

イブニングセミナー 4 NMNの上位互換、5 デアザフラビン (TND1128) の基礎と臨床

6月1日(土) 第5会場(3F 大会議室 A3) 16:10~16:55

座長：山田 秀和(近畿大学 アンチエイジングセンター 客員教授)

共催：医療法人社団創雅会 銀座アイグラッドクリニック

ES4 NMNの上位互換、5 デアザフラビン (TND1128) の基礎と臨床

○乾 雅人

医療法人社団創雅会 理事長 / 銀座アイグラッドクリニック 院長

「老化は治る。」時代とされ、昨今、各種の老化治療薬が研究・開発・検証されている。その筆頭の一つとして、NMNが話題だが、このNMNに有意性を示す可能性がある物質、5 デアザフラビン (TND1128) を紹介する。

そもそも、NMNとは生体内でNAD+となり、生体内のエネルギー通貨とでもいうべきATPの生成に深く関与している。5 デアザフラビン (TND1128) はミトコンドリアにおけるATP生成能がNMNの数十倍と特許承認済であり、長寿遺伝子として知られるサーチュインの活性もNMNの数倍とする先行実験データがある。

古くから、5 デアザフラビンはリボフラビン=ビタミンB2の誘導体の一種と知られてきた。化学構造式の内部に4つのアザ (aza)、即ち、窒素 (N) 元素を含有し、このうちの第5位のものを取り除いたものが、5 デアザフラビンと呼ばれている。デカフェインコーヒーが、カフェインを取り除いたコーヒーであるのと同じだ。

同物質の化学構造は、ビタミンB3骨格を有するNAD+やNDAP+とは全くの別物である。しかしながら、電子論の観点からはNAD+やNADP+の電子配置と極めて高い相同性を示す。薬学の世界では、同物質を第三のピリミジンヌクレオチドと見做すのが相当とされてきた。事実、自然界でも、一部の細菌が5 デアザフラビンを活用してエネルギー生成を行っていることが知られている。

同物質はビタミンB2骨格であり、化学的安定性に優れている。結果として、NAD+やNADP+と異なり、5 デアザフラビンは数百種類のサブタイプの作成が可能であった。実際にシミュレーションした中から10種類のサンプルアッセイを作成し、総合的に優れたサンプルがTND1128と命名された経緯を持つ。本物質は“自己酸化還元能力”を有し、酸化還元反応において電子を授受する相手となる物質を必要としない。これが、特別に強いミトコンドリア活性、サーチュイン活性に関与していると考えるのが妥当だ。

当院は、倫理審査委員会(一般社団法人日本臨床研究安全評価機構: IRB18000005)の承認のもと、世界初の臨床研究(観察研究)を実施した。同成分100mgを含有するカプセルを1日1カプセル内服で、高血圧や糖尿病、脂質異常、肝腎機能の改善、認知症の改善、筋力低下の改善、慢性疼痛の緩和、全身倦怠感の改善などの効能が得られた。一方で、臨床効果に乏しい症例も認めている。有害事象としては、累積1000処方例のうち2症例に薬剤性肝機能障害(AST/ALT上昇)を認めた。

現状ではエビデンスが限定的であり、診断学に基づいて適応を制限していることを強調しておく。一方で、高血圧患者群に対する治療効果を、機械学習モデルを駆使して検証したところ、従来型のEBMである高リスク・アプローチよりも、高ベネフィット・アプローチ(エビデンスの有無を問わない)の方が5倍も経済合理性があったとする報告がある。同物質の処方方は高ベネフィット・アプローチの一種であり、データベースの構築を念頭に置いて臨床例を積み重ねるのが望ましい。

老化の分類表作成、老化治療のデータベース設置を念頭に、現時点でのプレリミナリーな臨床データを公表する。本講演を通じて、基礎実験の追加実施、観察研究で得られた仮説を命題とする介入研究の実施、への契機としたい。