



PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

No.131

2024年1月

THE JAPANESE PEPTIDE SOCIETY

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

新年のご挨拶

新春のお慶びを申し上げます。本年もどうぞよろしくお願い申し上げます。

昨年 2023 年はペプチド学会関連の国際および国内学会が、いずれも対面形式で開催され、大変活気ある年となりました。国際学会関係では、6 月に 28th American Peptide Symposium がアメリカ・スコッツデールにて、17th Chinese International Peptide Symposium が中国・天津にて、7 月に 26th Korean Peptide Protein Symposium が韓国・チェジュにて、10 月に 13th International Peptide Symposium / 15th Australian Peptide Conference がオーストラリア・ブリスベンにて開催されました。この 13th IPS では、Women in STEM talk “Embracing intersectional diversity through inclusive leadership” のセッションが企画され、多彩な研究者が活発な議論と意見交換をしていたことが大変印象的でした。ダイバーシティとインクルージョンは科学においても、さらに学会においても将来の発展のために非常に重要です。当学会としてもこの点については、より強力な展開が必要であると考えています。

2023 年度ペプチド討論会は、第 60 回記念大会として長浜バイオ大学の向井秀仁先生と和歌山県立医科大学の相馬洋平先生のお世話により、11 月 8 日～10 日の日程で滋賀県立芸術劇場びわ湖ホール・中ホール、ピアザ淡海（滋賀県大津市）にて開催されました。本討論会では国際記念セッションとして、ペプチド討論会 60 年の歩みとペプチド科学について、相本三郎先生（大阪大学）、Prof. Joel P. Schneider (National Cancer Institute, USA)、Prof. Annette G. Beck-Sickinger (Leipzig University, Germany)、Prof. David J. Craik (The University of Queensland, Australia)、Prof. Anna Maria Papini (University of Florence, Italy)、Prof. T. Govindaraju (Jawaharlal Nehru Centre for Advanced Scientific Research (JNCASR), India)、Prof. Soo Hyuk Choi (Yonsei University, Korea)、Prof. Joseph J. Barchi Jr. (National Cancer Institute at Frederick, USA) により講演をしていただきました。私・坂口もこのセッションで発表をする機会に恵まれ大変光栄に存じます。



坂口 和靖

また、京都大学の二木史郎先生のお世話で、討論会に引き続き、「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」も開催いたしました。

4 年ぶりの Banquet では木曾良明先生もご参加いただきお話しする機会もあり極上の時間を共有することができました。改めまして、素晴らしい討論会を開催していただきました向井先生、相馬先生、ご支援いただきました多くの企業の方々、また開催に携わっていただきました全ての方々に深く感謝申し上げます。

日本ペプチド学会学会賞ならびに奨励賞につきまして選考委員会による選考により、学会賞は徳島大学の大高章先生が、奨励賞は東京薬科大学の山田雄二先生と九州大学の巢山慶太郎先生のお二人が受賞されました。総会にて受賞者の授賞セレモニー、ペプチド討論会でそれぞれの受賞内容について講演されました。大高先生の「Side reaction-inspired」は若い人々への有用なメッセージでありました。

第 60 回ペプチド討論会の JPS ポスター賞には、中嶋雄哉氏（名古屋大学）、林隼矢氏（徳島大学）、篠原功紀氏（東京医科歯科大学）、野津薫平氏（大阪公立大学）、小林環氏（新潟大学）、星慶吾氏（東京工業大学）、矢口敦也氏（東京農工大学）、片渕隼人氏（長浜バイオ大学）、Kim, Jungyeon 氏（POSTECH）、Han, Ingyu 氏（Yonsei University）が受賞されました。また、2023 年度の JPS トラベルアワードは、28th APS に、青木啓輔氏（京都大学）、中津幸輝氏（名古屋大学）、渡宗英氏（鳥取大学）の 3 名が、13th IPS に、古川寛人氏（鳥取大学）、日高功太氏（徳島大学）、伊藤啓太氏（大阪大学）の 3 名がそれぞれ受賞されました。若い皆様のますますの活躍を期待しております。

また、2023 年度第 55 回若手ペプチド夏の勉強会は、京都大学の河野健一先生、京都薬科大学の小林数也先生、株式会社ペプチド研究所の吉矢拓先生のお世話で 8 月 8 日～10 日、京都大学・宇治おうばくプラザ（京都府宇治市）で 4 年ぶりに完全対面形式で開催いたしました。このコロナ禍前とは異なり、非合宿形式での開催となりましたが、国内から多くの若手研究者が集い大盛会となったとのことです。

本年 2024 年第 61 回ペプチド討論会は、名古屋大学の村上裕先生と林剛介先生のお世話により、10 月 29 日～31 日に愛知県名古屋市で開催されます。多くの皆様に名古屋でお会いできることを楽しみにしております。また、2024 年度第 56 回若手ペプチド夏の勉強会は、稲葉央先生（鳥取大学）が世話人代表として準備をしていただいております。夏の勉強会での経験と

そこで作られる友人は、何にもまして得難い将来の財産となります。積極的な参加と活動、討論を期待します。

最後になりましたが、新年を迎えるにあたり、若い研究者の皆さんには、国際性を積極的に追求し、開かれた心を持ちながら、共に学び、協力し、成長していくことを奨励します。国際的なネットワークを広げ、他国の研究者と協力することで、研究の幅を広げ、世界中で認められる研究者としての地位を築いてください。さらには、より多くの女性研究者が研究ばかりでなく学会の運営においても大いに活躍されることを願ってやみません。

2024 年が皆様方にとって、ますますの健康と研究の大いなる飛躍の年となりますよう心よりお祈り申し上げます。

（ さかぐち かずやす ）
北海道大学 大学院
理学研究院化学部門

第 60 回ペプチド討論会 開催報告

昨年（2023 年）11 月 8 日から 11 月 10 日までの 3 日間、第 60 回ペプチド討論会が滋賀県大津市・滋賀県立芸術劇場びわ湖ホール・中ホールおよび隣接するピアザ淡海において開催されました。今回の討論会は、懇親会を含めたフルバージョンでの開催となりましたが、これは 2019 年東京で開催された第 56 回以来 4 年ぶりのことで、懇親会を含めて 517 名の方々にご参加いただき盛会のうちに幕を閉じることができました。今回はペプチド討論会 60 回目の記念として、「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」という表題での記念セッションを、海外からの招待講演者 7 名をお招きして開催するとともに、韓国タンパク質・ペプチド学会（KPPS）との交流活動として、さらに 1 名をお迎えしてご講演いただきました。遠路ご参加・ご講演いただきました、Joseph J. Barchi Jr. 先生（National Cancer Institute, USA）、Annette G. Beck-Sickinger 先生（University of Leipzig, Germany）、Soo Hyuk Choi 先生（Yonsei University, South Korea）、David J. Craik 先生（University of Queensland, Australia）、Thimmaiah Govindaraju 先生（Jawaharlal Nehru Centre for Advanced Scientific Research, India）、Yeongju Lee 先生（Pusan National University, South Korea）、Anna Maria Pa-



向井 秀仁



相馬 洋平

pini 先生（University of Florence, Italy）、ならびに Joel P. Schneider 先生（National Cancer Institute, USA）（アルファベット順）に改めて厚く御礼申し上げます。特に Anna Maria Papini 先生におかれましては、イタリアが大洪水で大学も閉鎖されている中、旅程を変更してまでご参加・ご講演いただき深謝いたします。また、Opening Remark として、我が国でのペプチド科学研究の発展をご紹介いただきました相本三郎先生（大阪大学名誉教授）、Closing Remark を賜りました日本ペプチド学会会長・坂口和靖先生（北海道大学）にも厚く御礼申し上げます。

このように、今回のペプチド討論会は 60 回目の記念討論会として、海外から 50 名以上の研究者や関連企業の方々にご参加いただいた、まさに「国際学会」として開催することができましたこと、お世話させていただいた者として大きな喜びに感じております。これもひとえにご協力いただきました多くの先生方ならびに企業の方々のおかげであると感謝致しております。また本討論会を通じて、多くの先生方から研究におけるセレンディピティや独創性、ペプチド科学研究の飛躍的な進歩や新たな研究に関するアイデアを学ばせていただきました。すべての参加者の方々に厚く御礼申し上げます。

さて、本討論会では、受賞講演 3 件（日本ペプチド学会・学会賞 1 件、奨励賞 2 件）、招待講演 10 件（記念セッション 9 件、KPPS 交流講演 1 件）、口頭発表 23 件、若手口頭発表 26 件、ポスター発表 164 件の合計 226 演題の発表をいただきましたが、このうち海外からの発表は合計 34 演題（招待講演 8 件、口頭発表 4 件、若手口頭発表 2 件、ポスター発表 20 件）でした。このように例年に比べても多くの海外からの参加をいただきましたが、実際討論会会場のあちこちで英語での討論が聞かれ、また好天に恵まれた 1 日目および 2 日目には、琵琶湖湖岸においてもそのような光景を目にいたしました。さらに、多くの企業ならびに財団や開催地である滋賀県や大津市からもご支援を賜りました（寄附 7 件、ランチョンセミナー 3 件、協賛 1 件、要旨集広告 12 件、ウェブサイトバナー広告 5 件、展示 24 件、合計 52 件（内海外企業 2 件））。改めて厚く御礼申し上げます。

本討論会では、初日に KPPS 交流招待講演ならびに口頭発表、若手口頭発表およびポスター発表が、2 日目に記念セッションおよび口頭発表、ポスター発表が、3 日目には口頭発表およびポスター発表が行われました。また懇親会は 2 日目に、日本ペプチド学会総会は 3 日目に開かれました。さらに 2 日目には、大洪水のため到着が遅れた Papini 先生の招待講演に代わって、日本ペプチド学会・奨励賞を受賞された山田雄二先生（東京薬科大学）の講演（演題：細胞接着ペプチドのバイオマテリアルへの応用／Application of cell adhesive peptides to biomaterials）が、3 日目には、日本ペプチド学会・学会賞を受賞された大高章先生（徳島大学、演題：副反応を起点とするペプチド・タンパク質化学の開拓／Side reaction-inspired peptide and protein chemistry）、奨励賞を受賞された巢山慶太郎先生（九州大学、演題：エラスチン様ペプチド・(FPGVG)_n アナログの温度応答性自己

集合能に関与する分子機構の解明ならびに分子素材への応用／Investigation of the molecular mechanism involved in the temperature-responsive self-assembly of elastin-like peptide (FPGVG)_n analogs and their application in molecular materials) の講演が行われました。先生方のご講演を拝聴し、ご研究の独創性やペプチド科学研究へのご貢献に感銘を受けました。受賞された先生方にお祝いを申し上げますとともに、長年のペプチド科学研究および日本ペプチド学会へのご貢献に深謝申し上げます。さらに 3 日目には、到着が遅れた Papini 先生に招待講演をいただきました。どうも有り難うございました。

加えて 1 日目に開催された若手口頭発表では、Yanbo Liu さん (大阪大学)、Denham Hopper さん (University of Melbourne)、橋本匡浩さん (東京工業大学)、小林弘佳さん (東京大学)、柴田晋佑さん (早稲田大学) の 5 人が若手発表賞 (Good Stone Award, Young Presentation Award) を、また 1 日目、2 日目に開催されたポスター発表では、中嶋雄哉さん (名古屋大学)、林隼矢さん (徳島大学)、篠原功紀さん (東京医科歯科大学)、野津薫平さん (大阪公立大学)、小林環さん (新潟大学)、星慶吾さん (東京工業大学)、矢口敦也さん (東京農工大学)、片渕隼人さん (長浜バイオ大学)、Jungyeon Kim さん (Pohang University of Science and Technology)、ならびに Ingyu Han さん (Yonsei University) の 10 名がポスター発表賞 (Poster Presentation Award) を受賞されました。このように今回の受賞者には海外から参加された研究者も含まれており、お世話させていただいた者としても嬉しく思っております。受賞された皆様にお祝いを申し上げますとともに今後のご活躍を祈念しております。また審査委員長をお務めいただいた大阪公立大学の中瀬生彦先生をはじめ、厳正な審査にご協力いただきました多くの先生方に深謝いたします。

またすでに述べましたが、2 日目夜、4 年ぶりに懇親会を開催しました。会場は琵琶湖ホテル大宴会場・瑠璃で行いましたが、おおよそ 200 名の方々にご参加いただきました。懇親会では、アメリカペプチド学会から Schneider 先生、ヨーロッパペプチド学会から Beck-Sickinger 先生および Papini 先生、オーストラリアペプチド学会から Craik 先生、KPPS から Hyun-Suk Lim 先生 (POSTECH)、インドペプチド学会から Govindaraju 先生、そして日本ペプチド学会から会長の坂口先生にご挨拶をいただきましたが、極力参加された方々の交流の場となればと、それ以外のプログラムは行いませんでした。会場の至る所で、旧知の方々が親交を温め、研究討論をされている光景を目にし、久しぶりのことで嬉しく思いました。

このように、第 60 回ペプチド討論会を成功裏に終えることができましたが、その運営には、二木史朗先生 (京都大学)、日高雄二先生 (近畿大学)、北條裕信先生 (大阪大学)、平野義明先生 (関西大学)、富崎欣也先生 (龍谷大学) ならびに中瀬生彦先生 (大阪公立大学) をはじめとした多くの先生方および研究室所属のスタッフ・学生の方々にご協力いただきました。皆様方のご協力があって初めて本討論会は開催できたものであり、この場をお借りして深く感謝致します。ま

た、討論会準備の段階から協力してくれた長浜バイオ大学ペプチド科学研究所の皆さんに感謝致します。

次回第 61 回ペプチド討論会は、名古屋大学・村上裕先生、林剛介先生のお世話で、2024 年 10 月 29 日 (火) から 10 月 31 日 (木) の 3 日間、名古屋大学豊田講堂で開催されます。次回討論会で再度皆様にお会いできますこと、そして皆様のご研究の今後ますますのご発展を祈念しつつ本稿を閉じさせていただきたいと思ひます。

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
ペプチド科学研究所
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

2023 年度日本ペプチド学会賞受賞に際して

この度、「副反応を起点とするペプチド・タンパク質化学の開拓」の研究題目で、2023 年度日本ペプチド学会賞を受賞する栄誉に恵まれた。大変光榮に思うとともに、今後も引き続き、日本ペプチド学会のみならずペプチド科学の発展に貢献できるように努力する所存です。選考の労を取って



大高 章

下さった委員の先生方、そして日ごろから研究についてご意見を寄せて下さった日本ペプチド学会員の皆様に、厚く御礼申し上げます。また今回の受賞は、私に研究のきっかけを与え、その面白さを存分に教えてくれるとともに、研究を支えていただいた京都大学薬学部薬品製造学教室、米国国立保健衛生研究所 (NIH)、徳島大学薬学部機能分子合成薬学分野における恩師の先生方、先輩、同僚、および卒業生そして現教室員の方々のご協力とご支援の賜物であり、この場を借りて深く御礼申し上げます。

著者は、学部 4 回生時の 1983 年 6 月に卒業研究生として故矢島治明先生が主宰されていた京都大学薬学部薬品製造学研究室に配属させていただいた。最初の矢島先生との面談で、開口一番「大高君はドクターに行くんですわ」と言われ、思わず「ハイ」と言ってしまったのが運の尽き(?)だったかも知れない。当時の矢島研は、矢島先生が酵素タンパク質リボヌクレアーゼ A の液相完全化学合成という偉業に対し、学士院賞を受賞された直後ということもあり、少人数ながらも活気にあふれた研究室であった。現学会員の皆さんも良くご存じの先生として、藤井信孝先生 (京都大学名誉教授)、赤路健一先生 (京都薬科大学学長)、野水基義先生 (東京薬科大学教授)、二木史郎先生 (京都大学教授)、林良雄先生 (東京薬科大学教授) が研

研究室に在籍され、その後に玉村啓和先生（東京医科歯科大学教授）、小出隆規先生（早稲田大学教授）が参加するという大変恵まれた環境で研究生生活をスタートできた。当時矢島研の研究プロジェクトの一つにプロインスリンの合成研究があった。著者は最初の研究課題として、このプロジェクトの一環としてインスリン B 鎖の液相合成に取り組んだ。プロインスリンプロジェクト自体が中止となり、B 鎖合成は完結しなかったが、ここで取り組んだインスリンが約 40 年たつて学会賞受賞対象研究の一端となったこと、そして 35 歳の時にインスリンが不可欠の一型糖尿病になったことに運命的なものを感じている。その後、大学院に進学し、最終脱保護反応系やジスルフィド結合形成反応の開発で博士号を取得後、矢島先生の後任として藤井先生が教授に昇任されたのを機に、助手に採用していただいた。途中 1 年間の米国 NIH への留学期間も含め、助手、助教授としての 2005 年までの藤井研在籍期間中には、従来からの研究に加え、リン酸化ペプチド類の合成、アルケン型ペプチドイソスターの合成、脂質環境を利用した膜タンパク質の合成、膜融合阻害性 HIV 感染阻害ペプチドの開発などの研究に携わり、2005 年に徳島大学に教授として赴任した。徳島大学では、藤井研で取り組んでいた膜タンパク質合成を進めるうえで、取り組むべき課題として、その研究概念は詳述しないが、自然界でのタンパク質自己編集システムである「インティンシステム」の化学的模倣を取り上げ、これを主研究課題として研究室の運営を開始した。その過程で、京大時代そして徳島大学異動後に偶然出くわした副反応を端緒として、今回の学会賞受賞対象となった研究に従事することができた。具体的なきっかけとその成果は、「アルケンイソスター合成を起点とするチオエステル合成およびインティンシステムの模倣研究」、「非水解性リン酸化アミノ酸合成を起点とするフルオロアルケンイソスター研究」、「タンパク質合成を起点とする側鎖スルフェニル化反応、 α -炭素酸化反応の開発」となる¹。これらの概要について簡単に紹介させていただく。

