



PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

No.122

2021年10月

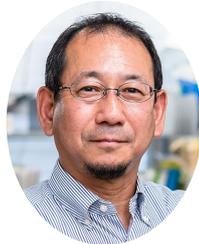
THE JAPANESE PEPTIDE SOCIETY

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

第58回ペプチド討論会の開催にあたって —コロナ禍でもペプチド科学を 一歩前に進めよう—

東京の西に位置する多摩地区は緑あふれる自然環境と都市の利便性の“いいとこ取り”ができる人気のエリアですが、23の大学などを擁し、約10万人の学生が学ぶ大きな学園都市となっています。その中核である八王子の地において、初めてペプチド討論会を開催する予定でした。開催ポスターも、江戸時代から信仰の霊山として崇められ、年間300万人^{かたじけなく}登山者が世界一多い高尾山の象徴である天狗様を象って、八王子の地へ皆様をお招きするのを楽しみにしておりました。しかし、昨年から続く新型コロナウイルス感染症のパンデミックは現在も収まる様子がなく、昨年の第57回に引き続き、理事会承認の下、本年4月に第58回ペプチド討論会(JPS2021)をオンラインにて開催することにいたしました。尚、ペプチド討論会に併催される市民フォーラムにつきましては開催しないことにいたしました。

オンライン開催は、皆様が直接お会いし、情報交換や懇親を深めたり、訪れた街を楽しんでいただいたりする機会のご提供では、対面式の学会に比べて、ご満足いただくにはなかなか難しいのですが、利点もあります。参加における費用負担を軽減し、さらに世界中のどこからでも日本のペプチド研究にアクセスできます。ヨーロッパペプチドシンポジウム(EPS)や米国ペプチドシンポジウム(APS)が開催延期される状況下、ペプチド研究における貴重な情報発信の場となることが期待されます。そこで、the 58th Japanese peptide symposium (JPS2021)として、英語ホームページや英語での参加・発表登録サイトを充実し、さらに開催案内として英語のHTMLメールを世界数百人の主要なペプチド研究者にお送りし、ペプチド研究のハブとしての本討論会の高度化の可能性を模索しています。このような施策ができるのは、日本ペプチド学会が10年余の時間をかけて「ペプチド討論会の英語化」を進めてきた賜物であります。この原稿を書いているのは8月末で、参加登録が締め切られていないため、どのくらいの反響があるかは定かではありませんが、ポストコロナの学術集会の形を考える上で、新た



林 良雄

な一歩となることを期待しております。この様な試行の下、3日間にわたるJPS2021の発表件数は、口頭発表52演題〔内訳：受賞講演4演題、招待講演6演題(全て海外)、一般口頭発表22演題(うち海外から3演題)、若手口頭発表20演題(うち海外から1演題)、ポスター発表122演題(うち海外から3演題)〕となっております。オンライン開催にもかかわらず、多くの皆様にご発表を申し込んでいただいたことに、世話人一同感謝申し上げます。

受賞講演として、今年度は日本ペプチド学会「学会賞」並びに「奨励賞」のご講演を開催します。2021年の「学会賞」は、三原久和先生(東京工業大学)に授与されます。さらに「奨励賞」は、三澤隆史先生(国立医薬品食品衛生研究所)ならびに森本淳平先生(東京大学大学院)のお二人に授与されます。これまでの素晴らしい研究成果に敬意を表しますとともに、受賞講演を拝聴することを楽しみにしております。授賞式はペプチド学会通常総会(10月21日13:40~)にて執り行われます。ご受賞の先生方の益々のご研究の発展を祈念し、さらに日本ペプチド学会への相変らぬご支援をお願いする次第です。また、JPS2021では、受賞講演が延期されておりました2020年Akabori Memorial Awardの授賞式並びに講演も開催いたします。受賞者は、Philip E. Dawson先生(The Scripps Research Institute)です。Dawson先生は、Native Chemical Ligationの先駆者で、受賞タイトルChemoselectivity in Protein Synthesisに基づいてご講演を頂戴します。海外からのご参加のため時差を考慮し、3日目の早朝(10月22日9:00~)の発表を予定しています。

また、JPS2021では、オンライン開催の利点を活かし、海外から6名の演者に招待講演をいただきます。Lei Liu先生(Tsinghua University)、Paramjit Arora先生(New York University)、Michael D. Burkart先生(University of California, San Diego)、Chen Gong先生(Nankai University)、さらに、韓国ペプチドタンパク質学会(KPPS)との交流プログラムとして、Seokhee Kim先生(Seoul National University)、Jung-Min Kee先生(Ulsan National Institute of Science and Technology)です。ご高らかな先生方の講演を是非楽しんでいただきたいと思います。尚、多数の演題をお申込みいただいた関係で、ポスター発表を3回に分け、討論会3日目にもポスターセッションを設けます。したがって、最終日も上記のペプチド学会受賞講演を含め17時頃までの開催とな

ります。長丁場となりますが、閉会まで討論会へのご出席をよろしくお願い致します。一方、昼食時間には、ランチオンセミナーに代わり企業の皆様によるオンラインセミナーを合計6回開催します。毎日2件で3日間にわたっての開催であります。積極的なご出席をよろしくお願い致します。また、Webサイト上に企業展示会として、「企業ブース」を設けます。会期中に企業ブースを是非ご訪問していただきたく存じます。さらに、ポスターセッション時には、企業ブースで企業の担当者様とインタラクティブに情報交換が可能です。どうぞご利用ください。今年は、従来の懇親会を開催できませんが、2日目のポスターセッション後にOnline Social Gatheringのサイトを複数ご用意いたします。皆様の情報交換の場としてお使いいただけますと幸いです。

JPS2021を開催するにあたり、多くの企業・財団様などより協賛、ご寄附、要旨集広告掲載、HPバナー広告掲載、オンライン企業展示やオンラインセミナー開催のお申し出を賜り、討論会運営に多大なご支援・ご協力を頂きました。本紙面をお借りして厚く御礼申し上げます。また、討論会の準備と運営、プログラム編成等にご協力頂いております実行委員として、日本ペプチド学会会長・野水基義先生（東京薬科大学）、三原久和先生（東京工業大学）、玉村啓和先生（東京医科歯科大学）、小出隆規先生（早稲田大学）、堤浩先生（東京工業大学）、山田雄二先生（東京薬科大学）、辻耕平先生（東京医科歯科大学）、増田亮先生（早稲田大学）に心よりお礼申し上げます。さらに、当研究室の谷口敦彦先生、田口晃弘先生、今野翔先生、水口友絵秘書には実働部隊として、企画運営に携わっていただいております。その献身的な活動に感謝しております。また、事務取扱や多方面に渡る折衝、討論会ホームページ等の構築に多大なご支援を頂いている日本ペプチド学会事務局の宮嶋令子様ならび森川和憲様には大変なご苦勞をおかけいたしました。この場をお借りして、心よりお礼申し上げます。そして、オンライン開催のシステム提供、参加・発表登録および当日の運営をご担当くださっています株式会社プロコムインターナショナルの皆様にも心よりお礼申し上げます。本討論会をご共催くださいます日本化学会、日本生化学会、日本蛋白質科学会、日本薬学会様、ご後援くださいます日本ケミカルバイオロジー学会、日本農芸化学会、高分子学会、有機合成化学協会様にお礼申し上げます。

最後になりましたが、オンライン開催を通して、第58回ペプチド討論会が会員の皆様の活発な情報交換や共同研究の推進、また国内外の交流の機会となるように努力させていただく所存です。そして、ペプチド科学の益々の発展に寄与できますことを心より願っております。皆様のご協力をあらためてお願い申し上げます。第58回ペプチド討論会（JPS2021）のご案内とさせていただきます。

はやし よしお
東京薬科大学 (TUPLS)
薬学部・薬品化学教室
yhayashi@toyaku.ac.jp
<https://www.hinka-toyaku.com/>

N-ヒドロキシフタルイミドの 特性を活かした新しい活用法

はじめに

N-ヒドロキシフタルイミド (1; N-hydroxyphthalimide; NHPI; 図1) は古くからペプチドカップリング反応に添加剤として用いられてきた。一方で、オキシラジカルを発生することから様々な反応剤としても利用されている¹。本稿ではそれらの特性を活かした新しい活用法について私たちの取り組みを紹介したい。



今野 博行

1. NHPI (1) との出会い—Fmoc 化試薬の開発—

医薬品のビルディングブロックや天然物の一部分として利用される（異常）アミノ酸には入手困難なものが数多く存在する。その場合、化学的あるいは生物学的な方法で入手後、保護基を導入し、次の合成に備える。固相合成法への適用には Fmoc-OSu (2)^{2,3} を用い N 末端アミノ基を Fmoc 基で保護するが、この時 Lossen 転位が数%起こり、β-Ala (3) に変換後、Fmoc-β-Ala (4) が副生する⁴ (図 2A)。Fmoc-β-Ala (4) は非常にカップリング効率が高く、コンタミ状態

