

天然色素・アスタキサンチン摂取による記憶能の向上！

—海馬の神経新生および空間記憶能の促進効果と分子基盤を解明—

研究成果のポイント

1. サケやイクラなどに含まれる天然色素で強い抗酸化力をもつアスタキサンチン(ASX)を長期間摂取すると、濃度依存的に海馬の神経新生が促進され、学習記憶能が向上することを実証しました。
2. ASX 摂取効果に関与する分子基盤を最先端バイオインフォマティクスにより解明したところ、これまででない分子情報伝達の経路が明らかとなりました。
3. アンチエイジングに効果をもつ ASX に海馬への有益な効果が見いだされたことから、今後、このサプリメントの利用価値が高まる一方、その分子機構を背景とした創薬にも期待がかかります。

国立大学法人筑波大学体育系の征矢英昭教授とRakwal Randeep教授の研究グループは、抗酸化作用をもつカロテノイドの中で最も強い効果をもつとされる天然由来色素成分、アスタキサンチン(astaxanthin: ASX)が海馬機能に与える影響を検討しました。その結果、マウスにASXを4週間摂取させることで、海馬の神経新生^{※1}が濃度依存的に促進し、海馬が担う学習・記憶能力を高めることを世界で初めて明らかにしました。さらに、海馬へのASX作用の分子機構をマイクロアレイ^{※2}およびIPA^{※3}と呼ばれるバイオインフォマティクス解析を用いて検討したところ、記憶能力向上に寄与する特異的な分子経路が浮き彫りになりました。

これまで、ASXの作用としては、急性の脳損傷に伴う神経の炎症や死滅を防ぐ神経保護効果などが動物実験から示唆されてきましたが、本研究により、ASXの、正常な動物において海馬の神経可塑性を促して学習・記憶を高める作用が明確になりました。

海馬の神経新生の低下は、慢性ストレス、うつ病、そしてアルツハイマー病といった精神疾患、神経変性疾患につながることから、それを高く維持することはそれらへの予防対策として有効です。エビやサケの赤い天然色素として、これまで多くの人々が愛用し、安全性も確認されているASXサプリメント(米国のGras認証を獲得)にこうした効果が見られたことは多くの人々に有用な情報となることでしょう。

今回の研究では、この効果の分子機構を、栄養摂取が海馬に与える影響を網羅的な遺伝子発現の変化から調べるニュートリゲノミクス(Nutrigenomics)の解析から行い、これまででない新たな分子情報伝達の経路が示されました。今後、このサプリメントの利用価値が高まる一方、その分子機構を背景とした創薬にも期待がかかります。

本研究成果は、栄養学と食品研究分野のトップジャーナル、Molecular Nutrition and Food Research オンライン版 で12月8日に先行公開されています。

- * 本研究は、文部科学省特別経費プロジェクト「ヒューマン・ハイ・パフォーマンスを実現する次世代健康スポーツ科学の国際研究教育拠点」(平成26～28年度)、日本学術振興会戦略的国際研究交流推進事業費補助金「頭脳循環を加速する戦略的国際研究ネットワーク推進プログラム:スポーツ神経科学の国際研究拠点-認知機能を高める運動処方を目指して」(平成26～28年度)の一部支援を受けて行われました。

研究の背景

近年、ヒトに対する有効性や安全性が高い上に副作用もない天然由来成分のサプリメントのなかでも、身体の健康維持に役立つ作用に加えて脳機能を高める効果が明らかとされているブレインフードの開発が注目を集めています。なかでも特に、エビ・カニなどの甲殻類やサケに豊富に含まれている天然の赤い色素 ASX が、強力な抗酸化効果をもたらす次世代の天然サプリメントとして期待されています。この ASX は血液脳関門⁴を通過して脳内へ移動し、神経細胞に直接作用することで、神経疾患モデル動物に対する神経保護効果が知られています。しかし、ASX が海馬機能にもたらす効果については、未だ不明な点が多く、とりわけ海馬の神経可塑性を高めるかどうかはわかっていませんでした。

先行研究において、神経前駆細胞の生体外実験では、ASX は神経新生の段階で細胞増殖を促進することが報告されています。さらに、ASX は加齢動物モデルにおいて海馬の脳由来神経栄養因子の発現を高めることや、脳虚血に伴う海馬が司る記憶低下を抑制することが知られています。このことから、ASX が海馬の神経新生を促進し、海馬依存性の認知機能を向上させることは十分に考えられます。

