



PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

No.103

2017年 1 月

THE JAPANESE PEPTIDE SOCIETY

<http://peptide-soc.jp>

新年のご挨拶

2016年4月に思いがけず14期会長を拝命し、はや2017年の年明けを迎えました。ペプチド学会会員の皆様のご協力により、2016年度の学会活動をなんとか進めることができました。支えていただいた会員の皆様に厚く御礼申し上げます。また、2016年度から5名の新しい評議員の先生方に学会運営に参加いただくことになりました。伊東祐二先生（鹿児島大学大学院理工学研究科）、大石真也先生（京都大学大学院薬学研究科）、熊谷久美子先生（ペプチド研究所）、中瀬生彦先生（大阪府立大学）、南竹義春先生（アスビオファーマ（株））の5名の先生方です。引き続き理事・評議員を務めていただく先生方とともに、ペプチド学会の活性化に向けてどうぞよろしくお願い申し上げます。



赤路 健一

2016年度は日本ペプチド学会が授与する Akabari Memorial Award 選考の年にあたっており、相本三郎先生（蛋白質研究奨励会）に選考過程の取りまとめを頂きました。この場をお借りしまして、あらためて相本先生に厚く御礼申し上げます。2016年度 Akabari Memorial Award は、世界各地の選考委員による厳正な選考の結果、James P. Tam 先生（シンガポール Nanyang Technological University）が受賞されることに決定いたしました。また、日本ペプチド学会奨励賞につきましても別途選考委員会による選考が行われ、後藤佑樹先生（東京大学大学院理学研究科）と吉田将人先生（東北大学大学院薬学研究科）のお二人が受賞者に決定いたしました。各賞受賞者は、2016年10月に京都で開催された第53回ペプチド討論会での授賞式に臨まれたのち、それぞれの受賞内容について講演されました。

日本ペプチド学会のもっとも重要な活動である2016年度ペプチド討論会は、赤路がお世話させていただき京都市で開催されました。本討論会につきましてはあらためて項を別にしてご報告させていただきます。2017年度の討論会は、本年11月に藤井郁雄先生（大阪府立大学）のお世話により大阪で開催される予定です。ぜひ多くの学会員の先生方にご参加いただき、最新の研究発表を多数紹介いただきますようお願い申し上げます。また、2016年度の若手ペプチド夏の勉強会は、瀧真清先生（電気通信大学）、堤浩先生（東京工業大学）、および後藤佑樹先生（東京大学）のお世話により八王子の大学セミナーハウスで開催されまし

た。153名の若手ペプチド研究者の参加による活発な討論が行われ、参加された若手研究者にとって大いに意義のある会になったことと思います。2017年度の勉強会は大庭誠先生（長崎大学）、出水庸介先生（国立医薬品食品衛生研究所）、および加藤太郎先生（鹿児島大学）のお世話により長崎市の長崎ブルースカイホテルで開催される予定です。多くの若い研究者のご参加を期待しております。日本ペプチド学会は、年2回程度開催されるペプチドフォーラムの後援も行っております。日本ペプチド学会のさらなる活性化に向け、会員の先生方からの新しい企画提案をお待ちしております。

2017年度にも昨年度と同様いくつかの主要国際シンポジウムが予定されております。6月には9th International Peptide Symposium となる25th American Peptide Symposium が Canada, Whistler で開催されます。またアジア・オセアニア地区では、7月に21st Korean Peptide Protein Symposium が Cheju で、10月に12th Australian Peptide Symposium が Queensland で開催される予定です。若手学会員がこれらの国際学会に参加される場合にはペプチド学会から Travel Award を受けることができます。ぜひこれらの支援事業を積極的に活用していただきますようお願いいたします。このうち、IPS (International Peptide Symposium) は、原則としてヨーロッパ、アメリカ、アジア・オセアニアで巡回することになっております。このため、2018年がアジア・オセアニア地区担当となり、2016年開催の34th European Peptide Symposium での Liaison Committee において日本での2018年 IPS 開催が確認されております。現在、二本史朗先生（京都大学）と松崎勝巳先生（京都大学）を中心に開催準備を進めております。ぜひとも IPS 2018に積極的にご参加頂き、本シンポジウムを日本のペプチド科学の新しい展開を世界に発信する機会にさせていただきますようお願い申し上げます。

最近のペプチド討論会の演題からも、日本のペプチド科学がさまざまな学問分野で確実に根を下ろしつつあることを強く感じます。様々なお立場の会員の皆様からの御助言をいただき、日本ペプチド学会の研究者の皆様、特に若い研究者の方々がそれぞれの研究目標に邁進し世界に羽ばたける環境整備に微力ながら貢献するのが日本ペプチド学会の使命だとあらためて感じております。積極的なご提言をなにとぞよろしくお願い申し上げます。最後になりましたが、皆様方のご健康とご研究の進展を願って新年のあいさつとさせていただきます。

第53回ペプチド討論会開催報告

第53回ペプチド討論会は、2016年10月26日（水）から28日（金）の日程のもと、京都薬科大学の赤路がお世話させていただきました。会場となった京都テルサは京都駅から徒歩15分圏内に位置し、地下鉄、近鉄にもアクセス可能なロケーションです。また本会場は、口頭発表用ホールを懇親会会場へと模様替えできるため、口頭発表・ポスター発表・懇親会をすべて同一施設で行うことができました。開催期間中一時雨模様の日もあったため、移動の点では楽ではなかったかと思っております。さらに、京都はすでに観光シーズンに入っていたため、宿泊施設の確保に苦労された参加者の方々もおられたかと思えます。この点では大変申し訳なく思っております。

今回の討論会準備に際しましては運営方式をいくつか変更いたしました。もっとも大きな変更点は演題申し込みとプロシーディング投稿をWeb申し込みに切り替えたことです。なにぶん初めての試みで討論会事務局が不慣れなこともあり、会員の皆様からの演題申し込みに際してご不便をおかけしてしまう場合があります。あらかじめ想定していなかった問題に遭遇することもあり、対応に時間がかかってしまったこともあったかと思えます。紙面をお借りしてお詫び申し上げます。このような事情にもかかわらず、口頭発表48題（受賞講演3題、招待講演2題、一般23題、若手20題）、ポスター発表144題の申し込みを頂くことができました。このうち口頭発表では、ほぼすべての発表が英語で行われ、活発な質疑応答が行われました。発表・討論にご参加いただきました先生方に感謝申し上げます。また、若手口頭発表優秀賞では、六車恭平君（東京薬科大学大学院薬学研究科）、ならびに峯健太君（北海道大学大学院理学研究院）の2件の演題が選ばれました。一方、ポスター発表でも活発な意見交換が行われ、ポスター賞選考があわせて行われました。選考にあたっていただきました先生方にあらためて御礼申し上げます。今回の選考該当ポスター発表からは、7題がポスター賞に選ばれました。

討論会参加者は、一般・学生・招待・賛助会員を含め、計415名となりました。うち、海外からの参加者は招待講演者を含め30名、参加国は7か国（シンガポール、韓国、フランス、アメリカ、オーストラリア、ハンガリー、スペイン）でした。本討論会が英語で運営されていることが徐々に世界的に認知されてきたことが一つの大きな要因であろうと感じております。この傾向がこれからも続くことを大いに期待しております。

本年度の討論会は、隔年のAkabori Memorial Award受賞講演が行われる年にあたり、受賞者であるJames P. Tam教授（シンガポールNanyang Technological University）が受賞講演を行いました。Tam教授のご業績については皆様もご存知かと思いますが、受賞講演ではこれまでの研究経緯から最新の研究成果まで詳しくお話いただきました。多くの会員の先生方の御研究に資するところが大きかったのではないかと考えております。ただ、Tam教授の日程

のご都合上、Akabori Memorial Award授賞式ならびに受賞講演は学会初日10月26日（水）の午後最初のセッションに行われました。また、Soo Hyuk Choi先生（Yonsei University）ならびにChul Won Lee先生（Chonnam National University）のお二人の先生に招待講演を頂くとともに、多くの韓国研究者の方々に討論会にご参加いただきました。今年7月には韓国ペプチド蛋白質シンポジウムが予定されており、今後日韓の学術交流がますます発展することと思います。

今年度の日本ペプチド学会奨励賞は、後藤佑樹先生（東京大学大学院理学系研究科）ならびに吉田将人先生（東北大学大学院薬学研究科）のお二人の先生に授与されました。お二人の先生の授賞式は10月27日（木）午後のペプチド学会総会時、受賞講演は28日（金）午後に行われました。両先生の益々の研究のご発展を祈念するとともに、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。

以上のように、ペプチド学会会員の皆様方の積極的なご参加により無事討論会を終えることができました。現在、プロシーディング（いわゆるグリーンブック）の作成を進めておりますが、今回からプロシーディング投稿にもWeb方式を取り入れました。幸い、特に大きな問題もなく受付を終えることができ、鋭意査読を進めていただいております。製本までもうしばらく作業を進める必要がありますので、お申し込みを頂きました先生方へのプロシーディング送付まであと少々お時間を頂きますようお願い申し上げます。

ペプチド討論会の翌日10月29日（土）には、京都薬科大学愛学ホールにて市民フォーラムを開催いたしました。本フォーラムは毎年のペプチド討論会の前後の日程を利用して長く継続して開催されてきました。本年も産学の第一線で活躍の先生方に、アミノ酸・ペプチドの性質や体の中でどのように働いているかなどについてわかりやすく解説して頂きました。講演をいただきました先生方〔北村仁美様（味の素（株））、小出隆規先生（早稲田大学先進理工学部）、中村浩蔵先生（信州大学農学部）、吉貴達寛先生（京都薬科大学）〕に厚く御礼申し上げます。フォーラムには約50名の方々の参加を頂き、そのうち約40名が一般市民の方々でした。フォーラムの本来の役割を多少なりとも果たせたのではないかと考えております。

最後になりましたが、本討論会を京都で開催するにあたり多くの企業・財団より、協賛、御寄附、広告掲載、企業展示やランチョンセミナー開催のお申し出を頂き、討論会運営に多大のご支援・ご協力を賜りました。この場をお借りして篤く御礼申し上げます。また、日本ペプチド学会事務局の柄崎令子様ならびにWeb申込システムの構築に大変なご苦勞をおかけいたしました同事務局・森川和憲様に心よりお礼申し上げます。以上、2016年度第53回ペプチド討論会のご報告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

Akabori Memorial Award 2016
Discovery, Design and Synthesis of
Peptide Bioactives

It is indeed an honor and a privilege to receive the 2016 Akabori Memorial Award. Professor Akabori has been a source of inspiration to me and many others as a scientist, a teacher and pioneer in peptide sciences.

