなるモデルを提案する。

11.1 欠乏

NADが制約となっている状態を、何が支持するか。年齢や炎症負荷もエビデンスに含まれるが、表現型、食事、アルコール曝露、薬剤、睡眠、代謝状態、臓器機能、可能な場合には直接または代替的なメタボローム測定まで広げるべきである。症状だけでは非特異的である。

11.2 投与

どの基質を、どの経路、速度、用量、期間で投与するか。静脈内NAD⁺、経口NR、経口NMNは別々の曝露である。製品の同一性と実際に投与された量は、この領域に含まれる。

11.3 分布

臨床仮説が成立するには、どの組織と区画に届かなければならないか。どの直接測定、または妥当性を説明できる代替指標で作用を確認するか。全血NADが自動的に脳やミトコンドリアの測定になるわけではない。

11.4 消費

どの過程がプールを消費し、または別の用途へ振り向けている可能性があるか。関連する領域には、CD38に関わる炎症、PARP活性化とDNA損傷、酸化ストレス、感染、代謝負荷、睡眠不良、アルコール、運動と回復の不均衡、NNMTを介したニコチンアミドの処理、その他の競合する代謝需要が含まれる。

11.5 実証された反応

生化学、生理機能、患者にとって重要な結果のそれぞれで、再現性のある反応があったか。持続したか。用量や速度との関係があったか。中止すると効果が消え、再投与で再現したか。客観的な指標は予測した方向に動いたか。どの結果なら作業仮説を反証するか。

このモデルは、各要素を掛け合わせて考える発想を意図的に採用している。投与が十分でも、欠乏仮説の誤り、意味のない分布、制御されていない消費、反応の欠如を自動的に補えない。

12. 臨床表現型と検証可能な仮説

12.1 疲労とエネルギー低下

疲労はNAD欠乏の診断ではない。NADを標的とする妥当な仮説には、一般的で重要な原因が評価されることが必要である。貧血と鉄の状態、甲状腺機能、睡眠の量と質、感染や炎症、血糖調節障害、栄養の充足、薬剤の影響、心肺機能の制約、気分障害、オーバートレーニングを確認する。

疲労が代謝ストレス、回復不良、感染後の変化、加齢による低下、過去のNADを標的とした曝露への再現性ある反応と関連する場合、NADに関わる要素の妥当性は高まる。それでも、印象だけでなく機能指標によって反応を検証すべきである。

12.2 ブレインフォグと認知に関する訴え

NR研究は、ヒトの脳NADを変えられることを示している[22-24]。しかし、非特異的なブレインフォグが一般に脳NAD不足で起こると証明したわけではない。睡眠の乱れ、不安、うつ病、甲状腺機能障害、鉄やB12の不足、ウイルス感染後の炎症、血糖変動、薬剤の影響、神経変性疾患は、引き続き競合する説明となる。

経時的に用いる有用な指標には、標準化された症状尺度、処理速度や注意力の課題、睡眠指標、仕事上の機能指標、介入との時間的関係が含まれる。一時的に頭がすっきりしたという感覚は臨床的には重要だが、疾患修飾と同義ではない。

12.3 代謝機能障害

一部のNMN試験はインスリン感受性の改善の兆候を示すが、統合解析では一般的な血糖・脂質指標に概ね効果を認めない[15,20,21]。2026年の血压メタ解析では、統合した拡張期血压に小幅な低下と、年齢層が限定された収縮期血压の兆候を認めたものの、エビデンスは予備的な段階にとどまった[42]。適切な結論は、万人に有効または万人に無効ということではなく、条件に依存するということである。開始時の代謝表現型、組織のNAD制限、期間、併行する生活習慣の変化が反応を修飾する可能性が高い。

12.4 回復と身体能力

ヒト試験は骨格筋NAD代謝物やアセチルカルニチンの処理の変化を示すが、ミトコンドリア呼吸、インスリン感受性、身体能力は変わらないことが多い[12-14]。したがって能力向上を主張するには、バイオマーカーから外挿するのではなく、対象とする能力そのものを直接測定しなければならない。

12.5 健康的な加齢

NAD代謝は、ミトコンドリア機能障害、ゲノム不安定性、栄養感知の変化、細胞老化、炎症など、加齢の複数の特徴と交わる。このネットワーク上の関連性から、NADは老化科学の重要な標的となる。しかし、血中NADを増やすとヒトの加齢が遅くなる、寿命が延びる、生物学的年齢時計が逆戻りするとは立証されていない。適切な目標は、測定されない若返りの約束ではなく、定義された機能の維持または回復である。

13. 腫瘍学：一律に禁止せず、安易にも安心させない

NADは正常細胞にも悪性細胞にも必要である。腫瘍はNAMPTを介したサルベージ、ミトコンドリアNAD輸送、PARP活性、NADが支えるストレス抵抗性に依存する。SLC25A51は複数のがんで発現が上昇し、実験系ではミトコンドリア代謝と腫瘍増殖を維持する[31]。NAMPT依存性は、複数の腫瘍モデルで治療上の脆弱性となる[32,33]。2022年の動物研究は、NR補充によってトリプルネガティブ乳がんモデルの発生割合と脳転移が増えたと報告した[34]。2026年の膵がん研究では、ビタミンB3誘導体が実験モデルで化学療法抵抗性を支えうるとされた[35]。

関係は一方方向ではない。ほかのモデルでは、NAD前駆体によるDNA損傷の予防や治療反応の改善が報告されている[36,37]。この見かけ上の矛盾は、生物学的には妥当である。NADの回復は、ある状況では正常組織を保護し、別の状況では発がんに寄与する欠乏を是正し、さらに別の状況ではすでに成立した腫瘍の代謝的な回復力を支える可能性がある。

したがってClinic Terrainの結論は状況ごとに判断するというものである。

- 活動性のがん、または最近治療されたがんには、腫瘍学を踏まえた評価が必要である。
- 腫瘍の種類、治療機序、時期が重要である。
- NADを標的とする介入を、本質的に発がん促進性または抗がん性と表現すべきではない。
- 細胞傷害性治療、PARPを標的とする治療、代謝標的治療との併用には、明示的な機序の検討が必要である。
- 不確実性に対しては、標語的な恐怖ではなく、個別のリスク分析を行うべきである。

