

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19591820

研究課題名 (和文) ケタミンによる精神症状と D セリンとの関係

研究課題名 (英文) The relationship between psychosis induced by ketamine and D-serine synthesis

研究代表者

竹山 和秀 (TAKEYAMA KAZUHIDE)

東海大学・医学部・講師

研究者番号：80256148

研究成果の概要：Wistar 系雄性ラットにケタミンを長期投与 (50mg/kg/day, 14 days) した結果、ラット前脳部 (大脳皮質、海馬、線状体) および間脳のセリンラセマーゼ遺伝子発現が有意に増加し、中脳において D アミノ酸酸化酵素遺伝子発現が有意に減少した。これらの結果は、N-メチル-L-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体拮抗薬であるケタミン投与により、NMDA 受容体の内在性リガンドの D セリンが代償として増加することが示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：疼痛管理学

1. 研究開始当初の背景

(1) 哺乳類脳内に N-メチル-L-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体グリシン結合部位の内在性リガンドである遊離型 D セリンはセリンラセマーゼ (Srr) により生成され、D アミノ酸酸化酵素 (DAO) によりピルビン酸に分解される。

(2) 乖離性麻酔薬ケタミンの有害作用として幻覚、妄想などの統合失調症様の精神症状を示すことが報告されている。これらの症状は NMDA 受容体拮抗薬の乱用により生じる精神症状と同様なものである。近年、統合失調症患者に D セリンを投与すると症状が緩和されることが報告された。

2. 研究の目的

ケタミンの有害作用である精神症状の発現と内在性 D セリンとの関係を明らかにする目的で、ケタミンを慢性投与し脳内 Srr と DAO の mRNA 量の解析を行う。

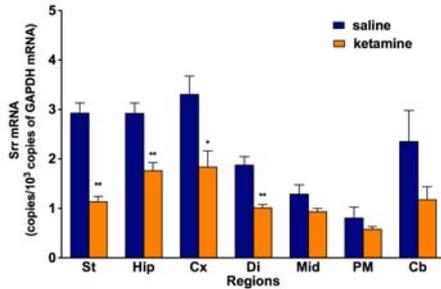
3. 研究の方法

Wistar 系雄性ラットにケタミン (50mg/kg/day) を 14 日間投与し、最終投与より経時的にラット脳を摘出し、脳部位 (大脳皮質、海馬、線状体、間脳、中脳、橋・延髄、小脳) の RNA を抽出後、cDNA 合成し、リアルタイム PCR 法により Srr および DAO mRNA 発現量の定量を行った。統計解析は

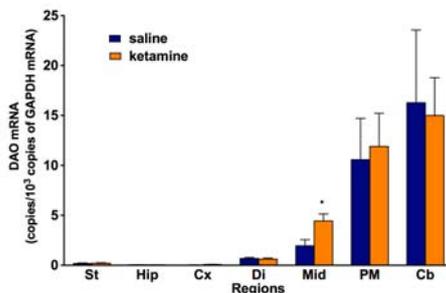
Mann-Whitney U Test により行った。

4. 研究成果

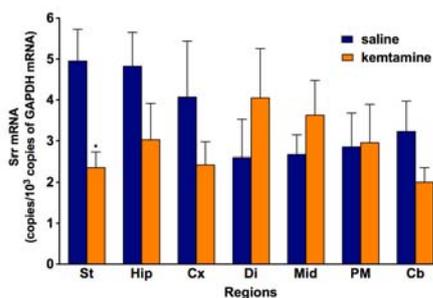
(1) ケタミン最終投与から 4 時間目において前脳部(大脳皮質、海馬、線状体)および間脳の Srr 遺伝子発現が有意に減少した。



(2) ケタミン最終投与から 4 時間目において中脳の DAO 遺伝子発現が有意に増加した。



(3) ケタミン最終投与から 16 時間目において線状体の Srr 遺伝子発現が有意に増加した。



以上の結果は NMDA 受容体拮抗薬のケタミンを慢性投与することにより脳内 D セリン量を減少させる方向に遺伝子発現が変化することを示している。すなわち、NMDA 受容体拮抗薬の乱用により生じる精神症状が D セリン投与により緩和される報告と合わせて考察すると、統合失調症様の精神症状の発現の一因として D セリンの減少が考えられた。したがって、ケタミン慢性投与による精神症状を緩和する薬物として D セリンが有用である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 13 件)

1. Chiba S, Nishiyama T, Yoshikawa M, Yamada Y. The antinociceptive effects of midazolam on three different types of nociception in mice. *J Pharmacol Sci*; 109(1): 71-77, 2009. 査読有り
2. Chiba S, Hayashida M, Yoshikawa M, Shu H, Nishiyama T, Yamada Y. Inhibitory effect of low-dose pentazocine on the development of antinociceptive tolerance to morphine. *J Anesthesia*; 23(1): 99-107, 2009. 査読有り
3. Takayasu N, Yoshikawa M, Watanabe M, Tsukamoto H, Suzuki T, Kobayashi H, Noda S. The serine racemase mRNA is expressed in both neurons and glial cells of rat retina. *Arch Histol Cytol*; 71(2): 123-129, 2008. 査読有り
4. Yoshikawa M, Shinomiya T, Takayasu N, Tsukamoto H, Kawaguchi M, Kobayashi H, Oka T, Hashimoto A. Long-term treatment with morphine increases the D-serine content in the rat brain by regulating the mRNA and protein expressions of serine racemase and D-amino acid oxidase. *J Pharmacol Sci*; 107(3): 270-276, 2008. 査読有り
5. Hashimoto A, Konno R, Yano H, Yoshikawa M, Tamaki R, Matsumoto H, Kobayashi H. Mice lacking D-amino acid oxidase activity exhibit marked reduction of methamphetamine -induced stereotypy. *Eur J Pharmacol*; 856(1-3): 221-225, 2008. 査読有り

