

30pmL-101S

統合失調症治療薬のヒト DAO 活性阻害作用の評価：in vitro 実験による検討
○穴倉 美穂¹, 柏熊 快之¹, 秤屋 瞳¹, 岩佐 澄子¹, 一場 秀章¹, 吉尾 隆²,
頼田 和子³, 福井 清³, 福島 健¹ (¹東邦大薬・薬品分析, ²東邦大薬・臨床薬学, ³徳
島大・酵素研)

【目的】脳内で NMDA 受容体コ・アゴニストとして作用する D-セリンは統合失調症患者の血清及び脳脊髄液中で有意に減少しており, D-セリン服用後の同症患者では陰性症状が改善されたことから, 生体内 D-セリン濃度維持は, 同症の発症抑制に繋がる事が期待される. D-アミノ酸酸化酵素(DAO)は D-セリンを代謝する酵素で, 同症患者の死後脳では発現上昇が報告されている. 本研究ではヒト DAO を用いた *in vitro* 実験系によるアッセイ法[1]により, 統合失調症治療薬のヒト DAO 活性阻害効果を報告する.

【方法】0.4 M トリス緩衝液 (pH 8.3) 中でヒト DAO, BSA, FAD の存在下にて, 様々な濃度に調製した被検物質を添加し, 37 °C でプレインキュベートした. 次に, 基質として 7.0 mM D-KYN を加え, 60 分間インキュベート後, 0.3 M 硫酸亜鉛を加えて, 生成したキヌレン酸 (KYNA) の蛍光強度 (ex. 250 nm, em. 394 nm) を測定した. 尚, 被験薬物が蛍光を有する場合は, HPLC (HILIC カラム) を用いる KYNA 定量法により, その生成を調べた.

【結果及び考察】現在, 国内の医療機関で処方されている第一世代及び第二世代統合失調症治療薬を検討したところ, 幾つかの薬物にヒト DAO の阻害作用が確認された. オランザピン, リスペリドン, クエチアピンの 50%阻害濃度 (IC₅₀ 値) はそれぞれ 93.5±6.51 μM, 4.63±0.17 μM, 43.5±9.17 μM であった. 本発表では, 他の統合失調症治療薬及び併用薬の IC₅₀ 値を併せて報告する.

【文献】 [1] Song Z *et al.*, *J Health Sci* 56:341-346, 2010.