

研究・調査報告書

報告書番号	担当
581	高崎健康福祉大学薬学部細胞生理化学研究室
題名（原題／訳）	
Ethanol alters endosomal recycling of human dopamine transporters. エタノールはヒトドパミントランスポーターのエンドソームでの再利用を変える	
執筆者	
Methner DN, Mayfield RD.	
掲載誌（番号又は発行年月日）	
J Biol Chem. 285(14): 10310-10317 (2010)	
キーワード	
アルコール、ドパミン、ドパミントランスポーター、報酬、依存性	
要 旨	
<p>ドパミンは主要な中枢系神経伝達物質であり、報酬や強化行動に関与している。ドパミン情報伝達はシナプスでのドパミン遊離と取り込みの厳密なバランスに依っている。ドパミントランスポーター（DAT）はシナプスからのドパミンの迅速な除去に貢献し、DATの細胞膜での動的輸送はドパミン情報伝達を制御している。先に我々は、エタノールは<i>in vitro</i>でDAT機能を亢進し、細胞膜での発現を増加させることを示した。しかし、その機序は不明である。我々は本研究で、エタノールはトランスポーターのエンドソームでの再利用を変えることでDAT機能を直接的に調節していることを見いだした。トランスポーターの調節に関するエタノールの作用を、DATを安定的に発現させたHEK-293細胞で、³H-ドパミンの取り込み機能の解析や生化学的、免疫科学的測定によって検討し、明らかにする。</p> <p>HEK-293細胞の短時間のエタノール曝露で、³H-ドパミンの取り込みで評価したDAT機能はエタノールの濃度依存的に亢進した。エタノールによる機能亢進はDATの細胞表面での発現増加と併行していた。エタノールに対する感受性がない変異であるG130T-DATでは、その機能や膜表面での発現にエタノールは効果がなく、このことは輸送に依存した機序にはトランスポーターのエタノールに対する感受性が関係していることを示唆している。エタノールによるDATの細胞表面での発現増加は、エンドソームのDAT再利用プールの全体的なサイズの変化無しに生じた。エタノールはDATの細胞膜への挿入速度を増加したが、一方、トランスポーターのインターナリゼーションには影響しなかった。また、エタノールはHEK-293細胞で内因性に発現しているトランスフェリン受容体の細胞表面発現や輸送には影響しなかった。このことは、DATに関して観察されたエタノールの効果はエンドソームの再利用に関する非特異的な効果ではないことを示している。</p> <p>本研究の結果は、エタノールはトランスポーターのエンドソームでの再利用を変えるという新たな輸送機序によってDAT機能の調節を行っていることを示している。</p>	