



単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1) 感染メカニズムの解明および阻害薬を 目指した糖ペプチドの開発

1. はじめに

単純ヘルペスウイルスは、幅広い臓器に感染し多様な病態を引き起こす病原性ウイルスであり、多くの種類が分離・同定されている。その中で単純ヘルペスウイルスI型 (HSV-1) は口唇ヘルペスやヘルペス脳炎などを引き起こすことが知られている。

我々は、HSV-1 の感染機構に着目し研究を進めている。これまでに HSV-1 の表面に存在する糖タンパク質 glycoprotein B (gB) の N 末端近傍に存在するスレオニンへのシアリル Tn 抗原 (sTn) と呼ばれる糖鎖付加およびそのスレオニン周辺の残基 (以下、その配列および糖鎖修飾を GPAT(sTn)PAP と表記) が侵入受容体である paired Ig-like type 2 receptor α (PILR α) との結合に重要であることを明らかにした。本稿では PILR α の糖ペプチド GPAT(sTn)PAP の認識機構およびそれに基づいた HSV-1 の阻害薬探索の試みを紹介したい。



古川 敦



前仲 勝実

2. HSV-1 の特徴と感染機構

HSV-1 は主に小児期に感染し、人類の多くが自然感染している。HSV-1 の特徴として、潜伏感染と再発が挙げられる。つまり、HSV-1 は一度感染すると神経節と呼ばれる部分に潜伏し、治療によって完全に排除されることはなく、ストレスや風邪など免疫低下を契機にウイルスが再活性化し、口唇ヘルペスなどを繰り返す。

抗ヘルペスウイルス薬として核酸アナログのアシクロビルがあるが、アシクロビル耐性 HSV-1 が報告されている上、アシクロビル自体が脳症などの副作用を引き起こす事例も報告されており、アシクロビルに代わる薬剤開発が必要とされている。さらにアシクロビルは、細胞内に侵入したウイルスの複製を止める働きしか持っていないため、ワクチンも含めて、新たな感染を防ぐことに有効と考えられるウイルス侵入阻害薬を開発することは重要である。

HSV-1 の細胞侵入には5つのウイルス表面タンパク質 (gB, gC, gD, gH および gL) が協奏的に働いていると考えられている (図1)。その中でも gB は、宿主受容体と結合し大きな構造変化を引き起こす。これにより gB 内部に隠れていた膜融合ペプチドが露出し、膜融合を引き起こす。これまでに gB の受容体として、PILR α ¹ の他、myelin-associated glycoprotein² (MAG) や Non-muscle myosin IIA³ (NM-IIA) が同定されている。PILR α は免疫細胞、MAG は神経細胞、NM-IIA は上皮細胞へのウイルス感染に関わっていると考えられている。これらのうち、筆者らは gB と PILR α との相互作用に着目した。

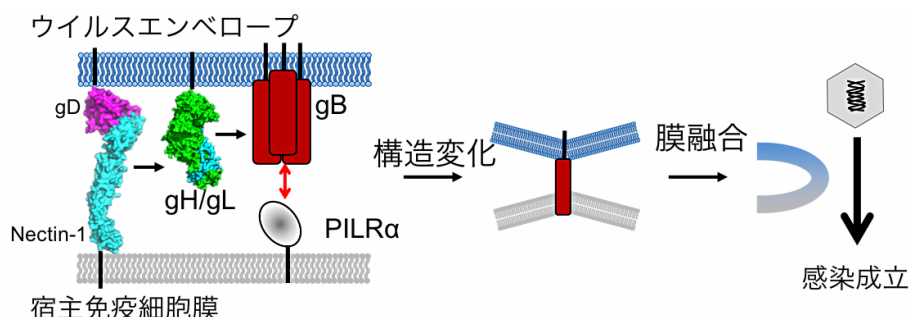


図1 HSV-1 の侵入メカニズムの推定図。gD がリガンドの一つである Nectin-1 などと結合し、構造変化を起こす。それが、さらに gH/gL 複合体の構造変化を誘起する。最終的に、PILR α と結合した gB が構造変化を引き起こすことで膜融合が起こり、ウイルス感染が成立する、と考えられている。

PILR α は免疫細胞表面に発現する膜タンパク質である。細胞外はリガンド結合ドメインとなっており、gB と結合するのに関わっている他、免疫細胞に発現する CD99⁴ や COLEC12⁵、神経細胞に発現する PANP⁶、NPDC1⁵ タンパク質と結合するのに重要である。他方、細胞内ドメインには免疫抑制化モチーフの immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif (ITIM) を持っている。PILR α と細胞外ドメインが非常に類似している一方で、細胞内ドメインに免疫活性化モチーフ immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) を持っている PILR β という分子があることが知られている。このように、細胞外ドメインが類似している一方で、細胞内に全く反対のシグナルモチーフを持つ免疫細胞受容体群はペア型受容体と呼ばれており、両者のバランスによって適切に免疫制御していると考えられている⁷ (図 2)。実際に、PILR α 欠損マウスでは過剰な炎症応答であるエンドトキシンショックに対する感受性が高くなることが明らかとなっており、PILR α は過剰な炎症の制御などに関わっていると考えられている⁸。

4. sTn 糖鎖およびペプチド配列を同時に認識する PILR α

リガンド認識に関わる PILR α の細胞外ドメインを大腸菌で発現させた。タンパク質は封入体として発現したため、PILR α タンパク質は巻き戻し法により調製し、ゲルろ過クロマトグラフィー等によって高純度に調製した。Single Anomalous Dispersion (SAD) 法を用いて、1.3 Å の分解能で構造決定した。その結果、PILR α は V-set イムノグロブリン様 (Ig-like) フォールドを形成していることが明らかとなった¹¹。類似構造検索の結果、Siglec ファミリーと呼ばれるシアル酸を認識するタンパク質群と構造類似性が高いことが明らかとなった。

PILR α の GPAT(sTn)PAP 認識機構を明らかにするために、複合体構造を 2.3 Å の分解能で決定した。他の Siglec family タンパク質と同様に、PILR α でも保存されているアルギニン (PILR α では Arg126) が sTn 糖鎖のシアル酸が持つカルボン酸と水素結合していることがわかった (図 4)。さらに、シアル酸は、PILR α の他の残基とも水素結合を通して相互作用していることもわかった。一方で、複合体構造を PILR α 単体と比較した結果、ループ構造が大きく変化しており、ループに存在する Phe76 と His77 がリガンドと結合する事に関与していることがわかった (図 5)。Phe76 の側鎖のベンジル基は糖ペプチドのプロリンの側鎖と CH - π 相互作用をしていた。さらに、His77 側鎖イミダゾイル基の窒素原子はペプチドのカルボニル基と水素結合を形成に関与していることも明らかとなった (図 4)。

上記をまとめると、PILRa は Siglec 同様にアルギニン残基を中心としてシアル酸を認識しているが、それに加え、大きなループ構造の変化を伴って、Phe76 と His77 によってペプチド鎖も認識していることがわかった。これは、糖鎖およびペプチドを同時に認識するタンパク質の例となった。その後、PILRa 同様に糖とペプチドを同時に認識するタンパク質の構造解析として、C-type lectin receptor-2 (CLEC-2) とそのリガンドであるポドプラニン由来の糖ペプチドとの複合体構造も明らかとなった¹²。CLEC-2 は PILRa と同様にシアル酸とアルギニンなどの塩基性

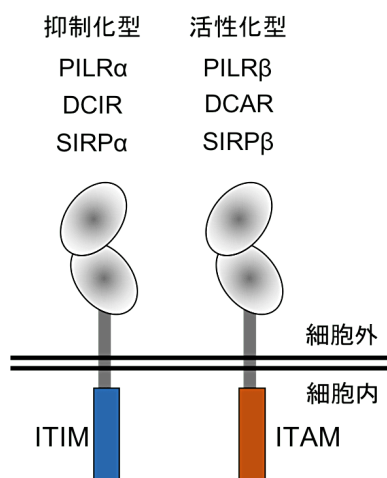


図2 ペア型受容体の概要図。抑制化型(左)と活性化型(右)で細胞外は非常に類似した構造を取っているものの細胞内はそれぞれ ITIM と ITAM という性質の相反するシグナル伝達モチーフを持つ。

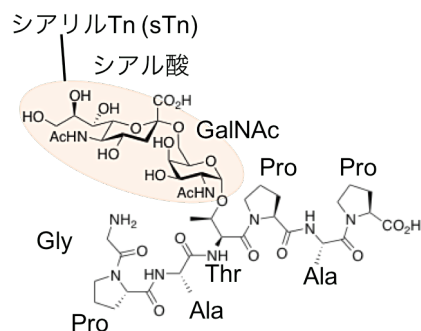


図3 PILRa との結合に重要な gB の N 末端近傍に存在する糖ペプチド GPAT(sTn)PAP の構造式。シアル酸および GalNAc よりなる糖鎖修飾はシアリル Tn(sTn) 抗原と呼ばれる。

残基を通して結合していた。一方で、CLEC-2 はスレオニンの C 末端に存在するプロリンは認識しておらず、数残基 N 末端側に存在するアスパラギン酸やグルタミン酸を認識していた。

上記の PILR α および CLEC-2 で示した例は、糖とペプチドの両方を同時に認識する分子認識機構を持っている。そういった例はあまりこれまで多く知られていないが、糖鎖の解析技術も進展していることから、今後同様の他の分子が見つかる可能性は高く、分子認識機構の理解が進むことが期待される。

5. 阻害剤開発に向けた新規糖ペプチド合成と結合評価

GPAT(sTn)PAP は、gB と PILR α の結合を阻害することにより、CHO 細胞へのウイルス感染を濃度依存的に阻害することも明らかとなった⁹。しかし、ウイルス感染阻害に 100 μ M 程度の高濃度を必要とすることから、より高活性な糖ペプチドを開発する必要があった。そのため、我々は、GPAT(sTn)PAP を元にして PILR α と高親和性を持ち HSV-1 侵入を阻害する糖ペプチド開発を行うことにした。

まずは、PILR α と GPAT(sTn)PAP の相互作用がどのような熱力学的な特性を持つか等温滴定型熱量メトリー (ITC) を用いて測定した。その結果、解離定数 (K_d) = 6.7 μ M, 熱力学パラメーターとして、結合に伴うギブス自由エネルギー変化 (ΔG) = -7.1 kcal/mol, エンタルピー変化 (ΔH) = -5.8 kcal/mol, エントロピー変化 ($-T\Delta S$) = -1.2 kcal/mol であり、エンタルピー-エントロピー駆動型の相互作用であることがわかった¹³。この熱力学パラメータは、GPAT(sTn)PAP の特に sTn のシアル酸を PILR α が水素結合を介して認識することによるエンタルピーの変化、ならびに上記で示した Phe76 や His77 を含むループの構造変化や Phe76 のペプチド鎖認識の疎水性結合によるエントロピー変

化、と考えられる。一般的に、薬剤開発を進める場合、エンタルピーやエントロピーの寄与が偏った相互作用形式よりも、エンタルピーやエントロピーのバランスが取れた相互作用を示す薬剤を設計した方が良い場合が少なくない。そのため、GPAT(sTn)PAP は HSV-1 侵入阻害薬探索には良い出発化合物、と考えられた。

