

## 研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		PCSK9 の機能を阻害する小分子化合物の創製研究			
研究テーマ (欧文) AZ		Synthesis of small molecule inhibitor of PCSK9			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	スギタ	カズユキ	研究期間 B	2012 ~ 2014 年
	漢字 CB	杉田	和幸	報告年度 YR	2014 年
	ローマ字 CZ	Sugita	Kazuyuki	研究機関名	星薬科大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		杉田和幸 (星薬科大学薬品製造化学教室・教授)			
<p>概要 EA (600 字~800 字程度にまとめて下さい。)</p> <p>遺伝性の難病である家族性高コレステロール血症のホモ接合体においては、心血管イベントの発生率が高値であり、スタチンでは十分にコレステロール低下作用が得られないケースが多くみられ、より効果的な治療オプションが切望されている。</p> <p>PCSK9 が LDL 受容体に結合し、リソゾームへの移行を誘導することによって LDL 受容体が分解されることから、両者の結合を阻害することができれば、効果的にコレステロールを排泄することができる。最近臨床において、抗体等の高分子医薬を用いてこの両者の結合を阻害することで、驚異的な血中コレステロール低下作用が得られることが報告されはじめたことから、経口投与可能な PCSK9 阻害剤が得られたならば、治療面で大きな意味をもつ。</p> <p>PCSK9 は LDL 受容体の EGF-A ドメインに結合することが明らかとなっており、PCSK9 と LDL 受容体 EGF-A ドメインとの複合体の X 線結晶構造解析結果が報告されていることから、この解析データを用いて、両者の結合を阻害する分子の設計を実施した。</p> <p>今回 PCSK9 と LDL 受容体との結合を阻害するために、計算ソフトとして Discovery Studio の LibDock を用いて、小分子化合物をデザインし、ドッキングを実施した。まず、EGF-A ドメインが結合する PCSK9 の Phe-379、Ile-369、Pro-155 および Ala-239 より形成される脂溶性ポケットを中心に阻害剤をデザインしたが、ポケットが浅いためか有効な結合は観察されなかった。そこで、EGF-A ドメイン結合部位から若干離れた、Lys-222 近傍の大き目の窪みに対して親和性を示す小分子化合物を、FBDD の手法を使用してデザイン、ドッキングスタディを実施した。アロステリックな効果による、LDL 受容体の結合阻害を期待してのデザインである。検討した結果、比較的高い結合安定化エネルギーを示すいくつかの小分子化合物が得られた。現在、良い結果を示した数化合物の合成を実施している。</p> <p>今後早急に化合物を合成し、in vitro 結合阻害試験を実施したい。</p>					
キーワード FA	PCSK9	Inhibitor	PPI	LDL 受容体	

(以下は記入しないで下さい。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	所属の異動により研究が遅延しており、現在進行中であるため、後日別刷りを送付する。							
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

欧文概要<sup>EZ</sup>

Another clinical options are required for familial hypercholesterolemia homozygotes which show high risk of cardiovascular disease events.

PCSK9 reduces LDL receptor (LDLR) protein levels by inducing the trafficking of the LDLR from the plasma membrane to lysosomes, where it is subjected to degradation. Therefore, effective inhibitors of the interaction between PCSK9 and LDLR can reduce plasma LDL cholesterol level. Recently, big molecules (e.g. monoclonal antibody) showed unprecedented levels of LDL reduction in human clinical trials. Small molecule inhibitor of this interaction would be a plausible substitute of these big molecules in clinical use.

In this study, we designed small molecules that could inhibit interaction between PCSK9 and LDLR and performed docking experiment using LibDock of Discovery Studio. No effective bindings were observed in the first stage try which focused on the lipophilic cavity consists of Phe-379, Ile-369, Pro-155 and Ala-239 in the EGF-A binding domain. Second approach was focused on the edge area of EGF-A binding domain in PCSK9 with an expectation of allosteric inhibition. Several compounds showed fairly good binding scores by FBDD method. Now intensive efforts to synthesize a few compounds for binding assay are on the way.

I hope we will be able to finish the synthesis of designed compounds and perform in vitro binding assay as soon as possible.