



PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

No.130

2023年10月

THE JAPANESE PEPTIDE SOCIETY

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

第 60 回ペプチド討論会の開催に当たって ～4年ぶりのフルバージョンでの開催～

晩秋の香り漂う 11 月 8 日 (水) より 11 月 10 日 (金) の日程で、第 60 回ペプチド討論会を滋賀県大津市・びわ湖ホール・中ホールおよび隣接するピアザ淡海にて開催する運びとなり、長浜バイオ大学バイオサイエンス研究科の向井秀仁と和歌山県立医科大学薬学部の相馬洋平が、共同して世話人を務めさせていただくこととなりました。今回は、新型コロナウイルス感染予防のための自粛対応が解除されて初めての開催となりますが、4年ぶりに懇親会を含めて討論会をフルバージョンで開催させていただけることを喜びとしております。

今回はまた、ペプチド討論会が「ペプチド化学討論会」として、初めて大阪大学蛋白質研究所・セミナー室で開催されてから、数えて 60 回目となる記念すべき討論会です。そこで会期 2 日目の 11 月 9 日 (木) に、「ペプチド討論会 60 年の歩みとペプチド科学 (60th anniversary of Japanese Peptide Symposium: Development of peptide science)」という表題で、記念セッションを企画いたしました。記念セッションにおきましては、まず Opening Remark として、日本ペプチド学会会長を務められた大阪大学名誉教授でいらっしゃる相本三郎先生に、ペプチド討論会およびペプチド学会の歩み、ならびに我が国におけるペプチド関連研究の発展について俯瞰いただいた後、アメリカペプチド学会、ヨーロッパペプチド学会、オーストラリアペプチド協会、インドペプチド学会、韓国蛋白質ペプチド学会から講演者をお招きし、我が国のペプチド研究者との共同研究や日本ペプチド学会との関わりなどを含めて、最新のご研究についてお話しいただけることとなっております。そして、最後に Closing Remark として、現日本ペプチド学会会長・坂口和靖先生 (北海道大学) にミニセッションをおまとめいただく予定です〔海外からの招待



向井 秀仁



相馬 洋平

講演者: Dr. Joseph J. Barchi Jr. (National Cancer Institute, USA), Prof. Annette G. Beck-Sickinger (University of Leipzig, Germany), Prof. Soo Hyuk Choi (Yonsei University), Prof. David Craik (University of Queensland, Australia), Prof. T. Govindaraju (Jawaharlal Nehru Center for Advanced Scientific Research, India), Prof. Anna Maria Papini (University of Florence, Italy), Dr. Joel Schneider (National Cancer Institute, USA), アルファベット順)。また通例のように、韓国蛋白質ペプチド学会より Dr. Yeongju Lee (Pusan National University) をお招きし、ご講演いただく予定です。このように今回の討論会は、通常以上に国際色豊かな討論会となっており、実際海外からの参加登録もかなりいただいております。

さらに第 60 回ペプチド討論会では、日本ペプチド学会賞が徳島大学・大高章先生に、奨励賞が東京薬科大学・山田雄二先生ならびに九州大学・巢山慶太郎先生に授与されます。受賞された先生方にお祝いを申し上げますとともに、先生方のご研究の益々の発展をお祈りしております。授賞式は、会期 3 日目の 11 月 10 日 (金) 午後に開催される日本ペプチド学会通常総会にて執り行われる予定です。また通常総会に引き続き、受賞された先生方に記念講演をいただく予定です、ご講演を拝聴させていただくことを楽しみにしております。

さて、第 60 回ペプチド討論会を開催させていただきます、びわ湖ホール・中ホールおよび隣接するピアザ淡海についてですが、風光明媚な滋賀県大津市の琵琶湖湖岸に位置しております。会場へは JR 石山駅、あるいは JR 膳所駅で京阪電車に乗り換えていただき、石場駅で下車されますと徒歩 5 分程度で会場にアクセスできます。また JR 大津駅からはバスでもお越しいただけます。会場の周りの琵琶湖の湖岸には遊歩道も整備されており、休憩時間等のリフレッシュには最適なところで、是非素晴らしい琵琶湖をご堪能いただければ幸いに存じます。

実際の討論会プログラムといたしましては、招待講演を含めた口頭発表をびわ湖ホール・中ホールで、ポスター発表、ランチョンセミナーならびに企業・団体展示は、隣接するピアザ淡海 3 階の大会議室で行います。両会場は徒歩 5 分程度で移動いただけます。本討論会は、上述いたしました会期第 2 日目に外国から招待講演者の方々をお招きし記念シンポジウムを開催する都合上、若手発表を含めた一般の口頭発表数がか

なり制約を受け、発表時間も通常より短く設定させていただいております。この点、参加者の皆様方にはご理解をいただければ幸いです。

また懇親会につきましては、会期 2 日目の 11 月 9 日 (木) 夕刻に、徒歩範囲にあります琵琶湖ホテルの宴会場におきまして立食形式で開催いたします。久しぶりに多くの参加者の方々が交流できる場所になるかと存じますので、ご参加いただければ幸いです。

さらに討論会終了後、11 月 11 日 (土) には、本討論会のサテライトシンポジウムとして、京都大学・二木史朗先生のお世話で、「ペプチド設計と機能拡張に関する国際ミニシンポジウム (International Mini-Symposium on Peptide Design and Functional Extension, A Satellite Symposium of the 60th Japanese Peptide Symposium)」が、京都府宇治市の京都大学おうばくプラザで開催されます。加えて同日に、滋賀県長浜市の長浜バイオ大学におきまして、日本ペプチド学会市民フォーラム 2023「健康を守り生命を支えるアミノ酸・ペプチド」も開催されます。これらミニシンポジウムならびに市民フォーラムにも皆様のご参加をお待ちしております。

最後となりましたが、本討論会を開催するにあたり、多くの企業・財団より出展、協賛、ご寄附、要旨集広告やウェブページ・バナー広告、ランチョンセミナーのお申し込みをいただきました。この場をお借りして多大なるご支援・ご協力に対して厚く御礼申し上げます。また、討論会の準備と運営、プログラム編集等にご協力いただいております組織委員の先生方ならびに日本ペプチド学会事務局の宮嶋令子様、森川和憲様に心よりお礼申し上げます。

今回の討論会が、参加者・会員の皆様の情報交換や共同研究のマッチング、さらには国内外を含めた様々な交流の場となりますよう、世話人一同努めて参りたいと考えております。至らぬ点多々あるかと存じますが、皆様方のお力添えのほど何卒よろしくお願いいたします。本討論会の成功と我が国のペプチド研究のさらなる発展を祈念しつつ、第 60 回ペプチド討論会のご案内とさせていただきます。

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
h_mukai@nagahama-i-bio.ac.jp
そうま ようへい
和歌山県立医科大学 薬学部
薬品化学研究室
ysohma@wakayama-med.ac.jp

甲殻類のインスリン様造雄腺因子 IAG の 化学合成と機能

1. はじめに

日本で食用にされているエビの多くは、養殖されたものです。日本においても、クルマエビ *Marsupenaeus japonicus* の養殖が九州から沖縄で盛んに行われています。一方で、甲殻類の種類によっては、雌雄で価格が大きく異なるものもあります。例えば、クルマエビはメスの方が成長が速く大型になりやすいことから、メスの方が価格が高い傾向があります。一方で、中国などで養殖されているオニテナガエビ *Macrobrachium rosenbergii* では、オスの方が鉄脚が大きいことから、オスの方が高価になります。そのため、養殖において性をどちらか一方に制御する性統御技術の確立が望まれています。そこで、我々はオスへの性分化を誘導するペプチドホルモンであるインスリン様造雄腺因子 (Insulin-like androgenic gland factor, IAG) に着目し、その化学合成とそれを利用した性転換技術の確立を目指して研究を行っています。



片山 秀和

2. オカダンゴムシの造雄腺ホルモン

IAG のことを説明する前に、背景として、オカダンゴムシ *Armadillidium vulgare* の造雄腺ホルモン (Androgenic gland hormone, AGH) のことを理解しておく必要があります。オカダンゴムシは等脚目に属する甲殻類の一種で、AGH はオス特異的な内分泌器官である造雄腺で発現し、オスへの性分化を誘導するホルモンとして見出されました¹。また、性分化が十分に進んでいない小さいメス個体に AGH を注射すると、オスに性転換することが知られています。AGH の構造解析の結果、インスリン様ヘテロ二量体ペプチドであり、A 鎖に糖鎖が付加した特異な構造を有していることが明らかになりました^{2,3} (図 1)。

