



PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

No.107

2018年1月

THE JAPANESE PEPTIDE SOCIETY

<https://www.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、任期満了となる年明けを迎えました。ペプチド学会会員の皆様の多大なご協力により、ペプチド学会活動をこれまで何とか進めてくることができました。何よりも最初に、支えていただきました会員の皆様に厚く御礼申し上げます。2018年年明けには、2018年度から学会運営にご参加いただく第15期評議員の選挙が行われます。また、引き続き理事選挙も行われる予定です。会員の皆様にはぜひ期限内での投票を行っていただきますようお願い申し上げます。少々気が早いですが、新たに選出される先生方にはペプチド学会の活性化に向けご協力賜りますようお願い申し上げます。

2017年度は日本ペプチド学会賞選考の年にあたっており、京都薬科大学の赤路が受賞者として選考されました。また、同選考委員会による選考の結果、2017年度日本ペプチド学会奨励賞受賞者として東京薬科大学の谷口敦彦先生と静岡大学の鳴海哲夫先生のお二人が選考されました。2017年11月に大阪府立大学で開催された平成29年度日本ペプチド学会通常総会で各賞受賞が承認され、第54回ペプチド討論会でそれぞれの受賞内容について講演がありました。特に、若手研究者から選ばれた奨励賞受賞者の先生方には、これからのペプチド学会をリードしていただけますよう益々のご活躍を大いに期待しております。

日本ペプチド学会のもっとも重要な活動である2017年度ペプチド討論会は、大阪府立大学の藤井郁雄先生のお世話により大阪府立大学で開催されました。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があるかと思えます。2018年度の討論会は、京都大学の二木史朗先生及び松崎勝巳先生のお世話により本年12月3日(月)～7日(金)にわたり第10回国際ペプチドシンポジウムとして開催される予定です。京都市の中心に位置するロームシアター京都を中心会場として久々に日本で開催される国際学会ですので、先生方の研究成果を広く世界にアピールできる絶好の機会となります。ぜひ多くの学会員の先生方やご所属の大学院生・学部生の方々にご参加いただき、最新の研究発表を多数紹介いた



赤路 健一

だきますようお願い申し上げます。また、2017年度の若手ペプチド夏の勉強会(8月5日～7日開催)は、大庭誠先生(長崎大学)、加藤太一郎先生(鹿児島大学)、および出口庸介先生(国立医薬品食品衛生研究所)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ました。158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りました。2018年度の勉強会は鳴海哲夫先生および佐藤浩平先生(静岡大学)のお世話により浜松市の方広寺で開催される予定です。多くの若手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。

2018年度には、京都で開催される第10回国際ペプチドシンポジウムの他いくつかの国際シンポジウムが予定されております。8月26日～31日には35th European Peptide SymposiumがDublin, Irelandで開催されます。またアジア・オセアニア地区では、6月25日～26日の予定で22nd Korean Peptide Protein SymposiumがYeosuで、7月4日～7日の予定で15th Chinese Peptide SymposiumがShenzhen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。ぜひ本学会の支援事業を活用いただき、積極的に国際学会にご参加いただきますようお願いいたします。

最近のペプチド討論会に見られる大きな特徴の一つとして、海外からの参加者に継続して参加いただけるようになってきたことがあげられます。討論会での発表がほとんど英語で行われていることが大きく寄与していることは確実であろうと思っております。特に今年の討論会は国際学会となることであり、一層の海外研究者の参加が見込まれます。会員の先生方には、海外への情報発信を積極的に進めていただけるよう所属研究室の若手研究者をより一層エンカレッジいただきますようお願い申し上げます。また、最近の討論会演題からは、日本のペプチド科学が広い学問領域にわたる研究課題に取り組んでいることが強く感じられます。日本ペプチド学会の研究者の皆様が、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。

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。

（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

第 54 回ペプチド討論会開催報告

第 54 回ペプチド討論会は、2017 年 11 月 20 日（月）から 22 日（水）の日程で、大阪府立大学の藤井がお世話させていただきました。会場である大阪府立大学は、地下鉄御堂筋線「なかもず」駅が最寄り駅で近畿全域からのアクセスも比較的良く、仁徳天皇陵をはじめとする 100 基を超える古墳郡に囲まれた自然豊かなキャンパスです。本会場の学術情報センター大ホール（U ホール白鷺）では口頭発表を行い、ポスター発表と企業展示を学術交流会館で執り行いました。会場の移動に少しご不便をお掛けしたかもしれませんが。開催期間の 3 日間は天候にも恵まれ、海外からの参加者の方々にもキャンパス内の紅葉を楽しんで頂きました。

今回の討論会では、口頭発表 48 題（内訳：特別講演 1 題、受賞講演 3 題、招待講演 2 題、一般 18 題、若手 24 題）、ポスター発表 162 題の申し込みを頂くことができました。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、若手口頭発表では、最優秀賞として坂本健太郎君（京都大学化学研究所）、また優秀賞として、稲葉央君（鳥取大学大学院工学研究科）ならびに福永和人君（東京工業大学大学院生命理工学研究科）の 2 件の演題が選ばれました（図 1）。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〔受賞者：村井勇太（大阪府立大学大学院生命環境科学研究科）、小宮千明（徳島大学大学院薬科学教育部）、上原淳（京都大学大学院薬学研究科）、工藤風樹（北海道大学大学院理学院研究科）、Jan Vincent V. Arafles（京都大学化学研究所）、今井智之（静岡大学大学院総合科学技術研究科）、山下晴菜（大阪府立大学大学院理学系研究科）〕（図 2）。

討論会参加者は、一般・学生・招待・賛助会員を含め、計 492 名となりました。多くの方々にご参加頂いたことを心より感謝致します。参加者のうち、海外からは招待講演者を含め 40 名、参加国は 4 か国（韓国、アメリカ、フィリピン、カタール）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る

うと感じております。これからもこの傾向が続くことを大いに期待しております。特筆すべきは、初めてフィリピンからの参加（5 名）があったことです。会場での歓談の中で、帰国後、直ぐにフィリピンペプチド学会（PPS: Philippines Peptide Society）を立ち上げ、来年京都で開催される第 10 回国際ペプチドシンポジウムに参加することを約束しました。

本年度の討論会では、特別講演を企画し、日本化学会会長である山本尚先生（中部大学・分子性触媒研究センター長）の講演を行いました。ご存知のように山本先生は、ルイス酸触媒による有機合成化学を精力的に進められてこられました。最近ではペプチド合成への展開に取り組まれています。今回は、「触媒的ペプチド合成」という演題でご講演頂きました。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。また、今回の討論会におきましても、KPPS（韓国ペプチド・タンパク質学会）から Hak Joong Kim 先生（Korea University）と Mi Sun Jin 先生（Gwangju Institute of Science and Technology）をお招きして招待講演を行いました。韓国からは、現 KPPS 会長の Jeahoon Yu 先生（Seoul National University）を含め、総勢 29 名の方々にご参加頂きました。今後、日韓の学術交流がさらに発展することを期待しております。

例年のように討論会 3 日目には、日本ペプチド学



藤井 郁雄



図 1 若手口頭発表賞受賞者



図 2 ポスター賞受賞者

会各賞の受賞記念講演を行いました。平成 29 年度日本ペプチド学会「学会賞」は、赤路健一先生（京都薬科大学）が受賞されました。赤路先生の日本ペプチド学会への多大なる貢献に対して心より感謝致します。また「奨励賞」は、谷口敦彦先生（東京薬科大学）ならびに鳴海哲夫先生（静岡大学）のお二人の先生に授与されました。両先生の益々のご研究の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。

ペプチド討論会の前日 11 月 19 日（日）には、大阪府立大学サテライト「I-site なんば」にて市民フォーラムを開催致しました。本フォーラムは、アミノ酸・ペプチド・タンパク質に関する科学を、より多くの方々にご理解頂くために、ペプチド討論会年会の開催に合わせて、毎年企画されています。今回の市民フォーラムは、「生命を支えるアミノ酸・ペプチド～病気と細胞受容体」を主題に開催し、産学の第一線でご活躍の 4 名の先生に、「受容体」とは一体何か、病気との結びつきや治療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松井久典先生（武田薬品工業）、伊東祐二先生（鹿児島大学大学院理工学研究科）、松島綾美先生（九州大学大学院理学研究院）、佐藤毅先生（京都薬科大学）に厚く御礼申し上げます。市民フォーラムには 92 名の方々の参加を頂き、そのうち 65 名が一般市民の方で、また 23 名が大学生でした。講演後のアンケートでは、「ペプチドやタンパク質について基礎から最新の研究成果を勉強することができた。」などのご意見を多く頂き、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、本討論会を大阪府立大学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厚く御礼申し上げます。また、討論会の準備と運営、プログラム編成等にご協力頂いております組織委員の先生方（児島千恵、中瀬生彦、円谷健、藤原大佑、道上雅孝）ならびに日本ペプチド学会事務局の皆様（宮嶋令子、森川和憲）に心よりお礼申し上げます。繰り返になりますが、ペプチド学会会員の皆様のご協力を賜り、参加者総勢 492 名の討論会を開催することができました。心より御礼申し上げます。以上、2017 年度第 54 回ペプチド討論会のご報告とさせていただきます。

ふじい いくお
大阪府立大学大学院理学系研究科
生物科学専攻生命化学研究室
fujii@b.s.osakafu-u.ac.jp

平成 29 年度日本ペプチド学会賞受賞に際して

この度、栄えある日本ペプチド学会賞を「ペプチド化学に基づく蛋白質機能調節分子の創製」というタイトルで受賞することができました。選考に当たられました委員の先生方及び日本ペプチド学会の関連の先生方に厚く御礼申し上げます。本研究はもとより一人では遂行不可能であり、何よりも先に研究遂行に協力いただきました大学院生・学部生の皆様ならびにご協力いただきました共同研究者の先生方に心より御礼申し上げます。私はこれ



