■総　説

サーチュイン遺伝子を活性化させる ―食事制限と植物由来の医薬品

佐藤　茂[1)]，劉效蘭[1, 2)]

■Review

Sirtuin activation by dietary restrictions or natural phytochemicals

Shigeru Sato[1)] and Xialan Liu[1, 2)]

Abstract

Sirtuins enzymatic activity is dependent on NAD^+ as a cofactor. Deregulation of sirtuins activity may lead to tissue degeneration, diabetes, cancer, neurological diseases and cardiovascular diseases. This review will examine to upregulate sirtuins, such as dietary restrictions or natural phytochemicals.

Key words　サーチュイン遺伝子の活性化，食事制限，植物由来の医薬品

(WAARM Journal, 2021, 2022; 4: 12–20)

はじめに

デビット・A. シンクレア教授とマシュ・D・ラブラント教授はその著書『Life Span，老いなき世界』の中で“老化は病気であり，病気を治せば人生 100 年ではなく，人生 120 年時代なる”と述べています[1)]．老化が病気であるならば，どうすればこの病気を克服して長生きができるのであろうか．そのカギの一つとしてサーチュイン遺伝子があげられます[1)]．

サーチュイン遺伝子は長寿遺伝子または抗老化遺伝子と訳されています．サーチュイン遺伝子から作られるサーチュイン（酵素）は個体発生あるいは生命を維持するのに重要な役割を果たしています．サーチュイン（SIRT）は酵母や線虫，哺乳類など多くの動物界において知られていて，このサーチュイン遺伝子の不活性化により老化が起こります[1-4)]．

サーチェイン遺伝子は寿命を延ばすだけではなく，より健康的な生活を送れるようにするものでもあり，元気遺伝子，若がえり遺伝子ともよばれるようにもなりました．

サーチュイン遺伝子は細胞質やミトコンドリア，核に存在する[5)]．細胞質では SIRT1, 2，ミトコンドリア内は SIRT3, 4, 5，および核内には SIRT1, 2, 6（クロマチン），7（核小体）が局在しています（図 1）．また，SIRT1 は核から細胞質へ，2 は細胞質から核へ移行します．

サーチュイン遺伝子から作られるサーチュイン酵素（SIRT）の種類とその働き[6-8)]を図 2 に示しました．幹細胞の増殖･分化の促進，DNA 損傷の修復，エネルギー代謝の調節，肥満予防，抗酸化作用など生命を維持する多くの作用と関係しています．

そこで，サーチュイン遺伝子を活性化させる食事方法や植物由来の化学物質を紹介いたします．

[1)] 国際抗老化再生医療学会　〒 100-0011　東京都千代田区内幸町 1-1-1　帝国ホテルタワー9 階 9C1-3
Japan World Academy of Anti-Aging & Regenerative Medicine
連絡先　佐藤茂（医学博士，農学博士）　国際抗老化再生医療学会・理事長
TEL: 03-6205-4344　FAX: 03-6205-4345　e-mail: s.sato@waarm.or.jp
[2)] ビューウェル（株）　Beauwell INC.

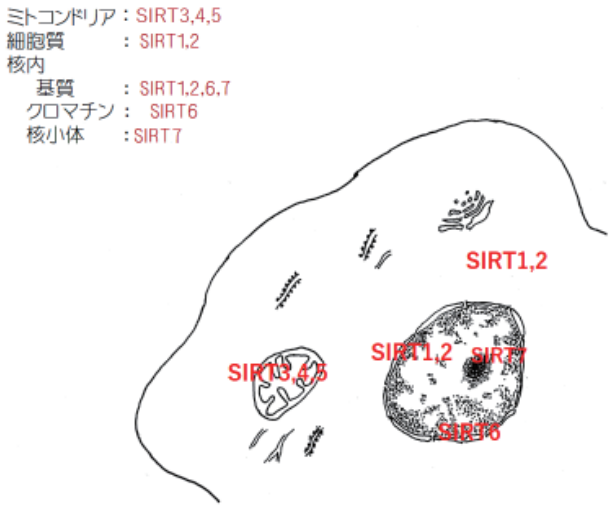

図 1.　細胞内のサーチュイン遺伝子の分布

SIRT1	抗炎症作用、細胞の増殖・分化、DNA損傷の修復，　転写抑制、ストレス耐性（低酸素、温熱刺激）、アクチン合成（SIRT2と同じ）神経幹細胞の活性化、抗酸化作用
SIRT2	卵細胞の生殖を制御する、リボソームRNAを安定化させて寿命を延ばす。DNA損傷の修復
SIRT3	エネルギー代謝の調節、抗活性作用酸素、網膜変性疾患の効果
SIRT4	運動持続力（脂肪酸酸化能力を高める）、肥満の抑制効果
SIRT5	尿素回路（オルニチン回路）の調節
SIRT6	ゲノムの安定性、免疫、糖代謝、脂質代謝
SIRT7	造血幹細胞の活性化、肥満、脂肪肝、糖尿病の軽減、骨芽細胞の分化

図 2.　サーチュイン遺伝子の種類とその働き

1．食事制限

1）．カロリー制限 Caloric Restriction すると若がえり長寿となる

カロリー制限により単細胞を始めとする多くの動物で寿命が延びることが知られています．どのようなメカニズムにより寿命が延びるのかを，多くの研究者により解明されてきましたし，今も研究が続けられています．簡単にいえば，「カロリー制限によりサーチュイン遺伝子が活性化して寿命が延びる」とのことです．そして，このサーチュイン遺伝子が徐々に解明され，この遺伝子が発現すると抗老化や若返りと密接な関係があることが分かってきました[9]（図 3）．

