



一時的環状化を用いた、 ペプチド活性・物性のコントロール

1) はじめに

ペプチドは様々な機能をもつ有用な分子です。種々の酵素活性を特異的に阻害することができますし、タンパク質間相互作用の阻害など、低分子化合物では達成が難しい活性をもちます。そのためペプチドは、生物機能の解析に有用な化学プローブや医薬品などとして期待されています。

実際、ペプチド性の化学プローブや医薬品は数多く報告されていますが、2つの問題点のために、その有用性が制限されています。ペプチドは一般に、プロテアーゼにより速やかに代謝・分解される代謝安定性と、細胞内で十分機能できるほどの細胞膜透過性をもたないという2つの問題点をもちます。これらの問題点を改善することで、ペプチドはより有用な分子になると期待されます。

私たちは、ペプチド性の化学プローブや医薬品を開発する、一般性の高い方法の開発をめざして研究を進めています。ねらいは、光や還元環境といった、特定の「刺激」に応答して、ペプチドの活性を上昇させることです。特定の条件下で活性化される物質は、様々な生命科学研究に用いることができる化学プローブとなります。医薬として用いた場合、投与時は活性をもたず、病変部位でのみ活性を示す医薬品の開発につながりますので、副作用の低減が期待されます。例えば、がんなどの標的細胞が特徴的にもつ性質を外部刺激に採用することで、ペプチド医薬のターゲティングが狙えます。私たちは、活性のコントロールと同時に、代謝安定性や細胞膜透過性



梅澤 直樹

の向上といった物性のコントロールも視野に入れて研究を進めています。

本稿では、デザインコンセプトをご紹介したのち、光応答性マトリクスメタロプロテアーゼ-3 (MMP-3) 阻害ペプチド¹と還元環境応答性リシン特異的脱メチル化酵素 (LSD1) 阻害ペプチド²の開発についてご紹介します。どちらも同じデザインコンセプトに基づく研究ですが、前者は化学プローブを、後者は医薬品の開発を指向した研究です。

2) デザインコンセプト

図1に、本研究のコンセプトをお示しします。ペプチドは、その機能を発揮する際、活性コンフォメーションという特定の立体構造をとります。私たちは、直鎖状ペプチドを環状化すると活性コンフォメーションを取れなくなり、活性が大幅に低下するのではないかと考えました。この環状ペプチドに、各種「刺激」により切断・分解するリンカーを導入しておくと、刺激が加わることで環状から直鎖状への構造変換が起こり、それに伴い活性も向上（回復）すると期待しました。

このデザインには、以下の特徴があります。まず、様々な外部刺激に応答するペプチドを開発することができます。のちに紹介する光や還元環境に加え、酵素反応や活性酸素、pHなど様々な刺激で活性化できると期待されます。また、直鎖のペプチド全般に適用できると考えられますので、多様なアミノ酸配列をもつ機能性ペプチドを環境応答型に変換できると期待されます。さらに、プロテアーゼに対する安定性が向上する可能性があります。環状ペプチドは、一般に、直鎖状ペプチドよりもプロテアーゼに対し安定になることが知られており、不活性な環状ペプチドの状態ではプロテアーゼに対する耐性が向上する可能性があります。

本デザインに基づいて、ペプチド活性の制御が可

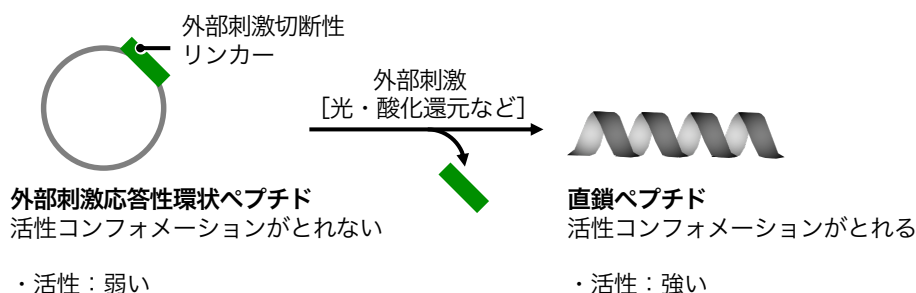


図1 デザインの概略：一次的環状化によるペプチド活性制御

能か否か、MMP-3 阻害ペプチドを対象に検討を行いましたので、次項で説明します。

3) 光応答性 MMP-3 阻害ペプチド¹

MMP-3 は、細胞外マトリックスの分解などを触媒する金属プロテアーゼで、様々な生理現象に広く関わる酵素です。MMP-3 には、比較的強い阻害活性をもつペプチド RCGVPD が知られています³。また、阻害活性を検討するアッセイキットも市販されていて、活性評価を簡便に行うことができたため、MMP-3 を対象に光応答性ペプチドを開発することとしました。

設計した光応答性環状ペプチド **1** の構造を図 2 に示します。光照射により切断されるリンカー構造として、光切断性アミノ酸 3-amino-3-(2-nitrophenyl)propionic acid (Anp) を選択しました(図 2a)。N 末端と C 末端をペプチド結合を介して主鎖環状化しました(図 2b)。ペプチド **1** の N 末端側には、合成上の理由から、本来の阻害ペプチド配列 RCGVPD に加えて GA を追加しました。図 2b に示すように、光照射により Anp 中の C-N 結合が切断され、環状から直鎖状ペプチド **2** への変換が起きると期待しました。

MMP-3 阻害活性を検討したところ、光照射前の環状ペプチドは、 $K_i = 20,000 \text{ nM}$ 、光照射後の $K_i = 430 \text{ nM}$ であり、光照射により約 50 倍活性が向上することが明らかとなりました。また、環状から直鎖状への構造変換が起きるか、HPLC を用いて検討したところ、254 nm あるいは 365 nm の光照射で想定した光分解が起きることが明らかとなりました。

環状から直鎖状への構造変化が起き活性が向上することが明らかとなりましたが、光応答性環状ペプチド **1** が光照射されて生じる直鎖状ペプチド **2** は、既知の MMP-3 阻害直鎖ペプチドと比べ、5-10 倍程度弱い阻害活性しか示しませんでした。これは、光切断性アミノ酸由来のかさ高い構造が直鎖ペプチド中に残っているためと考えられます。光分解性保護基が完全に分解・除去されて本来の生理活性分子「そのまもの」構造が現れれば、より大きな活性変化が望めると期待されます。

本研究で、一時的環状化を用いることでペプチド活性のコントロールが可能であることが確認できま

した。上述しましたように、本デザインは汎用性があると期待されます。そこで、他の外部刺激およびペプチド配列に適用可能か検討することとしました。

4) 還元環境応答性 LSD1 阻害ペプチドの開発²

リシン特異的脱メチル化酵素 LSD1 は、ヒストン H3 のメチル化リシンを脱メチル化する酵素で、その阻害剤は抗がん剤として期待されています。LSD1 の基質結合部位は比較的大きく、可逆的かつ強力な小分子阻害剤の開発は困難でしたが、可逆的なペプチド性阻害剤はいくつか知られていました(最近では、様々な可逆的小分子阻害剤が開発されています)。代表的な LSD1 阻害ペプチドとして、SNAIL1(1-9) [PRSFVLRKP]⁴ とヒストン H3(1-20) K4M [ARTMQTARKSTGGKAPRKQL]⁵ が知られています。SNAIL1(1-9) は短鎖ペプチドで活性があまり強くありませんが、H3(1-20) K4M は長鎖ペプチドで活性が強い、という特徴があります。私たちは、H3(1-20) K4M を用いた光応答性ペプチドの開発を進めましたが、ペプチドの環状化が困難で開発には至っておりません(余談ですが、その過程で高活性な H3(1-20) K4M 類縁ペプチドを見出しました⁶)。そこで、SNAIL1(1-9) を用いて検討を行うこととしました。

