



ユニークな構造のペプチド達と共に

1. ペプチド学会との出会い

九州工業大学情報工学部の前田衣織と申します。この度は、ペプチドニュースレターに寄稿する機会を頂きありがとうございます。

とにかくペプチドが好きで、20年ほど前にご依頼を頂いた時のタイトルが『ペプチド大好き』でした。当時は忙しいばかりで、外出といえば大学への通勤と食料品の買い出しくらいで、いつも「何故こんなに忙しいのだろう？」と思いながら過ごしていました。今思うと、もう少し効率的に何かをできたのかもしれないのですが、あれからあつという間の20年でした。

初めて私がペプチド討論会に参加したのは、矢内原昇先生が開催されたJASPEC1992（静岡）に、九州大学大学院・理科学研究科の学生として参加した時であったと思います（図1）。ペプチド学会では英語でのスライドやポスターを使用して発表されることに当時大変驚き、口頭発表では多くの研究者の方々がまるでラボでのディスカッションのように議論され、時には白



前田 衣織

熱することもありました。そして、私の中ではそれが“ペプチド学会ならではの”の迫力ある光景で、毎年参加することが楽しみになっていました。

2. ペプチド討論会での発表

自分自身の発表では、英語でポスターやスライドを作るのがひと苦勞で、いつも直前まで準備に追われていました。当時は、現在大学で行われているようなプレゼンテーションを課するような教育はあまりなく、発表に慣れていない時代でしたので、学会で発表ということ自体が特別なことで、大きなプレッシャーでした。ペプチド討論会の口頭発表は大きな会場での発表ですので、1993年に岡田 芳男先生が明石で開催されたペプチド討論会で、初めて口頭発表させて頂いた時は大変緊張しました。「ジペプチド性キモトリプシン阻害剤」について発表したのですが、発表終了後に会社の方と酵素-阻害剤の結合様式について議論となり、当時の指導者であった恩師の下東 康幸先生も議論に加わって下さり、そこから研究室間の共同研究へ発展しました。この経験は、当時学生であった私にとって「学会発表」に対する認識が大きく変わる出来事でした。学会では研究成果を発表するだけではなく、そこから新しい形の研究へ発展することがあるのだ、と驚きました。

学生時代は1994年の第32回ペプチド討論会（世話人：大野 素徳先生）、社会人になってからは2004年の第41回ペプチド討論会（1st APIPS）（世話人：下東 康幸先生）、2009年の第46回ペプチド討論会（世話人：岡元 孝二先生）で学会スタッフとして携わりました。参加者の方々が発表される姿を見て勉強させて頂き、また学会運営というものがいかに大変であるかなど、学会を開催される皆様のご苦勞を思うところでした。

3. ジペプチド性キモトリプシン阻害剤の設計と合成技術の習得

学生時代は、大野 素徳先生のもとで蛇毒由来の低分子ペプチドや神経成長因子の仕事をしており、蛇毒の中に様々なペプチドやタンパク質が含まれていることの不思議に驚くばかりで、興味深い内容でした。修士の頃から下東 康幸先生のご指導のもと、ジペプチドからなるキモトリプシン阻害剤についても併せて研究していました。通常、アルギニンは酵素・トリプシンにより認識されるアミノ酸ですが、例えば

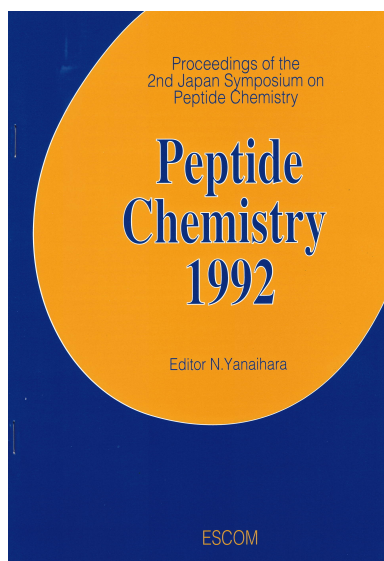


図1 “JASPEC1992”の別刷の表紙

D-Arg-Phe-NHBzl のような D-アミノ酸を含むジペプチドを合成すると、これらはトリプシンではなくキモトリプシンを特異的に阻害します¹。それは C 末端 (-NHBzl) のベンジル基がキモトリプシンの S1 site へ、また D-Arg と Phe とで形成される疎水性コアが酵素の S2 site へ配向する結合様式で酵素を阻害するからです。ペプチドのアミノ酸配列のみではなく、D-アミノ酸を使用することで、ジペプチドが特異的なコンホメーションを取り、通常とは異なる酵素を特異的に阻害することはとてもユニークです。当時の私はペプチド合成と阻害活性測定に追われ、その面白さを楽しむ余裕はなかったのですが… (ペプチド合成は楽しかったです)。

その後、D-Leu と Phe を用いて C 端ベンジル基のパラ位にフッ素原子を導入したペプチド (D-Leu-Phe-NHBzl(pF)) を設計したことで、より強くキモトリプシンを阻害するジペプチドとなりました。上記の共同研究の結果、X 線結晶構造解析により、D-Leu-Phe-NHBzl(pF) とキモトリプシンの結合構造は、想定していた通り C 端のベンジル基が酵素の S1 ポケットへフィットしている、という結果が得られ大変感動しました² (図 2) (その研究が行われた頃私は卒業していましたので、その後、研究を引き続き進めて下さった先生方、学生さん達に感謝しています)。

現在の九州大学理学部化学学科の 3 年生の学生実験では、D-Leu-Phe-NHBzl のジペプチドを化学合成しキモトリプシン阻害能を調べる、という実験が行われているそうです。私もあと十年若かったら TA (ティーチングアシスタント) としてお手伝いできるのに、と思います。

博士号を取得した後は、大阪大学・蛋白質研究所の相本 三郎先生のもとでペプチド合成を学びました。それまでの液相合成技術を基礎とし、川上 徹先生にご指導頂きながら、有機合成に近いアミノ酸側鎖の修飾反応を行ったり、固相法を用いてペプチド合成機で合成されたペプチドを用いて、ペプチドの合成や精製の技術を学ぶことができました。スピード感を必要とする研究に携わることができたことは大変幸運であったと思います。

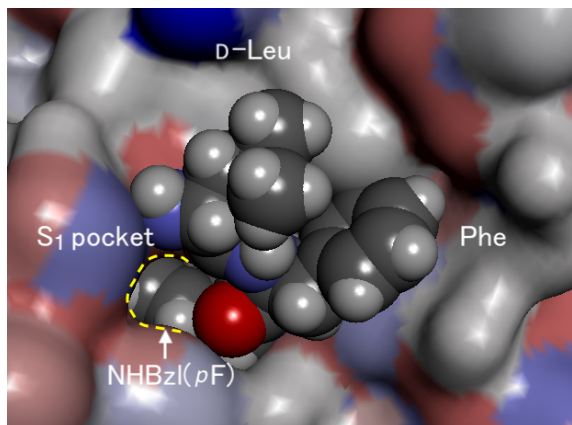


図 2 ジペプチド阻害剤 D-Leu-Phe-NHBzl(pF) のキモトリプシン結合構造 (PDB:1AFQ から作成)

4. エラスチン由来ペプチド

その後、九州工業大学に赴任し、岡元 孝二先生のもとでエラスチンタンパク質の研究を開始し、現在に至っています。エラスチンは、私達の体内で靱帯や血管、肺など伸び縮みを必要とする組織に含まれる、コラーゲンと同じ仲間の細胞外マトリックスタンパク質です。組織の中に不溶性で存在し抽出が困難であるため、コラーゲンと比較して研究が遅れていました。エラスチンが不足すると組織の弾力性が低下するため、動脈硬化など様々な疾患が起こります。

エラスチンの弾性能の発現には、温度依存的な自己集合能である「コアセルベーション」という性質が必要です。エラスチンの前駆体タンパク質には、コアセルベーションに重要な Val-Pro-Gly-Val-Gly が繰り返す特徴的なアミノ酸配列が存在します。このペンタ配列からなる繰り返し配列を有するポリペプチド ((VPGVG) n ($n > 40$)) を合成すると強いコアセルベーション能を示し、さらに分子間を架橋することで弾性素材を合成することが可能となります。

そこで、ペンタペプチドのアミノ酸配列の重要性を調べる目的で、VPGVG の配列を改変させたポリペプチドを用いてコアセルベーション能と構造解析を行いました。まず、C 端からアミノ酸を 1 残基ずつ欠損させた (VPGV) n 及び (VPG) n 、また 1 位の Val を欠損させた (PGVG) n です。コアセルベーション能を調べたところ、(VPGV) n は (VPGVG) n と同等のコアセルベーション能を示しましたが、その他の 2 種のポリマーはコアセルベーション能を示しませんでした。また (VPGV) n は不完全なコアセルベーションでした (図 3)。CD, FT-IR, NMR 等を用いた二次構造解析により、コアセルベーション能の発現には II 型 β -ターンの構造と分子を可逆的に運動させるための 5 位の Gly が重要であることが示されました³。

エラスチンは疾患との関連も深く、病的な環境下で酵素により切り出された低分子のエラスチンペプチドは、細胞遊走や細胞増殖能などの活性を有することも報告されています。そこで、低分子のエラスチンペプチドを合成し、マクロファージに対する遊走能を調べ、疎水性の高いアミノ酸が遊走能に関与していること、また新たな受容体の存在が示唆されました⁴。

これらの研究を評価して頂き、「ユニークな分子構造を基盤とした生理活性ペプチド創生に関する研究」という題目で、2007 年にペプチド学会より「日本ペプチド学会奨励賞」を授与して頂きました。奨励賞を頂いたことは、その後の自分自身の研究生生活において大きな励みとなりました。審査でお世話になりました先生方、ご指導頂きました皆様に改めて感謝申し上げます。

5. エラスチン研究と共同研究

エラスチンのコアセルベーションには疎水性相互作用が重要であり、エラスチン由来の VPGVG の配列においては、4 位のバリンを様々なアミノ酸に置換した研究が多く行われていました。そこで、1 位のバリンをフェニルアラニンに置換してはどうだろうか？と考

