



PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

No.105

2017年 7 月

THE JAPANESE PEPTIDE SOCIETY

<http://peptide-soc.jp>

ペプチド系天然物合成と創薬展開

1. はじめに

アカデミア創薬を目指して、北海道大学大学院薬学研究院に設置された創薬科学研究教育センターの有機合成医薬学部門を主宰する事になって、今年で3年目となります。この度、私たちの研究を紹介させていただく機会を頂き大変光栄です。私たちの研究室では、優れた生理活性を有する天然物をベースとした創薬化学研究を行っています。研究方針は、1) 天然物の完全化学合成経路を確立することを研究のスタートラインとして位置付け、2) 各種誘導体の構造活性相関を検討することで、どの部分構造が活性発現に寄与しているのかを明らかにし、3) その知見をもとにして分子の単純化を行うことで、論理的に創薬リードを見つける事です。我々が手掛けてきたペプチド系天然物合成とその創薬展開研究を紹介します。



市川 聡

2. ムライマイシン類

2002年に米国 Wythe 社により単離されたムライマイシン類 (図1) は、グラム陽性菌に抗菌活性を示す¹。細菌細胞壁であるペプチドグリカンの生合成を阻害し、その標的酵素は、UDP-MurNAc- ペンタペプチドから細胞膜上への糖ペプチドの転移反応を触媒する *MraY* と呼ばれる転移酵素である。本酵素は、細菌に普遍的に存在し、その欠損は致死的であるうえに、本酵素を標的とする抗菌薬は臨床使用されていない。そのためムライマイシン類は、現在世界規模で問題となっている薬剤耐性菌に対する新規抗菌剤として期待されている。ムライマイシン類はヌクレオシド・糖・ペ

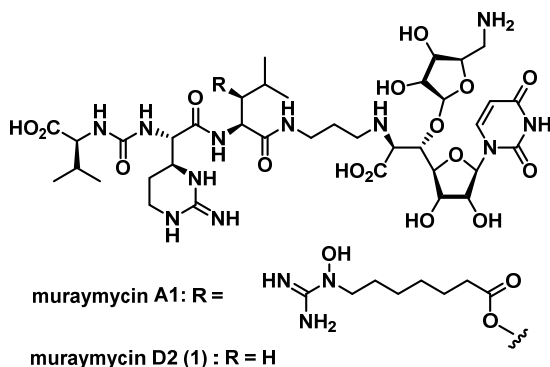


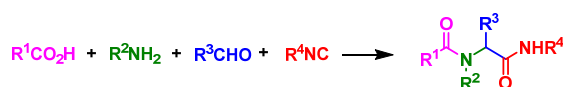
図1. ムライマイシン類の化学構造

プチド・脂質を含む複雑な構造を有し、その全合成は達成されていなかった。まずこれらの天然物の誘導体合成を見据えた天然物の全合成経路を開発する事とした。

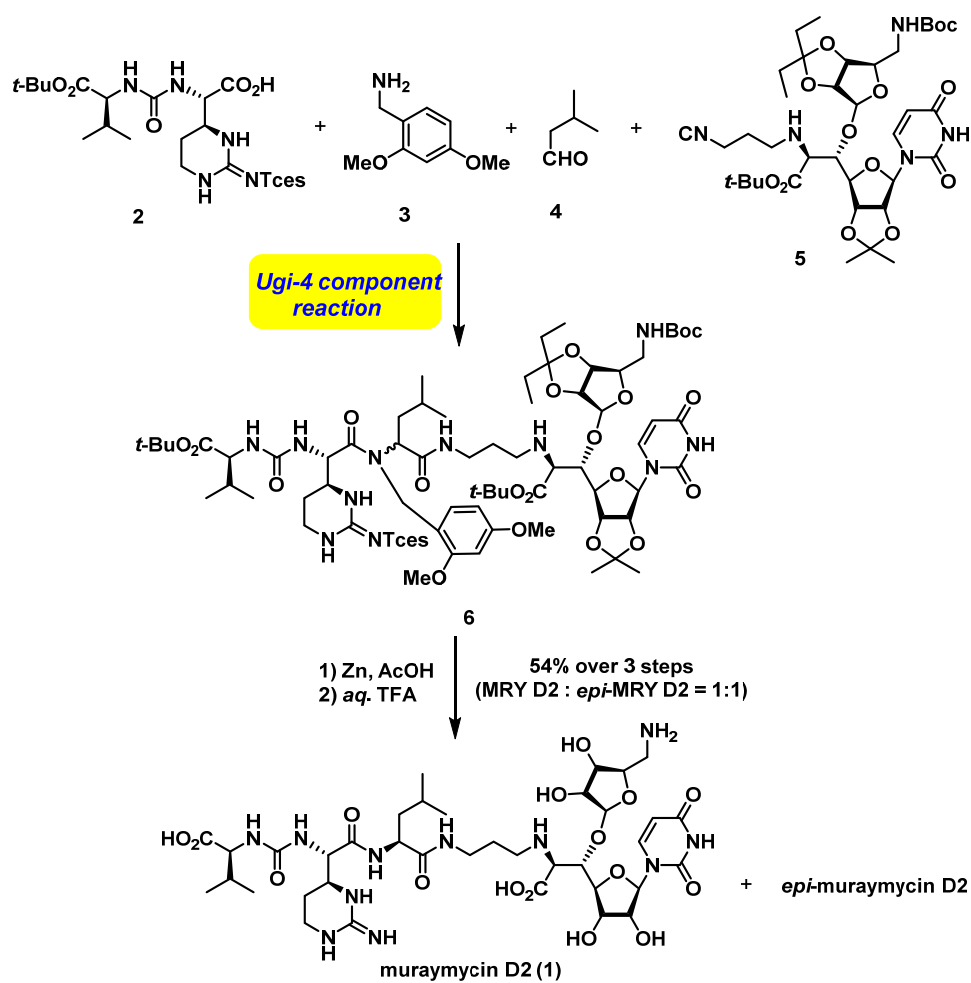
多成分反応は、3つ以上の基質を一挙に連結する反応である。一段階で複雑な骨格の構築を達成できるため、天然物合成における収束的な合成に頻用される (式1)²。創薬化学的にも非常に魅力的な反応であり、標的化合物の合成の終盤に多成分反応を設定した場合、各ユニットを組みかえることで様々な多様性を持つ誘導体を迅速に供給することが可能である。スキーム1に示すように、非天然アミノ酸である L-epi- カブレオミシジンを含むウレアジペプチドカルボン酸 **2**、2,4-ジメトキシベンジルアミン **3**、イソバレルアルデヒド **4**、イソニトリル **5** を混合する事で Ugi-4成分反応成績体 **6** を得た後に、脱保護を行う事で、ムライマイシン D2 **1** とそのエピマーの全合成を初めて達成した³。

ムライマイシン D2 **1** は強力な *MraY* 阻害活性 ($IC_{50} = 0.01 \mu M$) を有するが抗菌活性を示さないことから、長鎖脂肪酸部は抗菌活性発現に必要な事が示唆された。長鎖脂肪酸部とウレアジペプチド部の構造活性相関を一挙に行うべく、各種誘導体を Ugi-4成分反応を用いて合成した。その結果、長鎖脂肪酸を有する誘導体は親化合物であるムライマイシン A1 ($MIC = 2 \mu g/mL$ for *S. aureus*)^{4,5} と同等の活性を示し、ウレアジペプチド部は酵素活性・抗菌活性に必要な事がわかり、活性を保持した構造単純化体 **7** を得る事が出来た (図2)。さらに化学修飾を施す事で、それまで天然物が一切無効であったグラム陰性菌の一つである緑膿菌に対しても有効な誘導体 **8** を見出す事も出来ている⁶。本研究で合成した各種誘導体は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) やバンコマイシン耐性腸中菌 (VRE) に対しても有効であり、またヒト肝がん細胞 HepG2細胞に対して細胞毒性を示さないことから、選択的 *MraY* 阻害剤が従来の抗菌剤が有効ではない薬剤耐性菌に対する新規創薬リードになり得る事がわかった。

ごく最近、我々が化学合成したムライマイシン D2 と *Aquifex aeolicus* 由来 *MraY* との複合体の X 線結晶構造解析に成功した (図3)⁷。apo*MraY* との比較検討から、ムライマイシン D2 の結合に合わせて *MraY* は非常に大きな構造変化を起こし、apo*MraY* (図3a)