アルケンイソスター合成を起点とするチオエステル合成およびインティンシステムの模倣研究

易酵素分解性ペプチド結合をアルケンに置換したペプチドイソスターの合成時、合成中間体のオキサゾリジノン誘導体 **1** のエキソアミド結合が求核性官能基の隣接基関与で分解される副反応をヒントとして（図 1a）、オキサゾリジノン誘導体 **2** がチオエステル合成デバイスとして機能することを見出した²。しかし、いくつかの問題点があったので、その欠点を克服したアニリド体 **3**（SEAlide peptide と命名）に展開した^{3,4}。SEAlide peptide 誘導体 **3** は、N-S アシル転移を介したチオエステルへの変換がリン酸塩存在下で進行することを見出し⁵、これをもとに One-pot/連続 Native Chemical Ligation（NCL）法を開発、種々のタンパク質の化学合成に応用し⁶⁻⁹、さらにその多方面への応用も含め、その有用性を確認してきた¹⁰⁻²⁹（図 1b）。後述の刺激応答型アミド切断アミノ酸の開発とともに、この興味深い反応性を示す SEAlide 誘導体を研究室立ち上げ 3～4 年で見出したことが、研究室発展の基盤となった。

続いて、上述のチオエステル変換時のアシル転移反応に興味を抱き、連続アシル転移が鍵であるインティンシステムの化学的模倣を基盤とする研究に取り組んだ³⁰。さて、天然アミノ酸のみからなる発現タンパク質のチオエステル変換法の確立は、タンパク質医薬開発研究において重要な技術基盤となる（図 2a）。先のインティンシステムの最初の段階は、N-S アシル転移反応によるチオエステルへの変換に他ならない。そこで、この段階の化学的模倣を基盤に、天然配列に応用可能なチオエステル変換法 3 種を開発した³¹⁻³⁵。最初の取り組みは、連続的な 4 つのアシル転移反応が関与する SQAT 法の開発である³¹。これは、学生さんがごく微量の副反応物を見逃さなかったことを端緒とする。3 種の方法論には、一長一短があるが、実用面ではすべてのアミノ酸に対応するチオエステルを作り出すことができる CPaseY-CysPro エステル法が優れて

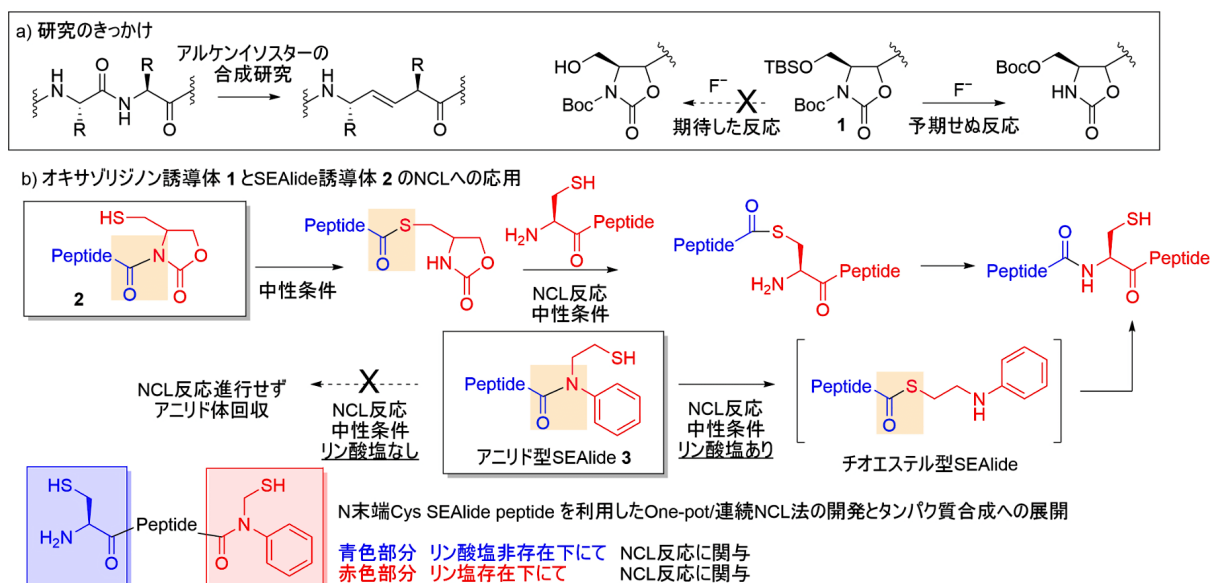


図 1 オキサゾリジノンの副反応を起点とする N-S アシル転移型チオエステル合成デバイスの開発

いると考えている。これは、酵素反応と化学反応を組み合わせたもので、CysProLeu Tag 融合発現タンパク質 **4** のチオエステル化を可能とし、*traceless* なチオエステル化法として、実用性が高い方法論となっている^{33,34} (図 2b)。

さらに、インテグリンシステムの最終段階は 5 員環形成に伴うアミド結合切断であり、この段階の化学的模倣により刺激応答型アミド結合切断アミノ酸 **5** を開発し、刺激応答型機能変換ペプチドの開発などケミカルバイロジ研究への応用展開を通じてその有用性を明らかにしてきた³⁶⁻⁴⁷ (図 3)。また、本切断の化学的本質が、切断を受けるアミド結合窒素原子孤立電子対と Cys 側鎖チオール上アシル基カルボニル間での $n-\pi^*$ 相互作用にある点に着目し、Cys チオールのシアノ化を起点とするチオエステル変換法の開発にも取り組んだ³²。

非水解性リン酸化アミノ酸合成を起点とするフルオロアルケンイソスター研究

リン酸エステルの酸素原子をジフルオロメチレン (CF_2) で置換した非水解性リン酸化スレオニン **6** の合成研究において⁴⁸、鍵構造の二級ジフルオロメチルホスホナート構築時に基質 **7** が有機銅試薬により脱フッ素還元を受ける副反応 (新反応) を見出した^{49,50} (図 4a)。本副反応は、著者自身が反応を仕込み、スポット to スポット で進行、期待をもって NMR を測定、ガククリしたことを覚えている。しかし、別の視点から見れば、これは効率的合成法が無かったフルオロアルケン合成の道を拓くものであることに気が付き、副反応機構の考察を経て、有機銅およびサマリウム試薬を用いる分子間 Redox 反応によるフルオロアルケンイソスター **8** の合成法を確立した⁵¹⁻⁵⁶。さらに、N-ヘテロサイクリックカルベン (NHC) を利用

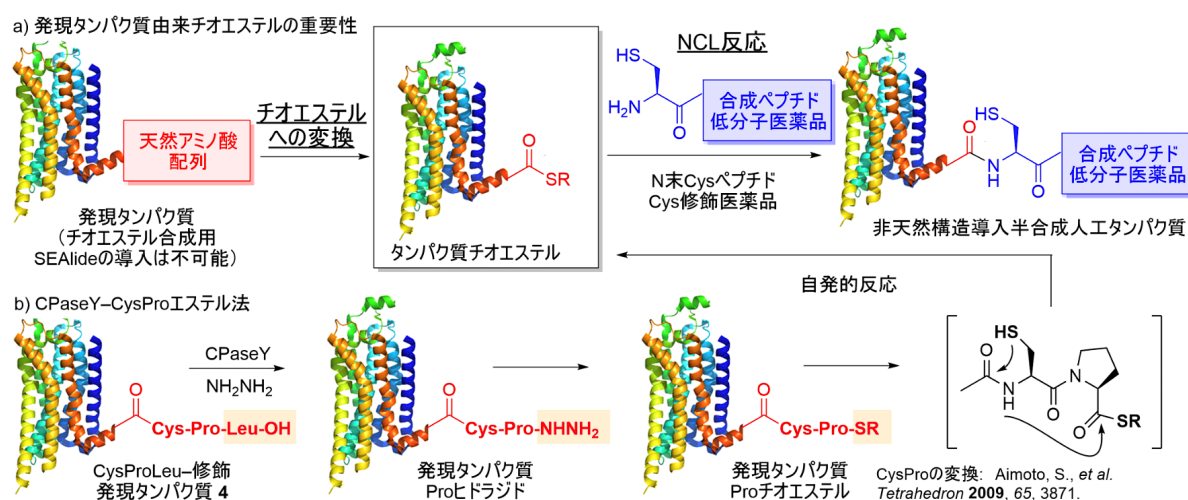


図 2 CPaseY-CysPro エステル法による発現タンパクチオエステル化とその重要性

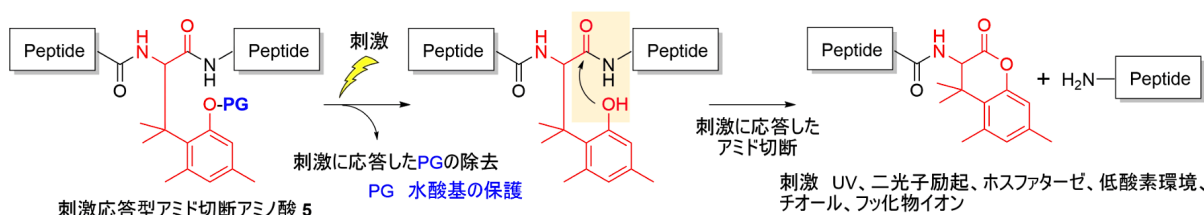


図 3 刺激応答型アミド切断アミノ酸の概要

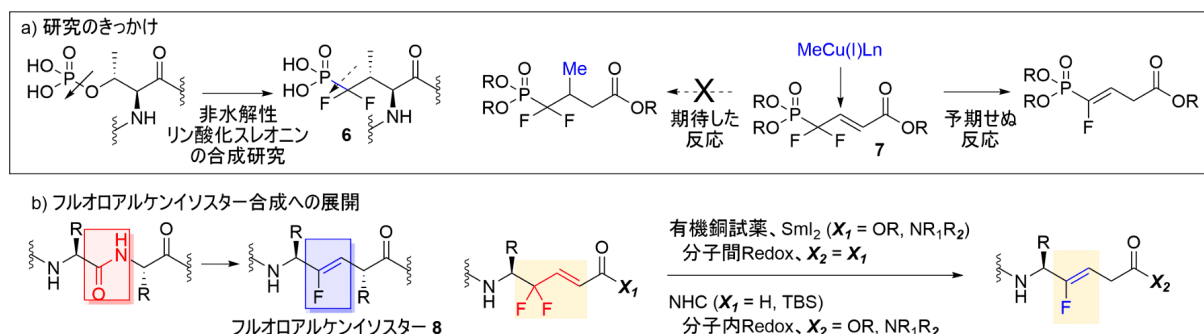


図 4 脱フッ素還元反応を起点とするフルオロアルケンイソスターの合成

し、上記分子間反応を分子内反応へと展開し、分子内還元剤としてのアルデヒドの活性アシルへの変換を通じ、イソスター合成とペプチド鎖への導入を同時に達成するという成果を挙げることができた^{57,58} (図4b)。ペプチド合成化学にどっぷりと浸かってきた著者だが、これら一連の研究を通じて、有機金属化学そして精密有機合成化学の知識、手技を得ることができ、のちの研究展開に大きな財産となった。

タンパク質合成を起点とする側鎖スルフェニル化反応、 α -炭素酸化反応の開発

種々のタンパク質化学合成を検討する過程で、保護 Cys (チアゾリジン環) **9** が銅塩で開環、同時に Cys(Acm) 残基との間でジスルフィドが形成されることを偶然見出した^{59,60}。このジスルフィド結合形成には 1,2-アミノチオール構造が必須である点に興味を抱き、機構解明を進めた。そして、S-保護 Cys スルホキシド **10** の酸活性化物と類似の中間体 **11** がジスルフィド結合形成に関与すると類推した (図 5a)。このシステインスルホキシド体は、著者が恩師の藤井先生とともに約 35 年前に、ジスルフィド結合形成のための合成素子として研究対象としたが、数多の副反応に遭遇、当初予想していた反応機構はどうやら間違っていると気づきはしたものの、その化学的挙動の実態は不明であった。しかし、上記の発見を契機としてスルホキシド体に再び興味を抱き、酸活性化保護 Cys スルホキシドが、Trp あるいは Tyr 側鎖のスルフェニル化剤となると仮定、これをコロナ禍で実験ができない折、学生に話をしたところ、二人の大学院生がコソコソと実験を始めてくれた。ここから大きな成果が偶然得られた。S-保護システインスルホキシドは、適当な酸性条件下塩化物イオンが存在すると、S-クロロシステインに変換され、Trp を選択的にスルフェニル化する⁶¹⁻⁶³。一方、塩化物イオンが無いと、スルホニウムカチオンに変換され、これは Tyr を選択的にスルフェニル化することが明らかになった⁶⁴。そして、この Trp および Tyr 選択的スルフェニル化反応を、残基選択的修飾反応やステープリング反応に展開した (図 5b)。また、前述の S-クロロシステインは、S-保

護 Cys 誘導体とも効率的に反応し、スルフェニルスルホニウムカチオンの生成と S-保護基の脱離を経て、ジスルフィド形成を起こすことを明らかにした。藤井先生とともに遭遇した失敗の理由は、S-クロロシステイン種を必須反応中間体として想定できなかったことにあったことが、約 35 年を経て、明らかになった。まさに後述する「失敗の言語化」が実現できた瞬間であった。このジスルフィド形成反応は、One-pot 選択的ジスルフィド形成へ展開、インスリン合成に応用することでその有用性を確認した⁶⁵ (図 5c)。

NCL と脱硫を組み合わせたフラグメント縮合は、タンパク質化学合成において不可欠の手法となっている。現在、Cys 以外の多くのサイトでの縮合が可能となっているが、Xaa-Gly サイトは未達成であった。この課題に N 末端アミノ酸にグリシルヒドロキサム酸残基 **12** を用い挑戦した。しかし、予想に反し、2-オキソアルデヒド体 **13** が得られた。当初、何が起きているのかまったく分からなかったが、学生と議論を重ね、酸化度が高い窒素-酸素結合の酸化状態がヒドロキサム酸のアシル化と続くロッセン転位により、 α -炭素に転写されることが副反応の原因と気付いた (図 6a)。これを利用することで、ペプチド自体を酸化反応に伏すことなく、2-オキソアルデヒドペプチドの合成が可能となった⁶⁶。また、ペプチド中のヒドロキサム酸残基でも同様の α -炭素の酸化が可能で、これは汎用的合成法がない α -炭素酸化ペプチド合成の道を拓くもので、現在精力的に研究を展開中である (図 6b)。

おわりに

ここで、紹介させていただいた研究は、すべて実験を行う中で、偶然出会った予期しなかった変な反応 (副反応)、すなわち一般的には失敗と受け止められる事象を出発点としている。よく「失敗は成功のもと」というが、失敗についての深い考察がなければ、いつまでも失敗は失敗で何の役にも立たない。「なぜ失敗したのか」、「失敗の原因は何か」、「失敗を役立てることはできないか」という失敗の論理的な説明、失

