

ミトコンドリアでのエネルギー産生における ビタミン・ミネラルの役割

伊 美 友紀子・吉 岡 泰 淳・川 畑 球 一
寺 尾 純 二・柴 田 克 己

The Role of Vitamin and Mineral on Mitochondrial Energy Metabolism

IMI Yukiko, YOSHIOKA Yasukiyo, KAWABATA Kyuichi,
TERAO Junji and SHIBATA Katsumi

Abstract: Age-related decline of mitochondrial energy metabolism is associated with the onset or progression of frailty and sarcopenia. Various vitamins and minerals are involved in energy metabolism, and these micro-nutrients deficiency induces energy metabolism dysfunction. This paper outlines the role of vitamins and minerals on mitochondrial energy production and the relationship of these nutrients and aging. In addition, reduction of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD), which be synthesized from niacin, enhances mitochondrial dysfunction in elderly. Therefore, this paper also describes the NAD metabolism and application as anti-aging target.

Key Words: frailty, mitochondria, energy metabolism, vitamins, minerals

抄録：フレイル・サルコペニアの発症及び進展には、加齢によるミトコンドリアでのエネルギー産生の低下が関与すると考えられる。エネルギー産生過程には多くのビタミン・ミネラルが関与しており、これらの微量栄養素の不足はエネルギー代謝異常を引き起こす。本稿ではエネルギー産生過程におけるビタミン・ミネラルの役割について概説し、加齢との関連について述べる。特にナイアシンから合成されるニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) は加齢により減少し、ミトコンドリア機能不全と関連することが知られていることから、NAD 代謝に関連する最新の知見を交えて紹介する。

キーワード：フレイル、ミトコンドリア、エネルギー代謝、ビタミン、ミネラル

はじめに

超高齢社会となった我が国では、健康寿命の延伸が課題となっている。フレイル・サルコペニアは要介護状態に至る重要な要因と考えられ、健康寿命の延伸の為にはその予防を欠かす

ことができない。自立と要介護状態の間に位置するフレイルの進展には、身体的・精神心理的・社会的な要因がある。サルコペニア（加齢による筋萎縮や身体機能の低下）は身体的フレイルの重大な要因であり、フレイル・サルコペニアの予防改善が健康寿命の延伸に必須である。現在フレイル・サルコペニアに対する栄養

介入では、十分なエネルギー産生栄養素、特にタンパク質の摂取が推奨されている。しかしながら、非エネルギー産生栄養素であるビタミン・ミネラルのフレイル・サルコペニア予防改善における働きや、その適性摂取量については十分な議論がなされていない。

加齢による骨格筋の減少及び筋力の低下には、身体活動量の低下や栄養不足、ホルモンバランスの変化など様々な要因が関係しており、筋組織のミトコンドリアの機能不全も一因として挙げられる。これは、加齢により増加した活性酸素種がミトコンドリア機能を障害し、ミトコンドリアのエネルギー産生能が低下することで骨格筋の減少や筋力の低下を誘導すると考えられる。近年、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) とミトコンドリア機能の関連が注目されている。NAD はビタミンであるナイアシン (ニコチンアミド、ニコチン酸) の補酵素型であり、生体内では酸化型 (NAD⁺) あるいは還元型 (NADH) として存在し、生体内での様々な酸化還元反応の補酵素として機能する化合物である。本総説では、エネルギー産生に関与するビタミン・ミネラルについて概説し、フレイル・サルコペニア予防改善の観点からみた NAD 代謝とミトコンドリア機能についての知見を紹介する。

1. エネルギー産生に関与する ビタミン・ミネラル

エネルギー貯蔵体である ATP を産生する栄養素は、糖質 (グルコース)・脂質・タンパク質 (アミノ酸) である。これらの代謝過程に関与するビタミン・ミネラルについて以下にまとめた。

1-1. 解糖系

解糖系の概略を図1に示した。グリセルアルデヒド3-リン酸デヒドロゲナーゼは、NAD⁺とリン酸としてのリンを必要とする。また、ヘキソキナーゼ、ホスホフルクトキナーゼ、ホスホグリセリン酸キナーゼ、ピルビン酸キナーゼが触媒する反応においてマグネシウムが必要である。