I began my peptide research under Professor Daniel Rich at the University of Wisconsin. It was my good fortune that I participated, early in my research career, in peptide conferences held in Wisconsin, and then New York City during the early 1970s and listened to passionate discussion on synthetic methodologies and peptide design. These two topics have a profound influence in my research for the next four decades.

In 1976, I joined the laboratory of Professor Bruce Merrifield with the goal of reducing side reactions in peptide synthesis by stepwise solid-phase synthesis. This goal became timely because the merit of solid-phase peptide synthesis was accepted widely after 1984 when Bruce Merrifield was the sole recipient of the Nobel Prize in chemistry. It was also about the same time that my research focus changed to chemoselective ligation chemistry after setting up my laboratory in 1981.

Chemoselective ligation was necessary to produce chemically defined synthetic vaccines and peptide dendrimers, two areas of interest in designing peptide bioactives in my laboratory at the Rockefeller University. It was also clear that peptide ligation could be highly attractive to prepare proteins using unprotected peptide fragments in water and without a coupling reagent. However, chemoselective ligation via an amide bond was not known in the 1980s, but I was inspired by the pioneer work based on template-assisted and proximity-driven ligation by Professor Daniel Kemp of MIT. It was not until the early 1990s that my laboratory was able to solve the amide ligation problem using an unprotected peptide segment with an N-terminal-specific amino acid such as a Cys, Ser or Thr. These three N-terminal, bifunctional amino acids become unique in a peptide chain because they contain two proximally-linked nucleophiles to produce an O/S,N-acyl shift when linked to another peptide segment by an ester or thioester to form an amide through a proximity-driven rearrangement.

We reported our chemoselective ligation findings first in the 1993 American Peptide Symposium¹, but it took a year to get this work published in a refereed journal². Nevertheless, the basis of O/S,N-acyl shift



James P. Tam

becomes the operating principle in nearly all ligation reactions subsequently developed by many other groups. Also in the early 1990s, the mechanism of intein splicing was revealed. It was gratifying to learn that intein splicing in which an endopeptidase embedded in a protein also uses Cys/Ser/Thr as a splicing site and O/S,N-acyl shift as a mechanism to join two segments. I stopped my ligation research in 2000 as my administration burden became too heavy in Singapore where I was charged to set up a new school and a research life science research center.

In the beginning 2010, I took up ligation research again but adopted a new approach using the C-terminal-specific-amino-acid segments which can be mediated by a ligase. Stand-alone ligases are exceptionally rare and currently, only a few were discovered. In 2014, we discovered a highly efficient Asx-specific ligase named butelase 1 which can act as a ligase, cyclase and transamidase³. Butelase 1 has a broad specificity for N-terminal amino acids and accepts nearly all L-amino acid and most D-amino acids.

I used the term peptide bioactives, with the intention to distinguish it from the naturally occurring bioactive peptides. As such, peptide bioactives could contain components of peptides and other biopolymers or chemicals. An example is peptide dendrimer which we introduced to construct chemically defined vaccines and is commonly known as MAP (multiple antigen peptide)⁴. They are branched peptides which can contain lipids, carbohydrates or other chemicals. For synthetic vaccines, this design approach would include a protein deconstructed, a process which involves breaking a protein to parts of interest. They are then modified and reassembled to a simpler form as a dendrimer with or without lipids to achieve a desired biological goal. With this design approach, we were able to develop chemically defined vaccines against malaria and HIV as well as quaternary protein mimetics of HIV entry inhibitors and antiproliferatives at the Vanderbilt University.

Through millions of years of evolution, nature has shown to be the best designer of bioactive peptides. An ongoing research program in my laboratory is to tap into the molecular diversity of nature to discover orally active peptides from medicinal plants. We have focused on hyper-stable peptides with MW of 2–5 kDa and which are stapled with three or more disulfide bonds. Thus far, we had isolated >600 such cysteine-rich peptides from many medicinal plants. Some novel structures and interesting pharmacological properties are beginning to emerge. Our work in ligation research has shown that nature is also the best chemist through million years of evolution. In the coming years, we will continue to discover and engineer novel ligases to provide a new set of tools to construct peptides, proteins and biologics and unprecedented precision and efficiency. Together with the molecular diversity

of scaffolds provided by natural products, we can look forward to an exciting future in the research of peptide bioactives from bioactive peptides provided by nature.

References

1. Liu, C. F.; Zhao, J.; Rao, C.; Tam, J. P. Peptides: Proceedings of 13th American Peptide Symposium (Hodges RS and Smith JA, Ed): ESCOM, 1993, 218.
2. Liu, C. F.; Tam, J. P. J Am Chem Soc 1994, 116, 4149–4153.
3. Nguyen, G. K. T.; Wang, S. J.; Qiu, Y.; Hemu, X.; Lian, Y.; Tam, J. P. Nat Chem Bio 2014, 10, 732–738.
4. Tam, J. P. Proc Natl Acad Sci USA 1994, 85, 5409–5413.

James P. Tam
School of Biological Sciences,
Nanyang Technological University, Singapore
JPTam@ntu.edu.sg

平成28年度日本ペプチド学会奨励賞を受賞して

この度は、日本ペプチド学会奨励賞という名誉ある賞を頂き、大変光栄に存じます。学会長の赤路健一先生をはじめ、選考委員ならびに関連の先生方に心より御礼申し上げます。この度、受賞研究である「新規生物活性ペプチドを創製する人工合成系の確立」について寄稿する機会を頂きました。関連の研究については、3年前のペプチドニュースレターでも紹介させて頂きましたので、本稿では私の研究のモチベーションや研究背景も含めて、より広く概略する形で紹介させて頂ければと思います。



後藤 佑樹

1. 私の研究のモチベーション ～学部・修士時代の研究経験から

私の研究のモチベーションの原点は、初めて研究生生活に身を置いた学部・修士時代にあります。私が学部生として配属されたのは、京大工学部の齋藤烈先生が主催する、有機合成を駆使して核酸の生物有機化学を行う研究室でした。齋藤研では、当時の中谷和彦助教授のご指導の下、核酸中のミスマッチ塩基対やテロメアDNAに結合する人工分子の合成と、それを応用したSNP検出法の開発などに携わりました¹⁻³。研究室のメンバー達と男子校ノリで色んなことに盛り上がりながら夜遅くまで実験を続けた、楽しい日々でした。お陰様で、修士課程までの三年間でそれなりに有機合成技術を習得できましたし、なにより自分の手でオリジナル化合物を作り出す喜びを体感できました。4回生の夏に、初めて自分の化合物を合成し、それが予想通りにDNAに結合した時の感動は今でも覚えています。しかしその一方で、有機合成は一筋縄ではいかない職人芸の側面を持つことを痛感したのも事実です。先輩がやっていた反応を自分がやるとなぜかうまくいかなかったり、時間をかけてカラムをしたのにまった

く精製できていなかったりと、合成で行き詰まった経験は数え切れません。私の研究は合成した化合物の評価や応用展開が主題だったので、目的の化合物がとれないと研究が全く進んでいない感覚にとらわれ、合成の失敗が続くことで積み重なる「がっかり感」はかなりのものでした（今となつては、これらの失敗は貴重な経験だと思えるのですが、学生であった当時の私にはそんな精神的余裕はありませんでした）。その結果、「複雑な化合物を自分の経験と腕で美しく合成する」という合成化学の美学からはかけ離れ、収率やエレガンスは度外視で、いかに合成ステップが短いかという観点で標的の化合物デザインを行ったりもしました（中谷先生、ごめんなさい）。

こんな修士課程までの経験から、オリジナル化合物を作りたい！でも、面倒な合成は嫌だ！というわがままな気持ちが芽生えました。それ以降、『オリジナルな有用化合物を、簡単に、自在に、合成する技術確立したい』ということが、私の研究における一貫したモチベーションになっています。

2. 一連の人工合成研究の背景

今回の受賞対象となった一連の研究では、タンパク質の普遍的な生合成系である「翻訳反応」の人工改変技術が軸となっております。翻訳反応では、①20種類ものビルディングブロック（アミノ酸）が、②配列制御を伴ってつながってゆき、③非常に高分子量の目的物であっても、④選択的かつ高純度に合成されています。このような特長を併せ持った化合物合成系は、有機合成化学や高分子重合技術を含めても他に存在せず、翻訳系は我々が使える中でも最も精密なアミド結合形成システムと言えるでしょう。その一方で翻訳系には、利用可能なビルディングブロックが一般的に20種類の天然アミノ酸に限られるという大きな制限も存在します。90年代以降、この制約を克服するべく、翻訳反応におけるコドンとアミノ酸の対応関係—いわゆる遺伝暗号—を人工的に改変する手法が広く研究されています。実際、21番目・22番目のアミノ酸を遺伝暗号に追加し、非天然型アミノ酸を含んだタンパク質を生産する技術が国内外で活発に開発されてきました⁴。一方で我々は、高性能なアミド結合形成技術とも言える翻訳系を、単にタンパク質の調製に利用するだけではもったいないだろうと考え、より小さく、医薬品の候補として有望な生物活性ペプチドの合成および開発のためのケミカルツールとして活用することを目指しました。

強い生物活性を示すペプチド性天然物の中には、D-アミノ酸やN-メチルアミノ酸といった翻訳合成では利用できない特殊なアミノ酸からなる大環状ペプチドが多く存在します（例えばサイクロスポリンA、図1A）。もしも、このような特殊骨格を含むペプチド（特殊環状ペプチドと我々は呼んでいます）を翻訳系で合成することができれば、生物活性分子を簡便に生産する有用なツールとなるはずですが。私が所属する菅研究室では、遺伝暗号を人工的に書き換える「遺伝暗号のリプログラミング技術⁵」を開発し、特殊環状ペプチドの翻訳合成を達成することを指向した研究を進めてきました。