式1. Ugi-4成分反応



スキーム 1. Ugi-4成分反応を用いたムライマイシン D2の全合成

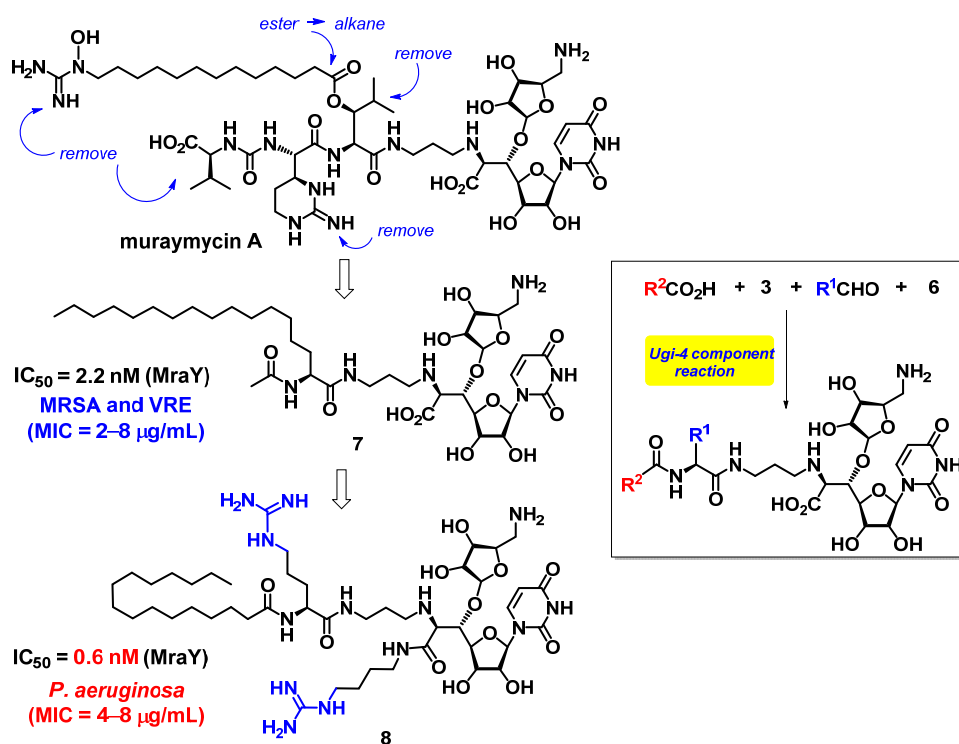


図2. ムライマイシン類の単純化と高活性化

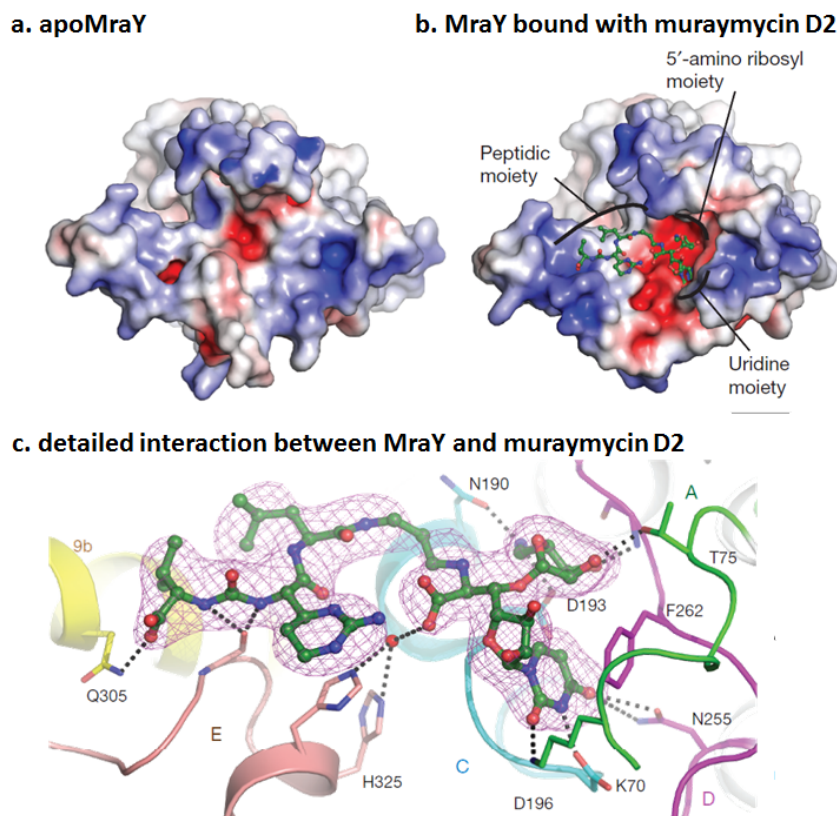


図3. MraYのX線結晶構造 (a) apoMraYの構造 (b) MraYとムライマイシン D2複合体の構造 (c) bの拡大図

では散在していた4つのアミノ酸残基が寄り集まることでムライマイシン D2のウラシル部位を認識するポケットが新たに生じることが明らかとなった(図3b)。これは apoMraY の構造だけでは全く予想できなかった現象で、複合体の構造解析を行うことで初めて見出すことができた。現在、本複合体の構造に基づいた理論的な薬物設計を展開している(図3c)。

3. その他のペプチド系天然物の合成

シリングリン A (9, 図4) は, *Pseudomonas syringae* pv *Syringae* が産生する植物毒素として単離された化合物であり、抗がん剤開発の標的の一つであるプロテアソームの不可逆的な阻害活性を示す⁸。

プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブやカーフィルゾミブが多発性骨髄腫への適応で FDA により認可されているが、薬剤耐性の問題等から次世代プロテアソーム阻害剤の開発が切望されている。我々は、Ugi-4反応の4成分のうち、イソニトリルとアルデヒドを1分子とした、Ugi-3成分環化反応を考案し、シリングリン A の全合成を行った(スキーム2)⁹。本反応では、非天然アミノ酸である3,4-デヒドロリシンの構築とともに、12員環ラクタムの形成と、側鎖部のウレアジペプチドの導入を合成の終盤に挙げて達成するものである。シリングリン A のプロテアソーム阻害活性と細胞増殖抑制活性は極めて弱いため、活性の増強を図った。シリングリン A とプロテアソームの複合体の X 線共結晶構造¹⁰から、シリングリン A の側鎖部12員環側バリン残基は、大きな疎水性のポケット(S3ポケット)と疎水性相互作用をしていることに着

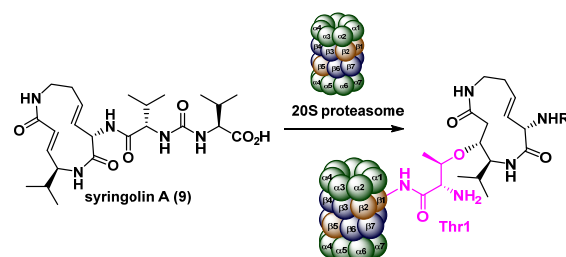
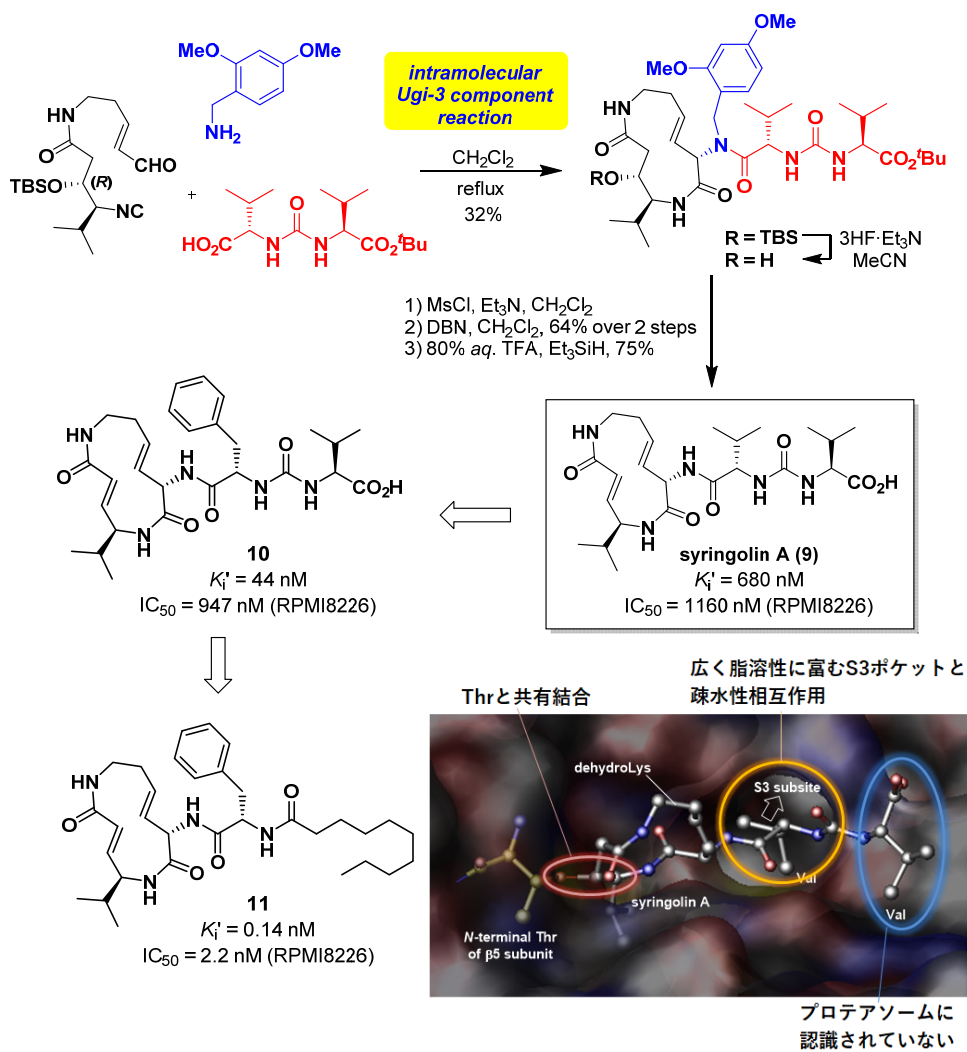


図4. シリングリン A の構造と作用機構

目し、バリン残基の最適化を行った結果、プロテアソーム $\beta 5$ サブユニット(キモトリプシン様)に対する阻害活性を増強することができた(誘導体10)。さらに膜透過性を向上させることで、強力なプロテアソーム $\beta 5$ サブユニット阻害活性(K_i 0.14 nM, シリングリン A の約4900倍強い活性)とヒト癌細胞に対する細胞増殖抑制活性(IC_{50} 2.2–5.7 nM, シリングリン A の約500–750倍強い活性)を有し、既存薬であるボルテゾミブと同等の活性を有する化合物11を見出した。現在、マウスモデルを用いた *in vivo* 薬効評価を検討している。

その他のペプチド系天然物に関する研究も進めている(図5)。紙面の都合上詳細については割愛するが、2本鎖 DNA のビスインターカレーターで、強力な細胞増殖抑制活性を示すサンドラマイシン¹¹やキナルドペプチン¹², MRSA や VRE などの薬剤耐性菌に有効なプラスバシン A3¹³の全合成を達成しており、現在これらの創薬リードへの変換を行っている。