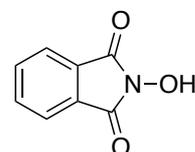


図 1 NHPI (1)

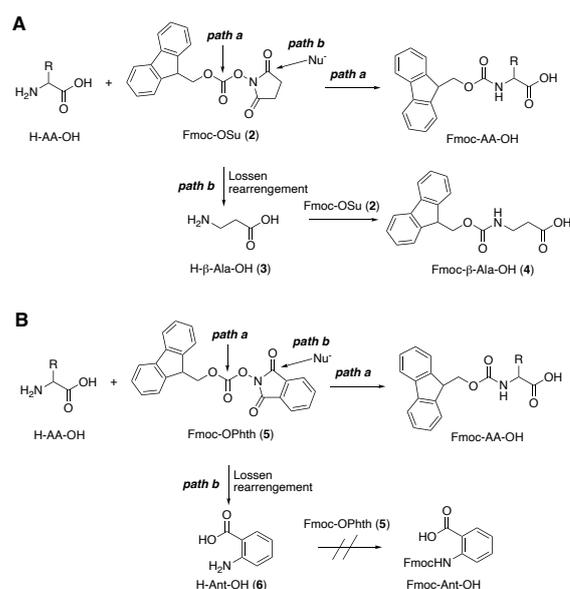


図 2 アミノ酸の Fmoc 化と Lossen 転位を経由した副反応 (A) Fmoc-OSu (2) を用いたとき (B) Fmoc-OPhth (5) を用いたとき

ではトラブルの原因になる。そのため Fmoc アミノ酸調製後再結晶などで Fmoc-β-Ala (4) を除去する必要があるが、実際に実験してみると容易ではない。私たちは多段階合成によって得た貴重な Fmoc 異常アミノ酸をペプチド鎖内に導入する時このトラブルに見舞われた⁵。そこで SuOH を芳香環にすれば Lossen 転位が抑制できるのではないかとという単純なアイデアから NHPI (1) を組み込んだ Fmoc-OPhth (5) を設計、合成し、評価した。その結果、Fmoc-OSu (2) と Fmoc-OPhth (5) のアミンとの反応性はほぼ同様であり十分利用可能であることがわかった。また Fmoc-OPhth (5) を用いた一般的なアミノ酸に対する Fmoc 化では Lossen 転位がほとんど観察されず、Fmoc-OSu (2) との差別化を図ることができた (図 2B)。一方で、反応性の低いアミンに対しては Lossen 転位の進行が確認された (表 1)。しかし、生じるアントラニル酸 (6) の反応性が極端に低く、ペプチド鎖内に組み込まれることがほとんどないことを確認している⁶。

表 1 Fmoc-OPhth (5) を用いたアミノ酸の Fmoc 化反応

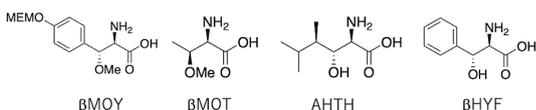
H-AA-OH			Fmoc-AA-OH		
Fmoc-OPhth (5), K ₂ CO ₃					
0.1 M 50% MeCN					
entry	AA	% (1.0 eq) ^{a,d}	entry	AA	% (1.0 eq) ^{a,d}
1	Gly	88	9	Thr	80
2	Ala	91	10	Pro	81 (92:8) ^b
3	Val	86	11	Sar	88
4	Leu	88	12	Aib	67 (92:8) ^b
5	Ile	88	13	βMOY	64(87:13) ^b
6	Gln	85	14	βMOT	61 (95:5) ^b
7	Glu	76	15	AHTH	74 ^c
8	Ser	90	16	βHYF	trace

^a 2 eq K₂CO₃, 0.1 M 50% MeCN

^b The ratio of Fmoc-AA-OH and anthranilic acid detected by ¹H NMR.

^c 2 eq Na₂CO₃, 0.1 M 50% dioxane

^d Chemical yields after the usual work-up



2. 色が変わる? -アミノ基検出技術への展開-

Fmoc-OPhth (5) の調製は phthalic anhydride と hydroxylamine 塩酸塩を反応させ NHPI (1) とし、さらに Fmoc-Cl と処理することで容易に行うことができる。途中 NHPI (1) を dicyclohexylamine 塩として再結晶し、その後アミン塩を解離させ純品 NHPI (1) を得る。この時、NHPI (1) が白色結晶であるにもかかわらずアミン塩が赤色結晶で得られることに遭遇した。この現象が私には不思議で仕方がなかった。NHPI (1) はアミンと結合することで赤色になり、アミンから解離すれば元の色に戻る。この現象を何かに使うことはできないだろうか、と思案し、ふとペプチド固相合成に適用できるのではないかと、思うに至った。

ペプチド固相合成は固相上で反応を行うため有機合成で汎用される TLC や HPLC での反応追跡ができない。私の研究室では Kaiser 試験⁷ (ニンヒドリン反応⁸) で反応の終点を追跡しているが、樹脂を数粒使い捨てる必要があり、操作も煩雑である。その反応追跡に NHPI (1) を使ってみようと考えた。操作は簡単で 3 M NHPI (1)/DMF 溶液を固相チューブ中の樹脂に直接滴下するだけである。その結果、カップリング後 (アミノ基が Fmoc 基で保護されている状態) では樹脂は染色されず、piperidine 処理後 (アミノ基がフリーの状態) では樹脂が赤色に染まる (図 3)。

強調したいことは、1) 染色が室温で瞬時に行われること、2) DMF の洗浄で染色をリセットできること、3) 1, 2, 3 級アミンに適用可能ということである。すなわち樹脂を固相チューブから取り出す必要がなく、洗浄後次の反応に移行できるというメリットが

	Before dropping NHPI (1)	After dropping NHPI (1)	After washing with DMF
Fmoc-Leu-resin			
H-Leu-resin			

図 3 NHPI (1) によるアミノ基の検出実験

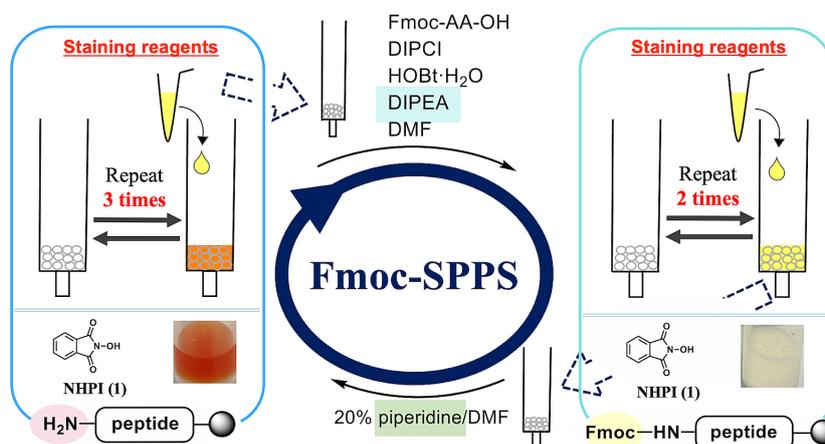


図 4 ReD-A 法によるアミノ基検出技術

ある。注意点はカップリング/脱保護反応に用いるアミン類の洗浄が不十分だとそのアミン由来で染色してしまうことである。本反応を **REversible Detection method for Amino group (ReD-A 法)** と名付けた。そのプロセスを図 4 に示した⁹。

実際にペプチド合成時の反応追跡に本発色方法を適用したところ、例外なく適用可能であった。すなわち側鎖が保護されたペプチドであれば N 末端アミノ基検出に有効である。Pro や N-Me アミノ酸 (配列次第で Ser や Asp) N 末端アミノ基に対する Kaiser 試験で **negative** なものが、ReD-A 法では **positive** となる。本発色法はペプチド合成自体に影響を与えないため副産物なども得られない。また Kaiser 試験を利用した場合と比較して収率はそれほど変化しないものの、樹脂を使い捨てない分だけ数%程度ペプチドを多く得ることができる。

次に定量化について検討を行った。上記の反応追跡は基本的に目視で行っているが、反応効率の調査に向けその色調を数値化した。固相チューブ内の樹脂を直接いくつかの分光器で測定したところ、Lab 色空間 (色彩色差計) の a* 値 [(-) 緑色 ~ (+) 赤色] が最も安定した結果を与え検量線を作成できることがわかった。現時点では 5-10% 程度の誤差が生じるものの、樹脂上でカップリング効率が算出できるところまでできている。用いる試薬を劇的に減らすことが可能になりつつある。