この立場は、自動的な除外や一律の安心の保証よりも、科学的に妥当性を説明しやすい。

14. 調製製剤は科学的な介入の一部である

投与した物質の性質が十分に明らかでなければ、臨床的な結論は解釈できない。したがって製剤品質は事務的な付け足しではなく、因果推論の一部である。

患者ごとに調製するNAD関連製剤では、最低限の科学的記録に以下を含めるべきである。

- 供給元と管理・受け渡しの履歴。
- バッチとロットの識別情報。
- ロットに紐づいた分析証明書。
- 同一性試験と定量試験。
- 不純物の組成と関連する残留物。
- 非経口投与する物質の無菌性とエンドトキシンの管理。
- 保存条件、遮光、温度履歴。
- 溶解・再調製の記録、希釈液、最終濃度、使用期限の根拠。
- 権限をもつ薬剤専門職による外観確認と使用可否の判断。
- 実際に投与した正確な用量、速度、時刻、中断の有無。

- 同じバッチに経時的に紐づいた有害事象と反応の記録。

分析証明書を、体裁のために添えるPDFとして扱ってはならない。測定対象の同一性、方法、許容限度、検査機関、日付、バッチとの対応を読み取れ、監査できる必要がある。汎用の証明書や、実際に投与したロットに紐づかない文書では、製品の同一性を立証できない。

Clinic Terrainが原料を調達して製剤を調製する際、この追跡可能性によって、臨床記録の忍容性や効果を、定義された物質に結びつけられる。これは実体の不明な「NAD点滴」から推論するよりも、科学的に優れている。

15. 測定と経時的な反証

第15章と第16章は、機序の枠組みを、事前に定義した仮説、測定可能なアウトカム、時間的な帰属、反実仮想の評価、明示的な中止規則からなる前向き観察へ落とし込む。これらを含めるのは、再現可能な観察が科学的方法の一部だからであり、事務や商業の業務フローとしてではない。

15.1 ベースラインのモデル

介入前の評価は、無差別な検査一式ではなく、仮説に基づいて選ぶべきである。表現型によって、関連領域には次が含まれる。

- 血算、鉄関連指標、B12と葉酸の状態。
- 腎機能と肝機能。
- 空腹時血糖、インスリン、HbA1c、脂質プロファイル。
- 甲状腺機能。
- 背景を踏まえて解釈した炎症マーカー。
- メチル基供与体の補助を考える場合のホモシステイン。
- 睡眠、活動、回復のデータ。
- 標準化された症状と機能の指標。
- 利用可能で分析上の信頼性がある場合のNADメタボローム、または関連する研究用測定。

15.2 急性点滴の記録

記録には製剤、ロット、濃度、用量、開始・終了時刻、速度変更、バイタルサイン、症状、対応、回復を含めるべきである。臨床的に重要な速度変更があった場合、「忍容性良好」だけでは不十分である。

15.3 反応の階層

- 曝露の確認：意図した物質と用量が投与された。
- 生化学的作用：関連する代謝物または代替指標が変化した。
- 機能的作用：生理機能または遂行能力が変化した。
- 患者の利益：対象とした症状または能力が意味のある程度に改善した。
- 持続性：急性で非特異的な効果を超えて改善が続いた。

15.4 反証条件

次の場合には作業仮説を修正すべきである。

- 適切な曝露を繰り返しても、目標とした反応が生じない。
- 一時的な主観的効果しかなく、機能的または持続的な変化がない。
- バイオマーカーは変化するが、予測した生理学的効果がない。
- 有害作用が目標とする利益を上回る。
- 別の診断の方が表現型をよく説明する。
- 当初の弱い説明を維持するために、介入をますます複雑にする必要がある。
- 特定された別の律速要因を是正すると、NADを標的とした曝露とは無関係に患者が改善する。

反応がないことも情報である。自動的な増量につなげるのではなく、モデルの適用範囲を絞るために用いるべきだ。

16. 前向き臨床インテリジェンス・プロトコル

16.1 目的

Clinic Terrainの臨床インテリジェンス・システムは、観察を無作為化研究と見せかけずに、日常診療を分析可能な経時的エビデンスへ変換すべきである。目的は、どの開始時の状態、投与経路、用量と速度のパターンが、再現性ある利益、無反応、不耐容に関連するかを見極め、成立しない仮説を明らかにすることである。

16.2 最低限の前向きデータセット

患者ごとの一連の診療には、相互に結びついた五つの層を含めるべきである。

- 介入前の生体環境：適応、期間、重症度、競合する診断、睡眠、栄養、アルコール、活動、最近の感染、薬剤とサプリメントへの曝露、肝臓、腎臓、血液、甲状腺、血糖、メチル化に関係する状態。
- 介入の同一性：供給元、ロット、分析証明書（CoA）との対応、定量試験、調製記録、希釈液、濃度、用量、経路、速度、時刻、併行する介入、投与速度の中断。
- 直後の薬理学的反応：バイタルサイン、症状の発現と消失、速度との関係、救済処置、帰宅までの時間。
- 目標アウトカム：曝露前に選んだ患者にとって重要な主要評価項目、副次的な機能・生化学的評価項目、測定手段、臨床的に意味のある閾値。
- 経時的状態：事前に定めた間隔での追跡、持続性、継続用経口製剤の服用状況、有害事象、消費要因の変化、臨床的に適切な場合の中止と再投与。

16.3 診察の深さ

サービスの提供を中心とする診療では、曝露と安全性を記録する。簡潔な診察では、限定した適応、一般的な競合原因、目標アウトカムを加える。詳細な診察では、完全な機序仮説、区画と消費のモデル、検査背景、経時的な計画、中止規則を構築する。情報の少ない記録によって分析上の確信が過大にならないよう、ソフトウェアは診察の深さを明示すべきである。

