



# PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

No.61

2006年7月

THE JAPANESE PEPTIDE SOCIETY

<http://peptide-soc.jp>

## 会長の挨拶

近年、おもに食品分野でペプチドは一般に急激に注目されるようになってきました。ペプチド飲料、大豆ペプチド、ワカメペプチド……など、きりが有りません。Yahoo!で「ペプチド」をキーワードに検索しますと、100万件以上出てきます。ペプチドは、体に良いとか元気が出るとかポジティブなイメージがあるようです。また、多数のペプチドが医薬品として急速に開発が進められています。地球上の生命システムの基本はアミノ酸がペプチド結合でつながったペプチド・蛋白質と核酸です。しかし、蛋白質・核酸に比べてペプチドの生理学的な重要性については一般にはほとんど知られていないのが実情と思います。

ペプチド科学研究の歴史をおおまかに振り返ると、19世紀の終わりから20世紀始めにタンパク質がペプチド結合によってアミノ酸から構成されていることが明らかになり、ペプチドの化学合成が始まりました。1953年には du Vigneaud らによりペプチドホルモン、オキシトシンの構造決定ならびに全合成が報告されました。

日本においても1950年代にペプチドの化学合成が本格的に開始され、1962年に大阪大学赤堀四郎教授のもとで第1回ペプチド化学討論会が開催されました。それ以降ペプチド研究に理学、薬学、農学、工学、医学分野の研究者が参加し、生命の根幹をなすペプチドの研究は新しいタイプの医薬品開発へと発展してきており、毎年ペプチド化学討論会が開催されてきました。

1998年からは従来のペプチド化学討論会という名称からペプチド討論会へと名称を変更し、討論会のプロシーディングズ名も“Peptide Chemistry”から“Peptide Science”となりました。

日本ペプチド化学討論会世話人は国際化にも力を注ぎ、第1回 Japanese Symposium on Peptide Chemistry (JASPEC) を1987年神戸で開催し、このようなペプチド



木曾 良明

ド研究活動を基盤として1990年に日本ペプチド学会が設立され、初代会長として榊原俊平博士が選出されました。

日本ペプチド学会は、第2回 JASPEC を1992年に静岡で開催し、1997年には第1回国際ペプチド討論会を京都において、2004年にはアジアパシフィック国際ペプチドシンポジウムを福岡で開催し、また、本年11月には横浜で第43回ペプチドシンポジウムをペプチド工学会議と合同で国際会議として開催するなど国際ペプチド学界をリードしています。

日本ペプチド学会はペプチド研究の発展、国内外におけるペプチド関連科学に関する討論会の主催と支援、若手ペプチド研究者への支援、研究者間での共同研究の推進、ペプチドの一般社会への啓蒙などの役割を担っています。現在約400名の会員を擁していますがさらにその拡大の努力をする必要があると思います。日本ペプチド学会は研究者奨励のため、日本ペプチド学会賞および奨励賞を設けています。さらに、Rao Makineni 博士の寄付をいただいてこれをもとに、赤堀四郎先生の名を冠した“Akabori Memorial Award”を創設し、国際的にペプチド研究に貢献した研究者に授与しています。また、毎年ペプチドフォーラム、市民フォーラムを開催してペプチドを一般に分かりやすく解説して、ペプチドのPRにも務めています。

現在ペプチド研究は広範囲へ広がり、生理活性ペプチドの作用機序の解明と立体構造解析、合成ペプチド誘導体の構造活性相関研究による医薬品への応用、生理活性ペプチドから出発したレセプター研究に基づく非ペプチド薬の開発、さらにはペプチドワクチン、コンビケム、プロテオーム研究、ペプチドーム研究へと、人類の健康と福祉に広く貢献しています。残念ながら固相ペプチド合成法を開発してノーベル化学賞を受賞した Merrifield 博士は本年5月14日に84歳で逝去され、世界のペプチド科学界も世代交代しています。

世界的に見ても、アメリカペプチド学会、ヨーロッパペプチド学会をはじめとして、日本はもとより、オーストラリア、韓国、中国、など世界中の各地にペ

プチド研究者集団があり、国際交流も盛んに行われて、研究者が交流し、研究のレベルアップをめざしています。また、国際リエゾンコミティーを開催して各国のペプチド学会の代表者が集まって討議する機会が設けられペプチド科学の世界連合の設立の機運もありますが、各国の事情が種々異なりなかなか意見が一致していないのが実情です。