近年、ニュートリゲノミクス⁵の研究分野では、サプリメントや栄養効果の背景にある全ての遺伝子との関係性を明らかにするために、マイクロアレイを用いて遺伝子発現を網羅的に解析する研究が行われています。本研究では、遺伝子発現を網羅的に解析できるマイクロアレイを用いて、海馬の遺伝子発現を網羅的に検討し、続いて生物情報分析に基づく IPA 解析で ASX により発現する遺伝子のなかで海馬の神経新生と記憶向上に関わる分子機構を推定しました。

研究内容と成果

1. ASX 摂取による海馬の神経新生促進効果

本研究では、まず、海馬が担う学習・記憶能力に関与する海馬神経新生を高める効果的な ASX 濃度を明らかにするために、おとなのマウスにプラセボ(偽薬)、異なる濃度の ASX(0.02%、0.1%、0.5%)が混じった飼料をそれぞれ 4 週間自由に食べさせました。海馬の神経新生は細胞増殖の数(Ki67 陽性細胞)と新生した細胞のうち神経細胞へと成熟した数(BrdU/NeuN 陽性細胞)で評価しました。その結果、プラセボ群と比較して、増殖細胞数は 0.1%と 0.5%の ASX 摂取群で有意な増加が認められました。一方、新生成熟細胞数は 0.5%の ASX 摂取群でのみ有意に増加することが明らかになりました(図 1)。これにより、ASX 摂取は濃度依存的に AHN を促進し、0.5%の ASX 摂取が神経新生を高める有効な濃度であることが示されました。

2. ASX 摂取による海馬の認知機能向上効果

成熟神経細胞は海馬の認知機能(空間学習と記憶能力)に関与することが報告されています。そこで、神経新生を高める 0.5%の ASX 摂取が海馬機能に与える影響について、動物における空間学習と記憶能力を評価する典型的な実験手法であるモリス水迷路⁴を用いて評価しました。その結果、プラセボ群と比較して、4 週間の 0.5%濃度

の ASX 摂取により、学習能力および記憶能力が有意に向上することが明らかとなりました(図 2)。本研究の結果は、ASX 摂取による海馬の神経新生促進が学習や記憶能力向上に寄与する可能性を示唆しています。

3. ASX 摂取による海馬の神経新生と機能向上に関わる新たな分子機構

0.5%の ASX 摂取によって海馬の神経新生と認知機能が高まる分子機構を想定するために、マイクロアレイによって海馬の遺伝子発現を網羅的に検討し、その後 IPA ソフトウェアのネットワーク解析を用いて分子機構を推定しました。その結果、神経内分泌ホルモンである Prl 遺伝子とその下流経路(Mapk-Creb)、細胞接着分子の一つである Itga4 遺伝子が介する Fak 経路、抗炎症性サイトカインである Il4 遺伝子が介する Pi3k と Creb 経路が推定されました(図 3)。さらに、IPA 解析で推定された遺伝子発現が ASX 摂取による空間記憶能力の向上に関わるかを検討した結果、Prl、Itga4、Il4 の下流因子である mRNA 発現 (Mapk7、Fak、Jak1、Akt)と空間記憶能力の間に正の相関が認められました(図 3)。したがって、4 週間の ASX 摂取は Prl、Itga4、Il4 の増強を介した細胞内シグナル伝達経路によって神経新生を促進し、記憶能力を高めることが示唆されました(図 4)。

今後の展開

本研究では、強力な抗酸化作用を持つ ASX 摂取が濃度依存的に海馬の神経新生を促進し、記憶能力の向上に寄与することを見出しました。そして、その ASX 作用は新たな分子機構 (Prl、Itga4、Il4)によって調節されている可能性を得ました。これは、ASX が海馬機能を高める次世代ブレインフードとして提案できる新知見となります。また、ASX 摂取による海馬機能向上の分子機構の一つとして推定された Il4 は、アルツハイマー病の原因とされる β アミロイドに対するクリアランス能(除去能力)に関与することが報告されています。したがって、ASX 摂取によって高まる Il4 経路が、アルツハイマー病等の神経変性疾患患者における海馬機能の低下を予防・改善する可能性があります。今後は、今回のバイオインフォマティクスにより想定された ASX の分子機構に関して、遺伝子欠損や阻害剤を海馬組織や細胞に仕向ける標的指向化(ターゲティング)実験を行うことで、より詳細な機構解明が明らかとなれば、その機構を標的としたメディカルフードひいては創薬の開発につながることを期待されます。

