



PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

No.125

2022年7月

THE JAPANESE PEPTIDE SOCIETY

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

会長就任のご挨拶

この度、第 17 期の日本ペプチド学会・会長に選任され、就任いたしました。微力ではありますが、学会および会員の皆様のお役に立てるよう、理事、監事、評議員の先生方、事務局の方々と力を合わせ鋭意努める所存です。第 16 期会長・野水基義先生、歴代の会長・理事・監事・評議員の先生方をはじめとする諸先生方が築かれてきた日本におけるペプチド科学のさらなる成長と持続的な発展を目指していきたいと思っております。何卒ご支援賜りますようよろしくお願い申し上げます。



坂口 和靖

ペプチドは、極めて優れた特性、機能、活性を持つ医薬品および多様な材料としても、再び世界的に大きな注目を浴びております。我が国におけるペプチド科学はきわめて多彩な研究領域で基盤的な発展を遂げ、多くの分野で国際的に高く評価されております。

私事ですが、学部 4 年生の時にペプチド化学の面白さに惹かれ生物化学講座に入ってから、ペプチドの活性機能とその構造（特に多量体形成）の不思議に魅せられています。米国国立癌研究所で研究をしていました時も、がん研究、さらにはより広い生命科学の研究において、ペプチド科学の知識により新しい視点から展開することができ、「ペプチド」はがん研究を推進する上で強力な武器となりました。現在もこれらを基盤とした研究に従事することができるのは、本当に幸せなことです。

ご存知のように、日本ペプチド学会は、ペプチドおよび関連する基礎ならびに応用科学の発展向上をはかり、社会への理解と普及を深めるとともに、国内外の研究者との交流をはかることを目的としています。日本ペプチド学会の最も重要なイベントであるペプチド討論会は、2023 年度には第 60 回を迎えることとなります。本年度は 3 年ぶりに対面での学会として、土井隆行先生、今野博行先生のお世話により仙台で開催されます。会員の皆様の奮ってのご参加をお願いいたします。

ペプチド討論会は国際的な学術集会へと進化しています。1987 年、1992 年の国際ペプチド化学シンポジウム (JASPEC)、1997 年、2010 年、2018 年の国際ペ

プチドシンポジウム (IPS)、2004 年、2013 年のアジア-太平洋国際ペプチドシンポジウム (APIPS)、2006 年のペプチド工学国際会議 (PEM) などの国際学会と併せた開催を行ってきました。現在では、研究発表のほとんどが英語で行われるようになっていることは特筆すべきことです。なお、IPS の歴史につきましては、Peptide Newsletter Japan No. 74 (2009 年 10 月号) に榊原俊平先生と下西康嗣先生の特集がありますので、是非ご一読ください。

国際的な視野を身につけ新たな研究展開を図り、将来のペプチド科学を担っていく人材の育成も日本ペプチド学会の大きな使命です。引き続き、若手研究者や学生の皆様の支援を進めていきたいと思っております。若手の勉強の場、情報交換の場、交流の場として重要な役目を果たしている「若手ペプチド夏の勉強会」に私も学生の頃に参加し、その時に知り合った当時若手の皆さんとは現在も深く交流させていただいています。いろいろな面で大きな刺激を受けますので、ぜひ参加して下さい。

若手研究者や学生の皆様には、分野を超え、新領域をも作りうる革新的なアイデアを持って、研究を進めていただきますようお願いいたします。学会活動につきましても、より一層の積極的な参加を期待しております。

日本ペプチド学会では、ペプチドフォーラムの実施、学会賞、奨励賞、討論会でのポスター賞、JPS Travel Award の選考と授与も行なっております。また、Peptide Newsletter Japan の発行も、本学会の大きな特徴です。本 Peptide Newsletter Japan は、担当理事および編集委員の皆様のご努力により、本号で No. 125 となります。毎回非常に読み応えのある記事が掲載されており、学会ホームページにはアーカイブもごございますので是非お読みください。また、毎号アンケートも実施していますので、回答していただければ幸いです。

最後になりましたが、賛助会員の皆様および企業、財団等におかれましては、日頃より日本ペプチド学会およびペプチド討論会の運営にご高配賜り、心より厚くお礼申し上げます。引き続き、より一層のご支援を賜りますよう何卒よろしくお願い申し上げます。

学会に対する要望などございましたら、会長、あるいはお近くの理事・評議員、または学会事務局までお寄せください。会員の皆様のご支援をあらためてお願い申し上げますとともに、皆様の研究のますますの発

展を心より祈念いたします。

さかぐち かずやす
第 17 期ペプチド学会会長
北海道大学 大学院理学研究院 化学部門
kazuyasu@sci.hokudai.ac.jp

カベオラの機能解析をめざした カベオリンの全合成研究

1. はじめに

細胞内への物質の取り込みを行うエンドサイトーシスには、取り込む物質の種類や大きさ、関与する細胞装置の違いにより、いくつかの種類に分類される。その中で、カベオラを介するものはカベオラ依存性のエンドサイトーシスと呼ばれる。「カベオラ」とは、ラテン語で「小さな洞窟」の意味で、透過型電子顕微鏡を用い、細胞膜上の小さな（直径 70 nm）陥入構造として見つかった^{1,2} (図 1)。カベオラは、脂肪細胞、内皮細胞、筋細胞、繊維芽細胞、アストロサイトによくみられ、コレステロールやスフィンゴミエリン、セラミド等の脂質に富む³。カベオラの異常は、糖尿病、心血管疾患、肺線維症などにつながるといわれ、その形成、制御機構の解明は、生命医学的に重要な課題となっている⁴。

カベオラを構成する主要なタンパク質は、カベオリン (CAV と略) とキャビン (Cavin) である (図 1)。1 つのカベオラには、約 140 個の CAV、約 100 個のキャビンが含まれる⁴。CAV は、小胞体で合成された後、約 15 分子からなる多量体を形成する。ゴルジ体に移行すると、コレステロールとともに約 150 分子の多量



末武 勲



北條 裕信

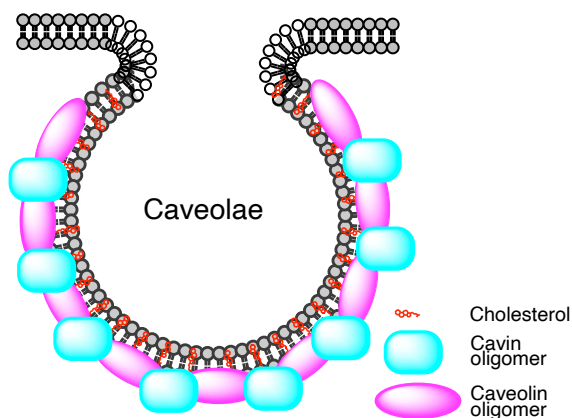


図 1 カベオラの推定構造

体となり、その後細胞膜に移動する。キャビンは、細胞質で合成され、脂質や CAV と相互作用することにより、CAV が集積しているナノドメインにリクルートされ、カベオラが形成される。

2. カベオリンの機能解析に向けて

CAV 遺伝子には、多くの細胞で発現がみられる CAV-1 と CAV-2 以外に、骨格筋で発現が多い CAV-3 がある。筆者らはカベオラ形成に重要な CAV、特に CAV-1 (図 2) に興味を持ち研究を進めている。CAV-1 は、真ん中付近でヘアピンのように内膜表面に挿入されていると考えられている (図 2b)。分子内にはオリゴマー形成を担う領域 (61-101) がある。その内部には、CRAC モチーフ (コレステロール結合ドメイン; 94-101) があり⁵ (図 2a)、ここを介してコレステロールが多いラフト構造に濃縮される。またオリゴマー形成領域に含まれるカベオリン足場ドメイン (caveolin-scaffolding domain; 82-101) で、H-Ras, TGF- β 受容体 1, エストロゲン受容体 α などとも相互作用することが知られており、シグナル伝達に重要な機能を果たすと考えられている。

1) CAV の翻訳後修飾

CAV の N 末端にはリン酸化修飾を受けるアミノ酸残基が多い。しかし、Tyr14 のリン酸化以外、まだまだ機能がわかっていない。Tyr14 は、酸化ストレスやストレッチ刺激を繰り返すことにより Src キナーゼによりリン酸化されることから、カベオラのメカノセンシングや細胞外マトリックスのリモデリングに関わっているといわれている⁶。

CAV-1 の C 末端にある 3 つの Cys 残基は、パルミトイル (Pal) 化される。タンパク質の Pal 化は一般に可逆的であるが、CAV-1 の Pal 化は不可逆的で、ゴルジ体輸送過程で修飾されていると考えられている⁷。しかし、CAV-1 のカベオラへの移行には寄与しないなど、その機能に不明な点が多い。

