

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

実験調査課題名 : (日本語) 抗血液凝固剤の探索研究－HTS の実施とプロファイリング  
(英語) Exploratory research on anticoagulation drug – HTS and profiling of compounds

実験調査担当者 (日本語) 国立大学法人信州大学医学部生理学教室・教授・沢村達也  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Physiology, School of Medicine, Shinshu University,  
Professor and Chairman, Tatsuya Sawamura

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

出血リスクの少ない抗凝固薬の開発のために以下の実験を行った。

1. LOX-1-血液凝固因子 A 相互作用を阻害する化合物を探索するために、化合物ライブラリーを用いた HTS を理化学研究所において実施した。
2. カウンターアッセイ及び濃度依存性試験等を実施した結果、最終的に約 60 個のヒット化合物が得られた。
3. ヒット化合物について、プロファイリングのための試験 (in vitro 試験) を実施した。
4. 1 次スクリーニング法 2 種類を反応条件や検出方法を工夫することによって大幅に改良した。
5. 高次評価モデルの構築のため、病態モデル動物での LOX-1 の役割を検討した。また、LOX-1 欠損動物の作製も行った。

We achieved following experiments to develop an anticoagulation drug which would have a significantly lower risk of major bleeding.

1. HTS of the chemical compound library were performed at RIKEN by evaluating the inhibitory activity against the interaction between LOX-1 and coagulation factor A.
2. With post hoc analyses including a counter assay and dose-response assays, approximately 60 hit compounds were obtained.
3. Further profiling assays in vitro were performed to evaluate the hit compounds.
4. Two kinds of the first screening methods were substantially improved by refining the reaction and detection conditions.
5. A disease model has examined whether it is suitable for in vivo evaluation of the hit compounds. A line of LOX-1-gene-knockout animal was also generated.

## 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)  
なし
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表  
なし
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
なし
- (4) 特許出願  
なし

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

実験調査課題名： (日本語) 抗血液凝固剤の探索研究 - HTS の実施とプロファイリング  
(英語) Exploratory research on anticoagulation drug HTS and profiling of  
compounds

実験調査担当者 (日本語) 第一三共 RD ノバーレ株式会社 生物評価研究部長 工藤 玄  
所属 役職 氏名： (英語) DAIICHI SANKYO RD NOVARE CO.,LTD. Biological Research Department,  
Vice President, Gen Kudo

実施期間： 平成 28 年 11 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

## II. 成果の概要

- ・ 抗血液凝固剤の探索研究のため、セルフリー結合試験の HTS のアッセイ系を構築した。
- ・ 構築したアッセイ系にて約 2,000 化合物を用いたパイロットスクリーニングを実施し、DISC ライブラリーを用いた HTS が実施可能であることを確認した。
- ・ DISC ライブラリーを用いた HTS を実施し、ヒット候補検体を選抜した。
  
- ・ A high throughput screening (HTS) assay for the screening of anticoagulation drugs was developed using cell-free binding assay.
- ・ The pilot screen using a small compound library of about 2,000 was run, and it was demonstrated that this HTS assay is robust enough to screen DISC library.
- ・ The HTS primary screen using DISC library was run, and hit candidates were selected.

## 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            件、国際誌            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。