



2021/4/21

## NMN 真能抗老嗎?

王振祥 博士編撰

- 台灣把 NMN 吹噓成吃的幹細胞，可以用來抗老回春，因舞協會不得不澄清，以免大眾受騙。協會強調，NMN 絕對不是可以用吃來回春的幹細胞。
- NMN 的發明者 David Sinclair 的實驗僅在小鼠，而非在人體。
- NMN 的健康效益最多如在補充維生素 B3，而且應有其上限，否則會有副作用。
- 人體中的 NAD+ 會隨著健康狀況和老化程度，而來自動調節以達其最佳的平衡，不是補充 NMN 可以改變的。
- NAD+的水平下降是老化的果而非因，對抗老化唯有從因下手。
- 老化之因乃是病源入侵，身體發炎，DNA 受損，疾病纏身等，唯有從生活方式，調節飲食，維護腸道健康方能奏效。
- 倒果為因過度補充 NMN 具有風險，可能會產生自體免疫疾病和癌症腫瘤。
- 抗老回春的上策乃是腸道的復育和幹細胞的再生修復。





NMN

吳淡如代言  
年輕基因超能飲

快速代謝老化細胞

優惠價 \$3,860

台灣將 NMN 宣稱為吃的幹細胞，目前網路和直銷都有名人背書，相當地火熱，你買單了嗎？哈佛遺傳學家 David Sinclair 將其促銷為青春之泉，是真的嗎？當然是真的，如果你是白老鼠的話。

## NMN 行銷背後的真相

Sinclair 最近發出一個驚人言論說，科學數據表明，他已經比他的生物年齡少了二十多歲；但科學研究尚未證明 NMN 在人類中的作用與在小鼠中一樣。然而，Sinclair 就憑藉他的科學才能將可能延長的壽命產品 NMN 商業化，因此發了大財。

對抗衰老的競賽激起了頂級科學家的希望和炒作，外加數十億美元的投資，Elysium 就是由麻省理工學院的一位科學家於 2014 年和 Sinclair 共同創立，用於將 NMN 商業化，強調了與哈佛大學以及 Mayo Clinic 和辛克萊作為發明家的“獨家”許可協議。為了提高品牌的科學形象，還列出了八位諾貝爾獎獲得者和 19 位其他傑出科學家在其科學顧問委員會中；該公司還宣傳與哈佛大學和英國劍橋大學和牛津大學的研究合作夥



伴關係。一些科學家和機構對這種聯繫感到不安，劍橋大學代謝研究實驗室主任 **Stephen O’Rahilly** 就表示，雖然出售未經臨床證實的營養補充品很普遍，但是幾乎沒有全球最高學府和其學者被利用來對人類健康沒有得到證實的產品提供科學上的背書。

在小鼠研究中，給予雷帕黴素等分子的小鼠壽命延長了 20%，其他物質如 17 $\alpha$  雌二醇和糖尿病藥物阿卡波糖也被證明同樣有效。小鼠不僅壽命更長，而且根據物質的不同，它們還可以避免癌症，心臟病和認知問題。但是人的新陳代謝與嚙齒動物不同。而且我們的存在與老鼠在籠子裡的生活不同。歷史上充斥著對小鼠有效但對人類無效的治愈方法的例子。例如，多種藥物已有效靶向小鼠的阿爾茨海默氏病，但在人類中卻失敗了。

