



PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

No.114

2019年10月

THE JAPANESE PEPTIDE SOCIETY

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

第56回ペプチド討論会の開催にあたって ～国内外の中堅・若手研究者の交流を深めよう！～

1990年に発足しました日本ペプチド学会は、平成とともに歩んできました。時代は令和となり、本年度で学会は30周年を迎えることになりました。この記念すべき年の令和最初のペプチド討論会は、第56回として2019年10月23日(水)～25日(金)の日程で東京にて開催されます。ここ3年連続関西(2016年は京都、2017年は大阪、去年は10th IPSとして京都)での開催から東京へと開催地が移動することになり、Kyoto To Tokyo→KyoToKyoの先駆者こと東京医科歯科大学(TMDU)の玉村がお世話させていただきます。都心での開催は、1991年(鈴木昭憲先生世話人)以来、実に28年ぶりとなります(2008年に野水基義先生が船堀で開催されていますが)。会場となる東京医科歯科大学は都心のど真ん中に位置し、東京駅から一番近い国立大学として、JR、地下鉄ともに東京駅からわずか4分でアクセスできる御茶ノ水駅前のロケーションです。絶好の地の利を生かし、多くの会員の皆さまのご参加を得て活発な討論会にしたいと思います。今回は、特別講演ばかりでなく、招待講演についても、国内外の中堅・若手研究者の交流を積極的に図るよう工夫しましたので、第56回討論会の趣旨等も後述させていただきます。



玉村 啓和

今回の討論会運営では、討論会行事をすべて東京医科歯科大学(TMDU)M&Dタワーで行う予定にしています。口頭発表は、M&Dタワー2階鈴木章夫記念講堂で行います。本講堂は、各座席にカメラと連動した質問用マイクが設置されており、質問者の顔もディスプレイに映され、ディスカッションの様子が客席全体にわかる充実した最新設備を備えています。ポスター発表、企業展示、ランチョンセミナーは鈴木章夫記念講堂の周りのホワイエ、廊下、講義室等で行うため、ほぼ一カ所ですべての討論会行事が遂行できるようにしています。発表申込に際しては、数年前から導入していますWeb受付方式につきまして、ペプチド学会事務局様の多大なご協力を得ることにより遂行できましたが、世話人側が不慣れなこともあり、会員の皆さまからの演題申込に際してご不便をお掛けしてしまうこともありました。

本紙面をお借りして深くお詫び申し上げます。このような状況にも関わらず、今回の発表は口頭発表53演題(内訳:特別講演1演題,受賞講演3演題,招待講演6演題,一般口頭発表19演題,若手口頭発表24演題),ポスター発表162演題となり、口頭発表・ポスター発表ともに例年を上回るお申し込みを頂くことができたことを大変喜んでおります。また、口頭発表にお申込みいただいた方であっても、ポスター発表へ回っていただくことになり誠に申し訳なく思います。例年ペプチド討論会は西日本での開催が多かったですが、東でも同様に参加していただけるとのこと、会員の皆さまに感謝申し上げます。また、年々海外からの参加者が増えておりますが、今回もアジアだけでなく、欧米からの参加希望者も多



写真1 講演・懇親会会場となる東京医科歯科大学(TMDU)M&Dタワー

くなっています。これは、昨年京都での 10th IPS の成功が大きな要因になっており、日本のペプチド討論会は英語で発表されていることが周知されてきたからと思われます。

今回の討論会では、特別講演として、国立国際医療研究センター研究所所長の満屋裕明先生の講演を企画しました（10 月 24 日 11:00～11:50）。ご存知のように満屋先生は、世界で最初の 3 種類の HIV 感染症と AIDS に対する治療薬 AZT（ジドブジン）、ddI（ジダノシン）、ddC（ザルシタビン）の臨床研究・開発に中心的な役割を果たされ、また現在日本と世界中でファーストラインの HIV 感染症と AIDS の治療薬として用いられております「第二世代」のプロテアーゼ阻害剤 darunavir（ダルナビル）の開発にも成功されております。プロテアーゼ阻害剤はアスパルチルプロテアーゼと基質の遷移状態の構造を模倣したペプチドミメティックのデザインに基づいており、本討論会ではその開発について「Development of antiviral therapy of HIV infection: from AZT to darunavir and beyond」という演題でご講演頂きますので、どうぞご期待ください。また、今回の討論会におきましても、韓国ペプチド・タンパク質学会（KPPS）から Yan Lee 先生（Seoul National University）と Jeong Kyu Bang 先生（Korea Basic Science Institute）をお招きして招待講演を企画しました（10 月 23 日 16:00～16:50）。現会長の Yangmee Kim 先生（Konkuk University）を含め、多くの KPPS 会員の方々にご参加頂けることになっております。今年 7 月に行われた韓国ペプチド討論会（Yangyang）にも日本から多くの研究者の方々に参加されたこともあり、今後、日韓の交流がさらに発展することを期待しております。また、同じアジアのインドペプチド学会（IPS）からも、Govindaraju Thimmaiah 先生（Jawaharlal Nehru Centre for Advanced Scientific Research）をお招きして招待講演を企画しました（10 月 23 日 16:50～17:15）。このような近隣諸国との交流がさらに発展することを期待しております。さらに、今回の開催地の東京近辺では、これまでペプチド学会には所属していなかったが、ペプチド科学の研究で大きな成果を挙げている中堅・若手の研究者が多数おられますので、その中から生長幸之助先生（東京大学）と佐藤慎一先生（東京工業大学）をお招きして招待講演を企画しました（10 月 24 日 15:45～16:35）。このような新進気鋭な研究者をペプチド学会の人たちに広く紹介したいのと同時に、これらの先生方にも是非ペプチド学会を知ってもらい、入会して頂き、ペプチド科学の発展に貢献していただきたいと思っています。また、アメリカからも若手研究者、今年の 11th IPS/26th APS（Monterey）において本学会奨励賞に相当するような The APS Early Career Lectureship Award を受賞された Monika Raj 先生（Auburn University）をお招きして招待講演を企画しました（10 月 24 日 16:35～17:00）。われわれとしては、このような講演をきっかけとして、次世代の日本ペプチド学会の研究者が国際的に交流を深めることを期待しています。

例年のように討論会 3 日目には、日本ペプチド学会各賞の受賞記念講演を企画しております（10 月 25

日 15:10～16:55）。令和最初の日本ペプチド学会「学会賞」は、野水基義先生（東京薬科大学）に授与されます。これまでの素晴らしいご研究を讃えるとともに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、日本ペプチド学会「奨励賞」は、吉矢拓先生（ペプチド研究所）ならびに林剛介先生（名古屋大学）のお二人の先生に授与されます。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。皆さまの受賞記念講演会への積極的なご出席をよろしくお願い致します。授賞式はペプチド学会 通常総会（10 月 24 日 13:00～）にて執り行われます。

なお、今回は演題を多数お申込みいただいた関係で、ポスター発表を 3 回に分け、討論会 3 日目にも行います。上記の受賞講演も 17 時頃まで行いますので、討論会の最終までのご出席をよろしくお願い致します。

懇親会は討論会中日 10 月 24 日 19:00～、講演会場と同じ建物 M&D タワーの最上階 26 階のファカルティラウンジにて開催します。この M&D タワーは日本の国立大学では一番高いビルになり、最上階からは東京の夜景が一望できます。

ペプチド討論会の次の日 10 月 26 日（土）には、東京医科歯科大学生体材料工学研究所にて市民フォーラムを開催致します。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～知と癒しの科学」を主題に開催致します。本年も産学の第一線でご活躍の 4 名の先生に、「アミノ酸・ペプチド」とは一体何か、生命や健康との結びつきや癒しについてわかりやすく解説して頂く予定です。この市民フォーラムにも参加いただくお時間を作っていただきますようお願い申し上げます。

最後になりましたが、本討論会を東京医科歯科大学で開催するにあたり多くの企業・財団等より、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、討論会運営に多大なご支援・ご協力を賜りました。本紙面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実行委員の先生方、京都大学薬品製造出身の野水基義先生（東京薬科大学）、林良雄先生（東京薬科大学）、小出隆規先生（早稲田大学）、ならびに三原久和先生（東京工業大学）、水野真盛先生（野口研究所）とその研究室の教員・学生さんに心よりお礼申し上げます。さらに、本研究室出身の鳴海哲夫先生（静岡大学）と田中智博先生（東京理科大学）には実働部隊として実際の運営を行っていただいております。大橋南美先生（昭和薬科大学）、野村渉先生（広島大学）、堤浩先生（東京工業大学）と辻耕平助教、小早川拓也助教をはじめとする現研究室メンバーにも感謝しております。また、事務取扱に多大なご協力を頂いている学会事務局の宮嶋令子様ならびに Web 申込システムの構築に大変なご苦勞をおかけいたしました森川和憲様に