現在の課題としては、一般会員・賛助会員を増やしてさらに一般に啓蒙をはかる必要があると思われます。また、ペプチド科学の学術雑誌として、アメリカペプチド学会の機関誌 *Biopolymers* (Peptide Science), ヨーロッパペプチド学会の機関誌 *J. Peptide Science* のほかにいくつかあることから整理統合の機運がありますが、これらのことに日本ペプチド学会も何らかの関与をする必要があると思われます。

日本ペプチド学会が広くペプチドおよび関連する基礎ならびに応用科学研究の発展向上を図り、社会への理解と普及を深めるとともに国内外研究者との交流を図って、人類の健康と福祉に大きく貢献する事を期待します。

きそ よしあき  
京都薬科大学  
創薬科学フロンティア研究センター  
kiso@mb.kyoto-phu.ac.jp

## 有機化学からペプチド 2 次構造へのアプローチ

仕事の合間に毎号読むのを楽しみにしている PNJ へ、有機化学からのペプチド研究について書いてください。との編集委員の大高先生からのご依頼である。真面目な研究成果については他学会誌の総説（受理されれば？）を読んで頂くことにして、筆者が合成化学からペプチド 2 次構造研究へと至った経緯と裏話を書いて JPS 懇親会の話の 1 つとしたい。

10 年以上前であるが留学の機会をいただきスイス連邦工科大の有機化学の大御所 Seebach 教授のもとでお世話になった。筆者は九州大の酒井浄先生のもとで金属錯体による不斉反応を研究していたので、Seebach 先生のキラルリガンドを用いて X 線結晶解析、NMR 等を取り入れた不斉反応機構研究は魅力的に感じられた。留学中には自分も不斉反応研究をやるものと考えていた。もちろん留学場所の選定では、スイスの綺麗



田中 正一

な観光写真とアルプスの少女ハイジも多大な影響を与えたが…。

研究室へ配属すると研究テーマを箇条書きした紙（再生紙だったので灰色）を渡され、アミノ酸とペプチド（当時、先生はシクロスポリン修飾研究をしていた）で、何か先生の化学に関連することをやりなさいとのお達しであった。アイデアも浮かばないのでスイスアルプス—ユングフラウを見に行き気分転換すると…。同室の院生がキラル素子を用いたキラルなジ置換アミノ酸の不斉合成研究を行っていたので、このアミノ酸をペプチドの中に導入すると 2 次構造はどうなるのかと疑問に思った。ドイツ語配列のキーボードでドイツ語で作動するマックを使い文献検索をして貰い（ドイツ語は苦手）、アキラルなジメチルグリシン Aib からのホモペプチドは $3_{10}$ -ヘリックス、ジエチルグリシン Deg からのペプチドはプラナー構造（完全にペプチドが延びた 2 次構造）をとる文献を見つけた。ジメチル基とジエチル基でこのように 2 次構造が異なるのであれば、キラルジ置換アミノ酸からのペプチドではどうなるのかという研究テーマのプロポーサルを Seebach 先生にもっていくと、面白いからやりなさいとの許可がでた。

最初は  $\alpha$ -メチルフェニルアラニンからのホモペプチド合成を目指したが、立体障害のためペプチドカップリングが進行せず全く実験が進まなくなった。マッターホルンの山を見に行き気分転換して…立体障害の少ないキラルなジ置換アミノ酸イソバリン（メチルエチルグリシン）からのペプチド合成なら絶対に上手くいくと考えた。ジ置換アミノ酸をイソバリンに変えますと報告にいくと、英語での説明不足からかそれは面白みがないとのお言葉であった。ここであきらめたらデータはでないと覚悟していたので、つたない英語を駆使して用意していた資料を示して何とか新テーマを認めて貰った。(S)-イソバリンの合成とそのホモペプチド合成は嘘のように上手く実験が進みホモペプチドの合成に成功した。単結晶も作れて、X 線結晶解析だけとなった段階で、イタリアの Toniolo 教授らがその年に全く同じテーマで研究を行い (R)-イソバリンからのペプチドが左巻き $3_{10}$ -ヘリックスをとることを報告しているのを発見した。先にやられてしまっただけは仕方がない！ ダボスのタンパク質学会に参加してハイキングで気分転換を行い、日本から持参したお土産を使い大至急で X 線結晶解析をやった貰うと、なんと Toniolo 教授らの結果と異なり 6 つの不斉中心があるペプチドでもジアステレオメリックな右巻きと左巻きのヘリックスをとることが分かり論文にで