え Phe-Pro-Gly-Val-Gly (FPGVG) の繰り返し配列をもつペプチドを合成してみたところ、かなり強いコアセルベーション能を示し 5 回の繰り返しで十分なコアセルベーション能を示すことが分かりました。それまでは、エラスチンのコアセルベーションには少なくともアミノ酸 200 残基以上からなるポリマーを合成する必要があったのですが、25 残基でコアセルベーション能を示すペプチドを合成することができました。そこで「簡便に合成できるので工業的な利用も可能ではないか」ということで、産学連携の先生方にご指導頂きながら特許出願を行いました。その後、拒絶査定を乗り越えて(?) 出願した特許が権利化され⁵、どうにか学術論文も発表することができました⁶。現在は、短鎖型のエラスチン様ペプチド (ELP: elastin-like peptide) として、九州大学の野瀬 健先生の研究室で様々な検討を進めて頂き、FPGVG の配列を用いたエラスチンペプチドの研究が広がったことに感謝しています。特に、意欲的に研究を進めて下さった巢山 慶太郎先生が、2023 年に「日本ペプチド学会奨励賞」を受賞されましたことは、自分のこと以上に嬉しく、先生の研究に対する真摯な姿勢と日々の弛まぬ努力に敬意を表しますと共に、私自身も頑張らねばと身の引き締まる思いです。

近年は、会社との共同研究に基づく研究活動が日々の活動の多くを占め、動物組織よりエラスチンを抽出する新技術を発明したり⁷、バイオマテリアルとしての利用を目的とした新規なエラスチン素材の開発を検討してきました。動物由来の組織から可溶化後、抽出したエラスチンを用いて伸縮性のある素材を作製し、第 60 回及び第 61 回ペプチド討論会においてポスター発表しました⁸。エラスチンペプチドは、一般的にあまり強い生理活性を示さないので、学術論文の作成などに苦労するところもあります。しかし、近年エラス

チンを原料に含む化粧品や健康補助食品も製造され始めていますので、さらにエラスチンの有用性を裏打ちすることができるような、新規な生理活性の探索も進めていくことができればと考えています^{9,10}。

6. これからのペプチド学会との関わり

これまでは、少し学会のお手伝いをさせて頂きながら、発表をさせて頂く形でした。今後は、さらに多くの研究成果を発表することができるよう、研究室のメンバーと一緒に頑張っていきたいと思っています。

また、今年の 10 月に福岡で開催される第 62 回ペプチド討論会では、私もお手伝いさせて頂く予定です。学会会場をウロウロしていると思いますので、何かお気づきになられたこと、困ったことなどございましたら、いつでもお声かけ下さい。参加者の皆様に福岡の街を楽しんで頂けるよう、お食事の場所なども事前調査しておこうと思います！皆様からのお勧めのお店などございましたら、併せてご紹介させて頂きますので、ぜひ情報提供をお願いできますと幸いです。

最近では、講義などの関係でペプチド討論会になかなか参加することができず、いつも寂しい思いをしていました。第 62 回のペプチド討では全日参加を目指し、皆様とお会いできることを楽しみに、日々、研究に励んで参ります。

7. おわりに

この度、本稿の執筆をお声かけ頂きました北海道大学の中川 夏美先生、また原稿の執筆で大変お世話になりました、日本ペプチド学会事務局の森川 和憲先生に心より御礼申し上げます。以前、私も編集委員を担当していたことがあり、どのようなテーマで担当の号を編集するのか？また執筆の依頼はどのようにするのが良いか？など、悩みながらの数年間でした。原稿の執筆をお願いして断られるとガッカリして…、引き受けて頂くと嬉しくて！と、懐かしい思い出です。1人で考えるのは難しく、周りの研究者の方へも相談していました。新しいニュースレターが発刊される度、編集されるのは大変だったろうなあ、と思いながら読ませて頂いております。編集委員の皆様、いつも魅力的な紙面作成へのご尽力をありがとうございます。本号において、これまでのニュースレターは最後になるということで、寂しい気もいたしますが、新しい形での出版を楽しみにしています。

以前寄稿させて頂いた内容は、今見ると赤面する内容なのですが、「研究する」ということが当たり前であった当時が、とても懐かしく思い出されます。若い研究者の皆さんには、ぜひ、今しかできない研究に集中して頂き、真理の探究や新しいものの創造に邁進して頂きたいと思っています。私も、現在、講義やその他の業務に追われる毎日ですが、あの頃の研究に対する強い気持ちを思い出しながら、もう一度、ペプチドの研究について考えて参りたいと思っています。

ペプチド学会員の皆様、これまで大変お世話になりました。ありがとうございます。お忙しい毎日かと存じますが、どうぞ御身体を大切にお過ごし下さい。最後にな

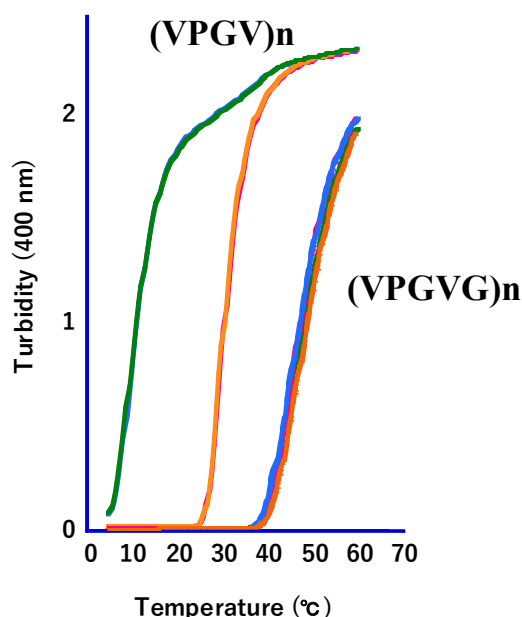


図3 エラスチン由来ペプチドアナログのコアセルベーション測定。(VPGVG)n: 赤色が昇温、青色が降温。曲線が完全に一致する。(VPGV)n: オレンジ色が昇温、緑色が降温。曲線は一致しない。

りますが、皆様のご健勝と日本ペプチド学会の益々の発展を心よりお祈り申し上げます。

参考文献

1. Maeda, I.; Shimohigashi, Y.; Nakamura, I.; Sakamoto, H.; Kawano K.; Ohno M. Biochem Biophys Res Commun 1993, 193, 428–433.
2. Kashima, A.; Inoue, Y.; Sugio, S.; Maeda, I.; Nose, T.; Shimohigashi, Y. Eur J Biochem 1998, 255, 12–23.
3. Maeda, I.; Fukumoto, Y.; Nose, T.; Shimohigashi, Y.; Nezu, T.; Terada, Y.; Kodama, H.; Kaibara, K.; Okamoto, K. J Pept Sci 2011, 17, 735–743.
4. Maeda, I.; Mizoiri N.; Briones, M. P.; Okamoto, K. J Pept Sci 2007, 13, 263–268.
5. 特許第 6004415 号「ペプチドおよびその自己集合方法、その集合体、これらを用いた細胞培養基材、並びに、細胞シートの製造方法」
6. Maeda, I.; Taniguchi, S.; Watanabe, N.; Inoue, A.; Yamasaki, Y.; Nose, T. Protein Pept Lett 2015, 22, 934–939.
7. 特許第 6712014 号「水溶性エラスチン」
8. Maeda, I.; Nakamura, K.; Wakamatsu, R.; Tani, A.; Watanabe, N.; Nose, T. Peptide Science 2023 (Edited by H. Mukai and Y. Sohma), 103–104. (ISSN 1344-7661)
9. Inoue, A.; Hikima, T.; Taniguchi, S.; Nose, T.; Maeda, I. J Cosmetic Sci 2017, 68, 11–24.
10. Maeda, I.; Kai, S.; Taniguchi, S.; Inoue, A.; Li, H.; Kesamaru, H.; Nose, T. Current Enzyme Inhibition 2018, 14, 67–74.

まへだ いおり
九州工業大学 情報工学部
物理情報工学科
iori@phys.kyutech.ac.jp

はじめての編集の思い出

この度は、歴代の PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN 編集委員が思い出を語る特集号であるとお伺いし、執筆の機会を頂きました。感謝申し上げます。思い起こせば、私がペプチドニュースレターの編集委員を務めたのは、2009 年から 2017 年の 8 年間でした。中でも一番思い出深いのは、一番初めに担当させて頂いた PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN No. 74 (2009 年 10 月号) の IPS 特集号の編集担当でした。「私のような若輩者がこのような特集を担当して良いのでしょうか」と編集委員長の野水基義先生に



松島 綾美

お伺いしたようにと思いますが、「榊原俊平先生に原稿をお願いするには適任である」とのご意見で、どのくらい大変なのかをよく理解せぬまま、IPS 特集号の編集を務めることになりました。本特集は、2010 年に再び日本で国際ペプチドシンポジウム (IPS) が第 5 回国際ペプチドシンポジウムとして、木曾良明先生を組織委員長として京都にて開催されることを記念し、企画されたものでした。これは、もっと早くに掲載されるはずでしたが、原稿がなかなか揃わず、10 月まで掲載がずれ込んだものだったと思います。本特集号では、第 1 回 IPS 組織委員長の下西康嗣先生をはじめとして、各回にご参加になった若手の先生方に、「若手が国際学会に参加しようと頑張って実験したくなるようなお話をお願いします」ということで、昔の記憶を辿って頂きました。改めて、IPS 特集号にご執筆頂いた、下西康嗣先生、川上徹先生、大高章先生、向井秀仁先生、西内祐二先生、相馬洋平先生、中馬吉郎先生、奥村正樹先生、さらに、たくさんの写真をご提供くださった若宮建昭先生に心より感謝申し上げます。

