



PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

No.100 (PNJ 100回記念号)

2016年 4月

THE JAPANESE PEPTIDE SOCIETY

<http://peptide-soc.jp>

日本ペプチド学会の歴史と展望

日本ペプチド学会ニュースレター第100号の発刊、誠にありがとうございます。ペプチド学会を代表してお祝いを申し上げますとともに、これまでニュースレター刊行に関わってこられた関係諸先生のご努力に厚く御礼申し上げます。日本ペプチド学会ニュースレターの第1号は、1990年の日本ペプチド学会発足と同時に発行されました。以来、四半世紀以上にわたりペプチド学会関連の情報やペプチドがかかわる先端研究を紹介する学会広報誌としての役割を果たしてきました。このニュースレター発刊の企画および第1号発行は、ペプチド学会初代会報担当理事を務められた宗像英輔先生の御努力によるものであり、第3号以降はペプチド学会広報担当理事のもとに4名の編集委員が担当するという体制になりました。ちなみにこの初代編集委員長には宗像先生が就任され、編集委員には、井口伸先生（神戸学院大学薬学部）、木村俊作先生（京都大学工学部）、佐藤一紀先生（三菱化成生命科学研究所）、西野憲和先生（九州工業大学工学部）の4名の先生が就任されておられます。以降、歴代広報担当理事と歴代編集委員の先生方の多大な貢献によって現在まで途切れることなくニュースレターが発行され、本号で記念すべき100号に至りました。あらためて、これまでのニュースレター発行に関わっていただいたすべての先生方に厚く御礼申し上げます。



日本ペプチド学会
会長
赤路 健一

記念すべき第100回記念号の露払い記事として、これまでの日本ペプチド学会の歴史と展望について述べさせていただきます。まず、このような記念号への寄稿の機会を頂きました広報担当林理事と現編集部の先生方に御礼申し上げます。さて、日本ペプチド学会は1990年に発足いたしました。本学会の嚆矢は1962年に開催された「ペプチドの合成」と題する大阪大学蛋白質研究所セミナー（写真1）にまで遡ります。

この第1回セミナーは赤堀四郎先生（大阪大学）のお世話によって蛋白質研究所で開催されました。本セミナーは以降「ペプチド化学シンポジウム」（1963年～）、「ペプチド化学討論会」（1967年～）として1990年のペプチド学会発足まで引き継がれました。この「ペプチド化学討論会」は引き続き1996年まで毎年開催され、1997年の記念すべき1st International Peptide

Symposium (IPS) の開催（京都）に至ります。IPS開催の翌年1998年の佐賀での討論会からは討論会名称が「ペプチド討論会」になるとともに、それまで討論会後に発行されていたプロシーディングの名称が“Peptide Chemistry”から“Peptide Science”に変わりました。このプロシーディングに収められている現在までの討論会での研究発表内容は、ジペプチド合成からタンパク質合成に至る液相合成の化学、Merrifield教授のノーベル賞受賞研究となった固相合成法の展開と応用研究、ライゲーション化学の開発と応用、というペプチド科学の歴史を如実に反映するものです（図1）。またペプチド討論会の大きな特色である本プロシーディングも、初期の手書き原稿（写真1）から英文（オフセット）印刷へと変わり、グリーンブックとして親しまれてきました。表1に第1回からのペプチド討論会の年表を示します。ペプチド学会の基盤となった討論会の変遷を感じていただければと思います。

1990年の日本ペプチド学会発足に伴い、「ペプチド討論会」の開催が学会のもっとも重要な活動になりましたが、あわせて学会活動の新たな活性化が進められました。まず、学会運営に当たる理事・監事・評議員の選出や学会規約の整備などにより学会としての形を整えるとともに、日本ペプチド学会賞（1997年度より隔年度）と日本ペプチド学会奨励賞（1996年度より隔年度）を創設いたしました。これまでに10名の著名な先生方が学会賞を受賞され（表2）、30名の若手の先生方が奨励賞を受賞されておられます（表3）。奨励賞を受賞された先生方には、これからのペプチド学会を担っていただくことを大いに期待しております。

蛋白質研究所のセミナーとして開催（1962年） （赤堀四郎先生、提案）

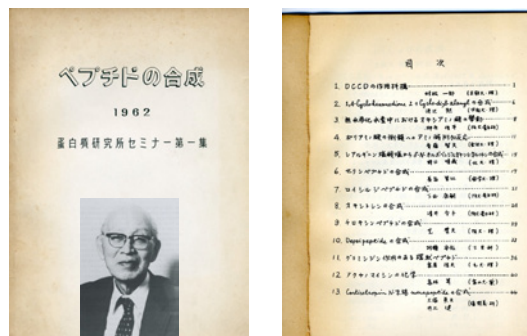


写真1：1962年「蛋白質研究所セミナー」（第50回討論会・4th AIPS）での下西康嗣先生のスライドより）

す。また、2000年には、Dr. Rao Makineni 氏より日本ペプチド学会に寄贈された15万ドルをもとに、世界のペプチド研究に寄与した科学者を隔年ごとに表彰する Akabori Memorial Award (International Award of Japanese Peptide Society) を創設いたしました。第1回受賞者には Dr. Gunther Jung 教授が選ばれ、現在までに世界各地の8名のペプチド研究者が受賞しております(表4)。

2000年のペプチド討論会からは、アミノ酸やペプチドについて広く知っていただく目的で日本ペプチド学会市民フォーラムが始まりました。さらに、2001年からは、学会員および学会外への情報発信によってペプチド科学の発展を図るとともにペプチド学会員の増加を目指し、ペプチドフォーラムの開催が始まりました。本フォーラムは年1~2回の開催を基本とし、広い範囲にわたるペプチド科学のトピックスを周辺研究領域の先生方と議論する格好の場となっております。2001年の第1回フォーラムは、下東康幸先生のお世話で「ペプチド科学の新潮流：ペプチド生物学」というタイトルのもと福岡大学セミナーハウスで開催されました。以降これまでに22回のフォーラムが開催され、ペプチド関連領域を含む様々な研究発表の場となってきました(表5)。日本ペプチド学会員の皆様には、ぜひ新しい企画に基づくフォーラムを積極的に開催していただきますようお願いいたします。

これからのペプチド学会(討論会)の重要な展開の一つが国際化です。2002年に「ペプチド討論会は3回に1回は国際学会とする」との決議がなされました。その後に開催されたペプチド討論会のうち、第41回(2004年)が1st Asia-Pacific International Peptide Symposium (APIPS) と、第43回(2006年)が4th Peptide Engineering Meeting (PEM 4) と、第

47回(2010年)が5th IPS と、第50回(2013年)が4th APIPS との共催として開催されました(表1参照)。そして2018年には京都に再びIPSが戻ってまいります。さらに、通常のペプチド討論会でも国際化が進み、口頭発表の大半が英語で講演されるようになりました。特に若手研究者の流暢な英語発表は国際化を強く実感させるものになりました。このような試みの積み重ねにより、最近のペプチド討論会には必ず海外からの参加者が見られるようになり、韓国からは毎年の討論会に口頭発表者が参加されるようになりました。これら国際学会としての討論会を含めた最近の討論会の演題は、アミノ酸・ペプチド・タンパク質の合成研究からバイオロジー、構造、創薬、工学への展開研究といったペプチドが関係する研究領域をほぼ均等にカバーしております。これは、ペプチド学会員の活動領域の広がりを如実に示すものであり、これからも多彩な学会活動が展開されるであろうと大変期待しております。大学院で研究を始められた院生の方々や大学・企業の若手研究者の方々にとって、ペプチド討論会がそれぞれの御研究の国際的な成果発表の場となるべく学会活動を積み重ねていきたいと考えております。今後の皆様方の御研究の発展を祈念し、ペプチド学会の多様な成果発表の場でその研究成果を披露していただきますようお願い申し上げます、私のニュースレター100号記念のお祝いと会員の皆様へのお願いとさせていただきます。

あかじ けんいち
京都薬科大学・薬品化学分野
akaji@mb.kyoto-phu.ac.jp

ペプチド科学の歴史

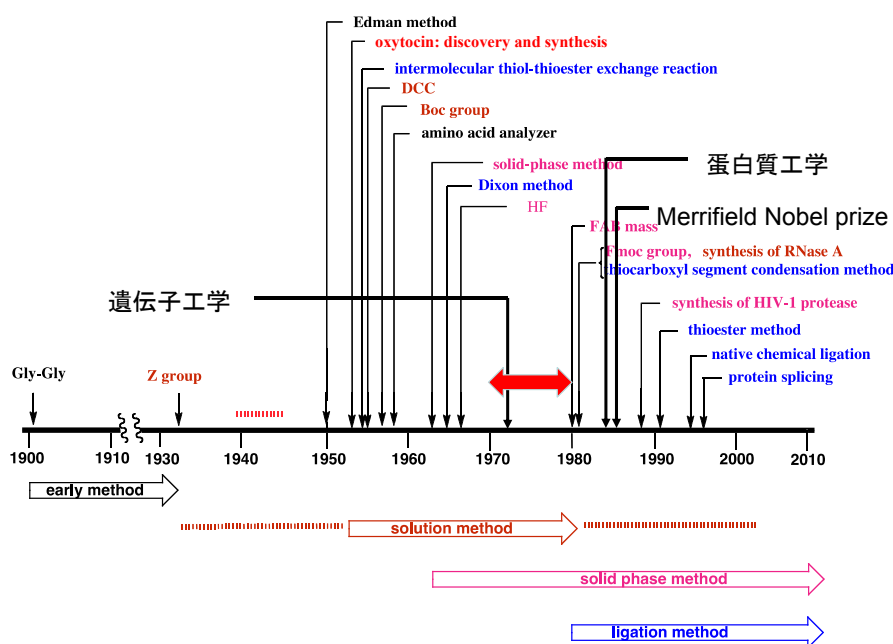


図1：ペプチド科学の歴史(第50回討論会・4th APIPSでの相本三郎先生のスライドより)

表1：ペプチド討論会年表

回(年)	開催地	世話人	備考
1(1962)	大阪	赤堀四郎	蛋白質研究所
2(1963)	大阪	赤堀四郎	
3(1964)	大阪	赤堀四郎	
4(1965)	大阪	赤堀四郎	
5(1967)	京都	矢島治明	ペプチド化学討論会
6(1968)	福岡	泉屋信夫	第1回若手ペプチド夏の勉強会
7(1969)	東京	田村善蔵	
8(1970)	大阪	金子武夫	
9(1971)	静岡	矢内原昇	
10(1972)	札幌	野口順蔵	
11(1973)	金沢	小竹宏志	
12(1974)	京都	矢島治明	
13(1975)	東京	山田俊一	
14(1976)	広島	中嶋暉躬	Peptide Chemistry 手書き日本語から活字英語に変更
15(1977)	大阪	芝 哲夫	
16(1978)	福岡	泉屋信夫	
17(1979)	東京	米原 弘	
18(1980)	西宮	大川乾次	
19(1981)	名古屋	塩入孝之	
20(1982)	豊中	榊原俊平	
21(1983)	筑波	宗像英輔	
22(1984)	福岡	泉屋信夫	Merrifield Nobel prize
23(1985)	京都	木曾良明	
24(1986)	東京	宮澤辰雄	
25(1987)	神戸	芝 哲夫, 榊原俊平	1 st JASPEC
26(1988)	東京	植木正彬	
27(1989)	静岡	矢内原昇	
28(1990)	大阪	下西康嗣	日本ペプチド学会発足
29(1991)	東京	鈴木昭憲	
30(1992)	静岡	矢内原昇	2 nd JASPEC
31(1993)	明石	岡田芳男	
32(1994)	福岡	大野素徳	
33(1995)	札幌	西 則雄	
34(1996)	筑波	北田千恵子	日本ペプチド学会奨励賞創設
(1997)	京都	下西康嗣	1 st IPS, 日本ペプチド学会賞創設
35(1998)	佐賀	近藤道男	「ペプチド化学討論会」から「ペプチド討論会」に、プロシーディングが Peptide Chemistry から Peptide Science に変更
36(1999)	京都	藤井信孝	
37(2000)	名古屋	塩入孝之	Akabori Memorial Award 創設
38(2001)	長崎	青柳東彦	第1回ペプチドフォーラム
39(2002)	神戸	山田隆己	
40(2003)	木更津	植木正彬	
41(2004)	福岡	下東康幸	1 st AIPS
42(2005)	大阪	若宮建昭	
43(2006)	横浜	三原久和, 石田 斉	PEM4
44(2007)	富山	相本三郎, 小野 慎	
45(2008)	東京	野水基義	
46(2009)	小倉	岡元孝二	
47(2010)	京都	木曾良明, 藤井信孝	5 th IPS
48(2011)	札幌	坂口和靖	
49(2012)	鹿児島	杉村和久	
50(2013)	大阪	西内祐二, 豊島 正	4 th AIPS
51(2014)	徳島	大高 章	
52(2015)	平塚	北條裕信, 稲津敏行, 片山秀和	

表2：日本ペプチド学会賞受賞者

年	受賞者	受賞題目
1997	下西康嗣 (大阪大)	ペプチド・タンパク質のマススペクトロメトリー
1999	塩入孝之 (名古屋市立大)	異常アミノ酸を含有する水性生物由来生物活性ペプチドの合成研究
2001	藤野政彦 (武田薬品工業)	ペプチド合成からゲノム創薬研究への歩み
2003	木曾良明 (京都薬科大)	ペプチド合成化学を基盤とする創薬科学研究
2005	宍戸昌彦 (岡山大)	セントラルドグマの有機化学的拡張による非天然アミノ酸含有ペプチドおよび蛋白質の合成
2007	相本三郎 (大阪大)	タンパク質化学合成法の開発
2009	若宮建昭 (近畿大)	特異な構造を有するアミノ酸・ペプチドの有機化学およびケミカルバイオロジーを指向した研究
2011	下東康幸 (九州大)	受容体分子機構解明のためのペプチドリガンド探索子
2013	藤井信孝 (京都市大)	ペプチド・蛋白質化学を基盤とする創薬研究
2015	南野直人 (国立循環器病センター)	生理活性ペプチド探索法開発に基づく新規生理活性ペプチドの発見

表3：日本ペプチド学会奨励賞受賞者

年	受賞者	受賞題目
1996	大高 章 (京都市大) 松崎勝巳 (京都市大)	ハード酸を用いる最終脱保護試薬系の開発とリン酸化ペプチド類の合成への応用 抗菌性生体防御ペプチドの作用メカニズムと選択毒性発現の分子論
1997	二木史朗 (京都市大)	Fmoc 固相法を活用した高付加価値ペプチドの合成研究
1998	玉村啓和 (京都市大)	HIV 第二受容体を標的とする細胞融合阻害ペプチドの発見と応用に関する研究
1999	永田宏次 (東京大)	昆虫インスリン族ペプチドボンビキシンの化学合成法確立と立体構造に基づく構造-機能相関
2000	北條裕信 (大阪大)	ペプチドチオエステルを用いる長鎖ペプチド合成法の開発
2001	小林直宏 (理化学研) 新留琢郎 (長崎大)	プロテイン GB1 ドメインの立体構造形成に関する研究 ペプチド性化合物を用いた細胞内遺伝子導入法に関する研究
2002	小出隆規 (徳島大) 野瀬 健 (九州大)	コラーゲン特異的分子シャペロンの基質認識機構の解明 生理活性ペプチドの相互作用におけるバイ性相互作用に関する研究
2003	水野真盛 (野口研)	糖タンパク質の機能解明を指向した糖ペプチドの合成研究
2004	佐藤 孝 (佐賀大)	高度ジスルフィド架橋ペプチドの立体構造機能相関
2005	川上 徹 (大阪大)	ライゲーションケミストリーに基づく長鎖ペプチド合成：ライゲーション補助基の開発
2006	相馬洋平 (京都薬科大)	O -アシルイソペプチド法の開発
2007	前田衣織 (九工大)	ユニークな分子構造を基盤とした生理活性ペプチド創生に関する研究
2008	北條恵子 (神戸学院大)	グリーンケミストリーを志向したペプチド合成-水溶液中でのペプチド固相合成法の開発
2009	坂本清志 (東北大) 今野博行 (山形大)	非天然機能団を複合化したポリペプチドならびにタンパク質の設計と機能制御 異常アミノ酸含有天然物の合成と機能性分子創成への展開
2010	保住建太郎 (東京薬科大) 高橋 剛 (東京工業大)	ラミニン由来活性ペプチドを用いた機能性高分子複合体の開発 人工設計ペプチド・タンパク質を用いた特定分子の認識と機能評価
2011	佐藤 毅 (大阪大) 中瀬生彦 (京都市大)	ペプチドを基盤とした膜蛋白質の機能解析 膜透過性ペプチドの細胞内移行メカニズムの解明
2012	重永 章 (徳島大) 尾上誠良 (静岡県立大)	刺激応答型アミノ酸の開発とペプチド機能制御への展開 生理活性ペプチドの高機能性誘導体設計と動態制御学的研究
2013	野村 渉 (東京医歯大) 堤 浩 (東京工業大)	ペプチド性化合物の分子間相互作用を基盤としたプローブおよび阻害剤の創製 化学修飾法を駆使した機能性ペプチド・タンパク質分子の創製
2014	矢野義明 (京都市大) 出水庸介 (国立医薬品食品衛生研究所)	ペプチドを用いた膜蛋白質のフォールディング力計測とイメージング解析 短鎖ペプチドのヘリカル構造制御と機能化
2015	白井健二 (甲南大) 片桐文彦 (東京薬科大)	二次構造を形成する設計ペプチドを用いたナノバイオ工学への展開研究 ペプチド性バイオマーカーや分子プローブを用いた医薬分野への応用研究