赤路 健一

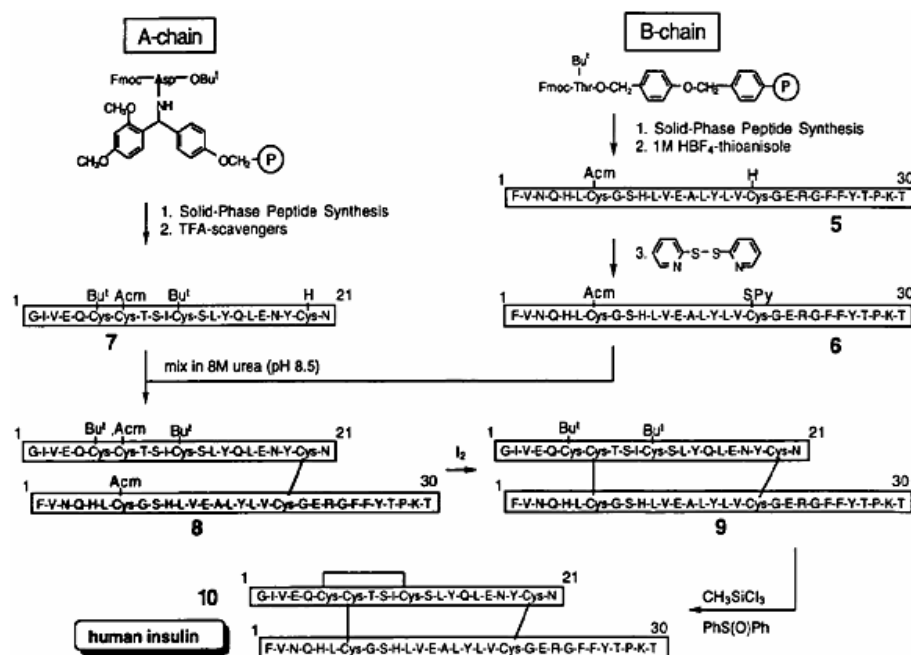


図 1 位置選択的架橋法によるヒトインスリンの全合成

まで、京都大学薬学部、京都薬科大学薬品化学教室(分野)、大阪大学蛋白質研究所、京都府立医科大学、と多様な学部・学科に在籍する機会を得、多くの共同研究者に恵まれることができました。本受賞はこれら共同研究者のご協力の賜物でありお一人ずつのお名前を記すべきではありますが、紙面の都合上、以下研究概要の紹介にとどめますことを何卒ご容赦いただきますようお願い申し上げます。

1. アミノ酸・ペプチドの合成化学研究

私は京都大学薬学部でペプチドの液相合成研究を始め、1970年代以降数多く報告されるようになった生理活性ペプチドの最初の全合成を目指した合成研究に携わっておりました。特に、当時合成上の制約が多かったシステイン残基を多く含む小型蛋白質の

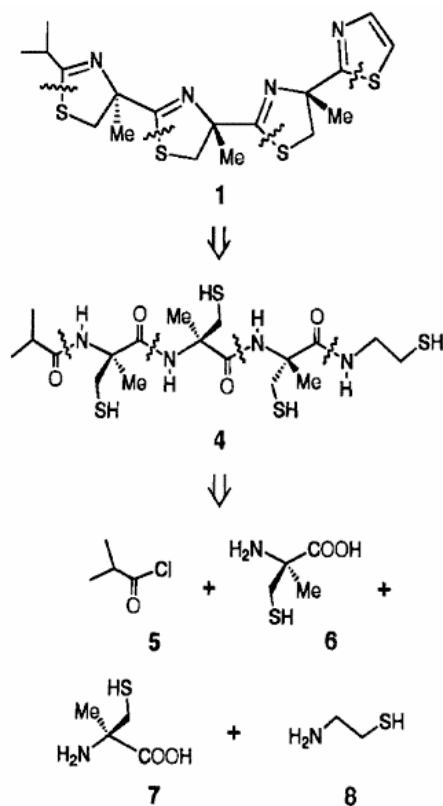


図2 含硫天然物の骨格形成

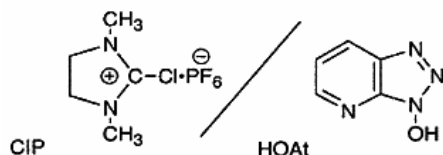


図3 CIP/HOAt 縮合剤

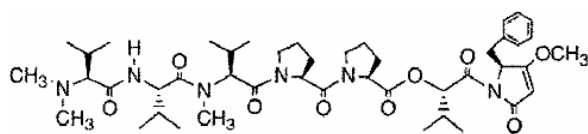


図4 Dolastatin 15

液相全合成研究にチャレンジし、その過程でシリクロリドを用いる新しいジスルフィド架橋形成反応を見出すことができました。さらに、この新規架橋反応を従来法と組み合わせることで位置選択的架橋法によるヒトインスリンの全合成を行うことができました。

それまでのインスリン全合成では、ジスルフィド結合形成に空気酸化法が用いられていましたが、副生物の生成による大幅な収率低下が避けられませんでした。インスリンが極めてコンパクトにフォールディングされた小型蛋白質であったためです。私は、上記シリクロリド/スルホキド法を用いればチオール保護基の除去とジスルフィド架橋反応を一挙に行えることに着目し、3本のジスルフィド架橋を位置選択的に順次形成させる手法でヒトインスリンを全合成しました(図1)。本研究により、ペプチドの液相合成に関する研究にいったん一区切りをつけることができましたと感じています。

2. 高活性縮合剤の開発と天然物合成への展開

天然には含硫異常アミノ酸を含む多様な骨格構造を持った天然物が多く知られています。チオール含有異常アミノ酸の一つに α -メチルシステイン(α -MeCys)があり、 α -MeCys含有ペプチドからはチアゾリンなどの特徴的な含硫天然物骨格が生合成されます(図2)。しかし、立体障害の大きい α -MeCysの効率的縮合法がきわめて限られていたため、 α -MeCys含有前駆体ペプチドから一挙に複数のチアゾリン骨格を形成する合成は困難とされていました。そこで、立体障害の大きな α,α -ジ置換アミノ酸の効率的縮合を可能にする新規縮合剤CIPを開発し(図3)、複数の α -MeCys残基の効率的縮合に応用しました。

さらに、得られた鎖状ペプチドから複数のチアゾ

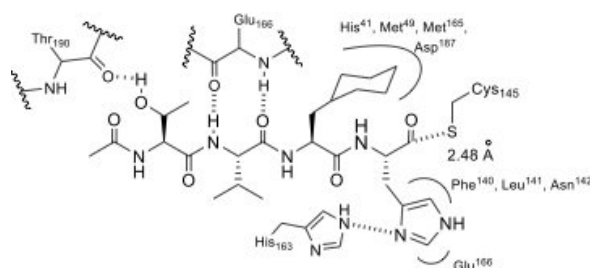


図5 SARS 3CL プロテアーゼとペプチドアルデヒド型阻害剤との相互作用様式

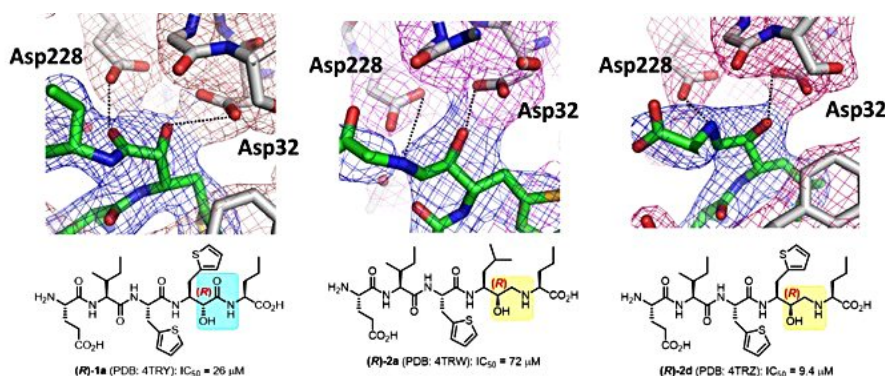


図6 BACE1と基質遷移状態 mimic 型阻害剤との相互作用様式

リン骨格を一挙に形成することで(–)-Mirabazole Cの全合成を行いました。また、本縮合剤を α,α ジ置換アミノ酸と同様に縮合困難とされていたNメチルアミノ酸の固相担体上縮合に応用することで、Dolastatin 15(図4)の全合成も達成できました。

3. 構造解析に基づく蛋白質機能調節分子の創製

ついで、これまでの研究で蓄積されたアミノ酸骨格への立体選択的官能基導入手法を、疾患関連蛋白質の機能調節分子創製に応用する研究に取り掛かりました。蛋白質機能調節分子が本来のリガンドよりも標的蛋白質に対する高い親和性を示すためには、厳密に制御された立体配置を有する特定の官能基が必要とされます。この特定の構造構築にこれまでの研究手法を有効に生かせると考えたためです。標的蛋白質としてプロテアーゼを選択し、プロテアーゼの安定供給系と活性評価系を構築することから研究を始めました。蛋白質の安定供給を基盤とするこのような研究の進め方は、大阪大学蛋白質研究所在籍時の経験から得られた独自の研究展開法の1つであると思っております。