16.4 事前に定義する反応分類

- 生化学的反応のみ：対象代謝物は変化するが、事前に定めた機能的または患者にとって重要なアウトカムは変わらない。
- 急性の臨床反応：曝露期間内に目標アウトカムは改善するが、持続性は確立していない。
- 持続的反応：改善が事前の閾値を超え、追跡時にも持続する。
- 速度に制限される反応：利益の可能性がある一方、速度依存性の不耐容が再現し、曝露戦略の変更を要する。
- 無反応：十分な曝露があっても、意味のある目標反応がない。
- 判定不能：欠測、重大な併行介入、継続不良、制御されていない競合事象のため、結果の帰属ができない。

これらの分類は、集計解析の前に定めた一意に判定できる規則で割り当てなければならない。「反応者」が、後からデータを眺めて何か好ましい観察を見つけた人、という意味になってはならない。

16.5 因果関係を扱う際の規律

日常診療の経時データは、平均への回帰、期待、同時治療、自然回復、選択的な追跡の影響を受けやすい。Clinic Terrainは、介入前測定 of 反復、固定した追跡期間、事前に定めたアウトカム閾値、個人内の分割時系列、安全な場合の中止・再投与、バッチとの対応、無反応者の漏れない記録、欠測の明示によって推論を強められる。システムは、陰性の観察も陽性の観察と同じ忠実さで保存すべきである。

16.6 研究としての成果物

最初に妥当性を説明できる論文は、後ろ向きの成功率の主張ではなく、前向き観察コホートまたは方法論の論文であるべきだ。アウトカムの報告前に、データ辞書、反応を一意に判定する定義、欠測の扱い、有害事象の分類、統計解析計画を公表する。その後の表現型別解析では、臨床実務を宣伝の根拠に変えることなく、NAD-5Dから生まれた仮説を検証できる。

17. ヒトエビデンスの一覧

介入	対象集団と研究デザイン	曝露	直接支持される結果	重要な制約
静脈内NAD+ [6]	成人8人、非盲検のメタボローム予備研究	750 mgを6時間で投与	血漿から速やかに除去。下流のNAD代謝物と尿中MeNAMが生じた	対照なし。組織への送達や臨床効果の評価なし
静脈内NAD+対静脈内NR [7]	商業的診療の後ろ向きコホート	500 mg/日 ×4	静脈内NAD+は速度を制限する症状が多く、点滴時間が長かった	後ろ向き、小規模、探索的バイオマーカー
NR [11]	健康な中高年、無作為化クロスオーバー	1,000 mg/日 ×6週間	全血NADメタボロームが増加し、概ね忍容性良好	小規模。臨床アウトカムは探索的
NR [12]	高齢男性12人、無作為化クロスオーバー	1,000 mg/日 ×21日間	骨格筋のメタボロームとトランスクリプトームが変化	ミトコンドリアの生体エネルギー機能は改善せず
NR [13]	肥満とインスリン抵抗性のある男性、無作為化	2,000 mg/日 ×12週間	骨格筋NADやミトコンドリアに意味のある利益なし	特定の男性の代謝表現型に限られる
NR [14]	過体重・肥満の成人13人、クロスオーバー	1,000 mg/日 ×6週間	筋代謝物とアセチルカルニチンが変化	インスリン感受性やミトコンドリア機能は改善せず
NMN [15]	前糖尿病の閉経後女性25人、無作為化	250 mg/日 ×10週間	筋のインスリン感受性とシグナル伝達が改善	小規模。介入前の肝脂肪に重要な群間不均衡
NMN [18]	高齢者60人、無作為化	250 mg/日 ×12週間	血中NADが上昇。歩行と睡眠に副次的な兆候	主要評価項目のステップングに差なし。スポンサーの従業員が関与
NMN [19]	健康な中年成人36人、無作為化	250 mg/日 ×12週間	NAD代謝物に作用。動脈硬化度に改善傾向	PWVに有意な群間差なし

介入	対象集団と研究デザイン	曝露	直接支持される結果	重要な制約
NR [22]	新たに診断されたパーキンソン病患者30人、第I相無作為化	1,000 mg/日 × 30日間	個人差を伴う脳NAD増加と複数のオミクスへの作用	第I相。臨床効果を検出する設計ではない
NR [23]	健康な成人10人、急性の分光測定	900 mgを単回投与	4時間後に脳NADが増加	極めて小規模、急性、臨床評価項目なし
NR/NMN [24]	健康者とパーキンソン病患者の計12人、第I相薬物動態	1,200 mg/日 × 4週間	約2週間で血中値がプラトー、約4週間で脳NAD増加	極めて小規模、探索的
NR [38]	罹患後症状のあるCOVID患者58人、無作為化	2,000 mg/日、最長20週間	NADが2.6-3.1倍に増加	有意な認知上の利益なし。脱落が多い
NR [39]	COPD患者40人、無作為化	6週間	プラセボに比べて喀痰中IL-8が低下	疾患固有の結果。機能的な意味には追跡が必要
ナイアシン当量の混合物 [53]	身体機能の低下した高齢者14人、無作為化クロスオーバー	ナイアシン当量207.5 mg/日 × 32日間	筋MeNAMが増加	筋NAD、呼吸、運動効率に効果なし
NR+プテロスチルベン [54]	55-80歳の成人32人、無作為化	NR 1,000 mg+PT 200 mg/日、誘発損傷の前から損傷後30日まで	全血NAD関連代謝物が増加	筋幹細胞、筋力回復、組織学的再生に効果なし
軽度認知障害に対するNR [55]	高齢者20人、無作為化予備試験	1,000 mg/日まで漸増、10週間	血中NADが2.6倍に増加。有害事象の増加なし	認知は変化せず。脳血流の所見は多重比較を考慮した基準を満たさず
パーキンソン病に対する高用量NR [40]	参加者20人、無作為化第I相	3,000 mg/日 × 4週間	血中NADは最大5倍、中等度・重度の有害事象なし	症状の兆候はレボドパの投与時刻による交絡あり。発明者は特許を申告
全血NADの測定学 [43]	独立した七つのヒトコホート	観察研究と生活習慣介入のデータセット	全血NADは加齢・生活習慣に対して安定、NR後に変化	曝露指標としての使用を支持し、加齢バイオマーカーとしての使用に疑問を提示

