

# 安藤 優子 論文内容の要旨

## 主 論 文

S(+)-ketamine Suppresses Desensitization of  $\gamma$ -aminobutyric Acid Type B Receptor-mediated Signaling by Inhibition of the Interaction of  $\gamma$ -aminobutyric Acid Type B Receptors with G Protein-coupled Receptor Kinase 4 or 5

S(+)-ケタミンは、GABA<sub>B</sub>受容体とG蛋白質共役型受容体リン酸化酵素（GRK）4およびGRK5との相互作用を阻害することで、GABA<sub>B</sub>受容体の脱感作を抑制する

安藤 優子、北條美能留、金出 政人、高田 正史、須藤 結香、白石 成二、  
澄川 耕二、上園 保仁

(Anesthesiology, in press)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員：澄川 耕二教授)

## 緒 言

髄腔内バクロフェン療法は重度の痙縮に対する確立された治療法であるが、長期投与により耐性を形成することがある。このようなバクロフェンに対する耐性形成の1つの機序として、GABA<sub>B2</sub>受容体サブユニットがG蛋白質共役型受容体リン酸化酵素（GRK）4あるいはGRK5と複合体を形成することにより、GABA<sub>B</sub>受容体が脱感作されることが分かっている。

S(+)-ケタミンは、モルヒネ耐性形成を抑制することが報告されているが、モルヒネの主なターゲットである $\mu$ -オピオイド受容体の脱感作は、GRK2あるいはGRK3により引き起こされることが分かっている。

本研究では、S(+)-ケタミンが、バクロフェンによるGABA<sub>B</sub>受容体脱感作にどのような影響を与えるかについて検討した。

## 対象と方法

G 蛋白質共役型内向き整流性カリウムチャンネル 1/2、GABA<sub>B1a</sub> 受容体サブユニット、GABA<sub>B2</sub> 受容体サブユニット、および GRK4 あるいは GRK5 を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞を用いて電気生理アッセイを行い、バクロフェンによる G 蛋白質共役型内向き整流性カリウムチャンネルのカレントを測定した。また、S(+)-ケタミンの同時投与がこれらに与える影響について解析した。

また、GABA<sub>B1a</sub> 受容体サブユニット、蛍光蛋白で標識した GABA<sub>B2</sub> 受容体サブユニット、蛍光蛋白で標識した GRK4 あるいは GRK5 を発現させたベビーハムスター腎臓細胞を用いて、バクロフェンで刺激した際の GRK4、GRK5 の細胞内動態、および GABA<sub>B2</sub> 受容体サブユニットと GRK4、GRK5 との複合体形成を共焦点レーザー顕微鏡で解析した。また、S(+)-ケタミンの同時投与がこれらに与える影響について解析した。さらに、GABA<sub>B2</sub> 受容体サブユニットと GRK4、GRK5 との複合体形成は免疫共沈降およびウエスタンブロットアッセイでも分析した。

## 結 果

電気生理アッセイにおいて、バクロフェンによる GABA<sub>B</sub> 受容体脱感作は、S(+)-ケタミンにより濃度依存性に抑制された。

共焦点レーザー顕微鏡による解析では、バクロフェン刺激による GRK4、GRK5 の細胞膜への移動、および GABA<sub>B2</sub> 受容体サブユニットと GRK4、GRK5 との複合体形成が、S(+)-ケタミンにより抑制された。また、ウエスタンブロットアッセイでも、S(+)-ケタミンにより GABA<sub>B2</sub> 受容体サブユニットと GRK4、GRK5 との複合体形成が抑制された。

## 考 察

今回の結果は、バクロフェンによる GABA<sub>B</sub> 受容体脱感作を S(+)-ケタミンが抑制することを示している。その機序として、バクロフェン存在下では GABA<sub>B2</sub> 受容体サブユニットと GRK4 あるいは GRK5 との複合体形成が促進されるのに対し、S(+)-ケタミンがこれを阻害することが示唆される。

もし、ケタミンの髄腔内投与の安全性が確立されれば、ケタミンが長期髄腔内バクロフェン療法における耐性形成を予防する手段となる可能性が示唆された。