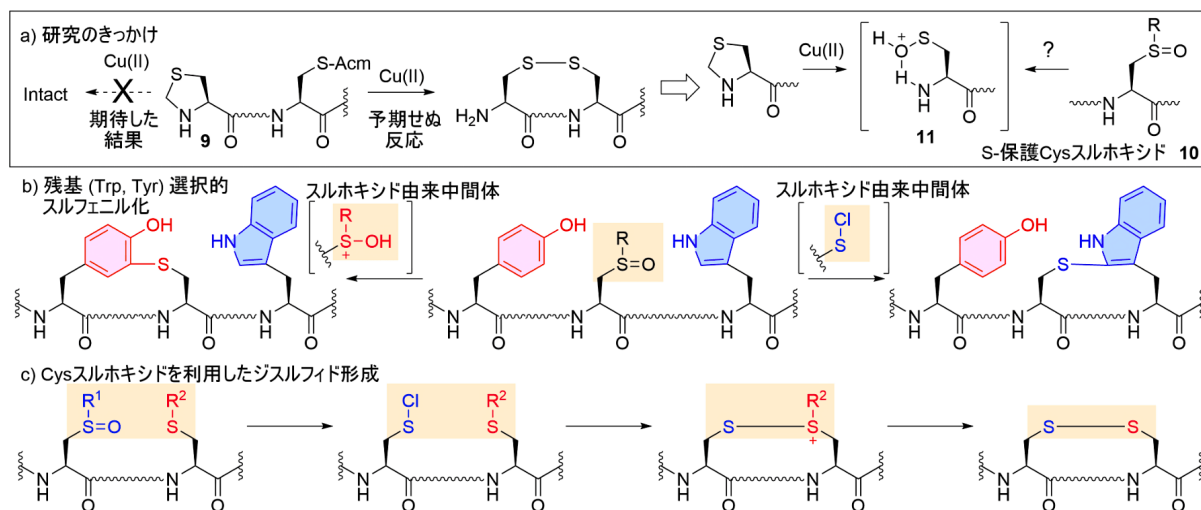


図5 アミノ酸側鎖スルフェニル化反応の開発

敗の本質に迫る思考の言語化，すなわち「失敗の言語化⁶⁷」が新たなサイエンスの創出につながると，著者は信じている。京都大学の助手時代，ペプチド化学にやるべきことはあるのかと悩んだ時もあった。それでは，「すべてのものが合成できるのか？」，「遷移金属を利用する有機反応がペプチド・タンパク質化学に応用できるのか？」，「残基選択的の反応を超え，配列選択的の反応はできるのか？」，いずれも答えは No であった。地道に実験結果そして副反応に向き合うことで，新たな化学を少しは開拓できたと思っている。今もチャレンジしてみたい研究が山積みである。紹介した成果は，その多くが徳島大学でなされたものである。「失敗の言語化」の下，実験結果を詳細に解析し，常に議論を積み重ね，真摯に研究に取り組んでくれた学生諸君にあらためて感謝の意を示したい。そして，「失敗の言語化」を大事に，後進の育成にあたり，ペプチド学会の発展に貢献したいと考えている。

参考文献

- Otaka, A. et al. Chem Pharm Bull 2022, 70, 748–764.
- Ohta, Y. et al. Org Lett 2006, 8, 467–470.
- Tsuda, S. et al. Org Lett 2009, 11, 823–826.
- Sakamoto, K. et al. J Org Chem 2012, 77, 6948–6958.
- Sato, K. et al. ChemBioChem 2011, 12, 1840–1844.
- Sato, K. et al. Angew Chem Int Ed 2013, 52, 7855–7859.
- Sato, D. et al. Chem Commun 2022, 58, 2918–2921.
- Otaka, A. et al. Chem Rec 2012, 12, 479–490.
- Otaka, A. et al. Topics in Current Chem 2015, 363, 33–56.
- Ding, H. et al. Org Lett 2011, 13, 5588–5591.
- Aihara, K. et al. Org Lett 2016, 18, 596–599.
- Eto, M. et al. Org Lett 2016, 18, 4416–4419.
- Nakamura, T. et al. ChemBioChem 2016, 17, 1986–1992.
- Nakamura, T. et al. Chem Commun 2014, 50, 58–60.
- Shimizu, T. et al. Tetrahedron 2016, 72, 992–998.
- Tsuda, S. et al. Org Lett 2016, 18, 5940–5943.
- Shimizu, T. et al. Chem Pharm Bull 2016, 64, 375–378.
- Aihara, K. et al. Synlett 2017, 28, 1944–1949.
- Naruse, N. et al. Org Lett 2018, 20, 2449–2453.
- Ohkawachi, K. et al. Org Lett 2020, 22, 5289–5293.
- Shigenaga, A. et al. Tetrahedron 2010, 66, 3290–3296.
- Tsuji, K. et al. Bioorg Med Chem 2011, 19, 4014–4020.
- Tanegashima, K. et al. FEBS Lett 2013, 587, 1731–1735.
- Sato, K. et al. Chem Commun 2015, 51, 9946–9948.
- Tsuji, K. et al. Med Chem 2015, 23, 5909–5914.
- Denda, M. et al. Org Biomol Chem 2016, 14, 6244–6251.
- Morisaki, T. et al. Chem Commun 2016, 52, 6911–6913.
- Morisaki, T. et al. Chem Pharm Bull. 2020, 68, 216–219.
- Iwase, R. et al. J Immunol 2021, 207, 459–469.
- Komiya, C. et al. J Org Chem 2016, 81, 699–707.
- Tsuda, Y. et al. ChemistryOpen 2015, 4, 448–452.
- Miyajima, R. et al. Biopolymers 2016, 531–546.
- Komiya, C. et al. Chem Commun 2019, 55, 7029–7032.
- Ueda, M. et al. Chem Pharm Bull 2020, 68, 1226–1232.
- Denda, M. et al. Chem Pharm Bull 2022, 70, 316–323.
- Shigenaga, A. et al. ChemBioChem 2007, 8, 1929–1931.
- Shigenaga, A. et al. Tetrahedron Lett 2010, 51, 2525–2528.
- Shigenaga, A. et al. Tetrahedron 2010, 66, 7367–7372.
- Shigenaga, A. et al. Tetrahedron Lett 2010, 51, 2868–2871.
- Shigenaga, A. et al. Tetrahedron 2011, 67, 3984–3990.

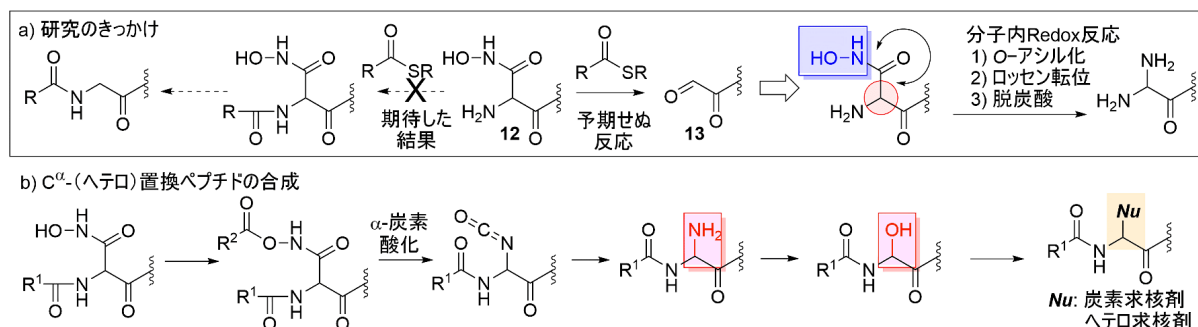


図6 ペプチド α-炭素酸化反応の発見

41. Shigenaga, A. et al. *Tetrahedron* 2011, 67, 8879–8886.
42. Shigenaga, A. et al. *ChemBioChem* 2012, 13, 968–971.
43. Kita, M. et al. *Tetrahedron Lett* 2015, 56, 4228–4231.
44. Jung, D. et al. *Chem Commun* 2015, 51, 9670–9673.
45. Kohiki, T. et al. *Org Biomol Chem* 2017, 15, 5289–5297.
46. Inaba, H. et al. *Sci Rep* 2018, 8, article number 6243.
47. Shigenaga, A. et al. *J Pept Sci* 2017, 23, 505–513.
48. Otaka, A. et al. *J Org Chem* 2000, 65, 4888–4899.
49. Otaka, A. et al. *Biopolymers* 2004, 76, 140–149.
50. Otaka, A. et al. *Chem Commun* 2000, 1081–1082.
51. Otaka, A. et al. *Tetrahedron Lett* 2001, 42, 285–287.
52. Otaka, A. et al. *Tetrahedron Lett* 2001, 42, 5443–5446.
53. Otaka, A. et al. *J Org Chem* 2004, 69, 1634–1645.
54. Narumi, T. et al. *Chem Commun* 2006, 4720–4722.
55. Niida, A. et al. *J Org Chem* 2006, 71, 4118–4129.
56. Niida, A. et al. *Org Lett* 2006, 8, 613–616.
57. Yamaki, Y. et al. *J Org Chem* 2009, 74, 3278–3285.
58. Yamaki, Y. et al. *J Org Chem* 2009, 74, 3272–3277.
59. Naruse, N. et al. *J Org Chem* 2020, 85, 1425–1433.
60. Kobayashi, D. et al. *Org Biomol Chem* 2020, 18, 8638–8645.
61. Kobayashi, D. et al. *Chem Commun* 2021, 57, 10763–10766.
62. Kobayashi, D. et al. *Chem Eur J* 2021, 27, 14092–14099.
63. Kobayashi, D. et al. *ACS Med Chem Lett* 2022, 13, 1125–1130.
64. Ohkawachi, K. et al. *Chem Eur J* e202300799. DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.202300799>
65. Hidaka, K. et al. manuscript in preparation.
66. Hayashi, J. et al. manuscript in preparation.
67. 大高 章, ドラマチック有機合成化学 – 感動の瞬間 100–, 化学同人, 2023, 8-9.

（ おおたか あきら
徳島大学 大学院医歯薬学研究部
aotaka@tokushima-u.ac.jp ）

2023 年度日本ペプチド学会奨励賞を受賞して

1. はじめに

この度は名誉ある日本ペプチド学会奨励賞を賜りまして、大変光栄に存じます。本学会に携わるすべての先生方に心より御礼申し上げます。私は「細胞接着ペプチドのバイオマテリアルへの応用」という研究題目で本賞を受賞させていただきました。この研究は学生の頃から長年携わってきた



山田 雄二

ものです。2006 年、東京薬科大学薬学部 3 年生だった私は、野水先生がどのような研究をされているのかさえ全く知らず、先生の人柄に引かれたというだけの理由で野水研究室を選びました。しかし、この選択が自分の人生を大きく変えるものとなりました。将来教授になることを目指してアカデミックの道に進むことを決めた私は、同研究室で博士課程まで進学しました。その頃、野水先生はすでに細胞外マトリックスに存在する細胞接着タンパク質であるラミニンから数多くの細胞接着ペプチドを同定していました^{1,2}。また、カニの殻などから取れる高分子多糖のキトサンの膜に修飾することで、ラミニン由来細胞接着ペプチドが細胞培養基材や細胞移植担体の開発に有用であることを実証していました²⁻⁴。自分に与えられたテーマはそこから派生したものであり、アルギン酸、ヒアルロン酸、アガロースといったキトサン以外の高分子多糖、特にそれらのゲルにラミニン由来細胞接着ペプチドを組み合わせ、機能的なバイオマテリアルを作製することでした。結果として、二次元だけでなく三次元的な細胞の足場となるペプチド – 高分子多糖基材の作製に成功しました^{2,5-7}。2013 年に博士取得後は、米国 National Institutes of Health (NIH), National Cancer Institute (NCI) の Joel Schneider 博士のもとでポスドクをさせていただきました。この期間には様々なテーマで研究を行いましたが、その中でも細胞接着ペプチドには継続して携わり、細胞接着ペプチドを組み合わせた自己会合ペプチドゲルによる細胞移植用インジェクタブルゲルの開発研究を経験させていただきました⁸。2018 年に野水研の教員として帰国後、ペプチド結合アガロースゲルの作製などバイオマテリアル研究は継続しつつ⁹、一人の研究者として独自の研究をどのように展開していくべきか模索していました。そして、自分の研究で長年携わってきた細胞接着ペプチドともう一度向き合い、これらをより深く究めていきたいと思うようになりました。そこで近年ではラミニン由来のペプチドに限定することなく、世の中の細胞接着ペプチド全般に目を向けて研究を行っております。本稿では、本賞受賞の対象となった研究の中でも、私が近年発見した新規 RGD 含有モチーフに関する内容に絞って概説させていただきます。

2. RGD_{X₁X₂} モチーフの発見

特に現在最も力を入れている研究が、インテグリンリガンドである RGD ペプチドに関するものです。RGD ペプチドは 1984 年に発見されて以来、代表的な細胞接着配列として非常に数多くの研究で用いられてきました。また、RGD ペプチドは ES 細胞や iPS 細胞などのヒト多能性幹細胞の接着および未分化維持培養においても用いられています。他のグループの RGD ペプチドを用いた幹細胞培養の報告の中で、RGD ペプチドの中にも ES 細胞の接着を促進するものとしな

おけるコア配列を探索した結果、ビトロネクチン由来のペプチドでは RGDVF が、骨シアロタンパク質由来のペプチドでは RGDNY が最小配列であることがわかりました。これらの結果から、iPS 細胞の接着には RGD の後ろに VF や NY などの特定の 2 残基 (X₁X₂ 残基とする) が必要で、特に X₂ が芳香族アミノ酸であることが重要であることが明らかとなりました。確かに先の実験で iPS 細胞を接着させなかった 7 種類のペプチドの中には、X₂ に芳香族アミノ酸を持つものはありませんでした。

3. RGD_{X₁X₂} モチーフの細胞接着メカニズム

iPS 細胞と HDF に加えて HeLa 細胞、A549 細胞、血管内皮細胞 (HUVEC) を用い、RGDVF と RGDAA に対する接着を評価したところ、HeLa 細胞と A549 細胞でも iPS 細胞と同様に RGDVF のみに接着しました。つまり、X₁X₂ 残基は iPS 細胞に限らず他の細胞の接着にも大きな影響を与えることがわかりました。一方、HUVEC は HDF と同様に RGDVF と RGDAA のどちらにも接着し、X₁X₂ 残基の影響はかなり小さいことがわかりました。それでは、なぜ RGD の後ろに X₁X₂ 残基が必要な細胞とそうでない細胞があるのでしょうか？これを明らかにするため、RGDX₁X₂ ペプチドの結合するインテグリンサブタイプに着目しました。抗体を用いた RGDVF に対する接着阻害実験の結果、iPS 細胞、HeLa 細胞、A549 細胞の RGDVF への接着はほぼインテグリン αvβ5 を介していることが

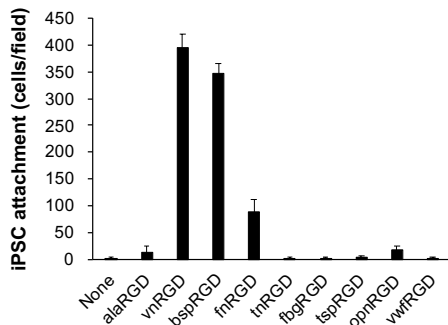
(a)

ペプチド	配列	由来タンパク質	iPS細胞	線維芽細胞
alaRGD	CGGAAAA RGD AAAAA	N/A	-	+
vnRGD	CGG PQVTRGDVFTXP	ビトロネクチン	+	+
bspRGD	CGG NGEPRGDN RAY	骨シアロタンパク質	+	+
fnRGD	CGG AVTGRGDS PASS	フィブロネクチン	-	+
tnRGD	CGG LISR RGDXSSNP	テネシシンC	-	+
fbgRGD	CGG TSYN RGD STFES	フィブリノーゲン	-	+
tspRGD	CGG DGDGRGD ASKDD	トロンボスポンジン	-	+
opnRGD	CGG TYDGRGDS VVYG	オステオポンチン	-	+
vwfRGD	CGG TGSPRGDS QSSW	ヴォン・ヴィレブランド因子	-	+

x = norleucine

(b)

iPS細胞



(c)

線維芽細胞

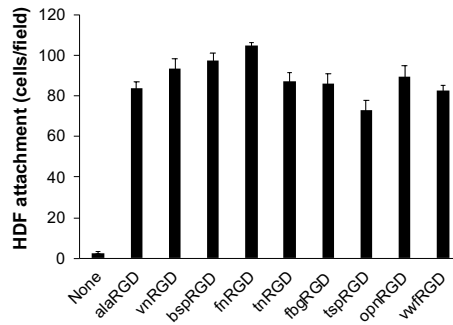


図1 RGD 含有ペプチドの iPS 細胞に対する細胞接着活性。(a) 様々な細胞外マトリックスタンパク質由来の RGD 含有ペプチドの配列と、その細胞接着活性のまとめ、(b) iPS 細胞に対するペプチドの細胞接着活性、(c) 線維芽細胞に対するペプチドの細胞接着活性。(文献 11 より一部改変して転載)