表4：Akabori Memorial Award 受賞者

年	受賞者	受賞題目
2000	Gunther Jung (University of Tuebingen, Germany)	From MHC Ligand Motifs to T-cell Antagonists and Synthetic Vaccines
2002	Yasutsugu Shimonishi (Osaka University)	Mass Spectrometry of Peptides and Proteins in the Post-genome Era
2004	Geoffrey Tregear (Howard Florey Institute, Australia)	New Relaxin Peptides: Structure and Biological Function
2006	Jean Martinez (Université Montpellier I et II, France)	30 Years of Research with Gastrointestinal Neuropeptides: From Gastrin/Cholecystokinin to Ghrelin
2008	Yoshiaki Kiso (Kyoto Pharmaceutical University)	Defying Difficult Diseases: Peptide Chemistry in Medicinal Science
2010	Stephen B.H. Kent (University of Chicago, U.S.A.)	Mirror Image Proteins: the Natural World Reinvented Using Chemistry
2012	Horst Kessler (Technische Universität München, Germany)	Molecular Imaging by Peptides and Peptidomimetics
2014	Hiroaki Suga (Tokyo University)	A RaPID Way to Discover Bioactive Natural Product-like Peptides

表5：ペプチドフォーラム年表

回	開催日時・場所	世話人	フォーラムタイトル
1	2001年9月22日 福岡大セミナーハウス	下東康幸 (九州大)	ペプチド科学の新潮流：ペプチド生物学
2	2001年11月2日 東京工業大すずかけ台キャンパス	三原久和 (東京工業大)	ペプチド科学：化学と生物のクロスロード
3	2003年2月1日 北海道大	野水基義 (東京薬大)	ペプチド・ブレインストーミングセミナー (2003, 札幌) ～バイオメディカルツールとしてのペプチドの新しい可能性を求めて～
4	2003年10月28日 かずさDNA研究所	植木正彬 (東京理科大)	ゲノム科学とペプチド科学の相互発展のために
5	2005年1月29日 富山国際会議場	小野 慎 (富山大)	ペプチドサイエンスに産学連携を探る
6	2005年2月11日 北海道大	坂口和靖 (北海道大)	ペプチド科学と高分子化学の接点を探る
7	2005年8月4日 京都大	二木史朗 (京都大) 松崎勝巳 (京都大)	膜透過ペプチド： 細胞との相互作用と蛋白質・薬物デリバリーシステムへの応用
8	2006年7月1日 京都薬科大	林 良雄 (京都薬科大) 齋藤一樹 (京都薬科大)	ペプチド・蛋白質の革新的方法論と Chemical Biology への展開
9	2006年11月10日 京都大薬学部記念講堂	二木史朗 (京都大) 松崎勝巳 (京都大)	膜透過ペプチド：科学、生物学と臨床応用
10	2008年11月7日 京都薬科大	小暮健太郎 (京都薬科大)	協奏分子としてのアルギニン： 細胞・分子機能における普遍性と必然性
11	2008年10月11日 京都大薬学部記念講堂	藤井信孝 (京都大)	日本の創薬力向上：ペプチドと創薬
12	2009年1月23日 九州工大若松キャンパス	坂本 寛 (九州工業大)	ペプチドサイエンスの最前線
13	2011年9月18日 京都薬科大 愛学館	安井裕之 (京都薬科大)	ペプチド研究の最先端と製剤化
14	2011年12月16日 鹿児島大産学官連携推進機構	伊東祐二 (鹿児島大)	ペプチドサイエンスの最前線 ～機能性ペプチドのデザインと評価～
15	2012年3月16日 長浜バイオ大命江館	木曾良明 (長浜バイオ大) 向井秀仁 (長浜バイオ大)	地球生命にとってのペプチドの重要性： ペプチドーム、クリプタイドからペプチド医薬食品への考察
16	2012年12月21日 京都大宇治キャンパス 宇治おうばくプラザ	二木史朗 (京都大) 松崎勝巳 (京都大)	ペプチドと膜とのインタープレイ：新しい視点と可能性を探る
17	2013年6月18日 東京医歯大	玉村啓和 (東京医歯大) 林 良雄 (東京薬科大)	ケミカルバイオロジーを先導する明日のペプチド化学： 新しい接点と可能性を探る
18	2013年11月4日 ホテル舞子ビラ	西内祐二 (ペプチド研究所/大阪大)	固相ペプチド合成の最先端と、その応用研究
19	2013年12月6日 山形大工学部百周年記念会館	今野博行 (山形大)	生体分子を理解するツールとしてのペプチド科学 ～ペプチドで何ができるか、何がわかるか～
20	2015年3月13日 長浜バイオ大命江館	木曾良明 (長浜バイオ大) 向井秀仁 (長浜バイオ大)	生命分子・ペプチド機能に学ぶ医薬品
21	2015年8月29日 東京薬科大 千代田サテライトキャンパス	林 良雄 (東京薬科大) 玉村啓和 (東京医歯大)	ペプチドと創薬 ～ペプチド科学と創薬の新しい接点と可能性を探る～
22	2016年3月5日 金沢大サテライト・プラザ	興村桂子 (北陸大) 小野 慎 (金沢工業大)	機能性分子としてのペプチドと医薬品創製

ペプチドニュースレター 100号記念号によせて

日本ペプチド学会のペプチドニュースレター創刊号は1990年10月付で発刊されました。そのなかでは日本ペプチド学会初代会長であり、昨年7月26日にご逝去されました故榊原俊平先生の日本ペプチド学会の発足にあたってのご挨拶が掲載されています。同時に、選挙で選ばれた新学会の10名の理事、2名の監事そして17名の評議員の先生方の名前が挙げられています。またその創刊号には下西康嗣先生主催の第28回ペプチド化学討論会の案内も掲げられています。ですから、第一回のペプチド化学討論会はそれより28年前の1962年におこなわれたこととなります。それは日本のペプチド科学の生みの親であります故赤堀四郎先生が大阪大学蛋白質研究所において主催された記念すべき討論会になります。このことは日本ペプチド学会のホームページの学会の紹介欄にも先生の写真入りで掲載されています。

今回ペプチドニュースレターの編集委員から100回目の記念号の特集の執筆を依頼されました。内容はこれまでのペプチド学会における小生の歩みとともに若手研究者に対する言葉をいただきたいとのことでした。小生は記憶力が衰えてきつつある昨今で、いささか荷が重いと感じましたが思い切ってお引き受けすることにしました。しかし小生のペプチド学会での歩みと申されましても、まさしく榊原俊平先生が敷かれたレールがあればこそ歩んでいくことができたものと思っております。ここに改めて榊原俊平先生の偉大さに敬服するとともにご冥福をお祈りいたします。

小生は日本ペプチド学会の評議員として学会発足当初から参加させていただきました。その学会の29名の役員の中には、現在ペプチド学会の名誉会員すべての先生方のお名前が存在しております。昨年平塚で開催された第52回ペプチド討論会で、小生も名誉会員に推挙され、ほかの名誉会員の先生方のお仲間入りことができましたことは非常に光栄であり、心より感謝いたしております。

評議員を2期務めた後の1994年から日本ペプチド学会の会則が変わる2003年までの9年間、理事を務め会計担当となりました。学会の事務局は発足当初から私どもの財団法人蛋白質研究奨励会が担っていましたので会計担当理事を長い間務めさせられたものと思っております。

1998年3月に榊原俊平先生宛に先生の永年の友人であり、ペプチド事業で成功を取められたアメリカの Rao Makineni 氏 (Bachem 社の創業者の一人) から、日本におけるペプチド学会に赤堀四郎先生を記念した賞の設立のために役立ててほしいと、15万ドルの寄付の申し出がありました。Makineni 氏は過去に赤堀四郎先生の論文を読んで大いに感激されたそうであります。この基金をもとにして2000年度に創設されたのが現在の赤堀四郎記念学会賞 (Akabori Memorial Award) であります。当時、会計担当理事



日本ペプチド学会
名誉会員
木村 皓俊

でありペプチド学会の資産運用を任されていた小生は、Makineni 氏とは個人的にも親しくしていただいていたこともあったため、その基金の運用もおこなうことになりました。その結果、赤堀四郎記念学会賞の必要費用は15万ドルの運用利息で賄うことになりました。

赤堀四郎記念学会賞は隔年に贈られ、表彰状のほか副賞としては旅費用の小切手 (外国からの受賞者のみ対象) と金メダル (日本人を含むすべての受賞者に贈呈) があります。これらの費用を賄うためには、いかにして安全で効率の良い方法を選択する必要があります。その間2005年には銀行預金残高の保護のためのペイオフ対策もあり、国際会議関係や赤堀四郎記念学会賞関係の預金を調整する必要がありましたが、この難門も無事乗り切ることができました。金メダルは赤堀四郎先生のお顔が彫られたもので、先生の写真の中から一枚を見つけ、それをもとに数社からの見積もりをとり現在の立派な金メダルが出来上がりました。

2014年現在赤堀四郎記念学会賞の受賞者は、国内から3名、国外から5名の計8名であります。旅費用の小切手と金メダル作製には相当な費用がかかりますが、これらは最初にいただいた15万ドルの利息で賄えることができました。現在は、資金も増加し、今後も長期にわたって赤堀四郎記念学会賞の記念品贈呈を安心しておこなえるものと思っております。

9年間の会計担当理事を務めたのち評議員、理事、副会長そして学会の事務局が千里インターナショナルに移るまでの間、学会事務局長兼務というそれぞれの役職を約25年間にわたり務めさせていただき、そして2015年に名誉会員の称号を授与され、ペプチド学会の役職を卒業させていただきました。

一方、アカデミックな分野では、小生が国内で最初に発表したのは1971年の第9回ペプチド化学討論会でした。その時の発表件数は34件で、当時ポスター発表はなくすべて口頭発表で、しかもプロシーディングス "Peptide Chemistry" は手書きの日本語でした。その時のタイトルは "LH-RH の合成およびその構造と活性の関連" でした。それが活字英語になったのが1976年開催の第14回ペプチド化学討論会からでした。いわゆるグリーンブックと呼ばれる単行本であり、今までの日本語のものでは外国の研究者には理解できず、時代遅れという理由からでした。小生の発表がグリーンブックに最初に掲載されたのは "Peptide Chemistry 1979" からであります。タイトルは "A solution synthesis of a biologically active fragment (1-34) of human parathyroid hormone according to the sequence proposed by Niall"。そういうわけでこのグリーンブックは外国人にも広く知られるようになり、現在、学会事務局からは国会図書館や大学の図書館、外国の大学図書館やその他国内の学会に寄贈され、財団からは大手の書店や海外にも納めています。このプロシーディングスは当初は、ペプチド化学討論会の名前で発行されていましたが、現在ではペプチド討論会に変更され、英語名も Peptide Chemistry から Peptide Science に変わりました。一方、ポスター発表が導入されたのは1983年の第21回ペプチド化学討論会からで、小生らは毎年少なくとも1件ずつの口頭発

表とポスター発表をおこなうことになっていました。

さてペプチド学会のホームページの中にあるペプチド討論会年表には、日本における最初のペプチドに関する国際会議は、1987年に榊原俊平、芝哲夫両先生が神戸で開催された1st JASPECであるとされていますが、実は1980年に赤堀二郎先生の80歳を記念して大阪大学蛋白質研究所で日米ペプチドセミナーが開催されており、小生もお手伝いをさせていただきましたが、これが日本のペプチドに関する国際会議の始まりであります。当時、日本の地理的要因や言葉の問題もあり、このままでは日本のペプチド学会がアメリカやヨーロッパの学会に取り残されてしまうことを危惧され、いつかは日本でも立派な国際会議が開催できるようにと思われたことが大きな理由であると伺っております。その時のセミナーは“The Japan-U.S. Peptide Seminar. Synthesis and Conformation of Peptides. In Commemoration of the 80th Birthday of Emeritus Professor SHIRO AKABORI”と銘打って開催されています。その講演内容は特集号として、Biopolymers, 20, No.9 (1981)に掲載されています。その後2回目のJASPECは1992年に矢内原昇先生により静岡で開催され、1997年には京都で最初のInternational Peptide Symposium (1st IPS)が下西康嗣先生によりおこなわれ大成功を収められました。IPSはその後2010年に木曾良明、藤井信孝両先生により再び京都で5th IPSとしておこなわれました。これらIPSに関する詳細は榊原俊平先生により2009年のニュースレター10月号に国際ペプチドシンポジウム特集号において述べられております。

これらの国際会議を日本で主催するという努力は、榊原俊平先生をはじめとする諸先生方が、できる限りの多くの海外の科学者と交流し、それらの人々を日本に招聘して、常に日本のペプチド化学の研究を海外に

宣伝してこられた成果の賜物であると思っております。

IPSとは別に2002年に日本のペプチド討論会を3年に一度は国際会議として開催するという提案がなされ、アジア-太平洋国際ペプチドシンポジウム(APIPS)と名づけられました。第一回目は2004年に下東康幸先生により福岡で開催され、その後オーストラリア、韓国、日本と4回のAPIPSがおこなわれました。

これらの国際会議での発表はもちろん英語でありましたが、それ以外のペプチド討論会は日本語でおこなわれていました。あるとき海外からの参加者が小生に討論会に参加したいのだけれど日本語だと理解できないといわれ、なんとか英語での発表ができないものかと切実に訴えてこられました。同じような英語による発表の重要性は、神戸で開催されました討論会での豪華客船内でのバンケットの時に、京都大学の松崎勝巳先生から小生に話をされました。このことを理事会で毎年行われる討論会においても英語の発表ができないかという提案を出ささせていただき、その後現在の英語発表の導入に結びついたわけです。

小生の海外でのペプチドに関する学会での最初の発表は、1970年に開催された第2回 American Peptide Symposium (*Progress in Peptide Research* 2, 261-268)で、その前の発表者がアメリカの当時の製薬会社であるSquibb研究所のM. A. Ondettiであります。写真1にあるように小生らは日本のマムシ毒から、Ondettiらはアメリカ産のガラガラヘビ毒から同じようなアンジオテンシン変換酵素阻害作用(血圧降下作用)を有するペプチドの単離に関するものであります。実は、これらの研究が後のペプチドとしては最初の医薬品(降圧剤)の開発に結びついたわけであり、またこの研究が小生の学位論文になったわけでもありま

ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS
FROM THE VENOM OF *BOTHRUPS JARARACA*

Miguel A. Ondetti, Nina J. Williams, Emily F. Sabo
Josip Flušćec, Eugene R. Weaver and Octavian Kocoy

The Squibb Institute for Medical Research
New Brunswick, New Jersey

Introduction. After the original observation by Ferreira (1) that an alcoholic extract of the venom of *Bothrops jararaca* potentiated some of the biological activities of bradykinin, Bakhle (2) reported in 1968 that a similar extract inhibited the conversion *in vitro* of angiotensin I to angiotensin II by the angiotensin-converting enzyme from dog lung.

Ferreira *et al.* (4) and Greene *et al.* (3) recently described a procedure for the fractionation of this crude extract that led to the isolation of nine peptide fractions possessing bradykinin-potentiating activity. Ferreira *et al.* (5) showed that these peptide fractions also inhibit angiotensin-converting enzyme. Kato and Suzuki (6) have isolated peptides with bradykinin potentiating activity from the venom of *Akistrodon halys blomhoffii*.

Concurrently with and independently of the studies described in the previous paragraph, our interest in the inhibitory activity reported by Bakhle (2), with respect to the angiotensin-converting enzyme, led us to further fractionate this activity in an alcoholic extract of venom of *B. jararaca* prepared according to the method of Ferreira (1). Fractions were tested for inhibitory activity in an *in vitro*-assay for angiotensin-converting enzyme developed by Cushman and Cheung (7).

Isolation Studies. A schematic description of the fractionation is given in Figure 1. All chromatographic separations were run on columns at room temperature in the following manner: **Sephadex G-25**, equilibrated and developed with 0.2M acetic acid; **CM-Cellulose**, equilibrated with 0.005M ammonium acetate and developed stepwise with the same buffer and with 0.2M acetic acid; **DEAE-Sephadex**, equilibrated with 0.005M

SYNTHESIS OF BRADYKININ-POTENTIATING PEPTIDES ISOLATED
FROM THE VENOM OF *AKISTRODON HALYS BLOMHOPFII*

Terutoshi Kimura, Hisao Kato, Shumpei Sakakibara
and Tomoji Suzuki

Institute for Protein Research, Osaka University
Kita-ku, Osaka, Japan

Introduction. In 1965, Ferreira found the presence of peptide-like substances in the venom of *Bothrops jararaca*, which potentiates bradykinin action on isolated smooth muscles (1). Recently, Ferreira *et al.* isolated one component of these potentiating factors, and the amino acid sequence was determined to be P₁-Lys-Trp-Ala-Pro (2). This compound was then synthesized using the solid-phase method, and its biochemical and pharmacological properties were studied in detail (3). Of special interest was the finding that this compound is a potent inhibitor of the angiotensin converting enzyme located in dog lung (4). Two of the present authors (H.K. and T.S.) had also isolated five different bradykinin-potentiating peptides A, B, C, D, E from the venom of the Japanese snake, *Akistrodon halys blomhoffii* (5); subsequently, they elucidated the amino acid sequences of peptides B, C, and E, as follows: B, P₁-Gly-Leu-Pro-Arg-Pro-Lys-Ile-Pro-Pro (6). C, P₁-Gly-Leu-Pro-Gly-Pro-Pro-Ile-Pro-Pro (7). E, P₁-Lys-Trp-Asp-Pro-Pro-Val-Ser-Pro-Pro (8).

The present communication deals with synthesis of potentiators B and C to confirm their structures, and with biological activities of their fragment-peptides in order to elucidate the structure-activity relationship of these potentiators.

Synthesis of Peptides. Potentiator B was synthesized as illustrated in Fig. 1. Mainly, t-amlyoxy carbonyl (Aoc) group (9) was used for the protection of α-amino groups except in the case of an arginyl residue, on which the p-methoxybenzyloxycarbonyl [Z(OMe)] group (10) was used for the N^ε-protection. These N^ε-protective groups were removed with trifluoroacetic acid before elongation of the peptide-bonds. Protection of the functional groups of arginyl and lysyl residues were carried out with nitro and p-chlorobenzoyloxycarbonyl [Z(Cl)] groups, respectively. The Z(Cl)-group is more resistant to trifluoroacetic acid than the ordinary benzyloxycarbonyl group, but is removed easily with liquid hydrogen fluoride (HF) in a presence of anisole (11). The protected C-terminal tri-, tetra- and penta-peptides were obtained as syrupy or amorphous materials, and were purified by silica-gel column chromatography. Attachment of Z(OMe)-nitroarginyl residue to the C-terminal penta-peptide benzyl ester gave finally a crystalline material.

