

1. 老化研究で有名なハーバード大学のシンクレア博士らは、マウスを用いて加齢による女性の妊娠率の低下を NMN の補給により回復させることができるかどうかの検討を行いました。

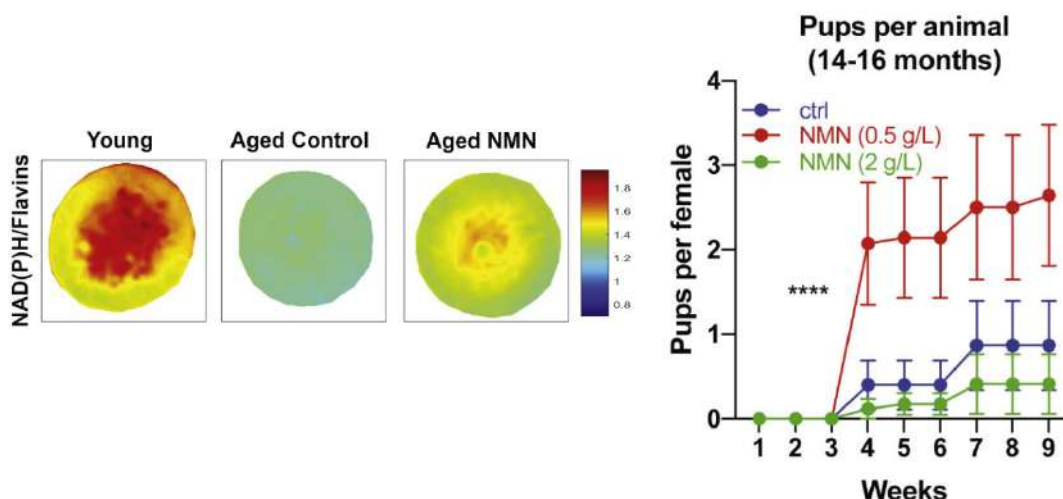
Cell Rep. 2020 Feb 11;30(6):1670-1681.に発表された内容によりますと、加齢に伴う卵細胞の質の低下は細胞内の NAD⁺レベルの低下を伴っており（左図）、NAD⁺前駆体（体内で変換されて NAD になるという意味です）である NMN が卵細胞を若返らせ、生殖能力を回復させました（右図）。

この検討では NAD⁺が高齢の雌マウスにおける排卵率や卵細胞の質および出産率を向上させましたが、NMN には適切な使用量があることも明らかになりました。

※日本語訳は、原文の全てを直訳したのではなく、要旨を意識したものです。

Here, we show that this loss of oocyte quality with age accompanies declining levels of the prominent metabolic cofactor nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺). Treatment with the NAD⁺ metabolic precursor nicotinamide mononucleotide (NMN) rejuvenates oocyte quality in aged animals, leading to restoration in fertility, and this can be recapitulated by transgenic overexpression of the NAD⁺-dependent deacylase SIRT2, though deletion of this enzyme does not impair oocyte quality.

These data from orthogonal pharmacological and genetic approaches show that increasing NAD⁺ enhances ovulation rate, oocyte quality, and overall live birth rates in aged female mice, though they point to an optimum range of dosing.



訳者注：

左図－卵細胞の蛍光顕微鏡写真。NAD(P)Hが多いと赤く表示され、少ないと青く表示される。

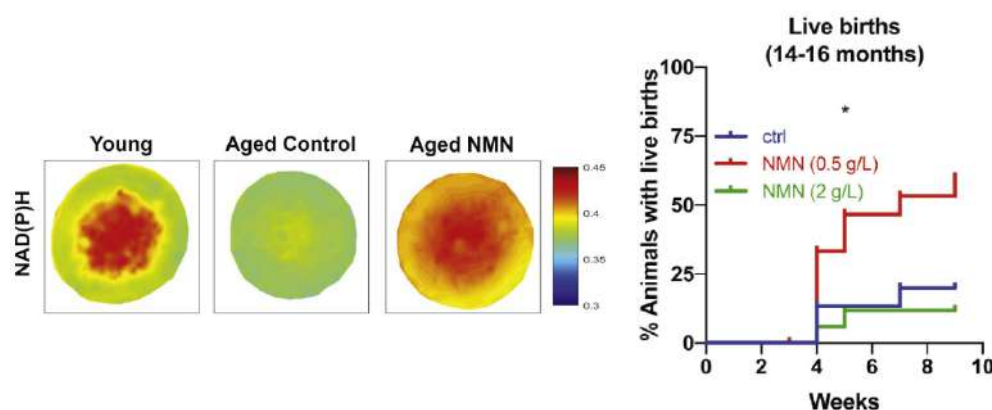
右図－14-16カ月齢のマウス（ヒトでは40代後半に相当）の出産率。雌マウス一匹当たりが出産した仔の数を表しており、NMN (0.5g/L)の低投与量で優位に数が増えました。