参考図

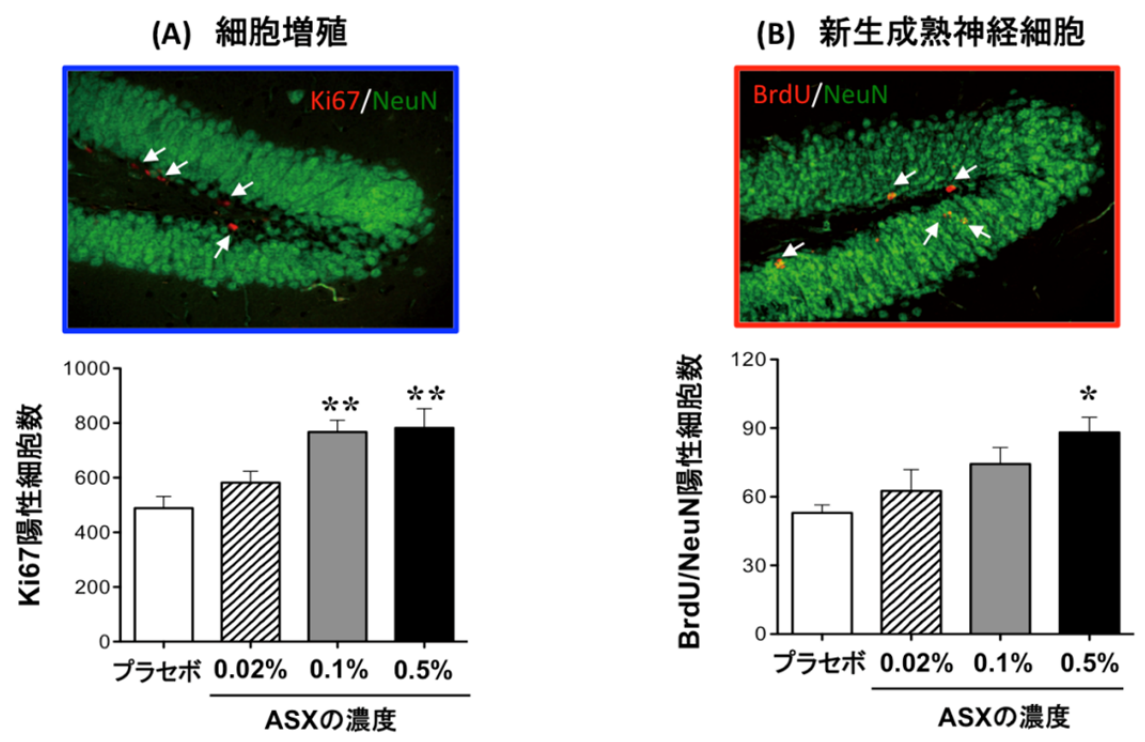
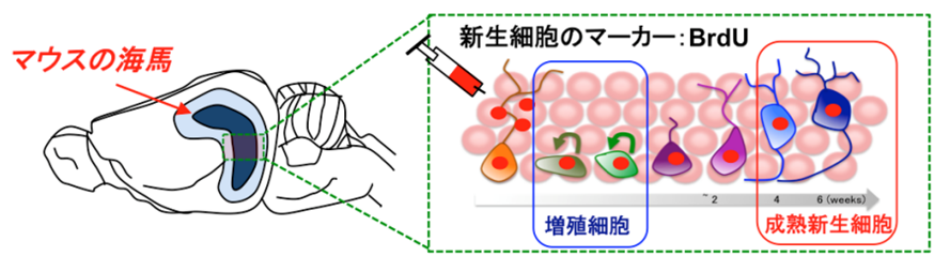


図 1. 異なる ASX 濃度の摂取が神経新生に及ぼす影響

(A)Ki67 陽性細胞数、(B)BrdU/NeuN 陽性細胞数。細胞の増殖と新生細胞の成熟は ASX 濃度依存的に促進され、0.5%の ASX 摂取のみで新生成熟細胞数が有意に増加した。