このように、CAV は生理的に重要ながら、その複雑性のためまだ機能の全容が明らかになっていない。そこで、その物性を明らかにして機能の理解を深めるため、種々の特異的な修飾導入が可能な化学合成法を構築することとした。

2) CAV-1 の化学合成

疎水性の高い Pal 基を持つタンパク質の化学合成はあまり例がなく⁸⁻¹¹、CAV-1 の合成においても、疎水性由来の難溶性の問題に遭遇することが予想された。そこで、有機溶媒中で縮合を行うチオエステル法¹²を適用し、縮合中の溶解性向上をはかることとした。また、ペプチド鎖構築途上、溶解性向上に実績のある O-アシルイソペプチド¹³構造を C 末端半分を導入した (Ala87-Ser88 と Tyr148-Ser149)。我々は、この方法を利用して種々の疎水性糖タンパク質の合成に成功している¹⁴⁻¹⁶。また、疎水性の高い Pal 基は、ポリペプチド鎖構築後に導入することとした。これによ

り、縮合段階での溶解性を保つとともに、合成途上の S-パルミトイル結合の分解を回避することができる。チオエステル法では、ラセミ化の問題を回避するために、一般に Gly または Pro 残基の C 末端でライゲーションを行なっている。そこで、Pro27 および Gly77 残基の C 末端をライゲーション部位として選択した。また、疎水性の高い膜挿入領域は、合成、精製の容易さを考慮してできる限りセグメント長を短くすることとし、Ser104, 123 の C 末端をライゲーション部位として選択した。溶解性向上のため、この 2 か所もイソペプチド結合部位とし、ウレタン型保護基である 4-ピリジルメトキシカルボニル (iNoc) ¹⁷基を α -アミノ基の保護基として、ライゲーション反応中のラセミ化を排除することとした。チオエステル法では、側鎖アミノ基の保護が必要となるため、Fmoc 法と Boc 法の両方法でオルソゴナル条件となる、亜鉛/酢酸、SmI₂/aqDMF で除去が可能な親水性の iNoc 基をアミノ保護基とした。Cys 残基の側鎖チオール基については、ライゲーション後の選択的除去が可能な Acm 基を用いた。全体の合成経路を図 3 に示す。

セグメント 1 および 2 は、N-アルキルシステインを用いたチオエステル化法¹⁸を使用する Fmoc 法によって、アリールおよびアルキルチオエステルとして調製した。セグメント 5 は Fmoc 法で合成した。3 および 4 は C 末端に O-アシルイソペプチドチオエステルを持つため、チオエステルリンカーを導入した後、あらかじめ調製した iNoc-Ser(Boc-Leu)-OH を縮合し、Boc 法により調製した。イソペプチド結合、及び Arg tag の導入により、セグメントの溶解性は良好であり、効率よい精製が可能であった。

次いで、図 3 に従いライゲーションを行った。セグメント 4 (5 に対して 1.5 当量) と 5 を DMSO 中での銀イオンによる活性化を経て縮合した。溶解性は良好で、反応は効率よく進行したが、セグメント 4 の C-末端イソペプチドは活性化に伴い一部分解し、C 末端

Ser がデヒドロアラニンを形成して C 末端セグメントに 1 残基だけ結合するという副反応がわずかに見られた。ピペリジン処理、精製の後セグメント 3 との縮合を同様に行い 7 を得た。ついで、1, 2, 7 をワンポットチオエステル法¹⁵により縮合した。縮合反応、HPLC による精製途上で溶解性等の問題は全くなく、合成デザインは良好であることが示された。

得られた全長のポリペプチド 8 を銀イオンにより処理し、Acm 基の除去を行った。反応の完了は、質量分析によって確認し、ゲルろ過クロマトグラフィーで精製した。ついで、DMF 中で Pal-OSu との反応を行い Pal 化を行った。残念ながら Pal 化後は HPLC 上で目的物を確認することはできず、また粗生成物は質量分析によっても確認できなかった。そこで、C-末端セグメント 5 について、Pal 化を行い、その前後で質量分析を行った。しかし、Pal 化前は目的物が確認できたが、反応後は質量分析での観測が全くできなかった。そこで、両ペプチドをペプシン消化によって断片化し、混合物のままそれぞれ MALDI-TOF MS によって分析した。Pal 化前のペプチドに関しては、Cys 残基を含むほぼ全領域が観測できたのに対し、Pal 化後は Cys 残基を含む領域は全く観測されなかった。また、Ellman 試薬で Pal 化後のセグメント 5 に残存するチオール基を解析したところ、各 Cys 残基あたり 2% 以下であった。以上のことから、Pal 化は進行したと判断した。Pal 基の高い疎水性により、ペプチドのイオン化能が極端に低下することが、質量分析を困難にする原因と思われる。塩基性の高いヒストン H4 の場合、一つの Pal 基を導入しても HPLC 上での観測、また質量分析も可能であったことから¹¹、Pal 基付近のアミノ酸の性質によりイオン化能が大きく左右されるようである。今後、このような疎水性の高いタンパク質の効率的な質量分析法の開発が望まれる。

最後に、バイセル中に合成 CAV を挿入した。従来法に従い、バイセル溶液を調製した後、凍結乾燥し

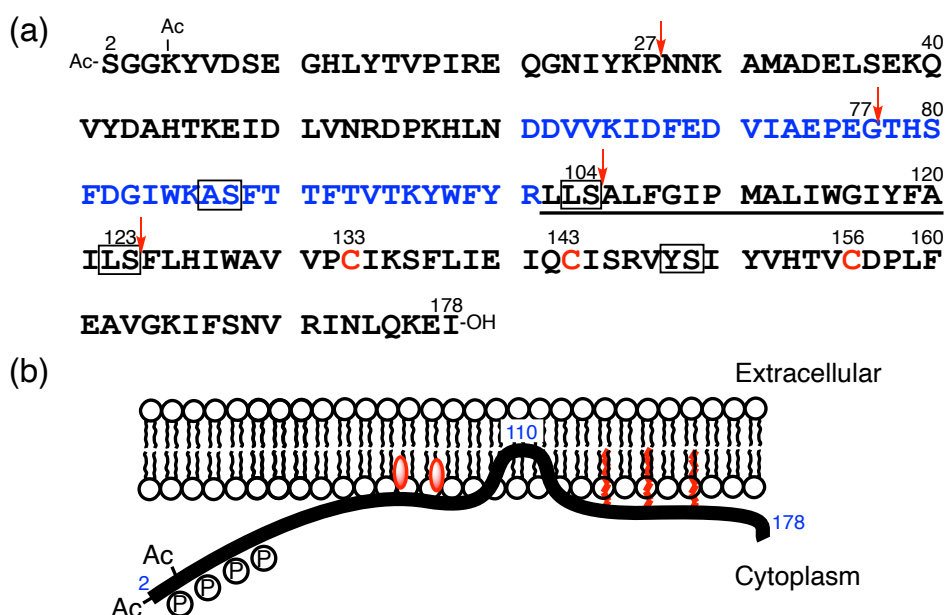


図 2 (a) CAV-1 のアミノ酸配列。下線は膜挿入領域、青色はオリゴマー形成領域、四角はイソペプチド形成部位、(b) CAV-1 の推定構造。

た合成 CAV パウダーに直接加え、膜中でのフォールディングを行った。バイセル挿入 CAV の CD スペクトルを測定したところ、組換え CAV とよく似た α -ヘリックスに富むスペクトルが得られ、合成 CAV が首尾良くフォールディングしたことが示唆された¹⁹。

3. まとめ

本稿で紹介した完全合成、また今後、半合成を組み合わせるにより、CAV と膜の相互作用の詳細な解析に加え、部位特異的な化学修飾導入による CAV の機能制御研究を進めることが可能となる。これらの研究は、カベオラ形成や物質輸送だけではなく、CAV を介した多様な生体機構の理解につながり、その疾患との関連も明らかにしていけると考えている。

リファレンス

- Palade, G. E. J Appl Phys 1953, 24, 1424-1432.
- Yamada, E. J Biophys Biochem Cytol 1955, 1, 445-458.
- Parton, R. G.; Kozlov, M. M.; Ariotti, N. J Cell Biol 2020, 219, e201905071.
- Parton, R. G.; McMahon, K. A.; Wu, Y. Curr Opin Cell Biol 2020, 65, 8-16.
- Epand, R. M.; Sayer, B. G.; Epand, R. F. J Mol Biol 2005, 345, 339-350.
- Parton R. G.; del Pozo, M. A. Nat Rev Mol Cell Biol 2013, 14, 98-112.
- Parat, M. O.; Fox, P. L. J Biol Chem 2001, 276, 15776-15782.
- Palà-Pujadas, J.; Albericio, F.; Blanco-Canosa, J. B. Angew Chem Int Ed 2018, 57,