カロリー制限による健康や寿命に関して，古くから研究されています．

1940 年代には，カロリー制限により老化と関連する病気，腎臓病[10] 白血病[11] 乳がん[12] を予防することがすでに知られていました．

1960 年代には，カロリー制限すると死亡率を減少させることが多細胞生物のワムシ[13]，線虫[14] 魚類[15] ラット[16] マウス[17] で知られています．

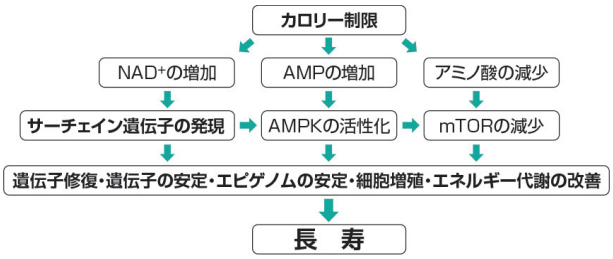

図 3.　カロリー制限による長寿への道（Schuitz MB, Sinclair DA. 2016[9] を参考）

2000 年以降では，ヒトでのカロリー制限の方法が論議されました．カロリー制限は数日間食事を摂らない方法より，1 日 1 回の食事，1 日 1 回の食事を抜くあるいは 1 日置きの断続的断食 intermittent fasting が推奨されています[18]．

また、糖尿病患者に対しての食事制限は 1 日 1600 キロカロリーとしています。

イスラム教徒のラマダン（断食月）とよばれる習慣があります．1 年に約 1 カ月の断食を行います．食事や飲み物も摂取できません．しかし，断食とはいっても夜 12 時を過ぎれば食事ができますので 1 日 1 回の食事です．イスラム教徒は 1400 年以上前から健康や長寿の為に断続的断食をおこなっていたのでしょうか．

酵母菌，線虫，昆虫（ショウジョウバエ）あるいはホ乳類（マウス，サル）などでカロリー制限することにより寿命が延びることが確かめられています．「どうしてカロリー制限になると寿命が延びるのか」この問に多くの研究者が臨み，サーチュイン遺伝子を発見しました[19, 20]．

カロリー制限により NAD^+ が増加してサーチュイン遺伝子（SIRT1）が発現します[21, 22]．

哺乳類においては，カロリー制限により SIRT1, 3 は活性化します．しかし，他のサーチュイン遺伝子は活性化しないようです[23-27]．

カロリー制限はサーチュイン遺伝子の発現による長寿だけではなく，mTOR や AMPK も関係しています．カロリー制限により摂取するタンパク質の減少（アミノ酸の減少）は mTOR が減少させます．また，AMP が増加して AMPK が活性化します．AMPK の活性化ならびに mTOR の減少により，若がえりに必要な幹細胞の細胞増殖・分化を促します．また，DNA の損傷を修復してがんに効果があります[28]．

AMPK（AMP 活性化プロテインキナーゼ）は細胞のエネルギー状態の恒常性に関係する酵素であ

り，細胞のエネルギーが低下しているときにグルコースと脂肪酸の取り込みを活性化させてエネルギー代謝を高めます．

mTOR（エムトール，エムトア）は成長・代謝の調節シグナル伝達に関係するタンパク質キナーゼです．mTOR を抑制すると抗がんや免疫調節効果が見られます．

また，カロリー制限により NAD^+ が増加することによる組織幹細胞の活性化やがん抑制効果，安眠などの効果も知られています[29, 30]．

2）．飢餓による若がえり　―オートファジーダイエット Autophagy Diet

酵母菌にアミノ酸や糖を与えないで飢餓状態にすると，多くの酵母菌は死にます．それでも，生き残る酵母菌がいます．生き残った酵母菌を電子顕微鏡観察するとオートファジーが出現していました．オートファジーは自らのタンパク質を食べて栄養にして，飢餓から生き残りました．2016 年，大隅良典先生はこのオートファジーのメカニズムを解明してノーベル生理学・医学賞を受賞されました[30, 31]．

ヒトではこのオートファジーがうまく働かなくなると，発がんや拡張型心筋症，腎障害，アルツハイマー型認知症，糖尿病などの病気になることが知られています．オートファジーが出現しないと細胞内で不要になった遺伝子の情報やタンパク質の除去が出来なり，細胞障害を起こして種々の病気になります．このオートファジーの出現はサーチュイン遺伝子が活性化することで出現します．ですので，飢餓状態もまたカロリー制限によるサーチュイン遺伝子の活性化とほぼ同様なメカニズムが起こると思われます[32]．

飢餓状態にするオートファジーダイエットが知られており，細胞内に不要になった物質を除去させて健康や若さを取り戻すのだそうです．飢餓状態は 16 時間食事を摂らない，あるいは朝食を抜く方法によりオートファジーが出現するのだそうです．

3）．糖を制限する　－ケトジェニックダイエット Ketogenic Diets

ケトジェニックダイエットも食事療法の一つです．中国は古来より「薬食同源」，日本では「医食同源」という言葉があり，バランスの良い食べ物を摂る事は病気予防になると考えています．一方，古代ギリシャの医学者ヒポクラテスは病気を食事制限することにより治療できると考えていました．現在でも慢性腎臓病患者にはカリウムや塩分摂取を極力抑える食事療法が行われています．

ケトジェニックダイエットはケトン体ダイエットとも呼ばれ，食事により体質を改善して病気を治すものです．ケトン体とは脂肪が分解されて出来るものです．つまり，体脂肪を活発に燃やす体にする為の食事療法です．基本的にはご飯，パンなどの炭水化物は食べない食事法です．肉（脂質やタンパク質），野菜は好きなように食べれば良いのだそうです．このダイエットによりサーチュイン遺伝子が活性化してケトン体が良くできる体となり，無理なく痩せるのだそうです[33]．

