

研究・調査報告書

報告書番号	担当
4 2 8	独立行政法人酒類総合研究所
題名 (原題/訳) Insulin and insulin-like growth factor resistance with neurodegeneration in an adult chronic ethanol exposure model. 成長したラットの慢性エタノール暴露モデルにおける神経変性抵抗性のインシュリン、インシュリン様成長因子	
執筆者 Cohen AC, Tong M, Wands JR, de la Monte SM.	
掲載誌 (番号又は発行年月日) Alcohol Clin Exp Res. 2007 Sep;31(9):1558-73.	
キーワード エタノール、インシュリン、インシュリン様成長因子、神経変性	
要 旨 <p>胎児性アルコール症候群 (FAS) の実験モデルにおいて小脳の形成不全、神経細胞脱落、アセチルコリンホメオスタシスの失調はエタノールによるインシュリン、インシュリン様成長因子 (IGF) のシグナルの阻害によるとされている。成人の脳で同様な異常がどの程度起こるかを見るため、37%のアルコールを含む液体飼料を 6 週間投与した成長した雄性ラットの側頭葉、視床下部、小脳皮質で遺伝子発現、リガンド結合、組織を調べた。慢性的にエタノールを摂取したラットは IGF-II 受容体の発現が側頭葉、視床下部、小脳皮質、インシュリン受容体の発現が側頭葉で顕著に減少していることが RT-PCR 解析によってわかった。側頭葉、視床下部、小脳皮質においてインシュリンと IGF-I 受容体結合がエタノールによって障害されること、小脳皮質において IGF-II 受容体結合が減少することが平衡結合アッセイで明らかになった。これらの異常は側頭葉と小脳皮質で Hu、視床下部と小脳皮質でコリンアセチルトランスフェラーゼの発現が減少、側頭葉、視床下部、小脳皮質で NADPH オキシダーゼ 3 の発現が増加していることと関係がある。エタノールに関連した神経細胞脱落は脂質過酸化や DNA 傷害の増加に伴ってみられることがわかった。成長したラットにおいてもインシュリン/IGF 抵抗性、持続性の酸化ストレス、アセチルコリン生合成障害によってエタノールによる神経変性が FAS と同様に生じることがわかった。慢性的なアルコール濫用に伴って起こる認知傷害、運動障害にコリンアセチルトランスフェラーゼ遺伝子発現の減少が寄与する可能性がある。</p>	