我々は、AGH の構造と機能との関係を明らかにするために、AGH の化学合成に取り組みました⁴。経過の詳細は割愛しますが、その結果として非常に面白いことがわかりました。まず、A 鎖に付加した糖鎖修飾が性転換活性に必須であることがわかり、これが AGH の立体構造の保持に重要であることが示唆されました。また、AGH のジスルフィド結合架橋様式が、

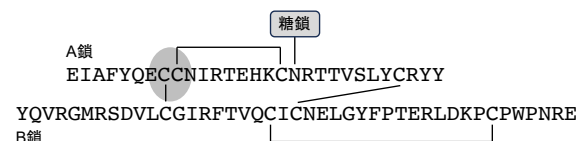


図 1 オカダンゴムシ *Armadillidium vulgare* の AGH の化学構造。灰色で網掛けは、一般的なインスリン様ペプチドとは異なるジスルフィド架橋の位置を示している。

一般的なインスリンファミリーペプチドとは異なることが明らかになりました。インスリンファミリーでは一般的に、A鎖内に1対、A-B鎖間に2対の合計3対のジスルフィド結合を有しているのですが、AGHではB鎖内に1対余計にジスルフィド結合があることを除いても、A-B鎖間のかかり方が異なっており、その特異な架橋様式が活性に必須であることが見出されました。

3. エビ・カニ類の IAG の化学合成

オカダンゴムシの AGH の構造が解明されて以降、種々のエビ・カニ類（十脚目甲殻類）から AGH のオルソログが見出されました。それが IAG です⁵。しかし、IAG が AGH であるか、その直接的な証拠はありませんでした。そこで我々は、IAG が AGH としての機能を有している、すなわちオスへの性分化を誘導する活性を示すのかを確認するために、クルマエビをモデルとして IAG の化学合成を行いました。しかし、クルマエビ IAG もオカダンゴムシ AGH のように特異なジスルフィド結合架橋様式を有しているか否かがわかりません。また、クルマエビ IAG には B 鎖の末端近傍に糖鎖付加配列がありましたが、本当に糖鎖による修飾があるのかも不明でした。そこで、2 種類のジスルフィド異性体に対して糖鎖を付加したものとしていないもの、合計 4 種類の IAG を化学合成することにしました。

A 鎖と B 鎖をそれぞれ Fmoc 固相合成法によって調製した後、位置選択的にジスルフィド結合を形成することによって、IAG の合成を行いました⁶（図 2）。得られた IAG の円二色性（CD）スペクトルを測定したところ、4 つの IAG がそれぞれ少しずつ異なるスペクトルパターンを示しました。また、*in vitro* の生物検定系に供したところ、オカダンゴムシ AGH とは異なり、インスリンと同様のジスルフィド結合架橋様式

を有し、糖鎖が付加した IAG のみ、メス特異的な遺伝子の発現を有意に抑制しました。これらの結果から、IAG が AGH としての機能を有すること、その活性の本体はインスリンと同様のジスルフィド結合架橋様式を有していること、ならびに B 鎖に結合した糖鎖が立体構造の保持や機能に重要であることが明らかになりました。

しかし、クルマエビ IAG の注射によって、メスからオスへの性転換を誘導することはこれまでにできていません。その理由の一つとして、クルマエビでは外部形態から雌雄の判別が可能になる時期には、雌雄の分化が完了しており、IAG の単独投与では性転換できない可能性が考えられます。そこで、メスの単為生殖によって増殖する（すなわち天然にメス個体しか存在しない）ミステリークレイフィッシュ *Procambarus virginalis* に着目しました。このザリガニならば、メスしかいませんので、雌雄の分化が進んでいないメス個体に IAG を注射することが可能になります。また、このザリガニにも IAG の遺伝子が存在していることが明らかになっています⁷。そこで、このザリガニの IAG の化学合成を行いました。

ザリガニ IAG は、クルマエビ IAG と異なり、B 鎖の C 末端側に糖鎖付加モチーフが存在しています。また、天然物の構造が明らかになっていないため、ジスルフィド結合架橋様式もオカダンゴムシ AGH と同じかインスリンと同様かが不明でした。そこで、クルマエビ IAG の合成の際と同様に、2 種類のジスルフィド異性体に対して糖鎖を付加したものとしていないもの、合計 4 種類の IAG を化学合成しました⁸。

CD スペクトルの測定の結果から、クルマエビ IAG と異なり、糖鎖の付加がペプチドの立体構造にほとんど影響を与えていないことが示唆されました。そこで、合成した 4 種類のザリガニ IAG のうち、糖鎖が付加した 2 種類のみを稚ザリガニに注射しました。週 1 回の注射を継続したところ、1 個体だけではありませんが、インスリンと同様のジスルフィド結合を有する IAG を注射した群でオス個体が現れました（図 3）。外部に雄性突起が確認でき、また内部には精巣を確認することができました。先に述べたように、このザリガニはメスの単為生殖で増殖する種ですから、オスは天然には存在しません。このことは、IAG の注射によって雄性化したことを示しています。しかし、残念ながらこの個体以降、雄性化した個体は出現せず、再現性が得られていません。安定的な性転換個体の作出には、IAG の投与量や投与方法に工夫が必要であると考えられます。

4. おわりに

多くのエビ・カニ類に適用できる一般的な性転換法には、IAG の投与時期や投与方法の確立など、まだ多くの課題が残されています。特に、他の甲殻類の IAG の調製も課題となります。IAG には、ジスルフィド結合の数が多いものがあることや糖鎖付加部位に多様性があることなど、効率的な合成には合成経路の工夫が重要です。我々は、上記の 2 種類のほかに、イソスジエビ *Palaemon pacificus* やオニテナガエビ

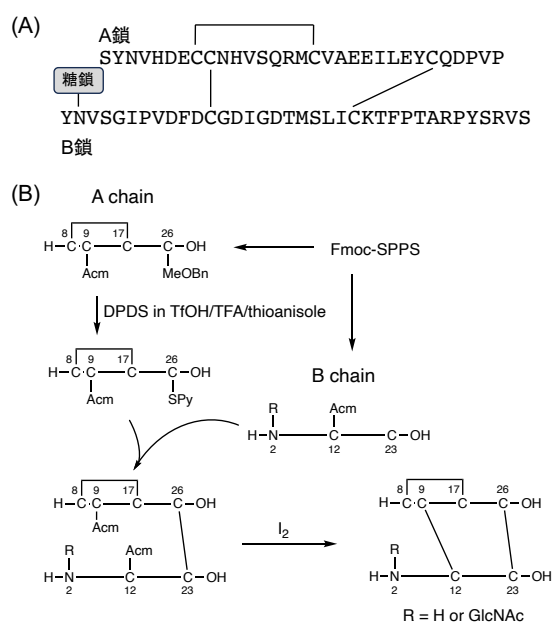


図 2 (A) クルマエビ *Marsupenaeus japonicus* の IAG の化学構造。(B) IAG の合成経路。

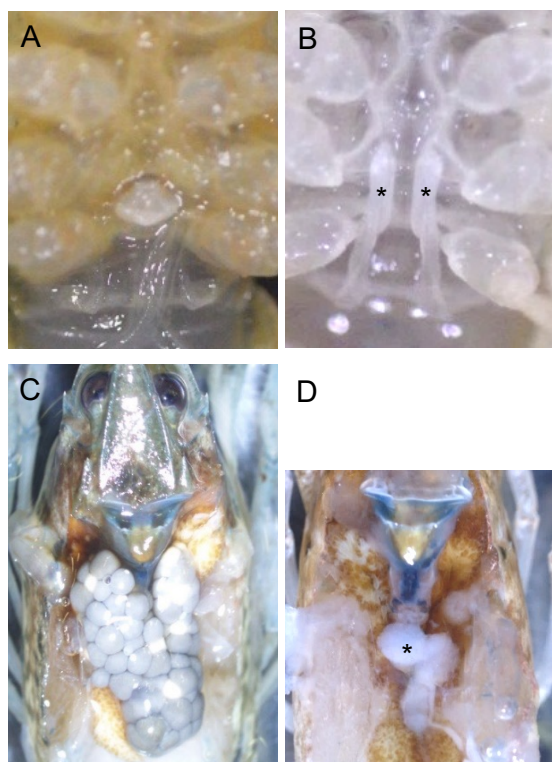


図3 ミステリークレイフィッシュ *Procambarus virginalis* への IAG 投与の結果。(A) 生理食塩水投与個体の外部形態。(B) IAG 投与個体の外部形態。アスタリスク (*) は雄性突起を示している。(C) 生理食塩水投与個体の内部生殖器官。卵巣が発達しているのが確認できる。(D) IAG 投与個体の内部生殖器官。アスタリスク (*) は精巣を示している。

