

アスタキサンチン摂取は軽運動による海馬機能向上効果をさらに増強する

筑波大学の研究グループは、米国ロックフェラー大学ならびに国立研究開発法人産業技術総合研究所との共同研究により、アスタキサンチン (Astaxanthin, AX) と低強度運動 (Mild exercise, ME) との併用が海馬記憶能を相乗的に高めること、さらにその分子機構として海馬内のレプチン (Leptin, LEP) の関与を明らかにした。

これまでに研究グループは、成体海馬神経新生 (Adult hippocampal neurogenesis, AHN) および、記憶能を向上させる至適運動条件として低強度運動の有効性を、動物とヒトで明らかにしてきた。さらに、サケやエビなどに多く含まれる赤橙色カロテノイドの一種であるアスタキサンチン摂取が、AHN および学習・記憶能を促進する効果を明らかにした。これらの結果をもとに、本研究では ME による海馬機能の向上効果が、AX 摂取と併用することで増強するかどうかを検討した。加えて、併用効果を担う分子基盤を網羅的遺伝子発現解析により推定し、ヒト神経芽細胞腫による細胞培養実験および LEP 欠損遺伝性肥満マウス (ob/ob マウス) を用いたレスキュー実験より検証することにした。

研究内容と成果

1. ME と AX 摂取による相乗的な海馬機能の向上

本研究では、海馬機能向上に寄与する 0.5%の AX 摂取と、換気性作業閾値 (ヒトと動物で共通して見られる生理的な運動強度の指標) を基準に設定した ME モデルを用い、これらの併用が、空間学習記憶能および AHN に及ぼす影響を正常な成体マウスで検討した。その結果、ME+AX 群は、それぞれ単独群に比べて空間記憶能がより向上し (図 1 A)、海馬の歯状回における細胞増殖の数 (Ki67 陽性細胞) と新生成熟細胞数 (BrdU/NeuN 陽性細胞) がさらに増加した (図 1 B)。さらに、この効果は ME および