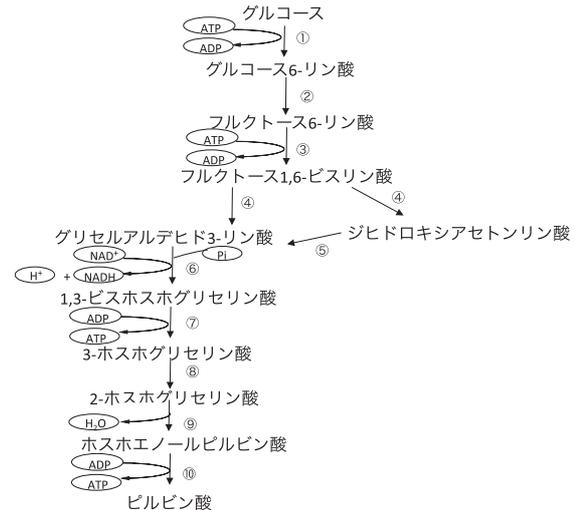


図1 解糖系の概略図

1分子のグルコースから2分子のピルビン酸が生成する。①ヘキソキナーゼ、②ホスホグルコースイソメラーゼ、③ホスホフルクトキナーゼ1、④アルドラーゼ、⑤トリオースリン酸イソメラーゼ、⑥グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ、⑦ホスホグリセリン酸キナーゼ、⑧ホスホグリセリン酸ムターゼ、⑨エノラーゼ、⑩ピルビン酸キナーゼ

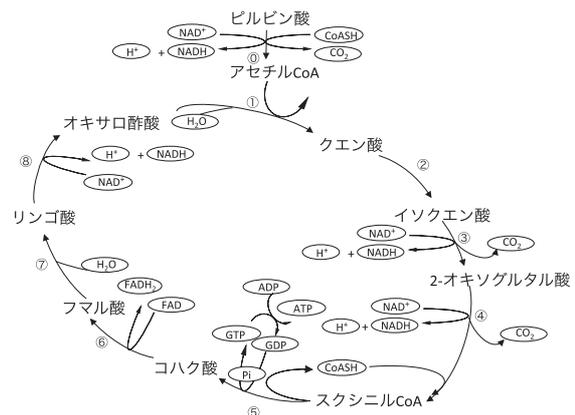


図2 クエン酸回路の概略図

ピルビン酸はミトコンドリアマトリックスでアセチル CoA に変換されたのち、クエン酸回路に導入される。①ピルビン酸デヒドロゲナーゼ、②クエン酸シンターゼ、③アコニターゼ、④イソクエン酸デヒドロゲナーゼ、⑤2-オキシグルタル酸デヒドロゲナーゼ、⑥スクシニル CoA シンターゼ、⑦コハク酸デヒドロゲナーゼ、⑧リンゴ酸デヒドロゲナーゼ

1-2. クエン酸回路

ピルビン酸は、好気性条件下においてミトコンドリアマトリックス内でアセチル CoA に変換され、クエン酸回路へ導入される (図2)。アセチル CoA はアセチル基が補酵素 A (CoASH) と結合した物質で、パントテン酸 (ビタミン B₅) は CoASH の構成成分である。

ピルビン酸からアセチル CoA が生成される一連の反応は、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体により触媒される。この複合体はチアミン

ピロリン酸（ビタミン B₁ の補酵素型）ビタミン様物質 α リポ酸，フラビンアデニンジヌクレオチド（FAD，ビタミン B₂ の補酵素型）を補酵素として必要とする。FAD は還元され還元型の FADH₂ となるが，NAD⁺ により FAD へ再酸化されるため，この反応では NADH が生成される。