ケトジェニックダイエットはアルツハイマー型認知症やパーキンソン病，うつ病，頭痛，てんかん，睡眠障害などの脳神経系の病気に効果が知られています[34]．

それ以外に，血糖値とインシュリン抵抗性を改善させるⅡ型糖尿病治療効果やがん抑制効果[35]，痛みの緩和[36]が知られています．

4）．メチオニン制限 Methionine Restriction と硫化水素の発生

メチオニンは羊，ウシ，トリ，マグロ，卵などに含まれています．メチオニン制限食は寿命を伸ばすことが知られています．

肉食をしない菜食主義者（ベジタリアン）の食事方法がありますが，卵や乳製品は食べています．ビーガンは完全菜食主義者であり，肉どころか卵や乳製品も口にしません．メチオニン制限食はビーガンの食事方法です．

メチオニン制限食により酵母菌や昆虫，哺乳動物で寿命が延びることが証明されています．また，メチオニン制限食により脂肪の減少，酸化ストレスの減少，抗がん効果，Ⅱ型糖尿病の治療効果など知られています[37, 38]．

体内ではメチオニンから L- システインに変わります．メチオニン制限食あるいはカロリー制限によりシステインが欠乏すると，TSP 遺伝子が発現して細胞内に硫化水素が発生します．この硫化水素は NAD^+ を増加させることでサーチュイン遺伝子（SIRT1）を活性化させます[39]．つまり，メチオニン制限でシステイン欠乏となると TSP 遺伝子発現し，TSP が活性化して硫化水素（H_2S）が細胞内で発生するということです[40, 41]（図 4）．

硫化水素が多く認められるのは肝臓，腎臓，大脳です．硫化水素は NAD^+ を介して SIRT 1, 3 を発現

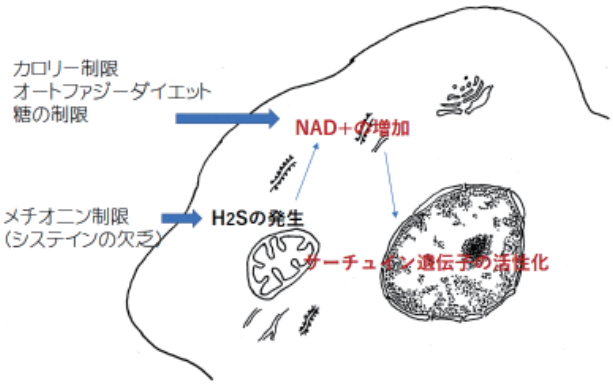

図 4.　食事制限とサーチュイン遺伝子の活性化

させて寿命を伸ばし[42]，抗酸化作用[43]や再灌流障害の予防効果[44]，酸化ストレスによる細胞保護効果，抗アポトーシス作用，など[45, 46]が知られています．

2．植物由来の医薬品

1）．NMN

NMN はサーチュイン遺伝子を活性化させるサプリメントとして知られています．NR は細胞内に入り NMN になります．両者共にほぼ同様な若がえり効果があることが知られています（図 5）[47]．また，NAMPT は NAM（ビタミン B3）から NMN への転換を助けます[48]．

NMN は細胞内に入り NAD^+ となり，サーチェイン遺伝子を活性化させて酵素をつくります[47, 49]．細胞外の NAMPT は情報伝達の働きを持つエクソソームに含まれています。サーチュイン遺伝子は 1 から 7 まで知られていて，DNA の修復，記憶力の向上，運動持続力の高上，テロメアを長くする，あるいは肥満を防止してメタボリックシンドロームを予防します[6-8, 50, 51]．また，老化と関連したいくつかの疾患，Ⅱ型糖尿病，腎疾患，肝障害，アルツハイマー型認知症，がんなどに対して効果があることが動物実験により確かめられています[50, 51]．

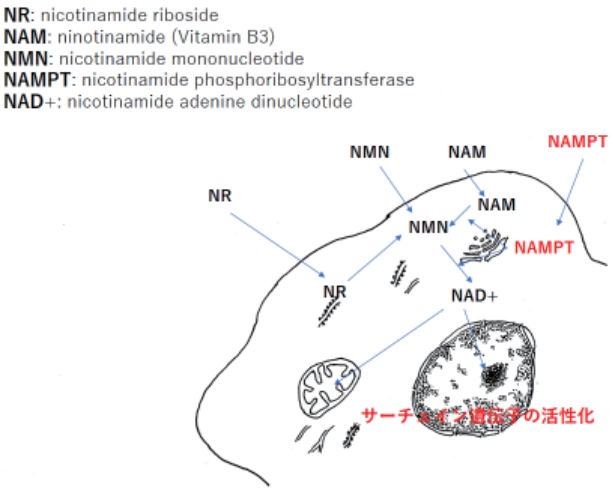

図 5.　NMN によるサーチュイン遺伝子の活性化

NMN は枝豆，キャベツ，ブロッコリー，アボガド，トマトのような野菜などに比較的多く含まれますが，全体的には極微量です．そのため，食べ物から NMN を抽出すると非常に高価なものになります．そこで，大腸菌などを用いてバイオテクノロジーにより NMN をつくりだし，比較的安価なものとなり多くの人々にサプリメントとして使われるようになりました．