心よりお礼申し上げます。さらに、討論会のノウハウを懇切丁寧に教えて頂きました藤井郁雄先生、藤原大佑先生をはじめとする大阪府立大学の第54回ペプチド討論会組織委員の先生方、児島千恵先生、中瀬生彦先生、円谷健先生、道上雅孝先生に心よりお礼申し上げます。今回の討論会が、会員の皆さま方の活発な情報交換や共同研究の推進、また国内外の交流の機会となるように努力させていただき所存です。皆様のご協力をあらためてお願い申し上げます。第56回ペプチド討論会のご案内とさせていただきます。

たまむら ひろかず
東京医科歯科大学 (TMDU)
生体材料工学研究所
メディシナルケミストリー分野
tamamura.mr@tmd.ac.jp

抗体産生主導のペプチドワクチンの開発

1) はじめに

私は大学で老年・高血圧内科に属しており、高血圧・糖尿病・脂質異常症などの生活習慣病患者の診療に従事している。様々な臨床試験の結果から心血管イベント予防のためにこれらの疾患毎の最適な基準値が決められており、生活指導を行いながら複数の治療薬を駆使して基準値内にコントロールすることで心血管病発症の更なる予防を目指すことを行っている。一方で、高齢者は複数の疾患を有することが多いため、それぞれの疾患毎の目標値を達成するために多くの薬剤を内服する患者が散見される。そのような日常診療の中で、2008年に高血圧ワクチンで良好な降圧を実現した論文報告¹を目にしたことが、私がこの分野の研究に没頭するきっかけとなった。

ワクチンは感染症などに対する予防治療として古い治療法であるが、この治療技術をアルツハイマー病や高血圧などの慢性炎症疾患治療に応用する研究の実用化が進んでいる。アミロイドβやタウ蛋白を標的とした認知症ワクチン、レニン・アンジオテンシン系を標的とした高血圧ワクチンがその代表である。これらは予防を目的としたワクチンではなく、疾患治療を目的とした治療ワクチンであり、将来的に内服薬から年に数回のワクチンによる治療の実現を目指している。ワクチン治療の臨床的メリットとして、薬剤アドヒアランスの改善が挙げられる。特に高齢者における薬の多剤併用（ポリファーマシー）の増加により、飲み忘れや服薬管理の必要性が高い患者が増加しており、薬剤を減らすことによって得られる社会的なメリットは大きいと考えられる。

2) 生活習慣病を標的とした能動免疫主導ワクチン

生活習慣病を標的としたワクチンにおいては、癌ワクチンや感染症ワクチンと異なり通常生体内に存

在する内因性蛋白（ホルモンなど）を標的分子とするため、主として抗体産生を誘導する必要がある。また、通常我々の生体は内因性の分子に免疫が作動しないような免疫寛容があり、これを解除する必要もある。能動免疫主導ワクチンでは特に末梢性寛容との関連が重要である。通常T細胞は抗原提示細胞の膜表面に提示されるMHC class Iあるいはclass IIのアミノ酸配列を認識して抗原からのシグナルを読み込むが、この抗原認識だけではT細胞は反応しない（末梢性寛容：アナジー）。しかし、アジュバントを同時投与することで自然免疫系が活性化されると、抗原提示細胞のB7（CD80およびCD86）の発現増加を介した補助刺激により、抗原提示配列によるT細胞の活性化が可能となる。この活性化されたヘルパーT細胞がB細胞（Plasmablast）を活性化することにより、標的配列に対する抗体産生が促されることとなる。この特性を踏まえた上での生活習慣病ワクチン設計上での違いを図1にまとめた。

上記のように、生活習慣病を標的とした治療ワクチンは抗体産生誘導を主体とした内在性蛋白に対する能動免疫治療である。もし、同時に標的分子に対する細胞障害性T細胞が活性化されると、自己免疫疾患を誘発する可能性があるため、安全性の担保として抗原配列設定は極めて重要な要素であり、抗原そのものがT細胞を活性化しないように抗原配列からMHCクラスIおよびII配列を排除することが望ましい。しかし、B細胞からの安定した抗体産生にはT細胞の活性化が必要となるため、抗原配列の代わりにT細胞活性化配列を有する担体蛋白（キャリア）を用いて抗体産生配列とT細胞活性化配列を融合されるシステムを用いている。一般にこのような治療ワクチンで用いるキャリアとしては、KLH（キーホールリンペットヘモシアニン）やVLP（ウイルスライクパーティクル）が古くから基礎研究で検討されてきた。また、末梢性免疫寛容のためにはアジュバント投与による自然免疫の活性化が必須であるが、このアジュバントの種類により産生されるIgGサブタイプが調整可能であることが知られている。癌ワクチンではTh1活性が有意となる核酸タイプのアジュバントが好まれており、ADCC（抗体依存性細胞傷害）やCDC（補体依存性細胞傷害）などの細胞障害性を高めるエフェクター機能を有するIgG1（マウスではIgG2）の産生が求められるが、我々のような生活習慣病ワクチンにおいてはそのようなエフェクター機能を有しないIgG2あるいは4（マウスではIgG1）の産生が望まれるため、Th2活性を高めるタイプのアジュバントであるアラムなどを用いることを望ましい。すなわち、抗体産生主導のワクチン開発においては、最適な抗原配列設計に加えてキャリアとアジュバントの選定が重要な要素であり、実用化に向けてはこの基盤技術の開発が重要と考えられる。

3) アミロイドβを標的とした認知症ワクチン開発

アルツハイマー病は、老人斑、神経原線維を病理的特徴とする進行性認知症疾患であり、老人斑に認めら

れるアミロイドβの沈着は神経細胞毒性をもたらすことが知られている。アミロイドβ(1-42)とアジュバント(QS-21)から構成されたワクチンAN1792を用いた臨床試験として、2001年に第Ⅱ相試験が実施された²。この第Ⅱ相試験において、ワクチンを投与した患者の6%(300例中18例)に髄膜脳炎が発生したため2002年に治験は中止された。この治験から見出された課題に対し、臨床試験で発生した重篤有害事象(髄膜脳炎)はアミロイドβに対する細胞性免疫の活性化に起因する可能性が考察されている。そこで、アミロイドβの配列の中でTh1型CD4陽性細胞の活性化から細胞性免疫を誘導する可能性のある配列を避けて抗原を選択する試みがなされている。具体的には、細胞障害性T細胞の活性化はC末端側で誘起されやすく、抗体産生はN末端側で誘導しやすいことが検証された³。

4) 生活習慣病を標的としたワクチン

生活習慣病の中で治療ワクチンの開発が最も進んでいたのが高血圧ワクチンであり、中でもレニン・アンジオテンシン系を標的とした研究がされてきた。アンジオテンシンⅡに対するペプチドワクチン(CYT006-AngQb)は自然高血圧発症ラットでの検討で有意な抗体価の上昇と血圧の有意な低下を認め⁴、臨床試験を実施している。このヒト臨床試験では、最初に健常人を対象とした試験で抗体価の上昇を確認し、次に高血圧患者に低濃度ワクチン(100μg)と高濃度ワクチン(300μg)の2種類の濃度で0, 4, 12週の3回投与を行い抗体価の上昇を確認している。有効性評価として、投与後14週後(3回目ワクチン接種後2週後)の24時間血圧を測定したとこ

ろ、高濃度ワクチン群と無治療群との間で平均収縮期血圧9mmHg、平均拡張期血圧4mmHgの血圧低下を認めた。有害事象も軽度の注射部位での反応のみで、重大な事例は認められなかった¹。この報告は高血圧ワクチンの治療効果を初めてヒトで確認した画期的な報告であったが、その後行われた第2相試験(高血圧患者69人を対象とした二重盲検プラセボ対照試験)では、CYT006-AngQbによる有意な血圧の低下を示すことができなかった。

我々も同様にアンジオテンシンⅡを標的とした高血圧ワクチンの開発を行っている。アンジオテンシンⅡペプチドをKLHとconjugateさせ、アジュバントとともにマウス・ラットに投与したところ、アンジオテンシンⅡに対する抗体価の有意な上昇を認めた⁵。同様のシステムを用いた他の生活習慣病を標的としたワクチン研究として、2型糖尿病を対象として、Dipeptidyl Peptidase-4(DPP4)を標的とした治療ワクチンを考案した。食後に腸から分泌されるインクレチンホルモンGLP-1は膵β細胞からのインスリン分泌などを亢進されることにより血糖降下作用を有するが、このGLP-1は生体内のDPP-4により速やかに分解されることが知られている。このDPP-4の活性阻害薬(DPP-4阻害薬)は低血糖を生じにくい糖尿病治療薬として広く臨床現場で用いられているが、我々の設計したDPP-4ワクチンをマウスに投与した場合も同様にGLP-1の分解を阻害しインスリン分泌を高めて血糖降下作用を有することを明らかにした⁶。脂質異常症に対しては、近年LDL受容体の分解抑制によるLDL発現増加によるLDL降下作用を有するPCSK9抗体が脂質異常症、特に家族性高コレステロール血症に対して臨床で使用されている