- 16120-16125.
9. Huang, D. L.; Li, Y.; Liang, J.; Yu, L.; Xue, M.; Cao, X. X.; Xiao, B.; Tian, C. L.; Liu, L.; Zheng, J. S. J Am Chem Soc 2020, 142, 8790-8799.
10. Huang, D. L.; Montigny, C.; Zheng, Y.; Beswick, V.; Li, Y.; Cao, X. X.; Barbot, T.; Jaxel, C.; Liang, J.; Xue, M.; Tian, C. L.; Jamin, N.; Zheng, J. S. Angew Chem Int Ed 2020, 59, 5178-5184.
11. Hojo, H.; Suetake, I. Arkivoc 2021, 186-197.
12. Hojo, H.; Aimoto, S. Bull Chem Soc Jpn 1991, 64, 111-117.
13. Sohma, Y.; Sasaki, M.; Hayashi, Y.; Kimura, T.; Kiso, Y. Chem Commun 2004, 124-125.
14. Hojo, H.; Tanaka, H.; Hagiwara, M.; Asahina, Y.; Ueki, A.; Katayama, H.; Nakahara, Y.; Yoneshige, A.; Matsuda, J.; Ito, Y.; Nakahara, Y. J Org Chem 2012, 77, 9437-9446.
15. Asahina, Y.; Kamitori, S.; Takao, T.; Nishi, N.; Hojo, H. Angew Chem Int Ed 2013, 52, 9733-9737.
16. Asahina, Y.; Komiya, S.; Ohagi, A.; Fujimoto, R.; Tamagaki, H.; Nakagawa, K.; Sato, T.; Akira, S.; Takao, T.; Ishii, A.; Nakahara, Y.; Hojo, H. Angew Chem Int Ed 2015, 54, 8226-8230.
17. Veber, D. F.; Paleveda, Jr., W. J.; Lee, Y. C.; Hirschmann, R. J Org Chem 1977, 42, 3286-3288.
18. Hojo, H.; Onuma, Y.; Akimoto, Y.; Nakahara, Y.; Nakahara, Y. Tetrahedron Lett 2007, 48, 25-28.
19. Hojo, H.; Takei, T.; Asahina, Y.; Okumura,

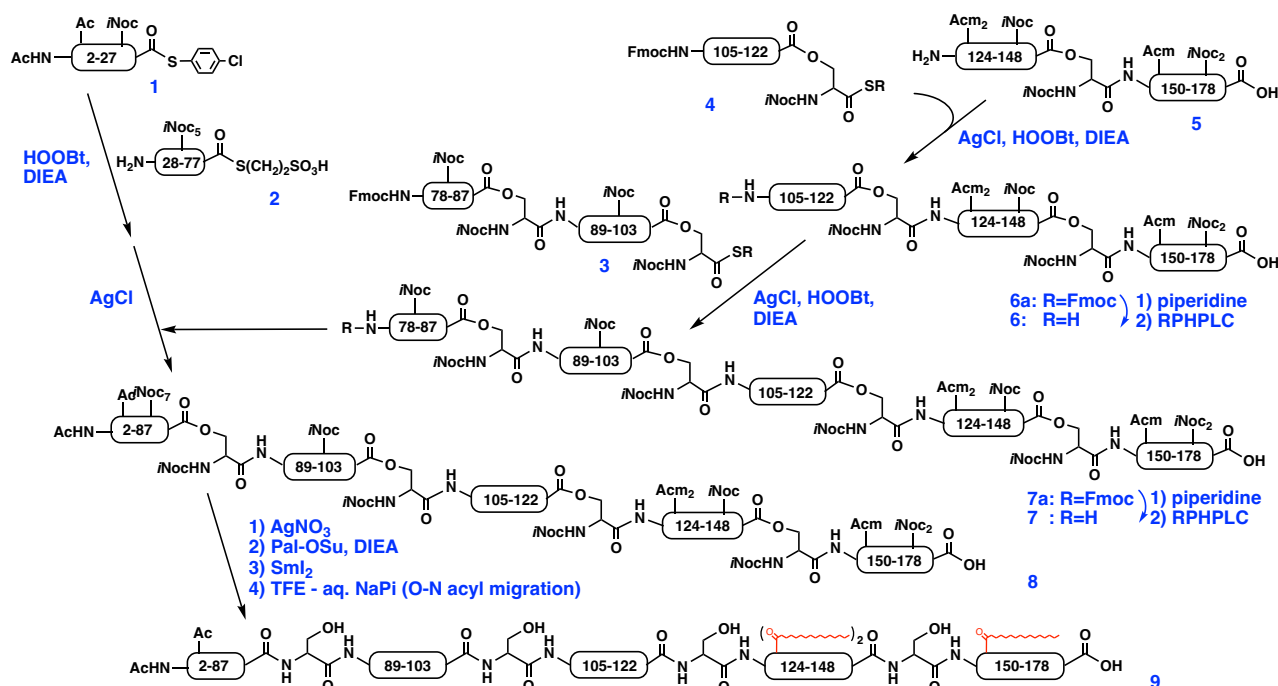


図3 CAV-1の全合成ルート

N.; Takao, T.; So, M.; Suetake, I.; Sato, T.; Kawamoto, A.; Hirobayashi, Y. Angew Chem Int Ed 2021, 60, 13900–13905.

すえたけ いさお
(中村学園大学 栄養科学科
suetake@hotmail.com)
ほうじょう ひろのぶ
(大阪大学 蛋白質研究所
hojo@protein.osaka-u.ac.jp
http://www.protein.osaka-u.ac.jp/organic/)

ペプチドを用いたアレルギー感作性試験の開発 および、ペプチド合成を学生実験に 導入した試み

1. はじめに

この度 PNJ への寄稿の機会を頂きました武庫川女子大学の矢野義明先生に感謝致します。甲南大に赴任して 13 年となります。お蔭様で何とかペプチド研究を続けております。当初、当研究室で取り組んでいる研究全ての紹介を考えていましたが、この世界で何とか生き残れるようにとネタになりそうなものなら何でも飛びついたせいか、紹介するには内容が薄く、互いに関連性の少ない研究ばかりになっておりました。学生の頃から行っているマイクロアレイ研究^{1,2} (恩師の東工大三原久和先生、共同研究者の HiPep 研究所軒原清史先生)、アミロイドに関する研究^{3,4} (スクリプス研究所 Jeffery W. Kelly 先生、東工大小島英理先生)、甲南大で始めたミネラルゼーション研究⁵ (アレイ研究含め龍谷大富崎欣也先生)、PNA 含有ペプチド研究⁶などから、最近ではナノポア



白井 健二

研究⁷ (東京農工大川野竜司先生⁸, 横浜国大川村出先生⁹) も行っています。さらに地域連携の誼で、電磁波の影響研究¹⁰ (株式会社ディーエスピーリサーチ) を行い特定プロジェクト研究所¹¹ を設立しましたし、しまいにはペプチドとは無関係の研究¹² (当研究室武川公先生, 株式会社クリーンケミカル) にも携わりました。(以上 () 内の方々には特にお世話になりました。この場を借りて感謝いたします。) このようにテーマを並べただけでも話が発散していますので今回は 1 つに絞り、本学会の先生方のご研究とは毛色が異なる、ペプチドによるアレルギー感作試験の開発研究の報告を致します。また、所属学部設立当初から学部 1, 2 年生の学生実験としてペプチド合成を教えていますので、その報告も致します。

2. ペプチド研究におけるけもの道?