設計・合成したペプチドの構造を図 3 に示します。刺激切断性リンカーとして、還元環境で切断されるリンカーを導入しました。細胞内は、細胞外と比べてグルタチオン等の濃度が高く、還元的な環境であることが知られています。本ペプチドは、細胞内のような還元的環境下で選択的に活性化されるよう設計しました。また、MMP-3 阻害ペプチドの結果から、刺激切断性リンカーは、切断後にペプチド上から完全に脱離する「無痕跡型」であることが望ましいと考えられます。ペプチド **3** に導入したリンカー構造は、還元環境でジスルフィド結合が切断されると自己分解反応が進行し、リンカー由来の部分構造を残さない直鎖ペプチド SNAIL1(1-9) を与えると期待されます。推定分解機構は 2 種類報告されていますので、図 3 には両者を併記しました。

ペプチド **3** が、想定した構造変換を生じるか HPLC を用いて検討しました。還元剤 TCEP (tris(2-

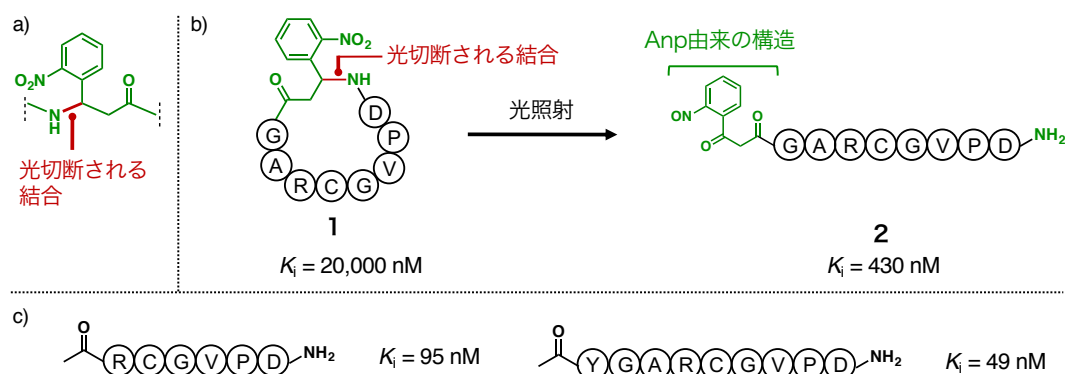


図 2 a) 光切断性アミノ酸 Anp の構造, b) 光応答性環状 MMP-3 阻害ペプチド **1** と光照射後に生成する直鎖ペプチド **2** の構造, c) 直鎖の MMP-3 阻害コントロールペプチドの構造

carboxyethyl)phosphine) 存在下, HPLC を用いて **3** の反応を追跡したところ, 速やかにジスルフィド結合が開裂したのち自己分解反応が進行し, 直鎖ペプチド **4** に収率よく変換されることが明らかとなりました。HPLC チャート上に, 目立った副生成物は観測されませんでした。還元剤として DTT (dithiothreitol) を用いても, 同様の結果が得られました。

LSD1 阻害活性を検討したところ, 環状ペプチド **3** は $K_i = 44 \mu\text{M}$ でしたが, 還元剤 TCEP の添加により生成した直鎖ペプチド **4** は, $K_i = 1.6 \mu\text{M}$ と約 20 倍活性が上昇し, 阻害活性のコントロールが可能であることが明らかとなりました。直鎖ペプチド **4** の阻害活性は, 別途化学合成した直鎖 SNAIL1(1-9) の LSD1 阻害活性 $K_i = 1.9 \mu\text{M}$ と同等であり, 環状ペプチド **3** から無修飾の SNAIL1(1-9) が効率よく生成していることが確認できました。

上述しましたように, 環状ペプチドは, 一般に, 直鎖ペプチドよりもプロテアーゼに対し安定になることが知られています。そこで, プロテアーゼ (α キモトリプシン) に対する安定性を HPLC により検討しましたところ, 環状ペプチド **3** ($t_{1/2} > 8$ 時間) は, 直鎖ペプチド **4** ($t_{1/2} \sim 30$ 分) よりも, 大幅に安定となることが明らかとなりました。

最後に, 本ペプチドが細胞に対して効果を示すか検討しました。LSD1 阻害剤に対して感受性を持つことが知られているヒト白血病細胞 HL-60 に対する効果を検討しました。ペプチド **3** を $800 \mu\text{M}$ まで添加しましたが, 効果は見られず, 環状ペプチド **3** の細胞膜透過性が不十分であることが示唆されました。

5) おわりに

ペプチドの活性および物性を制御するために, 一時的な環状化を用いる私たちの取り組みについて, ご紹介させていただきました。この方法は, MMP-3 および LSD1 阻害ペプチドという全く異なるアミノ酸配列をもつ直鎖ペプチドの活性制御に有効でした。また, 奈良先端科学技術大学院大学の廣田俊教授グループは, 環状から直鎖状への構造変換を利用する類似の戦略を用いて, 光応答性ペプチド [Phosphatidylinositol 3-kinase の SH3 domain と結合する RLP1 ペプチド RKLPPRPSK] を開発されています⁷。私たちの成果と合わせまして, 少なくとも 3 種類の全く異なるペプチド配列の活性が制御できていますので, このデザインコンセプトは, ある程度の一般性をもつといえそうです。また, 一時的な環状化を用いることで, プロテアーゼに対する安定性

を向上させることも明らかになりました。

ですが, (ある程度予想されたことではありますが) LSD1 阻害ペプチド **3** は, 細胞には効果を示しませんでした。現在, 細胞に効果を示す LSD1 阻害ペプチドの開発を鋭意進めています。細胞で効果を示し, プロテアーゼに対して安定な機能性ペプチドの開発をめざして, 今後も研究を進めていきたいと思っています。

謝辞

ペプチドニューズレターに寄稿する貴重な機会を与えてくださった京都大学大学院薬学研究科の大石真也博士に深く感謝致します。本研究は, 名古屋市立大学の樋口研究室で進めてきた研究です。樋口恒彦教授ならびに学生さんたち (鶴飼和宏さん, 野呂侑加さん, 天野祐一さん, 北川宙輝さん) に深く感謝致します。LSD1 阻害活性の評価等は理化学研究所・生命機能科学研究センターの梅原研究室にご担当いただきました。梅原崇史博士ならびに研究室の方々に深く感謝致します。

文献

1. Umezawa, N.; Noro, Y.; Ukai, K.; Kato, N.; Higuchi, T. ChemBioChem 2011, 12, 1694–1698.
2. Amano, Y.; Umezawa, N.; Sato, S.; Watanabe, H.; Umehara, T.; Higuchi, T. Bioorg Med Chem 2017, 25, 1227–1234.
3. Fotouhi, N.; Lugo, A.; Visnick, M.; Lusch, L.; Walsky, R.; Coffey, J. W.; Hanglow, A. C. J Biol Chem 1994, 269, 30227–30231.
4. Tortorici, M.; Borrello, M. T.; Tardugno, M.; Chiarelli, L. R.; Pilotto, S.; Ciossani, G.; Vellore, N. A.; Bailey, S. G.; Cowan, J.; O'Connell, M.; Crabb, S. J.; Packham, G.; Mai, A.; Baron, R.; Ganesan, A.; Mattevi, A. ACS Chem Biol 2013, 8, 1677–1682.
5. Forneris, F.; Binda, C.; Adamo, A.; Battaglioli, E.; Mattevi, A. J Biol Chem 2007, 282, 20070–20074.
6. Amano, Y.; Kikuchi, M.; Sato, S.; Yokoyama, S.; Umehara, T.; Umezawa, N.; Higuchi, T. Bioorg Med Chem 2017, 25, 2617–2624.
7. Takahashi, I.; Kuroiwa, S.; Lindfors, H. E.; Ndamba, L. A.; Hiruma, Y.; Yajima, T.; Okishio, N.; Ubbink, M.; Hirota, S. J Pept Sci 2009, 15, 411–416.