従来のワクチン

標的疾患

癌、感染症

主な目的

T細胞活性化(CTL活性)
B細胞による抗体産生

抗原設計

標的分子のMHCクラスを含む
(T細胞活性化配列を含む)

キャリア(蛋白担体)
不要

アジュバント(自然免疫活性化作用)
Th1誘導型
(核酸タイプ)

能動免疫ワクチン

内在性蛋白への抗体産生誘導

高血圧、糖尿病、認知症

B細胞による抗体産生

MHCクラスIおよびIIを含まない
(抗体ができやすい配列)

必須(ヘルパーT細胞活性化作用)

Th2誘導型
(アラムなど)

図1 自己抗原ワクチンの仕組み

が、我々および他のグループから同様に PCSK9 を標的としたワクチンの動物モデルでの有効性が報告されている^{7,8}。また、最近我々は脳梗塞・心筋梗塞の予防を目指した抗血栓ワクチンも開発している。S100A9 は血管障害に伴い血小板から放出され血小板凝集能を高めて動脈硬化および血栓症の誘導因子となることが知られているが、その S100A9 に対する治療ワクチンを設計したところ血管傷害に伴う血管閉塞時間を抗血小板薬（クロビドグレル）と同等に有意に延長させる一方で、出血時間を延長させないことが分かった。将来的には脳梗塞・心筋梗塞の 2 次予防ワクチンとして臨床応用が期待できる⁹。

5) おわりに

このような抗体産生誘導を主眼としたワクチン治療は認知症・生活習慣病以外の疾患にも応用可能であり、欧米では炎症性サイトカインを標的としたワクチンによる炎症性疾患（リウマチ・炎症性腸炎）などの開発が製薬会社やベンチャーを中心に進められている。近年、抗体医薬は難治性疾患を中心に大きな広がりを見せているが、抗体産生型の治療ワクチンでも同様な治療効果を得られれば、代価治療としての価値は高いと考えられる。今後の超高齢社会での新しい治療オプションとなる可能性を秘めている。

最後にこのペプチドワクチンの研究は、ペプチド研究所（常見雅彦社長）と conjugate ワクチンの合成法などの数々のディスカッションを経て進化してきたものであり、この場をお借りして心より感謝申し上げます。

参考文献

1. Tissot, A. C.; Maurer, P.; Nussberger, J.; Sabat, R.; Pfister, T.; Ignatenko, S.; Volk, H. D.; Stocker, H.; Müller, P.; Jennings, G. T.; Wagner, F.; Bachmann, M. F. *Lancet* 2008, 371, 821–827
2. Gilman, S.; Koller, M.; Black, R. S.; Jenkins, L.; Griffith, S. G.; Fox, N. C.; Eisner, L.; Kirby, L.; Rovira, M. B.; Forette, F.; Orgogozo, J. M. *Neurology* 2005, 64, 1553–1562
3. Monson, A.; Weiner, H. L. *Science* 2003, 302, 834–838
4. Ambühl, P. M.; Tissot, A. C.; Fulurija, A.; Maurer, P.; Nussberger, J.; Sabat, R.; Nief, V.; Schellekens, C.; Sladko, K.; Roubicek, K.; Pfister, T.; Rettenbacher, M.; Volk, H. D.; Wagner, F.; Müller, P.; Jennings, G. T.; Bachmann, M. F. *J Hypertens* 2007, 25, 63–72
5. Nakagami, F.; Koriyama, H.; Nakagami, H.; Osako, M. K.; Shimamura, M.; Kyutoku, M.; Miyake, T.; Katsuya, T.; Rakugi, H.; Morishita, R. *PLoS One* 2013, 8, e60493
6. Pang, Z.; Nakagami, H.; Osako, M. K.; Koriyama, H.; Nakagami, F.; Tomioka, H.; Shimamura, M.; Kurinami, H.; Takami, Y.; Morishita, R.; Rakugi, H. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014, 111, E1256–1263
7. Landlinger, C.; Pouwer, M. G.; Juno, C.; van der

Hoorn, J. W. A.; Pieterman, E. J.; Jukema, J. W.; Staffler, G.; Princen, H. M. G.; Galabova, G. *Eur Heart J* 2017, 38, 2499–2507

8. Kawakami, R.; Nozato, Y.; Nakagami, H.; Ikeda, Y.; Shimamura, M.; Yoshida, S.; Sun, J.; Kawano, T.; Takami, Y.; Noma, T.; Rakugi, H.; Minamino, T.; Morishita, R. *PLoS ONE* 2018, 13, e0191895
9. Kawano, T.; Shimamura, M.; Nakagami, H.; Kanki, H.; Sasaki, T.; Mochizuki, H. *Hypertension* 2018, 72, 1355–1364.

ながみ ひろのり

大阪大学 大学院医学系研究科 健康発達医学
nakagami@gts.med.osaka-u.ac.jp
<http://www.cgt.med.osaka-u.ac.jp/vme/>

PNJ 研究室紹介

「長浜バイオ大学大学院ペプチド科学研究室」

1. はじめに

長浜バイオ大学は、ご存知の方も多いかと思いますが、ペプチド学会・第 5 期（1998 年～2000 年）会長をお務めになられた故・下西康嗣先生が中心となって 2003 年に開学された新しい大学です。初代学長にご就任された下西先生は、長浜バイオ大学をバイオサイエンス学部一学部からなる単科大学であるものの「バイオサイエンス研究分野における総合大学」とすることを標榜され、故・清水信義先生や郷通子先生をはじめとした、バイオサイエンス研究分野の重鎮の先生方をお招きするとともに、当時若手で活躍されていた研究者にもお越しいただき、他大学では実現が難しい「バイオサイエンス研究分野を総合的に学ぶ」ことのできる大学を実現されました。また、年次進行に伴って、2007 年には大学院博士課程前期課程を、2009 年には後期課程を設置し、名実ともに博士課程までを備えた「バイオサイエンスを総合的に学び研究できる大学」となりました。下西先生は、これら本学の発展を高い見地から先導された後 2011 年にご退任されましたが、現在は、バイオサイエンス学部の中にメディカルバイオサイエンス学科、フロンティアバイオサイエンス学科、ならびにアニマル



向井 秀仁



バイオサイエンス学科を擁し、博士課程まで一貫した研究が可能な 35 研究分野・研究室をもつ「バイオサイエンス研究分野における総合大学・大学院」となりました。

本学は、滋賀県北東部の長浜市にあります。キャンパスは琵琶湖湖岸に位置し、晴れた日は琵琶湖と対岸の山々・比良山系を見渡せる、風光明媚な場所にあります。気候も穏やかで、真夏でも京都・大阪に比べて涼しく（冬は降雪で少し大変ですが）、ゆったりと時間が流れているような土地柄です。交通の便では、新幹線停車駅である米原駅から琵琶湖線（旧北陸線）で 2 駅の田村駅から徒歩 2 分程度の場所で、西は神戸・姫路あたりまで、東は豊橋あたりまでから学生が通学しているように（実際、大学院に入学すると下宿する学生が多いですが）、便利な場所に位置しています。学生の気質としては、総じてのんびりしていますが、受験疲れをしている学生が少なく、自分の興味を持つ分野が見つかった、大学院修士課程、さらには博士課程に進学し、精力的に研究する学生が多数在籍しています。また研究環境の面でも、共同利用機器が充実しており、バイオサイエンス分野における様々な分野の研究が遂行しやすいように配慮されております。

2. ペプチド科学研究室の紹介

私は 2011 年 4 月、下西先生のご退任と入れ違いに赴任しましたが、研究室の前任者が、やはりペプチド研究分野の福田常彦先生（武田薬品で前立腺がん治療薬・リュープリンの開発に関わられた後本学に赴任）であり、本学におけるペプチド創薬関連研究を引き継ぐための赴任でした。また下西先生のご意向もあり、木曾良明先生を当研究室の客員教授としてお迎えしての発足でした。そして、発足以来現在までの 8 年間に、博士課程修了生 1 名、修士課程修了生 10 名、学部卒業生 64 名を社会に送り出しており、博士課程修了生は現在米国に留学しているところです。現在の在籍生は、博士課程 1 名、修士課程 2 名、学部在籍生 9 名（内本学大学院進学内定者 6 名）であり、「3. 研究内容」で説明させていただきますが、自然免疫調節機構に関与する生理活性ペプチドについて、研究室一丸となって日々研究に精進

