



PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

No.52

2004年4月

THE JAPANESE PEPTIDE SOCIETY

<http://peptide-soc.jp>

少し古い実験室から、若い人々へ

30年余り勤めた武田薬品を辞めて、長浜バイオ大学でお世話になって早くも1年が過ぎようとしている。今回は「企業特集」ということで、以下は私の30年間の「反省文」とさせて頂きたい（反省が足りない面が多々ある）特に、若い人々の参考になれば幸いである。

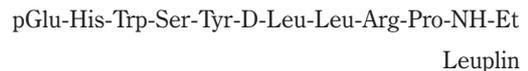


福田 常彦

まずは私のペプチド原風景から。4年生で阪大蛋白質研の榊原先生の研究室に入った。今の多くのペプチド化学の実験室では見られない風景かもしれないが、5gほどのペプチドの結晶をモタモタと濾過していると榊原先生が部屋からヒョイと出てこられて、「ちょっとかしてみ」と言われ、いとも鮮やかな手つきで漏斗からペプチドをかき出し、薬包紙の上に広げてくださった。その手の動きの鮮やかさ、薬包紙上のペプチドと並べて置かれた漏斗とスパテルの美しい構図をいまだに思い浮かべることが出来る。先生は何も言われずにまた引っ込まれた。単に、結晶を濾取する操作であったが、「これはすごい」と、心底感激した。それ以来、とにかく何事も経験、トレーニングを積んで実験の達人になるべく心がけてきた（つもりである）。

会社の研究所に入って初期には藤野研究室で視床下部ホルモンLHRHなどの誘導体合成を行った。まだ受容体の解析もなされていない時代である。活性の上昇や、新規な生理活性の発現を目指して、ひたすら誘導体を液相法で合成した「ここに塩基性のアミノ酸を導入すれば膜のリン酸と相互作用して活性が上がるだろう」などと勝手な理屈と空想を支えに。先に、品川氏によりC-末端のPro-Gly-NH₂をPro-NH-Etに置換すると活性が約5倍上昇することが見出されていたが、とにかく数多く作る以外に手段はない。しばらくは側鎖官能基を有するアミノ酸残基ばかりを置換・修飾していたが、大した成果も得られなかった。だんだん打

つ手が尽きてくると、従来は活性には関係が無いとされ、誰も手をつけなかった6位のGlyを脂溶性に変えれば受容体との親和性も増すのでは、とこれまた勝手なことを考えた。そこで、この位置をLeuに置換したところ、活性が飛び上がった。実際は、知らずに偶然、ラセミ体のLeuを用いてしまったのであったが、後に高活性の正体はD-Leu誘導体であることを突き止めた（天然体の80-100倍の活性）。この化合物は種々の生物試験の後、前立腺がんや子宮内膜症の治療薬（Leuplin）として開発された。



会社生活では色々スランプに陥ることもある。そんなときには、大量合成をすることにしていた。保護アミノ酸原料を300g以上、9種合成することから始まって、Leuplinを約100g実験室で一人で合成するにはそれなりの工夫もいるし、ひたすら肉體労働、の楽しみもある（当時はTLCで純度チェックを行っていたが、後日HPLCで調べても非常に高純度であった）。

次は小林研究室で、細菌細胞壁の免疫活性最小単位であるムラミルジペプチド誘導体の合成研究を行うことになった。阪大山村内科の東先生（後に北大免疫研）や杉村先生（現鹿児島大工学部）との共同研究である。ここでは糖の合成の一端をかじることが出来たし、免疫に関する知識も得る事が出来た（ただし、総説を読み漁るといった付け焼刃的な知識である）。また、当時は今ほど世知辛くもなく、内職と称した実験を本業の合間に行うことが出来た。生物のアッセイもいらず、化学の実験室で、一人で比較的簡単に出来るということで、ペプチド合成用保護基の開発研究が最もやりやすかった。内職であるから2~3年で結果が出せればよい。現在ではFmoc法の普及で余り関心が持たれなくなったが、リシンの側鎖アミノ基にベンジルスルホン酸誘導体、トリプトファンインドールにベンゼンスルホン酸誘導体などを導入し、狙い通りの効果を見出し、楽しむことが出来た。

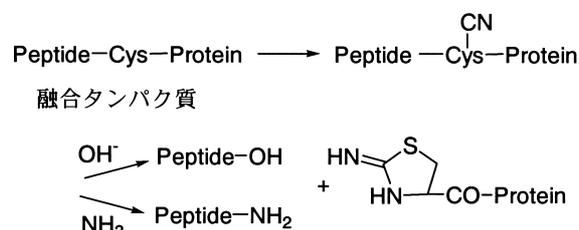
1980年代になると遺伝子工学の勃興とともに生物工

学研究所が設立され、DNA オリゴマーの合成者が必要になった。ペプチドと核酸は似ているからという、分かったようで分からない理由で、核酸を扱う丸本研究室に配属になった。初期は手動式の固相合成機で(ここでもひたすら)せっせとオリゴマーを作り、提供した。一方では核酸系抗ウイルス剤の合成も経験し、核酸の化学の一端を知ることが出来た。そのうちに自動合成機が登場し(初期の段階から非常に完成度の高い機械で感銘を受けた)、オリゴマーの合成も手が空いてきた。周囲は遺伝子の研究者ばかりである。将来ペプチド合成も組換え法になると思ったし、流行にも乗りたかった。勿怪の幸いとばかりに、新規ペプチドの探索を目指し、あるペプチドの前駆体タンパク質のクローニングを計画した。右も左も分からない全くの素人であったが、同期入社の黒川氏に押しかけ弟子入りし、組換え操作を教えてもらった。元来、遠大すぎて、素人にはこなしきれぬテーマではなかったが、プロットングで、それらしきスポットやバンドが現れるたびに「ヤッター、福田さんピギナーズラックやでー」などと、励まされているのか、からかわれているのか分からないようなことを言われながらもハイブリダイゼーションを繰り返す日々であった。とにかく黒川氏には大迷惑をかけながらも(DNAのオリゴマーを提供などしていたので give and take?), 大腸菌を用いる発現などを経験することが出来た。

このように、とにかく周りの人達から多くのことを学んだ。分からないことがあれば一番詳しい人に(権威者とは限らない、新入社員の場場合だってある)、すぐに教を請いに行こう。ただし、情報も、「与えよ、さらば与えられん」である事を忘れずに。

そのころから生活習慣病が話題になり始め、骨粗鬆症の薬もビスホスホン酸などが開発され、大きな市場になると期待されていた。しかし、ビスホスホン酸では骨量は本質的に増えないという。それなら骨量増加作用を示す副甲状腺ホルモン(PTH, N-末端34残基で活性がある)を開発すべきであると単純に考えた。ところが、生物試験を行おうにもPTH(1-34)は非常に高価である。34残基のペプチドの工業的合成を立ち上げるのは容易でないし、遺伝子組換え法の直接発現では目的のペプチドは分解を受けて得られそうもなかった。融合タンパク質から目的ペプチドを切り出す方法を採用するしかないが、インタクトなPTH(1-34)を効率よく切り出す方法を見いだす必要があった。先に、タンパク質中のCys側鎖をシアノ化し、塩酸グアニジン存在下 pH8, 37, 16時間処理するとCysのアミノ基側でペプチド鎖の切断が起こることは知られていた

が、実際やってみると副反応が多くとても実際に応用できるものではなかった。解決法はきっとある、と自己暗示をかけるのも私の流儀。原報のやり方では条件が複雑すぎることに気が付いた。物事を単純化しなければ解決には到らないというのも本当の話らしい。単純に水酸化ナトリウムで処理してみた。これでハリネズミの背中ほどもあったHPLCのピークがたったの3本になった。ここまでに到達し、その後の条件最適化(0.03M NaOH in 6M urea, 4, 10分)までの検討は中河氏の正確な腕前によるところ大である。その間、融合タンパク質の発現についてはその道の専門家の協力を得、先の切断技術とあわせて、1リットルの培養液から50mg以上の精製PTH(1-34)が得られるまでになった。このサンプルを用いて種々の生物試験、投与方法の研究が行われた。