主要な研究の1つとして、システインプロテアーゼを標的とする阻害剤研究について紹介いたします。SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome; 重症急性呼吸器症候群)は、新型コロナウイルスを感染源とする新興呼吸器疾患ですが、未だ有効な治療薬がありません。そこで、この原因ウイルスの増殖に必須であるシステインプロテアーゼ SARS 3CL protease (SARS 3CL^{pro})に着目し、この大量発現系と酵素活性評価系を構築しました。この過程で、鍵となる1残基のアミノ酸置換によって自己分解抵抗性変異型 SARS 3CL^{pro}の大量調製が可能であることを見出しました。阻害剤研究では、SARS 3CL^{pro}の基質配列をもとに相互作用基であるアルデヒド基の導入や側鎖構造の最適化により、きわめて高い阻害能を持つペプチドアルデヒド型阻害剤を設計することができました。SARS 3CL^{pro}と阻害剤との複合体X線結晶構造解析に基づく効率のよい構造設計が可能となったことが研究進展の鍵となりました(図5)。現在、このペプチドアルデヒド型阻害剤をリードとする新規非ペプチド型縮環骨格を持った阻害剤設計と構造最適化研究を進めています。

もう1つの研究例として、アスパルテックプロテ

アーゼ阻害に基づくアルツハイマー病(AD)治療薬開発研究を紹介いたします。ADの発症にはアミロイド β ペプチド($A\beta$)が深く関与しており、 $A\beta$ 産生過程の第一段階となるBACE1(β -site APP cleaving enzyme)の阻害剤は有望なAD治療薬候補となります。BACE1阻害剤開発では、基質遷移状態 mimicを高親和性基質配列ペプチドに組み込む手法を採用しました。中心官能基である水酸基の立体配置が異なる候補化合物をそれぞれ立体選択的に合成し活性を評価したところ、遷移状態 mimic骨格のわずかな差異により必要な水酸基の立体配置が逆転するという興味深い結果を得ることができました(図6)。現在、これら複合体結晶構造で明らかになった相互作用解析をもとに、新規相互作用部位の導入や環状化による非ペプチド化とその構造最適化研究を進めています。

以上、これまで行ってまいりましたペプチド化学に基づく蛋白質機能調節分子の設計と評価に関する研究概要を紹介させていただきました。酵素を標的とする機能調節分子設計にとどまらず、膜受容体蛋白質へも対象を広げた新たな研究展開が可能になるよう一層精進したいと思っております。これまでご指導ご協力いただきました諸先生方にあらためて感謝申し上げます。本当にありがとうございました。

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)

平成29年度日本ペプチド学会奨励賞を受賞して

はじめに

この度は日本ペプチド学会奨励賞という伝統ある本賞を頂戴し、大変光栄に思っております。学会長の赤路先生をはじめ、理事、幹事、評議員、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。また、本受賞を受けるにあたり非常に嬉しく



鳴海 哲夫

思うとともに、今後も我が国のペプチド科学の発展と（自分より）若手の研究者を育てることに、やりがいと大きな責任を感じています。

筆者は京都大学大学院薬学研究科・藤井信孝教授のもとで学位を取得後、米国ペンシルバニア大学の Jeffrey W. Bode 教授（現スイス工科大）の研究室にて博士研究員として約 1 年間研究留学する機会を頂き、2009 年 5 月から東京医科歯科大学生体材料工学研究所・玉村啓和教授のもとで助教を務めさせていただき、2013 年 10 月より静岡大学大学院総合科学技術研究科にて教育研究に従事しています。現在は、カルベン型有機分子触媒の開発研究や HIV 侵入阻害剤の創製研究に加え、ペプチドを中心とする機能性分子を起点に生命現象を科学する分子科学研究を行っております。

この度は、受賞の対象となりました「ペプチド結合等価性に着目した高次機能性分子の創製」について寄稿する機会を頂きましたが、同様な内容で 2 年前に寄稿させて頂いておりますので、前回とは違う角度から研究内容について紹介させて頂きたいと思ひます。

ペプチド結合に含まれるカルボニル炭素は、アルデヒドやケトンに比べ、反応性が著しく低いため、ペプチド結合は半減期が約 400 年と見積もられるほど化学的に安定な結合ですが¹、生体内においては加水分解酵素によって容易に分解されてしまいます。これはペプチド性医薬品の生物学的利用能を減少・消失させる根本的な問題であるため、易水解性の問題を解決する信頼性の高い手法の開発は、ペプチド性医薬品の開発を加速することが期待されます。

筆者が本稿にて紹介するペプチド結合等価体は、ペプチド結合の特徴に着目して精巧な分子設計のもとに開発されたイソスター分子（似て非なる分子）の総称であり、現代の創薬研究において重要なバイオイソスターとして位置づけられています²。大別すると、ペプチド結合が加水分解される遷移状態をミミックした遷移状態模倣型と、ペプチド結合の基底状態をミミックした基底状態模倣型の二種類があります。なかでも、基底状態において二重結合性を有するペプチド結合を模倣したアルケン型ペプチド結合等価体は、ペプチドの構成成分であるアミノ酸の側鎖に由来する様々な官能基はそのままに、ペプ

ターゼによる加水分解を受けないことから、ペプチド結合の易水解性の問題に 대응する技術として、近年特に注目を集めています（図 1）³⁻⁵。

筆者がアルケン型ペプチド結合等価体に出会ったのは早稲田大学学部 3 年生の時で、とても理にかなったことを考える人がいるのだと衝撃を受けた記憶があります。ですが、ペプチド結合を炭素-炭素二重結合に置換するのは言うほど簡単ではなく、5-アミノペンテン酸の中に、アミノ酸側鎖に相当する二つの不斉点と、ペプチド結合に相当するオレフィンの幾何異性を立体選択的に構築する必要があり、(E)-アルケン型ジペプチドイソスターの代表的な合成法でもアミノ酸からはじめて 10 工程ほど必要とします。また、アルケン型ペプチド結合等価体が活躍すべきは合成ターゲットとしてではなく、ペプチドに導入したあとの応用展開ですが、目的の化合物合成が難しく行き詰まった結果、当初予定していた応用研究が合成研究で終わってしまうこともあり、いろんな意味で思い入れのある分子です。このような経験を通して、ペプチドミメティックを開発することがいかに難しいか痛感し、それと同時にペプチドの機能を最大限活かせる機能性分子を開発することにやりがいを感じるようになりました。

筆者が研究を開始した当時、フルオロアルケン型ジペプチドイソスターは、フッ素原子に由来する立体電子効果によって理想的なペプチド結合等価体として考えられていたものの⁶、立体選択的合成法が確立されておらず、生理活性ペプチドへの応用は非常に限定的でした。そこで、まずは合成上の問題を解決しないことには先に進めないと考え、藤井先生のご指導のもと、フルオロアルケン型ジペプチドイソスターの合成研究から着手しました。大高章先生（現 徳島大学教授）は γ 位に 2 個のフッ素原子を有する α,β -不飽和カルボニル化合物が特異な反応性を示すことを報告しており⁷、これを応用することでフルオロアルケン型ジペプチドイソスターの合成法を開発できると考えました。そこで、 γ 位に 2 個のフッ素原子を有する α,β -不飽和カルボニル化合物に対し、有機銅試薬を作用させることで銅ジエノラート中間体へと誘導し、続いてスズジエノラートへのトランスメタル化、さらに不斉アルキル化反応をワンポットで行うことによって、フルオロアルケン型ジペプ

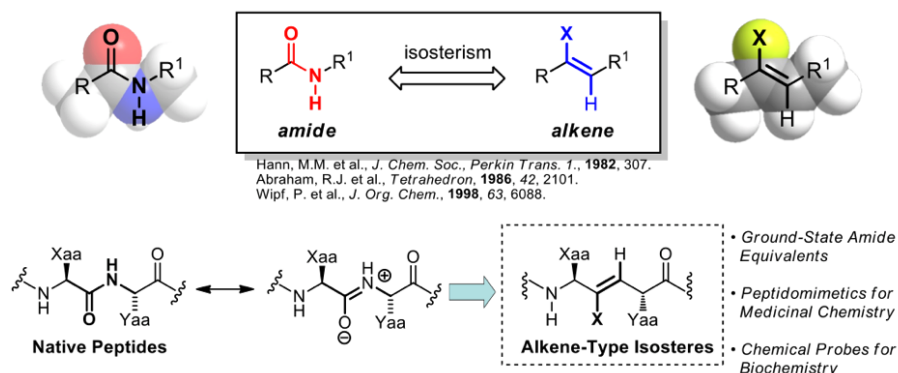


図 1 アミド結合と炭素-炭素二重結合の等価性とアルケン型ペプチド結合等価体の概要

チドイソスターの高効率かつ高ジアステレオ選択的
合成法を開発することができました(式1)⁸。さら
に、本手法の起点となった γ 位に2個のハロゲン原
子を有する α,β -不飽和カルボニル化合物の特異な反
応性は、クロロアルケン型ジペプチドイソスターの
立体選択的合成法の開発にも応用することができま
した(式2)^{9,10}。本合成法では、本来電子的かつ構
造的に等価である2個の塩素原子が、不斉中心に隣
接することでジアステレオトピックな関係になり、
一方のみが脱離基として機能することで、アリル位
アルキル化反応においてアンチ体をジアステレオ選
択的に与えます。(E)-アルケン型ジペプチドイソス
ター合成の鍵反応となる古典的なアリル位アルキル
化反応が脱離基の立体化学に依存する1,3-不斉誘導
であるのに対し、本反応では位不斉中心を足がかり
とする1,4-遠隔不斉誘導を伴うことが大きな特徴で
、合成化学的に価値の高い合成法を開発することがで
きました。

これら合成法を基盤として、これまでに多種多様
なハロアルケン型ジペプチドイソスターを合成し、
CXCR4 アンタゴニスト(図2)^{11,12}やHIV膜融合阻
害剤¹³をはじめとする生理活性ペプチドに応用する
ことで、種々のペプチドミメティックスを創製する
ことにも成功し、筆者らが開発した合成法が、汎用性
に優れたハロアルケン型ペプチド結合等価体の合成
法であることを示すことができました。実際、これ
までに海外も含め複数の研究者から合成法のコツや
テクニックについて問い合わせをもらうこともあり、