日本では、アレルギー性疾患は国民の約半数が罹患する事態となっており、もはや国民病と言われております。我々の身の周りは化成品で溢れており、特に皮膚は常に何らかの化学物質に暴露されており、接触性皮膚炎を生じやすくなっています。これを回避するためには、化学物質の皮膚感作性を正確・迅速に評価・予測することが重要です。これまで、この感作性を精度よく評価するために動物実験が用いられてきました。しかし最近では倫理的問題が大きくなり、動物実験代替法への移行が化粧品業界を中心に試みられています。

その代替法の一つにペプチドを用いる DPRA (Direct Peptide Reactivity Assay)¹³ があります。DPRA はペプチドと被験物質との反応後、HPLC を用いて未反応ペプチドを測定し、その減少率から感作性を予測する方法です (図 1)。しかしながら、DPRA は水溶液中で行うため疎水性物質の測定は難しいこと、煩雑で時間がかかり、多サンプルを簡便に評価できないことなどが問題となっています。さらに、ペプチド科学に関わっている者としては、使用する 2 配列がなぜこの配列なのか、弱い結合は平衡反応なのにこの方

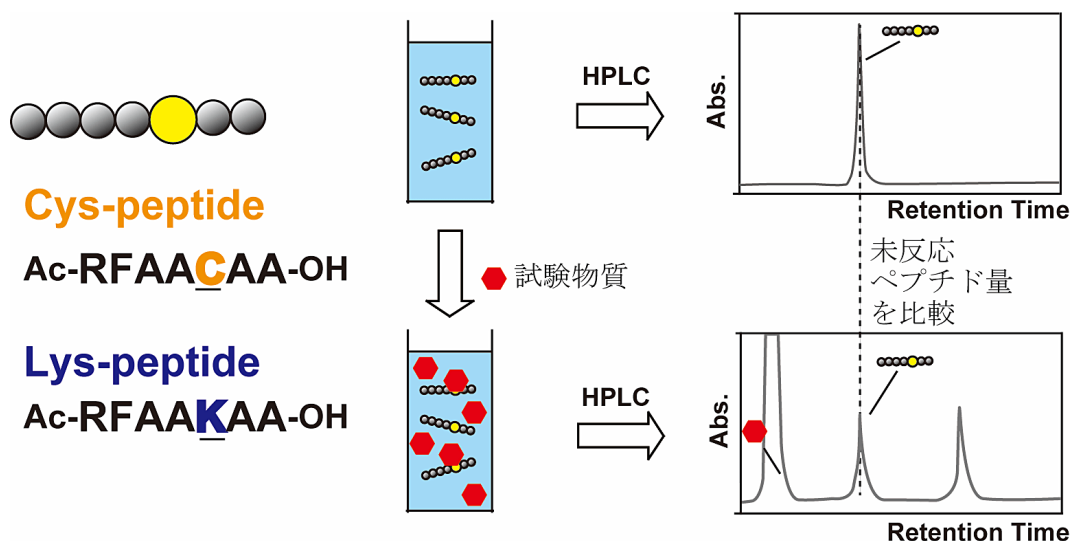


図 1 DPRA の概要

法で分析できるのかなどの疑問が湧いてきます。しかし、本手法は OECD のプロトコルとして認証されており、化粧品の安全性評価では、各機関、企業で既に実施されている手法となっています。一方、化粧品開発には直結しない安全性試験の開発は、各企業には余力がなく、また感作性有無の予測のみに重点をおいた科学的でない側面もあるために、研究者はほとんど誰も手をつけておりませんでした。でも誰かがやらないと普及は難しいのではと思います、しがらみもなく何でもやれるという立ち位置にいる私が進む道ではと思います、道なき道、動物実験代替法だけに、けもの道に足を踏み入れることとなりました。

2016 年より当研究室に所属して下さっている浜田芳男先生のご助力も得て、HPLC を使わない、吸光測定とペプチド工学技術を融合させた C-SPRA (Chromophore-Solid phase Peptide Reaction Assay) の構築を行いました¹⁴。本法のコンセプトは、ペプチド固相合成の考え方そのものでして、検出用ペプチドを両親媒性のマイクロビーズに固定してしまうことで、従来からの懸念であった諸問題を解決しようというものです (図 2)。具体的には、DPRA で使用する試験用ペプチドを、有機系、水系どちらの溶媒にもなじむ、脱樹脂リンカーを有しないペプチド合成用ビーズ上に合成し脱保護してペプチドを配置します。このビーズを用いれば、非水溶性の測定したい物質も有機溶媒に溶かして感作性反応実験を行え、溶媒置換もできます。その際、過剰な未反応の測定物質も取り除けるなどの利点もあります。さらにアミノ基やチオール基の指示薬^{15,16}とそれぞれの脱指示薬を用いることで、分光法での検出を可能としました。その結果、DPRA では測定できなかった難水溶性物質においても簡便で精度の高い評価が可能となりました。論文投稿の際、査読者からは、当初の懸念通り、DPRA 自体が Oversimplistic chemistry だからそれを改良した本研究も、可とはしにくいと言われたのですが、これから本法を使って本格的な Chemistry となる研究につなげたいと熱く返答したところ、思いが通じたのか掲載が許可され、けもの道でも何とか皆様が認めて下さる道になったと大変嬉しかった記憶がございます。

さらにより簡便かつ汎用性の高い手法として、固相担体を磁性ビーズにした C-SPRA-MB (C-SPRA on Magnetic Beads) も開発しました¹⁷ (図 3)。磁性ビーズへのペプチド固相合成法の確立を致しましたが、ビーズの耐久性が悪く、Mtt 基などの弱酸で脱保

護される保護基を使用する必要があること、使用できるアミノ酸が制限されることが課題として残りました。従って DPRA で使用していた 2 配列のうち Cys 含有配列の方は、ビーズが還元されてしまうせいか、残念ながら測定が行えませんでした。従って Lys 含有配列のみですが、磁性ビーズですとペプチドに対する化学物質の接触性が表面のみなので高いせいか、C-SPRA より感度良く感作性物質を検出できることが示されました。磁性ビーズを使用しているため、磁石とチューブを用いるだけで汎用性も高いことも利点です。

C-SPRA は簡便である反面、次の課題も残されました。1) OECD プロトコルを踏襲するとなると分子量不明の試験物質の調製が難しい、2) 混合物中での感作性物質の特定は難しい、3) 感作性物質の反応様式などの解析は難しい、などです。これら問題の多くは C-SPRA では色素結合による間接的測定を行っていることが起因と考えられます。そこで、感作性物質と固定化ペプチドの反応後、それらを結合状態で固相から切り離して直接、結合体を観測する手法を考えました。具体的には、光切断リンカー含有ペプチドビーズを用いた、質量分析による解析を行う M-SPRA (Mass spectrometry-based SPRA) を開発しました¹⁸ (図 4)。その結果、混合物中であっても感作性物質を高感度に同定することが可能となり、結合体の分子量を基に感作性物質とペプチドの結合様式の予測にも成功しました。この手法は MS の代わりに NMR などを用いることも可能となりますが、サンプル

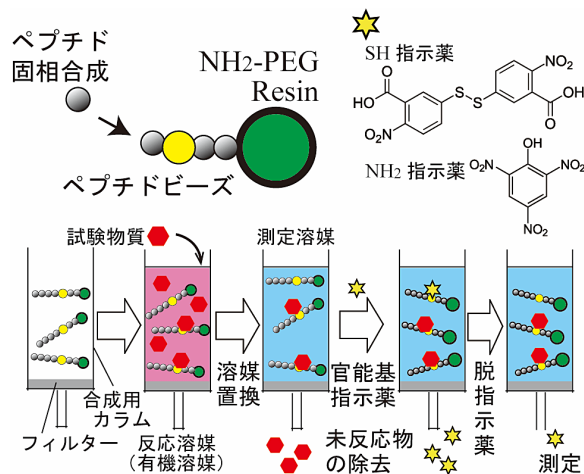


図 2 C-SPRA の概要

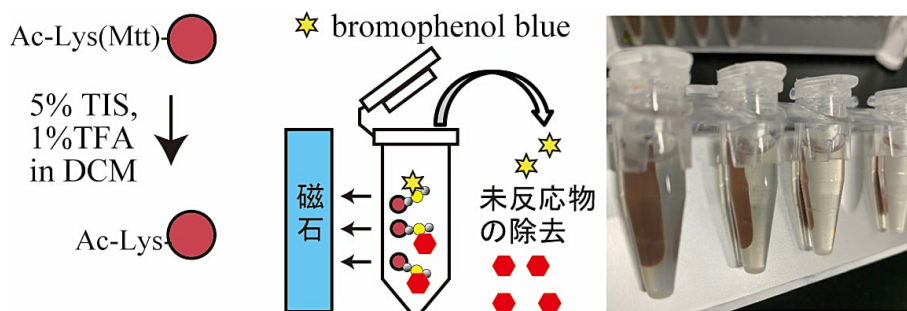


図 3 C-SPRA-MB の概要

ル量などがネックとなりそうです。

以上より C-SPRA は汎用性、M-SPRA は MS による詳細解析が可能というメリットがあります。簡便さと詳細さは当たり前ですがトレードオフの関係にあり、簡単に短時間で様々なことがわかる、万能な測定法は難しく、目的に応じて生産工程末端などでは C-SPRA、研究・開発における解析の場面では M-SPRA と使い分けての利用が考えられます。しかし簡便な C-SPRA においては、数（条件）を増やして測定を行うことで、詳細さを補う万能な測定法の構築が可能となるかもしれません。例えば、バッチ数を増やしてタイムコースを取ってみれば、固相なので解析が難しいとは思いますが仮初速度が求まるかもしれませんが、更なる解析が期待できます。また、マイクロアレイの知見から様々なペプチド配列を用意して測定を行えば、配列と様々な化学物質との反応性の相関が解析でき、動物実験を凌駕する情報取得が可能になることが期待できます。以上の研究は、株式会社マンダムと株式会社ダイセルのご援助も賜り大変感謝しております。こうしてけもの道に足を踏み入れましたが、最近では、ホーユー科学財団、マンダム動物実験代替法国際研究助成金、コーセーコスメトロジー研究財団などの化粧品業界のみならず、ニッポンハム食の未来財団、東和食品研究振興会などの食品業界、テルモ生命科学振興財団などの医療機器業界などからもご援助をいただいております、この場を借りて御礼申し上げますとともに、本法は、医薬、医療装置、食品、化粧品、化成品に含まれるあらゆる物質への適用が考えられ、医療・産業界への幅広い応用が期待されていると実感しています。