スキーム 2. シリノゴリン A の全合成と高活性化

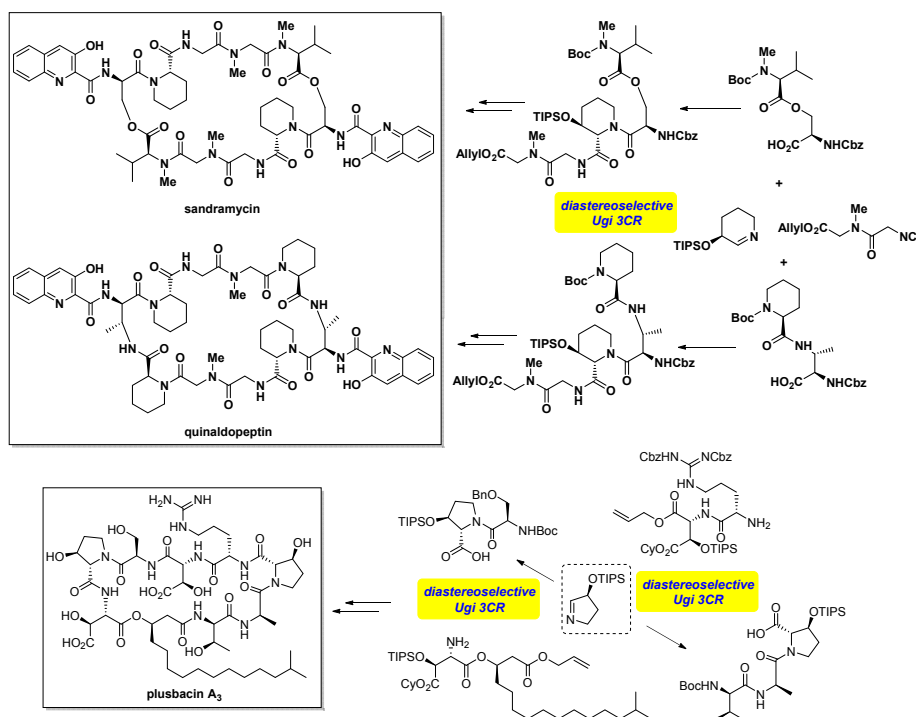


図 5. サンドラマイシン、キナルドペプチン、プラスバシン A₃の全合成

4. おわりに

今回紹介した我々の研究は、いずれも天然物を基盤とした医薬品リード化合物探索を目的としている。その中で多成分反応を適応することで、従来の方法では難しかった包括的かつ多様な誘導体合成を実現することができた。またこれらの合成法は、収束的なものであるため、迅速に合成を達成できるといったメリットも兼ね備えている。我々が最近注力しているのが、環状ペプチド系天然物である。環状構造は、標的と相互作用する際に各種アミノ酸残基を適切な空間配置に提示するスキャフォールドとして機能する。この一群の化合物は、環サイズとアミノ酸残基の組み合わせにより、実に多彩な3次元構造を持つ。アミノ酸残基を変更するだけで多彩な誘導体供給が可能であり、創薬化学的に魅力的な天然物である。今後は、更に効率的な誘導体合成法を見出していくことで、医薬品リード化合物の創製に挑戦していきたい。

引用文献

1. McDonald, L. A.; Barbieri, L. R.; Carter, G. T.; Lenoy, E.; Lotvin, J.; Petersen, P. J.; Siegel, M. M.; Singh, G.; Williamson, R. T.; J Am Chem Soc 2002, 124, 10260-10261.
2. Dömling, A.; Ugi, I. Angew Chem Int Ed 2000, 39, 3168-3210.
3. Tanino, T.; Ichikawa, S.; Shiro, M.; Matsuda, A. J Org Chem 2010, 75, 1366-1377.
4. Tanino, T.; Ichikawa, S.; Al-Dabbagh, B.; Bouhss, A.; Matsuda, A. ACS Med Chem Lett 2010, 1, 258-262.
5. Tanino, T.; Al-Dabbagh, B.; Mengin-Lecreux, D.; Bouhss, A.; Oyama, H.; Ichikawa, S.; Matsuda, A. J Med Chem 2011, 54, 8421-8439.
6. Takeoka, Y.; Tanino, T.; Sekiguchi, M.; Yonezawa, S.; Sakagami, M.; Takahashi, F.; Togame, H.; Tanaka, Y.; Takemoto, H.; Ichikawa, S.; Matsuda, A. ACS Med Chem Lett 2014, 5, 556-560.
7. Chung, C. B.; Mashalidis, H. E.; Tanino, T.; Kim, M.; Matsuda, A.; Hong, J.; Ichikawa, S.; Lee, S.-Y. Nature 2016, 533, 557-561.
8. Wäspi, U.; Blanc, D.; Winkler, T.; Rüedi, P.; Dudler, R. Mol Plant-Microbe Interact 1998, 11, 727-733.
9. Chiba, T.; Hosono, H.; Nakagawa, K.; Asaka, M.; Takeda, H.; Matsuda, A.; Ichikawa, S. Angew Chem Int Ed 2014, 53, 4836-4839.
10. Groll, M.; Schellenberg, B.; Bachmann, A. S.; Archer, C. R.; Huber, R.; Powell, T. K.; Lindow, S.; Kaiser, M.; Dudler, R. Nature 2008, 452, 755-758.
11. Katayama, K.; Nakagawa, K.; Takeda, H.; Matsuda, A. Org Lett 2014, 16, 428-431.
12. Katayama, K.; Okamura, T.; Sunadome, T.; Nakagawa, K.; Takeda, H.; Shiro, M.; Matsuda, A.; Ichikawa, S. J Org Chem 2014, 79, 2580-2590.
13. Katsuyama, A.; Yakushiji, F.; Ichikawa, S. submitted.

いちかわ さとし
北海道大学大学院薬学研究院
ichikawa@pharm.hokudai.ac.jp

高感度プロテオーム解析手法の開発

1. はじめに

このたび、京都大学大学院薬学研究科の大石真也先生からのお誘いにより寄稿させていただきましたこととなりました。国立循環器病研究センターの若林真樹と申します。簡単な自己紹介に加えて、これまでの研究について紹介させて頂きたいと思います。



若林 真樹

2009年3月に京都大学大学院薬学研究科・薬品機能解析学分野・松崎勝巳教授研究室で博士号を取得した私は、同年4月より国立循環器病センター・分子薬理部（当時）へと赴任し、南野直人部長のもとで生理活性ペプチド探索に資するペプチドーム解析や、プロテオーム解析に携わることとなりました。この時より質量分析計を用いたペプチド・タンパク質の解析を開始し、2011年5月からは、京都大学大学院薬学研究科・製剤機能解析学分野・石濱泰教授のもとで、助教として様々なプロテオーム解析技術の開発に従事してきました。京都大学在職中の2013年8月～2014年11月の間には、イリノイ大学化学科・Jonathan V Sweedler教授の元へ客員研究員として留学させていただき、1細胞プロテオーム解析を目指した超高感度プロテオーム解析手法の開発に着手しました。2015年10月には、JST さきがけ・1細胞領域の研究者として採択頂き、1細胞プロテオーム解析に資する技術基盤の開発を進めております。2017年4月に、国立循環器病研究センター・創薬オミックス解析センターにプロテオーム系解析室長として赴任し、現在は、プロテオーム解析技術のさらなる革新を目指すとともに、循環器疾患の克服に資するプロテオーム解析への挑戦を始めております。本稿では主に、京都大学在職中に取り組んだ「微量試料の高感度プロテオーム解析手法の開発」に関する研究の一部を紹介させて頂こうと思います。

2. プロテオーム解析分野の現状と課題

タンパク質抽出法、翻訳後修飾タンパク質・ペプチドの分離・濃縮法、翻訳後修飾サイト同定法など、プロテオーム解析を推進する基盤となる様々なツールが昨今急速に成熟してきたことに加え、質量分析計の高性能化も相まって、世界中の多くのラボでルーチンワークとしてプロテオーム解析が行えるようになってきている。現在では、多くの試料を費やし多彩なステップを組み合わせて分画後、高性能質量分析計で分析することで、単一試料から1万種を超えるタンパク質と、これに施された数千～数万の翻訳後修飾情報を一斉に同定できるまでに至っている。さらに、安定同位体を用いた質量分析計による定量法も同じく急速に進歩しており、試料量の確保が比較的容易な培養細胞や動物組織を大量に用いて網羅的かつ高精度に同定・定量を行うことで、ネットワークレベルでタンパク質発現量や翻訳後修飾量の変動プロファイルを取得することができるようになっている。

一方で、微量試料のプロテオーム解析を行うための技術は依然として乏しく、高感度分析法の開発が急務

であった。現在では必須ともいえる翻訳後修飾解析を行うに当たっては、より存在量の少ない分子を解析対象としなければならず、この問題はより顕在化する。1細胞レベルでの超高感度解析が成熟しつつある、ゲノム・トランスクリプトームといったオミクス解析分野との大きな違いは、分析対象（タンパク質）を“一様に増幅することができない”点にある。高感度プロテオーム解析手法を確立するうえでは、前処理中に起こる試料のロスを経極小化することと、液体クロマトグラフィー/質量分析計（LC/MS）の分析感度を最大限高めることが必須条件である。石濱研究室ではかねてより、高感度・高深度プロテオーム解析に資する様々な技術の開発に取り組んでおり、その一端として私が携わった研究の一部を以下に紹介する。

3. 微量 FFPE 試料のプロテオーム解析手法の開発

希少疾患や生検が難しい疾患など、新鮮試料を得ることが難しい疾患の臨床研究を行うに当たって、極微量のホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）試料を用いた効果的な分析が期待されている。FFPE 組織のプロテオーム解析に関する論文の加速度的増加を見ればその関心度の高さは明らかであるが、回収できるタンパク質量の少なさをゆえに、当時、ヒト微量試料のリン酸化プロテオーム解析が行われた例は1例しかなく、当該論文においても200 μg 程度の試料を用いて同定されたリン酸化タンパク質は100にも満たなかった¹。

