研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-210		17-269	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Perineurial barrier glia physically respond to alcohol in an Akap200-dependent manner to promote tolerance.
神経周膜バリアのグリア細胞は Akap200 依存様式で耐性を促進してアルコールに生理的に応答する

執筆者

Parkhurst SJ, Adhikari P, Navarrete JS, Legendre A, Manansala M, Wolf FW.

掲載誌

Cell Rep. 2018; 22(7):1647-1656. doi: 10.1016/j.celrep.2018.01.049.

キーワード	PMID:
アルコール、ショウジョウバエ、耐性、血液脳関門、グリア、Akap200	29444420

要　旨

目的：エタノールは、最も一般的な乱用薬物であり、広範な神経回路に行動的効果を及ぼす。エタノールに対する耐性のような行動適応は、神経細胞のシナプス伝達の変化によって生じる。グリア細胞は、エタノールの持続的な神経行動に貢献していると考えられているが、しかし、エタノールのグリア細胞に対する影響の詳細は良く分かっていない。神経周辺膜グリアは血液脳関門（BBB）の連続した外細胞層を形成し、脳と循環血液との間の境界として機能している。本研究は、神経周辺膜グリアに焦点を当てて、エタノールの影響について検討した。

方法：ショウジョウバエ（Fly）を使用した。Fly へのエタノール処置は、エタノール蒸気を曝露して行い、運動と正向反射の消失を指標に鎮静を測定した。エタノール（15%）嗜好性はキャピラリーフィダーアッセイで測定した。組織像は免疫組織化学法で解析した。

結果：A-キナーゼアンカータンパク質 Akap200 は、プロテインキナーゼ A（PKA）やカルモジュリン、アクチンを空間的に連関している細胞内足場タンパク質である。エタノールは *Akap200* の発現を増加し、エタノールの鎮静効果に対する感受性の低下と運動量の増加を生じた。また、エタノール処置した Fly では、エタノールに対する嗜好性が見られた。これらの結果は、Akap200 は慢性エタノール曝露に対してエタノール感受性に影響を与え、行動的可塑性（耐性や感作、嗜好性）を促進することを示している。Akap200 発現の検討結果は、Akap200 は脳神経とグリア細胞に発現していることを示した。Akap200 は、BBB の外細胞層を形成する神経周膜グリアに対する作用（細胞膜への PKA の係留）を通じてエタノール行動応答（エタノール耐性）を発現する。Akap200 や PKA、カルシウムを介した BBB のエタノール耐性は、神経周膜層に特異的である。エタノールは Akap200 に依存した様式でアクチン細胞骨格の変化を生じ、神経周膜グリアの形態に影響を与える。

結論：本研究の結果は、エタノールで生じる行動的可塑性を誘引する、BBB の細胞での分子情報伝達過程の活性化について示している。エタノール耐性の発生には、神経周膜グリアの Akap200 が必要とされ、Akap200 は細胞膜で PKA やアクチン、カルシウム情報伝達を密接に連係して耐性を調節している。さらに、エタノールは、BBB の基本的バリア機能に影響することなく、Akap200 依存様式でアクチン細胞骨格と神経周膜トポロジーの再構築を生じる。本研究は、（Fly）神経周膜グリアは行動的可塑性であるエタノール耐性で重要であることを示している。