M. rosenbergii の IAG の合成を達成しています^{9,10}。今後、これらの IAG についても生物活性の確認を進めていくことを計画しています。

最後になりましたが、本稿を執筆する機会をくださいました大阪大学の武居俊樹先生に厚く御礼申し上げます。

参考文献

1. Charniaux-Cotton, H. C R Acad Sci Paris 1954, 239, 780–782.
2. Martin, G.; Sorokine, O.; Moniatte, M.; Bulet, P.; Hetru, C.; Dorsseleer, A. V. Eur J Biochem 1999, 262, 727–736.
3. Okuno, A.; Hasegawa, Y.; Ohira, T.; Katakura, Y.; Nagasawa, H. Biochem Biophys Res Commun 1999, 264, 419–423.
4. Katayama, H.; Hojo, H.; Ohira, T.; Ishii, A.; Nozaki, T.; Goto, K.; Nakahara, Y.; Takahashi, T.; Hasegawa, Y.; Nagasawa, H.; Nakahara, Y. Biochemistry 2010, 49, 1798–1807.
5. Manor, R.; Weil, S.; Oren, S.; Glazer, L.; Afalo, E. D.; Ventura, T.; Chalifa-Caspi, V.; Lapidot, M.; Sagi, A. Gen Comp Endocrinol 2007, 150, 326–336.
6. Katayama, H.; Kubota, N.; Hojo, H.; Okada, A.; Kotaka, S.; Tsutsui, N.; Ohira, T. Bioorg

Med Chem 2014, 22, 5783–5789.

7. Levy, T.; Rosen, O.; Simons, O.; Savaya Alkalay, A.; Sagi, A. PLoS One 2017, 12, e0189982.
8. Katayama, H.; Toyota, K.; Tanaka, H.; Ohira, T. Bioorg Chem 2022, 122, 105738.
9. Katayama, H.; Mukainakano, T.; Kogure, J.; Ohira, T. J Pept Sci 2018, 24, e3132.
10. Katayama, H.; Nagasawa, H. J Pept Sci 2019, 25, e3215.

かたやま ひでかず
(東海大学 工学部 生物工学科
katay@tokai-u.jp)

中部大学ペプチド研究センターの挑戦

1. はじめに

中部大学ペプチド研究センター特任准教授の服部倫弘と申します。この度は編集委員の吉矢拓先生、武居俊樹先生から執筆の機会を頂戴いたしました。両先生に心より感謝申し上げます。筆者は 2017 年に岐阜薬科大学佐治木弘尚教授のもと博士号取得した後、中部大学山本尚教授が主宰する研究室に特定助教として着任し、特任講師を経て 2023 年 4 月より現職に至ります。当研究室での研究生活は 6 年目を迎えておりますが、今回のニュースレターでは筆者が着任する以前から現在に至るまでのペプチド研究センターで得られている成果などを紹介させていただきたく存じます。夢を大きく研究活動に当たっており現状発展途上ではありますが、本稿を通じて当研究センターに少しでも興味関心を持っていただけると幸いです。



服部 倫弘

2. 中部大学ペプチド研究センターの概要

愛知県春日井市に位置します中部大学は 8 学部、6 大学研究科で構成されており、「不言実行、あてになる人間」を建学の精神に掲げる総合大学です。緑豊かなキャンパスの中で幅広い教養と専門能力を備えた信頼される人間育成を目指し、日々教育と研究に邁進しております。本稿で紹介させていただきますペプチド研究センターはキャンパス内の研究棟ワンフロアを占めており、山本尚教授を筆頭に 10 名の研究員が在籍するペプチド合成を専門にした組織です (2023 年 8 月現在)。ペプチド研究センターは 2011 年 7 月に分子性触媒センターという名称で設立され、その後 2021 年 4 月にペプチド研究センターに名称変更し、新規事業の開発及び当該分野における人材の養成、地域産業活性化への寄与を目的として国内外の研究機関、民間企業等との共同研究、研究成果の学内外への発信により世界を先導する組織を目指しております。

当センターは設備面において研究環境が整っており 20 台のエバポレーターや 400 MHz および 600 MHz の NMR をはじめとする分析・研究機器を研究室単独で保有しております。これ等の環境の下、日々になぎやかに研究活動に励み、独自の開発技術を論文や学会発表などでアピールしています。

3. 研究内容

ペプチド研究センターではペプチド化学合成の中でも特に液相によるペプチド伸長反応に注力しており、従来法として広く認知されている固相合成法を上回る手法の確立を目指しております。その始まりはルイス酸触媒的アミド化反応を高収率かつ選択的に確立できたことにあります。β 位に水酸基を持つカルボキシル基に対してタンタル触媒は安定な六員環遷移状態の活性エステルを形成します。この活性種は求核種アミノ化合物と容易にアミド化が進行します¹ (図 1A)。この反応をペプチド合成に応用し、水酸基を持つアミノ酸 (セリンおよびスレオニン) に対するペプチド結合形成反応が同様に進行することが明らかとなりました¹ (図 1B)。この発見を足掛かりとして適用できるアミノ酸を限定することなく進行する一般的な短鎖ペプチド合成手法の開発に着手しました。アミノ酸のアミノ基もしくはアミノ基近辺に配向基を修飾する方針で検討を進めた結果、N-ヒドロキシ基やオキシムが同様の配向効果を示すことが明らかとなりました^{2,3} (図 2)。加えて N 末端に与えるカルバメート系保護基もこの配向効果を十分に発揮することを証明し⁴ (図 2)、収率よく対応するジペプチドが得られる手法として確立しました。加えて、これらの反応中間体は六員環もしくは七員環などの環状固定遷移状態を形成するため従来法で問題視されているオキサゾロンを経由した求電子種アミノ酸のラセミ化は一切確認されません。

これら配向型縮合反応と同時期に高効率でペプチド結合形成反応が進行可能な縮合剤開発に着手しております。特にトリス (ヘキサフルオロイソプロポキシ) シラン

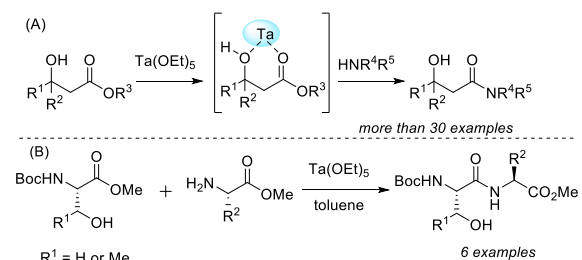


図 1 (A) Ta 触媒の水酸基配向型アミド化反応, (B) Ta 触媒の水酸基配向型ペプチド結合形成反応

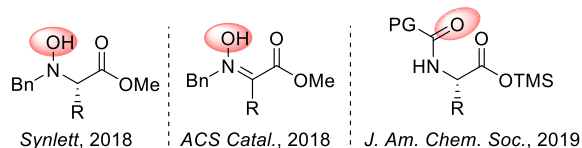


図 2 ペプチド結合形成反応に利用可能な配向基

シラン (図 3) は反応系内でアミノ酸と即座に反応して有機溶媒に可溶なシリルエステルへ変換し、エステル活性化を介した効率的なペプチド結合形成反応を達成しました。この試薬はアミノ酸とシリルエステルを形成する際の副生成物が水素ガスのみであることから中性条件下で実施できることが特筆すべき特長です。すなわち、アミノ酸の中で最も容易にラセミ化が進行するフェニルグリシンを求電子種アミノ酸として使用してもその光学純度の損失は全く観測されませんでした⁵ (図 4)。これらの成果はいずれも高い収率と純度で所望の短鎖ペプチドを合成する技術としてそれぞれ学術論文に報告しました。