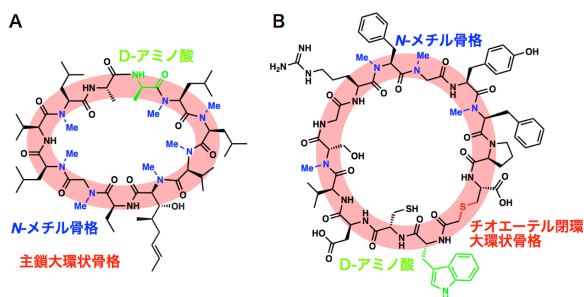


図1 特殊環状ペプチドの例。(A) サイクロスポリン A (天然物)。(B) E6AP 阻害性ペプチド CM₁₁-1 (人工ペプチド)。

3. 翻訳開始反応のリプログラミング法とその応用

私は、翻訳の中でも特に、ペプチド産物の N 末端構造の形成を司る、開始反応のステップに注目して遺伝暗号のリプログラミングに取り組みました。原核生物の翻訳開始反応は、AUG コドンがホルミルメチオン (fMet) をコードして進行することから、通常の翻訳産物では N 末端構造が fMet に制限されてしまいます。これは、多様な特殊ペプチドを自在に合成する上で、大きな問題となっていました。私が確立した開始反応のリプログラミング法⁶では、Met の代わりに非天然アミノアシル開始 tRNA を添加した再構成無細胞翻訳系を用いることで、任意の非天然アミノ酸を人工開始残基として機能させることができます。つまり、開始 AUG コドンに相当するアミノ酸を、fMet から任意のアミノ酸へとリプログラミングでき、(これが翻訳開始反応に許容されれば) N 末端に人工の構造をもったペプチドを合成できる仕組みです (図2A)。実際に様々な人工開始残基を試したところ、翻訳開始反応の基質許容性は驚くほど高いことが分かりました。20種類全てのアミノ酸側鎖骨格や様々な N-アシルアミノ酸だけでなく、D-アミノ酸や短鎖のペプチドであっても開始残基となることを発見し、翻訳産物の N 末端骨格のバリエーションを大幅に拡げることになりました^{7,8}。

この手法を生物活性ペプチドの合成に何とか応用できないかと悩んでいたときに、大きなヒントを与えてくれたのが、初めて参加したペプチド討論会 (4th Peptide Engineering Meeting, 三原先生・石田先生による主催@横浜) でした。そこで、オーストラリアの Wilce 研の発表⁹に登場した抗ガン活性ペプチド G7-18NATE の構造を見た瞬間、先述の手法を応用することで翻訳合成できると確信しました。その後、実際に人工開始残基として N-クロロアセチルトリプトファン (ClAcTrp) を用いた翻訳開始反応のリプログラミングを行うことで、実際に G7-18NATE の翻訳合成を達成しました⁶ (図2B)。この翻訳反応では、N 末端に ClAcTrp が導入された直鎖ペプチドの生成が予想されますが、実際にはクロロアセチル基が下流のシステイン上のチオール部位と自発的に反応し、チオエーテル結合で閉環した大環状ペプチドが得られました。この反応には特別に試薬を加える必要はなく、適切に配列をデザインした DNA 二本鎖を加え、37°C で30分インキュベーションするだけで、翻訳反応と翻訳後化学反応がカップルして進行し、大環状ペプチドが純度良

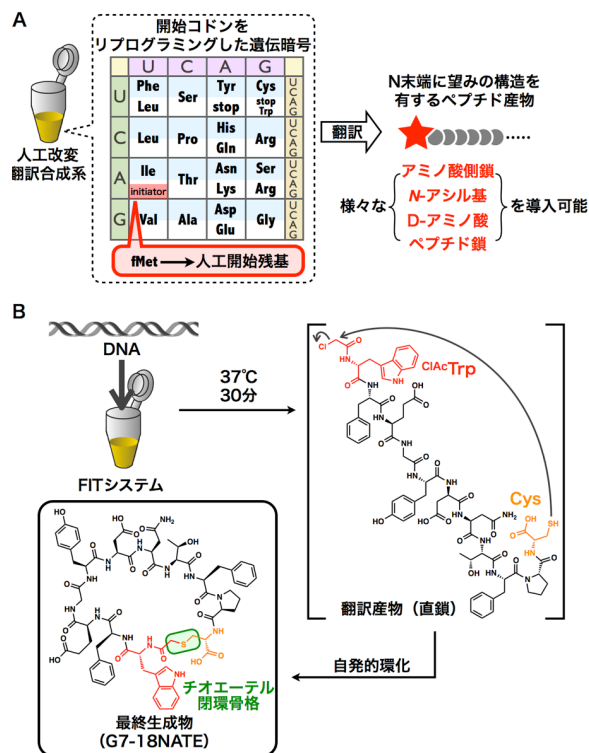


図2 (A) 翻訳開始反応のリプログラミングによる N 末端修飾ペプチドの合成。(B) 大環状骨格を有するペプチドの翻訳合成。

く合成されます。同じペプチドを化学合成する場合には、熟練者でも精製操作を含めて数日かかるのと比べ、我々の人工翻訳系は混ぜるだけ・短時間で純度の高い化合物が得られ、「がっかり感」を経験することのない簡便な合成法と言えます。

この手法の最大のメリットは、mRNA display^{10,11}と呼ばれる試験管内分子進化法と組み合わせることで、大規模な大環状ペプチドライブラリーを作成し、その中から望みの生理活性を有するペプチドを迅速に探索できることにあります。Random Peptide Integrated Discovery (RaPID) システムと名付けたこの技術では、1兆種類以上の異なる配列の大環状ペプチドの集団の中から、特定の標的タンパク質に結合する活性ペプチドを迅速に同定することができます。例えば、子宮頸がんの発症に関わるユビキチン転移酵素 E6AP を標的とした RaPID システムにより、図1B で例示した大環状 N-メチル化ペプチドが見出されました (サイクロスポリンとの構造モチーフの類似性に注目して下さい)¹²。このペプチドは E6AP に対して $K_D = 600$ pM という非常に強い結合親和性を示し、E6AP と E2 タンパクとのタンパク-タンパク相互作用を阻害することで、ユビキチン化反応自体も抑えます。本技術は、欲しい生物活性を示す環状ペプチドを創製するための新手法となりました。実際、菅研ではその後様々な標的について RaPID システムを適用し、多くの人工特殊環状ペプチドの開発に成功しています¹³。

4. ペプチド骨格変換酵素を組み込んだ人工合成系

遺伝暗号をリプログラミングした人工翻訳系によ

り、様々な特殊環状ペプチドが合成できるようになりましたが、その主鎖骨格は依然として単純なアミド結合に限られておりました。一方で、天然物として発見されるペプチドの主鎖骨格にはヘテロ環骨格がよく見られ（図3A）、強い生理活性を発揮する上で重要な骨格モチーフとして機能しています。そこで私は、Cys/Ser/Thr 残基部分のアミド結合を脱水ヘテロ環化し、主鎖アゾリン環骨格へと変換する酵素群に注目しました（図3B）。具体的には、翻訳後ヘテロ環化酵素の一種である PatD¹⁴を我々が開発してきた人工翻訳系に組み込むことで、基質 DNA の転写・翻訳・アゾリン環修飾の三ステップの反応が一つのチューブ内で進行する人工生合成系（FIT-PatD システム）を確立しました¹⁵。研究を始めて分かったことですが、PatD 酵素の基質許容性は非常に高く、本技術により人工のアゾリン含有ペプチドを多数生産できることを実証しています（図3C）。この人工生合成系については、2014年1月のペプチドニュースレターでも紹介させて頂いたので、興味を持たれた方はそちらも読んで頂ければ幸いです。

5. おわりに

以上、誰がやっても合成失敗の「がっかり感」を経験することなく、望みの化合物を得ることができる、汎用生合成ツールの確立を目指した研究を紹介させて頂きました。将来的には、分子生物学者の方々にも気軽に使ってもらえるような合成システムを作り、誰もがオリジナル化合物を使って研究を進められる、ケミカルバイオロジーの新技术を提供できればと夢描いています。

最後になり恐縮ですが、一連の研究を様々な形で支えて下さった皆様に心から感謝申し上げます。本稿に記載の研究を指導して下さいた菅裕明先生・村上裕先生はもちろんのこと、素晴らしい研究を展開してくれた山岸祐介君・伊藤悠美さん・加藤保治君・角田翔太郎君にも深く御礼申し上げます。また、異分野から飛び込んだ私を温かく迎え、仲良くして頂いている本学会の友人達、諸々の機会においてご指導ご鞭撻を頂いております本学会の先生方にも、この場を借りて改め

て御礼申し上げます。これからも微力ながらペプチド科学の魅力を高める研究を展開していきたいと考えておりますので、引き続きどうぞよろしくお願いいたします。

参考文献

1. Goto, Y.; *et al.* Chembiochem 2007, 8, 723-726.
2. Goto, Y.; *et al.* Anal Bioanal Chem 2007, 388, 1165-1173.
3. Nakatani, K.; *et al.* Nat Chem Biol 2005, 1, 39-43.
4. Xie, J.; *et al.* Curr Opin Chem Biol 2005, 9, 548-554.
5. Goto, Y.; *et al.* Nat Protoc 2011, 6, 779-790.
6. Goto, Y.; *et al.* ACS Chem Biol 2008, 3, 120-129.
7. Goto, Y.; *et al.* RNA 2008, 14, 1390-1398.
8. Goto, Y.; *et al.* J Am Chem Soc 2009, 131, 5040-5041.
9. Porter, C.; *et al.* Pep Sci 2006, 43, 119-128.
10. Roberts, R. W. *et al.* Proc Natl Acad Sci USA 1997, 94, 12297-12302.
11. Nemoto, N.; *et al.* FEBS Lett 1997, 414, 405-408.
12. Yamagishi, Y.; *et al.* Chem Biol 2011, 18, 1562-1570.
13. Passioura, T.; *et al.* Annu Rev Biochem 2014, 83, 727-752.
14. Schmidt, E. W.; *et al.* Proc Natl Acad Sci USA 2005, 102, 7315-7320.
15. Goto, Y.; *et al.* Chem Biol 2014, 21, 766-774.