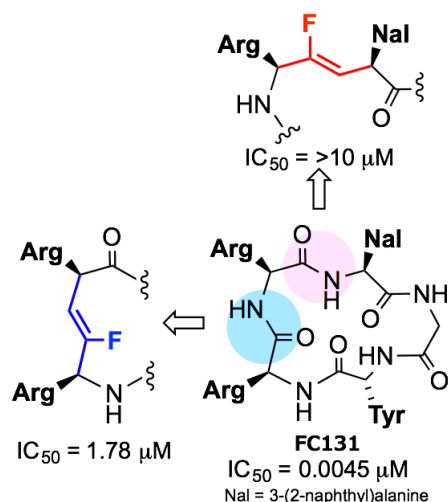
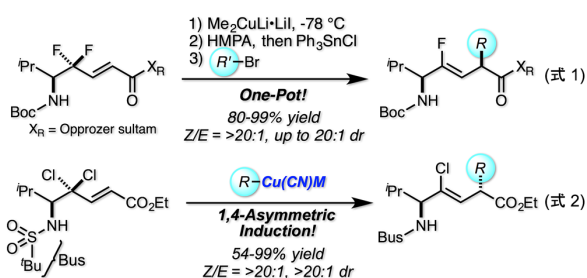


図2 CXCR4 アンタゴニスト：FC131 とそのフル
オロアルケン型ジペプチドイソスター誘導体



自分の開発した合成法を自分以外の研究者が使って
くれていることはとても嬉しく次の研究のモチベー
ションにもなりました。

これら研究内容に関する発表の質疑応答で、「結局
どのペプチド結合等価体が優れているのか?」とい
う質問をいただくことがしばしばあります。そもそ
も複数のアルケン型ペプチド結合等価体を同じ生理
活性ペプチドと比較した例が少ないことを踏まえた
上で、「ケースバイケース」というのが正直なところ
です。例えば、ペプチド結合を(E)-オレフィンで置
換した(E)-アルケン型ジペプチドイソスターに比べ
(Z)-フルオロアルケン型ジペプチドイソスターが構
造的にも静電的にもより優れたペプチド結合等価体
であることがよく議論されています。これは、フッ
素原子が酸素原子とファンデルワールス半径が近く
、高い電気陰性度を有していることから、カルボニル
酸素等価体として、フッ素原子を導入したフルオロ
アルケン骨格が、より優れたペプチド結合の等価置
換を可能にするというアイディアに基づくものです。
実際、Allmendinger らはサブスタンス P における応
用研究において、単純なアルケンに比べ、フルオロ
アルケンがより優れたバイオイソスターとして機能
することを報告しています¹⁴。一方で、藤井先生ら
の GPR54 アゴニスト¹⁵や PEPT1¹⁶における応用研
究では、逆に単純なアルケンの方が優れていること
もあり、(Z)-フルオロアルケン型ジペプチドイソス
ターの優位性は普遍的なものではないことが明らか
になっています。

しかし、(E)-アルケン型ならびに(Z)-フルオロアル
ケン型ジペプチドイソスターのどちらのペプチド結
合等価体においても、もとのペプチドに比べ生物活
性が大幅に低下することが多いことも事実です。そ
の原因の一つとして、これらペプチド結合等価体は
、本来のペプチドが持つ二次構造を完全にはミミッ
できていないことが挙げられます¹⁷。そこで、近年筆
者らはフッ素原子よりファンデルワールス半径が大
きい塩素原子に着目し、ペプチド結合をクロロオレ
フィンに置換したクロロアルケン型ジペプチドイソ
スターを用いる創薬研究を進めています。クロロア
ルケン骨格によるペプチド結合の等価置換は、1996
年に Waelchli らによって報告されているものの¹⁸
、Allmendinger らが報告した(Z)-フルオロアルケン型
ジペプチドイソスターのインパクトが強く、フッ素
原子の医薬品化学的価値の向上に加え、合成上の問
題も重なり、クロロアルケン型ジペプチドイソスター
はしばらく時代から姿を消していました。上記に示

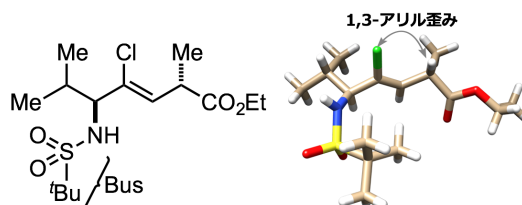


図3 L-Val-D-Ala 型クロロアルケン型ジペプチ
ドイソスターの結晶構造

した通り、筆者らは最近クロロアルケン型ジペプチドイソスターの効率的合成法を開発し、X線結晶構造解析(図3)から、クロロオレフィンが1,3-擬アリル歪みを模倣することで、ジペプチド主鎖骨格の2つの二面角(ϕ 角および ψ 角)を制御可能であることを明らかにしました。これらの結果を踏まえ、今後はクロロアルケン型ジペプチドイソスターの応用研究、そして真の意味でペプチド性医薬品の開発を加速する新たなペプチド結合等価体を開発していきたいと考えています。

おわりに

以上、筆者が携わってきたアルケン型ペプチド結合等価体の創製研究について概説しました。アルケン型ペプチド結合等価体は、酵素によって加水分解されるペプチド結合を、構造的相同性が高いアルケン骨格で置換する典型的な等価置換であり、ペプチドの全体構造を大きく変えず、加水分解耐性を付与する化学的手法として広く研究されています。さらに、アルケン型ペプチド結合等価体が水素結合形成能を持たないことを利用して、特定のペプチド結合の水素結合に限定して、その機能や生物活性への寄与を解析するケミカルツールとしても有用です。このようにペプチド結合等価体は機能性分子として高いポテンシャルを有しているにも関わらず、合成化学がボトルネックとなり、異なるペプチド結合等価体を用いる比較研究や、タンパク質レベルでの応用研究は未だ報告例が少ないのが現状です。今後の研究によって、誰もが気軽に使える機能性分子へと深化させ、ペプチド科学を中心としたさまざまな関連分野の発展に微力ながら貢献していきたいと思えます。また、本稿では記載しませんでした、アミド結合をアルケンに置換する等価置換の逆転の発想として、アルケンをアミド結合に置換する等価置換によってクマリンの水溶性を向上させ、超高感度光感受性アザクマリン型保護基の開発にも成功しています^{19,20}。本稿で紹介したペプチド結合の特徴に基づく等価置換は、機能性分子やケミカルツールの創製研究の発展に今後も貢献できると期待しています。

最後になりましたが、本稿で紹介させていただいた研究は、京都大学大学院薬学研究科の藤井信孝先生、大野浩章先生、大石真也先生、東京医科歯科大学の玉村啓和先生、野村渉先生のご指導とご協力のお陰で遂行することができました。また、本研究の遂行にあたり、筆者の思いつきを形にしてくれた高野皓博士、小早川拓也博士をはじめ、多くの学生諸氏、共同研究者の先生方に心より御礼を申し上げます。また、(見た目とは異なり)まだまだ未熟な研究者であることを心に刻み、日々謙虚な姿勢で教育研究に向き合い、後進の育成、そしてペプチド科学の発展に貢献していく所存です。今後ともご指導ご鞭撻のほど、よろしくお願いします。

参考文献

1. Radzicka, A.; Wolfenden, R. *J Am Chem Soc* 1996, 118, 6105–6109.
2. Meanwell, N. A. *J Med Chem* 2011, 54, 2529–

- 2691.
3. 大石真也; 鳴海哲夫; 大野浩章; 大高章; 藤井信孝 *有機合成化学協会誌* 2008, 66, 846–857.
4. Choudhary, A.; Raines, R. T. *ChemBioChem* 2011, 12, 1801–1807.
5. 鳴海哲夫; 大高章 *ペプチド医薬品のスクリーニング・安定化・製剤化技術* (技術情報協会編); 技術情報協会; 東京, 2017, 130–140.
6. Abraham, R. J.; Ellison, S. L. R.; Schonholzer, P.; Thomas, W. A. *Tetrahedron* 1986, 42, 2101–2110.
7. Otaka, A.; Mitsuyama, E.; Watanabe, H.; Tamamura, H.; Fujii, N. *Chem Commun* 2000, 1081–1082.
8. Narumi T.; Niida A.; Tomita K.; Oishi S.; Otaka A.; Ohno H.; Fujii N. *Chem Commun* 2006, 4720–4722.
9. Narumi, T.; Kobayakawa, T.; Aikawa, S.; Seike, S.; Tamamura, H. *Org Lett* 2012, 14, 4490–4493.
10. Kobayakawa, T.; Narumi, T.; Tamamura, H. *Org Lett* 2015, 17, 2302–2305.
11. Narumi, T.; Tomita, K.; Inokuchi, E.; Kobayashi, K.; Oishi, S.; Ohno, S.; Fujii, N. *Tetrahedron* 2008, 46, 4332–4346.
12. Narumi, T.; Hayashi, R.; Tomita, K.; Kobayashi, K.; Tanahara, N.; Ohno, H.; Naito, T.; Kodama, E.; Matsuoka, M.; Oishi, S.; Fujii, N. *Org Biomol Chem* 2009, 3805–3809.
13. Oishi, S.; Kamitani, H.; Koder, Y.; Watanabe, K.; Kobayashi, K.; Narumi, T.; Tomita, K.; Ohno, H.; Naito, T.; Kodama, E.; Matsuoka, M.; Fujii, N. *Org Biomol Chem* 2009, 2872–2877.
14. Allmendinger, T. A.; Furet, P.; Hungerbuhler, E. *Tetrahedron Lett* 1990, 31, 7297–7300.
15. Tomita, K.; Narumi, T.; Niida, A.; Oishi, S.; Ohno, H.; Fujii, N. *Biopolymers: Peptide Science* 2007, 88, 272–278.
16. Niida, A.; Tomita, K.; Mizumoto, M.; Tanigaki, H.; Terada, T.; Oishi, S.; Otaka, A.; Inui, K.; Fujii, N. *Org Lett* 2006, 8, 613–616.
17. Jacobsche, C. E.; Peris, G.; Miller, S. J. *Angew Chem Int Ed* 2008, 47, 6707–6711.
18. Waelchli, R.; Gamse, R.; Bauer, W.; Meigel, H.; Lier, E.; Feyen, J. H. M. *Bioorg Med Chem Lett* 1996, 6, 1151–1156.
19. Narumi, T.; Takano, H.; Ohashi, N.; Suzuki, A.; Furuta, T.; Tamamura, H. *Org Lett* 2014, 16, 1184–1187.
20. Takano, H.; Narumi, T.; Ohashi, N.; Suzuki, A.; Furuta, T.; Nomura, W.; Tamamura, H. *Tetrahedron* 2014, 70, 4400–4404.