アセチル CoA とオキサロ酢酸とが縮合しクエン酸を生成することより，クエン酸回路が開始される。イソクエン酸デヒドロゲナーゼは，NAD⁺ と Mn²⁺ を補因子として必要とする。2-オキソグルタル酸デヒドロゲナーゼ複合体は，ピルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体と同じく，補因子として TPP，CoASH， α リポ酸，FAD，NAD⁺ を必要とする。スクシニル CoA シンテターゼが触媒する反応は，ヌクレオチドリン酸（ADP や GDP）のリン酸化と共役しており，リン酸としてのリンが必要となる。コハク酸デヒドロゲナーゼは FAD を補酵素として必要とする。なお，コハク酸デヒドロゲナーゼはクエン酸回路のその他の酵素と異なり，ミトコンドリアマトリックス内には存在せず，ミトコンドリア内膜に結合している。リンゴ酸デヒドロゲナーゼが触媒する反応には NAD⁺ が必要となる。クエン酸回路が一回転すると，CO₂ 2 分子，NADH 3 分子，FADH₂ 1 分子，GTP 1 分子が生成する。NADH や FADH₂ からの電子は，ミトコンドリア内膜に存在する電子伝達系で最終的に酸素へ受け渡される。

1-3. 脂肪酸の β 酸化

脂質（トリアシルグリセロール）は脂肪酸とグリセロールに分解され，グリセロールは肝臓でグリセロール 3-リン酸となり，トリアシルグリセロールやグルコース，リン脂質の合成に利用される。脂肪酸は，ミトコンドリアで β 酸化により分解される。 β 酸化前に，細胞質の脂肪酸はミトコンドリア外膜に存在する酵素が触媒する，ATP と CoA との反応によりアシル CoA となる。ミトコンドリア内膜はアシル CoA をほとんど透過しないため，カルニチンと呼ばれる担体と結合しアシルカルニチンとしてミトコンドリアマトリックスへ輸送される。アシルカルニチンはミトコンドリアマトリックスでアシル CoA に再生され，カルニチンは膜

間腔に戻され再利用される。 β 酸化では，アシル CoA となった脂肪酸の β 位の炭素（カルボキシ末端から二つ目の炭素）が酸化され，1 分子のアセチル CoA と炭素 2 個分短くなったアシル CoA が生成する。この過程は 4 段階で構成されており，炭素数 4 のアシル CoA が 2 分子のアセチル CoA になるまで繰り返される。 β 酸化は FAD を補酵素とするアシル CoA デヒドロゲナーゼによるアシル CoA の酸化から始まり，この反応で FADH₂ が産生される。FADH₂ は電子伝達系で電子を UQ に受け渡す。 β 酸化の 3 段階目を触媒する L- β -ヒドロキシアシル CoA デヒドロゲナーゼは NAD⁺ を補酵素とし，生じた NADH の電子は電子伝達系の複合体 I に受け渡される。

β 酸化で生成したアセチル CoA はクエン酸回路を經由して CO₂ と H₂O に変換される。この過程で生成した NADH と FADH₂ は電子伝達系で酸化され，放出されたエネルギーの一部は酸化リン酸化による ATP 合成に利用される。炭素数 16 のパルミチン酸が完全酸化された場合，7 分子の NADH，7 分子の FADH₂，8 分子のアセチル CoA が生成し，最終的に 106 分子の ATP が産生される。

1-4. アミノ酸からのエネルギー産生

アミノ酸はアミノ基転移反応により 2-オキソ酸に代謝される。ピリドキサル 5'-リン酸（PLP，ビタミン B₆ の補酵素型）が必要である。アミノ基転移反応は可逆的な反応で，豊富に存在するアミノ酸のアミノ基を外し，不足するアミノ酸の合成に用いられる。また，アミノ酸が過剰に存在する場合にはアミノ基はアンモニアとして放出され，尿素生成に利用される。アミノ酸分解によるアンモニア生成には，NAD⁺ を補酵素とするグルタミン酸デヒドロゲナーゼ，FMN を補酵素とする L-アミノ酸オキシダーゼ，PLP を補酵素とするセリン/スレオニンデヒドラターゼなどが関与する。

アミノ酸の炭素骨格は分解され，アセチル CoA，アセトアセチル CoA，ピルビン酸，2-オキソグルタル酸，スクシニル CoA，フマル酸，オキサロ酢酸のうちの一つまたは複数のものを生じる。20 種類のアミノ酸それぞれの異化代謝については割愛するが，分岐鎖アミノ酸の異