内服した NMN は速やかに血液，そして細胞内に入り込み NAD^+ となります．動物実験では，NMN を飲み水に溶かして与えることが多いです．NMN 投与後 2〜3 分で腸上皮細胞を通り抜けて血液中に入り込みます．15 分後には肝臓の細胞内に入り NMN は NAD^+ となります．30 分後では血液中の NMN は無くなり細胞内の NAD^+ 値が高くなります[49]．すべての組織の細胞に急速に NMN が取り込まれて NAD^+ になるのではなく，肝細胞や骨格筋細胞は NAD^+ になる時間が早い組織です．その次に NAD^+ が高くなるのが大脳，膵臓，脂肪組織，骨髄，小腸です．

体を形成するほとんどすべて組織には，線維芽細胞などの間葉系幹細胞が存在しています．また，骨髄で血球をつくる造血幹細胞あるいは皮膚をつくる表皮幹細胞をなど多くの組織幹細胞が存在しています．これらの組織幹細胞にも NMN が取り込まれ NAD^+ となりサーチュイン遺伝子を活性化させるものと考えられます．しかしながら，NMN 投与後どの位の時間で幹細胞内に NAD^+ が形成されるのかは分っていません．

NMN は細胞内に入り，NDA^+ となり，サーチュイン遺伝子を活性化させます．サーチェイン遺伝子からつくられるタンパク質（SIRT，サーチェイン）は脱アセチル化酵素であり，遺伝子のスイッチをオフやオンにします[49, 50]．

NMN はサプリメントとしてヒトへ応用され安全性が確認されています[48, 51, 52]．骨粗鬆症，骨軟化症[53]，糖尿病[52, 54, 55]認知症[56]虚血後の再灌流障害[57]拡張型心筋症[58]循環器障害[59]のように老化に伴う循環障害のサプリメント効果が動物実験より知られています．また，神経細胞の修復効果[60, 61]も知られており，特効薬のないアルツハイマー型認知症[62]に対しても NMN の効果が期待されていま

す[63, 64]．うつ病[65]，アルコール性肝炎[66]，網膜（視神経細胞内機能）と角膜創傷治癒，急性腎臓病[67]，不妊治療薬[1]，発がんの抑制[68]記憶の向上[60, 61]体内時計の乱れによる不眠症[69]など一部ヒトでも確かめられていますが，多くは動物実験モデルを用いて研究されているのが現状です．

ナイアシンは鶏肉，レバー（ブタ，ウシ）カツオ，マグロにはニコチンアミドで，落花生などの植物はニコチン酸に多く含まれています．ナイアシンはナイアシンアミドとも呼ばれ，ニコチン酸とニコチンアミド（NAM）の総称でビタミン B_3 です．

ナイアシンは NR と同様に NMN の前駆体です．ナイアシンは細胞内に入り NAMPT の働きにより NMN となり，NAD^+ となります．NAD^+ 値が高くなればサーチュイン遺伝子が活性化することになります．しかし，ナイアシンの大量摂取は，肝臓障害や下痢の原因ともなります．

ナイアシンはサーチュイン酵素 SIRT1, 3[70] の発現だけではなく，抑制する働きも知られています[70, 71]．サーチュイン酵素を抑制することによりがん細胞の増殖を抑えると考えられます．ナイアシンを内服すると皮膚の扁平上皮がんの発生を抑えたとの報告があります[72]．しかし，皮膚の基底癌やメラノーマには効果がないとのことです[72]．

2）．ケルセチン Quercetin

ケルセチンはポリフェノールの仲間フラボノイドの一種であり，柑橘類，玉ねぎなど多くの直物に含まれます．

ケルセチンやこの後紹介するベルビリン，クルクミン，フィセチン，レスベラトールあるいはフコキサンチンは細胞内に入り，AMPK を活性化させ NAD^+ を増加させて SIRT1 を発現させます[73]（図 6）．

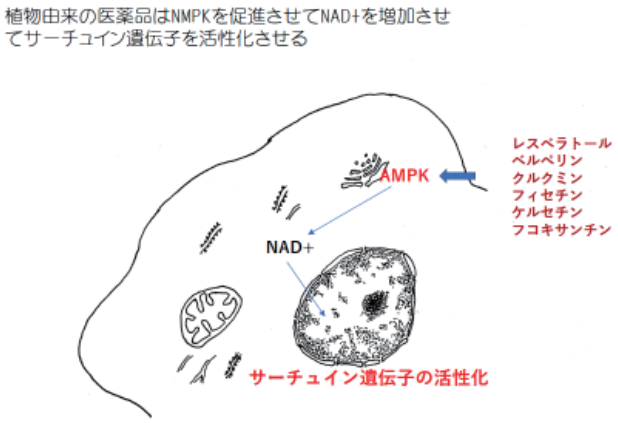

図 6.　植物由来の医薬品はサーチュイン遺伝子を活性化させる

ケルセチンは抗がん効果，抗酸化作用，抗炎症作用などが知られています[74]．

3）．ベルベリン Berberine

ベルベリンはキハダ，オウレンのどの植物に含まれるアルカロイドの一種苦味成分であり，SIRT1 を発現させて抗酸化作用，抗炎症作用，抗菌，血圧低下の作用が知られています[75]．

4）．クルクミン Curcumin

クルクミンはカレーの黄色の成分，ウコン（ターメリック）に含まれているポリフェノールの一種であり，SIRT1 を発現させて抗がん効果（抗アポトーシス作用），抗酸化作用，抗炎症作用があります[76]．

5）．フィセチン Fisetin

フィセチンは多くの植物に含まれているポリフェノール類のフラボノイドの一種であり，SIRT1 を発現させ抗がん効果や抗酸化作用，抗炎症作用，心疾患の予防効果，記憶力の改善が知られています[77]．