写真1. 第2回 American Peptide Symposium での小生と Ondetti の発表タイトル

す。

ペプチドは生物において多彩な生理機能を発揮し生命の恒常性を維持する基本的な物質であります。このペプチドを正しく使用すれば副作用の少ない理想的な薬になります。しかしそれまでペプチドが治療薬として期待されながら開発が遅れている理由として、経口投与後、消化管内の消化酵素や蛋白質分解酵素により速やかに分解され、作用持続が極めて短いこと、さらに消化管粘膜を透過しにくい性質や抗体産生に伴う副作用の問題などがあります。これらの問題点を解決したのが小生と Ondetti が同時に発表したのち7年を経た1977年に、経口投与可能なペプチド性血圧降下剤として Ondetti らにより開発されたアンジオテンシン変換酵素阻害剤であるカプトプリル (2-D-Methyl-3-mercaptopropanoyl-L-proline) であります。その後これがアメリカのメルク社の降圧剤である Enalapril や Lysinopril の開発に結びつきました。

ニュースレター 2001年の4月号 (40回) で、小生は21世紀の初頭での若手研究者に対する執筆を依頼され “The Roles of Young Peptide Scientists in the 21st Century” のタイトルで、21世紀は生命科学の時代であり “Exciting times of promise”, “Turning problems into springboards to success”, “Continuing self-development”, “Helping shape the future” の5つの小タイトルに分けて若手研究者に対する研究への取り組みについて英文で寄稿しました (写真2)。中身は小タイトルの項目に書かれているとおりであり、ペプチド科学の将来は極めて明るく、研究者は論文をよく読み、失敗を恐れずに独創性のある研究をおこない、それがまともな次第論文で続いて学会にて英語で発表することが大切であるということであります。

 **PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN**
No.40 April 2001
THE JAPANESE PEPTIDE SOCIETY

“The Roles of Young Peptide Scientists in the 21st Century”

The first PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN was issued in the late of 1990 almost 10 years before the new century began to commemorate the establishment of the Japanese Peptide Society.



Terutoshi Kimura

Now, we have welcomed in the 21st century, which has been declared to be the century of the life science. During the last decade, great advances in the peptide science, especially in peptide synthesis, have been propelled by the search for interesting target molecule. Also, remarkable developments in molecular biology have led to the determination of the complete sequence of the human genome by automatic sequencing of DNA. The next step in this post genomic era is to understand the functions of the proteins encoded by the genes.

Exciting times of promise

Exciting times are ahead with the promise of discoveries of new proteins and peptides and the elucidation of their structures by means of X-ray, NMR and MS analyzers, and more importantly, the identification of their roles in the causes and cures of diseases. Therefore, it is conceivable that peptides or proteins will become a large portion of the products in the biotechnology and pharmaceutical industries as novel drug delivery systems become available.

Proteins can be obtained via various routes, such as native protein isolation, recombinant DNA-based expression and/or chemical synthesis including native chemical ligation. Each has its advantages and disadvantages, being affected by factors such as protein size, designed

mutants or derivatives. Researchers have traditionally obtained proteins by biological methods, but have encountered problems such as the formation of inclusion bodies or improperly folded conformations and/or protein heterogeneity and biological contaminants. As an alternative technique, a cell free expression system of proteins incorporating a universal chaperon protein has been recently developed. In comparison, total chemical synthesis of proteins presents an effective route to the production of homogeneous proteins free of biological contaminants. Furthermore, flexibility can be attained through the incorporation of nonnatural amino acids or other chemical modifications. Currently, the total chemical synthesis of proteins is the most suitable method for obtaining small proteins. Fortunately, the sequence data from the genome projects indicate that the average protein size is around 300 residues, while functional folding domains usually consist of less than 100 residues.

Turning problems into springboards to success

Recent progress in peptide synthesis is so remarkable and the reproducible total chemical synthesis of small proteins and enzymes with full biological activity has become a reality.

At our institute, we have been engaged in the chemical synthesis of proteins in solution using the Boc/Bzl strategy. Various newly discovered larger peptides and proteins have been synthesized and thereafter commercialized. During the course of these syntheses, we have frequently encountered difficulties and obstacles. However, such adversities have led us to new findings and developments, such as novel protecting groups, coupling reagents and additives, powerful solvent systems and even to the combined solid-phase and solution method which enables rapid protein synthesis. And finally, we have succeeded in synthesizing a green fluorescent protein consisting of 238 amino acid

小生も海外での発表も数多くおこない、一番の思い出としては、ちょうど小生の発表の座長でありました R.B. Merrifield 先生からマイクをつけていただく際にがんばれよというお言葉をいただいた時であります。また苦い思い出としましては1989年の第11回 American Peptide Symposium (タイトルは “Synthesis of some endothelin analogs and big endothelin: Structure-activity relationships” において、時間超過を座長 (R. Hirschmann, C. Birr 両先生) から指摘されたときで、その時は「最初のマイク取り付けとか発表準備に時間をとりすぎたからだ」と主張し、しかも演壇で「ここからの発表が聴衆の皆様が聞きたいところだ」と言ったところ、大きな拍手をいただいたものだから最後までやりぬいたことあります。発表後、座長の Hirschmann 先生は榭原先生のことをかなり気にされており、ほかの先生方はひやひやされていたようです。しかし、榭原先生は小生には一言もその話には触れず笑ってねぎらいのお言葉をかけていただきましたことを覚えておりますが、これが原因で小生の名前 (悪名?) が知れるようになったと思っております。おかげさまでその翌年の1990年にはペプチドの Gordon Research Conference に招待され、“Chemical synthesis of protein” のタイトルで日本人としては初めての発表をさせていただきました。このときは前年の苦い思い出が頭をよぎり緊張感がかなりあったことを覚えております。写真3の最前列 (招待者) の右から3人目が若かりし日の小生であり、9番目が Hirschmann 先生、次いで2番目の列の右から5番目が学会に寄付をいただいた Makineni 氏であります。

現在ペプチド討論会では英語発表が当然のようにおこなわれており、発表も上手におこなわれていますが、若い研究者にはできるだけ質問などの討論に参加していただければと願っております。英語による発表は暗記すればできますが質問にこたえられるかが重要であります。日本ペプチド学会の若き研究者は優秀であることは間違いありませんが、今の若者すべてに共通かもしれませんが、もっと自信と誇りと積極性をもって日々邁進していただきますように心から願う次第であります。

小生も2年前に70歳を期に TOEIC に初挑戦しましたが、時間配分がうまくいかず、残念ながら満足できる結果は得られませんでした。70歳の白髪の老人が会場にいること自体が奇異なようで、周りからの視線を感じ取ることができましたが、また挑戦してみようかなという思いは捨ててはおりません。そのときは皆さんに胸を張ってご報告できればと思う今日この頃です。

最後にニュースレター 100回記念号の寄稿をさせていただきましたが、内容が昨年7月にご逝去された故榭原俊平先生に関することが多く追悼文のごときになりましたが、改めて先生には哀悼の意を捧げさせていただきますと思っております。

きむら てるとし
一般財団法人 蛋白質研究奨励会
kimura@prf.or.jp

写真2. ニュースレター 2001年4月号



写真3. 1990年2月開催のGordon Research Conferenceにおいて

PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN 第100号に寄せて

ペプチド化学討論会が回を重ねて、1990年代に入っすぐに学会を立ち上げることになり、ペプチド研究所の榊原俊平先生を中心に何度か話し合いがもたれて、1990年「日本ペプチド学会」がスタートしました。初代の会長には榊原先生、私は理事の一人として、広報を担当することになり、会員のみなさんへの連絡、学会の広報のため「PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN」を定期的に発刊するようになったと記憶しています。25年前のことになりましたでしょうか。年4回の刊行で、今号が第100号とのこと感慨深く思います。

私がペプチド化学に関心を抱いたきっかけは、学部学生時代の生物化学の授業で、F. Sanger がDNP法を駆使してインスリンのアミノ酸配列を決定したのを学んだ直後に、ドイツ、アメリカ、中国でインスリンの化学合成というニュースが報じられたことでした。1963年のことだったと思いますが、その時期には日本でもペプチド化学討論会が、赤堀四郎先生や金子武夫先生によって始められていたことになります。

私のペプチドとの関わり合いを憶い起こしながら、私の“ペプチド史”を書き綴らせていただきます。

1. 私のペプチド化学—そのはじめは

ペプチドの化学に関心を持ったとは言え、私は学部学生の時、「食品分析学」と言う研究室に所属していましたので、ペプチド化学の指導を受けられるわけではありませんでした。アミノ酸を思った通りの順序に結合させるのはどうするのかというところから



日本ペプチド学会
名誉会員
宗像 英輔

始まって、まず飛びついたのは泉屋信夫先生が「蛋白質核酸酵素」に連載されていた「ペプチド化学合成」の解説でした。そして、はじめての実験はというと、液化したホスゲンにベンジルアルコールを滴下する、そして減圧蒸留でZ-Clを精製することでした。Bergmann, Zervas の論文は歳を取った今でも、雑誌名 (Ber.), 巻号 (65), 頁 (1192), 発行年 (1932) がはっきり記憶に残っています。そして、よちよち私のペプチド化学がはじまったのでした。50年も昔のことになります。

時が過ぎて、阪大理学部の金子武夫研究室で、芝哲夫先生のご指導を受けたのが、1960年代後半で、当時日本のペプチドは、泉屋先生、矢島治明先生、芝先生、榊原先生、それに矢内原昇先生などに牽引されていました。国際的には、アメリカでは K. Hofmann, M. Bodanszky, B. Katsoyannis, J.C. Sheehan, ヨーロッパでは Th. Wieland, E. Wunsch, H. Zahn, G.T. Young, R. Schwyzer, J. Rudinger などの名前が思い浮かびますし、B. Merrifield 教授の固相法が発表されたのもそういう時期でした。Merrifield 法は当時の日本ではなかなか受け入れられず、私自身も大学院を終わりペプチド研究所に短期間籍を置かしてもらいましたが、ひたすら“古典的”液相法の修行を積んだ次第でした。

2. ドイツ留学—Theodor Wieland 研究室

時が跳びます。1974年に応募していた当時西ドイツの Alexander von Humboldt 財団の研究員に採用されたことが、私の人生に転機をもたらしてくれました。

1974年秋から1978年春まで、ハイデルベルグのマックス・プランク医学研究所 (Max Planck Institut für Medizinische Forschung) の有機化学部門 (Abteilung Organische Chemie) に Humboldt の奨学生として留学、Theodor Wieland 教授のもとで、タマゴテングダケ (*Amanita Phalloides*) というキノコに含まれる毒ペプチド、ファロトキシン (Phallotoxin) の研究に取

り組むことになりました。Wieland 教授から最初に言われたテーマは、ファロトキシンを化学修飾した誘導体の合成で、正直云ってあまりおもしろいものではなかったのですが、とにかく言われたことはやらねばと実験に着手しました。Max Planck 研究所はなにかも素晴らしく整っていて、当時日本の大学の研究室などに慣れていた私には目を見張るばかり、今の日本ではそんな当たり前という所も多いでしょうが、実験室は空調が完備、一年を通じて研究所全体が一定の温度に保たれており、設備も充実し試薬も欲しいものはなんでも手に入る、ともかくも実験だけに集中できるという研究環境で仕事をする事になりました。今から約40年前のことになります。

タマゴテングダケの毒ペプチドは、ファロトキシン群とアマトキシン群で、その主成分はファロイジン、アマニチン、それぞれが6~7種の同族体から成っており、いずれもアミノ酸7~8個からなる環状ペプチドで、化学構造は1950年代の終わりから1970年代の始めにかけておおかた決まっていたが、化学合成は構造決定直後から挑戦されてきたもののまだ未達成でした。Wieland 教授は一日に一度は私のところにも来られて、“Herr Munekata, etwas Neues?” と声をかけられるので、なにか一言二言取り繕えるように、言われた仕事に真剣に取り組むもしました。しかし、実験を始めてから約2ヶ月ほど経って、どうせやるなら大きいこと・目立つことをやろうと秘かにまだ誰にも

できていない天然物の全合成を思い立ちました。夕方5時を過ぎると研究所全体に人影がなくなり、同室の研究者や実験助手も帰ってしまってまったくひとりで実験ができるようになるのです。夕方、研究所のすぐ横にある宿舎に帰って家族と夕食をともし、一息ついてまた仕事に戻る、夏に向かう季節になると夜10時になっても空に明るさが残り、近隣の森のナイチンゲールの啼き声などを聞きながらついつい時間を忘れて実験をするという生活が続きました。この私でもドイツ人に比べれば小手先が少しばかり器用だったので、2年半ほどの間に指示されたファロトキシン誘導体も無事出来上がり、さらに天然物の一つファロイジンの全合成にも成功したのです。はじめはそれまで永い間チャレンジしてきた Wieland 研究室のスタッフは自分達のできなかったことを日本人の若者と、なかなか信じてくれませんでした。薄層クロマトグラフィーや、当時のドイツでもようやく一般的に使われだした高速液体クロマトグラフィーそれに毒性試験で、天然物と合成したものが同一であることが確認されて、ともかくも認めてもらった次第でした。Wieland 研究室では毎年秋のキノコの収穫期には、天然のアマニチンやファロイジンがベテランのラボラントやラボラントインによって抽出されてふんだんに貯えられていました。私が工夫した方法で天然ファロイジンの環状構造を開いてアミノ酸を Edman 法で一つはずして、別のアミノ酸にすげ替えて再環化した誘導体を作ることができ、構造活性相関の研究が一挙に進んだので、Wieland 教授にも大変よろこんでもらい、また、J. Am. Chem. Soc. や Angew. Chem. そして Annalen Chem. などに次々と論文を発表することができ、私自身も自信をつけたし得意でもありました。2年間は Humboldt、さらに1年半は Max Planck 財団の研究員として働かせてもらったことになります。

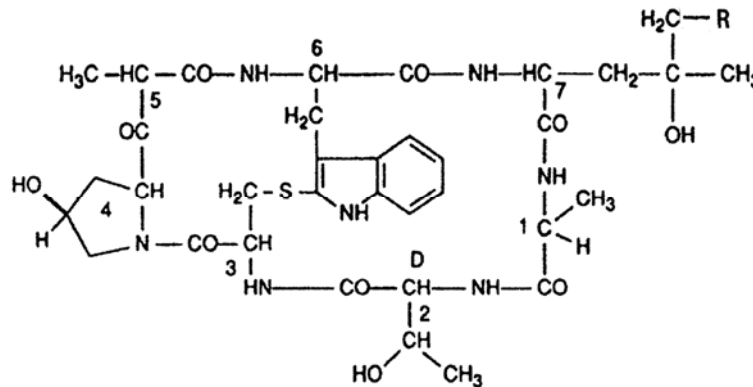
一方、家族を伴った Heidelberg での生活でしたので、休暇には決してゆとりがあるわけでも無かったのに、無理をしてヨーロッパの北や南、あちこちを旅行もしました。また、Wieland 先生宅にワインと呼ばれることもしばしばで、酔いがまわるにつれて、「私は化学で学ぶことは無いけれど、ワインのことは沢山学んでいる」とうそぶいたこともありました。コンサー



Theodor Wieland 教授
(1913-1995)



タマゴテングダケ
(*Amanita phalloides*)



ファロイジン (R:OH), ファロイン (R:H)

トやオペラに行くこともありました。偶然のことでしたが、ハイデルブルグの Weinstube で、ヨーロッパ公演中の大指揮者、朝比奈隆さんにワインを飲みながら、Beethoven や Bruckner の話をたっぷり聞かせてもらったのも貴重な思い出です。

3. 筑波大学・ペプチド生化学研究室ーペプチド化学討論会ー

昭和53年春、ドイツから帰国して筑波大学応用生物化学系助教授に赴任しました。筑波大学はいわゆる講座制をなくして、助教授にも研究グループを主宰することができることになっていました。当時、大阪大学と筑波大学に医科学修士課程（医師の養成コースとは別）があり、着任早々にそちらの担当にもなりましたので、学部学生、院生を中心に研究活動を進めて来ました。

ペプチド化学討論会には、昭和53年秋、泉屋先生が主催された福岡から再び参加し、以後毎年、いつも学会ぎりぎりまで発表の準備に追いまくられたものでした。

なかなか PNJ に行き着かず、またまた少し横道にそれるのをお許しただいて、筑波大学での研究のことを少々書かせていただきます。

私は大学院の時代から、ペプチドの化学はただペプチドの合成をやるだけでなく、生命科学の主題である蛋白質を生化学的或いは物質（物理）化学的な側面から探究するべきと思っておりました。そしてまた、時あたかも脳内の麻薬ペプチド、エンケファリ・エンドルフィンが発見された直後でもあり、ペプチド化学で脳の研究をしたいと言う野望をいだいたのです。そして、筑波大学の近くにある、食肉処理場（屠殺場）に通い、新鮮な脳を大量に入手することは諸事情で難しかったので、同じ中枢の豚脊髄を沢山集め、医学系の神経学や薬理学の専門家の協力を得て、1982年秋に3つの新しいペプチドを見つけることができ、1983年春に発表するところまでこぎつけました。うち2つは、ニューロキニン A, B で、もう一つは宮崎医科大学の松尾寿之先生のグループが先に発表されたニューロメジン B と同じものでした。最初、Neurokinin α と私たちが発表したものは、古くから知られている Substance P (SP) 同族のいわゆるタヒキニン系ペプチドで、少し遅れて京都大学の中西重忠教授のグループは Substance K と、そして松尾先生のグループは Neuromedin L として発表、日本で三つの異なった名前がつけられました。中西教授、松尾教授のほうになんと言っても宗像より高名であり、国際的にも Neurokinin α , β よりも Substance K と Neuromedin K の組み合わせで論文を書く研究者が多く、私自身気がでない時期もありました。1986年になって、カナダのモントリオールで行われた国際薬理学会の SP に関するサテライトシンポジウムの小会議で、時間経過から、つくばグループの命名のプライオリティーを認める意見が大勢を占め、ただ、命名を Neurokinin A, B としてはどうかと私に同意を求められました。私たちは時折その名称を使うこともあり、略号として既にそれぞれに NKA, NKB を使っていたのでまったく異存もなく、ともかくも私としては大変満足で帰国し