3. Pro 系ペプチド類の合成研究

Pro-rich ペプチド合成の反応追跡に ReD-A 法を適用した。Pro アミノ基は Kaiser 試験において青紫を呈色せず、樹脂が赤~赤茶になる。もちろんこれを Pro 残基の検出として理解することは重要であるが、曖昧なことも多い。そこで Pro 残基が連続する、あるいは豊富に含まれるペプチドの合成を ReD-A 法で追跡した。(Pro)₁₀ の合成では各段階の Fmoc-Pro は全て 1.5 当量以内の試薬量で反応が完結することがわかり、Fmoc-アミノ酸やカップリング試薬を減らしたペプチド合成に成功した。また Pro-rich 環状ペプチド **stylissatin B (7)**¹⁰ の合成の追跡に適用し、最初の効率的合成を達成することができた¹¹ (図 5)。本合成では環化位置によって 2 量化した環化体が優先的に得られるため、その最適化が重要であった。そのため環化位置の異なる直鎖ペプチドをすべて合成した。今

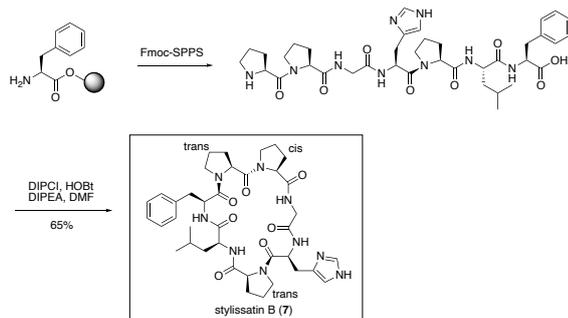


図 5 Stylissatin B (7) の合成

回はアミノ基検出時に茶色を呈する TCNHPI (8) を ReD-A 試薬として用いたが、Kaiser 試薬で判別が困難な段階でも十分な検出能力を持っていることがわかる (図 6)。

4. 酸化反応を触媒する

NHPI (1) とその誘導体によって固相上のアミノ基を検出することができるようになった。そこでアミノ酸、ペプチドのみならず様々な低分子有機化合物に対して NHPI (1) による検出能を調査したところ、構造によって濃淡があるものの発色する官能基はアミンのみであり、分子内にカルボン酸やリン酸が存在すると発色しないことがわかった。

本検討時に特定のアルデヒド化合物のみが NHPI (1) によってカルボン酸あるいは過酸に酸化されることを見出した。NHPI (1) の酸化反応への適用の歴史

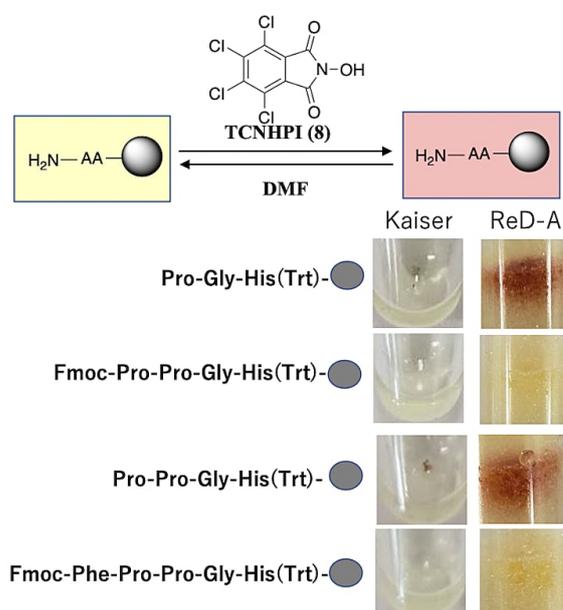


図 6 TCNHPI (8) を用いたペプチド伸長反応の追跡

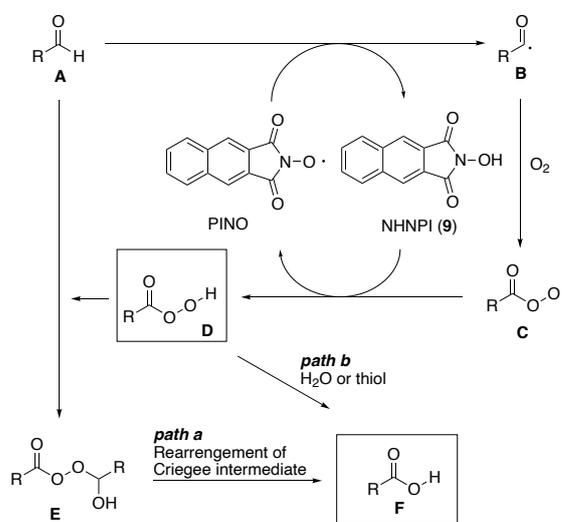


図 7 NHNPI (9) 触媒によるアルデヒドの酸化反応

は古く、O₂ 雰囲気下、加熱や加圧条件、添加剤などが必要であると報告されている^{12,13}。そこで NHPI (1) を触媒量用いた解放系 (室温, 常圧) 条件下, 空気酸化反応を検討した。NHPI (1) や様々な誘導体のほとんどにおいて酸化反応の触媒能が低く ReD-A 法に影響を与えることはなかった。一方で, ナフタレン型 NHNPI (9) が特定のアルデヒドを効率的に酸化しうることを見出した。そこで反応条件を最適化 (基質 0.5 M, 5 mol% NHNPI (9), MeCN, 室温) した。また, いくつかの実験を組み合わせることで反応機構を図 7 のように推定した。ユニークな点は生じる過酸 (D) が基質 (A) と反応し, anti-Baeyer-Villiger 型 Criegee 転位を経由 (*path a*) してカルボン酸を生じる点である¹⁴。なお, 水酸基, アミノ基が基質に存在すると, この触媒反応は進行しない。

おわりに

以上, 最近の私たちの取り組みについて紹介した。NHPI (1) とその誘導体は古くから用いられ, 最近でも著名な先生によって新規反応剤として精力的に研究されている物質である¹⁵。私たちの取り組みは重箱の隅を突いたような研究であるが, 何となく見過ごしてきたことかもしれない。少しだけ違った発想と試薬のチューニングによって些細な発見をしていきたい。

謝辞

本研究は, 山形大学大学院理工学研究科化学バイオ工学専攻今野研究室での研究成果です。実験を担当してくれた学生諸君に感謝申し上げます。また貴重なご助言を頂きましたペプチド研究所の皆様にも厚く御礼申し上げます。本研究を行うにあたり, 科学技術振興機構研究成果最適展開支援プログラム, 高橋産業経済研究財団, 山形大学先進的研究拠点形成の支援を受けました。最後に本稿執筆の機会を与えて頂きました吉矢拓先生 (ペプチド研究所) に深く感謝いたします。

参考文献

1. Recupeco, F.; Punta, C. *Chem Rev* 2007, 107, 3800–3942.
2. Sigler, G. F.; Fuller, W. D.; Chaturvedi, N. C.; Goodman, M.; Verlander, M. *Biopolymers (Pep Sci)* 1983, 22, 2157–2162.
3. Lapatsanis, L.; Milias, G.; Froussios, K.; Kolovos, M. *Synthesis* 1983, 671–673.
4. Obkircher, M.; Stahelin, C.; Dick, F. *J Pep Sci* 2008, 14, 763–766.
5. Kikuchi, M.; Konno, H. *Org Lett* 2014, 16, 4324–4327.
6. Yoshino, R.; Tokairin, Y.; Kikuchi, M.; Konno, H. *Tetrahedron Lett* 2017, 58, 1600–1603.
7. Kaiser, E.; Colecott, R. L.; Bossinger, C. D.; Cook, P. I. *Anal Biochem* 1970, 34, 595–598.
8. Ruhemann, S. *J Chem Soc, Trans* 1910, 97,

1438–1449.

9. Suzuki, R.; Konno, H. *Org Lett* 2020, 22, 3309–3312. *Synform* 2020, A144.
10. Sun, J.; Cheng, W.; de Voogd, N. J.; Proksch, P.; Lin, W. *Tetrahedron Lett* 2016, 57, 4288–4292.
11. Tan, A.; Takamatsu, K.; Xu, F.; Osanai, S.; Konno, H. *Heterocycles*, in press. DOI: 10.3987/COM-21-S(R)6
12. Matsui, M.; Ueshima, T.; Ozeki, S. *J Chem Soc, Chem Commun* 1983, 479–480.
13. Dai, P.-F.; Qu, J.-P.; Kang, Y.-B. *Org Lett* 2019, 21, 1393–1396.
14. Takamatsu, K.; Nishizawa, H.; Kasai, M.; Suzuki, R.; Konno, H. *Tetrahedron Lett* 2021, 62, 153320.
15. Horn, E. J.; Rosen, B. R.; Chen, Y.; Tang, J.; Chen, K.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. *Nature* 2016, 533, 77–81.