そして、何より一番思い出深いのが、当該特集に不可欠な、IPS 開催にいたるまでの歴史のご寄稿をご快諾いただいた、榊原俊平先生のご執筆原稿です。当時は電子メールでお願いするのでは失礼だということで、私が直筆でお手紙をしたため、ご執筆のお願いをいたしました。三顧の礼を尽くすべし、ということで、お手紙を数回したため記憶がございます。そして、ご快諾を頂き、ほっとしたのも束の間、その後に、なかなか原稿が頂けず、どうしたものか…と途方に暮れたときにやっと頂いたお手紙がこちらでした。当時の資料は、残念ながら九州大学のキャンパス移転時に全て紛失してしまったのですが、これは頂いた後にあまりに嬉しくスキャンして保存していたため、見つけ出すことができました。著作権は著作者の死後 50 年は存続致しますが、昨夜の私の夢の中で「手紙を掲載しても良い」と榊原先生に許可を頂きましたので、ここにご紹介いたします (写真 1)。なんと、音信不通になった理由は、転んで骨折なさっていたのこ

松島 綾美様
何回もお手紙いただきながら、はつきりとしたお返事が出来なくて申し訳ありません。ご依頼の原稿の件、実は一回ざっと書き上げまして、いよいよ最後の仕上げをしようと思っていた矢先、外出先で滑って転んで骨折事故を起こし、帰宅後一週間ばかり入院する羽目となり、仕上げるメドが立たなくなりましたというのが実情です。お陰様で今は緊急手術も終り、なんとかワープロが打てる様になりましたので、あと一、二週間もあれば何とか文章を仕上げてお送り出来ると思います。もう少しお待ち下さい。最終期限七月十二日です。以上ご連絡まで。

平成二十一年六月二十九日
榊原 俊平

写真 1 榊原先生より頂いたお手紙

とでした。無事に手術も済みお元気になられたとのことで、大変安堵いたしました。最終的に、そのような大変ななか、「第一表 世界の主なペプチドシンポジウム一覧」というペプチドシンポジウムにまつわる世界の情勢を含む、お願いしたおよそ3倍程度の文字数の原稿を榊原先生より頂くことができました。

最後に、編集委員を担当した8年間において、私が原稿を頂くのに最も苦勞した、大変思い出深い榊原俊平先生の原稿を下記に再掲頂くことで、私のPEPTIDE NEWSLETTER JAPANの思い出を締めさせていただきます。「同じ資金を使っても、もっと安く、しかも参加者全員に満足してもらえるような学会を運営することは出来ないものだろうか。」との締めの文章は、今なお含蓄のあるものであると改めて感じ入ります。なお、バックナンバーとして過去のニュースレターは日本ペプチド学会HPで読めるようにして頂いておりますので、他の先生方の参加記もPEPTIDE NEWSLETTER JAPAN No. 74 (2009年10月号)からお読み頂けますと幸いに存じます。

まつしま あやみ
九州大学 大学院理学研究院
化学部門 構造機能生化学研究室
ayami@chem.kyushu-univ.jp
<https://www.scc.kyushu-u.ac.jp/biochem/>

IPSの始まり (再掲)

ペプチド化学討論会誕生の頃

私が大阪大学を卒業したのは1951年、大阪大学に蛋白質研究所が開設されたのが1958年、その蛋白研が今五十周年の記念式典を迎えようとしている。私が大学を卒業した頃の文献にはdu Vigneaudによるオキシトシンやバソプレシンの合成に関連した論文が次々と発表されていた。それらを見て世界中の科学者が一斉にペプチド合成に注目するようになったのは間違いない。私も何とかしてそれらを合成しようと思い頑張ってみたが、どうしても文献通りの方法ではうまく合成することが出来なかった。間もなく学位が取れたので、1960年秋からアメリカのコーネル大学に留学することにした。丁度一年ばかりが過ぎた頃、恩師の赤堀先生がコーネルに立ち寄られて「来年はじめには蛋白研にペプチドセンターというものが開設されるから帰国したらその面倒をみるように、また、その年の秋には蛋白研でペプチドに関するセミナーを開きたいからそれまでには帰国するように」と念を押された。そのセミナーには全国各地からペプチド合成に興味をもった30数名の研究者が集まり、13件の発表と討論が行われた。懇親会の席上、誰からともなく「これからもこのようなセミナーを続けたい」との声があがり、それが現在のペプチド科学



榊原 俊平

討論会に発展したのである。当時はまだワープロも無かった時代なので、セミナーの記録類は総て手書きの原稿をそのままコピーして製本され、今も財団法人蛋白質研究奨励会(奨励会)の資料室に残っている。実は私がアメリカに留学する前の1958年にも、赤堀先生が阪大理学部金子先生、芝先生、大川先生らに声をかけられて、当時Greensteinの所から帰国されたばかりの九大理学部の泉屋先生をキリンビールの尼崎工場にお招きになり、ペプチドに関するセミナーを開催されたことがあった。会のあとビールを頂きながら先生は「今後もこのような会を続けられないか」と我々に水を向けられたが、肝心の芝先生や大川先生が私より先にアメリカへ留学してしまわれたため、日本におけるペプチドセミナーの開催は1962年からということになってしまったのである。

ヨーロッパでは1958年にチェコスロバキアのプラハで、Rudinger教授の呼びかけによって第1回のペプチド討論会が開催され、それ以後毎年各国持ち回りでシンポジウムが開かれるようになった。しかしアメリカでこのようなシンポジウムが開かれたのはヨーロッパより10年ばかり遅れてのことである。

ヨーロッパのシンポジウムでは主な国々から選出された委員により、各国からの出席者数や次の開催地、世話役などが細かく決められた。それというのも当時のヨーロッパにはチェコスロバキア、ハンガリア、オーストリア、ポーランド、東独といった、当時東側に取り込まれていた地域にも数々の古い大学や製薬企業があり、多くの教授や専門家達が活発な研究活動を行っていたが、東西の間には厳然たる経済格差があったため、東側の人たちには会の運営にかかる費用を負担する能力がなかったからである。従って一回のシンポジウムに参加しうる人数は総数100人ばかりに制限されていたため、ヨーロッパ地域外からこのシンポジウムに参加しようとすれば、その都度委員の誰かに頼んで事前の了解を得なくてはならなかったのである。

私がはじめてヨーロッパのペプチドシンポジウムに参加したのは1966年のことであった。どうしても自分の仕事を世界の檣舞台にぶつけてみたいと思い、赤堀先生にお願いしてRudinger教授に直接紹介状を書いていただき、オランダの静かな海辺リゾートで開かれた第8回シンポジウムに参加することを許された。ヨーロッパの研究者達は、こういった討論会はお祭り騒ぎをする場ではなくて、自分の研究結果を持っている少数のエキスパートが集まり、真剣な討論を交わす所だという考え方をしていたので、地元の学生でさえ、それらの会議に参加することは歓迎されていなかった程である。おかげで私はRudingerはじめ、私の発表の司会をしてくれたWuensch教授、それに当時すでにガスクロとマスで微量の光学異性体の検出と定量に成功していたWeygand、インスリンの液相合成を行ったZahn、天然物の構造決定をやっていたWieland、それにアメリカから来てインスリンの固相合成について発表したMerrifieldらと個人的に知り合うことができ、シンポジウムの帰途それらの先生方の研究室を訪ねる機会も与えられた。

ペプチドシンポジウムにまつわる世界の情勢を知る

にはその一覧表を作ってみればよくわかる。この表からも我々日本のペプチドグループが如何に早くから活動を開始し、世界に伍して健闘していたかがよくわかる。ヨーロッパの学会は初めから英語を公式言語として採用していたので、時には討論に行き詰まることもあったが、その時にはいつも英、独、仏、露語の会話に堪能な Rudinger 教授が立ち上がって通訳を引き受けていた。アメリカの学会は最初から世界中に向けて門戸を解放し、世話役を引き受けた先生方によって自由に企画運営されていたため、はじめの数年間には米・欧の学会が同じ年に開かれるようなこともあった。しかしそれでは、両方のシンポジウムに参加したいと希望する者にとっては何かと不便だということになり、その後両者の間で何らかの話し合いがもたれたものと思われ、それ以降は規則正しくお互いに一年置きに開催されるようになった。ということは、

この二つのシンポジウムを合わせると事実上 “The International Peptide Symposium” が出来上がってしまったことを意味する。そうすると、日本のように欧米以外の国が自国で国際シンポジウムを開催しようとしても、その開催年度は必ず欧米のどちらかの学会と重なることになり、それらを押しつけてまで成功に導くことは容易ではないことを意味する。その様な重大な決定が我々の存在を無視して欧・米の間だけで簡単に決められたことを知った時、我々日本の研究者は何か自分達が無視されたような情けない気持ちを味わわされたので、その後欧米の学会に出かけるたびに各国の主な研究者達と話し合い、何とかして我々も含めた国際会議を早く立ち上げて欲しいと訴えたが、現実に全く不便を感じていない彼らの目をこちらの方に向けさせることは容易なことではなかった。その問題を解決するためには我々自身にも克服しなければな

第一表 世界の主なペプチドシンポジウム 一覧

年代	ヨーロッパ	アメリカ	日本	赤堀コンファレンス	年号
1958	1 チェコスロバキヤ		0 尼崎		S 33
1959	2 西ドイツ		なし		34
1960	3 スイス		なし		35
1961	4 ソビエト連邦		なし		36
1962	5 英国		1 大阪		37
1963	6 ギリシャ		2 大阪		38
1964	7 ハンガリヤ		3 大阪		39
1965			4 大阪		40
1966	8 オランダ		休み		41
1967			5 京都		42
1968	9 フランス	1 New Haven	6 福岡		43
1969	10 イタリア		7 東京		44
1970		2 Cleveland	8 大阪		45
1971	11 オーストリア		9 静岡		46
1972		3 Boston	10 札幌		47
1973	12 東ドイツ		11 金沢		48
1974	13 イスラエル	4 New York	12 京都		49
1975			13 東京		50
1976	14 ベルギー		14 広島		51
1977		5 San Diego	15 大阪		52
1978	15 ポーランド		16 福岡		53
1979		6 Washington	17 東京		54
1980	16 デンマーク		18 西宮		55
1981		7 Madison	19 名古屋 Jpn-US Peptide Seminar		56
1982	17 チェコスロバキア		20 豊中		57
1983		8 Tucson	21 筑波 Japan Day Munich		58
1984	18 スウェーデン		22 福岡		59
1985		9 Toronto	23 京都	1 Eibsee	60
1986	19 ギリシャ		24 東京		61
1987		10 St. Louis	25 神戸 JASPEC'87	2 Kasikojima	62
1988	20 西ドイツ		26 東京		63
1989		11 San Diego	27 静岡	3 Chiemsee	H 1
1990	21 スペイン		28 大阪		2
1991		12 Boston	29 東京	4 Shizuoka	3
1992	22 スイス		30 静岡 JASPEC'92		4
1993		13 Edmonton	31 明石		5
1994	23 ポルトガル		32 福岡	5 Dresden	6
1995		14 Columbus	33 札幌		7
1996	24 スコットランド		34 筑波	6 Ohtsu	8
1997		15 Nashville	京都 1 st IPS		9
1998	25 ハンガリヤ		35 佐賀	7 Heidelberg	10
1999		16 Minneapolis	36 京都		11
2000	26 フランス		37 名古屋	8 Awaji	12