近年ではこれらの成果を背景にオリゴペプチド合成へ展開しています。ペプチド液相合成は、1) オリゴペプチドの有機溶媒に対する低溶解性、2) それに伴う貧しい反応性、3) 欠損ペプチドや環化ペプチドなどの副生ペプチドの生成、4) 一つずつアミノ酸を結合・脱保護を繰り返す (直線的合成法) 多くの工程による純度の低下などの問題点から実用化法としては敬遠されています。我々は上記研究成果を背景に、これら多くの障壁を解決する糸口となる戦略を立案しました。まずは直線的合成法による反応工程数増加の問題を解消するために、シラサイクリックジペプチドを使用した収束型ジペプチド両末端伸長を開発しました。無保護アミノ酸はジイミダゾイルシランと反応して五員環中間体を形成し、ペプチド合成において優れた求電子種となります (図 5A)。この反応条件を応用して弱酸性条件下実施すると求核種アミノ酸エステルが分解し、続く開環によりシラサイクリックジペプチドが形成されます⁶ (図 5B)。このシラサイクリックジペプチドは空気中において極めて安定でシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより結晶として分解されるこ

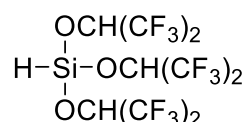


図 3 トリス (ヘキサフルオロイソプロポキシ) シラン

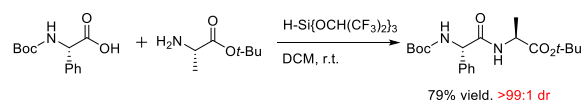


図 4 トリス (ヘキサフルオロイソプロポキシ) シランを使用したジペプチド合成

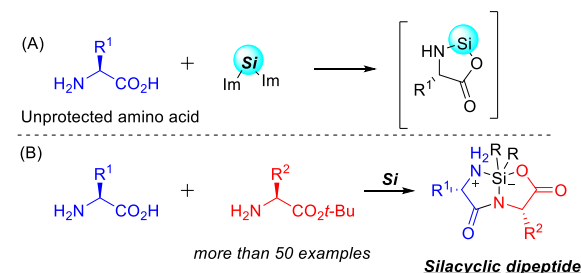


図 5 (A) ビスイミダゾイルシランによる五員環形成, (B) ビスイミダゾイルシランを使用したシラサイクリック化合物合成

となく精製することができるという特徴があります。この安定性からシラサイクリックジペプチドに対する両末端ペプチド伸長反応への展開を検討しました。その結果、この環化体はフッ素系試薬で簡便に開環し、縮合剤添加により両末端へアミノ酸を導入することが可能であり、ワンポットテトラペプチド合成を達成しました⁶ (図 6)。

また、用時調製が必要なイミダゾイルシランの代用品として安価なトリメチルアルミニウムを使用することも可能です。トリメチルアルミニウムと無保護アミノ酸を室温下攪拌するのみで同様の五員環中間体を形成し、より立体障害の影響を受けないペプチド合成が可能です。さらに、この含アルミニウム五員環化合物を系内に順次添加していくのみで伸長反応は進行し、対応するオリゴペプチドを高収率で得ることができま

す⁷ (図 7)。

以上の検討から連続ペンタペプチドの合成を効率よく実施可能であることを明らかにしました。加えて、今後更なる長鎖ペプチド合成を視野に入れた際に有機溶媒に対する溶解性を改善する必要があります。そこで、我々は tag の調製に着手しました。膨大な検証の結果、2 種類の含ケイ素 tag の開発に成功しました^{8,9} (図 8)。これらの tag はいずれもオリゴペプチドの極性を大幅に下げるとともに特定のペプチド結合形成反応条件への耐性および効率的な脱保護法についても検証し、論文にそれぞれ成果を報告しました。今後はこれらの tag とペプチド合成法を駆使しつつ、ま

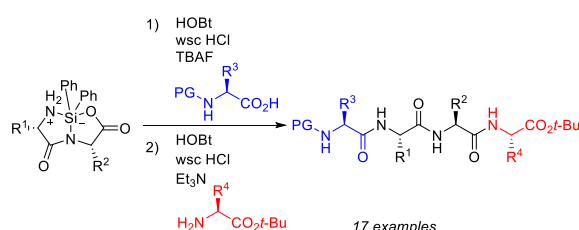


図 6 シラサイクリック化合物によるワンポットオリゴペプチド合成

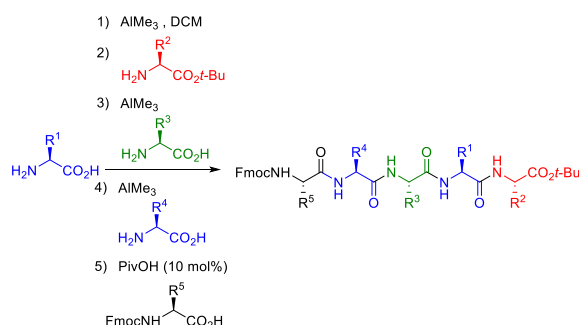


図 7 アルミニウム試薬を使用するワンポットオリゴペプチド合成

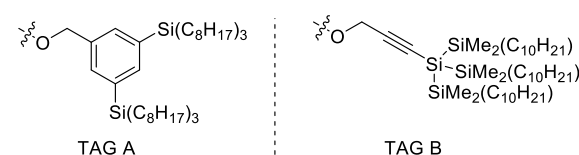


図 8 ペプチド合成に使用可能な親油性 tag

た新たな方法論のシーズを見逃さずに検討し続け、更なるオリゴペプチド合成の効率化に努める所存です。

最後になりましたが、山本尚教授をはじめ、これまでご協力いただいた全ての共同研究者に本紙をお借りして深く感謝申し上げます。本研究は科研費基盤(S)、特別推進研究、大幸財団自然科学系学術研究助成、住友財団基礎科学研究助成、シオノ健康財団若手奨励助成など、多くの支援により推進させて頂いております。また、本稿執筆の機会を与えていただきましたペプチドニュースレター編集委員の先生方に改めて厚く御礼申し上げます。

参考文献

1. Tsuji, H.; Yamamoto, H. J Am Chem Soc 2016, 138, 14218–14221.
2. Tsuji, H.; Yamamoto, H. Synlett 2018, 29, 318–321.
3. Muramatsu, W.; Tsuji, H.; Yamamoto, H. ACS Catal 2018, 8, 2181–2187.
4. Muramatsu, W.; Hattori, T.; Yamamoto, H. J Am Chem Soc 2019, 141, 12288–12295.
5. Muramatsu, W.; Manthena, C.; Nakashima, E.; Yamamoto, H. ACS Catal 2020, 10, 9594–9603.
6. Hattori, T.; Yamamoto, H. J Am Chem Soc 2022, 144, 1758–1765.
7. Hattori, T.; Yamamoto, H. Chem Sci 2023, 14, 5795–5801.
8. Wu, A.; Ramakrishna, I.; Hattori, T.; Yamamoto, H. Org Biomol Chem 2022, 20, 8685–8692.
9. Wu, A.; Yamamoto, H. Chem Sci 2023, 14, 5051–5061.

はっとり ともひろ
中部大学 先端研究センター
ペプチド研究センター
thattori@isc.chubu.ac.jp
<https://www.chubu.ac.jp/research/institute/molecular-catalyst/>

MicroED：どんな試料に適しているか

MicroED とは

MicroED (microcrystal electron diffraction), 別称 3DED (three-dimensional electron diffraction) とは、透過型電子顕微鏡 TEM (transmission electron microscope) を用い、試料結晶を連続的に回転しながら平行ビームを照射することで電子回折像を取得して、試料の三次元立体構造を解明する手法である。電子回折には、収束ビームを用いる方法 (CBED: convergent beam electron diffraction) やビームを歳差運動させる方法 (PED: precession electron diffraction) などさまざまな種類があるが、MicroED は TEM 側に特別な追加機器を必要とせず、ビームの調節も平易であり、X 線結晶回折法に準じた方法でデータ解析可能という点もあって、急速な普及を見せている。

筆者らは、大阪大学蛋白質研究所に設置された Thermo Fisher Scientific 社 Talos Arctica を主に、生命機能研究科に設置された JEOL CRYO ARM 300 なども用いて MicroED を行っている (図 1)。特に前者については、生命科学・創薬研究支援基盤事業 BINDS や蛋白研共同利用・共同研究課題の形で、学内外から試料を募って構造解析を請け負っている。