ごとう ゆうき
 東京大学 大学院理学系研究科 化学専攻
 y-goto@chem.s.u-tokyo.ac.jp

平成28年度日本ペプチド学会奨励賞を受賞して

この度は日本ペプチド学会奨励賞という大変名誉ある賞を頂戴し、非常に嬉しく思っております。会長の赤路健一先生をはじめ、理事、評議員の先生方、また選考委員の諸先生方に本紙面をお借りして心より御礼申し上げます。



吉田 将人

私は東京工業大学大学院理工学研究科応用化学専攻高橋孝志教授および土井隆行准教授の研究室で学位を取得後、独国マックスプランク研究所の Herbert Waldmann 先生の研究室にて博士研究員として2年間留学する機会を頂き、平成20年に東北大学大学院薬学研究科反応制御化学分野土井隆行教授の研究室に着任し、現在に至っております。現在では興味深い生物活性を示す天然有機化合物に注目し、特に環状ペプチド類についてその全合成を基盤とした作用機構解析を中心に研究を行っております。

本稿では、受賞の対象となりました「中分子環状ペプチド類の全合成を基盤とした作用機構解明に向けた研究」について概説させて頂きたいと思います。

はじめに

天然有機化合物群は古くから創薬研究の標的化合物として利用されており、現在までに見いだされた医薬品の約50%以上が天然物由来と言われております。天

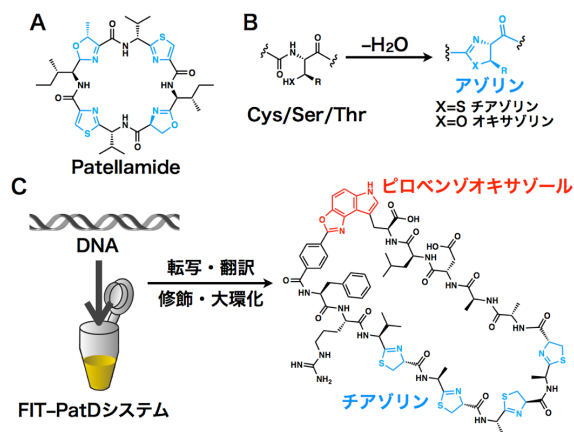


図3 (A) アゾリン骨格含有天然物の例。(B) 翻訳後脱水ヘテロ環化酵素によるアゾリン形成反応。(C) FIT-PatD システムを用いた大環状アゾリンペプチド合成の一例。

然物に含まれる部分環構造の83%は一般のライブラリー化合物にはない特異な構造であることが知られており、近年の研究から天然物が示す化合物分布（ケミカルスペース）が医薬品の分布図に良く相関していることが明らかにされ、天然物を基盤とした創薬研究を展開することでリード化合物の迅速な探索に繋がることが期待されます。現在利用されている天然物由来の医薬品には、興味深いことに創薬研究の指標となる“Lipinski's Rule of Five”から外れているものが多く含まれ、分子量500から3000の中分子クラスの化合物群が次世代創薬研究のシードになると期待されています。私はそのような中分子化合物群に含まれる生物活性環状ペプチド類に注目し、その作用機序の解明に向けた研究を行っておりますが、そのためには合成化学を基盤とした誘導体合成が必須であり、その前提として合成経路の確立を目的とした全合成が重要であると考えています。特に、環状ペプチド合成は従来の鎖状ペプチドとは異なり、大員環構築特有の環化位置の設定が全合成を行う上で重要となります。現在以下に示す天然由来環状ペプチド類について研究を進めておりますが（図1）¹⁻¹⁰、その中でも本稿では、興味深い生物活性を示す destruxin E (**1**) について、作用機序の解明を指向した構造活性相関研究を可能とする全合成を中心に概説したいと思います。

Destruxin E の全合成

Destruxin E (**1**) は、1980年に Païs らによって糸状菌 *Metarhidium anisopliae* から単離・構造決定された19員環デブシペプチドであり、分子内に5つのアミノ酸 (β -アラニン, L-N-メチルアラニン, L-N-メチルバリン, L-イソロイシン, L-プロリン) と α -ヒドロキシカルボン酸誘導体を有し、 α -ヒドロキシカルボン酸側鎖に特徴的なエポキシドが存在します。Destruxin E (**1**) は単離当初は昆虫毒素として知られていましたが、1995年に Vázquez らによって強力な V-ATPase 阻害活性を示すことが報告され、数十種類におよぶ destruxin 類の中でも側鎖にエポキシドを有する destruxin E (**1**) が強力な V-ATPase 阻害活性を示します。V-ATPase は癌細胞の浸潤に寄与していることが明らかにされており、このことから V-ATPase 阻害活性を示す化合物は新規抗癌剤として期待されています。一方、2003年には共同研究者の中川大博士（中部大学）らによって、destruxin 類が破骨細胞の形態変化を誘導し、V-ATPase を阻害する濃度よりも低濃度かつ可逆的に骨吸収を抑制することが明らかにされています。骨粗鬆症治療薬の代表的なものとしてビスホスホネート製剤がありますが、破骨細胞そのものを殺傷するために骨芽細胞と連携して行う骨の再構築が困難になる副作用が知られております。このことから破骨細胞を殺傷せずに骨吸収のみを抑制できる化合物が望ましいと考えられ、可逆的に骨吸収を抑制する destruxin E (**1**) を基盤とすることで新規骨粗鬆症治療薬の開発が期待できると考えています。まずはその作用機構の解明に向けて、構造活性相関研究を可能とする合成法の確立を目的に **1** の全合成について検討しました。研究開始当時まで **1** の生物活性に関する研究について報告例はありましたが、合成研究につ

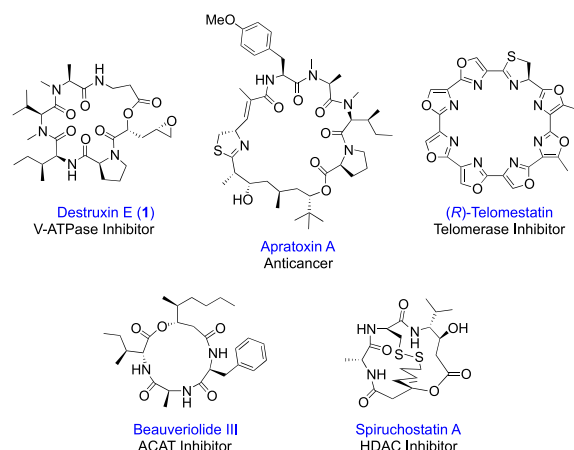
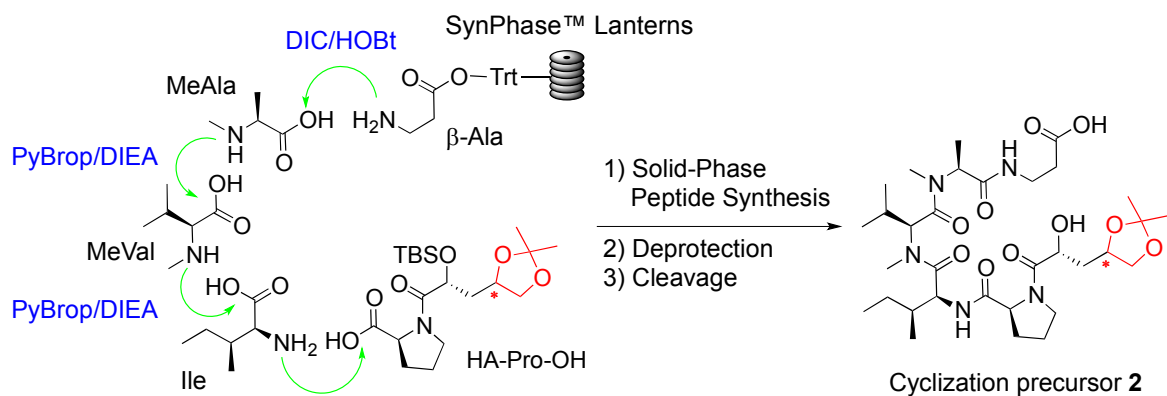


図1 現在合成研究を進めている環状ペプチド類

いては側鎖を改変した誘導体合成に留まり、**1** の全合成の報告はありませんでした。また、 α -ヒドロキシカルボン酸側鎖に存在するエポキシドの立体化学が決定されていなかったため、はじめに全合成による構造決定を行いました（図2）。実際には、将来的な誘導体合成を指向して、多検体を同時に扱うことのできる SynPhase™ Lanterns（図3）を利用した固相合成法を用いることで環化前駆体となる6残基鎖状ペプチド **2** をはじめに合成しました。この際、固相担体上への担持から切り出しまで、一般的な液相合成で行う分液操作やカラム精製を行いません。そのため、最終的に生成物を純度良く得るためには各段階の反応転化率および収率を高く維持する必要があります。Destruxin 類は N-メチルアミノ酸を有するため、窒素原子上の立体障害により縮合反応が進行しにくいことが予想されましたが、適切な反応条件を設定することで望む **2** を高収率で得ることができ、マクロラクトン化反応による19員環の構築と側鎖エポキシドの導入を経て、所望の **1** を得ることに成功しました。また、同様の合成法に基づき、エポキシドの立体化学のみが異なる *epi-1* についても合成を行いました。得られた **1** および *epi-1* の各種スペクトルデータを天然物と比較した結果、**1** が良い一致を示したことから未決定であったエポキシドの立体配置を *S* と決定することができ、V-ATPase 阻害活性の評価から **1** が天然物と同等の活性を示すこと、また *epi-1* に比べ10倍程度強い阻害活性を示すことを見出し、V-ATPase 阻害活性にはエポキシドの立体化学が重要であることを初めて明らかにしました¹¹。

Destruxin E の誘導体合成を基盤とした構造活性相関研究

次に、全合成により確立した合成法を利用して、destruxin E (**1**) の誘導体合成を基盤とした構造活性相関研究について検討しました。活性発現に重要と考えられるエポキシド周辺は変更せず、MeAla, MeVal および Ile の各アミノ酸残基の側鎖を変えた誘導体を合成し、活性評価を行うことで破骨細胞に対する構造活性相関情報が得ることを計画しました。実際の合成は、図3に示します概略に基づき、スプリット&プール法を利用した固相合成によって行いました。