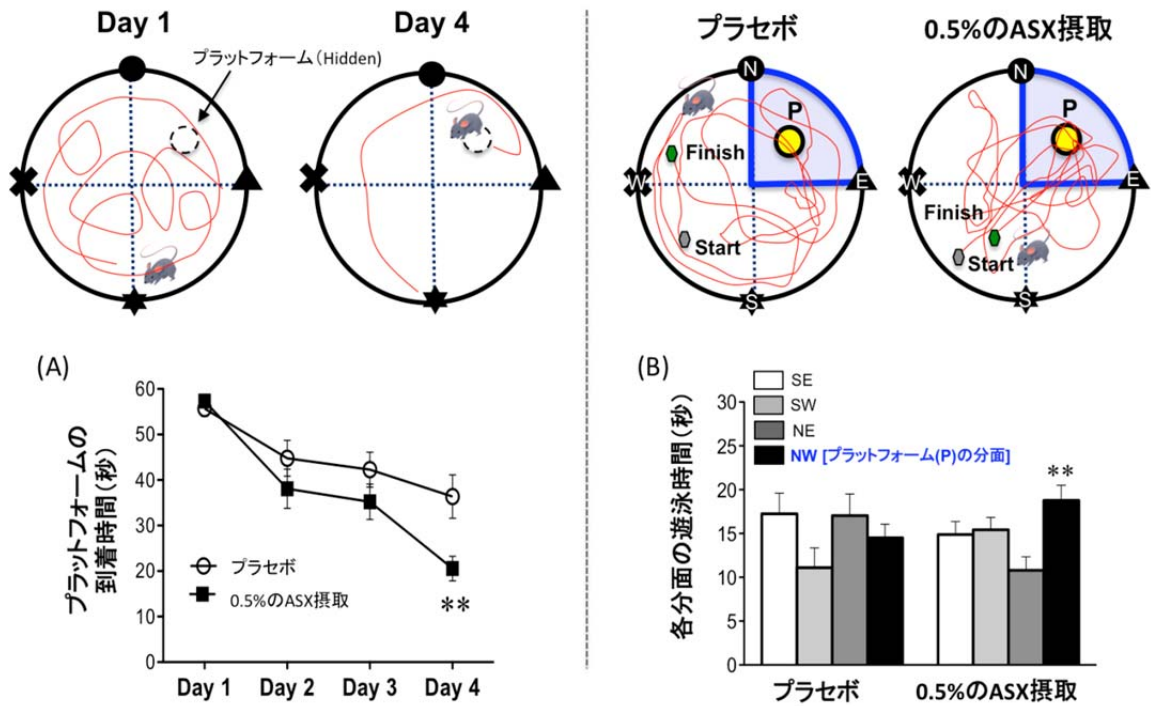
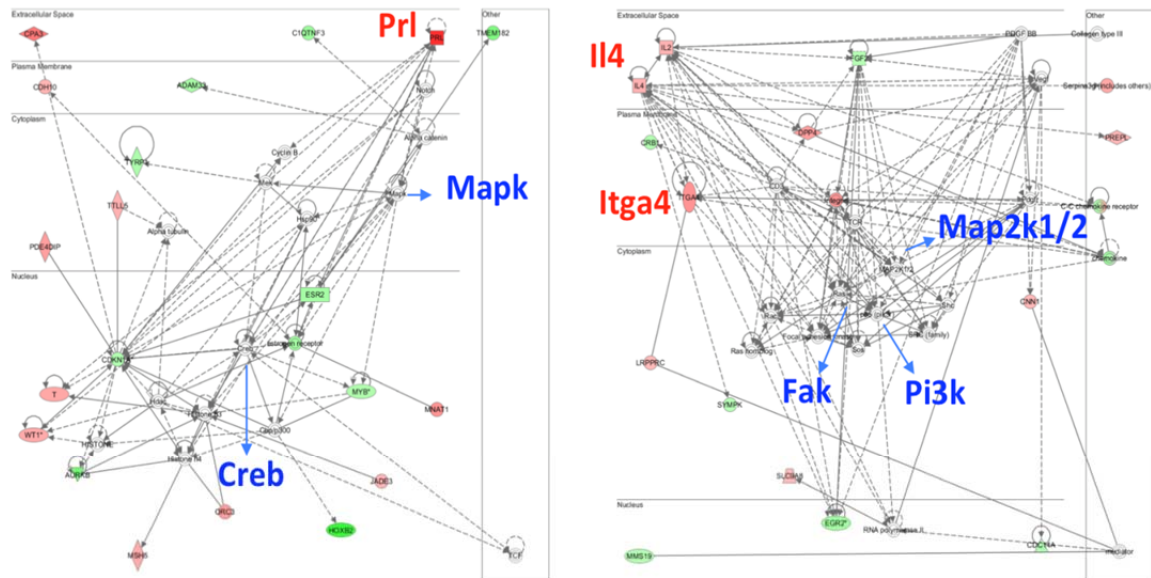


