

## 2025年度東京慈恵会医科大学大学間共同プロジェクト研究費成果概要

代表者氏名 古谷 裕  
部署名 臨床検査医学講座

### 1. 共同研究テーマ名

Vasohibin-2 と SVBP との相互作用を阻害する新規抗癌剤のスクリーニングと最適化

### 2. 共同研究の連携先機関名

東京理科大学

### 3. 研究成果の概要

Vasohibin-2 と SVBP との相互作用を細胞内で検出するために Vasohibin-2-SmBit と SVBP-LgBit を発現するベクターを作製した。これらのベクターを HeLa 細胞にエレクトロポレーション法により導入し、1 日後に相互作用を検出する化合物スクリーニング系を構築した。SVBP は 66 アミノ酸からなる  $\alpha$  ヘリックス構造を持ち、Vasohibin-2 と結合することにより、Vasohibin-2 のエンドペプチダーゼとして働きを活性化し、チューブリンの脱チロシン化を促進する。このため SVBP の構造を模倣した  $\alpha$  ヘリックス構造をとる中分子化合物ライブラリーを用いた相互作用阻害を目指しスクリーニングを行った。東大創薬機構が管理する AMED 中分子ライブラリーを用い、相互作用を阻害する 4 化合物と相互作用を促進する 2 化合物を得た。相互作用を阻害する 4 化合物のうち 3 化合物は同一の母骨格を有していた。

### 4. 今後の展望、成果発表の計画について

#### 今後の展望

- 1) ヒット化合物を実験に用いるために準備し、ヒット化合物の相互作用阻害活性を確認するため、大腸菌で発現させた Vasohibin-2 と SVBP の相互作用を阻害するか測定する。
- 2) ヒット化合物が Vasohibin-2 と SVBP の相互作用を阻害または促進し、チューブリンの脱チロシン化を阻害または促進するか明らかにする。このため培養細胞に Vasohibin-2 と SVBP を過剰発現させた後にヒット化合物を加え、抗チューブリン脱チロシン化抗体により脱チロシン化レベルを細胞の免疫染色により測定する。
- 3) ヒット化合物の相互作用阻害または促進効果が確認できた後に、Vasohibin-2 と SVBP とヒット化合物複合体の X 線構造解析を行う。

ヒット化合物の阻害機構を 3 次元立体構造解析から明らかにし、この立体構造をもとにして化合物の最適化を行い、強力に阻害する化合物を同定し、抗がん剤としての実用化を目指す。

#### 成果発表

最適化したヒット化合物を特許化するとともに、論文として発表する。