2. 加齢に伴う女性の生殖能力は卵細胞の質の低下を伴う不可逆的なプロセスですが、その理由の一つに NAD⁺レベルの低下が関与しています。老化研究の権威であるハーバード大学のシンクレア博士らがニューサウスウェールズ大学、リムリック大学などと共同研究を行った成果が 2020 年のアメリカの科学雑誌*に発表されており、その論文での報告によりますと、12 カ月齢のマウス（ヒトでは 40 代に相当します）の卵細胞では、4-5 カ月齢のマウス（ヒトでは 20 代に相当します）と比較して NAD(P)H が低下していましたが、NMN の投与により、NAD(P)H のレベルを上げることができました（左図）。13 カ月齢のマウス（ヒトでは 40 代に相当します）に NMN を飲み水に混ぜて 0.5 および 2 g/L の濃度で 4 週間投与した結果、NMN の投与により、出産児の数を増やしましたが、この効果は低濃度の NMN のみで認められたため、NMN を高濃度で用いても、妊娠、出産に対してプラスの効果はない可能性を示唆しています（右図）。

* Cell Rep. 2020 Feb 11;30(6):1670-1681.

※日本語訳は、原文の全てを直訳したものではなく、要旨を意識したものです。

Reproductive aging in female mammals is an irreversible process associated with declining oocyte quality, which is the rate-limiting factor to fertility. Consistent with our hypothesis, we found that NAD(P)H levels declined in oocytes from aged animals, compared with young (4- to 5-week-old) animals, and NMN treatment increased NAD(P)H levels in oocytes from aged animals. We treated a cohort of 13-month-old animals with two different doses of NMN (drinking water, 0.5 and 2 g/L) for 4 weeks before the introduction of a male of proven fertility. NMN treatment improved the time to first live birth and the overall proportion of animals achieving live birth during the breeding trial, though this surprisingly occurred at the lower dose of NMN (0.5 g/L), suggesting that previous experiments were performed at a dose that benefited oocyte quality but may have adversely affected other aspects of fertility.



訳者注：左図－卵細胞の蛍光顕微鏡写真。NAD(P)H が多いと赤く、少ないと青い。

右図－14-16 カ月齢のマウス（ヒトの 40 代後半）の出産率。NMN の低投与量(0.5g/L)で優位に数が増えたが、高投与量(2g/L)では投与しない場合と同程度であった。

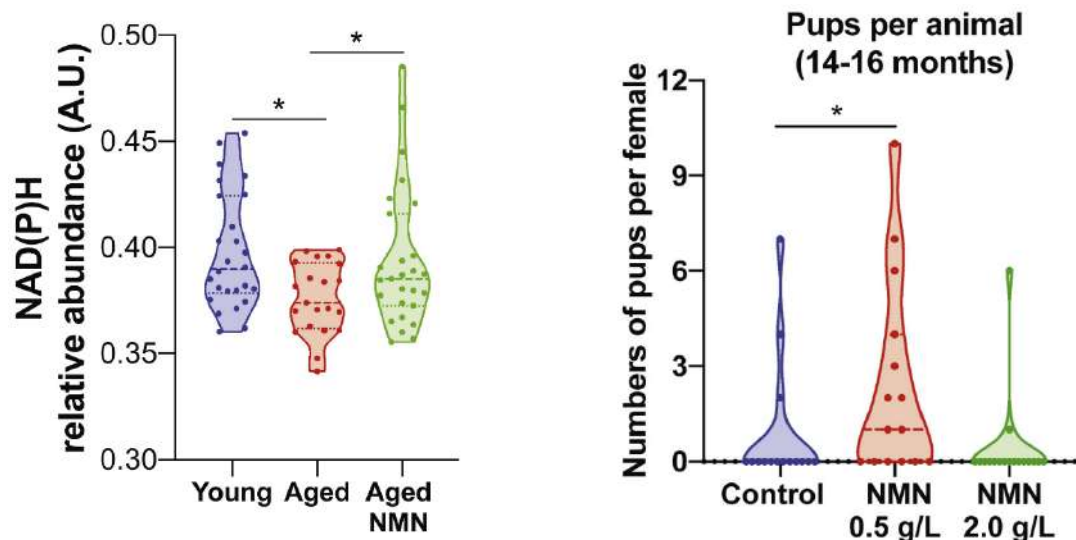
3. 晩婚化とそれに伴う非可逆的な妊娠率の低下が不妊の増加につながっています。老化研究の世界で著名なハーバード大学のシンクレア博士をはじめとするアメリカとオーストラリアの研究チームが、マウスを用いて卵細胞内の NAD(P)H レベルが加齢とともに低下すること、その作用が NMN の投与によって回復し (右図)、妊娠率を向上させること (左図) を報告しました。しかしながらこの実験では、低用量の NMN の方が高齢のマウスに対して妊娠率の改善に効果がありました。そのため、妊娠率の改善には最適な NMN の濃度が存在することが示唆されました。

出典：Cell Rep. 2020 Feb 11;30(6):1670-1681.