しております。

3. 研究内容

まず、研究内容の紹介をさせていただく前に、私の自己紹介をさせていただきたいと思います。私は、神経伝達物質である生理活性ペプチド、ニューロキニン A および B の発見および機能解析をはじめとした生理活性ペプチドの研究をされた、筑波大学応用生物化学系・宗像英輔先生の研究室の出身で、宗像先生のご指導のもと筑波大学大学院・生命工学学際カリキュラム（農学研究科・応用生物化学専攻、現生命環境科学研究科）で学位を取得致しました。研究内容は、神経伝達に関わる生理活性ペプチド、ボンベシン群ペプチドの膵内分泌系および消化器系における役割の解明に関してで、また、あわせて現在糖尿病治療薬として用いられるようになったグルカゴン様ペプチド-1 についても研究し、これらペプチドが膵内分泌系において、血糖依存的なインスリン分泌をはじめとした様々な役割を果たしていることを明らかにしました。これらの研究は、ボンベシン群ペプチドやグルカゴン様ペプチド-1 に対する拮抗阻害ペプチドをデザイン・開発することにより解析し得られた結果でしたが、これらの研究を通じて、当時ボンベシン群ペプチドに対する拮抗阻害薬としても報告されていた、神経ペプチド・サブスタンス P に対する拮抗阻害ペプチドの中に、サブスタンス P 受容体ばかりでなく、受容体と G タンパク質との相互作用をも阻害するペプチドが存在するのを見いだしました。そして、当時、米国・テキサス大学サウスウエスタン医科学センターにおられた故・東島勉先生との共同研究で、これらペプチドをさらに改良し、受容体と G タンパク質の相互作用を特異的に拮抗阻害するペプチド、「G タンパク質アンタゴニスト」の開発に世界ではじめて成功しました。この成果をもとに、後にノーベル生理学医学賞を受賞されることになる Alfred G. Gilman 先生をホストとして、日本学術振興会海外特別研究員としてサウスウエスタン医科学センターに 3 年間留学し、開発した G タンパク質アンタゴニストを用いることで、受容体と G タンパク質の相互作用におけるいくつかの新事実を明らかにすることができました。



このように私は米国で、開発した G タンパク質アンタゴニストを用いて、受容体と G タンパク質の相互作用について研究していましたが、実験評価系には細胞や組織から精製した受容体や G タンパク質をリン脂質二重膜に再構成した系や、白血球のひとつである好中球あるいは類似の特徴を持つ好中球様分化 HL-60 細胞、また肥満細胞などを用いておりました。このため、センター内のアレルギー科や腎臓内科、循環器内科、内分泌内科の研究室で、実験技術や好中球をはじめとした自然免疫系に関わる白血球について多くのことを教えていただきました。そして私は、これらの研究交流を通じて、自然免疫応答の最も初期に起こる傷害組織への好中球の浸潤に、当時好中球遊走因子として同定されていたインターロイキン 8 をはじめとした一群のケモカインが関わっているとは考えにくいことを知るとともに、未知因子同定の必要性を痛感致しました。すなわち、多くの炎症性疾患の根本的治療のためには、これらメカニズムの理解が必須であり、そのためにはまず、関与する未知因子を同定する必要があります。そこで、小規模に肝臓や心臓から組織抽出物を作製し、それらの好中球様細胞への効果を検討した結果、抽出物中に好中球の誘引および活性化を惹起する物質が存在すること、その活性は抽出物のプロテアーゼ処理により消失すること、を見いだしました。当時、私は 3 年間の留学の後、出身の筑波大学応用生物化学系に戻ることが内定していたこともあり、帰国後この未知因子の同定研究を行えればと考えておりました。幸い、宗像先生にもこの研究についてご理解をいただき、帰国後筑波で、ブタ心臓からの好中球活性化因子の探索研究がスタートしました。その後私は、筑波大学、JT-NEDO プロジェクト、三菱化学生命科学研究所、京都薬科大学、そして現職の長浜バイオ大学大学院と異動してきましたが、一貫してこの初期炎症惹起に関わる生理活性ペプチドの研究を行い現在に至っています。本稿では、我々が同定し

た一群の新規好中球活性化因子である「マイトクリプタイド」についてご紹介させていただきます。

3.1. マイトクリプタイドの発見

好中球は、生体防御機構、特に自然免疫系において重要な役割を果たしている白血球のひとつです。好中球は、普段血流中に存在し、微生物の感染や異物の侵入を監視していますが、ひとたび感染や組織傷害が起こると直ちに感染箇所や傷害部位に浸潤し、活性酸素の産生による殺菌、有毒物質の貪食、さらには炎症性サイトカインの産生による他の免疫細胞の動員などの作用を示すことで生体を防御しています。このように好中球は、生体防御反応のごく初期において、その誘導を行うために必須の役割を果たしていますが、このような機能を示すが故に、時として重篤な炎症性疾患を起こす原因ともなっています。すなわち、心筋梗塞に伴う虚血の後に血流が再開した時、迅速に心臓組織に大量の好中球が浸潤することにより、回復不可能なダメージを与えることが知られています。そして、このような虚血性疾患における大量の好中球の組織浸潤は、心臓ばかりでなく肺や脾臓、肝臓をはじめとした様々な組織でも起こり、多臓器不全などの回復が難しい重篤な症状を誘発することが知られています。

好中球のこのような組織浸潤を惹起する物質として、fMLF をはじめとする微生物由来の N-ホルミルペプチドや補体由来成分である C5a、炎症部位で合成されるインターロイキン 8 などのケモカインが知られていました。しかし、好中球の傷害部位への組織浸潤は非常に迅速であること、また非感染性の傷害部位にも迅速に浸潤することから、ケモカインや外因性ホルミルペプチドあるいは補体由来成分ではない、未知の好中球遊走因子が存在するはずだと考えられるようになりました。

そこで我々は、そのような好中球のごく初期の組織浸潤を誘起する因子を探索するため、虚血・再灌

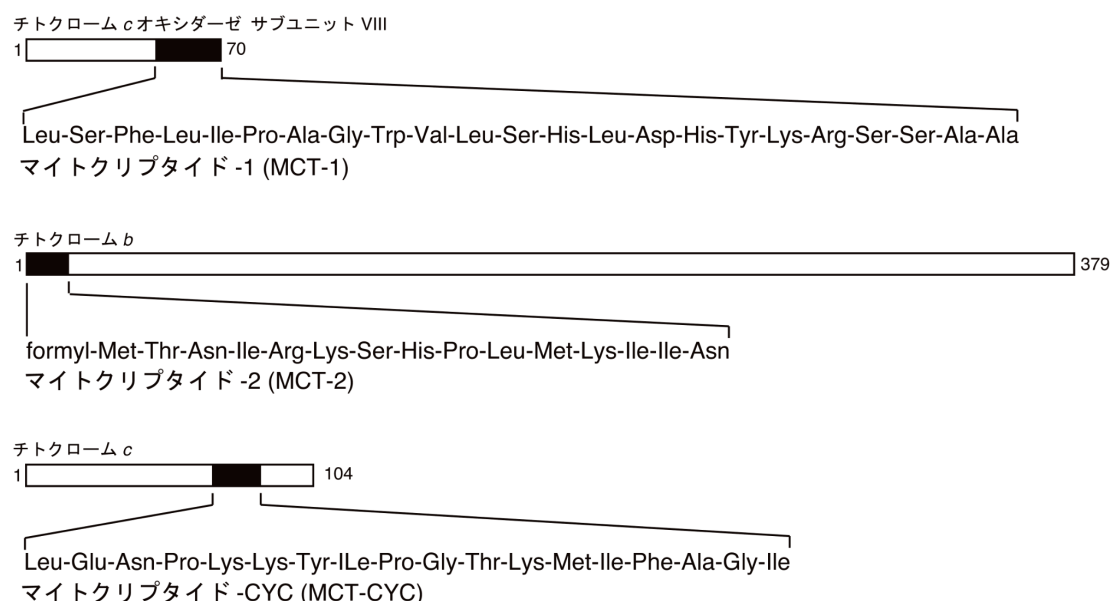


図 1 ブタ心臓から単離・同定した 3 種のマイトクリプタイドのアミノ酸配列ならびにそれらの親タンパク質における存在部位

流傷害により急激で大量の好中球浸潤が認められる心臓組織から、好中球活性化ペプチドの探索を試みました。すなわち、まず新鮮なブタ心臓を、食肉処理場のご厚意・ご協力により迅速に採取し、沸騰水中で熱処理することにより内因性プロテアーゼを失活させました。その後、1M 酢酸中でのホモジェナイズならびにアセトン沈殿によりペプチドを抽出しました。この抽出物を好中球様に分化した HL-60 細胞からの β -ヘキソサミニダーゼ分泌活性を指標に、陽イオンクロマトグラフィー、ゲルろ過クロマトグラフィー、調製用逆相高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、陽イオン交換 HPLC、分析用逆相 HPLC、マイクロ逆相 HPLC を用いて活性ペプチドを純品となるまで精製し、精製物を質量分析法とエドマン法により構造解析することで、3つのペプチドの全構造を決定しました。そして、これら高い活性を示す3つの新規好中球活性化ペプチドは、それぞれミトコンドリア・チトクロム *c* オキシダーゼ サブユニット VIII、チトクロム *b*、ならびにチトクロム *c* の部分配列ペプチドであることが明らかとなりました (図1) ¹⁻⁴。このように、単離・同定した3つの新規好中球活性化ペプチドは、すべてミトコンドリアタンパク質に由来するペプチドであったことから、それぞれをマイトクリプタイド-1 (MCT-1)、マイトクリプタイド-2 (MCT-2)、マイトクリプタイド-CYC (MCT-CYC) と命名しました。さらに、これらマイトクリプタイドは、好中球様分化 HL-60 細胞のみならず、ヒト末梢血中の好中球も活性化すること、またマウス腹腔に投与することにより腹腔への好中球の集積が惹起されること、すなわち個体レベルでも遊走活性を持つこと (図2) が明らかとなりました。加えて同様の活性を示す精製画分が多数存在すること、それらペプチドも、そのほとんどがミトコンドリアタンパク質に由来することが明らかとなったこ