なるみ てつお
静岡大学大学院総合科学技術研究科
工学専攻
narumi.tetsuo@shizuoka.ac.jp
<https://www.shizuoka.ac.jp/tenarumi/>

平成 29 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戴し、大変光栄に存じます。学会長の赤路健一先生をはじめ、理事、幹事、評議員、また選考委員の諸先生方に本紙をお借りして心より御礼申し上げます。本稿では、受賞研究である「人工的化学変換を基盤としたアミロイドペプチド・タンパク質の機能制御」について概説させていただきます。



谷口 敦彦

1. はじめに

私は、京都薬科大学3年生の秋に木曾良明先生（現長浜バイオ大学）の研究室に配属され、はじめてペプチド科学の世界に入りました。木曾先生のご指導のもと学位を取得、続いて1年間日本学術振興会特別研究員（PD）としてペプチド研究に従事しました。当時のテーマは、アルツハイマー病に関わるとされるアミロイドβペプチド（Aβ）1-42（図1A）の誘導体“光クリックペプチド”の開発でした^{1,2}。本ペプチドはAβ主鎖中に組み込んだO-アシルイソペプチド構造によって“非凝集性”である一方、光照射をトリガーとして分子内O-Nアシル転位反応を起こし、“凝集性”のネイティブAβ1-42に化学変換されます（図1B）。この研究を通して、化学構造を理解し、化学反応を駆使すれば、天然産物の機能でさえも人工的に操ることができることに、大変興味を持ちました。

医薬品医療機器総合機構で2年間勤務した後、東京大学大学院薬学系研究科 ERATO 金井触媒分子生命プロジェクトのグループリーダーとして就任が決

まっていた相馬洋平先生からお話を頂き、私も当プロジェクトに発足時から参加させて頂くことになりました。ここで再び、Aβの凝集制御を取り扱うことになりました。しかし、今度は“凝集性”のネイティブAβ1-42を“非凝集性”の改変型Aβに誘導するという、京都薬科大学時代とは逆スペクトルの化学変換に着手しました（図1C）。以下、その研究についてご紹介します。

2. 光酸化によるAβの凝集・毒性制御

金井 ERATO では、触媒分子を用いて生命現象の解明や治療法の開発に切り込むという目標を掲げていました。その一環で私は、触媒反応を用いてAβを無毒化するテーマを担当しました。これは、アルツハイマー病の新しい治療戦略につながる可能性があります。すでに、Aβの35位Met側鎖がスルホキシド型になったAβ種は凝集性、毒性が低いことが報告されていたので^{3,4}、スルフィドをスルホキシドにする反応をいくつか検討しました。しかし、そのほとんどは水系溶液中や希釈条件下で十分に進行しませんでした。その中で、リボフラビン（**1**、図2A）を光触媒として用いる反応⁵は、生理的条件下（水系、pH 中性、37℃）で効率的にAβの酸化を起こしました。酸化修飾は、35位Metの他に、10位Tyr、13及び14位Hisにおいても起こっていました（図1A, C）⁶。本反応で用いるリボフラビンと可視光は比較的細胞に優しい点、酸素原子源として生体環境に存在する酸素分子を利用できる点から、本反応は生体適用の観点で好都合と考えられます。

本酸化反応は予想どおり、Aβ凝集を低減しました。次にAβ毒性に関する細胞実験に進みましたが、この時細胞存在下でAβの酸化を起こすために、触媒をAβに隣接させる必要がありました。ちょうど当時、私のプラットの隣でAβ親和性ペプチドを用いた凝集阻害の研究が行われていましたので、そ

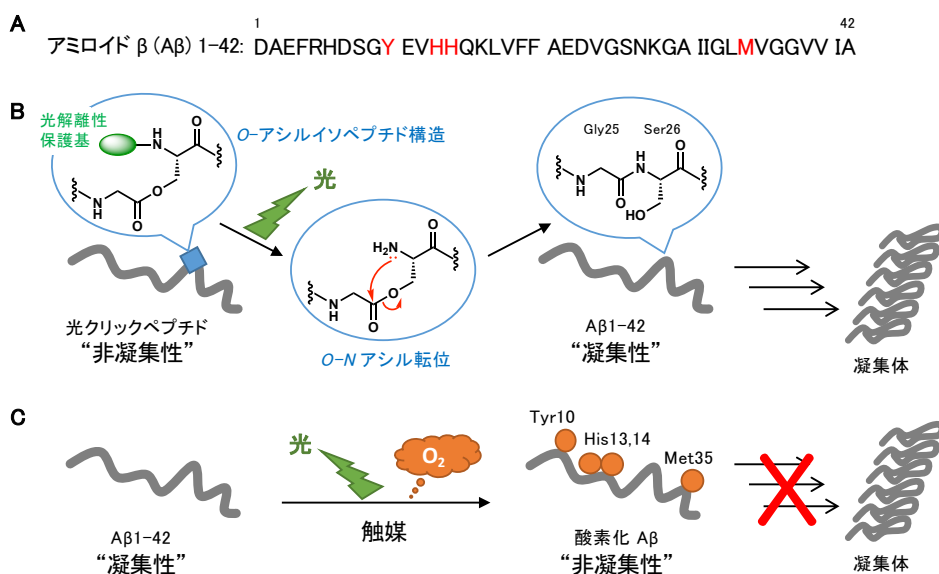


図1 (A) Aβ1-42（赤字は酸化されたアミノ酸残基）、(B) 光クリックペプチドからAβへの変換、(C) Aβから酸化Aβへの変換

の中の一つを拝借し、 $A\beta$ リガンドとしてフラビン触媒に連結させました。この触媒 **2** (図 2A) を用いると、細胞共存下において生細胞へのダメージをある程度抑えつつ、 $A\beta$ を光酸化することが可能となりました。また、**2** 又は光照射を用いない(酸化を起こさない)対照実験との比較から、本酸化は有意に $A\beta$ の細胞毒性を低減することが示されました⁶。

大変興味深いことに、この酸化 $A\beta$ をネイティブ $A\beta$ に添加したところ、ネイティブ $A\beta$ の凝集及び細胞毒性の発現を阻害しました⁶。つまり、酸化反応は凝集性の $A\beta$ を、非凝集性の分子種に変換すると同時に、凝集阻害剤に変換していると言えるかもしれません。以上のように、光酸化反応は $A\beta$ の凝集や毒性発現に対して非常に大きなインパクトを与えることが明らかとなりました (図 2B)。

3. スイッチ触媒による $A\beta$ 選択的光酸化

チオフラビン T (ThT: 図 3A) は、 $A\beta$ のアミロイド高次構造(クロス β シート構造)に依存して蛍光を発する色素であり、このユニークな特性を利用して $A\beta$ の凝集評価に汎用されています。私も ThT 蛍光アッセイを学生時代から使用していましたので、その特性にずっと興味がありました。調べてみると、それはとても合理的なメカニズムから生み出されていることを知りました。簡単に説明しますと、ThT は電子ドナー部と電子アクセプター部が単結合でつながった化学構造を持っており、光励起されると (図 3B 中の i), その単結合を軸に回転してねじれた分子内電荷分離状態 (S_1'), いわゆる twisted intramolecular charge transfer (TICT) 状態をとります (ii)。その結果、蛍光を発さない経路で緩和されます (iii)。一方、

$A\beta$ に結合した ThT ではその単結合における回転が制限されるために TICT 状態をとれず、代わりにエネルギーを蛍光として放出することで緩和します (iv)⁷。私はこの ThT のスイッチ機能とリボフラビンの光酸化触媒機能を融合できないかと考えました。そこで開発したのが触媒 **3** (図 3A) です。本触媒では、励起一重項状態 (S_1) から三重項状態 (T_1) への項間交差 (図 3B 中の v) を促進する重原子効果を期待して、臭素原子が導入されています。この三重項状態はエネルギーを分子酸素 (3O_2) に移し、酸化を起こす一重項酸素 (1O_2) を産生します (vi)。さらに、強い電子ドナー性を有するジュロリジン構造を導入して吸光スペクトルのレッドシフトを起こすことで、**3** はリボフラビン同様、細胞実験で利用可能な 500 nm の可視光で効率的に $A\beta$ 酸化を起こしました。また、**3** はフラビン触媒 **2** よりはるかに高い $A\beta$ 選択性で酸化を起こしました⁸。これは、**2** は光照射下で常に酸化活性を有するため、 $A\beta$ から離れた時に標的外分子の酸化を招く一方、**3** は ThT に由来するスイッチ機能のため、 $A\beta$ に結合した時のみ活性を発現するためです。