図 4 に模式的に示した PILR α と GPAT(sTn)PAP の相互作用形式に着目すると、sTn のシアル酸は PILR α の多くの残基と相互作用をしている。そのため、このシアル酸に変化を与えることは、PILR α との相互作用を失わせる可能性が高いと考えた。一方で、ペプチド鎖に関しては、スレオニンの C 末端側に存在するプロリン以外の重要性は不明であった。また、これまで報告されている PILR α のリガンドもプロリンが保存されている以外の配列の自由度が高く⁹、変化させることによって、より PILR α と強く結合するリガンドの探索も可能であると考えられた。そのため、我々は、CD99 や NPDC1 といった他のリガンドのペプチド配列を持つ sTn 含有糖ペプチドを合成して、ITC で評価を行なった。しかし、それらは GPAT(sTn)PAP よりも弱い結合であった (未発表データ)。また、ペプチド鎖のふらつきがタンパク質との相互作用に影響することも報告されている¹⁴。そのため、ペプチド鎖のふらつきを抑えることが目的でペプチド配列中のアラニンの C β に *tert*-butyl 基を導入した非天然アミノ酸を含む GPAT(sTn)PA*P (A* は *tert*-butyl alanine) を北海道大学・橋本教授らのグループとの共同研究により合成し、活性評価を行なった。その結果、数倍程度の活性の減少が見られ、期待したエネルギーの獲得は見られなかった¹³。

最後に大きな化学構造の変化を試みるため、さらに合成の簡便化 (例えば、ヘキソースでなく、シクロヘキサンにできれば合成段階で保護や脱保護のステッ

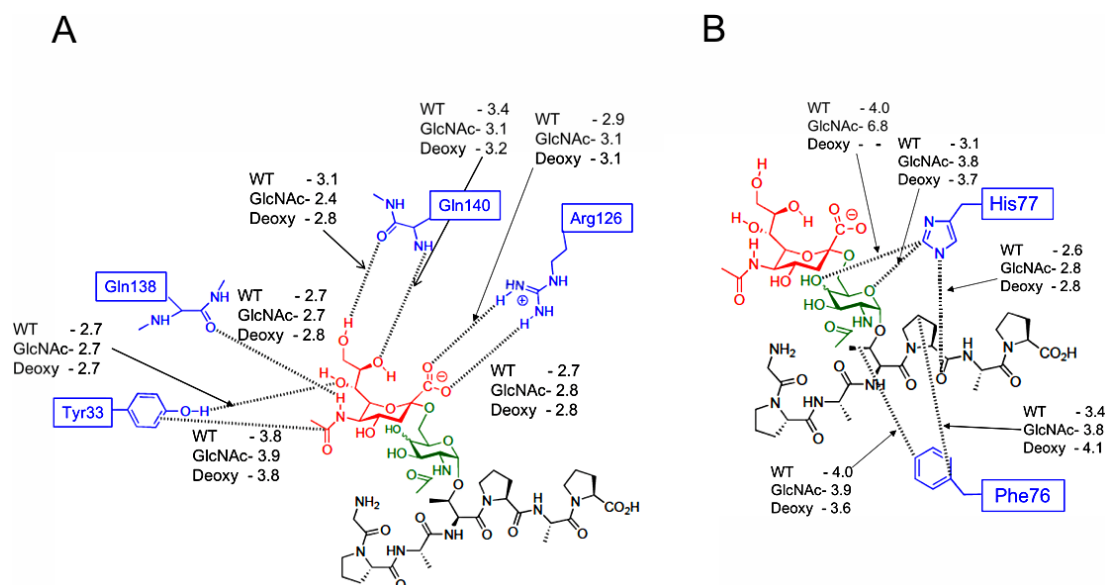


図 4 PILR α と GPAT(sTn)PAP (WT) および GlcNAc 型 (GlcNAc), Deoxy-GalNAc 型 (Deoxy) の相互作用の詳細。(A) は PILR α のシアル酸認識部位, (B) はそれ以外の詳細を示した。参考文献 13 より改変。数値は相互作用距離を示し、単位は Å。

ブを省略できる)を行う目的で sTn の中で PILR α との相互作用に深く関わっていないと考えられた GalNAc を他の糖や糖類似体で置き換える事を試みた。GalNAc を GlcNAc さらには 4 位の水酸基がプロトンに置き換わっている Deoxy-GalNAc で置換した糖ペプチド (それぞれ GlcNAc 型および Deoxy 型と呼ぶ) を合成し、ITC によって結合能を評価した。その結果、予想と大きく異なり GlcNAc 型および Deoxy 型糖ペプチドは PILR α との結合は $K_d = 100 \mu\text{M}$ 程度と大きく結合が弱まることがわかった。この理由を明らかにするために、X 線構造解析を行い、複合体構造の決定を行った。全体構造は、2 つの非天然糖ペプチドと GPAT(sTn)PAP で大きな変化はないことがわかった。さらに、相互作用面を詳細にみると、PILR α の Arg126 を中心としたシアル酸認識に 2 つの非天然糖ペプチドと GPAT(sTn)PAP で大きな差がないことがわかった。しかし、GlcNAc 型および Deoxy 型糖ペプチドでは His77 と変えた糖との距離が長くなっており、van der Waals 力が失われていることが示唆された。さらに、Phe76 の側鎖のベンジル基と 2 つの非天然糖ペプチドのプロリンの側鎖と CH- π 相互作用距離も長くなっていた。GlcNAc および Deoxy に変えることにより、理想的であったシアル酸とペプチド鎖の相対配置が変化し、PILR α との相互作用に最適でなくなり、結果として相互作用を弱くした、と考えられる。

6. 最後に

PILR α は HSV-1 侵入受容体であると同時に、免疫抑制受容体 (免疫チェックポイント分子とも呼ばれている) である。近年、同じく免疫チェックポイント

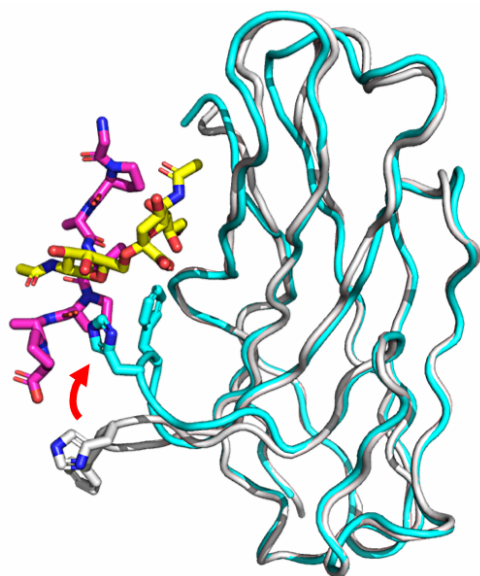


図5 PILR α のリガンド結合に伴う構造変化。リガンド非結合型 (silver) と結合型 PILR α (light blue) を示した。GPAT(sTn)PAP の糖鎖 (yellow) とペプチド鎖 (magenta) に結合するに伴い赤矢印で示したようにループ構造が大きく変化し、Phe76 と His77 が結合に関与している。

ト分子である Program Death-1 (PD-1) 分子を標的にしたオプジーボが抗がん剤として非常に有効であることが示されている。そのため、他の多くの免疫チェックポイント分子を標的にした抗がん剤の開発が行われている。PILR α のリガンドである sTn 抗原はがん細胞表面で多く発現しており、がん細胞の浸潤・転移に関与することが示唆されている上、PILR α を介して積極的に免疫寛容を誘導している可能性もある。このことから、PILR α 抗体や今回示した糖ペプチド、さらには低分子化合物などで制御することで抗がん剤開発に繋がる可能性もある。我々は PILR α の gB の認識機構を明らかにしたものの、より強力に侵入を阻害する化合物の設計には至っていない。現在、生理的リガンドである糖ペプチドを基盤にさらに最適化を進めると同時に、(フラグメント) 化合物スクリーニングを実施して新たな結合化合物を探索することも組み合わせて、PILR α を介した機能制御を目指している。

最後に、本誌へ寄稿する貴重な機会をくださった北海道大学大学院理学研究科の鎌田瑠泉博士に感謝いたします。

参考文献

1. Satoh, T.; Aarii, J.; Suenaga, T.; Wang, J.; Kogure, A.; Uehori, J.; Arase, N.; Shiratori, I.; Tanaka, S.; Kawaguchi, Y.; Spear, P. G.; Lanier, L. L.; Arase, H. *Cell* 2008, 132, 935–944.
2. Suenaga, T.; Satoh, T.; Somboonthum, P.; Kawaguchi, Y.; Mori, Y.; Arase, H. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107, 866–871.
3. Aarii, J.; Goto, H.; Suenaga, T.; Oyama, M.; Kozuka-Hata, H.; Imai, T.; Minowa, A.; Akashi, H.; Arase, H.; Kawaoka, Y.; Kawaguchi, Y. *Nature* 2010, 467, 859–862.
4. Shiratori, I.; Ogasawara, K.; Saito, T.; Lanier, L. L.; Arase, H. *J Exp Med* 2004, 199, 525–533.
5. Sun, Y.; Senger, K.; Baginski, T. K.; Mazloom, A.; Chinn, Y.; Pantua, H.; Hamidzadeh, K.; Ramani, S. R.; Luis, E.; Tom, I.; Sebrell, A.; Quinones, G.; Ma, Y.; Mukhyala, K.; Sai, T.; Ding, J.; Haley, B.; Shadnia, H.; Kapadia, S. B.; Gonzalez, L. C.; Hass, P. E.; Zarrin, A. A. *J Biol Chem* 2012, 287, 15837–15850.
6. Kogure, A.; Shiratori, I.; Wang, J.; Lanier, L. L.; Arase, H. *Biochem Biophys Res Commun* 2011, 405, 428–433.
7. Kuroki, K.; Furukawa, A.; Maenaka, K. *Front Microbiol* 2012, 3, 429.
8. Wang, J.; Shiratori, I.; Uehori, J.; Ikawa, M.; Arase, H. *Nat Immunol* 2013, 14, 34–40.
9. Kuroki, K.; Wang, J.; Ose, T.; Yamaguchi, M.; Tabata, S.; Maita, N.; Nakamura, S.; Kajikawa, M.; Kogure, A.; Satoh, T.; Arase, H.; Maenaka, K. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014, 111, 8877–8882.
10. Munkley, J. *Int J Mol Sci* 2016, 17, 275.
11. Tabata, S.; Kuroki, K.; Wang, J.; Kajikawa, M.; Shiratori, I.; Kohda, D.; Arase, H.; Maenaka, K. *J*

Biol Chem 2008, 283, 8893–8901.

12. Nagae, M.; Morita-Matsumoto, K.; Kato, M.; Kaneko, M. K.; Kato, Y.; Yamaguchi, Y. *Structure* 2014, 22, 1711–1721.
13. Furukawa, A.; Kakita, K.; Yamada, T.; Ishizuka, M.; Sakamoto, J.; Hatori, N.; Maeda, N.; Ohsaka, F.; Saitoh, T.; Nomura, T.; Kuroki, K.; Nambu, H.; Arase, H.; Matsunaga, S.; Anada, M.; Ose, T.; Hashimoto, S.; Maenaka, K. *J Biol Chem* 2017, 292, 21128–21136.
14. Chen, S.; Rentero Rebollo, I.; Buth, S. A.; Morales-Sanfrutos, J.; Touati, J.; Leiman, P. G.; Heinis, C. *J Am Chem Soc* 2013, 135, 6562–6569.

