

## シンポジウム1

# ビタミンA情報伝達経路による学習・記憶能力制御

喜田 聡（東京農業大学応用生物科学部）

ビタミンAは発見当初、必須栄養素の一つとして捉えられていた。しかし、ビタミンAの活性本体はレチノイン酸であり、核内受容体に対する特異的リガンドとして機能すること、視覚や発生などの広範な生体機能制御に関与すること、さらに制がん作用などの薬理作用も示すことが明らかにされ、ビタミンAは多岐に渡る生体機能因子であると認識されている。レチノイン酸受容体(RAR)には $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ の3種類のサブタイプが存在し、RARはレチノイドX受容体(RXR)とヘテロダイマーを形成することで、レチノイン酸応答配列へのリガンド依存的な結合を介して標的遺伝子の転写を制御する。RAR及びRXR群は、脳内で広範に発現するため、脳機能に対する重要性が示唆されていた。特に近年、レチノイン酸受容体欠損マウスやビタミンA欠乏ラットでは学習記憶能力に障害が観察されることが報告され、レチノイン酸情報伝達系と学習記憶能力との関係が示唆されている。しかし、レチノイン酸情報伝達系が学習記憶形成を司る情報伝達系に対して直接関与するのかは不明である。

本研究では、レチノイン酸情報伝達系が学習記憶形成制御に直接的に関与し、正の制御因子であるならば、この伝達系を活性化させた場合には学習記憶能力は向上するのではないかと考え、この仮説を検証するため、マウス遺伝学的手法を用いて学習記憶能力に対するレチノイン酸情報伝達系の活性化の効果を検討した。実際には、RAR $\alpha$ を恒常的に過剰発現するTgM (RAR $\alpha$  TgM)とRAR $\alpha$ の過剰発現を任意の時期に制御可能なTgM (RAR $\alpha$ /tTA TgM)を用いてRARのgain of functionの効果を検討した。

TgM群の生化学的解析の結果、全てのTgMの成体脳においてRAR $\alpha$ の高発現が観察された。また、RAR $\alpha$ /tTA TgMでは成体時に過剰発現が誘導されることが示された。さらに重要な点として、RAR $\alpha$  TgMとRAR $\alpha$ /tTA TgM共に前脳領域において、RAR標的遺伝子であるRAR $\beta$  mRNAの高発現が観察されたことから、両TgMの前脳ではRAR $\alpha$ の過剰発現によりレチノイン酸情報伝達系が活性化していることが示唆された。

モリス水迷路課題を用いた記憶能力評価試験では、野生型マウスでは空間記憶の形成が認められなかった条件下で、2種類のTgM共に空間記憶を形成していたと判断された。従って、TgM群は野生型マウスよりも早く空間記憶を形成できることが明らかとなった。一方、社会的認知記憶課題においても、野生型

マウスが幼若マウスを記憶できない条件下において、**TgM** 群は長期記憶を形成していることが示され、**TgM** 群における記憶能力の向上が観察された。

以上の結果から、ビタミン A 情報伝達系の活性化によって記憶形成能力が向上すること、ビタミン A 情報伝達経路により記憶形成が正に制御されると結論した。