固相合成法を利用した環化前駆体の合成

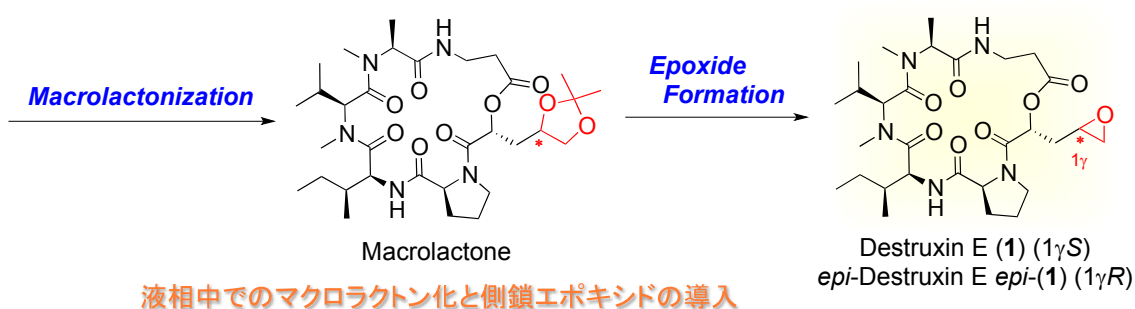


図2 固相合成法を活用した destruxin E の全合成

18種類の環化前駆体を調製後、全合成と同様に液相中においてマクロラクトン化と側鎖エポキシドの構築を行うことで設計した全ての誘導体の合成に成功しました（図4）。上記に示しました通り、本誘導体合成では19員環およびエポキシドの構築を液相中で行っており、一化合物当たり液相中にて5工程、延べ90工程の操作を必要としますが、各工程の後処理および精製法を簡便に行うことで効率的な誘導体合成が可能です。得られた誘導体について破骨細胞を利用した活性評価から、活性発現には MeAla 残基が必須であること、Ile 残基の Phe 残基への置換は著しく生物活性を損なうことが明らかとなり、標的同定を可能とする分子プローブの創製に向け有用な知見を得ることができました¹²。現在は構造活性相関情報を基に分子プローブの作製を行っており、destruxin E (1) の標的同定を行っていきたいと考えています。

おわりに

本稿では破骨細胞に対して可逆的な骨吸収抑制作用を示す destruxin E (1) について、その全合成を基盤とした誘導体合成と構造活性相関研究について概説しました。これにより標的の同定に向けた分子プローブの作製が可能となり、その作用機序の解明に期待がもたれます。また、本稿ではお示しできませんでしたが destruxin E (1) のスケールアップ合成にも成功し¹³、これまで天然からの供給量の問題から実施困難であった *in vivo* での評価への展開が可能となります。これ

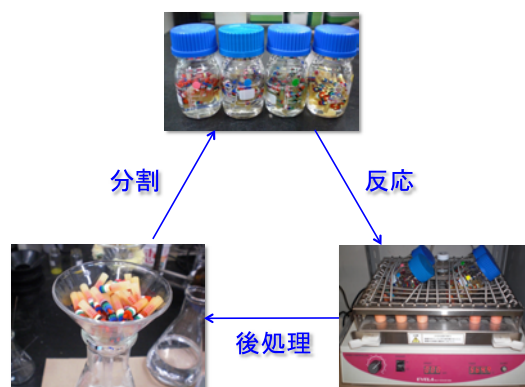


図3 Synphase™ Lanterns を利用した誘導体合成

らの発展研究から得られる結果は、新規骨粗鬆症治療薬の開発に向けた有用な知見になるだけでなく、近年注目されている環状ペプチドを基盤とした創薬研究の足がかりになると期待しています。

最後になりましたが、本稿で紹介させて頂きました内容は東北大学大学院薬学研究科反応制御化学分野において行われましたものであり、終始御指導御鞭撻頂きました土井隆行教授に本紙面をお借りして深謝申し上げます。また、本研究成果は共同研究者の皆さんの協力無しでは達成することができなかつたと強く感じています。特に、合成研究において中心的な役割を

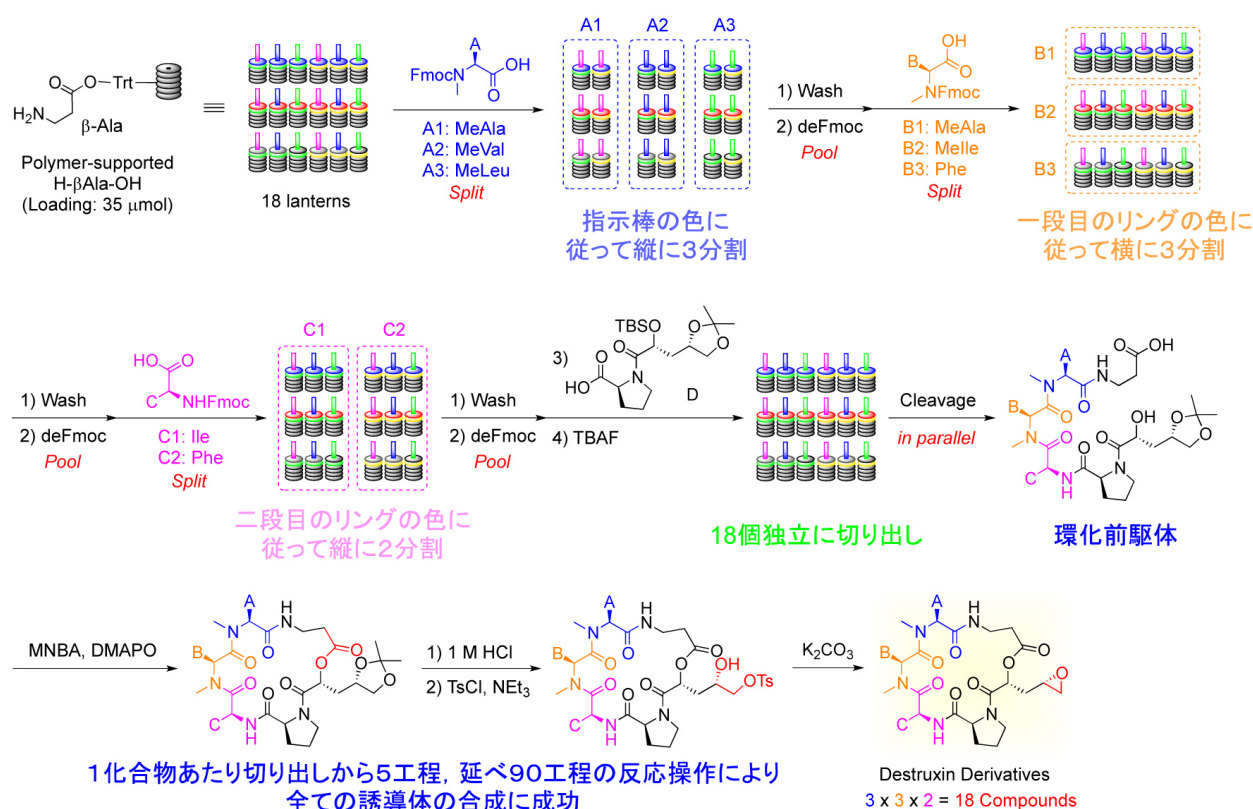


図4 スプリット&プール法に基づく destruxin E のライブラリー合成

担った竹内久征氏、石田恵崇氏、佐藤寛氏、安達謙太氏、生物活性評価でご協力頂きました中部大学中川大先生および村瀬隼人氏に深く感謝致します。これからは私が得意とする合成化学を活用することで環状ペプチドを利用した研究を進展させ、ペプチド化学の発展に貢献していきたいと思っております。今後とも、御指導御鞭撻のほど、宜しくお願い申し上げます。

参考文献

- Doi, T.; Yoshida, M.; Shin-ya, K.; Takahashi, T. *Org Lett* 2006, 8, 4165–4167.
- Shibata, K.; Yoshida, M.; Doi, T.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett* 2010, 51, 1674–1677.
- Doi, T.; Shibata, K.; Yoshida, M.; Takagi, M.; Tera, M.; Nagasawa, K.; Shin-ya, K.; Takahashi, T. *Org Biomol Chem* 2011, 9, 387–393.
- Shibata, K.; Yoshida, M.; Takahashi, T.; Takagi, M.; Shin-ya, K.; Doi, T. *Bull Chem Soc Jpn* 2013, 86, 1453–1465.
- Masuda, Y.; Suzuki, J.; Fujino, Y.; Yoshida, M.; Doi, T. *J Org Chem* 2014, 79, 8000–8009.
- Yoshida, M.; Onda, Y.; Masuda, Y.; Doi, T. *Biopolymers (Peptide Science)* 2016, 106, 404–414.
- Doi, T.; Muraoka, T.; Ohshiro, T.; Matsuda, D.; Yoshida, M.; Takahashi, T.; Omura, S.; Tomoda, H. *Biorog Med Chem Lett* 2012, 22, 696–699.
- Masuda, Y.; Aoyama, K.; Yoshida, M.; Kobayashi, K.; Ohshiro, T.; Tomoda, H.; Doi, T. *Chem Pharm Bull* 2016, 64, 754–765.
- Doi, T.; Otaka, H.; Umeda, K.; Yoshida, M. *Tetrahedron* 2015, 71, 6463–6470.
- Yoshida, M.; Sasahara, K.; Doi, T. *Tetrahedron* 2015, 71, 7648–7653.
- Yoshida, M.; Takeuchi, H.; Ishida, Y.; Yashiroda, Y.; Yoshida, M.; Takagi, M.; Shin-ya, K.; Doi, T. *Org Lett* 2010, 12, 3792–3795.
- Yoshida, M.; Ishida, Y.; Adachi, K.; Murase, H.; Nakagawa, H.; Doi, T. *Chem Eur J* 2015, 21, 18417–18430.
- Yoshida, M.; Sato, H.; Ishida, Y.; Nakagawa, H.; Doi, T. *J Org Chem* 2014, 79, 296–306.