MicroED の原理や解析方法の詳細、蛋白質・低分子有機物・金属錯体・無機物など多岐に及ぶ応用例については、既に多数の論文や総説が発表されているため、ここでは繰り返さない。代わりに、これまでの実務を通じて見えてきた MicroED に向けた試料と向かない試料について、実際的な話をする。もちろん様々な見方があるだろうが、「ニュースレター」という性質上、論文よりインフォーマルな形で私見を述べさせていただきたい。研究目的に応じた適切な測定手法を選択する助けになれば幸いである。



中根 崇智

MicroED の強み：混合物や結晶多形の解析

MicroED の最大の強みは、粉末状微小結晶をそのまま計測できることだろう。物質の構造さえ分かればよいなら、再結晶化によって大きな結晶を作れるかぎり X 線回折で解いたほうがよい。X 線回折はハードウェア・ソフトウェアともに完成度が高く、MicroED より迅速かつ簡単に高精度な構造が得られるからだ。しかし微小結晶としてしか得られない結晶形に興味がある場合、再結晶化するわけにはいかない。そういう時こそ MicroED の意義がある。構造生物学の場合、ほとんどの蛋白質にとって結晶は人工的な状態である。結晶パッキングは接触面の構造を非生理的なものに変化させるから、ないほうが嬉しい存在である。一方、低分子の場合には、結晶パッキングに誘起された立体配座や分子間相互作用によって生じる物性にこそ興味がある場合も少なくない。顕著な例として、有機色素 ROY には 10 以上の結晶多形が知られており、多形ごとに融点や色が変わる¹。医薬品も結晶多形によって溶解性や安定性が変わるため、摂取してすぐ溶けて吸収されるとか、ゆっくり溶けて長時間効くといった調整を行うことがある (剤形最適化)。抗 HIV 薬の ritonavir は製造工程の問題により意図せぬ結晶多形に変わってしまい、吸収性が低下して回収騒ぎになったこともある²。筆者は、X 線では構造解析困難な結晶多形に MicroED でアプローチしている (佐々木らとの共同研究)。例えば軽く触れただけで相転移してしまうため X 線回折装置にマウントできない不安定微結晶の MicroED に成功し、相転移による蛍光特性変化の構造的基盤を明らかにした³。また、粉末同士を擦り合わせる機械化学でしか合成できない結晶多形の構造も MicroED で明らかにした^{4,5}。

実空間のイメージングと逆空間での回折強度の測定が両方ともできるのも電子顕微鏡の強みだ。粉末試料が複数の成分や結晶多形からなる混合物であっても、一つ一つの結晶の位置を実空間で探して、それぞれの場所に細いビームを当てて回折像を取得することができる。筆者らは SerialEM を使って各結晶への移動と回折像取得を自動化しており、一晩で約 300 個の結晶から回折パターンを取得できる。これを個別に指数付けし、格子定数や回折強度の類似度でクラスタリング

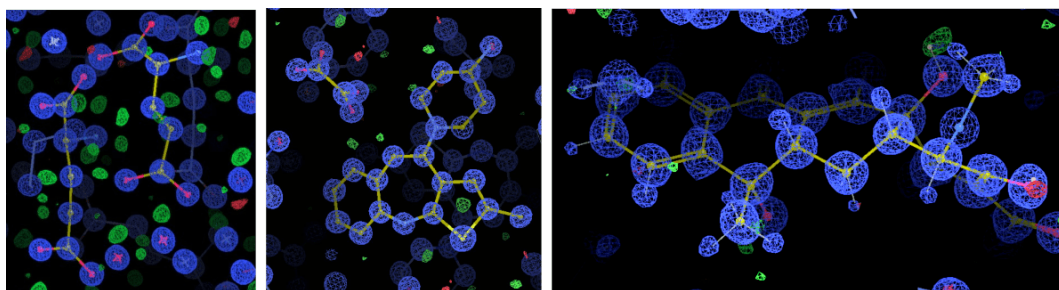


図 1 筆者が構造解析した MicroED データの例。左：グルタミン酸ナトリウム。「味の素」調味料を JEOL CRYO ARM 300 II, Direct Electron Apollo 検出器にてそのまま測定。福村・小入羽 (JEOL), Bannes (DE) との共同研究。XRDa-140。中央：抗精神病薬 olanzapine とシュウ酸の共結晶⁴。蛋白研の Talos Arctica, Ceta 検出器で測定。XRDa-125。右：抗生物質 tetracycline を東京大学の Talos Arctica, Falcon3 検出器で測定。柳澤 (東京大学) らとの共同研究。味の素はモデルに水素を含まないため、差フーリエマップに水素のピーク (緑) がよく見えている。Tetracycline はモデルに水素を含むため、差フーリエマップではなく 2Fo-Fc マップ (青) に水素がよく見えている。論文執筆中のためここに示せないが、無機物質・金属錯体・蛋白質についても構造解析に成功している。

することにより、各成分の構造を解くことができる。一枚のグリッドから、反応生成物・原材料・分解物の3種類の構造が解けたこともある⁴。医薬品の錠剤には有効成分に加えて糖などの賦形剤も含まれているが、それらを分取することなく、錠剤を潰した粉末のまま構造を解けるという報告があり⁶、筆者らも10以上の錠剤から構造解析に成功している（論文執筆中）。

微結晶粉末から構造を解く手段として、粉末 X 線回折 PXRD (powder X-ray diffraction) も有力な手段である。しかし、空間群や格子定数によってはピークが重なりあい、構造決定や精密化に困難を来すことがある。とはいえ、簡単にバルクの試料全体を評価したり、回折能を確認したりできるのは便利だ。筆者らは PXRD 専用機を所有していないが、Paratone オイルでピンの先端に試料粉末を付着させたものを実験室系の単結晶 X 線回折装置 (RIGAKU Synergy, FR-E+, VarimaxHF, HyPix 6000) に載せてスクリーニングしている。鋭い回折リングが高分解能まで出ない試料は MicroED に進んでも回折しないことが多い。

MicroED で解けた構造から PXRD パターンを計算し、実測データと比較することも有益である。興味深いことに、この二者が一致しないことが時々ある。MicroED 用グリッドを作る際の潰し操作や電子顕微鏡内の高真空への移動で、包接された溶媒が揮発するなどの変化が生じた可能性がある。試料が粒径の異なる複数物質の混合物である場合、MicroED は微小結晶からしか測定できないので頻度が低くとも粒径が小さい成分やグリッドに吸着しやすい成分が選択的に観測され、一方 PXRD では粒径にかかわらず含有量が多い成分からの信号が優位に見えることも考えられる。したがって、MicroED で得られた成分比がバルク試料の成分比を反映しない可能性に留意する必要がある。実際、PXRD ではノイズに埋もれて気づかなかった微量の不純物の構造が MicroED で解けたことがある⁴。

MicroED 以外の手法のほうが適している場合

繰り返すが、MicroED は結晶回折法である。MicroED の黎明期には、わざわざ結晶化しなくてもフラスコの壁にこびり付いた試料から構造決定できると喧伝されたが、その試料が結晶性でなければ無力である。光学顕微鏡下で鋭いエッジを持った結晶のように見えても、アモルファスな微粒子の集合体であって回折能を持たないことはしばしばある。上で触れたように PXRD によるスクリーニングが有効だ。生体高分子の結晶化と同じく、対イオンや析出速度の最適化などで結晶性を改善できる場合がある。ペプチドのように自由度が高い物質では、結晶中の構造・溶液中の構造・標的蛋白質や膜と結合した構造が異なる可能性もあるので、結晶構造を解く意義があるか、それとも溶液 NMR (nuclear magnetic resonance) など別手法のほうが適切かも考えてほしい。

実験室系の X 線回折計で測定できなかったとして MicroED を依頼された試料を観察すると、10~20 μm 程度の大きさの結晶が含まれていることが多い。実験室系の回折計は、昔は数百 μm の結晶を

必要としたが、最近の高輝度装置では 100 μm 未満の結晶から構造解析が可能である。放射光ビームラインを使えば 10 μm 前後、なかでもマイクロフォーカス・ビームラインなら 1 μm 前後まで解析可能だ。一方、MicroED が得意なのは数百 nm の結晶であり、厚い結晶は電子が透過せず測定できない。放射光で簡単に解ける結晶をわざわざ砕いたり FIB (focused ion beam) で削ったりしてまで MicroED を行うのは、電子密度ではなくクーロンポテンシャルを反映するという MicroED ならではの特徴が目的でないかぎり本末転倒である。電子のほうが X 線より相互作用が大きいとはいえ、何万倍も体積が大きい結晶を用意できるなら、X 線のほうが強い回折を与える。X 線なら多重散乱の影響がなく、空間群の決定や精密化も容易だ。絶対配置の決定や金属元素の同定についても、異常分散効果を利用できる X 線のほうが有利である。

