

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-180	12-207	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Lipid environment modulates the development of acute tolerance to ethanol in <i>Caenorhabditis elegans</i> . 線虫でのエタノールに対する急性耐性の発現は脂質環境が調節している		
執筆者		
Bettinger JC, Leung K, Bolling MH, Goldsmith AD, Davies AG.		
掲載誌		
PLoS One. 2012;7(5):e35192.		
キーワード		
エタノール、アルコール依存、耐性、脂質環境、トリアシルグリセロール		
要旨		
<p>目的: 神経細胞の薬物に対する耐性の発現は、細胞外の刺激によって混乱する細胞機能を保とうとする神経細胞の応答を反映している。エタノールへの急性機能的耐性(AFT)は、1回の薬物摂取期間内で発達し、薬物の持続的な刺激に対して神経細胞機能を通常の状態に保つために最初に起こる補償的反応である。この研究では、線虫のエタノールに対する急性機能的耐性の発達に必要な遺伝子を同定する目的で遺伝子スクリーニングを行った。</p> <p>方法: エタノールへの AFT に関わる機序を同定するため、AFT を生じる能力を欠く変異線虫を選別し、その遺伝子スクリーニングを行った。AFT はエタノールに対する化学走性(speed)の変化から評価した。</p> <p>結果: エタノールへの AFT が欠損しているいくつかの変異線虫が選別され、それらは LIP-7 リパーゼを介してトリアシルグリセロール(TAG)レベルを調節する遺伝子の変異を示し、耐性の発達には TAG の役割が重要であることが示された。さらに、遺伝子操作による <i>lip-7</i> 遺伝子発現の変化とエタノール感受性や AFT の発達速度での変化は逆の関係にあり、<i>lip-7</i> の発現抑制で AFT の速度と程度は亢進した。この場合、<i>lip-7</i> 発現の低下は TAG リパーゼ発現を減少させ、リパーゼによる TAG の分解が抑制されるため、TAG のレベルが維持されることになる。また、コレステロールレベルの低下は TAG レベルの減少と同じ効果をもたらし、AFT の発達は抑制された。エタノールに対する感受性には電位依存性 Ca 活性化 BK チャネル(線虫では SLO-1)が関係していることが知られている。TAG リパーゼ LIP-7 レベルの変化はエタノールによる SLO-1 機能の変化を修飾し、細胞膜の脂質環境はエタノールの標的タンパク質の機能を調節していることが分かった。</p> <p>結論: TAG はエタノールの細胞膜タンパク質への作用を修飾することで AFT の発達で重要である。脂質環境はエタノールに対する感受性や急性耐性の発達などの神経細胞の応答を調節している。個人レベルでのエタノールに対する応答は AFT 過程に依存している。脂質代謝機構での遺伝的差異を通じた細胞膜構造の微細な違いが AFT 発達速度の個人間での違いをもたらすと考えられる。この研究の結果はアルコール依存の研究に新たな視点を与え、アルコール依存症発症の素因を理解することにつながる。</p>		