

令和3年3月15日	発表者 岩崎 修太
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> <b>2020</b> , <i>64</i> , 326-342	
【Title】 PF-07059013: A Noncovalent Modulator of Hemoglobin for Treatment of Sickle Cell Disease	
【Affiliation & Authors】 Pfizer Ariamala Gopalsamy, Ann E. Aulabaugh, Amey Barakat, Kevin C. Beaumont, Shawn Cabral, Daniel P. Canterbury, Agustin Casimiro-Garcia, Jeanne S. Chang, Ming Z. Chen, Chulho Choi, Robert L. Dow, Olugbeminiyi O. Fadeyi, Xidong Feng, Scott P. France, Roger M. Howard, Jay M. Janz, Jayasankar Jasti, Reema Jasuja, Lyn H. Jones, Amanda King-Ahmad, Kelly M. Knee, Jeffrey T. Kohrt, Chris Limberakis, Spiros Liras, Carlos A. Martinez, Kim F. McClure, Arjun Narayanan, Jatin Narula, Jonathan J. Novak, Thomas N. O'Connell, Mihir D. Parikh, David W. Piotrowski*, Olga Plotnikova, Ralph P. Robinson, Parag V. Sahasrabudhe, Raman Sharma, Benjamin A. Thuma, Dipy Vasa, Liuqing Wei, A. Zane Wenzel, Jane M. Withka, Jun Xiao, and Hatice G. Yayla	
【Abstract】 鎌状赤血球症（SCD）は世界で1500万人が罹患している代表的な遺伝疾患の1つである。その発症は、成人ヘモグロビン（HbA）のβサブユニットの変異（Glu→Val）により鎌状ヘモグロビン（HbS）が生じることが原因である。一般的な治療法は水分補給や輸血などの対症療法によるもので、根治療法は未だ存在しない。近年アルデヒド基を含有するSCD治療薬が開発されたが、Hbとの共有結合によるオフターゲットのタンパク質との相互作用による副作用が懸念された。そこで筆者らは非共有結合型の新規SCD治療薬の開発を検討した。はじめにPfizerのデータベースによるバーチャルスクリーニングおよびASMSより、化合物 <b>4</b> を見出した。さらに表面プラズモン共鳴、酸素解離 assay、酸素平衡曲線における酸素親和性などの評価より構造最適化を検討したところ、Hbに特異的に結合し、高い酸素親和性を示す化合物 <b>23</b> （PF-07059013）を見出した。ヒトαグロビン遺伝子をノックインしたタウンズモデルマウスに対して様々な <i>in vivo</i> 試験を実施した。初めに化合物 <b>23</b> の血中濃度を経口投与および静脈内投与で評価したところ、用量依存的に血中濃度が上昇した。さらに化合物 <b>23</b> は高容量における血中濃度が1 mMで一定であったことから、血液中の大部分のHbSとの結合が示唆された。また血液中HbSの減少量を視覚的に評価したところ、化合物 <b>23</b> 投与前と比較して37.8%有意に減少した。さらに化合物 <b>23</b> はX線結晶構造解析より、HbSと非共有結合による相互作用が確認された。以上より化合物 <b>23</b> は、SCDの原因となるHbSを非共有結合型で減少させる、有用な薬剤候補であることが示唆された。PF-07059013は現在、第1相臨床試験中である。	