FFPE 試料のプロテオーム解析においては、パラフィンの除去効率、ホルマリンにより架橋されたタンパク質の可溶化効率、回収率、消化効率など複数の条件が、分析対象であるトリプシン消化ペプチドの回収率を低下させ、高感度分析を余儀なくさせていると考えられる。これらの問題を克服し、タンパク質の回収量を最大化する前処理法として、Fig. 1に示す手法を開発し、報告した²。相間移動可溶化剤（PTS）^{3,4}とは、SDSに匹敵するタンパク質可溶化能をもち、かつ完全に除去可能な界面活性剤として厳選したデオキシコール酸とラウロイルサルコシン酸を指す（質量分析計に界面活性剤を持ち込むことは禁忌であり、除去可能であることが必要不可欠）。PTSをFFPE組織切片に浸透することでタンパク質を強力に可溶化した後、トリプシンによる消化を行い、酸性条件下で水層と酢酸エチル層との二相分配を行うことで、界面活

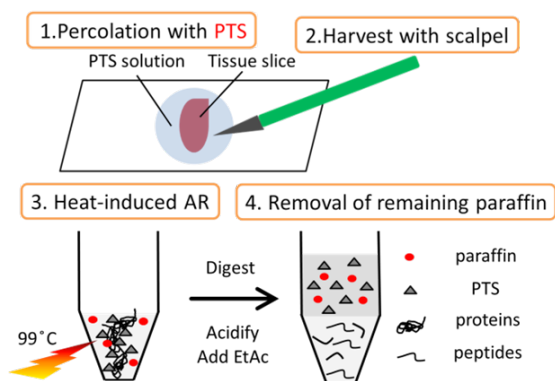


Fig. 1 Overview of a novel sample preparation method for FFPE proteome analysis.

性剤を効率的に除去する。この際、試料中の残留パラフィンも同時に除去できることが大きなポイントである。また、消化前のタンパク質溶液に99℃の熱処理を加えることで、抗原賦活作用（AR）様の効果が得られ、タンパク質消化効率を向上させることができる。実際に、市販のFFPEタンパク質抽出キットや、それまでに報告されていた抽出法との比較を行ったところ、本手法を用いた際に最大のタンパク質同定数が得られることを示した。さらに、200 μg 程度のFFPE試料を用いてリン酸化プロテオーム解析を行うことで、1400を超えるリン酸化ペプチドを同定することに成功している。また、本手法と高感度LC/MSを組み合わせることで、従来法と比べて20倍以上の感度を実現し、FFPE組織切片1枚（タンパク質約25 μg ）の試料から1000種のリン酸化ペプチドを同定することに成功した（Fig. 2）。現在、本手法を応用し、極微量FFPE臨床試料のプロテオーム、リン酸化プロテオーム解析を進めている。

4. 1細胞プロテオーム解析に向けた超高感度解析手法の開発

ゲノム・トランスクリプトームなどのオミクス解析領域では、1細胞解析が盛んに行われるようになっており、統合的オミクス解析といった観点からも、1細胞プロテオーム解析の実現に向けた超高感度分析技術の開発が切望されている。単一細胞プロテオーム解析が困難な理由としては、上述の通り、全てのタンパク質を一様に増幅する技術が存在しないことや、煩雑な前処理過程によって試料の大半をロスすることなどがあげられる。つまり、網羅性・定量性を極限まで保持しつつ、単一細胞プロテオーム解析法を構築するためには、LC/MSの測定感度向上と、前処理時に生じる試料ロスの極小化を同時に達成することが必要不可欠である。我々はこれまでに、LC/MSシステムのミニチュア化⁵や分離技術の向上^{6,7}により大幅な感度向上を達成してきたが、単一細胞プロテオーム解析を行うに十分な感度を得るには至っていない。

そこで、試料ロスの極小化を達成するために、ミクロスケールのガラスキャピラリー内微小領域で前処理過程を全て完結させ、LC/MSへと直接導入する手法の開発に着手した。短絡的ではあるが、ピペットチッ

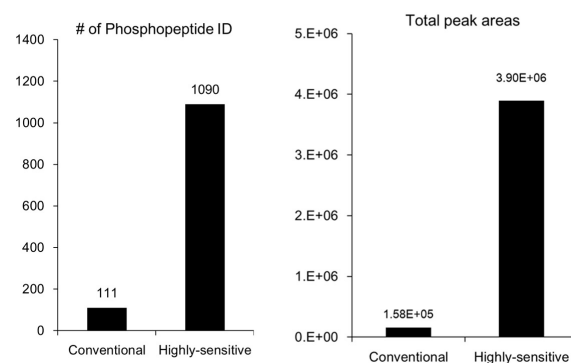


Fig. 2 Comparison between conventional and highly sensitive LC-MS systems. The number of phosphopeptides and total peak area of the phosphopeptides identified in each system.

ブやチューブ類への非特異的吸着による致命的な試料ロスを防ぐには最良の手段であると考えた。実際に用いたのは Fig. 3に示すようなキャピラリーで、片側にフリットを作製したキャピラリーに逆相の粒子充填剤と、消化酵素トリプシンを固定化したビーズを充填したものである。HeLa 細胞500個をこのキャピラリー内で前処理した際のタンパク質・ペプチド同定数を、従来法と比較したものを Table 1に示す。従来法では、前処理に用いる細胞数を減らすことで同定数が顕著に減少してしまうことがわかる。これに対し、キャピラリー内で全ての処理を行うと、試料ロスが緩和されることが明らかとなった。

本手法を基盤としてタンパク質抽出条件や消化条件を最適化し、*A. Californica* の単一神経細胞解析へと適用を試みた結果を Fig. 4に示す。*A. Californica* neuron は、100-200 μm と比較的大きい細胞ではあるが、MCC (Meta-Cerebral Cell), R2 neuron, R15 neuron の3種の単一神経細胞をそれぞれ分析したところ、最大で1000以上のタンパク質を同定することに成功した。さらに、同定されたタンパク質のオーバーラップを確認したところ、同一細胞種間では55%以上であったのに対して、異なる細胞種間では20-30%にとどまった。この結果は、本手法によって1細胞レベルで細胞種の違いを識別できるということである。1

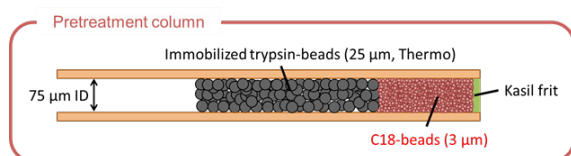


Fig. 3 Overview of a sample-preparation capillary.

Table 1 Comparison between conventional and In-capillary sample-prep methods. Sample: HeLa cells

Method	Conventional (large-scale)	Conventional (small-scale)	In-capillary
Initial amount	500,000 cells	500 cells	500 cells
Injected amount	500 cells	500 cells	500 cells
Identified peptides	1501	180	586
Identified proteins	649	90	236

細胞解析においては本来、同一細胞種間の相違を識別することが求められる。したがって、さらなる分析感度の向上を目指して本手法を改良するとともに、LC/MS 測定系の高感度化を進めている。

5. おわりに

プロテオーム解析の世界に飛び込んで以降、高感度分析にこだわって様々な新規手法の開発に取り組んできました。究極の高感度システムを実現するためには、試料調製から質量分析計での測定まで全てを包括的に理解し、革新する必要があるため、生物・化学・物理、全ての視点を以って立ち向かわねばならないと感じています。1細胞プロテオーム解析を達成することは、まさに **challenging** な研究ではありますが、実現した際には途方もないほどの応用研究が待ち構えていると信じております。一刻も早く実現し、様々な領域で研究の進展に貢献できるよう努力を続ける所存です。

参考文献

- Gamez-Pozo, A.; Sanchez-Navarro, I.; Calvo, E.; Diaz, E.; Miguel-Martin, M.; Lopez, R.; Agullo, T.; Camafeita, E.; Espinosa, E.; Lopez, J. A.; Nistal, M.; Vara, J. A. *Mol Biosyst* 2011, 7, 2368-2374.
- Wakabayashi, M.; Yoshihara H.; Masuda T.; Tsukahara M.; Sugiyama N.; Ishihama Y. *J Proteome Res* 2014, 13, 915-924.
- Masuda, T.; Saito, N.; Tomita, M.; Ishihama, Y. *Mol Cell Proteomics* 2009, 8, 2770-2777.
- Masuda, T.; Tomita, M.; Ishihama, Y. *J Proteome Res* 2008, 7, 731-740.
- Masuda, T.; Sugiyama, N.; Tomita M.; Ishihama Y. *Anal Chem* 2011, 83, 7698-7703.
- Iwasaki M.; Sugiyama N.; Tanaka N.; Ishihama Y. *J Chromatogr A* 2012, 1228, 292-297.
- Yamana R.; Iwasaki M.; Wakabayashi M.; Nakagawa M.; Yamanaka S.; Ishihama Y. *J Proteome Res* 2013, 12, 214-221.

わかばやし まさき
国立循環器病研究センター
創薬オミックス解析センター
mwaka@ncvc.go.jp

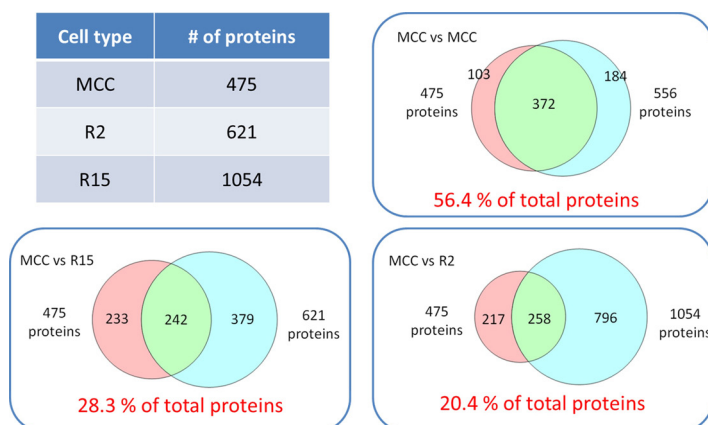


Fig. 4 The number and overlaps of identified proteins from Single *A. Californica* neurons.