たものでした。そうこうしているうちに、中西教授のグループがこれら三つ、SP, NKA, NKB のレセプターのクローニングに成功し、それぞれが G- 蛋白共役系の7回膜貫通型のレセプターであることを明らかにしました。私は化学を手法にして、生物の現象の探求に役立つ研究をするのが当初の夢でありましたが、私の力の限界は、ただやみくもにモノ探しをする、神経系にはまだまだ未知の大切な物質があるに違いないという単純な発想があるのみであったことで、新しいものを見つければ、その生理学的研究などはよその研究者がやってくれるものというような考えしかもっていませんでした。そこに三種の哺乳動物のタヒキニン系ペプチドが存在するならば、その作用機序に研究を進めるため、レセプターの正体を明らかにするというような仕事は、思いもつかず、また、知恵もなければ人手もない、まったくそういうバックグラウンドが私にはなかったと言えましょう。ほんとうに「参った！参った！」でした。それでもこりずに、当時、私の研究室の講師だった向井秀仁博士を中心にモノ探しを続けました。

Neurokinin A (NKA) :



Neurokinin B (NKB) :



この前後、もう一つ忘れられないのが、1970年代の終わり頃から、遺伝子を使ってペプチドを作るという米国カリフォルニアの Itakura 博士らの研究が続々と発表されたことです。ヨーロッパやアメリカの学会に行くと、「どんなペプチドでも Itakura が遺伝子で作る」などという声が聞こえるのです。矢島、藤井先生の RNase の全合成が報告されましたがこれは別格のことで、我々のような小さなグループでも、合成という以上はアミノ酸50残基ぐらいまではきちんと液相法でできるようにしなければと、上皮細胞増殖因子 (EGF) や一連の同族ペプチドの合成に取り組んだりもしました。

また一方で、私は NOE とフーリエ変換を主とした超伝導核磁気共鳴による構造解析については十分に理解もできないままではありましたが、いくつかの論文を出すことができました。その中の一つですが、Protein G という、Immunoglobulin に強固に結合する連鎖球菌由来のアミノ酸56残基からなるペプチドは熱に安定な硬い構造を持ち、これを特定のところで二つに分割しても、もう一度等モル混ぜ合わせると元のものとまったく同じ型になるという性質を示し、蛋白質の立体構造はアミノ酸の配列に依存すること大なることを示す一例でした。当時、助手であった小林直宏博士が、この仕事でペプチド学会奨励賞を授賞しました。この研究の最初のころの論文を FEBS-Letters に送ったところ、そのリボン表示の構造モデルが雑誌の表紙に出て大喜びをしたこともありました。

4. ペプチド学会, そして PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

さてさて、だいぶ余分なことを書いてきましたが、一方でペプチド化学討論会は着々回数を重ね、学会設立の機運が次第に高まっていたと思います。

私はドイツに留学していたことから、ヨーロッパ・ペプチドシンポジウム (EPS) には1978年のポーランド・グダニスクから参加、1982年のブラーハには芝先生とともに出席するなど、ほとんど毎回出席してきました。偶数年はヨーロッパ、奇数年はアメリカで学会があり、ポスター発表あるいは口頭発表をさせてもらいました。欧州もアメリカも早くから Peptide Society として学会がスタートしていましたので、冒頭に述べたように1990年にはごく自然に学会立ち上げの雰囲気となり、ペプチド研究所で榊原先生を中心に何人かのひとたちが集まって、設立の検討・打ち合わせが行われました。学会の歩みについては、赤路会長がお書きになることと思います。学会創設と同時に、私は広報を担当する理事を拝命し、早速に会員相互の連絡と広報を兼ねた刊行物として、「PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN」と名付けて第1号を会員のみなさんにお送りしたのは、1990年の秋でした。気が付いて見ると、結構永い間担当を続けていたようで、その間たくさんの方に編集委員をお願いしたことになりますが、各号をそれぞれ順番に担当していただき、筑波大学の出版物を引き受けている印刷屋に持ち込んで、薄いグリーン用の紙に印刷してもらったのです。

過日、学会事務局に足を運んで、懐かしいPNJ第1号から見直して見て、学会初期から約10年のさまざまなことが思い出されました。PNJは最初4ページの事務連絡的なもので、日本のペプチド化学を立ち上げられた先生方の研究の来し方・学会への思いなどを書いていただいたり、その年々の学会主催者の学会後記というようなものを中心に編集してきました。それが、今ではカラー刷りになり20ページにも及ぶこともあり、最新99号も19ページからなり、多くのみなさんが色々なことを書いておられ、まったく見違えるものになっていまして、昔日の感を禁じ得ません。学会の世代交代がスムーズに進み、若い元気な研究者の交流・交歓の場となっていることを改めて喜ばしく思います。思えば私は前世紀の“ペプチド屋”で、みなさんは21世紀の研究者なのです。日本のペプチド科学がさらなる発展をすること、そして今後ともPNJを通じて会員のみなさんの交流・交歓が一層活発に行われることを願ってやみません。

むねかた えいすけ
筑波大学名誉教授
cdc74850@hkg.odn.ne.jp

「よく学び、よく遊べ」：ペプチド科学研究に 寄与する非ペプチド研究 Non-peptide Research for Peptide Science Research

1. はじめに

PNJ No.100の記念号の発行に当たって編集担当の中馬吉郎先生(新潟大理)より執筆を依頼された。2016年3月をもって大学を退職する筆者にとって、この約40年間のペプチド研究を振り返り、最近になって会得・納得したことなどを綴ってみた。



下東 康幸

い。化学教室の生物化学講座を担当することになって約20年、一貫して受容体応答における構造機能相関の解析研究を実施している。その主眼は「受容体起動の分子メカニズムを解明する」ことである。起動のスイッチONにする分子は一般にリガンドと称される。ペプチドはこのリガンドの主要な化合物であるが、非ペプチド性の化合物も多い。このようにペプチドか、非ペプチドか、で分類できるものの、受容体にとっては同じリガンドであり、その受容体応答は同質である。

学究においても「よく学び、よく遊べ」と言われる。ここでの『よく遊べ』とは、「周辺領域にまで立ち入って、広く学びなさい。そうすれば学問はより深くなる」というものである。私はこれが好きである。1980年代から取り組んできた受容体は、Gタンパク質共役受容体(GPCR)である。2000年頃からは、核内受容体の研究にも取り組んだ。核内受容体は転写制御因子であり、主としてDNAからmRNAへの転写活性を促進する。GPCRにしる、核内受容体にしる、リガンドは受容体に結合して、受容体の立体構造、コンホメーションを変化させる。その結果、共役するタンパク質が結合したり、あるいは離れたりして、次の受容体応答が誘起され、そして、最終ゴールの細胞応答までに至る。当初は『よく遊べ』の感覚が無きにしてもあらずであった核内受容体研究だったが、あっと間に本気だし(serious)になってしまった¹⁻³⁾。

ペプチド性リガンドの合成研究から始めた筆者が、非ペプチド性の化合物も設計し、化学合成にも取り組んだ。合成したペプチド、非ペプチド性の化合物の受容体応答を自らの手で解析し、その本質を明らかにしてきた。解析は、受容体への結合性の試験から、生物活性の試験、そして、活性発現のメカニズム分析へと進んだ。本稿では特にペプチド、非ペプチドを意識しない研究事例の背景や最近の知見も含め、受容体応答について紹介したい。なお、筆者が第12期の日本ペプチド学会会長として2014年1月号(No. 91)においてペプチド科学の「学際化」について巻頭言を記した。そこで記載した内容は本質的に本稿の内容に通じるものであり、時間のある方は併せてお読み頂けると幸甚である。

2. 核内受容体

神経ペプチドやペプチドホルモンの受容体応答は、

これらのペプチドが受容体タンパク質に結合することによってスイッチが入る。受容体は、細胞膜受容体と細胞質受容体の二種類に大きく分類される(図1)。前者はさらに、GPCR、イオンチャネル型受容体、チロシンキナーゼ型受容体に大別される。後者は、細胞核の内部にある核内受容体である。筆者が携わってきた研究は、GPCRの応答解析と核内受容体の応答解析である。GPCRについては、ペプチド学会の方の多くはご存知であると思われるので、ここでは新しい創薬のターゲットとして近年大きな注目を集めている核内受容体について紹介したい。

核内受容体は遺伝子配列に高い共通性があり、スーパーファミリーを形成している⁴⁾。核内受容体で、リガンドがアミノ酸誘導体であるのは甲状腺ホルモン受容体(thyroid hormone receptor: TR)であり、 α 型と β 型が存在する。リガンド triiodothyronine (T3と略称)はアミノ酸・Tyrの誘導体であり、側鎖ベンゼン環に3個のヨウ素原子を持つ(図2)。T3のヨウ素原子はTRに結合するのに必須な構造要因であり、その結合構造は既にX線結晶構造解析で明らかにされている⁵⁾。強力な「ハロゲン結合 halogen bond」、及び「逆ハロゲン結合 inverse halogen bond」を形成する一方、もう一つヨウ素原子は疎水結合で空間補填基になっていると思われる(図2)。放射性ヨウ素原子は、このT3に生合成的に容易に取り込まれるため、放射線障害予防薬としての安定ヨウ素剤の重要性はご存知の通りである。

ところで、核内受容体を相同性に基づいて分類す

るとき、TRはサブファミリーのトップに置かれる⁴⁾。ヒトには核内受容体が48種存在する(図3)。これは、2003年に完了したヒトゲノム解析の結果、確定されたものであるが、これらのうち実は現時点(2016年3月)でさえ、まだ約半分程度しか詳しい解析が進んでいない。つまり、未踏の研究領域、研究分野なのである。これは意外な様に思えるが、リガンドの判明していないオーファン受容体が数多く存在するためである。

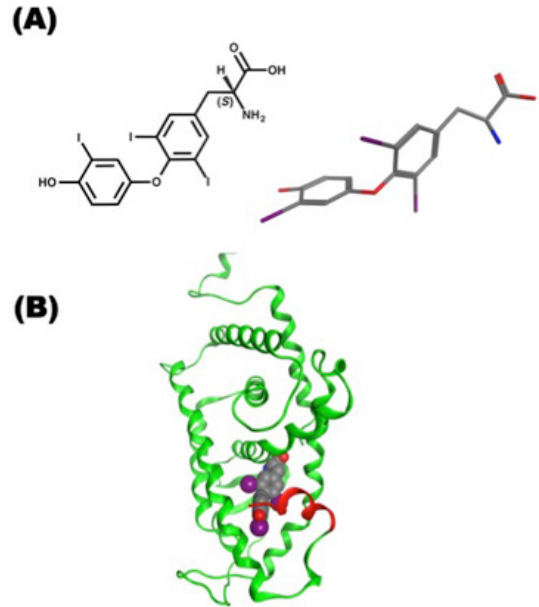


図2. 甲状腺ホルモン (A) とそれが結合した甲状腺ホルモン受容体 (B)

(A) Triiodothyronine (略称 T3) の化学構造と針金モデル stick model。血中にはヨウ素原子が4個結合した T4が多いが、生理活性は T3のほうが数倍高い。(B) 甲状腺ホルモン受容体 TR α のリガンド結合ドメイン (LBD) に結合した T3 (PDB ID: 2H79)。CPK モデルで示した T3 分子中の桔梗色 dark violet がヨウ素原子。結合した T3 に蓋をした形の赤色の第12 α -ヘリックスが、AF-2に相当する。なお、モデル構造は統合計算化学システム MOE (Molecular Operating Environment) で描出した。

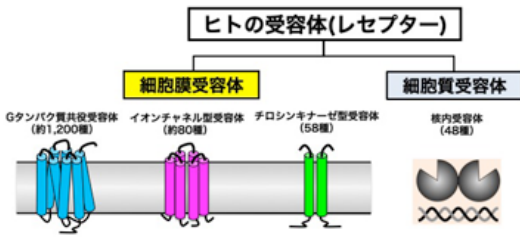


図1. ヒト受容体 (レセプター) の分類

(A)

TR α	RAR α	LXR α	FXR	TR2	EAR2	GR	NOR1
TR β	RAR β	LXR β	HNF4 α	TR4	ER α	MR	SF1
PPAR α	RAR γ	Rev-erb α	HNF4 γ	TLX	ER β	PR	LRH1
PPAR β	ROR α	Rev-erb β	RXR α	PNR	ERR α	AR	GCNF
PPAR γ	ROR β	CAR	RXR β	COUP-TF1	ERR β	TR3	DAX1
VDR	ROR γ	PXR	RXR γ	COUP-TF2	ERR γ	NURR1	SHP

□ = NR1 □ = NR2 □ = NR3 □ = NR4 □ = NR5 □ = NR6 □ = NR0

(B)

TR α	RAR α	LXR α	FXR	TR2	EAR2	GR	NOR1
TR β	RAR β	LXR β	HNF4 α	TR4	ER α	MR	SF1
PPAR α	RAR γ	Rev-erb α	HNF4 γ	TLX	ER β	PR	LRH1
PPAR β	ROR α	Rev-erb β	RXR α	PNR	ERR α	AR	GCNF
PPAR γ	ROR β	CAR	RXR β	COUP-TF1	ERR β	NGFI-B	DAX1
VDR	ROR γ	PXR	RXR γ	COUP-TF2	ERR γ	NURR1	SHP

□ = リガンド活性化型核内受容体, ■ = 自発活性化型核内受容体

図3. ヒト核内受容体スーパーファミリー 48種の分類

(A) アミノ酸配列相同性、あるいは共通する内在性に基づく分類。(B) 核内受容体活性化メカニズムの差異に基づくリガンド活性化型核内受容体と自発活性化型核内受容体の分類。

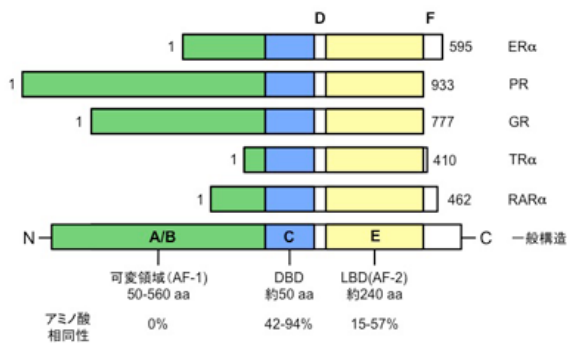


図4. ヒト核内受容体のドメイン構造

エストロゲン受容体 (ER α)、プロゲステロン受容体 (PR)、グルココルチコイド受容体 (GR)、甲状腺ホルモン受容体 (TR α)、レチノイン酸受容体 (RAR α) の A~F ドメイン構造を示す。A/B ドメインは本来、A と B の二つのドメインとして認知されていたが、両方合わせても非常に短い核内受容体が出現したため、合体して A/B ドメインと表記されるようになった。A/B ドメイン中の AF-1 (activation function 1) 領域はリガンド非依存的な転写活性化能を有する。一方、E ドメインはリガンド依存的な転写活性化能を有する AF-2 領域を含む。AF-2 は、リガンド結合ドメイン (LBD) の第12 α -ヘリックスに該当する。DNA 結合ドメイン (DBD) は、DNA のホルモン応答エレメント (HRE) に結合する。

核内受容体は、大きく6つのドメインから構成された構造を持つ⁶⁾。ドメイン C、つまり DNA 結合ドメイン (DBD; $n = ca. 50$) は2つの Zinc フィンガーマチーフから形成されており、核内受容体間で高く保存されている (図4)。ただし、Small heterodimer partner (SHP) だけはこの DBD を持っておらず、TR など他の核内受容体のリガンド結合ドメイン (LBD; $n = ca. 240$) とヘテロダイマーを形成し、その働きを抑制する役割を担っている⁷⁾。LBD の構造も非常に高く保存され、 α -ヘリックス12個から成る筒状の α -ドメイン構造を形成している。筒の底に相当する位置には β -シートを併せ持つ。A/B ドメインと LBD には activation function 1 (AF-1) と AF-2 がそれぞれ存在し、これらは転写活性化に必須である。AF-1 の具体的な機能については、現在まであまり良く分かっていない。

核内受容体はホモダイマー、あるいはヘテロダイマーとなって、DNA のプロモーター領域に存在する hormone response elements (HRE) に結合する⁸⁾。HRE には3種あり、回文形式になっているサイトにはホモダイマーが、直接リピートサイトにはヘテロダイマーが結合する。もう一つの HRE は核内受容体1つが結合できるシングルハーフサイトであるが、これにも核内受容体のホモダイマーが結合し、ダイマーの一方の分子が結合する。すなわち、いずれの HRE においても核内受容体はダイマーとなって結合する。

3. 構成活性な自発活性化型核内受容体

核内受容体48種の約4分の1は、リガンド無しでも生理活性なコンホメーションを取って転写を促進し、自発的にフル活性を示す。これらは、構成活性な自発活性化型核内受容体と呼ばれ、ほとんどがリガンド未発見なオーファン受容体である (図3B)。もしリガンドが存在すると、どのような活性を示すリガンドな



図5. 内分泌攪乱物質ビスフェノール A、ビスフェノール AF、及び4-ヒドロキシタモキシフェンの化学構造。いずれの化学物質もビスフェノールの誘導体である。4-ヒドロキシタモキシフェンは、乳がんの抗がん剤タモキシフェンの肝臓における代謝物である。

か? また、本当にリガンドが無い可能性もあり、非常に興味深い。ところで、核内受容体のうち最も研究が進んでいるのは、女性ホルモン・エストロゲンが結合するエストロゲン受容体 (estrogen receptors; ER) であり、これにも α 型と β 型のサブタイプが存在する (図3)。いずれも48種のうちのひとつである。これらと構造が非常によく似た一群の核内受容体が存在し、エストロゲン関連受容体 (estrogen-related receptors; ERR) と呼ばれる。ERR には α 型、 β 型と γ 型の三つのサブタイプが存在し (図3)、これらはいずれもが構成活性な自発活性化型核内受容体である (図3B)。