この研究からは思わぬ副産物が転がり出た。ペプチドの生体内での酵素的アミド化の機構が解明され、なるほどと興味を持っていた。組み換え法でペプチドアミドを得るには、化学的には困難で、やっとこの酵素による方法が提案されたばかりであった。先の反応で、水酸イオンの代わりにアンモニアを反応させればアミドが生成することは容易に予想できる。この場合非天然の置換アミド体も得られるところがミソでもある。このアミド化の反応は、別に雑誌に投稿したところ、レフリーがNICE WORK!と最大級に褒めてくれた。雑誌に載ったことよりも、海の向こうでも共鳴してくれる人がいたことのほうが大きな喜びであった。

このほかにも論文で発表できたもの、特許のみで終わった仕事などいくつかあるが、大雑把に数えて、約30年間でテーマの数としては10ほどであろうか。平均すれば3年に1つということになる。この間、計画を立て(結果は 1/2 の 2 つしかない)、目標の達成を求めての研究生活であった。おのずと思考法は具体的・即物的(さらには場当たりの?)にならざるを得ないことを理解いただけたであろうか。目標を定めて、「どうする」と考えるのは science というより technology の世界かもしれない。目標に向かって努力すれば何らかの成果は上げられる(企業においてはさらに商品にしなければならない)。しかし、私の場合、会社にも社会的にも最も貢献できた仕事は、「Leuplin

の発見」という偶発の産物であった。ある程度は発見の下地を作り出していたとは言えようが、このパラドックスは考えさせられるところ大である。研究成果の実用化が喧伝されている昨今であるが、私の過ごした企業の実験室の様態のおおよそを記させて頂いた（失敗も多々あったが、それらは即、中止で、ストーリーにはならない）。

とまれ、科学はおもしろい。化学反応の溶媒を変えただけでも次の日にどのような結果になっているかがワクワクする楽しみである。ルーチンワーク・ルーチンワーク・ルーチンワークの楽しみを若い人々に味わっていただきたい。そして何時も「なぜだろう？なぜかしら？」の目を持って。。芽を探そう。

おわりに：ペプチドは有用生理活性物質の宝庫であり、利便性の高い、経口投与方法などが開発されれば現在以上に医薬として役立つことは確実でしょう（ヒト型抗体の隆盛が対照されます）。生理活性ペプチドはペプチド科学の大きな柱です。個人的な好みですが、本学会のもとに、この分野の研究がますます盛んになることを願っています。私自身ペプチド・タンパク質の活性発現や投与方法の研究などで再発しようとしています。

ふくだ つねひこ
長浜バイオ大学
e-mail: t_fukuda@nagahama-i-bio.ac.jp

特殊アミノ酸 新表示法 の提案

渡辺化学工業とペプチド科学

この度、編集委員の方より、ペプチドニュースレターへ「会社とペプチド科学」に付いてのシリーズを掲載したいので、執筆頂けないかとの打診を受けました。そこで、筆者が日頃から温めていた特殊アミノ酸新表示法等、ペプチド科学と学会に対する思いを書きたいと吐露した処、快諾を得ましたので独断と偏見の誹りを恐れず、小生の経歴と会社との関わりも含め、書く事に致しました。



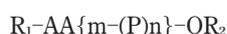
渡辺 英彦

弊社はアミノ酸誘導体の専門メーカーとして、まことに色々な構造の非天然アミノ酸、アミノアルコール等、有機化合物依頼合成の提案を受け、期待に応えるべく日夜奮闘して居ります。近年より、高活性誘導体

（新医薬品候補）の鍵化合物として注目されて居ますが、合成が容易でない為、例え論文に公表されても、市場に出る事は特許の例を除いても多くはありませんでした。ところが、現今のコンビネイトリアルケミストリーの発展に抛り、僅かな量で該化合物を含んだ成績体のスクリーニングが可能と成り、実験室や小規模製造プラントで製造可能な量の依頼が国内外を問わず増えて参りました。そこで、種々化合物を合成、カタログ販売する内に、国際命名法に抛る余りにも長い文字列や、各社多様な略号に辟易し、何とか成らないものかと思案した挙げ句、一部アミノ酸群である、ホモアミノ酸、 α -アミノ酸を含めた統一的表現形式として、次に示す表記法を考案しました。

一般に通常アミノ酸は例えば Ala 等の 3 文字法で表記されます。そこで現今の国際純正化学連合が定める三文字表記のアミノ酸を基本として RSC (Royal Society of Chemistry) の発行する Amino Acid, Peptide & Proteins¹⁾に記載の 21 種類を基本とするもので、最初の項目 1 は、芳香族上の置換基の位置の表示法で、既に主要メーカーも賛同し、所謂、デファクト・スタンダードと成って居ますが、幾分の混乱も見られますので、改めて提案する次第です。

1. 芳香環または複素環側鎖を有するアミノ酸の環上置換基の表示法



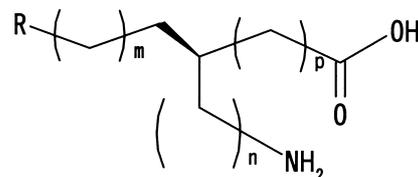
N- (9-Fluorenylmethoxycarbonyl) -L-(3,4,5-trifluorophenyl) alanine allyl ester は Fmoc-Ph(3,4,5-F₃)-OAl, N- Allyloxycarbonyl-D-(5-fluoro)ryptophan t-butyl ester は, Alloc-D-Trp(5-F)-OtBu と表示します。

Allyloxycarbonyl 基を Alloc-, Allyl ester を-OAl と律儀に表示して居るメーカーも有るが、筆者は簡略化を最優先しました。

2. アミノ酸の側鎖, N 端側, C 端側のメチレン鎖が幾ら延長しても容易な表示法

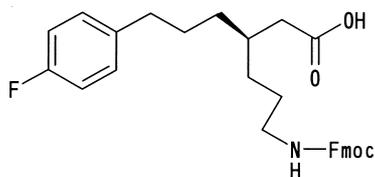


メチレン鎖が延長した側鎖, N 端側, C 端側の表示にプロンプト(*)を用いるのがポイントで、



例えば、Fmoc-Phe-OH のアミノ基のある鎖上にメチレン基が 3 個入って延長し、側鎖フェニル基の芳香

環上4位にフッ素が入り、又そのメチレン鎖が通常より2個長く、C端のカルボン酸もメチレン鎖が通常より1個長い下記構造の場合は、



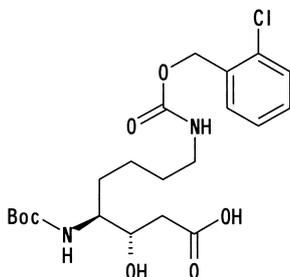
Fmoc{N(CH₂)₆}-Ph(4-F){(CH₂)₈}-C(OH)と、幾ら延長しても、R、S形式の表現の様に、カルボン酸やアミノ基がCから数えて何番目だったか数え直す必要がありません。フルネームで記すと(R)-6-(4-Fluorophenyl)-3-{3-(9-fluorenylmethoxy carbonylamino)propyl}hexanoic acidと成り、字数は倍に成ります。表現のポイントは出発のL-アミノ酸を基本として居り、此処からの延長の度合いの想起が容易な点であります。

又、S体から出発したアミノ酸がKahn-Ingold則により(R)表記になる悩ましさもありません。

何よりも表示を一目見て、原型アミノ酸からどれ位修飾されて居るかが、判り易いと思います。

これはコンビネイトリアルケミストリーの方面にも受け容れられ易いのではないのでしょうか。

更にはこれはステイン類にも適用出来ます。下記の構造の場合、



筆者のプロンプト表示法では、Boc-Ly(Cl-Z){C*3-OH, C*(CH₂)₈}OHと成り、万国命名法に拠る(3S, AS)-4-(t-Butoxycarbonyl)amino-3-hydroxy-8-(2-chlorobenzyl)oxycarbonyl aminooctanoic acidより、遙かに容易です。