18. 主張・エビデンス・反証の対応表

中心となる主張	支持するエビデンス	反証または適用の境界	確実性
NADは酸化還元代謝の中心にあり、PARP、サーチュイン、CD38によって消費される	確立した生化学、細胞研究	プール総量だけではフラックスや区画を記述できない	確立
哺乳類のミトコンドリアNAD取り込みはSLC25A51で制御される	遺伝学・輸送研究 [1,2]	ヒト介入研究での直接測定はまれ	機序は確立、臨床への移行は未解決
炎症と細胞老化はCD38関連のNAD喪失を促進しうる	組織・動物研究 [3-5]	ヒトでの大きさと個人差は不確実	機序を支持
静脈内NAD+は血管内への直接曝露を生じる	経路の定義、ヒト点滴研究 [6]	未変化分子の細胞内・ミトコンドリアへの送達 は立証しない	曝露は確立、分布は未解決
静脈内NAD+は細胞に対して「100%のバイオアベイラビリティ」をもつ	十分なエビデンスなし	速やかな細胞外代謝と血漿からの消失 [6]	細胞への主張としては反証済み
経口NR/NMNは循環血中のNAD関連代謝物を増やす	複数の無作為化比較試験とレビュー [8-12,15,17-21]	機能的なアウトカムは不均一	標的作用は確立
血中NADを増やすと必ずエネルギー、認知、加齢が改善する	普遍的な主張を支える十分なエビデンスなし	機能的効果を認めない複数の試験とメタ解析 [13,14,20,21,38,53-55]	一般的な主張としては反証済み
全血NADは生物学的加齢のバイオマーカーである	過去の不均一なヒトの関連所見 [44-46]	検証済み測定法を用いた七コホート解析では加齢に対して安定 [43]	未検証。一般的な主張としては反証済み
NR/NMNは継続供給の併用成分になりうる	持続的な経口動態と組織への作用 [11,12,22-24]	最適な成分と反応する人の表現型は未解決	条件付きで支持

中心となる主張	支持するエビデンス	反証または適用の境界	確実性
NADを標的とした曝露は必ずメチル基供与体を枯渇させる	NNMT機序から負担の可能性はある [25]	ヒトNR研究ではメチル化の乱れを認めず [26]	普遍的な主張は反証済み。条件付きのリスクは残る
すべてのNAD介入にTMGを併用すべきである	十分なエビデンスなし	脂質への不利益と、普遍的なメチル化の乱れがないこと [26–29]	普遍的な主張としては反証済み
活動性のがんには機序を踏まえた慎重な検討が必要である	腫瘍のNAD依存性と、状況に依存した実験結果 [31–37]	一部のモデルでは保護作用や治療効果の増強を示す	支持されるが、状況への依存性が極めて高い

19. 考察

現在のヒト研究から得られる最も確かな結論は、NAD回復が「効く」か「効かない」かではない。持続的な機能変化より、生化学的な作用の方が生じやすいということである。このパターンは臨床推論を失望させるものではなく、その質を高めるために使うべきだ。

この経路は生物学的に実在する。同様に測定の問題も実在する。2026年の複数コホート解析は、全血NADを安易に加齢時計として使うことを覆した一方、曝露指標としての有用性を保った[43]。この区別は大きな進歩である。採取しやすい検体から欠乏の診断を作り出すことなく、生化学的な厳密さを維持できるからだ。

経口前駆体はNADメタボロームを変えることが多い。脳と骨格筋への作用も測定されている。静脈内NAD+は速やかに代謝され、特有の忍容性プロファイルをもつ。しかし、これらの事実はどれも、非特異的な症状をNAD欠乏の証拠と扱ったり、標準用量を万人向けの解決策にしたりする根拠にはならない。

NADを標的とする介入の最も実りある臨床的な使い方は、患者をより広く捉えるモデルの中で、範囲を定めた試行として実施することである。そのためには、疑われる律速要因を特定し、それに整合する経路を選び、製品品質を管理し、目標反応を測定し、予測した反応が起こらなければ仮説を捨てる姿勢が必要になる。

NAD-5Dモデルは、この規律を形式化する。欠乏の評価は、症状から製品へ短絡することを防ぐ。投与の評価は、分子と経路を区別する。分布の評価は、血液測定を組織の証拠と見せかけることを防ぐ。消費の評価は、回復したプールを消費し続ける生物学に目を向けさせる。実証された反応の評価は、プログラムを経時的で反証可能なものにする。

この枠組みは、併用成分の位置づけも明確にする。経口NRまたはNMNは、動態が緩やかで持続するため、急性曝露後の継続供給を担いうる。TMGはメチル化の背景が必要性を示すとき、再メチル化を支える。どちらも自動的な併用にすべきではない。自動的な組み合わせでは、何が利益を生み、何が害を起し、何が不要だったかを特定しにくくなる。

この考え方は、対照のあるヒトデータを否定することなく、規制だけ、または試験の序列だけに基づくモデルと異なる立場をとる。無作為化試験は、研究された集団の因果効果を推定する強力な手段であり続ける。しかし、化学、輸送、組織分布、個人の経時的反応について認められる知識源は、それだけではない。同様に、優れた生化学的推論には価値があるが、測定していない患者のアウトカムを主張することはできない。

したがって、目指す基準は両極端のどちらよりも厳しい。「承認されていないから無意味」でも、「機序的に妥当だから臨床的に証明済み」でもない。

20. 結論

NAD+回復は、ヒトの生化学的な標的作用が実証される一方、臨床への移行は未完成な、信頼できる機序研究の領域である。科学的価値は、合成、輸送、区画化、消費、酸化還元状態、投与経路、組織、患者の生体環境からなるネットワークにある。

