



PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

No.111

2019年1月

THE JAPANESE PEPTIDE SOCIETY

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

新年のご挨拶： 平成から新しい時代のペプチド科学へ

新年明けましておめでとうございます。

2018 年は、12 月に京都で 10th International Peptide Symposium (IPS) / 第 55 回ペプチド討論会が二木史朗先生と松崎勝巳先生（ともに京都大学）を中心とした献身的なオーガナイズにより、794 名の参加者（内 286 名、約 30 カ国の海外参加者）を得て、盛大に成功裏に開催されました。この国際ペプチドシンポジウムの成功により日本ペプチド学会（JPS）の国際的貢献がより大きく認知されたと思います。二木先生、松崎先生はじめオーガナイズにご尽力された各位に大変感謝いたします。国際的なペプチドシンポジウムの開催については、JPS がその重要性を海外にむけて発議し、1987 年に 1st Japan Symposium on Peptide Chemistry (JASPEC) 神戸と 1992 年に JASPEC '92 静岡が国際ペプチドシンポジウムとして日本で開催されました。その後 1997 年に 1st IPS 京都、2010 年に 5th IPS 京都が JPS を中心としたオーガナイズにより開催されています。JPS としては当時、JASPEC '87 以来、3~5 年程度に 1 回の国際シンポジウムの開催を希望していましたので、その間に 1st Asia-Pacific International Peptide Symposium (APIPS2004) 福岡、4th Peptide Engineering Meeting (PEM2006) 横浜、4th APIPS2013 大阪の国際シンポジウムがペプチド討論会と共催で開催されています。近年は、IPS がアメリカペプチド学会、ヨーロッパペプチド学会、アジア・パシフィック地区の順で毎年開催されることになっています。また、アジア・パシフィック地区では、日本以外にオーストラリア、中国、韓国、シンガポール、フィリピン、インド等における学会や討論会も活発化し、世界的なペプチド学会の発展と飛躍がうかがえます。55 年の歴史をもつ日本のペプチド討論会は、近年ではほとんどの発表が英語で行われており、第 54 回ペプチド討論会 2017（大阪）では 210 件の演題、韓国、アメリカ、フィリピン含む 40 名の海外参加者を迎えています。

JASPEC '87 の翌々年の 1989 年 1 月から 2019 年 4 月までの 30 年間日本は平成の時代です（でした）。平成 2 年の 1990 年に JPS は発足しました。つまり JPS



三原 久和

は平成の約 30 年間を走ってきたことになります。振り返り 1990~92 年の PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN (PNJ) を見てみますと、第 1 号（創刊号）は、1990 年 10 月に 4 ページの紙面にて発行されています。当時は白黒印刷で、会員に郵送されていました。巻頭言は、初代会長である、榊原俊平先生（ペプチド研究所）が寄稿され、日米欧が協力する国際ペプチドシンポジウムを開催する重要性が述べられています。またその号では当初 1990 年 9 月時の会員数は、正会員 372 名、学生会員 50 名の合計 422 名で、正会員年会費 4000 円でした。初年度決算書（1992 年 1 月第 4 号）には、正会員 422 名、学生会員 75 名の合計 497 名、賛助会員口数 63 口とあり、会員数の 1 年での伸びがうかがえます。現在は、正会員 380 名、学生会員 130 名の合計 510 名、賛助会員口数 82 口で、正会員年会費 5000 円です。会員数は大きく変わっておらず、年会費をかなり低額に抑えてきており、会員の努力にて成立している学会であることがわかります。

もう少し初期の PNJ をひもといてみますと、第 1 号（1990 年 10 月）には、理事は現在と同数の 10 名（敬称略）、榊原俊平（ペプチド研究所、会長）、矢内原昇（静岡県立大学、副会長）、大野素徳（九州大学）、塩田孝之（名古屋市立大学）、下西康嗣（大阪大学、庶務担当）、木曾良明（京都薬科大学、会計担当）、中嶋暉躬（東京大学）、藤井信孝（京都大学）、藤野政彦（武田薬品）、宗像英輔（筑波大学、会報担当）、とあります。また、国際会議で合意して同時発足したアメリカペプチド学会とヨーロッパペプチド学会の紹介があります。第 2 号（1991 年 4 月）には、名誉会員に推挙された 3 名の先駆者（いずれも故人）、泉屋信夫先生（九州大学名誉教授）が、福岡での 3 回のペプチド化学討論会の思い出を記述しつつ、ペプチド合成の歴史について述べられ、芝哲夫先生（大阪大学名誉教授）は、欧米での両ペプチドシンポジウムの様子とそこで日本も参加した国際的学会必要性の議論があり、その後各地域でペプチド学会発足に至った経緯について記述されています。そして、矢島治明先生（京都大学名誉教授）は、大正 14 年（昭和元年 1926 年の前年）生であることで昭和の終わり（1989 年）に京都大学を退官された研究者として-観客席から-と題され、舞台の役者としての現役ペプチド化学研究者は、独創性の高いデータを蓄積し、いい役者となること、21 世紀はペプチドのもつ情報の機構解明と知識の実用化が進むことを期待とともに述べられています。第 3 号（1991 年 10 月）では、第

29 回ペプチド化学討論会（演題 80 件）を主催された、鈴木昭憲先生（東京大学、第 3-4 期 1994~98 年会長）が、生命科学とバイオテクノロジーの基盤の中でのペプチド科学の重要性について述べられています。また東島勉先生（東京大学）と相本三郎先生（大阪大学）が、この年の第 12 回アメリカペプチドシンポジウム（MIT, ボストン）では、参加者 1180 名、口頭発表 66 件、ポスター発表 584 件であり、米国学会の活発さと国際性、規模の大きさ、最先端性があることを紹介され、とくに立体構造解析やペプチドライブラリの当時の注目度について記述されています。さらに、第 4 号（1992 年 1 月）では、宮澤辰雄先生（東京大学）が、非天然アミノ酸を含むタンパク質創成の話題から有機合成化学やタンパク質生化学とペプチド科学の融合の重要性、そのための若い研究者の新しい発想とチャレンジへの期待、そこへの年配者の支援の大切さについて述べられています。第 5 号（1992 年 6 月）では、矢内原昇先生（静岡県立大学、第 2 期 1992~94 年会長）が、ペプチド・タンパク質の生理的役割を解明するための分析法の発展について述べ、ペプチド医薬品開発のためにもペプチド化学と生物化学、物理化学、さらには臨床医学分野との共同と協調が必要であると記述されています。JPS 発足時の先駆者の先生方のことばをみると、ペプチド科学の他領域との融合や情報の重要性など 30 年後の今の現状を予測するとともに、国際的活動の重要性や若い研究者のチャレンジが肝要なことなどを力説されています。我々後輩がしっかりと先人の築いた土台を発展できているか、頭の中で同じ問いが何度も巡ってきます。

PNJ からのデータでは、1968 年の第 6 回ペプチド化学討論会（福岡）では演題 30 件、参加者 200 名。学会発足時の第 28 回ペプチド化学討論会（大阪）1990 では、演題 84 件（口頭 34、ポスター 50）、参加者 469 名であり、近年は先に記述したように第 54 回ペプチド討論会（大阪）2017 で演題 210 件（口頭 48、ポスター 162）、参加者 492 名であり、演題数が大幅に拡大しています。IPS は、第 1 回が京都で 1997 年に参加者 550 名、演題 316 件（口頭 54、ポスター 262）の規模で実現し、今回が日本における 3 回目の開催であり、参加者 794 名、演題 514 件（口頭 114、ポスター 400）と飛躍的な拡大に成功しています。とくに 10th IPS での若手の活躍ぶりは目を見張るものがあつたと感じています。

平成の時代は情報化社会とそれに伴う社会のグローバル化が進展し、いろいろな意味で生きづらい時代だったそうです。とくに若い世代への影響は多大でした。科学においての平成は分野融合の時代であり、化学者が分子生物学手法や細胞工学手法を利用する化学と生物学の融合も進みました。また、ゲノム科学の発展によるバイオの情報化も飛躍的に進展しました。来たる新しい元号の時代においても、生命科学など基礎科学の発展による国際的な知の創出は、ますますその価値を増すでしょう。また、これが新産業創出の基盤につながり、生命科学の知が産業界や社会とより密接になる時代にもなるでしょう。そのためには次世代を担う若手研究者が同じ組

織や分野内での BONDING 関係を構築していくだけでなく、そこから国際的にも分野的にもはみ出した広い協働関係を構築していける BRIDGING 環境の整備が重要になるでしょう。JPS は、これを応援できる学会になりたいものです。一方、このような生命科学に関する領域が広がっている環境下で、JPS が会員数を維持できているのは皆様の貢献によるところだと思います。しかし、知の多様化の時代においては、さらなる会員増強策が必要でもあります。新時代が皆様にとって素晴らしいものとなるよう、会員の皆様の弛まぬご努力とご発展を祈念したいと思います。

みはら ひさかず
第 15 期日本ペプチド学会長
東京工業大学 生命理工学院
hmihara@bio.titech.ac.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 開催報告

2018 年 12 月 3 日~7 日の会期にて、第 10 回国際ペプチドシンポジウム／第 55 回ペプチド討論会を、ロームシアター京都（口頭発表）と京都市勧業館「みやこめっせ」（ポスター発表・機器展示）にて開催しました。会期中はやや天候が不順でしたが、例年より暖かく、また、名残の紅葉も楽しむことが出来ました。参加者数は 794（うち学生 296、海外からの参加者 286）で、まさに国際シンポジウムにふさわしい盛会となりました。参加国・地域は日本を含め 31 に及び、その内訳は、日本 508、韓国 63、中国 40、米国 37、オーストラリア 27、台湾 19、ドイツ 17、インド 10、フランス 9、フィリピン 9、ポーランド 6、ブラジル 5、英国 4、スイス 4、スペイン 4、タイ 4、カメルーン 4、カナダ 3、デンマーク 3、香港 3、シンガポール 3、イタリア 2、チェコ 2、オーストリア 1、ベルギー 1、ハンガリー 1、オランダ 1、アイルランド 1、イスラエル 1、バングラディシュ 1、チリ 1 です。演題数は、Plenary Lecture 2 題、受賞講演 3 題、口頭発表 112 題、ポスター発表 400 題でした。また、企業展示は、33 ブースとなりました。

開催初日は、組織委員長からの Opening Remarks に続き、The Scripps Research Institute の Dale L. Boger 教授による Plenary Lecture 1 で幕を開けました。その後、Session 1 – Novel Synthetic Methodology へと続き、19 時から「みやこめっせ」で Welcome