この ひろゆき
山形大学 大学院理工学研究科
化学バイオ工学専攻
konno@yz.yamagata-u.ac.jp
<http://bioorg.yz.yamagata-u.ac.jp>

ヘリカルテンプレート配列を利用した 生理活性ペプチドの開発

1. はじめに

国立医薬品食品衛生研究所有機化学部の三澤と申します。このたび, ペプチド研究所の吉矢先生から本ペプチドニュースレター記事執筆のご依頼をいただき, 寄稿させていただきましたことになりました。このような機会をいただくことができましたことを光栄に存じます。



三澤 隆史

筆者は東京大学大学院薬学系研究科の橋本祐一先生の指導のもと, 変異型タンパク質の構造を修正する小分子リガンドの開発に取り組み 2012 年に学位を取得しました。その後米国ウィスコンシン大学マディソン校へ留学する機会を得, Samuel H. Gellman 教授の研究室で, β -アミノ酸を使ったヘリカルフォルダマーの開発とその医薬化学への応用研究に従事しました。その中で, ビルディングブロックおよびペプチド合成について教えていただきました。東京大学分子細胞生物学研究所で 1 年間助教を務めた後に, 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部で研究を行う機会をいただき, ペプチドの二次構造制御とその医薬化学応用に関する研究を行っています。本記事では, 筆者が取り組んでいるヘリカルペプチドをテンプレートとした post-modification による機

能の付与ならびに新たな構造制御法に関する研究について紹介します。

2. ペプチドの二次構造制御と機能化

近年、特殊環状ペプチドに代表される中分子ペプチドが新たな創薬モダリティとして期待され、ペプチド創薬研究が活発化しています。従来の小分子創薬とは異なり、中分子ペプチドはタンパク質間相互作用など

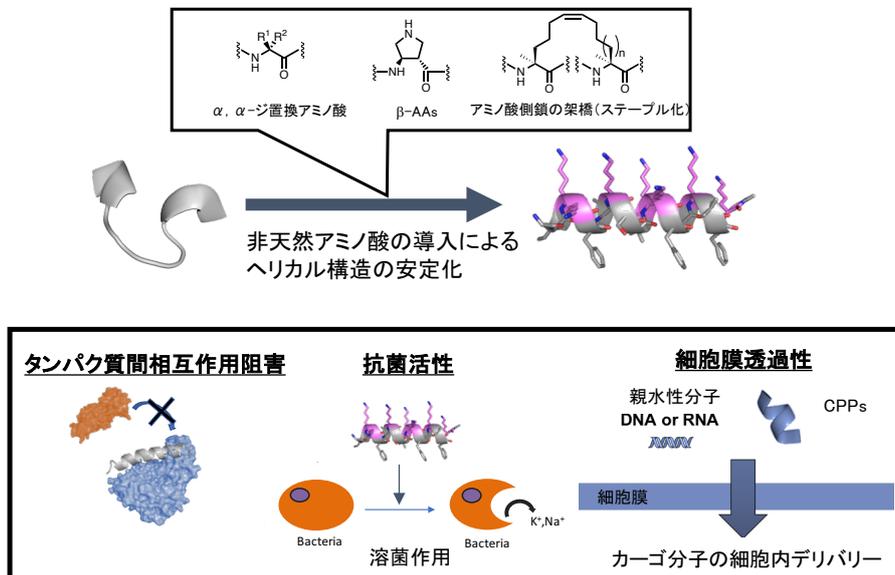


図1 ペプチドの二次構造制御と生理活性ペプチドへの応用

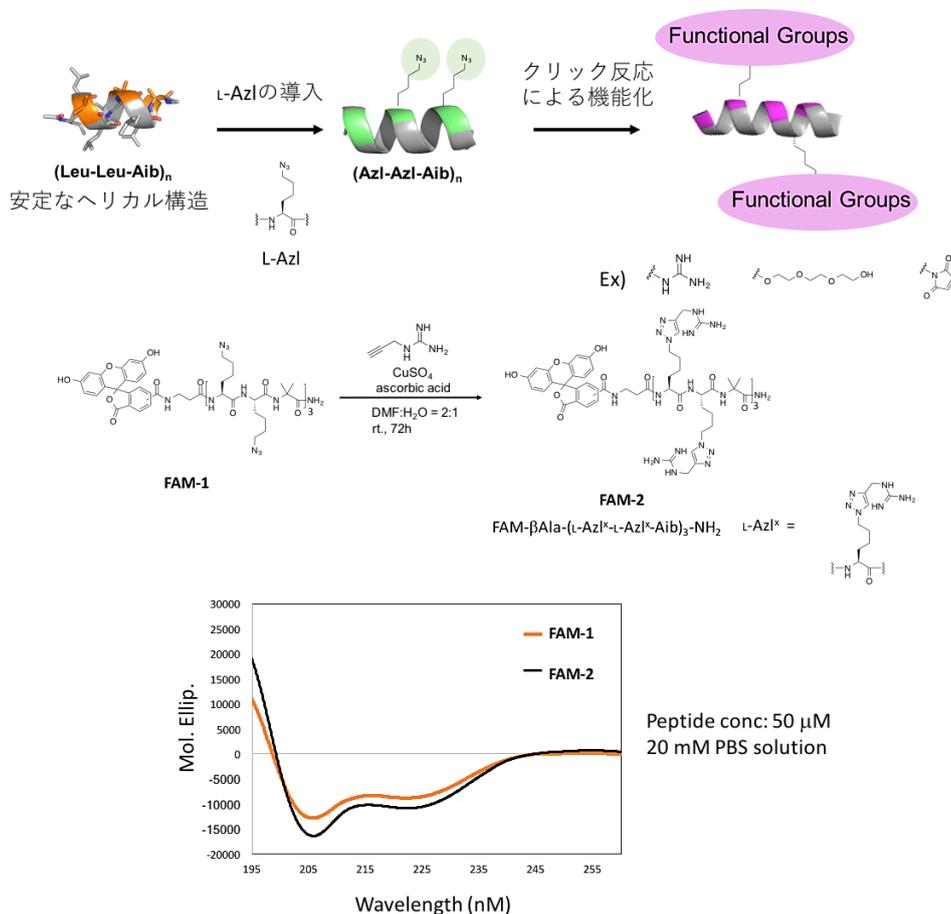


図2 ヘリカルテンプレートペプチドの開発と post-modification による機能化

の広い界面に結合することで、高い特異性・阻害活性を示す一方で、生体内において容易に分解されてしまうことや細胞膜透過性に乏しいなどの問題点を抱えています。また、一般的に短鎖ペプチドは安定な二次構造を形成することができず、その機能を十分に発揮することができない場合があります。そのため、ペプチドの二次構造を制御する手法の開発が広く行われています。Gellman 教授らは、規則正しい構造を形成するオリゴマーをフォルダマーと定義し、 β アミノ酸を利用したヘリカルペプチドは生体内で安定であり、高い生理機能を発揮することができることを報告しました¹。一方で、Verdine 教授らは、ペプチド側鎖に炭化水素架橋構造を導入することで、ペプチドのヘリカル構造を安定化可能であること、標的タンパク質との親和性が向上することを明らかにしました²。一方、当研究室では、ペプチドの二次構造、特にヘリカル構造に着目した構造制御とその生理活性ペプチドへの応用に関する研究を行っています³。その中で、ペプチド配列中にヘリカル構造を誘起する非天然アミノ酸である α,α -ジ置換アミノ酸 (dAA; α,α -disubstituted amino acid) や側鎖架橋構造を導入することで、ヘリカル構造を形成させ、生理機能の向上や生体内分解酵素に対する耐性獲得に繋がることを明らかにしました (図 1)。

以上のように、ペプチドの二次構造はその生理機能の発現に重要な役割を担い、正しい二次構造の形成および側鎖を適切に提示することがペプチド創薬において重要であると考えられます。しかし、合成したペプチドがヘリカル構造を形成し、機能を発揮するかは実際に合成し、各種分析評価を行う必要があり、多くの労力を要します。そのため、効率的な生理活性ペプチドの導出に向けた新たな方法論の開発が求められています。

