

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月31日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592026

研究課題名（和文） ケタミンによる精神症状とDセリン代謝関連酵素遺伝子発現との関係

研究課題名（英文） The effects of the gene expression of D-serine related enzymes on psychiatric symptom induced by ketamine

研究代表者

竹山 和秀（TAKEYAMA KAZUHIDE）

東海大学・医学部・准教授

研究者番号：80256148

研究成果の概要（和文）：ケタミン長期投与後にセリンラセマーゼの mRNA はラット前脳部において有意に減少し、D アミノ酸化酵素 mRNA は中脳で有意に増加した。これらの結果はDセリン代謝関連酵素遺伝子発現と NMDA 受容体機能との関連性を示唆するものである。

研究成果の概要（英文）：The levels of serine racemase mRNAs in forebrain areas significantly decreased after subchronic administration of ketamine. In contrast, subchronic ketamine administration produced a significant increase in the mRNA expression of D-amino acid oxidase in the midbrain. These findings suggest that there is a relationship between the gene expression of the D-serine-related enzymes and the blockade of the NMDA receptors.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：ケタミン、精神症状、NMDA受容体、Dセリン、遺伝子発現

1. 研究開始当初の背景

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と報告されている。これらの症状はフェンサイクリジンなどの NMDA 受容体拮抗薬の乱用によりに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することが報告され

た。

2. 研究の目的

本研究では、ケタミンの有害作用である精神症状の発現と内在性 Dセリンとの関連性を明らかにする目的で、ケタミンを慢性投与し脳内 Dセリン代謝関連遺伝子の mRNA 量、タンパク質量、および Dセリン量がどのよう

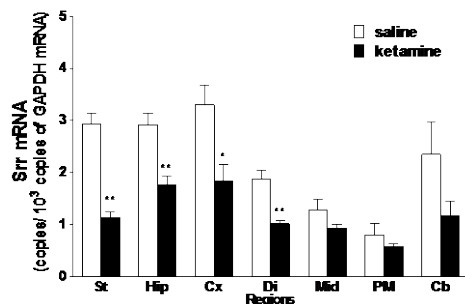
に変化するのかを解析し、NMDA 受容体機能とDセリン代謝関連酵素遺伝子発現との関連性を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は、Wistar 系雄性ラットにケタミン (50mg/kg)を 14 日間投与後、統合失調症様行動(陽性症状、陰性症状、認知障害)を解析し評価する。異常行動発現時における脳内セリンラセマーゼ(Srr)とDアミノ酸酸化酵素(DAO)の mRNA 量変化するかについて、RT-PCR 法などを用いて明らかにする。

4. 研究成果

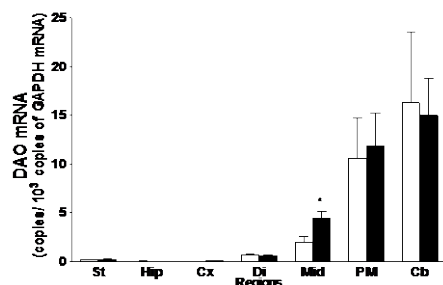
(1)ケタミン長期投与による各脳部位の遺伝子発現変化;Wistar 系雄性ラット 7 週齢に、ケタミン 50mg/kg/day を 14 日間長期投与後長期投与後、最終投与から 4 時間目にラット脳を海馬(Hip)、線条体(St)、大脳皮質(Cx)、中脳(Mid)、間脳(Di)、橋・延髄(PM)および小脳(Cb)の 7 部位に分けて摘出した。ケタミン長期投与後に Dセリン合成酵素であるセリンラセマーゼの mRNA は Hip、Cx、St、Di で有意に減少し、Dセリン分解酵素である Dア



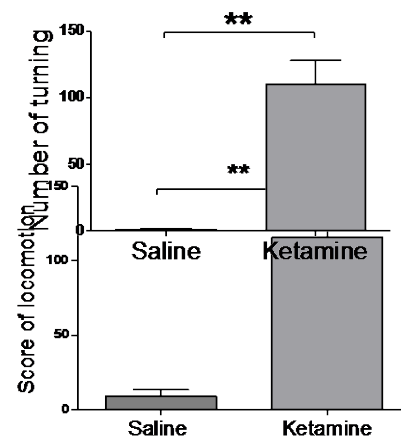
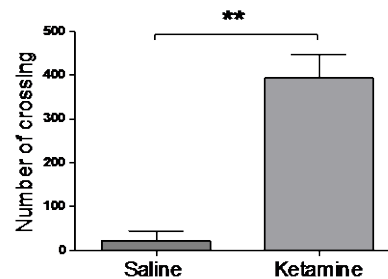
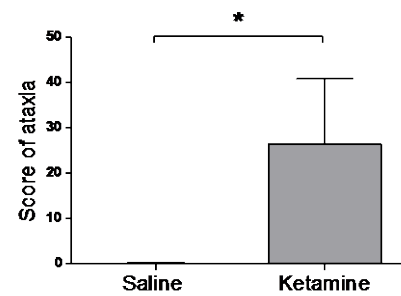
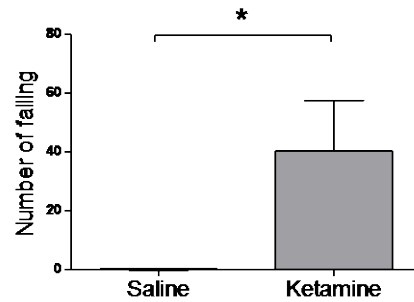
ミノ酸酸化酵素 mRNA は Mid で有意に増加する結果が得られた。