図 2. 0.5%の ASX 摂取が海馬の空間認知機能に及ぼす影響

(A) 場所学習逃避訓練 (空間学習能力)、(B) プローブテスト (空間記憶能力)。逃避潜時では、0.5% ASX 群はプラセボ群に対して有意な短縮が認められた。プラセボ群の遊泳時間はいずれの四分円において有意差は認められなかった。一方、0.5% ASX 群の遊泳時間は、プラットフォームがあった四分円で他の四分円に比べて有意に長かった。

(A) IPAによるネットワーク解析



(B) 空間記憶能力と推定された分子機構の相関関係

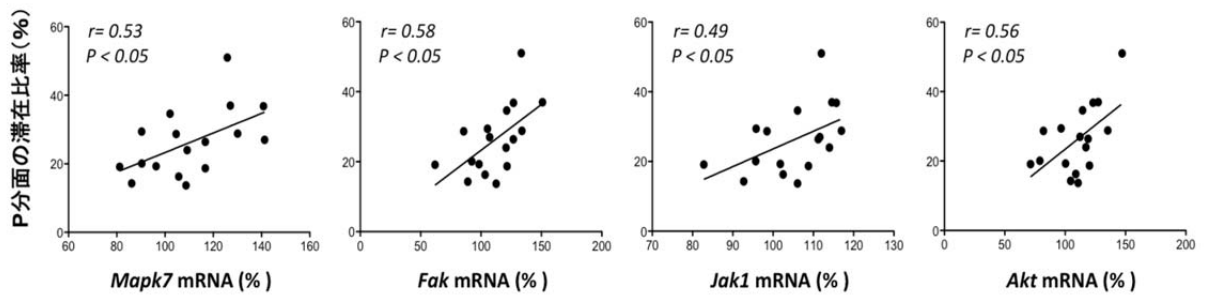


図 3. 0.5%の ASX 摂取による高まる神経新生と空間認知機能の分子機構の検討

(A)IPA によるネットワーク解析、(B)空間記憶能力と推定された分子機能の相関関係。0.5%の ASX 摂取による Prl、Itga4、Il4 遺伝子とその下流因子が推定された。さらに、0.5%の ASX 摂取による高まる空間記憶能力と Mapk7、Fak、Jak1、Akt の mRNA 発現の間に正の相関関係が認められた。