静脈内NAD+は急性の血管内曝露をもたらすが、速やかに代謝され、忍容性で速度が制限されうる。幅広いウェルネス上の主張を支える頑健な対照アウトカムのエビデンスは不足している。経口NRとNMNは、持続投与によって循環血中、そして一部の研究では組織や脳のNAD関連指標を増やせるため、合理的な継続供給の手段である。機能的な効果は不均一であり、研究された対象集団と評価項目を超えて一般化すべきではない。TMGはメチル基供与体の補助が必要な場合には機序的に整合するが、自動的な使用は、ヒトのメチル化データとTMG自体の脂質への不利益に反する。

Clinic Terrainの立場は、すべての患者にNADを標的とした治療を行うべきだというものではない。疑われる欠乏、投与経路、組織分布、持続的な消費、測定された反応が、整合的で反証可能な全体をなすとき、この介入を知的に活用できるというものである。

臨床上の結論

一般的な疲労、認知の訴え、ウェルネスに対してNAD+前駆体や静脈内NAD+を一律に勧めることは、科学的に整合しない。NADの制約は万人に当てはまる診断ではなく、生化学的な作用も万人の臨床反応ではないからである。個別の使用は、定義された機序仮説、明示的な目標アウトカム、客観的または再現性ある反応指標、品質管理された物質、増量前に定めた中止規則を備えた、構造化された治療的試行として位置づければ整合的になる。反応がないことは結果であり、仮説を無期限に維持するための誘いではない。

この立場は弁明でも規制への後退でもない。経路の生物学から直接導かれる帰結である。NAD回復の臨床的価値は、欠乏、投与、分布、消費、実証された反応に依存する。

21. 著者の役割、申告、検証

著者と貢献：Clinic Terrain臨床インテリジェンス部門の臨床研究者Valentine Wibowoが本モノグラフを構想し、エビデンスを統合し、知見を解釈し、原稿を執筆した。著者は最終版を承認し、研究全体の完全性に責任を負う。

医学的査読：dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPHが、医学的な整合性、臨床解釈、安全性の位置づけについて原稿を査読し、最終版を承認した。この内部の医学的査読を、独立した外部査読としては示さない。

利益相反と施設との関係：Valentine Wibowoは、個人的な金銭的利益相反はないと申告する。著者はClinic Terrain臨床インテリジェンス部門に所属する。Clinic TerrainとKlinik Pratama Cepat SehatはNAD+関連の臨床サービスを提供しており、透明性のためにこの施設との関係を開示する。医学的査読者も個人的な金銭的利益相反はないと申告し、同じ臨床施設に所属する。著者への報酬も本稿の結論も、NAD+関連サービスの商業的な成績を条件とはしていない。

資金提供：本モノグラフに外部からの科学研究資金は提供されていない。Clinic TerrainとKlinik Pratama Cepat Sehatが施設の業務時間と資源を提供した。

計算ツールによる支援：文献整理、整合性確認、書誌情報の照合、文章の編集に計算ツールを用いた。これらは著者ではない。Valentine Wibowoが原稿を確認して承認し、正確性、解釈、完全性に責任を負う。

患者データと倫理：本モノグラフでは、患者単位のデータ、個人を特定できる患者情報、新たに実施したヒト対象研究を報告していない。そのため本研究に研究倫理審査の承認とプロトコル登録は適用されなかった。

参考文献の検証に関する声明：59件すべてのPubMed識別番号、論文タイトル、主要な書誌情報を、対応するPubMedレコードと照合した。重要な定量的主張は、収載された抄録、および解釈に必要な場合には入手可能な全文と照合した。抄録レベルの確認を全文の確認として示すことはしない。この検証は書誌の対応と引用文献に報告された内容を確認したものであり、元の研究を独立に再現したことを意味しない。