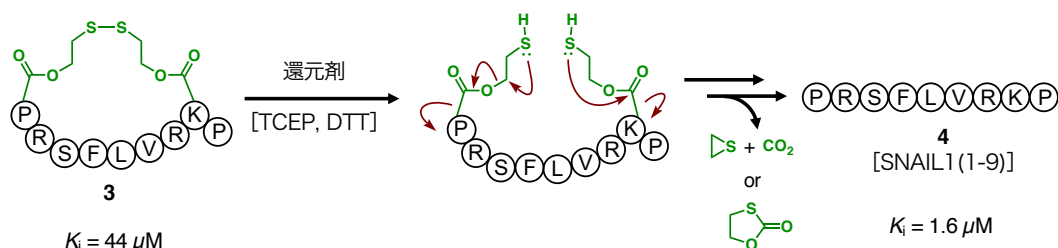


図3 還元環境応答性環状ペプチド **3** の構造と還元環境下での推定分解機構。無修飾の直鎖ペプチド **4** [SNAIL1(1-9)] を与える。

うめざわ なおき
名古屋市立大学 大学院薬学研究科
umezawa@phar.nagoya-cu.ac.jp
<http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/ysk/index.html>

小型バイオ医薬開発の現状とデザイン研究

はじめに

東京工業大学生命理工学院の門之園哲哉と申します。このたびは、本ニュースレターへの執筆の機会を頂き、お声がけ頂いた大石真也先生に心より感謝申し上げます。筆者は、タンパク質工学を専門としており、医療応用できる小型タンパク質（小型バイオ医薬）を創出することを目指したデザイン研究を進めています。



門之園 哲哉

筆者と小型タンパク質との出会いは、京都大学農学部で林力丸先生の主宰研究室に配属されたことに始まります。分子量 14 kDa の RNase A を対象とした物理化学的解析に取り組み、数残基のアミノ酸の置換によって機能や物性が大きく変化することに感銘を受け、タンパク質デザインの可能性と将来性を感じました。そこで博士課程においては新たに着任された植田充美先生の下で本格的にタンパク質デザインを開始し、ペプチダーゼの機能改変研究で学位を取得しました。卒業後は国立循環器病研究センター研究所流動研究員として、分子薬理部の南野直人先生にご指導頂き、ペプチドの基礎知識と分析技術を学びました。その後、京都大学医学部に特定助教として着任し、近藤科江先生の下でがん診断プローブやバイオ医薬の創出研究に従事しました。2010 年に東京工業大学に助教として異動したのを機にこれまでの研究知識や経験を融合することで、標的結合ペプチドを組み込んだ小型バイオ医薬のデザイン研究を開始しました。2018 年からはテニュアトラック教員として、近藤科江先生と研究室を主宰させて頂いています。研究はまだまだ発展途上ではありますが、小型バイオ医薬の概説も含めてこれまでに得られている成果などをご紹介しますと思います。

小型バイオ医薬の現状

筆者が小型タンパク質に魅了されるのは、その立体構造がまるでトゥールドリジョンを搭載した機械式精密時計のように独特の造形美や機能美を持っているからではないかと推察していますが、個人的嗜好はさておき、小型バイオ医薬開発の世界状況をまず紹介させていただきます。

近年、抗体医薬に代表されるバイオ医薬の開発が隆盛を極めています。抗体医薬は生体内で安定に長期間存在でき、免疫システムとの共役による細胞障害活性、シグナル中和活性、アゴニスト活性など多様

な薬効を持たせることができます。さらに、抗体を抗原発現細胞への薬剤輸送キャリアとして利用した、抗体薬物複合体（ADC）や画像診断プローブが開発されており、また光免疫療法への応用も検討されています。このように抗体医薬は非常に有用な薬剤である一方で、分子量 150 kDa の大きなタンパク質であるため組織浸透性が低く適用疾患が限られることや、細胞膜を透過出来ないため標的にできる分子の種類が少ないこと、化学合成出来ないため製剤コストが高額であることなど、いくつかの大きな課題も残っています。そこで、これらの課題の克服を目指して、小さな分子量でありながら抗体の機能を代替できる小型バイオ医薬の開発が進められています。

これまでに認可されている小型バイオ医薬はまだ 10 種類にも満たないですが、分子骨格によって (1) フラグメント抗体、(2) 単ドメイン抗体、(3) Non-Ig 型小型タンパク質の 3 つに分類できます。フラグメント抗体は、元の抗体の抗原結合領域のみに小型化した改変抗体で、Fab ドメインタイプと scFv-scFv 二重特異性タイプが認可されています。元の抗体の抗原結合力と特異性を維持できるのが最大の特徴ですが、分子量が 60 kDa もあるため、これらをさらに小型化するための技術開発が望まれています。単ドメイン抗体は VHH 抗体やナノボディ（Nb）とも呼ばれており、ラクダ科の動物が持つ重鎖のみの抗体に由来します。長年医療応用に向けた研究が進められてきましたが、2019 年 2 月、ついにヒト化 Nb を利用した Nb-Nb 二価抗体 Caplacizumab-yhdp (28 kDa) が認可されました。各製薬会社の開発パイプラインには複数の Nb が含まれており、今回の認可を契機としてますます数が増えると予測されます。一方、フラグメント抗体や単ドメイン抗体とは異なり、Non-Ig 型小型タンパク質は、抗体以外の小型タンパク質を骨格として分子改変により抗原結合性を持たせた小型バイオ医薬です。現在までに認可されているのは Ecallantide のみですが、分子量はわずか 7 kDa で化学合成も可能なサイズです。骨格として利用できる小型タンパク質も複数開発されつつあり、今後の創薬モダリティの 1 つとして大きく期待されています。

構造計算を利用した小型バイオ医薬デザイン

筆者は主に単ドメイン抗体の高機能化や Non-Ig 型小型タンパク質のデザイン技術の高度化を目指した研究を進めています。そこで本稿では後者の 1 例として、抗体由来の抗原結合ペプチドを組み込んだ小型タンパク質デザイン¹についてご紹介します。

抗体分子内で直接抗原と結合する領域は相補性決定領域（CDR）と呼ばれ、合計 6 本の CDR ループが存在しています。それぞれの CDR ループの 5-10 程度のアミノ酸配列（CDR ペプチド）は抗体によって異なり、この違いによって様々な抗原結合表面を形成することで、抗原に特異的に結合することができます。このことから、CDR ペプチドを利用した抗原結合分子の開発が試みられてきましたが、ほとんどの場合 CDR 由来直鎖ペプチドは抗原に結合しないことが知られており、これまでに医薬品とし

て認可された例はありません。この原因の1つとして、筆者らはペプチドの構造ゆらぎに注目しました。つまり、抗体分子内では一定の構造に保たれている CDR ペプチドであっても、直鎖ペプチド化すると溶液中で様々な構造を取ることが可能になります。そのため、抗原との結合には構造の固定化に関して大きなエントロピー損失が生じ、その結果結合エネルギーが弱くなると考えました。そこで複数の抗体分子を MD シミュレーションによって解析したところ、同じ配列の CDR ペプチドであっても抗体分子内にある場合と直鎖の場合では構造ゆらぎは大きく異なり、抗体骨格によって CDR ペプチドの構造ゆらぎが抑制されていることが示唆されました。この結果を受けて、抗体骨格に替わる Non-Ig 型小型タンパク質に CDR ペプチドを組み込んで構造ゆらぎを抑制することにより、結合力の強い抗原結合分子を創出するというデザインコンセプトが立てられました。