3. ペプチド科学のすそ野を広げる

以上のような研究だけではなく、教育においても何らかの特色を出せないかということで、13 年間実施してきましたのが、1, 2 年生対象の学生実験でのペプチド合成です（図 5）。これは本学部のみ、おそらく世界でも稀な試みではないかと自負しています。当初は学部 2 年生配当だったのですがカリキュラム変更で、現在は学部 1 年生全員に 4 日間でペプチド固相合成を教えております。C 末端 2 残基以外は、残り 2, 3 残基ですが好きにアミノ酸を選んで 2 日間合成してもらうという試みです。3 日目に脱樹脂脱保護を行い、4 日目に LC-MS での分子量、純度、溶出時間などの結果を基に解析します。皆がそれぞれ違う配列ですので、HPLC 溶出時間も様々で、それらを比べることで考察が深まる仕掛けになっています。昨年度からは 2 年生実験で、1 年生で合成したペプチドを使ってアミノ酸分析を行い、分析技術も磨きます。こうすることで、2 年生の夏休み頃には希望者は、当研究室で扱うペプチドの合成や精製の研究補助をしていただくことが可能となり、研究者の卵として経験を積んでもらうシステムとなっています。このような試みを実行できたのも、1, 2 年生実験のカリキュラム検討において私に裁量を与えてくださった学部の先生方のお陰でして大変感謝しております。また本実験の遂行・成功のために、当研究室の院生が TA として多大なるサポートをしてくれていることにも感謝しております。

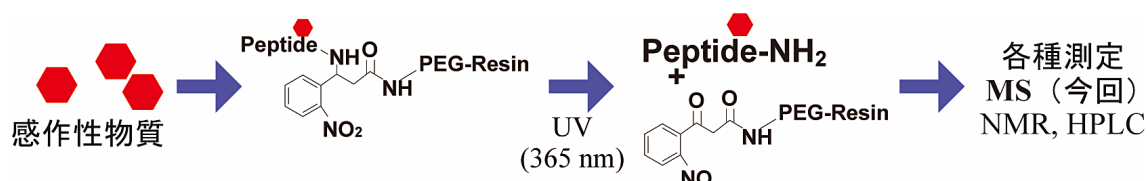


図 4 光切断リンカーを用いた M-SPRA の概要

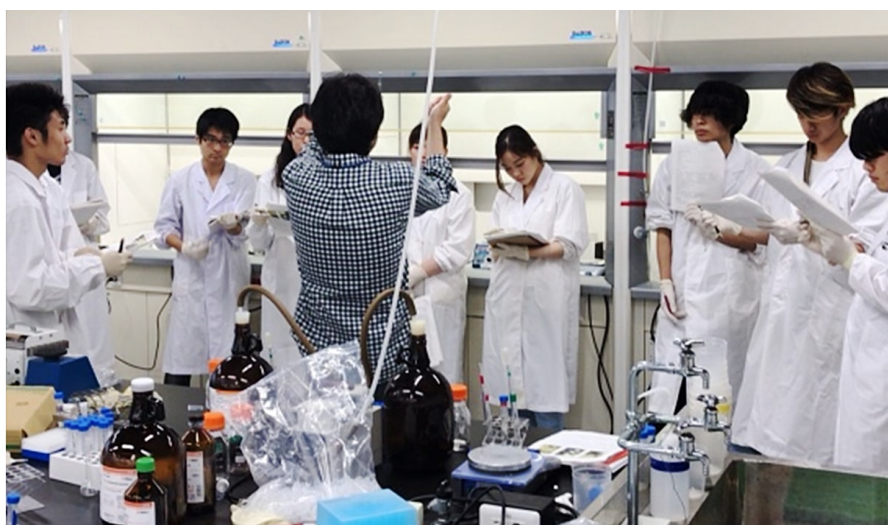
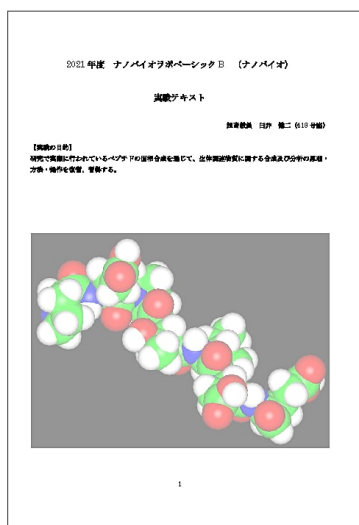


図 5 学生実験テキストの表紙（左）と実験風景（右）

4. おわりに

紙面の都合上、お名前を挙げる事ができませんでしたが、ご協力いただいた多くの学生諸氏、企業の方、諸先生方に改めて御礼申し上げます。これからも更なるペプチド科学の発展のため、自身の研鑽を積み上げながら貢献できればと考える所存です。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. Usui, K.; Kikuchi, T.; Tomizaki, K.; Kakiyama, T.; Mihara, H. Chem Commun 2013, 49, 6394–6396.
2. Tominaga, Y.; Usui, K.; Hirata, A.; Ito, H.; Nokihara, K. Bioorg Med Chem 2018, 26, 3210–3216.
3. Usui, K.; Hulleman, J. D.; Paulsson, J. F.; Siegel, S. J.; Powers, E. T.; Kelly, J. W. Proc Natl Acad Sci USA 2009, 106, 18563–18568.
4. Usui, K.; Mie, M.; Andou, T.; Mihara, H.; Kobatake, E. J Pept Sci 2017 23, 659–665.
5. Ozaki, M.; Imai, T.; Tsuruoka, T.; Sakashita, S.; Tomizaki, K.; Usui, K. Commun Chem 2021, 4, 1.
6. Usui, K.; Okada, A.; Kobayashi, K.; Sugimoto, N. Org Biomol Chem 2015, 13, 2022–2025.
7. Shimizu, K.; Mijiddorj, B.; Usami, M.; Mizoguchi, I.; Yoshida, S.; Akayama, S.; Hamada, Y.; Ohya, A.; Usui, K.; Kawamura, I.; Kawano, R. Nat Nanotechnol 2022, 17, 67–75.
8. Kawano, R. Peptide Newsletter Japan 2020, 117, 6–8.
9. Kawamura, I. Peptide Newsletter Japan 2022, 124, 8–11.
10. 白井健二; 富樫浩行; 圓東那津実; 尾崎誠; 有本米次郎; 裏鍛武史; 大沢隆二; 皆木幸一; 中西伸浩; 梅谷智弘 日本電磁波エネルギー応用学会論文誌 2017, 1, 17–24.
11. <https://www.konan-u.ac.jp/hp/RINNIR/>
12. 三軒隼人; 藤田敏; 川田原瑠勇; 武川公; 白井健二; 原田陽滋 医療機器学 2021, 91, 315–332.
13. Gerberick, G. F.; Vassallo, J. D.; Bailey, R. E.; Chaney, J. G.; Morrall, S. W.; Lepoittevin, J. P. Toxicol Sci 2004, 81, 332–343.
14. Miyazaki, H.; Hamada, Y.; Takaishi, H.; Minamino, Y.; Ikeda, H.; Mekata, H.; Takaishi, M.; Yamashita, K.; Usui, K. Analyst 2020, 145, 3211–3216.
15. Gisin, B. F. Anal Chem Acta 1972, 58, 248–249.
16. Ellman, G. L. Arch Biochem Biophys 1959, 82, 70–77.
17. Miyazaki, H.; Takaishi, H.; Ikeda, H.; Ariumi, H.; Hamada, Y.; Yamashita, K.; Usui, K. Processes 2020, 8, 1257.

18. Miyazaki, H.; Samejima, Y.; Iwata, K.; Minaminom, Y.; Hikida, S.; Ariumi, H.; Ikeda, H.; Hamada, Y.; Yamashita, K.; Usui, K. Int J Mol Sci 2020, 21, 8332.