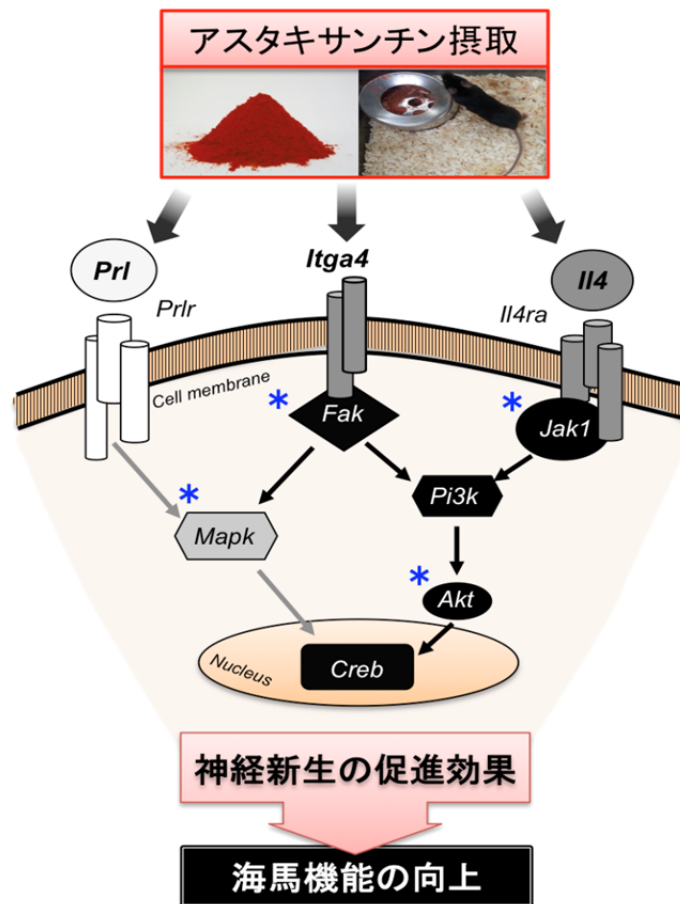


図 4. ASX 摂取で高まる海馬の神経新生と機能の分子機構

IPA のネットワーク解析と mRNA 発現の検討から、ASX 摂取が神経新生の促進による海馬依存的の認知機能の向上に参与する分子機構を推定した。* : 空間記憶能力との相関関係がある遺伝子を示す。

用語解説

注1) 海馬の神経新生: 脳の中で記憶に関係するといわれている海馬体の一部(歯状回)において、成体になっても神経(ニューロン)が新たに生じている現象。新生した神経細胞は、記憶の形成において重要な役割を担っている。

注2) マイクロアレイ: 一度に複数の遺伝子の発現変化を同定できる手法。現在は、一度の解析で全遺伝子の発現プロファイルを検討できる。マイクロアレイのチップ上には塩基配列が明らかになっているオリゴヌクレオチド(20塩基対、またはそれ以下の長さの短いヌクレオチドの配列)や cDNA(mRNA と相補的な塩基配列を持つ DNA)といったプローブが数万種類配置されている。このチップ上に、あらかじめ異なる蛍光色素で標識しておいた 2 種の mRNA を加え、競争的にハイブリダイゼーションさせることで、両者の蛍光強度の差から各遺伝子の発現の違いを比較することができる。

注3) IPA (Ingenuity Pathways Analysis): マイクロアレイ実験より得られたデータをベースに、生物学的な機能の解釈やネットワーク解析を行うことができるソフトウェア。

注4) 血液脳関門: 血液を通して薬物などが脳内へ移行するのを制限する機能。栄養素などは通過するが、タンパク質などの大きな物質は通過しない。

注5) ニュートリゲノミクス: 食品が体に与える影響を遺伝子レベルで研究する手法。遺伝子の活性を網羅的に解析するゲノミクスと、栄養学(ニュートリション)から、2002年に提唱された名称。

注6) モリス水迷路: マウスなどの実験動物を用いた学習・記憶能力テスト。その課題内容は、空間学習として被験動物が円形のプールの中を自由に遊泳し、プールの置かれた部屋の環境刺激を頼りに、常に一定の位置にある水面下の見えないプラットフォームに逃避する場所学習逃避訓練と、学習水準の評価として、プールに置かれたプラットフォームを取り除いた後、もともとプラットフォームがあった四分円で泳いだ時間を測定するプローブテストによって構成されている。

掲載論文

【題名】: Astaxanthin Supplementation Enhances Adult Hippocampal Neurogenesis and Spatial Memory in Mice (アスタキサンチンの摂取はマウスの成体海馬の神経新生と空間記憶能力を高める)

【著者名】: 陸彰洙¹、岡本正洋¹、ラクワール ランディーブ²、柴藤淳子¹、李旼喆^{1,3}、松井崇¹、Chang Hyuk Ki⁴、Cho Joon Yong⁵、征矢英昭¹

¹ 筑波大学 体育系 運動生化学研究室

² 筑波大学 つくば国際スポーツアカデミー

³ CHA 大学 スポーツ医学科

⁴ ソウル女子大学 体育学科

⁵ 韓国体育大学 運動生化学研究室

【掲載誌】: Molecular Nutrition & Food Research 電子版 (2015年12月8日先行公開中)

doi: 10.1002/mnfr.201500634

問合わせ先

征矢英昭 (そや ひであき)

筑波大学 体育系 教授(運動生化学研究室)

〒305-8574 茨城県つくば市天王台 1-1-1