タンパク質構造データベース PDB には、現在 15 万件以上が登録されています。この中から、CDR ペプチドを組み込むのに適した足場となる小型タンパク質を探索するために、イン・シリコ・スクリーニング法を開発しました。この方法は MD シミュレーションをベースにしており、どのようなアミノ酸配列を持つペプチドと置換してもその構造ゆらぎを抑制できるループ領域を持った足場タンパク質を同定することができます。この探索方法の精度を検証す

るために、13 種類の小型のヒト由来タンパク質の構造を使って探索した結果、6 種類の小型タンパク質内の 13 ヶ所のループ領域が同定されました。そこで、モデルとして HER2 結合抗体医薬 Trastuzumab および Pertuzumab から 5 種類の HER2 結合 CDR ペプチド配列を抽出し、13 ヶ所のループ領域と置換して合計 65 種類の候補分子をデザインしました。これらの候補分子を MD シミュレーションで解析すると、予想通り、組み込まれた CDR ペプチドの構造ゆらぎは全て抑制されていることが確認できました。次に、デザインした 65 種類の候補分子の結合力を評価すると、HER2 に強く結合する 4 種類の小型タンパク質 ($K_D = 24 \sim 64$ nM) が得られました。筆者らは、このように構造ゆらぎが抑制されたペプチドを有する標的結合タンパク質を、Fluctuation-regulated Affinity Protein (FLAP) と名付けました。今回作成した HER2 結合 FLAP の分子量は 10 kDa と小さく、HER2 過剰発現がん細胞株を容易に検出できることから (図 1)、HER2 結合抗体医薬の機能を代替する小型バイオ医薬候補として期待されます。

おわりに

本稿では、小型バイオ医薬デザインの例として、HER2 抗体の CDR ペプチドを組み込んだ HER2 結合 FLAP デザインをご紹介します。このデザイン技術は抗原との複合体構造が明らかになっている

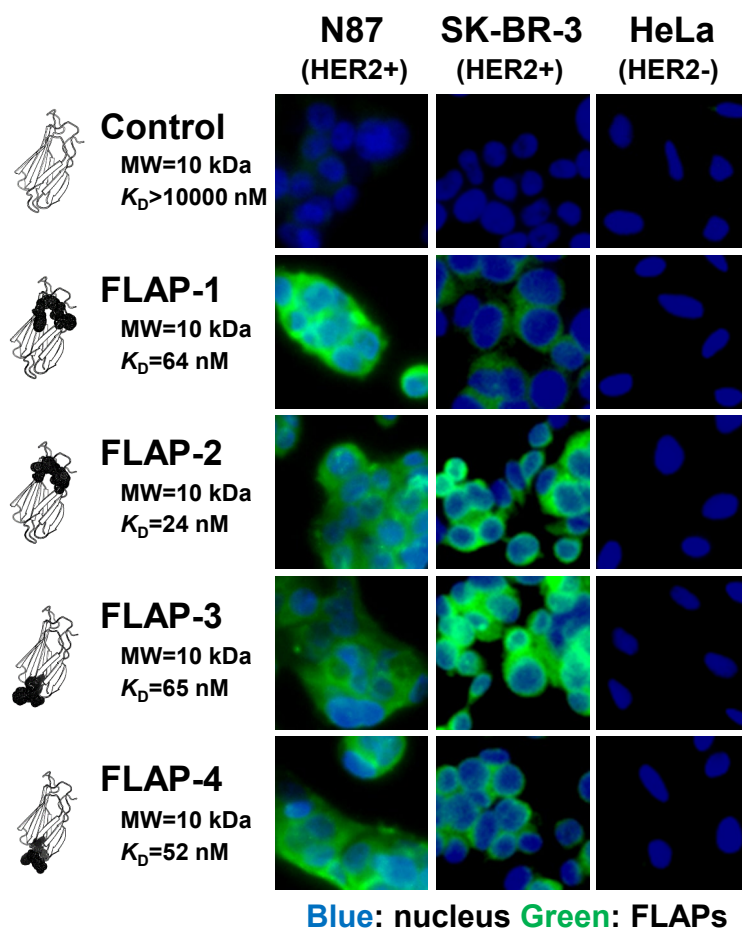


図 1 FLAP による HER2 発現がん細胞の検出

全ての抗体に対して応用できるため、様々な抗体医薬の代替小型タンパク質の創出に繋がると期待されます。現在、標的結合ペプチドの構造ゆらぎ制御をキーワードとして、様々なコンセプトに基づく小型バイオ医薬デザイン技術の考案と検証を進めており、この過程で得られる小型タンパク質を利用したドラッグデリバリーシステム開発にも取り組んでいます^{2,3}。

最後になりましたが、近藤科江教授をはじめ、これまでにご協力頂いた全ての共同研究者、学生諸氏に本紙をお借りして深く感謝申し上げます。本研究は、科研費挑戦的萌芽研究、基盤 (C)、AMED 橋渡し研究推進プログラム (慶應拠点)、AMED 創薬基盤推進研究事業、第一三共株式会社 TaNeDS、武田科学振興財団医学系研究奨励、武田薬品工業株式会社 COCKPI-T、稲盛財団研究助成、東京工業大学ソリューション研究企画プロジェクト、東京工業大学若手異分野融合研究支援など、多くの支援により推進させて頂いています。また、本稿執筆の機会を与えて頂きましたペプチドニュースレター編集委員の先生方に厚く御礼申し上げます。

参考文献

1. Kadonosono, T.; Yimchuen, W.; Ota, Y.; See, K.; Furuta, T.; Shiozawa, T.; Kitazawa, M.; Goto, Y.; Patil, A.; Kuchimaru, T.; Kizaka-Kondoh, S. (in submission)
2. Kadonosono, T.; Yamano, A.; Goto, T.; Tsubaki, T.; Niibori, M.; Kuchimaru, T.; Kizaka-Kondoh, S. J Control Release 2015, 201, 14–21.
3. Kadonosono, T.; Yabe, E.; Furuta, T.; Yamano, A.; Tsubaki, T.; Sekine, T.; Kuchimaru, T.; Sakurai, M.; Kizaka-Kondoh, S. PLoS One 2014, 9(8), e103397.

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

PNJ 研究室紹介

「鹿児島大学理学部生命化学科 加藤研究グループ」
～ホタル生物発光の謎を解き明かす～

1. はじめに

鹿児島大学の加藤太一郎と申します。この度 PNJ 編集委員である京都大学大石真也先生より研究グループを紹介する機会を頂きました。本当にありがとうございます。私は慶應義塾大学大学院理工学研究科太田博道教授 (当時) のもとで 2005 年に博士 (理学) の学位を取得後、兵庫県立大学大学院工学研究科根来誠司教授 (現特任教授) のもとで助教を務めさせて頂きました。私の専門は生物有機化学であり、そ



加藤 太一郎

れまではもっぱら有機合成や酵素タンパク質の構造と機能に関する研究を行っていました。そして 2014 年 10 月からは鹿児島大学大学院理工学研究科助教に着任し、現在に至っています。

鹿児島大学に来てからは、伊東祐二教授よりファージディスプレイ技術を駆使したアルパカ由来シングルドメイン抗体の選抜方法をご教授いただき、これまで検討してきた酵素タンパク質の研究にリンクさせることができないかと検討を進めています。抗体やペプチドに関する研究領域は門外漢でありすべてが新鮮である一方、これまでの歴史をフォローするだけでも大変な状況です。しかし最近やっと論文発表ができるのではないだろうかという状況になってきて安堵しているところです。まだまだ途上ではありますが、我々が取り組んでいる研究内容について紹介させていただきます。また、これをお読みになり興味を持たれた読者の方がいらっしゃいましたら是非連絡を頂ければと思います。将来一緒に研究を展開できる仲間を見つけるきっかけになればよいなどと密かに期待しています！