我々は環境化学物質である内分泌攪乱物質・ビスフェノール A (図5) が ERR γ に非常に強く結合することを発見し^{9,10)}、学術的にも社会的にも大きな反響を呼び起こした。この時まず、ERR γ に結合する標準物質を探索したのだが、乳がんの抗がん剤・タモキシフェンの代謝化合物である4-ヒドロキシタモキシフェン (4-OHT) (図5) を探し当てた。この際まず、³H]4-OHT をトレーサーとする競合結合試験の構築に成功した。このアッセイ系の確立に成就したことが、「ビスフェノール A 受容体発見」の成功を導くに至ったのである。ところが注意しないといけないのは、『ERR γ は構成活性な自発活性化型核内受容体であるので、ビスフェノール A が結合しようが、結合しまいが100%フルに活性なままである』という事実である。つまり、ERR γ はビスフェノール A が結合して活性が発揮される、という受容体ではないのである。ビスフェノール A 受容体が随分長い間探索されていたのであるが、「核内受容体の何れか」という見当はついたものの、同定できない状態であった。その探索方法は転写活性を指標にし、活性を示す受容体を探そうとしていた。このため、見つからなかったのである。つまり、ERR γ はビスフェノール A が結合しても活性増強もなく、活性低下もなく、したがって、見つからなかったのは当然である。ラジオアイソトープ (RI) を用いた受容体結合試験でしか見い出せず、RI 受容体結合試験の威力を見つけた解析となった。

[³H] ビスフェノール A の ERR γ に対する飽和結合試験で算定された解離定数 K_d は5.4 nM であり、天然のホルモン並みに非常に強い。³H]4-OHT のそれは約10 nM であり、これも強い¹⁰⁾。しかしながら、ビスフェノール A と4-OHT の受容体応答は非常に異なる。繰り返しになるが、ERR γ はリガンド無しに100%フルに活性であり、ビスフェノール A はこの活性を増強もせず、阻害もしない。X線結晶構造解析によると、

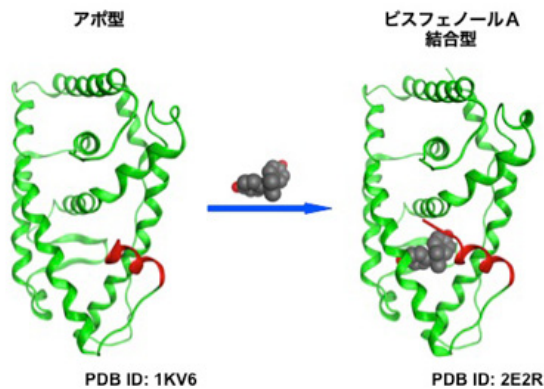


図6. 核内受容体・エストロゲン関連受容体 γ 型 (ERR γ) のリガンド結合ドメインのアポ型構造およびビスフェノール A (BPA) が結合したホロ型構造
結合した BPA に蓋をした形の赤色の第12 α -ヘリックスが、AF-2に相当する。これはアポ型でも蓋をした形になっている。

ビスフェノール A は生理活性コンホメーションにある ERR γ -LBD の空き空間にピッタリと入り込むように結合し、生理活性コンホメーションは保持されるのである^{11,12)} (図6)。ただしこのとき、受容体はアミノ酸側鎖を大きく回転させて、誘導適合的にビスフェノール A を結合し、その結合は受容体の結合部位において多重的に支えられている¹³⁻¹⁵⁾。一方、4-OHT はこの活性を抑制・減退させる。つまり、用量依存的に阻害する。このような活性を示すリガンドは「インバースアゴニスト」と呼ばれ (図7)、4-OHT は ERR γ -LBD の生理活性コンホメーションを壊す¹⁰⁾。

4-OHT のインバースアゴニスト活性に対して、ビスフェノール A はこれを元に戻す作用を示す。我々はこれを「インバースアンタゴニスト」活性と呼んでいる。構成活性な自発活性化型核内受容体である ERR γ の天然リガンドが、もしインバースアゴニストである場合、ビスフェノール A はそれを阻害する作用を示すことになる。自発活性化型核内受容体13種の内在性リガンドは、どれも未発見である (図3B)。インバースアゴニスト型のリガンドが存在するのか？リガンドは存在しないのか？いつ決着するのだろうか？

4. 活性阻害ペプチドが期待される核内受容体の世界

ビスフェノール A が核内受容体 ERR γ のリガンドであることを発見した際に、二つの衝撃的な事実を認識するに至った。一つは、ERR γ が我々のからだの至る所に存在することである¹⁶⁾。もう一つは、標準リガンドに用いた4-OHT はエストロゲン受容体 ER のアンタゴニストであり、乳がんに対する抗がん剤、予防薬として推奨されている事実である。つまり、ERR γ の結合試験アッセイが確立したことは、4-OHT が ERR γ に結合することが証明されたことを意味するのである。我々の局在解析によると、ERR γ はヒトの全身、至る所に存在している。4-OHT が ER だけでなく、ERR γ に結合することはこの薬剤としての有効性に大きな障害になるはずである。事実、タモキシフェンにも、4-OHT にも多くの副作用が知られている。もう一つは、4-OHT が ER のサブタイプ ER α にも ER β にも同

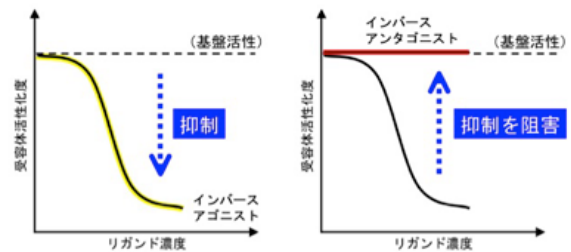


図7. 自発活性化型核内受容体・エストロゲン関連受容体 γ 型 (ERR γ) の基盤活性を抑制するインバースアゴニストおよびその抑制を阻害して基盤活性に戻すインバースアンタゴニスト活性発現の経路

ERR γ はリガンド無しでも生理活性コンホメーション (アポ型構造) になっており、100%フルに活性である。これにインバースアゴニスト、例えば4-ヒドロキシタモキシフェン (図5) が結合すると、基盤活性は抑制される。しかし、これにインバースアンタゴニストとしてビスフェノール A・BPA が結合すると阻害して基盤活性に戻すように作用する。

様にアンタゴニストとして働くことである。4-OHT は48種のヒト核内受容体のうち少なくとも3種に結合し、インバースアゴニスト、あるいはアンタゴニストとして機能する。

ビスフェノール A は ERR γ に結合するが、ERR α 、ERR β には結合しない。しかし、CAR に強く結合する。4-OHT やビスフェノール A に関するこれらの事実は、核内受容体において特異的リガンドを設計合成する困難さを示唆している。事実、ER α と ER β を識別して認識するアゴニスト、アンタゴニストを薬剤として調製するのは非常に困難な課題となっている。こうしたなか最近になって、核内受容体の働きを制御、阻害するのにペプチドを用いる戦略がクローズアップされている。用いるペプチドは、核内受容体が DNA 結合後に相互作用するタンパク質の相互作用インターフェースに相当する断片ペプチドであり、相互作用を阻害しようという戦略である。転写活性化因子のコアクチベータは現在まで約300種類知られており、例えば、最もよく知られている SRC-1 が核内受容体 LBD の第12 α -ヘリックスと相互作用する断片ペプチドは、ER α の活性を用量依存的に阻害する。

我々は核内受容体が多くの場合、ホモダイマーとして機能することから、各核内受容体特異的にその機能を阻害するためには、ホモダイマーを形成するインターフェースにある断片ペプチドを用いることにし、ERR γ についてその効果を試した。その結果、断片ペプチドは ERR γ の活性を効果的に、そして、用量依存的に阻害することが明らかとなった^{17,18)} (図8)。また、断片ペプチドのみでは細胞質内に留まっているものの、ERR γ が共存すると相互作用して細胞核内に移行することも確認された¹⁸⁾ (図9)。こうした断片ペプチドを薬剤として用いるには、克服すべき障害がいろいろとあるが、有望なペプチド製剤の標的としてこの核内受容体には留意すべきだと思われる。

5. 受容体応答解析にペプチド、非ペプチドの区別なし

受容体のリガンドにペプチド、非ペプチドの区別はあっても、一旦受容体に結合するとそれらはリガンド

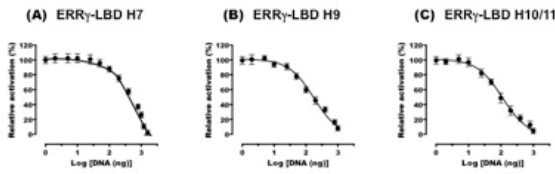


図8. ERR γ ホモダイマーの形成阻止がもたらす転写活性阻害
ERR γ リガンド結合ドメインのホモダイマー・インターフェイスを造る第7 α -ヘリックス (H7), H9, H10/11は, ERR γ (全長) の転写活性を用量依存的に阻害する。その効果は, H10/11ペプチドが最も強い (C)。

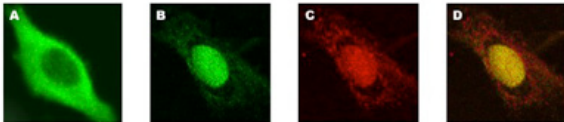


図9. ERR γ とホモダイマー・インターフェイスペプチド結合体の HeLa 細胞内局在
ERR γ リガンド結合ドメインのホモダイマー・インターフェイスをつくる第10/11 α -ヘリックスは, ERR γ (全長) の転写活性を用量依存的に阻害する (図8C)。FLAG 標識の10/11ペプチドを単独で発現させると, 緑に着色したペプチドは細胞質に留まっていることが分かる (A)。ERR γ (全長) を共発現させると, 鮮やかなほどに緑色のペプチドは細胞核内に移行している (B)。このとき ERR γ (抗 ERR γ 抗体で赤色に染色) も細胞核内に同様に存在している (C)。これが一体の結合体であることは, ペプチドと ERR γ の重ね合わせた黄色染色 (D) の効果からも明瞭に分かる。10/11ペプチドは ERR γ に結合してその核内移行に帯同したと思われる。また, ERR γ と10/11ペプチドが結合の結果, ホモダイマーが壊れて転写活性が減衰したと思われる。10/11ペプチドはN端を FLAG ペプチドで標識し, rabbit polyclonal anti-FLAG antibody を用い, ERR γ に対しては mouse monoclonal anti-ERR γ antibody を用いた。

として機能する点では両者に差はない。GPCR ではリガンド結合に伴って複数のスイッチ機構が働き, 受容体の構造変化を引き起こす。細胞膜の中から細胞質側に向けて増幅されるこの構造変化は, 共役する G タンパク質の一連の応答を誘起し, GPCR は活性化され, 必要な細胞応答が引き出される。一方, 核内受容体ではリガンドが LBD に結合すると AF-2, すなわち, 第12 α -ヘリックスがコンホメーション変化して蓋をする。この蓋にコアクチベータが結合する。つい最近までは, コアクチベータは核内受容体ダイマーに帽子を被せるように結合するようなモデルが提唱されていたが, 同一の核内受容体分子の AF-1 と AF-2 が共役してコアクチベータ 1 分子と結合し, したがって, 核内受容体ダイマーにはコアクチベータ 2 分子が結合することが明らかとなった¹⁹⁾。これらを別のコアクチベータ p300 が束ねることも明らかとされた¹⁹⁾。転写においては, これらのコアクチベータにさらに他の一連のタンパク質因子が結合し, 最終的には RNA ポリメラーゼが mRNA を生合成して行く。

核内受容体の活性化におけるコンホメーション変化の実体がいよいよ明らかにされ始めた。GPCR の活性化におけるコンホメーション変化については, アンタ

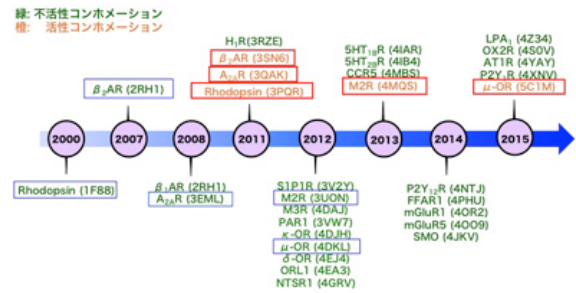


図10. 年度別に示した X 線結晶構造解析された GPCR の名称
総計36の構造解析が報告されている。このうち活性コンホメーションと不活性コンホメーションの両方が解析されている GPCR は枠で囲んだ5種類のみで, 残り21種類の GPCR は不活性コンホメーションのみが分かっている。

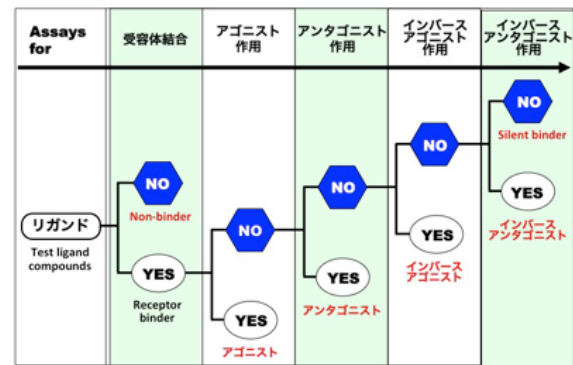


図11. 受容体アッセイのスキーム
テストする化合物 (リガンド) を, まず対象の受容体についてラジオアイソトープで標識した標準化合物を用いた競合結合試験で試験する。結合した場合, 生物活性の有無・強度を調べ, 活性を示すものはアゴニストと認知する。活性を示さないものは, アゴニストの活性を阻害するかのアンタゴニスト作用の有無・強度を調べる。阻害した場合, アンタゴニストと認知する。アゴニストでもアンタゴニストでもない場合, 受容体をもつ基盤活性を用量依存的に抑制するかを調べる。抑制するものはインバースアゴニストと認知する。インバースアゴニスト作用を示さないものは, インバースアゴニストの活性を阻害する作用の有無・強度を調べる。阻害した場合, インバースアンタゴニストと認知する。インバースアゴニストでもインバースアンタゴニストでもない場合, その受容体の沈黙結合剤 silent binder と呼ばれ, silent allosteric modulators 等が該当すると考えられる。

ゴニストが結合した不活性型コンホメーションと, アゴニストが結合した活性型コンホメーションとの差異から解明する研究が展開しつつある。現在まで X 線結晶構造解析された GPCR は, 約30種類ある。これらのうち不活性型, 及び活性型両方のコンホメーションが報告されているのは5種類のみである (図10)。こうした解析から, いわゆる分子スイッチが明らかにされつつある^{20,21)}。

GPCR においても, 核内受容体においても, 『受容体に結合するか? 結合するとき, 受容体を活性化するか? 活性化しないとき, アンタゴニスト活性があるか?』等々をスキーム (図11) に従って順次に試験して行く²²⁾。アゴニストは受容体の構造変化を引き起こし, アンタゴニストは構造を変化させない。

受容体と相互作用する構造要因はペプチド、あるいは非ペプチド化合物の骨格構造に搭載されており、これらが、あるいはその組合せが受容体構造変化の有無を決定する。

6. おわりに

ビスフェノール A の兄弟分子で、代替分子として需要が急増している化学物質にビスフェノール AF (図5) がある。我々は、ビスフェノール AF がエストロゲン受容体 α 型 (ER α) にはアゴニストとして、 β 型 (ER β) にはアンタゴニストとして働くことを明らかにした²³⁾。同じ分子が受容体によってアゴニストか、アンタゴニストかの機能が逆に変換される分子メカニズムは、リガンドが受容体タンパク質とどのように相互作用してコンホメーション変化を起こすか、起こさないのか? を解き明かさねばならない。このためには、リガンド側からはもちろん、受容体タンパク質側からの構造機能 (活性) 相関解析の研究展開が必要である。こうした受容体化学、あるいは受容体科学ともいべき研究分野の重要性は今後ますます大きくなるに違いない。ペプチド科学分野の研究者が参画し、「コンホメーション変化」をキーワードに、ペプチドを取り扱って研ぎ澄まされた独特の感性を発揮することが是非とも必要である。そうなることを切に祈って筆を置きたい。

本稿を上梓するにあたって、機会を与えて戴いた新潟大理の中馬吉郎先生に深謝いたします。研究の推進にあたり、絶え間ない協力を頂いた歴代の研究室スタッフの先生方、坂口和靖先生 (現: 北海道大院理・教授)、野瀬 健先生 (現: 九州大基幹教育院・教授)、松島綾美先生 (九州大院理・准教授)、劉 曉輝先生 (九州大院理・助教) に心より感謝申し上げます。また、この間、真摯に研究に勤しんでくれたすべての博士研究員、及び学生諸氏に心より感謝申し上げます。本稿の図の作成に協力してくれた劉 曉輝助教、大学院博士課程 (学振特別研究員) の松山祐昂君、杉山真季子君に深謝いたします。最期に、研究推進の基盤をご支援戴いた文部科学省科研費 (基盤研究 S・A・B、挑戦的萌芽研究等々)、及び厚生労働科研費 (化学物質リスク研究) に心より感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Tabira, Y.; Nakai, M.; Asai, D.; Yakabe, Y.; Tahara, Y.; Shinmyozu, T.; Noguchi, M.; Takatsuki M.; Shimohigashi, Y. *Eur J Biochem* 1999, 262, 240-245.
- 2) Nakai, M.; Tabira, Y.; Asai, D.; Yakabe, Y.; Shimyozu, T.; Noguchi, M.; Takatsuki, M.; Shimohigashi, Y. *Biochem Biophys Res Commun* 1999, 254, 311-314.
- 3) Asai, D.; Tahara, Y.; Nakai, M.; Yakabe, Y.; Takatsuki, M.; Nose, T.; Shinmyozu, T.; Shimohigashi, Y. *Toxicol Lett* 2000, 118, 1-8.
- 4) Nuclear Receptors Nomenclature Committee. *Cell* 1999, 16, 161-163.
- 5) Nascimento, A.S.; Dias, S.M.; Nunes, F.M.; Aparicio, R.; Ambrosio, A.L.; Bleicher, L.; Figueira, A.C.; Santos, M.A.; de Oliceira Neto M.; Fischer, H.; Togashi, M.; Craievich, A.F.; Garratt, R.C.; Baxter, J.D.; Webb, P.; Polikarpov, I. J