きた。Toniolo教授のものは、末端保護基の違いから片方のヘリックスが優先的に析出したようだ。

数年前にSeebach先生が $\beta$ -ペプチドの研究にて野依賞を受賞された際の講演では、日本人博士研究員タナカが行ったペプチド2次構造研究として、現在の研究も含めて何度も名前を出して紹介していただき大変恐縮した。

日本に帰ってきて3,4年後、再び薬物分子設計学の観点から非タンパク質構成アミノ酸とそのペプチドの2次構造研究を始めた。最初に、アミノ酸の不斉合成は文献があった(S)-ブチルエチルグリシンからのホモペプチドを合成し2次構造を調べたところ、不斉中心があるにもかかわらず完全にペプチド主鎖が延びたプラナー構造をとることが分かった。従来このようなプラナー構造はアキラルなアミノ酸からのペプチドのみで見られる現象と考えられていた。そこで某誌に投稿したがアミノ酸が新規でないから面白くないとのことであった。結果はスイス化学会誌とドイツ化学会誌に詳報として掲載した。

ならばアミノ酸自体も新規に設計しようということで、酒石酸ジエステルからキラルプール法によりキラルな環状ジ置換アミノ酸を合成した。この環状ジ置換アミノ酸では、 $\alpha$ 位炭素は不斉中心ではなく不斉中心は環状側鎖のみにある。ホモペプチドの2次構造を解析したところ、これらのペプチドは水中でも安定な左巻きの $\alpha$ ヘリックスを形成することが明らかとなった。従来、L- $\alpha$ -アミノ酸の $\alpha$ 位不斉中心により、それらのペプチドは右巻きヘリックスになると考えられていたが、イソロイシンとスレオニンの側鎖不斉中心がペプチド2次構造へ影響を与えるかは研究の盲点であった。研究結果をドイツ化学会誌 *Angew. Chem.* 誌に投稿すると論文はVIPに指定され、さらに故郷の鳴門の渦潮とらせんペプチドが表紙に採択された(40

号, 2004年)。鳴門の渦潮が脚光を浴びたわけですが…。翌年、Toniolo教授もほぼ同じ内容でアメリカ化学会誌速報に論文を発表したが、我々の論文引用を忘れていた。引用を忘れたとのことのお詫びの手紙を頂いた。

その後、我々は双環式ジ置換アミノ酸からなるヘキサペプチドでは、12個もの側鎖上不斉中心によってもヘリックスの方向性を制御できないという論文をアメリカ化学会誌に報告し、ヘリックスの方向性制御では不斉環境が重要であることを明らかにしている。

現在はキラル環状ジ置換アミノ酸を用いたメデイシナルな領域へと研究を進めているが、JPS会員の方との共同研究を進めたいと考えている。ここに記述した後半の成果は、末宗洋教授の激励のもと行われたものである。また計算化学的な研究は国立衛研の栗原正明博士、およびX線結晶解析はJPS発表で共同研究へと発展した大阪薬大の土井光暢教授との研究の賜でありこの場を借りて御礼申し上げます。また、日夜実験に励んでくれた大庭君、出水君を始めとした院生諸氏に感謝致します。

たなか まさかず  
九州大学大学院薬学研究院  
薬物分子設計学分野  
mtanaka@phar.kyushu-u.ac.jp

## 大学での7年間

約7年前に「ペプチドからの創薬科学」というタイトルで本ニュースレターに記事を書かせていただいた。ちょうど前職の新日本鐵株式会社先端技術研究所ライフサイエンス研究センターから京都薬科大学の木曾研究室に移った頃である。新日鐵



林 良雄

では、主にRGDペプチドを基にした経口型GPIIb/IIIa受容体拮抗剤(血小板凝集阻害剤)の創製を行ってきた。これはペプチドを基に活性を上げながら drug-like な化合物に変換していく過程がとても面白く魅力的なものであることを体感した研究であり、peptidomimeticsの虜になるきっかけとなった。創製した化合物NSL-96184は残念ながら臨床に移行することなくお蔵入りになった。経口吸収能をもっと改善する必要性、活性が強すぎて脳内での出血を助長する可能性が指摘されたためである。早いものでそれからもう7年経ってしまった。木曾研は、ペプチド研究と創薬研究が巧く

