

**【目的】** 本研究は、これまで見出された低強度運動 (ME) がもつ海馬機能を高める効果が、高い抗酸化作用を持つアスタキサンチン (AX) 摂取で更に相乗的に増強され、その際の分子基盤として脳由来レプチン (LEP) の関与を明らかにするとともに、その増強効果がアルツハイマー病 (AD) により生じる認知機能の低下に及ぼす影響を明らかにすることを目的とする。

**【方法】** C57BL/6J 系雄性マウス (WT)、*LEP* 欠損遺伝性肥満マウス (*ob/ob*)、*APP<sup>NL-GF</sup>* 系雄性 AD マウスを用いた。低強度運動は、予め動物で決定しておいた換気性作業閾値 (VT) を基準としてそれ以下の走速度で運動を課した。AX 摂取の濃度は海馬神経新生を促進する 0.5%濃度を用いた。最終週にモリス水迷路を用い、空間学習・記憶能を評価した。免疫組織化学染色法により海馬歯状回の増殖細胞数と新生成熟細胞数を評価した。レスキュー実験として、浸透圧ポンプシステムを用いて *ob/ob* マウスの脳室に LEP を投与した。

**【結果】** WT マウスにおける 4 週間の ME と AX の併用介入は、相乗的に海馬特異的な空間記憶能および神経新生を高めた。この相乗効果を生み出す分子機構として網羅的な遺伝子発現解析 (DNA マイクロアレイ) 及び RT-PCR や Western blotting の結果から脳内 LEP タンパク質を同定、その関与を調べたところ、海馬由来 LEP タンパク質の発現が上記の神経新生及び認知機能増進効果と同様に変化し、相乗効果を生む併用条件で最も増加すること、更にその効果は LEP を欠損する *ob/ob* マウスでは消失するが、4 週間の脳内 LEP 投与で回復することが判明した。最後に、AD の発症機序及び症状がよりヒトに近い新型モデルマウスである *APP<sup>NL-GF</sup>* マウスにおいて、AX 摂取の効果を検討したところ、AD で低下した空間学習機能を改善することが初めて明らかになった。これを踏まえ運動と AX の併用効果の一部を報告する。

#### 低強度運動とアスタキサンチン摂取による海馬機能の向上効果