署名：著者申告と医学的査読の承認には署名がなされている。

更新方針：エビデンス検索と主張の対応表は、少なくとも年に一度、また重要なヒト試験、安全性の兆候、介入枠組みの変更が生じた後に再実施する。

22. 参考文献

- [1] Kory N, Uit de Bos J, van der Rijt S, Jankovic N, Güra M, Arp N, et al. MCART1/SLC25A51 is required for mitochondrial NAD transport. *Sci Adv.* 2020;6(43):eabe5310. DOI: 10.1126/sciadv.abe5310. PMID: 33087354. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33087354/>
- [2] Güldenpfennig A, Hopp AK, Muskalla L, Manetsch P, Raith F, Hellweg L, et al. Absence of mitochondrial SLC25A51 enhances PARP1-dependent DNA repair by increasing nuclear NAD⁺ levels. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(17):9248-9265. DOI: 10.1093/nar/gkad659. PMID: 37587695. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37587695/>
- [3] Chini CCS, Peclat TR, Warner GM, Kashyap S, Espindola-Netto JM, de Oliveira GC, et al. CD38 ecto-enzyme in immune cells is induced during aging and regulates NAD⁺ and NMN levels. *Nat Metab.* 2020;2(11):1284-1304. DOI: 10.1038/s42255-020-00298-z. PMID: 33199925. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199925/>
- [4] Covarrubias AJ, Kale A, Perrone R, Lopez-Dominguez JA, Pisco AO, Kasler HG, et al. Senescent cells promote tissue NAD⁺ decline during ageing via the activation of CD38⁺ macrophages. *Nat Metab.* 2020;2(11):1265-1283. DOI: 10.1038/s42255-020-00305-3. PMID: 33199924. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199924/>
- [5] Chini C, Hogan KA, Warner GM, Tarragó MG, Peclat TR, Tchkonja T, et al. The NADase CD38 is induced by factors secreted from senescent cells providing a potential link between senescence and age-related cellular NAD⁺ decline. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;513(2):486-493. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.03.199. PMID: 30975470. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975470/>
- [6] Grant R, Berg J, Mestayer R, Braidly N, Bennett J, Broom S, et al. A Pilot Study Investigating Changes in the Human Plasma and Urine NAD⁺ Metabolome During a 6 Hour Intravenous Infusion of NAD. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:257. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00257. PMID: 31572171. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31572171/>
- [7] Reyna K, Heinzen G, Patel N, Ritter M, Siojo A, Legere H, 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/>
- [8] Gallagher C, Emmanuel OO. NAD⁺ supplementation for anti-aging and wellness: A PRISMA-guided systematic review of preclinical and clinical evidence. *Ageing Res Rev.* 2026;116:103057. DOI: 10.1016/j.arr.2026.103057. PMID: 41655607. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41655607/>
- [9] Dellinger RW, Santos SR, Morris M, Evans M, Alminana D, Guarente L, et al. Repeat dose NRPT (nicotinamide riboside and pterostilbene) increases NAD⁺ levels in humans safely and sustainably: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *NPJ Aging Mech Dis.* 2017;3:17. DOI: 10.1038/s41514-017-0016-9. PMID: 29184669. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29184669/>
- [10] Conze D, Brenner C, Kruger CL. Safety and Metabolism of Long-term Administration of NIAGEN (Nicotinamide Riboside Chloride) in a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial of Healthy Overweight Adults. *Sci Rep.* 2019;9(1):9772. DOI: 10.1038/s41598-019-46120-z. PMID: 31278280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31278280/>
- [11] Martens CR, Denman BA, Mazzo MR, Armstrong ML, Reisdorph N, McQueen MB, et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD⁺ in healthy middle-aged and older adults. *Nat Commun.* 2018;9(1):1286. DOI: 10.1038/s41467-018-03421-7. PMID: 29599478. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599478/>
- [12] Elhassan YS, Kluckova K, Fletcher RS, Schmidt MS, Garten A, Doig CL, et al. Nicotinamide Riboside Augments the Aged Human Skeletal Muscle NAD⁺ Metabolome and Induces Transcriptomic and Anti-inflammatory Signatures. *Cell Rep.* 2019;28(7):1717-1728.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.07.043. PMID:

31412242. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31412242/>

[13] Dollerup OL, Chubanava S, Agerholm M, Søndergård SD, Altıntaş A, Møller AB, et al. Nicotinamide riboside does not alter mitochondrial respiration, content or morphology in skeletal muscle from obese and insulin-resistant men. *J Physiol.* 2020;598(4):731-754. DOI: 10.1113/JP278752. PMID: 31710095. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31710095/>

[14] Remie CME, Roumans KHM, Moonen MPB, Connell NJ, Havekes B, Mevenkamp J, et al. Nicotinamide riboside supplementation alters body composition and skeletal muscle acetylcarnitine concentrations in healthy obese humans. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(2):413-426. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa072. PMID: 32320006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320006/>

[15] Yoshino M, Yoshino J, Kayser BD, Patti GJ, Franczyk MP, Mills KF, et al. Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women. *Science.* 2021;372(6547):1224-1229. DOI: 10.1126/science.abe9985. PMID: 33888596. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33888596/>

[16] Brenner C. Comment on "Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women". *Science.* 2021;373(6554):eabj1696. DOI: 10.1126/science.abj1696. PMID: 34326206. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34326206/>

[17] Pencina KM, Valderrabano R, Wipperfurth B, Orkaby AR, Reid KF, Storer T, et al. Nicotinamide Adenine Dinucleotide Augmentation in Overweight or Obese Middle-Aged and Older Adults: A Physiologic Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(8):1968-1980. DOI: 10.1210/clinem/dgad027. PMID: 36740954. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36740954/>

[18] Morifuji M, Higashi S, Ebihara S, Nagata M. Ingestion of β -nicotinamide mononucleotide increased blood NAD levels, maintained walking speed, and improved sleep quality in older adults in a double-blind randomized, placebo-controlled study. *Geroscience.* 2024;46(5):4671-4688. DOI: 10.1007/s11357-024-01204-1. PMID: 38789831. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38789831/>

[19] Katayoshi T, Uehata S, Nakashima N, Nakajo T, Kitajima N, Kageyama M, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide metabolism and arterial stiffness after long-term nicotinamide mononucleotide supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sci Rep.* 2023;13(1):2786. DOI: 10.1038/s41598-023-29787-3. PMID: 36797393. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36797393/>

[20] Chen F, Zhou D, Kong AP, Yim NT, Dai S, Chen YN, et al. Effects of Nicotinamide Mononucleotide on Glucose and Lipid Metabolism in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Curr Diab Rep.* 2024;25(1):4. DOI: 10.1007/s11892-024-01557-z. PMID: 39531138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39531138/>

[21] Zhang J, Poon ET, Wong SH. Efficacy of oral nicotinamide mononucleotide supplementation on glucose and lipid metabolism for adults: a systematic review with meta-analysis on randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2025;65(22):4382-4400. DOI: 10.1080/10408398.2024.2387324. PMID: 39116016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39116016/>

[22] Brakedal B, Dölle C, Riemer F, Ma Y, Nido GS, Skeie GO, et al. The NADPARK study: A randomized phase I trial of nicotinamide riboside supplementation in Parkinson's disease. *Cell Metab.* 2022;34(3):396-407.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.02.001. PMID: 35235774. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35235774/>

[23] Nanga RPR, Wiers CE, Elliott MA, Wilson NE, Liu F, Cao Q, et al. Acute nicotinamide riboside supplementation increases human cerebral NAD⁺ levels in vivo. *Magn Reson Med.* 2024;92(6):2284-2293. DOI: 10.1002/mrm.30227. PMID: 39044608. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39044608/>

[24] Berven H, Svensen M, Eikeland H, Tvedten N, Sheard EV, Af Geijerstam SA, et al. The NAD-brain pharmacokinetic study of NAD augmentation in blood and brain using oral precursor supplementation. *iScience.* 2026;29(3):114764. DOI: 10.1016/j.isci.2026.114764. PMID: 41858901. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41858901/>

