

## 研究・調査報告書

報告書番号	担当
204	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)	
Resveratrol restores Nrf2 level and prevents ethanol-induced toxic effects in the cerebellum of a rodent model of fetal alcohol spectrum disorders. 胎児性アルコールスペクトラム障害モデルラットの小脳で、レスベラトロールはエタノールによる核内 Nrf2 レベルの低下を回復しエタノール神経毒性を阻止する	
執筆者	
Kumar A, Singh CK, Lavoie HA, Dipette DJ, Singh US	
掲載誌 (番号又は発行年月日)	
Mol Pharmacol. 80(3):446-457 (2011)	
キーワード	
胎児性アルコールスペクトラム障害、FASD、レスベラトロール、エタノール、神経毒性、Nrf2	
要旨	
<p>妊娠中のエタノール曝露は、幼児で広範囲の異常が生じる胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) を引き起こす。FASD での神経細胞の異常形成は、出生後の行動的、機能的障害となって現れる。神経細胞発達中のエタノール曝露に対して小脳が最も感受性が高く、エタノールの影響を受ける。FASD のモデルラットで、高用量のエタノール (血中濃度 80 mM) は小脳の神経細胞死を生じる。一方、エタノールの神経毒性に対して小脳を防御する効果的な薬剤はない。赤ブドウやブルーベリーのフィトアレキシンでポリフェノール化合物であるレスベラトロール (3,5,4'-trihydroxy-trans-stilbene) は抗酸化作用を持ち、神経保護の効果を持つことが報告されている。本研究で我々は、レスベラトロールがエタノールによる神経細胞死から小脳顆粒細胞を防御するかどうか検討した。</p> <p>Long Evans ラットを用い、出生後 7 日の時点でエタノールを吸入チャンバーで曝露した。レスベラトロールは 2、20、40、100 mg/kg をエタノール曝露 24 時間前と 1 時間前に経口的に投与した。</p> <p>小脳外顆粒層で、レスベラトロール (100 mg/kg) は活性酸素種を捕捉することでエタノールによるアポトーシスを抑制し、顆粒細胞の生存率を上昇させた。また、エタノールで生じた転写因子 Nrf2 (nuclear factor-erythroid derived 2-like 2) の核内レベルの低下をレスベラトロールは対照レベルまで回復した。Nrf2 の下流の標的遺伝子は NADPH キノン酸化還元酵素 1 とスーパーオキシドディスムターゼであり、レスベラトロールによる Nrf2 の回復の結果、エタノール投与乳仔小脳で見られたこれらの酵素の発現および活性の低下も回復した。</p> <p>これらの結果は、FASD モデルラットで、レスベラトロールは酸化還元調節タンパク質に作用して小脳で神経防御作用を発揮すること示している。レスベラトロールは FASD の治療で有効であると考えられる。</p>	