- Mol Biol* 2006, 360, 586-598.
- 6) Giguere, V. *Endocr Rev* 1999, 20, 689-725.
- 7) Seol, W.; Choi, H.S.; Moore, D.D. *Science* 1999, 272, 1336-1339.
- 8) Pascual, G.; Glass, G.K. *Trends Endocrinol Metab* 2006, 17, 321-327.
- 9) Takayanagi, S.; Tokunaga, T.; Liu, X.; Okada, H.; Matsushima, A.; Shimohigashi, Y. *Toxicol Lett* 2006, 167, 95-105.
- 10) Okada, H.; Tokunaga, T.; Liu, X.; Takayanagi, S.; Matsushima, A.; Shimohigashi, Y. *Environ Health Perspect* 2008, 116, 32-38.
- 11) Matsushima, A.; Kakuta, Y.; Teramoto, T.; Koshiba, T.; Liu, X.; Okada, H.; Tokunaga, T.; Kawabata, S.; Kimura, M.; Shimohigashi, Y. *J Biochem* 2007, 142, 517-524.
- 12) Matsushima, A.; Teramoto, T.; Okada, H.; Liu, X.; Tokunaga, T.; Kakuta, Y.; Shimohigashi, Y. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 373, 408-413.
- 13) Liu, X.; Matsushima, A.; Okada, H.; Shimohigashi, Y. *J Biochem* 2010, 148, 247-254.
- 14) Liu, X.; Matsushima, A.; Nakamura, M.; Costa, T.; Nose, T.; Shimohigashi, Y. *J Biochem* 2012, 151, 403-415.
- 15) Liu, X.; Matsushima, A.; Shimohigashi, M.; Shimohigashi, Y. *PLoS ONE* 2014, 9, e101252, DOI: 10.1371/journal.pone.0101252.
- 16) Takeda, Y.; Liu, X.; Sumiyoshi, M.; Matsushima, A.; Shimohigashi, M.; Shimohigashi, Y. *J Biochem* 2009, 146, 113-122.
- 17) Liu, X.; Nishimura, H.; Fujiyama, A.; Matsushima, A.; Shimohigashi, Y. *Peptide Science* 2013, 2014, 429-430.
- 18) Liu, X.; Nishimura, H.; Fujiyama, A.; Matsushima, A.; Shimohigashi, M.; Shimohigashi, Y. *Biopolymers: Peptide Science*, in press.
- 19) Yi, P.; Wang, Z.; Feng, Q.; Pintilie, G.D.; Foulds, C.E.; Lanz, R.B.; Ludtke, S.J.; Schmid, M.F.; Chiu, W.; O' Malley, B.W. *Mol Cell* 2015, 57, 1047-1058.
- 20) Trzaskowski, B.; Latek, D.; Yuan, S.; Ghoshdastider, U.; Debinski, A.; Filipek, S. *Curr Med Chem* 2012, 19, 1090-1109.
- 21) Venkatakrishnan, A.J.; Deupi, X.; Lebon, G.; Tate, C.G.; Schertler, G.F.; Babu, M.M. *Nature* 2013, 494, 185-194.
- 22) Matsushima A.; Shimohigashi, Y. *Altern Anim Test Exp* 2008, 14, 495-497.
- 23) Matsushima, A.; Liu, X.; Okada, H.; Shimohigashi, M.; Shimohigashi, Y. *Environ Health Perspec* 2010, 118, 1267-1272.

追記: ご依頼の意に沿ったものを上梓できたか、疑わしくはありますが、PNJ の編集委員を務めた経験のある筆者としては、最初の方に書いたように「学際化」を意識した記事を、と考えた次第です。思いは一つ、日本ペプチド学会の今後ますますの発展を心よりお祈りいたします。

しもひがし やすゆき
九州大学大学院理学研究院
九州大学リスクサイエンス研究教育拠点
shimo@kyudai.jp

ペプチド研究40年を回顧して

はじめに

このたび、ペプチドニュースレター (PNJ) 第100回記念号を出版されるにあたり、これまでPNJの発行にご尽力いただいた先生方に厚く御礼申し上げます。毎年4回発行されるPNJの原稿を編集されるのは、なかなか骨の折れる仕事であると拝察いたしますが、ペプチド討論会の発表では知ることができない各研究室の独創的発想や課題解決に向けてご苦労された点、およびその成果に繋がる裏話を勉強することができるのはPNJの大きな役割だと認識しています。ペプチド研究に携わる多くの若手研究者のみならず、私のような senior scientist にも大変有用な情報を提供していただいております。毎回PNJを読ませていただくことを楽しみにしています。



藤井 信孝

ペプチド学会の思い出

さて、私は1972年より修士課程1回生からペプチド化学討論会に出席させていただき、ペプチド学会 (JPS) を軸足にしてJPSの発展とともに成長してきましたが、本年3月31日をもって京都大学薬学研究所を退職することになりました。筆者がペプチド化学討論会に出席するようになった頃は、恩師である矢島治明先生 (京大) はもとより、芝哲夫先生 (阪大)、榊原俊平先生 (阪大・ペプチド研究所)、矢内原昇先生 (静岡県大)、泉屋信夫先生 (九大)、山田俊一先生 (東大)、大川乾次先生 (関西学院大)、塩入孝之先生 (名市大)、中嶋暉躬先生 (広大)、藤野政彦先生 (武田薬工) 等の錚々たる先生方が重鎮として活躍しておられ、多くの人材を輩出されました。筆者自身、ペプチド学会黎明期の多くの先生方から叱咤激励を受け、また各研究室の構成員の方々と切磋琢磨しながら研究に取り組んできたおかげで自身の研究レベルを向上できたと思っています。この機会にペプチド学会の発展の歴史を振り返ってみたいと思います。ペプチド討論会の前身である第1回ペプチド化学討論会は赤堀四郎先生のご尽力で開催され、第35回からはより多くのペプチド研究者の参加を期待してペプチド討論会に改称されました。これに伴い学会紀要も Peptide Chemistry から Peptide Science に改称されました。この間、ペプチドの化学合成を主体とした討論会からペプチドの機能に重点をおいたペプチド科学の討論会へと大きなパラダイムシフトが起こった時期であると認識しています。筆者は残念ながら赤堀先生との面識はございませんが、日本のペプチド・タンパク質研究の草分け的存在であり、米国や欧州に先駆けて日本でペプチド化学討論会を組織されたことに対して畏敬の念を持ち続けております。その後、日本のペプチド学会の国際化に関して、昨年ご逝去された榊原俊平先生のご功績は極めて大きいことを認識しています。第1回、第2回の Japanese Symposium on Peptide Chemistry (JASPEC, 神戸)、第3回 JASPEC (静岡) の開催は榊原先生のイニシアチブに負うところが大き

く、米国ペプチド学会 (APS) および欧州ペプチド学会 (EPS) にも影響を与えて、後に下西康嗣先生がお世話をされた1997年の第1回国際ペプチドシンポジウム (IPS, 京都) の開催の布石になりました。この間、1990年には日本ペプチド学会を組織されて初代会長に就任していただきました。榊原先生のご尽力に対して改めて敬意を表したいと思います。

PNJ 編集部からは懐かしい写真を提供するように頼まれましたが、残念ながら整理の悪い筆者には提供できる写真がありませんでした。代わりに、ペプチド討論会50周年記念企画追加資料として JPS ホームページ上に公開されている1st JASPEC の際の筆者の写真を転載させていただきます (写真1)。髭はありませんが、かろうじて黒い髪の毛もあり、体形もスリムです。この記念企画は現在の JPS 構成メンバーにとっても大変有意義であったと思います。

JASPEC や IPS 並びに日独二国間シンポジウム (赤堀コンファレンス) への出席は、APS や EPS への出席とは異なった意味でよい経験になりました。特に2010年に木曾良明先生と共催させていただいた第5回 IPS (京都) の思い出は感慨深いものがあります (写真2)。巨大分子であるリボゾームの立体構造を決定されて2009年のノーベル化学賞を受賞されたばかりの Ada Yonath 博士 (イスラエル、ワイツマン科学研究所) の講演には女性研究者のしなやかで忍耐強い意気込みを感じました。今日では JPS の英語での発表

The First Japan Symposium on Peptide Chemistry (1st JASPEC) (1987)



写真1



写真2

および質疑応答もすっかり定着してきました。下東康幸先生（九大）のイニシアチブで始まったアジア-太平洋国際ペプチドシンポジウム（APIPS）を含めて韓国、豪州、中国の関連学会との交流も活発になっています。次世代のJPS構成メンバーの方々の国際的な活躍とアジアにおけるリーダーシップを期待しています。

筆者自身は長年、ペプチド学会の理事、評議員を務めて参りましたが、あまり大きな貢献をしてこなかったことを反省しております。数少ない貢献のうちの一つは1999年の第36回ペプチド討論会（京都）の世話人を務めたことです。この年から、ペプチド学会紀要に査読を設けることにしました。以前は榊原先生および木村皓俊先生が全ての学会紀要を査読しておられた旨のご苦勞をお聞きして、peer reviewに変更することにしました。両先生のご負担の軽減と学会紀要（Peptide Science）の質の向上にある程度貢献できたのではないかと思います。

一方、矢島先生のご薫陶を受けられた同門の先生方、木曾良明先生（長浜バイオ大）、北川幸己先生（新潟薬大）、赤路健一先生（京都薬大）、野水基義先生（東京薬大）、二木史朗先生（京都大学）、林良雄先生（東京薬大）、大高章先生（徳島大）、玉村啓和先生（東京医科歯科大）、小出隆規先生（早稲田大学）がそれぞれ独自の研究分野を開拓されながら、お互いに切磋琢磨されて現在のペプチド学会を盛り上げておられる様は、筆者自身、大変頼もしく思っています。

以下、筆者の40年にわたるペプチド研究の“思い出”および“思い入れ”について概説させていただきます。

筆者は、京都大学入学当初、大学紛争（ある人にとっては大学闘争）の真最中で学部学生時代まともな講義を受けないまま3年間を過ごしました。この間、山口県の田舎から出てきたばかりの筆者は、大きなカルチャーショックを受けて、ノンポリ学生の一人として人生の目的を失いかけていました。4回生になって研究室配属を考える時期になりましたが、矢島先生の真理を見つめる澄んだ瞳とStrategy & Tacticsを明確に設定して目標に向かって全力投球される研究者魂に魅了されて、同先生の研究室の門をたくことにしました。当初私に与えられたテーマは、1) 牛膝臓リボヌクレアーゼA (RNase A) の全合成、2) 有機スルホン酸最終脱保護法の開発、でした。両テーマともに、未熟なペプチド研究者であった筆者には大き過ぎるテーマでしたが、明確な目的を設定していただいた矢島先生の熱意を意気に感じて、一心発起して取り組むことにしました。

RNase A の全合成

RNase A の合成に関してはまずC-末端7残基ペプチドフラグメントの大量合成に取り組みました。当時の先輩や同僚のご指導、ご支援もあって、ペプチド合成の技術を磨きながら純度の高いC-末端7残基ペプチドを合成することができました。その後はC-末端から順次Azide法によるフラグメント縮合によりRNase Aの全長を有する保護基の付いた124残基ペプチドを得ることができました。最も苦勞したことはペ

プチド鎖の延長に伴う溶解性と精製の問題です。低温化での反応を要求されるAzide法フラグメント縮合にはDMSO/DMF/HMPAの混合溶媒を採用し、通常はDMSO (or DMF) -MeOHによる再沈殿で過剰に用いたN-末端側フラグメントを除去することができました。N-末端側フラグメントが難溶性の場合はSephacryl-S200を単体として5% DMSOを溶出液とするゲル濾過による精製を何度も繰り返すことを余儀なくされました。RNase Aの全合成には7年の歳月を要しましたが、full活性を有するRNase Aを結晶体として得られた時の喜びは筆者の一生の思い出です¹⁾。

今日ではタンパク質の化学合成には、Stephen Kent先生（米国シカゴ大）²⁾ や相本三郎先生（阪大/蛋白質研究奨励会）ら³⁾ によって開発されたChemical Ligation法を用いることが一般的になり、大きな時代の流れを感じています。

有機スルホン酸脱保護法の開発

主としてbenzyl alcohol型保護基により側鎖官能基を保護したペプチドの最終脱保護反応は、当時、榊原先生によって開発されたHF法が主流でした。筆者も何度かHF法を使用しましたが温度コントロールをきちんとして適切な反応時間を保てば実にクリーンな反応として目的物を与えます。ただガラス容器を溶かすために特殊な反応容器を必要とすること、水と激しく反応して取り扱いに注意を要すること等の難点がありました。筆者らはHF法に代わる最終脱保護法として、TFMSA (trifluoromethanesulfonic acid) やMSA (methanesulfonic acid) を用いる脱保護反応に検討を加えました。当初はHFにより容易に除去できるTos基の除去が不十分なこと、cation scavengerとして加えたanisoleのMe基がMetのチオエーテルをMe化すること等の題点がありましたが、前者はMts (mesitylenesulfonyl) 基の使用により、後者はanisoleの代わりにm-cresolを使用することにより克服できることを見出し、最終的に1M TFMSA-thioanisole / TFA, m-cresol, EDT (ethanedithiol) により最終脱保護反応を行えばHF法に匹敵する純度のペプチドが得られることを確認しました。上記のRNase Aの全合成もこの方法を最終脱保護反応として利用しました¹⁾。その後、TFMSAの代わりにTMSOTf (trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate)⁴⁾ やTMSBr (trimethylsilyl bromide)⁵⁾ を用いても高純度の目的物を与えることを明らかにしています。特に、TMSBrの反応では激しいガス（恐らくHBr）の発生が観察されますが、合成途上で酸化されたMet(O)残基を還元できる利点を有しています。またC-末端アミド型ペプチドの固相合成において、リンカーの種類とC-末端アミノ酸の立体障害に依存して、収率が低い場合があります。その際にも1M TMSBr-thioanisole/TFA法は有効です。

ペプチドの固相合成に関する雑感

1984年～1986年米国NIH/FDA (Darrell Teh-Yung Liu博士主宰研究室) に留学するまでは、“固相法では純度の良いペプチドは得られない”という矢島先生のご薫陶を受けて、ペプチドの固相合成には殆ど興味を

持っていませんでした。留学後間もなくして、Robert B. Merrifield 先生 (1984年ノーベル化学賞) の招待を受けて Rockefeller 大学で講演の機会を与えてもらいました。

私の講演の内容は上記二つの項目に関連したものでしたが、その後ゆっくり discussion してもらった時の印象では非常に物腰の柔らかい紳士で人間的な魅力を感じました。また、筆者らの Chem. Pharm. Bull. の論文や JPS の Green Book (学会紀要) も丁寧に follow しておられることとお聞きして、うれしく思いました。夕食では、その当時 Merrifield 研究室の Associate Professor をしておられた James P. Tam 博士にお寿司をご馳走になりながら固相ペプチド合成法の利点、問題点をご教示いただきました。New York から Bethesda の NIH/FDA のラボに戻って間もなくして同じ建物 Bldg.29/NIH に Applied Biosystems 社の自動合成器が導入され、早速幾つかのペプチドの合成を試みました。導入したばかりの自動合成機は従来の自動合成器に比べてよくできており、タッチパネル方式で実に見事な純度のペプチドを自動合成できる事に感銘を受けました。ただし、当時は Boc 法が主流でしたので HF による最終脱保護が標準プロトコルになっていました。筆者は、上記の 1M TFMSA-thioanisole /TFA, *m*-cresol, EDT 系での脱保護反応を試みましたが、thioanisole と EDT の匂いに大ヒンシュクを買い、同じフロアの研究者全員から実験の即刻停止を命じられたことを覚えています。Chemical Hood (ドラフト) の引きが十分ではなかったのです。

上記の苦い体験はありましたが、帰国後はペプチドの固相合成法に魅力を感じていくつかの実験を行いました。同時に当時国産化学におられた池田滋博士に依頼して手動のマルチ固相合成装置を作製してもらいました。このマルチ合成システムを使う際に問題となったのは Boc 法の際の TFA による Boc 基の除去です。TFA はご承知のように手に付着しますと発赤や水泡の原因になります。そこで手に付着しても害の少ない N^α-脱保護法を検討しました。Boc 基の代わりに *p*-methoxybenzyloxycarbonyl (Z(OMe)) 基を用いることとして、各種の反応条件を検討した結果、0.1M MSA in 20% *m*-cresol/toluene の系⁶⁾ が polystyrene/2% divinylbenzene 系の樹脂をよく膨潤させて脱 (Z(OMe)) 能にも安全性にも優れていることを見出しました。その後 Fmoc 固相合成法が主流になり、この方法はあまり使わなくなりました。

Fmoc 固相合成法では筆者自身で相当数のペプチドの固相合成を試みました。CXCR4拮抗剤や多数の Virus-Cell 膜融合阻害ペプチドの合成にも応用しましたし、70残基程度の stromal cell-derived factor 1 (SDF-1)⁷⁾ や vMIP-II⁸⁾ の合成にも応用しました。通常の DIPCDI (diisopropylcarbodiimide) /HOBT を縮合剤として用いるプロトコルで十分純度の高いペプチドが得られることを確認しています。ただし、Arg(Pbf) では2回以上のカップリングを必要とし、Cys(Trt) や Gln(Trt), Asn(Trt) を N-末端とするカップリングはしばしば不完全となりますので注意が必要です。

最後に、重要なポイントとして、長鎖ペプチドを合成する際に、合成途中でペプチド樹脂を小分けし

て MeOH 洗浄、CH₂Cl₂洗浄、ether 洗浄後に乾燥させた後に、その後のペプチド鎖を延長することは禁忌だと考えています。固相に担持したペプチド樹脂はペプチド鎖延長のある時点から固相担体の性質よりも長鎖ペプチドの特性が強くなる場合があります。ローディング量の多いペプチド樹脂の場合は特に注意が必要です。液相法による長鎖ペプチドの合成の経験のある人にはご理解いただけと思いますが、筆者は長鎖ペプチドを適切な反応溶媒に溶かす際にどんな有機溶媒を用いても溶けるのにかなり時間がかかることを経験しています。すなわち、長鎖ペプチドを担持したペプチド樹脂は固相担体よりも長鎖ペプチドの性質が優勢になり、一旦乾燥してしまうと固相担体上の長鎖ペプチド部分が反応溶媒中に十分馴染まないうまま反応を続行することになりかねません。Fmoc 法の一つの利点として、ペプチド樹脂は絶えず DMF (あるいは NMP) 中にありペプチド部分が溶媒中によく馴染んでいることにあるのではないかと筆者は考えています。