（ ふるかわ あつし ）
北海道大学大学院 薬学研究院
afuru@pharm.hokudai.ac.jp
http://convallaria.pharm.hokudai.ac.jp/bunshi/
（ まえなか かつみ ）
北海道大学大学院 薬学研究院
maenaka@pharm.hokudai.ac.jp
http://convallaria.pharm.hokudai.ac.jp/bunshi/

ピロリ菌の遺伝子多型と胃がん発症リスクを 結びつける分子構造解析

はじめに

東京大学大学院医学系研究科の林剛瑠と申します。この度は、学生時代の同期でもあります編集委員の北海道大学・鎌田瑠泉先生よりお声を頂き、本ニュースレターにて研究紹介の場を賜り大変光栄に存じます。私は本会非会員でありペプチドを重点に置いた研究に携わっているわけではありませんが、せっかくの機会ですので寄稿させていただきます。当研究室ではこれまでヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）による胃がん発症メカニズムの解明を大きなテーマの1つとしており、そのなかで私は生化学的・構造生物学的視点からの解析に携わってきました。ピロリ菌の感染と胃がんとの関連は各種報道でも取り上げられるようになり世間的にも広く認知されてきたように見受けられます。ピロリ菌は、免疫機能の未熟な幼少期のヒトの胃に一旦感染すると慢性的に感染が持続します。日本では衛生環境が現在ほど整備されていなかった時代に出生した現在の高齢者の間では感染者数が多く、若年層では徐々に感染率の低下が見られるものの、平均すると約2人に1人がピロリ菌に感染していると推定されています。一方、国内の98%の胃がんはピロリ菌感染者から発症し、遺伝性疾患を除けばピロリ菌非感染者はほぼ胃がん罹患しないことが報告されています。これらの疫学調査結果は、ピロリ菌感染が胃がんの原因であるこ



林 剛瑠

とを決定的に指し示すものです。本稿では日本を胃がん大国に押し上げる分子構造的背景を中心に概説します。

1. ピロリ菌が有する病原タンパク質 CagA と その遺伝子型

ひとくちにピロリ菌といっても遺伝子型の異なる多様な菌株が世界中で単離されている。特に *cytotoxin-associated gene A* (*cagA*) 遺伝子の保有を指標として *cagA* 陽性株と陰性株とに大別され、陽性株の感染と胃がん発症との相関が疫学的に示されている^{1,2}。さらに *cagA* 陽性株の中でも発がんに強く関連する *cagA* サブタイプが存在する。世界的に見て胃がんの最多発地域として知られる日本、中国ならびに韓国で単離されるピロリ菌は、ほぼ全てが東アジア型 *cagA* と呼ばれる特徴的なサブタイプを有する一方、東アジア以外の地域では世界標準型である欧米型 *cagA* が単離される。*cagA* 遺伝子にコードされ約1,200残基から成る CagA タンパク質は、既知の他の分子との相同性を全く有しないが、特徴的なアミノ酸配列として Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA) モチーフをC末端側に複数（大半の場合で3つ）繰り返し有する。各々の EPIYA モチーフの周辺アミノ酸配列の違いから、1つの EPIYA モチーフを含み30–45残基から構成される EPIYA セグメントが同定されている^{3,4}。EPIYA-C セグメントは欧米型 CagA にのみ特異的に存在する一方、EPIYA-D セグメントは東アジア型 CagA 特異的に存在する。菌体内で産生された CagA はIV型分泌機構と呼ばれるミクロの注射針様装置を介してヒト胃上皮細胞に注入され、細胞内キナーゼによって EPIYA 内のチロシン残基にリン酸化修飾を受ける。チロシンリン酸化された CagA はチロシンホスファターゼ SHP2 と結合することで異常な発がんシグナルを生成すると考えられる⁵。SHP2 はN末端側に2つ並んだタンデム SH2 ドメイン (N-SH2, C-SH2) とC末端側の触媒ドメイン (PTP) を有し、SH2 ドメインへのチロシンリン酸化タンパク質 (リガンド) の結合によって活性化する。SHP2 は Ras-MAPK 経路ならびに Wnt-β-catenin 経路という細胞の増殖・運動に関わる2大経路の活性化に関与する分子であり、様々な悪性腫瘍で SHP2 の機能獲得型変異が単離されていることから、がん遺伝子/がんタンパク質であることが明確に示されている。*cagA* トランスジェニックマウス (*cagA*-Tg) では胃がんを発症する一方、SHP2 と結合しないチロシンリン酸化耐性型の CagA を発現する変異型 *cagA*-Tg において増殖瘍性病変は全く見られないことから、CagA が発がんタンパク質であることが証明されると同時に CagA の標的分子としての SHP2 の重要性が示されている⁶。過去の研究から東アジア型 CagA は欧米型 CagA に比較し SHP2 と強固に結合し高い発がん活性を示すことが明らかにされているが^{3,6}、その活性の違いを生み出す構造基盤は不明であった。

2. 結晶構造で見る CagA – SHP2 相互作用

我々は、構造生物学的アプローチから CagA-SHP2 複合体形成に与える CagA の分子多型の影響を検討した。EPIYA 繰り返し領域を含む CagA の C 末端領域は天然変性領域であることが示されており⁷、リン酸化チロシンを導入したある程度大きなタンパク質として構造生物学的解析に供給することが難しい。そのため、はじめに 13 残基から成るチロシンリン酸化 CagA ペプチド（東アジア型 CagA 由来 EPIpYA-D ペプチド：ASPEIipYATIDFD, 欧米型 CagA 由来 EPIpYA-C ペプチド：VSPEIipYATIDDL）を合成し、SHP2 のタンデム SH2 ドメインとの複合体の結晶構造を決定した⁸。図 1a には N-SH2 ドメイ

ン上の相互作用のみを抽出して示す。共結晶中で、EPIpYA-D ペプチドのリン酸化チロシンから 5 残基下流（pY+5 位）に存在する Phe 残基のフェニル基が N-SH2 ドメイン表面のリガンド結合溝に嵌まり込む様子が観察された。このフェニル基と N-SH2 ドメインの Gly-67 と Gly-68 を繋ぐアミド基との間に $\pi-\pi$ 相互作用様の立体配置が見られることから、pY+5 位の Phe 残基は東アジア型 CagA と SHP2 との複合体の安定化に大きく寄与していると推察された（図 1b）。一方、EPIpYA-C の pY+5 位には Phe 残基ではなく Asp 残基が存在する。タンデム SH2 ドメインと EPIpYA-C との共結晶構造中では Asp 残基側鎖は顕著な電子密度を示さず、結合安定化には関与しないと考えられた。むしろ、酸性の Asp 側鎖は N-SH2

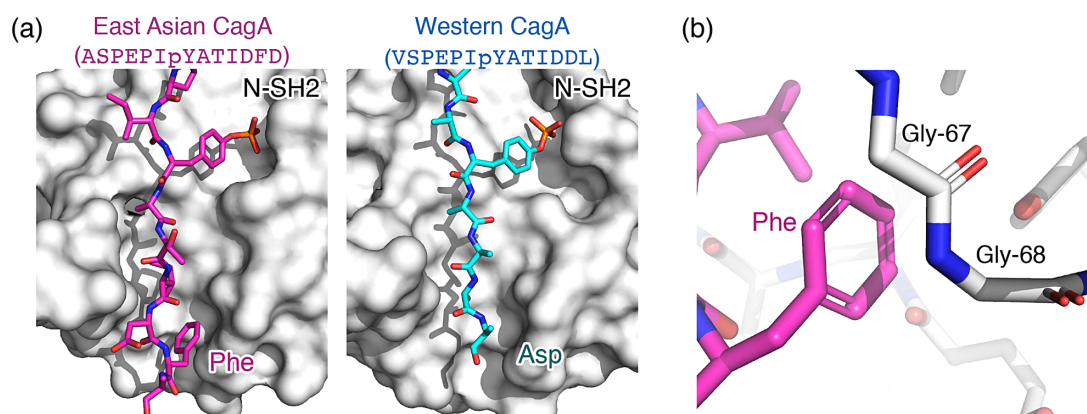


図 1 (a) 東アジア型 CagA 由来 EPIpYA-D ペプチド (左) ならびに欧米型 CagA 由来 EPIpYA-C ペプチド (右) の SHP2 N-SH2 ドメインとの複合体結晶構造。(b) EPIpYA-D の pY+5 位に存在する Phe 残基と N-SH2 ドメインとの間に観察された $\pi-\pi$ 相互作用様立体配置。

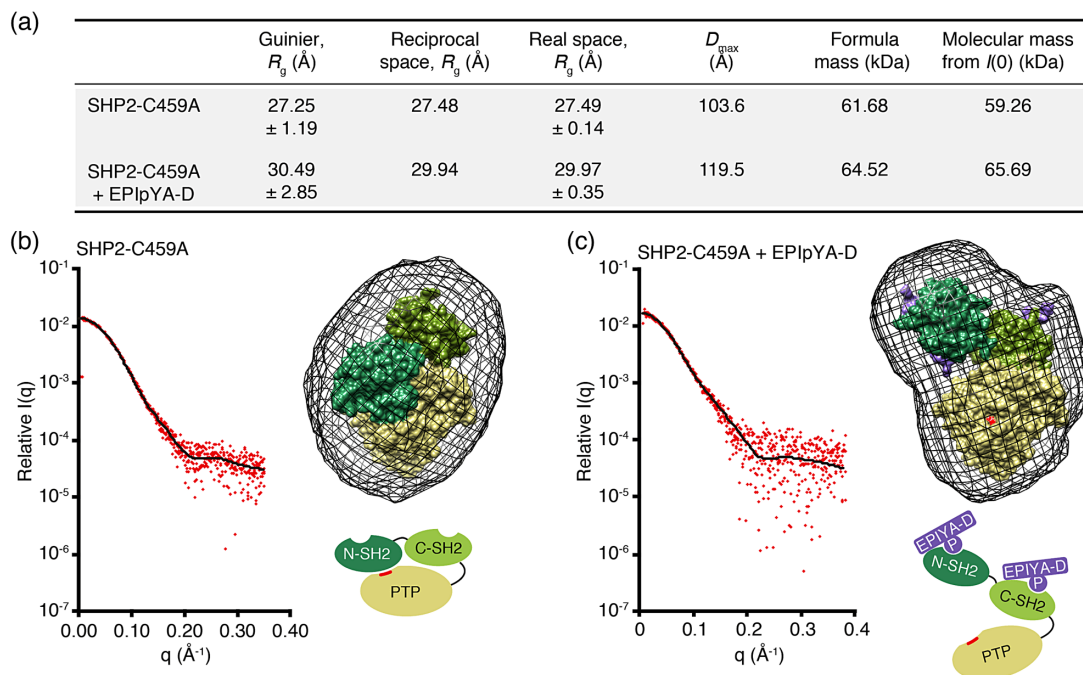


図 2 (a) SHP2 の SAXS 解析結果の構造パラメーター。(b) CRYSOLOG プログラムによるペプチド非存在下における SAXS データの解析とモデリング。(c) CORAL プログラムによる EPIpYA-D 存在下における SAXS データの解析とモデリング。PTP ドメイン中の活性中心を赤色で示す。

ドメインのリガンド結合溝の表面電荷に対し反発しうるようである⁹。

3. 溶液中における SHP2 の構造変化

上記の結晶構造解析では複合体を得るために SHP2 のタンデム SH2 ドメインのみを用いているため、CagA との結合により誘導されると考えられる活性化型 SHP2 への分子構造変化に迫ることができていない。全長 SHP2 と CagA ペプチドとの共結晶構造決定にも成功しておらず、また、仮に成功したとしても結晶構造解析により構造変化を検出する際には作製した結晶内の分子パッキングによる非生理的影響の排除が常に課題となる。そこで我々は次に、X 線小角散乱 (SAXS) 法を用いた溶液構造解析を実施した⁸。複合体試料の調製時の誤差ならびに試料への X 線ダメージに由来するデータのばらつきを極力抑えるため、検出系にゲルろ過クロマトグラフィー (SEC) を組み込み、SEC 精製した複合体の溶出液を直接ビームラインへ供給する SEC-SAXS 系を利用した。解析の結果、ペプチド非存在下の SHP2 は Guinier プロットによる回転半径 $R_g = 27.25 \text{ \AA}$ 、分子最大長 $D_{\max} = 103.6 \text{ \AA}$ を示し、不活性化型とされる SHP2 単体の結晶構造 (PDB ID: 2SHP) から得られる計算値とよく一致した (図 2a)。EPIpYA-D 存在下においては $R_g = 30.49 \text{ \AA}$ 、 $D_{\max} = 119.5 \text{ \AA}$ へと SHP2 分子の伸長が見られた。一方、EPIpYA-C は SHP2 との結合が非常に弱く SEC 中に複合体が容易に解離してしまうことから本解析には適さなかった。EPIpYA-C 溶解液を SEC のランニングバッファーに用いることでおそらく理論的には解析が可能であったが、コスト面や予見されるデータの重要性から東アジア型 CagA に焦点を絞った。散乱データから