二木 史朗



松崎 勝巳

Reception を開催しました。ご当地ものも含む和洋中様々な料理と厳選したワイン、近畿の地酒で、550 人近くの参加者が親睦を深めました。

第 2 日は、口頭発表は 2 会場に分かれ、メインホールでは、Session 2 – Advances in Protein Synthesis, Session 3 – Chemical Biology and Bioimaging, サウスホールでは Session 4 – Peptides in Diseases, Session 5 – Peptide Interaction with Membranes について発表討論しました。昼の時間帯には、Bachem AG によるランチョンセミナーとポスターセッションを行いました。

第 3 日は、メインホールでは、Session 6 – Structurally Constrained Peptides, サウスホールでは Session 7 – Peptide Materials について発表討論しました。昼の時間帯には、CEM Japan K.K. によるランチョンセミナーとポスターセッションを行いました。その後、日本ペプチド学会総会と表彰式 (Akabori Memorial Award 2018 ドイツ Max-Planck-Institute of Biochemistry・Luis Moroder 教授、奨励賞 東京薬科大学・高山健太郎博士、三重大学・増田裕一博士) が執り行われました。午後はフリータイムとなりましたが、この時間を利用して、市民フォーラムが京都大学の石真也博士、矢野義明博士、河野健一博士のオーガナイズにより、～自然に息づく万能素材「アミノ酸・ペプチド」～と題して開催され、野水基義先生 (東京薬科大学)、大日向耕作先生 (京都大学)、堤浩子先生 (月桂冠株式会社) にお話しを頂きました。こちらも約 90 人の参加を得、盛会となりました。夜には、すき焼きを食べながらの Young Scientists Mixer を祇園かがり火にて開催し、若手研究者同士の親睦を深めました。

第 4 日は、メインホールでは、Session 8 – Peptides in Biosignaling, Akabori Memorial Award 受賞講演, Session 9 – Therapeutic Design, サウスホールでは増田博士による受賞講演, Session 10 – Cell-Penetrating Peptides and Drug Discovery, Session 11 – Peptide Biophysics and Analytical Methods が行われました。昼の時間帯には、Biotage Japan Ltd. によるランチョンセミナーとポスターセッションを行いました。

最終日は、午前中はメインホールで、Session 12 – Frontiers of Industrial Applications, サウスホールで、高山博士による受賞講演, Session 13 – Peptides in the Brain and CNS を行い、昼の時間帯には、Gyros Protein Technologies によるランチョンセミナーとポスターセッションを行いました。午後は、メインホール 1 会場となり、Session 14 – Peptides: Today and the Future の後、University of California San Francisco の William DeGrado 教授による Plenary Lecture 2 で締めくくりました。最後に、Closing Ceremony として、まず、若手口頭発表賞 (Peptide Science 賞 2 名, IPS Organizer 賞 3 名)、若手ポスター発表賞 (Angewandte Chemie/ChemBioChem 賞 3 名, JPS ポスター賞 25 名) の表彰式を執り行いました。雑誌賞は Peptide Science の Executive Editor である Joel P. Schneider 教授および ChemBioChem の Editor-in-Chief の Ruben Ragg 博士から直接授与されました。次に、次回のシンポジウム案内を 26th APS/11th IPS, 36th EPS/12th IPS, 13th AuPC, 56th JPS の順で行いました。最後に、組織委員長による謝辞で締めくくりました。その後、ウエスティン都ホテルに会場を移し、200 人以上が Closing Banquet を忍者ショーとともに楽しみ、最後まで国際交流を深めました。



写真 1 オープニング



写真2 ポスター会場

5 日間に渡ったシンポジウムは、大型スクリーンに映したタイマーのお陰で、時間通りに進行し、活発な討論が繰り広げられました。また、食事、スナックも好評で、多くの参加者からすばらしい会であったと、お褒めの言葉を頂き、組織委員長としてもほっとしております。

このように本シンポジウムが成功裏に終わりましたのも、財政的にご援助頂きました科学研究費（研究成果公開促進費、新学術研究領域「中分子戦略」）・日本製薬団体連合会や多くのペプチド関連企業・財団、共催・協賛・後援等をいただいた京都大学ならびに各種学術団体、また、本会の運営を支えて頂きました International Organizing Committee, International Program Committee, Scientific Advisory Board, Local Organizing Committee ならびに(株)エー・イー企画、日本ペプチド学会事務局、そして日本ペプチド学会会員の皆様と約 800 名の参加者のお陰と、ここに心よりお礼申し上げます。

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

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

Akabori Memorial Award 2018 Amino Acid Chalcogen Analogs as Tools in Peptide and Protein Research

Of the different distinctions one earns in life, the Akabori Memorial Award 2018 is a special tribute to my research activity and all my coworkers. I am deeply moved by this great honor bestowed on me by the Japanese Peptide Society in memory of the great scientist Shiro Akabori. He can be considered as the scientific father and grandfather of many present-day leading Japanese scientists in peptide and protein chemistry both at academic and industrial level. It was with his experimental work in protein chemistry, but more decisively with his very successful activity as president of the Osaka University by creating large research facilities like the Institute of Protein Research and the Peptide Institute that he moved the Japanese peptide and protein research to the worldwide renowned top level.



Luis Moroder

While the chalcogen elements oxygen, sulfur and selenium are essential constituents of functional groups of natural amino acids, no structural and biological function has been so far discovered for the heavier tellurium. In the methionine series only methionine is a proteinogenic amino acid, while selenomethionine and telluromethionine are natural amino acids that

are incorporated into proteins because of the tolerance of the methionyl-tRNA. In the serine/cysteine series also selenocysteine is a proteinogenic amino acid that is incorporated into proteins by a special translation mechanism, while the tellurocysteine is most probably inserted by the tolerance of the cysteinyl-tRNA synthetase. For research purposes all four chalcogen analogues of the two amino acids methionine and serine have been extensively applied in peptide and protein research to exploit their different physicochemical properties for modulating structural and functional properties in synthetic peptides and *r*DNA expressed proteins (for review see ref. 1).

Advances in synthetic methodologies and recombinant technologies allowed to exploit the isomorphous character of selenium- and tellurium-containing amino acids for production of heavy metal mutants of proteins and thus to solve the phase problem in X-ray crystallography.^{2,3} Thereby the telluro-analogs were found to provide directly heavy atoms protein derivatives for the classical multiple isomorphous replacement method, although the production is more difficult because of easier oxidation. Conversely the seleno-mutants in most cases are not suitable for this method and are more properly used for the multiwavelength anomalous diffraction method that requires, however, synchrotron radiation with precise beam wavelength control.² The additional chalcogen analog methoxinine with the sulfur of methionine replaced by oxygen differs from methionine particularly because of its strong hydrophilicity, thus resembling methionine-oxide. Because of this particular property we incorporated it into human prion protein (*hrPrP*) to investigate whether Met oxidation, a reaction suggested as responsible for the conformational transition of the α -helix into β -sheet, leads to aggregation and neurotoxic amyloid formation. Indeed the *in vitro* aggregation propensity of the Mox-*hrPrP* analog was found to be significantly increased compared to that of the native Met-protein or the more hydrophobic Nle-*hrPrP* analog.⁴

In the second series of chalcogen amino acids the related hydroxyl, thiol and selenol side chain groups of serine (pK_a 13), cysteine (pK_a 8.25) and selenocysteine (pK_a 5.24) differ significantly in the nucleophilicity leading to different structural and functional properties. While the highly isomorphous character of disulfides and diselenides is perfectly suited for atomic mutants in X-ray crystallography, the selenium and sulfur chemistry diverges most prominently in the redox properties. Since for selenocysteine a redox potential of $E'_o = -488$ mV vs NHE was determined using a dropping mercury electrode, we set out to determine the redox potential in the bis-cysteinyl-glutaredoxin active site fragment with one or two selenocysteines. The values of -326 mV for the selenosulfide group and of -381 mV for diselenide were found to be very consistent with other literature values reported (for review

see ref. 5). The strong differences of about 100 mV between the redox potentials of disulfides and diselenides and to lesser extents between disulfide and selenosulfide groups makes diselenide and even mixed selenosulfide formation highly favored over that of a disulfide. This fact allowed us to elaborate a very efficient new strategy for the correct oxidative folding of cysteine-rich peptides at least with two disulfide bridges.^{1,5} Surprisingly also non-native isomers were formed quantitatively in the oxidative folding of the fully reduced precursors confirming that the thermodynamic benefit of the diselenide formation prevails over the conformational folding energy at least in cases such as apamin where the energy difference between native and non-native folding is not so dominant. This strategy has then been largely used with similar efficiency for the synthesis of a large series of α -conotoxins.⁵

The selenocysteine approach proved to be of great help also in the synthesis of toxins with three disulfides by reducing the number of potential isomers and thus increasing sensibly the yield of the correct native isomer.⁵ But more importantly it was shown that diselenides can act as intramolecular catalysts in the oxidative folding of conotoxins with more than two disulfide bonds.⁶ This is due to the fact that although diselenides are more stable than disulfides, they react more rapidly with thiols due to the higher polarizability of Se (3.8 Å) than that of S (2.9 Å). Thus diselenides can intervene in the thiol-disulfide exchange reactions required to reach the thermodynamically most favored framework. Another interesting application was the use of a non-native diselenide to catalyze the correct oxidative folding of the bovine pancreatic trypsin inhibitor⁷ if sufficient conformational energy is available to neutralize the thermodynamic benefit of the diselenide bond. Indeed, by this strategy the correctly folded BPTI was obtained in almost quantitative yields.

This unexpected success led the two laboratories of H. Hojo and M. Iwaoka to the problem of insulin synthesis based on the use of selenocysteines.⁸ The two laboratories combined their efforts in the synthesis of A- and B-chain of bovine insulin containing the Sec residue in position A7 and B7, respectively. Their assembly proceeded very fast even at 0.184 mM concentration, pH 10 and 4 °C to produce bovine seleno-insulin in 27% yield, while an assembly of the A- and B-chain under very similar conditions generated only 3% bovine insulin at significantly lower rates (4 days). The highly beneficial effect of the catalysis by diselenide and a significant reduction of the entropic penalty by the highly favored interchain diselenide crosslink was fully confirmed. The bovine seleno-insulin proved to be fully active and to exhibit enhanced stability towards enzymatic degradation.

Particularly this last synthetic example clearly confirmed the high efficiency of the selenocysteine strategy in the oxidative folding of cysteine-rich peptides

and smaller proteins.