よしだ まさひと
東北大学大学院薬学研究科反応制御化学分野
masahito@mail.pharm.tohoku.ac.jp

第53回ペプチド討論会若手口頭発表賞を受賞して

2016年10月26日から28日にかけて京都テルサで開催された第53回ペプチド討論会において、英語による若手口頭発表という貴重な機会をいただきました。同時に、若手口頭発表賞という大変光栄な賞を受賞することができました。今回の受賞対象となりました研究内容である「Effect of Oligomerization and Orientation of Biom mineralization Peptides for Silver Nanostructure Formation」につきましてご紹介します。



峯 健太

ナノ金属はバルクサイズの金属とは異なる特異な性質を示すことが知られ、構造に強く依存するため、サイズや形状の厳密な制御が応用に必要とされています。生物における骨や歯などの無機ナノ構造体の形成は、生体分子の有する特異的認識能によって制御されており、このような鉱質形成はバイオミネラリゼーションと呼ばれています。特にペプチドは、多様な無機物に対して特異的な親和性を示すため、鉱質形成を促進するバイオミネラリゼーションペプチド (Biom mineralization Peptide, BMPep) が進化工学的手法によって多数開発されています。

北大・坂口研究室では、生体分子の自己組織化能を利用した機能性分子の多量体化と配向化によって、ナノ構造体形成を制御する研究を行っており、現在までにアミロイドペプチドを用いた Structure-Controllable Amyloid Peptide (SCAP) により、BMPep を用いたチタニアのナノワイヤー形成制御や、金ナノ粒子からの方向選択的なペプチドのナノワイヤー形成制御に成功しています^{1,2}。また、当研究室では Structure Control Element (SCE) によるナノ構造体形成制御を実施しており、癌抑制タンパク質 p53 の四量体形成ドメイン (p53Tet) を peptidic SCE (pSCE) として用い、パラジウムに対するバイオミネラリゼーションペプチドを多量体化させることで、p53Tet の多量体構造を反映したパラジウムとペプチドの複合体によるアモルファスを形成することに成功しました³。

本研究では、銀ナノ構造体の構造制御を研究対象としています。銀は多機能性材料として知られており、触媒活性、高い熱・電気伝導性、特異的な光学特性を示し、近年では銀ナノマテリアルの生理活性についても注目されています。当研究室でもこれまでに、銀ナノプレートが特異的な抗癌活性を有していることを報告しています⁴。このように有用な銀ナノ構造体の形成制御を行うために、銀に対する BMPep である TATA binding protein (TBP) を多量体化および配向化させることによる銀ナノ構造体形成への効果について調べました。まず、p53Tet を pSCE として用いて TBP を結合させた、TBP-p53 ペプチドを合成しました。p53Tet は N 末端から二次構造として β ストランド、ターン、 α ヘリックスから構成され、ヘリックスバンドルにより N 末端が立方体の 4 つの頂点に位置している四量体を形成します。本研究では四量体およ

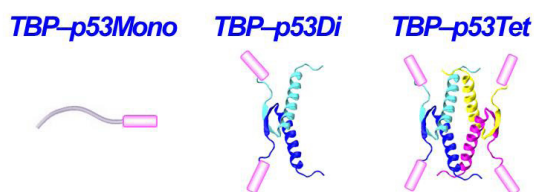


図1 TBP-p53の構造

び二量体と単量体を形成する変異体の N 末端に TBP を融合することで、TBP の配向制御を行いました (図1)。その後、TBP-p53 ペプチドを硝酸銀溶液に加え、アスコルビン酸によって銀の還元を行い、バイオミネラリゼーション反応を実施しました。その結果、四量体を形成する TBP-p53Tet 存在下では六角形の銀ナノプレートが観察されましたが、二量体、単量体と多量体数が減少するにつれて、ナノプレートの形成率が減少し、形状は歪なものが多くなることを見出しました。続いて、水晶振動子マイクロバランス (QCM) 法を用いて銀ナノ粒子および銀ナノプレートに対する TBP の単量体および四量体の結合能を解析したところ、TBP-p53Tet が銀ナノプレートに対して強い結合能を示しました。これらの結果から、TBP が四量体を形成することによって、成長過程にある銀結晶の {111} 面を優先的に認識し結合することが示唆されました。同時に、{111} 面方向への結晶成長を阻害することで銀ナノプレート形成を促進していると考えられました。

続いて、p53Tet 以外の pSCE による多量体化効果を見るために、Coiled-coil (CC) ドメインペプチドを pSCE として用いて TBP を多量体化しました。CC と融合することによって、様々な価数の TBP を同一平面上に固定することを可能としました。本研究では、二量体、三量体および四量体を形成する CC に TBP を融合させた TBP-CC を合成することで、TBP の平面的な多量体化効果を調べました (図2)。TBP-CC を用いて銀ナノ構造体形成を行った結果、TBP-p53 ペプチドと同様に六角形の銀ナノプレートが観察されました。興味深いことに、価数の高い四量体よりも三量体が高い銀ナノプレート形成率を示しました。TBP-p53 を用いた際には四量体が最も高いナノプレート形成能を示したことから、TBP による銀ナノ構造体の形成制御には、価数だけではなく配向が重要であることが示されました。TBP-p53 においては、四量体である TBP-p53Tet が最も高い銀ナノ構造制御能を示しましたが、TBP-p53Tet の立体構造から、TBP-p53Tet は平坦な銀表面に対して 3 つの TBP を用いて結合していると考えられました。このことから、Ag-TBP 間において、3 つの結合サイトによる相互作用が銀ナノプレート形成制御に重要であることが示唆さ

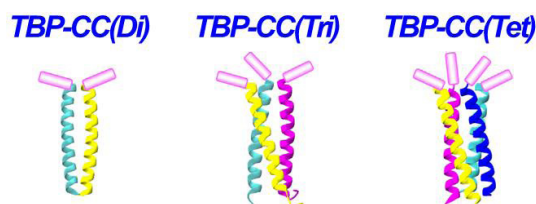


図2 TBP-CC の構造

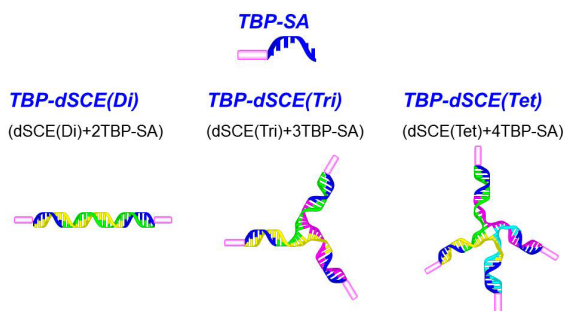


図3 TBP-dSCE の構造

れました。

次に、立体構造制御の自在なデザイン性に優れたDNAをSCEとして選択した場合のTBPの多量体化効果を調べました。そのために、DNAをdeoxyribonucleic acid SCE (dSCE)としてデザインしました。そして、TBPを6塩基のDNAからなるアタッチメント配列 Strand Adaptor (SA) の5'末端に付加させたTBP-SAを合成し、TBP-SAとdSCEをアニーリングさせることで、多量体化TBPであるTBP-dSCEを形成させました。この方法により、二量体、三量体および四量体化TBP-dSCEを合成しました(図3)。これらの多量体化TBPを介した銀ナノ構造体形成では、TBP-p53やTBP-CCと同様に銀ナノプレートが多く形成されました。銀ナノプレート形成率を解析した結果、TBP-dSCE間では三量体および四量体において、銀ナノプレート形成率が高いことが示されました。四量体化TBP-dSCEにおいては、DNAの配向からTBPは四面体構造をとりうるため、平面に対して3つの結合サイトが銀に作用すると考えられました。そのため、TBP-dSCEにおいて、Ag-TBP間の3つの結合サイトが銀ナノプレート形成に重要であることがTBP-pSCEと同様に示されました。

これらの結果から、TBP-pSCEおよびTBP-dSCEに共通して、3つの結合サイトを介した銀{111}面特異的結合による成長面の制御が、銀ナノプレート形成に重要であることが導かれました。以上より、BMPepの多量体化と配向化をペプチドおよびDNAの自己組織化により制御することで、精密な金属ナノ構造体形成制御が可能になると期待されます。

本研究は、北海道大学坂口和靖先生のご指導のもと行いました。坂口先生にはこの場をお借りして心より感謝申し上げます。最後になりましたが、今回のペプチド討論会をお世話していただきました京都薬科大学赤路健一先生をはじめ審査員の先生方ならびに受賞に際しご支援いただいた国産化学株式会社様へ厚く御礼申し上げます。

参考文献

1. Sakai, H.; Watanabe, K.; Asanomi, Y.; Kobayashi, Y.; Chuman, Y.; Shi, L.; Masuda, T.; Wyttenbach, T.; Bowers, M.T.; Uosaki, K.; Sakaguchi, K. *Adv Funct Mater* 2013, 23, 4881-4887.
2. Sakai, H.; Watanabe, K.; Kudoh, F.; Kamada, R.; Chuman, Y.; Sakaguchi, K. *Sci Rep* 2016, 6, 31993.

3. Janairo, J. I. B.; Sakaguchi, T.; Hara, K.; Fukuoka, A.; Sakaguchi, K. *Chem Commun* 2014, 50, 9259-9269.
4. Sakaguchi, T.; Mine, K.; Kudoh, F.; Kamada, R.; Sakaguchi, K. *Chem Lett* 2015, 44, 327-329.

みね けんた
北海道大学大学院理学研究院
化学部門生物化学研究室
k-mine@sci.hokudai.ac.jp

34th European Peptide Symposium に参加して

34th European Peptide Symposium

が9月4日から9月9日の6日間、ドイツのライプチヒ、ライプチヒ大学にて開催されました。この学会は私にとって、初めての海外であったので、楽しみと不安が入り混じりながらの出発となりました。一日目は、ホテルへと向かうだけでしたが、ライプチヒ空港から電車に乗り換える際、ドイツの駅には改札がないことに驚きました(もしかすると海外ではこちらが主流?)。

学会の講演自体は二日目から始まりました。私は英語の聞き取りは苦手で、英語を聞いて話についていくのに必死でした。二日目の夜には、京大から来ていた学生の方達と一緒に、Auerbachs Keller (アウアーバハス・ケラー) というレストランでご飯を食べました(図1)。私は話に聞くまで知りませんでしたが、有名なレストランのようで、かつてはドイツに留学中の森鷗外も訪れたことがあるという歴史あるレストランのようです。ちなみに私たちが行った日は他の日本人の学生や先生方も多く来ておられました。料理自体も日本ではあまり口にしないような味付けのものもありましたが、どれも美味しかったです。

三日目には、ポスター発表をさせていただきました。正直、英語の質問を一度で聞き取る自信はなくディスカッションに不安もありましたが、試行錯誤しながら議論をできればよいと考えておりました。ポスター発表の前には3分間のショートプレゼンテーションを行わせていただきました。3分間といえど、英語での発表は慣れていなかったため、発表前は結構緊張しました。また当初、この場では質疑応答を行わないということだったのですが、実際のプレゼンテーションが始まると、座長の機転(?)により、一つだけ質問を受け付けましょうという流れとなりました。この場では質問が来ないとたかをくくっていた私は、この時ものすごく焦りました。自分の順番となり、たどたどしい英語ながら、3分間のスピーチを無事に終えた後、質疑タイムとなりました。結果として、一回では質問をうまく聞き取ることができず、その場ではしっかりと回答をすることができず準備不足を露呈してしまいました。今後また英語で発表の機会があれば、今回の悔しさを糧にしたいと思います。ちなみに、その時に質問していただいた方には、後ほどポス



