

【背景】学習や記憶形成には様々な要因が関与するが、それらの中でヒストンのエピジェネティックな修飾が重要な役割を担っている。即ち、ヒストンのアセチル化は記憶形成を促進させ、メチル化は記憶形成を阻害する。一方、慢性的なストレスは記憶形成を低下させるが、急性ストレスは記憶形成過程前に負荷されると記憶形成を促進させる。しかし、記憶形成過程中に負荷される急性ストレスが記憶形成に与える影響については知られていない。本研究では記憶形成過程に負荷される急性ストレスが記憶形成に与える影響についてヒストンのアセチル化と関係させて検討した。

【方法】10週令のC57BL/6J雄マウスを用いてFear Conditioning Test (FCT)での恐怖記憶の形成に対する急性ストレスの影響を検討した。FCTは実験動物を試験ボックスに入れフットショックを与える (Fear Training; FT) ことにより実験動物に試験ボックスに対する恐怖記憶を形成させ、翌日に再び試験ボックスに動物を入れた際に動物が恐怖体験を思い出して身動きしない時間 (フリージング時間) を測定することにより記憶形成の程度を調べる行動試験である。この試験を用いて本研究では以下の実験を行った。(1) FT後に経時的に海馬を採取しヒストンH3K14およびH4K5のアセチル化を測定した。(2) FTの60分または90分後に30分間の拘束ストレスを施し、FTの24時間後にフリージング時間と海馬のBDNF mRNA発現量を測定した。(3) FTの60分または90分後に30分間の拘束ストレスを施し、ストレス負荷終了時に海馬サンプルを採取し、海馬のH3K14のアセチル化を測定した。(4) FTの60分後に30分間の拘束ストレスを施し、海馬サンプルを採取し海馬BDNFプロモーター3および4領域のH3K14のアセチル化を測定した。(5) FT直後およびFTの60分または90分後に負荷したストレス終了直後に血液を採取して血漿コルチコステロン量を測定した。

【結果】FTの60分後にH3K14のアセチル化が増加したがH4K5は変化しなかった。FTの60分後に負荷された30分間の拘束ストレスは24時間後のフリージング時間を低下させたが、FTの90分後での拘束ストレスはフリージング時間に影響を与えなかった。FTの60分後の拘束ストレス直後ではH3K14のアセチル化、およびBDNFプロモーター3領域のH3K14のアセチル化が低下し、血漿コルチコステロン濃度の顕著な上昇がみられた。さらに、通常、FTの24時間後に増加する海馬のBDNF mRNAの発現はFTの60分後の拘束ストレスにより低下した。

【考察】ヒストンアセチル化は学習や記憶形成に重要な役割を担っている。しかし、本研究でH3K14は記憶形成に関与するが、H4K5は記憶形成には関与しないことが示唆された。また、FTの60分後が記憶形成するために重要なタイミングであることが本研究より示唆され、このタイミングに急性ストレスを施すと記憶形成を阻害することが確認された。今後さらなる研究が必要ではあるが、記憶形成時に拘束ストレスを施すことでコルチコステロ

ンの分泌が相加的に増え、過剰なコルチコステロンが記憶形成阻害の一因になることが予想された。

【結語】あるイベントに対する記憶が形成される際に、イベントが起こった 60 分後が記憶形成において重要なタイミングであることが確認され、このタイミングに急性ストレスを施すことで海馬の H3K14 のアセチル化が低下し、記憶形成が阻害されることが示唆された。