わかりました。一方で, HDF と HUVEC の RGDVF への接着は $\alpha\text{v}\beta3$ と $\alpha\text{v}\beta5$ の両方を介し, RGDAA への接着は $\alpha\text{v}\beta3$ のみを介していました。フローサイトメトリーにより各インテグリンサブタイプの発現を解析した結果, iPS 細胞, HeLa 細胞, A549 細胞は $\alpha\text{v}\beta5$ は発現しているものの $\alpha\text{v}\beta3$ はほとんど発現しておらず, HDF と HUVEC は $\alpha\text{v}\beta3$ と $\alpha\text{v}\beta5$ のどちらも発現していることがわかりました。以上のデータから, インテグリン $\alpha\text{v}\beta5$ への結合には RGD だけでは不十分で X_1X_2 残基が必要であること, iPS 細胞, HeLa 細胞, A549 細胞のような $\alpha\text{v}\beta5$ への依存性の高い細胞では X_1X_2 残基がなければ接着できないこと, HDF や HUVEC のように $\alpha\text{v}\beta3$ を発現している場合は X_1X_2 残基が不要なため RGD のみでも接着できることが明らかとなりました (図 2)。以上の発見は RGD X_1X_2 ペプチドが iPS 細胞を含む幅広い種類の細胞の接着や培養に有用なツールであることを示すだけでなく, RGD モチーフとインテグリンの結合メカニズムを明らかにする上で重要な知見であり, マトリックス生物学や細胞生物学研究にも貢献する発見であると考えられます。またその後, RGDVF ペプチドのアミノ酸置換¹²や環状化を行うことでさらに強力なインテグリン $\alpha\text{v}\beta5$ 結合ペプチドも同定しており, 今後のバイオマテリアル開発への応用が期待されます。

4. おわりに

他にも, 細胞透過ペプチドとして知られるオクタアルギニン (R8) が細胞接着ペプチドとして有用であることを見出すとともに¹³, より細胞毒性が低く細胞培養に適したペプチドとしてオクタアルギニンの半分をチロシンに置換した YR8 も同定しています¹⁴。以上のような新規細胞接着ペプチドの探索と最適化の研究は利用できる細胞接着ペプチドの幅を広げ, 高分子材料や細胞との相性を最適化した多機能性バイオマテリアルの開発につながると期待されます。今後はこれ

らのペプチドを用いたバイオマテリアルの実用化を目指し, 細胞移植やドラッグデリバリーにおける有用性を実証していきたいと考えております。本研究の遂行, および本賞の受賞においては, 恩師である野水基義先生に言葉では言い尽くせないほど深く感謝いたしております。また, ポスドク時代に自由に研究をさせてくださった Joel Schneider 博士にも, 心より感謝いたします。さらに, これまでに多大なご協力を賜りました吉川大和先生, 保住建太郎先生, 片桐文彦先生, 濱田圭佑先生, 共同研究者の皆様, 同僚の皆様, 学生の皆様に厚く御礼申し上げます。今後は日本のペプチド科学により一層貢献していけるよう, 精進していく所存です。皆様, 今後ともご指導ご鞭撻のほど, 何卒よろしくお願い申し上げます。

参考文献

1. Katagiri, F.; Nomizu, M. *Seikagaku* 2010, 82, 463–473.
2. Yamada, Y.; Hozumi, K.; Nomizu, M. *Chemistry* 2011, 17, 10500–10508.
3. Mochizuki, M.; Kadoya, Y.; Wakabayashi, Y.; Kato, K.; Okazaki, I.; Yamada, M.; Sato, T.; Sakairi, N.; Nishi, N.; Nomizu, M. *FASEB J* 2003, 17, 875–877.
4. Ikemoto, S.; Mochizuki, M.; Yamada, M.; Takeda, A.; Uchinuma, E.; Yamashina, S.; Nomizu, M.; Kadoya, Y. *J Biomed Mater Res A* 2006, 79, 716–722.
5. Yamada, Y.; Hozumi, K.; Katagiri, F.; Kikkawa, Y.; Nomizu, M. *Biopolymers* 2010, 94, 711–720.
6. Yamada, Y.; Hozumi, K.; Aso, A.; Hotta, A.; Toma, K.; Katagiri, F.; Kikkawa, Y.; Nomizu, M. *Biomaterials* 2012, 33, 4118–4125.
7. Yamada, Y.; Hozumi, K.; Katagiri, F.;

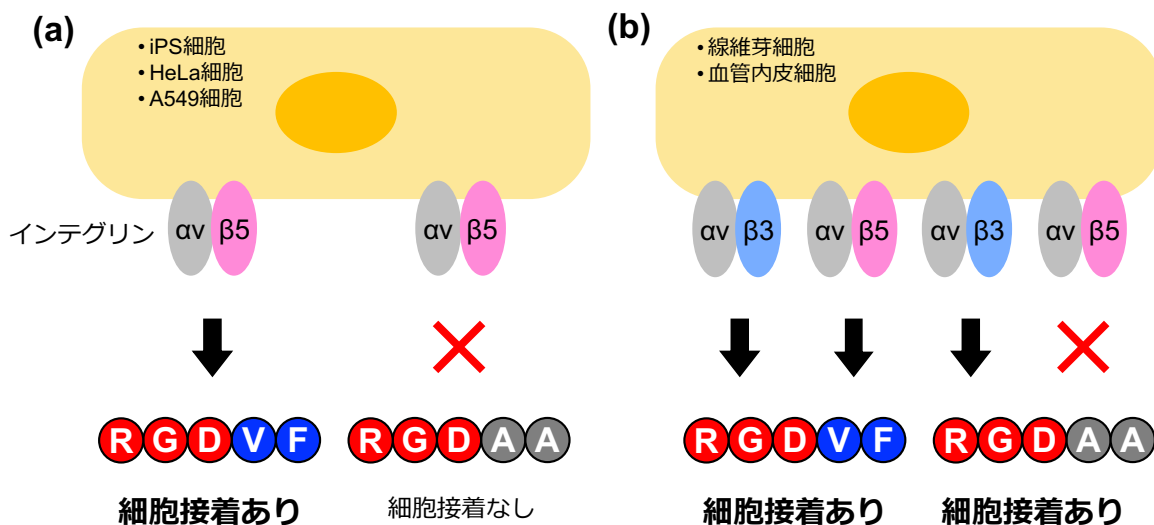


図 2 RGDVF 配列の細胞接着メカニズム。(a) インテグリン $\alpha\text{v}\beta5$ を発現し, $\alpha\text{v}\beta3$ を発現しない細胞 (iPS 細胞, HeLa 細胞, A549 細胞など) の RGDVF と RGDAA に対する接着, (b) インテグリン $\alpha\text{v}\beta5$ に加えて $\alpha\text{v}\beta3$ を発現する細胞 (線維芽細胞, 血管内皮細胞など) の RGDVF と RGDAA に対する接着。(文献 11 より一部改変して転載)

- Kikkawa, Y.; Nomizu, M. *Biomaterials* 2013, 34, 6539–6547.
8. Yamada, Y.; Patel, N. L.; Kalen, J. D.; Schneider, J. P. *ACS Appl Mater Interfaces* 2019, 11, 34688–34697.
 9. Yamada, Y.; Yoshida, C.; Hamada, K.; Kikkawa, Y.; Nomizu, M. *Biomacromolecules* 2020, 21, 3765–3771.
 10. Melkounian, Z.; Weber, J. L.; Weber, D. M.; Fadeev, A. G.; Zhou, Y.; Dolley-Sonneville, P.; Yang, J.; Qiu, L.; Priest, C. A.; Shogbon, C.; Martin, A. W.; Nelson, J.; West, P.; Beltzer, J. P.; Pal, S.; Brandenberger, R. *Nat Biotechnol* 2010, 28, 606–610.
 11. Yamada, Y.; Onda, T.; Hagiuda, A.; Kan, R.; Matsunuma, M.; Hamada, K.; Kikkawa, Y.; Nomizu, M. *FASEB J* 2022, 36, e22389.
 12. Yamada, Y.; Onda, T.; Wada, Y.; Hamada, K.; Kikkawa, Y.; Nomizu, M. *ACS Omega* 2023, 8, 4687–4693.
 13. Yamada, Y.; Onda, T.; Hamada, K.; Kikkawa, Y.; Nomizu, M. *Biol Pharm Bull* 2022, 45, 207–212.
 14. Yamada, Y.; Onda, T.; Hamada, K.; Kikkawa, Y.; Nomizu, M. *Biol Pharm Bull* 2022, 45, 1537–1543.

やまだ ゆうじ
東京薬科大学 薬学部 病態生化学教室
yuyamada@toyaku.ac.jp
<https://www.ps.toyaku.ac.jp/byotaiseika/>

2023 年度日本ペプチド学会奨励賞を受賞して

この度は、日本ペプチド学会奨励賞という名誉ある賞をいただきまして、誠に光栄に存じます。学会長の坂口和靖先生をはじめ、理事、監事、評議員ならびに選考委員の先生方、学会員の皆様に、心から感謝を申し上げます。本稿では受賞の対象である「エラスチン様ペプチド・(FPGVG)_n アナログの温度応答性自己集合能に関する分子機構の解明ならびに分子素材への応用」につきまして概説させていただきます。



巢山 慶太郎

1. はじめに

エラスチンは、血管や靱帯、肺等に豊富に存在する弾性タンパク質であり、組織に弾性を与える機能を有しています。エラスチン様ペプチド (ELP: elastin-like peptide) は、エラスチンの疎水性ドメインに存在する特徴的な繰り返し配列を模倣した合成ペプチドであり、水溶液中において「低温では溶解し、高温では凝集して集合体を形成する」という可逆的な自己集合を示すことが知られています¹ (図 1A)。ELP はその温度応答性と、生体や環境への適合性の高さから、薬物輸送システムの担体や金属回収剤、タンパク質精製タグといった分野での応用研究が行われてきました²⁻⁴。

代表的な ELP としては、天然のエラスチンに由来する Val-Pro-Gly-Val-Gly (VPGVG) ペンタペプチドの繰り返し配列が知られています (図 1B)。しかしな

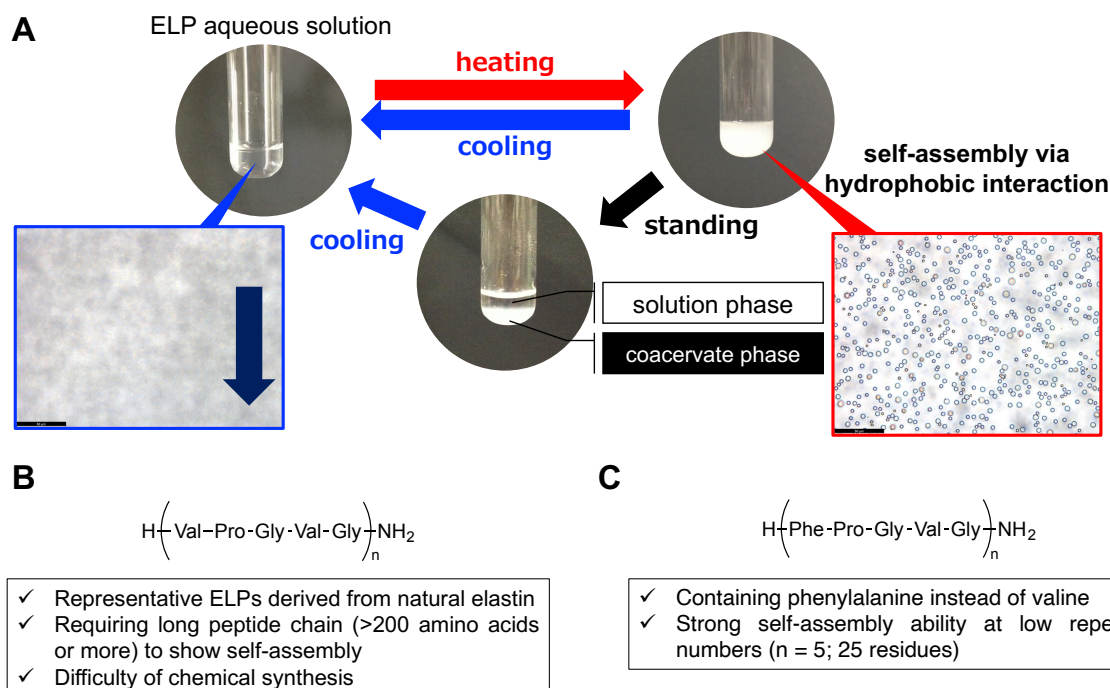


図 1 ELP とその可逆的自己集合の概要。(A) ELP 水溶液の温度変化に伴う自己集合・相分離。(B) 代表的な ELP・(VPGVG)_n の特徴。(C) 当研究室で開発した高い自己集合能を示す短鎖 ELP・(FPGVG)_n の特徴。

がら、VPGVG 配列の ELP は、自己集合を示すために 200 アミノ酸残基以上の長鎖が必要であり⁵、化学合成が困難・高コストであるという課題がありました。こうした中、我々の研究グループの先行研究として、フェニルアラニン残基を有する (FPGVG)_n 配列の ELP が、25 残基程度の短鎖でも高い自己集合能を示すことを見出しました⁶ (図 1C)。このような短鎖 ELP は、化学合成が容易であることに加えて、配列のアレンジや他の機能性分子との組み合わせが自在に行えることが利点になると考えられました。そこで、(FPGVG)_n 繰り返し配列の短鎖 ELP をベースとして、多様な分子構造を有する ELP の開発、温度応答性の発現に関与する分子構造の検証および分子ツールとしての応用研究に着手しました。

2. 分子構造のアレンジによる短鎖 ELP の自己集合能の増強

これまでの ELP の応用研究により、ELP の自己集合能には様々な要因が関与することが明らかにされてきました。例えば、ペプチドの鎖長、濃度、配列の疎水性が増加するに伴い、自己集合能が向上することが判明しています。ELP を分子素材として使用する場合、より低い濃度、またはより短い鎖長で自己集合を示す ELP アナログを開発することができれば、合成および使用のコストの削減につながります。しかしながら、ペプチドの濃度の低減や鎖長の短縮は、ELP の自己集合能を著しく低下させる場合が多く、この問題の解決が必要でした。そこで、様々なアプローチで短鎖 ELP の分子構造をアレンジすることにより、自己

集合の増強を試みました (図 2)。短鎖 ELP の自己集合能は、ペプチド溶液の濁度測定により相転移温度 (T_t) を算出し、これを比較することで評価しました (相転移温度が低いほど自己集合能が高い)。また、自己集合能の評価基準として、ペプタペプチドの 5 回繰り返しからなる短鎖 ELP・H-(FPGVG)₅-NH₂ (F5) を使用しました。

2.1 短鎖 ELP の多量体化

短鎖 ELP を多量体化し、複数のペプチド鎖が予め近接した状態を作ることにより、自己集合能が向上するかを検証しました (図 2A)。まず、F5 の N 末端または C 末端にシステインを導入し、ジスルフィド結合でダイマー化したペプチドを 3 種類合成しました⁷。濁度測定の結果、F5 がペプチド濃度 20 mg/mL において T_t が 47.8°C であったのに対し、ダイマー ELP はいずれも 10 mg/mL で T_t が 12–15°C となり、単純に F5 の濃度を 2 倍にした時よりも自己集合能が向上していることが判明しました。これにより、複数の短鎖 ELP を近接させる戦略は自己集合能を向上させる上で有効と考えられたため、ニトリロ三酢酸 (NTA) やエチレンジアミン四酢酸 (EDTA) を足場として、より短い (FPGVG)_n ペプチド ($n = 1-3$) を多量体化しました^{8,9}。その結果、三量体ペプチド NTA-3F3 は 0.1 mg/mL という極めて低い濃度でも 32°C で相転移を示すという結果が得られました。また、特筆すべき結果として、四量体ペプチド EDTA-4F1 は、ペプタペプチド配列の繰り返し回数が 1 であっても自己集合能