以上のプロンプト表示法は、既に弊社のカatalogに採用して居り、Catalogを直接お渡しする方にはその都度説明し、御理解を得た事に意を強くし、ペプチド学会の皆様方に表明する次第です。

しかしながら、現今では長年小生がCatalog表記で頭を悩ませて居た表記法を一掃する革命的検索法が出

現し、大企業では既に汎用されて居ります。

ISIS (アイシス) データベースを基本とする、M.D.L., ACAD等の構造式検索のCatalogの出現です。発売当初は基本ソフトさえ、100万円でCatalogは数百万円と高価でしたが、暫時安価と成り、弊社も最近、漸く基本ソフトを入手し、時代に即応して、皆様方のお役に立てる様、奮闘して居る処ですが、書物(是も先行き判りませんが)としての表現媒体上は表現の選択に於いては依然、プロンプト表示法は優位性があると思つて居ります。

3. 一字表示法 (One letter method) に付いて

小生がペプチド若手勉強会の講師を務めた頃(20年前!)より、便利のため使い馴れて居たPeoredical Report²⁾掲載の表示に少し付加して使つて居るもので、少し改めて(換骨奪胎!)記載すると、下記の様に成り、

3-letter symbol	1-letter symbol	3-letter symbol	1-letter symbol
Ala	A	Asn	N
Boc	B	Pro	P
Cys	C	Gln	Q
Asp	D	Arg	R
Glu	E	Ser	S
Phe	F	Thr	T
Gly	G	Val	V
His	H	Trp	W
Ile	I	Tyr	Y
Lys	K	Cbz	Z
Leu	L	Fmoc	F
Met	M	Free amine or L-Bond	- left side
Methyl	Me	D-Bond	+
Ethyl	Et	DL-Bond	=
.		Ionic salt or solvate	Free carbox -y terminal

これに更に修飾して、R(3-F)-F(3,4-F₂)-R(4-F)は、N-{9-(3-Fluoro)fluorenylmethoxycarbonyl}-L-(3,4-difluoro)phenylalanine-(4-fluoro)fluorenyl methyl esterの事であると言いますと、(ワザと、こう書いたのですが)忽ち、どれがフッ素で、Fmocで、PhenylalanineでFluorenylmethylesterナンダ!と罵声を浴びそうですが、合成化学者の立場からすれば、N端の保護基がアミノ酸ならFmoc基への帰属は容易で、N端C端フリーのL-Phenylalanineなら、Fと記します。

以下、アミノ酸のアルファベット順に、表現に躰きそうな例から紹介しますと、

例1. Fmoc-Ala-OH 一水和物は、F-A-·W

例2. Fmoc-D-Ala-OH 無水物は、F + A-·OW

例3. Boc-Asp(OtBu)-OMe は、B-D(tBu)-Me

例4. Fmoc-D-Asp(OBzl)-OFm は、F + D(Bzl)-F

例5. Z-D-Cys(Trt)-OH は、Z + C(T)-

- 例6 . Boc-Glu(OMe)-OBzl は B-E(Me)-Bzl
 例7 . Boc-Lys(Cl-Z)-OH は B-K(Cl-Z)-
 例8 . D-Valinol は、+V-ol と短縮出来ます。
 例9 . DL-Valine は、=V- と成ります。
 例10 . Fmoc-Arg(Pmc)-OH・Isopropylether solvate は
 F-R(Pmc)-・IPE と記します。

以上の一文字表記法の方は弊社の社内で便宜的に使って居るもので、御役に立てれば幸いです。

弊社はペプチド合成試薬の事業を始めるに当たり、ペプチド合成研究者の立場に立ってお手伝いする事をモットーとして参りました。

筆者が京都大学薬学部薬品製造学研究室（現大学院薬品有機製造学研究室：藤井教授）上尾教授の下、矢島助教授（当時、現名誉教授）にペプチド合成の手ほどきを受け、岡田助手（現神戸学院大学副学長兼ハイテクリサーチセンター長）、川崎技官（現神戸学院大学教授）、木曾氏（現京都薬科大学教授フロンティア研究センター長）、等に揉まれながら、及び -MSH, ACTH 及び BTI (Basic Trypsin Inhibitor) の合成研究を通じて培われた知見を基に学位論文を仕上げ、程なく教授に昇任された恩師の推薦により、1976年ニューヨークはロングアイランドのブルックヘブン国立研究所、生物部門長のエリオット・ショウ博士の下で、ポストドクトラル・フェローとして Z-Phe-CH₂=N₂ 及びそれらの誘導体を活性指向性試薬として酵素阻害剤の研究³⁾を行いました。この時、研究室の先輩が、本化合物を不定形固形物として居たものを、筆者が調製すると針状結晶となり、酵素阻害活性も従来の2倍に向上しました。すると従来のデータとの論理の整合性が付かなく成り、先達達は辻褃合わせにてんてこ舞いと成りましたが、ボスをはじめ、同僚の小生を見る目がガラリと変わり、楽しく長い（6年）留学生活の幕開けと成りました。これ等の研究は現在では酵素阻害を基本とする創薬の一形態と成って居ます。

この様な経験から弊社が提供する化合物は、“何処までの純度が化合物として必要か？”と謂う命題と、安定性や危険性との兼ね合いの調整に腐心して居ります。

例えば、Z-Cl{Bzl-O-(C=O)-Cl} は如何に厳重に無水調製し、窒素気流中で包装を行い、



更に脱水剤を添付し、冷凍保存したところで、徐々に分解してガスを発生し破裂の危険性を免れません。そこで保護容器入りにしましたが、先年、さる大学の

先生より冷却しながら開栓したが、大破裂が起こり、もう少しで大怪我をするところであったと、電話で警告を受け取り、ほぼ時を同じくして企業の研究所より製造者責任の話を持ち出され、販売停止を余儀なくされました。同様に経験済みと思われる同業他社は、同じく販売停止か、低濃度溶液を販売して居ます。研究には不十分と思われませんが如何ともし難い処です。

しかしながら、最初に述べました様に、弊社は研究者のお手伝いをする事を基本姿勢として居り、小生の経験から、研究者が試薬を注文する時、如何に直ちに欲しいかが、痛いほど解ります。

夜討ち朝駆けのお問い合わせや御注文に意気に感じて、夜中に宅急便の中継所へ高速道路を跳ばして間に合わせて居た頃が、懐かしく思い出されます。この頃は宅急便も融通が利かなくなり、残念ながら夕方5時が限度と成りました。

昼夜を分かたず研究に精進して居られる皆様方の為に、今後共、出来る限りお手伝いさせて頂きたいと思っております。

なお、皆様方のお役に立ちそうな新製品等に付きましては紙幅に限りがある為、弊社 URL へ割愛させて頂きました。お役に立てれば幸いです。

最後に、新表示法のアイデアは前々編集委員の武田薬品の北田様から打診が有った頃より温めて居たものですが、不完全な為、出しそびれて居た処、現委員の前田様よりのお声掛かりに依り、日の目を見ることが出来ました。紙上を借りて篤く御礼申し上げます。

【参考文献】

- 1 . Amino-acid, Peptides and Proteins (G.T. Young Ed.) Vol.2, 227 (1970) The Chemical Society, London (Present: The Royal Society of Chemistry)
- 2 . ibid (R.C. Sheppard Ed.). Vol.5, 489 (1974)
- 3 . Leary, R., Larsen, D., Watanabe, H. and Shaw, Biochemistry, **16**, 5857 (1976)

わたなべ ひでひこ
 渡辺化学工業株式会社 代表取締役
 e-mail: a.a.bio@watanabe.email.ne.jp
 URL: http://www.watanabechem.co.jp/