References

1. Moroder L. J Pept Sci 2005, 11, 187–214.
2. Hendrickson W. A.; Horton J.; LeMaster D. EMBO J 1990, 9, 1665–1672.
3. Besse D.; Budisa N.; Karnbrock W.; Minks C.; Musiol H.J.; Pegoraro S.; Siedler F.; Weyher E.; Moroder L. Biol Chem 1997, 378, 211–218.
4. Wolschner C.; Giese A.; Kretzschmar H. A.; Moroder L.; Budisa N. Proc Natl Acad Sci USA 2009, 106, 7756–7761.
5. Musiol H. J.; Moroder L. Chemistry Today 2012, 30, 14–19.
6. Steiner A. M.; Woźniakowski K. J.; Olivera B. M.; Bulaj G. Angew Chem Int Ed 2012, 51, 5580–5584.
7. Metanis N.; Hilvert D. Angew Chem Int Ed 2012, 51, 5585–5588.
8. Arai K.; Takei T.; Okumura M.; Watanabe S.; Amagai Y.; Asahina Y.; Moroder L.; Hojo H.; Inaba K.; Iwaoka M. Angew Chem Int Ed 2017, 56, 5522–5526.

Luis Moroder
(Max-Planck Institute of Biochemistry)
moroder@biochem.mpg.de

平成 30 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、身に余る光栄に存じます。学会長の三原久和先生をはじめ、理事、幹事、評議員、本賞選考委員の先生方、また現在に至るまでの筆者の研究活動に対して多くの御指導及び御支援を賜りました先生方、研究遂行に御助力いただきました学生諸氏に、本紙をお借りして何よりも先ず心より御礼申し上げます。本稿では、受賞研究である「生体由来中分子ペプチドに基づく創薬科学基盤研究」について概説いたします。



高山 健太郎

1. はじめに

筆者は、京都薬科大学薬学部在籍時、山本昌先生が主宰する薬剤学教室（現薬剤学分野研究室）に所属しておりました。ここでの卒論研究でオリゴアルギニンペプチドと出会い、ペプチドの分野に入るきっかけを頂きました。実際の研究活動において、学内の共同研究として木曾良明先生（当時京都薬科大学薬学部薬品化学教室教授）のご協力の下、現在の直属上司である林良雄先生（当時京都薬科大学薬学部薬品化学教室助教授）の下に出向き、ペプチド合成を一から御指導いただきましたことで、日本ペプチド

学会がより身近な存在となりました^{1,2}。大学院 5 年間は、京都大学化学研究所の二木史朗先生ご指導の下、アルギニンペプチドを用いた細胞内デリバリーの効率化に関する研究にて、博士（薬学）の学位を取得しました^{3–5}。大学院生の間に毎年参加させていただきまして若手ペプチド夏の勉強会では、今でも交流が続く貴重な仲間を得ることができ、ペプチド討論会とは異なる収穫が毎年のようにあったと記憶しています。その後、国立循環器病研究センター研究所流動研究員として 1 年間、分子薬理部の南野直人先生（現創薬オミックス解析センター長）ご指導の下、現在の研究基盤の一つとなる生体微量ペプチドを扱う研究に従事しておりました^{6,7}。2012 年 4 月からは、現所属の東京薬科大学薬学部薬品化学教室に移り、創薬を指向した生体由来ペプチドの構造活性相関研究を展開する場をいただいております。以下に、その概要をご紹介します。

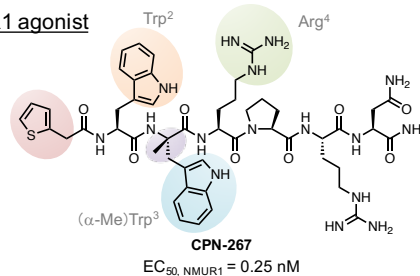
2. ニューロメジン U 受容体選択的アゴニストの創製

1985 年にブタ脊髄より発見されたニューロメジン U (NMU)⁸は、摂食抑制やエネルギー代謝調節など多彩な作用を示す神経ペプチドであり、ヒトでは 25 残基からなります。2000 年には NMU が作用する受容体として NMUR1 および NMUR2 が同定され^{9,10}、NMU が肥満治療の創薬ターゲットとして世界的注目を集めるようになりました。NMUR1 は肺や消化管などの末梢組織に多く発現しているのに対し、NMUR2 は中枢神経系（特に視床下部室傍核）で高発現しており、NMU は両者に非特異的なリガンド

Neuromedin U (NMU)

porcine NMU-8	YFLFRPRN-NH ₂
porcine NMU-25	FKVDEEFQGPISVQNRRYFLFRPRN-NH ₂
rat NMU	YKVN-EYQGP-VAPSGGFFLFRPRN-NH ₂
mouse NMU	FKA--EYQSPSVGQSKGYFLFRPRN-NH ₂
human NMU (hNMU)	FRVDEEFQSPFASQSRGYFLFRPRN-NH ₂
dog NMU-8	pEFLFRPRN-NH ₂
dog NMU-25	FRLDEEFQGPISVQVRRQFLFRPRN-NH ₂
rabbit NMU	FPVDEEFQSPFGSRGYFLFRPRN-NH ₂
guinea pig NMU	GYFLFRPRN-NH ₂

NMUR1 agonist



NMUR2 agonist

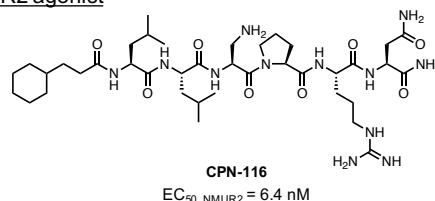


図 1 哺乳類ニューロメジン U (NMU) のアミノ酸配列と NMU 受容体選択的アゴニスト

(アゴニスト)として機能します。筆者が現所属に着任した2012年時点では、NMU受容体選択的アゴニストの報告は無く、NMUに由来する各作用について、「NMUR1とNMUR2のいずれが主体的役割を果たすのか?」のような受容体に立脚した解析がアゴニストベースで実施できない状況でした。そこで、NMU受容体選択的アゴニストを創製するべく、哺乳類のNMUにおける共通構造(アミド化されたC末端7残基, H-Phe¹-Leu²-Phe³-Arg⁴-Pro⁵-Arg⁶-Asn⁷-NH₂, 図1)に着目し、構造活性相関(SAR)研究を実施しました。

その結果、図1に示すNMUR1選択的アゴニスト「CPN-267」およびNMUR2選択的アゴニスト「CPN-116」の創製に世界に先駆けて成功しました^{11,12}。これらを得るためのSARをおさらいすると、以下に示すいくつかの興味深い知見が得られてきました。(1) C末端アミド化された3残基(Pro⁵-Arg⁶-Asn⁷-NH₂)は両受容体の認識に必須であり、それよりもN末端側の構造が受容体活性化のトリガーを担っている。(2) Arg⁴のグアニジノ基はNMUR1活性化にのみ必要である。(3) (α-Me)Trp³に相当する部位の側鎖の高さはNMUR1選択性を高める。(4) Trp(1-Me)³残基導入によりアゴニスト活性が減弱することから、インドール環1位のNHがNMUR1と何らかの相互作用をすることでアゴニスト活性を向上させている。(5) Trp²のように本部位の側鎖は縮合二環構造がNMUR1活性化には至適である。(6) Trp²や(α-Me)Trp³のように芳香族性の側鎖構造がNMUR1の活性化に重要である。(7) N末端チニルアセチル構造はNMUR1アゴニスト活性を向上させるが、代謝酵素として同定した血清トロンビン(Arg⁶のC末端側を切断)による分解を受けやすくなり生体内での不安定性を高める^{13,14}。(8) Trp³のα-メチル化により血清中安定性が劇的に高まる(側鎖インドール環の空間配置が、トロンビンのS4ポケットにより認識されにくいように拘束されていると考えている)¹¹。これら(1)~(8)の知見は、アゴニストと受容体との結合様式をおぼろげながら想起させてくれるものであるとともに、NMU関連創薬における基盤的情報を提供するものであります。

では、以上の創薬化学的アプローチにより得られた知見を逆説的に捉えた場合、なぜ生物はNMUR1とNMUR2の両方を非選択的に(バランスよく)活性化できるリガンドを産生しているのか?(あるいは産生する必要があるのか?)という疑問が出てきます。受容体の発現部位で制御されているなどの理由で、生体調節システム上は特に意味が無いのかもしれませんが、なぜ“—Phe¹-Leu²-Phe³-Arg⁴—”と遺伝的にコードされ、なぜ哺乳類で全く同一なのか、一考してみたくります。

3. マイオスタチン阻害ペプチドの創製

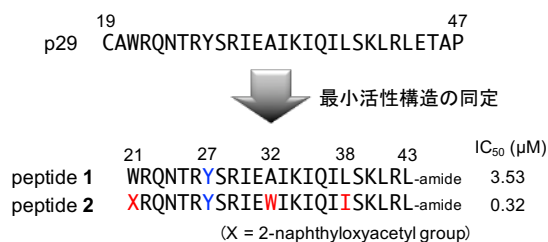
TGF-βスーパーファミリーに属するマイオスタチンは、骨格筋量を負に制御している局所性因子であり、筋ジストロフィーなどの筋萎縮性疾患に対する創薬ターゲットとしてかねてより注目されている分子です¹⁵。これまでに、抗マイオスタチン抗体や

可溶性デコイ受容体などのタンパク質性阻害剤の報告があり、臨床試験が進められているものもあります^{16,17}。しかしながら、比較的小さな(容易に化学合成可能なサイズの)合成ペプチドが阻害剤として報告された例はありませんでした。そこで筆者らは、生体におけるマイオスタチン不活性化機構に着目し、阻害ペプチドの獲得を試みました。

マイオスタチンは、自身の前駆体プロドメインタンパク質と相互作用し、不活性複合体として細胞外マトリックス上に保持されています。この複合体において、プロドメインタンパク質のN末端領域がマイオスタチンのI型受容体結合部位にはまり込む相互作用をしており¹⁸、2004年には本領域を含むヒトマイオスタチンプロドメイン由来の74残基からなるフラグメントがグルタチオンS-トランスフェラーゼ融合タンパク質として阻害能を発揮することが見出されていました¹⁹。ところが、その後、より短いペプチドフラグメントによる、あるいは合成ペプチドによるマイオスタチン阻害の報告はありませんでした。2015年に、共同研究として、川崎医科大学の砂田芳秀先生、大澤裕先生らと共にマウスマイオスタチンプロドメイン由来の29残基からなる合成ペプチド(p29, 図2)が効果的なマイオスタチン阻害活性を示すことを報告し²⁰、同年に、最小構造単位として23残基のマイオスタチン阻害ペプチド1(プロドメイン21-43位)の同定にも成功しました(図2)²¹。このペプチド1を基に、強力な阻害ペプチドを創製すべくSAR研究を実施した結果、*in vitro*で10倍程度阻害能が向上したペプチド2(図2)の創製に成功しました²²⁻²⁴。