Rigid body modeling 法により分子構造をモデリングしたところ、不活性化型 SHP2 において触媒中心を覆い隠している N-SH2 ドメインが EPIpYA-D との結合に伴って PTP ドメインから解離し触媒中心が露出している様子が得られた (図 2b, c)。これまで生化学的な状況証拠から SHP2 の活性制御機構としてこのような構造遷移モデルが広く浸透していたものの具体的な構造解析データを欠く状況であったが、本研究において実験的にも CagA の結合に伴って変化した SHP2 の立体構造を示すことができた⁸。

4. CagA の 1 アミノ酸多型と病原活性の比較

結晶構造における観測と一致し、表面プラズモン共鳴法による相互作用解析から、EPIpYA-D は EPIpYA-C に比較し約 120 倍高い N-SH2 ドメイン親和性を示すことが明らかになった⁸ (図 3a)。一連の 1 アミノ酸置換を導入した CagA ペプチドを用いた実験からも pY+5 の Phe 残基が CagA-SHP2 結合安定化に大きく寄与することが示された。また Trp 置換によっても CagA-SHP2 相互作用の安定化が観察されたことから、pY+5 位の芳香族性 π 電子系が重要であることが支持される。この親和性の違いが SHP2 の試験管内酵素活性へ及ぼす影響を検討した結果、CagA の結合強度に依存して、即ち pY+5 位の 1 アミノ酸の違いに依存して SHP2 のホスファターゼ活性が亢進した (図 3b)。細胞レベルにおいてもトランスフェクションにより細胞内に発現した CagA は 1 アミノ酸の違いに応じ、発がんシグナルに深く関わる細胞の運動能・浸潤能を異常に亢進した (図 3c, d)。これらの観測から、日本を含む東アジア諸国において高い胃癌発症リスクを招く東アジア型

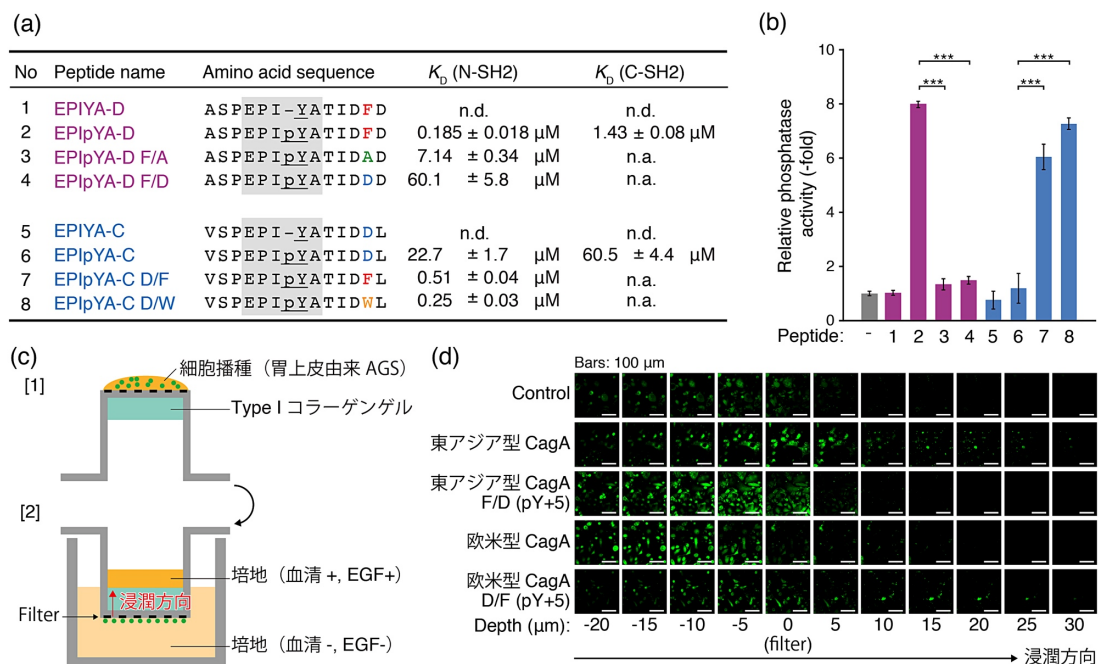


図3 (a) CagA ペプチドと SHP2 SH2 ドメインとの結合親和性。(b) CagA ペプチド存在下 ($328 \mu\text{M}$) における SHP2 の活性亢進。(c) コラーゲンゲルを用いた細胞のマトリックス浸潤アッセイの模式図。(d) CagA を一過性に発現した AGS 細胞のマトリックス浸潤能。

CagA が強い発がん活性を発揮するための、たった 1 アミノ酸の違いに決定づけられる分子構造基盤が示された。

5. 欧米型 CagA 内の分子多型

ここまでのデータから東アジア型 CagA に比較し欧米型 CagA の病原活性が極端に低いことがわかるが、欧米諸国において胃がんが発症しないわけではない。欧米型 CagA の大半 (60–70%) は EPIYA-C セグメントを 1 つしか有さないが、20–30% は直列に並んだ 2 つの EPIYA-C セグメントを有し、3 つ以上最大 5 つまで連なった分子も発見されている¹⁰。2 つの EPIpYA-C サイトを有する EPIpYA-CC ペプチドを用い、SHP2 のタンデム SH2 ドメインとの親和性を測定したところ、野生型のタンデム SH2 ドメインに対して 0.65 μ M の見掛けの K_D 値を示した。これと比較し、N-SH2 或いは C-SH2 に点変異を導入して一方のチロシンリン酸化リガンド結合能を喪失させた変異型タンデム SH2 ドメインに対しては 20 μ M 以上の K_D 値を示した (図 4a)⁸。また、3 つ以上の EPIYA-C を含有するチロシンリン酸化ペプチドの化学合成は極めて難しいため、CagA とチロシンキナーゼ Src を共発現する大腸菌発現系を樹立した¹⁰ (図 4b)。欧米型全長 CagA を基に EPIYA-C セグメント数を最大 8 つまで人工的に繋げた分子を作製し、それぞれ高度にチロシンリン酸化されたりコンビナント CagA を調製した。これらの一連の欧米型 CagA 分子と SHP2 のタンデム SH2 ドメインとの親和性を解析したところ、EPIYA-C セグメントを 1 つのみ有する CagA と 2 つ以上有する CagA との間で SHP2 に対する親和性の大きなギャップが生じており後者は強い avidity を示した。我々はこの結果を基に欧米型 CagA を Type I と Type II として分類・定義した (図 4c)。実際に、ピロリ菌の持つ欧米型

CagA が、ここで定義した Type I に属する場合に比較し Type II に属する場合に保菌者の胃がん発症リスクが顕著に上昇することが複数の疫学調査によって示されている。したがって CagA-SHP2 結合の強さは胃がん発症リスクと極めてよく合致し、Type II 欧米型 CagA-SHP2 間の多価相互作用による avidity が東アジア以外の胃がん発症の背景にある分子基盤であることが強く示唆される。

おわりに

本稿では、ピロリ菌 CagA に見られる分子多型と胃がんとの関連についての研究を紹介しました。東アジア型 CagA と欧米型 CagA がそれぞれ SHP2 との結合能を増強させる方向性という意味では一致するものの、その達成方法の異なる独自の進化を遂げていることは非常に興味深く思います。胃がんの予防や胃炎の治療においては現在ピロリ菌の除菌が第一候補です。大半の例で除菌は成功するものの中にはうまく除菌できない方も存在します。国内だけでもピロリ菌感染者は約 6,000 万人いると推定されているため、膨大な母数を考慮すると少数派であれ絶対数としては多くの除菌不適合例が潜在していると考えられます。このような臨床的背景から、また、本稿で紹介した構造生物学的知見に基づいて、我々は現在 CagA による SHP2 の脱制御を分子標的とした低分子阻害剤の開発にアプローチしており、基礎研究から最終的には医療応用への昇華を目指して邁進しています。本研究は、スーパーバイザーである東京大学大学院医学系研究科・畠山昌則教授をはじめ、高エネルギー加速器研究機構・千田俊哉教授のご指導・ご協力のもとで実施いたしました。この場をお借りして改めて感謝申し上げます。

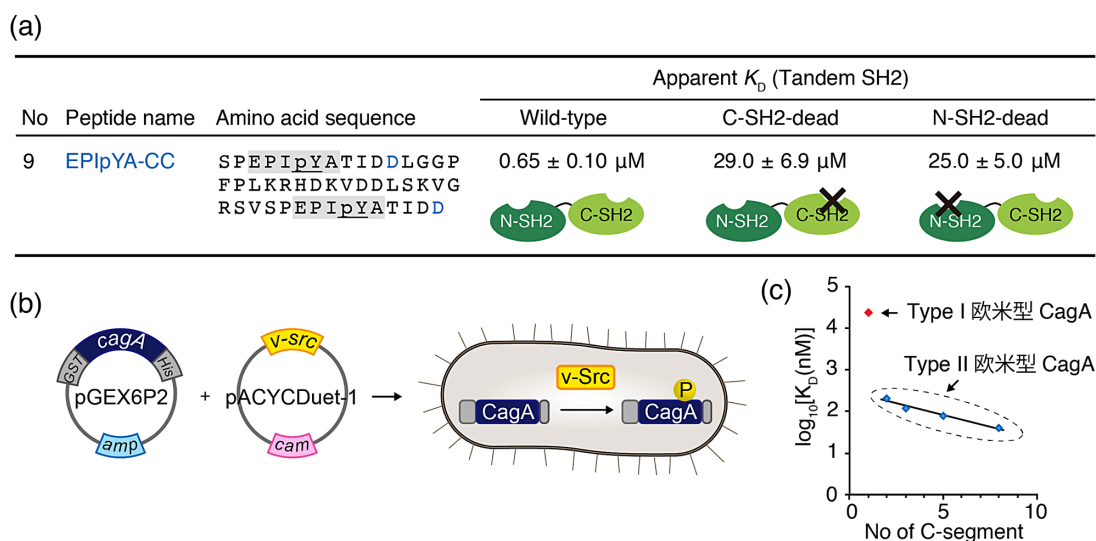


図 4 (a) 欧米型 CagA 由来 EPIpYA-CC ペプチドの SHP2 タンデム SH2 ドメイン結合能。(b) チロシンリン酸化組換え CagA の大腸菌発現系。(c) 異なる数の EPIYA-C セグメントを有する欧米型 CagA の SHP2 タンデム SH2 結合能。EPIYA-C セグメントを 1 つのみ有する欧米型 CagA を Type I、2 つ以上有する CagA を Type II と定義した。