金田 雅仁



図1 Auerbachs Keller のメニュー表。残念ながら肝心の料理は撮り損ねてしまいました…。



図2 トーマス教会前のバッハ像

ター発表の会場にて、再度ディスカッションをさせていただくことができました。

四日目の午後は少し時間に余裕があったので、私はライブチヒの街を観光いたしました（その時間催されていたサッカーカップには参加しませんでした…）。ライブチヒはバッハやメンデルスゾーンらにゆかりのある音楽の街として知られています。バッハにゆかりのあるトーマス教会がライブチヒ大学から徒歩で行ける距離にありましたので、足を運んでみました。教会内部は無料で公開されていて、私が行った時にはパイプオルガンが流れておりました（図2）。また、個人的に少し関心があったので通りにあった本屋にも立ち寄ってみました。本屋には翻訳された日本の漫画が割とたくさん置いてあって、日本の漫画は海外でも結構普及しているのだなと驚きました。また漫画に限らず、街では“SUSHI”をはじめとしたアジア食の店も結構見かけ、アジアの文化は海外でも人気があるのだ



図3 SUSHI…?興味は惹かれましたが、味は未知数だったので、結局食べませんでした。念のため述べておくと、ちゃんとしたお寿司屋さんもありました。



図4 Gala Dinner での表彰式にて

なと感心いたしました（図3）。

五日目の夜には、大学近くの Moritzbastei（モーリッツ・バスタイ）というお店で Gala Dinner が開かれました。このお店は元々要塞であったところをクラブへと改修したところのようで、店内は地下に入り組んでおり、店内の様子はなかなか独特でした。また今回の発表ではありがたいことに、ベストポスター賞をいただくことができました（図4）。この EPS では、普段あまり触れる機会のない分野の講演も聞くことができ、また英語でのディスカッションの難しさも痛感し、非常に貴重な経験ができました。EPS への参加、及びこのポスター賞の受賞は藤井信孝教授をはじめとした先生方の日頃の御指導のおかげで実現することができました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

最後になりましたが、このような執筆の機会を頂きました、日本ペプチド学会の役員の先生方・ペプチドニュースレター編集委員の先生方に深く感謝いたします。

かねだ まさと
京都大学大学院薬学研究科ケゲノミクス分野
kaneda.masato.65x@st.kyoto-u.ac.jp

Development of blood-brain barrier penetrating peptides

I recently had the opportunity to attend the 53rd Japanese Peptide Symposium that was held in the beautiful city of Kyoto. I was chosen to present some of my work on the development of blood-brain barrier crossing peptides for the brain delivery of antisense oligonucleotides. Although the symposium was a local meeting, there were many international attendees and speakers. Overall, it was a very successful and scientifically productive forum where I had a chance to network and meet other scientists in the field of peptide drug development and delivery. I enjoyed the meeting and particularly the high calibre of peptide science presented that ranged from different aspects of peptide synthesis to their biological and clinical applications. It was also a pleasure to see Prof. James Tam receive the prestigious Akabori Memorial Award and to hearing about his long time scientific contributions to the field of peptide chemistry.



Fazel Shabanpoor

I received my doctoral research training in the laboratory of Prof. John Wade who is one of the international leaders in the field of peptide chemistry. The main focus of my study was to develop therapeutic analogues of relaxin/insulin like peptides. During this time, I gained a wealth of theoretical and practical knowledge of peptide design, chemical synthesis and characterization. The highlight of my PhD studies was the development of a novel peptide labeling methodology for study of ligand-receptor interaction. This fluorescent receptor binding assay has become the major assay for the study of interaction of relaxin/insulin like peptides with their receptors¹. The members of relaxin/insulin like peptide family have all two chains and three disulfide bonds which are required for their correct folding and function. However, I developed the first ever analogue of relaxin-3 with just two disulfide bonds and showed it to have similar activity as the native relaxin-3.

Following completion of my doctoral studies, I chose to extend my knowledge of drug discovery to another exciting area that of oligonucleotides and to complement my knowledge and expertise of peptide drug discovery. I was awarded a highly competitive NHMRC CJ Martin Fellowship in 2011 which allowed me to undertake my post-doctoral training in the UK at the world-class MRC-Laboratory of Molecular Biology in Cambridge and the laboratory of Prof. Mathew Wood from the Department of Physiology, Anatomy and Genetics at the University of Oxford. During my time in UK, I develop my interest in synthetic antisense oligonucleotides and their outstanding potential as

therapeutic agents. The main focus of my studies was to develop antisense oligonucleotides as RNA-based therapy for the treatment neurodegenerative diseases. Despite the enormous therapeutic potential of antisense drugs, their delivery remains a major roadblock for clinical applications. Therefore, one objective of my study was to develop a peptide-based drug delivery system for systemic delivery of antisense oligonucleotides across the blood-brain barrier (BBB) into the brain.

Amongst several brain drug delivery approaches developed to date, peptides have shown great promise. While these have been extensively studied for their therapeutic potential alone, their use as delivery vectors is relatively untapped. There are many reported studies that have shown peptides to cross the BBB. However, the majority of these studies have focused on getting the peptides alone into the brain. To date, there are few reported peptides which have shown to cross the BBB and carry a bio-cargo. In our work of delivering antisense oligonucleotides into the brain, we studied two routes of uptake into the brain namely, receptor-mediated and absorptive-mediated transcytosis. We conjugated the peptides to phosphorodiamidate morpholino oligonucleotide targeting RNA of survival motor neuron for treatment of spinal muscular atrophy. In this study², we showed for the first the time that a peptide is capable of delivering its conjugated cargo into the brain and spinal cord. This resulted in the correction of the aberrantly spliced RNA and restoration of functional survival motor neuron protein. This led to a significant extension of survival of mouse model of spinal muscular atrophy from around 14 to over 280 days. I have also developed a novel conjugation methodology based on alkyne-azide click chemistry for labelling the peptide-antisense oligonucleotides conjugates with a fluorescent label. This has allowed us to study the intracellular localization of peptide-antisense oligonucleotides as well as their *in vivo* biodistribution³.

After 2 years in UK, in 2014, I returned to Florey Institute of Neuroscience and Mental Health where I have set up my own independent laboratory focusing on peptide and oligonucleotides drug design, discovery and delivery by bring the practical knowledge of both fields together. It is vital that the development of new drugs for brain-related disorders should go hand in hand with the development of an appropriate carrier system. Therefore, in my laboratory, we are focusing on developing different chemistries of antisense oligonucleotides and in parallel developing the peptides as the delivery vector.

Attendance of the 53rd Japanese Peptide Symposium was an invaluable and professionally rewarding experience. I would like to acknowledge the organisers of Japanese Peptide Symposium for putting together an excellent scientific program. As an early career

sceinist, I was very pleased to see that the majority of speakers at the symposium were young investigators. I also enjoyed attending the poster session. There were many interesting posters and I had the chance to talk to some of the authors. The intellectual stimulation from symposium was complemented by a visit to the cultural sites in the beautiful and historical city of Kyoto.

References

1. Shabanpoor, F.; Hughes, R. A.; Bathgate, R. A.; Zhang, S.; Scanlon, D. B.; Lin, F.; Hossain, M. A.; Separovic, F.; Wade, J. D. Solid-phase synthesis of europium-labeled human INSL3 as a novel probe for the study of ligand-receptor interactions. *Bioconjug Chem* 2008, 19, 1456-1463.
2. Hammond, S. M.; Hazell, G.; Shabanpoor, F.; Saleh, A. F.; Bowerman, M.; Sleight, J. N.; Meijboom, K. E.; Zhou, H.; Muntoni, F.; Talbot, K.; Gait, M. J.; Wood, M. J. Systemic peptide-mediated oligonucleotide therapy improves long-term survival in spinal muscular atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016, 113, 10962-10967.
3. Shabanpoor, F.; Gait, M. J. Development of a general methodology for labelling peptide-morpholino oligonucleotide conjugates using alkyne-azide click chemistry. *Chem Commun (Camb)* 2013, 49, 10260-10262.

Fazel Shabanpoor
Florey Institute of Neuroscience and Mental Health,
University of Melbourne, Parkville 3010, Australia
fazel.shabanpoor@unimelb.edu.au

日本ペプチド学会賞の公募

平成29年度日本ペプチド学会「学会賞」候補者を学会賞等選考内規に従って募集します。下記の「推薦理由書の作成にあたって」に従って、会長宛の推薦理由書（推薦書、業績リスト、主要論文3編、ペプチド討論会の発表リストからなる）を作成し、日本ペプチド学会事務局宛てに郵送して下さい。また、同時に、郵送書類の PDF ファイル を電子メールで送付して下さい。

書類の送付先：

〒562-8686 箕面市稲4-1-2

日本ペプチド学会事務局

日本ペプチド学会 平成29年度「学会賞」候補者受付
締め切り日：

平成29年5月31日（郵送分は消印有効）

PDF ファイルの送付先：

ペプチド学会事務局

e-mail：jps@peptide-soc.jp

申し込み一週間経っても事務局から受け取りのメールが届かない場合には、事務局宛に必ず問い合わせのメールを下さるようお願いいたします。

推薦理由書の作成にあたって

1. 1ページ目様式を含め A4用紙に作成のこと。
2. 用紙の余白は上下左右とも2.5cm とり、タイトルを除いて11-12ポイント程度の活字で印字すること。
3. 原稿は横書きとし、
推薦者：所属、会員番号、氏名（捺印）
被推薦者：研究課題、所属、ペプチド学会会員番号、氏名に続いて本文を2000字程度にまとめること。
4. 業績リストならびに主要論文3編までのコピー（各1部）、ペプチド討論会（含 ペプチド化学討論会）での発表リスト一覧を添付すること。電子メールで送付の書類では、主要論文の PDF ファイルを同時に添付して送付すること。
5. なお、PDF ファイルでは捺印無しのものをご送付下さい。
6. 推薦書表紙の書式（Microsoft Word ファイル）は ここ (<http://www.peptide-soc.jp/file/form/award/gakkai.doc>) から入手すること。

日本ペプチド学会奨励賞の公募

平成29年度日本ペプチド学会「奨励賞」候補者を学会賞等選考内規に従って募集します。

下記の「推薦書の作成要領」に従って、会長宛の推薦書類（推薦書および添付の主要論文3編からなる）を作成し、日本ペプチド学会事務局まで郵送ください。また、同時に、郵送書類の PDF ファイル を電子メールで送付してください。