らない大きな問題があったからである。

はじめにも述べたように日本のシンポジウムは蛋白研のセミナーから出発したため、最初の数回こそ大阪で開催されたが、その後は研究者が大勢いる京都、東京、福岡、札幌へと引き継がれていった。また、開催を引き受けて下さった先生方もその土地ならではの趣向をこらした楽しい懇親会を準備してくださり、それがまた出席する者たちの楽しみとなっていた。しかし、肝心のシンポジウムが常に日本語で行われていたのは勿論である。我々は日本語で討論することにより、何の不自由もなくその成果を最大限に共有することができ、日本人のための討論会としては大いに成功を納めていたので、参加者層も薬学、農芸化学、生化学の分野へと幅広く広がっていった。その内に、海外のペプチドシンポジウムに参加する人達が増えるようになり、日本人だけで日本語で討論しているこのシンポジウムのあり方に物足りなさを覚える人達も増えてきたのである。やはり討論会というものは国籍を問わず学問の第一線に立つ研究者が自由に意見をぶつけ合い、切磋琢磨してこそ意義がある。そのためには我々が海外のシンポジウムに出かけて行くだけではなく、海外の研究者が日本のシンポジウムにも自由に参加しうような環境をつくらなければいけないと気がついたのである。そういう意味でヨーロッパのシンポジウムが初めから英語を公式言語として採用していたのは成功であったといえる。それを意識するようになってから我々もシンポジウムのプログラムや議事録を英語で書くように努力した。また、積極的に外国の友人知人に声をかけて日本のシンポジウムに参加してくれるように勧めた。しかし、肝心の討論が日本語で行われているような状況下では外国からの参加者が増えることを期待すること自体に無理があった。結局我々自身が覚悟を決めて、日本の討論会もどこかで英語で発表し討論するような場を作らなければ駄目だと気がついたのである。私は2年間アメリカの大学で仕事をしてきたが、果たしてどれだけ英語がしゃべれるようになったらうかと考えてみるとその難しさがよく分かる。ことペプチド合成に関しては英語で彼らとディスカッションすることに何の不自由も感じていなかった。しかし、他の分野の会話となると話は全く別である。2年程度の海外生活でテレビやラジオで飛び交っている現地人の会話を理解することが如何に難しいかはよく分かっていた。ましてそのような不利な立場にある我々が日本人の本音を英語で伝えて彼らを説得するのがどれだけ難しいことかも。

日本からのアプローチ

その様な状況下であって、我々自身も何とかして海外の研究者達の目をこちらへ向けさせるための努力をしなければいけないと思った。その第一回目の試みが蛋白研における国際セミナーの開催であった。丁度1980年が赤堀先生の満八十才の記念すべき年にあたるので、それを名目に世界の指導的な立場にあるペプチド研究者十数名を日本に招待することにしたのである。招待状を出したのはアメリカのM. Goodman, E. Blout, M. Ondetti, D. Kemp, K.

Kopple, J. Meienhofer, H. Sheraga, J. Schellman教授らで、それにヨーロッパのG. T. Young, Th. Wieland, E. Wuensch, R. Schwyzler教授らと中国のC. I. Niu先生とであった。残念ながらドイツからのお二人は、他の行事と重なったためこの会議には出席していただけなかったが、それ以外の先生方はすべて来日して下さった。私は遠路はるばる大阪まで来て下さった先生方と個人的にも親しくならねばと思い、芝先生、京極先生、小林先生らの奥様にも手伝っていただいて我が家でささやかなホームパーティーを開いた。セミナーは矢島先生のRNase Aの全合成をはじめ日本の先生方の講演を中心にして3日間にわたって行ない、日本のペプチド化学のレベルの高さを参加者全員に印象付けるべく努力した。セミナーの最終日にSquibb研究所のOndetti氏が軽妙なタッチでペプチド化学の未来を予言されたが、その講演からもこのセミナーが如何に成功であったかを伺い知ることが出来た。その時の状況については芝先生が奨励会の広報誌PRFの第5巻2号に詳しく書いておられる。また各講演の内容はJapan-U.S. Seminar on Peptide Chemistryの特集号としてBiopolymers, 20, No. 9 (1981)に全文収録されているので是非ご一読願いたい。

後ほど、このセミナーに参加できなかったWuensch先生から「1983年6月にミュンヘン南で“Japanese Day Munich”と名付けるセミナーを開催するから是非出席して欲しい」との招待状を頂いた。招待を受けたのは矢内原先生、芝先生、大川先生と私の4名であった。これは南ドイツの山岳地帯に古くからある城をMax-Planck財団が買い取り、その優雅な外観を残したままセミナーが開催できるような近代的な施設に改装したもので、当日は我々だけでなくドイツの各地からも十数名の主な先生方が参加された。セミナーの終了後、Wuensch先生から「今後、日・独の間で一年置きにペプチドに関するセミナーを開催しようではないか」との提案があり、それが今も行われている日・独ペプチドセミナーに発展したのである。このセミナーは、Wuensch先生が昔学生時代を過ごされたのと同じチェコスロバキアのWaldschmidt-Leitzの研究室に、以前赤堀先生が留学しておられたことにちなんで「赤堀コンファレンス」と名付けようと提案され、全員が賛同して今も「赤堀コンファレンス」の愛称で呼ばれている。ドイツ人は自分たちこそペプチド化学の創始者であるEmil FischerやCurtiusの伝統を引き継ぐものだと自負しているので、ドイツ語をしゃべる国々であるドイツ・オーストリア・スイス・北イタリアの研究者達が集まって、毎年チロル地方の山小屋でドイツ語で討論するペプチド討論会(Max Bergmann Conference)を開催している模様なので、赤堀コンファレンスのアイデアもその延長線上から出てきたものと思われる。いずれにしてもこのことは、Wuensch先生が我々の業績と能力を率直に認めて下さったことの何よりの証拠だと信じている。この赤堀コンファレンスは両国で毎回20名程度の参加者を募り、それらの人達の往復旅費は自前で支払うが、セミナーのための滞在費は現地のホスト側が負担するとい

うルールで開始された。それに対処するために我々も「赤堀コンファレンス協会」なるものを立ち上げてそのための基金を確保することにした。

第一回目の赤堀コンファレンスは 1985 年ドイツとオーストリアの国境近くにある小さな湖畔のホテルで開催された。そして話し合い通り、第二回目は 1987 年に日本の賢島で開催されることになり、それ以後 2 年おきに独・日交互に泊まり込みのセミナーが行われた。そして我々は、1987 年の赤堀コンファレンスの終了後、それに引き続いて神戸で JASPEC'87 を開催することにしたのである。この JASPEC'87 は我々自身が周到に準備し、満を持して開催した初めての国際会議で、約 600 件の参加申し込みがあり、そのうち海外 18 カ国から 130 名以上の外国人参加者を集めることができた。この国際会議には大阪神戸在住のペプチド学会の会員諸兄姉が献身的に手助けしてくださり、おかげ様で会議の運営のみでなく懇親会から観光旅行にいたるまで、総てが予想以上にうまく進転し、参加者の皆さんに満足していただくことができたのである。この JASPEC'87 の成功により今まで我々を覆っていた薄暗いわだかまの雲は総て払拭され、それ以後の海外との折衝は何事も極めてスムーズに行えるようになった。

その後の展開

JASPEC'87 と同じ 1987 年にアメリカンペプチドシンポジウムの開催を受け持ったのは Washington 大学の Garland Marshall 教授であった。そのシンポジウムの直前に私は彼から一通の手紙を受け取り「もうこれ以上大学の一教授がシンポジウム開催のためにエネルギーを消耗することは出来ない。みんなで専門の職員を雇って世界中のペプチド研究者が参加できるような“The Peptide Society”を設立しようではないか」と呼びかけてきた。そして具体的なことについては今後のペプチドシンポジウムの度毎に話し合いの場を設けて相談しようとして伝えてきた。おかげで、それからは日本だけが蚊帳の外におかれるようなことはなくなり、毎年各国の責任者の間で話し合いのための小委員会が開催されるようになった。ヨーロッパも 1988 年の年會を境にして古くからあった参加者制限の枠を取り払った。その頃 Oxford 大の Young 教授からは各地域でそれぞれの事情に応じてペプチド学会を立ち上げ、それらの間で学会連合（Federation）を結成してお互いに連絡し合いながら運営してはどうかといった妥協案も示された。その頃の我々は、せっかく相談の場に出席しても果たして会議で飛び交う各国の意見を総て正しくキャッチできていたかどうかが心配になる位であったが、有り難いことに米ロッシュ社の Arthur Felix 氏がその都度明確な議事録を作成して全員に配布してくれたので大いに助かった。かくして、結果的には日・米・欧がそれぞれの事情にマッチしたやり方でペプチド学会を結成し、お互いに連絡し合いながら運営するという妥協案で落ち着き、それ以降、それら 3 学会は共に、今までの世話人による申し合わせだけで運用するような体制から正式の規約に基づき民主的に選出された役員によって運用される学