化はミトコンドリアで行われ、律速酵素である分岐鎖2オキソ酸デヒドロゲナーゼ複合体はTPP, NAD⁺を必要とする。メチオニン, イソロイシン, バリンから最終的にスクシニルCoAが生成する過程では、ビタミンB₁₂が補酵素として必要である。これらの代謝産物は必要に応じて脂肪酸やグルコースの合成, クエン酸回路を経てエネルギー産生に利用される。

1-5. 電子伝達系

電子伝達系は四つの複合体(複合体I, II, III, IV)に組織化されている。それぞれの複合体の構成因子として、多くのビタミン・ミネラルが関与している。複合体I(NADHデヒドロゲナーゼ複合体)は、フラビンモノヌクレオチド(FMN, ビタミンB₂の補酵素型)と鉄-硫黄クラスターを持つタンパク質(非ヘム鉄タンパク質)を含んでおり、NADHから補酵素Q(ユビキノン, UQ)への電子伝達を触媒する。

複合体IIは上述したコハク酸デヒドロゲナーゼ複合体であり、四つのタンパク質サブユニット(FADを持つフラビタンパク質, 非ヘム鉄タンパク質, 二つの膜結合タンパク質)から構成されている。コハク酸の酸化によりFADが還元されると、その電子が鉄-硫黄クラスターを介してUQへと伝達される。

複合体III(シトクロムbc₁複合体)は、三つのシトクロムと一つの鉄-硫黄クラスターを含んでいる。この複合体の機能は還元型UQから電子をシトクロムcに運搬することである。シトクロムとは補欠分子族としてヘムを含むタンパク質で、ヘム鉄の酸化状態の可逆的な変化により、電子を一つずつ伝える電子輸送体である。

複合体IV(シトクロムオキシダーゼ)はシトクロムa, a₃と三つの銅原子を含むタンパク質複合体である。シトクロムcの電子をO₂へ受け渡し、H₂Oが生成する反応を触媒する。

電子伝達系と共役して、ATPシンターゼ(複合体V)によってADPとリン酸からATPが合成される。シトクロムcと複合体IVにはATP結合部位があり、ATPの濃度が高いとき、結合部位へのATPの結合により電子伝達系の活動が低下する。

1-6. 加齢とビタミン・ミネラル

加齢に伴いエネルギー消費量は減少するが、高齢期におけるビタミンB₁, ビタミンB₂, ナイアシンの必要量についての科学的根拠は少ない¹⁾。しかしながら、ビタミンB₁は補酵素として生体内の多くの反応に関与しており、ビタミンB₁が欠乏すると、TPPを補酵素とする上述したピルビン酸デヒドロゲナーゼや2-オキソグルタルサンデヒドロゲナーゼ、分岐鎖2オキソ酸デヒドロゲナーゼなどの活性が阻害される。よって、ビタミンB₁欠乏状態では尿中へのビタミンB₁排泄量の減少や血中ピルビン酸、乳酸濃度の上昇がみられる²⁾。運動や多量の糖質の摂取、アルコールの多飲では、ビタミンB₁の要求量は増加する。ビタミンB₁欠乏症である神経障害発症メカニズムは十分に明らかとなっていないが、上記酵素活性の低下による神経細胞へのエネルギー供給の不足やピルビン酸蓄積によるアシドーシスが一因として考えられている³⁾。ビタミンB₂はFADやFMNとして、脱水素酵素の補酵素として機能する。よって、ビタミンB₂の欠乏はFAD要求性酵素の活性を低下させ、脂肪酸のβ酸化や分岐鎖アミノ酸の異化が阻害される⁴⁾。また、ビタミンB₂は鉄代謝にも関与し、ビタミンB₂欠乏では赤血球中のヘムの減少による貧血や、ミトコンドリアの複合体IVの減少による酸化ストレスを生じることが知られている⁵⁾。ナイアシンについて詳細は後述するが、補酵素型であるNADが欠乏することによりミトコンドリア膜機能やATP産生、解糖系の低下や炎症反応の亢進がみられる⁶⁾。よって、高齢期におけるこれらのビタミン代謝のさらなる研究が求められるが、健康寿命延伸のためには年齢に関わらずビタミンの適切な摂取が必要とされる。

