

平成 28年度 委託実験調査成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 創薬支援推進事業・創薬総合支援事業  
(英語) Drug Discovery Support Promotion Project “The iD3 Booster”

実験調査課題名 : (日本語) 新規うつ病治療薬の探索  
(英語) Discovery of novel antidepressant agents

実験調査担当者 (日本語) 近畿大学東洋医学研究所分子脳科学研究部門・教授・宮田信吾  
所属 役職 氏名 : (英語) Division of Molecular Brain Science, Research Institute of Traditional  
Asian Medicine, Kindai University, Professor, Shingo Miyata, Ph.D.

実施期間 : 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月31日

## II. 成果の概要

### 和文

- ・ グルココルチコイドやミネラルコルチコイドにより発現が制御される酵素 X の阻害剤は、その下流シグナルの阻害によってグリア細胞の形態を制御するという新規なメカニズムにより、新たなうつ病治療薬となりうる。
- ・ 1次評価で観察された酵素 X 阻害活性の選択性を評価するカウンターアッセイ系を構築した。その後、特異性評価を実施し、酵素 X 阻害活性が強く選択性の高いヒット化合物を選出した。
- ・ 細胞を用いた 2 次アッセイ系の構築を行い、1 次評価及びカウンターアッセイでのヒット化合物について、細胞系による HTS (high throughput screening) を実施した。その後、酵素 X 阻害活性の強度と細胞生存率によりヒット化合物を順位付けした。
- ・ マウスによる抗うつ効果の高次評価系の構築を行い、ツール化合物のマウスへの投与による抗うつ効果の可能性を見出した。

### 英文

- ・ Inhibitors of enzyme X, which is regulated their expressions by glucocorticoids and mineralocorticoids levels, have the possibilities for the candidate antidepressant medicine through the candidate mechanisms of regulating glia cells morphologies by inhibition of enzyme X downstream signaling.
- ・ We developed counter assay systems to evaluate the selectivity of enzyme X inhibition activity. These counter assays and 1st HTS (high throughput screening) assay were performed in candidate low molecular weight compounds. Then, we selected hit compounds with both high activity and selectivity of enzyme X inhibition levels.
- ・ We further developed 2nd assay systems using cultured cells to evaluate the activity of enzyme X inhibition levels. This 2nd screening assay was also performed for the selected hit compounds. Then, we ranked these hit compounds from highest to lowest activity levels.
- ・ We developed an evaluation system for the antidepressant effects by several responses of adult mice. It was found that tool compound Y, which has an effect of high activity of enzyme X inhibition, might have the antidepressant effects by mice whole body administration.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表  
該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし

(4) 特許出願  
該当なし