

研究成果報告書

(国立情報学研究所民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	ほ乳類脳シナプス小胞の酸性化の分子機構				
研究テーマ (欧文) AZ	Molecular mechanisms for acidification of mammalian synaptic vesicles				
研究氏 代 表 者	カカナ CC	姓)タカモリ	名)シゲオ	研究期間 B	2007年11月～ 2009年5月
	漢字 CB	高森	茂雄	報告年度 Y	2009
	ローマ字 CZ	Takamori	Shigeo	研究機関名	同志社大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	同志社大学 生命医科学部 教授				
概要 EA (600字～800字程度にまとめてください) シナプス小胞を含めた細胞内小器官は、液胞型プロトンポンプの働きによって内腔が酸性に保たれている。小胞の酸性化には小胞膜上の塩素イオンチャネル(Cl ⁻ channel)が重要な働きをしていると考えられてきたが、その分子実体や調節機構は不明である。本研究計画は、シナプス小胞の中でも、ほ乳類脳内に最も豊富に存在する神経伝達物質であるグルタミン酸を含むシナプス小胞に焦点をあて、その Cl ⁻ 透過性の分子メカニズムを明らかにすることを目的として企画された。まず、我々は、塩素イオンチャネル候補分子を人工脂質膜に再構成する実験系を新たに開発した。一連の再構成実験から、驚くことにシナプス小胞にグルタミン酸を輸送する小胞型グルタミン酸トランスポーターVGLUT1 が Cl ⁻ 透過性を有し、その特性がシナプス小胞の酸性化を媒介していることが明らかになった。また、VGLUT1 タンパク質の Cl ⁻ 透過性とグルタミン酸輸送活性の関係を調べた所、小胞内に高濃度の Cl ⁻ が存在すると、VGLUT1 によるグルタミン酸輸送活性が著しく亢進することが明らかになった。シナプス小胞がエンドサイトーシスにより形質膜から再合成される際には、高濃度の Cl ⁻ を含む細胞外液が小胞内に流入すると考えられる。従って、本研究成果から、シナプス小胞内のグルタミン酸濃度は、小胞内に存在する Cl ⁻ 濃度に大きく依存することが推察された。本研究成果の一部は、Nature Neuroscience の 2009 年 2 月号に掲載された。					
キーワード FA	シナプス小胞	酸性化	塩素イオン	グルタミン酸	

(以下は記入しないでください)

助成財団コード TA						研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC						シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい）									
雑誌	論文標題 GB	A chloride conductance in VGLUT1 underlies maximal glutamate loading into synaptic vesicles.							
	著者名GA	Schenck S, Wojcik SM, Brose N, Takamori S.	雑誌名GC	Nature Neuroscience					
	ページGF	156 ~ 162	発行年GE	2	0	0	9	巻号 GD	12
雑誌	論文標題 GB								
	著者名GA		雑誌名GC						
	ページGF	~	発行年GE					巻号 GD	
雑誌	論文標題 GB								
	著者名GA		雑誌名GC						
	ページGF	~	発行年GE					巻号 GD	
図書	著者名HA								
	書名HC								
	出版者HB		発行年HD					総ページ HE	
図書	著者名HA								
	書名HC								
	出版者HB		発行年HD					総ページ HE	

欧文概要EZ

Uptake of glutamate into synaptic vesicles (SVs) is mediated by vesicular glutamate transporters (VGLUTs). Although glutamate uptake has been shown to depend critically on Cl^- , the precise contribution of this ion to the transport process has remained unclear. Here we report that VGLUT1, and not ClC-3 as previously proposed, represents the major Cl^- permeation pathway in SVs. Using reconstituted VGLUT1, we demonstrate that the biphasic dependence of glutamate transport on extravesicular Cl^- is arising from the permeation of this anion through VGLUT1 itself. Moreover, we show that high luminal Cl^- concentrations drastically enhance loading of glutamate by facilitation of membrane potential driven uptake and reveal a hitherto unrecognized transport mode of VGLUT1. Since a steep Cl^- gradient across the SV membrane exists in endocytosed SVs, our results imply that the transport velocity and the final glutamate content are highly influenced, if not determined, by the extracellular Cl^- concentration.