とから、好中球の機能がミトコンドリアタンパク質由来の多数のペプチドにより調節されている可能性が考えられるようになりました。そこで我々は、このようなタンパク質に隠された、もとのタンパク質と全く異なる機能を持つ内因性活性ペプチドを、総称してクリプタイドと命名しました¹。

このように、未だ同定されていない、ミトコンドリアタンパク質由来の好中球活性化ペプチドが多数存在する可能性が高くなりましたが、生理活性ペプチドの多くは、その前駆体タンパク質から切断 (プロセッシング) されてはじめて活性を持つ成熟体となることから、現在機能タンパク質の同定に広く用いられている発現クローニング法を用いて、それら活性ペプチドを網羅的に同定するのは難しいと考えられます。我々は、同定したマイトクリプタイドならびに活性画分に含まれるペプチド配列の多くは、共通の物理化学的特徴、すなわち生体膜との相互作用により両親媒性構造をとる可能性が高いこと、複数の正電荷アミノ酸側鎖を親水側に持つこと、を見いだしておりましたが、これは筆者が米国留学時代に研究していた G タンパク質 (Gi および Go タイプ) を直接活性化するペプチドの特徴と一致するものでした。そこで我々は、まず、ミトコンドリアタンパク質からプロテアーゼの切断により産生される可能性のあるペプチドを *in silico* で予測し、G タンパク質を活性化するペプチドに共通する物理化学的特徴を持つペプチドを抽出することにより、ミトコンドリアタンパク質由来の新規好中球活性化ペプチド 50 種以上を同定することに成功しました。しかもこれら同定したペプチドは、協奏して好中球を活性化する、すなわち、それぞれのペプチドの濃度が好中球活性化の閾値以下であっても、それらペプチドが蓄積することにより好中球を活性化することも明らかにし、この新しい協奏的情報伝達を accumulative signaling

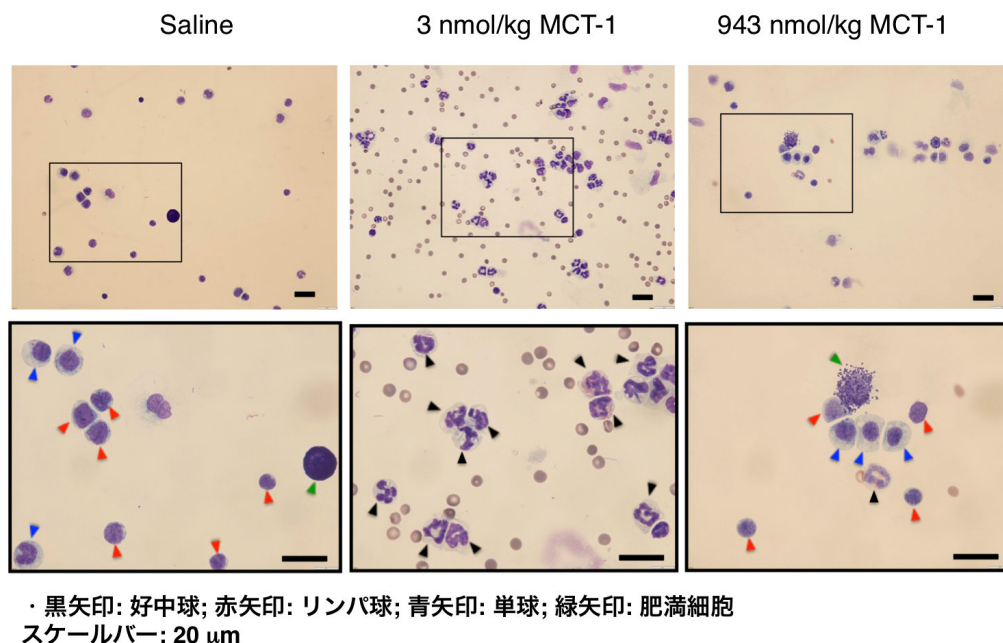


図2 MCT-1 のマウス腹腔内投与により誘導された好中球浸潤および肥満細胞活性化

と命名しました（図3）^{5,6}。そして、以上のような研究経緯から考えると、これら一群の新規好中球活性化ペプチド、マイトクリプタイトの受容体はGタンパク質自身である可能性が考えられるようになり、現在当研究室で全力をあげてその確認を行っているところです。

3.2. マイトクリプタイトによる生体調節機構

前項でも述べさせていただきましたが、好中球は微生物感染を伴わない傷害箇所へも迅速に浸潤すること、ケモカインの生合成・分泌以前にも傷害部位への好中球の集積が認められることから、初期の好中球の浸潤や活性化を引き起こす未知の物質が存在しているのではないかと考えられていました。ニューヨーク州立大学の Harvey Carp は、そのような因子を明らかにするため様々な検討を行い、1982年、人工的にミトコンドリアを破壊した産物が好中球の遊走・活性化を惹起すること、また、ミトコンドリア ATP アーゼなど、ミトコンドリア DNA (mtDNA) 由来のアミノ末端がホルミル化されたタンパク質が好中球を活性化することを明らかにし、初期の好中球浸潤にミトコンドリアが関与している可能性を示唆しました⁷。しかし、Carp は具体的な活性化物質の同定には至らず、ミトコンドリアがどのようにして非感染性炎症と関わっているのか、また、この好中球浸潤を引き起こす物質が具体的に何なのかは永らく不明でした。

しかし最近になり、火傷などをはじめとした非感染性の傷害によって損傷を受けた組織・細胞が、ミトコンドリアあるいはミトコンドリア由来の因子 (mitochondrial damage associated molecular patterns, mtDAMPs) を放出することにより、好中球の誘引・活性化を含む自然免疫応答を誘導している可能性が、複数の研究グループにより提起されるようになりました⁸⁻¹⁰。そして、この mtDAMPs に含まれる活性因子の候補として、ミトコンドリア由来のアミノ末

端がホルミル化されたタンパク質あるいはペプチドが考えられていますが、mtDAMPs 中のホルミルペプチドが、具体的にどのようなペプチドであるかは未だ明らかにはされていません。

これに対し、我々の同定した一群の新規好中球活性化ペプチド、マイトクリプタイトは、すべてミトコンドリアタンパク質に由来するペプチドであることから、mtDAMPs 中に存在する活性因子である可能性が考えられ、しかもマイトクリプタイトの一つである MCT-2 は、mtDNA にコードされたミトコンドリアタンパク質であるチトクロム b の N 末端に由来する N-ホルミルペプチドです。すなわち、少なくとも MCT-2 は、現在生体から単離・同定されている唯一のホルミルペプチドであることから、mtDAMPs を構成する活性成分である可能性が高いと考えられます。我々は、マイトクリプタイトの生体機能を解析するため、生体から単離・同定された MCT-1 や MCT-2、さらには *in silico* で存在を予測したマイトクリプタイト-3 (MCT-3) などをはじめとした多種のマイトクリプタイトに対する特異的モノクローナル抗体を取得していますが^{11,12}、最近、mtDAMPs 中にこれらペプチドに対する免疫活性が存在することを見いだしました。現在、免疫活性を指標に、存在するペプチドの化学構造を解析・決定し、一群のマイトクリプタイトと mtDAMPs との関連を検討しているところです。

さらにごく最近、我々はマウスにアセトアミノフェンを投与することにより誘導した肝傷害モデルにおいて、MCT-1 に対する特異的中和モノクローナル抗体を前投与することにより、好中球の肝臓傷害箇所への浸潤が顕著に阻害され、さらに傷害自体も抑制されることを明らかにしています。また、リポポリサッカライド (LPS) を投与し誘導した、敗血症・多臓器不全モデルマウスにおいて、ある種のマイトクリプタイトに対する特異的中和モノクローナル抗体