6）．レスベラトール Resveratrol

ローマ帝国時代（4 世紀以降）にキリスト教の布教活動が盛んになり，キリスト教信者が増加しました．この布教活動は教会の建立と同時にブドウ園をつくりました．このブドウから白ワインと赤ワインを醸造しました．白ワインは食中毒に，赤ワインに含まれるポリフェノールは循環器の障害や抗炎症効果のある薬です．つまり，キリスト教は病気治しの神様です．そして，この赤ワインに含まれているポリフェノールの一種がレスベラトールです．レスベラトールはサーチュイン（SIRT1, 5）を発現させます．しかし，SIRT3 は抑制します[78]．

この SIRT3 の抑制により種々のがん細胞にアポトーシスを誘導させる抗がん効果が報告されています[79]．また，SIRT1 と 5 を発現させることで，循環障害や神経変性，抗酸化作用，炎症性疾患，脂肪蓄積の予防効果が知られています[80]．

7）．ピセアタンノール Piceatannol

ピセアタンノールはレスベラトールの代謝産物ですが，オウショウトウヒの根やトゲハリクジャクヤシの種に多く含まれています．このピセアタンノールを酵母菌の一種に与えますと，長生きするとの報告があります[80]．

ピセアタンノールはレスベラトールと同様に

SIRT1 と SIRT5 を発現させ，インシュリン抵抗性や脂肪蓄積の抑制効果がある事が知られています[78, 80]．

8）．フコキサンチン Fucoxantin

フコキサンチンはワカメ，昆布，ヒジキに多くふくまれています．フコキサンチン　サプリメントの効果は肥満予防，糖尿病治療薬，抗酸化作用，抗炎症作用，抗がん作用などが報告されています[81]．これらの作用はフコキサンチンが AMPK を活性化させることにより NAD^+が増加してサーチュイン遺伝子（SIRT1）が発現することによります[82]．

3．その他

1）．メトホルミン Metformin

植物由来ではないのですが，サーチュイン遺伝子を活性化させますメトホルミンについても少し述べさせていただきます．

メトホルミンは糖尿病の治療薬の一つです．インシュリンの量が血液中に十分あるのに血糖値が下がらない患者さんに用いるものです．インシュリンが効きにくい状態をインシュリン抵抗性（感受性の低下）とよびます．これを改善するのがメトホルミンです．

このメトホルミンには寿命を延ばす働きがあり，LDL（悪玉コレステロール）の低下，がんに対する予防効果，サーチュイン遺伝子（SIRT1）の活性化があげられます．サーチュイン遺伝子の活性化によりミトコンドリア数の増加および認知症や循環器障害，がん，うつ病などの発症を低減させます．

メトホルミンは肺ガンや直腸ガン，膵臓ガン，乳ガンには効果が見られますが，前立腺ガン，膀胱ガン，腎臓ガン，食道ガンにはメトホルミンの効果はないようです[83]．また，AMPK を活性化させて，NAD^+の濃度を上げ，サーチェイン遺伝子（SIRT1）を活性化させます[84]．これらのことから，メトホルミンは糖尿病の薬としてよりも抗老化治療薬としての可能性が大きいといえます．

2）．増殖因子（成長因子）Growth Factor

食事制限や植物由来の化学薬品は NAD^+を増加させてサーチュイン遺伝子を活性化させます．しかし，血管内皮細胞増殖因子（VEGF）は NAD^+を介さないで直接サーチュイン遺伝子（SIRT 1）を活性化させます[85]．

骨髄や脂肪組織などから取り出した間葉系幹細胞を培養し，それを用いての幹細胞治療が多くの疾患の治療に役立っています．また，間葉系幹細胞の培養上清液には多くの種類の増殖因子やサイトカインが含まれていることが知られています．これら含まれている増殖因子がそれぞれの組織幹細胞のサーチュイン遺伝子を活性化させて増殖・分化を促します．

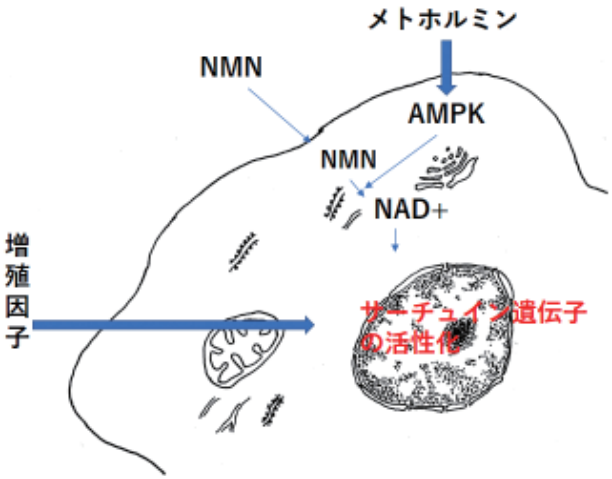

図 7． 増殖因子は NAD^+を介さないで直接細胞のサーチュイン遺伝子を活性化させる

まとめ

食事制限あるいは植物由来などの化学物質がサーチュイン遺伝子を活性化させるには以下のような機序があります．しかしながら，項目 3 の各種食事制限による NAD^+の増加は AMPK[28] あるいは NAMPT[86] の発現なのか，あるいは両方が同時に発現するにかについて明確な報告はありません。

1. NMN を増加させることにより NAD^+を増加させる：NMN, NAM, NR, NAMPT
2. AMPK を活性化させて NAD^+を増加させる：レスベラトール，ベルベリン，クルクミン，フィセチン，ケルセチン，フコキサンチン，メトホルミン
3. NAD^+を増加させる：カロリー制限，オートファジーダイエット，糖の制限，メチオニン制限
4. サーチュイン遺伝子を直接活性化させる：増殖因子

参考文献

1）David A Sinclair, Matthew D LaPlante, “LIFE SPAN” 老いなき世界．梶山あゆみ（訳）東洋経済新報社．2020 年．
2）Dali-Youcef N, Lagouge M, Froelich S, et al. Sirtuins: the ‘magnificent seven’ function, metabolism and longevity. *Ann Med*. 2007; 39: 335-345.