うすい けんじ
甲南大学 フロンティアサイエンス学部
生命化学科
kusui@konan-u.ac.jp
https://www.konan-u.ac.jp/hp/FIRST_usui/

生命の起源からの「ペプチド」へのアプローチ

はじめに

まず初めに今回執筆の機会をいただきました矢野義明先生(武庫川女子大)に深く御礼申し上げます。私はペプチド化学というよりはペプチドの進化という観点から研究を進めてまいりました。学会の多様性という面からお話をいただいたと思い、そもそものペプチド研究との出会う以前の話から始めたいと思います。と申しますのも私が研究を志したのは30代に入ってからで20代はもっぱら地方の高校教師として悪戦苦闘しておりました。赴任した学校がいわゆる教育困難校であったため、研究とは全くかけ離れた日常的に生じる「事件」に日々追われていました。そのような中で大学では物理しかやってこなかった私は初歩的な生物や化学を教えることになり、生物がそもそものように出来たのか、説明できないことに気が付きます。物理法則は全宇宙で絶対的に成り立つという信念がありましたので、生命現象をどう物理的に理解するかが当時の課題となりました。現在は合成生物学(synthetic biology)という分野も興隆し、「生命の起源」研究もそれほど奇異な目で見られなくなりましたが、当時は(今もそうかもしれませんが)かなり正面から取り上げるには勇気がある分野であったと思います。どのようにアプローチして良いものかわからず途方に暮れていた頃、たまたま伏見譲先生(当時、埼玉大学教授)が生命の起源を物理学的アプローチで取り組んでおられることを知り埼玉大学に伺ったのは30歳を過ぎた頃でした。伏見先生は1982年に実験室内進化の材料として大腸菌繊維状ファージM13(ファージディスプレイで用いられている)コートタンパク質のメジャープロテイン(gene 8)に変異を加えて実験されていました¹。この研究を後のヒトゲノム計画の先駆けの会議となった米国アспен物理学センター・コンピュータ遺伝学ワークショップで発表されたのですが、その会場にいたのが後にノーベル賞を受賞するG. P. スミス博士でした。スミス博士はおそらく上述の研究成果を参考にして伏見先生とは異なり、M13のマイナープロテ



根本 直人

ン (gene3) の進化を考え、gene3 の融合タンパク質を作成したと想像され、それが有名な現在のファージディスプレイです²。そのため、伏見先生はスミス博士のことを以前から存じており、少々悔しい思いもあったのではないかと邪推しております。

1988 年にロシアのシュピリン博士が無細胞翻訳系の連続合成系でタンパク質を従来に比べ格段に大量合成できることを *Science* に発表された³ ことを知り、伏見先生は試験管内で mRNA (遺伝子型) とそれがコードしたポリペプチド (表現型) を試験管内で連結することを着想されたのではないかと思います。伏見先生は生命の進化のためには必ず遺伝子型と表現型の対応付けが必要であることに着目され、ウイルス (ここではエンベロープ型ウイルスは除く) を遺伝子型と表現型が単純に結合した (※この結合は淘汰プロセスと一緒に連結体として振る舞うのであれば、化学結合の種類は問わない) 対応付け戦略 (ウイルス型戦略) をもつ進化形態と考えました。RNA 酵素 (リボザイム) は遺伝子型と表現型が一つの分子に乗った進化形態 (リボザイム型戦略) であり、後に DNA も酵素活性をもつ DNAzyme が発見されましたがこれも遺伝子型と表現型が一つの分子ののったリボザイム型分子と呼ぶことができます。細胞は袋に包まれることで遺伝子型と表現型が対応付けられた形態であると考えられるので、これはそのまま細胞型戦略と呼ぶことにしています (図 1)。ウイルスは通常、宿主によって命名されます。例えば、植物に寄生するウイルスは植物ウイルスであり、動物ウイルスは動物に寄生します。それに倣い、試験管 (in vitro) で無細胞翻訳系を使ってウイルス (型分子) ができれば試験管ウイルス (in vitro virus) となります。

私が高校教師を辞めて伏見先生のところで最初の博士課程学生として研究を始めた頃、伏見先生から初めて in vitro virus の話を伺った時のことを今でもよく覚えています。

一通り in vitro virus の説明をいただいたところで、その in vitro virus はどのように作ればよいのか伺った際、伏見先生は一言、「それは君が考えるのだよ」と言われ、呆然としました。そうは言っても分子生物学の基礎も何もわかっていない当時の自分だからそのテーマに何の疑問も持ちませんでした。生化学や分子生物学を多少とも学んでいたら引き受けたかどうかはなはだ疑問です。無知ほど強いものはない。

そのようなわけで卒研にまじって電気泳動の実験

などをしながら、ワトソンの「遺伝子の分子生物学」を読み始めたわけですが、in vitro virus は遥か遠くに漂っていました。

さすがにまずいと思ったのか、伏見先生は当時ファージディスプレイで取得されたアビジンに結合するペプチドを mRNA にコードし 3' 末端にアビジンを化学的に付加することで、in vitro virus を作るというアイデアを提案され、そこに向けて研究が始まりました。

In vitro virus (mRNA display) 事始め

さて、1992 年のある日、相変わらずワトソンの「遺伝子の分子生物学」を読んでいた時にあるページで釘付けになりました。それは翻訳系のところでピューロマイシンという抗生物質がリボソームの A サイトに入ったところを描いたものでした。mRNA の 3' 末端にこのピューロマイシンを連結したらリボソーム上で合成されたポリペプチド鎖と連結するのではないかとそう思いつくとすぐさま伏見先生の教員室に押しかけ、先生と二人で白板の前に立ったまま 3 時間以上可能性を議論したことが思い出されます。現在につながる in vitro virus (mRNA display) 開発の発端でした。私は今でも教科書的な本を読むのが好きなのですが基本的なアイデアの源泉がそこにあるように思えるからです。

その後、紆余曲折があったものの結果的には今ももう存在しない東京の町田にある三菱化学生命科学研究所の柳川弘志博士 (後に慶應義塾大学教授) にこの野心的な in vitro virus のテーマを共感いただき幸いにも特別研究員として採用して頂き研究を続けることが叶いました。柳川博士はもともと天然有機化学を専攻されていた関係でピューロマイシンを 3' 末端に付加するところで貢献いただきました。これによりピューロマイシンにヌクレオチドを付加することができ、これを酵素的に mRNA に連結するという作業的にはかなり大変な仕事となりましたが、何とか見通しがついて 1996 年の札幌での日本分子生物学会でポスター発表しました。その会場で私のポスターを見て「あっ、同じことをやっている」と声を上げた参加者がいました。当時、ハーバード大学のショスタック研でポスターをしていた菅裕明先生 (現、東京大学教授) でした。詳しくは伺えませんでした。ショスタック研で

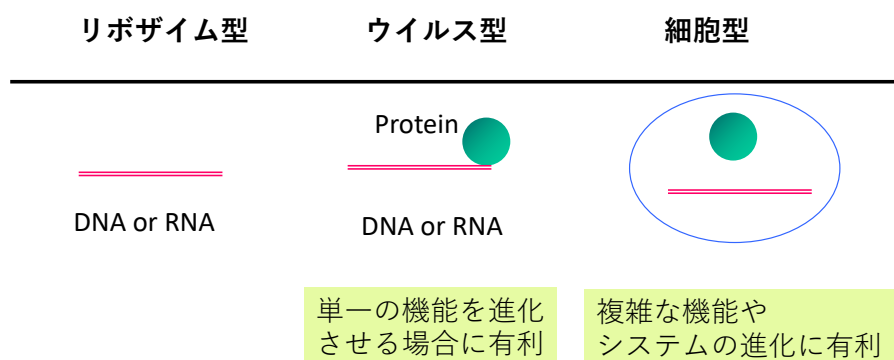


図 1 分子進化に必要な条件 (遺伝子型と表現型の対応付け)

はどうやら同じことをやっている研究者がいると知って、大変、驚きました。こんなバカなことを考える者は自分くらいではないかと思ひ実験していましたが、世界では必ず同じようなことを考える人間がいるということを身をもって知った次第です。当時、ショスタック研は年に 5, 6 報、Nature や Science に発表していたため、いつ先を越されて発表されるか 1 年間、気が気ではありませんでした。ピューロマイシンは mRNA の 3' 末端に直接付加するだけだと伸長中のペプチドと連結しません。そこで mRNA の 3' 末端にスペーサの DNA を介してピューロマイシンを付加するとリボソームは RNA と DNA の連結部分で停止します。この時、リボソームの A サイトには DNA 部分が鋳型として（恐らく）入り込むため対応するアミノアシル tRNA は DNA の鋳型では安定して存在できません。そのため、mRNA の DNA スペーサーに付加したピューロマイシンが伸長中のペプチドの C 末端と連結できるようになることを発見し 1997 年に論文にしました⁴（図 2）。この 3 ヶ月後、ハーバード大ショスタック研のロバーツらが PNAS 誌に最終的な形態は同じものを発表しました⁵。これを見た時、当時、今一つ確信を持てなかった私はホッとしたことを覚えています。