構造生物学者にとって放射光ビームラインの利用は当たり前になっているが、化学者にとってはそうでないようである。化学系ビームラインは高圧や高温やガス雰囲気下といった特殊環境での回折実験を重視しており、結晶が小さい「だけ」の課題はなかなか採択されないという事情があるようだ。課題申請から審査を経て測定までに何ヶ月もかかることも使いづらさを高めているようである。自動測定・リモート測定・メール代行測定や、応募から数週間以内の短期間でのビームタイム配分など、生物系ビームラインで発展してきた便利な技術や制度が化学系ビームラインにも普及することを期待する。

筆者が所属する大阪大学蛋白質研究所は SPring-8 に専用ビームライン BL44XU を保有している。本ビームラインは蛋白質などの生体高分子の結晶学向けに設計されているが、低分子結晶の回折測定もできないか、蛋白研の山下准教授と大西研究員に検討してもらった。その結果、波長を最短の 0.70 $\text{\AA}$ とし、カメラ長も最短の 135 mm まで近づけ、多軸ゴニオメータ SmarGon で χ 角を 0 度・30 度と振ることにより、対称性が P1 の結晶でも 0.8 $\text{\AA}$ 付近まで 95% 以上の完全度を達成できることが分かった。2, 3 個の結晶をマージすれば 100% にすることも可能だ。このプロトコルで、MicroED 向けに受託したものの結晶が大きかった試料を構造解析できている。

また、単粒子解析 SPA (single particle analysis) との使い分けについても言及しておきたい。最近、神経変性疾患で蓄積する異常線維の構造を SPA で決定する方法が確立され、tau などの蛋白質が疾患ごとに異なる構造に凝集するというプリオンのような振る舞いをするのが分かってきた⁷。また、大量発現系から精製して試験管内で線維化したものは、疾患での構造を必ずしも再現しないことが指摘されている⁸。このような系では、病理組織から精製した線維の構造を SPA で解くべきであって、線維のコア部分だけを切り抜いたペプチドの結晶構造を MicroED で解いても、病態生理を理解する上で役立つ知見は少ないだろう。一方、物理化学的興味からアミロイドの物性を研究するなら、単純化したモデル系を MicroED によって原子分解能で観察することにも意義があると言える。日本発の例として、文献 9 を挙げておく。

一番重要なことは、特定の手法にこだわらず、試料と目的に応じた選択をすることである。自分が専門とする手法を過大評価したいという下心がなかったとしても、研究者が複数の手法の最新動向に詳しい場合は少ないから、新手法を提案する論文にはバイアスがかかりやすい。多様な試料について複数の手法が試され、その生データが公開されることで、客観的な比較が行われることを望む。筆者が所属する PDBj では、X 線・電子・中性子、低分子・生体高分子を問わず、回折実験の生データを収集・公開する XRDa レポジトリ (crystallography raw data archive : <https://xrda.pdbj.org/>) を運用しているので、ぜひ生データを共有していただきたい。

ペプチドの測定例

未発表のため詳細は述べられないが、ある 7 残基のペプチドの構造解析に成功したので最後に紹介しよう (Ashwani Kumar Thakur 研究室の学生 Nabodita Sinha の提供、東京大学 Talos Arctica にて柳澤講師が撮影)。Falcon3 直接検出器は通常、電子損傷の危険を防ぐため回折モードでは使えないように制限されているが、当施設では特別に制限を解除してもらっている。同じグリッドから、Falcon3 と従来型の検出器 Ceta とで約 150 結晶ずつ測定し、結晶ごとの分解能分布を比較したところ、図 2 のように、Falcon3 にて明らかな分解能向上が見られた。マージ後の分解能も 0.86 Å 対 0.99 Å であり、Falcon3 の優位性を確認できた。

謝辞

蛋白研での MicroED 実験は、筆者の兼任する結晶学教室にて、栗栖教授や川本助教らと共に行っている。また、蛋白質研究所新分野開拓支援プログラムおよび JEOL YOKOGUSHI 協働研究所の支援を受けている。紹介した具体例については本文中で関係者の名前を挙げたが、それに限らず、多くの方々から提供された試料や生データ、顕微鏡や検出器運用の助言に支えられて、MicroED 測定・解析のノウハウを蓄積し

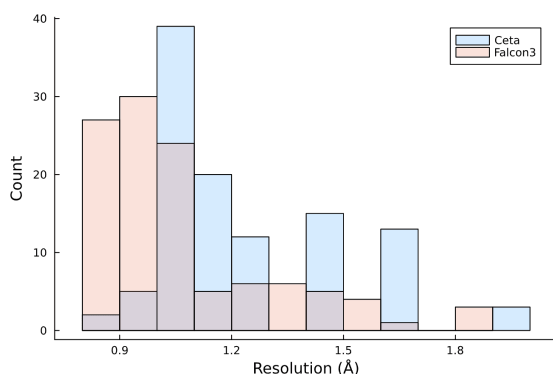


図 2 ペプチドの結晶が載った単一のグリッドを Ceta と Falcon3 で測定し、各結晶の分解能を CC1/2 が 0.3 以下になる分解能として評価した。Ceta より Falcon3 のほうが分解能が改善している。

てきた。感謝するとともに、この文章で少しでも知見をお返しできていれば幸いである。

参考文献

1. Nogueira, B. A.; Castiglioni, C.; Fausto, R. *Commun Chem* 2020, 3, 34.
2. Bauer, J.; Spanton, S.; Henry, R.; Quick, J.; Dziki, W.; Porter, W.; Morris, J. *Pharm Res* 2001, 18(6), 859–866.
3. Sasaki, T.; Nakane, T.; Kawamoto, A.; Zhao, Y.; Fujimoto, Y.; Nishizawa, T.; Ito, Y.; Ramamurthy, U.; Thakuria, R.; Kurisu, G. *ChemRxiv* (preprint) 2023.
4. Gogoi, D.; Sasaki, T.; Nakane, T.; Kawamoto, A.; Hojo, H.; Kurisu, G.; Thakuria, R. *Cryst Growth Des* 2023, 23(8), 5821–5826.
5. Sasaki, T.; Nakane, T.; Kawamoto, A.; Nishizawa, T.; Kurisu, G. *CrystEngComm* 2023, 25(3), 352–356.
6. Karothu, D. P.; Alhaddad, Z.; Göb, C. R.; Schürmann, C. J.; Bücker, R.; Naumov, P. *Angew Chem Int Ed* 2023, 62(26), e202303761.
7. Scheres, S. H. W.; Ryskeldi-Falcon, B.; Goedert, M. *Nature* 2023, 621, 701–710.
8. Scheres, S. H.; Zhang, W.; Falcon, B.; Goedert, M. *Curr Opin Struct Biol* 2020, 64, 17–25.
9. Tsunekawa, E.; Otsubo, Y.; Yamada, Y.; Ikeda, A.; Adachi, N.; Kawasaki, M.; Takasu, A.; Aramaki, S.; Senda, T.; Sato, S.; Yoshida, S.; Fujita, M.; Sawada, T. *J Am Chem Soc* 2023, 145(29), 16160–16165.