触媒 **3** を用いた酸化によって $A\beta$ 凝集が低減されました。次に細胞実験においては、**3** 自身に細胞毒性が認められましたが、**2** で用いた $A\beta$ 親和性ペプチドを導入した **4** (図 3A) とすることでその毒性を払拭しました。**4** の高選択的酸化によって、 $A\beta$ 毒性を低減することができました⁸。

4. おわりに

以上、我々が近年展開してきた、光酸化反応を基盤とする $A\beta$ の凝集制御についてご紹介しました。本稿では割愛しましたが、スイッチ触媒を用いた酸化を、 $A\beta$ 以外のアミロイドペプチド・タンパク質に応用することも成功しております⁸。また、生体での使用により適した、組織透過性の高い近赤外光で励起可能なスイッチ触媒も開発しております。新しいアミロイド病の治療戦略を目指して、更なる発展を期待します。

最後になりましたが、今回紹介させて頂いた $A\beta$ 光酸化に係る研究は、東京大学 金井 ERATO プロジェクトにて行われたものであり、多大なご支援及びご助言賜りました金井求先生、相馬洋平先生、そして共同研究者の皆様方に深く感謝致します。また、本奨励賞にご推薦頂き、現在の直属上司として大変お世話になっております東京薬科大学 林良雄先生に改めて御礼申し上げます。最後に、学生時代から温かくご指導頂き、日本ペプチド学会へのきっかけを作って頂いた木曾良明先生に心より感謝申し上げます。まだまだ未熟な身ではございますが、これから本学会の発展に貢献できるよう、精進していく所存ですので、今後ともどうぞ宜しくお願い致します。

参考文献

1. Taniguchi, A.; Sohma, Y.; Kimura, M.; Okada, T.; Ikeda, K.; Hayashi, Y.; Kimura, T.; Hirota, S.; Matsuzaki, K.; Kiso, Y. J Am Chem Soc 2006, 128, 696–697.

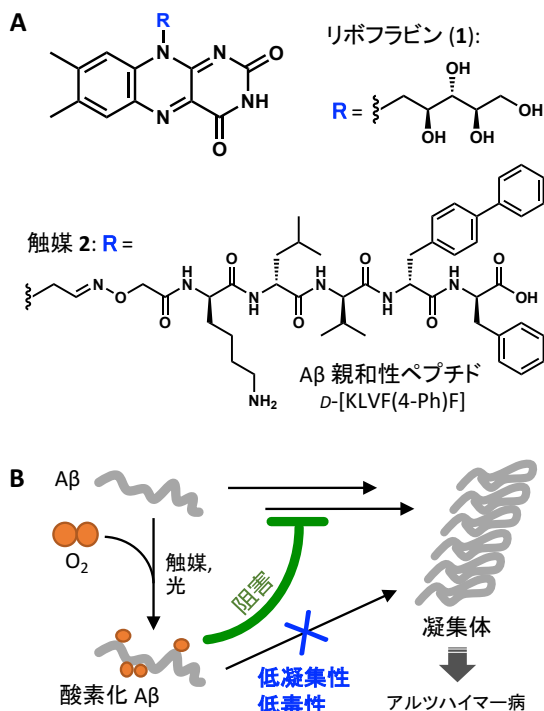


図 2 (A) フラビン光酸化触媒, (B) 酸化による $A\beta$ の凝集及び毒性発現の抑制

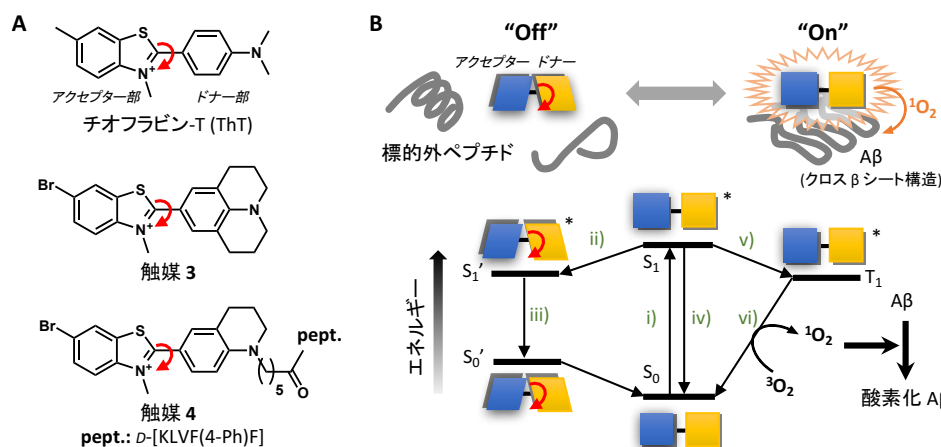


図3 (A) チオフラビン-T とスイッチ光酸化触媒, (B) スイッチ機能のメカニズム (ヤブロンスキー図)

2. Taniguchi, A.; Skwarczynski, M.; Sohma, Y.; Okada, T.; Ikeda, K.; Prakash, H.; Mukai, H.; Hayashi, Y.; Kimura, T.; Hirota, S.; Matsuzaki, K.; Kiso, Y. ChemBioChem 2008, 9, 3055–3065.
3. Hou, L.; Kang, I.; Marchant, R. E.; Zagorski, M. G. J Biol Chem 2002, 277, 40173–40176.
4. Butterfield, D. A.; Boyd-Kimball, D. Biochim Biophys Acta 2005, 1703, 149–156.
5. Dad'ová, J.; Svobodová, E.; Sikorski, M.; König, B.; Cibulka, R. ChemCatChem 2012, 4, 620–623.
6. Taniguchi, A.; Sasaki, D.; Shiohara, A.; Iwatsubo, T.; Tomita, T.; Sohma, Y.; Kanai, M. Angew Chem Int Ed 2014, 53, 1382–1385.
7. Amdursky, N.; Erez, Y.; Huppert, D. Acc Chem Res 2012, 45, 1548–1557.
8. Taniguchi, A.; Shimizu, Y.; Oisaki, K.; Sohma, Y.; Kanai, M. Nature Chem 2016, 8, 974–982.

たにぐち あつひこ
東京薬科大学薬学部薬品化学教室
atani@toyaku.ac.jp
<http://hinka-toyaku.s2.weblife.me/index.html>

第 54 回ペプチド討論会若手口頭発表 最優秀賞を受賞して

2017 年 11 月 20 日から 3 日間にわたり大阪府立大学中百舌鳥キャンパスで開催された第 54 回ペプチド討論会において、英語での口頭発表という初めての貴重な体験をさせていただきました。その中で若手口頭発表最優秀賞を頂くことができました。本稿では、発表した研究内容である「Histidines in L17E endosome-destabilizing peptide」について紹介させていただきます。

細胞質内へのタンパク質デリバリーにおいて、エ



坂本 健太郎

ンドソームからの脱出は大きなボトルネックであると言えます。この問題を打開するために、京大二木研究室ではエンドソーム不安定化ペプチドの開発に取り組んできました。その中で私たちはクモ毒由来の細胞膜傷害性ペプチドの配列を改変することで、エンドソーム不安定化能をもつペプチド「L17E」の開発に成功しています¹。L17E は、抗体をはじめとする高分子とともに細胞に取り込まれることで、エンドソームに取り込まれた高分子を効果的に細胞質内に送達する能力を有していると考えられます (図 1)。L17E はエンドソーム膜を不安定化する際に、エンドソーム成熟に伴う酸性脂質の増加を認識して不安定化能を発揮するという点で、その他の高分子細胞内導入試薬とは大きく異なっており、優れた細胞質内送達能を発揮できていると言えます。

私はこの L17E のエンドソーム不安定化能をさらに高めることができれば、より効率的な高分子の細胞内送達が可能になり、エンドソーム不安定化ペプチドを用いた細胞機能のより詳細な解明、さらにはより臨床的な方面への応用が可能になるのではないかと考えました。そのため、本研究の目的は、より高いエンドソーム不安定化能を有する L17E 変異体を見出すこととし、研究を進めてきました。

本研究ではエンドソームの成熟化に伴う L17E 配列中の電荷の変化に注目しました。エンドソームが成熟するにしたがって、pH は細胞外の中性 pH (～7.4) から後期エンドソーム内の酸性 pH (～5.0) まで減少します。この pH 減少にしたがって、L17E 中の 2 つのヒスチジン残基がプロトン化します。このヒスチジンのプロトン化はペプチドのカチオン性を高める一方で、ペプチドの疎水性を低下させます。ペプチドの疎水性の低下は、ペプチドとエンドソーム膜との間の相互作用を減弱させると考えられるため、ヒスチジン残基の存在は低 pH 条件下での L17E とエンドソーム膜間の相互作用を阻害していると言えます。このことから、私はヒスチジン残基を除くことで、L17E とエンドソーム膜間の相互作用が増強されるのではないかと考えました。私はまず、L17E 中の 2 つのヒスチジン残基をアラニン残基に置換 (H-to-A 置換) したペプチド HA/E1 を得ました。し

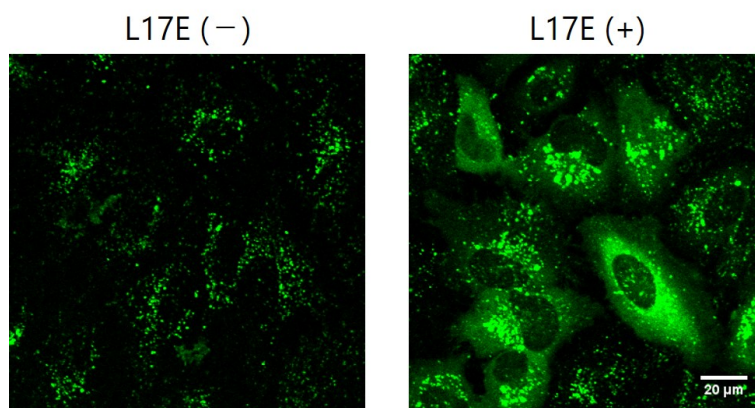


図1 L17E 非存在下ではモデル高分子の（蛍光標識 10 kDa dextran）はエンドソームに滞留してドット状のシグナルを与える（左）。一方、L17E 存在下では dextran は細胞質全体に分布する。