会体制に移行したのである。それは 1990 年頃の事であった。アメリカは「会費さえ払えば誰でも、世界のどの地域に住んでいる人でもアメリカペプチド学会のメンバーになることが出来る」としたが、ヨーロッパは「学会の会員になるにはヨーロッパ地域の在住者であることが条件で、各個人からは会費を取らない代わりに、会の運営に要する費用は企業からの寄付金とヨーロッパで行われるシンポジウムの剰余金でまかなう」ことに決まった。我々のところでは、今までの日本語で討論するシンポジウムはそのまま残し、JASPEC'87 以降 5 年ごとに英語を公用語とする国際学会を開催するという線で申し合わせが行われた。その線に従って開かれた初めての国際会議が JASPEC'92 で、矢内原先生によって静岡で開催されたものである。そして、申し合わせにより静岡の JASPEC はそれまでの第 30 回年會と一致させることになった。その線で行くと前回の JASPEC'87 は第 25 回の年會ということになるので、それ以後の年會番号はそのルールに従って付けられた。幸い静岡での JASPEC は前回にもまして大成功を収めたのは申すまでもない。それが更に五年後に京都で開催された下西先生による第一回の IPS に引き継がれることになったのであるが、私はその頃にはすでに引退してしまっていたため、その時どういうルールによって IPS が運営されたのかについてはよく知らない。その辺の事情は、その都度学会のニューズレターに詳しく報道されているのでご覧いただきたい。

今後の問題点

IPS のような国際会議を開催するには莫大な費用を必要とする。それらの経費を参加した人達にそのまま割り振って分担してもらうことが出来れば問題はない。しかし、ホテルでの宿泊費から食費までが非常に高くつく日本で遠来の客をもてなそうとするにはどうしても無理がかかってしまう。そこで、どれだけ浄財を集めることができるかが学会責任者の腕の見せ所となる。しかし、本年のように世界中が同時大不況に陥ってしまったときにはどうすればいいのだろうか。数年前から、日本で国際会議を開催するように仕向けようとする外部からの圧力が一部にあることは薄々感じていたが、それは日本が特に経済的に豊かだと思われて狙われていたからに相違ない。私は JASPEC の頃から、少しでも資金に余裕があればペプチド学会としては次期の国際会議開催のために貯金しておくべきだと思っていたが、今となってはそのアイデアも焼け石に水なのかもしれない。同じ資金を使っても、もっと安く、しかも参加者全員に満足してもらえるような学会を運営することは出来ないものだろうか。皆さんも知恵を出して考えていただきたい。今後のご健闘を祈ります。

（ さかきばら しゅんぺい ）
（ 財団法人蛋白質研究奨励会 理事（当時） ）

本記事は過去に掲載された内容を、当時の記載を尊重してそのまま再掲しました。

私のペプチド科学研究と 日本ペプチド学会への思い

1. はじめに

日本ペプチド学会におきまして、大変お世話になっております。この度は、ニュースレターへの寄稿につきまして、貴重な機会を得ましたこと、編集委員の中川夏美先生（北海道大学 大学院理学研究院）に心より感謝申し上げます。本稿では、僭越ながら私のこれまでのペプチド科学研究の紹介（履歴）と、常に研究の刺激を受け、研究の推進力を与えて頂ける、そして様々な場面でお世話になっていきます日本ペプチド学会への思い（パッションと感謝）を述べたいと思います。



中瀬 生彦

2. 私のペプチド科学研究の履歴

私がペプチド科学の研究に没頭する機会を頂いたのは、2000年に京都大学大学院薬学研究科へ進学し、京都大学化学研究所 生体機能設計化学の杉浦幸雄先生〔教授（当時）〕の研究室に所属し、私の師匠である二木史朗先生〔助教授（当時）〕にご指導頂いたことが最初です。学部は岐阜薬科大学の薬学部にも所属し、4年生時の研究室は合成薬品製造学研究室の正木幸雄先生〔教授（当時）〕と伊藤彰近先生〔助手（当時）〕、現在は教授として研究室を主宰〕にお世話になり、光触媒反応によるシリカ - 金属反応場の新規開発とグリーンケミストリーへの応用に関して研究を進めていましたが（全くペプチドは扱っていませんでした）、化学と細胞生物学の接点の研究に従事したく（当時、結構な数の研究室にインタビューに伺いました）、最終的に大学院は杉浦先生の研究室に進学しました。

二木先生は当時、膜透過性ペプチド研究の先駆けで、配列中のアルギニン残基が細胞膜透過に非常に重

要な役割をしていることを発見されて¹（2001年、被引用数2,000件超）、膜透過性ペプチド研究のhistoryを作る中で、大学院生として直接ご指導を受けることができたのは、私のその後の歩き方に大きく影響する大変貴重な経験でした。研究テーマとしては、分岐型のアルギニン残基に富む膜透過性ペプチドの開発²（2002年）、RNA結合性を有する膜透過性ペプチドを利用したRNase Sの細胞内導入と抗HIV効果に関する検討³（2005年）、アルギニンに富む膜透過性ペプチドのマクロピノサイトーシス経路誘導の重要性⁴〔2004年（被引用数900件超）〕を中心とした研究に取り組み、短い配列のペプチドがdrasticに細胞機能を動かし、積極的な細胞内取り込み誘導や細胞形態に関わるアクチン重合に大きく影響することの発見に繋がりました（図1）。当時は顕微鏡の技術的に修行が足りないものの、ペプチドの細胞内移行の美しい蛍光イメージングができたことに、とても感動したことが思い出されます（今でも研究モチベーションの原点です）（図2）。

博士の学位を取得後に、米国ワシントン大学 化学科の佐々木富和先生〔Associate Professor（当時）、現在 Professor〕の研究室で博士研究員として2005年4月から仕事をさせて頂きました。鉄イオンと反応して活性酸素を生じる抗マラリア薬アルテミシニン（抗癌剤として応用するため、トランスフェリンへのアルテミシニン糖鎖修飾化学（糖鎖酸化反応）と、がん標的技術の開発研究^{5,6}（2009年）に従事しました。いつも笑顔で接して頂いた佐々木先生から、研究の楽しさと、研究の困難を乗り越えるための学際融合の大切さを大いに学ぶことができたことに感謝しています。また当時（結婚直後に）、妻〔中瀬朋夏（現在、武庫川女子大学 薬学部 教授）〕と一緒にシアトルに渡航しましたが、妻の博士研究員としての配属先の、がん糖鎖生化学研究で世界的権威の箱守仙一郎先生〔ワシントン大学、パシフィックノースウエスト研究所、教授（当時）〕に大変お世話になり、研究者としての“職人技”取得のヒントや、研究で人を振り向かせるための根幹部分の大切さをご指導頂きました。

2006年に二木先生（2005年に教授へご昇任され、

Arginine-rich peptides (DNA/RNA binding peptides)

HIV-1 Tat (48-60): GRKKRRQRRRPPQ-amide

HIV-1 Rev (34-50): TRQARRNRNRWRERQR-amide

FHV coat (35-49): RRRNRTRNRNRVR-amide

BMV Gag (7-25): KMTRAQRRAAARRNRWTAR-amide

HTLV-II Rex (4-16): TRRQRTRRRNR-amide

Human cJun (252-279):

RIKAERKMRNRRIAASKSRKRKLERIAR-amide

Human cFos (139-164):

KRRIRRRERNKMAAAKSRNRRELTD-amide

Oligoarginine peptides

R8: RRRRRRRR-amide

R12: RRRRRRRRRRRR-amide

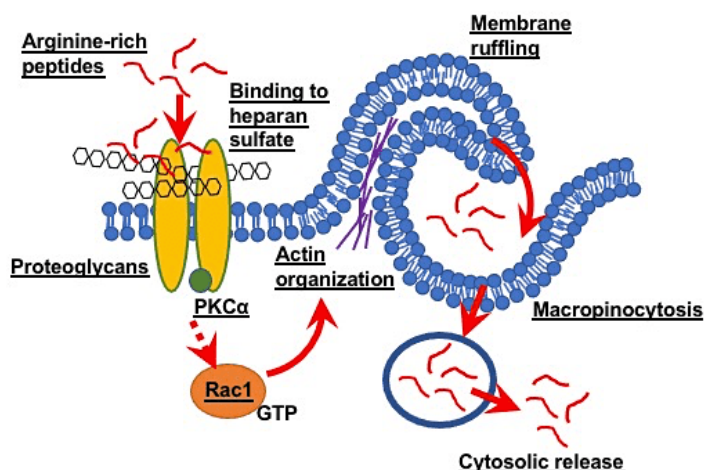


図1 Amino acid sequence of various arginine-rich peptides (left), and induction of macropinocytosis by treatment of the peptides resulting in their cytosolic release (right).

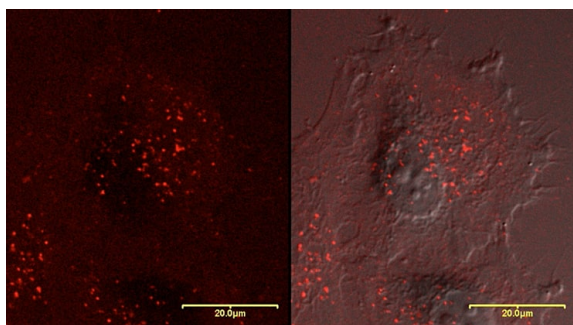


図2 My favorite confocal laser microscopic observation imaging of cells treated with fluorescently labeled oligoarginine peptides.