2. 鹿児島と鹿児島大学の紹介

鹿児島というと、何をイメージされるでしょうか？黒豚・黒牛・黒地鶏に焼酎、美味しいものがたくさんある一方、活火山桜島があり、いつも噴火していて危険！と思われている人がいるかもしれません。また、アクセスが悪い南国の別世界というようなイメージをお持ちかもしれません。確かに桜島は常に噴煙を上げていますが、危険を及ぼすほどではありません。時々市内に降灰をもたらす、すべてのものが灰まみれになる程度です (笑)。また、気候は温暖でとても過ごしやすいです。新幹線駅 (鹿児島中央駅) もあり、また各主要都市とは航空路線が繋がっていて東京まで 2 時間、大阪なら 1 時間以内に到着できます。最近は多くの LCC が新規就航し利便性がどんどん高まっています。

今年開学 70 周年を迎える鹿児島大学は、9 学部 9 大学院と附属施設を有する総合大学であり、学部学生、大学院生を合計した学生数は 1.1 万人を越えています。1773 年に創設された藩学造士館の教育的伝

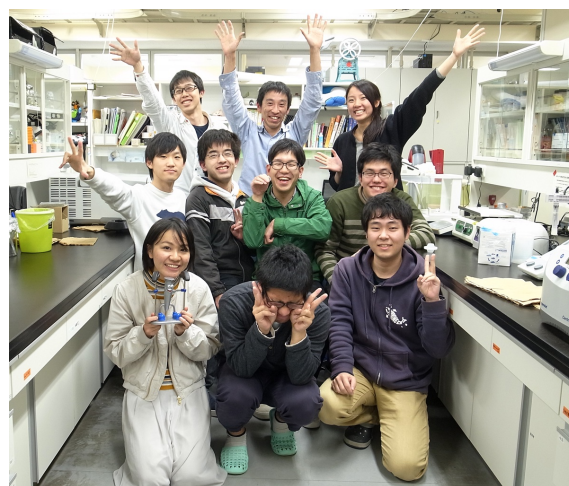


図 1 加藤グループ研究室メンバー

統を継承し、地域と社会の発展に貢献する知の拠点として「進取の気風にあふれる総合大学」を目指した教育・研究を実践しています。私が所属する理学部は、来年度1学科5コース制へと改組が行われる予定です。入試時にコースを決めて入学する従来の方法に加えて、コースを決めず入学し自分の適性を見極めたうえで後々コース選択をするという2種類の選抜方法を組み合わせることによって、多様な人材の確保と育成を目指します。

3. 研究内容

我々の研究グループは現在、生命化学科の有機生化学講座に所属しています。「酵素と抗体、2つのタンパク質を極める」と「生命現象を有機化学反応で記述する」をスローガンに、2019年4月現在、修士課程5名、学部生2名の計7名の学生と共に協力して研究活動を行っています(図1)。特に、有機化学的な視点から酵素タンパク質の構造と機能に関する研究を進めています。主なターゲットタンパク質は「ナイロン分解酵素」と「ホタルルシフェラーゼ」です。ナイロン分解酵素も非常に興味深い酵素タンパク質なのですが、今日はホタルルシフェラーゼに関する取り組みを紹介します¹。

ホタルルシフェラーゼはホタルの発光反応に関わっており、発光基質D-ルシフェリンをオキシルシフェリンへと化学変換する際に黄緑色に発光する非常に有名な酵素です。我々は、この酵素に発光反応だけでなく一見全く違った反応を触媒できる二機能性があることを発見しました²。非常に有名な発光酵素に珍しい二機能性を見出して以来、我々はホタルルシフェラーゼに魅了され続けています。

3.1. 発光基質 D-ルシフェリン生合成経路の解明

みなさんは、ホタルが発光基質 D-ルシフェリンをどのように生合成しているか考えたことがあるでしょうか？ 発光生物の代表格であるホタルですが、実はまだまだ分かっていないことだらけです。発光基質 D-ルシフェリンの生合成経路についてもしか

り、未解明のままです。分かっていることは1,4-ベンゾキノンとシステインから生合成されるであろうこと、発光時に生成するオキシルシフェリンは、分解して2-シアノ-6-ヒドロキシベンゾチアゾール(CHBT)となり、これとシステインが自発的に縮合することでD-ルシフェリンが再生されるということだけです(図2)³。

ところで、ルシフェリン分子中には不斉炭素が存在し、一組の光学異性体が生じ得ます。このうち発光できるのはD-体のみで、L-体は発光できません。またD-ルシフェリンが生成するにはCHBTとD-システインが縮合する必要がありますが、D-システインは非天然型アミノ酸です。当初、ホタル体内にはD-システインの生成経路が存在すると思われたのですが、調べてみるとL-システインしか存在していませんでした⁴。CHBTとシステインの縮合は非酵素的に迅速に進行することが分かっているので、そうするとホタル体内ではL-ルシフェリンが生産されてしまうはずですが、しかし本化合物は発光しません…。この矛盾を解決したのが、ホタルルシフェラーゼの二機能性でした。実はホタルルシフェラーゼは立体選択的なチオエステル化活性を有し、L-ルシフェリンと補酵素Aを縮合しL-ルシフェリル-CoAを生成する反応を触媒していたのです。L-ルシフェリル-CoAは自発的にエピメリ化を起こしD-ルシフェリル-CoAへと立体反転、これがチオエステラーゼによって加水分解されることで発光基質D-ルシフェリンが生じるという生合成経路の一端を提案できました⁵。私は博士論文研究で、チオエステル体を利用して光学活性体を調製するデラセミ化反応を研究していたのですが、ホタルはまさにそれと同じ経路を利用して発光基質D-ルシフェリンを生産していたのでした⁶。デラセミ化反応は私なりに画期的な光学活性体調製方法だと思っていたのですが、ホタルは遠い昔から既にそのシステムを活用していたということが分かり、改めて自然の奥深さを感じました。また、ホタルルシフェラーゼはどうして発光

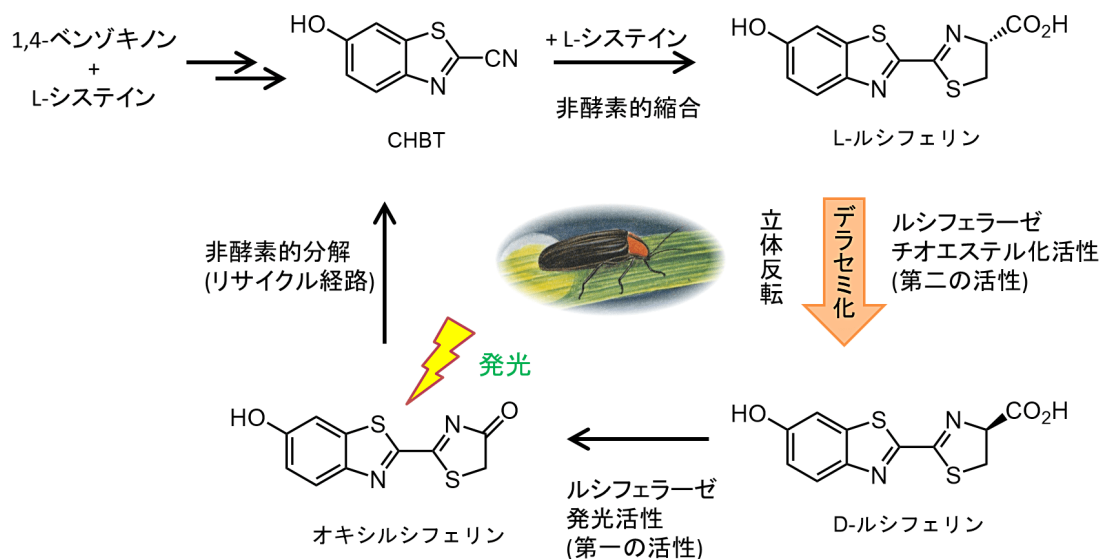


図2 ホタル発光基質 D-ルシフェリンの予想される生合成およびリサイクル経路

反応に特化せず、一見必要なさそうな触媒活性を残したのだろうかという疑問にも納得できる答えを見出しました。

ホタル生物発光はバイオイメージングに必要不可欠なシステムとなっていますが、長時間の追跡実験時には発光基質 D-ルシフェリンのラセミ化が問題となっており、不斉点を気にしない発光システムの提案が望まれています。我々はデラセミ化反応を利用することによって L-ルシフェリンからでも十分な発光を実現できる画期的なホタル生物発光検出システムを構築できるのではないかと考え検討を続けています。