一方、ビタミンB₆は加齢により代謝が変動し血中PLP濃度が低下するため、摂取量の増加を推奨する主張がある⁷⁾。また、ビタミンB₁₂は、高齢期で増加する萎縮性胃炎により食事からの吸収が低下すること⁸⁾や、サルコペニア患者は同年齢の非サルコペニア患者に比べ血中ビタミンB₁₂濃度が低下していることが報告されている⁹⁾。加齢により認知症に関与するホモシステインの血中濃度が上昇することから、ホモシステイン代謝に関与するビタミンB₆, ビタ

ミン B₁₂ や葉酸の要求が増加していると考えられる。しかしながら、ビタミン B₆、ビタミン B₁₂、葉酸の投与により血中ホモシステイン濃度を低下させても、認知機能には影響しなかったことが報告されている¹⁰。高齢期におけるエネルギー代謝におけるビタミン補給についての報告は少なく、詳細な検討が必要である。

ミネラルに関しては、マグネシウムの補給は高齢者の骨格筋量や筋力の増大させることが報告されており、高齢期ではマグネシウム要求量が高い可能性が示唆される¹¹。一方リンはリン酸の形で ATP の構成成分として利用されるため、ATP 合成に必須の栄養素である。これまでの研究では、血中リン濃度の低下が肥満と関連する可能性が示唆されており、このメカニズムの一つとして、肝臓や赤血球での ATP 産生の低下による食事摂取量の増加やエネルギー消費量の減少が関与していると考えられていた¹²。しかしながら、近年台湾人を対象とした研究では高齢期の血中リン濃度は空腹時血糖や血中トリグリセリド濃度などメタボリックシンドロームの診断基準となる要因と正の相関を示すことが報告され¹³、高齢期におけるリン代謝の変動とエネルギー代謝異常の関連が示唆される。

2. NAD 代謝とミトコンドリア機能

NAD は上述した生体内の様々な酸化還元反応の補酵素として機能するだけでなく、サーチュイン¹⁴やポリ ADP リボースポリメラーゼ (PARP)¹⁵といった酵素の基質としても利用される。サーチュインは抗老化因子として知られており、加齢により NAD 量及びサーチュイン活性が低下することから、生体内 NAD 濃度の維持が健康寿命の延伸につながる可能性が示されている。

2-1. NAD 合成経路

哺乳類の NAD の生合成経路には、トリプトファンから 10 段階で合成される *de novo* 経路とナイアシン (ニコチン酸、ニコチンアミド) から合成される経路がある¹⁶。ニコチン酸が 3 段階で NAD に変換される Preiss-Handler 経路は、*de novo* 経路に合流する。ニコチンアミド

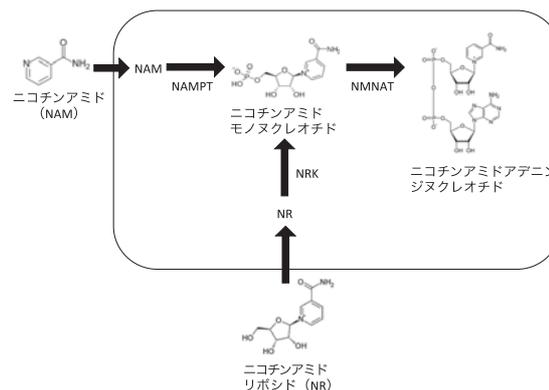


図3 サルベージ経路の概略図

(NAM) から NAD を合成するサルベージ経路は、ニコチンアミドモノヌクレオチド (NMN) を経て 2 段階で構成されている (図3)。NAM から NMN を合成する反応は 5'-ホスホリボシル-1'-ピロリン酸存在下でニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ (NAMPT) により触媒され、NMN は ATP 存在下でモノヌクレオチドアデニリルトランスフェラーゼ (NMNAT) により NAD に代謝される。また、2000 年代に入ってから、ニコチンアミドリボシド (NR) がニコチンアミドリボシドキナーゼ (NRK) により NMN に代謝され、NAD 産生に利用されることが発見された¹⁷。