かし、この HA/E1 は細胞毒性を有していることが予備実験から分かりました。そこで、L17E と同様の物性およびエンドソーム不安定化能をもつ L17E 類縁体の L17E/Q21E に、H-to-A 置換を加えたペプチド HA/E2 を得ました。この HA/E2 は HA/E1 と異なり細胞毒性を示さなかったため、以後の実験では L17E と HA/E2 を比較しました。

まず、高分子の細胞質内への送達能を評価するために、高分子モデルとして蛍光標識デキストラン（10 kDa）を用い、デキストランとペプチドを培地に添加してインキュベートし、1 時間後のデキストランの細胞内局在を共焦点レーザー走査型顕微鏡によって評価しました。蛍光標識デキストランはエンドソームマーカーとして頻用されており、ペプチド非存在下ではエンドソームに局在して点状のシグナルを示します。一方 L17E 存在下では、エンドソームに滞留するはずのデキストランがサイトゾル全体に分布している様子が確認されました。このことから、L17E はエンドソーム膜を不安定化することによって、本来はエンドソームにとどまるはずのデキストランを細胞質へ脱出させていると考えられます。ここで、HA/E2 とデキストランを共投与すると、L17E と同様にエンドソームに滞留するはずのデキストランのシグナルがサイトゾル全体で確認されました。またそのようなシグナルを示す細胞の割合は L17E よりも有意に多くの細胞で見られました。この結果は HA/E2 が L17E よりも高いエンドソーム不安定化能を有していることを示唆するものであります。

こうして当初の目的であった L17E よりも高いエンドソーム不安定化能を有した L17E 変異体を見出した私は、次に H-to-A 置換が L17E の物性にどのような変化を与えたのかについて着目しました。

最初に私はペプチドの持つ膜傷害性を、蛍光色素を封入したリポソームからの色素漏出試験から評価しました。酸性脂質を含むリポソームに対して HA/E2 は、pH 7.4 の条件よりも pH 5.0 の条件でより低濃度で膜傷害性を発揮しました。このことから HA/E2 は低 pH 選択的な膜傷害性を有していることが分かりました。さらに、後期エンドソーム膜を模したリポソームとして酸性脂質を含み pH が 5.0 の条件のリポ

ソームに対し、L17E および HA/E2 を加えたところ、HA/E2 は L17E と比較してより低い濃度でリポソーム膜を傷害していることがわかりました。このことから、H-to-A 置換によって、低 pH 条件で HA/E2 は L17E よりも高い膜傷害性を獲得していることが分かりました。ヒスチジン残基の除去によって低 pH 条件下でのペプチドと酸性脂質膜との相互作用が増強されたことが物理アッセイからも示唆されました。

次に私は酸性脂質を含むリポソーム存在下でのペプチドのヘリックス含有率を CD スペクトルから評価しました。L17E は正電荷に富み高いヘリックス性を持つ一般的な膜傷害性ペプチドとは異なり、ほとんどヘリックス構造をとりません。一方、HA/E2 は中性 pH では L17E と同様にほとんどヘリックス構造をとらなかったのに対して、酸性 pH では強いヘリックス構造を形成していました。

今後はさらなる活性向上体の創出、ならびに応用へとつなげていきたいと考えております。

本研究は、京都大学化学研究所二木史朗先生のご指導の下行いました。二木先生にはこの場を借りて深く感謝いたします。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、また、今回のペプチド討論会でお世話になりました大阪府立大学の藤井郁雄先生ならびに審査員の先生方、また受賞に際しご支援いただいたすべての皆様へ厚く御礼申し上げます。

参考文献

1. Akishiba, M.; Takeuchi, T.; Kawaguchi, Y.; Sakamoto, K.; Yu, H.; Nakase, I.; Takatani-Nakase, T.; Madani, F.; Fatemeh, M.; Astrid, G.; Futaki, S. *Nat Chem* 2017, 9, 751–761.

さかもと けんたろう
 京都大学化学研究所生体機能化学研究系
 生体機能設計化学領域
 sakamoto.kentarou.86e@st.kyoto-u.ac.jp

6th Modern Solid Phase Peptide Synthesis & Its Applications Symposium (SPPS2017) に参加して

掲題の学会は、オーストラリア クイーンズランド州 フレーザー島にて開催されました。ユネスコの世界遺産（自然遺産）にも登録されている「世界で一番大きな砂で出来た島（図1-3）」でバケーションを楽しむ人々を横目に、10月12日から14日の3日間にわたって主にペプチド・蛋白の化学合成について熱いディスカッションが交わされました。本学会は6回目ですが、過去5回はオーストラリアにて4回（ポートダグラス2007年、ゴールドコースト2009年、デイドリーム島2011年、サウスストラッドブローック島2015年）、日本にて1回（神戸2013年）開催されています。オーストラリアで開催される場合は、オーストラリアペプチドカンファレンスのサテライトミーティングとして開催されており、今回も、12th Australian Peptide Conference のサテライトミーティングとして John Wade 先生（メルボルン大学）と西内祐二先生（糖鎖工学研究所）のお世話で開催されました（図4）。

ところでフレーザー島は一体どこにあり、どのようにすれば行けるのでしょうか。「世界で一番」とか「世界遺産」とかいう言葉に興味を惹かれて、今度行きたいなという方がいらっしゃるかもしれませんの



吉矢 拓

で、ここに記しておきます。フレーザー島はオーストラリア東海岸のちょうど真ん中あたりにあり、ブリスベンから北に220 km、ケアンズからだと南東に1200 km ほどのところにあります。大阪から行く場合の経路の例は、以下の通りです。関西国際空港－シンガポール チャンギ国際空港－ブリスベン空港－ハービーベイ空港－[バスで20分]－リバー・ヘッズ船着場－[船で45分]－キングフィッシャーベイリゾート（会場）です。書いていだけでも息切れしてきますが、実際遠かったです。さらに我々が行った時期が悪かっただけかもしれませんが、ブリスベン空港－ハービーベイ空港間の飛行機（もちろんプロペラ機）に天候不良による遅れ・キャンセルが頻発していました。筆者は糖鎖研の西内先生と往復ともに同じ飛行機でしたが、往路は乗る予定の飛行機がキャンセルとなりブリスベン空港で10時間ほど時間を潰す羽目になりました。また、復路も乗る予定の飛行機がキャンセルとなり、西内先生と筆者は遅れていた1本前の飛行機に辛うじて乗ることが出来ましたが、同じく日本から参加していた中外製薬の榎本太郎先生と大阪大学梶原研究室の岡本亮先生は遅れに遅れた飛行機に乗せさせられ、ブリスベンで1泊することを余儀なくされたそうです（ちなみに、岡本先生はさらに東京でもう1泊することになったそうです！）。と、行くのが大変だったという事ばかりを愚痴りましたが、島の自然は間違いなく素晴らしいものでした。皆さんが行かれる際は、ぜひ天気が良い時期で計画されることをお勧めします。



図1 一番奥の建物がホテルのメインビルディングであり、そこで学会が開催されました。右側に続く建物が、今回筆者が泊まったコテージ群です。



図2 潮が引くと海岸線には砂浜が広がります。



図3 島は砂で出来ていますが、その上に林が出来ており、木々を縫うように遊歩道が整備されていました。

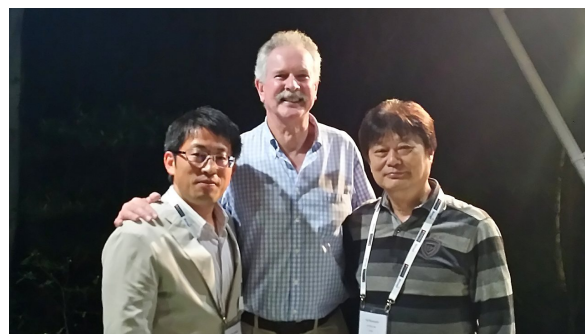


図4 SPPS2017 をお世話してくださった John Wade 先生（中央）と西内祐二先生（右）。

さて、学会の報告に移らせていただきます。SPPS2017 は、ペプチド合成化学のみならずペプチドの医学・生物物理学・生化学等への応用研究に特化した研究成果を発表するシンポジウムです。とはいえ、メインは学会名が表すように合成化学であり、普段、ペプチド医薬関連のご発表が多い東京薬科大学の林良雄先生も、御自身のラボで開発されたジスルフィド結合形成試薬 Methyl 3-nitro-2-pyridinesulfonate (Npys-OMe) に関するご講演でした。本学会は、あまり規模の大きなものでなく、今回も 80 人程度の参加者であり、非常に密度の濃いディスカッションが展開される事が特長です。実際、林先生のご講演の後、その試薬に興味を持った先生方が集まりディスカッションが続いていました。発表内容としては、地元の Andrea Robinson 先生 (Monash University) による Ru 触媒を利用したペプチドの開環メタセシス (RCM)、同じく地元の Richard Payne 先生 (University of Sydney) によるセレンを利用したネイティブケミカルライゲーション (NCL)、また、遠方から Gilles Subra 先生 (University of Montpellier) によるケイ素を用いたペプチドの架橋や Xuechen Li 先生 (University of Hong Kong) によるトリス (2-カルボキシエチル) ホスフィン (TCEP) と水素化ホウ素ナトリウム (NaBH_4) を用いる新しい脱硫反応など、最先端のペプチド化学が目白押しでした。オーストラリアからだけでなく世界中から興味深い演題が集まっている印象を受けました。なお、日本からは前述の東京薬大 林先生以外に、糖鎖研の西内先生が蛋白に糖を付与することの効果、大阪大学の岡本先生が糖蛋白のチオエステル法での合成、筆者がチオールアディティブを用いない NCL 法の開発をそれぞれ発表しました。比較的少人数で合成に特化した発表ばかりということで、全ての発表に対し熱いディスカッションがなされていました。コネクションを構築するためにも、サイエンスを学ぶためにも、総じてとても良い規模の学会だと感じました。残念ながら次回はいつどこで開催されるか未定ですが、ペプチド合成に携わる会員の皆様も参加されて絶対に損の無い学会だと思います。