非リボソーム性ペプチド合成酵素の 理解, 制御, 活用を目指して

近畿大学薬学部の石川文洋と申します。この度、京都大学大学院 薬学研究科 大石真也先生からお声をかけて頂き、ペプチドニュースレターに寄稿させていただくことになりました。この機会を活用し、自己紹介を兼ねまして私が取り組んでいる研究についてご紹介したいと思っております。



石川 文洋

1. これまで

はじめに、私のこれまでの研究経歴を簡単に紹介させていただきます。私は2009年3月に大阪府立大学大学院 理学系研究科の藤井郁雄先生のもとで学位を取得しました。その後、カリフォルニア大学サンディエゴ校生物化学科のMichael Burkart先生のもとにおよそ2年間留学しました。2012年11月に帰国後、京都大学大学院 薬学研究科(掛谷秀昭先生)で助教(特定)としてお世話になりました。本年4月から近畿大学薬学部(田邊元三先生)に講師として在籍しています。

さて、私とペプチド化学の出会い、サンディエゴで過ごした博士研究員時代まで遡ります。Burkart研では、有機(合成)化学を基盤に、有用な天然有機化合物群である非リボソーム性ペプチドやポリケチド化合物を生合成する非リボソーム性ペプチド合成酵素(NRPS)やポリケチド合成酵素(PKS)の機能や構造基盤の解明研究に従事してきました¹⁻³。私は現在、複雑なペプチド性天然化合物を巧妙に構築するNRPSの化学を対象に研究活動に取り組んでいます。私はこれまでの研究活動を通じて、有機(合成)化学、生化学(タンパク質化学、酵素化学)、分子生物学(遺伝子工学、タンパク質工学)、微生物学など、化学と生物にまたがるさまざまな基礎的知識や技術を学んできました。そこで、これら知識や手法を組み合わせ、NRPSの化学を理解すること、制御すること、活用することを目指し、研究活動を行っているところです。

2. 研究の背景

微生物が産生するペプチド性天然化合物(バンコマイシン、ダプトマイシン、プレオマイシン等)は、極めて多様性に富む構造を有し、また、強力な生理活性を有することから、将来にわたる医薬品の探索・供給

源として有望視されています。しかしながら、容易に獲得できる医薬資源となる天然化合物は枯渇しつつあるといっても過言ではありません。今後の医薬品の開発において、“いかに効率的に天然を凌駕する創薬シード化合物ライブラリーを構築できるか”が鍵となると考えています。ペプチド性天然化合物の多くは、NRPSにより合成されます。NRPSはadenylation (A), thiolation (T), condensation (C) domainを基本構成単位として有しています。A-domainは、非常に厳密な基質特異性を有し、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、アリール酸などを特異的に、 Mg^{2+} 存在下、アミノアシル-AMPに活性化する酵素です(図1)。つまり、A-domainは、ペプチド性天然化合物合成における“gatekeeper”としての役割を担っています。そのため、非天然型ペプチド性化合物創出へ向けたprecursor-directed biosynthesis (PDB), mutasynthesis, 精密機能解析, タンパク質工学, 進化分子工学の標的タンパク質となっています⁴。しかし、非天然型ペプチド性化合物を合理的に設計し、生合成することは、A-domainの遺伝子・酵素・反応の精密な理解やタンパク質工学が成熟しつつある現代においても容易ではありません。一因として、実験事実に基づいたA-domainの酵素機能の体系的な理解が未熟なことに加えて、非天然型ペプチド性化合物を生合成するための合理的な設計指針を欠いていることが挙げられます。

3. A-domain 選択的ラベル化剤の開発

NRPSは複数の酵素ドメインがつながった巨大タンパク質(平均分子量: 300-800 kDa)です(図2a)。そのため、このような巨大タンパク質を活性型として発現・精製することは、簡単なことではありません。いかなるタンパク質であろうと、本来の機能をもって自在に発現できる遺伝子発現系を構築することが理想であるが、実現するのはまだまだ難しいであろうと考えています。そのため、目的の酵素ドメインやNRPS基本構成単位(C-A-T)の遺伝子を切り出して発現・精製し、その機能解析が行われています。しかし、そうすることで、本来の活性が消失するリスクもあります。また、非天然型ペプチド性化合物を生合成するには、経路上に存在するすべてのA-domainを組換えタンパク質として調製し、それら1つ1つの機能を正確に理解することが必要です。そのため、A-domainの機能解析法は、世界中で開発されており、そのレパートリーは増え続けています。しかし、これまで開発されてきた“すべての”手法は、精製系でしか利用することができません。つまり、クローニングからタン

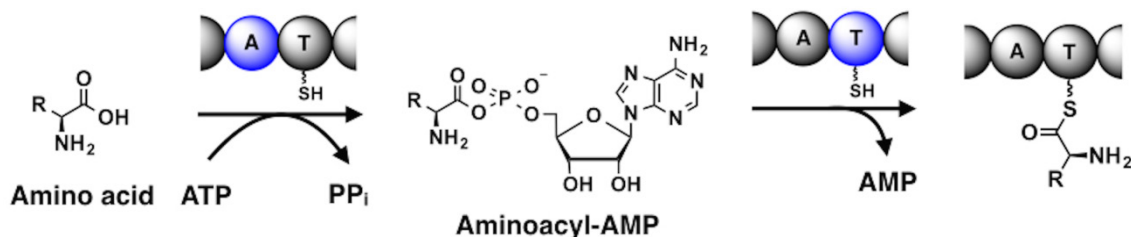


図1 A-domainの触媒反応

パク質の発現・精製を行う必要がありますが、スループットの観点から非現実的であると私は考えています。また、これまでに500種類以上の A-domain が報告されており、できるだけ多くの A-domain の酵素機能を体系的に理解していきたいと考えています。それが非天然型ペプチド性化合物を生合成するための合理的な設計指針になる、と感じています。以下に、1つの独自のアプローチとして、内在的に発現する NRPS (A-domain) をそのまま観る技術をご紹介します。

本研究では、NRPS (A-domain) に選択的に結合する新しい分子ツールの開発に取り組みました^{5,6}。A-domain 選択的ラベル化剤 (aminoacyl-AMS-BPyne) は、1. リガンド (Aminoacyl-AMS)：アデニル化反応の中間体であるアミノアシル-AMP の生物学的等価体であり、A-domain へ選択的に結合、2. 光反応性ベンゾフェノン (BenzoPhenone)：標的タンパク質との共有結合形成 (光親和性標識, photoaffinity labeling, PAL), 3. アルキン (Alkyne)：CuAAC により蛍光標識やビオチン官能基の導入、を連結した分子設計となっています (図2b)。A-domain 選択的ラベル化剤の機能解析は、2つの内在的に発現する NRPS (GrsA, GrsB: 環状ペプチド性抗生物質 グラ

ミシジン S 合成酵素) を標的として行いました (図2a)。GrsA は L-Phe に基質特異性をもつ A-domain を有する NRPS (120 kDa) です。一方、GrsB は4つの NRPS モジュールから構成される巨大タンパク質 (508 kDa) であり、L-Pro, L-Val, L-Orn, L-Leu に基質特異性をもつ4つの A-domain を有しています。ここでは、L-Leu-AMS-BPyne による GrsB の標識化の結果を紹介します。*Aneurinibacillus migulanus* (グラミシジン S 生産菌) を培養し、細胞抽出液を作製しました。この微生物抽出液を L-Leu-AMS-BPyne で処理し、UV 照射、CuAAC により標識の導入を行いました。SDS-PAGE 解析により、GrsB の標識化を確認することができました (図2c)。これらのタンパク質の標識化は、L-Leu-AMS の添加により特異的に阻害されました (図2c)。紙面の都合上詳細は割愛しますが、GrsB は4つの A-domain を有しているにもかかわらず、L-Leu-AMS-BPyne は標的である A-domain (L-Leu) のみに選択的に結合することによって GrsB を標識化することに成功しました。つまり、リガンド認識駆動によって A-domain (L-Leu) に選択的に標識を導入できたことになります。