以前、Boc 法による長鎖ペプチド固相合成では樹脂上のペプチドが二次構造をとって反応効率が下がるという報告が多くみられましたが、筆者はこの現象は樹脂上のペプチド部分の反応溶媒に対する溶解性に問題の一因があるのではないかと考えています。このことを立証する実験的な証拠はもっていませんが、長鎖ペプチドの合成において Boc 法よりも Fmoc 法のほうが純度の良いペプチドが得られることを何度か経験しています。

7 回膜貫通型 GPCR の化学合成の試み

酵素タンパク質 RNase A の合成を終了した後に、医薬品30%強の標的となっている7回膜貫通型 GPCR (7TM-GPCR) の化学合成に挑戦したいという気持ちを持ち続けています。筆者は HIV-Cell 膜融合阻害剤の研究⁹⁾を通じて、HIV gp41を構成する N-端部ペプチドと C-端部あるいはその誘導体が水系溶液中で容易に6-helical bundle 構造を形成することから、細胞膜を形成する脂質二重膜中では7TM-GPCRによって規定される一定の一次構造は自発的に7回膜貫通型の7-helical bundle 構造を誘起するのではないかと想定しました(図1)。バイオインフォマティクスで予測されている多くの7TM-GPCR 候補は一次構造を基に推定されていますので大胆な発想とは言えないと思いますが、脂質二重膜を反応場とする7TM-GPCR の化学合成に取り組むことにしました。上述の Fmoc 型固相合成で50~70残基程度のペプチドはかなり高純度で得られることを実体験していますので Native Chemical Ligation (NCL) 法と組み合わせれば決して無謀な挑戦ではないと思っています。一般に膜貫通ペプチドは水系溶媒にも有機溶媒にも極めて溶けにくい厄介な代物ですが、脂質二重膜を反応場とすれば溶解性の問題も克服できると考えたわけです。合成標的としては、筆者らの研究の柱の一つである CXCR4ケモカイン受容体を選択しました。運の良いことに CXCR4の3つの細胞外領域 (ECL 1~3) はいずれも Cys 残基を有しています。

Palmitoyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (POPC) とペプチドチオエステルおよび N-末端シ

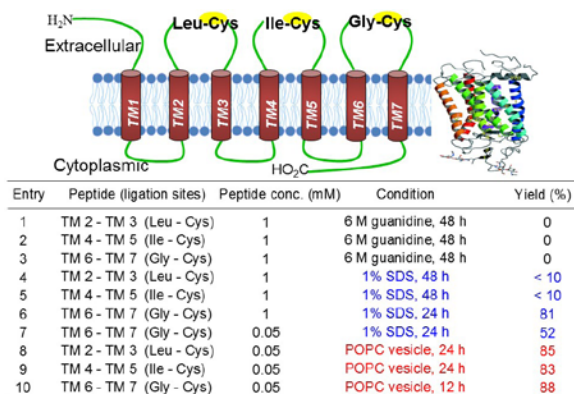


図1. 7回膜貫通型 CXCR4ケモカイン受容体の合成研究

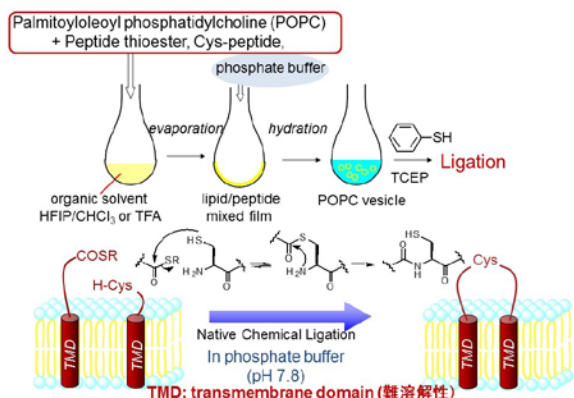


図2. 脂質二重膜を反応場とする膜貫通ペプチド間のNCL

ステインペプチドを TFA 等の適切な溶媒に溶解して溶媒を留去し、リン酸緩衝液で希釈してやれば、多重膜 (multilamellar) の POPC vesicle になりますが、脂質二重膜上に膜貫通ペプチドを担持できません (図2)。この状態で NCL に付すと 6M Guanidine/HCl や 1% SDS を用いる従来法に比較して極めて効率よく反応を完結することができます (図1中の表を参照)¹⁰⁾。一例として最も立体障害の大きい Ile-Cys 間の縮合により膜貫通ペプチド (TM4-TM5) 間で ECL2 を構築した結果を図3に示します。同様にして ECL1 および ECL3 も容易に構築できました。他の方法に比べて極めて低濃度で効率の良い NCL 反応が達成できることは脂質二重膜上での基質濃縮効果も影響していると思われます。この研究は松崎勝巳教授、矢野義明助教 (京都大学) の指導を受けながら当時大学院生であった上田聡博士に実際の実験を担当していただきましたが、残念ながら 352 残基からなる CXCR4 の約半分のペプチド鎖を構築したところで Time Out となり、その後当研究室では本研究を中断しています (図4)。ただ、NCL 法のパイオニアである Stephen Kent 先生には我々の論文を “Efficient in-membrane chemical ligation could have a profound impact on the ability to prepare integral membrane proteins by chemical synthesis.” と高く評価していただきました¹¹⁾。

10年前の当時に比較してチオエステル合成法も NCL 法も大きく進歩しています¹²⁾。またバイセル等の解析が容易な生体膜モデルの応用研究も盛んにおこ

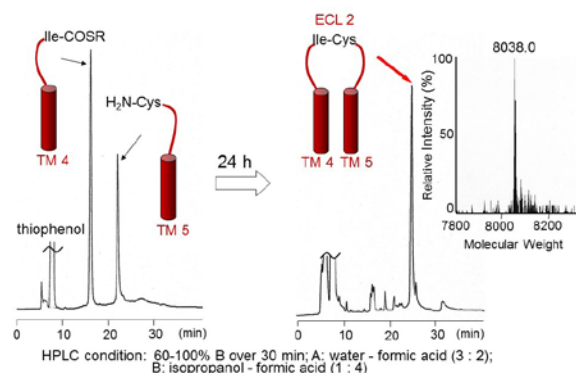


図3. 脂質二重膜を反応場とする膜貫通ペプチド (TM4-TM5) 間の NCL による CXCR4 細胞外ループ (ECL2) の構築

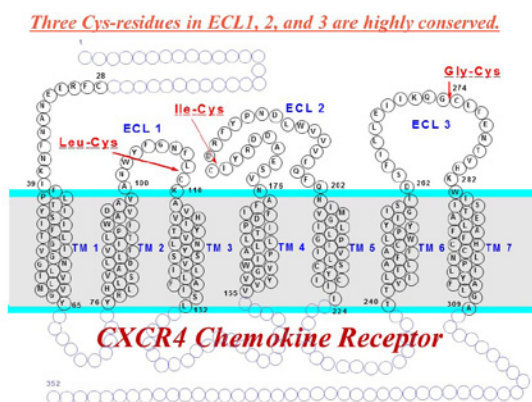


図4. CXCR4ケモカイン受容体合成への挑戦

なわれています。

7TM-GPCR の化学合成に挑戦する機は熟しているように思います。

おわりに

最近 “中分子創薬” のリソースとしてペプチドの活用に注目が集まっています。「ペプチド・タンパク質化学を基盤とする創薬研究」に関する筆者らの研究に関しては PNJ No.90 (2013年10月) pp.2-11 を参照していただければ幸いです。

末筆ながら日本ペプチド学会ご関係の皆様のご研究の発展とご健勝を祈念しています。

参考文献

1. Yajima, H.; Fujii, N. J Am Chem Soc 1981, 103, 5867-5871.
2. Dawson, P. E.; Kent, S. B. H. Annu Rev Biochem 2000, 69, 923-960.
3. 相本三郎 Peptide Newsletter Japan No.67, January, 2008, 2-5.
4. 大高 章, 藤井信孝 有機合成化学協会誌 1990, 48, 1044-1045.
5. Fujii, N.; Otaka, A.; Sugiyama, N.; Hatano, M.; Yajima, H. Chem Pharm Bull 1987, 35, 3880-3883.
6. Tamamura, H.; Nakamura, J.; Noguchi, K.; Funakoshi, S.; Fujii, N. Chem Pharm Bull 1993, 41, 954-957.
7. Tamamura, H.; Matsumoto, F.; Sakano, K.; Otaka, A.; Ibuka, T.; Fujii, N. J Chem Soc, Chem Commun 1998,

- 151-152.
8. Hirohashi, M.; Oishi, S.; Murakami, T.; Arakaki, R.; Xu, Y.; Hattori, T.; Yamamoto, N.; Koshihara, T.; Hosotani, R.; Imamura, M.; Mio, T.; Nagai, S.; Izumi, T.; Tamamura, H.; Otaka, A.; Fujii, N. *PEPTIDE SCIENCE* 1998 (35th) 285-288.
 9. Otaka, A.; Nakamura, M.; Nameki, D.; Kodama, E.; Uchiyama, S.; Nakamura, S.; Nakano, H.; Tamamura, H.; Kobayashi, Y.; Matsuoka, M.; Fujii, N. *Angew Chem Int Ed Engl* 2002, 41, 2937-2940.
 10. Otaka, A.; Ueda, S.; Tomita, K.; Yano, Y.; Tamamura, H.; Matsuzaki, K.; Fujii, N. *Chem Commun* 2004, 1722-1723.
 11. Kent, S. *Curr Opin in Biotech* 2004, 15, 607-614.
 12. Sato, K.; Shigenaga, A.; Kitakaze, K.; Sakamoto, K.; Tsuji, D.; Itoh, D.; Otaka, A. *Angew Chem Int Ed* 2013, 52, 7855-7859.

ふじい のぶたか
 京都大学大学院薬学研究所医薬創成情報科学専攻
 薬品有機製造学 / ケモゲノミクス分野
 nfujii@pharm.kyoto-u.ac.jp

The 8th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences 参加報告

2016年1月21日と22日の二日間にわたり、武田薬品工業(株)研修所にて武田科学振興財団が主催するThe 8th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciencesが開催されました。参加者は454名で、うち海外は100名と国際色豊かなシンポジウムでした。

薬化学分野におけるこのシンポジウムは2年に1回開催されていますが、今回はそのサブタイトル「生命分子から薬を創る—中分子薬を中心に—」からもわかるように、主に核酸やペプチドなど、中分子薬の薬剤開発のためのベーシックサイエンスについて20件の招待講演が行われるとともに、ポスター発表も125件の発表があり活発な討論が行われました。招待講演では、ペプチド科学研究分野において大変ご高名な Annette Beck-Sickingher 先生 (Universität Leipzig) や Horst Kessler 先生 (Technische Universität München), James Tam 先生 (Nanyang Technological University), Paul A. Wender 先生 (Stanford University), Tom W. Muir 先生 (Princeton University) をはじめとした多数の海外研究者の講演を拜聴する貴重な機会を得ました。また日本ペプチド学会からも南野直人先生 (国立循環器病センター), 上杉志成先生 (京都大学), 菅裕明先生 (東京大学), 向井秀仁先生 (長浜バイオ大学) が講演され、最新の国際的な研究内容を聞くことができ非常に勉強になりました。

本会では上述したように125件のポスター発表がありました。その中から Excellent Poster Award として7名が受賞しました。受賞者は教員5名、大学院生



服部 竜弥

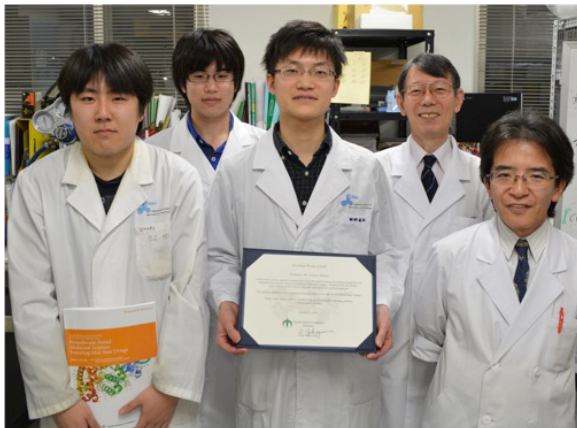
2名ですが、大変光栄なことに私も受賞致しました。本賞には研究内容への激励の意味があると捉え、身の引き締まる思いであります。今後はこの賞を励みとし、研究を通じて自分自身をさらに磨き上げていきたいと思っております。

本稿では受賞の対象となった「Mitocryptides: candidate factors for neutrophil-activating peptides in mitochondrial DAMPs」について簡単に紹介させていただきます。近年、非感染性の炎症疾患に関わる因子としてミトコンドリア由来の damage-associated molecular patterns (mtDAMPs) が注目されていますが、それを構成する主な起炎因子としてはミトコンドリア DNA (mtDNA) やホルミルペプチドが考えられています¹⁾。しかし、2015年、高純度に精製した mtDNA には起炎作用がないことが報告されました²⁾。また、mtDAMPs 中のホルミルペプチド因子は未だ具体的に同定には至っていません。一方で我々は、ミトコンドリアタンパク質由来の断片ペプチドである好中球活性化ペプチド、マイトクリプタイドを同定しており^{3,4)}、mtDAMPs 中の活性因子としての可能性が考えられます^{5,6)}。そこで、マウスに対し同定しているマイトクリプタイドのうち N 末端がホルミル化されたマイトクリプタイド-2や、ホルミル化されていないマイトクリプタイド-1を腹腔内投与した結果、好中球が腹腔内へ浸潤するだけでなく、肥満細胞の脱顆粒が惹起されることも明らかにしました。このように、*in vivo* においてマイトクリプタイドが起炎作用を持つこと、またマイトクリプタイドが mtDAMPs を構成する活性因子の候補であることを示しました。ポスター発表では我々が得ている最新の結果を報告させていただきましたが、発表を振り返ると反省すべき点が多くありました。James Tam 先生が来られた際、練習通りに英語で発表はできましたが、質疑については身振り手振りをまじえた討論となり、英語でのディスカッション能力の研鑽を積む必要性を痛感しました。

最後になりましたが、このような機会を与えて下さった組織委員の木曾良明先生、上杉志成先生、佐々木茂貴先生、堅田利明先生、周東智先生、ならびに審査員の先生方にこの場を借りて深く御礼申し上げます。また、このような執筆の機会を与えて下さった東京薬科大学の林良雄先生、新潟大学の中馬吉郎先生、ペプチドニューズレター編集委員の先生方に心より感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Zhang, Q.; Raouf, M.; Chen, Y.; Sumi, Y.; Sursal, T.; Junger, W.; Brohi, K.; Itagaki, K.; Hauser, C. J. *Nature* 2010, 464, 104-107.
- 2) Prikhodko, A. S.; Shabanov, A. K.; Zinovkina, L. A.; Popova, E. N.; Aznauryan, M. A.; Lanina, N. O.; Vitushkina, M. V.; Zinovkin, R. A. *Biochemistry (Moscow)* 2015, 80, 629-635.
- 3) Mukai, H.; Hokari, Y.; Seki, T.; Takao, T.; Kubota, M.; Matsuo, Y.; Tsukagoshi, H.; Kato, M.; Kimura, H.; Shimonishi, Y.; Kiso, Y.; Nishi, Y.; Wakamatsu, K.; Munekata, E. *J Biol Chem* 2008, 283, 30596-30605.
- 4) Mukai, H.; Seki, T.; Nakano, H.; Hokari, Y.; Takao, T.;



PACIFICHEM2015今昔



瀧 真清

化学のオリンピックよろしく、5年おきにハワイ・オアフ島で開かれる環太平洋国際化学会議 (PACIFICHEM2015) に参加してまいりました。ホノルル国際空港の入国審査場からして、ポスター発表用の長い筒を背負った日本人学生達であふれかえっており、楽しそうな雰囲気にもまれていました。思えば5度目の参加であり、若いころの自分を見るようで感慨深かったです。

今回、私のラボの院生3名がポスター発表にエントリーしていましたが、幸いその中の1人が competition の finalist として選ばれておりました。Student poster competition presentation は初日にハワイコンベンションセンターにて行われ、一般参加者立ち入り禁止区域で、審査員とサシで英語ポスター発表およびディスカッションを行う形式だったようで、終わったあとに当該学生に話を聞いてみると、残念ながら入賞こそ逃しましたが非常にエンカレッジされたようでした。

私の口頭発表は学生のポスター発表と同様、Advanced in peptide and protein chemistry (#6) のセッションにて Cryptand library construction via the 10BASE_d-T for specific binding toward a cancer-related protein という演題にて報告させていただきました。菅裕明先生の素晴らしい Presiding/lecture で幕をあげた本セッションでは、若い方 (e.g. 若林里衣先生: Enzyme-mediated assembly of biomolecules on a designer scaffold based on self-assembled peptides) からベテランPIの先生方 (e.g. William Lubell 先生: Advances in the synthesis and application of heterocycle turn mimics) まで登壇者の英語およびプレゼン内容の質が非常に高く、正直、筆者の発表は見劣りしたと思っています。次回のリベンジを心に誓い会場を後にしました。会場によっても随分雰囲気は違うのですが、のんびりハワイアンな雰囲気というより、緊張感のあるやりとりが続いたセッション #6は個人的には良かったと思います。

ペプチドのセッション #6以外も見渡してみても、今回の参加で幾つか気づいたことがあるので順に述べます。Biological Chemistry の領域に限りますと、Bioorthogonal chemistry: Tools & applications in chemical biology (#343) は、初日に立ち見が出るほど盛況でした。バイオ直交性反応の開発、細胞内特定分子の可視化、omics 系解析など、どの分野や専門からでもアプローチが容易で参入しやすいことを反映しているのかな、と思いました。また、化学者というよりもむしろ pure biologist 達がより興味を持ちそうなセッション題目が増えたように感じました。例えば、極限環境生物 - Extremophiles (#249)、Life at small copy numbers (#137) などです。一昔前にあった、Natural product 云々のような抽象的なセッションタイトルよりも、特定の分子種がそのままセッションタイトルとなっているケースが増えたのも特徴でしょ

Kawanami, M.; Tsukagoshi, H.; Kimura, H.; Kiso, Y.; Shimonishi, Y.; Nishi, Y.; Munekata, E. *J Immunol* 2009, 182, 5072-5080.