本SAR研究を通して得られた興味深い知見として、27位のTyrが、げっ歯類に特異的な残基である

マウス配列由来マイオスタチン阻害ペプチド誘導体



マイオスタチンプロドメインのアミノ酸配列

Mouse, Rat	21 27 43 WRQNTRYSRIEAIKIQILSKLRL
Rabbit	WRQNSKYSRIEAIKIQILSKLRL
Human, Gorilla, Chimpanzee, Rhesus monkey, Orangutan, Dog, Horse, Fox, Quail, Chicken, Turkey	WRQNTKSSRIEAIKIQILSKLRL
Porcine, Pronghorn	WRQNTKSSRL EAIKIQILSKLRL
Bovine, Cattle, Buffalo	WRQNTKSSRL EAIKIQILSKLRL
Sheep, Impala, Goat	WRQNNKSSRL EAIKIQILSKLRL
Alpine ibex	WRQSNKSSRL EAIKIQILSKLRL

図2 創製したマイオスタチン阻害ペプチド誘導体1および2の構造とペプチド1に相当するアミノ酸配列の種差(下線部がマウス配列と異なるアミノ酸残基)

ことが挙げられます (図 2)²³。実際に、ペプチド **1** に相当するヒト由来配列のペプチドでは、阻害活性が明らかに弱いことが当初よりわかっており²¹、ヒト配列を探索している限り、23 残基のサイズでの阻害ペプチド同定には至っていなかったかもしれません。マウス配列を用いた検討に注力したことが、本研究の大きなブレイクスルーでありました。

生体へ投与した際の抗原性を考慮すると、できる限り短鎖のペプチドであることが望ましい観点から、現在も小型化阻害ペプチド創製の検討を進めており、近い将来ご報告できると思います。

さて、本課題においても、ちょっとした疑問が浮かんできます。ペプチド **2** は、ペプチド **1** の N 末端 Trp 残基を 2-ナフチルオキシアセチル基に、32 位の Ala を Trp 残基に、38 位の Leu を Ile に変換したペプチドであり、残り 20 残基は元のままです。N 末端はさておき、32 位と 38 位の 2 つのアミノ酸置換は天然アミノ酸への置換であり、各々 Trp, Ile と遺伝的にコードされていてもおかしい話ではありません。特に 32 位は、Trp に限らず Val や Glu などを導入した誘導体でも強力な阻害能が発揮され、むしろ Ala を有するペプチド **1** が最も弱い活性を示します²⁴。もしかしたら、不活性複合体におけるプロドメインタンパク質としての機能を主体的に検討した場合、Ala が最適 (他のアミノ酸では不都合) なのかもしれません。図 2 を見直すと、種を越えて Ala 残基が保存されているため、その理由を探ってみたくになります。

4. おわりに

以上、筆者が進めてきた生体由来ペプチドを基にした創薬指向の SAR 研究を概説し、各項目の最後にはそれぞれ余談 (SAR の結果から新たに生まれてきた疑問の例) を付け加えました。最近筆者は、これらの余談にあるよう、生体調節システムに関する新たな発想を持てることが生体由来ペプチドを用いた中分子創薬研究の魅力であり、創薬研究に携わるアカデミアが学術的に貢献できる態様の一つではないかと考えています。本研究で創製した NMU 受容体選択的アゴニストやマイオスタチン阻害ペプチドは、研究開始以前の科学的知見では決して“デザインできない”構造であり、また精力的なペプチド誘導体創製を通じた SAR 研究を包括的に振り返ってはじめて生まれてくる疑問や発想も独自性が高いと言えるのではないのでしょうか (当たり前のこと仰々しく書きました)。現在も、結果を“デザインできない”という魅力に惹かれつつ研究を進めています。一人前の研究者となるにはまだまだ道半ばですが、日本ペプチド学会の発展に貢献できるよう日々精進していく所存です。今後とも御指導、御鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

参考文献

1. Hayashi, Y.; Takayama, K.; Suehisa, Y.; Fujita, T.; Nguyen, J.-T.; Yamamoto, A.; Futaki, S.; Kiso, Y. *Bioorg Med Chem Lett* 2007, 17, 5129–5132.
2. Takayama, K.; Suehisa, Y.; Fujita, T.; Nguyen, J.-T.; Futaki, S.; Yamamoto, A.; Kiso, Y.; Hayashi, Y. *Chem Pharm Bull* 2008, 56, 1515–1520.
3. Takayama, K.; Tadokoro, A.; Pujals, S.; Nakase, I.; Giralt, E.; Futaki, S. *Bioconjugate Chem* 2009, 20, 249–257.
4. Takayama, K.; Nakase, I.; Michiue, H.; Takeuchi, T.; Tomizawa, K.; Matsui, H.; Futaki, S.; J *Controlled Release* 2009, 138, 128–133.
5. Takayama, K.; Hirose, H.; Tanaka, G.; Pujals, S.; Katayama, S.; Nakase, I.; Futaki, S. *Mol Pharmacol* 2012, 9, 1222–1230.
6. Yee, K.; Malliaras, K.; Kanazawa, H.; Tseliou, E.; Cheng, K.; Luthringer, D.; Ho, C.-S.; Takayama, K.; Minamino, N.; Dawkins, J. F.; Chowdhury, S.; Duong, D. T.; Seinfeld, J.; Middleton, R. C.; Dharmakumar, R.; Li, D.; Marbán, L.; Makkar, R. R.; Marbán, E. *PLoS One* 2014, 9, e113805.
7. Nishikimi, T.; Nakagawa, Y.; Minamino, N.; Ikeda, M.; Tabei, K.; Fujishima, A.; Takayama, K.; Akimoto, K.; Yamada, C.; Nakao, K.; Minami, T.; Kuwabara, Y.; Kinoshita, H.; Tsutamoto, T.; Ishimitsu, T.; Kangawa, K.; Kuwahara, K.; Nakao, K. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 2015, 309, R639–R649.
8. Minamino, N.; Kangawa, K.; Matsuo, H. *Biochem Biophys Res Commun* 1985, 130, 1078–1085.
9. Kojima, M.; Haruno, R.; Nakazato, M.; Date, Y.; Murakami, N.; Hanada, R.; Matsuo, H.; Kangawa, K. *Biochem Biophys Res Commun* 2000, 276, 435–438.
10. Raddatz, R.; Wilson, A. E.; Artymyshyn, R.; Bonini, J. A.; Borowsky, B.; Boteju, L. W.; Zhou, S.; Kouranova, E. V.; Nagorny, R.; Guevarra, M. S.; Dai, M.; Lerman, G. S.; Vaysse, P. J.; Branchek, T. A.; Gerald, C.; Forray, C.; Adham, N. *J Biol Chem* 2000, 275, 32452–32459.
11. Takayama, K.; Mori, K.; Tanaka, A.; Nomura, E.; Sohma, Y.; Mori, M.; Taguchi, A.; Taniguchi, A.; Sakane, T.; Yamamoto, A.; Minamino, N.; Miyazato, M.; Kangawa, K.; Hayashi, Y. *J Med Chem* 2017, 60, 5228–5234. (Corrected in *J Med Chem* 2017, 60, 7613.)
12. Takayama, K.; Mori, K.; Taketa, K.; Taguchi, A.; Yakushiji, F.; Minamino, N.; Miyazato, M.; Kangawa, K.; Hayashi, Y. *J Med Chem* 2014, 57, 6583–6593.
13. Takayama, K.; Mori, K.; Sohma, Y.; Taketa, K.; Taguchi, A.; Yakushiji, F.; Minamino, N.; Miyazato, M.; Kangawa, K.; Hayashi, Y. *ACS Med Chem Lett* 2015, 6, 302–307.
14. Takayama, K.; Taguchi, A.; Yakushiji, F.; Hayashi, Y. *Biopolymers* 2016, 106, 440–445.
15. McPherron, A. C.; Lawler, A. M.; Lee, S.-J. *Nature* 1997, 387, 83–90.
16. Becker, C.; Lord, S. R.; Studenski, S. A.; Warden, S. J.; Fielding, R. A.; Recknor, C. P.; Hochberg, M. C.; Ferrari, S. L.; Blain, H.; Binder, E. F.; Rolland,

- Y.; Poiraudau, S.; Benson, C. T.; Myers, S. L.; Hu, L.; Ahmad, Q. I.; Pacuch, K. R.; Gomez, E. V.; Benichou, O. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015, 3, 948–957.
17. Campbell, C.; McMillan, H. J.; Mah, J. K.; Tarnopolsky, M.; Selby, K.; McClure, T.; Wilson, D. M.; Sherman, M. L.; Escobar, D.; Attie, K. M. *Muscle Nerve* 2017, 55, 458–464.
 18. Cotton, T. R.; Fischer, G.; Wang, X.; McCoy, J. C.; Czepnik, M.; Thompson, T. B.; Hyvönen, M. *EMBO J* 2018, 37, 367–383.
 19. Jiang, M.-S.; Liang, L.; Wang, S.; Ratovitski, T.; Holmstrom, J.; Barker, C.; Stotish, R. *Biochem Biophys Res Commun* 2004, 315, 525–531.
 20. Ohsawa, Y.; Takayama, K.; Nishimatsu, S.; Okada, T.; Fujino, M.; Fukai, Y.; Murakami, T.; Hagiwara, H.; Itoh, F.; Tsuchida, K.; Hayashi, Y.; Sunada, Y. *PLoS One* 2015, 10, e0133713.
 21. Takayama, K.; Noguchi, Y.; Aoki, S.; Takayama, S.; Yoshida, M.; Asari, T.; Yakushiji, F.; Nishimatsu, S.; Ohsawa, Y.; Itoh, F.; Negishi, Y.; Sunada, Y.; Hayashi, Y. *J Med Chem* 2015, 58, 1544–1549.
 22. Takayama, K.; Nakamura, A.; Rentier, C.; Mino, Y.; Asari, T.; Saga, Y.; Taguchi, A.; Yakushiji, F.; Hayashi, Y. *ChemMedChem* 2016, 11, 845–849.
 23. Asari, T.; Takayama, K.; Nakamura, A.; Shimada, T.; Taguchi, A.; Hayashi, Y. *ACS Med Chem Lett* 2017, 8, 113–117.
 24. Takayama, K.; Rentier, C.; Asari, T.; Nakamura, A.; Saga, Y.; Shimada, T.; Nirasawa, K.; Sasaki, E.; Muguruma, K.; Taguchi, A.; Taniguchi, A.; Negishi, Y.; Hayashi, Y. *ACS Med Chem Lett* 2017, 8, 751–756.