参考文献

1. Parsonnet, J.; Friedman, G. D.; Orentreich, N.; Vogelmann, H. Gut 1997, 40, 297–301.
2. Blaser, M. J.; Perez-Perez, G. I.; Kleanthous, H.; Cover, T. L.; Peek, R. M.; Chyou, P. H.; Stemmermann, G. N.; Nomura, A. Cancer Res 1995, 55, 2111–2115.
3. Higashi, H.; Tsutsumi, R.; Fujita, A.; Yamazaki, S.; Asaka, M.; Azuma, T.; Hatakeyama, M. Proc Natl Acad Sci USA 2002, 99, 14428–14433.
4. Hatakeyama, M. Nat Rev Cancer 2004, 4, 688.
5. Higashi, H.; Tsutsumi, R.; Muto, S.; Sugiyama, T.; Azuma, T.; Asaka, M.; Hatakeyama, M. Science 2002, 295, 683–686.
6. Ohnishi, N.; Yuasa, H.; Tanaka, S.; Sawa, H.; Miura, M.; Matsui, A.; Higashi, H.; Musashi, M.; Iwabuchi, K.; Suzuki, M.; Yamada, G.; Azuma, T.; Hatakeyama, M. Proc Natl Acad Sci USA 2008, 105, 1003–1008.
7. Hayashi, T.; Senda, M.; Morohashi, H.; Higashi, H.; Horio, M.; Kashiba, Y.; Nagase, L.; Sasaya, D.; Shimizu, T.; Venugopalan, N.; Kumeta, H.; Noda, N. N.; Inagaki, F.; Senda, T.; Hatakeyama, M. Cell Host Microbe 2012, 12, 20–33.
8. Hayashi, T.; Senda, M.; Suzuki, N.; Nishikawa, H.; Ben, C.; Tang, C.; Nagase, L.; Inoue, K.; Senda, T.; Hatakeyama, M. Cell Rep 2017, 20, 2876–2890.
9. Hashi, K.; Imai, C.; Yahara, K.; Tahmina, K.; Hayashi, T.; Azuma, T.; Miyabe-Nishiwaki, T.; Sato, H.; Matsuoka, M.; Niimi, S.; Okamoto, M.; Hatakeyama, M. Sci Rep 2018, 8, 15981.
10. Nagase, L.; Hayashi, T.; Senda, T.; Hatakeyama, M. Sci Rep 2015, 5, 15749.

はやし たける
東京大学大学院 医学系研究科
病因・病理学専攻 微生物学教室
thaya@m.u-tokyo.ac.jp

PNJ 研究室紹介

「新潟大学理学部理学科 中馬研究室」

1. はじめに

新潟大学の中馬吉郎と申します。この度 PNJ 編集委員である北海道大学の鎌田瑠泉先生より、研究室紹介の機会をいただきました。私は、九州大学大学院理学府下東康幸教授のもと学位を取得後、NIH/NCI における 3 年弱の留学を経て、北海道大学大学院理学研究院の坂口和靖教授のもとで助手、助教を務めさせていただきました。2013 年 11 月より独立准教授として新潟大学に着任し、現在に至っております。この機



中馬 吉郎

会に新潟大学と私の研究室を紹介させていただきたいと思います。

2. 研究室の構成

新潟大学に着任した際、研究室の名前を自分で決めてよいということになり、なじみ深い「生物化学研究室」に決めました。年度途中に着任したため、着任当初は学生もおらず寂しい状況でしたが、次年度からは研究室にコンスタントに学生が入ってくれるようになりました。今年で研究室を立ち上げて 5 年目になりましたが、2019 年 2 月現在、博士課程 1 名（学振特別研究員 DC1）、修士課程 4 名、学部学生 7 名の計 12 名の学生と一緒に研究活動を行っています（写真 1）。

3. 新潟大学と研究室の概要

新潟についてのイメージは皆さんいろいろお持ちかと思いますが、「豪雪地帯」というイメージが強い



写真 1 2019 年中馬研ラボメンバー



写真 2 新潟大学正門と理学部棟

のではないのでしょうか？ 北海道大学から新潟大学へ移る際、「南国系の顔にも関わらず？ 雪国に縁がありますね」と複数の先生からコメントいただきました。実際、米どころで有名な魚沼エリアやスキー場のある湯沢エリアなどは豪雪地帯ですが、新潟市内は思いのほか積雪は少なく、数日で融ける程度の積雪が年に4、5回ある程度です。東京にも新幹線で2時間程度のアクセスであり、また、各地方主要都市とは航空路線が繋がっているため、地方都市の割には交通アクセスが良いのが新潟の利点の一つとなっています（写真2）。

新潟大学は、国立大の中で学生数が10番目に多い総合大学であり、学部と大学院生併せて1.2万人の学生が学んでいます。我々が所属している理学部は、2年前より1学科制を導入しています。入学後1年半は理学の幅広い分野を学ぶとともに自分の適性分野を見極め、学部2年生後期より化学、物理、数学など7つのプログラム（学科に相当）に移行して専門性の高い教育を受ける体制を整えています。

新潟大学では、総合大学の利点を生かして、分野横断型の研究を推進しており、異分野融合のシンポジウムや共同研究を積極的に推進しています。実際に、我々の研究室では、発がんタンパク質を標的とした抗がん剤開発研究にも携わっている関係上、医歯学系の研究室と共同研究を展開中であり、また、ビッグデータ解析やAIを用いた深層学習の融合研究を工学部の先生とともに取り組んでいます。このように分野融合型の研究展開の敷居が低く、異分野の先生方との交流が、新しいアイデアの創出や研究展開の広がりに大きく貢献しています。

4. 研究内容

我々の研究室では、「化学の視点から生命現象を理解する」という観点から、タンパク質、特に疾患関連タンパク質による「分子認識」と「制御機構」を明らかにすべく、日々研究を行っております。現在、生体内シグナル伝達において中心的役割を担っているタンパク質リン酸化と、そのリン酸化を制御しているプロテインホスファターゼを標的として3つのテーマ、すなわち、①抗癌剤を含む阻害剤開発、②生体におけるシグナル伝達機構の解明、③新規 Methodology 開発を3つの柱として研究を展開しています。これまでに前任地の北大坂口研究室でスタートさせた「乳がん関連 Ser/Thr プロテインホスファターゼ PPM1D」を中心に、疾患タンパク質に対する阻害剤の開発、ならびに発がんメカニズムの解明研究に携わってきました¹⁻⁵。新潟大学に着任して以降は、標的を Ser/Thr プロテインホスファターゼ全体に拡張し、従来のペプチド性結合分子の探索に加え、抗体模倣低分子や核酸アプタマーを母体とした独自ライブラリをデザイン・構築し、疾患酵素に対する機能制御分子の開発研究を展開しています⁶。以下概要を紹介させていただきます。

1. リン酸化模倣分子を用いた

Ser/Thr ホスファターゼ新規基質同定法の開発

生体内のタンパク質リン酸化の95%以上がSer残基とThr残基上で生じることが知られていますが、これらの残基を脱リン酸化するSer/Thrホスファターゼに対する標的分子同定法はほとんど報告されていません。我々は、FCP/SCPタイプSer/Thrホスファターゼの触媒機構に着目し、酵素の遷移状態、ならびに基質結合状態を誘起するリン酸模倣分子 AlF_4^- と

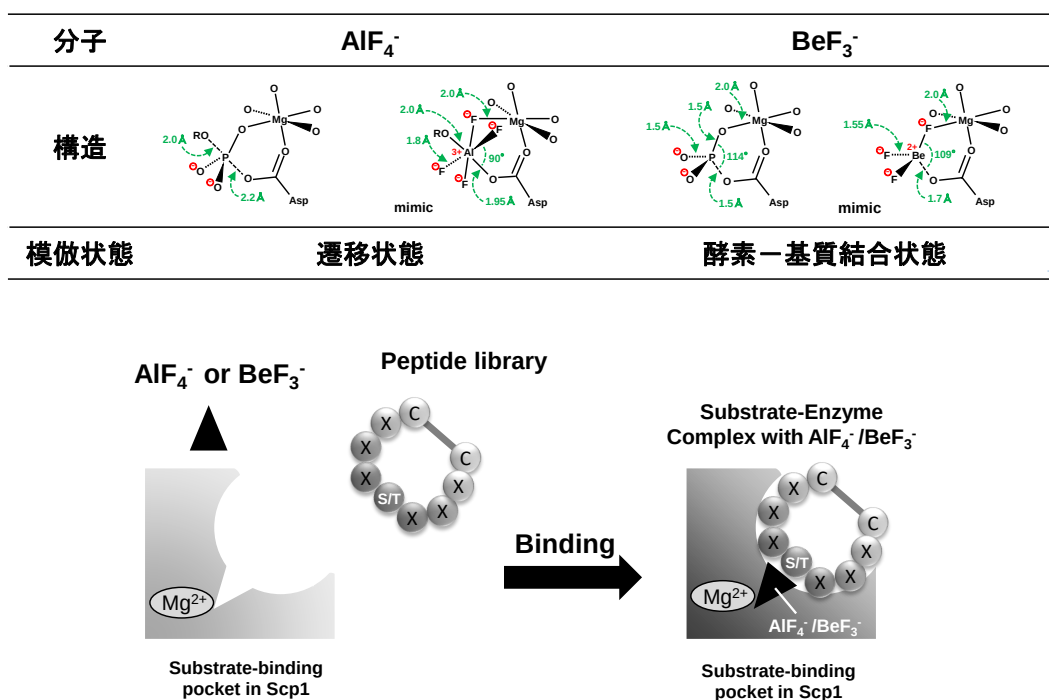


図1 リン酸化ミミック分子と PMPD 法

BeF₃⁻に着目し、ペプチドファージディスプレイ法と融合させた簡便かつ安価な Ser/Thr ホスファターゼの基質同定法「Phosphorylation Mimic Phage Display (PMPD)」を開発しました(図1)⁶。本手法は、簡便かつ安価基質同定法として基質探索が可能であることから、Ser/Thr ホスファターゼの新規基質・阻害剤開発のみならず、細胞内シグナル伝達の解明にも貢献できると期待されます。

II. 低分子抗体模倣分子を用いた疾患関連酵素認識分子の開発

現在、特異的な標的認識や生体内での安定性が高い抗体医薬と呼ばれる医薬の利用が拡大しております。それに伴いその市場規模も年々拡大しており、今後、さらに発展していくと予想されます。一方抗体医薬は、高分子量であることや作製の困難さに起因する高額な治療費などの問題点も生じおり、安価に作製可能な抗体様機能低分子が必要とされています。当研究では、抗体様機能低分子タンパク質としてアドネクチン(分子量10~15 kDa)を分子ツールとして展開しています。これまでにアドネクチンは抗体模倣低分子としてのみならず、標的分子認識結合ペプチド探索の母体構造としても有用であることを見出しています。アドネクチンを母体とした独自ライブラリを構築し、これまでにがん関連ホスファターゼ SCP1 に対する結合ペプチドの単離・同定に成功しています。今後は、本ライブラリを用いた高感度リン酸化部位認識ツールや機能性ツールへの応用を展開していく予定です。

III. 核酸アプタマーを用いた抗がん剤開発と分子ツールへの応用

乳癌の原因タンパク質として知られている PPM1D は、がん細胞のみならず正常細胞である精巣組織や血球細胞にも多く発現していることが知られています。そのため、正常細胞には影響を与えず、がん細胞に存在する PPM1D のみを阻害する PPM1D 阻害剤の開発が強く望まれています。そこで我々は、タンパク質などの標的分子に特異的に結合する核酸アプタマーに着目し、イオン刺激により構造制御が可能な四重鎖構造を母体構造に持つ DNA アプタマー(IRDAptamer: Ion Responsive DNA Aptamer)ライブラリをデザインしました。本ライブラリを用いて、PPM1D 特異的に結合する DNA アプタマーの探索をし、高い親和性と特異性を有する PPM1D 特異的