6. Ito K, Yoshikawa M, Maeda M, Jin XL, Takahashi S, Matsuda M, Tamaki R, Kobayashi H, Suzuki T, Hashimoto A. Midazolam attenuates the antinociception induced by D-serine or morphine at the supraspinal level in rats. *Eur J Pharmacol*; 856(1-3): 139-144, 2008. 査読有り
 7. Tamaki R, Yoshikawa M, Shinomiya T, Hashimoto A, Kawaguchi M, Bryne WD, Kobayashi H. Acute administration of methamphetamine decreases the mRNA expression of diazepam binding inhibitor in rat brain. *Tokai J Exp Clin Med*; 33(1): 51-56, 2008. 査読有り
 8. Tamaki R, Yoshikawa M, Shinomiya T, Andoh H, Kawaguchi M, Hashimoto A, Bryne WD, Kobayashi H. Chronic administration of methamphetamine increases the mRNA expression of diazepam binding inhibitor in rat brain. *Tokai J Exp Clin Med*; 33(1): 46-50, 2008. 査読有り
 9. Akahori K, Kosaka K, Jin XL, Arai Y, Yoshikawa M, Kobayashi H, Oka T. Great increase in antinociceptive potency of [Leu5]enkephalin after peptidase inhibition. *J Pharmacol Sci*; 106(2): 295 - 300, 2008. 査読有り
 10. Takahashi S, Jin XL, Kosaka K, Yoshikawa M, Kobayashi H, Oka T. The enhancing effects of peptidase inhibitors on antinociceptive action of [Met5]enkephalin-Arg6-Phe7 in rats. *J Pharmacol Sci*; 105(1): 117-121, 2007. 査読有り
 11. Yoshikawa M, Takayasu N, Hashimoto A, Sato Y, Tamaki R, Tsukamoto H, Kobayashi H, Noda S. The serine racemase mRNA is predominantly expressed in rat brain neurons. *Arch Histol Cytol*; 70(2): 127-134, 2007. 査読有り
 12. Yoshikawa M, Ito K, Maeda M, Akahori K, Takahashi S, Jin XL, Matsuda M, Suzuki T, Oka T, Kobayashi H, Hashimoto A. Activation of supraspinal NMDA receptors by both D-serine alone or in combination with morphine leads to the potentiation of antinociception in tail-flick test of rats. *Eur J Pharmacol*; 565(1-3): 89-97, 2007. 査読有り
 13. Hashimoto A, Yoshikawa M, Andoh H, Yano H, Matsumoto H, Kawaguchi M, Oka T, Kobayashi H. Effects of MK-801 on the expression of serine racemase and D-amino acid oxidase mRNAs and on the D-serine levels in rat brain. *Eur J Pharmacol*; 555(1): 17-22, 2007. 査読有り
- [学会発表] (計 9件)
1. 吉川正信, 高安直子, 野田節子, 佐藤雄一, 小林広幸, 橋本篤司. セリンラセマーゼ mRNAは主に神経細胞において発現する. 第50回神経化学学会大会. 2007年9月10日
 2. 吉川正信, 四宮敬史, 小林智美, 赤堀一仁, 橋本篤司, 小林広幸, 川口充. 第81回日本薬理学会年会. 2008年3月17日
 3. 野田節子, 高安直子, 佐藤雄一, 橋本篤司, 小林広幸, 吉川正信. セリンラセマーゼ遺伝子のラット脳神経細胞における発現につ

いて。第113回日本解剖学会総会・全国学術集会。2008年3月27日

4. 玉記雷太, 吉川正信, 四宮敬史, 橋本篤司, 川口充, 小林広幸. メタンフェタミン投与によるジアゼパムバインディングインヒビター遺伝子発現の変化. 第118回日本薬理学会関東部会。2008年6月7日

5. 松田光正, 吉川正信, 前田美保, 伊藤健二, 鈴木利保. ホルマリンテストでのD-serineの鎮痛効果. 日本麻酔科学会第55回学術集会。2008年6月14日

6. 前田美保, 松田光正, 鈴木利保, 吉川正信, 橋本篤司. ラット脳室内および髄腔内投与によるL-702, 324の鎮痛効果に対する作用. 日本ペインクリニック学会第42回大会。2008年7月18日

7. M. Yoshikawa, A. Hashimoto, H. Kobayashi. Long-term treatment with morphine increases the D-serine content in the rat brain by regulating the mRNA and protein expressions of serine racemase and D-amino acid oxidase. Neuroscience 2008. 2008年11月17日

8. 野田節子, 高安直子, 渡辺真理子, 吉川正信. セリンラセマーゼ遺伝子のラット眼組織における発現について. 第114回日本解剖学会総会・全国学術集会。2009年3月28日

9. 渡辺真理子, 吉川正信, 竹山和秀, 村田智彦, 金幸祿, 小林智美, 橋本篤司, 小林広幸, 鈴木利保. ケタミン長期投与によるDセリン代謝関連酵素遺伝子発現の変化. 第82回日本薬理学会年会。2009年3月16日

6. 研究組織

(1)研究代表者

竹山 和秀 (TAKEYAMA KAZUHIDE)
東海大学・医学部・講師
研究者番号:80256148

(2)研究分担者

吉川 正信 (YOSHIKAWA MASANOBU)
東海大学・医学部・講師
研究者番号:90276791

橋本 篤司 (HASHIMOTO ATUSHI)
東海大学・医学部・准教授
研究者番号:80271592
(2007年)

(3)連携研究者

橋本 篤司 (HASHIMOTO ATUSHI)
東海大学・医学部・准教授
研究者番号:80271592
(2008年)