3.2. ペプチド修飾ルシフェリンを用いた標的特定の発光システムの開発

ホタル生物発光は非常に高感度であり、pmol オーダーの基質であっても検出することが可能です。この高感度な発光を検出試薬やセンサーに応用しようという試みがなされています。例えば試薬会社プロメガからは、カスパーゼ-3 およびカスパーゼ-7 が認識する DEVD ペプチド配列で保護されたペプチド修飾ルシフェリン基質 (Z-DEVD-アミノルシフェリン) が販売されています (図 3)⁷。本基質はこのままでは発光しませんが、カスパーゼの活性化により DEVD ペプチドが切断されアミノルシフェリンが放出されると発光できるようになります。この仕掛けを利用することで標的特定の発光システムが構築でき、マウス等のモデル動物を用いたアポトーシスのシグナル伝達を可視化するバイオイメージングに利用されています。生体内外では、カスパーゼ以外にもペプチドの分解反応に関与する様々なバイオイベントが生じています。我々はルシフェリンを修飾するペプチドを任意に選択することによって、様々な標的イベントをホタル生物発光にて高感度に検出するシステムの構築が可能だと考えています (特願 2018-037884)。

3.3. 抗体を用いたホタルルシフェラーゼの機能制御

ホタルルシフェラーゼの発光を瞬間的に On/Off することはできないだろうか？ 細胞内で酵素活性を制御する一般的な方法は、タンパク質の発現量を遺伝子レベルで調節することです。しかしこれでは狙った時に瞬間的に活性を On/Off できず、また既に発現し細胞内に残存しているルシフェラーゼの寿命によって、メリハリのある活性制御の実現が難しいと

いう問題があります。我々は、タンパク質が残存していても瞬時に活性を On/Off する新たな方法を開発できないかと考え、この活性制御に「シングルドメイン抗体」を利用することを考えました。これは 2015 年にアmanoエンザイム株式会社の小池田博士らが発表した、ナノボディ抗体を利用した β -ガラクトシダーゼの基質特異性制御に関する論文を見て思いついたアイデアです⁸。これまでに M13 ファージディスプレイ技術を利用したパンニングを行い、ホタルルシフェラーゼ特異的に結合し、かつ発光活性を抑制する能力を有するアルパカ由来シングルドメイン抗体を複数種類取得することに成功しています。現在これらの抗体を利用して、ホタルルシフェラーゼ活性を細胞内にて自在に制御するシステムを構築していこうと検討を進めているところです。

4. おわりに

酵素タンパク質は触媒として働き、遷移状態の分子を選択的に安定化させることで化学変換反応速度を著しく上昇させる素晴らしい分子マシンです。また、高い不斉識別能力と制御された反応空間場によって、そのタンパク質特有の機能を発揮します。我々の研究室では「ナイロン分解酵素」と「ホタルルシフェラーゼ」にフォーカスし、生化学的な視点だけでなく、有機化学的な視点からも見つめた研究を展開することでそれぞれの酵素が持つ基質認識や触媒能力発現機構の解明を目指しています。また、ファージディスプレイ技術や抗体・ペプチド研究領域ともリンクすることによって、酵素タンパク質の新しい反応制御技術の確立にも取り組んでいます。酵素タンパク質の有する可能性を見出し、その能力を最大限に高めながら有用物質の生産に結びつけたいと、大学内外のたくさんの共同研究者の方々と力を合わせて研究を進めています。本紹介をお読みになり興味を持たれた読者の方がいらっしゃいましたら是非連絡をお願いします。一緒に研究を盛り上げていきましょう！

参考文献

1. 加藤 太郎；武尾 正弘；根来 誠司 生物工学会誌 2014, 92, 415–419.
2. Kato, D.; Teruya, K.; Yoshida, H.; Takeo, M.; Negoro, S.; Ohta, H. FEBS J 2007, 274, 3877–3885.
3. Okada, K.; Iio, H.; Goto, T. J Chem Soc Chem

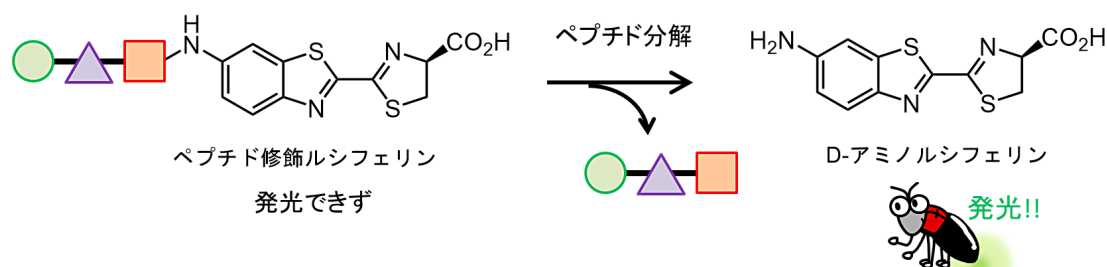


図 3 ペプチド修飾ルシフェリンを用いた標的特定の発光システムの概念図

Commun 1976, 32.

4. Niwa, K.; Nakamura, M.; Ohmiya, Y. FEBS Lett 2006, 580, 5283–5287.
5. Maeda, J.; Kato, D.; Okuda, M.; Takeo, M.; Negoro, S.; Arima, K.; Ito, Y.; Niwa, K. Biochim Biophys Acta Gen Subj 2017, 1861, 2112–2118.
6. 加藤太一郎 酵素利用技術体系～基礎・解析から改変・高機能化・産業利用まで～; エヌ・ティー・エス出版, 2010, 434–438.
7. Hickson, J.; Ackler, S.; Klaubert, D.; Bouska, J.; Ellis, P.; Foster, K.; Oleksijew, A.; Rodriguez, L.; Schlessinger, S.; Wang, B.; Frost, D. Cell Death Differ 2010, 17, 1003–1010.
8. Tanaka, S.; Takahashi, T.; Koide, A.; Ishihara, S.; Koikeda, S.; Koide, S. Nat Chem Biol 2015, 11, 762–764.