In vitro virus (mRNA display) から cDNA display へ

In vitro virus はファージディスプレイに倣い mRNA display という呼称の方が通称となった。しかし、当初実用化には程遠く、mRNA とそれにコードされたポリペプチドがピューロマイシンを介して連結する効率はたかだか 0.1% 以下のため RI ラベルでようやく確認できる程度でした。そこで当時の最重要課題の一つは in vitro virus を実用的にすべく改良す

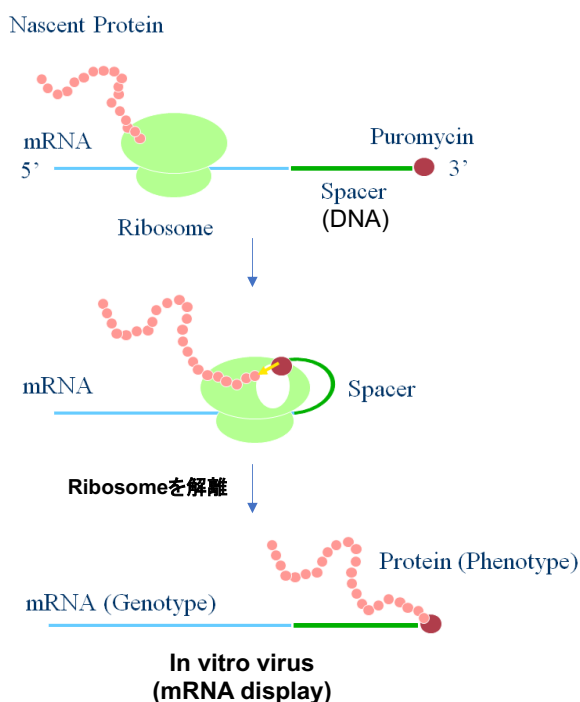


図 2 In vitro virus 形成の概略

ることでした（特にピューロマイシンの付加反応、リンカーと mRNA との連結反応等、各プロセスの効率が極めて悪かった）。しかし、もう一つ、当時の筆者はこの in vitro virus で何を進化させるかでも大いに頭を悩ませました。その頃当時の三菱化学生命研（関係者には L 研の方が通りが良い）の柳川研の隣にはたまたまペプチド学会会員の佐藤一紀博士がおられました。佐藤博士が極めて特異性と親和性が高い（Kd が $\sim$ pM オーダー）イモ貝由来のコノトキシンというペプチド性毒素を研究されていました。コノトキシンの TOF-MASS による配列解析のためにプロテアーゼで分解しようとしてもなかなか分解できないで困っているという話を聞き、コノトキシンのようなジスルフィドで架橋された高親和性かつ高特異性のペプチドアプタマーを人工的に創製できればペプチドの創薬等がかかえる課題解決に大きな貢献ができるのではないかと考えました。10~30 残基程度のコノトキシンは分子内にジスルフィド結合を 2, 3 個含むため、mRNA display のように溶液中でペプチドを合成するのではなく、固相上で分子が別々に会合しないように合成させる必要があると考えました。また、固相上で合成後、架橋剤など修飾を考えると、mRNA を逆転写して安定化すべきと考えました。これが現在の cDNA display 実現に向かった端緒です。しかしながら 2000 年当時はヒトゲノム計画、ゲノム解析、プロテオーム解析の全盛期で、当時所属していた柳川研究室もそのような流れになっていました。私は自分の目指したい研究をするために独立した研究環境の必要を感じていました。そのような時に声をかけていただいたのが、当時、L 研の副所長をされていた小林利克氏でした。「一緒にベンチャーをやらないか」これが生命の起源研究から予想もしなかったベンチャー設立への始まりでした。このベンチャーもゲノム機能解析を目的とするものでしたが、基盤技術である mRNA display を最適化する上で cDNA display への研究ができたため、自分としては問題を感じませんでした。博士号取得後、ポスドクとして武者修行後の若い研究者にとって自分のアイデアで実験できる場所を早く見つけることがいかに重要かつ大変かを痛切に感じた頃でした。以降、他の会社や産総研、別のベンチャー設立と働く場所や立場は変わったものの、科学者としては一貫して cDNA display の最適化とこれを用いた進化実験に焦点を絞り、この研究ができれば立場や場所に拘りませんでした。伏見先生が研究統括をされていた JST 埼玉県地域結集型共同研究事業（埼玉バイオ）も兼任させていただきながら、ようやく in vitro virus が実用化して cDNA display として確立したときには 10 年の歳月がたっていました⁶。ちょうどその頃、立ち上げた産総研ベンチャーから埼玉大学に異動することになり、生命の起源への実験的アプローチが可能な環境になりました。

生命の起源的発想からのペプチド進化

紙面もなくなってきたため、埼玉大学に移ってからの生命の起源的興味から行った実験を簡潔に紹介します。私の興味の中心は翻訳系成立（RNA ワールドか

ら RNP ワールドの移行がなぜ生じたか、あるいは如何に生じ得るか)の謎解きにあります⁷。M. アイゲンのハイパーサイクル理論や擬種の理論から考察していきなり現在のようなリボソームやタンパク質ができたとは考えにくい。まずは RNA ワールドの次にはペプチドとの共生時代があったと考えられます。それでは、ペプチドはどのような潜在的な機能をもつのでしょうか？

そもそもペプチドには低分子とはどこまで特異的な相互作用が可能なのでしょうか？生命の起源的には ATP などを標的にするところかもしれませんが、身近なところでビオチンに対して結合するペプチドを cDNA display を用いて in vitro selection を行いました。これは当時、大学院生であった望月祐樹博士が行い、試行錯誤の末、結果的にはビオチンではなく固相上のアミノ基を特異的に認識するペプチドの取得に成功しました⁸ (ちなみにカルボキシル基には結合しない)。得られたペプチドは 30 残基程度ですが、この認識には 4 つの Cys が特定の架橋をすることが必要であり、Cys はペプチドの分子認識能に生命の初期から重要であった可能性があります。

また、細胞を構成する上で欠かせない脂質との相互作用も調べるべく、一つの例として DOPC リポソームに結合するペプチド (30 残基) の探索を cDNA display で行いました。この結果、リポソームに単に結合するものではなくしっかりと脂質に入り込むペプチドが得られました。そのため、GFP などのタンパク質の N 末端にこの配列を連結するとリポソーム上にきれいに並べることができます⁹。脂質とペプチドの間には比較的容易に相互作用が生じることがわかりました。

最後に、熊地重文博士が行った tRNA に対する Gly, Ala, Asp, Val の 4 種類のアミノ酸 (これらは有名なミラーの実験で生じるアミノ酸) からなるペプチドライブラリからの cDNA display を用いた in vitro selection を紹介します。結論からいうと、中性付近では核酸と静電相互作用しにくい側鎖を持つこれらの 4 種類のアミノ酸からなるペプチドでも tRNA の 3' 末端の “CCA” という 1 本鎖にのみ特異的に結合します。ただし、“UCG” でも同様に結合することから “pyrimidine, pyrimidine, purine” という塩基の違いを認識することまでわかりました¹⁰。これはペプチドが RNA とある程度特異的に相互作用できることを示唆しています。

おわりに

私は生命の起源の興味からある意味脈絡なくペプチドの in vitro selection を行い、生命の成り立ちに関して妄想し、今も魅了され続け研究しています。しかし、最近はスタートアップ企業の経営もしているためペプチドの医薬応用にも興味があります。基礎と応用はどちらも重要であり、難しい部分は異なるがサイエンスとしての面白さ、興味深さは変わらない。ワクワク感を大切に若い人々と研究していければと思っています。

最後になりましたがペプチド学会では大阪府大の藤

井郁雄先生、鹿児島大の伊東祐二先生、元産総研の久保泰先生、分子ロボティクス絡みで東京農工大の川野竜司先生、鳥取大学の松浦和則先生、名古屋大学の瀧口金吾先生、浅沼浩之先生、北陸先端大の藤本健造先生、現在は東京大学に異動された寺井琢也先生に大変お世話になっております。ここに感謝申し上げます。また、当然ながら埼玉大学の伏見譲先生を筆頭に研究室の学生、スタッフの皆さん、また、最近では無細胞翻訳系でお世話になっている埼玉大学理学部の戸澤譲先生に深く感謝申し上げます。