産業界と研究者

雑談ですからお暇なときに読み飛ばしていただければ幸いです。

最近の研究開発の分野のニュースで興味を引くものはいくつかある。1つは、青色発光ダイオードの発明者が、以前、所属していた企業を相手取って200億円もの支払いの判決を引き出したことである。これには賛否両論があるようだ。私などは年齢のせいかも知れないが、賛成60%、反対40%の気持ちがある。60%賛成なのは日本でもやっと突出したオリジナリティーというものがポジティブなものとして認められて来たような気がするからである。これは日本社会の構造そのものに関わる問題である。日本社会は「台形社会」だと私は思う。平べったい均等な国民の上に平べったい相似形の官僚機構が乗っている。独裁者は出ないが責任者も指導者も良く見えない。一方、世界の大半の国は一握りのエリートが指導する「テレビ塔社会」だと思う。指導者はどこからでもハッキリと見えるが、時に独裁者にもなり得るし突風で倒れることもある。台形社会は一見、平等な社会である。しかし、平等の中身が問題なのだ。近所の幼稚園でシンデレラの劇をやる時、園児全員に1回ずつシンデレラ役をやらせないと母親が納得しないという話がある。カケッコも全員が一等賞だという。(ホントー?)ここでは「平等」と「機会均等」とがごっちゃになっているのだ。学校に見られる陰湿な「いじめ」は正にこの「平等」の副作用なのではなかるうか?過去半世紀の間、日本の教育が均一な労働者を生み出し、世界に冠たる生産国家を作ってきたことは否めない。日本は正に、人間の品質管理に成功したのだ。でも、その一方でどれだけのオリジナリティーが犠牲になってきたことだろう。確かに、モノが不足している社会ではオリジナリティーよりも均一化による生産効率アップの方が重要でありうる。しかし、買うものがなくなり、イノベーションが必要な今では違う。昨年末の紅白歌合戦のラストが「世界に一つだけの花」だったのも、ナンバー1からオンリー1を目指そうとする社会の変化を示しているのだ、とそう思いたい。今は「出る杭は打たれる」社会から「出る杭を引き抜く」社会を作らなければならない時期なのだ。半世紀後にはもう1度逆のことを考えなければならないかもしれないが。一方で40%反対なのは、この判決が何か唐突に出てきた



藤松 勇夫

ような気がするからだ。判決の内容やその企業の事情は分からないので何とも云えないのだが、1つには発明当時の雇用契約(があると思うが)や了解事項を全く無視してはいないかという事と、想定利益の3分の1をこの個人一人に与えると言うが、その計算の根拠が明確ではないと思ったのだ。いずれにしても、このニュースは日本の企業経営者にある種のショックを与えたのではないだろうか?しかし、これが契機となって特許権に係わる企業内研究者の権利についてのルール作りが進めば大いに結構なことである。これに関連して、わが国の特許収支が歴史上、今年始めて黒字となったというニュースも喜ばしいことだ。(但し、本当は海外に出ていった日本企業が親会社に払う特許料が増えたからだそうであるが、マアそれはそれとして・・・)

次に、今年のニュースとして、国公立大学を独立法人化するニュースがある。

これにより、大学の先生方はある種の自由度が増す反面、経営者としての能力が問われることになると思われる。アメリカでは大学と企業は極めて濃い関係にあるし、ベンチャーに至っては両者は殆ど区別がつかない程である。もちろん日本でも先端分野でこの傾向が出てきている。しかし産業界から見ると大学の先生と企業の距離は一般的にまだまだ遠いと思えてならない。昔とはちがって来てはいるが、例えば比較的最近まで我国では企業と大学が協力するのは悪だと見られていたのだ。あの頃、例えば昭和40~50年代では、大学や官公庁は一般企業からみると1段上の存在とされていた。もしかすると土農工商の身分制度のなごりではないかと思う程である。官庁の会議に民間会社の企業人が出席を認められることがあったが、その席は末席中の末席で、出口の横の「業者列」などと呼ばれていたのを思い出す。(今でも?)大学はもちろん「象牙の塔」であった。(この言葉、一体どこから来たのだろうか?もしかして仏教のパゴダ?)ヒガミかも知れないが。

最近、ある財団法人主催のシンポジウムで「大学の役割はゼロから1を造ることであり、企業の役割は1を10にすることである」と云う発言があった。これはこれで正しいと思うが、日本の場合、「ゼロから1」と「1から10」との間に不連続点があってなかなか飛び越えられない所に問題があるのではないか?企業の側から見ると、未だに大学の先生はコスト意識が殆どないように見える。先生によっては世の中の仕組みや成り立ちや経済の論理が全く分かっていないような人もいる。(悪口ですみません)一方、大学から見れば企業人

は利益指向であって、「あわよくば大学を利用して金儲けを企む連中」となる。金がからむとどうも胡散くさいという感覚もある。実際には大学の先生の中にも色々な人がいてそれぞれに能力も性格も違っているし、企業人の中にも同様に適不適があるのだが、いまの体制では両者の行き来は決してスムーズとは言えない。独立法人化をチャンスとして、大学はその研究や技術を武器にしてどんどん企業を利用し、又は自分でベンチャーを立ち上げて実際に経営を体験するのが一番良いのではないか。必要なら大学の予算で企業を買収できるようにしたら良いではないか。(極論かな?)

更に、学際領域の教育強化も急がねばならない。例えば経営や法律のわかる研究者を造るのだ。最近、米国研究所の遺伝子の経済スパイ問題で日本の研究者が拘束されたが、事の是非はともかく、日本側に「先端技術を熟知した弁護士」がいったい何人いるだろうか? 地球上の弁護士の50%は米国にいるそうだが、数はともかく、せめて米国の検察と互角に涉りあえる人材がもっと欲しいと思うのだ。



Fig. 1

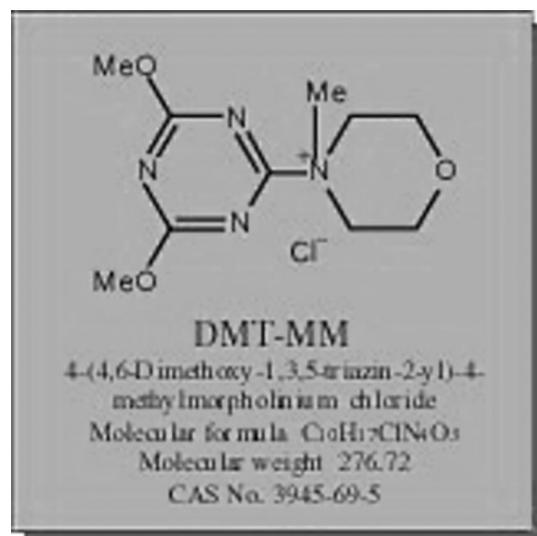


Fig. 2

大言壮語になってしまいました。本当は我が試薬業界も正直な話お寒い限りであって、バイオ分野をみれば、ほとんど外資に席巻されてしまっているのが現状である。

日本の化学工業も医薬産業も世界のマーケットにおいては規模でも内容でも全く遅れていると思うが、試薬産業は更に遅れていると言わねばならない。

私の所属する国産化学もそうした中小企業の1つだが、せめてわが国のペプチド分野の研究が単なる研究に終わらず、医薬産業や化学産業にイノベーションをもたらして世界をリードしてくれる事を期待するし、その為に、甚だそして極めて微力ながら試薬・機器などの分野で少しでもお役に立てる事を切に願っています。最近、ペプチド関連で「簡易ペプチド合成器 KMS-3」や「新縮合剤 DMT-MM」を発売しました。是非当社ホームページにアクセスを!