NAMPT は NAD 合成経路の律速酵素であり、NAMPT 阻害剤やノックダウンにより細胞内 NAD 濃度は著しく低下する。NAMPT には細胞内型 NAMPT (iNAMPT) と細胞外型 NAMPT (eNAMPT) が存在し、加齢により両者とも減少がみられることが報告されている¹⁸⁻²⁰。NMNAT はヒトを含めた哺乳類において 3 つのアイソザイムが知られており、NMNAT1 は核、NMNAT2 は細胞質とゴルジ体、NMNAT3 はミトコンドリアに局在する²¹。マウスの初代筋芽細胞において、ミトコンドリア由来の酸化的リン酸化関連酵素の発現減少は NMNAT1 のノックダウンにおいて生じ、NMNAT2 または NMNAT3 のノックダウンでは変動がみられないことから、骨格筋のミトコンドリア機能の維持には NMNAT1 活性及び核内 NAD が重要であることが報告されている²²。また、筋ジストロフィー患者及び筋ジストロフィーモデルマウスにおいて、骨格筋量やミトコンドリア機能に関連する転写産物と、NAMPT や NMNAT3 の mRNA 発現量が正の

相関を持つことが示され²³⁾, サルコペニアにおいても NAMPT 活性及び NAD 量の維持が筋萎縮の抑制につながる可能性が示唆されている。

2-2. NAD を消費する酵素

サーチュインは NAD 依存的なリジン脱アセチル化酵素であり, NAD のリボース部位にアセチル基を転移することで基質タンパク質を脱アセチル化する¹⁴⁾。この過程で NAM と O-アセチル-ADP-リボースが生成する。ヒトにおいてサーチュインは7つのアイソフォーム (SIRT1~7) の存在が知られている。SIRT1 はカロリー制限によって発現が上昇し, 代謝の低下や心血管疾患, 神経変性といった老化関連疾患を抑制し, ミトコンドリア機能障害を改善させることが報告されている。

PARP は損傷した DNA に結合し, NAD を基質として PARP や DNA 修復関連タンパク質をポリ ADP リボシル化することで DNA 修復反応を活性化する¹⁵⁾。加齢により PARP 活性は亢進することが報告されている。PARP の過度な活性化は NAD を枯渇させ, 細胞死を誘導する。PARP をノックアウトしたマウスは細胞内 NAD 濃度の上昇と SIRT1 活性の亢進がみられることが報告されている。高濃度の NAM は PARP を阻害するが, ニコチン酸は阻害しないことが知られている。

2-3. NMN, NR によるミトコンドリア機能の調節

細胞内 NAD 濃度を上昇させる手段として, NAD 前駆体である NMN や NR が注目されている。動物実験において, NMN または NR の投与は NAD 濃度の上昇と SIRT1 活性を介してインスリン感受性の増加や脂肪肝及び腎障害の抑制を示すことが報告されている²⁴⁻²⁶⁾。骨格筋におけるミトコンドリア機能については, 培養筋細胞に NR を添加すると, 細胞内 NAD 濃度及びミトコンドリア関連遺伝子の発現が上昇すること²³⁾や, 高齢マウスに NMN を投与すると, 非投与群に比べ骨格筋の NAD 濃度が上昇し, ATP 濃度やミトコンドリア由来酸化的リン酸化関連遺伝子の発現が上昇と乳酸値の低下がみられること²²⁾が報告されている。これらの作用は SIRT1 阻害剤やノックアウト, NMNAT