杉浦先生から研究室のバトンを受け継がれた)の研究
室のスタッフとして迎えて頂き、7年間、助手・助教
として大変お世話になりました。膜透過性ペプチドの
細胞内移行機序の解明や薬剤送達への応用を中心に、
細胞内移行における硫酸化多糖の重要性^{7,8} (2007 年,
2014 年), アルギニンに富む RNA/DNA 結合ペプチド
の細胞内移行評価⁹ (2009 年), 白川昌宏先生 (京都
大学大学院工学研究科 教授) との膜透過性ペプチド
を用いた In-cell NMR 技術開発の共同研究¹⁰ (2009
年 Nature), ミトコンドリアへ高効率に集積する膜透
過ペプチドの開発¹¹ (2012 年), 担がんマウスでの膜
透過性ペプチドの体内動態可視化¹² (2012 年) 等の研
究に従事しました。また膜透過性ペプチド以外にも、
人工コイルドコイルペプチドを用いた受容体標的・活
性化技術¹³ (2012 年) の基盤技術構築も行いました。
二木先生より、研究に対するパッションと、積極的な
人との繋がり的重要性 (研究は決して一人ではできな
い), 研究アピールの仕方, そして常日頃の感謝につ
いて、言葉に表せないほど沢山の貴重な経験をさせて
頂きました。「研究」は「言葉」になって、どんなに
年上で高名な先生に対しても、その「言葉」で怖気付
くことなくアピールして、繋がりをもてることに (そ
の楽しさ) 大変勉強になりました。その経験が、現
在の私の研究室運営において基盤となっています。

2013 年に縁あって大阪府立大学 (現在の大阪公立
大学) のナノ科学・材料研究センターのテニュアト
ラック教員として独立する機会に恵まれ、二木先生の
研究室を離れることになりました。独立後は、引き続
き膜透過性ペプチドの新規技術の開発 [最近では、光ピ
ンセット技術を用いた分子濃縮技術の膜透過性ペプ
チドへの応用¹⁴ (2022 年) や、インクジェットプリン
ターを活用した膜透過性ペプチドの狙った細胞群への
超微量吐出とサイトゾル導入¹⁵ (2023 年) といった
物理・工学研究技術の取り入れにも挑戦] や、エクソ
ソーム・マイクロベシクル等の細胞分泌小胞への膜透
過性ペプチド修飾¹⁶ (2016 年), 人工コイルドコイル
ペプチドを用いた受容体標的¹⁷ (2017 年), 切畑光統
先生 (大阪公立大学 BNCT 研究センター特任教授)
との共同研究でのホウ素中性子捕捉療法への技術応
用^{18,19} (2019 年, 2022 年) 等を中心に研究展開し、
さらに 2022 年より藤井郁雄先生 (大阪公立大学 研究
推進機構 特任教授) の研究室と一緒に (スタッ
フとして藤原大佑 講師, 道上雅孝 助教, Suchismita
Chatterjee 特任助教), 分子標的 Helix-Loop-Helix
ペプチドの細胞内標的に関わる融合研究も進めてい
ます。やはりここでも研究の合言葉は不変で、「パッ
ション」と「感謝」です。

3. 日本ペプチド学会への思いと感謝

上述の通り、私がペプチド科学の世界で仕事を続け
ることができているのも、日本ペプチド学会の存在が
大きいです。基礎から医療研究においてカテゴリーが
年々増えている、多岐に渡るペプチド科学研究分野に
おいて、本学会での国内外への情報発信と大きな影響
力、学会での研究に対する世界基準での客観的な評価
と助言、そして何よりも本学会での先生・仲間との強
い繋がりは、日本ペプチド学会での醍醐味であり、
「瑠璃の光も磨きながら」という諺がござりますが、常
に磨いて頂ける学会だと強く思います (図 3, 4)。思
い出すと、ペプチド討論会や、ペプチドフォーラム、
若手ペプチド夏の勉強会において、若い頃から知り



図3 Professor Dr. Futaki group photo (FY2011: The 48th Japanese Peptide Symposium).

合った、そして一緒に沢山勉強した仲間は、現在も良き仲間、時に良きライバルとして、切磋琢磨できる沢山の仲間を支えられ、研究の大きな推進力になっているのは間違いなく強く思います。そして初めてのペプチド討論会での、緊張の中で英語での口頭発表(2002年10月、第39回ペプチド討論会、神戸)は今も鮮烈に記憶に残っていて、私にとって研究者としての原点の一つになっています。常に育てて頂いている日本ペプチド学会への心からの感謝と、本学会の世界的な益々の発展を強く願い、そして微力ながら少しでも本学会でお役に立てるように一層の努力をしたいと考えております。最後になりますが、日本ペプチド学会員の皆様の方々の健康と、今後とも皆様からご指導とご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

参考文献

1. Futaki, S.; Suzuki, T.; Ohashi, W.; Yagami, T.; Tanaka, S.; Ueda, K.; Sugiura, Y. *J Biol Chem* 2001, 276, 5836–5940.
2. Futaki, S.; Nakase, I.; Suzuki, T.; Youjun, Z.; Sugiura, Y. *Biochemistry* 2002, 41, 7925–7930.
3. Futaki, S.; Nakase, I.; Suzuki, T.; Nameki, D.; Kodama, E.; Matsuoka, M.; Sugiura, Y. *J Mol Recognit* 2005, 18, 169–174.
4. Nakase, I.; Niwa, M.; Takeuchi, T.; Sonomura, K.; Kawabata, N.; Koike, Y.; Takehashi, M.; Tanaka, S.; Ueda, K.; Simpson, J.C.; Jones, A.T.; Sugiura, Y.; Futaki, S. *Mol Ther* 2004, 10, 1011–1022.
5. Nakase, I.; Gallis, B.; Takatani-Nakase, T.; Oh, S.; Lacoste, E.; Singh, N.P.; Goodlett, D.R.; Tanaka, S.; Futaki, S.; Lai, H.; Sasaki, T. *Cancer Lett* 2009, 274, 290–298.
6. Lai, H.; Nakase, I.; Lacoste, E.; Singh, N.P.; Sasaki, T. *Anticancer Res* 2009, 29, 3807–3810.
7. Nakase, I.; Tadokoro, A.; Kawabata, N.; Takeuchi, T.; Katoh, H.; Hiramoto, K.

- Negishi, M.; Nomizu, M.; Sugiura, Y.; Futaki, S. *Biochemistry* 2007, 46, 492–501.
8. Nakase, I.; Osaki, K.; Tanaka, G.; Utani, A.; Futaki, S. *Biochem Biophys Res Commun* 2014, 446, 857–862.
9. Nakase, I.; Hirose, H.; Tanaka, G.; Tadokoro, A.; Kobayashi, S.; Takeuchi, T.; Futaki, S. *Mol Ther* 2009, 17, 1868–1876.
10. Inomata, K.; Ohno, A.; Tochio, H.; Isogai, S.; Tenno, T.; Nakase, I.; Takeuchi, T.; Futaki, S.; Ito, Y.; Hiroaki, H.; Shirakawa, M. *Nature* 2009, 458, 106–109.
11. Nakase, I.; Okumura, S.; Katayama, S.; Hirose, H.; Pujals, S.; Yamaguchi, H.; Arakawa, S.; Shimizu, S.; Futaki, S. *Chem Commun* 2012, 48, 11097–11099.
12. Nakase, I.; Konishi, Y.; Ueda, M.; Saji, H.; Futaki, S. *J Control Release* 2012, 159, 181–188.
13. Nakase, I.; Okumura, S.; Tanaka, G.; Osaki, K.; Imanishi, M.; Futaki, S. *Angew Chem Int Ed Engl* 2012, 51, 7464–7467.
14. Nakase, I.; Miyai, M.; Noguchi, K.; Tamura, M.; Yamamoto, Y.; Nishimura, Y.; Omura, M.; Hayashi, K.; Futaki, S.; Tokonami, S.; Iida, T. *Nano Lett* 2022, 22, 9805–9814.
15. Omura, M.; Morimoto, K.; Araki, Y.; Hirose, H.; Kawaguchi, Y.; Kitayama, Y.; Goto, Y.; Harada, A.; Fujii, I.; Takatani-Nakase, T.; Futaki, S.; Nakase, I. *ACS Appl Mater Interfaces* 2023, 15, 47855–47865.
16. Nakase, I.; Noguchi, K.; Fujii, I.; Futaki, S. *Sci Rep* 2016, 6, 34937.
17. Nakase, I.; Ueno, N.; Katayama, M.; Noguchi, K.; Takatani-Nakase, T.; Kobayashi, N.B.; Yoshida, T.; Fujii, I.; Futaki, S. *Chem Commun* 2016, 53, 317–320.
18. Nakase, I.; Katayama, M.; Hattori, Y.; Ishimura, M.; Inaura, S.; Fujiwara, D.; Takatani-Nakase, T.; Fujii, I.; Futaki, S.; Kirihata, M. *Chem Commun* 2019, 55, 13955–13958.
19. Hirase, S.; Aoki, A.; Hattori, Y.; Morimoto, K.; Noguchi, K.; Fujii, I.; Takatani-Nakase, T.; Futaki, S.; Kirihata, M.; Nakase, I. *Mol Pharm* 2022, 19, 1135–1145.

なかせ いくひこ
大阪公立大学
i-nakase@omu.ac.jp



図4 My photo (FY2018: 10th International Peptide Symposium).

水のチカラで切り拓く、 持続可能なペプチド合成

1. はじめに

2023 年末、欧州の REACH 規制により EU 内での DMF の使用が事実上禁止された。ペプチドの化学合成では最も馴染み深い DMF が規制対象になったことや、昨今の環境に調和した化学への求めも相まって、ペプチドの化学合成は今大きな変革の時を迎えている。合成ペプチドの市場規模は、昨年度 7000 億円に達し、2030 年には 1 兆 3000 億円を超えると試算されている。市場拡大の要因は、ペプチドをセンサー表面修飾に用いるなど機能性材料分野などで利用が進んだことや、次世代型ペプチド医薬品の拡大である。これら機能性ペプチドや次世代型医薬品には、非天然型アミノ酸含有ペプチドや環状ペプチドなどの特殊な構造をもつものが多く、工業的製造には化学合成が不可欠である。しかし、工業的なペプチドの高純度化学合成は難しい。それは、液相法であっても固相法であってもである。そのため製造コストがボトルネックとなって新しいペプチド製品の誕生、市場規模拡大を阻んでいる。加えて、SDGs に即した製造工程への変革も求められているが、化学、製薬、受託製造企業いずれもガイドライン含め未整備の状況にある。一昨年、Novo Nordisk 社と Bachem Holding AG 社が、環境に優しいペプチド合成装置の開発を目指し提携したが、パイロットデータは未発表で決定的な技術革新に至ってはならず、未だ業界全体として環境に優しいペプチド合成法の模索が続いている。そのような状況下、媒体としての水に大きな関心が集まっている。現在、水を用いるペプチド合成はトレンドになりつつある。1984 年にペプチド固相合成法¹でノーベル賞を受賞した Merrifield は、樹脂上でアミノ酸を段階的に縮合させていく本手法のヒントを、リボソーム上でアミノ酸を連結していくタンパク質の生合成から得たとその報文に記している。生合成にヒントを得た Merrifield も水中での合成を模索したのではないかと考えられるが、実際の報告では、反応原料である保護アミノ酸が水に溶けないために有機溶媒を用いている。有機化学合成を水中で行う場合、反応原料が水に溶けない、試薬が分解するなど課題が山積する。そのため様々な水中有機反応の試みにおいて、一般化に至った合成手法や全合成達成例はほとんどない。ペプチド合成の場合も同様である。本稿では、保護アミノ酸の水不溶性という壁を打破して効率的な水中合成を達成した手法として、① 水溶性保護アミノ酸を用いる水中ペプチド合成、② 界面活性剤を用いる水中ペプチド合成、③ ナノサスペンションを用いる水中ペプチド合成について紹介する²。