ふじまつ いさお
国産化学株式会社
e-mail: i.fujimatsu@kokusan-chem.co.jp
e-mail: tech@kokusan-chem.co.jp
URL: <http://www.kokusan-chem.co.jp>

石焼ビビンバ

お隣の韓国では1997年からペプチドシンポジウム (KPS) が開催され、昨年で7回を数えるに至っています。この KPS には、日本からも諸先生方が毎回招待され講演されています。また日本においても第38回ペプチド討論会 (2001年、長崎) 以



西内 祐二

降、韓国のペプチド科学者を招待し、日韓ペプチド学会相互の交流とともに緊密な連携が図られているのはご承知のとおりです。この状況のなか、昨年・一昨年と連続して KPS に参加し、また同時に、躍進めざましい韓国のベンチャー企業のいくつかを訪問する機会に恵まれました。韓国ペプチド科学のアクティビティーについては、Shin 教授 (朝鮮大学) が詳細に紹介 (Peptide Newsletter Japan No 34, 1999年10月) されており、ここでは、KPS に参加して肌で感じた雰囲気と併せてベンチャー企業の訪問記として紹介させていただきます。そもそも KPS に参加するに至ったのは、Goodman 教授 (California 大学 San Diego 校) に共に師事して以来の知己である Ro さん

(CrystalGenomics) から, Lee 教授 (ソウル大学) を紹介されたことが発端となります。この御二方は, KPS 立ち上げ発起人の中心メンバーであり, 現在も韓国ペプチド学会の運営委員に名前を連ねておられます。また彼らは, 先に触れた第38回ペプチド討論会で, 韓国ペプチド学会を代表して講演をされておられるのでご存知の方も多いと思います。2002年秋に Lee 教授が, 筆者の研究所を訪問された際に, KPS への参加を強くお勧めになり, その場で参加登録の手配をして下さいましたので, まずはポスターを携えての一般参加となった次第です。

第6回 KPS は, Hahm 教授 (朝鮮大学) が世話人として光州市で2002年12月13日に開催されました。韓国で最も歴史のある私立大学として有名な朝鮮大学のキャンパスが会場です。Chorev 教授 (Harvard 医学校), 岡田教授 (神戸学院大学), 宍戸教授 (岡山大学) の招待者と韓国側を合わせた8題の講演と24題のポスター発表が行われました。次に, 第7回 KPS は Kim 教授 (成均館大学) のお世話で, 2003年11月28日に成均館大学 (水原市) で開催されました。Hudecz 教授 (Eötvös 大学, ハンガリー), Nice 博士 (Ludwig 研究所, オーストラリア), 下東教授 (九州大学) および筆者の招待講演を含めた8題の講演と37題のポスターが発表されました。また日本からは, 北條さん・宮崎さん (神戸学院大学) もポスター発表に参加され, ポスター賞の栄誉を獲得されました。いずれの KPS も, 会期は1日しかないとは云え, 演題数が絞り込んであるためか, じっくり腰を落ち着けての討論が展開されています。新規生理活性ペプチドの単離・同定をはじめ生体機能性ペプチドの3次元構造解析, 分子動力学シミュレーション, ペプチド工学を適用したペプチドワクチンの設計など多岐多様に渡る発表内容に刺激を受けると共に, 韓国ペプチド学会の「勢い」に圧倒される思いでした。殊に, アメリカで教育を受けて韓国に戻られた30代の研究者は, 研究の「質」はもちろんのこと, 澁刺とした発表「技術」の高さに際立っていました。韓国の諸先生方が, 異口同音に語っておられた積極的な世代交代の成果を目の当たりにした次第です。

韓国訪問のもうひとつの眼目であるベンチャー企業の状況について, KPS の会場で数人の方を捕まえて質問しました。いずれの方も韓国ベンチャー企業の「歴史」から説き起こしてレクチャーして下さい, 「ペプチド」を扱うベンチャー企業の代表的な (= 成功した) ものとして, 以下の4社を挙げられました。Peptron, BeadTech, AnyGen, CrystalGenomics がそれです。このうち Peptron を除く3社を訪問しましたので, 簡単

に紹介します。その前に, 折角レクチャーして頂いた「歴史」をかき摘んで記しておきます。『財閥系大企業を中心とした経済構造により「漢江の奇跡」と称される高度経済成長を遂げた韓国は, 正にその経済構造が内包する弊害に端を発した IMF クライシス (1997年) に見舞われた。しかし, この金融危機を契機に韓国の事情は大きく変化する。財閥解体により, 従来の「価値観」や「信念」が崩壊した。その後, 財閥系大手企業からレイオフされたり, 研究機関・大学からスピンオフした研究者・技術者, さらには米国で先進の経営手法や金融知識の薫陶を受け帰国した留学生が中心となって, ベンチャーブームが席捲した。これは経済構造の変革を図る韓国政府の施策, 例えば資金援助・税の優遇措置・政府研究所研究員の一時的な離職の容認などの施策がマッチした結果である。』と伺いました。ベンチャー企業は市場の淘汰を受けつつも, 現在では1万社を突破しているそうです。

BeadTech, Intellimicrons : いずれもソウル大学内に開設されています。Lee 教授・Ryoo 博士が運営されている BeadTech は, ペプチド化学・コンビナトリアル化学に適用する高分子担体の改良ならびに開発に主眼を置いています。また, 同じビルに在る Intellimicrons では無塵服に着替えて, スポット・ペプチド合成機や微小キャピラリー電気泳動のデバイスの開発現場を見学しました。

AnyGen : Kim 助教授 (光州科学技術院) が主催する AnyGen も, 光州科学技術院内に居を構えています。科学技術院の薬理・遺伝子工学講座も参画したネットワークに基づき, 抗菌ペプチド, 神経ペプチドなどの合成ならびに NMR による3次元構造決定を精力的に行っておられます。AnyGen は, 入社して規定期間勤務すれば, 兵役が免除される兵役特例会社として認定されており, この制度により優秀な人材の確保が期待できるとの事でした。Hahm 教授 (朝鮮大学) の率いるグループ, さらには光州市当局との連携の下, 光州を韓国のペプチドのメッカにしたいと語っておられたのが印象的でした。

CrystalGenomics : 高速バスに2.5時間揺られて到着した大田市は, ソウルと慶尚道・全羅道を結ぶ交通の要衝に位置し, 軍事基地・温泉地 (百濟末期に発見)・科学技術集積地として発展した都市で, 自然が多く残る美しい都市でもあります。韓国におけるハイテクベンチャー創業のメッカとも言うべき大田広域行政市の大徳バレーに, GL 化学の研究者たちが中心となり2000年7月に CrystalGenomics が設立されました。Ro さんもその一員で, 現在は副社長だそうです。Ro さ

んは「疾患タンパク質の3次元構造を用いた基盤技術により、新薬の発掘を目指している。また、研究開発を加速するために、ソウル大学や韓国科学技術院などと共同投資を行い、日米韓の製薬会社と提携を結んでいる」と戦略を「昼食の時間も惜しい」と云いながら解説してくれました。

以上、ゾウの足先に触れただけでゾウの全体像を語る愚を犯しているようですが、韓国ペプチド科学界の「躍動」の一端なりともお伝えすることができれば幸いです。最後に、筆者の韓国訪問に際し、便宜を図り暖かくお迎え下さった韓国ペプチド学会会長 Chae 教授（浦項工科大学）をはじめとした諸先生に御礼申し上げます。

追記：KPS が終わっての打ち上げ会で拝聴した Hudecz 教授、下東教授のカラオケは、韓国訪問の楽しい思い出となりました。タイトルは、Ro さんのレクチャーを受けながら頂いた昼食の石焼ビビンバに拠ります。この時、オコゲを囓んだ拍子に歯が欠けてしまいました。

にしうち ゆうじ
（株）ペプチド研究所
e-mail: yuji@peptide.co.jp
URL: <http://www.peptide.co.jp>

PNJ 研究室紹介

九州大学大学院理学研究院
化学部門 生物化学系講座
構造機能生化学
下東康幸研究室



下東 康幸

“ペプチド統合生化学”

今回、PNJ 編集委員の前田衣織先生から「PNJ 研究室紹介」への記事を依頼されました。研究紹介ではなく、「研究室紹介」なので、研究のことはもちろんですが、研究室の運営や教育に関することを紹介することがその主旨であるとのことでした。しかも、自由な形式で字数も勘案無く書いてください、ということでした。しかし、逆に構成をきちんとして分かりやすいものを書かなくてはと考えました。現在の私の研究室の有り様（よう）は、私の研究経歴と深く関係します。しかしながら、その経緯を紹介しても退屈な個人史の披歴になりますので、ここでは研究室をありのままにご紹介したいと思います。な