最後になりましたが、この場をお借りしまして、筆者を SPPS2017 にご招待くださった John Wade 先生、西内先生にお礼申し上げます。また、このような執筆の機会を与えてくださった、日本ペプチド学会の役員の方、ペプチドニュースレター編集委員の方々に深謝致します。

よしや たく
株式会社ペプチド研究所
研究室・企画開発室
t.yoshiya@peptide.co.jp

第 10 回国際ペプチドシンポジウム・第 55 回 ペプチド討論会の準備状況につきまして

第 55 回ペプチド討論会は第 10 回国際ペプチドシンポジウム (10th IPS) として開催されます。現在のルールでは、IPS は、欧州、北米、アジア・オセアニアの持ち回りで毎年開催され、第 8 回がドイツ・ライプチヒ、第 9 回がカナダ・ウィスラーで開催されています。日本ペプチド学会ではこれまで、第 1 回 (1997 年、35 ヶ国、550 名) および第 5 回 (2010 年、33 ヶ国、750 名) をともに京都で開催しており、今回が 3 度目ということになります。ここに現在の準備状況をお知らせ致します。

会期は 2018 年 12 月 3 日 (月) ~ 7 日 (金) の 5 日間です。会場は、ロームシアター京都 (口頭発表) と、通りを隔てて隣接する京都市勧業館「みやこめっせ」(ポスター発表・機器展示) です。京都市内の中心部・岡崎地区に位置し (最寄駅: 地下鉄東山)、平安神宮、京都市美術館、京都国立近代美術館、京都市動物園、南禅寺などのほど近くにあります。

International Organizing Committee のメンバーは、赤路健一、相本三郎、三原久和、菅裕明、南竹義春、Ferenc Hudecz (ハンガリー科学アカデミー・前欧州ペプチド学会会長)、Annette Beck-Sickinger (ライプチヒ大学・第 8 回国際ペプチドシンポジウム主宰者)、Philip Dawson (スクリプス研究所・前米国ペプチド学会会長)、Joel P. Schneider (米国国立がん研究所)、John D. Wade (メルボルン大学・前オーストラリアペプチド学会会長)、Jaehoon Yu (ソウル国立大学・前韓国ペプチド・タンパク質学会会長)、Yan-mei Lee (精華大学)、Padmanabhan Balaram (インド国立科学教育研究大学・元インドペプチド学会会長)、James P. Tam (南洋理工大学・シンガポールペプチド・タンパク質学会会長) の先生方です。また、Scientific Advisory Board として、国際会議開催経験のある木曾良明、豊島正、下東康幸、各先生より折に触れご助言を頂いております。

Plenary speaker として、The Scripps Research Institute の Dale L. Boger 教授と University of California San Francisco の William DeGrado 教授 (ともに米国科学アカデミー会員) をお招きします。招聘にあたりましては、科学研究費・新学術領域研究「反応集積化が導く中分子戦略: 高次生物機能分子の創製 (領域代表者: 深瀬浩一教授)」のご支援をいただくことになっており、この場を借りまして改めて御礼を申し上げます。

プログラムとしましては、以下のセッションを考



二木 史朗



松崎 勝巳

えています。1) 生理活性ペプチドの新規合成法, 2) タンパク質の化学合成の最前線, 3) ペプチドをツールとして用いるケミカルバイオロジー, 4) 疾病関連ペプチド, 5) 脳・中枢神経疾患におけるペプチド, 6) 中分子医薬品としてのペプチド, 7) ペプチドと生体膜の相互作用, 8) ペプチドが司る生体情報, 9) ペプチド創薬, 10) ペプチドを用いたドラッグデリバリー, 11) ペプチドの構造機能解析・分析手法, 12) ペプチドの産業的応用の最前線, 13) 生体材料・ナノテク材料としてのペプチド, 14) ペプチド研究の新潮流・ペプチド科学の将来。各セッションの口頭発表は, 3 名程度の招待講演・依頼講演と一般演題より選ばれた数名の講演からなり, 若手枠も含まれます。多くのセッションは 2 会場 (ロームシアター京都メインホール, サウスホール) でのパラレルセッションとなります。ポスター発表は 1 会場で 1 日 2 回, 2 日間で計 4 回に分けて行い, ランチョンセミナー, 機器展示とともに「みやこめっせ」で開催されます。

研究発表以外の研究者間の国際交流の場としては, ウェルカムパーティー, 若手ミキサー, スピーカーズレセプション, バンケット等を企画しています。

最新の情報はホームページ (<http://aeplan.co.jp/10thips/>) をご覧下さい。12 月上旬の京都では, 運が良ければ名残の紅葉を楽しむことが出来ます。宿の確保は早めにお問い合わせ致します (JTB に依頼し, 一定の数は確保しております)。

最後に, 第 10 回国際ペプチドシンポジウムがこれまで以上の盛会となりますよう, お知り合いにもお声がけいただき, 多くの方々のご参加をお願い致します。

(ふたき しょう
京都大学化学研究所
futaki@scl.kyoto-u.ac.jp)

(まつざき かつみ
京都大学大学院薬学研究科
mkatsumi@pharm.kyoto-u.ac.jp)

訃報

日本ペプチド学会名誉会員泉屋信夫先生 (96 才) (元 九州大学理学部・久留米工業大学・九州産業大学教授) におかれましては, 昨年 8 月 20 日 (日) にご逝去されました。ここに謹んでお悔やみ申し上げますとともに日本ペプチド学会会員の皆様にお知らせいたします。なお, 告別式はご親族のご参列のもとに執り行われました。

泉屋信夫先生は日本ペプチド学会創成期の主要メンバーのおひとりで, ペプチド学会発足前から行われたペプチド化学討論会の第 6 回 (1968 年), 第 16 回 (1978 年), 22 回 (1984 年) を九州大学で主催されました。また, ペプチド合成化学者のバイブルともなった「ペプチド合成」(丸善, 昭和 50 年発行) 及びその続編となる「ペプチド合成の基礎と実験」(丸善, 昭和 60 年発行) の出版に際し中心的役割を果た

されました。ペプチドの液相合成あるいは固相合成を始める際にこの二冊をご参照された会員の皆様も多かったのではないかと拝察いたします。日本ペプチド学会に多大なご貢献をなされた泉屋先生へ心よりご冥福をお祈り申し上げます。

日本ペプチド学会
会長 赤路 健一

《平成 30 (2018) 年 年間行事予定》

平成 30 年年初から
Akabori 賞, 奨励賞, Travel Award 募集

平成 30 年 1 月 31 日
ニュースレター 107 号発行

平成 30 年 2 月 (予定)
第 15 期評議員選挙開票

平成 30 年 4 月 (予定)
第 97 回新旧合同理事会

平成 30 年 4 月 (予定)
ニュースレター 108 号発行

平成 30 年 7 月 (予定)
ニュースレター 109 号発行

平成 30 年 8 月 5 日 (日) ~ 8 月 7 日 (火)
第 50 回若手ペプチド夏の勉強会
場 所: 方広寺 (静岡県浜松市)
世話人: 佐藤浩平 (静岡大学)
鳴海哲夫 (静岡大学)

平成 30 年 10 月 (予定)
ニュースレター 110 号発行

平成 30 年 12 月 3 日 (月)
第 98 回理事会・第 37 回評議会合同会議

平成 30 年 12 月 (予定)
日本ペプチド学会市民フォーラム
場 所: 未定
世話人: 二木史朗 (京都大学)
松崎勝巳 (京都大学)

平成 30 年 12 月 3 日 (月) ~ 12 月 7 日 (金)
第 10 回国際ペプチドシンポジウム
第 55 回ペプチド討論会
場 所: ロームシアター京都, みやこめっせ
(京都府京都市)
世話人: 二木史朗 (京都大学)
松崎勝巳 (京都大学)

平成 30 年 12 月 5 日 (水)
平成 30 年度日本ペプチド学会通常総会

平成 31 年 1 月 (予定)
第 99 回理事会

平成 31 年年初から
学会賞, 奨励賞, Travel Award 募集

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
発 行 日：2018 (平成 30) 年 1 月 31 日

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
中瀬 生彦 (大阪府立大学 NanoSquare 拠点研究所)
TEL・FAX 072-254-9895
e-mail : i-nakase@21c.osakafu-u.ac.jp
北條 恵子 (神戸学院大学薬学部分子薬学部門)
TEL 078-974-4005, FAX 078-974-5689
e-mail : hojo@pharm.kobegakuin.ac.jp
大石 真也 (京都大学大学院薬学研究科)
TEL 075-753-9268, FAX 075-753-4570
e-mail : soishi@pharm.kyoto-u.ac.jp
保住 建太郎 (東京薬科大学薬学部)
TEL・FAX 042-676-5670
e-mail : hozumi@toyaku.ac.jp
鎌田 瑠泉 (北海道大学大学院理学研究院)
TEL 011-706-2721, FAX 011-706-4683
e-mail : kamadar@sci.hokudai.ac.jp

(本号編集担当：北條 恵子)