北條 恵子

2. 水溶性保護アミノ酸を用いる水中固相合成法

現在、ペプチドの固相合成法における主流の反応ブロックは Fmoc 保護アミノ酸であるが、水に難溶であり、そのままでは水中反応に不適である。水溶性保護基で保護したアミノ酸で水中反応を行えば、水中ペプチド合成は可能となる。1970 年代既に Msc 基など数種類の水溶性保護基が報告されており、Kunz らによって水溶性保護基を用いた 3 残基ペプチド (Leu-Phe-Phe) の水中合成が報告されている³。著者らは Msc 基よりも高い水溶性を持つ保護基として Sps 基を設計し、それを利用する水中ペプチド合成を報告した⁴。Knauer らもまた、Fmoc 基にスルホン酸基を導入した水溶性基 Smoc 基に変換して水中合成に用いる方法を報告している⁵。Smoc 基は、蛍光強度の変化を測定できるため、縮合反応のモニタリングが可能であるという利点を有し、自動合成への検討が模索されている。水溶性保護基は、これまで Sps, Smoc 基含め少なくとも 10 数種が報告されている。残念ながらこれらで保護したアミノ酸を用いた水中反応の反応効率は意外にも芳しくない。水中ペプチド合成報告例も短鎖ペプチドに限られている。しかし現在、水中合成を適用できるペプチドの範囲拡大を目指して、側鎖にも水溶性保護基を導入した保護アミノ酸の合成について開発が進められている。

3. 界面活性剤を用いる水中固相合成法

ペプチド合成に界面活性剤を利用するというアイデアは、1990 年代より散見され界面活性剤を添加した Magic Mixture と呼ばれる溶媒系が、凝集性の高い合成困難配列のペプチドや長鎖のペプチドの合成収率の改善に用いられてきた。水中合成への界面活性剤の利用は、筆者らが水溶性保護アミノ酸を用いる水中固相合成⁴で、水溶性保護アミノ酸を水に溶けやすくする目的で反応系に Triton X-100 を添加して利用したのが最初である。最近、Lipshutz らは、界面活性剤 TPGS-750-M を利用した水性媒体中で Z 保護アミノ酸を使用したペプチド合成を報告している⁶。TPGS-750-M は、縮合試薬として COMU および塩基として 2,6-ルチジンと組み合わせた縮合反応に用いられた。COMU は加水分解傾向が高いので、水と一緒に使用することは不可能と考えられていたが高い縮合収率が得られたと報告されている。これまでの水中反応では水溶性の縮合試薬を用いるのが前提であったが、界面活性剤を利用したミセルを形成することで COMU のような加水分解傾向が高い試薬も水中で利用できるとなればより活性の高い縮合試薬も水中反応への適用が可能となるだろう。TPGS-750-M は、水不溶性化合物を溶解するだけでなく、水性媒体中でナノリアクターとして機能したと考えられる。Lipshutz らは、液相合成での水中ペプチド合成には成功しており、今後、TPGS-750-M を利用した新たな水中有機化学反応への展開が期待されている。

4. ナノサスペンションを用いる水中固相合成法

固相反応は液相と固相の不均一系反応である。そのため、水中固相反応で効率的に反応を行うためには、まず反応分子が液相の水に溶解する必要があると一般的には考えられている。それ故、前述した項では保護アミノ酸を如何に水に可溶化するかという手法に焦点が絞られた研究となっている。筆者らは、Fmoc 保護アミノ酸を水に均一に分散したナノ粒子つまりナノサスペンションにすれば、Fmoc 法による固相反応が可能であることを見出した。このナノ粒子を用いた水中固相上での縮合反応は、非常に速く、反応終了までの時間は水溶性保護アミノ酸を用いた場合や TPG-750S を使用した水中反応より圧倒的に短く、また、ナノサスペンションを用いる合成では、従来法と比してもほぼ遜色のない純度でペプチドを合成できることを報告した⁷⁸。この特異な反応加速現象は、Sharpless らによって提唱された「on water 現象⁹」であると推察される。

また水は、有機溶媒に比して極性が高く誘電率も高い。そこで筆者らは、その点に着目しナノサスペンションを利用した水中ペプチド合成にマイクロ波照射を組み合わせる合成法の開発を進めた。マイクロ波照射条件下での縮合反応では期待通りの反応の加速が得られ、70 °C、1 分で水中縮合反応が完結した。また、ラセミ化を検証した結果、Cys のラセミ化は、0.6%以下、His のラセミ化は 3.3%以下と低率に抑制されることが明らかとなった。水中におけるアミノ酸縮合反応の方が有機溶媒中よりも有意にラセミ化が抑制されるという報告はこれまでも散見されたが、水中合成では条件によって有機溶媒中よりもラセミ化が抑制できることが明らかとなった。ナノサスペンションを用いる方法は、合成プロトコルも迅速で合成困難配列含め合成可能なペプチドの適用範囲も広い。しかし、脱保護のステップに課題を残している。Fmoc 基は、脱保護時にジベンゾフルベンを副生し、塩基によって捕捉された水不溶性化合物を生成する。この化合物の除去に現在は DMF を用いるプロトコルを用いている。最近、DMF より環境に調和するアルコール系溶媒や界面活性剤を用いる洗浄方法や脱保護法が報告され始め、今後、この課題が解決されれば、より環境に調和した合成法へと展開できるだろう。

5. おわりに

SDGs の理念のもと、「水」を媒体とする有機化学反応の研究が進められ、近年、多くの画期的な成果が報告されている。しかし、たとえ革新的な水中反応や、水中で機能する試薬・触媒が開発されたとしても、その適用範囲は往々にして水に親和性の高い特定の有機化合物に限られてしまうのが実情である。その結果、水中反応の真価が十分に発揮されるには至っていない。本稿で紹介した水中ペプチド合成では、水に不溶性な保護アミノ酸を水と調和させるために、以下の3つの手法を用いている。① 水溶性官能基を導入することで可溶化する、② 界面活性剤を用いて可溶化する、③ ナノ粒子化することで水中に分散させる。特に、

化学変換を伴わずに水との親和性を高める後者二つの手法は、有機合成において水不溶性が課題となる反応原料や合成中間体に対する一つの解決策となりえ、すぐに革新的水中反応へ応用することができるだろう。さらに、これらのアプローチは水中ペプチド合成の可能性を大きく広げるのみならず、DMF を使用しないペプチドの化学合成、変革が求められているペプチドの工業的製造にとっての一筋の光となり得るだろう。

参考文献

1. Merrifield, R. B. J Am Chem Soc 1963, 85, 2149.
2. 北條恵子 第 18 章 水中ペプチド固相合成法の開発, 水中有機合成の開発動向, 小林修, 北之園拓監修; シーエムシー出版, 2022, 234.
3. Kuntz, H. Angew Chem Int Ed 1978, 17, 63.
4. Hojo, K.; et al. Tetrahedron Lett 2004, 45, 9293.
5. Knauer, S.; et al. Angew Chem Int Ed 2020, 59, 12984.
6. Cortes-Clerget, M.; et al. Nat Prot 2019, 14, 1108.
7. Hojo, K.; et al. Amino Acids 2014, 46, 2347.
8. Hojo, K.; et al. J Org Chem 2022, 87, 11362.
9. Kitano, T.; Kobayashi, S. Chem Eur J 2020, 26, 9408.

ほうじょう けいこ
神戸学院大学 薬学部
基礎薬学領域化学系
生物有機化学研究室
hojo@pharm.kobegakuin.ac.jp

ペプチドとの出会いを振り返って

今回このような機会をいただいたので、ペプチドとの出会いを振り返って書いてみたい。私が学部生だった頃、ペプチド化学を主軸としている研究室が無かったことから、研究室選びの中で「ペプチドをやる」というのがそもそも存在しなかった。研究室選びはとても迷ったが、矢野先生が良いらしい、ということで、天然物の全合成を研究しているラボの配属になった。ひたすらポリケチド由来の天然物合成を行っていたことから、C (炭素)、H (水素)、O (酸素) を含む化合物の合成には多少詳しくなったが、N (窒素) や S (硫黄) は博士後期課程になってから取扱う機会が出てきたものの、アミド結合をつなげてペプチドを合成したことはなかった。

大学院生の頃に、大高先生が徳島大学に教授として着任されて、これまでと違うことをやっている先生が来られたな、なんか研究室の雰囲気華やかだな、と思



薬師寺 文華

いつつ、この辺りからペプチドについて少し意識するようになった。宍戸先生と大高先生がよくお話しされる仲だったこともあり、博士後期課程も終盤に差し掛かった頃に、林良雄先生が東京薬科大学で研究室を主宰されることになったから人を探している、ということで、トントン拍子に話がまとまり、林研の初代助教として赴任することになった。

林研は立ち上げ直後だったこともあり、研究テーマなども自分で考えてね、というスタイルだったので、一つはそれまでの天然物合成と林研のカラーである創薬研究を混ぜ合わせたような新規ハイブリッド型抗菌剤の創製研究に取り組むことにした。もう一つのテーマとして、林先生らが開発された微小管重合阻害剤 **plinabulin** の水溶性プロドラッグの創製研究を行うこととなり、無事にペプチド学会にもデビューすることができた。