- [25] Liang G, Li Y, Lin Y, Yang X, Yang J, Hu S, et al. Nicotinamide N-methyltransferase and liver diseases. *Genes Dis.* 2023;10(5):1883-1893. DOI: 10.1016/j.gendis.2022.03.019. PMID: 37492717. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37492717/>
- [26] Gaare JJ, Dölle C, Brakedal B, Brügger K, Haugarvoll K, Nido GS, et al. Nicotinamide riboside supplementation is not associated with altered methylation homeostasis in Parkinson's disease. *iScience.* 2023;26(3):106278. DOI: 10.1016/j.isci.2023.106278. PMID: 36936793. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36936793/>
- [27] McRae MP. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine in healthy adult participants: a meta-analysis. *J Chiropr Med.* 2013;12(1):20-5. DOI: 10.1016/j.jcm.2012.11.001. PMID: 23997720. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23997720/>
- [28] Ashtary-Larky D, Bagheri R, Ghanavati M, Asbaghi O, Tinsley GM, Mombaini D, et al. Effects of betaine supplementation on cardiovascular markers: A systematic review and Meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(23):6516-6533. DOI: 10.1080/10408398.2021.1902938. PMID: 33764214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33764214/>
- [29] Olthof MR, van Vliet T, Verhoeve P, Zock PL, Katan MB. Effect of homocysteine-lowering nutrients on blood lipids: results from four randomised, placebo-controlled studies in healthy humans. *PLoS Med.* 2005;2(5):e135. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020135. PMID: 15916468. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15916468/>
- [30] Luongo TS, Eller JM, Lu MJ, Niere M, Raith F, Perry C, et al. SLC25A51 is a mammalian mitochondrial NAD⁺ transporter. *Nature.* 2020;588(7836):174-179. DOI: 10.1038/s41586-020-2741-7. PMID: 32906142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32906142/>
- [31] Li Y, Bie J, Zhao L, Song C, Zhang T, Li M, et al. SLC25A51 promotes tumor growth through sustaining mitochondria acetylation homeostasis and proline biogenesis. *Cell Death Differ.* 2023;30(8):1916-1930. DOI: 10.1038/s41418-023-01185-2. PMID: 37419986. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37419986/>
- [32] Navas LE, Carnero A. Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD) Metabolism as a Relevant Target in Cancer. *Cells.* 2022;11(17):2627. DOI: 10.3390/cells11172627. PMID: 36078035. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36078035/>
- [33] Lucena-Cacace A, Otero-Albiol D, Jiménez-García MP, Muñoz-Galvan S, Carnero A. NAMPT Is a Potent Oncogene in Colon Cancer Progression that Modulates Cancer Stem Cell Properties and Resistance to Therapy through Sirt1 and PARP. *Clin Cancer Res.* 2018;24(5):1202-1215. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2575. PMID: 29203587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203587/>
- [34] Maric T, Bazhin A, Khodakivskyi P, Mikhaylov G, Solodnikova E, Yevtodiienko A, et al. A bioluminescent-based probe for in vivo non-invasive monitoring of nicotinamide riboside uptake reveals a link between metastasis and NAD⁺ metabolism. *Biosens Bioelectron.* 2023;220:114826. DOI: 10.1016/j.bios.2022.114826. PMID: 36371959. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36371959/>
- [35] Nakazzi F, Zarei M, Lopes M, Graor HJ, Beegan WC, Gu E, et al. Vitamin B3 derivatives support pancreatic cancer cell survival and chemotherapy resistance. *Cancer Lett.* 2026;645:218334. DOI: 10.1016/j.canlet.2026.218334. PMID: 41724424. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41724424/>
- [36] Tummala KS, Gomes AL, Yilmaz M, Graña O, Bakiri L, Ruppen I, et al. Inhibition of de novo NAD(+) synthesis by oncogenic URI causes liver tumorigenesis through DNA damage. *Cancer Cell.* 2014;26(6):826-839. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.10.002. PMID: 25453901. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25453901/>
- [37] Wu Z, Wan Y, Liu H, Liu J, Hu X, Meng W, et al. Nicotinamide riboside enhances the efficacy of gemcitabine and suppresses PDAC premalignant lesions via SIRT3 activation. *Biochem Pharmacol.* 2026;244:117585. DOI: 10.1016/j.bcp.2025.117585. PMID: 41349909. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41349909/>