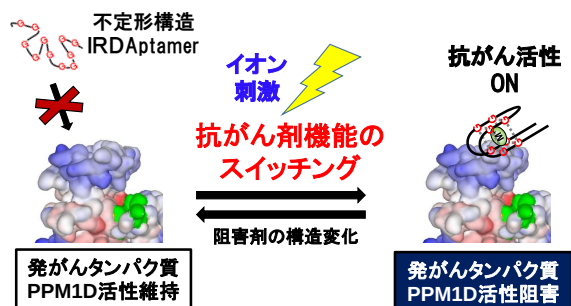


図2 刺激応答性核酸アプタマー (IRDAptamer)

DNA アプタマー分子の同定に成功しています(特願2019-045938)。さらに、得られた DNA アプタマー分子は、イオン刺激による立体構造制御、ならびに PPM1D に対する阻害活性制御が確認できたことから、外部刺激により PPM1D 機能を調節できる外部刺激応答性阻害剤として応用できることが示唆されます(図2)。本ライブラリは、ホスファターゼに限らず、他の疾患関連タンパク質にも展開可能であることから、幅広い応用が期待されます。

5. おわりに

ラボを主宰する立場になり、「研究」のみならず「教育」の重要性を日々感じております。学生に対して一人の研究者として対等に接する一方、学生の能力向上や後人育成は、大学教育に携わる立場の人間の重要な役割でもあります。私自身これまで下東康幸教授、坂口和靖教授という素晴らしいメンターに出会えたこと、ならびにペプチド学会に係る多くの先生方から大学の垣根を越えてご指導、ご助力をいただいたことが、現在私の研究・教育方針の礎となっております。特に坂口和靖教授からは、研究と教育の両面で現在でも多くのご指導・ご支援を賜っており、心より感謝申し上げます。今後も初心を忘れず、独創的でユニークな研究と熱意ある教育を展開できるように日々精進していく所存です。皆様、新潟にお越しの際は、是非当研究室にお立ち寄りください。

最後に、今回研究室紹介という貴重な機会をいただきました北海道大学の鎌田瑠泉先生、ならびにペプチドニュースレター編集委員の先生方に感謝申し上げます。

参考文献

1. Chuman, Y.; Iizuka, K.; Honda, T.; Onoue, H.; Shimohigashi, Y.; Sakaguchi, K. J Biochem 2011, 150, 319–325.
2. Chuman, Y.; Ueyama, M.; Sano, S.; Wu, F.; Kiyota, Y.; Higashi, T.; Osada, S.; Sakaguchi, K. Chem Lett 2013, 42, 833–835.
3. Ogasawara, S.; Kiyota, Y.; Chuman, Y.; Kowata, A.; Yoshimura, F.; Tanino, K.; Kamada, R.; Sakaguchi, K. Bioorg Med Chem 2015, 23, 6246–6249.
4. Kamada, R.; Tano F.; Kudoh, F.; Kimura, N.; Chuman, Y.; Osawa, A.; Namba, K.; Tanino, K.; Sakaguchi, K. PLOS ONE 2016, 11, e0160625.
5. Kozakai, K.; Kamada, R.; Furuta, J.; Kiyota, Y.; Chuman, Y.; Sakaguchi, K. Sci Rep 2016, 6, 33272.
6. Otsubo, K.; Yoneda, T.; Kaneko, A.; Yagi, S.; Furukawa, K.; Chuman, Y. Protein Pept Lett 2018, 25, 76–83.

ちゅうまん よしろう
新潟大学 理学部理学科
化学プログラム 生物化学研究室
chuman@chem.sc.niigata-u.ac.jp
<http://chem.sc.niigata-u.ac.jp/~chuman/>

第 24 回ペプチドフォーラム「International Mini-Symposium on Peptide-Membrane Interaction and Intracellular Delivery」開催報告

第 10 回国際ペプチドシンポジウム／第 55 回ペプチド討論会の関連シンポジウムとして 2018 年 12 月 8 日（土）に京都大学化学研究所で、第 24 回ペプチドフォーラム「International Mini-Symposium on Peptide-Membrane Interaction and Intracellular Delivery」を開催しました〔世話人：二木史朗（京都大学）、Jaehoon Yu（ソウル国立大学）、中瀬生彦（大阪府立大学）；主催：日本ペプチド学会；共催：京都大学化学研究所「化学関連分野の深化・連携を基軸とする先端・学際グローバル研究拠点」；協賛：日本薬学会，日本化学会，高分子学会〕。近年，中分子医薬品の開発研究が活発に行われていますが，ペプチドは一翼を担うものとして大きな関心を集めています。中分子医薬品が細胞内の標的と相互作用するためには，これらが細胞内に効率よく送達される必要があります。第 10 回国際ペプチドシンポジウム／第 55 回ペプチド討論会でも，ペプチドを基盤とする生理活性中分子の創出やこの送達に関わる多数の発表がなされましたが，本ペプチドフォーラムは，ペプチドの膜との相互作用と細胞内送達に焦点を当て，更に深く掘り下げつつ議論することを目的として企画されました。第 10 回国際ペプチドシンポジウム／第 55 回ペプチド討論会での発表者に加え，新潟大学医歯学総合研究科の近藤英作先生を演者に加え，第 10 回国際ペプチドシンポジウム／第 55 回ペプチド討論会の終了後の若干リラックスした雰囲気の中，突っ込んだ発表と討論がなされました。11 件の招待講演に加え，18 件のポスター発表を受け付けました。土曜日にもかかわらず，一般参加者 35 名（海外から



二木 史朗



中瀬 生彦

の参加者 13 名，企業からの参加者 12 名を含む），学生 27 名（海外からの参加者 3 名），計 62 名の参加者があり，この分野への関心の高さが窺われました。招待講演者の名前と演題は下記の通りです。

Hyun-Suk Lim (POSTECH)

Cyclic Peptoid Molecular Transporters

Fabienne Burlina (CNRS/Sorbonne Université)

Cyclisation of Cell-Penetrating Peptides: Impact on Direct Translocation and Glycosaminoglycan-Dependent Endocytosis

Soonsil Hyun (Seoul National University)

Oligomerization of Amphipathic Peptides and their Cell Penetration

Dehua Pei (Ohio State University)

How Do Cell-Penetrating Peptides Work?

Joel P. Schneider (National Cancer Institute)

How Cells Gain Resistance to the Action of Lytic Peptides-A Sweet Story

Sandrine Sagan (CNRS/Sorbonne Université)

Towards Cell-Specificity of Cell-Penetrating Peptides?

Richard Cheng (National Taiwan University)

Effect of Arginine Modification on Structure and Function

Eisaku Kondo (Niigata University)

Tumor-Homing Peptides for Tumor-Targeting Medicine

Meritxell Teixidó (IRB Barcelona)

Branched BBB-Shuttle Peptides. Chemoselective Modification of Proteins to Enhance Blood-Brain Barrier Transport

Ferenc Hudecz (Hungary Academy of Science)

How Structural Properties Influence Cellular Uptake of Branched Chain Polymeric Polypeptide Attached Entities?

Ikuhiko Nakase (Osaka Prefecture University)

Biofunctional Peptide-Modified Exosomes for Intracellular Delivery

（ 二木 史朗
京都大学 化学研究所
futaki@scl.kyoto-u.ac.jp ）



写真 1 招待講演者とポスター発表者の皆さんと

なかせ いくひこ
大阪府立大学大学院 理学系研究科
i-nakase@21c.osakafu-u.ac.jp

日本ペプチド学会 第 25 回ペプチドフォーラム 参加報告

昨年京都で開催されました第 10 回国際ペプチドシンポジウム・第 55 回ペプチド討論会のポストシンポジウムを兼ねて、第 25 回ペプチドフォーラムが東京医科歯科大学にて開催されました。“International Forum on Peptides in Drug Discovery”と題された本フォーラムでは、多数の海外の研究者が迎えられ、ペプチドを基盤とする創薬研究・医薬品開発に関する話題を提供していただきました。



渡邊 優基

Hanmei Xu 教授 (China Pharmaceutical University, 中国), Annette G. Beck-Sickinger 教授 (University Leipzig, ドイツ), Shohei Koide 教授 (New York University School of Medicine, アメリカ合衆国), Shaomeng Wang 教授 (University of Michigan, アメリカ合衆国), Ya-Qiu Long 教授 (College of Pharmaceutical Sciences, Soochow University, 中国) から貴重なご講演を賜りました。残念ながら予定されていた Shibo Jiang 教授 (Fudan University, 中国) は負傷のため来日できず、拝聴することは叶いませんでした。生体機能分子の中でも重要なウエイトを占めるペプチド・タンパク質の科学と密接に関係し、ペプチドを基盤とした創薬研究・医薬品開発研究を積極的に進めておられる先生方のご講演は、我々学生にとってペプチド創薬の学術・方法論の理解を深める非常に有意義なものでした。私個人と致しましても大変感銘を受け、現在修士課程 1 年に在籍しておりますが研究への熱意が一層高まりました。

当日は天候にも恵まれ、大学関係者のみならず企業からの参加もあり、およそ 100 名程度の規模の非常に盛況なフォーラムでした。懇親会にも多くの方が引き続き参加され、多国籍・多大学間における若手研究者および学生の新たな交流が生まれる素晴らしい契機となりました。このようなペプチド科学のひとつのテーマにフォーカスしたフォーラムはとても魅力的であり、今後も開催していただきたいと思います。私も是非また参加させていただきたいです。

最後に、ご講演いただいた諸先生方、開催にあたりご協力いただいた諸先生方、そして本フォーラムのオーガナイザーとしてご尽力下さいました東京薬科大学の林良雄先生、東京医科歯科大学の玉村啓和先生に厚く御礼申し上げます。

講演者と講演タイトル

1. Hanmei Xu 教授
「Combination Therapy of REG-HM-3 Peptide and Methotrexate Retards Adjuvant-induced Arthritis」
2. Annette G. Beck-Sickinger 教授
「Targeting of G Protein Coupled Peptide Receptors – State of the Art and Innovative Applications」
3. Shohei Koide 教授
「Controlling Cell Signaling with Monobodies」
4. Shaomeng Wang 教授
「Design of Peptidomimetics to Target Protein-Protein interactions」
5. Ya-Qiu Long 教授
「EPO Helix B Domain Derived Cyclic Peptides Ameliorating Renal Ischemia Reperfusion Injury and Its Structural Optimization」
6. Shibo Jiang 教授
「Development of Viral Fusion/Entry Inhibitors」

わたなべ ゆうき
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所
メディシナルケミストリー分野
ma180094@tmd.ac.jp



写真 1 講演者、座長を務めていただいた先生方、林先生（東京薬科大教授）、玉村先生（東京医科歯科大学）

留学体験記

1. はじめに

私の研究生生活は、東京薬科大学薬学部薬品化学教室の林良雄教授の研究室の門を叩いたことから始まりました。薬学部6年生の一期生だったため、授業や実務実習の合間を縫って、SARS コロナウイルスプロテアーゼのペプチド型阻害剤の開発研究に3年間従事し、研究のいろはを教え込まれました。その後、京都大学大学院薬学研究科システムケモセラピー・制御分子学分野にて、掛谷秀昭教授、石川文洋助教の指導のもと、非リボソーム性ペプチド合成酵素（NRPS）に対する低分子プローブの開発を行い、2016年3月に博士号を取得しました。現在は、カリフォルニア大学サンディエゴ校（UCSD）の Michael D. Burkart 教授の研究室でポスドクをしており、あっという間に3年の月日が流れようとしています。本留学体験記では、サンディエゴでの研究や生活について紹介させていただきたいと思います。研究留学を考えている方のご参考に少しでもなれば幸いです。



