



# 第64回シグナル伝達医学 グローバルCOE学術講演会

日時：2012年8月9日（木）17：00～

場所：医学研究科 研究棟B 2F 共同会議室

## 福井 清 先生

徳島大学疾患酵素学研究センター  
センター長  
病態システム酵素学研究部門  
教授



### 統合失調症の疾患酵素学： D-アミノ酸酸化酵素の活性制御による新規治療戦略

D-アミノ酸酸化酵素（D-amino acid oxidase、DAO）はFADを補酵素とするフラビン酵素で、脳内ではグリア細胞に局在する。我々は本酵素を、脳内D-セリン濃度の制御因子として位置づけ、本酵素活性の上昇が、グルタミン酸ニューロンにおけるD-セリン濃度の低下を招き、NMDA受容体の機能不全に由来する統合失調症の発症と病態に関与することを提唱している。

抗精神病薬クロルプロマジン並びにリスペリドンの作用機序は、従来ドパミン受容体の阻害によると考えられてきたが、クロルプロマジンはDAOに対する阻害作用も有し、その阻害形式はFADに対する拮抗阻害であることを確認した。さらにクロルプロマジン単体より強いDAO阻害作用を有するクロルプロマジン三量体分子を見出した。またリスペリドンも同様にDAO阻害活性を有することが明らかとなり、これらの薬剤の示す抗精神病薬としての薬理作用に、DAO活性阻害の作用が寄与している可能性が示唆された。

続いて、統合失調症患者の死後脳における遺伝子発現の比較検討を、免疫染色を用いて行った。その結果、DAOは、コントロール並びに統合失調症症例において小脳を含む脳内のいくつかの部位で発現が確認され、脈絡叢においてもDAOの発現が検出された。さらに、統合失調症症例においてはDAOの発現増強が認められ、統合失調症におけるDAOの病態生理学的意義に関する仮説を支持する結果であった。

次に、細胞外から投与したD-セリンのDAOによる代謝とその代謝産物である過酸化水素とβ-ヒドロキシピルビン酸（HPA）の作用に関する検討を行った。その結果、過酸化水素とともにHPAによる濃度依存的な細胞死が観察された。HPAによる細胞死はアストログリア細胞に顕著に認められた。以上の結果から、D-セリンの過剰投与により惹起される細胞死に、過酸化水素とともにHPAも関与する可能性が示唆された。

以上から、DAOの活性を阻害する物質には統合失調症治療薬としての効果を持つことが想定され、NMDA受容体の機能異常に起因する神経疾患に対する新規治療薬としての酵素阻害剤開発が期待される。とくに、D-セリンを治療薬として投与する際には、DAO阻害剤の併用投与により、D-セリン代謝物により惹起される細胞傷害を抑制することが可能であることが示された。

担当：消化器内科学分野 東 健（内線：6305）

連絡先：「次世代シグナル伝達医学の教育研究国際拠点」シグナル伝達医学グローバルCOE事務局

TEL：078-382-5370 E-mail：gcoestm@med.kobe-u.ac.jp