- [38] Wu CY, Reynolds WC, Abril I, McManus AJ, Brenner C, González-Irizarry G, et al. Effects of nicotinamide riboside on NAD⁺ levels, cognition, and symptom recovery in long-COVID: a randomized controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2025;89:103633. DOI: 10.1016/j.eclim.2025.103633. PMID: 41357333. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41357333/>
- [39] Norheim KL, Ben Ezra M, Heckenbach I, Andreasson LM, Eriksen LL, Dyhre-Petersen N, et al. Effect of nicotinamide riboside on airway inflammation in COPD: a randomized, placebo-controlled trial. *Nat Aging*. 2024;4(12):1772-1781. DOI: 10.1038/s43587-024-00758-1. PMID: 39548320. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39548320/>
- [40] Berven H, Kverneng S, Sheard E, Søgner M, Af Geijerstam SA, Haugarvoll K, et al. NR-SAFE: a randomized, double-blind safety trial of high dose nicotinamide riboside in Parkinson's disease. *Nat Commun*. 2023;14(1):7793. DOI: 10.1038/s41467-023-43514-6. PMID: 38016950. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38016950/>
- [41] Simic P, Vela Parada XF, Parikh SM, Dellinger R, Guarente LP, Rhee EP. Nicotinamide riboside with pterostilbene (NRPT) increases NAD⁺ in patients with acute kidney injury (AKI): a randomized, double-blind, placebo-controlled, stepwise safety study of escalating doses of NRPT in patients with AKI. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):342. DOI: 10.1186/s12882-020-02006-1. PMID: 32791973. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32791973/>
- [42] Zhang M, Chen Y, Jiang N, Zeng J, Zhang J, Wu C, et al. Effects of Nicotinamide Mononucleotide Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2026;18(6):890. DOI: 10.3390/nu18060890. PMID: 41901064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41901064/>
- [43] Trętowicz MM, Scantlebery AML, Schomakers BV, Eroğlu KD, van Weeghel M, Spek V, et al. Human whole-blood NAD⁺ levels do not vary with age or lifestyle interventions. *Nat Metab*. 2026;8(6):1282-1290. DOI: 10.1038/s42255-026-01537-5. PMID: 42135539. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42135539/>
- [44] Yang F, Deng X, Yu Y, Luo L, Chen X, Zheng J, et al. Association of Human Whole Blood NAD⁺ Contents With Aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:829658. DOI: 10.3389/fendo.2022.829658. PMID: 35388296. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35388296/>
- [45] Massudi H, Grant R, Braidy N, Guest J, Farnsworth B, Guillemin GJ. Age-associated changes in oxidative stress and NAD⁺ metabolism in human tissue. *PLoS One*. 2012;7(7):e42357. DOI: 10.1371/journal.pone.0042357. PMID: 22848760. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22848760/>
- [46] Cuenoud B, Ipek Ö, Shevlyakova M, Beaumont M, Cunnane SC, Gruetter R, et al. Brain NAD Is Associated With ATP Energy Production and Membrane Phospholipid Turnover in Humans. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:609517. DOI: 10.3389/fnagi.2020.609517. PMID: 33390929. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33390929/>
- [47] Cambronne XA, Stewart ML, Kim D, Jones-Brunette AM, Morgan RK, Farrens DL, et al. Biosensor reveals multiple sources for mitochondrial NAD⁺. *Science*. 2016;352(6292):1474-7. DOI: 10.1126/science.aad5168. PMID: 27313049. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27313049/>
- [48] Høyland LE, VanLinden MR, Niere M, Strømland Ø, Sharma S, Dietze J, et al. Subcellular NAD⁺ pools are interconnected and buffered by mitochondrial NAD. *Nat Metab*. 2024;6(12):2319-2337. DOI: 10.1038/s42255-024-01174-w. PMID: 39702414. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39702414/>
- [49] Trammell SA, Schmidt MS, Weidemann BJ, Redpath P, Jaksch F, Dellinger RW, et al. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nat Commun*. 2016;7:12948. DOI: 10.1038/ncomms12948. PMID: 27721479. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27721479/>
- [50] Ratajczak J, Joffraud M, Trammell SA, Ras R, Canela N, Boutant M, et al. NRK1 controls nicotinamide mononucleotide and nicotinamide riboside metabolism in mammalian cells. *Nat Commun*. 2016;7:13103. DOI: 10.1038/ncomms13103. PMID: 27725675. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27725675/>

- [51] Figley MD, Gu W, Nanson JD, Shi Y, Sasaki Y, Cunnea K, et al. SARM1 is a metabolic sensor activated by an increased NMN/NAD⁺ ratio to trigger axon degeneration. *Neuron*. 2021;109(7):1118-1136.e11. DOI: 10.1016/j.neuron.2021.02.009. PMID: 33657413. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33657413/>
- [52] Nakahata Y, Sahar S, Astarita G, Kaluzova M, Sassone-Corsi P. Circadian control of the NAD⁺ salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science*. 2009;324(5927):654-7. DOI: 10.1126/science.1170803. PMID: 19286518. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286518/>
- [53] Connell NJ, Grevendonk L, Fealy CE, Moonen-Kornips E, Bruls YMH, Schrauwen-Hinderling VB, et al. NAD⁺-Precursor Supplementation With L-Tryptophan, Nicotinic Acid, and Nicotinamide Does Not Affect Mitochondrial Function or Skeletal Muscle Function in Physically Compromised Older Adults. *J Nutr*. 2021;151(10):2917-2931. DOI: 10.1093/jn/nxab193. PMID: 34191033. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34191033/>
- [54] Jensen JB, Dollerup OL, Møller AB, Billeskov TB, Dalbram E, Chubanava S, et al. A randomized placebo-controlled trial of nicotinamide riboside and pterostilbene supplementation in experimental muscle injury in elderly individuals. *JCI Insight*. 2022;7(19):e158314. DOI: 10.1172/jci.insight.158314. PMID: 35998039. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35998039/>
- [55] Orr ME, Kotkowski E, Ramirez P, Bair-Kelps D, Liu Q, Brenner C, et al. A randomized placebo-controlled trial of nicotinamide riboside in older adults with mild cognitive impairment. *Geroscience*. 2024;46(1):665-682. DOI: 10.1007/s11357-023-00999-9. PMID: 37994989. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37994989/>
- [56] Lin Y, Zeidan RS, Lapierre-Nguyen S, Costello HM, Anton SD, Buford TW, et al. Nicotinamide riboside combined with exercise to treat hypertension in middle-aged and older adults: a pilot randomized clinical trial. *Geroscience*. 2025;47(6):6895-6908. DOI: 10.1007/s11357-025-01815-2. PMID: 40770531. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40770531/>
- [57] Membrez M, Migliavacca E, Christen S, Yaku K, Trieu J, Lee AK, et al. Trigonelline is an NAD⁺ precursor that improves muscle function during ageing and is reduced in human sarcopenia. *Nat Metab*. 2024;6(3):433-447. DOI: 10.1038/s42255-024-00997-x. PMID: 38504132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38504132/>
- [58] Ishima T, Kimura N, Kobayashi M, Nagai R, Osaka H, Aizawa K. A Simple, Fast, Sensitive LC-MS/MS Method to Quantify NAD(H) in Biological Samples: Plasma NAD(H) Measurement to Monitor Brain Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2325. DOI: 10.3390/ijms25042325. PMID: 38397001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38397001/>
- [59] Cuny H, Kristianto E, Hodson MP, Dunwoodie SL. Simultaneous quantification of 26 NAD-related metabolites in plasma, blood, and liver tissue using UHPLC-MS/MS. *Anal Biochem*. 2021;633:114409. DOI: 10.1016/j.ab.2021.114409. PMID: 34648806. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34648806/>