• 計畫中文名稱	探討 Ketamine 對巨噬細胞可能造成的免疫調控作用與發生機轉		
• 計畫英文名稱	Immunomodulatory Effects of Ketamine on Macrophage Functions		
• 系統編號	PG9402-0294	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	DOH94-TD-M-113-043	• 研究方式	委託研究
• 主管機關	行政院衛生署	• 研究期間	9401 ~ 9412
• 執行機構	台北醫學大學醫學研究所		
• 年度	94 年	• 研究經費	960 千元
• 研究領域	基礎醫學類, 生物技術		
• 研究人員	陳瑞明		
• 中文關鍵字	巨噬細胞；免疫調控；細胞毒性；移動能力；ketamine；吞噬作用；氧化能力；發炎細胞素		
• 英文關鍵字	macrophage；Immunomodulatory；cytotoxicity；chemotaxis；ketamine；phagocytosis；oxidative ability；inflammatory cytokines		
• 中文摘要	Ketamine 是目前於台灣常被濫用的成癮藥物之一；而在臨床外科手術上，ketamine 亦是廣泛被使用的靜脈麻醉藥物。先前研究證實，ketamine 會增加患者的 cardiac output、arterial blood pressure 和 heart rate，而長期使用的成癮患者，其併發心臟衰竭的機率亦會隨之升高。有關 ketamine 對於心血管的作用，已被廣泛和深入的研究。相對而言，關於 ketamine 是否會影響患者的免疫系統，則較少被探討。成癮患者因長期濫用藥物，其體內免疫系統甚可能因而受到干擾，以至增加其受感染(infection)的機率。所以，研究 ketamine 是否會調控免疫系統，於探討成癮藥物之預防和治療上，亦將是一重要且不可或缺的課題。先前的研究證實，ketamine 會抑制白血球(leukocytes)和嗜中性細胞(neutrophils)的黏附(adherence)和移動(migration)能力。所以，ketamine 被認爲對於患者可能具有免疫調控(immunomodulation)作用。巨噬細胞(macrophages)是體內免疫系統中的重要成員，當身體受到感染時，巨噬細胞會因刺激(stimulated)而被活化(activated)。活化的巨噬細胞，會透過增加移動能力(chemotaxis)而運動至受感染部位，並經由吞噬(phagocytosis)作用和生成活氧物質(oxidants)，而將入侵的感染源予以破壞(degrade)。於此同時，巨噬細胞細胞亦會釋放發炎細胞素(inflammatory cytokines)，呼朋引伴更多的免疫細胞，齊力消滅病原菌。有關 ketamine 是否會影響巨噬細胞的功能，至目前爲止並無相關的研究報告。本實驗室於先前的研究計畫中(NSC89-2314-B-038-038, NSC90-2314-B-038-045, NSC91-2314-B-038-027-)，已建立麻醉藥物對於巨噬細胞功能影響的研究模式，相關論文已發表於國際期刊。本研究計劃將以小鼠(mice)腹腔巨噬細胞(peritoneal macrophage)爲研究模式，探討 ketamine 對此免疫細胞可能造成的細胞毒性(cytotoxicity)，以及對細胞移動能力、吞噬作用、氧化能力(oxidative ability)以及生成發炎細胞素(TNF-α、IL-1β、IL-6)的影響，藉此闡明 ketamine 能否調控巨噬細胞的功能。同時亦將經由測定細胞粒線體(mitochondria)功能，包括粒線體膜電位(mitochondrial membrane potential)、complex I NADH dehydrogenase 活性		

	和 ATP 的生合成，以明瞭粒線體於 ketamine 調控巨噬細胞功能中，可能扮演的角色。透過此一研究，將更能瞭解 ketamine 的免疫調控作用，以及其可能的作用機轉(mechanism)。並進一步建立成癮藥物調控免疫細胞功能的研究模式，有助於成癮藥物的預防和治療
• 英文摘要	Ketamine is an intravenous anesthetic agent used for induction and maintenance of anesthesia during surgical procedures. Because ketamine has more-stable hemodynamics than barbiturates or inhaled anesthetic agents, this anesthetic agent is widely applied in critically ill patients as an inducer of anesthesia. Clinically, induction of anesthesia with ketamine may be associated with increases in cardiac output, arterial blood pressure, and heart rate. Previous studies using leukocytes and neutrophils demonstrate that ketamine has possible immunomodulating effects. Macrophages play critical roles in cellular host defense against infection and tissue injury. In response to stimuli, macrophages undergo a series of inflammatory processes, including chemotaxis, phagocytosis, intracellular killing, and release of inflammatory cytokines. Dysfunction of macrophages may decrease host non-specific cell-mediated immunity. In LPS-activated macrophages, ketamine was reported to reduce TNF-alpha and nitric oxide production. Effects of ketamine on other macrophage functions are still unknown. Mitochondria are important energy-producing organelles and participate in macrophage activation. Previous studies showed that adenosine triphosphate (ATP), synthesized from the mitochondrial respiratory chain reaction, can enhance chemotactic migration and phagocytic ingestion of macrophages and neutrophils through the purinergic P2 receptor pathway or by elevation of intracellular Ca2+. However, there is a paucity of studies evaluating the effects of ketamine on macrophage mitochondria. In this study, we attempt to evaluate the effects of ketamine on macrophage functions from the aspects of cell viability, chemotaxis, phagocytosis, oxidative ability, and inflammatory cytokine (TNF-alpha, IL-1beta, and IL-6) mRNA production and its possible mechanism from the viewpoint of mitochondrial membrane potential and complex I NADH dehydrogenase activity.