たかやま けんたろう
東京薬科大学 薬学部 薬品化学教室
ktaka@toyaku.ac.jp
<http://hinka-toyaku.s2.weblife.me/index.html>

平成 30 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、日本ペプチド学会奨励賞という栄えある賞を頂くことになりました。会長の三原久和先生をはじめ、理事、評議員、選考委員の先生方に、本紙面を借りて心より御礼申し上げます。本稿では、受賞研究である「天然由来ペプチドの三次元構造 — 活性相関研究と薬剤設計への応用」について、私の経歴も交えながら紹介させていただきます。



増田 裕一

アルツハイマー病因ペプチドの毒性立体配座の解明

私は、生命現象を原子レベルで捉える生物有機化学に興味を持ち、京都大学大学院農学研究科・生命有機化学分野（入江一浩先生）に附属しました。学部 4 年生から大学院博士後期課程修了まで、アルツハイマー病因ペプチドである 42 残基のアミロイド β ペプチド ($A\beta_{42}$) の研究を行い、同研究室で博士号を取得しました。

$A\beta_{42}$ は、凝集することにより神経細胞毒性を示すことから、 $A\beta_{42}$ の凝集機構の解明ならびにそれに基づく薬剤開発が強く望まれています。しかしながら、 $A\beta_{42}$ は不溶性かつ非結晶性であるため、溶液 NMR や X 線結晶構造解析などの高分解能立体構造解析法を用いることができません。私は、粉末試料の構造解析に適用可能な固体 NMR を用いて、 $A\beta_{42}$ 凝集体の三次元構造を解析しました。その結果、アミノ酸残基の 25, 26 番目と 22, 23 番目にそれぞれターン構造を有する 2 種類の配座異性体が存在することを明らかにしました（図 1A）。それぞれの配座固定アナログ（図 1B）を合成し、神経細胞毒性を評価した結果、22, 23 番目でターン構造を有する配座が、毒性発現に大きく寄与することが判明しました¹。同研究室では、22, 23 番目にターン構造を有する毒性配座を特異的に認識する抗体が作製され²、アルツハイマー病の病態解明ならびに早期診断への応用研究が進められています。

博士号取得後、ペプチドの活性構造を解析できる固体 NMR の知識を深めたいと考え、これまで測定を依頼していた京都大学大学院理学研究科・分子構造化学研究室（竹腰清乃理先生）の博士研究員（学術振興会特別研究員 PD）となりました。NMR を物理・数学を用いて研究したり、NMR プローブを改造（修理）したり、これまでとは異なる学問領域であるため大変苦労しましたが、その経験が後に活かされることになります。サンプル調製法、NMR パルス、データ解析法の工夫により、 $A\beta_{42}$ 凝集中間体の分子間構造解析³、 $A\beta_{42}$ と凝集阻害剤の分子間相互作用の解析⁴に成功しました。その際、 $A\beta_{42}$ 凝集体の立体配座モデル（図 1A）は、固体 NMR 解析のための安定同位体標識部位を決めるのに役立ちました。

Apratoxin 類の三次元構造解析とミメティクスの創製

博士研究員として 2 年間の経験を積んだ後、2011 年 5 月に東北大学大学院薬学研究科・反応制御化学分野（土井隆行先生）の助教に着任しました。有機合成を基軸とした医薬化学の研究室ですが、私の有機化学の知識・経験が浅かったため、付いていくのがやっとでした。有機合成や反応開発の論理的思考は非常に参考になり、私の研究にも大きな影響を与えました。私は、土井先生が研究している環状ペプチドの中で、apratroxin 類の研究に携わりました。

Apratoxin A（図 2A）は、海洋シアノバクテリアから単離、構造決定された環状デプシペプチドであり、様々な癌細胞株に対して強力な細胞毒性を示します。土井研を含む複数の研究グループにより全合成が達

成されていますが、構造が非常に複雑であるため合成が多段階となるので、ミメティクスの創製が望まれていました。構造-活性相関研究も複数報告されていましたが、その結果の法則性は乏しく、解釈が困難でした。その原因の一つとして、apratoxin A の環状骨格が柔軟であるため、化学構造の変換により全体の三次元構造も変化していることが考えられました。そこで私は、溶液 NMR と計算化学を組み合わせ、apratoxin A の三次元構造を精密に解析しました。ROE と J カップリング値からそれぞれ得られた核間距離情報と二面角情報を拘束条件として、分子力学計算による安定配座探索を行いました。NMR は博士研究員時に、計算化学は学生時に勉強していたので、その知識・経験が活かされました。解析の結果、高精度の三次元構造モデル (図 2B) が提示され、Dtena 部位の置換基の立体反発が三次元構造の維持に重要であることが示唆されました。本知見は、これまで解釈が困難であった apratoxin 類の構造-活性相関の一部を明快に説明しました⁵。

Apratoxin A の moCys 部位は不安定であるため、合成難度が高いだけでなく、非特異的な毒性発現の一因ともなっていました。そこで、moCys 部位の折れ曲がり構造 (図 2B) を模倣し、かつ安定で容易に合成可能なミメティクス 16 種類を設計しました (図 2C)。これら全てを固相法により合成し、細胞毒性を評価するとともに、三次元構造を NMR で解析しました。その結果、全てのミメティクスが Tyr(Me)-MeAla 間で cis-amide と trans-amide の 2 つの配座を形成していること、これらの存在比は細胞毒性と無関係であることを明らかにしました。特筆すべきことに、moCys 部位を 4-ピペリジンカルボン酸に、Tyr(Me) の側鎖をビフェニルに置換したミメティクス (図 2D) が、apratoxin A を上回る細胞毒性を示し

ました⁶。本成果は、環状ペプチドの三次元構造に基づくミメティクス創製の成功例として、大きな反響を得ています。

PF1171 類の三次元構造-生物活性-体内動態相関の系統的解析

2013 年 2 月中旬から 1 カ月間、英国イースト・アングリア大学の Ganesan 先生の研究室に留学する機会を頂きました。私はその頃、環状ペプチドの全合成から作用機構解析まで、一連の研究を自分でやってみたいと考えていました。Ganesan 先生が提案したいくつかの研究対象の中から、以下に述べる PF1171 類を迷わず選びました。

PF1171 類 (図 3A) は、子囊菌が生産する環状ペプチドであり、カイコに対して経口投与で麻痺を引き起こします。私は、PF1171 類に含まれるピペコリン酸、アントラニル酸などの特殊なアミノ酸残基が、三次元構造形成、生物活性、および経口吸収性にどのように関わっているのかに興味を持ち、本化合物の全合成に着手しました。留学中には全合成が終わり、土井研に持って帰って研究を続けました。固相法を用いたペプチド鎖の伸長と液相での環化により、PF1171A, C, F, G の全合成を初めて達成しました⁷。合成した PF1171F の X 線結晶構造解析を行い、4 本の分子内水素結合が三次元構造の維持に大きな役割を果たしていることを示唆しました (図 3B)。また、NMR を用いた三次元構造解析ならびに水素結合の解析により、PF1171F の有機溶媒中 (CDCl_3 , CD_3OH , DMSO など) の主な立体配座が結晶構造と類似していることを確認しました。

PF1171 類の活性発現に係わる三次元構造を明らかにするため、経口投与での麻痺活性が最も高かった PF1171F を元に 23 種類の類縁体を系統的に設計・合

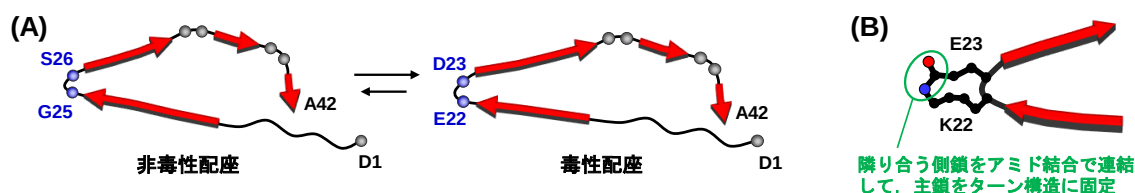


図 1 (A) Aβ42 凝集体に存在する 2 種類の立体配座, (B) 毒性配座固定アナログ

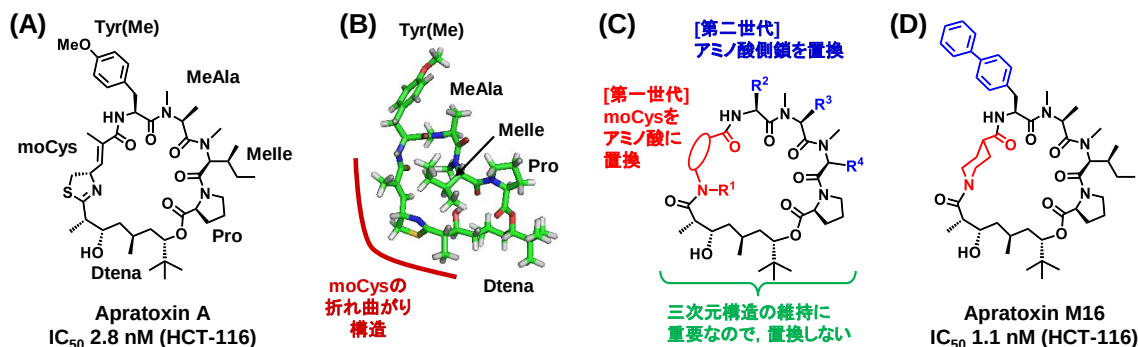


図 2 (A) apratoxin A の化学構造, (B) NMR 解析により提示された三次元構造, (C) apratoxin A ミメティクスの設計, (D) 創製された高活性ミメティクス

