

論文内容要旨

論文題目

アルデヒド還元酵素をコードする遺伝子 *Akr1a* の欠損は、アスコルビン酸の欠乏により幼若マウスの空間記憶形成を障害する

責任講座： 麻醉科学 講座

氏 名： 栗 原 一 貴

【内容要旨】(1,200 字以内)

アスコルビン酸 (AsA) は、他の臓器と比較して脳において高濃度を維持し、様々な方法でニューロンの機能を補助することが知られている。アルド-ケト還元酵素である AKR1A は、様々なアルデヒド化合物の還元だけではなく AsA の合成にも関与している。*Akr1a*^{-/-}マウスは、*Akr1a*^{+/+}マウスの約 10% の AsA しか合成できず、長期の生存や繁殖のためには AsA の補充を必要とする。

AsA、AKR1A の空間記憶形成に対する役割を解明するために、*Akr1a*^{-/-}の雄マウスを 4 週齢で離乳し、AsA の補充あり群と補充なし群に割り付け、モリス水迷路試験を施行した。幼若な *Akr1a*^{-/-}マウスは AsA 補充なし群では、離乳 7 日後において脳の AsA 濃度が約 70% 程度残存していたにもかかわらず、空間記憶形成に障害を認めた。しかし、AsA 補充なし群の 12-14 週齢の若齢成獣 *Akr1a*^{-/-}マウスでは約 15% しか脳の AsA 濃度が残存していなかったが、*Akr1a*^{+/+}マウスや AsA 補充あり群の *Akr1a*^{-/-}マウスと比較して、空間記憶に有意な差を認めなかった。これは、幼若マウスは空間記憶の正しい形成により多くの AsA を必要とし、また神経システムの成熟によって、記憶の形成過程における AsA の不足に対してより抵抗性をもつように変化したと考えられる。

幼若な *Akr1a*^{-/-}マウスは海馬における神経伝達物質の産生への影響や神経細胞の酸化的損傷を認めなかったが、AKR1A の欠損や AsA の低下がエネルギー代謝などを介して神経機能に影響を与えた可能性がある。

令和2年1月17日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：栗原 一貴

論文題目：アルデヒド還元酵素をコードする遺伝子 *Akr1a* の欠損は、アスコルビン酸の欠乏により幼若マウスの空間記憶形成を障害する

審査委員：主審査委員

石井 邦明



副審査委員

中島 修



副審査委員

鹿戸 将史



審査終了日：令和2年1月16日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

アスコルビン酸 (AsA) はヒトにとって重要な栄養素ビタミンCであるが、中枢神経系における AsA の濃度は高く、酸化ストレス抑制による神経保護作用やカテコラミン生合成における役割などが知られている。ヒトとは異なり、げっ歯類を含む多くの動物では AsA を合成することができる。今回、栗原一貴君は、AsA 合成に関わるアルデヒド還元酵素 *Akr1a* のノックアウトマウス (KO) を用いて、AsA を減少させることがマウスの空間記憶形成に対して影響を及ぼすのかどうか検討を加えた。主な結果は次のとおりである。

1. 4週齢で離乳させた直後から4日間にわたり、モリス水迷路試験を行ったところ、試験後半における KO マウスの逃避潜時および遊泳距離の延長が認められ、空間記憶形成が障害されていた。
2. 幼若 KO マウスの空間記憶形成障害は AsA の補充によって改善され、AsA 欠乏がその原因であると考えられた。
3. 4週齢において離乳させたマウスの12-13週齢 (若齢成獣) において、同様のモリス水迷路試験を行ったところ、KO マウスにおける空間記憶形成の障害は認められなかった。
4. 血漿と比べ、脳の AsA 濃度は高く保たれており、離乳後1週間経った KO マウス (5週齢) の脳における AsA 濃度は野生型の約70%であり、老齢成獣 KO マウスにおいては、野生型の約15%であった。この結果および上記1-3の結果から、幼若マウスの空間記憶形成における AsA の重要性ならびに若齢成獣マウスにおける AsA 欠乏への抵抗性が示唆された。
5. 幼若マウスの海馬におけるドパミン、ノルアドレナリン等の神経伝達物質の濃度は、野生型、KO ならびに AsA 補充を行なった KO の3群間において、顕著な差は認められなかった。
6. 抗酸化分子グルタチオン、システインの海馬での濃度、および抗酸化酵素 SOD、GPx1 等の脳でのタンパク発現量に3群間で差は認められなかった。
7. また、3群間において海馬の病理組織学的特徴に差は認められなかった。

本研究は、AsA の僅かな欠乏が幼若マウスの空間記憶形成に影響を与えることを示したものであり、新規性を認めることができる。考察などについては検討を要するが、学位論文の修正を前提として、審査会は本研究が学位に値するものと判定した。