3）Wierman MB, Smith JS. Yeast sirtuins and the regulation of ageing. *FEMS Yeast Research*. 2014; 14: 73-88.
4）Grabowska W, Sikora E, Bielak-Zmilewska A. Sirtuins, a promising target in showing down the ageing process. *Biogerontol*. 2917; 18: 447-476.
5）Hsu Yi-C, Wu Y-T, Tsai C-L, et al. Current understanding and future perspectives of the roles of sirtuins in the reprogramming and differentiation of pluripotent stem cells. *Exp Biol Med*. 2018; 243: 563-575.
6）Yamamoto H, Schoonjans K, Auwerx J. Sirtuins function in health and disease. *Mol Endoc*. 2007; 21: 1745-1755.
7）Shoba B, Lwin ZM, Ling LS, et al. Function of sirtuins in biological tissues. *Anat Rec*. 2009; 292: 536-543.
8）Kane, AE, Sinclair, DA. Sirtuins and NAD^+ in the Development and Treatment of Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Circ Res*. 2018; 123: 868–88.
9）Schuitz MB, Sinclair DA. When stem cells grow old: phenotypes and mechanisms of stem cell aging. *Develop*. 2016; 143: 3-14.
10）Saxton JA, Kimball GC. Relation of nephrosis and other diseases of albino rats to age and to modifications of diet. *Arch Pathol*. 1941; 32: 951-965.
11）Saxton JA, Boon MC, Furth J. Observations on the inhibition of development of spontaneous leukemia in mice by underfeeding. *Cancer Res*. 1944; 4: 401-409.
12）White FR, White J, Mider GB, et al Effect of caloric restriction on mammary tumor formation in strain C3H mice and on the response to painting with metylcholanthrene. *J Natl Cancer Ist*. 1944; 5: 43-48.
13）Fanestil DD, Barrows CH. Aging in the rotifer. vention of age-related hearing loss under calorie restriction. *Cell*. 2010; 143: 802-812.
14）Klass MR. Aging in the nematode Caenorhabditis: major biological and environmental factors influencing life span. *Mech Aging Dev*. 1977; 6: 413-429.
15）Comfort A. Effect of delayed and resumed growth on the longevity of a fish (Lebistes reticulatus, Peters) in captivity. *Gerontologia*. 1963; 8: 150-155.
16）Ross MH. Length of life and nutrition in the rat. *J Nutr*. 1961; 75: 197-210.
17）Weindruch R, Walford R. Dietary restriction in mice beginning at 1 year of age: Effect on life-span and spontaneous cancer ibcidence. *Science*. 1982; 215: 1415-1418.
18）Anson RM, Guo Z, de Cabo R, et al. Intermittend fasting dissociates benefical effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 6216-6220.
19）Bordon L, Cohen D, Robinson A, et al. SIRT1 transgenic mice show phenotypes resembling calorie restriction. *Aged Cell*. 2007; 6: 759-767.
20）Rogina B, Helfande SL. Sirt2 mediates longevity in the fly through a pathway related to calorie restriction. *Pro Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 15998-16003.
21）Balan V, Miller GS, Kaplun I, et al. Life span extension and neuronal cell protection by drosophila nicotinamidase. *J Biol Chem*. 2008; 283: 27810-27819.
22）Moroz N, Carmona JJ, Snderson E, et al. Dietary restriction imvoles NAD(+)-dependent mechanisms and a shift toward oxidative metabolism. *Aging Cell*. 2014; 13: 1075-1085.
23）Cohen HV, Miller C, Britterman KJ, et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science*. 2004; 305: 390-392.
24）Chen D, Steele AD, Lindquist S, et al. Increase in activity calorie restriction requires Sirt1. *Science*. 2005; 310: 1641.
25）Hebert AS, Dittenhafer-Reed KE, Yu W, et al. Calorie restriction and SIRT3 trigger global reprogramming of the mitochondrial protein acetylome. *Mol Cell*. 2013; 49: 186-199.
26）Qiu X, Brown K, Hirschey MD, et al. Calorie restriction reduces oxidative stress by SIRT3-mediated SOD2 activation. *Cell Metab*. 2020; 12: 662-667.
27）Someya S, Yu W, Hallows WC, et al. Sirt3 mediates reduction of oxidative damage and prevention of age-related hearing loss under calorie restriction. *Cell*. 2010; 143: 802-812.
28）Hwangbo DS, Lee HY, Abozaid LS, et al. Mechanism of lifespan regulation by calorie restriction and intermittent fasting in model organisms. *Nutrients*. 2020; 12: 1194.
29）Mihaylova MM, Sabatini DM, Yilmaz OH. Dietary and metabolic control of stem cell function in physiology and cancer. *Cell Stem Cell*. 2014; 14: 292-305.
30）Yilmaz OH, Katajisto P, Lamming DW, et al. mTORC1 in the Paneth cell niche couples intestinal stem-cell function to calorie intake. *Nature*. 2012; 486: 490-495.
31）Ohsumi Y, et al. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction. *J Cell Biol*. 1992; 119: 301-311.
32）Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research. *Cell Res*. 2014; 24: 9-23.
33）Kitaoka Y, Sase K,Tsukahara O, et al. Axonal protection by nicotinamide riboside via Sirt1-autophagy pathway in TNF-induced optic nerve degeneration. *Mol Neutrobiol*. 2020; 57: 4952-4960.
34）Neal E, Chaffe H, Schwartz R, et al. A randomized trial and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50: 1109-1117.
35）McCarty MF, Dinicolantomio JJ, O'Keefe JH. Ketosis may promote brain macroautophagy by activation Sirt1 and hypoxia-inducible factor-1. *Med Hypotheses*. 2015; 85: 631-639.
36）Elamin M, Ruskin DN, Masino SA, et al. Ketogenic diet modulates NAD^+-dependent enzymes and reduced DNA damage in hippocampus. Front Cell Neurosci. 30 August 2018; 30.
37）Ruskin DN, Kawamura M, Mashimo SA. Reduced pain