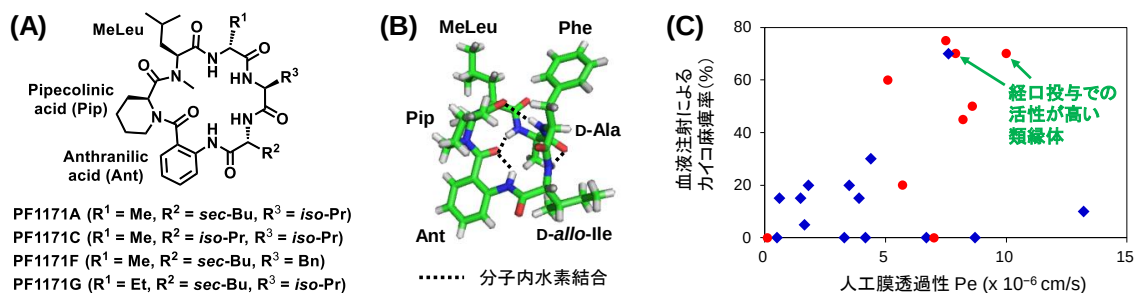


図3 (A) PF1171 類の化学構造, (B) PF1171F の X 線結晶構造, (C) 三次元構造に着目したカイコ麻痺活性-人工膜透過性-経口吸収性の相関関係の考察, ●: 結晶構造と同様の三次元構造を形成している類縁体, ◆: 結晶構造とは異なる三次元構造を形成している類縁体

成し, NMR で解析した三次元構造, 血液注射および経口投与でのカイコ麻痺活性, 人工膜透過性試験の結果を綿密に比較しました。その結果, 図 3B の三次元構造を維持している類縁体が活性を示すという相関が見られました。さらに, 構造を維持している類縁体は人工膜透過性が高く, 経口投与でも高いカイコ麻痺活性を示しました (図 3C)。その要因として, 分子内水素結合の形成により疎水性が上がるのと同時に, 分子サイズがコンパクトになっていることが考えられました⁸。本研究成果は, 環状ペプチドの三次元構造-生物活性-体内動態の関係を系統的に論じたものであり, 生物活性環状ペプチドの合理的設計法に新知見を与えるものであると自負しております。

おわりに

2016 年 1 月に, 三重大学大学院生物資源学研究科の准教授を拝命し, 独立して研究していくことになりました。今後も, 天然由来ペプチドの三次元構造に着目した生物有機化学研究を続け, 分子認識や体内動態に係わる立体構造を明らかにし, 薬剤設計へと応用したいと考えています。特に, 環状ペプチドの三次元構造制御法の確立を目標として, 日々研究を進めています。得られた成果をペプチド学会で発表できるよう, 一層精進して参ります。

最後になりましたが, 私の研究を様々な形で支えて頂いた先生方, 学生, 共同研究者への謝辞を述べさせていただきます。A β 42 の研究は, 京都大学大学院農学研究科・生命有機化学分野で行ったものであり, 終始ご指導ご鞭撻を頂きました入江一浩教授に厚く御礼申し上げます。固体 NMR を用いた研究は, 京都大学大学院理学研究科・分子構造化学研究室内の竹腰清乃理教授のご協力が不可欠であり, 大変感謝しております。Apratoxin 類および PF1171 類の研究は, 東北大学大学院薬学研究科・反応制御化学分野で行ったものであり, 多大なご支援とご助言を賜りました土井隆行教授, 塚本裕一博士, 吉田将人博士 (現・筑波大学数理物質系化学域・准教授) に心から感謝申し上げます。PF1171 類の研究について素晴らしいご助言を頂いた, イースト・アングリア大学の Ganesan 教授に深謝致します。Apratoxin 類の実験を担当した藤野雄太氏, 鈴木淳氏, 恩田勇一博士, PF1171 類の実験を担当した田中錬氏に, 心より御礼申し上げます。今後とも, どうぞよろしくお願い申し上げます。

参考文献

- Masuda, Y.; Uemura, S.; Ohashi, R.; Nakanishi, A.; Takegoshi, K.; Shimizu, T.; Shirasawa, T.; Irie, K. *ChemBioChem* 2009, 10, 287–295.
- Murakami, K.; Horikoshi-Sakuraba, Y.; Murata, N.; Noda, Y.; Masuda, Y.; Kinoshita, N.; Hatsuta, H.; Murayama, S.; Shirasawa, T.; Shimizu, T.; Irie, K. *ACS Chem Neurosci* 2010, 1, 747–756.
- Doi, T.; Masuda, Y.; Irie, K.; Akagi, K.; Monobe, Y.; Imazawa, T.; Takegoshi, K. *Biochem Biophys Res Commun* 2012, 428, 458–462.
- Masuda, Y.; Fukuchi, M.; Yatagawa, T.; Tada, M.; Takeda, K.; Irie, K.; Akagi, K.; Monobe, Y.; Imazawa, T.; Takegoshi, K. *Bioorg Med Chem* 2011, 19, 5967–5974.
- Masuda, Y.; Suzuki, J.; Onda, Y.; Fujino, Y.; Yoshida, M.; Doi, T. *J Org Chem* 2014, 79, 8000–8009.
- Onda, Y.; Masuda, Y.; Yoshida, M.; Doi, T. *J Med Chem* 2017, 60, 6751–6765.
- Masuda, Y.; Tanaka, R.; Kai, K.; Ganesan, A.; Doi, T. *J Org Chem* 2014, 79, 7844–7853.
- Masuda, Y.; Tanaka, R.; Ganesan, A.; Doi, T. *J Org Chem* 2017, 82, 11447–11463.

ますだ ゆういち
 三重大学大学院 生物資源学研究科
 創薬化学研究室
 masuda@bio.mie-u.ac.jp

第 35 回 European Peptide Symposium 参加報告

はじめに

2018 年 8 月 26 日から 31 日の 6 日間にわたり開催されました 35th European Peptide Symposium (35EPS) に参加し、執筆の機会をいただきましたので報告いたします。今回はアイルランドのダブリンにある Dublin City University にて行われ、Chandralal Hewage 先生, Steven Cobb 先生, Julia Dorin 先生の 3 人の先生が Chair を務められました。



田淵 雄大

35EPS

開催都市であるダブリンはアイルランドの最大の都市ですが、東京のような街並みではなく、どちらかというと街全体がコンパクトで、おしゃれなウィンドウ・ディスプレイをしたお店やアイリッシュパブが建ち並び、可愛らしい印象を受ける街並みでした (図 1)。また、アイルランドの主食はジャガイモでどの料理にも大抵入っており、メインディッシュにマッシュポテトが付いているにも関わらずサイドディッシュとしてさらにマッシュポテトが出てきたのには驚きました。ですが味は美味しくアイルランドの名物であるギネスビールとともに合いました (図 2)。

今回使われた 35EPS の会場がまた面白く、Dublin City University の “The Helix” という建物にて行われました。著者には建物内の階段が α -

helix 構造をとっているように見えたのですが真偽のほどは定かではありません、ですがペプチド学会の開催会場としてはベストだったのではないのでしょうか (図 3。 <https://www.zipcube.com/ie/venues/dublin-city-university-%26-the-helix/4874> より引用)。今回、私はポスターセッションによる参加で、“Peptides in chemical biology and therapeutics” というカテゴリで “Combinatorially Screened Peptide as Targeted Covalent Binder” という題目で発表を行いました。内容としては端的にいうと標的蛋白質特異的に共有結合を形成する結合体 (covalent binder) を rational design ではなく combinatorial screening によって取得したという研究です。初めての国際学会に一人での参加だったので不安もあったのですが、それ以上に自分の研究に対してどのような指摘をされるのか楽しみで仕方なかったのを覚えています。

学会当日となり、著者は学会の服装=スーツと思っていたので、スーツを着てビシッと気合を入れて会場に向かいました。ところが、来る人来る人皆がラフな格好で “ああ、これは違うなあ” と思い急いで着替え直しに部屋に戻ったのが学会初日の出来事でした。

学会の発表自体は 5 日間で、初日と最終日を除いて午前中と夕方から口頭発表、lunch の後から夕方までポスターセッションが行われました。発表当日は発表の最終チェックをしようと早めにポスターセッション会場に向かうと、隣に同じように早く来ているドイツ人の発表者の方がいたのでお互いに研究紹介をし合おうということになりました。穏やかな雰囲気の中で発表練習を行うことができ、初めての発

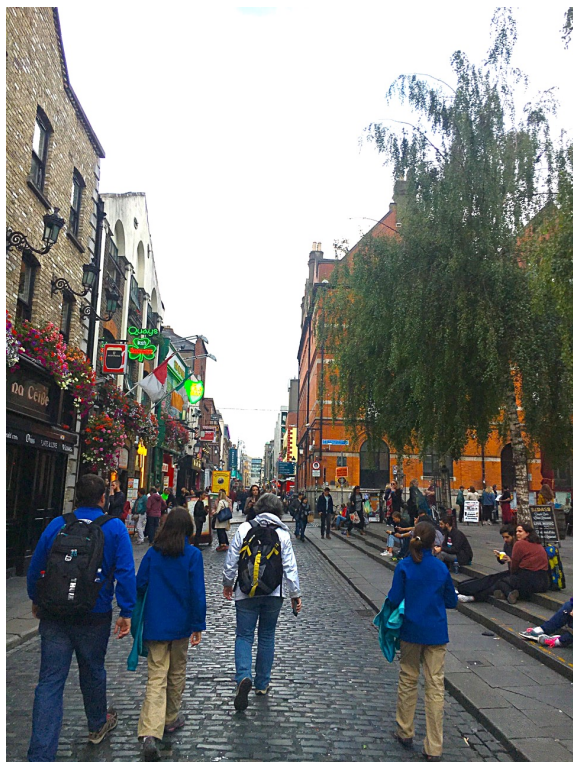


図 1 ダブリンの街並み



図 2 ダブリンでの食事



図 3 The Helix 内の階段



図4 アイリッシュダンス

表で不安に満ちた著者にとっては、緊張をほぐすことができ有意義な時間となりました。いざポスターセッションが始まると、ありがたいことに国内外問わず多くの方が聴きにきてくださり、多くの説明・ディスカッションの機会をいただきました。自分の研究に対する様々なアドバイスや意見を聞くことができ、とても貴重な経験ができたと感じています。しかし、著者の英語力不足が原因で研究に関して深い内容までディスカッションをすることができず、自分自身の考えを正確に表現できないことにもどかしさを感じました。これが、現在英語を避けてきた著者にとって強烈なモチベーションになったことは非常に良い収穫の一つだったと思います。

学会最終日には、学会参加者全体で dinner があり、アイルランドミュージックの生演奏やアイリッシュダンスが行われるなど陽気でフランクな会で私の拙い英語でもお酒を飲みながら楽しく話をさせて頂くことができました。ちなみにアイリッシュダンスとタップダンスは非常に似ていて勘違いをされることが多いのですが（著者も当時タップダンスと勘違いしていました）、タップダンスには踊り方の縛りが基本的になく自由な踊りなのですが、対してアイリッシュダンスは、上半身を“気を付け”の姿勢から動かさず、足のみでリズムを奏でます。これは、イングランドに支配され独自の文化を禁止されていた時に、見回りにやってくる兵隊が覗く窓から踊っていることが分からないように上半身を一切動かさないようにしたことが始まりになったようです。刺繍をあしらったドレスを着て踊る姿は圧巻でした（図4）。