かとう だいいちろう
鹿児島大学 理学部生命化学科 有機生化学講座

kato@sci.kagoshima-u.ac.jp

<https://www.sci.kagoshima-u.ac.jp/kato/index.html>

留学体験記

(カナダ Sunnybrook Research Institute,
University of Toronto)

1. はじめに

私は現在、大阪府立大学大学院理学系研究科 生物科学専攻にて中瀬生彦 准教授（細胞機能制御化学）のご指導のもと、ペプチド化学、細胞分泌小胞を用いた細胞内薬物送達ツールの開発研究に精進しております。この度は本ペプチドニュースレター記事執筆の機会をいただくことができましたことを光栄に思い、感謝申し上げます。私は2018年10月より3か月間「官民協働海外留学支援制度～トビタテ！留学JAPAN 日本代表プログラム～」(文部科学省)という留学奨学金制度を利用し、膜透過性ペプチド、及び、DNA アプタマーを用いたがん治療について研究を展開されている Jean Gariépy 教授（カナダ Sunnybrook Research Institute, Departments of Medical Biophysics & Pharmaceutical Sciences, University of Toronto）の研究室にて大変お世話になりました（図1, 2）。本留学体験記では、トビタテ！留学JAPANの制度、及び、Sunnybrook Hospitalでの研究やトロントでの生活などについて述べたいと思います。



青木 絢子

2. トビタテ！留学JAPANについて

「官民協働海外留学支援制度～トビタテ！留学JAPAN 日本代表プログラム～」とは、2014年から2020年までを通して約1万人の高校生、大学生を海外へ送り出す官民協働で行われている留学奨学金制

度です。このトビタテ！留学JAPANの特徴として①手厚い給付型の奨学金（月額12万円～16万円、渡航費、授業料の一部）、②学生自身が留学プラン（留学先、期間、内容等）を自分で自由に組み立てられる、③座学中心の留学や語学留学ではなく、研究やインターンシップ、フィールドワーク等の「実践活動」に焦点を当てた留学が推奨される、④様々な分野でグローバルに活躍するトビタテ生のコミュニティに加わることができる点が挙げられます。一般的な留学奨学金と違い、留学内容を自分で自由に組むことができ、さらに給付型の手厚い奨学金のお陰で海外保険に留学準備、生活費まで本奨学金でカバーできました。④については本奨学金には文理を含め5つの応募コースがあり、私は「理系、複合・融合人材系コース」で応募しました。「トビタテ！留学JAPAN」の選考は数段階あり、まず留学計画書や自己アピールなどの書類選考があります。書類選考を通過すると、文部科学省での個人面接と留学計画のプレゼン、グループディスカッションによる最終審査となります。書類作成から最終選考までの期間が短期間のため日々の研究を進めながらの選考準備は大変でしたが、その一方で書類などの作成を行う中で、私は将来何がしたいのか、留学先で得たいことは何か等自分とより向き合うことができました。採択後は出国前と帰国後に1泊2日の事前研修・事後研修があり、様々なバックグラウンドを持ち海外に挑戦するトビタテ生たちと留学への強い想いや互いの将来ビジョンについて熱く語り合い、共有することができました。留学先のトロントにも同じく留学中のトビタテ生が滞在しており、留学の悩みを共有したり、モチベーションを高めあうことができました。



図1 Sunnybrook Research Institute



図2 お世話になった Gariépy 先生

3. 研究について

私の Gariépy 教授の研究室での研究テーマは、DNA アプタマーを用いた新たな薬物送達ツールの開発です。私は、細胞分泌小胞のエクソソームを用いた DDS の開発研究に取り組んでおり、患者固有のエクソソームに、治療に必要な薬物を搭載し、患者に戻すといったテーラーメイド型 DDS 構築の基礎研究を続けています。エクソソームは殆どすべての細胞が分泌している直径約 30~200 nm の細胞膜小胞で、内部に microRNA 等の生理活分子を内包し、周辺細胞が分泌エクソソームを取り込むことで、細胞間情報伝達に寄与しています。エクソソームは (1) 免疫原性がない、(2) 細胞間情報伝達経路の利用、(3) 人工的な活性分子の内包が可能、(4) 無限分泌される、(5) 活性分子カクテルの遺伝子工学的な発現といった薬学的観点から優位性が非常に高く、次世代の薬物運搬体として大きく期待されています。しかし現行技術では、標的細胞（特にがん細胞）への選択的な薬物送達が困難であるという問題点があります。そこで私は、がん高発現受容体に対して、認識性の高い分子を簡便にエクソソームに搭載させ、がん細胞を標的とする技術開発の構築を現在進めています。そして本研究では、様々な標的機能性分子の候補の中でアプタマーに注目しました。アプタマーとは、フレキシブルな立体構造を形作る特徴を用いて、標的タンパク質を認識・結合する機能性核酸として知られています。アプタマーは抗体より数百~数千倍の結合力と抗原性がより低く、保存性に優れた性質を持ち、本研究では DNA アプタマーを用いてアプタマー搭載型エクソソームを開発しオンデマンドにがん標的可能な技術を構築することを目指しています。Gariépy 先生の研究室では、DNA アプタマーの合成や、抽出した標的タンパク質との結合力測定等の実験をご指導いただきました。日本ではこれまでペプチド合成や細胞内導入評価を中心に実験を行っており、大腸菌培養やプラスミド抽出等基本的な操作から学ばなければならませんでした。わからないことがあると研究室のメンバーになんでも聞き、その度に研究室の方々は快く教えていただきました。研究室では一番の若輩者だった私に 3 か月間分け隔てなく接して下さった Gariépy 先生をはじめ、研究スタッフの皆さんには大変感謝しています。帰国後も引き続き共同研究を進めており、今後につながる結果を得られるよう進展させていきたいと考えています。

4. 研究環境について

留学先の研究室はトロントでは一番大きな総合病院 (Sunnybrook Hospital) のメイン棟に位置していました。患者さんや病院従事者の方々と距離が近く、自分の研究がいつかこの方々の役に立つかもしれない、というモチベーションアップに繋がりました。また、オープンラボの形式をとっており、他の研究室との距離感は非常に近かったです。また制度面においては病院の安全教育講義などを受講しテストを受ける必要があったり、訴訟問題対策として現地で新たに学生保険に加入しなければならないなど日本

で所属する機関との違いを感じました。研究室自体はドクター 2 名、ポスドク 2 名、ラボマネージャー、教授というコンパクトなラボで、それぞれが異なるバックグラウンドを持つ多文化国家ならではの特徴がありました。これは私の勝手な偏見ですが海外の研究室はコアタイム 9 時~17 時をきっちり守っている、と思っていたため 20 時を超えてもまだ研究を行う人の多さに当初とても驚きました。しかし、その分メンバー同士の仲が良く、とてもアットホームな雰囲気で研究を行うことができました。

5. 日常生活について

トロントはカナダ東部最大の都市のため週末はイベントが開催され活気のある街でした (図 3)。観光地も多く、治安もとても良いため平日は研究、時々夜はラボのメンバーと食事に行き、休日は友人と様々なところに行きました。また、教授のご自宅でのホームパーティーに 2 回も誘っていただきました。そのうち一回はポットラックという持ち寄りパーティーで、私はおにぎりを持っていき楽しい時間を過ごしました。最も印象に残っている出来事はラボマネージャーさんがモンリオールに帰省する際に私も連れて行っていただいたことです。モンリオールは公用語がフランス語なので、同じカナダでも異国にいたようでした。

今回の留学は私にとって初めての一人暮らしで、文化・言語の異なる土地で暮らす不安に留学前は押しつぶされそうでした。さらに初日から入国審査でのトラブルやロストバゲージ等いくつかのアクシデントもあり、精神的に辛い時期もありました。しかしラボマネージャーの方やそのご友人、滞在先の大家さんが手厚くケアしてくださり、3 か月間様々な人に助けられ、非常に貴重な経験をさせていただきました。カナダは移民の国でもあり、海外に一人で渡航する不安は万国共通で、それに対してどれだけ現地の人がケアしてあげられるかという考え方に日本でもよく言われる「おもてなし」の心を見ることが



図3 トロント市庁舎前でのクリスマスイベント

ができました。

6. 最後に

短い留学期間の中でこれまでと全く違う環境に身を置き、英語にも不安の残る中で慣れない一人暮らしをすることに不安でいっぱい、研究室でも日本人が一人という環境のためとにかく何でも発信しなければ、と思いました。帰国後感じたのは何より「自分が何をしたいのか」を常に考え、周囲に発信することが大切だということです。ジェスチャー、筆談、画像検索、何でも使ってコミュニケーションを取ろうとしたことで誠意のある態度を示せば相手も心を開いてくれることを学びました。