今野 翔

2. 留学のきっかけ

私が将来海外で研究をしたい!!と最初に思ったのは、今から7年前、2011年の学部6年生の時でした。当時、林研で合成した化合物の生化学的評価は、共同研究先である京都薬科大学の赤路健一教授とジョーンズホプキンス大学の Ernest Freire 教授に依頼していました。ある日、林先生の教授室に呼ばれた私は、林先生からジョーンズホプキンス大学に行ってアッセイを学んでこないかと提案を受けました。考えてもみなかった提案にとっても驚きましたが、好奇心が大きく勝り二ヶ月間ボルティモアに留学をしました。当時、英語がそこまで得意ではなかった私は（今もですが）、現地の人が何を言っているのかほとんど理解できず、悔しい思いをしたことを今でも鮮明に憶えています。余談ですが、この時シカゴの入国審査で止められた経験がトラウマで、今でも入国審査になると冷や汗が吹き出します。しかし、苦労も含めて海外での研究や異文化での生活は非常に刺激的で、必ずもう一度留学しようと決意するきっかけになりました。その後、京都大学大学院の博士課程に入学し、当時研究をご指導いただいていた石川先生のご紹介もあり、ポスドクとして現 Burkart 研究室への留学が決まりました。

3. UCSD について

サンディエゴはカリフォルニア州の最南端、メキシコとの国境沿いに位置します。UCSD はサンディエゴのダウンタウンから車で20分ほど北に走ったラホヤというエリアにある大学で、化学から生物、医学系まで幅広い分野の研究室があります。周辺には Scripps 研究所や Salk 研究所といった有名な研究施設があり、交流や共同研究が盛んに行われています。

キャンパスは非常に広大で、キャンパス内のフードコートまでは歩いて10分以上かかります。最近では\$1の乗り捨て自転車や電動キックボードがキャンパス内の至るところに放置してあり、ちょっと遠くまで移動する際には非常に便利になりました。また、テニスコートやバスケットコート、スポーツジムなどが利用できるため、研究の空き時間や終わった後にスポーツをする人もたくさんいます。私は毎週火曜の夜に、日本人の学生や研究者仲間たちとテニスを楽しんでいます。

4. 現在の研究室および研究環境

Burkart 研では、ポスドクが6名、博士課程の学生が12名在籍しており、主に微生物の脂肪酸合成酵素や天然化合物合成酵素の相互作用および構造解析に取り組んでいます。研究分野は有機合成化学から生化学、分子生物学、構造生物学と多岐に渡るため、それぞれバックグラウンドが異なるポスドクが在籍しています。分野外の実験を行う時には研究室内に経験者がいるので、アドバイスをもらいながら円滑に進めることができます。研究時間は日本に比べるとかなり短く、基本的に夜6時にはほとんど人が居なくなります。Burkart 研では研究時間について個々の裁量に任されているので、個人の事情で遅く来たり休んだりしても、研究が進んでいれば何も言われません。土日は実験の都合で数人が来ていますが、ほとんどの人はしっかり休養を取ります。月曜日になると挨拶のように週末何をしていたか聞かれるので、平日にできる限り実験を詰めて週末は遊びに行くようにしています。

木曜日の夕方にはラボミーティングがあり、報告担当者がビールとスナックを用意して、ビールを片手にフランクな雰囲気の中で報告会が行われます。また、年に一度 lab retreat があり、メキシコやセドナなどのペンションに数日間宿泊します。レジャーがメインですが、そこでは grant challenge という研究テーマの発表会を行います。院生とポスドクが新規アイデアを発表して、日本の萌芽研究に当たる grant に申請するテーマを決めます。全員の投票で上位だった数テーマは数ヶ月掛けてブラッシュアップされ、実際に grant として申請を行います。院生のうちから、アイデアの発案から申請書の書き方や提



写真1 Lab retreat でセドナに行った時の集合写真。中心で手を挙げている人物がボスの Mike、筆者は右下の膝立ち

出までの一連の流れを学べる良い機会となっています。私は一年目の時に提案したアイデアが一位になり、二ヶ月間毎週のように発表と修正を行いました。当時は特に英語の聞き取りが難しく辛い日々でしたが、自分のアイデアが好評だったことは素直に嬉しく思いました。

研究機器は充実していますが、古い機器が予想以上に多く驚きました。学生やポスドクがそれぞれの機器の担当になっていて、故障した時は業者との連絡や対応を行います。アメリカでは院生も給料をもらっているの、それぞれが責任を持って任された仕事に取り組みます。研究室にない機器は他の研究室に気軽に借りに行けるので、研究をしていて困ったことはほとんどありません。また、試験管やパスツールピペットなどのガラス器具は使い捨てなので、洗いの時間はかなり短縮されます。最初の頃、日本にいた頃のように洗っていたら「Salaryの方がよっぽど高いから時間を大切にしてください」と言われてやめました。また、NMR や MS などの共同機器はそれぞれ専門家が在籍しているので、特殊な測定の相談や機器トラブルにもすぐに対応してくれます。

5. Burkart 研での研究内容

現在私は、天然化合物合成酵素のうち、I 型と呼ばれる巨大酵素群の構造解析に向けたプローブの開発を行っています。ポリケチド合成酵素 (PKS) や NRPS は天然化合物を合成する酵素群で、一つのタンパク質上に複数のドメインが連なる I 型と、ドメインが別々に発現される II 型に大別されます。PKS や NRPS では、アシルキャリアプロテイン (ACP) が中心となり、それぞれの触媒ドメイン (CD) へと基質を運び、基質の伸長や修飾が進行します。Burkart 研では ACP-CD 間相互作用の解明に取り組んでおり、ACP 及び CD の活性中心と結合する基質アナログを開発してきました¹。二つのドメインをクロスリンクすることで構造が安定し、タンパク質結晶構造などを用いた構造解析が可能になります。これまでに開発されたプローブは II 型酵素に有効でしたが、ACP と CD が共存する I 型酵素ではクロスリンク収率が著しく下がる問題がありました。私の最初のポスドクでの研究は、どのようにプローブを改良して I 型酵素のクロスリンク体を獲得するかでした。種々検討の結果、I 型酵素に応用可能な構造を見出し、I 型 PKS の ACP と脱水酵素 (DH) ドメインのクロスリンク体を得ることに成功しました²。現在はクライオ電子顕微鏡を用いて、クロスリンク体の構造解析を共同研究で進めています。共同研究は Salk 研究所の研究者と、Scripps 研究所にある高性能クライオ電子顕微鏡を用いて行なっていて、サンディエゴの研究施設が密集した環境ならではの感じがします。今後は、タンパク質構造を基に ACP-DH の詳細な相互作用を明らかにしていくと共に、他の CD を標的としたプローブの開発も行う予定です。

6. サンディエゴでの生活

サンディエゴは一年を通して温暖な気候であり、ほとんどの日が晴天です。西側には美しいビーチが

広がり、サーフィンやボディボードが人気です。レンタルや初心者向けの講習なども充実しているため、誰でも気軽に始められます。内陸には山や砂漠があるため、ハイキングやトレイルも人気のアクティビティの一つです。私は埼玉育ちで大学 (八王子)、大学院 (京都) とずっと海に縁がありませんでした。そのため、昔から海への憧れが人一倍強く、ビーチに行くだけでテンションが上がってしまいます。しかし残念ながら、寒さに極端に弱いので肌寒くなってからはトレイルを楽しんでいます。他にもシーワールドや動物園、サファリパーク、サンディエゴパドレスの本拠地であるペトコパークなど観光地も多数あり、週末の外出には事欠きません。また、サンディエゴはビールのマイクロブリュワリーやワイナリーがたくさんあります。ビールの価格も日本の半分ほどなので、お酒好きな私にとっては天国のような環境です。アメリカでは自宅でビールを作っているの、最近オリジナルビール作りを始めました。配合や時間で味や風味が変わるので、奥が深くハマっている趣味の一つです。

治安の良いサンディエゴでは、ダウンタウンを除けば犯罪に巻き込まれる心配はほとんどありません。ただ、気候や治安からアメリカの中でも非常に人気の高い街なので家賃はかなり高く、現在だと \$1,700/月くらいから相場となります。そのため、多くの学生や独身のポスドクはルームシェアをして生活しています。私は最初一人暮らしをしていたのです



写真2 家から車で5分のビーチ



写真3 筆者の論文がアクセプトされた時のお祝い

が、ほとんど家にいないのに一日 \$50 以上かかっている現実がばかばかしくなり、二年目は日本人ポストドクとルームシェアをして家賃を折半していました。日本にいる時はルームシェアに抵抗がありましたが、ルームメイトとは年齢や志が近かったこともあり、非常に楽しい毎日でした。また、ほとんどのアパートに BBQ サイトがあり、驚くくらい BBQ が身近な存在です。日本人同士で週末に「飲みに行く」ことはあまりなく、「BBQ しよう」と声を掛けて昼からビールを飲むスタイルが定番になりました。

サンディエゴには先に述べた有名な研究機関に加えて企業が密集しているため、日本人が多く住んでいます。そのため、日系スーパーや日本食料理屋が数多くあり、これまでに日本食を恋しく感じる瞬間はほとんどありません。日系スーパーでは少し割高ですが大抵の日本食材が手に入るため、普段は日本にいた時と同じ食事をしています。また、日本人研究者のコミュニティも複数存在しており、定期的に日本人と会う機会もあります。そのため、家族で来られる方も安心して生活を送ることができると思います。

7. おわりに

ポストドクをする上で、日本と海外どちらが良いとは一概に言えないと思います。それぞれ良い点悪い点があり、研究や生活スタイルが大きく異なります。アメリカでは機器の修理や試薬の到着が遅かったり、細かいニュアンスを英語で伝えられずにストレスを感じたりと、思うようにできないことがたくさんあり、今でも苦労が絶えません。それでも私はこの三年間で研究、生活共々数えきれない貴重な体験をすることができました。また、異国での苦楽を分かち合ったポストドク仲間たちも、私にとって掛け替えのない財産です。海外留学をして本当に良かったと思います。海外でのポストドクを検討している方は是非挑戦して欲しいと強く思います。

最後になりましたが、今回の留学体験記に執筆する機会を頂きました大石真也先生をはじめ、編集を担当されている先生の皆様に深謝申し上げます。日本の学会に参加できず存在を忘れられているのではないかと不安を感じていた時期だったので、このような機会を頂けて非常に光栄です。私はまだしばらくサンディエゴでポストドクを続けている予定です。学会などでお越しの際はぜひご連絡をください。BBQ とオリジナルビールでおもてなしさせていただきます。

参考文献

1. Nguyen, C.; Haushalter, R. W.; Lee, D. J.; Markwick, P. R.; Bruegger, J.; Caldara-Festin, G.; Finzel, K.; Jackson, D. R.; Ishikawa, F.; O'Dowd, B.; McGammon, A.; Opella, S. J.; Tsai, S. C.; Burkart, M. D. *Nature* 2014, 505, 427–431.
2. Konno, S.; La Clair J. J.; Burkart M. D. *Angew Chem Int Ed* 2018, 57, 17009–17013.