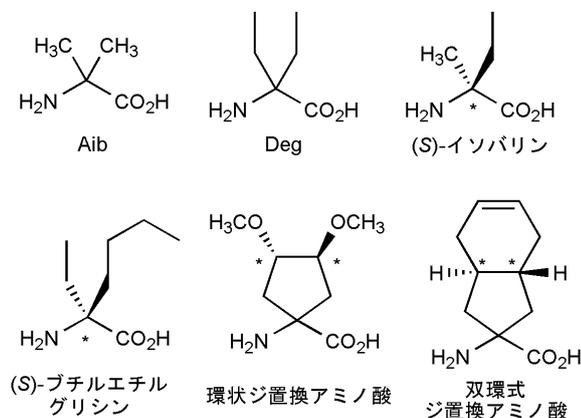
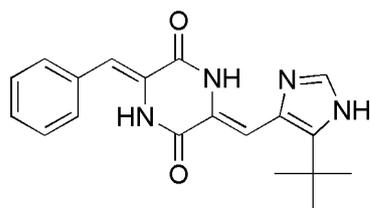


図 ジ置換アミノ酸の構造式

調和した研究室である。そのため創薬に興味がある私には違和感なく溶け込める研究室であった。臨床薬剤師を育成することを主目的とする薬学6年制への移行で、今後の私立薬科大学の基礎研究の維持・発展には不安を感じるが、少なくとも現状では木曾先生の御支援の下、やりがいのある仕事が出来ていると思う。私のこの7年間の最も大きな成果は治験にあがる化合物の一つ仕上げたことである。強力な抗チューブリン作用を有する抗がん剤 NPI-2358 (KPU-2) の臨床試験が米国で開始される。この化合物は、フェニルアラニンとイソプレニル化されたデヒドロヒスチジンからなる環状ジペプチド (即ちジケトピペラジン) 誘導体であるフェニラヒスチンという天然物から誘導されたものである。フェニラヒスチン自体は新日鐵時代の私の同僚の加納周雄博士 (現在海洋バイオ研究所) が、隣の実験台で単離した化合物である。創薬を志向した新日鐵のライフサイエンス研究は跡形もなく潰えたが、その思いは今でも生きている。この化合物の合成および誘導・構造活性相関研究は京都薬大の学生諸君と行ってきた。前臨床等の開発研究は主に共同研究先の米国のバイオベンチャー会社 Nereus Pharmaceuticals 社の努力によるところが大きい。臨床試験といっても、薬の開発は簡単ではないから、すぐにポシャるかもしれないが、自分達が作った化合物が臨床試験にあがることは夢みtainなことで、本当に嬉しい次第である。



NPI-2358

ところで、今この記事を書いているのはキプロス共和国の南西部にあるパフォスという港町である。この地で開催されている International Symposium on Chemistry, Biology & Medicine に出席している。学会でもなければまず訪れることのない場所であるが、新日鐵時代にお世話になった K.C. Nicolaou 先生の還暦のお祝いを兼ねた国際シンポジウムとして、彼の生地であるこのキプロスで開かれている。学会には世界中から本当に著名な研究者が集まった。予定されていた E.J. Corey 教授は残念ながらキャンセルであったが、Angewandte Chemie の editor の Peter Göllitz 博士はずっと参加されておられるし、天然物化学、創薬化学、Chemical Biology

の第一線の有名な研究者が大勢集まっている。芸術的な天然物の全合成から最新の医薬品開発まで、内容の濃いシンポジウムである。殊に、どんな難しい合成でも、ただ作ればよしとするのではなく、必ずその先の、多くは医薬品なのだが、応用を見定めて行う研究が圧倒的に多い。

さて、キプロス島はギリシア時代からの数多くの遺跡が残る場所であるが、同時にキプロス紛争でもよく知られている。1974年にギリシア軍事政権の介入によるクーデターが発生し、これを受け、トルコ軍がトルコ系住民の保護を理由に侵攻、四国の半分くらいのキプロス島の北側はトルコ軍に占領された。現在では随分平和になっているようだが、それでも島を南北に分けるグリーンライン (軍事境界線) が引かれ、2000人余りの国連平和維持軍が警備を続けている。南北の移動にも大きな制約がある。K.C. Nicolaou 教授は北キプロスの Karavas で生まれている。1974年の紛争でトルコ軍に完全に占領された地である。のちに、彼はこの町を訪ねたことがあるそうなのだが、自分の生家には見ず知らずの人が住んでいたそうである。18歳でイギリスに渡り大学に入るために2年間英語を学び、University of London に入学、博士号を取得後に University College at Columbia University、そして Harvard University の Corey 教授の下で研鑽を積んだ。その後のめざましい研究業績により、天然物合成化学の頂点に極めた一人である。島の南東部にある Larnaca 国際空港から約150 km 離れたこのパフォスへはバスで移動したが、車窓から見える白い石灰岩が露出したどこまでも続くやせて荒涼とした大地を見ると、彼の育ったこの地の厳しさを感じた。K.C. Nicolaou という人の不撓不屈の精神の源を見たような気がした。裕福な日本に育ったスポーツ選手の闘争心の欠如、精神面の弱さをよく話題にすることがあるが、それはそのまま我々日本の研究者、即ち自分に当てはまると思った。世界の頂点に上りつめるまでの不撓不屈の精神を、少し遅いかもしれないが見習わなくてはならない。この国際学会にはキプロスの厚生大臣も参加され講演をされた。80万人余りの小国ではあるが K.C. はこの地に錦を飾った将に英雄であった。ところで、島は分断され、国連軍が警戒しているにも関わらず、実はこの南キプロスのファボスは地中海の豪華なリゾートである。日本人は殆どいないののだが、ヨーロッパを中心に海外から多くの人が観光に訪れるようである。来られる時は、とにかく日差しが強いのので、極端に強い日焼け止めをお持ちすることをお勧めする。もちろん水着もお忘れなく。