着任当時の林研では、**plinabulin** を化学修飾するにあたり、置換基導入位置は決まっているものの、リンカー鎖やその先の水溶性を発揮してくれるユニットの導入が課題となっていた。最終工程で保護基を除去するのが困難な状態だったことから、保護基無しで多様なユニットを導入できるクリック反応を用いた戦略とすることで、無事に解決することができた¹⁻³ (図1)。本手法を基盤とし、**plinabulin** に IgG 結合性ペプチドを導入することで抗体薬物複合体の創製を行うことができ、**plinabulin** の新たな展開へとつながった⁴。それまで有機合成化学しか知らない世界で生きてきたが、いろいろな応用展開が可能であることに気づかされた課題でもあり、少しずつ視野が広がっていくような気がしていた。

助教着任から3年程度たった頃、「留学していいよ(林先生)」ということで、色々検討した結果受

け入れ先が決まり、ボストンに留学することになった。**Schreiber** 研では低分子化合物を扱っていたため、少しペプチドから離れてしまったが、活性評価で使っていた陽性対照の鎖状ペプチドが安定して良い活性を示すため、「ペプチドは良い活性を示す」というようなイメージを持つようになった。

帰国後に林研でお世話になった後、北海道大学に異動することになり、また独自の道を歩むことになった。北大市川研では、天然物合成も行っていたが、ペプチドを出発点としたケミカルバイオロジー・創薬研究にも取り組むこととし、ヒストンメチル化酵素複合体の機能を制御できる化合物の創製研究を行った。市川研でも環状ペプチド型天然物の合成・創薬研究などを行っていたため、固相合成も研究室内で一般的な手法であり、ペプチド・天然物・エピジェネティクスを主軸として、自分にしかできないことをやろう、という意気込みで(どちらかというと)我が道を進んできた。色々な研究室でお世話になったことで、研究の幅を広げることができ、結果的に今につながったような気がしている。

振り返ってみても、割と自由奔放に過ごしてきたように思うが、大学院時代に大高先生に出会い、「一緒にやろうよ」と誘っていただくことで林先生の研究室に着任し、ペプチド学会との繋がりを持てたことは、研究者人生の中で大きな財産になっている。まだあまり物を理解していなかった助教時代に、ペプチド学会においてワイワイといつも楽しく活気ある雰囲気の中、温かく見守っていただきながら成長できたことが良かったように思う。学会やその他の会議でお会いした際も、ペプチド学会の先生方はいつも声をかけて下さり、きっと知らないところでもサポートしていただきながら、今の自分があることに感謝している。今度

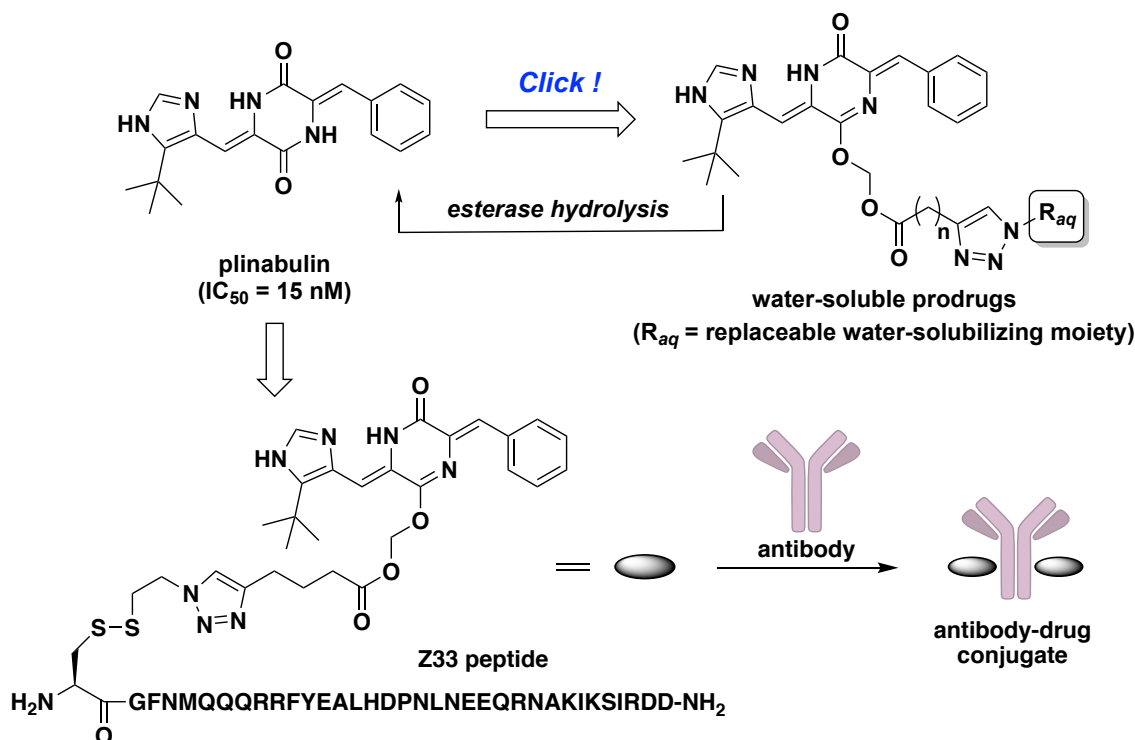


図1 微小管重合阻害剤 Plinabulin を用いた展開

は自分がお返ししていく番だなと感じているので、ペプチド学会をはじめ関連の先生方、学生の皆様のお役に立てるよう、精進して参る所存です。

末筆ながら、今回執筆の機会をいただいたペプチドニュースレター編集委員会委員 中川夏美助教（北海道大学坂口研究室）に感謝いたします。

参考文献

1. Yakushiji, F.; Tanaka, H.; Muguruma, K.; Iwahashi, T.; Yamazaki, Y.; Hayashi, Y. Chem Eur J 2011, 17, 12587-12590.
2. Yakushiji, F.; Tanaka, H.; Muguruma, K.; Iwahashi, T.; Yamazaki, Y.; Hayashi, Y. Chem Pharm Bull 2012, 60, 877-881.
3. Yakushiji, F.; Muguruma, K.; Hayashi, Y.; Shirasaka, T.; Kawamata, R.; Tanaka, H.; Yoshikawa, Y.; Taguchi, A.; Takayama, K.; Hayashi, Y. Bioorg Med Chem 2017, 25, 3623-3630.
4. Muguruma, K.; Yakushiji, F.; Kawamata, R.; Akiyama, D.; Arima, R.; Shirasaka, T.; Kikkawa, Y.; Taguchi, A.; Takayama, K.; Fukuhara, T.; Watabe, T.; Ito, Y.; Hayashi, Y. Bioconjug Chem 2016, 27, 1606-1613.

やくしじ ふみか
（長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科
創薬資源分子分野
fyakushiji@nagasaki-u.ac.jp）

日本ペプチド学会からのお知らせ

《2025 年度行事予定》

2025 年 8 月 3 日 (日) ～ 5 日 (火)

第 57 回若手ペプチド夏の勉強会

場 所：三木ホースランドパーク

エオの森研修センター

世話人：傳田 将也，猪熊 翼（徳島大）

2025 年 10 月 20 日 (月)

第 120 回理事会・第 44 回評議員会合同会議

2025 年 10 月 21 日 (火) ～ 23 日 (木)

第 62 回ペプチド討論会

場 所：福岡国際会議場

世話人：伊東 祐二（鹿児島大），

野瀬 健，松島 綾美（九州大）

2025 年 10 月 22 日 (水)

2025 年度日本ペプチド学会通常総会

2025 年 10 月 25 日 (土)

市民フォーラム 2025 「ペプチドの世界へようこそ！ー未来を変える分子からキャリア形成までー」

場 所：九州大学 馬出キャンパス 百年講堂

2025 年 11 月

第 19 期評議員選挙公告

2025 年 12 月

第 19 期評議員選挙開票

2026 年 1 月

第 121 回理事会

《海外関連学会（2025 年度トラベルアワード対象）》

29th American Peptide Symposium/15th International Peptide Symposium のトラベルアワード推薦公募は 3 月 18 日で締め切りました。

2025 年 6 月 15 日 ～ 19 日

29th American Peptide Symposium/15th International Peptide Symposium

San Diego, USA

<https://aps2025.org/>

2025 年 6 月 23 日 ～ 25 日

28th Korean Peptide Protein Society (KPPS) Symposium

Jeju, Korea

<http://www.kpps.or.kr/symposium/info.php>

参加支援金：3 万円

2025 年 10 月 12 日 ～ 17 日

16th Australian Peptide Conference

Tasmania, Australia

<https://www.peptides2025.org/>

参加支援金：7 万円

編集後記

ペプチドニュースレター 136 号をお届けいたします。本号では、ペプチドニュースレター記念の特集として、歴代の編集委員の先生方にご寄稿いただきました。各先生が編集委員として活動された発行号数をご紹介します。前田先生（50～68）、松島先生（69～99, 102, 103）、中瀬先生（96～111）、北條先生（100～111）、薬師寺先生（125～132）。松島先生は 8 年間という異例の長期にわたってご担当くださいました。これまで編集委員をお務めになったすべての方々と編集担当の森川様のご貢献に感謝申し上げます。次号より、ペプチドニュースレターは、Peptide Science と発展的に統合された、より学術的な新たな刊行物となります。今後も編集委員一同、ペプチド科学のさらなる発展に向け、尽力してまいります。会員の皆様におかれましては、次号の発行をどうぞご期待ください。皆様のご研究の進展とご多幸を心よりお祈

り申し上げます。

136 号アンケートフォーム URL :

<https://forms.gle/11Xgh1ZNsgMU565X7>

(編集委員：中川 夏美)

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：2025 年 4 月 30 日

編集委員

北條 裕信（担当理事）（大阪大学 蛋白質研究所）

TEL 06-6879-8601

E-mail : hojo@protein.osaka-u.ac.jp

中川 夏美（北海道大学 大学院理学研究院）

TEL 011-706-2712

E-mail : n-nakagawa@sci.hokudai.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

大橋 南美（昭和薬科大学 医薬分子化学研究室）

TEL 042-721-1581

E-mail : ohashi@ac.shoyaku.ac.jp

(本号編集担当：中川 夏美)