※日本語訳は、原文の全てを直訳したのではなく、要旨を意識したものです。

Increasing maternal age and subsequent infertility have rapidly become a significant challenge to family planning, as a result of the irreversible decline in female fertility in mammals.

In the current study, we show that oocyte levels of NAD(P)H decline with age and demonstrate that NAD⁺ repletion using NMN restores oocyte quality and enhances ovulation rate and fertility. One unexpected aspect of this study was that treatment with a lower dose of NMN resulted in improved functional fertility, as assessed by pregnancy and live birth in aged animals. This could suggest that there is an optimum range for dosing of NAD⁺ precursors beyond which other aspects of fertility could be adversely affected, lowering functional fertility.



訳者注：左図－卵細胞中の NAD(P)H 量。若いマウスと高齢のマウスでは高齢のマウスで NAD(P)H 量が減っていたが、高齢マウスに NMN を投与すると若いマウスレベルに復活した。右図－14-16 カ月齢のマウス（ヒトでは 40 代後半程度）の出産率。雌マウス一匹当たりの出産匹数。NMN (0.5g/L)の低投与量で優位に増えたが、高投与量(2g/L)では投与しない場合と差が無かった。

4. 生殖医療において、出産年齢の高齢化が問題になっている反面、卵細胞の質を改善するための治療法は確立されていません。老化研究の第一人者であるハーバード大学のシンクレア博士らが2020年のアメリカの科学雑誌 Cell Reports に掲載したマウスを用いた研究論文によりますと、卵細胞内の NAD(P)H の量は加齢とともに低下しますが、NMN を用いて NAD⁺を補給することにより卵細胞の質を回復させ（左図）、排卵と出産（右図）を向上させることができました。

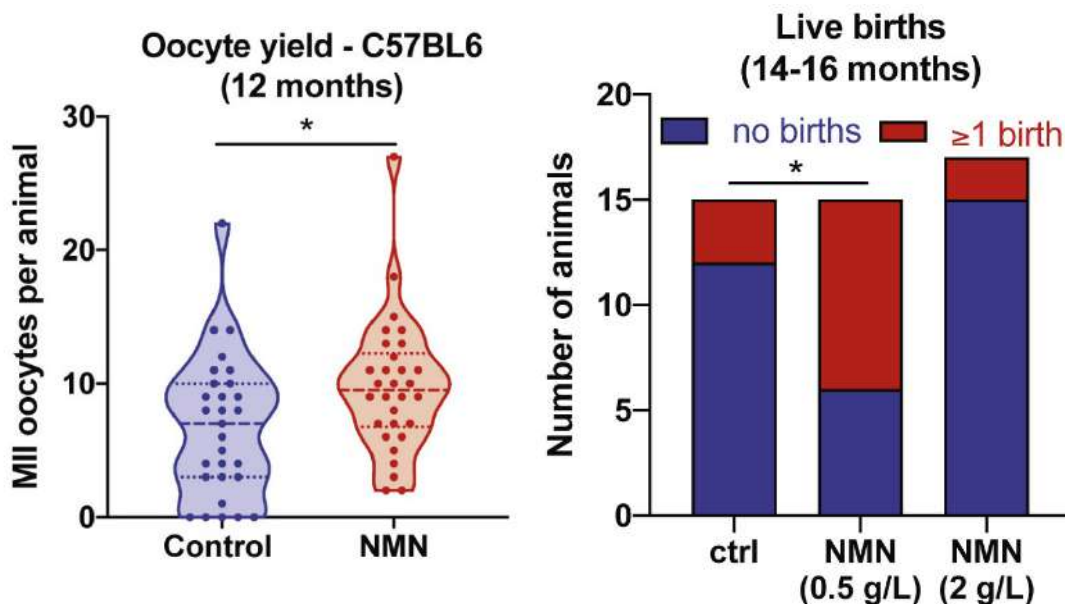
NMN のヒトの不妊治療での臨床研究が、この研究結果の妥当性を評価することに期待しましょう。

引用文献：Cell Rep. 2020 Feb 11;30(6):1670-1681.

※日本語訳は、原文の全てを直訳したものではなく、要旨を意識したものです。

Despite maternal age being the greatest clinical challenge for reproductive medicine, there are no therapeutic treatments to improve oocyte quality. In the current study, we show that oocyte levels of NAD(P)H decline with age and demonstrate that NAD⁺ repletion using NMN restores oocyte quality and enhances ovulation rate and fertility.

Future studies should aim to test NAD⁺-raising compounds in a clinical setting, both as an oral therapeutic and as an additive to embryo media, to assess the relevance of these findings to human infertility.



訳者注：

左図－12 カ月齢のマウス（ヒトの年齢では 40 代）の卵細胞の数

右図－14-16 カ月齢のマウス（ヒトの年齢では 40 代後半）の出産数。NMN (0.5g/L)の低投与量で有意に数が増えたが、高投与量(2g/L)では投与しない場合と差が無い。