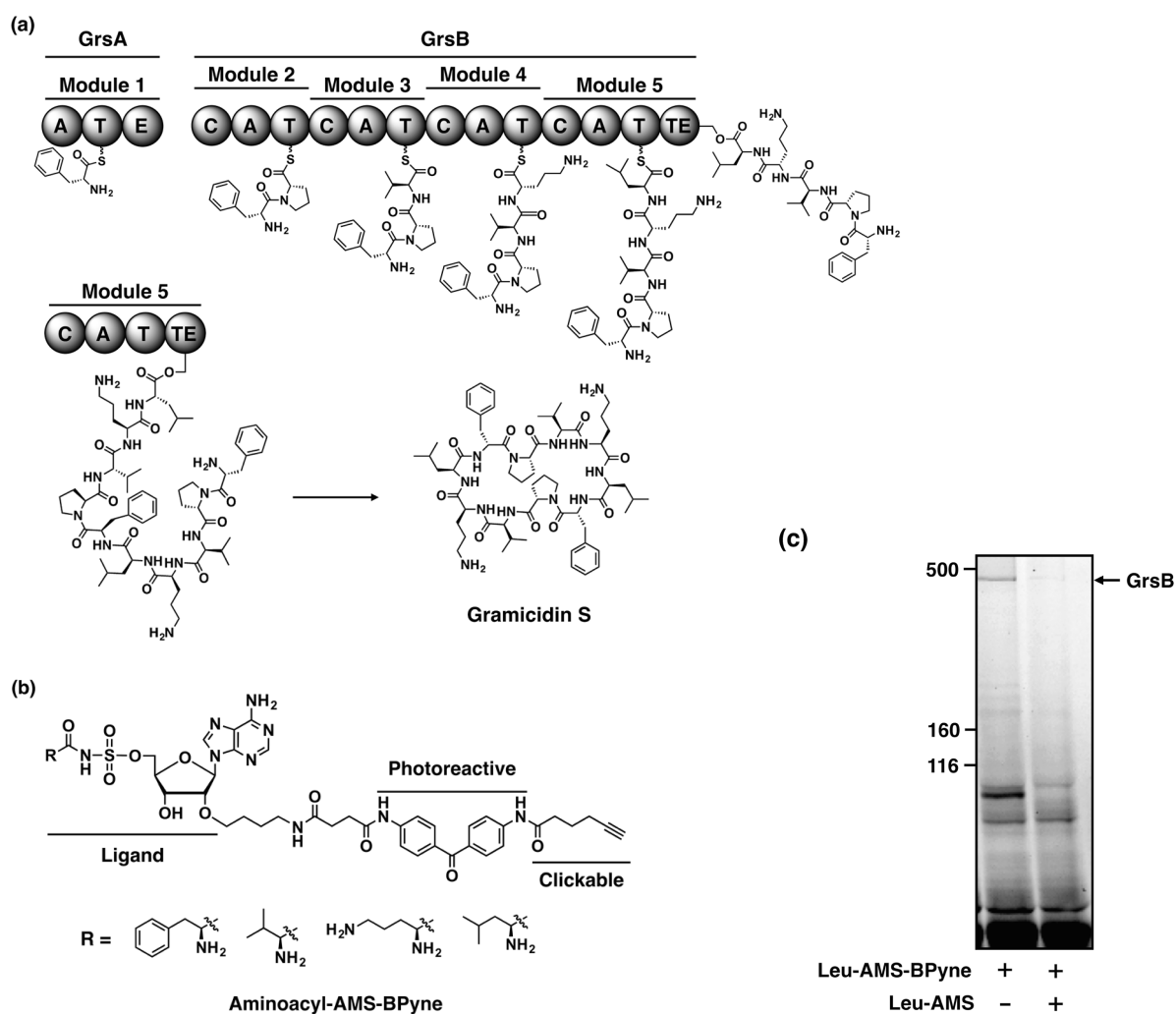


図2 (a) グラミシジン S 合成酵素 (TE: thioesterase) (b) A-domain 選択的ラベル化剤の分子構造 (c) L-Leu-AMS-BPyne による内在的に発現した NRPS の選択的標識化

4. 夾雑系における A-domain 機能解析技術の開発

A-domain 選択的ラベル化剤を活用する利点は、3つあると考えています。1. 微生物が内在的に発現する NRPS を検出できます。つまり、生合成系タンパク質を精密機能解析するための遺伝子クローニング、組換えタンパク質の調製・精製操作は不要になり、そのスループットが飛躍的に高まります。2. 1つのタンパク質に複数の A-domain が存在する場合であっても、その1つ1つを独立して解析できます。3. SDS-PAGE で解析できるため、迅速、簡便、再現性が良いということが挙げられます。さて、次の課題は、“どのように夾雑系に存在する NRPS (A-domain) の酵素機能を読み出すか”になります。これが実現すれば、基質特異性に関する情報の体系的な理解が進み、非天然型ペプチド性化合物の合理的な設計指針を与えると考えています。私の戦略では、標的タンパク質の活性を指標にしたプロテオミクス研究法 (activity-based protein profiling, ABPP) ⁷ を用います。つまり、A-domain 選択的ラベル化剤 (ABPP 用プローブ) と aminoacyl-AMS (20化合物) を組み合わせた

competitive ABPP (競合的 ABPP) を行うことで、酵素活性部位の性質を直接見積もることができます (図 3a) ⁸。この手法は、天然物生合成酵素を標的にするという意味で“生合成系プロテオミクス解析技術”と呼ばせて頂きます。

本研究では、内在的に発現する GrsA, GrsB を標的とし、生合成系プロテオミクス解析技術の創製に取り組みました。以下に、GrsA の解析例をご紹介します。*A. migulanus* から作製した全タンパク抽出液を20種類の aminoacyl-AMS 化合物で処理しました。この抽出液に A-domain 選択的ラベル化剤 (*L*-Phe-AMS-BPyne) を添加し、GrsA の標識化を行うと、*L*-Phe-AMS に加えて、*L*-Leu-AMS, *L*-Met-AMS, *L*-Trp-AMS, *L*-His-AMS においても、その標識化の阻害が確認されました (図 3b)。この結果は、GrsA A-domain 活性部位の微細な構造的特徴を可視化したものであり、*L*-Phe に加えて、*L*-Leu, *L*-Met, *L*-Trp, *L*-His も基質候補になり得ることを示唆しています。そこで、大腸菌組換え GrsA を調製し、*L*-Phe, *L*-Leu, *L*-Met, *L*-Trp, *L*-His を基質とし速度論的解析を行いました。紙面の都合上詳細は割愛します

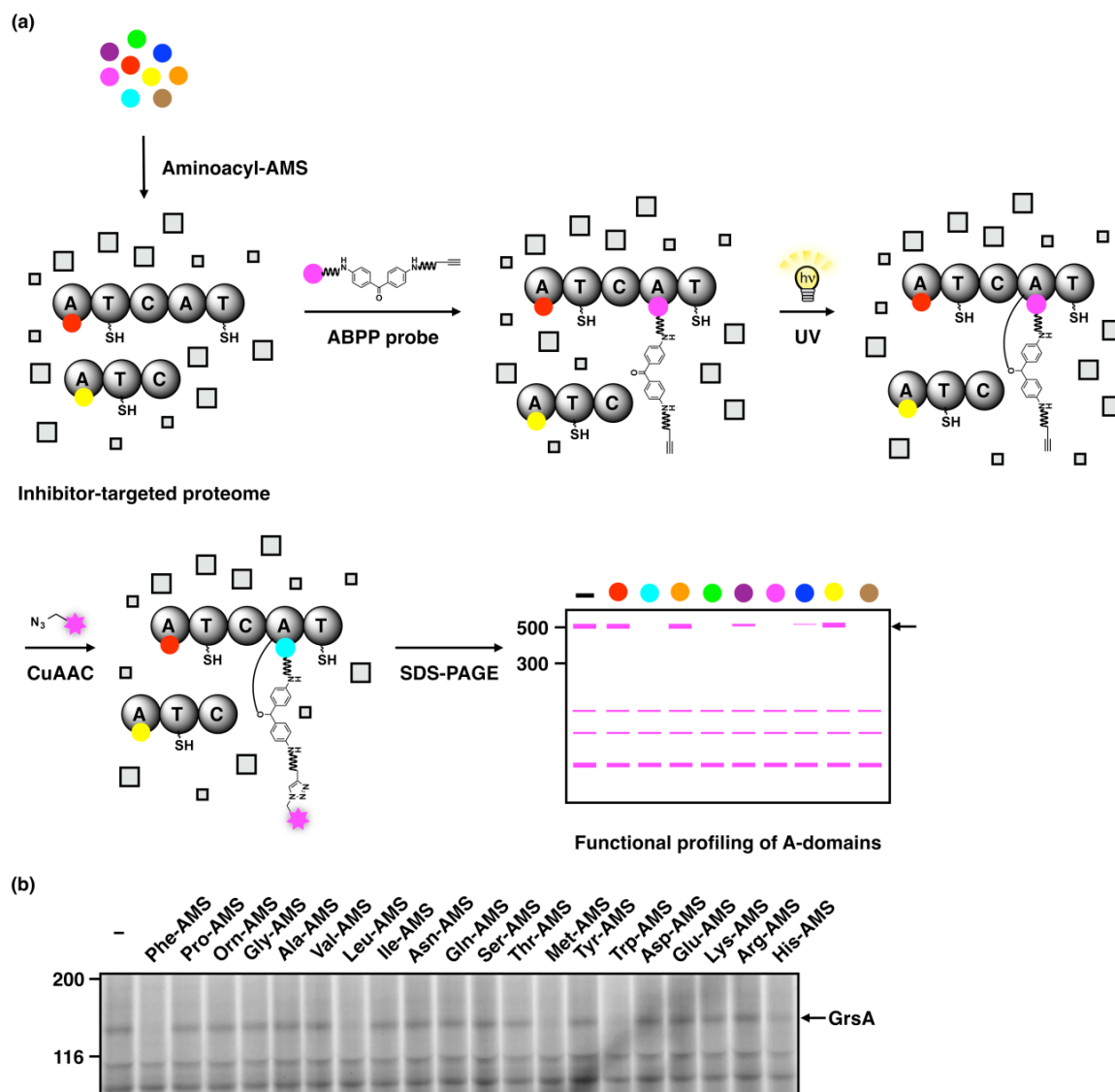


図 3 (a) 生合成系プロテオミクス解析技術の概念図 (b) *L*-Phe-AMS-BPyne と aminoacyl-AMS (20化合物) による GrsA の競合的 ABPP の蛍光検出画像

が、GrsA A-domain の aminoacyl-AMS への結合活性 (IC_{50}) と酵素活性 (基質特異性, K_m) は非常に良い相関を与えることがわかりました。つまり、内在的に発現している NRPS (A-domain) の酵素機能を直接解析するシステムを構築できたことになります。