3. ヘリカルテンプレートによる機能の付与

上述の通り、当研究室では代表的な dAA である 2-アミノイソ酪酸 (Aib; 2-aminoisobutyric acid) とロイシンからなる短鎖ペプチド H-(L-Leu-L-Leu-Aib)_n-NH₂ (**1**) が安定なヘリカル構造を形成することを報告しています⁴。そこで、この安定なヘリカル構造を活かし、ヘリカル構造上に後から適切な官能基を付与することができれば、効率的に生理活性ペプチドを見出すことができると考えました。まず、側鎖にアジド基を有するアジドリシン (Azl; Azidelysine) をペプチド **1** に導入した H-(L-Azl-L-Azl-Aib)₃-NH₂ (**2**) を Fmoc 固相法により合成し、その二次構造を評価しました。その結果、ペプチド **2** は水溶液中で安定なヘリカル構造を形成することが明らかになりました。そこで、ペプチド **2** に対し、多様な官能基や機能性分子の修飾を行い、その二次構造および生理機能への応用を検討しました。具体的には、ペプチド **2** に対し、Enhanced Permeability and Retention (EPR) 効果が期待される PEG 鎖やシステインと特異的に結合するマレイミド基、細胞膜透過性に重要なグアニジノ基をそれぞれクリック反応させることで導入を行いました。その結果、ヘリカル構造を維持したまま各官

能基を導入可能であること、グアニジノ基を導入することで細胞膜透過性を付与できることを示しました⁵ (図 2)。本手法はヘリカルペプチドをテンプレートとして、クリック反応を用いた post-modification により機能を付与することで効率的な生理活性ヘリカルペプチドの導出に貢献すると期待されます。

4. ヘリカルテンプレートによる二次構造制御

従来のペプチドの二次構造法では、ペプチド配列の適切な位置にヘリカル構造を安定化させる非天然アミノ酸を導入することで、ヘリカル構造の形成を誘起させ生理機能を向上させる手法が報告されています⁶。しかしながら、非天然アミノ酸の導入がペプチドの活性を低下させてしまう可能性もあり、ペプチド配列をそのままに二次構造を制御できる手法が求められました。そこで、筆者はヘリカルテンプレートであるペプチド **1** の安定なヘリカル構造に着目しました。つまり、不安定な二次構造を示すペプチドに対し、ペプチド **1** を連結することで、ペプチド全体のヘリカル構造を安定化できると考えました。

当研究室ではこれまでに、細胞膜透過性ペプチドの二次構造と細胞膜透過性の相関に関する検討を行ってきました⁷。その中で、ヘリカル構造を形成した細胞膜透過性ペプチドは高い細胞膜透過性およびプラスミド DNA の効率的な輸送能を示すことを明らかにしました。そこで、代表的な細胞膜透過性ペプチドであるオリゴアルギニンに対し、ペプチド **1** を連結することで、ヘリカル構造の安定化ならびに高い細胞膜透過性を示すと期待されます (図 3)。まずノナルギニン (R9) の N 末にグリシンリンカーを介してヘリカルテンプレート配列を 1 回、2 回、あるいは 3 回繰り返し導入した **Block1**, **2**, **3**、また、その配列の重要性を検討すべく、**Block3** と同じアミノ酸から構成されるが、全てのアミノ酸が均等に配置する **Block4**, Aib の重要性を検討すべく、Aib を Gly に置換した **Block5** を合成しました。次に、CD スペクトルを用いて合成したペプチドの二次構造を評価したところ、**Block3** および **Block4** がヘリカル構造を形成したの

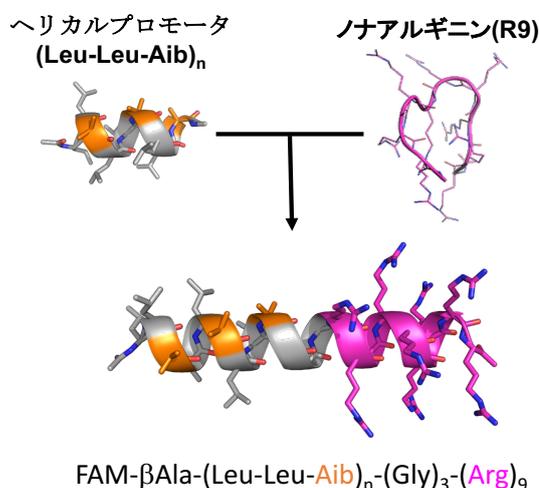


図 3 ヘリカルプロモータ配列による二次構造制御

に対し、**Block1, 2, 5** ではランダム構造をとっていることが示されました。これらの結果から、ノナルギニンにヘリカル構造を形成させるためには、ヘリカルプロモータ配列の 3 回繰り返し配列が必要であること、Aib がヘリカル構造を形成するために重要な役割を担っていることが示唆されました。次に、合成したペプチドのデリバリー分子としての機能を検討するために、RNA 干渉を誘導する siRNA の細胞内デリバリーを評価しました。MCF-7 細胞を用いて、XIAP に対する siRNA と各ペプチドを共添加し、72 時間後の発現量をウェスタンブロット法を用いて検出しました。その結果、**Block3** は容量依存的に siRNA を細胞内に輸送することができることを明らかにしました。一方で、その他のペプチドでは siRNA のデリバリー能は認められませんでした。次に、**Block3** の医薬応用を目指し、がん原遺伝子である変異型 KRAS のノックダウンを行いました。変異型 KRAS は固形がんの 20% で認められ、恒常的に活性化し、その細胞増殖を増強しています。これまでに KRAS を標的とした創薬研究が広く行われてきましたが、小分子を用いた医薬品の開発には至っていません。変異型 KRAS 依存的に細胞増殖を示す NCI-358 細胞に対し、XIAP やエストロゲン受容体 (ER), KRAS に対する siRNA (異なる配列からなる #1~#3) と **Block3** を共添加し、変異型 KRAS の発現量及び細胞増殖への影響を検討しました。その結果、BCI-H358 細胞に対しても、配列依存的に siRNA を導入し、siRNA の発現量を減少させることを見出しました⁸。

5. おわりに

本研究では、安定なヘリカル構造を形成するペプチドをテンプレートとした新たな生理活性ペプチドの効率的導出法に関する検討を紹介しました。一つのテンプレートから post-modification を行うことで多様な機能を付与できることや、構造活性相関研究にも貢献すると考えています。一方で、不安定な二次構造を示すペプチドに対し、テンプレートペプチドを連結することでヘリカル構造を制御する新たな二次構造制御手法としても期待されます。本手法では、ペプチド配列をそのままに、二次構造を制御することが可能であり、新規生理活性ペプチドの開発に貢献できると考えています。本研究で見出した優れたデリバリー活性を示す **Block3** の適用範囲の拡大や詳細なメカニズム解析など、今後より一層研究に邁進する所存です。

最後になりましたが、本研究を行うにあたり、国立医薬品食品衛生研究所有機化学部出水庸介部長、薬理部諫田康成部長、遺伝子医薬部大岡伸通先生、長崎大学田中正一教授、京都府立医科大学大庭誠教授に多大なご助力を賜りました。この場を借りて厚く御礼を申し上げます。

参考文献

- Gellman, S. H. Acc Chem Res 1998, 31, 173-180.
- Grossmann, T. N.; Yeh, J. T.-H.; Beowman, B.