お、研究を含めた研究室紹介は、「化学」誌（化学同人）¹⁾でも取り上げられましたので参照頂けると幸いです。

1. 研究室の陣容

2004年（平成16年）2月27日現在の研究室の人員は次の通りです。教授：下東康幸，助教授：野瀬 健，助手：（空席），博士研究員（PD）：桑田 治・白須直人，DC3：2名（共に学振特別研究員），DC2：1名，DC1：2名（共に学振特別研究員），MC2：3名（うち1名DC進学），MC1：5名（うち4名DC進学予定），学部4年生6名（うち2名DC進学希望）。総計23名。研究の主体は大学院生ですが、新4年生はできるだけ早い時期に進路を決断，決定して，研究に専念できる体制が取れるように研究室として努力しています。

私が研究室を担当するようになった1997年以降，学部卒業生37名，修士修了者26名，博士修了者12名を数えます。この間に学振特別研究員になったのは，延べ10名になります。また，大学の助手として8名を送り出しました。スタッフでは，昨年に坂口和靖助教授を，北海道大学の理学研究科化学専攻の教授として送り出したのは研究室としては非常に光栄なことでした。

2. 研究室の配置と設備

九州大学は移転を控えています。理学部の移転は平成20年度が目処ですが，現況では遅れそうです。移転に伴い，研究室の広さは約50%増えるということでしたが，これまでに共通施設等への拠出があれやこれやと増え，結局はほとんど同じ程度のスペースということになりました。現在，26 m²の部屋が11スパンあり，所狭しとモノとヒトが轟（ひし）めき合っています（図1）。教授室の一角約3 m²の小部屋は，ワークステーションが占めていたり，助教室の一角をクロマト室が占めていたり，という具合です。また，1スパンの半分ずつをP1およびP2の実験室に整備し，細胞を取扱う実験，遺伝子組換え実験を行っています。生物アッセイ室（第2研究室）の隅には，換気設備の完備した動物育舎が据付けられ，抗体作製のため，ウサギ，ラット，マウスが常時飼われています。飼育係は，一日も欠かさずに食餌，飲料，温度，敷床，換気，空調などの世話をすることになります。

実験室は，実験毎に区割りしています。第1研究室（1研）では，HPLCとFPLCで分離・精製。2研では，手動固相のペプチド合成，GPCR受容体結合試験，筋収縮活性試験，ペプチドの単離精製の実験。3研は遺伝子操作の実験室であり，PCR，cDNAクローニング，遺

第1測定室

ペプチド合成機 精密天秤 旋光度計 UVメーター pHメーター フリーザーなど	P 1 細胞 実験室	第2研究室 動物舎 各種アッセイ 精製実験	第4研究室 生化学実験、解剖実験、 合成実験
共焦点 レーザー 顕微鏡室	P 2 実験室		
理学部2号館1階			
電算室	セミナー 室	第3研究室 DNA関連実験	クロマト 室
教授室			第1研究室 (助教授室)

第2測定室

MALDI-TOF
CD, SPR
ペプチドシーケンサー
超低温冷凍庫
アミノ酸分析機
蛍光光度計
超遠心機、製氷機
超純水作製装置

本館3階

研究室の 配置

図1 研究室の配置

伝子組換え、遺伝子解析、その他諸々の実験も行っています。また、環境ホルモンの受容体結合試験を行っています。4研では、抗体作製、ELISA やセンシング等の抗体アッセイ、免疫組織化学的実験のための解剖や染色実験、タンパク質精製などを実施しています。また、液相ペプチド合成、有機合成一般の実験も行います。実験ベンチは、個人用のものではなく、ここはアッセイ用の希釈溶液を調製するコーナー、そこはハマグリン筋収縮活性の測定を行うコーナー、あそこは遺伝子増幅のPCRを行うコーナー、といった具合です。

研究のための機器類は、ここ数年ですいぶんと整備することができました。主要な機器類を列挙しますと表1のようになります。物性解析のための機器、構造解析のための機器、生物活性測定のための機器、分子間相互作用解析のための機器、等々。こうした機器の機械的な保守・維持にはずいぶんと気を使いますが、有効かつ効果的に研究に生かされているのか？ が最も気になるところです。

3. 研究室の情景

ある日の午後の研究室の全情景を紹介します。各研究室(1研, 2研, 3研)にある5台のHPLCが、合成したペプチドの分析、分取にフル稼働しています。もう1台のHPLCでは、長い髪の女性院生がAsn-Ser配列を2ヶ所も持つペプチドについてpH条件を変えて処理したサンプルを真剣なまなざしで分取・解析し

表1 研究室の主要機器

MALDI-TOF-MS	プレートリーダー
SPR (表面プラズモン共鳴)	蛍光プレートリーダー
プロテインシーケンサー	共焦点レーザー顕微鏡
ペプチド合成機	光学顕微鏡*、蛍光顕微鏡
CD測定装置	CCD写真撮影装置
筋収縮活性測定装置	HPLC*、FPLC*
アミノ酸分析機	クロマトチャンパー
UV分光光度計*、分光蛍光光度計	超遠心機、高速冷却遠心機*
受容体結合試験装置	クリーンベンチ*
セルハーベスター	CO ₂ インキュベーター*
DNAシーケンサー*	昆虫飼育装置*
PCR*、グラジエントPCR	フリーザー*、ディープフリーザー*
振とう培養機*	分子モデリング用WS
超純水製造機、製氷機	RTS無細胞発現システム

*印は、複数台設置されているもの。

ています。一方、2研では掛け持ちで、身のばっちり詰まった大きなハマグリンの、小さな心臓を取りだして木綿糸で縛り、マグヌス管に吊るしては筋収縮活性を測定しています。その横では快活な修士の女性が、COS-7細胞に発現させたCys Ala変異の型オピオイド受容体へのアフィニティラベリングの実験のため、3.16倍希釈律で調子よくCys(Npys)含有ダイノルフィン誘導体の試験液を調製しています。手前のドラフトでは生真面目な男性院生による、ポルテックス震盪器にセットしたプラスチックカラムを用いての手動ペプチド合成が走っています。反対側のベンチでは、大柄な博士院生が環境ホルモンの受容体結合試験

のため、手の平にすっぽり入る位の大きさの96穴プレートに8連ピペッターを用いて注意深く試験液をデリバリーしています。その奥では、モノクローナル抗体作製のため、端正な博士院生がマウスをケージから取り出して、後ろ足の肉趾に抗原ペプチドを注射して免疫開始です。今日はポリクローナル抗体のタイターチェックのために女性修士学生と共同で、ラットとウサギから採血もするようです。

採血台の奥にあるビニール張りのP1前室では、女性院生がピンクの白衣に着替えています。まるで、病院のナースのようです。その後輩にあたる男子4年生が、青の白衣に着替えています。二人ともアルコールで手を消毒し、手にはピンセットを握っています。これから手術でも行われるのかと思わず錯覚します。二人はこれからP1室に入り、ショウジョウバエ脳で発現している受容体について、そのmRNAの分布を調べる *in situ* ハイブリダイゼーション実験をするのですが、脳が小さくて顕微鏡で見ないと良く分からないと文句を言っています。根気強さが勝負です。ドアの中には既に別の学生が二人います。一人は蛍光顕微鏡をのぞきながら、GFP（緑色蛍光タンパク質）が発現して光っている細胞を観察しています。安全キャビネットの中にはCOS-7細胞を用いた受容体発現のため、大きなプラスチックフラスコが準備されています。かき氷のイチゴシロップよろしく細胞培養用の赤い培地がウォーターインキュベーターのなかで温められています。この色はpH指示薬の色なのです。適温の培地はpHも最適に維持され、至れり尽くせりです。すくすくと成長している細胞が見えるようです。細胞に受容体遺伝子を発現しようとしている男子学生が、せっせと安全キャビネットの中に使用する器具を丁寧にアルコールで滅菌しながら手際よく並べていっています。先程の二人がドアを開けて入ってこようとしています。あっ、でもスリッパの数が足りない……。男子学生が先輩に指示されてスリッパを調達に行きました。P1室の中はかなり込みあっています。