さて、木曾研で学んだ研究の大きな点は、隣接した

アミノ基と水酸基の間で起こるアシル基転位反応の利用である。もともこの分子内アシル基転位反応はペプチドの脱保護時の副反応 (N-O シフト) として良く知っていたが、それを創薬にうまく利用されていた。この転位反応を利用させていただいて、隣接するアミノ基と水酸基を持つ  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸を有する抗がん剤パクリタキセルの水溶性プロドラッグ isotaxel の開発や、最近では同じ反応を用いて difficult sequence containing peptide の新しい合成手法 (O-アシルイソペプチド法) の開発に携わってきた。この手法は、最初に水溶性が高く、また  $\beta$ -シート構造を取りにくい O-アシルイソペプチドを合成・精製し、後に O-N アシル基転位反応で本来の難容性・難合成ペプチドに変換する方法である。この方法については、振り返ると世界で3つのグループが研究を競っていた。2年前ではあるが、淡路島で開催された前回の赤堀コンファレンスでドイツ・米国の連合グループが同様の研究を午前中に発表したため、昼休みに急遽午後の自分の発表スライドを変更して対抗したことを懐かしく思い出す。不安定で副反応が起こり易いなどの先入観が、今までこの手法を試みることを妨げてきたのかもしれない。研究は実際にやってみることが大切なのだ。現在 isotaxel の研究は isotaxoids へ拡大し、多分皆さんもペプチド学会で見たことのある常にサングラスをかけている長身のポーランド人 Mariusz Skwarczynski 博士が、O-アシルイソペプチド法は相馬洋平博士が精力的に研究を展開している。現在興味を持っているのは Chemical Biology である。光標識可能なリガンドを合成して、その分子が作用する生体分子 (タンパク質) を同定し、その機能を解明していく。まさに有機化学を先導的に利用して生命現象を理解していく学問である。先ほど述べたフェニラヒスチンの誘導体の一つに、タンパク質の光標識が可能なベンゾフェノン構造を有する高活性化化合物があることから、これにビオチンタグを導入した誘導体を合成し、標的蛋白質であるチューブリンを光標識してみると、かなり選択的に標識できることが分かった。やってみるものである。今後標識部位を同定できれば、詳細な結合様式が解明できる。ワクワクしながら実際に実験を行っている院生の山崎有理さんに毎日メールを送っている。大学の仕事がとて多くなり、ベンチの前で自ら実験する機会が全く無くなってしまった。これはいかんと思いつつもどうにもならない。これが年を取るといふことかと思いつつも、もがいている毎日である。一人でも多く研究に突き進んでくれる学生さんを育てる事も大切なのだが…。

はやし よしお  
京都薬科大学  
創薬科学フロンティア研究センター  
薬品化学教室  
yhayashi@mb.kyoto-phu.ac.jp

## ペプチドを用いた生命指向型化学

### <はじめに>

私は現在、東京医科歯科大学生体材料工学研究所分子認識分野の玉村教授のもとで特任助手をしております。この度は、ニュースレターでの執筆の機会を与えていただき、編集委員の先生方にお礼申し上げます。私は昨年10月に玉村研究室に着任したばかりですので、私のポストドク時代の研究と“学生大募集中”の玉村研究室の紹介をさせていただきたいと思っております。