末筆ではありますが、今回このような留学体験記を執筆する機会を頂きました大石真也先生をはじめPNJ編集委員の先生方に深く感謝申し上げます。また、この記事を読んで「トビタテ！留学JAPAN」という留学奨学金制度があることや研究留学が決して縁遠いものではないということを感じていただければと思います。3か月間という短い期間ではありましたが私はこの留学を通して研究技術はもとより視野・視座が広がり、自分を見つめ直すことができたと感じております。海外に挑戦したいと思う学生の方が一人でも多く増えれば大変嬉しく思います。

（ あおき あやこ ）
大阪府立大学 大学院理学系研究科
syc04001@edu.osakafu-u.ac.jp
http://nakaselab.com/

第56回ペプチド討論会

日時：2019年10月23日(水)～25日(金)

会場：東京医科歯科大学（TMDU）

M&Dタワー2階 鈴木章夫記念講堂

（〒113-8510 東京都文京区湯島1-5-45）

ホームページ：https://www.peptide-soc.jp/56jps/

主催：日本ペプチド学会

共催：日本化学会、日本生化学会、

日本蛋白質科学会、日本薬学会

後援：日本ケミカルバイオロジー学会、

日本農芸化学会、有機合成化学協会

特別講演：満屋 裕明（国際医療研セ）

討論主題：

- 1 アミノ酸およびペプチドの化学
- 2 生理活性ペプチドの単離、構造決定および合成
- 3 ペプチド合成の新規な戦略と方法論
- 4 ペプチドの構造－機能相関
- 5 ペプチドの医学・薬学的研究
- 6 ペプチドに関連したケミカルバイオロジー
- 7 ペプチドを用いる材料科学的研究
- 8 その他広くペプチド科学に関する研究

発表形式：口頭（原則英語・日本語も可）または
ポスター（英語で作成）

発表申込方法：ペプチド討論会専用ページから

発表・要旨申込：2019年7月1日(月)～8月20日(火)

参加登録料：

事前登録9月7日(土)まで

一般：日本ペプチド学会正会員、共催・後援学会
正（一般・普通）会員7,000円

学生：日本ペプチド学会学生会員、共催・後援学会
学生会員4,000円

非会員（一般）14,000円、非会員（学生）6,000円

当日申込は一般2,000円、学生1,000円高くなります。

懇親会：

10月24日(木)

東京医科歯科大学（TMDU）

M&Dタワーファカルティラウンジ

懇親会費：一般8,000円、学生4,000円

懇親会は人数に限りがございますので、お早目にお申込ください。受付終了後は世話人までご相談ください。

問い合わせ先：

第56回ペプチド討論会事務局

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2-3-10

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所

メディシナルケミストリー分野内

世話人代表：玉村 啓和

TEL：03-5280-8036 FAX：03-5280-8039

E-mail：56jps@peptide-soc.jp

第51回若手ペプチド夏の勉強会開催のお知らせ

2019年8月5日(月)～7日(水)の3日間、第51回若手ペプチド夏の勉強会を北海道小樽市にて開催いたします。今回は2007年の第40回以来12年ぶりの北海道開催となります。会場は北海道小樽市の「小樽自然の村・おこばち山荘」で、小樽駅から車で20分ほどの自然に囲まれた施設です。

この勉強会では、若手ペプチド研究者が中心となり、ペプチド研究の基礎からケミカルバイオロジー、創薬研究などの研究について、昼夜の活発な討論をとおして今後のペプチド研究を担う若手研究者の育成および研究者同士の交流を目的としています。涼しい北海道で、お互いの研究や未来のペプチド研究について、熱い議論を交わしませんか？皆様のご参加をお待ちしています。

日時：2019年8月5日(月)～7日(水)

場所：

小樽自然の村・おこばち山荘

〒047-0012 北海道小樽市天狗山1丁目

国有林野4152 林班（新千歳空港より小樽駅までは、JR快速エアポートで約75分です。小樽駅より会場までは送迎バスを準備いたします）

TEL：0134-25-1701

URL：http://shizennomura.com/about

勉強会ホームページを開設しました。

https://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~biochem/peptide-summer51.html

招待講演：藤田 恭之 先生（北海道大学）
脇本 敏幸 先生（北海道大学）
坂口 和靖 先生（北海道大学）
鳴海 哲夫 先生（静岡大学）
門之園哲哉 先生（東京工業大学）
古川 敦 先生（北海道大学）
薬師寺文華 先生（北海道大学）
越智 里香 先生（高知大学）
谷口 敦彦 先生（東京薬科大学）
山田 雄二 先生（東京薬科大学）

世話人：

鎌田 瑠泉（北海道大学大学院理学研究院）
渡邊 瑞貴（北海道大学大学院薬学研究院）
（お問い合わせは E-mail：wakatepep51@sci.hokudai.ac.jp までお願いいたします）

2019 年度行事予定

2019 年 8 月 5 日（月）～ 8 月 7 日（水）

第 51 回若手ペプチド夏の勉強会

場 所：おたる自然の村・おこばち山荘
（北海道小樽市）

世話人：鎌田 瑠泉（北海道大学）
渡邊 瑞貴（北海道大学）

2019 年 10 月 5 日（土）

第 26 回ペプチドフォーラム

場 所：鳥取大学工学部講堂（鳥取県鳥取市）
世話人：松浦 和則（鳥取大学）

2019 年 10 月 22 日（火）

第 101 回理事会・第 38 回評議会合同会議

2019 年 10 月 23 日（水）～ 10 月 25 日（金）

第 56 回ペプチド討論会

場 所：東京医科歯科大学（TMDU）（東京都文京区）
世話人：玉村 啓和（東京医科歯科大学）

2019 年 10 月 24 日（木）

2019 年度日本ペプチド学会通常総会

2019 年 10 月 26 日（土）

日本ペプチド学会市民フォーラム

場 所：東京医科歯科大学（TMDU）
生体材料工学研究所（東京都千代田区）
世話人：玉村 啓和（東京医科歯科大学）

2019 年 12 月（予定）

第 102 回理事会

編集後記

ペプチドニュースレター 113 号をお届けします。本号では、生体分子の機能を調節するペプチドの設計に取り組んでおられる先生方にそれぞれのご研究をご紹介いただきました。PNJ 研究室紹介では、鹿児島大学の加藤先生にこれまでのご経歴を含めてご紹介いただきました。留学体験記は、「トビタテ！留学 JAPAN」の制度を活用した研究留学を紹介するシリーズの 3 回目です。近年は、海外で研鑽を積んだり国際学会での発表を支援する取り組みがさまざまな形で行われるようになっていますが、民間企業からの支援も含めて行われている新しい試みとしてたいへん興味深く感じました。

110 号で掲載させていただいた北川幸己先生（新潟薬科大学）のご寄稿を契機として、ペプチド討論会（ペプチド化学討論会）のプロシーディングのバックナンバーの収集・整理が行われ、学会事務局に全巻の資料が揃いました。ご協力いただいた学会会員の皆様に厚く御礼申し上げます。

ペプチドニュースレター編集委員会では、皆様からのフィードバックをいただくことを通して紙面の充実に取り組んでいきたいと考えており、113 号でも引き続き読者アンケートを実施いたします。また、ペプチドニュースレターに掲載してほしい記事がございましたら、ぜひご推薦（自薦・他薦）ください。

113 号アンケートフォーム URL：

<https://forms.gle/i1EBuHuthtH2Wy1Y8>

（編集委員：大石 真也）

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 年 7 月 12 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

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

吉矢 拓（株式会社ペプチド研究所）

TEL 072-643-4411, FAX 072-643-4422

E-mail：t.yoshiya@peptide.co.jp

児島 千恵（大阪府立大学大学院工学研究科）

TEL 072-254-8190

E-mail：kojima@chem.osakafu-u.ac.jp

（本号編集担当：大石 真也）