AX 摂取の単独がもたらす効果の合算を超える、相乗的なものであることが初めて明らかになった。

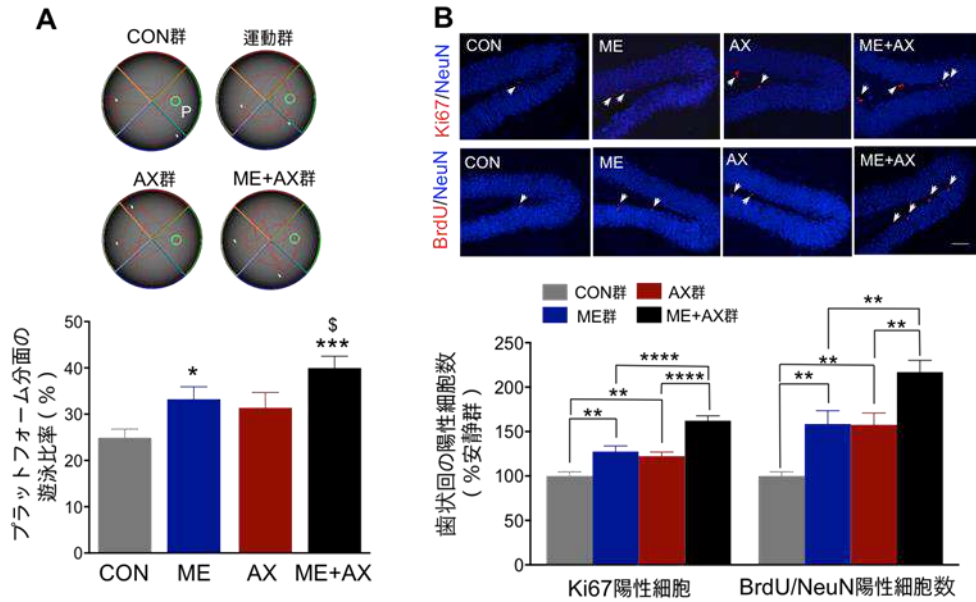


図 1. ME と AX 摂取の併用による海馬機能と神経新生の向上

2. 海馬機能を高める ME と AX 摂取の分子機構；海馬レプチンの関与

続いて、網羅的な遺伝子発現解析が可能な DNA マイクロアレイと機能的解析手法である IPA (Ingenuity Pathway Analysis) を用い、ME と AX 摂取の併用による相乗的な海馬機能向上に関わる分子機構を検討した。その結果、ME と AX 摂取の併用時には、神経栄養効果を持つレプチン (Leptin, LEP) が大きく変動しており、海馬内における LEP 発現増加が相乗効果を生み出すと想定された。実際に、海馬内の LEP タンパク質発現量は、ME と AX 摂取の併用により相乗的に増加しており (図 2 A)、空間記憶能との間に正の相関が認められた (図 2B)。一方、血漿 LEP では、ME と AX 摂取の併用による有意な変化は見られなかった (図 2C)。以上の結果から、末梢由来の LEP ではなく、脳由来の海馬内の LEP が併用効果に関与することが示唆された。さらに、脳由来の LEP が AX で脳神経細胞にどのような作用を及ぼすのかを、ヒト神経芽細胞腫 (SH-

SY5Y) を用いて検討した結果、AX は濃度依存的に LEP 発現を増加させ、10 および 20 μM で有意な発現増加が確認された (図 2D)。

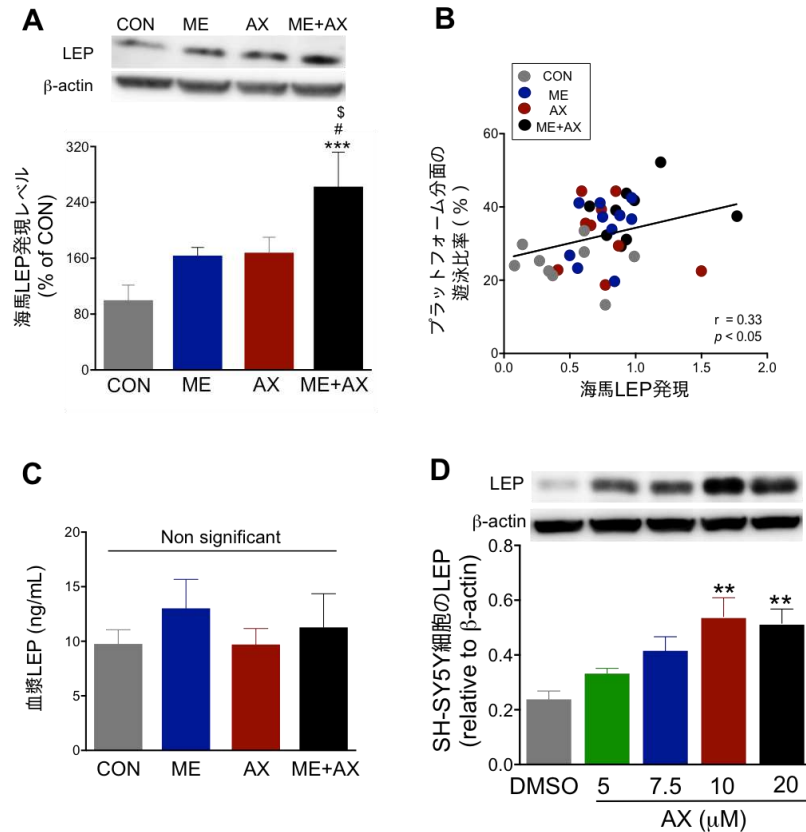


図 2. 海馬機能を高める ME と AX 摂取の分子機構；海馬レプチンの関与

3. ob/ob マウスにおける ME と AX の併用効果

上述した LEP の関与を検証するため、ob/ob マウスと脳内 LEP 投与を用いた実験により、脳由来の LEP が ME と AX による海馬機能の相乗効果に寄与するかどうかを検討した。その結果、通常のマウスで見られた、ME と AX 摂取による記憶能の相乗的な向上効果は (図 1A)、ob/ob マウスでは認められなかった (図 3A)。一方、ME の実施期間中に、浸透圧ポンプを用いて ob/ob マウスの脳内に LEP を投与すると、消失していた併用効果が再現されることが明らかになった (図 3B)。脂肪細胞由来の末梢 LEP の効果を完全に否定することはまだできませんが、これまでの結果から、少なくとも、海馬内 LEP が ME と AX 摂取の併用効果に寄与していることは間違いないと考えられる (図 4)。