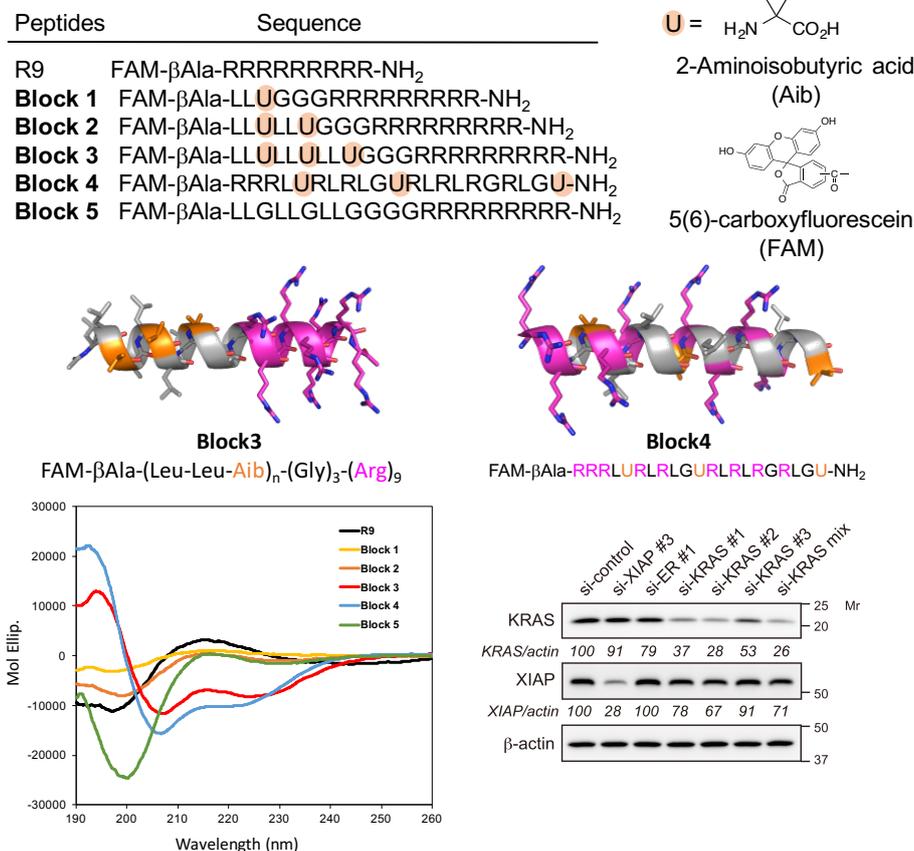


図 4 Block ペプチド誘導体の二次構造評価および siRNA デリバリー能

- R.; Chu, Q.; Moellering, R. E.; Verdine, G. L. Proc Nat Am Soc 2012, 109, 17942-17947.
3. Yamashita, H.; Misawa, T.; Oba, M.; Tanaka, M.; Naito, M.; Kurihara, M.; Demizu, Y. Bioorg Med Chem 2017, 25, 1846-1851.
 4. Demizu, Y.; Doi, M.; Kurihara, M.; Maruyama, T.; Suemune, H.; Tanaka, M. Chem - Eur J 2012, 18, 2430-2439.
 5. Misawa, T.; Kanda, Y.; Demizu, Y. Bioconj Chem 2017, 28, 3029-3035.
 6. Checco, J. W.; Gellman, S. H. Curr Opin Struct Biol 2016, 39, 96-105.
 7. Yamashita, H.; Misawa, T.; Oba, M.; Tanaka, M.; Naito, M.; Kurihara, M.; Demizu, Y. Bioorg Med Chem 2017, 25, 1846-1851.
 8. Misawa, T.; Ohoka, N., Oba, M.; Yamashita, H., Tanaka, M.; Naito, M.; Demizu, Y. Chem Commun 2019, 55, 7792-7795.

みさわ たかし
 国立医薬品食品衛生研究所
 有機化学部
 misawa@nihs.go.jp
<https://www.nihs.go.jp/doc/>

立体構造情報を利用した 環状化タンパク質のデザイン

1. はじめに

産業技術総合研究所の宮房孝光と申します。この度は、本誌に寄稿する機会をいただきありがとうございます。お声がけいただいたペプチド研究所の吉矢拓先生に心より御礼申し上げます。私の専門はタンパク質工学で、抗体医薬品の品質管理技術の開発や、有用酵素の高機能化などに取り組んでおります。本稿では、タンパク質を環状化させることによって高安定化させる研究についてご紹介させていただきます。



宮房 孝光

2. タンパク質の環状化

ペプチド鎖の N 末端・C 末端を共有結合で連結することを環状化とここでは呼ばさせていただきます。環状化させた分子は特定のコンフォメーションを取りやすくなり、消化酵素への高い抵抗性や標的分子への高い親和性といった好ましい特性を發揮します。特にペプチド工学において目覚ましい成果に繋がっている環状化技術ですが、原理的にはタンパク質においても同様に高機能化することが期待されます¹。タンパク質の場合は、環状化させることによって構造安定性が上

昇し、熱ストレスや変性剤ストレスへの耐性が高まるほか、プロテアーゼに対する抵抗性が高まること为主要なメリットです。タンパク質の産業・医療応用が進んでいる現状にあって、その安定化改変技術は更なる高度化が求められる古くて新しい研究トピックと言えます。タンパク質の構造安定性向上といえばアミノ酸点変異によってタンパク質内部の疎水コアのバックギンを改善する方法やジスルフィド結合を導入する方法などが汎用されますが、環状化はこのような点変異と共存可能であることも魅力的なポイントです。環状化は、従来の安定化改変を越える超高安定なタンパク質を設計する上で重要な要素技術であると私は考えています。

3. 環状化タンパク質のデザイン・合成

実際に、緑色蛍光タンパク質 (GFP) や β ラクターマーゼ、サイトカイン等のモデルタンパク質を題材にした環状化改変体が 20 年以上前から報告されています²⁻⁴。しかし、これらの改変体は安定化の程度が充分ではなく、脚光を浴びるに至っておりませんでした。安定化の程度が充分でない原因として、N 末端・C 末端の連結部位にスペーサーとなるリンカー配列が付与されており、連結部位に生じるループ (環状化ループ) が冗長で立体構造的にフレキシブルになっていたためと考えられます。筆者らは、環状化ループを立体構造的に最適化することを通して、安定化効果を最大限に引き出した環状化改変体をデザインできると考え、研究を進めて参りました⁵⁻⁷。

モデルタンパク質として、サイトカインの 1 種である顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte Colony Stimulating Factor : G-CSF) を題材としました。G-CSF は 174 アミノ酸からなる単量体で機能するタンパク質で、多くのサイトカイン類と同様に 4-ヘリックスバンドル構造を形成し、N 末端と C 末端が立体的に近接している特徴を持ちます (図 1)。G-CSF はバイオ医薬品として、がん化学療法による好中球減少症などに用いられるタンパク質です。環状化に適したモデルタンパク質としてだけでなく、安定性向上に成

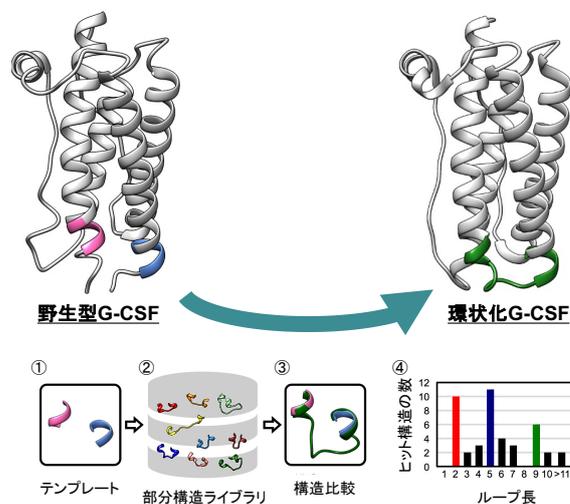


図 1 環状化 G-CSF の設計コンセプト

功すれば従来医薬品の上位互換としての利用も期待できるとして開発を進めました。

筆者らの環状化変体のデザインコンセプトを一言で表現すると、「末端を自然に繋げるループ長を決める」というものです。以下に具体的な手順をお示しします(図1)。
 ① G-CSF の N 末端・C 末端近傍のヘリックスを形成する 4 残基ずつ(計 8 残基)を構造比較のためのテンプレートとします。
 ② Protein Data Bank に登録されている高～中分解能(分解能 3.0 Å 以上)の立体構造モデル(190,627 個)から“ヘリックス-ループ-ヘリックス”の部分構造(78,545 個)を抽出してライブラリ化します。
 ③ テンプレートとライブラリ中の構造とを比較し、対応する α 炭素位置の平均二乗偏差が 1.0 Å 以下のヒット構造(57 個)を選抜します。
 ④ ヒット構造が持つループ長を数え、頻出するループ長を選抜します。今回の検討では、ループ長が 2, 5, 9 のヒット構造が多くみつかったため、これらのループ長になるように変体をデザインしました。

環状化 G-CSF 変体は、大腸菌を宿主とする発現系を用いて合成しました(図 2)。環状化反応のためのツールにはスプリットインテインを利用しました。野生型の G-CSF を合成する場合との相違点は、発現ベクターに、C インテイン、G-CSF、N インテインの連結体をコードする DNA を挿入する点のみです。C インテインと N インテインは大腸菌内で自発的に会合体を形成し、G-CSF の環状化反応が進行します。大腸菌の破碎液から精製するステップは野生型と同様で、収率も同程度です。

4. 環状化サイトカインの物性評価

合成した環状化 G-CSF 群は野生型 G-CSF と同様にヘリックスバンドル構造を有し、G-CSF レセプターとの結合活性を維持していました⁵。また、プロテアーゼに対する抵抗性や熱ストレスへの耐性⁵、変性剤ス