堤 浩

### <ポストドク時代>

私は2年前に東京工業大学生命理工学研究科の故上野昭彦先生と三原久和先生のもとで博士課程を修了しました。学生時代は、シクロデキストリンと設計ペプチドの複合化による加水分解触媒の構築を行っていましたが、次第に化学的手法を用いてタンパク質を認識、機能化するという事に興味をおぼえ、当時、九州大学先導物質化学研究所におられました浜地格教授 (現京都大学大学院工学研究科教授) のもとに博士研究員として研究に参加しました。

浜地研での最初の仕事は、鈴木カップリング反応を用いたペプチド・タンパク質表面の部位特異的修飾法の開発でした。タンパク質表面の官能基を識別して位置特異的に人工の機能分子を導入できれば、タンパク質を自在に機能化できると考えられます。そのために、通常のタンパク質上には存在しない Bio-orthogonal な官能基を組み込み、この官能基に対して特異的な有機反応の開発が進められています。その頃は、水中で適用可能な有機反応は Huisgen 環化反応や Staudinger 反応などに限られていたため、新規の反応を開発するチャンスでした。モデルタンパク質としてリン酸化ペプチドを認識・結合する WW ドメインを用いて条件検討を行った結果、部位特異的かつ高効率で蛍光色素の修飾を達成できました。得られた蛍光性 WW ドメイン

は本来のリン酸化ペプチド認識・結合能を保持しており、さらにリン酸化ペプチドの結合を蛍光強度の変化として読み出すことが可能な蛍光性バイオセンサーとして機能化することに成功しました<sup>①</sup>。また、浜地研で独自に開発したアフィニティラベル化後修飾法 (Post-Affinity Labeling Modification: P-ALM 法) の研究にも携わることが出来ました。標的タンパク質 (酵素) に対するリガンド (阻害剤) を基に設計したラベル化剤を用いて、活性中心近傍に部位特異的に反応点を導入し、ラベル化剤を選択的に除去した後に機能分子 (蛍光色素等) を導入するというものです。学生さんと協力して研究に取り組み、蛍光性カーボニックアンヒドラーゼ II (CAII) を構築することが出来ました。この蛍光性 CAII は見事に CAII の阻害剤に対する蛍光性バイオセンサーとして機能しました<sup>②</sup>。浜地研での仕事は、私に化学を通してタンパク質を機能化できる楽しさと自信を与えてくれ、非常に有意義な研究生活を送ることが出来ました。

#### <東京医科歯科大学 玉村研究室>

現在私が所属している東京医科歯科大学生体材料工学研究所は、都心のど真ん中、JR お茶の水駅から徒歩2、3分のところにあり、東京駅から一番近い国立大学です。本研究所は、母体に学部をもたないいわゆる大学院大学であり、医・歯・薬・理工の連携を基盤としたナノバイオサイエンス融合領域の研究の発展を目標としています。分子認識分野玉村研究室はその5階と6階にあり、6階の教授室に玉村教授、5階の実験室に教員スタッフ2名、受託研究員1名、修士課程の学生5名、4回生 (外部卒業研究生) 1名がいます (写真)。玉村教授は昨年の4月に京都大学大学院薬学研究科薬品有機製造学分野 (藤井研究室) から着任されたばかりですが、本研究所では珍しく流暢な関西弁がしゃべれる教授として人気を集めており、たくさん

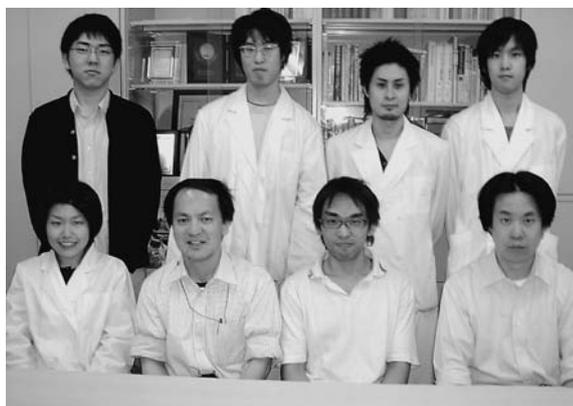


写真 玉村グループメンバー

の学生がやってきてくれています。現在のテーマとしては、ケミカルバイオロジー (化学から生物へのアプローチ) の観点から「ポストゲノム研究」に参画し、マルチ創薬ターゲットであるケモカインレセプター CXCR4のアンタゴニストおよび Protein kinase C の人工小分子リガンドの創製、ペプチド等バイオミメティックの合成法の開発などを行っています。また新興・再興感染症制圧研究の観点から「エイズ対策研究事業」に参画し、HIV 感染阻害を基盤とした感染予防に関する研究も行っています。分子認識分野には以前から助教授の先生もおられ、古くからビタミン D 等の核内受容体のリガンドに関する研究をコツコツ、着々とやっているグループもあります。本ニュースレターでは、CXCR4アンタゴニストと Protein kinase C のリガンド創製について紹介させていただきます。