(2)Dセリン量変化;液体クロマトグラフィーにてDセリン量を測定した。その結果、ケタミン長期投与後に Hip においてDセリン量が有意に増加した。

(3)ケタミン慢性投与後の異常行動の発現開



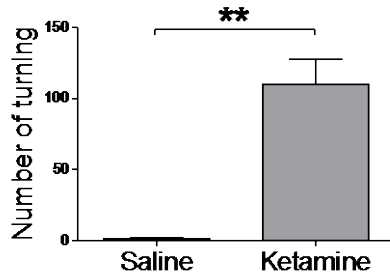
始時間、回復時間、行動の特徴;ケタミン 50mg/kg 単回投与後、1 分 06 秒から 1 分 48 秒後に運動失調 (Ataxia)が現れた。10~20 分後より回復傾向が見られ、35~47 分後には通常と同様まで回復した。特徴的であり早くから見られる行動は Ataxia の横倒れであった。また、行動量も有意に増加した。



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 3 件)



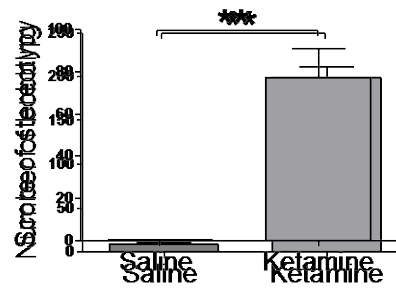
1. Tsukagoshi E, Shinomiya T, Yoshikawa M, Kawano T, Okubo M, Sawaki K. Diazepam Enhances Production of Diazepam-Binding Inhibitor (DBI), a Negative Saliva Secretion Regulator, Localized in Rat Salivary Gland. J Pharmacol Sci 2011; 115: 221-229. (査読有り)

2. Watanabe M, Yoshikawa M, Takeyama K, Hashimoto A, Kobayashi H, Suzuki T. Subchronic Administration of Ketamine Decreases the mRNA Expression of Serine Racemase in Rat Brain. Tokai J Exp Clin Med 2010; 35(4): 137-173. (査読有り)

3. Nozaki M, Yoshikawa M, Ishitani K, Kobayashi H, Houkin K, Imai K, Ito Y, Muraki T. Cysteinyl leukotriene receptor antagonists inhibit tumor metastasis by inhibiting capillary permeability. Keio J Med 2010; 59; 10-18. (査読有り)

[学会発表] (計 7 件)

1. Ajimi J, Miura M, Takahashi S, Watanabe M, Yoshikawa M, Suzuki T. Effects of three peptidase inhibitors on antinociceptive action of Dynorphin A



by intrathecal administration in rat
2011年度日本薬理学会年会 京都国際会館(京都)2012年3月16日

2. 金澤正浩、村田智彦、吉川正信、鈴木利保 セボフルランのラット髄腔内投与による抗侵害効果の検討 日本麻酔科学会第 58 回学術集会 神戸ポートピア(神戸)2011年5月20日

3. 村田智彦、渡邊真理子、松田光正、吉川正信、高橋滋、鈴木利保 メチオニンエンケファリンの鎮痛効果に及ぼすオピオイドペプチド分解酵素阻害剤の影響 日本麻酔科学会第 58 回学術集会 神戸ポートピア(神戸) 2011年5月19日

4. 三浦正明、渡邊真理子、高橋滋、吉川正信、鈴木利保 ラット髄腔内に投与したペプチド分解酵素阻害剤によるロイシンエンケファリンの鎮痛効果の増強 日本麻酔科学会第 58 回学術集会 神戸ポートピア(神戸) 2011年5月20日

5. Watanabe M, Yoshikawa M, Suzuki T, Takeyama K, Takahashi S. Subchronic administration of ketamine decreases the mRNA expression of serine racemase in rat brain. 日本麻酔科学会第 58 回学術集会 神戸ポートピア(神戸) 2011年5月20日

6. Yoshikawa M, Cotrim PA, Sower AL, Mitchell JB, Baum BJ, D-Methionine as a protector for irradiation-oral mucositis. 39th Annual Meeting of American Association of Dental Research. Washington D. C. Convention Center (USA, Washington D. C.) 2010年3月6日

7. Takeyama K, Yoshikawa M, Suzuki T., The change of upper limbs PVI in spinal block (The comparison in high spinal block and non-high spinal block), Euroanesthesia 2009, Milano Convention Center (Italia Milano) 2009年6月7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・准教授

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・准教授

研究者番号：90276791