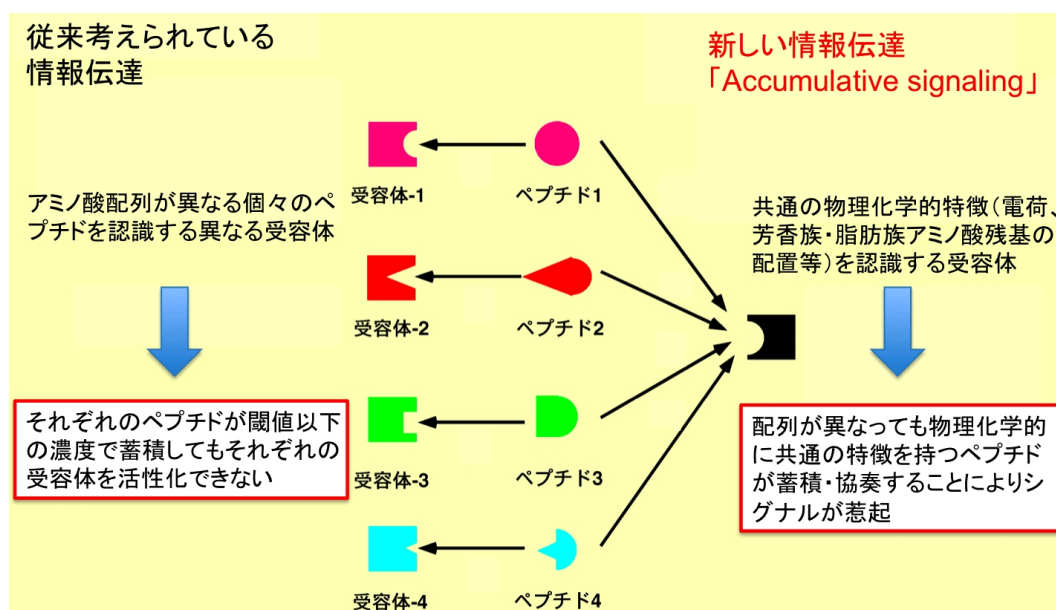


図3 新しい情報伝達機構「accumulative signaling」の概念

の前投与により、臓器への好中球の浸潤が顕著に阻害され、多臓器不全の症状から回復することを見いだしております。現在、それらの実験モデルにおいて、マイトクリプタイトの作用機構を解析している段階ですが、今まで治療の困難であった炎症性疾患に対する治療法・治療薬の開発につながることを期待し、研究を行っているところです^{13,14}。

4. おわりに

本稿では、筆者のこれまでの研究を概観するとともに、長浜バイオ大学大学院・ペプチド科学研究室で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した。このように現在我々は、一群の新規好中球活性化ペプチドであるマイトクリプタイトについて、1) その生理的および病態的存在意義を解明すること、2) 生体調節機構ならびに創薬や治療法開発の標的分子である受容体を含めた情報伝達機構を解明すること、3) mtDAMPs との関連を明らかにすること、すなわち mtDAMPs 中に存在するマイトクリプタイトの化学構造を決定し、mtDAMPs の機能との関連を明らかにすること、を目的として研究を行っています。そして近い将来、治療が困難な多臓器不全や虚血性疾患、リウマチなどの炎症性疾患に対する治療法や治療薬の開発に結びつけることを目指して日夜研究に励んでおります。会員皆様方におかれましては、今後ともご指導、ご鞭撻いただければ幸いに存じます。

最後に、本稿で紹介させていただきました研究成果は、筑波大学応用生物化学系ペプチド科学研究室、日本たばこ産業生命分子工学研究プロジェクト、三菱化学生命科学研究所情報ペプチド工学研究チーム、京都薬科大学創薬科学フロンティア研究センター、長浜バイオ大学大学院ペプチド科学研究室で実施した研究に基づいており、ご指導、ご助力いただきました宗像英輔先生、下西康嗣先生、木曾良明先生、高尾敏文先生、西義介先生、若松馨先生をはじめとした多くの共同研究者の方々に感謝致します。

参考文献

1. Ueki, N. et al. Biopolymers (Pept Sci) 2007, 88, 190–198
2. Mukai, H. et al. J Biol Chem 2008, 283, 30596–30605
3. Mukai, H. et al. J Immunol 2009, 182, 5072–5080
4. Hokari, Y. et al. Prot Pept Lett 2012, 19, 680–687
5. Marutani, T. et al. Biopolymers (Pept Sci) 2016, 106, 580–587
6. Seki, T. et al. Biochem Biophys Res Commun 2011, 404, 482–487
7. Carp, H. J Exp Med 1982, 155, 264–275
8. Zhang, Q. et al. Nature 2010, 464, 104–107
9. McDonald, B. et al. Science 2010, 330, 362–366
10. Sun, S. et al. PLoS ONE 2013, 8, e59989
11. Hattori, T. et al. Biochem Biophys Res Commun 2015, 463, 54–59
12. Hattori, T. et al. J Pept Sci 2017, 23, 610–617
13. Gabl, M. et al. J Immunol 2018, 200, 3269–3282

14. Lind, S. et al. J Immunol 2019, 202, 2710–2719

むかい ひでひと
長浜バイオ大学
大学院バイオサイエンス研究科
ペプチド科学研究室
hmukai-endo@umin.ac.jp
http://b-lab.nagahama-i-bio.ac.jp/~h_mukai/

留学体験記

はじめに

私の研究歴は京都大学薬学研究科システムケモセラピー分野の門を叩いたところから始まりました。同分野では天然資源からの天然有機化合物（天然物）の単離・構造決定と基礎的な生物学実験の方法を学びました。その間、特に博士課程在学中は卒業後にやりたい研究を模索していました。辿り着いた答えが「天然物を使った微生物同士のコミュニケーション様式の解明」でした。卒業後は微生物の遺伝子操作と研究対象とする微生物の選定を学ぶ必要があると考え、その条件を満たすいくつかの研究室に application letter を一斉に送りました。その中で第一希望だった研究室のボス、Mohammad Seyedsayamdost (Mo) から運よく返事をもらいました。その後、インタビューと助成金の獲得を経て2017年9月から Princeton 大学 Mo 研で博士研究員としての生活をスタートさせました。



吉村 彩

Princeton 大学について

Princeton 大学はアメリカ東海岸ニュージャージー州中部プリンストンにキャンパスを構えています。ロースクールやメディカルスクールがないためか日本での知名度は高くありませんが、全米1,2位を争う優秀な大学です。キャンパス内は昔からのレンガ作りの建物が多く、まるでハリーポッターの映画のセット



写真1 筆者が所属する研究科の外観写真

トのようです。その中で私が所属する Department of Chemistry は一番新しく、全面ガラス張りのおしゃれな研究棟です。そのため大学関係のパーティーは本研究科で催されることが多く、パーティー後は余った食べ物を狙う学生・ポスドク達が目を光らせています。研究科を構成する PI 達は分野の先導者である大物 PI から各分野のライジングスターである若手の PI まで様々な研究者が名を連ねています。私のボスである Mo も天然物化学分野で頭角を現している若手研究者の 1 人です。

所属研究室及び研究環境について

Mo は今年テニユアをとったばかりの新進気鋭の研究者で、彼の研究室には大学院生 12 名とポスドク 6 名が在籍しています。我々は天然物を軸に、大きく分けて 2 つの研究に取り組んでいます。1 つは微生物由来ペプチド性化合物の修飾酵素に関する酵素学です。発現・精製した修飾酵素を合成した基質ペプチドと *in vitro* で反応させ、得られた反応物の構造を解析することで修飾酵素の反応様式を解明しています。もう 1 つは *Streptomyces* 属グラム陽性菌と *Burkholderia* 属グラム陰性菌からの新規天然物の探索です。新しい手法で天然物を探索し、さらに生産菌内でどのように天然物が作られるのかを調べたりもしています。

Mo 研の研究時間はコアタイムがないため個々人の裁量に任されています。最も変わった研究生生活を送っているのがボスの Mo で、昼過ぎに大学に来て翌日の早朝まで仕事をする昼夜逆転生活を送っています。Mo 以外は平日はほとんどの人が朝 10 時から夜の 8 時くらいまで研究室に滞在します。土日ほとんどの人が日中のどこかのタイミングで実験をしに研究室にやってきます。その代わり休む時は 2-3 週間まとめて休暇を取り、里帰りや旅行を満喫しています。私も昨年末は 3 週間の休暇を取ってメキシコ・キューバに旅行に行くことができました。

ラボメンバー全員が集まる機会として 1 週間に一度、ラボメンバー全員でのミーティングがあります。この会では週替わりで 1 人が「Literature：興味のあるトピックに関する複数の論文をまとめて発表」もしくは「Research：自身の研究を学会発表のような形式で発表」のプレゼンをします。さらに Literature



写真 2 Mo 研の集合写真（前列一番左が Mo、後列右から 3 番目が筆者）

の前には担当者を除く全員が最近の気になる論文を 1 分で紹介します。これは英語で要点をまとめて話す良い練習になると同時に面白そうな論文に出会える良い機会です。他にも 2 週間に一度、サブグループごとに成果発表会が開かれ、Mo や他のラボメンバー達と研究の進捗状況や今後の展開について議論します。それ以外にも Mo が研究室内を巡回してメンバーに話しかけることで突発的に議論が始まったりすることもあります。Mo がいない時もメンバー同士の世間話から研究の話に移行することもあり、自分の所属しているサブグループ以外のメンバーから良いアイデアをもらうこともあります。

