

研究・調査報告書

報告書番号	担当
164	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳)	
The type 1 equilibrative nucleoside transporter regulates ethanol intoxication and preference. type 1 平衡型ヌクレオシド輸送体はエタノールの酔いや嗜好性を調節する	
執筆者	
Choi DS, Cascini MG, Mailliard W, Young H, Paredes P, McMahon T, Diamond I, Bonci A, Messing RO	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Nat Neurosci. 2004 Aug;7(8):855-61.	
キーワード	
type 1 平衡型ヌクレオシド輸送体、アデノシン、酔い、嗜好	
要旨	
<p>アデノシンはエタノールによる酔いの重要なメディエーターであると考えられており、これまでにアデノシン A1 レセプターのアンタゴニストを用いた研究から、小脳、線条体や大脳皮質のアデノシン A1 レセプターがエタノールによって誘導される運動失調を媒介する役割を持つことが示唆されている。そして、肝臓でエタノールが代謝される際に生じた酢酸が、脳で酢酸からアデノシンへと代謝されることがわかっている。また、type 1 平衡型ヌクレオシド輸送体 (ENT1) をエタノールが選択的に阻害することによって、アデノシンのシグナル系が促進されることが培養細胞系で示されている。細胞質膜でのヌクレオシドの輸送は細胞外のアデノシン濃度を調節しており、急性的なエタノール処理によって、ENT1 が選択的に阻害され、細胞外のアデノシン濃度が上昇すると考えられる。その一方で慢性的なエタノール暴露を行った場合はエタノールに対する適応反応が起こり、ENT1 が負の調節を受け、エタノールによる ENT1 阻害が減少し、結果的に細胞外のアデノシンの上昇が見られなくなることが培養細胞で確認されている。しかしながら、in vivo で ENT1 がエタノールによる酔いや消費に重要であるかどうかはこれまでに知られていない。</p> <p>今回、筆者らは ENT1 欠損マウスでエタノールによってもたらされる鎮静効果や運動失調効果が減少することを示し、同腹の野生型のマウスと比較して、ENT1 欠損マウスでアルコールの消費量が増大したことを報告している。これらの現象は ENT1 欠損マウスにおけるアデノシンの減少と関係があり、これに続き、線条体で CRE 結合タンパク (CREB) のリン酸化が増加する。アデノシンの減少は側坐核で A1 レセプターが媒介するグルタミン酸興奮性シナプス電流阻害 (EPSCs) の減少として、間接的に測定された。ENT1 欠損マウスに A1 レセプターのアゴニスト処理すると EPSC の振幅が減少し、エタノール消費も減少した。以上の結果より、ENT1 はエタノールが介在する行動に生理的な役割を持っており、A1 アデノシンレセプター機能の減少により、アルコール消費が促進されることが示唆された。</p>	