5. おわりに

本稿では、有用なペプチド性天然化合物を生合成する酵素を標的にした“生合成系プロテオミクス解析技術”という新しい手法の確立についてご紹介しました。この手法は、小分子プローブを活用したプロテオミクス研究法になります。現在、この生合成系プロテオミクス解析技術の拡張、高度化、応用に取り組んでおり、A-domain の体系的機能解析やそれを基盤とした非天然型ペプチド性化合物の合理的な設計・生合成ができるようになってきました。しかし、まだペプチド性天然化合物の合成工場である NRPS のほんの一端しか利用できていないと感じています。そのため、この手法を活用して、広い基質特異性を有する A-domain を自然界から見つけ出し、利用すること、あるいはタンパク質工学や進化分子工学と組み合わせることにより、そのような A-domain の創製戦略を確立したいと考えています。本方法論の汎用性と応用発展性を示すことで、部位特異的に任意のアミノ酸をペプチド性天然化合物へ導入するための基盤技術になるものと期待しています。そして、設計したものを確実につくる“テーラーメイドなものづくり”を目指していきたいと考えています。

参考文献

1. Ishikawa, F.; Haushalter, R. W.; Burkart, M. D. *J Am Chem Soc* 2012, 134, 769–772.
2. Ishikawa, F.; Haushalter, R. W.; John Lee, D.; Finzel, K.; Burkart, M. D. *J Am Chem Soc* 2013, 135, 8846–8849.
3. Nguyen, C.; Haushalter, R. W.; John Lee, D.; Markwick, P. R. L.; Bruegger, J.; Caldara-Festin, G.; Finzel, K.; Jackson, D. R.; Ishikawa, F.; O'Dowd, B.; McCammon, J. A.; Opella, S. J.; Tsai, S.-C.; Burkart, M. D. *Nature* 2014, 505, 427–431.
4. Winn, M.; Fyans, J. K.; Zhuo, Y.; Micklefield, J. *Nat Prod Rep* 2016, 33, 317–347.
5. Konno, S.; Ishikawa, F.; Suzuki, T.; Dohmae, N.; Burkart, M. D.; Kakeya, H. *Chem Commun* 2015, 51, 2262–2265.
6. Ishikawa, F.; Konno, S.; Suzuki, T.; Dohmae, N.; Kakeya, H. *ACS Chem Biol* 2015, 10, 1989–1997.
7. Niphakis, M. J.; Cravatt, B. F. *Annu Rev Biochem* 2014, 83, 341–377.
8. Kasai, S.; Konno, S.; Ishikawa, F.; Kakeya, H. *Chem Commun* 2015, 51, 15764–15767.

いしかわ ふみひろ
近畿大学 薬学部
医療薬学科 有機薬化学研究室
ishikawa@phar.kindai.ac.jp
<http://www.phar.kindai.ac.jp/orgchem/>

異国の地で企業研究者として生きる

1. はじめに

私は、京都大学大学院薬学研究科にて藤井信孝教授のご指導のもと、2013年3月に博士号を取得しました。大学院では主に低分子抗 HIV 剤の開発研究をもとに、反応開発、メドケム、ケミカルバイオロジーと幅広く研究をしてまいりました。



水原 司

大学院生の時に出席した *Nature Chemical Biology Symposium* にて全く英語で会話ができず苦い思いをし、「絶対にアメリカでポスドクをしてやる」と決心したことを今でも鮮明に覚えています。マサチューセッツ大学アマースト校（以下、UMASS）でのポスドク生活を経て、現在はペンシルベニア州、ピッツバーグ、PPG Industries において、飛行機や船舶、車、建物などのペイント、コーティング剤を開発する研究を行っています。たった4年のアメリカ生活で、それまでは医薬品開発をしていた学生が自身でも全く想定していなかった一風変わったキャリアを積んでおりますが、それまでの経緯を簡単に紹介させていきたいと思ひます。

2. ポスドク生活

UMASS はアマーストというボストンからおよそ車で二時間程度のマサチューセッツ州の西側の街に位置します。周りには優秀な女子大学であるスミス・カレッジやマウントホリヨークカレッジ、また、言わずと知れたアメリカのリベラルアーツカレッジであるアマーストカレッジなど、5大学が集結するのどかな田舎街です。UMASS はその学生街の中心にたつ最も大きな総合大学で、Polymer Science はアメリカでは高い知名度を誇り、その影響で私の所属した化学科もより物質科学の研究に力を入れていました。私が所属した Rotello 研にはポスドクは数名しかいませんでしたが、大学院生が20人以上、また客員研究員も多く所属している比較的大きな研究室で、金ナノ粒子のバイオ応用を目的とした研究を行っていました。ポスドク先を選定する上でとにかく私は、アメリカに行くなら異なる分野で、という意気込みを持っていました。金ナノ粒子にはチオール基を有する有機化合物を修飾することで自由に金ナノ粒子に望みの性質を付与することができます。私は、自身の有機化学の技術や知識をその表面に集結させることができれば面白い研究が出来ると考え、本研究室を選びました。その甲斐あってか、弱酸性条件で陽イオンに変化する双性イオン型腫瘍指向性金ナノ粒子の開発¹や、Bioorthogonal な酵素模倣ナノ粒子の開発²など多くの論文に貢献することができました。すっかりアメリカでの生活にも慣れた頃、ものづくりをするなら本当に使えるものを作りたいと思い、アメリカの企業で働くことを目指すようになりました。

3. 会社での生活（その1）

就職活動を経て、マイアミに本拠地を置く



写真1. 一番高い白い建物が Rotello 研のある UMASS の Graduate Research Center (GRC)

Partikula という小さなスタートアップ企業に就職しました。この会社はマイアミ大学、Dhar 教授のドラッグデリバリーシステムを基に、その実用化研究をするためにできたばかりの会社でした。会社一年目であったため、研究者5人、経営者1人という小規模構成で、新しいラボに機材を持ち込むところから始まる、全くのゼロからのスタートでした。生分解性高分子である PLGA-PEG に Triphenylphosphonium Bromide を修飾したナノ粒子³に抗がん剤を包摂し、癌細胞のミトコンドリア選択的に薬剤を送達することを目的に日々研究していました。研究は順調に進んでいたものの、残念ながら会社の資金繰りがうまく行かず、たった一年で閉鎖、解雇という、アメリカ企業の洗礼を受けることになってしまいました。しかしながら、年中温暖なリゾート地、マイアミでの生活は、非常に楽しく刺激的なもので、とても素晴らしい経験だったと実感しています。その後、転職活動を経て、現職である PPG Industries で仕事をするようになりました。

4. 会社での生活（その2）

PPG Industries はピッツバーグに本拠地を置くアイスホッケーチーム、ペンギンズの競技場に名前を冠するほどの大手企業です。子供に落書きされてもひと拭きで汚れが落ちる家壁、傷も汚れもつかない車、指紋がつかない携帯電話ディスプレイなど、色んな場所でのコーティングにイノベーションをもたらすことを目標としています。医薬品と違い市場に出るのが早いいためより多くの創造性の高い、市場を意識したアイデアを必要としています。バイオロジーに関連しない化学は自身にとってすごく新鮮です。例えば、医薬品化学では物質の精製がとても重要ですが、現会社では精製を回避する方法論が求められます。精製を回避することで大量合成を容易にし、さらには高分子合成に利用した触媒をその後のコーティングに適用した際の「硬化 (cure)」にも利用するという、単純な1ステップの合成ではなく、その後のアプリケーション全体も意識した高分子合成の方法論が必要とされます。(医薬品化学をしていた自分にとって、初めて Cure という言葉を聞いたときは、全く意味がわかりませんでした。) 低分子医薬品をベースに研究していた自身の考えは、異なる視点を持っており、面白いアイデアが沢



写真2. PPG Industries 本社ビル（注：私はここではなく少し離れた研究所で働いています。）



写真3. ペンギンズが昨年 NHL で優勝したので、研究所に優勝トロフィーが来ました。

山浮かんでいます。基礎研究を強みとする自身のアイデアは放射状にあらゆるコーティングに応用可能であるポテンシャルがあります。大手企業にありがちな、基礎研究ができないという不満もなく、新しいアイデアがあればとことんチャレンジ出来る環境も充実した生活を送れている要因であると思います。

5. アメリカでの生活から学んだこと、感じたこと

アメリカでは、日本に住んでいてはあり得ない、「日本人である」という共通点で多くの日本人専門家と交流をすることができます。シャコの研究をしている生物学者、NASA 関連の仕事をする物理学者、アメリカ人に日本語を教える先生、ジュエリーデザイナーなど、多くの場合、全く違う仕事をする専門家と話をする機会が得られます。思い返せば有機化学者とばか

り会話をしていた大学院生の時よりも、より広い視野で世の中を見ることに繋がっていると思っています。

また、分野を変えるという決断は、自身の選択の中でも最も重要なものであったと思っています。多くの研究者が面白い、誰も思いつかないような研究がしたいと思っているかもしれませんが、それは容易ではありません。しかしながら、異なる分野に行くと、自分が当たり前に以前の分野で考えていたことが、全く異なる視点になる事があります。異分野を知ることは今後もっと盛んになる異分野融合の分野で活躍するために必須であると思いますし、これから留学をしたい学生にはおすすしめします。自身でも知らなかった才能に出会うことにもなるかもしれません。

次に、英語が習得できるかどうかは、海外に住んだ期間ではなくとにかくその人の姿勢に左右されること。日本人と話してばかりいては何年たっても上達しません。私が留学先にUMASSを選定した理由は前述の研究内容だけでなく(1)街に日本人が少ないこと、(2)ラボに大学院生が多く、ポストドクが少ないことを念頭に入れた結果です。その結果、英語を話す環境、特に教える場面が多くなりました。単純に話すよりも教えるというのはよりレベルの高い英語を必要とします。その結果一年もすればアメリカでやっていけるという自信が持てるようになりました。

また、博士号取得者にとって、アメリカの永住権は決して取るのが難しいものではないと言うこと。(大統領が変わったので少し変わるかもしれませんが)一般的なくじではなく、自然科学博士号、修士号取得者は業績や論文引用数で審査されます。さらに、日本人はそもそも申請者が少ないため、他のアジア人よりはるかに取りやすいです。