*美國國立衛生研究院國家衰老研究所衰老生物學部門主任 **Felipe Sierra** 說，我絕對不會嘗試這些東西；為什麼呢？因為我不是老鼠。*

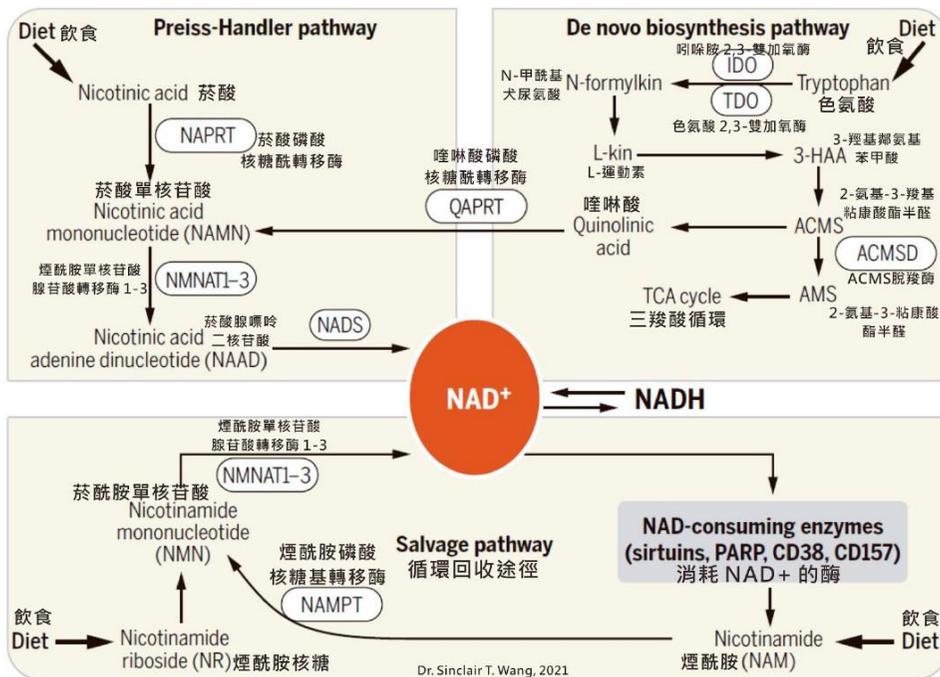
### 繼白藜蘆醇後另一次炒作

對動物研究是否可以轉化為人類療法的擔憂並未阻止科學家們爭相進入市場，創辦初創企業或吸引投資者。在人類的臨床試驗證明安全性和有效性之前，一些科學發現被誇大了，以幫助其商業化。**Sinclair** 過去的研究曾經激發人們對白藜蘆醇（紅酒中一種成分）的興趣，只因為它在小鼠中具有潛在的抗衰老特性，他就把它說成是最接近神蹟的藥物。葛蘭素史克（GlaxoSmithKline）在 2008 年以 7.2 億美元收購了該公司。根據美國證券交易委員會的文件，當葛蘭素史克在 2010 年因研究結果不佳且有副作用而中止該研究時，**Sinclair** 已經賺到 800 萬美元。據《華爾街日報》報導，他每年還從公司那裡獲得 29.7 萬美元的諮詢費。在一窩蜂的高峰時，**Sinclair** 還接受了嘉康利（Shaklee）的帶薪職位來促銷白藜蘆醇的產品。但在《華爾街日報》將此揭露後他辭職了，並撇清說，他從未允許嘉康利將其陳述用於營銷。



Sinclair 和哈佛拒絕透露他或大學從這些公開的外部財務利益中產生了多少錢的細節。依據在線生物的估計，他已經吸引了超過 10 億美元的風險投資。哈佛大學的政策要求醫學院的教職員工提交利益衝突聲明，以防止任何教職員工的偏見可能會增加對人類研究參與者或由此產生的產品接收者造成傷害的風險；但是哈佛大學卻拒絕發布 Sinclair 的利益衝突聲明。

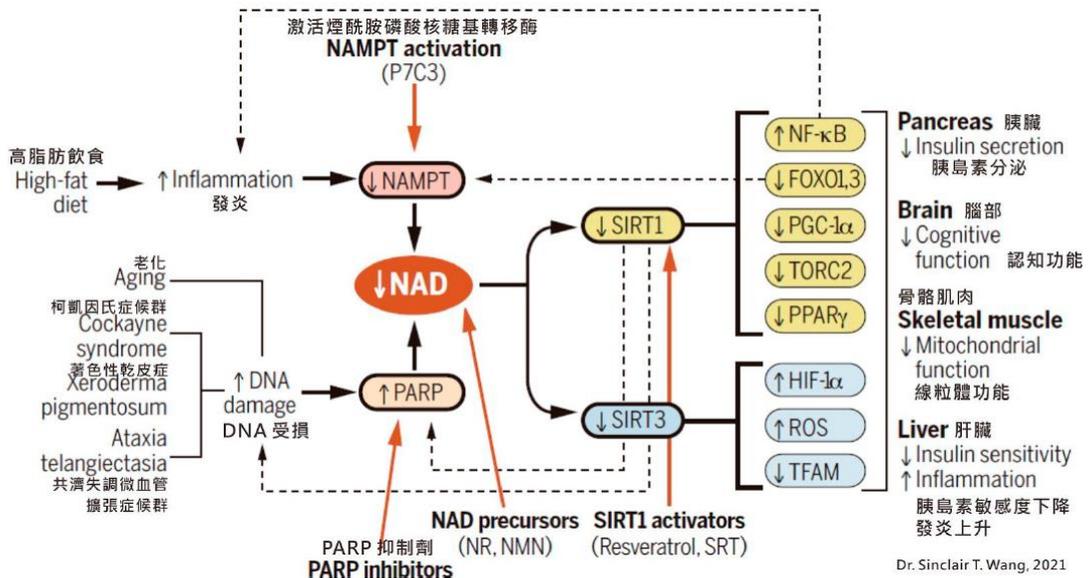
### 科學事實 1: NAD<sup>+</sup> 在人體中是被維持衡定



NAD<sup>+</sup> 的濃度乃是通過三種獨立的生物合成途徑來維持其在人體中的衡定 [1-3]。第一個途徑就是 Preiss-Handler 途徑，將每天飲食攝入的菸酸，該過程通過 NAD<sup>+</sup> 合成酶將 NAAD 轉化為 NAD<sup>+</sup> 來完成。第二個途徑是從頭合成途徑，將色氨酸先轉化為 ACMS 再轉化為 NAMN，然後進入 Preiss-Handler 路徑來合成 NAD<sup>+</sup>。第三個途徑是循環回收途徑，回收煙酰胺將煙酰胺再循環至 NMN，然後將其轉化為 NAD<sup>+</sup>。