参考文献

1. Husimi, H.; Nishigaki, K.; Kinoshita, Y.; Tanaka, T. Rev Sci Instrum 1982, 53, 517-522.
2. Smith, G. P. Science 1985, 228, 1315-1317.
3. Spirin, A. S.; Baranov, V. I.; Ryabova, L. A.; Ovodov, S. Y.; Alakhov, Y. B. Science, 1988, 242, 1162-1164.
4. Nemoto, N.; Miyamoto-Sato, E.; Husimi, Y.; Yanagawa, H. FEBS Lett 1997, 414, 405-408.
5. Roberts, R. W.; Szostak, J. W. Proc Natl Acad Sci USA 1997, 94, 12297-12302.
6. Yamaguchi, J.; Naimuddin, M.; Biyani, M.; Sasaki, T.; Machida, M.; Kubo, T.; Funatsu, T.; Husimi, Y.; Nemoto, N. Nucleic Acids Res 2009, 37, e108.
7. Nemoto, N.; Husimi, Y. J Theor Biol, 1995, 176, 67-77.
8. Mochizuki, Y.; Nishigaki, K.; Nemoto, N. Chem Commun 2014, 50, 5608-5610.
9. Kobayashi, S.; Terai, T.; Yoshikawa, Y.; Ohkawa, R.; Ebihara, M.; Hayashi, M.; Takiguchi, K.; Nemoto, N. Chem Commun 2017, 53, 3458-3461.
10. Kumachi, S.; Husimi, Y.; Nemoto, N. ACS Omega 2016, 1, 52-57.

ねもと なおと
埼玉大学 大学院理工学研究科
物質科学部門
nemoto@mail.saitama-u.ac.jp
<http://park.saitama-u.ac.jp/~nemoto/>

訃報

日本ペプチド学会名誉会員
松尾壽之先生（享年 95 歳）
（国立循環器病研究センター研
究所名誉研究所長、宮崎大学
名誉教授）におかれましては、
令和 4 年 6 月 8 日にご逝去さ
れましたので、日本ペプチド
学会会員の皆様にお知らせい
たします。



松尾壽之先生は、東京大学薬学部でアミノ酸を起点とする天然物合成研究を行い、ラセミ化防止にご尽力されました。蛋白質一次構造解析で C 末端残基の高感度決定法が無いと聞かれ、経験を活かして C 末端残基を特異的にラセミ化する ^3H 標識法を開発されたそうです。当時、視床下部ホルモン研究をしていた米国 Schally 博士がこれを聞き及んで招聘され、微量の LH-RH の構造を短期間に決定され、博士のノーベル受賞に大きく貢献されたことは有名です。この際の先陣争いや構造決定の話はご自身の「ストックホルムへの道」、Nicholas Wade の「The Novel Duel」などに描かれています。

ご帰国後、大阪大学蛋白質研究所、医学部を経て、宮崎医科大学学生化学の教授に就かれました。LH-RH の研究経験より、生理活性ペプチド発見に基づく情報伝達機構の解明を行うと決められ、プロテアーゼを加熱・失活するペプチド抽出法、微量ペプチド精製法・構造解析法、平滑筋や GPCR を用いるアッセイ法などを開発され、オピオイドペプチド類、タキキニン系ペプチド類、ナトリウム利尿ペプチド類、アドレノメデュリン、グレリンなどを次々と発見され、世界でも極めて高い評価を受けられました。1987 年に「超微量ペプチド研究法の開発と新しい生理活性ペプチドの発見」で朝日賞、1989 年に「心房性ナトリウム利尿ホルモンの構造と機能に関する研究」で日本学士院賞、2010 年には文化功労者に顕彰されました。

その後の国立循環器病センター研究所長、宮崎医科大学学長の時代も通じて、松尾先生は若手研究者の育成にもご尽力されました。門下からは多くの研究者が生まれ、医学、生物学の分野で活躍されています。松尾先生の気さくな人柄とゆるぎない研究への姿勢は、研究者のみならず安藤忠雄さんなど様々なジャンルの人々より敬愛を集めておられました。

松尾先生の卓越したご業績とお人柄に敬意を表し、心から深くご冥福をお祈り申し上げます。

日本ペプチド学会
会長 坂口 和靖

日本ペプチド学会からのお知らせ

《2022 年度行事予定》

2022 年 7 月

Peptide Newsletter Japan No. 125 発行

2022 年 8 月 8 日 (月)～10 日 (水)
第 54 回若手ペプチド夏の勉強会
場 所：オンライン開催
世話人：谷口 敦彦、田口 晃弘、
今野 翔（東京薬科大）

2022 年 10 月

Peptide Newsletter Japan No. 126 発行

2022 年 10 月 25 日 (火)

第 111 回理事会・第 40 回評議員会合同会議

2022 年 10 月 26 日 (水)～28 日 (金)

第 59 回ペプチド討論会

場 所：トークネットホール仙台（仙台市民会館）
世話人：土井 隆行（東北大）、今野 博行（山形大）

2022 年 10 月 27 日 (水)

2022 年度日本ペプチド学会通常総会

2022 年 10 月 29 日 (土)

日本ペプチド学会市民フォーラム 2022

2023 年 1 月

Peptide Newsletter Japan No. 127 発行

2023 年 1 月（予定）

第 112 回理事会

《海外関連学会》

2022 年 8 月 28 日～9 月 2 日

36th European Peptide Symposium/12th International Peptide Symposium

Sitges, Spain

<https://www.eps2022.com/>

《日本ペプチド学会 第 17 期役員》

会 長 坂口 和靖（北海道大）
副会長 三原 久和（東京工業大）
理 事 北條 裕信（大阪大）〔庶務担当〕
向井 秀仁（長浜バイオ大）〔会計担当〕
林 良雄（東京薬科大）〔広報担当〕
松崎 勝巳（京都大）〔渉外担当〕
赤路 健一（京都薬科大）〔国際 PS 担当〕
藤井 郁雄（大阪公立大）〔海外 PS 担当〕
小出 隆規（早稲田大）〔若手担当〕
伊東 祐二（鹿児島大）〔会員担当〕
監 事 深瀬 浩一（大阪大）
南野 直人（循環器病研究センター）
評議員 糸永 全宏（国産化学）
大石 真也（京都薬科大）
大高 章（徳島大）
岡松 亨（味の素）

金井 和昭 (JITSUBO)
 川上 徹 (テクノプロ)
 栗山 尚浩 (ワイエムシィ)
 後藤 佑樹 (東京大)
 重永 章 (福山大)
 菅 裕明 (東京大)
 相馬 洋平 (和歌山県立医科大)
 玉村 啓和 (東京医科歯科大)
 出水 庸介 (医薬品食品衛生研)
 土井 隆行 (東北大)
 中瀬 生彦 (大阪公立大)
 鳴海 哲夫 (静岡大)
 関 正博 (神戸天然物化学)
 野水 基義 (東京薬科大)
 野村 渉 (広島大)
 長谷 俊治 (蛋白質研究奨励会)
 平井 雅寛 (長瀬産業)
 二木 史朗 (京都大)
 松浦 和則 (鳥取大)
 松島 綾美 (九州大)
 南方 宏之 (サントリー生命科学財団)
 森脇 浩樹 (浜理薬品工業)
 吉矢 拓 (ペプチド研究所)
 渡邊 路維 (渡辺化学工業)

編集後記

ペプチドニュースレター 125 号をお届けします。
 大変お忙しい中、記事をご執筆頂きました先生方に深く感謝いたします。ペプチド研究には「さまざまな道」があることを強めに感じていただける号になったかもしれません。是非ともお読みください！

本ニュースレターに関する読者アンケートを行っています。ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

125 号アンケートフォーム URL:

<https://forms.gle/vtz6KkwiNBi7SWb3A>

(編集委員: 矢野 義明)

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: 2022 年 7 月 28 日

編集委員

林 良雄 (担当理事) (東京薬科大学 薬学部)

TEL 042-676-3275

E-mail: yhayashi@toyaku.ac.jp

巢山 慶太郎 (九州大学 基幹教育院)

TEL 092-802-5849

E-mail: suyama@artsci.kyushu-u.ac.jp

矢野 義明 (武庫川女子大学 薬学部)

TEL 0798-45-9961

E-mail: yyano@mukogawa-u.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

薬師寺 文華 (北海道大学 薬学研究院)

TEL 011-706-3229

E-mail: fyakushiji@pharm.hokudai.ac.jp

(本号編集担当: 矢野 義明)