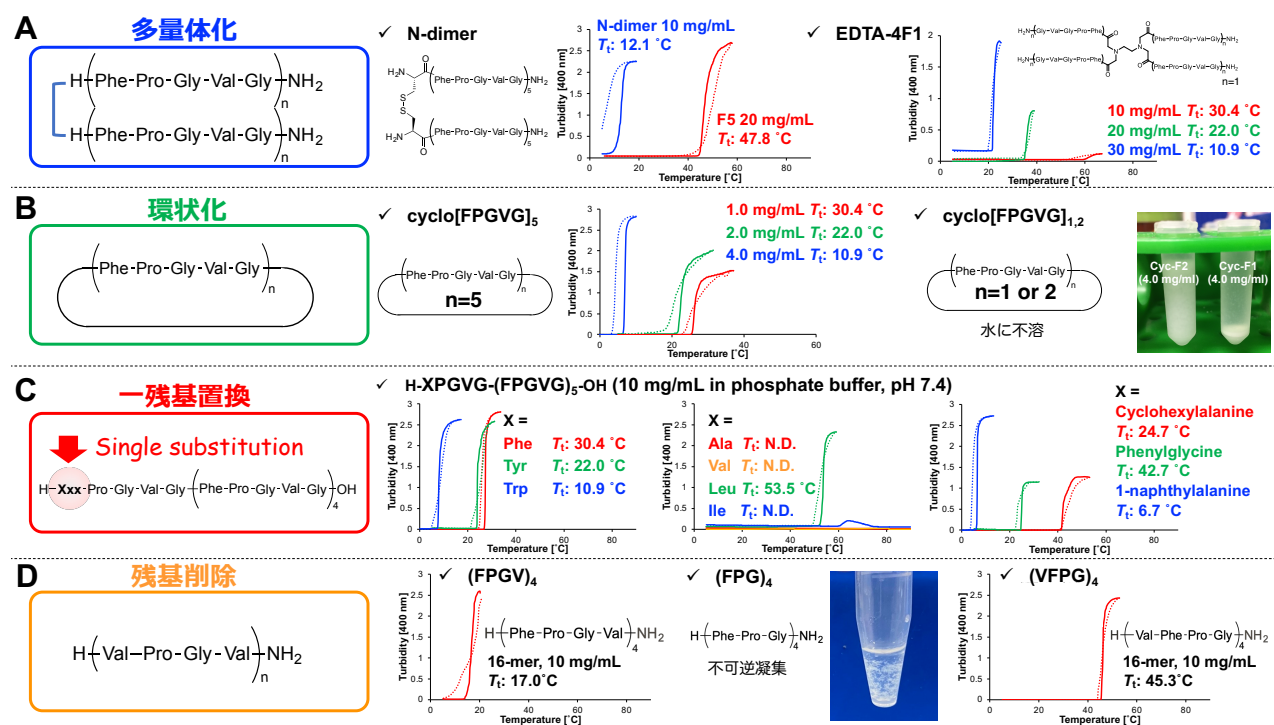


図 2 (FPGVG)_n をベースとした短鎖 ELP の自己集合能の向上の検討。(A) 短鎖 ELP の多量体化の検討: N-dimer の自己集合能は F5 より高い。また、EDTA-F1 は配列の繰り返し回数 1 で自己集合を示した。(B) 短鎖 ELP の環状化の検討: cyclo[FPGVG]₅ は高い自己集合能を示すが、cyclo[FPGVG]_{1,2} は水溶性が低い。(C) 短鎖 ELP のアミノ酸残基置換の検討: F5 の自己集合能は N 末端 Phe を Tyr, Trp に置換すると向上し、非芳香族アミノ酸に置換すると著しく低下した。また、N 末端残基の側鎖のサイズが大きいほど自己集合能が高くなった。(D) 短鎖 ELP のアミノ酸残基削除の検討: (FPGV)₄ は可逆的な自己集合を示したが、(FPG)₄ は不可逆な凝集を示した。また、(VFPG)₄ の自己集合能は (FPGV)₄ と比べて低かった。

を示すことが明らかとなりました。この結果から、FPGVG 配列の短鎖 ELP が、配列を直鎖状に長く繋がないでも自己集合能を発揮するという非常に重要な知見が得られました。従来は、ELP の自己集合には長鎖のペプチドが必要とされていましたが、FPGVG 配列は自己集合に長鎖を必要としないため、タンパク質を含む他の様々な分子と組み合わせて温度応答性分子を開発できる可能性が示されました。

2.2 短鎖 ELP の環状化

ペプチドの N 末端と C 末端を分子内縮合することで環状化させ、両末端の電荷を消去すると同時に分子構造を拘束することで、自己集合の促進を試みました¹⁰ (図 2B)。環状ペプチドは、両末端無保護の H-(FPGVG)_n-OH (n=1-5) を水・アセトニトリル混合溶媒中に縮合剤 DMT-MM を用いて分子内縮合させることにより合成しました。得られた環状ペプチド・cyclo[FPGVG]_n (n=1-5) の自己集合能を濁度測定により評価した結果、繰り返し回数 3-5 の環状ペプチドは、1.0 mg/mL の低濃度でも自己集合を示しました。一方、繰り返し回数 1-2 の小さな環状ペプチドは温度応答性を示しませんでした、興味深いことに、より大きな環状ペプチドより水溶性が低下しており、溶解せずに沈殿するという結果が得られました。分子動力学 (MD) 計算による検証の結果、繰り返し回数 1-2 の環状ペプチドは剛直であり、温度変化に伴う構造変化がほとんど見られないことがわかりました。このことから、温度応答性を示す ELP は、低温の水溶液中においては水和されやすい (水に溶けやすい) 構造をとっており、高温になるとそれが崩れるために自己集合するようになる、という分子機構が示唆されました。

2.3 短鎖 ELP のアミノ酸残基置換

短鎖 ELP のアミノ酸を 1 残基のみ置換することにより、自己集合能に影響を与える残基の探索を行いました¹¹ (図 2C)。この研究では、VPGVG の先頭の Val を Phe に置換したことで自己集合能が大きく増強されたことに着目し、H-(FPGVG)₅-OH に 5 残基存在する Phe のうち 1 残基を別のアミノ酸に置換して自己集合能への影響を調べました。その結果、自己集合能はペプチドの N 末端の Phe を Trp, Tyr に置換すると増強され、非芳香族アミノ酸に置換すると著しく低下するという結果が得られました。アミノ酸の疎水性指標では、Ile や Leu といった脂肪族アミノ酸の方がより疎水性が高いにも関わらず、非芳香族アミノ酸による置換で自己集合能が低下したことから、短鎖 ELP の自己集合には芳香環を介した相互作用が重要であることが示唆されました。また、N 末端の Phe 残基を非天然アミノ酸に置換して同様の検討を行った結果、H-(FPGVG)₅-OH の相転移温度は、N 末端残基の側鎖のサイズと相関することが判明しました。このことから、H-(FPGVG)₅-OH の N 末端残基が、自己集合をする際に分子間相互作用を形成するインターフェースとして機能している可能性が示唆されました。これらの

結果により、短鎖 ELP は、従来の長鎖 ELP と比較して、アミノ酸残基の置換による分子全体の物理的特性への影響が大きく、N 末端のアミノ酸 1 残基を置換するだけで自己集合能を大幅に変更できることが判明しました。

2.4 短鎖 ELP の配列削除による疎水性の向上

FPGVG ペンタペプチドの最後の Gly を削除し、配列を短縮しつつ疎水性を向上させ、自己集合能を増強できるのではないかと考えました。そこで、FPGVG ペンタペプチドから末端の Gly を削除した FPGV 配列、および Val-Gly を削除した FPG 配列の短鎖 ELP を合成し、それぞれ自己集合能を評価しました¹² (図 2D)。その結果、FPGV 配列の短鎖 ELP は FPGVG 配列と比較して高い自己集合能を示しました。一方、FPG 配列から形成される H-(FPG)₄-NH₂ は、一旦は水溶液中に溶解するものの、常温で静置すると徐々に不可逆の凝集体を形成して沈殿することが判明しました。また、興味深い結果として、H-(FPGV)₄-NH₂ のアミノ酸配列を一残基ずらした H-(VFPG)₄-NH₂ は、H-(FPGV)₄-NH₂ と比較して自己集合能が大幅に低下していることがわかりました。H-(VFPG)₄-NH₂ と H-(FPGV)₄-NH₂ はペプチドの鎖長とアミノ酸の組成は全く同じですが、配列中に存在する“FPGV”の 4 残基からなるコンポーネントの数が異なります (H-(VFPG)₄-NH₂ では 3 個、H-(FPGV)₄-NH₂ では 4 個)。FPGV コンポーネントは、温度上昇に伴い β ターン構造を形成することが知られており、この構造変化が自己集合の誘起に関与していると考えられています。これらの結果から、FPGV コンポーネントが、短鎖 ELP の自己集合能の強さおよび可逆性の両方に対して重要であることが判明しました。

3. 短鎖 ELP の自己集合に関与する分子機構の解明

ELP の自己集合の分子機構については、現在もその解明に向けて研究が続けられています。従来の VPGVG 配列の長鎖 ELP の自己集合においては、温度変化に伴い繰り返し配列が β ターン構造に変化し、この β ターン構造の繰り返しにより β-スパイラル構造と呼ばれるヘリックス様の三次構造を形成することが重要と考えられていました¹³。しかしながら、近年では、ELP は特定の三次構造を形成することなく自己集合能を発揮する「天然変性タンパク質」であるとする報告もなされています¹⁴。一方、我々が研究してきた短鎖 ELP については、配列繰り返し回数 1 でも自己集合を示すこと、FPGV の 4 残基からなるコンポーネントが自己集合に重要であること、といった興味深い知見が得られました。そこで、短鎖 ELP の自己集合と二次構造の変化に着目して検証を行いました。

まず、温度変化に伴う短鎖 ELP の二次構造の変化を調べるため、円二色性スペクトル (CD スペクトル) 測定を実施しました (図 3A)。F5 は、低温においては 197 nm に大きな負の極大、220 nm に正の極大、230 nm に小さな負の極大を示す特徴的な CD スペクトルを示し、これは、ポリプロリン II ヘリックス様の

構造であると推定されました¹⁵。一方、溶液温度を上昇させると、徐々に 206 nm に正の極大が出現し、これはⅡ型βターン構造であると推定されました。すなわち、F5 は温度上昇に伴いポリプロリンⅡヘリックス様の構造からβターン構造豊富な構造に変化し、これが自己集合において重要な構造変化であると考えられました。環状 ELP の cyclo[FPGVG]₅, Gly を削除した H-(FPGV)₄-NH₂ も、F5 と類似したスペクトルの変化を示しました^{10,12}。一方、水溶性の低い環状化アナログである cyclo[FPGVG]₁ は F5 とは全く異なるスペクトルを示し、温度変化に伴う構造変化も見られませんでした¹⁰。このことから、温度応答性を示す短鎖 ELP は、低温においてはポリプロリンⅡヘリックス様の構造をとることで水に溶解し、温度上昇に伴ってβターン豊富な構造に遷移することで自己集合を示すことが示唆されました。

続いて、温度変化に伴う二次構造の変化を、MD 計算によって検証しました^{7,11} (図 3B)。その結果、温度上昇に伴い、短鎖 ELP がβシートとターンの連続する sheet-turn-sheet 構造に変化していることがわかりました。また、278 K と 343 K での F5 の MD 計算結果を用いてラマチャンドラプロット解析を行ったところ、ペプチド中の Pro-Gly 配列がⅡ型βターン構造をとる頻度が、温度上昇に伴って増加したことが明らかになりました。これらの計算結果は、自己集合においてβターン構造が重要であることを裏付ける結果となりました。

また、ペプチドの凝集体構造の解析のため、チオフラビン T (ThT) を用いた蛍光測定を実施しました¹⁶ (図 3C)。ThT はアミロイド線維の検出に用いられる蛍光色素であり、βシートが集積したアミロイド様構造のフィブリルに結合して蛍光を生じる性質があります。50 μM の ThT を含む F5 水溶液を用いて、ペプチド濃度を変えながら蛍光強度を測定した結果、15

℃では蛍光強度の変化が小さかったのに対し、50℃で測定すると一定のペプチド濃度以上で急激な蛍光強度の増加が見られました。したがって、F5 の凝集体がβシートの集積構造を形成していることが示唆され、この構造変化が短鎖 ELP の温度上昇に伴う凝集体形成に寄与していると考えられました。

以上の構造解析の結果から、短鎖 ELP の自己集合の本質は ELP が単純に三次構造の変化を示すことによるものではなく、繰り返し配列を構成するユニットが温度変化に伴いβターン・βシートに富む構造へと遷移し、この二次構造の変化が引き金となって ELP の会合性が増加することによるものであることが示されました。

4. 短鎖 ELP の分子素材としての応用

短鎖 ELP の自己集合に関わる構造要因の検討に加えて、短鎖 ELP を温度応答性分子素材として用いる応用研究も行いました。まず、ELP の薬物キャリアとしての可能性を検討するため、水溶性色素を添加した短鎖 ELP 水溶液を加熱し、内部に薬剤を包含できるかを検討しました。その結果、環状化 ELP である cyclo[FPGVG]_n が形成する安定な凝集体に水溶性薬物を封入できることを見出しました¹⁰ (図 4A)。また、Phe をさらに Trp で置換したダイマーペプチドである (C(WPGVG)₃)₂ も凝集体内部に色素を封入可能であることが明らかになり¹⁷ (図 4B)、短鎖 ELP が形成する安定な凝集体は薬物キャリアとして利用できることが示されました。

また、ELP は温度応答性を利用し、水溶液中の有害物を吸着した後に加熱して自己集合・相分離させることにより、水から有害物を除去するスカベンジャーとしての応用も検討されています。そこで、短鎖 ELP・(FPGVG)_n にカドミウム等の重金属と強く結

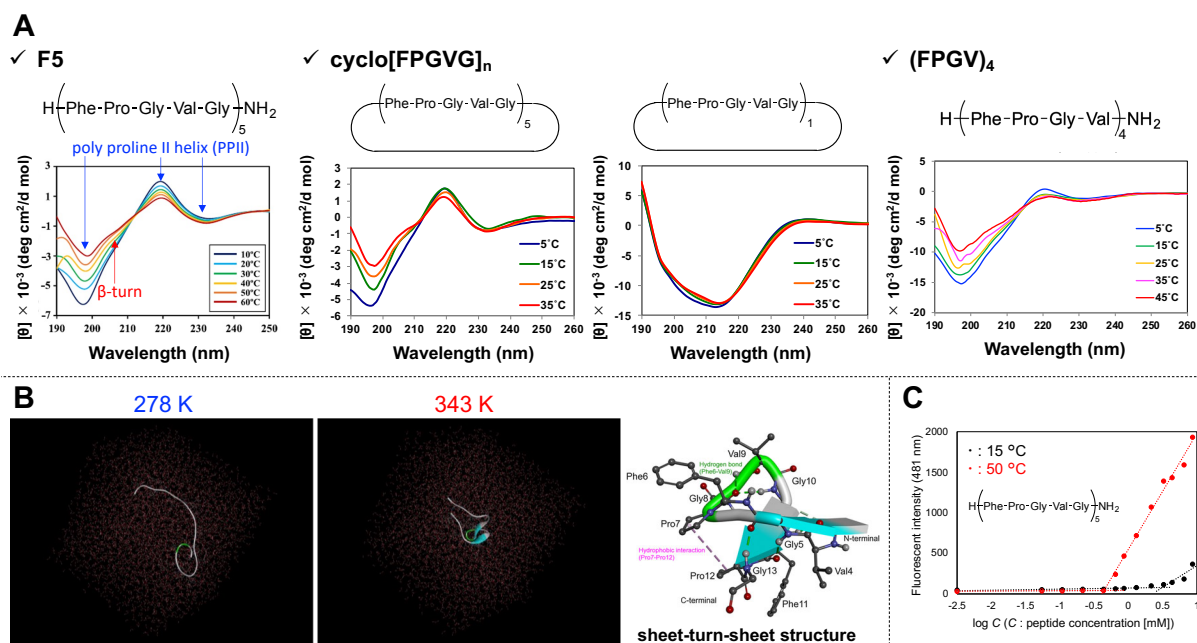


図3 短鎖 ELP の二次構造の解析。(A) 短鎖 ELP の CD スペクトル測定結果。(B) 短鎖 ELP の MD 計算の結果。(C) ThT を用いた F5 の蛍光測定の結果。

合するヘキサペプチド・AADAAC 配列を組み合わせた AADAAC-F4 を合成し、これが水中に溶存する重金属イオンのスカベンジャーとして応用できるかを検討しました¹⁸ (図 5)。このペプチドは、重金属に対して 1.0-1.3 当量を用いることで、水中のカドミウムイオンを 85-99% 除去可能であることが示されました。また、金属除去に用いた後、酸処理によって容易に再利用できることも明らかとなりました。さらに、これまでの研究で短鎖 ELP の自己集合には芳香環を介した相互作用が重要であることが明らかとなったことから、この相互作用を応用し、水中に溶存する芳香族化合物のスカベンジャーとしても応用できるのではないかと考えました。そこで、短鎖 ELP として F5 と新規合成した cyclo(FPGVG)₃ を用いて検討を行ったところ、これらのペプチドは、内分泌攪乱物質として知られるビスフェノール A の関連化合物を高効率で除去可能であることが判明しました¹⁶ (図 6)。

このように、我々の開発した短鎖 ELP は、薬物キャリアや有害物スカベンジャーとしても利用可能である

ことを示しました。これらの結果は、短鎖 ELP の分子構造のアレンジが容易であることを活かして、他の機能性分子やペプチドと組み合わせることが可能であることを示し、短鎖 ELP の機能性分子素材としての有用性を示す成果となりました。

5. おわりに

本稿では、これまでに行ってきた短鎖 ELP の自己集合に関わる分子機構の解明とその応用について概説しました。本研究により、FPGVG 配列の短鎖 ELP は高い自己集合能を示し、幅広い応用が可能な分子素材となり得る可能性を示すことができたと考えています。加えて、短鎖 ELP は一般的な実験室で実施可能な液相や固相合成により容易に調製することができ、タンパク質発現系では導入の難しい非天然アミノ酸や機能性分子も自在に導入可能であることも利点と言えます。今後は刺激応答性分子素材としての応用に加えて、短鎖 ELP を他の生体分子の機能制御に用いるこ