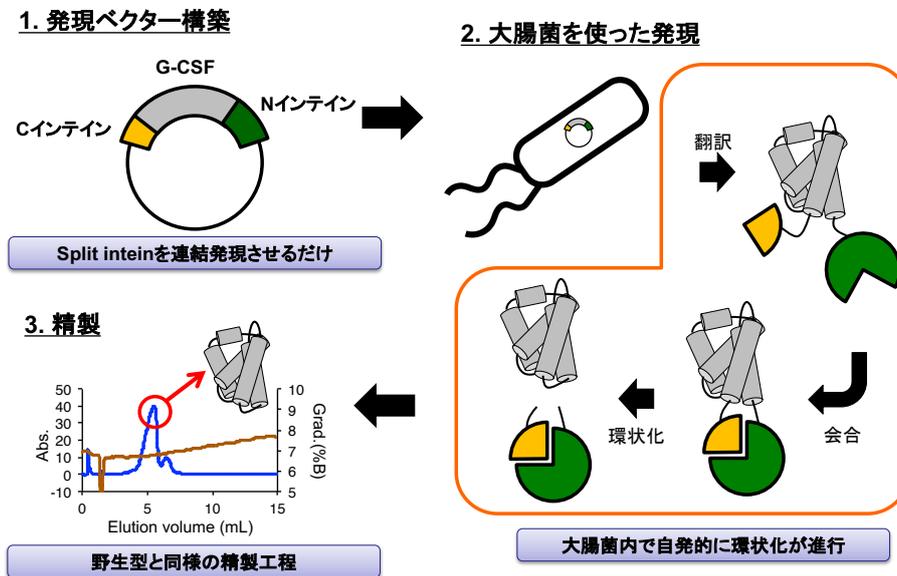


図 2 大腸菌発現系を利用した環状化タンパク質の調製スキーム

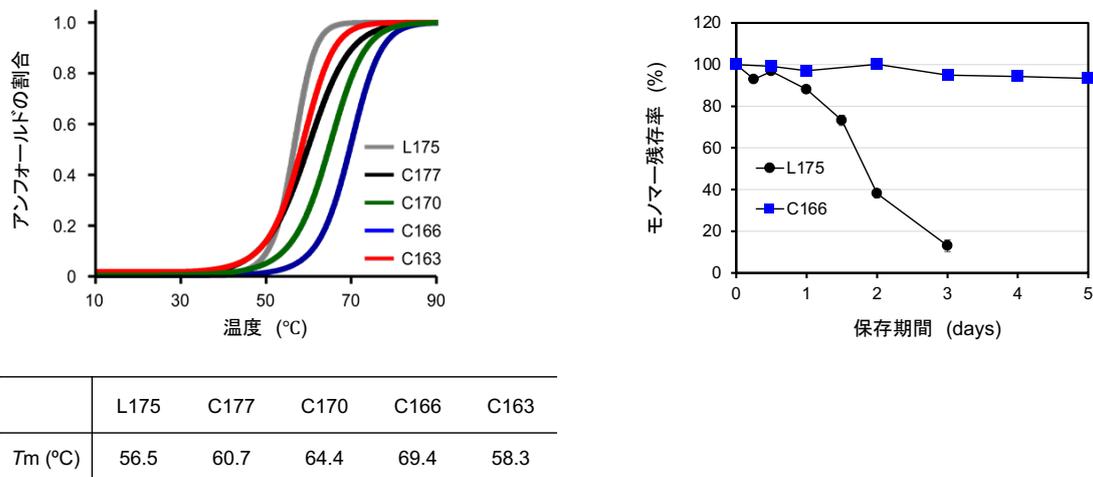


図 3 環状化 G-CSF の耐熱性(左)昇温条件下での二次構造変化(右)50°C 下での保存安定性 [変異体の呼称は以下の通り。L175; 非環状化体, C177; 末端配列の最適化を施していない環状化体(ループ長は 16 アミノ酸), C170; ループ長を 9 アミノ酸とした環状化体, C166; ループ長を 5 アミノ酸とした環状化体, C163; ループ長を 2 アミノ酸とした環状化体]

トレスへの耐性⁶といった環状化改変の特長が観察されました。次に、環状化ループを最適化することの効果耐熱性の程度で評価しました(図 3)。1°C/min の昇温条件下で波長 222 nm の円偏光二色性を測定し、変性中点温度を算出しました。野生型 G-CSF の変性中点温度が 56.5°C であったのに対し、最適化を経ずに環状化させた C177 (16 アミノ酸のループを有する) の変性中点温度が 60.7°C ($\Delta T_m = 4.2^\circ\text{C}$)、5 アミノ酸ループで環状化させた C166 の変性中点温度が 69.4°C ($\Delta T_m = 12.9^\circ\text{C}$) でした。C166 の変性中点温度は、これまでに報告されている G-CSF 点変異体のうち最も高安定である Core10 (疎水コアのパッキングを高めるように 10 か所に点変異を加えた改変体、 $\Delta T_m = 13^\circ\text{C}$ と報告されている⁸) と肩を並べるものでした⁷。また、凝集性を評価するために 50°C で一定期間静置した際の単量体の残存率を比較したところ、野生型 G-CSF は 3 日後に単量体が消失していたのに対し、C166 は残存率 100% でした。同条件で Core10 は残存率 60% と報告されており⁸、環状化改変体が抗凝集性の点で優れているということが示唆されました。

5. おわりに

本稿では、立体構造情報を利用することでタンパク質の環状化改変技術を高度化した研究成果をご紹介します。本研究を通して、環状化によって点変異導入と遜色ない程度の構造安定化が果たせること、また点変異導入にはない抗凝集性を付与できることを示すことができたと考えています。環状化の適用には、ポリペプチド鎖の両末端が立体構造的に近接しているという制約条件がありますが、筆者らの調べた限りでは構造既知タンパク質のうち 40% 程度は末端距離が 20 Å 以内にあり環状化改変の対象となりうるものでした。また、ラクダ由来重鎖抗体の変領域 (VHH) を二量体化させることによって環状化させつつ二重特異性抗体としての機能付与を果たした研究成果も報告されるなど⁹、末端距離の離れたタンパク質に対するアプローチにも拡がりが見られます。近年 AI を活用した構造予測プログラムが目覚ましい成果をあげるなど¹⁰、タンパク質デザインに構造情報を盛り込むための基盤技術は飛躍的に充実しており、柔軟な発想でタンパク質改変に挑戦していきたいと考えています。

本研究は、産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門の本田真也副研究部門長の研究グループにおいて実施されたものです。ご指導いただいた本田副研究部門長ならびに共同で研究を遂行した渋谷理紗博士をはじめとする研究員の皆様に心から感謝申し上げます。

参考文献

1. Zhou, H. X. *Acc Chem Res* 2004, 37, 123–130.
2. Iwai, H.; Lingel, A.; Plückthun, A. *J Biol Chem* 2001, 276, 16548–16554.
3. Iwai, H.; Plückthun, A. *FEBS Lett* 1999, 459, 166–172.

4. Popp, M. W.; Dougan, S. K.; Chuang, T.-Y.; Spooner, E.; Ploegh, H. L. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011, 108, 3169–3174.
5. Miyafusa, T.; Shibuya, R.; Nishima, W.; Ohara, R.; Yoshida, C.; Honda, S. *ACS Chem Biol* 2017, 12, 2690–2696.
6. Shibuya, R.; Miyafusa, T.; Honda, S. *FEBS J* 2020, 287, 1554–1575.
7. Shibuya, R.; Miyafusa, T.; Imamura, H.; Ooishi, A.; Honda, S. *Int J Pharm* 2021, 605, 120774.
8. Luo, P.; Hayes, R. J.; Chan, C.; Stark, D. M.; Hwang, M. Y.; Jacinto, J. M.; Juvvadi, P.; Chung, H. S.; Kundu, A.; Ary, M. L.; Dahiyat, B. I. *Protein Sci* 2002, 11, 1218–1226.
9. Hemmi, S.; Asano, R.; Kimura, K.; Umetsu, M.; Nakanishi, T.; Kumagai, I.; Makabe, K. *Biochem Biophys Res Commun* 2020, 523, 72–77.
10. Jumper, J.; Evans, R.; Pritzel, A.; Green, T.; Figurnov, M.; Ronneberger, O.; Tunyasuvunakool, K.; Bates, R.; Žídek, A.; Potapenko, A.; Bridgland, A.; Meyer, C.; Kohl, S. A. A.; Ballard, A. J.; Cowie, A.; Romera-Paredes, B.; Nikolov, S.; Jain, R.; Adler, J.; Back, T.; Petersen, S.; Reiman, D.; Clancy, E.; Zielinski, M.; Steinegger, M.; Pacholska, M.; Berghammer, T.; Bodenstein, S.; Silver, D.; Vinyals, O.; Senior, A. W.; Kavukcuoglu, K.; Kohli, P.; Hassabis, D. *Nature* 2021, 596.