and inflammation in juvenile and adult rats fed a ketogenic diet. *PLos ONE*. 2009; 4: e8349.
38）Plummer JD, Johnson JE. Extension of cellular lifespan by methionine restriction involves alterations in central carbon metabolism and is mitophagy-dependent. Front Cell Dev Biol. 28 November 2019;
39）Kitada M, Ogura Y, Monno I, et al. Effect of Methionine restriction on aging: its relationship to oxidative stress. *Biomedicines*. 2021; 9: 130.
40）Hine C, Harputlugil E, Zhang Y, et al Endogeous hydrogen sulfide production is essential for dietary restriction benefits. *Cell*. 2015; 160: 132-144.
41）Hine C, Mitchell JR. Calorie restriction and methionine restriction in control of endogenous hydrogen sulfide production by the transsulfuration pathway. *Exp Gerontol*. 2015; 68: 26-32.
42）Tang S, Fang Y, Huang G, et al. Methionine metabolism is essential for SIRT1-regulated mouse embryonic stem cell maintenance and embryonic development. *EMBO*. 2917; 36: 3175-3193.
43）Miller DL, Roth MB. Hydrogen sulfide increases thermotolerance and lifespan in Caenorhabditis elegans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104: 20618-20622.
44）Zheng M, Qiao W, Cui J, et al. Hydrogen sulfide delays nicotinamide-induced premature senescence via upregulation of SIRT1 in human umbilical vein endothelial cells. *Mol Cell Biochem*. 2914; 393: 59-67.
45）Calabrese V, Scuto M, Salinaro AT, et al. Hydrogen sulfide and carnosine: modulation of oxidative stress and inflammation in kidney and brain axis. *Antioxidants*. 2020; 9(12): 1303.
46）Sun Y, Teng Z, Sun X, et al. Exogenous H^2S reduces the acetylation levels of mitochondrial respiratory enzymes via regulating the NAD^+-SIRT3 pathway in cardiac tissues of ad/db nice. *Am J Physiol Endocrineol Metab*. 2019; 317: E284-E297.
47）Yoshino J, Baur J, Imai SH. NAD^+ intermediates: The biology and therapeutic potential of NMN and NR. *Cell Metab*. 2018; 27: 513-528.
48）Hong W, Mo F, Zhang M, et al. Nicotinamide mononucleotide: a promising molecule for therapy of diverse disease by targeting NAD^+ metabolism. *Front Cell Dev Biol*. 2020; 8: 246.
49）Mills KF, Yoshida S, Stein L, et al. Long-term administration of nicotinamide mononucleotide mitigates age-associated physiological decline in mice. *Cell Metab*. 2016; 24: 795-806.
50）Fang YI, Tang S, Li X. Sirtuins in metabolic and epigenetic regulation of stem cells. *Trends Endocrinol Metab*. 2019; 30: 177-188.
51）Irie J, Inagaki E, Fijita M, et al. Effect of oral administration of nicotinamide mononucleotide on clinical parameters and nicotinamide metabolite levels in healthy Japanese men. *Endocrine J*. 2020; 67: 153-160.
52）Yosino M, Yoshino J, Kayser BD, et al. Nicitinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic wowen. *Science*. 2021; 372: 1224-1229.
53）Song J, Li J, Ning G, et al. Nicotinamide mononucleotide promotes osteogenesis and reduces adipogenesis by regulation mesenchymal stromal cells via the SIRT1 pathway in aged bone marrow. *Cell Death Dis*. 2019; 10: 336.
54）Yoshino J, Mills KF, Yoon MJ, et al. Nicotinoamide mononucleotide, a key NAD^+ intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice. *Cell Metab*. 2011; 14: 528-536.
55）Covarrubias AJ, Perrone R, Grozio A, et al. NAD^+ metabolism and its roles in cellular processes during ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021; 22: 119-141.
56）Kiss T, Balasubramanian P, Valcarcell-Ares MN, et al. nicotinamide mononucleotide (NMN) treatment attenuates oxidative stress and rescues angiogenic capacity in aged cerebromicrovascular endothelial cells: a potential mechanism for the prevention of vascular cognitive impairment. *Geroscience*. 2019; 41: 619-630.
57）Yamamoto T, Byun J, Zhai P, et al. Nicotinamide mononucleotide, an intermediate of NAD^+ synthesis, protects the heart from ischemia and reperfusion. *PLoS ONE*. 2014; 9: e98972.
58）Martin AS, Abraham DM, Hershberger KA, et al. Nicotinamide mononucleotide required SIRT3 to improve cardiac function and bioenergetics in a Friedreich's ataxia cardiomyopathy model. *JCI Insight*. 2017; 2: 93885.
59）Kane, AE, Sinclair, DA. Sirtuins and NAD^+ in the Development and Treatment of Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Circ Res*. 2018; 123: 868-88.
60）Chen X, Amorim JA, Moustafa GA, et al. Neuroprotective effects and mechanisms of action of nicotinamide mononucleotide (NMN) in a photoreceptor degenerative model of retinal detachment. *Aging*. 2020; 12: 24504-24521.
61）Johnson S, Wozniak DF, Imai S. CA1 Nampt knockdown recapitulates hippocampal cognitive phenotypes in old mice which nicotinamide mononucleotide improves. *NPL Aging Mech Dis*. 2018; 4: 10.
62）下濱俊．アルツハイマー型認知症治療の現状と展望．国際抗老化再生医療学会誌．2020; 3: 1-11.
63）Wang X, Hu X, Yang Y, et al. Nicotinamide mononucleotide protects against beta-amyloid oligomer-induced cognitive impairment and neuronal death. *Brain Res*. 2016; 1643: 1-9.
64）Yao Z, Yang W, Gao Z, et al. Nicotinamide mononucleotide inhibits JNK activation to reverse Alzheimer disease. *Neurosci Lett*. 2017; 647: 133-140.
65）Xie X, Yu C, Zhou J, et al. Nicotinamide mononucleotide ameliorates the depression-like behaviors and is associated with attenuating the disruption of mitochondrial bioenergetics in depressed mice. *J Affect Disord*. 2020; 263: 166-174.
66）Assiri MA, Ali HR, Marentette JO, et al. Investigating