なかね たかのり
大阪大学 蛋白質研究所
tnakane.protein@osaka-u.ac.jp
<https://plaza.umin.ac.jp/tnakane/>

The 28th American Peptide Symposium (APS2023) 参加報告

The 28th American Peptide Symposium (APS2023) が 6 月 24 日から 29 日までの 6 日間、アメリカ南西部アリゾナ州スコッツデールに位置する The Westin Kierland Resort & Spa にて開催されました。Westin ブランドのリゾートホテルが学会会場となっており、ゴルフ場やプール



青木 啓輔

が併設されている贅沢な環境で過ごす 6 日間でした (写真 1)。6 月のアリゾナ州は最高気温 40°C 以上の暑さが毎日続く気候ですが、室内は長袖の上着が必須なほど冷房がよくきいていました。スコッツデールはア

リゾナ州の州都フェニックスから車で 20 分ほどの距離にあり、ゴルフで有名な都市だそうです。砂漠や山に囲まれた広大な土地の平地の中にリゾートホテルやゴルフ場、ショッピングモールが点在していました。

私にとって、今回の APS2023 は初めての海外での国際学会への参加でした。私は半年前に大学院のプログラムでサンディエゴに訪問する機会をいただいていたため、2 回目のアメリカ訪問にはなるのですが、自力で渡米することは今回が初めてでした。同じく初めての海外での学会参加となる研究室の同期と逐一確認しながら準備を進めました。

初日は夜からのプログラムのみだったため、夕方には到着する予定でフライトを予約していたのですが、サンフランシスコからの乗継便の出発が 3 時間ほど遅れてしまいました。遅れて到着したフェニックス空港からは、偶然お会いした京都大学の二木史朗先生と Uber に同乗させていただき、無事にホテルに到着できました。最初のセッションには間に合わなかったものの、Opening Reception で提供されたメキシコ料理を堪能できました。前回の渡米時の反省を生かし、時差ばけ対策でフライト中の睡眠をあまりとらなかった影響か、初日の夜からぐっすりと眠りにつくことができました。

APS2023 は 2 日目から 6 日目にかけて朝 8 時半から 18 時頃まで口頭発表、3 日目と 5 日目の夜にポスターセッションが行われるという濃密なスケジュール

ルでしたが、4 日目の午後は観光などのためのフリータイムが設けられていました。また、本学会では、Whova という学会アプリを活用しており、スケジュールや要旨を確認できるほか、参加者間で自由にチャットを送りあえる環境にありました。アプリ上では学会期間前から論文の情報共有、空港からのタクシーの相乗り相談、ゴルフの日程調整、グランドキャニオン観光など多数のトークグループで盛り上がっていました。国内学会でも類似のアプリが活用されていた例はあるのですが、活性化具合がだいぶ異なる印象を受けました。学会での対面での交流だけでなく、チャット形式の交流によっても領域の近い研究者同士のコミュニティが形成されているのだと感心しました。ちなみに私のもとにも面識のなかった参加者から個別チャットが入ったのですが、文化の違いに驚きながらも何とかやり取りすることができました。

2 日目からの口頭発表では、進行のテンポの速さに驚きました。座長からの指名を待つことなく質問が始まり、講演者の回答を待たずして質問が終われば質問者は自分の席へと戻っていきました。このような効率を高める工夫によって短い時間でも濃密なディスカッションの時間が形成されていました。講演はいずれもペプチド領域の最先端の内容で、論文で見かけたことのある先生方のお話を直接聞くことができ、とても刺激的でした。また、午前中にコーヒープレイクの時間



写真 1 学会会場ホテルの外観



写真 3 ポスターセッション中の食事



写真 2 午前中のコーヒープレイクで提供された食事



写真 4 フェニックス・マウンテンズ保護区にて（下山途中）

が設けられていたのですが、コーヒーとともに軽食というには豪華すぎる食事が用意されていました(写真2)。2日目はコーヒブレイクの充実さを知らなかったため、ホテル前の庭で優雅な朝食を楽しんだのですが、3日目以降はコーヒブレイクで提供される食事を頼りにすることになりました。

3日目と5日目の夜のポスターセッションはPoster Session and Reception となっていたため、軽食も用意されているのではないかと期待していたのですが、こちらも期待を上回る豪華な食事が準備されていました(写真3)。前日の朝からポスターが掲示されていたため、ポスター発表前からじっくりと見ることができました。1グループあたりの発表時間も2時間と十分な時間が用意されており、食事やビール瓶を片手に持ちながらディスカッションするような環境でした。自身の発表は5日目だったため、3日目は会場の雰囲気確かめつつ、興味のあるポスター発表を聞きに行きました。拙い英語力ではあるものの、「ゆっくり説明してほしい」等のコミュニケーションをとればある程度理解することができ、少し嬉しく感じました。国内学会よりも自分の興味と合致した発表が多く、学びの多い充実した時間でした。5日目の自身の発表の際にも、多くの先生方に興味を持っていただき、非常に良い経験ができました。

4日目のフリータイムは、研究室の同期と学会で知



写真5 スコッツデールの日本料理店(OBON Sushi Bar Ramen)での食事



写真6 Closing Banquetでダンスする参加者たち

り合った友人とともに近くのフェニックス・マウンテンズ保護区へと山登りに行きました(写真4)。できることであればグランドキャニオンに行ってみたかったのですが、車で片道4時間かかるとのことだったので半日では難しいと判断し、近場で大自然を満喫しようと考えました。気温40℃越えの真昼間の登山なので、向かう途中のUberの運転手には“You are crazy!”と言われてしまいましたが、山登りに詳しい友人たちに率いてもらい、山頂までたどり着くことができました。途中5分おきに休憩しなければ進めなほど暑さに体力を奪われてしまったのですが、登頂後は達成感とともに雄大な景色を味わうことができました。下山した後はホテル付属のプールで体を冷やしました。なお、このころからアメリカのパン食に飽きてきたため、学会で提供される食事以外は近くにあるアジア料理や日本食を食べに行くようになりました(写真5)。

最終日のClosing Banquetの際には、学会事務局からダンスシューズを準備するようにとの案内があり、豪華な食事後にAPS恒例?のダンスに参加しました(写真6)。ダンスに限らず、今回のAPS2023では、数多くの刺激的で充実した体験をすることができました。また、国際的に活躍する研究者の姿を間近で見ることができ、研究へのモチベーションと英語力を向上させたい気持ちが高まりました。コロナ禍が落ち着き、在学中に海外での学会を経験することができたことに感謝します。

最後に、このような貴重な機会をくださったシンポジウムに関係する様々な先生方に御礼申し上げます。今回参加させていただいたAPS2023では京都大学の二木史朗先生、名古屋大学の林剛介先生など多くの先生方にお世話になりました。また、APS2023で発表した成果は京都大学の太田浩章先生、京都薬科大学の大石真也先生をはじめとする諸先生方のご指導により実施できました。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

本学会の参加においては、日本ペプチド学会よりTravel Awardのご支援をいただきました。学会役員並びに選考委員の先生方、また今回執筆の機会を与えてくださいましたペプチドニュースレター編集委員の先生方に深く感謝いたします。

あおき けいすけ
京都大学 大学院薬学研究科
創薬有機化学分野
aoki.keisuke.54x@st.kyoto-u.ac.jp
<https://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/seizo/>

第 55 回若手ペプチド夏の勉強会 開催報告



河野 健一



小林 数也



吉矢 拓

本年度の若手ペプチド夏の勉強会は、2023 年 8 月 8 日から 10 日までの 3 日間にわたり「京都大学・宇治おうばくプラザ」にて開催されました。本勉強会は京都大学大学院薬学研究科薬品機能解析学分野（松崎研究室）、京都薬科大学薬品化学分野（大石研究室）、ペプチド研究所のスタッフ 15 名でお世話させていただきました。本勉強会は、コロナ禍の影響で過去 3 回にわたり開催中止もしくはオンライン開催を余儀なくされましたが、新型コロナウイルス感染症が 5 類感染症に移行した現在の社会情勢から判断して、本年度は完全対面形式を採用するに至りました。一方で、通常の夏の勉強会は合宿形式を採用しておりますが、同一部屋に複数人がマスクを着用せずに就寝する際の感染リスクを考慮し、本年度は非合宿形式としました。前例の無い形式でしたが、オンライン開催から現地開催、そして合宿形式の復活と、少しずつコロナ禍前の状況に戻すことが大事であり、今回はその一歩を踏み出せたと考えております。現地開催の

最大のメリットは直接的な交流の場を参加者に提供できることであり、本会が若手研究者の知識向上や情報収集、意見交換、さらには参加者同士の共同研究の促進に繋がれば幸いです。

本勉強会は 4 年ぶりの現地開催でしたが、合計 38 団体、172 名の学生・教員・研究者・企業人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。本会では、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。さらに、中辻創智社、加藤バイオサイエンス振興財団から学会開催助成金を援助していただいた他、合計 13 社の企業よりご協賛いただきました。この場を借りまして、関係者の皆様に厚く御礼を申し上げます。