研究環境に関しては非常に充実しています。天然物の構造決定の肝となる NMR は、研究科全体で 300 MHz・400 MHz NMR を 1 台ずつ、500 MHz NMR 3 台、800 MHz NMR 1 台を所持しており、専任の職員が常駐している充実ぶりです。MS spec も研究科として基本的なものは完備されています。Mo 研自身でも Q-TOF・Single Quad. LC-MS・MS triggered HPLC を所持しているため、思い立ったらすぐに MS を測定することができます。さらに Mo は私たちがやりたいと思った実験はなんでもトライさせてくれるので研究を進める上で障害になるものはほとんどありません。

Mo 研での研究内容

Mo 研ではポスドクは複数のテーマを同時に進行させます。いくつかのテーマの中で私は新しい方法を使つての *Burkholderia* 属グラム陰性菌からの新規天然物の探索をメインテーマとしています。少し詳しく説明すると、菌のゲノム上にランダムに遺伝子変異を導入し、それぞれの変異株を単離してライブラリーを構築します。その中から変異株のみが生産する天然物を探索し、単離・構造決定を行います。同時に標的とした天然物を作る変異株の変異遺伝子を同定することで「どの遺伝子が天然物の合成に関与しているのか」を知ることができます。これまでに *Burkholderia* 属の菌から 2 つの lipopeptide 系化合物を単離・構造決定することができました。興味深いことに、それらの lipopeptide 化合物は異なる生合成遺伝子群によって生産されているにも関わらず、多くの変異株内での生産パターンが同調していることが明らかになりました。これは 2 つの天然物が同じ経路によって生産を制御されていることを示しており、それぞれの化合物の自然界での役割が関係している可能性があります。今後は、この研究を足がかりに「なぜ微生物は天然物を作るのか」という疑問を明らかにしていきたいと思っています。

Princeton での生活

平日は実験の合間に友達と誘い合って大学のジムに行つてランニングやスイミングをします。その帰りには眠気覚ましにコーヒーを買って他愛もないことを話しながら研究室に戻って実験を再開します。他にも週に 1-2 回、友達とロッククライミングに出かけます。前回は登れなかったルートが登れるようになると達成感を感じられます。Princeton に来てか

らはほぼ毎日なにか運動をするようになったので日本にいる時より随分と健康的な生活を送るようになりました。休日にはよくマンハッタンに出かけます。最近ではブロードウェイのミュージカルにはまってしまい、時間ができれば色々なミュージカルを観に出かけるようになりました。他にも SOHO で買い物をしたりバーに行ったりすることもあるとあって、週末に良いリフレッシュができています。

終わりに

2 年間の研究留学を通して日本ではしなくて済むような苦勞をたくさん経験しました。留学初期は日常生活を送るだけでも多くのストレスが伴います。レストランで店員の聞いてくることがわからない、トラブルがあった時に何が起きて、どう解決して欲しいのかをうまく伝えられない等、思い出したきりがありません。一方で、日本では感じられないような嬉しさを味わうこともできました。友達と何気ない話が気軽にできたり日本にいた時には当たり前すぎて見逃していたような事からも嬉しさを感じることがよくあります。このような経験を通じて周りの人たちの優しさに触れ、徐々にコミュニケーションが取れるようになったことによる達成感を味わうことで、今は留学してよかったと思っています。

また、アメリカを留学先として選んで良かったことは、最先端の研究に触れられることです。本研究科では世界中から各分野のトップを走る PI 達の招待講演を聞くことができます。時にはこれから注目されるであろう課題に真っ先に取り組んだ成果を聞くこともできます。

日本では若者が海外に出たがらないということを耳にします。ですが、きっと今この文章を読んでいる人の中には将来海外に行ってみたいという人がいると思います。もし少しでもその気持ちがあるなら挑戦してみたいと思います。

最後になりましたが本機会を与えてくださった京都大学薬学研究科大石真也先生に深謝します。

よしむら あや
北海道大学 薬学研究科
天然物化学研究室
ayay@pharm.hokudai.ac.jp

26th APS 参加報告

第 26 回 American Peptide Symposium (26th APS) が 6 月 22 日から 27 日までの 6 日間、アメリカ西海岸のモンテレー半島にある Portola Hotel & Spa に併設されている Monterey Conference Center にて開催されました。私はポスター発表で 26th APS に参加し、今回執筆の機会をいただきましたので参加報告をさせていただきます。



成瀬 公人

初日は、まず会場のあるモンテレー半島に向かいました。モンテレー半島は、サンフランシスコ空港からバスで南下して約二時間半の場所に位置する港町です。そのため、サンフランシスコ空港からシャトルバスで会場に向かいました。移動の道中では、道が悪くバスがかなり揺れ、さっそく日本との違いを痛感しました。会場に到着後は、夜に予定されている Opening Reception に参加しました。会場はいかにもリゾートホテルらしく高級外車が多く停められていました(写真 1)。Opening Reception の後は、先生方と会場近くで夕食を食べ、地ビールであるペール・エールを飲むことができました。

二日目は、本格的に学会の講演が始まりました。講演は午前中から行われ、日本では聞くことのできない様々な分野の講演を聞くことができました。午後のセッションが始まるまでに少し空き時間があったので、会場から歩いて行けるビーチに行きました(写真 2)。ビーチは多くの観光客で賑わっていましたが、当日は気温が低かったため海で泳いでいる人はほとんどいませんでした。午後からも様々なペプチドに関連する講演が行われ多くの事を学ぶことができました。

三日目は、午後に空き時間があったためモンテレー・ベイ水族館に行きました(写真 3)。この水族館は、“モンテレーを訪れたら絶対に見逃せないポイ



写真 1



写真 2

ント”らしく世界で最も人気のある水族館の一つです。水族館までは、会場付近から無料の観光バスが出ていましたが、行きはバスの存在を知らず約2kmの距離を徒歩で行きました。水族館内には巨大なガラスの水槽があり、まるで水中にいるかのような錯覚を感じるほどの迫力に圧倒されました。またこの水族館は、イワシの缶詰工場の跡地を改造してつくられた施設ということもあり、缶詰工場の歴史なども知ることができました。

四日目は、午後からのセッションが無かったため、フィッシャーマンズ・ワーフに昼ごはんを食べに行きました(写真4)。フィッシャーマンズ・ワーフには、たくさんのシーフード・レストランや土産物のショップがあり、観光客で賑わっていました。昼ごはんの後は、お土産を見に行きました。お土産ショップでは、店員の方が気さくに話しかけてくださり、定番のお土産を買うことができました。

五日目は、夕方からポスター発表がありました。今回私は、“Development of Novel Ring-Opening Reaction of N-Terminal Thiazolidine for Chemical Protein Synthesis”という題目で発表しました。内容は、長鎖タンパク質を化学合成する際に汎用されるチアゾリジン誘導体の脱保護反応を開発したという研究です。ポスター発表では、研究競合相手のラボの学生だけではなく、様々なラボのポスドクや先生など多

くの方々と英語でディスカッションさせていただき貴重な経験をさせていただくことができました。

六日目は、四日目と同じくフィッシャーマンズ・ワーフに昼ごはんを食べに行きました。この日は、四日目から食べようと狙っていた約50ドルする大きな蟹を食べました(写真5)。日本では蟹を丸々一匹食べた経験がなく食べることに苦戦しましたが、美味しさに感動しました。夜はClosing Banquetが開催され、ポスター発表で議論した方々と再度お話しすることができました(写真6)。Closing Banquetの最後にはAPS恒例(?)のダンスが始まり、大盛況で学会が終了しました。

今回の26th APSでは、自分の専門分野だけでなく幅広いペプチドの研究分野についての講演を拝聴することができ、自身の見聞を広めることができました。またポスター発表では英語での発表およびディ



写真3



写真5



写真4



写真6

スカッションを含め、大変貴重な経験をさせていただくと共に、英語でのディスカッションに関してより一層努力する必要があると感じました。

今回参加した 26th APS では、東京薬科大学の林良雄先生、京都大学の二木史朗先生をはじめとする様々な先生方にお世話になりました。また今回の 26th APS への参加は、徳島大学の髙章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。

最後になりましたが、今回の 26th APS 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、そしてこのような執筆の機会を与えてくださったペプチドニュースレター編集委員のペプチド研究所の吉矢拓先生をはじめとする先生方に心より御礼申し上げます。

（ なるせ なおと
徳島大学 大学院薬科学教育部
創薬科学専攻 機能分子合成薬学分野
c401741007@tokushima-u.ac.jp ）

第 51 回若手ペプチド夏の勉強会 開催報告

本年度の若手ペプチド夏の勉強会は、2019 年 8 月 5 日から 7 日までの 3 日間、北海道小樽市のおたる自然の村「おこばち山荘」にて開催され、北海道大学大学院理学研究院（坂口研究室）および北海道大学大学院薬学研究院（周東研究室、市川研究室）のスタッフ 15 名でお世話させていただきました。遠く北海道での開催となりましたが、南は福岡から北は札幌まで、合計 36 団体、144 名の学生・研究者の方々にご参加いただき、盛況のうちに終えることができました。一方で、日程の都合により参加できなかった方々がおられましたこと、心よりお詫び申し上げます。第 51 回目となる今年度の夏の勉強会より、日本ペプチド学会主催として開催されることとなり、日本ペプチド学会から運営費の一部をご支援いただきました。また、多くの企業からご協賛いただきました。この場を借りて、厚く御礼申し上げます。