RNA expression profiles altered by nicotinamide mononucleotide therapy in a chronic model of alcoholic liver disease. *Hum Genomics*. 2019; 13: 65.

67）Guan Y, Wang SR, Huang XZ, et al. Nicotinamide mononucleotide, an NAD(+) precursor, rescues age-associated susceptibility to AKI in a sirtuin1-dependent manner. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28: 2337-2352.

68）Zhu Yi, Liu J, Park J, et al. Subcellular compartmentalization of NAD+ and its role in cancer: a serenade of metabolic melodies. *Pharmacol Yher*. 2019; 200: 27-41.

69）Chang HC, Guarente L. Sirt1 and other sirtuins in metabolism. *Trend Endocrinol Metab*. 2014; 25: 138-145

70）Hwang ES, Song SB. Nicotinamide is an inhibitor of SIRT1 in vitro, but can be a stimulator in cells. *Cell Mol Life Sci*. 2017; 74: 3347-3362.

71）Guan X, Lin P, Knoll E, et al. Mechanism of inhibition of the human sirtuin enzyme SIRT3 by nicotinamide: computational and experimental studies. PloS ONE. September 15 2014;.

72）Park SM, Li T, Wu S, et al. Niacin intake and risk of skin cancer in US women and men. *Int J Cancer*. 2017; 140: 2023-2031.

73）Iside C, Scafuro M, Nebbioso A, et al. SIRT1 activation by natural phytochemicals: an overview. Front Pharmacol. 07 August 2020;

74）Hung CH, Chan SH, Chu PM, et al. Quercetin is a potent anti-artherosclerotic compound by activation of SIRT1 signaling oxLDL stimulation. *Mol Nutr Food Res*. 2015; 59: 1905-1917.

75）Hung SX, Qiu G, Chen FR, et al. Berberine protects secondary injury in mice with traumatic brain injury through abti-oxidative and anti-inflammatory modulation. *Neurochem Res*. 2018; 43: 1814-1825.

76）Zendedel E, Butler AE, Atkin S, et al. Impact of curcumin on sirtuins: a review. *J Cell Biochem*. 2018; 119: 10291-10300.

77）Kim, SC, Kim YH, Son SW, et al. Fisetin induces Sirt1 expression while inhibiting early adipogenesis in 3T3-Li cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015; 467: 638-644.

78）Gertz M, Nguyen GTT, Fischer F, et al. A molecular mechanism for direct sirtuin activation by resveratrol. PLoS ONE. Novenber 21 2012;

79）Chao SC, Chen YJ, Huang KH, et al. Induction of Sirt-1 signaling by resveratrol induces human chondrosarcoma cell apoptosis and exhibits antitumor activity. Scient Rep. 09 June 2017;

80）Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, et al. Small molecule activator of sirtuins extend Saccharomyces cerevisiac lifespan. *Nature*. 2003; 425: 191-196.

81）Hayato Maeda. Nutraceutical effects of fucoxanthin for obesity and diabetes: a review. *J Oleo Sci*. 2015; 64: 125-132.

82）Yi-Hsien Chang, Ya-Ling Chen, Wen-Chung Huang, Chian-Jiun Liou. Fucoxanthin attenuates fatty acid-induced lipid accumulation in FL83B hepatocytes through regulated Sirt1/AMPK signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; 495: 197-203.

83）Hart T, Dider S, Han W, et al. Toward repurposing metformin as a precision anti-cancer therapy using structural systems pharmacology. Scientific Reports. 2016; 6:

84）Palliyaguru DL, Minor RK, Mitchell SJ, et al Combining a high dose of metformin with the SIRT1 activator, SRT1720, reduces life span in aged mice fed a high-fat diet. *J Gerontol*. 2020; Series A, 75: 2037-2041.

85）Das A, Huang GX, Bronkowski M, et al. Impairment of an endothelial NAD^+-H2S signaling networks is a reversible case of vascular aging. *Cell*. 2018; 173: 74-89e.20.

86）Yamamoto T, Byun J, Zhai P, et al. Nicotinamide mononucletide, an intermediate NAD^+ synthesis, protects the heart from ischemia and reperfusion. PLos One. 2014 Jun 6;