みやふさ たかみつ
 国立研究開発法人 産業技術総合研究所
 生物プロセス研究部門
 生物システム研究グループ
 t-miyafusa@aist.go.jp

第 53 回若手ペプチド夏の勉強会開催報告



門之園 哲哉



小松 徹



三木 卓幸

本年度の若手ペプチド夏の勉強会は、2021年8月9日および10日の2日間、Gather TownとZoomを使ったオンライン形式で開催され、東京工業大学生命理工学院（三原・堤研究室、近藤・門之園研究室）および東京大学薬学系研究科（浦野研究室）のスタッフ11名でお世話させていただきました。東京2020オリンピック競技大会閉会の翌日、また、各都道府県で緊急事態宣言およびまん延防止等重点措置が発令中という、これまでに経験したことのない状況の中での開催となりましたが、オンラインのメリットを活かして、遠くはアメリカ合衆国から、国内では北は北海道から南は福岡まで、合計49団体、219名の学生・研究者の方々にご参加いただき、過去最大の規模で盛況のうちに終えることができました。一方で、日程の都合により参加できなかった方々がおられましたこと、心よりお詫び申し上げます。本会は、日本ペプチド学会から運営費の一部をご支援いただきま

した。また、多くの企業からご協賛いただきました。この場を借りて、厚く御礼を申し上げます。

本勉強会では、1件の基調講演、4件の特別講演、6件の依頼講演をお願いいたしました。基調講演を行っていただいた菅裕明先生（東京大学大学院理学系研究科）「特殊ペプチドからネオバイオロジクスへ」、特別講演を行っていただいた野村渉先生（広島大学大学院医系科学研究科（薬））「アミノ酸がつながったモノとゲノムを眺めて」、重永章先生（福山大学薬学部薬学科）「アミド結合の切断にこだわった生命科学研究支援分子の開発」、中瀬生彦先生（大阪府立大学大学院理学系研究科）「機能性ペプチド修飾型エクソソームの技術構築」、および、相馬洋平先生（和歌山県立医科大学薬学部）「神経変性疾患治療を目指した生体内人工触媒反応」の先生方には、研究成果のご紹介に加えて、研究の中での思い出深い話や学生・若手研究者への熱いメッセージなど、通常の学会の講演では拝聴できないようなお話をさせていただきました。学生の皆さんの今後の進路の参考になるような貴重な経験となったものと思います。また、依頼講演では、生長幸之助先生（東京大学）、三澤隆史先生（国立医薬品食品衛生研究所）、佐藤浩平先生（東京工業大学）、田口晃弘先生（東京薬科大学）、稲葉央先生（鳥取大学）といった新進気鋭の若手の先生方にご講演いただきました。さらに、濱田圭佑先生（東京薬科大学）には留学先（NIH）からご登場頂くという新たな試みにもご協力頂き、時差をものともせず、まさに“生の”留学体験を参加者と共有していただきました。ご講演いただいた先生方に、参加者を代表して深く感謝申し上げます。また、学生による発表が中心の一般講演に12件、ポスター発表には53件の応募がありました。いずれの発表も学会同様の研究内容がまとめられた非常



にレベルの高いものであり、ペプチド科学分野の若手研究者のレベルの高さを感じられるものばかりでありました。

初日の夕方から、ポスター発表を行いました。今年は Gather Town 内にポスター会場を設置し、参加者はアバターを操作して目的のポスターまで移動するようにしたこともあり、オンラインながら例年のような感覚で、ポスターの前で活発なディスカッションが行われておりました。その後、希望研究室による研究室紹介を実施しました。今回は、17 研究室および 2 企業の発表があり、発表時間 4 分間という限られた時間、しかも完全オンラインという前例のない環境にも関わらず、所属研究室をわかりやすく、かつ、面白く紹介する大変ユニークな発表ばかりでした。夜の自由討論では、普段はなかなか会うことのできない異なる大学・企業にいる参加者同士で楽しく交流できたことと思います。

例年通り、本勉強会では発表者への優秀賞を設け、参加者の皆様の投票の結果、18 名の学生を表彰させていただきました。今回は Gather Town 内に Google form とリンクした投票箱を設置し、参加者が投票しやすいように工夫しました。今年度の一般講演優秀賞は東京工業大学・橋本匡浩さん、鳥取大学・古川寛人さん、大阪府立大学・小吹桃子さん、ポスター発表優秀賞は北海道大学・落合七彩さん、東北大学・中根啓太さん、東京大学・山梨祐輝さん、東京大学・大野湧仁さん、東京大学・Rei Takahashi さん、東京大学・Chang Jun Shi さん、東京大学・坂本眞伍さん、東京大学・伊藤廉さん、東京大学・姜悦さん、電気通信大学・田淵雄大さん、国立医薬品食品衛生研究所・平野元春さん、東京工業大学・高橋広樹さん、近畿大学・西村美咲さん、鳥取大学・田中淑乃さん、徳島大学・野中智貴さんが受賞されました。おめでとうございます。受賞者の方々には、賞状と副賞を贈らせていただきました。なお、その他の発表者も、優秀賞に僅差の方ばかりでありました。大変素晴らしい発表ばかりで、参加者の皆様も投票を迷われたのではないかと思います。

今年の勉強会は、他の選択肢がない状況でのオンライン開催となりましたが、いざ実施してみると予想以上に参加者同士で活発にコミュニケーションをとることができました。熱い議論を交わしてくださった参加者の皆様に深く感謝いたします。どうもありがとうございました。いずれ、オフラインで交流を深められる日が来ることを心より望んでおります。

来年度の第 54 回若手ペプチド夏の勉強会は、東京薬科大学の田口晃弘先生、今野翔先生、谷口敦彦先生が世話人となり、2022 年 8 月上旬（場所は未定）に開催される予定です。今後も、若手ペプチド夏の勉強会がさらに発展し、若手ペプチド研究者の交流の場としていくことができれば幸いに思います。最後になりましたが、本勉強会へのご厚意に心より感謝申し上げます。次回以降も変わらぬご支援とご協力のほど、何卒よろしくお願い致します。

かどのその てつや
東京工業大学 生命理工学院
tetsuyak@bio.titech.ac.jp

こまつ とおる
東京大学 薬学系研究科
tkomatsu@mol.f.u-tokyo.ac.jp
みき たかゆき
東京工業大学 生命理工学院
tmiki@bio.titech.ac.jp

2021 年度行事予定

2021 年 10 月

Peptide Newsletter Japan No. 122 発行

2021 年 10 月 19 日 (火)

第 108 回理事会・第 40 回評議会合同会議

(オンライン)

2021 年 10 月 20 日 (水) ~ 22 日 (金)

第 58 回ペプチド討論会 (オンライン)

世話人：林 良雄 (東京薬科大)

2021 年 10 月 21 日 (木)

2021 年度日本ペプチド学会通常総会 (オンライン)

2021 年 10 月 23 日 (土)

日本ペプチド学会市民フォーラム 2021 (中止)

2021 年 11 月 (予定)

第 17 期評議員選挙公告

2021 年 12 月 (予定)

第 17 期評議員選挙開票

2022 年 1 月

Peptide Newsletter Japan No. 123 発行

2022 年 1 月 (予定)

第 109 回理事会

編集後記

ペプチドニュースレター 122 号をお届けします。COVID-19 が収束しない中、ご執筆くださった先生方に感謝申し上げます。今回は今野先生に N-ヒドロキシシフタルイミドを用いた化学をご紹介いただきました。トラブル解消のための研究を端緒として新たな応用研究を生み出された点に感銘を受けました。また、三澤先生と宮房先生には構造を整えることで活性を高める研究をご紹介いただきました。両先生のご研究は、ターゲットがペプチドと蛋白の違いはありますが、既知の構造情報を踏まえて巧妙に化合物を設計・合成されている点は共通しており、「考えること」の重要性を再認識させていただきました。先生方のご研究の更なる発展を祈念しております。

また、今回開催報告をご執筆いただきましたように、門之園先生、三木先生、小松先生のお世話で第53回若手ペプチド夏の勉強会はオンラインで実施されました。参加するまでは「若手ってオンラインで出来るの？」と思っておりましたが、今回ご報告いただきました通り、逆にオンラインの良さを存分に活かした素晴らしい会だったと思います。改めて幹事の先生方にお礼申し上げます。

さて、今年の第58回ペプチド討論会も林先生のお世話のもとで去年と引き続きオンライン開催となります。皆さん、例年と変わらぬ熱いディスカッションで会を盛り上げましょう!!

また、本ニュースレターに関する読者アンケートを行っております。ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

122号アンケートフォーム URL:

<https://forms.gle/wT51N1WDT423PG439>

(編集委員: 吉矢 拓)

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: 2021年10月8日

編集委員

玉村 啓和 (担当理事)
(東京医科歯科大学 生体材料工学研究所)
TEL 03-5280-8036, FAX 03-5280-8039
E-mail: tamamura.mr@tmd.ac.jp
巢山 慶太郎 (九州大学 基幹教育院)
TEL 092-802-5849
E-mail: suyama@artsci.kyushu-u.ac.jp
矢野 義明 (武庫川女子大学 薬学部)
TEL 0798-45-9961
E-mail: yyano@mukogawa-u.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: 吉矢 拓)