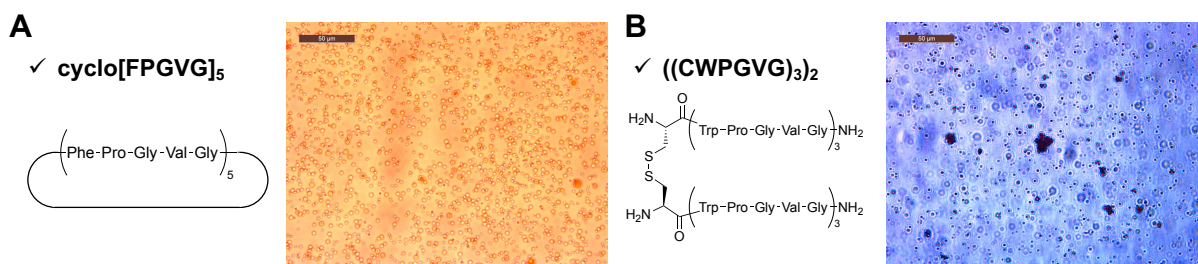


図 4 水溶性色素を含む水溶液中での短鎖 ELP の凝集体の顕微鏡観察結果。(A) 環状 ELP・cyclo[FPGVG]₅ とカルミン酸の水溶液中の凝集体構造。(B) ダイマー ELP・((WPGVG)₃)₂ とボンソー S の水溶液中の凝集体構造。いずれも球状の凝集体内部に赤色色素が取り込まれている。

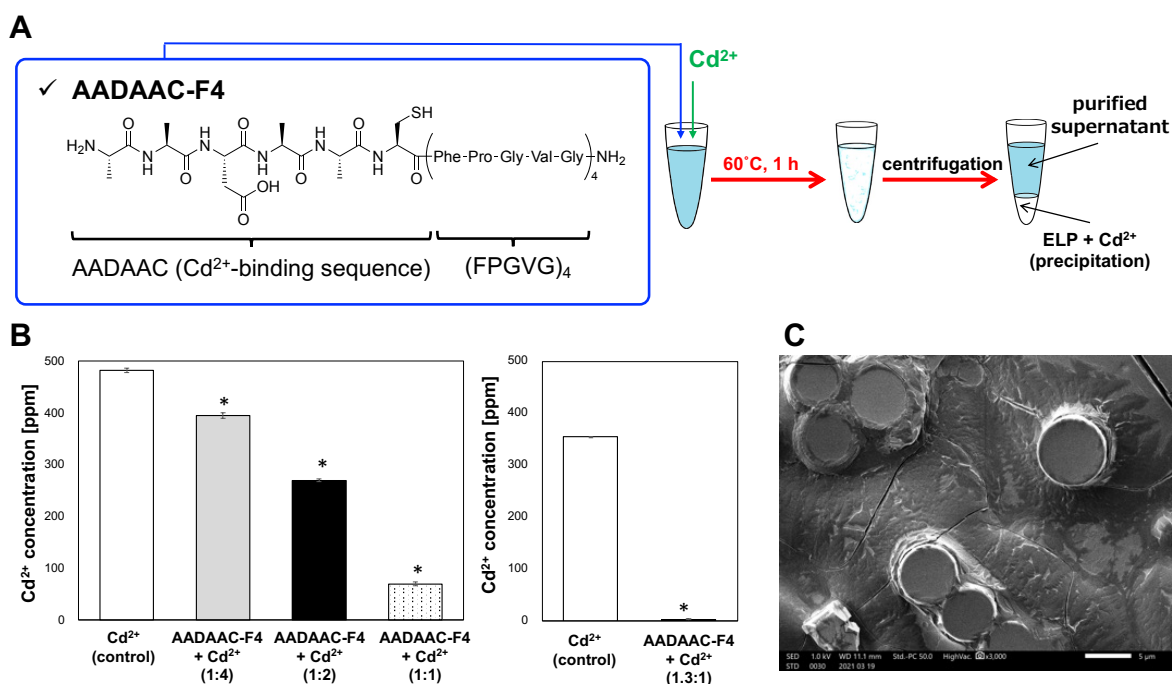


図 5 金属結合性短鎖 ELP・AADAAC-F4 を用いた金属の除去試験。(A) 金属除去試験の概要。(B) AADAAC-F4 を用いた Cd²⁺ 除去試験の結果。ペプチドの濃度依存的に Cd²⁺ 除去効率が向上し、Cd²⁺ に対して 1.3 当量のペプチドを用いることで除去率 99%を達成した。(C) カドミウムを包含した AADAAC-F4 の走査型電子顕微鏡写真。

とを目的として、さらなる研究を積み重ねていきたいと考えています。

本研究を進めるにあたっては、多くの先生方、共同研究者の皆様のお力添えを賜りました。中でも、学生時代から現在まで十数年間の長きにわたって、温かいご指導をいただきました野瀬健教授のお陰であり、ここに深く感謝申し上げます。今回の奨励賞をいただきましたことは、光栄であるとともに、背筋が伸びる思いでもあります。今回の受賞を励みに、より一層、ペプチド化学の研究を発展できるように精進していく所存です。今後ともご指導ご鞭撻を賜りますよう、心よりお願い申し上げます。最後に、本稿執筆の機会を賜りましたペプチドニュースレター編集委員の先生方にも、厚く御礼申し上げます。

参考文献

- Mithieux, S. M.; Weiss, A. S. *Adv Prot Chem* 2005, 70, 437–461.
- Berckman, E. A.; Hartzell, E. J.; Mitkas, A. A.; Sun, Q.; Chen, W. *Annu Rev Chem Biomol Eng* 2020, 11, 35–62.
- Choi, H.; Han, S.-J.; Won, J.-I. *Enzyme Microb Technol* 2020, 140, 109628.
- Mullerpatan, A.; Chandra, D.; Kane, E.; Karande, P.; Gramer, S. *J Biotechnol* 2020, 309, 59–67.
- Kaibara, K.; Akinari, Y.; Okamoto, K.; Uemura, Y.; Yamamoto, S.; Kodama, H.; Kondo, M. *Biopolymers* 1996, 39, 189–198.
- Maeda, I.; Taniguchi, S.; Watanabe, N.; Inoue, A.; Yamasaki, Y.; Nose, T. *Protein Pept Lett* 2015, 22, 934–939.
- Suyama, K.; Taniguchi, S.; Tatsubo, D.; Maeda, I.; Nose, T. *J Pept Sci* 2016, 22, 236–243.
- Suyama, K.; Mawatari, M.; Tatsubo, D.; Maeda, I.; Nose, T. *ACS Omega* 2021, 6, 5705–5716.
- Tanaka, N.; Suyama, K.; Tomohara, K.; Maeda, I.; Nose, T. *J Pept Sci* 2022, e3449.
- Suyama, K.; Tatsubo, D.; Iwasaki, W.; Miyazaki, M.; Kiyota, Y.; Takahashi, I.; Maeda, I.; Nose, T. *Biomacromolecules* 2018, 19, 3201–3211.
- Suyama, K.; Shimizu, M.; Maeda, I.; Nose, T. *Biopolymers* 2022, e23521.
- Sumiyoshi, S.; Suyama, K.; Tanaka, N.; Andoh, T.; Nagata, A.; Tomohara, K.; Taniguchi, S.; Maeda, I.; Nose, T. *Sci Rep* 2022, 12, 19414.
- Urry, D. W. *J Protein Chem* 1988, 7, 1–34.
- Juanes-Gusano, D.; Santos, M.; Reboto, V.; Alonso, M.; Rodríguez-Cabello, J. C. *J Pept Sci* 2022, 28, e3362.
- Taniguchi, S.; Watanabe, N.; Nose, T.; Maeda, I. *J Pept Sci* 2016, 22, 36–42.
- Suyama, K.; Murashima, M.; Maeda, I.; Nose, T. *Biomacromolecules* 2023, 24, 5265–5276.
- Tatsubo, D.; Suyama, K.; Miyazaki, M.; Maeda, I.; Nose, T. *Biochemistry* 2018, 57,

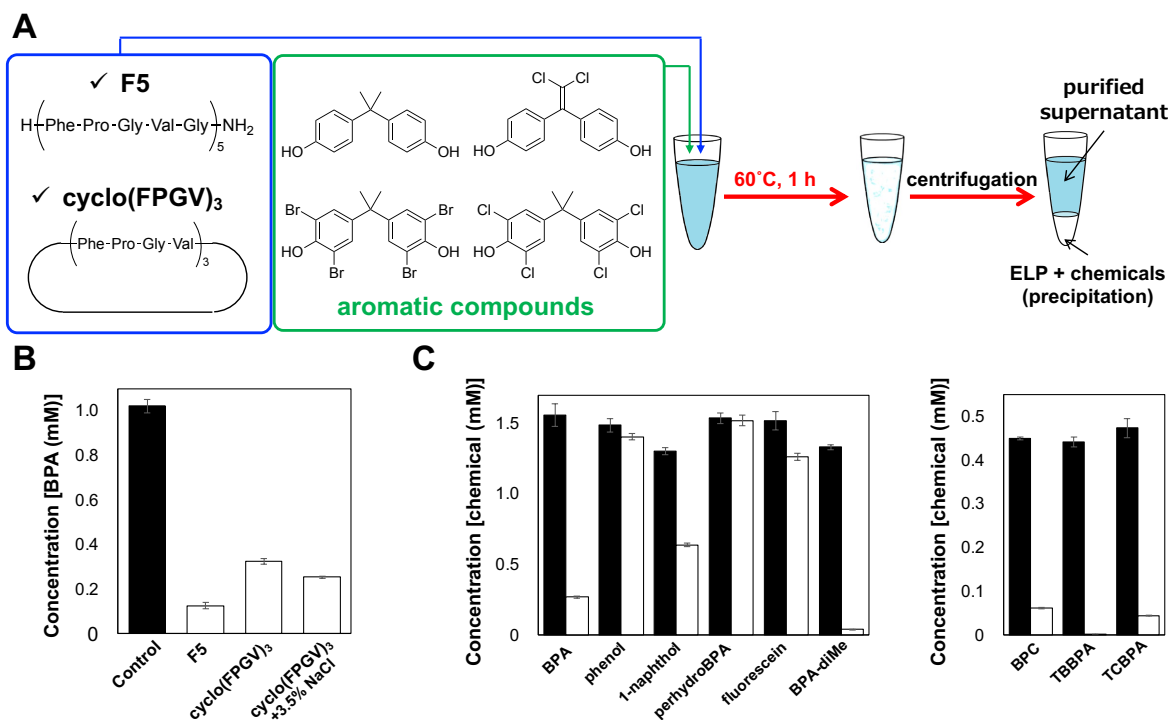


図6 短鎖 ELP を用いた芳香族化合物の除去試験。(A) 芳香族化合物除去試験の概要。(B) F5 および cyclo(FPGV)₃ を用いたビスフェノール A 除去試験の結果。(C) cyclo(FPGV)₃ を用いた芳香族化合物除去試験の結果。cyclo(FPGV)₃ はビスフェノール A の類縁体を高効率で除去可能であった。

1582–1590.

18. Sumiyoshi, S.; Suyama, K.; Tatsubo, S.; Tanaka, N.; Tomohara, K.; Taniguchi, S.; Maeda, I.; Nose, T. Sci Rep 2022, 12, 1861.

すやま けいたろう
九州大学 基幹教育院
suyama@artsci.kyushu-u.ac.jp
<https://www.artsci.kyushu-u.ac.jp/~biomolchem/>

第 60 回ペプチド討論会 若手口頭発表優秀賞を受賞して

2023 年 11 月 8 日から 10 日の 3 日間にかけて滋賀県立芸術劇場びわ湖ホールで開催された第 60 回ペプチド討論会において若手口頭発表を行い、大変光栄なことに若手口頭発表優秀賞に選出いただきました。著名な先生方を含め海外からの参加者も多く、非常に刺激的な時間を過ごすことができました。本稿では、今回の受賞対象となりました“*Intracellular bottom-up reconstruction of liquid droplet by fusion of YK amphiphilic peptide tag*”の内容について紹介いたします。

自己集合性ペプチドは疎水性アミノ酸と親水性アミノ酸の繰り返し配列からデザインすることができ、合成や機能化が容易で、 β シート構造を形成して多様なナノ構造へと自己集合することから、これまで多くのバイオマテリアルのビルディングブロックとして用いられてきました¹。所属研究室では自己集合性ペプチドを遺伝子にコードしてタグとしてタンパク質に融合して細胞に発現させ、細胞内でタンパク質の集合体を bottom-up 構築する研究に取り組んでいます (図 1)。これまでに開発した Y15 ペプチドタグ (YEYKYEYKYEYKYEY) を用いることで、哺乳類細胞内にマイクロメートルサイズのタンパク質集合体を構築することに成功しています²。さらに Y15 タグを用いて標的タンパク質のクラスターを細胞内で人工構築し、クラスターにリクルートされるクライアントタンパク質との相互作用を蛍光イメージング³や質量分析⁴によって解析できる手法も確立しています。しかし、Y15 タグを融合したタンパク質が形成する集合体



橋本 匡浩

は流動性のないゲルライクな凝集体でした。一方で細胞内にはタンパク質や核酸が相互作用して形成する相分離液滴が存在し、互いに融合するような高い流動性をもつことが知られています。相分離液滴は細胞内の様々なプロセスに関与する動的な構造であり、形成メカニズムや機能解明を目指した多くの研究が近年盛んに行われています。そこで本研究では、細胞内で相分離液滴の構築が可能なペプチドタグの開発を目指しました。

Y15 タグ融合タンパク質による凝集体形成は、Y15 タグ間の強い相互作用に起因すると考えました。実際に Y15 ペプチドの疎水性残基を変更した XEXK ユニット (X は疎水性残基で、F, L, I, V, W, Y を表す) からなるペプチドタグをデザインしたところ、疎水性が高くなるほど鎖長が短いペプチドタグでも凝集し、変性しやすくなることを見出しています⁵。そこで、Y15 ペプチドの配列を基軸として親水性残基を全て Lys に統一し、多価に正電荷を帯びた YK ペプチドをデザインしました。静電反発によってペプチド間の相互作用を抑え、凝集体になるのを防ぐことができると考えました。実際に YK13 ペプチド (YKYKYKYKYKYKY) を N 末端に融合した sfGFP (Superfolder GFP) は哺乳類細胞内で球形の顆粒を形成し、さらに FRAP (Fluorescence recovery after photobleaching) 実験から流動性をもつ集合体であることがわかりました (図 2)。また、YK ペプチドタグの鎖長依存的に流動性が低下したことから、ペプチドタグ間の相互作用が液滴のダイナミクスに影響していると考えました。興味深いことに、Y と K の数は同じで並びがランダムな scYK13 ペプチド (YYKYKKKYKYKY) や、Y と K の位置を 1 箇所だけ入れ替えた YK13 (K6Y/Y7K) ペプチド (YKYKYKYKYKYKY) を融合した sfGFP は、細胞内で顆粒を形成せず均一に分散しました。このことから、Y と K の繰り返し配列が液滴形成に重要であることが示されました。

そこで、YK13 ペプチドの自己集合メカニズムについて調べました。YK13 ペプチドはポリカチオンの特徴から、生体内のアニオンとの相互作用によって β ストランドが架橋され、自己集合が促進されると考えました。そこで、 β シート集合体と結合して蛍光を発するチオフラビン T 色素を加えたところ、YK13 ペプチドと ATP を混ぜた際に顕著に高い蛍光強度を示しました。一方で、AMP やリン酸、ピロリン酸を加えた際には蛍光強度が増大しなかったことから、ATP がもつポリアニオンが YK13 ペプチドの自己集合を促

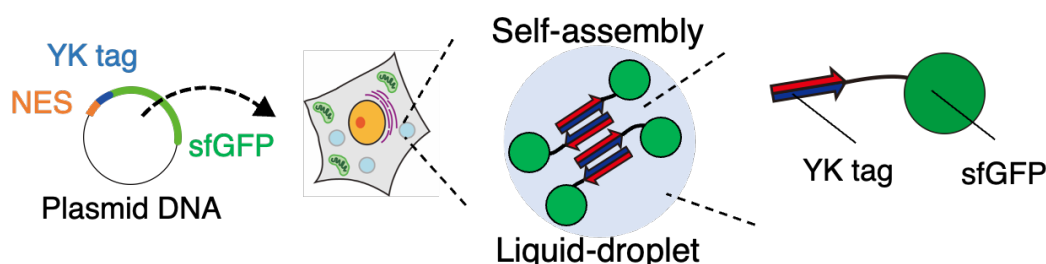


図 1 YK ペプチドタグを融合した sfGFP (YK-sfGFP) の細胞内液滴形成を表す概要図

進していると考えました。ネガティブ染色の TEM 観察の結果からも YK13 ペプチドに ATP を加えるとナノフィブリルが形成されることがわかりました。さらに、MD シミュレーションによっても、ATP による YK13 ペプチドのフィブリル構造の安定性が保たれることが初期構造からの差異の小ささからわかりました。