おわりに

今回 EPS に参加し、世界中の研究者の中で自分自身の研究を表現すること、世界の中で自分の研究がどのような立ち位置にあるのかを、修士1年という早い段階で国際学会を通じて肌で感じる事ができたのは私にとって良い糧となりました。

最後になりましたが、現地にて数々のご助力をいただきました、鹿児島大学伊東先生、国立医薬品食品衛生研究所三澤先生をはじめとした先生方にこの場をお借りして感謝申し上げます。また、今回の 35EPS への参加において日本ペプチド学会 Travel Award としてご支援いただきました。学会役員ならびに選考委員の先生方に心より感謝致します。

たぶち ゆうだい
Honorary research associate
University of Wisconsin-Madison, SMPH
Dept. of Anesthesiology
電気通信大学 情報理工学研究科
基盤理工学専攻 化学生命工学コース
tabuchi@wisc.edu

第22回 Korean Peptide and Protein Society Symposium 参加報告

22nd Korean Peptide and Protein Society (KPPS, 韓国ペプチドタンパク質学会) Symposium が、2018年6月25日と26日の2日間、韓国の麗水にある The Ocean Resort にて開催されました。麗水は韓国南部に位置する海が美しい港町です。会場となったホテルも海に面しており、夜には夜景を眺めることもできました（写真1）。私は、学会前日に二木史朗先生と二木研の学生2人と一緒に関西国際空港から金浦国際空港に向かいました。そのあと地下鉄でソウル駅に行き、東京薬科大学の林良雄先生と学生2人と合流しました。そしてソウル駅から韓国的高速鉄道である KTX に乗り、五松駅にて



益田 敏博

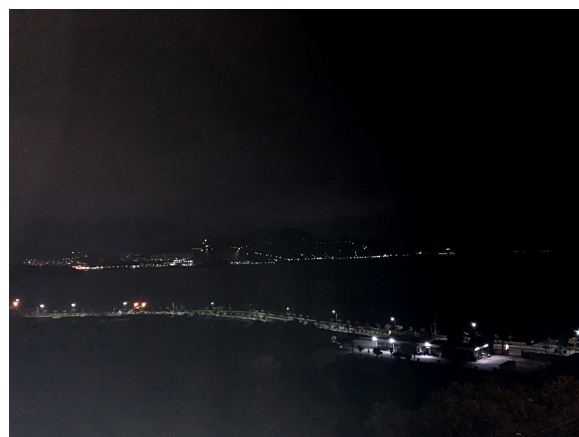


写真1 ホテルから見た夜景



写真2 KBSI の外観。KBSI の HP より引用

学会の世話人でもあります Korea Basic Science Institute (KBSI) の Bang 先生にお会いしました。Bang 先生は大阪大学にて研究を行っていたことがあるとのことで日本語が堪能であり、学会期間中を含め大変お世話になりました。その日は Bang 先生の研究室の方に夕飯に連れて行って頂き、KBSI の宿泊施設を使わせて頂きました。KBSI の施設が大変新しく (写真 2)、最新の機器を設置していると伺ったことが印象に残っています。

シンポジウム初日は、KTX にて麗水に向かい、駅からはタクシーにて学会会場のあるホテルである The Ocean Resort に向かいました。初日は Young Scientist Session が主なプログラムであり、私も口頭発表の機会を頂きました。私の口頭発表は学生発表の中で最後であり、大変緊張しましたが何とか発表を終わらせることができました。口頭発表の後、韓国の先生やインドのポスドクの方から直接研究内容について声をかけて頂き、英語にてディスカッションさせて頂くなど貴重な経験をさせていただくことができました。シンポジウム 2 日目は先生方の発表がメインであり、最先端のペプチド研究について勉強させて頂きました。

シンポジウムには大阪大学の北條裕信先生も参加されており、二木先生、林先生、北條先生には、夕飯をご一緒させて頂くなど、学会期間中は大変お世話になりました。シンポジウム 2 日目の夜には先生方と学生にてホテルの部屋 (一番広かった我々の部屋でした) にてアルコールを飲みながら先生方の昔話を聞かせていただくなど、日本ではなかなか経験できないような距離で先生方とお話しさせて頂く機会もあり、貴重な経験をさせて頂きました。

私にとって今回の KPPS シンポジウムは初めての海外学会での発表でした。そのため、口頭発表の際はかなり緊張しましたが、質疑応答では日本の学会にて受けたことのある質問を受けたこともあり、ある程度落ち着いて対応することができました。口頭発表をする人は口頭発表だけでなく、ポスター発表もすることを学会当日に知るなどのハプニングもありましたが (口頭発表のスライドをホテルの方に白黒印刷していただきました)、英語での発表およびディスカッションを含め、大変貴重な経験をさせて頂きました。また、シンポジウムでは韓国の学生の方の高い英語力を目の当たりにし、自分もより一層努力する必要があると感じました。

シンポジウム全体としては、海外の研究者を含め、有名な先生方を招待しており、大変勉強になるシンポジウムでした。発表内容としては、ネイティブケミカルライゲーションなどの合成に関する発表から、タンパク質の一分子イメージングの発表まで多岐にわたっており、様々なバックグラウンドの研究者の方々が集まっておられる印象を受けました。

最後に、学会期間中いろいろと便宜を図っていただき、また、貴重な発表の機会をくださった世話人の Bang 先生およびシンポジウムに関係する様々な先生方にお礼申し上げます。また、本学会参加に際して、日本ペプチド学会より Travel Award をご支援頂きました。日本ペプチド学会の役員および選考

委員の先生方、そしてこのような執筆の機会を与えてくださった大阪府立大学の中瀬生彦先生、ペプチドニュースレター編集委員の先生方に心より御礼申し上げます。最後に、KPPS シンポジウムへの参加、Young Scientist Award の受賞は二木先生をはじめとする諸先生方の日頃のご指導により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。

ますだ としひろ
(京都大学 化学研究所 生体機能化学研究系
生体機能設計化学研究領域
masuda.toshihiro.66a@st.kyoto-u.ac.jp)

10th IPS ポスター賞を受賞して

この度、2018 年 12 月 3 日～7 日にかけてロームシアター京都およびみやこめっせにて行われた 10th International Peptide Symposium / 第 55 回ペプチド討論会に参加し、“Effect of Nucleophosmin Phosphorylation and Oligomerization on Abnormal Nuclear Formation in PPM1D-



伊藤 祥吾

hyperactivated Tumors” という演題にてポスター発表を行う機会に恵まれました。発表では多くの先生方からご指摘とご助言をいただき、ありがとうございました。また、大変光栄なことにポスター賞をいただきました。そこで、ポスター発表をさせていただいた私の研究内容について紹介させていただきます。

核小体はリボソーム生合成や DNA ダメージ応答に関与し、liquid-liquid phase separation の原理によって核質から分離した膜のない核内構造体です。多くの癌腫において、核小体の数とサイズの増加が報告されており、核小体の異常形成は癌の細胞診における重要な指標の一つです (図 1)。核小体は細胞周期の M 期に消失し、G1 期初期に再構成されます。しかしながら、核小体の消失と再構成を調節する分子メカニズムは未だ不明な点が多く、異常な核小体形成と細胞癌化との関連を明らかにすることは癌研究において極めて重要です。

Nucleophosmin (NPM) は、核小体を構成する主要なタンパク質の一つであり、核小体マーカーとして知られています。NPM は固形腫瘍における過剰発現や白血病における遺伝子の転座が報告されていま

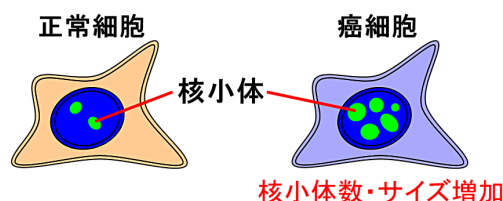


図 1 正常細胞と癌細胞の核小体

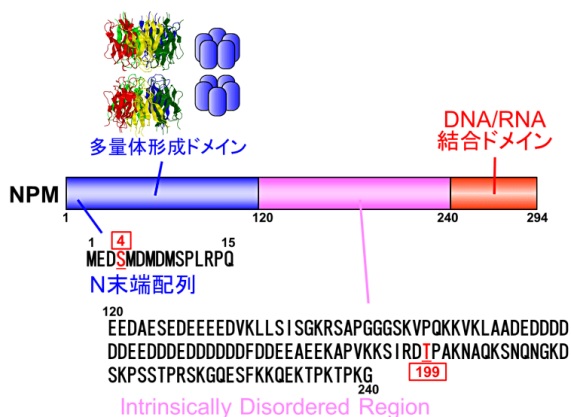


図2 NPM のドメイン構造

す。NPM は 294 アミノ酸から構成されるタンパク質であり、N 末端に多量体形成ドメイン、C 末端に DNA/RNA 結合ドメインを有しており、これら領域の間には Intrinsically Disordered Region が存在します (図 2)。NPM は、多量体形成ドメインを介して 2 つの 5 量体からなるホモ 10 量体を形成します。

PPM1D は癌抑制タンパク質 p53 によって発現が誘導される Ser/Thr プロテインホスファターゼです。PPM1D は白血病を含む様々な癌腫において遺伝子増幅や mRNA の過剰発現が報告されています。当研究室では、PPM1D の過剰発現によって CDC25C-CDK1-PLK1 カスケードが活性化され、これにより NPM の Thr199 リン酸化と、リン酸化 Thr199 を認識した PLK1 による Ser4 リン酸化が誘導されることを見出し、このとき核小体数が異常に増加することを報告しています¹。そこで本研究では、NPM の Ser4 および Thr199 のリン酸化の核小体形成に対する機能を明らかにすることを目的としました。

ヒト非小細胞肺癌由来 H1299 細胞に対して PPM1D を過剰発現させ、NPM に対して免疫蛍光染色を実施したところ、核内に核小体とは異なる小サイズ輝点が多数形成され、PPM1D 過剰発現による核小体形成異常の誘導が示唆されました。小サイズ輝点を有する細胞の割合は PPM1D の発現量依存的に増加しました。また、当研究室で開発した PPM1D 特異的阻害剤 SL-176 を PPM1D 過剰発現 H1299 細胞に投与したところ、小サイズ輝点形成率は PPM1D 発現量が野生型の H1299 細胞と同程度にまで低下しました。以上より、NPM の小サイズ輝点の形成は PPM1D の脱リン酸化活性に依存的であることが示されました。つぎに、PPM1D 過剰発現ヒト乳癌由来細胞株 MCF-7 細胞に対し、NPM の Ser4 および Thr199 のリン酸化ミメティック変異体を過剰発現させたところ、Ser4 リン酸化ミメティック変異体は野生型 NPM を過剰発現させた場合に比べて小サイズ輝点の形成率を増加させました。以上より、PPM1D カスケードを介した NPM リン酸化によって核小体の形成異常が誘導されることが示唆されました。

