

10. ヒストン脱アセチル化抑制は幼若ラットの嗅覚嫌悪学習を促進する

王宇杰、奥谷文乃、栞秀人

生理学講座

記憶の形成やシナプス可塑性にはエピジェネティックメカニズムが重要な役割を果たす。特に長期記憶成立の初期段階において、ヒストンに関連したヘテロクロマチンの構造が変化することが知られている。未開眼の幼若ラットは生存戦略として体性感覚と嗅覚に依存しており、視覚情報なしに母ラットの匂いを学習する。この嗅覚学習の成立には嗅覚刺激と体性感覚刺激の対提示が不可欠である。われわれは既に嗅球におけるシナプス可塑性が嗅覚嫌悪学習の神経基盤であることを明らかにしてきた。行動薬理学的手法により長期の嗅覚学習は転写調節因子 CREB の活性化が必要であることを示し、またウェスタンブロットにより匂いと電撃の対提示後 1 時間でリン酸化 MAPK の発現が増加し、つづいてリン酸化 CREB の発現増加が 6 時間続くことも示された。そして、さらにこれらの細胞内シグナル伝達と遺伝子発現との連結にはエピジェネティックな調節が関与すると考えられている。そこで、われわれはヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であるトリコスタチン A(TSA)の嗅球内注入による学習促進効果について検討した。TSA を匂いと電撃の対提示トレーニング中に注入すると濃度依存性に嫌悪学習成立が促進された。さらに匂いと電撃の対提示トレーニングによる嗅球内のヒストンアセチル化反応の誘導について経時的に検索をしたところ、匂いのみあるいは刺激なしの条件に対し、匂いと電撃の対提示ではトレーニング後 1 時間で H3 のアセチル化は有意に増加した。アセチル化 H4 の増加は 4 時間持続したのに対し、総 H3 および H4 の発現量はいずれの条件でも差がなかった。また、TSA 注入は有意にアセチル化ヒストンの発現を増加させた。以上より、幼若ラットの嗅覚嫌悪学習成立はヒストンアセチル化反応を伴うことが明らかとなった。