そこで発現・精製した YK13-sfGFP を用いて、*in vitro* で ATP 依存的な自己集合を評価しました。すると YK13-sfGFP に ATP を加えただけでは液滴には成熟せず、20 nm 程度の球状のコロイドを形成するに留まることが、DLS 測定と TEM 観察の結果から明らかになりました。相分離液滴は *in vitro* ではクラウディング剤の添加によって細胞内環境を模倣することで安定化されることがわかっています。そこで ATP に加えて PEG20k を 3% 加えた結果、マイクロメートルサイズの球状の顆粒を形成することがわかりました。また、これらの顆粒は時間が経つと徐々にサイズが大きくなったことから、YK13-sfGFP は ATP 添加によってコロイドを形成し、クラウディングな環境下においてコロイド同士が融合し合い、大きな液滴に成熟していると考えました。

以上の結果より、YK ペプチドタグは哺乳類細胞内で液滴の人工構築が可能なペプチドタグであることがわかりました。近年、コイルドコイルペプチドをタグとしてタンパク質に融合することで、大腸菌内での液滴構築に成功した報告がされています⁶。しかし大腸菌内の高分子濃度はヒトの細胞と比べて 6 倍ほど高く、クラウディング効果によって液滴形成しやすい環境になっていることが想定されます⁷。また、相分離液滴は細胞内システムが複雑な真核生物内でよく見られる構造であることから、本研究で開発された自己集合性 YK ペプチドタグは哺乳類細胞内での液滴構築が可能な優れたツールとして機能することを期待しています。今後は、哺乳類細胞内で天然の液滴を模倣し人工構築していく過程で、構造形成や機能発現のエッセンスを調べる bottom-up アプローチにより、相分離液滴に関する新たな知見を得る研究を行いたいと考えています。

本研究は東京工業大学生命理工学院の三木卓幸先生（現東京大学）と三原久和先生のご指導の下進めて参りました。この場をお借りして深く感謝申し上げます。また、研究を遂行するにあたり、数々の助言をいただきました東京工業大学生命理工学院の堤浩先生にも重ねて感謝申し上げます。本受賞を励みに、今後もより一層研究に精進してまいります。引き続きご指導、ご鞭撻くださいますようお願い申し上げます。

参考文献

1. Fukunaga, K.; Tsutsumi, H.; Mihara, H. *Bull Chem Soc Jpn* 2019, 92, 391–399.
2. Miki, T.; Nakai, T.; Hashimoto, M.; Kajiwar, K.; Tsutsumi, H.; Mihara, H. *Nat Commun* 2021, 12, 3412.
3. Miki, T.; Hashimoto, M.; Nakai, T.; Mihara, H. *Chem Commun* 2021, 57, 11338–11341.
4. Hashimoto, M.; Miki, T.; Niwa, T.; Mihara, H. *J Pept Sci* 2023, 30, e3536.
5. Miki, T.; Kajiwar, K.; Nakayama, S.; Hashimoto, M.; Mihara, H. *ACS Synth Biol* 2022, 11, 2144–2153.
6. Hilditch, A. T.; Romanyuk, A.; Cross, S. J.; Obexer, R.; McManus, J. J.; Woolfson, D. N. *Nat Chem* 2023.
7. Leeb S.; Sørensen T.; Yang, F.; Mu, X.; Oliveberg, M.; Danielsson, J. *Curr Res Struct Biol* 2020, 22, 68–78.

（はしもと まさひろ）
東京工業大学 生命理工学院
hashimoto.m.ah@m.titech.ac.jp

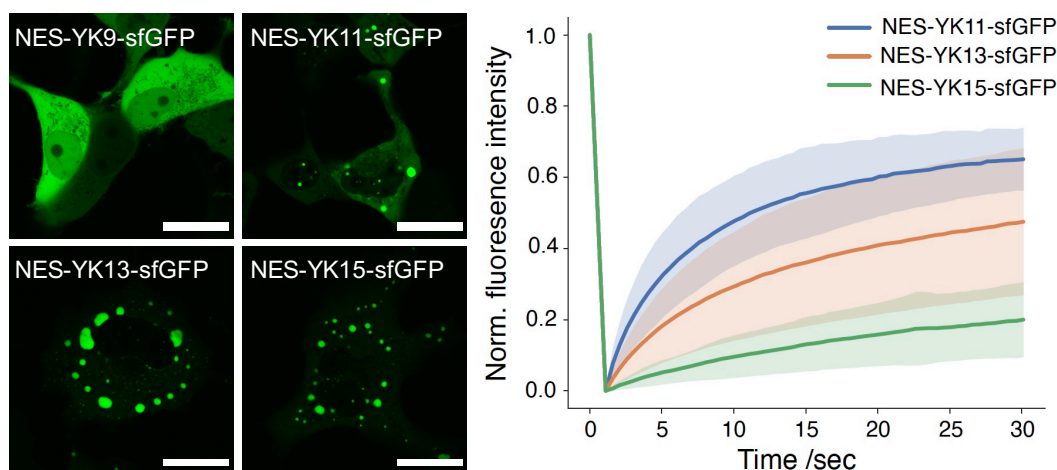


図2 NES-YKn-sfGFP を発現した COS-7 細胞の共焦点顕微鏡による観察画像。集合体が核内に移行することを防ぐため、核排出シグナル (NES) を融合している。スケールバーは 10 μ m を示す。右は FRAP 実験における蛍光回復を示し、データは平均値 $\pm$ S.D. を表す。n = 15 cells。

第 60 回ペプチド討論会の ポスター賞を受賞して

この度の第 60 回ペプチド討論会（2023 年 11 月 8 ～ 10 日、大津）において、大変光栄なことにポスター賞をいただきました（演題：“Structural Insights into the Binding Affinity of a VEGF-Targeting Helix-Loop-Helix Peptide to Inhibit Tumor Growth”）。日本ペプチド学会会長の坂口和靖先生をはじめ、向井秀仁先生、相馬洋平先生を代表とする第 60 回ペプチド討論会の実行委員、選考委員の先生に厚く御礼申し上げます。本稿では、ポスター発表の内容について紹介させていただきます。



野津 薫平

近年、抗体を中心としたバイオ医薬品が注目を集めています。抗体医薬品は標的分子に対して高い結合活性・特異性を有し、優れた薬効を示します。しかし、抗体が複雑で巨大な立体構造（分子量：約 150,000）をもつことから、生産コストが高い、免疫原性を示す、細胞膜を透過できないなどの様々な問題が指摘されています。そこで、当研究室では、それらの課題を解決するために、分子量の小さいヘリックス・ループ・ヘリックス（HLH）ペプチド（分子量：約 4,000）を用いた抗体様分子の開発を行っています（図 1）。HLH ペプチドは、2 本のヘリックスをループでつないだ構造で、末端をジスルフィド結合によって環状化したペプチドです。このペプチドは *de novo* 設計されたもので、それぞれのヘリックス内側に疎水性のアミノ酸残基を配置することにより、分子内に疎水コアを形成しています。これにより非常に安定な立体構造をもつため、標的タンパク質に対して優れた結合活性を示し、生体内で高い安定性を保持します。これまでに、ヒト血管内皮増殖因子 A（VEGF）に結合し、VEGF 受容体との相互作用を阻害するペプチド（VS42-LR3）を開発しました¹。このペプチドは血管新生を阻害し、担がんマウスモデルで抗腫瘍活性を示します。当研究室では、VS42-LR3 の生物活性につい

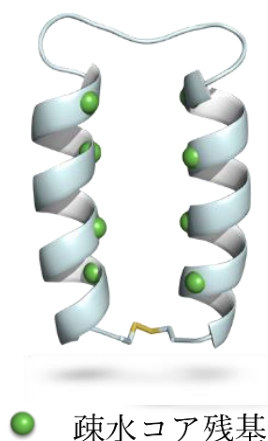


図 1 HLH ペプチド構造

て研究を進めると同時に、分子認識機序に関する構造生物学的な研究も進めています。その成果として、国際宇宙ステーションにおけるタンパク質結晶生成実験に成功し、VEGF/VS42-LR3 複合体の高分解能 X 線結晶構造が明らかとなりました（共同研究：JAXA 宇宙航空研究開発機構）。そこで私は、その X 線結晶構造をもとに、VS42-LR3 の構造活性相関を検討するとともに、VEGF への分子認識機構の詳細を明らかにすることを目的とし、研究を行っています。

X 線結晶構造解析によって、二量体タンパク質である VEGF に対し、HLH ペプチドである VS42-LR3 がひとつずつ結合する 2：2 の結合様式をとることが明らかになりました（図 2）。また、VS42-LR3 は C 末端側のヘリックスを介して VEGF と結合していることが示されました。実のところ、この構造は私にとって予想外の結果であり、非常に興味深いものでした。その理由は、VS42-LR3 獲得の経緯にあります。まず、ファージ表面提示ライブラリーより VS41 と VS42 が獲得されました。次に、VS42 を土台とした二次ライブラリーを酵母表面提示法でスクリーニングすることで、結合活性が約 13 倍向上した VS42-LR3 が得られました（表 1）。二次ライブラリーを構築する際、主にループのアミノ酸残基をライブラリー化していたため、当然ループを介して VEGF と結合していると予想していました。しかし、実際にはループではなく C 末端側のヘリックスが主な結合領域でした。そこで、ループのアミノ酸残基が結合活性にどのように関与するかを解析するべく、研究を進めました。

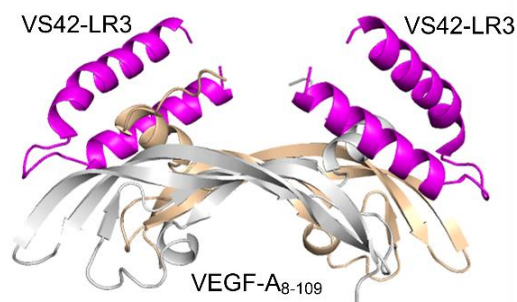


図 2 VEGF/VS42-LR3 複合体の X 線結晶構造

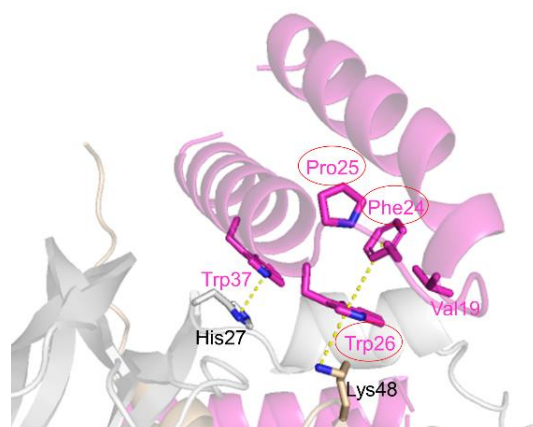


図 3 VEGF と VS42-LR3 の相互作用

ファージ表面提示ライブラリーのスクリーニングにおいて選択されたペプチド (VS42) のアミノ酸変異である Phe24, Pro25, Trp26 に対して、それぞれの残基を Ala または Gly に置換した変異体を Fmoc 固相合成法で化学合成し、表面プラズモン共鳴 (SPR) 法を用いて結合活性を測定しました (図 3)。その結果、Trp26 変異体は結合活性をほぼ失い、Phe24 変異体も著しく活性が低下したことから、それらの残基が VEGF への結合に重要であり、特に Trp26 はホットスポット残基であると考えられます。また、CD スペクトル測定の結果から、Phe24 は直接 VEGF と相互作用せず、ペプチドの立体構造を安定化することで活性向上に寄与していることが示唆されました。Pro25 に関しては、立体構造の安定化には寄与しているようですが、Pro25 変異体には結合活性の変化がみられなかったことから、追加実験によるさらなる解析を検討しています。続いて、酵母表面提示法による 2 次ライブラリーのスクリーニングにおいて濃縮されたアミノ酸変異 (His18, Val19, Glu20, Glu21, Asp23) について解析しました。これら 5 つのアミノ酸残基は、X 線結晶構造上で、VEGF との相互作用が確認できなかったことから、全てペプチドの立体構造の安定性に寄与しているという仮説を立てました。まず、この仮

説を検証するべく、VS42 と VS42-LR3 の分子ダイナミクス解析を行いました (図 4A)。その結果、5 つのアミノ酸変異は、分子内で互いに水素結合を形成することで、HLH 構造のループ部分だけでなく、全体構造の安定化に寄与していることが示唆されました。さらに、SPR 法による熱力学的解析を実施し、HLH ペプチド/VEGF 相互作用の熱力学的パラメータを測定したところ、VS42 と比較して VS42-LR3 は、結合前後でのエントロピーの変化量が大幅に増大することが分かりました (図 4B)。このことから、ループの HVEE_D 配列は、分子内で水素結合等を形成することで、HLH ペプチドの立体構造を安定化し、VEGF への結合前後での配座エントロピーの損失が低減したことで、結果として結合活性が向上したと考えられます。

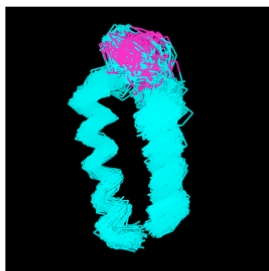
今回の研究では、VEGF 標的 HLH ペプチドの構造活性相関を検討するための手法として、変異体作製実験を行いました。しかし、すべての Ala 変異体を化学合成し、結合活性を評価するのは困難です。よって、今後の研究展開として、VS42-LR3 に Ala だけでなく、20 種類すべての天然アミノ酸の単変異 (飽和変異) を導入し、網羅的に結合活性を解析できる Deep Mutational Scanning 法を検討しています。この手

表 1 VS42-LR3 ライブラリーと変異体のアミノ酸配列

Peptide	Amino acid sequence				K_D (nM)
	10	20	30	40	
Library 1	CAAELAALEAEELAALEGXXXXXXXXXXGKLIXXLKXXKLXXLKXAC				—
Library 2	CAAELAALEAEELAALEGXXXXXXXXXXGKLAALKAKLAALKAAC				—
VS41	CAAELAALEAEELAALEGAEELLACFPWGKLAALKAKLAALKAAC				Not tested
VS42	CAAELAALEAEELAALEGGVGQASFPWGKLNLIIEKLWQLKQAC				350
2nd library	CAAELAALEAEELAALEGXXXXAXFPWGKLNLIIEKLWQLKQAC				—
VS42-LR3	CAAELAALEAEELAALEGHVEEADFPWGKLNLIIEKLWQLKQAC				42
VS42-LR3(F24A)	CAAELAALEAEELAALEGHVEEADAPWGKLNLIIEKLWQLKQAC				2200
VS42-LR3(P25G)	CAAELAALEAEELAALEGHVEEADFGWGKLNLIIEKLWQLKQAC				66
VS42-LR3(W26A)	CAAELAALEAEELAALEGHVEEADFPAGKLNLIIEKLWQLKQAC				Non-binding
VS42-LR3-dN	GHVEEADFPWGKLNLIIEKLWQLKQAC				Non-binding

A

VS42



VS42-LR3



B

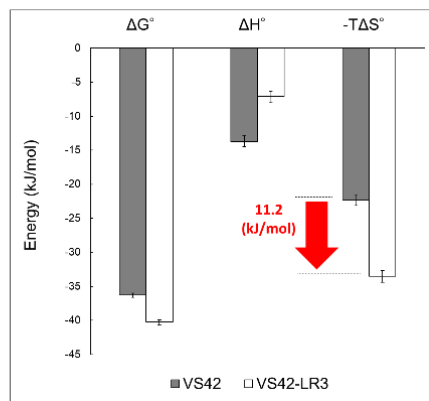


図 4 (A) MD シミュレーションにおける VS42 と VS42-LR3 の代表構造の重ね合わせ、(B) 25°C における VEGF/HLH ペプチド相互作用の熱力学パラメータ

法によって、ホットスポット残基の特定だけでなく、結合活性や立体構造の安定性を向上させるアミノ酸変異の発見が期待できます。

本研究は大阪公立大学大学院理学研究科の道上雅孝先生、藤井郁雄先生、中瀬生彦先生のご指導のもとで行った研究であり、多くのご助言をいただきました。この場を借りて深く感謝申し上げます。末筆になりましたが、ペプチドニュースレター 131 号への執筆の機会を与えてくださった北海道大学の薬師寺文華先生にこの場をお借りして深く感謝申し上げます。

参考文献

1. Michigami, M.; Ramanayake Mudiyansele, T. M. R.; Suzuki, M.; Ishizako, H.; Notsu, K.; Sugiura, K.; Fujii, I. ACS Chem Biol 2022, 17, 647–653.