## 科學事實 2: NAD<sup>+</sup> 的減少是老化之果而非因



人體在不同的次細胞區室中存在著有七種沉默調節蛋白：在細胞核中的有 SIRT1，SIRT6 和 SIRT7；細胞質中的有 SIRT2 的；而在線粒體中的有 SIRT3，SIRT4 和 SIRT5。NAD<sup>+</sup> 濃度在不同細胞區室中被半獨立地調節的可能性，可能可以使 NAD<sup>+</sup> 的濃度發生局部變化，以至於可以差異性地影響不同沉默調節蛋白的活性。在老化過程中，DNA 損傷的激活 PARP 和發炎相關的 NAMPT 表達降低是其中的兩個關鍵事件，它們分別會導致細胞核和線粒體 SIRT1 和 SIRT3 的活性降低；而 SIRT1 活性降低又會進一步的活化 PARP 和增加 DNA 的損傷；這造成了兩個並行前回饋的自我增強之惡性循環，從而進一步加速了老化的進程。那些具有 DNA 損傷修復缺陷，例如柯凱因氏症候群 (CS)，著色性乾皮症(XPA) 和共濟失調微血管擴張症候群 (AT) 的患者則會更早，更快地啟動老化的過程。SIRT3 的活性降低則會減弱線粒體的功能。[4-7]



因此，人體細胞內 NAD<sup>+</sup>濃度的下降乃是體內被異物入侵，發炎，DNA 受損，疾病纏身，隨著年齡增加所累積出來的結果，而不是因；連其後續所影響到長壽蛋白 SIRTUINS 濃度的下降，也只是一種後果的呈現。針對要抗老一定要從其因下手，如果只是補充 NAD<sup>+</sup>的前驅體例如 NMN，或是補充長壽蛋白是於事無補的。

### 科學事實 3: 倒因為果補充 NMN 的後果

目前科學界對 NAD<sup>+</sup> 的代謝及其在人類衰老過程中的調控的理解仍然是相當零碎片段的。特別是，關於用 NR 或 NMN 作為藥物的藥理特性，目前我們的了解還很少，例如：腸道微生物組會如何修飾 NR 和 NMN？它們如何被吸收入體內的？它們在血液和不同器官中的最終命運是如何？它們激活那些沉默調節蛋白，以及會在那些組織中激活？

大多數使用 NR 的實驗都涉及到使用大量這種化合物，在小鼠中每單位體重的用量為 400 mg / kg，這相當於一個 70 公斤重的成人，其劑量則要高達 28 公克，這對攸關 NR 的確切作用模式或是其吸收，產生了一些非常重要的擔憂。

對於臨床上的應用，在人體中進行嚴格的雙盲和安慰劑對照臨床試驗至關重要。為了充分地了解沉默調節蛋白的活化對抗衰老的作用，我們還需要做更多的研究。在小鼠的模型中，只有當其在大腦的不同區域過度表達時，SIRT1 才會延長小鼠的壽命，但是當其在整個生物體中過度表達時，SIRT1 並不會增加小鼠的壽命 [8-9]。

儘管 SIRT1 的激活顯然可以在代謝方面具有某些保護的作用，但其所增加的活性卻可能對其他的一些器官構成相當大的風險。例如，SIRT1 是 T 輔助細胞 17 CD4 細胞中的關鍵因素，當其被過度激活時，它卻會導致自身免疫性疾病 [10]。因此，由 SIRT1 激活劑或通過增加 NAD<sup>+</sup>濃度引起的全面性 SIRT1 的激活，可能會使易感性的個體面臨自身免疫疾病風險的增加。同樣地，由於某些腫瘤會顯現出 NAMPT 表達的增加，因此增加 NAD<sup>+</sup> 的干預措施可能會增強或促進腫瘤的發展 [11]。



## 參考文獻

1. F. Berger, C. Lau, M. Dahlmann, M. Ziegler, J. Biol. Chem. 280, 36334–36341 (2005).
2. R. Felici, A. Lapucci, M. Ramazzotti, A. Chiarugi, PLOS ONE 8, e76938 (2013).
3. X. Zhang et al., J. Biol. Chem. 278, 13503–13511 (2003).
4. C. Cantó, K. J. Menzies, J. Auwerx, Cell Metab. 22, 31–53 (2015).
5. P. Bai et al., Cell Metab. 13, 461–468 (2011).
6. N. Braidy et al., PLOS ONE 6, e19194 (2011).
7. L. Mouchiroud et al., Cell 154, 430–441 (2013).  
A. Satoh et al., Cell Metab. 18, 416–430 (2013).
8. D. Herranz et al., Nat. Commun. 1, 3 (2010).
9. H. W. Lim et al., J. Exp. Med. 212, 607–617 (2015).
10. R. E. Shackelford, K. Mayhall, N. M. Maxwell, E. Kandil, D. Coppola, Genes Cancer 4, 447–456 (2013).