1 のノックダウンにより消失することから, NAD 濃度の上昇による SIRT1 活性の亢進を介した作用であると考えられる。NMN と NR の類似した作用は, 細胞外 NMN が細胞内に取り込まれるために NR に変換されることにより説明されうる²⁷⁾。一方ヒトにおいては, NR の経口摂取は高齢者の身体能力に対しわずかな効力しか持たなかったことが示されており²⁸⁾, この要因として NR が NAM に代謝されることが考えられている²⁷⁾。近年, 還元型 NR (NRH) が新たな NAD 前駆体として提唱された。NRH は NRK を介さない経路で培養細胞及び動物組織における NAD 濃度を上昇させ, NR を同量添加した時に比べ高い効果を示したこと, シスプラチンによる腎障害を抑制したことが報告された²⁹⁾。以上のことから, NAD 代謝調節及び NAD 前駆体はフレイルやサルコペニアの予防改善を含めた今後の老化研究におけるターゲットとして期待される。

おわりに

加齢によるミトコンドリアにおけるエネルギー産生の低下が, フレイル・サルコペニアに関与する。エネルギー産生経路には多くのビタミン・ミネラルが関与し, いくつかのビタミン・ミネラルでは高齢期における体内蓄積量の増減がみられる。しかしながら, 高齢期におけるエネルギー代謝の変動に対応した適切なビタミン・ミネラルの摂取量に関する知見は多くなく, さらなる研究が必要である。加齢により減少する NAD はトリプトファンやナイアシンから合成されるが, NAM から NAD を合成する経路の律速酵素 NAMPT は加齢により減少するほか, NAD によるネガティブフィードバックを受ける。NAMPT の反応産物であり NAD 前駆体である NMN や NR による細胞内 NAD 濃度の上昇と SIRT1 活性の亢進が, 加齢や疾患モデルの様々な組織におけるミトコンドリア機能不全を改善することが多くの研究により明らかとされている。今後は NAD 前駆体の筋萎縮抑制効果についての検討が期待される。一方, *de novo* 経路からの NAD 合成を活性化させることもミトコンドリア機能不全改善の新規手段となると考えられる。本稿では割愛した

が、*de novo* 経路においてもビタミン・ミネラルが補酵素として関与していることから、トリプトファンを最大限利用できるビタミン・ミネラルの適正量の確立によっても抗老化研究が発展することが期待される。

謝辞

本総説の執筆にあたり、科学研究費補助金（基盤研究（B）、課題番号 20H02943. 次世代型フレイル予防食品開発をめざすミトコンドリア機能制御の基盤研究）の一部を使用した。関係各位に感謝する。

