

Title	Ketamine inhibits monoamine transporters expressed in HEK-293 cells
Author(s)	西村, 光弘
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40745">https://hdl.handle.net/11094/40745</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	にしむらみつひろ 西村光弘
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第13763号
学位授与年月日	平成10年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科外科系専攻
学位論文名	Ketamine inhibits monoamine transporters expressed in HEK-293 cells. (ケタミンによる HEK 細胞に発現させたモノアミントランスポーターの阻害)
論文審査委員	(主査) 教授 吉矢 生人  (副査) 教授 遠山 正彌 教授 三木 直正

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

ケタミンは、他の全身麻酔薬と異なり、鎮痛作用、幻覚作用、交感神経刺激作用をもつことが知られている。これらの特徴は、モノアミン（ノルエピネフリン、ドーパミン、セロトニン）による神経伝達系が賦活されていることを示唆するが、このことの直接的な証明は未だなされていない。近年、モノアミンのトランスポーターが次々にクローニングされ、それらに対してのケタミンの作用を直接調べることが可能となった。そこで我々は、これらトランスポーターを発現する細胞株を作製し、ケタミンがモノアミントランスポーターに及ぼす影響について明らかにすることを目的とした。

#### 【方法】

ノルエピネフリン、ドーパミン、セロトニントランスポーターcDNAをそれぞれ哺乳類発現ベクター（pBK-CMV）にサブクローニングし、Chen-Okayama法でHEK cellにtransfectし、トランスポーターを発現するcell lineを作製した。これらの細胞のリガンド取り込み能はコントロールの細胞群に比べて有意に高かったため、これらの細胞を用いてさまざまなケタミン濃度でのリガンド取り込み能を調べた。

#### 【成績】

ケタミンは、 $\mu\text{M}$ のオーダーで濃度依存性にモノアミンの取り込みを阻害し、ノルエピネフリン、ドーパミン、セロトニントランスポーターのリガンド取り込み能を50%阻害するのに要したケタミン濃度(IC50)は、それぞれ81.5  $\mu\text{M}$ , 66.0  $\mu\text{M}$ , 171.4  $\mu\text{M}$ であった。一方、ペントバルビタールではこの阻害は見られず、加えてグリシントランスポーター及びグルタミン酸トランスポーターは、ケタミンによりほとんど阻害を受けなかったことより、ケタミンが特異的にモノアミントランスポーターを阻害することが示された。さらに、この阻害作用は基質であるモノアミン濃度の上昇とともに解除され、阻害が基質であるモノアミンに対して競合的であることが示された。

#### 【総括】

ケタミンは、モノアミントランスポーターのリガンド取り込みを用量依存性に阻害した。今回の結果より、ケタミ

ン麻酔による鎮痛，幻覚，交感神経刺激作用は，モノアミントランスポーターの阻害を介してのモノアミン神経伝達系の賦活がその一因であることが示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

ケタミンは、1965年に臨床に導入されて以来、30年以上を経過した現在でも一部においては、依然として根強く用いられている全身麻酔薬である。その理由は、呼吸、循環に対しての広い安全域と、鎮痛作用、幻覚作用、交感神経刺激作用といったケタミン特有の麻酔作用のためと考えられるが、その麻酔メカニズムについては、未だ不明の点が多い。本研究は、上に述べたケタミンの作用は、シナプスでのモノアミン再取り込みの阻害を介したモノアミン系神経伝達の賦活がその一因ではないかという仮説のもとに、モノアミントランスポーターを発現させた HEK 細胞を用いて、ケタミンがモノアミン再取り込みを阻害することを直接的に明らかにしたものである。この現象は臨床的には以前より推察されていたものであるが、本研究は分子生物学的手法を導入してケタミンがモノアミントランスポーターに直接作用してモノアミン再取り込みを阻害することを初めて証明したものであり、学位の授与に値すると考えられる。