書類の送付先：

〒562-8686 箕面市稲4-1-2

日本ペプチド学会事務局

日本ペプチド学会 平成29年度「奨励賞」候補者受付
締め切り日：

平成29年5月31日（郵送分は消印有効）

PDF ファイルの送付先：

ペプチド学会事務局

e-mail：jps@peptide-soc.jp

申し込み一週間経っても事務局から受け取りのメールが届かない場合には、事務局宛に必ず問い合わせのメールを下さるようお願いいたします。

推薦書の作成要領

1. 所定の様式に従って、A4判用紙に作成のこと。
2. 1頁目に、推薦者および被推薦者とも、（ペプチド学会）会員番号を明記すること。
3. 1頁目に、被推薦者の生年月日および年齢を明記し、奨励賞選考内規に準じていることを明示すること。
4. 推薦者は1頁目に氏名を記入し、捺印した書類を郵送、送付すること。ただし、PDF ファイルでは捺印無しのものを送付しても良い。
5. 「推薦理由」は2,000字程度で記載すること。
6. 対象の研究業績リストは、新しい年代のものから

順に番号を付して記し、主要論文3編には番号の前に◎印を付すこと。なお、主要論文3編のコピー（各1部）を添付すること。電子メールで送付の書類では、各論文のPDFファイルを同時に添付して送付すること。

7. ペプチド討論会での発表リストは、新しい年代のものから順に番号を付して記し、本人が発表のものには番号の前に○印を付すこと。

推薦書の書式 Word ファイル / PDF ファイル

2017年度 JPS Travel Award の公募について

(1) 第9回 International Peptide Symposium (第25回 American Peptide Symposium, 平成29年6月17日 - 6月22日, Whistler, Canada) への若手研究者の参加支援 (JPS Travel Award) について。

上記の学会に参加して研究発表する、2017年4月1日現在で35歳以下の若手研究者2名程度に参加支援金5万円（／1人）を支給します。希望者は締切日までに、所定の書式に必要事項を記入したワード形式のファイルを作成し、PDFファイルとして電子メールで申し込んでください。学会に提出したアブストラクトはこの書式に貼付してください。なお、添付するアブストラクトには必ず発表者全員の氏名をご記入下さい。選考は学会賞等選考委員会で行い、理事会での承認を得たのち、結果をお知らせします。

シンポジウム HP: <http://aps2017.org>

送信する必要書類

所定の書式に以下の必要事項を記載した PDF ファイル

(i) 推薦者氏名、会員番号、所属、E-mail アドレス

(ii) トラベルアワード候補者について

- ・氏名、会員番号
- ・生年月日および年齢（2017年4月1日現在で35歳以下であること）
- ・所属および身分（学生は学年）
- ・所属先住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス
- ・発表演題および発表トピックス
- ・シンポジウムでの発表形式（口頭、あるいはポスター）

(iii) 提出したアブストラクト（必ず発表者全員の氏名をご記入下さい）

申し込み先

ペプチド学会事務局

e-mail: jps@peptide-soc.jp

締切り:

シンポジウムのアブストラクトの提出締切り（1月31日（火））の1週間後、2月7日（火）とします。なお、アブストラクト提出締切りが延長された場合も更新後の締切りの1週間後となります。

申し込み一週間経っても事務局から受け取りのメールが届かない場合には、事務局宛に必ず問い合わせのメールを下さるようお願いいたします。

* なお、参加予定の学会年会より Travel Award を受賞された際には、当会の Travel Award はご辞退下さい。

さい。

(2) 第12回 Australian Peptide Conference (平成29年10月15日 - 10月19日, Queensland, Australia) への若手研究者の参加支援 (JPS Travel Award) について。

上記の学会に参加して研究発表する、2017年4月1日現在で35歳以下の若手研究者2名程度に参加支援金4万円（／1人）を支給します。希望者は締切日までに、所定の書式に必要事項を記入したワード形式のファイルを作成し、PDFファイルとして電子メールで申し込んでください。学会に提出したアブストラクトはこの書式に貼付してください。なお、添付するアブストラクトには必ず発表者全員の氏名をご記入下さい。選考は学会賞等選考委員会で行い、理事会での承認を得たのち、結果をお知らせします。

シンポジウム HP: <http://www.ozpeptide.org/australian-peptide-conference-2017/home/>

送信する必要書類

所定の書式に以下の必要事項を記載した PDF ファイル

(i) 推薦者氏名、会員番号、所属、E-mail アドレス

(ii) トラベルアワード候補者について

- ・氏名、会員番号
- ・生年月日および年齢（2017年4月1日現在で35歳以下であること）
- ・所属および身分（学生は学年）
- ・所属先住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス
- ・発表演題および発表トピックス
- ・シンポジウムでの発表形式（口頭、あるいはポスター）

(iii) 提出したアブストラクト（必ず発表者全員の氏名をご記入下さい）

申し込み先

ペプチド学会事務局

e-mail: jps@peptide-soc.jp

締切り: シンポジウムのアブストラクトの提出締切り日（未定）の1週間後とします。なお、アブストラクト提出締切りが延長された場合も更新後の締切りの1週間後となります。

申し込み一週間経っても事務局から受け取りのメールが届かない場合には、事務局宛に必ず問い合わせのメールを下さるようお願いいたします。

* なお、参加予定の学会年会より Travel Award を受賞された際には、当会の Travel Award はご辞退下さい。

(3) 第21回 Korean Peptide Protein Symposium (平成29年6月頃 (詳細日未公表, Cheju, Korea) への若手研究者の参加支援 (JPS Travel Award) について。

上記の学会に参加して研究発表する、2017年4月1日現在で35歳以下の若手研究者2名程度に参加支援金2万円（／1人）を支給します。希望者は締切日までに、所定の書式に必要事項を記入したワード形式のファイルを作成し、PDFファイルとして電子メール

で申し込んでください。学会に提出したアブストラクトはこの書式に貼付してください。なお、添付するアブストラクトには必ず発表者全員の氏名をご記入下さい。選考は学会賞等選考委員会で行い、理事会での承認を得たのち、結果をお知らせします。

シンポジウム HP：未公開

送信する必要書類

所定の書式に以下の必要事項を記載した **PDF ファイル**

(i) 推薦者氏名、会員番号、所属、E-mail アドレス

(ii) トラベルアワード候補者について

・氏名、会員番号

・生年月日および年齢（2017年4月1日現在で35歳以下であること）

・所属および身分（学生は学年）

・所属先住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス

・発表演題および発表カテゴリ

・シンポジウムでの発表形式（口頭、あるいはポスター）

(iii) 提出したアブストラクト（必ず発表者全員の氏名をご記入下さい）

申し込み先

ペプチド学会事務局

e-mail：jps@peptide-soc.jp

締切り：シンポジウムのアブストラクトの提出締切り日（未定）の1週間後とします。（なお、アブストラクト提出締切りが延長された場合も更新後の締切りの1週間後となります）

申し込み一週間経っても事務局から受け取りのメールが届かない場合には、事務局宛に必ず問い合わせのメールを下さるようお願いいたします。

* なお、参加予定の学会年会より Travel Award を受賞された際には、当会の Travel Award はご辞退下さい。

第54回ペプチド討論会

日 時 2017年11月20日（月）～11月22日（水）

会 場 大阪府立大学（大阪府堺市中区学園町）

1）U-ホール（口頭発表）：1,200席

（1階904席，2階296席）

2）学術交流会館（ポスター，企業展示）

最寄り駅：御堂筋線・なかもず

世話人 藤井郁雄（大阪府立大学）

共 催 日本化学会，日本薬学会，日本農芸化学会，
日本蛋白質科学会，大阪府立大学（予定）

日本ペプチド学会市民フォーラム2017

日 時 2017年11月19日（日）13：00～16：00

会 場 I-site なんば（大阪府立大学サテライト）

大阪市浪速区敷津東2丁目1-41

最寄り駅：御堂筋線・大国町

《平成29（2017）年 年間行事予定》

平成29年年初から

学会賞，奨励賞，Travel Award 募集

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（東京都文京区）

世話人：相馬洋平（東京大学）

後藤佑樹（東京大学）

平成29年4月（予定）

第94回理事会

平成29年8月5日（土）－8月7日（月）

第49回若手ペプチド夏の勉強会

場 所：長崎ブルースカイホテル（長崎県長崎市）

世話人：大庭 誠（長崎大学）

出水庸介（国立医薬品食品衛生研究所）

加藤太一郎（鹿児島大学）

平成29年11月19日（日）（予定）

第95回理事会・36回評議会合同会議

平成29年11月20日（月）－11月22日（水）

第54回ペプチド討論会

場 所：大阪府立大学（大阪府堺市）

世話人：藤井郁雄（大阪府立大学）

平成29年11月21日（火）（予定）

平成29年度日本ペプチド学会通常総会

平成29年12月（未定）

第96回理事会

平成30年年初から

Akabori 賞，奨励賞，Travel Award 募集

《平成29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29年6月17日－6月22日

25th American Peptide Symposium, 9th IPS

(Whistler, Canada)

平成29年6月頃（詳細日未公表）

21st Korean Peptide Protein Symposium

(Cheju, Korea)

平成29年10月15日－10月19日

12th Australian Peptide Symposium

(Queensland, Australia)

編集後記

ここ数年ペプチド討論会に参加する海外研究者の比率が増えてきています。昨年度は開催が初秋の京都であったこともあり、最終日の発表者はほぼ海外からの参加者でした。そこで今号のニュースレターには、海外若手の研究者の方から、今年度の討論会参加に寄せてご寄稿いただきました。どうぞお楽しみください。

(編集委員：北條恵子)

PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

編集・発行：日本ペプチド学会

〒562-8686 箕面市稲 4-1-2

一般財団法人蛋白質研究奨励会内

編集委員

林 良雄 (担当理事)

(東京薬科大学薬学部薬品化学教室)

TEL・FAX 042-676-3275

e-mail: yhayashi@toyaku.ac.jp

中馬 吉郎 (新潟大学理学部化学科)

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

e-mail: chuman@chem.sc.niigata-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

松島 綾美 (九州大学大学院理学研究院)

TEL 092-802-4180, FAX 092-802-4159

e-mail: ayami@chem.kyushu-univ.jp

(本号編集担当：北條 恵子)