（ こんの しょう ）
（ University of California, San Diego ）
（ skonno@ucsd.edu ）

第 51 回若手ペプチド夏の勉強会開催のお知らせ

2019 年 8 月 5 日（月）～ 7 日（水）の 3 日間、第 51 回若手ペプチド夏の勉強会を北海道小樽市にて開催いたします。今回は 2007 年の第 40 回以来 12 年ぶりの北海道開催となります。会場は北海道小樽市の「小樽自然の村・おこばち山荘」で、小樽駅から車で 20 分ほどの自然に囲まれた施設です。

この勉強会では、若手ペプチド研究者が中心となり、ペプチド研究の基礎からケミカルバイオロジー、創薬研究などの研究について、昼夜の活発な討論をとおして今後のペプチド研究を担う若手研究者の育成および研究者同士の交流を目的としています。涼しい北海道で、お互いの研究や未来のペプチド研究について、熱い議論を交わしませんか？ 皆様のご参加をお待ちしています。

日時：

2019 年 8 月 5 日（月）～ 7 日（水）

場所：

小樽自然の村・おこばち山荘

〒047-0012 北海道小樽市天狗山 1 丁目

国有林野 4152 林班

TEL：0134-25-1701

URL：http://shizennomura.com/about

世話人：

鎌田瑠泉（北海道大学大学院理学研究院）

渡邊瑞貴（北海道大学大学院薬学研究院）

*参加方法等の詳細に関しましては、追ってメールにてお知らせいたします

（お問い合わせは E-mail：wakatepep51@sci.hokudai.ac.jp までお願いいたします）

2019 年度日本ペプチド学会「学会賞」 候補者推薦募集

2019 年度日本ペプチド学会「学会賞」候補者を学会賞等規程に従って募集します。

下記の「推薦理由書の作成にあたって」に従って、会長宛の推薦理由書（推薦書、業績リスト、主要論文 3 編、ペプチド討論会の発表リストからなる）を作成し、日本ペプチド学会事務局宛てに郵送して下さい。また、同時に、郵送書類の PDF ファイルを電子メールで送付して下さい。

書式（Microsoft Word ファイル）は以下の URL からダウンロードしてください。

<https://www.peptide-soc.jp/file/form/award/gakkai.doc>

書類の送付先：

〒562-0015 箕面市稲 4-1-2

日本ペプチド学会事務局

日本ペプチド学会 2019 年度「学会賞」

候補者受付

PDF ファイルの送付先：

日本ペプチド学会事務局

E-mail : jps@peptide-soc.jp

締切 :

2019 年 5 月 31 日 (郵送分は消印有効)

申し込み後 1 週間経っても事務局から受け取りのメールが届かない場合には、事務局宛に必ず確認のメールをくださるようお願いいたします。

推薦理由書の作成にあたって :

- 1 ページ目様式を含め A4 用紙に作成のこと。
- 用紙の余白は上下左右とも 2.5 cm とり、タイトルを除いて 11~12 ポイント程度の活字で印字すること。
- 原稿は横書きとし、
 - ・ 推薦者 : 所属、会員番号、氏名 (捺印)
 - ・ 被推薦者 : 研究課題、所属、ペプチド学会会員番号、氏名に続いて本文を 2,000 字程度にまとめること。
- 業績リストならびに主要論文 3 編までのコピー (各 1 部)、ペプチド討論会 (含 ペプチド化学討論会) での発表リスト一覧を添付すること。
- なお、PDF ファイルでは捺印無しのものでご送付下さい。

2019 年度日本ペプチド学会「奨励賞」 候補者推薦募集

2019 年度日本ペプチド学会「奨励賞」候補者を奨励賞選考規程および内規に従って募集します。下記の「推薦書の作成要領」に従って、会長宛の推薦書類 (推薦書および添付の主要論文 3 編からなる) を作成し、日本ペプチド学会事務局まで郵送ください。また、同時に、郵送書類の PDF ファイルを電子メールで送付してください。

書式 (Microsoft Word ファイル) は以下の URL からダウンロードしてください。

<https://www.peptide-soc.jp/file/form/award/shorei.doc>

書類の送付先 :

〒562-0015 箕面市稲 4-1-2
日本ペプチド学会事務局
日本ペプチド学会 2019 年度「奨励賞」
候補者受付

PDF ファイルの送付先 :

日本ペプチド学会事務局
E-mail : jps@peptide-soc.jp

締切 :

2019 年 5 月 31 日 (郵送分は消印有効)

申し込み後 1 週間経っても事務局から受け取りのメールが届かない場合には、事務局宛に必ず確認のメールをくださるようお願いいたします。

推薦書の作成要領 :

1. 所定の様式に従って、A4 判用紙に作成のこと。
2. 1 頁目に、推薦者および被推薦者とも、日本ペ

プチド学会会員番号を明記すること。

3. 1 頁目に、被推薦者の生年月日および年齢を明記し、奨励賞選考規程および内規に準じていることを明示すること。
4. 推薦者は 1 頁目に氏名を記入し、捺印した書類を郵送、送付すること。ただし、PDF ファイルでは捺印無しのもので送付しても良い。
5. 「推薦理由」は 2,000 字程度で記載すること。
6. 対象の研究業績リストは、新しい年代のものから順に番号を付して記し、主要論文 3 編には番号の前に◎印を付すこと。なお、主要論文 3 編のコピー (各 1 部) を添付すること。電子メールで送付の書類では、各論文の PDF ファイルを同時に添付して送付すること。
7. ペプチド討論会での発表リストは、新しい年代のものから順に番号を付して記し、本人が発表のものには番号の前に○印を付すこと。

2019 年度 JPS トラベルアワード候補者推薦募集

第 23 回韓国ペプチドタンパク質学会シンポジウム

第 23 回韓国ペプチドタンパク質学会シンポジウム (23rd Korean Peptide and Protein Symposium) (2019 年 6 月 22 ~ 27 日) に参加して研究発表する、2019 年 4 月 1 日現在で 35 歳以下の若手研究者 2 名程度に参加支援金 2 万円 (/ 1 人) を支給します。

希望者は締切日までに、所定の書式に必要事項を記入した Microsoft Word 形式のファイルを作成し、PDF ファイルとして電子メールで申し込んでください。学会に提出したアブストラクトはこの書式に貼付してください。なお、添付するアブストラクトには必ず発表者全員の氏名をご記入ください。選考は学会賞等選考委員会で行い、理事会での承認を得たのち、結果をお知らせします。

書式 (Microsoft Word ファイル) は以下の URL からダウンロードしてください。

https://www.peptide-soc.jp/file/form/award/jps_travel_award_201801.docx

送信する必要書類 :

所定の書式に以下の必要事項を記載した
PDF ファイル

1. 推薦者氏名、会員番号、所属、E-mail アドレス
2. トラベルアワード候補者について
 - ・ 氏名、会員番号
 - ・ 生年月日および年齢 (2019 年 4 月 1 日現在で 35 歳以下であること)
 - ・ 所属および身分 (学生は学年)
 - ・ 所属先住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス
 - ・ 発表演題および発表カテゴリー
 - ・ シンポジウムでの発表形式 (口頭、あるいはポスター)
3. 研究概要、アピールポイント (500 字以内)
4. 受賞以降の研究の進展状況 (過去トラベルア

ワードを受賞された方のみ、500 字以内)

5. 提出したアブストラクト (必ず発表者全員の氏名をご記入下さい)

申し込み先:

日本ペプチド学会事務局

E-mail: jps@peptide-soc.jp

締切:

2019 年 6 月 5 日 (水)

申し込み後 1 週間経っても事務局から受け取りのメールが届かない場合には、事務局宛に必ず確認のメールをくださるようお願いいたします。

応募にあたってのご注意:

- ・本トラベルアワードは、日本ペプチド学会員のみ応募できます。
- ・上記シンポジウムよりトラベルアワードを受賞された際には、当学会のトラベルアワードはご辞退ください。

2019 年度行事予定

2019 年 4 月 20 日 (土)

第 100 回理事会

2019 年 8 月 5 日 (月) ~ 8 月 7 日 (水)

第 51 回若手ペプチド夏の勉強会

場 所: おたる自然の村・おこばち山荘
(北海道小樽市)

世話人: 鎌田瑠泉 (北海道大学)

渡邊瑞貴 (北海道大学)

2019 年 10 月 22 日 (火)

第 101 回理事会・第 38 回評議会合同会議

2019 年 10 月 23 日 (水) ~ 10 月 25 日 (金)

第 56 回ペプチド討論会

場 所: 東京医科歯科大学 (TMDU) (東京都文京区)

世話人: 玉村啓和 (東京医科歯科大学)

2019 年 10 月 24 日 (木)

2019 年度日本ペプチド学会通常総会

2019 年 10 月 26 日 (土)

日本ペプチド学会市民フォーラム

場 所: 東京医科歯科大学 (TMDU)

生体材料工学研究所 (東京都千代田区)

世話人: 玉村啓和 (東京医科歯科大学)

2019 年 12 月 (予定)

第 102 回理事会

新編集委員



児島 千恵

大阪府立大学の児島千恵と申します。このたび、北條恵子先生に代わってペプチドニュースレターの編集委員を仰せつかりました。入会からまだ 10 年足らずの新参者で、ペプチドをメインとした研究者ではありませんが、他分野からの視点を生かしながら、学会やペプチド研究の情報発信に少しでも貢献できるように努める所存でございます。どうぞ宜しくお願い申し上げます。



吉矢 拓

ペプチド研究所の吉矢 拓と申します。この度、中瀬生彦先生に代わって編集委員に加えていただくことになりました。ニュースレター編集を通して、学生時代から親しんでいるペプチド学会の発展に微力ながら貢献できればと思っています。どうぞ宜しくお願い致します。

編集後記

ペプチドニュースレター 112 号をお届けいたします。今回は創薬を目指したペプチド・タンパク質の構造・機能研究について、古川敦先生、前仲勝実先生、林剛瑠先生に研究紹介をしていただきました。また、中馬吉郎先生から PNJ 研究室紹介、二木史朗先生、中瀬生彦先生、渡邊優基さんから昨年の 10th IPS と同時に開催された第 24 回、第 25 回ペプチドフォーラム開催報告を、今野翔さんから留学体験記をご寄稿いただきました。本 4 月号 (112 号) は『平成』最後のペプチドニュースレターとなりました。今年度より、新たに大阪府立大学の児島千恵先生、ペプチド研究所の吉矢拓先生が編集委員として加わり、「ペプチドニュースレター」の編集が開始しました。編集委員一同、皆様に楽しんで読んでいただける会誌を目指して取り組んでまいります。また、これまで編集委員をご担当いただいた中瀬生彦先生 (大阪府立大学)、北條恵子先生 (神戸学院大学) に編集委員一同、心より御礼申し上げます。

本号でも読者アンケートを実施いたします。ご協力のほど、どうぞよろしくお願い申し上げます。

112 号アンケートフォーム URL:

<https://forms.gle/NGewi6f4mkxjkdL56>

(編集委員: 鎌田 瑠泉)

PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

編集・発行：日本ペプチド学会

〒562-0015 箕面市稲 4-1-2

一般財団法人蛋白質研究奨励会内

発行日：2019 年 4 月 22 日

編集委員

坂口 和靖（担当理事）

（北海道大学大学院理学研究院）

TEL 011-706-2698, FAX 011-706-4683

E-mail : kazuyasu@sci.hokudai.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

鎌田 瑠泉（北海道大学大学院理学研究院）

TEL 011-706-2721, FAX 011-706-4683

E-mail : kamadar@sci.hokudai.ac.jp

吉矢 拓（株式会社ペプチド研究所）

TEL 072-643-4411, FAX 072-643-4422

E-mail : t.yoshiya@peptide.co.jp

児島 千恵（大阪府立大学大学院工学研究科）

TEL 072-254-8190

E-mail : kojima@chem.osakafu-u.ac.jp

（本号編集担当：鎌田 瑠泉）