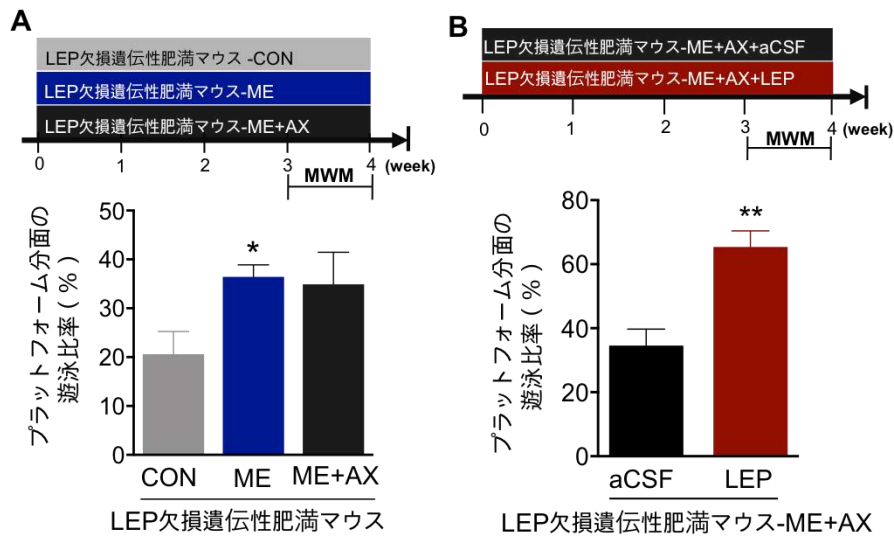


図3. ob/ob マウスにおける ME と AX の併用効果

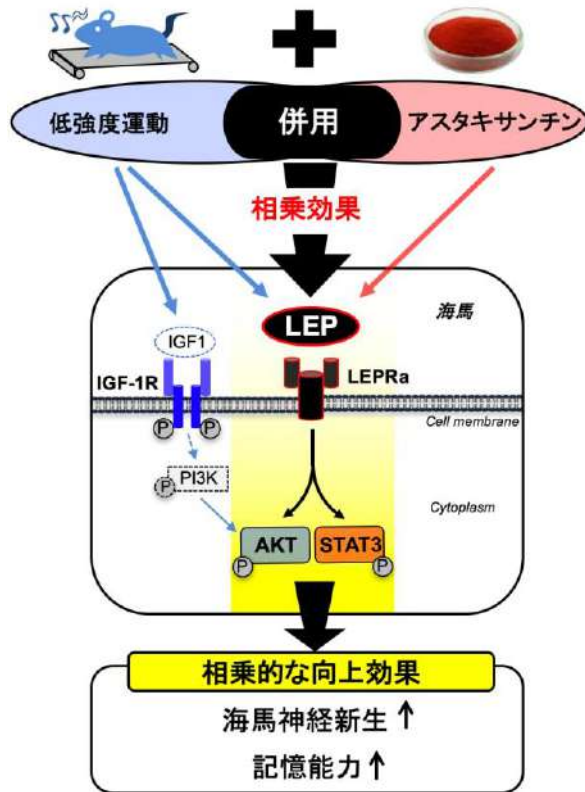


図4. ME と AX の併用効果で高まる海馬の神経新生と機能の分子機構

本研究成果は、米国科学アカデミー発行の総合科学誌『PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)』で先行公開された。(日文发布全文 <http://www.tsukuba.ac.jp/wp-content/uploads/190514soya-3.pdf>)

文 JST 客观日本编辑部