5) Hattori, T.; Nakashima, K.; Marutani, T.; Kiso, Y.; Nishi, Y.; Mukai, H. *Biochem Biophys Res Commun* 2015, 463, 54-59.

6) Marutani, T.; Hattori, T.; Tsutsumi, K.; Koike, Y.; Harada, A.; Noguchi, K.; Kiso, K.; Mukai, H.; *Biopolymers* 2015, DOI: 10.1002/bip.22788.

はっとり たつや
長浜バイオ大学大学院
博士後期課程
b108196@nagahama-i-bio.ac.jp



図1. Student poster competition 直後にコンベンションセンターにて

う（例：Heat-shock proteins (#59), Retinal proteins (#395), Luciferin/luciferase (#410) など）。また、私は迂闊にも聞き逃してしまったのですが、David Liu 先生のご講演が内容・表現法ともに秀逸で、全ての瞬間において流麗なご発表だった／やはり彼は天才だった、と噂になっておりました。

PACIFICHEM はポスターおよび口頭発表併せて2万件近くの発表があるマンモス会議でありながら日本化学会の春年会のように一つの会場で全てが行われる訳ではないので、他学域の発表を聞くためには学会が用意するシャトルバスで会場間を移動しなくてはなりません。今回は計算機化学のセッションを中心に、あまり良く分かっていないなりに拝聴してまいりました。以前は Physical chemistry (物理化学) の大枠の中に計算機化学が分類されていたものが、2000年ごろから徐々に大枠が Physical and theoretical chemistry (物理・理論化学) となり、現在では Physical, theoretical & computational chemistry (物理・理論・計算機化学) と変遷しています。今回は全45セッションもあり、その中でアブニシオ、モンテカルロ、分子モデリング等の理論化学計算に関連するキーワードがセッションタイトルになっているものだけでも14セッションあり、細分化が加速している学域である印象を受けました。計算機性能の飛躍的向上と共に、これまでは夢物語だった複雑な理論計算と実験結果との一致、あるいは、実験結果に先んじた予測が現実的となりつつあることが観えます。生体分子同士の複雑な相互作用も、今から20年後位には(分子動力学に替わって)量子力学的な精密な計算が主流になっているかもしれないと、個人的には思っています。ハシゴした限りでは、似たような手法の計算を異なる対象に適用した結果、別々の会場での発表となっているケースも見られ、拝聴には若干非効率的でした。

様々な口頭発表に対して今回共通して思ったのは、いわゆる巨大プロジェクト^{注1)}の割合が目に見えて増えていることです。お約束の最後のスライド(謝辞)には細かな字で名前やグラント名がびっちり、さながら映画のエンドロールのように感じました。新宿の高層ビルを見上げた時のように重厚・荘厳で立派だなあ、と思う反面、一人一人の個人、特に学生や若い研究員の顔が見えづらくなってきて寂しいなあ、とも思います。それと、シンポジウム発表へ聞きに来る学



図2. 青い空, 白い雲, 灼熱の太陽・・・ワイキキの目抜き通り周辺

生と思しき人は殆どおらず^{注2)}、学生はポスター、プロ(フェッサー)は口頭発表と、以前にも増してははっきり住み分けされた感がしました。

注1) 巨大プロジェクトについては、日経サイエンス、2016年1月号に特集されており、特に94~95ページに興味深い記事(巨大プロジェクト化ビッグサイエンスを問う)がありました。

注2) インターネット全盛の時代ですが、その場に足を運んで各分野の雰囲気(栄枯盛衰の匂い?)を嗅ぎとることは非常に有用であり、ネットからは決して得られない貴重な情報元であることを、将来どの分野で仕事をしようか迷っている若い方へのアドバイスといたします。

最後に、学会(化学)以外のハワイ報告です。

①お金：今回、物価が非常に高く感じられました。円安(120円)の時に行ったので特にそう思ったのですが、フードコートでプラスチック容器に入った安物のファーストフードを食べても、直ぐに1000~2000円行ってしまいます。空港からホテルまでの送迎してくれたバスの運転手さんから聞いたのですが、物価の高騰で東京の都心よりもニューヨークよりも住みづらくなってしまう、失業者の問題が深刻だ、とのことでした。華やかなワイキキの目抜き通り周辺(図2)ではあまり感じることはないのですが、Bishop museum からワイキキに抜ける主要幹線バス(路線2)の途中の道路沿いには、日中でも失業者らしい人たちがあふれておりましたし、水族館周辺では、行き場のないブルーテントで暮らす人たちが、突然のゲリラ豪雨に慌てふためいていた姿が記憶に残っています。良いところばかりが見えがちなハワイですが、住めば都ではない気もしました。

②ローカルな食べ物：元横綱曙関の出身地であるオアフ島・ワイマナロ地区でしか栽培されていない幻のハニークリームパイナップルがとても美味しい、との噂だったので、Kahara Mallにあるオーガニック系のスーパーマーケット(Whole foods)へ買いに行きました。実際に食べてみると、酸味が少なく糖度が非常に高いだけでなく、例えが難しいのですが吟醸香(日本酒)のようなパイナップルらしからぬ独特の



図3. ハワイ特産の果物：ハニークリームパイナップル，スターフルーツ，パッションフルーツ，ドラゴンフルーツ

芳香があり、大変楽しめました。ちなみに、パイナップルの葉っぱの部分は写真のように完全に切断されて売られていました(図3)。これは、葉っぱの付け根の部分から(増殖させるための)苗を作られてしまうと、どこの土地でも栽培できるようになり希少価値がなくなってしまうのでこれを防ぐ、いわば模造品対策(コピーガード)のためと思われる。

謝辞：

ラボ財政難の折、電気通信大学 H27年度研究活性化支援システム(研究大学強化促進費補助金；文科省)にて渡航の機会を与えて下さった方々、執筆の機会を与えて下さった新潟大学の中馬先生およびペプチドニュースレター編集委員の先生方、およびPACIFICHEMにて発表の機会を与えて下さったAdvances in peptide & protein chemistry (#6)のオーガナイザーの先生方に心より感謝いたします。

たき ますみ
電気通信大学大学院
情報理工
taki@pc.uec.ac.jp

日本ペプチド学会 第22回ペプチドフォーラム 開催報告

「機能性分子としてのペプチド
と医薬品創製」

日時：2016年3月5日(土)

13:00~17:50

場所：金沢大学 サテライト・
プラザ 3階 集会室

主催：日本ペプチド学会

共催：日本薬学会，日本化学会

後援：北陸大学

オーガナイザー：興村桂子(北陸大学)，小野 慎
(金沢工業大学)



興村 桂子

ペプチドおよびタンパク質は医薬品創製の基盤物質であるだけでなく、生体内で重要な機能を担っており、細胞や細胞膜へのペプチド・タンパク質の多岐に

おける作用は、生体機能の保持、各種疾患の原因およびその治療などに関わっています。また、生体機能分子としてのペプチドやタンパク質および関連技術は酵素、ペプチドホルモン、抗体等のバイオ医薬品、また遺伝子診断や遺伝子治療などを用いた個別化医療、分子標的薬、再生医療の分野などにも応用可能です。現在、日本発の医薬品創製が求められており、その礎として重要な位置にある分野です。

今回は、ペプチドによる疾患の原因解明および治療、また、機能性分子としての応用および創薬を目的としてご研究されている7名の先生方に、ペプチドおよびタンパク質の機能および技術を基にした医薬品創製に役立つ話題をご提供いただきました。

北陸新幹線開通からまもなく1年となります。首都圏からは北陸新幹線利用、また、関西地方からはサンダーバード乗車により朝出発して無理なく参加できる日時として土曜日の13時より開催することにしました。また、参加者の多くが石川県外の方なることを予測して、会場は金沢駅からアクセスの良い金沢大学サテライト・プラザを使わせていただきました。なお、受付時にWelcome sweetsとして金沢銘菓4種類の中から1個を選んでお持ちいただきました。

今回の参加者は71名であり、日本ペプチド学会会員25名、非会員35名、不明11名でした。非会員の先生方



金沢大学サテライト・プラザ



講演中の会場内風景



迫野昌文先生



芳坂貴弘先生



中馬吉郎先生



二木史朗先生



松本邦夫先生



中野 実先生



野水基義先生

に多数ご参加いただくことができたことにより、ペプチド学会広報活動の一端を担うことができたと思われ
ます。また、参加者の職種別では、企業20名、公的機
関2名、大学教員35名、院生・学生14名という内訳で
あり、医薬品創製に役立つ話題提供により製薬会社な
どからもご参加いただくことができたと思われ
ます。参加者の地域別では、北陸地方としては33名（石川
県内28名、富山県内5名）の参加者であり、北陸地方
以外からは、予想通りに首都圏、関西地方が多く、ま
た、青森などの遠方からもご参加いただきました。

今回ご講演いただいた7演題は全て大変興味深い内
容であり、参加者の先生方は熱心にメモを取りながら
聞いておられました。質疑応答の時間も絶え間なく質
問が続き、全ての演題で時間延長されてしまい、お借
りしていた会場の終了時間の都合により総合討論の時
間を省略しなくてはいけない状況になってしまいま
したが、私自身も学ぶところが多く、活気に満ちた大変
楽しい時間を過ごすことができました。

また、休憩時間およびミキサーの時間（少し短く
なりましたが）には演者・座長も含めた参加
者のみなさんにご歓談いただき、交流を深めていた
だくことができました。

最後に、一緒にオーガナイザーを務めてくださ
った小野慎先生、ご講演および座長を快諾してくださ
った諸先生方、ご参加いただいた先生方、スタッフとし
てご協力いただいた先生方および学生の皆さん、写真
を撮影・ご提供いただいた尾形篤太郎先生（北陸大学）、
およびご支援・ご協力いただいた日本ペプチド学会の

皆様にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。

講演者（敬称略）および演題（発表順）

1. 迫野昌文（富山大学）
「合成糖鎖によるレクチン様分子シャペロンの基質認
識機構の解明」
2. 芳坂貴弘（北陸先端科学技術大学院大学）
「非天然アミノ酸導入技術のバイオ医薬への応用展開」
3. 中馬吉郎（新潟大学）
「発癌関連ホスファターゼに対する新規基質同定法と
阻害剤の開発」
4. 二木史朗（京都大学）
「ペプチドを用いた細胞内デリバリー」
5. 松本邦夫（金沢大学）
「特殊環状ペプチドによる人工細胞増殖因子の創製」
6. 中野 実（富山大学）
「膜脂質を動かすペプチドのデザイン」
7. 野水基義（東京薬科大学）
「ラミニンの活性ペプチドを用いた人工基底膜の創製」

おきむら けいこ
北陸大学薬学部
臨床薬学教育センター
k-okimura@hokuriku-u.ac.jp



第48回若手ペプチド夏の勉強会 開催のお知らせ

2016年7月31日（日）から8月2日（火）までの2泊3日で、第48回若手ペプチド夏の勉強会を東京都八王子市にて開催いたします。今回の会場は、東京郊外の自然豊かな場所にある「大学セミナーハウス（東京都八王子市）」です（会場の収容人数の関係で開催場所と日程を以前の案内から変更いたしました）。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：2016（平成28）年7月31日（日）～
8月2日（火）
場所：大学セミナーハウス
〒192-0372 東京都八王子市下柚木1987-1
TEL: 042-676-8511, FAX: 042-676-1220
URL: <https://iush.jp/>
(JR 八王子駅からバスで25分、京王線 北野駅からバスで15分)

世話人：
瀧 真清（電気通信大学 情報理工学研究科 先進理工学専攻）
後藤佑樹（東京大学 理学系研究科 化学専攻）
堤 浩（東京工業大学 生命理工学研究科 生物プロセス専攻）

*参加方法等の詳細に関しては、追ってメールにてお知らせ致します。

(お問い合わせは E-mail: wakatepep48@gmail.com までお願い致します)

日本ペプチド学会からのお知らせ

《平成28（2016）年度 年間行事予定》

平成28年4月16日（土）

第91回理事会

平成28年7月31日（日）～8月2日（火）

第48回若手ペプチド夏の勉強会

場所：大学セミナーハウス（東京都八王子市）

世話人：瀧 真清（電通大）

堤 浩（東工大）

後藤佑樹（東大院）

平成28年10月25日（火）（予定）

第92回理事会・34回評議会合同会議

平成28年10月26日（水）～10月28日（金）

第53回ペプチド討論会

場所：京都テルサホール（京都府京都市）

世話人：赤路健一（京都薬大）

平成28年10月27日（木）（予定）

平成28年度日本ペプチド学会 通常総会

平成28年10月29日（土）

日本ペプチド学会市民フォーラム

場所：京都薬科大学（京都府京都市）

世話人：赤路健一（京都薬大）

平成28年12月（未定）

第93回理事会

平成29年1月18日（水）

第23回ペプチドフォーラム

場所：東京大学 薬学系総合研究棟（東京都文京区）

世話人：相馬洋平（東大院）

後藤佑樹（東大院）

《受付中のアワード》

平成28年度日本ペプチド学会「奨励賞」候補者募集

締切日：5月31日

Akabori Memorial Award 2016候補者募集

締切日：6月30日

JPS Travel Award 候補者募集

締切日：以下の各海外シンポジウムについて要旨締切日の一週間後まで

《平成28年度：海外のペプチドシンポジウム》

(若手参加支援対象)

平成28年 9月3日～9月9日

8th IPS, 34th European Peptide Symposium
(Leipzig, Germany)

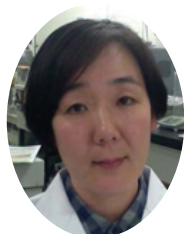
平成28年 6月24日～6月25日

20th Korean Peptide Protein Symposium

平成28年 7月4日～7月7日

5th APIPS, 14th Chinese Peptide Symposium
(Nanjing, China)

新編集委員



北條 恵子

この度、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、微力ながらペプチド学会の発展に貢献できればと思っております。どうぞ宜しくお願い申し上げます。

編集後記

今回、ペプチドニュースレター (No.100) を発行するにあたり、100回記念号として特集を組ませていただきました。赤路会長の巻頭言に続き、二名の名誉会員の先生、並びに昨年度ご定年をお迎えになられたお二人の先生に、日本ペプチド学会の今日までの「あゆみ」を語っていただきました。含蓄のある文章を読ませていただき、日本ペプチド学会の重みを改めて感じるとともに、21世紀の中盤に向けてペプチド科学を繋げていく者として、本当に身が引き締まる思いがいたしました。先生方が開拓されてきたペプチド学は、生命科学の理解・発展のために如何に大きなものであったのかを改めて学ぶ機会となりました。そしてさらに、これから我々が進むべき道をお示し下さっているとと思います。会員の皆様におかれましては、是非ご一読いただければと思います。

本ペプチドニュースレターは、100号発行までの25年間に、以下33名の皆様が編集委員として活動してきました。

宗像 英輔 (1～28), 井口 伸 (3～10),
佐藤 一紀 (3～10), 木村 俊作 (3～18),
西野 憲和 (3～18), 片岡 宏誌 (11～28),
齋藤 一樹 (11～28), 赤路 健一 (19～36),
下東 康幸 (19～36), 北田千恵子 (29～46),
熊谷久美子 (29～49), 永田 宏次 (29～49),
高尾 敏文 (37～44), 坂口 和靖 (37～68),
三原 久和 (45～68), 南野 直人 (50～53),

大高 章 (50～62), 前田 衣織 (50～68),
玉村 啓和 (63～80), 北條 裕信 (63～80),
坂本 寛 (69～87), 野水 基義 (69～92),
松島 綾美 (69～99), 小出 隆規 (81～87),
川上 徹 (81～87), 小野 慎 (88～95),
今野 博行 (88～95), 日高 雄二 (88～95),
林 良雄 (93～100), 中馬 吉郎 (96～100),
中瀬 生彦 (96～100), 保住建太郎 (96～100),
北條 恵子 (100) [カッコ内は発行号数 (敬称略)]。

お忙しい日々の研究や業務の中で、途切れることなく制作を続けて下さいました。皆様の日本ペプチド学会活動への温かいご支援に、この場をお借りして厚くお礼を申し上げます。これからもこの歴史を紡いでくれる若い研究者がペプチド学会の活動の中で一人でも多く輩出されることを願って止みません。

本年度より新たに編集委員になられた北條恵子先生 (神戸学院大学) からのメッセージを掲載しました。また、松島綾美先生 (九州大学) は、昨年度まで8年間という異例の長期に渡って編集委員をご担当くださいました。現編集委員会としてそのご貢献に心より感謝を申し上げます。今後も我々編集委員一同、ペプチド科学の最新動向を積極的に発信し、ペプチド科学分野のさらなる発展に貢献できるよう微力ながら尽力していく所存です。会員の皆様におかれましては、日本ペプチド学会の益々の発展のために、今後ともご理解・ご協力をいただけますよう、どうぞよろしくお願い申し上げます。

末筆ながら、皆様のご研究の進展とご多幸をお祈り申し上げます。

(編集委員：林 良雄, 中馬吉郎)

PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

編集・発行：日本ペプチド学会

〒562-8686 箕面市稲 4-1-2

(榊千里インターナショナル内)

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 (新潟大学理学部化学科)

TEL 025-262-3130, FAX 025-262-6168

e-mail: chuman@chem.sc.niigta-u.ac.jp

中瀬 生彦 (大阪府立大学ナノ科学・材料研究センター)

TEL・FAX 072-254-9895

e-mail: i-nakase@21c.osakafu-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

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

(本号編集担当：中馬 吉郎)