

氏名	陸 彰洙		
学位の種類	博士（体育科学）		
学位記番号	博甲第 7822 号		
学位授与年月	平成 28 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	低強度運動による海馬機能向上がアスタキサンチンによって増強されるか？：神経新生とその分子機構からの解明		
主査	筑波大学教授	医学博士	征矢 英昭
副査	筑波大学教授	医学博士	大森 肇
副査	筑波大学准教授	博士（学術）	麻見 直美
副査	筑波大学教授	博士（医学）	一谷 幸男

## 論文の内容の要旨

### （目的）

本研究は、低強度運動による海馬機能の向上効果が、エビやカニに含まれるカロテノイド、アスタキサンチン (astaxanthin, ASX) を機能性食品として付加的に摂取することで果たして増強されるかどうか、更にもその際のその分子機構を解明することを目的とした。

### （対象と方法）

本研究は、ASX 摂取が海馬機能とりわけ海馬神経新生や空間認知機能に及ぼす効果があるかどうかを検証した上で、得られた効果がこれまで知られてきた低強度運動効果を増強するかを明らかにするものである。

実験には 11 週齢の C57BL/6J 系雄マウスを用い、以下の 2 つの実験を行った。実験 1 では、4 週間の異なる濃度の ASX 摂取 (0.02%、0.1%、0.5%) が海馬神経新生および空間学習・記憶能を高めるかどうかを検討し、その分子機構を推定した (研究課題 1)。実験 2 ではこれまでラットで確立してきた運動モデルをマウスで再現するため、マウスのトレッドミル低強度運動の強度を換気性作業閾値 (ventilation threshold, VT) を決定した。次に、マウスの低強度トレッドミル運動が海馬神経新生および空間記憶能に及ぼす効果、並びに ASX 摂取による増強の有無を検討した。また、増強効果の背景となる分子機構についても検討した (研究課題 2)。

各研究課題において、海馬神経新生は、免疫組織化学染色法で増殖細胞、生存細胞および新生成熟神経細胞の数の変化から評価した。また、海馬依存性の空間学習・記憶能は、行動神経科学の分野で広く使用されているモリス水迷路 (morris water maze) を用いて、場所学習逃避訓練により記憶の獲得 (学習) 能力、プロブテストにより記憶の保持・想起の能力を評価した。最後に、ASX 摂取単独、または低強度運動と ASX 摂取の併用による神経新生促進および海馬機能向上に関わる分子機構は、遺伝子発現を網羅的に解析できるマイクロアレイと最先端の機能的解析手法である IPA (Ingenuity Pathways Analysis) を用いて推定した。

### (結果)

研究課題 1 では、0.5% の ASX 摂取が海馬神経新生および、空間学習・記憶能を高めることを明らかにし、その背景として、新たな分子機構 (PRL、ITGA4、IL4) が推定された。このことから、海馬機能高める効果を持つ ASX 摂取 (0.5%) が低強度運動の効果を増強できる可能性が示唆された。

研究課題 2 では、まず本研究に用いた実験動物 (C57BL/6J マウス) の低強度運動の強度が、VT を基準として分速 7 m に設定された。この VT を基準とした低強度運動による海馬神経新生および空間記憶能の向上は ASX 摂取 (0.5%) によって増強されることが明らかになった。さらに、低強度運動と ASX の併用効果をもたらす分子機構として、低強度運動や ASX 摂取の単独で現れなかった新たな分子機構 (IGF1R、インスリン様成長因子受容体) が存在することを明らかにした。これらのことから、ASX 摂取が低強度運動で高まる海馬機能向上をより増強し、この低強度運動と ASX 併用の相乗効果を生み出す分子機構として IGF-1R を介した経路が示唆された。

### (考察)

本研究により、ASX 摂取 (0.5%) は単独で海馬機能を高めるだけでなく、低強度運動による海馬神経新生ならびに記憶能の向上効果を強化する効果を持つことが初めて示された。また、この両者の併用効果は、それぞれの単独とは異なり、新たな分子機構 (IGF-1R) を介して相乗効果となることも明らかとなった。したがって、ASX の付加的な摂取は低強度運動による記憶能の向上効果を相乗的に増強することが示唆された。この併用効果は、今後、認知症患者などで低下した記憶能の改善など、臨床応用に向けて有望な新療法となる可能性が示唆される。

## 審査の結果の要旨

### (批評)

本論文は、サケやエビなどに含まれる天然色素で強い抗酸化能を持つことが知られている機能性栄養食品、ASX の付加的摂取が低強度運動で高まる海馬神経新生および空間記憶能を増強するかを検証し、これの併用は両者とは異なる新たな分子機構 (IGF1R) を介して海馬機能を相乗的に高めることを初めて示唆するものである。

本論文では健常なマウスを用い、4 週間の ASX 摂取が海馬神経新生を促進して空間学習・記憶能を

高めること、さらにこの効果をもたらされる分子機構を初めて明らかにした。特に、ASX 摂取は低強度運動による海馬神経新生と記憶能の向上効果を増強し、両者の組み合わせは単独効果とは異なる新たな分子機構を介することで相乗効果を発揮することを示した点は、世界が注目するブレインフードの研究分野に大きく貢献するものである。今後、海馬に関連した記憶能など、認知機能を高めるためのライフスタイルとして、低強度運動と ASX の併用の有効性を提案でき、子供や高齢者などの低体力者はもとより、記憶能が低下される認知症などの患者に対しても効果的な運動・栄養処方プログラムとなる可能性がある。また、本研究のバイオインフォマティクスから得られた分子機構を踏まえ、今後、新たな抗精神薬の開発などにも期待がもてる。

平成 28 年 2 月 3 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（ 体育科学 ）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。