（ のつ くんぺい ）
大阪公立大学 理学研究科
生物化学専攻 生命化学研究室
se22100k@st.omu.ac.jp
<http://nakaselab.com/>

The 13th International Peptide Symposium (IPS2023) 参加報告

The 13th International Peptide Symposium (IPS2023) が 10 月 15 日から 19 日までの 5 日間、オーストラリアのクイーンズランド州ブリズベンに位置する Brisbane Convention & Exhibition Centre にて開催されました。10 月のブリズベンは季節的には春と聞いていましたが、予想以上に温暖で晴れが多く、非常に過ごしやすい気候でした。

私にとって、今回の IPS2023 は初めての国際学会であり、さらに初めての海外渡航でした。そのため、



古川 寛人

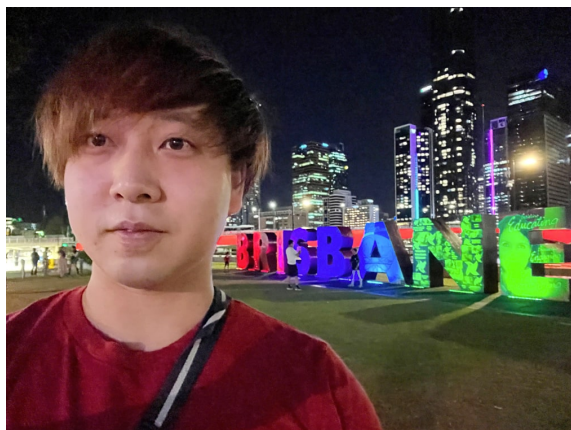


写真1 モニュメントを背景の自撮り

パスポートの取得から始まり、乗り継ぎ込みの航空券の購入、海外のホテルの予約など不慣れな点が多く、私以外で唯一参加する稲葉准教授に一から教えて頂きました。13 日の夜に関西国際空港を出発し、ケアンズ国際空港から乗り継いで、学会前日の午後にはブリズベン空港に到着しました（なぜか、税関に止められるアクシデントもありましたが）。その後、英語に悪戦苦闘しながら、1 人で電車とバスを乗り継ぎ、何とか最寄りのサウスブリズベン駅に到着しました。その道中では意外に日本車が多く走っており、左側通行であった点で日本との親近感を感じました。会場近くのホテルでチェックインを済ませ、ホテル周辺を散策しました。会場周辺には博物館や劇場があり、ライトアップされた Victoria Bridge を渡るとショッピング街 Queen Street Mall やカジノがある非常に魅力的な都市でした。そのようなおしゃれな街並みに気分を良くして「BRISBANE」と書かれたモニュメントを背景に自撮りするほど、とてもリラックスした学会前日でした（写真 1）。

初日の Opening session では、Click chemistry でノーベル化学賞を受賞した Morten Meldal 先生の招待講演があり、目の前でノーベル賞受賞者の講演を聞けるという非常に貴重な経験でした（写真 2）。その夜の Welcome reception では、地元のビールやワインが振舞われ、学会の始まりを感じさせるほどのおもてなしでした。2 日目からは一般講演やポスター発表が本格的に始まり、国内外のペプチドに関する最新の研究を聞くことができ、非常に刺激的でした。講演は全てネイティブな英語で行われ、質疑応答の進行のテンポも速く、理解できなかった場面もありましたが、今後も継続的に英語の勉強を進めていこうと思いました。また、朝食や昼食、コーヒープレイクの間には食事やコーヒーなどのドリンクが用意されており、正直なところそれを目当てに学会会場に行っていたと言っても過言ではありませんでした（もちろん真剣に発表も聞いています）。

私のポスター発表は 2 日目の夜でしたが、食事やビール瓶片手にディスカッションするようなとてもラフな雰囲気、国内学会のような緊張感を感じずに発表を行うことができました（写真 3）。自分の発表において、海外の研究者とディスカッションを行うことができ、自身の発表や研究が海外の方々にも興味を持って頂けたことで自信を持つことができました。他のポスター発表者のプレゼンテーションにも積極的に



写真2 Morten Meldal 先生の講演の様子

参加し、お酒を楽しみながら有意義なディスカッションができました。その後は、日本の学生とともに近くのレストランでパエリアや、T ボーンステーキのような大きなサイズのステーキを味わいながら、ポスター発表の余韻に浸ることができました。

3 日目は前日のお酒が残っている中、同行した稲葉准教授の発表を聞きました。普段は静かな先生が流暢な英語で発表し、質疑応答でも冷静かつ的確に回答する姿に感動し、将来は自分もこのような発表を英語でできるようになりたいと思わせる素晴らしい経験でした。夜は返ってきた論文のリバイスが忙しく、ポスター発表をあまり聞くことができませんでしたが、他の日本人の学生も発表を楽しんでいたそうです。

4 日目は午前中のセッションのみで、午後からは自由時間で友人や後輩の学生と一緒に電車と Uber を

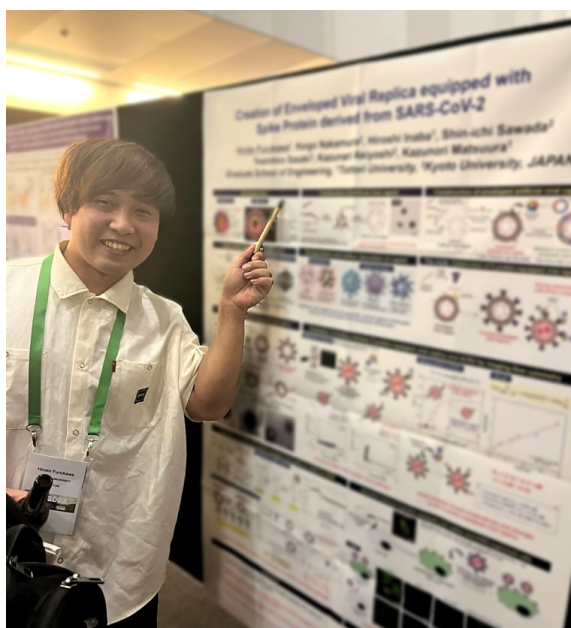


写真3 ポスター発表の様子

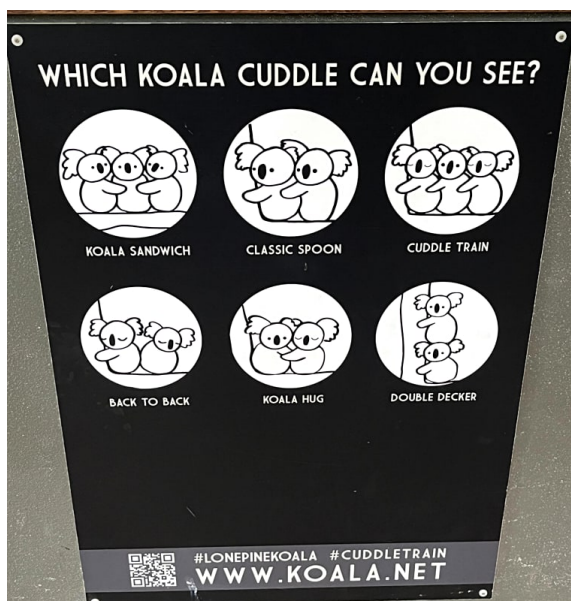


写真4 様々なコアラの抱っこの名称

使って Lone Pine Koala Sanctuary に行きました。そこは 130 頭を超える世界最大最古のコアラ園で、至るところでコアラを見ることができ、ここでしか味わえない光景を楽しむことができました。コアラだけでなく、道を自由に走り回るトカゲやカラフルな鳥、そしてカンガルーに触れ合える広場もあり、皆夢中で写真を撮っていました。印象的だったのは、抱き合っているコアラの数や向きによって様々な呼び方があることで、これは非常に興味深い体験でした（写真 4）。また、カンガルーが奈良の鹿のように人慣れしている点や、予想以上に大きく筋肉質だった点も印象的でした（写真 5）。その夜は学会で知り合った D3 の学生と日本食のレストランに行き、サッポロビールを飲みながらお互いの進むアカデミアについて語り合いました。このような学生同士での観光やお酒を楽しむことも学会の魅力の一つです。

最終日は、参加者全員で集合写真を撮る予定を忘れるという大失態を犯しながらも、最後まで発表を聞き、その後行われた Conference Dinner に参加しました。そこでは、いかにも高級そうな料理やワインを楽しむことができ、終盤にはバンドによる生演奏があり、参加者全員で踊ったり、「Country Roads」を歌ったりして、最後まで楽しむことができました（写真 6）。学会が終わり、日本に帰るまでに空港で一夜を過ごしたり、飛行機の中で隣に座っていたオースト



写真5 警戒心0のカンガルー



写真6 Conference Dinner の様子

ラリア人夫婦と2時間近くおしゃべりしたりといろいろありましたが、無事日本に帰ることができました。

ここまで、初めて尽くしの国際学会への参加でしたが、自身の研究者として視野が広がる大きな転機となりました。自分が行ってきた研究が海外でも評価されたことに自信を持ち、今後の発表や質疑応答で海外の研究者と対等に議論できるために必要な英語力向上など、理想の研究者への道がより明確になりました。また、学会を通して多くの学生や先生方と知り合うことができました。私自身、今後アカデミアに残る予定なので、そこでのご縁を特に大切にしています。実験は一人でもできますが、研究は多くの方の支えがないと行うことができません。その上で、学会で生まれるご縁は自身の研究の幅を広げ、進展させる絶好の機会だと考えています。したがって、学生の皆さんは積極的に国内外の学会に参加し、多くの学生や先生方と交流を深めることをお勧めします。

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わる様々な先生方に深く感謝申し上げます。また、IPS2023 で発表した成果は当研究室の松浦和則教授、稲葉 央准教授、京都大学の秋吉 一成教授、佐々木 善浩准教授をはじめとする諸先生方のご指導の下で行うことができましたことを、この場をお借りしてお礼申し上げます。

本学会の参加においては、日本ペプチド学会より Travel Award のご支援を賜りました。学会役員並びに選考委員の先生方、また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心より感謝申し上げます。今後とも、将来有望な学生に国際学会という貴重な経験を支援していただければ、どうぞよろしくお願い致します。

ふるか ひと
鳥取大学 大学院工学研究科
分子集積化学研究室
hiroto_8127@yahoo.co.jp

9th Modern Solid Phase Peptide Synthesis & Its Application Symposium (SPPS2023) 参加報告

9th Modern Solid Phase Peptide Synthesis & Its Application Symposium が 2023 年 10 月 12 日から 14 日の 3 日間にかけてオーストラリア クイーンズランド州ゴールドコーストにて開催されました。私は、静岡大学の鳴海先生、佐藤先生と参加してきました。今回、学会参加報告の機会をいただきましたので報告させていただきます。

開催地であるゴールドコーストはシドニーから飛行機で 1 時間半ほどの海沿いの都市であり、美しいビーチがあることで有名です。学会会場である



飯尾 智裕

InterContinental Sanctuary Cove は気候や自然に恵まれたリゾート地にあり、非常にリラックスした雰囲気の中で本学会は開催されました（写真 1, 2）。

世界中から集まった研究者の先生は著名な方が多く、いずれも非常に興味深い講演ばかりでした。学会の話題は、ペプチドやタンパク質の合成化学を中心として、システイン側鎖による芳香族求核置換反応を用いたペプチドの架橋法の開発や血清アルブミンへの結合を可能とする環状ペプチドの創製など、多岐にわたるものでした。なかでも個人的には、MeDbz linker とポリアルギニンを含んだ SynTag を用いたペプチドの効率的なフロー合成（Nina Hartrampf 先生、The University of Zurich）や cyclophane 骨格を含んだ環状ペプチドから着想を得たリジン側鎖とアルギニン側鎖を用いた環化法（Gong Chen 先生、Nankai University）などを特に興味深く拝聴しまし



写真 1 会場の様子



写真 2 会場敷地内のカンガルー

た。また、銅 (I) 触媒を用いたアルキン - アジド環化付加反応を開発したことでクリックケミストリーの発展に大きく貢献し、2022 年にノーベル化学賞を受賞した Morten Meldal 先生 (the University of Copenhagen) が発表していたのも印象的でした (写真 3)。私は、Meldal 先生はノーベル化学賞受賞者というイメージが先行していたので、同反応についての発表をされるかと思っていました。しかし、当日の発表にてこれまでにペプチド合成のための基盤技術・機器の開発までもされていたと知り、とても驚きました。日本人からは、招待講演にて吉矢 拓先生 (ペプチド研究所)、梶原 康宏先生 (大阪大学)、北條 裕信先生 (大阪大学) が、一般講演にて私の他に中津 幸輝さん (名古屋大学 村上研究室)、佐藤 浩平先生 (静岡大学)、林 剛介先生 (名古屋大学)、林 良雄先生 (東京薬科大学)、西内 祐二先生 (大阪大学) が講演され、今後目指していくべき発表を近くで拝見させていただきました。発表者の先生方はとても自信に満ちた発表をされており、なかでも Fernando Albericio 先生 (University of KwaZulu-Natal) のペプチド合成における最適な溶媒や縮合剤、添加剤についての発表は、全身を動かし大声を上げるほど熱意にあふれており、とても刺激的な経験でした。

今回、私は “The Effects of Fluoroalkene Dipeptide Isosteres of the Collagen Self-Assembly” という題目で発表しました。発表内容は、ペプチドの化学合成に特化したものではなく、合成したペプチドミメティックスの立体構造や自己集合性の制御を目的としたものでしたが、発表では多くの方が聞いてくださりました。極度の緊張の中での発表は、なかなか満足できるものにはならず、英語での口頭発表の難しさを改

めて痛感しましたが、今後の課題をはっきりと見出すことができました。また、今回の口頭発表をより興味深いものにするべく、出発ギリギリまで実験データを収集したことで、有機化学的な視点からペプチドの立体構造を理解・制御するという自身の研究の面白さも再認識し、今後のモチベーションになりました。

口頭発表に対してはなかなか質問する勇気は出ず、英語を聞き取るので精一杯でしたが、ポスターのセッションでは積極的に質問し、議論に参加することができました。英語でのコミュニケーションにはまだまだハードルを感じてしまいましたが、話してみれば意外と伝わるものだとわかり、挑戦することで自信を深める貴重な経験となりました。また、ポスター発表者のなかには論文で見かけたことのある研究もあり、他の研究者と対面で熱い議論を交わす機会も得られ、とても刺激的でした。

最後に、このような貴重な機会を提供してくださったシンポジウムに関係する多くの先生方に深く感謝申し上げます。また、SPPS2023 での発表に向けて、静岡大学の鳴海先生、間瀬先生、佐藤先生をはじめとする諸先生方からは、たくさんのご指導とサポートをいただきました。この場を借りて厚くお礼申し上げます。さらに、学会役員の先生方、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先生方にも心から御礼申し上げます。

(いいお ちひろ)
静岡大学
iio.chihiro.18@shizuoka.ac.jp

日本ペプチド学会からのお知らせ

《2024 年度行事予定》

2024 年 4 月
第 116 回新旧合同理事会

2024 年 4 月
Peptide Newsletter Japan No. 132 発行

2024 年 7 月
Peptide Newsletter Japan No. 133 発行

2024 年 8 月 7 日 (水) ~ 9 日 (金)
第 56 回若手ペプチド夏の勉強会
場 所：皆生温泉 三井別館
世話人：稲葉 央、岩崎 崇 (鳥取大)

2024 年 10 月
Peptide Newsletter Japan No. 134 発行

2024 年 28 日 (月)
第 117 回理事会・第 43 回評議員会合同会議



写真 3 Morten Meldal 先生とともに

2024 年 10 月 29 日 (火) ～ 31 日 (木)
第 61 回ペプチド討論会
場 所：名古屋大学 豊田講堂
世話人：村上 裕，林 剛介（名古屋大）

2024 年 10 月 30 日 (水)
2024 年度日本ペプチド学会通常総会

2024 年 10 月
市民フォーラム 2024

2025 年 1 月
第 118 回理事会

2025 年 1 月
Peptide Newsletter Japan No. 135 発行

《海外関連学会（2024 年度トラベルアワード対象）》

2024 年 6 月 24 日 ～ 26 日
27th KPPS Annual Symposium
Busan, South Korea

2024 年 6 月 30 日 ～ 7 月 2 日
18th Chinese International Peptide Symposium
Hong Kong
<https://www.cps2024-international.cn/>

2024 年 8 月 25 日 ～ 30 日
37th European Peptide Symposium/14th International Peptide Symposium
Florence, Italy
<https://eps2024.com/>

編集後記

2024 年となり初めての発行となります。元日から能登半島地震が発生し、被災された方々に謹んでお悔やみとお見舞いを申し上げます。

2023 年はコロナ禍前の活気が戻り、第 60 回ペプチド討論会は向井先生、相馬先生をはじめとした関係者の方々のご尽力により対面形式での記念大会として盛況のうちに終えることができました。国際学会も多数開催され、オンラインでの研究者同士の交流の重要性を改めて実感する 1 年となりました。

辰年は「物事が大きく動き、変化をもたらす年」と言われています。これまでの取組みの成果が実り、新たな挑戦へとつなげることで花開く年になりますよう祈念しております。

2024 年が日本ペプチド学会および皆様方にとって、素晴らしい 1 年になりますよう心からお祈りいたします。

131 号アンケートフォーム URL：

<https://forms.gle/jE19BL3MmsW6zoTu9>

（編集委員：薬師寺 文華）

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：2024 年 1 月 31 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（京都大学 大学院理学研究科）

TEL 075-753-4002

E-mail：goto.yuki.4x@kyoto-u.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：薬師寺 文華）