続いて、大腸菌発現系にて野生型 NPM および Ser4, Thr199 におけるリン酸化ミメティック変異体 NPM を作製し、ゲル濾過解析により多量体状態を評

価しました。その結果、いずれの NPM も 5 量体と 10 量体の 2 つのピークが見られ、Ser4 のリン酸化ミメティック変異体は野生型および他のリン酸化ミメティック変異体に比べて 10 量体の割合が増加しました。このとき、野生型およびリン酸化ミメティック変異体 NPM の CD スペクトルに変化が見られなかったことから、多量体状態が変化しても多量体を構成するそれぞれの NPM の構造は変化しないことが示されました。

これらの結果から、PPM1D の過剰発現によって NPM のリン酸化を介した核小体形成異常が誘導され、NPM の 10 量体化がこの異常に関与していることが示されました。

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。適切なお助言をいただいた坂口先生に心より感謝申し上げます。

今回の 10th International Peptide Symposium / 第 55 回ペプチド討論会では日本国内外から来られた著名な先生方によるご講演を聴いて、お話をさせていただき、また、ポスター発表でも多くの discussion と suggestion をさせていただき、大変勉強になりました。さらに、Young Scientist Mixer では海外の学生を含む様々な方たちと交流することができ、非常に楽しく有意義な時間となりました。最後になりましたが、今回の 10th IPS をお世話していただきました京都大学二木史朗先生、松崎勝巳先生をはじめ、関係された皆様に心から御礼申し上げます。

参考文献

1. Kozakai, Y.; Kamada, R.; Furuta, J.; Kiyota, Y.; Chuman, Y.; Sakaguchi, K. Sci Rep 2016, 6, 33272.

（ いう しょうご
北海道大学 大学院理学研究院 化学部門
s-ito@sci.hokudai.ac.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 JPS Excellent Presentation Award を受賞して

2018 年 12 月 3 日から 7 日の 5 日間にわたってロームシアター京都で開催された第 10 回国際ペプチドシンポジウム・第 55 回ペプチド討論会において、若手口頭発表という貴重な機会をいただき、同時に、JPS Excellent Presentation Award を受賞することができ大変光栄に思います。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。本稿では、受賞対象となった「L17E-mediated Cytosolic Delivery and its Mode of Action」の研究について紹介させていただきます。

外来の機能性タンパク質を細胞へ導入して活性を



秋柴 美沙穂

得るために、高分子を細胞内に導入する研究が広く行われています。タンパク質が細胞内で機能するためには、サイトゾルへの移行が必要です。サイトゾルへ至るためには、①細胞膜を直接透過させる方法と②エンドサイトーシスを利用する方法が考えられます。①の方が効率的ではあるものの、大型のタンパク質を導入するためには、十分な大きさの小孔の形成や膜構造のかく乱が必要となり、容易ではありません。そのため、エンドソームからサイトゾルへ放出する経路を利用することが一般的であり、これまでに多くの手法が開発されてきました¹。この経路では、エンドソームに捕捉されることによるサイトゾルへの到達効率の低さがしばしば問題となります。私達は、エンドソームからサイトゾルへの放出促進をねらい、クモ毒由来の溶血性ペプチドの配列を改変し、その膜傷害性を調節することによって、新規の細胞内送達ペプチド L17E を開発しました²。L17E と共に導入したい分子を細胞に投与することで、抗体のような大型のタンパク質も容易にサイトゾルに導入できることが示され、生命科学研究での利用や創薬への応用も期待されます。従来にない効率でタンパク質をサイトゾルに送達する L17E の作用様式を検討することで、一層効率的なサイトゾルへの送達系の開発が期待されます。これを念頭に行った本研究の結果を、以下に概説します。

高分子の細胞質内への送達を評価するために、高分子薬物モデルとして蛍光標識デキストラン (10kDa) を用いました。デキストランを細胞に投与したのち、その細胞内局在を共焦点レーザー走査型顕微鏡によって観察します。デキストランのシグナルは、通常はエンドソームに局在して点状となる一方で、エンドソームからサイトゾルに放出されると、サイトゾル全体に分布します。L17E ペプチドと共にデキストランで 60 分間処理した細胞の約半数で、サイトゾルへの分布が観察されました (図 1 左)。このサイトゾルへの放出は低温条件・ATP 欠乏条件では認められないことから、L17E 存在下でのデキストランのサイトゾル送達はエネルギー依存的なエンドサイトーシス経路を利用していることが示唆されました (図 1 右)。

一般に、エンドソームで作用する分子は、エンド

ソームの成熟化に伴う pH の低下にตอบสนองして膜との親和性を高めることが知られています。L17E も、pH にตอบสนองした膜傷害性を発揮させることを意図して、強膜傷害性ペプチドの配列中に酸性アミノ酸を導入することで得られたものです。しかしながら、人工脂質小胞を用いたモデル実験で、このペプチドは pH にตอบสนองした膜傷害性を示さないことが分かりました。したがって、L17E によるサイトゾルへの放出は、エンドソームの成熟に伴う pH の低下以外の環境変化が寄与しているか、あるいはエンドソームの成熟化が必要ないと考えられます。加えて、L17E ペプチドによるサイトゾルへのデキストラン送達は、比較的短い処理時間でも認められ、少なくとも一部のサイトゾルへの送達には、エンドソームの成熟化が不要であることが示唆されました。このような経路は、分解系への望ましくない移行を回避できるため、従来の方法より効率的な経路といえます。

さらに、予期していなかった L17E の活性として、細胞の外液取り込み機構を誘起することを見出しました。すなわち、L17E はタンパク質の細胞内への移行を亢進すると同時に、効果的にサイトゾルへと放出するというユニークな作用を有することが示唆されました。一層の活性向上のために、膜傷害活性という観点だけでなく、細胞外液中のタンパク質の取り込み亢進活性を向上させるというアプローチも有効であると期待できます。

以上の結果から、L17E は従来のエンドソーム不安定化戦略に基づくサイトゾルへの送達とは異なる機序で効果を発揮している可能性が示されました。サイトゾルへの大型タンパク質の導入を従来にない効率で達成する L17E の作用機序の詳細を解明する本研究は、新たな導入手法を確立するのに大いに役立つといえます。

本研究は京都大学化学研究所二木史朗先生のご指導のもと取り組んだ研究であり、多くのご教示・ご助言をいただきましたことに心より感謝申し上げます。最後になりましたが、私は修士 1 年生でペプチド討論会に参加して以来 4 年間、国内外の多くのペプチド学会に参加させていただきました。この場を借りて、様々な経験をさせていただきましたペプチド学会の先生方をはじめ皆様に感謝申し上げます。私は

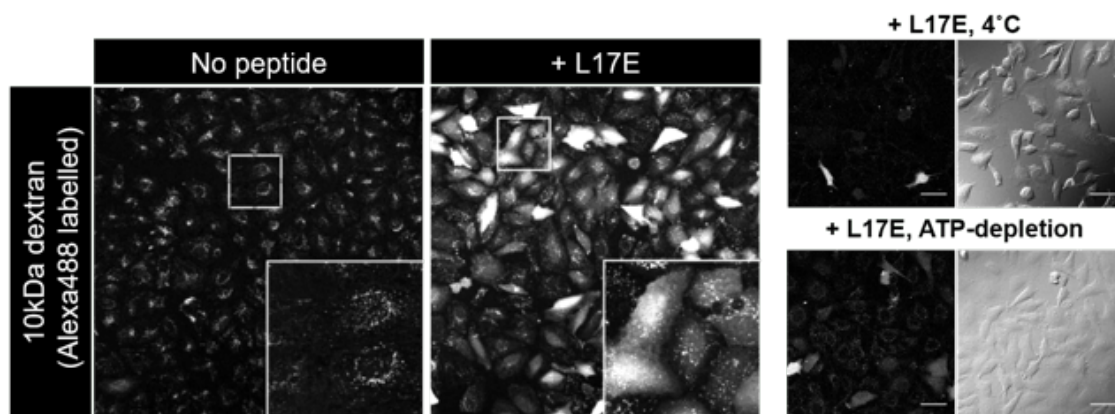


図 1 蛍光標識デキストランの細胞内局在観察 (Akishiba, Nat. Chem. 2017 より改変)

今年度で現在の所属研究室を離れますが、これからも未熟ながら一研究者として精進して参ります。今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

参考文献

1. Bruce, V. J.; McNaughton, B. R. Cell Chem Biol 2017, 24, 924–934.
2. Akishiba, M.; Takeuchi, T.; Kawaguchi, Y.; Sakamoto, K.; Yu, H. H.; Nakase, I.; Takatani-Nakase, T.; Madani, F.; Graslund, A.; Futaki, S. Nat Chem 2017, 9, 751–761.

あきしば みさお
京都大学 化学研究所
(akishiba.misao.87m@kyoto-u.jp)

編集後記

ペプチドニュースレター No. 111 をお届け致します。本号では、巻頭に会長から平成最後の年頭所感、また昨年度末に開催されました第10回国際ペプチドシンポジウムを中心にご寄稿をいただいております。秋に開催された35回ヨーロッパペプチドシンポジウム、韓国での学会等の参加報告もご寄稿いただきました。京都で第1回国際ペプチド学会が開催されてから20年、その時に比べるとアジアの時代到来の予感でしょうか、今回の学会ではアジアからの参加者が増えたように感じました。ペプチド科学の発展のために学問、国境の垣根を越えた相互の柔軟な対話の大切さを考えさせられました。今後、皆様のペプチド共同研究が国際的に益々ご発展されますことをお祈り申し上げます。

(編集委員：北條 恵子)

PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

編集・発行：日本ペプチド学会
〒562-0015 箕面市稲 4-1-2
一般財団法人蛋白質研究奨励会内
発行日：2019（平成31）年1月29日

編集委員

坂口 和靖（担当理事）
（北海道大学大学院理学研究院）
TEL 011-706-2698, FAX 011-706-4683
E-mail : kazuyasu@sci.hokudai.ac.jp
中瀬 生彦（大阪府立大学大学院理学系研究科）
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
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)