一方で、アメリカで就職するというのは、少しだけ困難を強いられます。日本に帰れば、英語がそれなりに出来る、アメリカでポストドクを経験した、というのは海外進出を目指す日本企業にとっては欲しい人材かもしれません。しかしながら、アメリカではそれが当たり前であるため、第一言語ではないハンデを承知で就職活動に挑まなければなりません。ただ、私はもっと海外でキャリアを積む日本人が増えてくれればと常々感じています。行きたくない人に海外に行けとか、帰りたい人に帰るなどはいませんが、海外の大学院やポストドクに行きたいと思っているなら迷わず行くべきだし、そこでキャリアを積みたいと思うなら、苦勞してでも積むべきだと思います。日本学術振興会のフェローシップは中国やシンガポールのフェローシップと違い、派遣期間後に母国に帰ることを強制しません。むしろ、日本学術振興会の援助でアメリカに派遣されている研究者のミーティングが年に数回行われるのですが、その際に「アメリカの大学で独立ポジションを得るためには」という講義が行われていたり、懇親会で学術振興会の職員の方に「ぜひアメリカでがんばってください」と言われたりするほどです。それは、世界を舞台に活躍する日本人を増やしたいという意味だと私は理解していますし、日本の優秀な大学院を卒業した人たちがあれば問題なく出来ることだと思います。失敗することを恐れるような、予測もできない未来のことは考えすぎずに、臨機応変にやりた

いことや出来ることをやれば人生は開いていくものと思います。私もこんな色んな経験をするとは思っていませんでした。今では、自分にすごくあった分野にいて感じています。

6. おわりに

たったの四年間で、ポストドク、永住権の取得、就職活動、スタートアップでの仕事、失職、転職活動、大企業での仕事、紆余曲折ありながらも、我ながらとてつもなく色濃い期間であったと思っています。アメリカに出発した頃は数年後日本に帰るものと思っていましたが、アメリカに残るという決断をしたことが、数年前の自分が全く想定もしていないような充実した人生を生きることにつながったと思っています。今後はアメリカの地から日本へ貢献できるくらい立派な研究者になりたいと思っています。また、アメリカ永住権取得方法や就職活動の裏話など書ききれなかったことが沢山ありますので、興味のある学生、先生方がおられましたら、下記の連絡先に遠慮なくご連絡いただければと思います。包み隠さず情報提供したいと思っています。末筆ではございますが、留学においては日本学術振興会にご支援頂き、深く感謝いたします。また、今回のアメリカ体験記を執筆する機会を頂きました大石真也先生はじめPNJ編集委員の先生方に御礼申し上げます。

参考文献

1. Mizuhara, T.; Saha, K.; Moyano, D. F.; Kim, C. S.; Yan, B.; Kim, Y.-K.; Rotello, V. M. *Angew Chem Int Ed* 2015, 54, 6567-6570.
2. Tonga, G. Y.; Jeong, Y.; Duncan, B.; Mizuhara, T.; Mout, R.; Das, R.; Kim, S. T.; Yeh, Y.-C.; Yan, B.; Hou, S.; and Rotello, V. M. *Nat Chem* 2015, 7, 597-603.
3. Marrache, S.; Dhar, S. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012, 109, 16288-16293.

みずはら つかさ
Research Chemist I, Coating Innovation Center,
PPG Industries
tsukasa.lfc@gmail.com
<http://corporate.ppg.com/Home.aspx>

第54回ペプチド討論会

日時：2017年11月20日（月）～22日（水）

会場：大阪府立大学 中百舌鳥キャンパス
（大阪府堺市中区学園町1-1）

討論会ホームページ：

<https://www.peptide-soc.jp/jps54/>

主催：日本ペプチド学会

共催：日本化学会・日本薬学会・日本農芸化学会・
日本蛋白質科学会

討論主題：

- 1 アミノ酸およびペプチドの化学
- 2 生理活性ペプチドの単離、構造決定および合成
- 3 ペプチド合成の新規な戦略と方法論
- 4 ペプチドの構造－機能相関
- 5 ペプチドの医学・薬学的研究
- 6 ペプチドに関連したケミカルバイオロジー
- 7 ペプチドを用いる材料科学的研究
- 8 その他広くペプチド科学に関する研究

発表形式：口頭（英語・日本語）またはポスター（英語）

発表申込方法：ペプチド討論会専用ページから

発表・要旨申込：

2017年7月1日（土）～8月31日（木）

参加登録料：

事前登録（10月10日（火）まで）

一般：ペプチド学会員・共催学会員6,000円

学生：ペプチド学会員・共催学会員3,000円

非会員（一般）13,000円、非会員（学生）6,000円

当日申込は一般2,000円、学生1,000円高くなります。

懇親会（予定）：ホテル・アゴーラ リージェンシー堺
（旧リーガロイヤル堺）11月21日（火）19：30

問い合わせ先：第54回ペプチド討論会事務局

〒599-8531 大阪府堺市中区学園町1-1

大阪府立大学大学院理学系研究科

（世話人代表：藤井郁雄）

TEL/FAX：072-254-9834

E-mail：jps54@b.s.osakafu-u.ac.jp

第49回若手ペプチド夏の勉強会開催のお知らせ

2017年8月5日（土）から8月7日（月）までの2泊3日で、第49回若手ペプチド夏の勉強会を長崎県長崎市にて開催いたします。今回の会場は、「世界新三大夜景」に認定された稲佐山中腹にある「長崎ブルースカイホテル」です。この勉強会では、若手ペプチド研究者が中心となって、ペプチド研究の基礎から始まりケミカルバイオロジー、創薬などの高度な研究領域に挑戦している先輩先生方との活発な討論を通じて、今後のペプチド研究を担う若手研究者を育成することを目的としており、現在準備を鋭意進めております。日々の研究の悩みを分かち合い、大切な仲間を作ることができる貴重な場です。皆様のご参加を楽しみにしております。

日時：2017（平成29）年8月5日（土）～8月7日（月）

場所：長崎ブルースカイホテル

〒852-8007 長崎県長崎市江の浦町18-1

TEL: 095-811-0303, FAX: 095-826-1922

URL: <http://nshc.nagasaki.jp/nagasakiblueskyhotel>

（JR 長崎駅からホテルまでの送迎バスを準備しています）

ホームページ：

http://www.sci.kagoshima-u.ac.jp/~kato/peptide_summer49/PS49_main.html

招待講演

玉村 啓和 先生（東京医科歯科大学）

林 良雄 先生（東京薬科大学）

森岡 弘志 先生（熊本大学）

岸村 顕広 先生（九州大学）

小松 徹 先生（東京大学）

佐藤 浩平 先生（静岡大学）

沼田 圭司 先生（理化学研究所）

橋口 周平 先生（鹿児島大学）

布施新一郎 先生（東京工業大学）

松島 綾美 先生（九州大学）

山口潤一郎 先生（早稲田大学）

留学体験記

菅井 祥加 さん（東北大学）

世話人：大庭 誠（長崎大学 薬学部）

加藤太一郎（鹿児島大学 理学部）

出水 庸介

（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部）

（お問い合わせは E-mail: wakatepep49@gmail.com までお願い致します）

《平成29（2017）年度 年間行事予定》

平成29年8月5日（土）～8月7日（月）
第49回若手ペプチド夏の勉強会
場所：長崎ブルースカイホテル（長崎県長崎市）
世話人：大庭 誠（長崎大学）
出水 庸介（国立医薬品食品衛生研究所）
加藤太一郎（鹿児島大学）

平成29年11月19日（日）
第95回理事会・第36回評議会合同会議

平成29年11月19日（日）
日本ペプチド学会市民フォーラム
場所：I-site なんば（大阪府大阪市）
世話人代表：藤井 郁雄（大阪府立大学）

平成29年11月20日（月）～11月22日（水）
第54回ペプチド討論会
場所：大阪府立大学（大阪府堺市）
世話人代表：藤井 郁雄（大阪府立大学）

平成29年11月21日（火）（予定）
平成29年度日本ペプチド学会通常総会

平成29年12月（未定）
第96回理事会

《平成29（2017）年度 主な海外シンポジウム》

平成29年10月15日～10月19日
12th Australian Peptide Conference (Noosa, Australia)

編集後記

ペプチドニュースレター 105号をお届けします。今号では掲載記事へのご意見をいただくためのアンケートサイトを開設いたしました（9月30日まで開設予定）。今後のニュースレター作成のための参考にさせていただきたいと思いますので、ぜひコメント等をお寄せください。

<https://goo.gl/forms/b8jWbdJI0fzeD7P43>

（編集委員：大石 真也）

PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

編集・発行：日本ペプチド学会
〒562-8686 箕面市稲 4-1-2
一般財団法人蛋白質研究奨励会内

編集委員

林 良雄（担当理事）
（東京薬科大学薬学部薬品化学教室）
TEL・FAX 042-676-3275
e-mail：yhayashi@toyaku.ac.jp
中馬 吉郎
（新潟大学理学部理学科化学プログラム）
TEL・FAX 025-262-6160
e-mail：chuman@chem.sc.niigata-u.ac.jp
中瀬 生彦（大阪府立大学 NanoSquare 拠点研究所）
TEL・FAX 072-254-9895
e-mail：i-nakase@21c.osakafu-u.ac.jp
北條 恵子（神戸学院大学薬学部分子薬学部門）
TEL 078-974-4005, FAX 078-974-5689
e-mail：hojo@pharm.kobegakuin.ac.jp
大石 真也（京都大学大学院薬学研究科）
TEL 075-753-9268, FAX 075-753-4570
e-mail：soishi@pharm.kyoto-u.ac.jp
保住 建太郎（東京薬科大学薬学部）
TEL・FAX 042-676-5670
e-mail：hozumi@toyaku.ac.jp

（本号編集担当：大石 真也）