本勉強会では様々な研究分野で活躍する新進気鋭の研究者 10 名を講師としてお招きし、基調講演 1 件、特別講演 4 件、依頼講演 4 件、留学体験記 1 件をお願いしました。基調講演を行っていただいた松崎勝巳先生（京都大学）「ペプチド研究を楽しんで 35 年 ―若い人たちへのメッセージ―」、特別講演を行っていただいた木村寛之先生（金沢大学）「ペプチドを利用したラジオセラノスティクス薬剤の開発研究」、高岡洋輔先生（東北大学）「天然変性ドメインを活用した植物転写因子の選択的制御」、林剛介先生（名古屋大学）「ペプチドを繋いでタンパク質を作ることの楽しさ」、小田原真樹先生（理化学研究所）「融合ペプチドをキャリアとしたスプレー法による植物への核酸送達」、依頼講演を行っていただいた小田裕香子先生（京都大学）「上皮細胞間の接着を誘導する生体由来ペプチドの発見」、六車共平先生（理化学研究所）「生体内利用を指向したルテニウム触媒－アルブミン複合体の開発」、稲葉央先生（鳥取大学）「ペプチドを基盤とした微小管の構造・機能操作」、辻耕平先生（東京医科歯科大学）「抗ウイルス薬の創薬研究～HIV 研究か



写真 1 最終日全体の集合写真。於：京都大学宇治おうばくプラザ・きはだホール

ら学ぶ SARS-CoV-2 阻害剤の創製～」留学体験記のご講演を行っていただいた横山文秋先生（東京大学）「No border in science を目指して～海外で研究者として働いてみることを強くお勧めする話～」に深く御礼を申し上げます。いずれのご講演でも先端研究に触れながら若手研究者への熱いメッセージを送っていただき、通常の学会では拝聴できないような大変貴重な内容を伺うことが出来ました。

本学会におきましては、若手研究者の意欲向上の一環として、学部学生・大学院生による口頭発表やポスター発表における「優秀発表賞」、優れた質疑・討論を行なった人に贈られる「ベストディスカッション賞」、高いプレゼン能力でユーモアのある紹介をしたグループに贈られる「研究室紹介優秀賞」の他、優れたアイデアでありながら実現に至らなかった研究を考案した人に贈られる「ベストフェイルドアワード」として合計 45 件の賞を贈呈いたしました。その中でも、今回新設した「ベストフェイルドアワード」は、発案当初は良いアイデアだと思って開始した研究が想定通りに上手く進行せず望みの結果が得られなかった場合でも、その原因を熟考し議論を重ねることで、失敗を恐れることなく果敢に研究に邁進して欲しいという気持ちを込めて考案しました。なぜ上手くいかなかったのかを第三者目線で見てもらい、助言をもらうのも勉強会に参加する醍醐味の 1 つです。本会が、失敗談も赤裸々に議論できる場になってくれると幸いです。本会で特に印象的だったのは質疑応答であり、設定していた質問時間が足りないほど多くの学生が積極的に質問していた姿に頼もしさを感じました。今回は受賞者数が多いため本稿ではご紹介はしませんが、第 55 回若手ペプチド夏の勉強会ホームページに受賞者名とご所属を掲載させていただきましたので、ご覧いただきたく存じます。活発な質疑応答を通して研究成果の客観的な評価を得る事で、今後の研究活動に活かして頂ければ幸いです。

本学会の運営を通して、学会というものは多くの方に支えられてこそ成り立つものだ改めて感じました。夏の勉強会と言えば、合宿を通して他大学の学生や教員などと交流を深めるのが楽しみの 1 つではありますが、本年度は残念ながらその実現には至りませんでした。しかし、非合宿形式ではありましたが 170 名を超える参加者が全国各地から京都に集い本会を開催できたということは、日本ペプチド学会を支える各研究室や団体のご協力あってこそのもです。最終日まで本会に参加し勉強会を盛り上げて下さった全ての参加者の皆様に世話人一同心より感謝申し上げます。どうもありがとうございました。また、開催を支えて下さった京都大学大学院薬学研究科薬品機能解析学分野（松崎研究室）、京都薬科大学薬品化学分野（大石研究室）、ペプチド研究所のスタッフの皆さまに改めてお礼申し上げます。

来年度の第 56 回若手ペプチド夏の勉強会は、鳥取大学の稲葉央先生と岩崎崇先生が世話人となり、2024 年 8 月 7 日（水）～9 日（金）までの 3 日間、「皆生温泉 三井別館」にて開催される予定です。今後も、本勉強会が若手ペプチド研究者の交流の場として活用され、皆様のご研究のさらなる発展に貢献できれば幸いです。

です。最後になりましたが、次回以降も本勉強会への変わらぬご支援とご協力のほど、何卒宜しくお願い申し上げます。

（ かわの けんいち
京都大学 大学院薬学研究科
kawano.kenichi.2u@kyoto-u.ac.jp ）
（ こばやし かずや
京都薬科大学 創薬科学系
kkoba@mb.kyoto-phu.ac.jp ）
（ よしや たく
ペプチド研究所
t.yoshiya@peptide.co.jp ）

日本ペプチド学会からのお知らせ

《2023 年度行事予定》

2023 年 11 月 7 日（火）

第 114 回理事会・第 42 回評議員会合同会議

2023 年 11 月 8 日（水）～ 10 日（金）

第 60 回ペプチド討論会

場 所：びわ湖ホール・中ホール、

ピアザ淡海（滋賀県大津市）

世話人：向井 秀仁（長浜バイオ大学）

相馬 洋平（和歌山県立医科大学）

<https://www.peptide-soc.jp/60jps/>

2023 年 11 月 10 日（金）

2023 年度日本ペプチド学会通常総会

2023 年 11 月 11 日（土）

第 60 回ペプチド討論会サテライトシンポジウム

「ペプチド設計と機能拡張に関する国際ミニシンポジウム」

場所：京都大学 宇治おうばくプラザ

<https://www.peptide-soc.jp/60jps/satellite-symposium.html>

2023 年 11 月 11 日（土）

市民フォーラム 2023

「健康を守り^{いのち}生命を支えるアミノ酸・ペプチド」

<https://www.peptide-soc.jp/60jps/city-forum.html>

2023 年 11 月

第 18 期評議員選挙公告

2023 年 12 月

第 18 期評議員選挙開票

2024 年 1 月

Peptide Newsletter Japan No. 131 発行

2024 年 1 月

第 115 回理事会

《海外関連学会》

2023 年 10 月 12 日 ~ 14 日

9th Modern Solid Phase Peptide Synthesis & Its Applications Symposium (Solid Phase 2023)

Queensland, Australia

<https://www.solidphase.org/>

2023 年 10 月 15 日 ~ 20 日

13th International Peptide Symposium / 15th Australian Peptide Conference

Brisbane, Australia

<https://www.peptides2023.org/>

編集後記

ペプチドニュースレター 130 号をお届けします。お忙しい中、ご執筆くださった先生方に感謝申し上げます。今回は私の初担当のニュースレターということで、ペプチド化学に関する広範な研究を紹介するものとさせて頂きました。服部先生には有機化学を駆使したオリゴペプチドの液相合成、片山先生には化学合成ならではの位置選択的なジスルフィド結合形成法を用いたペプチドの合成について、それぞれご紹介頂きました。また、中根先生には MicroED における実務上のお話についてご紹介頂き、私自身一読者として大変勉強になりました。京都大学の青木さんには APS2023 への参加報告についてご寄稿頂きましたが、充実した日々を過ごされたことが誌面からも伝わってきました。

また、今回開催報告をご執筆頂きましたように、河野先生、小林先生、吉矢先生のお世話で第 55 回若手ペプチド夏の勉強会が実施されました。本年度は久しぶりに完全対面形式で開催され、また新設されたベストフェイルドアワードも相まって、非常に素晴らしい会だったと思っています。改めて、幹事の先生方にお礼申し上げます。

さて、本年の第 60 回ペプチド討論会は向井先生と相馬先生のお世話のもと、懇親会を含めたフルバージョンで開催されます。皆様と現地でお会いできることを楽しみにしております。

また、本ニュースレターに関しての読者アンケートを行っております。ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

130 号アンケートフォーム URL :

<https://forms.gle/nxJ9UHVbw1WKyrsV6>

(編集委員：武居 俊樹)

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：2023 年 10 月 19 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

後藤 佑樹 (東京大学 大学院理学系研究科)

TEL 03-5841-4338

E-mail : y-goto@chem.u-tokyo.ac.jp

武居 俊樹 (大阪大学 蛋白質研究所)

TEL 06-6879-8602

E-mail : toshiki.takei@protein.osaka-u.ac.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：武居 俊樹)