本勉強会では、3 件の特別講演と 5 件の依頼講演、1 件の留学体験記をお願いいたしました。特別講演を行っていただいた藤田恭之先生（北海道大学遺伝子病制御研究所）「正常細胞と変異細胞間に生じる細胞競合・がん予防的治療法の確立を目指して」、脇

本敏幸先生（北海道大学大学院薬学研究院）「非リボソームペプチド新規環化酵素の発見」、および、坂口和靖先生（北海道大学大学院理学研究院）「癌抑制タンパク質 p53 の四量体形成：変異・進化・応用」のお三方には、研究の苦労話や学生・若手研究者への熱いメッセージなど、通常の学会の講演では拝聴できないようなお話をしていただきました。会場の学生からも沢山の質問があり、学生の皆さんの今後の進路の参考になるような貴重な経験となったものと思います。また、依頼講演・留学体験記では、鳴海哲夫先生（静岡大学）、門之園哲哉先生（東京工業大学）、薬師寺文華先生（北海道大学）、越智里香先生（高知大学）、古川敦先生（北海道大学）、谷口敦彦先生（東京薬科大学）、山田雄二先生（東京薬科大学）といった新進気鋭の若手の先生方にご講演していただきました。ご講演していただいた先生方に、参加者を代表して深く感謝申し上げます。

また、学生による発表が中心の一般講演に 13 件、ポスター発表には 56 件の応募がありました。いずれの発表も学会同様の研究内容がまとめられた非常にレベルの高いものであり、ペプチド科学分野の若手研究者のレベルの高さを感じられるものばかりでありました。1 日目の夜には、希望研究室による研究室紹介を実施しました。今回は、一般部門（13 研究室および 2 企業）およびガチ部門（7 研究室）の二つに分けたプログラムを組み、発表していただきました。発表時間 3 分間という限られた時間の中で、所属研究室をわかりやすく、かつ、面白く紹介する大変ユニークな発表ばかりでした。2 日目の夜には、ポスター発表を行いました。今年は示説時間を 2 回に分け、また、ポスターの掲示を翌朝までとしました。ポスターの掲示場所を夜の自由討論会場の壁にしたこともあり、ポスターセッション終了後の自由討論時間となっても、ポスターの前で活発なディスカッションが行われておりました。1・2 日目の両日も、夜の自由討論では、多くの参加者が深夜まで研究や日々の生活のお話に花を咲かせており、普段はなかなか会うことのできない異なる大学・企業にいる参加者同士で楽しく交流できたことと思います。

例年通り、本勉強会では各種の優秀賞を設け、参加者の皆様の投票の結果、13 名の学生を表彰させていただきました。今回、学生討論部門では質問の量より質を重視し、また、質問した討論部門応募者には質問内容を書いて掲示してもらい、投票者が討論部門に投票しやすいように工夫しました。今年度の学生討論部門優秀賞には、大阪大学・山本竜駒さん、早稲田大学・米田崇人さんが選ばれました。一般講演部門最優秀賞は東京大学・川合菜里奈さん、一般講演部門優秀賞は大阪府立大学・野口公輔さん、ポスター発表部門優秀賞は近畿大学・田川翼さん、鳥取大学・古川寛人さん、東京薬科大学・萩生田彩水さん、鳥取大学・久本晃一さん、北海道大学・中川夏美さん、鳥取大学・乾由莉香さん、近畿大学・福辻真由さん、東京薬科大学・小林清孝さん、東京大学・新原光貴さんが受賞されました。おめでとうございます。受賞者の方々には、賞状と副賞を贈らせていただきました。なお、その他の発表者も、優秀賞に僅差の



方ばかりでありました。研究室紹介の最優秀発表賞には東京大学・菅研究室、優秀発表賞には鳥取大学・松浦研究室が選出されました。大変素晴らしい発表ばかりで、参加者の皆様も投票を迷われたのではないかと思います。

今年の勉強会は、研究室のイベントでは何故か必ず雨が降る坂口研がメインスタッフを担当したにも関わらず、勉強会当日はとても良い天気となり、大変暑い3日間となりました。涼しい北海道を期待していた参加者の皆様に驚かせてしまう形になったかもしれませんが、最後まで元気に勉強会に参加し、熱い議論を交わしてくださった参加者の皆様に深く感謝いたします。どうもありがとうございました。

来年度の第52回若手ペプチド夏の勉強会は、東京薬科大学の谷口敦彦先生、高山健太郎先生、田口晃弘先生が世話人となり、2020年8月10日（月）から12日（水）まで、福島県郡山市の清稜山倶楽部にて開催される予定です。今後も、若手ペプチド夏の勉強会がさらに発展し、若手ペプチド研究者の交流の場としていくことができれば幸いに思います。最後になりましたが、本勉強会へのご厚意に心より感謝申し上げます。次回以降も変わらぬご支援とご協力のほど、何卒よろしくお願い致します。

かまだ るい
北海道大学 大学院理学研究院
kamadar@sci.hokudai.ac.jp

わたなべ みずき
北海道大学 大学院薬学研究院
mwatanab@pharm.hokudai.ac.jp

訃報

日本ペプチド学会の運営に長年にわたりご尽力賜りました木村皓俊先生（一般財団法人蛋白質研究奨励会・前理事長、株式会社ペプチド研究所・元社長／前会長）が、2019年7月30日に逝去なさいました。後年お悩みになっていた肺疾患とも折り合いを付け、健やかにお過ごしと伺っておりました折から、突然の先生の訃報に接し、我々一同は本当に驚き深い悲しみでいっぱいです。日本ペプチド学会を代表して、木村先生のご逝去を悼み、謹んで哀悼の意を表します。

木村先生は、「技術開発こそがペプチド研究所が生き残る唯一の道だ」の信念に基づき、ペプチド合成に関わる最新の知識／技術を不断に吸収消化するのみならず、独自の技術開発を強力に牽引することにより、ペプチド研究所を常に世界の最先端研究レベルに維持する会社経営を目指してこられました。また同時に、このペプチド科学に向ける情熱を、日本の若いペプチド研究者たちに注ぎ鼓舞し、ひいてはペプチド学会の発展に心を砕いてこられたことを申し上げねばなりません。特に、日本のペプチド研究者の積年の悲願であった国際学会の開催、JASPEC '87（1987年神戸、Japan Symposium on Peptide Chemistry）の開催に多大な貢献をされました。この会議の成功が、国際的な研究交流を支援する国際ペプチドシンポジウムの礎となったと云っても過言ではありません。また、赤堀コンファレンス（日独ペプチドセミナー、隔年開催）においても、若い研究者には、自身の研究発表に留まることなく、一個の人間として全霊で国際交流に関わる姿勢を常に求めて居られました。これらは、木村先生が次代を担う研究者に送るエール「人と人との関わりが触媒となり人間は成長する。これは研究も同じことだ」として心に刻み、若手研究

者に寄せる先生のご意思／信念を引き継ぐ決意を新たにしました。木村先生のこれまでのお導きに心より感謝し、安らかに永遠の眠りにつかれることをお祈りいたします。合掌。

日本ペプチド学会
会長 三原 久和

2019 年度行事予定

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

初めての担当号でしたがご執筆くださった先生方のおかげで無事に発行することができました。本号では中神啓徳先生と向井秀仁先生に免疫に関する最先端の研究をご紹介いただきました。いずれのご研究も近い将来、教科書の新しい章として当然のように記載されている内容になるのではないかと期待しております。そのような研究を目指し、学生の皆さんには吉村彩さんや成瀬公人さんのように積極的に日本を飛び出し、世界中の研究者とディスカッションを深めていただきたいと思います。また、ペプチド討論会や若手ペプチド夏の勉強会などを積極的に活用しペプチド研究者同士の交流も深めていただければと思います。最後になりますが、木村皓俊先生のご逝去の報に接し、謹んで哀悼の意を表します。私が 10 年ほど前にペプチド研究所への就職を決めたきっかけの一つが、先生のご講演を大学で拝聴したことでした。心からご冥福をお祈り申し上げます。

それでは、東京で開催される令和最初のペプチド討論会で皆様にお会いできることを楽しみにしつつ、筆をおくことにいたします。最後までお読みくださりありがとうございました。

なお、本号でも読者アンケートを実施いたします。紙面の充実に取り組んでまいりますので、ご協力のほど何卒よろしくお願いいたします。

114 号アンケートフォーム URL：
<https://forms.gle/HDBhCaWUzYkwqHE88>

（編集委員：吉矢 拓）

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 10 月 3 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：吉矢 拓）