#### 1. HIV 感染, がん, 慢性関節リウマチをターゲットとした CXCR4アンタゴニストの創製

ケモカイン受容体 CXCR4は7回膜貫通 G タンパク質共役型受容体であり、HIV 感染の co-receptor (第二受容体) であることが知られている他、近年、固形がん (膀胱がん, 乳がん, 小細胞肺がん等) の転移、慢性および急性リンパ性白血病の進行、慢性関節リウマチの増悪等、各種の難治性疾患に関与することが指摘されています。そのため、CXCR4はこれら難治性疾患に対する創薬標的として注目を集めています。○都大学の某 N.E 教授の、「カプトガニのペプチドがエイズに効くはず!」という鋭く野生的な直観で始まりました HIV に関する研究も、この CXCR4を通じてかなり様子が変わりました。数年前に、このカプトガニの生体防御ペプチドから導いた14残基ペプチドからなる T140が強い CXCR4アンタゴニスト活性を有すること、T140とその誘導体が HIV 感染、種々の固形がんの転移、リンパ性白血病、慢性関節リウマチに対して優れた抑制効果を示すことを見出しています<sup>③</sup>。また、非ペプチド性の低分子 CXCR4アンタゴニストも創出しています<sup>④</sup>。これら京大藤井研での研究成果を基に更なる展開、創薬にとどまらないケミカルバイオロジーを志向した機能分子の創製研究を推進しています。

#### 2. Protein kinase C (PK-C) 結合活性の向上を目指した diacylglycerol (DAG) の環化誘導体の合成

PK-Cは11種類のアイソザイムからなる family を形成するセリン・スレオニン特異的リン酸化酵素であり、生理的条件下では、内因性のリガンドである DAG をセカンドメッセンジャーとして細胞表面のレセプターを介した細胞内シグナル伝達により、細胞の生長や分化、アポトーシスにおいて重要な作用を示しま

す。また、PK-C はがんやアルツハイマー病と深く関与しているため、創薬標的として注目され、PK-C に特異的な活性化剤/阻害剤はその機能を解明するための有用なケミカルプローブとなることが期待されます。しかし、DAG は PK-C 結合活性が弱いため、DAG をベースとした高結合活性リガンドを創製するには設計に工夫を凝らす必要があります。我々（玉村教授の NIH 留学時代の Dr. Marquez グループ）は、DAG のグリセロール骨格を  $\gamma$ -lactone 環に環化することにより、PK-C との結合に必要な官能基（ファルマコフォア）である分子中の 3 個のカルボニル基およびヒドロキシ基を空間的に固定化し、結合活性を上昇させることに成功しました（図 1）<sup>6)</sup>。現在、より優れた小分子リガンドの創出および、リガンドとその結合サイトである PK-C の C1 ドメインペプチドの相互作用様式の解析について研究を行っています。

上記の CXCR 4 や PK-C は具体例ですが、単に「効きました」とか「活性が上昇しました」ととどまらず、広い視野をもって何か general な strategy になるもの、tool になるものを見出していこうと思っています。

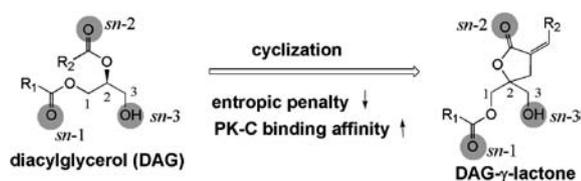


図 1 DAG の DAG- $\gamma$ -lactone 環への固定化による PK-C リガンドの創製

## <おわりに>

ゲノムプロジェクトの進展に伴い、次なる課題としてタンパク質機能の解明およびその制御（プロテオミクス）に関する研究が盛んになっています。従来、タンパク質の機能解明は変異導入等のバイオロジーにより行われる一方で、近年の合成化合物を用いて生のタンパク質の機能探索・制御を行うケミカルバイオロジー（化学により生体機能を解明、制御すること）の手法は今後益々重要になることが予想されます。ペプチド化学は、ケミカルバイオロジーにおいてタンパク質の機能探索・制御のためのケミカルプローブを創製する上で大きなウェイトを占めていると思われます。私は、化学の力で生体機能を理解し、さらに自在に機能化することを目標としており、現在はペプチドを用いたタンパク質可視化・機能化に関する研究に取り組んでおります。4 月から研究室に参加してくれている学生の指導にあたっていますが、彼らと研究の面白さ、困難さをともにしながら精進していきたいと思っ