参考文献

- 1) McCormick DB. Vitamin/trace mineral supplements for the elderly. *Adv Nutr.* 2012; 3: 822-824
- 2) Scharfe C, Hauschild M, Klipstock T, *et al.* A novel mutation in the thiamine responsive megaloblastic anaemia gene SLC19A2 in a patient with deficiency of respiratory chain complex I. *J. Med. Genetics.* 2000; 37: 669-673.
- 3) Depeint F, Bruce WR, Shangari N, *et al.* Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chem Biol Interact.* 2006; 163: 94-112.
- 4) Nagao M, Tanaka K. FAD-dependent regulation of transcription, translation, post-translational processing, and post-processing stability of various mitochondrial acyl-CoA dehydrogenases and of electron transfer flavoprotein and the site of holoenzyme formation. *J. Biol. Chem.* 1992; 267: 17925-17932
- 5) Atamna H. Heme iron, and the mitochondrial decay of ageing. *Ageing Res. Rev.* 2004; 3: 303-318.
- 6) Jacobson EL, Giacomoni PU, Roberts MJ, *et al.* Optimizing the energy status of skin cells during solar radiation. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 2001; 63: 141-147.
- 7) Russell RM. Factors in aging that effect the bioavailability of nutrients. *JNutr.* 2001; 131: 1359 S-1361S.
- 8) Carmel R. Cobalamin, the stomach, and aging. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 750-759.
- 9) Verlaan S, Aspray TJ, Bauer JM, *et al.* Nutritional status, body composition, and quality of life in community-dwelling sarcopenic and non-sarcopenic older adults: a casecontrol study. *Clin Nutr* 2017; 36: 267-274.
- 10) Ford AH, Almeida OP. Effect of Vitamin B Supplementation on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging* . 2019; 36: 419-434.
- 11) Wang R, Chen C, Liu W, *et al.* The effect of magnesium supplementation on muscle fitness: a meta-analysis and systematic review. *Magnes Res.* 2017; 30: 120-132.
- 12) Obeid OA. Low phosphorus status might contribute to the onset of obesity. *Obes Rev.* 2013; 14: 659-664.
- 13) Jhuang YH, Kao TW, Peng TC, *et al.* Serum Phosphorus as a Risk Factor of Metabolic Syndrome in the Elderly in Taiwan: A Large-Population Cohort Study. *Nutrients.* 2019; 11: 2340.
- 14) Imai S, Armstrong CM, Kaeblerlein M, *et al.* Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature* 2000; 403: 795-800.
- 15) Chambon P, Weill JD, Mandel P. Nicotinamide mononucleotide activation of new DNA-dependent polyadenylic acid synthesizing nuclear enzyme. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1963; 1139-1143.
- 16) Canto, C., Menzies, K. J., Auwerx, J. NAD⁺ metabolism and the control of energy homeostasis: a balancing act between mitochondria and the nucleus. *Cell Metab.* 2015; 22: 31-53.
- 17) Bieganski, P., Brenner, C. Discoveries of nicotinamide riboside as a nutrient and conserved NRK genes establish a Preiss-Handler independent route to NAD⁺ in fungi and humans. *Cell.* 2004; 117: 495-502.
- 18) Revollo JR, Körner A, Mills KF, *et al.* Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab.* 2007; 6: 363-375.
- 19) Yoshino J, Mills KF, Yoon MJ, *et al.* Nicotinamide mononucleotide, a key NAD (+) intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice. *Cell Metab.* 2011; 14: 528-536.
- 20) Yoshida M, Satoh A, Lin JB, *et al.* Extracellular Vesicle-Contained eNAMPT Delays Aging and Extends Lifespan in Mice. *Cell Metab.* 2019; 30: 329-342.
- 21) Berger F, Lau C, Dahlmann M, *et al.* Subcellular compartmentation and differential catalytic properties of the three human nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase isoforms. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 36334-36341.
- 22) Gomes AP, Price NL, Ling AJY, *et al.* Declining NAD (+) induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging. *Cell.* 2013; 155: 1624-1638.
- 23) Ryu D, Zhang H, Ropelle ER, *et al.* NAD⁺ repletion improves muscle function in muscular dystrophy and counters global PARylation. *Sci Transl Med.* 2016; 8: 361 ra 139.
- 24) Trammell SAJ, Weidemann BJ, Chadda A, *et al.* Nicotinamide Riboside Opposes Type 2 Diabetes and Neuropathy in Mice. *Sci Rep.* 2016; 6: 26933.
- 25) Gariani K, Menzies KJ, Ryu D, *et al.* 2016. Eliciting the mitochondrial unfolded protein response by nicotinamide adenine dinucleotide repletion reverses fatty liver disease in mice. *Hepatology.* 2016; 63: 1190-1204
- 26) Guan Y, Wang SR, Huang XZ, *et al.* Nicotinamide Mononucleotide, an NAD⁺ Precursor, Rescues Age-Associated Susceptibility to AKI in a Sirtuin 1-Dependent Manner. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28: 2337-2352.
- 27) Ratajczak J, Joffraud M, Trammell SA, *et al.* NRK1 controls nicotinamide mononucleotide and nicotinamide riboside metabolism in mammalian cells. *Nature Communi-*

- cations, 2016; 713103.
- 28) Dolopikou CF, Kourtzidis IA, Margaritelis NV, et al. Acute nicotinamide riboside supplementation improves redox homeostasis and exercise performance in old individuals: a double-blind cross-over study. *Eur J Nutr.* 2020; 59: 505-515.
- 29) Gerbetant JG, Joffraud M, Giner MP, et al. A reduced form of nicotinamide riboside defines a new path for NAD⁺ biosynthesis and acts as an orally bioavailable NAD⁺ precursor. *Mol Metab.* 2019; 30: 192-202.