

平成 2 8 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) Project Promoting Support for Drug Discovery “The iD3 Booster”

実験調査課題名 : (日本語) ARIA 阻害化合物の探索－スクリーニングの実施
(英語) Screening for compounds that inhibit ARIA function-Establishing HTS
-assay system and validation of effectiveness using siRNA

実験調査担当者 (日本語) 神戸薬科大学 臨床薬学研究室 准教授 池田 宏二
所属 役職 氏名 : (英語) Koji Ikeda, Associate Professor, Kobe Pharmaceutical University
Department of Clinical Pharmacy

実施期間 : 平成 2 8 年 4 月 1 日 ～ 平成 2 9 年 3 月 3 1 日

分担実験 (日本語) ARIA 阻害化合物の探索－分担 1
調査課題名 : (英語) Screening for compounds that inhibit ARIA function

実験調査分担者 (日本語) 神戸薬科大学 臨床薬学研究室 准教授 池田 宏二
所属 役職 氏名 : (英語) Koji Ikeda, Associate Professor, Kobe Pharmaceutical University
Department of Clinical Pharmacy

II. 成果の概要

創薬コンセプト:

重症下肢虚血には有効な治療法が少なく、その多くが肢切断に至る予後不良な疾患群である。私達は血管内皮機能を負に制御する新規分子 ARIA を発見し、その機能阻害が虚血誘導性血管新生を増強することを見出した。従って ARIA の機能を阻害する低分子化合物は重症下肢虚血に対する全く新しい治療薬になると考えられた。

妥当性を支持するエビデンス

- ARIA を遺伝的にノックアウトしたマウスでは下肢虚血モデルにおける血管新生が著明に亢進していることを既に報告した。
- 本研究調査にて siRNA を用いた ARIA 発現ノックダウンは下肢虚血モデルにおいて血管新生を増強することを明らかとした。

ターゲットプロダクトプロファイル

- 重症下肢虚血に対する血管新生誘導薬

概要

- 本研究調査では ARIA の機能を阻害する低分子化合物をスクリーニングするためのアッセイ系確立を目標とした。
- ARIA と標的タンパク PTEN の結合状態をルシフェラーゼの発光により可逆的にモニターできるスプリットルシフェラーゼ系を安定発現する培養細胞の作成に成功した。

Concept for the drug discovery

There is little effective medicine or therapy for the treatment of severe peripheral artery disease, and many patients undergo limb amputation. We have discovered a new molecule, termed ARIA, that negatively regulates endothelial angiogenic functions. Inhibition of ARIA enhanced ischemia-induced angiogenesis; therefore, low molecular compounds that inhibit ARIA function are good candidates for novel medicines for the treatment of severe peripheral artery disease.

Evidence in validating the target

- We have reported that genetic knockout of ARIA induced substantial increase in neovessel formation in ischemic limb in mice using hind-limb ischemia model.
- In this project, we revealed that knockdown of ARIA in ischemic limb using siRNA significantly enhanced ischemia-induced angiogenesis.

Profiling of target product

- Low-molecular compounds that enhance neovessel formation through inhibition of ARIA

Abstract

- This project aimed at establishing a HTS assay system to identify ARIA inhibitors.
- We successfully generated a stable cell line in which the binding of ARIA to target molecule, PTEN is detectable via luminescence.

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）
該当なし

(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。