3研に目を移すと、まず、一番奥では5台ものPCRマシンがうなりをあげてDNAを増幅中です。先輩に実験を習っている身長の低い女子学生はモニターが見えませんかと言って踏み台を持ってきました。何かメモが張ってあります。「中のサンプルは冷蔵庫に移しました。」電気代がもったいないと反応終了した装置の電源は片っ端からきる女性博士院生がいるのでチューブへのラベルは必須です。移動されたサンプルがどれか分からなくなってしまいます。部屋の電気をこまめに消すおばさんとちょっと似ています。年の功

ということでしょうか……。その横には超低温冷蔵庫が日々うなりをあげています。中には大切なサンプルがぎっしり詰まっているようです。でもあまりにぎっしりなので時々学生が自分のサンプルがどこに行ったか分からなくなり困惑しているそうです。最近ラックを入れて整理しているのでそんな場面は少なくなったようですが、かわりに整理をしたがゆえにどこに整理したのか忘れて頭を抱える学生が増えたとか。ほかにはDNAの塩基配列解析装置が2台も稼働しています。モニターを真剣に眺めている学生達がいま。彼らは解析が終了するまで待ちきれずに、自分の目でモニターの波形をみて遺伝子を確認しています。右奥ではアガロースゲル電気泳動が行われています。そして、そのゲルをエチジウムブロミドで染色し、ゲル撮影装置で真剣に観察する修士の学生がいま。写真を眺める目は真剣そのものです。

一方、4研では、真剣なまなざしの3人が顕微鏡を覗きながらフタホシココロギの脳を摘出しています。概日リズムに関わるペプチドホルモンの脳内発現を免疫染色と *in situ* ハイブリダイゼーションで調べる実験をするということです。2時間毎に24時間サンプリングするというので、今日は徹夜のようなので、いや、最近インキュベータをもう1台購入し、夜昼を逆にしてココロギが飼えるようになったので、もう徹夜はしなくて済みます。その手前のベンチでは有機合成色の濃いペプチド液相合成に励む学生達がいま。合成スキームのストラテジーから有機溶媒の選択、再結晶化、薄相クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー等、技術的なセンス、アンチセンスな経験がものをいう世界。彼等が「ペプチド職人」と呼ばれる由縁です。今も3台のエバポレーターがフル回転中です。さて、その隣では、自分でデザインして調製したモノ・ポリ抗体を用いて、いろんなアイデアでスマートな試験が進行中です。例えば、96穴プレート、抗体、酵素の三点セットで、微量な目的物質を検出するELISA。この実験でコンホメーション変化が診えると、今日も数人の院生が8連ピペッターで奮っています。その横では、抗体のアフィニティー精製、動物からの有用なタンパク質の単離・精製を行っている院生がいま。タンパク質はデリケートな物質。それを扱う学生は、どことなく繊細な感じを醸し出しています。しかし、タンパク質の精製には根気と確かな腕が必要です。

2つある機器測定室では、いくつかの測定が進行しています。1階の測定室では、精密電子天秤で慎重にアッセイ試料液を調製するためμグラム単位でサンプ

ルを秤量している学部生が一人。pHメーターでは八つ切りのキムワイプで電極を拭き拭き、これまた慎重に数値と睨めっこしている院生一人。このピリッとした測定室では、ペプチド自動固相合成機のブンブン唸る音だけが響いています。と思いきや、もう一人。暗室の中で、じっ~と共焦点レーザー顕微鏡(コンフォーカル顕微鏡)でサンプル観察に没頭している院生がいました。三次元コオロギ脳の緑、赤、黄の抗体応答シグナルが創る美しい深遠のライン、ドット。思わず同化し、コオロギになったような・・・。3階の測定室にもいろんな機器類が置いてあります。学生達にとっては、数々のデータが生み出される、いわば聖域。TOF-MS、アミノ酸分析機、プロテインシーケンサーを駆使したサンプル(ペプチドやタンパク質)の1次構造解析、CDによる2次構造解析、表面プラズモン共鳴(SPR)による分子間相互作用解析。学会前や年度末には特に大賑わいする聖域です。一角を占めるのは受容体発現した細胞膜標本調製に活躍する超遠心機です。この部屋には製氷機、超純水蒸留装置もあり、1階から氷や水を汲みに3階まで出かけることとなります。なぜか、出かけ汲み頻度と研究成果に正の相関があるという統計があるようです。貴重なサンプル達が-80で生きたまま眠る大型横置ディープフリーザーもあります。

学生諸君の居住のデスクは3研、4研およびセミナー室にあります。これも、2人用、3人用の長机を設置し、共有者がいないとき、デスクワークが多いときは可能な限り便宜をはかり広く使える、お互いにきちんと整理整頓しあう、という約束にしています。コンピュータはセミナー室に研究室のものが3台(Mac 2台、Windows 1台)備えていますが、教官、ポストドクは各自のデスクで操作しています。ちなみに私はMac 3台、Windows 1台を部屋に置いています。学生は自分のブック型のパソコンを持ち運びしていますが、ネットには接続できないことにしています。データは研究室内LANに置いたハードデスクに整理・収納することにしています。最近、論文がほとんど電子ジャーナル化し、研究室で論文がファイル丸ごとダウンロードできます。これを全て打ち出していると、読まない論文の山を築くことになりかねず、MOファイル等に整理するように言っています。

4. 研究費と研究システム

研究のため調査し、実験し、成果を学会や論文として発表するには、資金が必要となります。大学からの、いわゆる校費は、研究室の経常費や委任経理の管

理費等の支払でほとんどを費やしてしまい、研究費としては活用できない状態です。したがって、外部からの研究資金の導入が絶対的に必要となります。こうした研究費獲得、外部資金導入には研究室が一体となって取組みます。また、獲得資金の使用も研究室一体で行います。主なものには、競争的研究費として文部科学省科学研究費、厚生労働科学研究費、NEDO、民間助成金(住友財団、日産財団、三菱財団など)があり、国の省庁委託事業、あるいは再委託事業として受託研究があります。これらの合算で、年平均で校費の10~20倍となる額を研究費として活用しています。こうした外部資金の経理は一切すべてを大学に委任しますが、研究室としては適切な使用のためにきちんとした年次計画で、研究自体の充実を第一義に使途を概括するシステムにしています。

研究室を巣立つ学生のなかで、博士課程に進学し、将来アカデミックな分野での活躍を希望する学生にとって、研究費申請の機会は学術振興会の特別研究員への申請です。申請書を作成するのはなかなか大変なことですが、これを訓練の機会ととらえ、修士2年生の5月に進学希望者は全員が取組みます。最も重要な部分は、博士課程3年間の研究計画ですが、これについては教官との協議を通じて、より意義のある課題、重要な課題になるように最大限の努力を求めます。一方、修士1年までの研究業績も非常に重要な要因であり、これについては、4年生の段階から強く意識した研究活動をしていくことにしています。特別研究員は月額約20万円の給与とともに、年額90~100万円の科研費が交付されるため、3年間で約1000万円の人件費込みプロジェクトと考えることができます。したがって、単に博士学生が研究に専念できるためというだけでなく、この特別研究員申請に、プロジェクト構成や課題探求の訓練を通して将来の研究者として育成する、という意義を見出すことができます。

5. 研究課題

さて、ここまで研究課題としての「ペプチド」についてほとんど触れていません。しかし、この研究室の実験・研究の真髄の一つは、やはり「ペプチド」にあります。ペプチド合成は、ペプチド科学研究展開の契機であり、機軸であり、自動合成機はほとんどフル稼働しています。構造活性相関解析のためのペプチド合成、抗体作製やエピトープ解析のための抗原ペプチド合成、蛍光や放射標識のトレーサーリガンド調製のためのペプチド合成。構造活性相関解析のために構造異常アミノ酸を設計合成することも多く、有機合成も重

要な実験項目です。こうしたアミノ酸、ペプチドの化学合成は、日本ペプチド化学の創成期を担われた、この研究室の恩師・泉屋信夫先生からの薫陶を脈々と受け継いだものです。現在の研究室の最大の特徴は、こうして合成したペプチドを自分達でアッセイし、評価し、解析することです。したがって、ペプチドの設計、合成は、あくまでの研究の起点であって、合成自体が目的であることはきわめて少なくなっています。*in vitro*の実験では、筋収縮活性、血小板凝集活性、受容体結合試験、相互作用解析などを日常的に実施します。

生理活性ペプチドのアミノ酸残基の担う働きを調べるのに用いるアミノ酸置換のペプチド合成手法は、相互作用相手となる受容体タンパク質や酵素タンパク質などでは、遺伝子組換えで実施できます。この双方向からの構造活性（機能）相関解析の実験は、非常にパワフルです。ただ、構造異常アミノ酸に関しては、タンパク質側で自在と言う訳に行きません。

さて、研究課題ですが、大きくは「受容体のコンホメーション変化と機能制御の分子機構の解明」ということになるでしょうか。アミノ酸・ペプチドを起点として、受容体としては、7回膜貫通型のGタンパク質共役型受容体（GPCR）、転写因子として機能する核内受容体、酵素、金属イオン輸送タンパク質などを扱っています。具体的には、「受容体化学：神経ペプチドおよび受容体の構造機能相関。特に、受容体起動の分子機構の解明」、「脳神経化学：概日リズムペースメーカーホルモンの構造機能相関。特に、多様性リガンドと受容体サブタイプについて分子起動メカニズムと機能制御の分子機構の解明」、「環境科学：環境ホルモン・受容体の構造機能相関。特に、核内受容体コンホメーション

変化の分子起動メカニズムの解明」、そして、「プリオンタンパク質のコンホメーション変化の分子機構の解明」。これらの詳細についてはここでは割愛しますが、一部は総説を参照して頂ければと思います^(2~7)。

6. 終わりに。めざすもの

アゴニストやアンタゴニストのリガンドと受容体の分子間相互作用が起こると、この分子認識に伴ってタンパク質のコンホメーションが変化して受容体が活性化されます。コンホメーション変化の仕掛けが何なのか？どのようにコンホメーション変化するのか？どのように活性化されるのか？最近になって、ほとんどの受容体タンパク質でも通常は二量体構造になっていることが判明しました。同じ受容体どうしのホモ二量体、異なる受容体からのヘテロ二量体。GPCRの二量体、核内受容体の二量体。その他、受容タンパク質のほとんどは二量体です。「受容体の活性化に二量体はどのように必要とされているのか？」「二量体構造がどのように活性化されるのか？」こうした受容体の二量体の研究課題は、私にとってはエンケファリンの二量体という「ペプチド合成」からスタートした研究課題です。この間、さまざまな分子ツール、実験手法、研究手法を手にしてきました。さて、どこまで迫れるのでしょうか？

「よく学べ、よく遊べ」と言われます。この「よく遊べ」とは、「遊びも大切です。」ということですが、『遊び』をいわゆる遊興と思うと、これは間違いです。永六輔の「無名人語録」にもありますが、「遊べ」とは「学ぶべき専門外のことを学ぶこと」です。他所（よそ）の分野に遊ぶことを勧めています。最近、私は



解釈付きで「よく学べ、よく遊べ」を学生に勧めています。視点をさまざまに据え、思いもつかないような着想を生み出すには、狭い領域に偏向・居住することなく、広範な分野に自由に「遊ぶ」ことが大切です。「下り坂、廻れ右すりゃ上り坂。見る目を変えれば、ピンチもチャンスに！」。大学の一つの小さな研究室から巣立つ学生諸君の未来を信じて、今日も小うるさく、大仰に、理屈をこねながら、議論を仕掛けています。

7. 文献

- (1) 下東康幸: 研究室へようこそ! 「九州大学大学院理学研究院 下東康幸研究室」化学, **56** (8), 31-34 (2001).
- (2) 岡田一志, 下東康幸: 痛みと鎮痛にかかわるペプチドの構造と活性 創薬へのヒント, 蛋白質 核酸 酵素 **44** (9), 1369-1377 (1999).
- (3) 浅井大輔, 下東康幸: 受容体分子を用いた競合結合試験による評価, 「内分泌攪乱物質 いわゆる環境ホルモン研究に関する最新知見と将来への展望」, 日本臨床 (特集「内分泌攪乱化学物質」), **58** (12), 2486-2490 (2000).
- (4) 下東康幸: 環境化学物質の内分泌攪乱作用, そして実験の攪乱, 比較生理生化学, **18** (2), 86-95 (2001).
- (5) Shirasu N. and Shimohigashi Y.; Discriminative Disulfide-bonding Affinity Labeling of Opioid Receptor Subtypes. *J. Biochem. Biophys. Meth.*, **49** (1-3), 587-606 (2001).
- (6) 松島綾美, 下東康幸, 下東美樹: 昆虫の概日リズムペースメーカーホルモン PDF, 比較生理生化学, **18** (3), 159-166 (2001).
- (7) 佐藤聖児, 下東康幸, 下東美樹: 昆虫の時計細胞がペプチドホルモンをつくる - 概日リズムを伝達するペースメーカーホルモン, 化学と生物, **42** (3), 147-149 (2004).

しもひがし やすゆき
九州大学大学院理学研究院化学部門
生物化学系講座 構造機能生化学研究室
e-mail: shimoscc@mbox.nc.kyushu-u.ac.jp
URL: <http://LSFB.scc.kyushu-u.ac.jp/>

第37回 若手ペプチド夏の勉強会案内

若手ペプチド夏の勉強会は、ペプチド科学およびその周辺領域に関連する研究を行っている学生や研究者(大学, 大学院, 研究所, 企業等)を対象として, 自由な討論や活発な意見交換を通して相互の親睦を図るために, 毎年夏に開かれています。

本年は, 京都大学大学院薬学研究科薬品有機製造学分野の担当で下記の要領で開催を予定しております。

参加ご希望, お問い合わせは世話人まで御連絡くだ

さい。

多数のご参加をお待ちしております。

日 時: 平成16年8月8日(日)~10日(火)
(今回は試験的に2泊3日で行います。)

場 所: 京都府立ゼミナールハウス
(京都府京北町「京都市の北」)
<http://www.kyosemi.or.jp/>

世話人: 玉村啓和

〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町46-29
京都大学大学院薬学研究科薬品有機製造学分野
Tel 075-753-4561
Fax 075-753-4570
e-mail tamamura@pharm.kyoto-u.ac.jp

編集後記

今回のPNJは、ペプチド学会と特に関連の深い企業の方々に自由なテーマでお書き頂きました。また巻頭は企業と大学の二つの視点からペプチド研究を視た経験をお持ちの、長浜バイオ大学教授・福田常彦先生にお願い致しました。大変お忙しい中ご執筆いただきました皆様、本当にありがとうございます。本号に対するご意見等ございましたら、編集委員までどうぞご連絡下さい。 前田衣織(九州工大)

PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN
編集・発行: 日本ペプチド学会
〒562-8686 箕面市稲4-1-2
(財)蛋白質研究奨励会内

編集委員

三原 久和(担当理事)
(東京工業大学大学院生命理工学研究科)
TEL 045-924-5756, FAX 045-924-5833
e-mail: hmiyara@bio.titech.ac.jp
大高 章(京都大学大学院薬学研究科)
TEL 075-753-4571, FAX 075-753-4570
e-mail: aotaka@pharm.kyoto-u.ac.jp
坂口 和靖(北海道大学大学院理学研究科)
TEL 011-706-2698, FAX 011-736-2074
e-mail: kazuyasu@sci.hokudai.ac.jp
前田 衣織(九州工業大学情報工学部)
TEL 0948-29-7830, FAX 0948-29-7801
e-mail: iori@bse.kyutech.ac.jp
南野 直人(国立循環器病センター研究所)
TEL 06-6833-5004 内線2507,
FAX 06-6835-5349
e-mail: minamino@ri.ncvc.go.jp

(本号編集担当: 前田 衣織)