ております。また、玉村研自体、立ち上がったばかりですので、大学院生および外部卒業研究生（4 回生）をまだまだ大募集しております。ご興味のある方は是非 <http://www.tmd.ac.jp/i-mde/www/index.html> の分子認識分野ホームページをご覧ください。

## <文献>

1. A. Ojida, H. Tsutsumi, N. Kasagi, I. Hamachi: Suzuki coupling for protein modification, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 3301-3305.
2. Y. Takaoka, H. Tsutsumi, N. Kasagi, E. Nakata, I. Hamachi: One-pot and Sequential Organic Chemistry on an Enzyme Surface to Tether a Fluorescent Probe at the Proximity of the Active Site with Restoring Enzyme Activity, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 3273-3280.
3. H. Tamamura, H. Tsutsumi, N. Fujii: The Chemokine Receptor CXCR 4 as a Therapeutic Target for Several Diseases, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2006**, *6*, 109-120.
4. H. Tamamura, A. Ojida, T. Ogawa, H. Tsutsumi, H. Masuno, H. Nakashima, N. Yamamoto, I. Hamachi, N. Fujii: Identification of a New Class of Low Molecular Weight Antagonists against the Chemokine Receptor CXCR4 Having the Dipicolylamine-Zinc(II) Complex Structure, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 3412-3415.
5. H. Tamamura, D. M. Sigano, N. E. Lewin, M. L. Peach, M. C. Nicklaus, P. M. Blumberg, V. E. Marquez: Conformationally Constrained Analogues of Diacylglycerol (DAG). 23. Hydrophobic Ligand-Protein Interactions versus Ligand-Lipid Interactions of DAG-Lactones with Protein Kinase C (PK-C), *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 4858-4864.

つつみ ひろし  
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所  
機能分子部門 分子認識分野 特任助手  
e-mail: tsutsumi.mr@tmd.ac.jp

## 湯婆婆の温泉町

神々だけでなくヒトの病気もさまざまである。温泉に浸かって治せるものもあれば、臓器をそっくり取り替えるときもある。病気という言葉自体がおそろしく広い概念を含む。われわれの周りで最もヒトの病気に近い仕事をしているのが大学の医学部であろう。この世界は、先端医療や個の医療をめざし、三大疾患と生活習慣病はもちろん、アンチエイジングやアロマセラピーまで取り扱う。どういう巡り



赤路 健一

会わせか、この不思議の世界の小さな大学の隅っこでペプチドや蛋白質を扱うことになった。すぐにわかったことは、大学の研究室で化合物を扱う世界と病気を診断し治療する世界の隔たりがとても大きい、ということである。結果として表現される疾患とその原因を化合物のレベルで説明するため、膨大な研究が進められている。しかし、原因と結果を結ぶ糸が錯綜し、なかなかクリアーカットに物事を説明できない。ペプチドや蛋白質は、このような研究における重要なファクターのひとつである。かくて、プロテオームやペプチドーム、メタボロームなどの各種プロジェクト研究に少なからぬ研究費が投入されるが、選択と集中の原理で働きの悪い末端には回らない。そんなこんなで、私たちの小さな研究室では、疾患に関連する蛋白質の機能を制御できるペプチド関連化合物の合成と評価を地道に進めることにした（掟に触れると豚にされる！）。

というわけで少しだけ研究室紹介。私たちの研究室で対象にしている疾患関連蛋白質は主に3つある。一つ目は、ヒト白血病ウイルス HTLV-1 のプロテアーゼ。このウイルスは日本西南部の風土病 ATL (adult T-cell Leukemia) の原因ウイルスである。ほとんど日本固有の疾患とっていいので、欧米を中心とする major 研究室ではまず研究されない。世界中の研究は同属ウイルスであるエイズウイルス HIV に集中している。HTLV-1 は HIV に比べ潜伏期間も長い。しかし、いったん発症すると生存率が極端に悪い。亡くなるのはほとんどが日本人である。というような次第で、このウイルスの増殖に必須であるプロテアーゼの機能阻害によるウイルス増殖抑制を狙い、化合物合成と評価を進めている。ただし、評価系がそこいらに転がっているわけではないので、プロテアーゼの調製からはじめた。阪大蛋白研の相本先生には何から何までお世話になった。あらためて、厚く御礼申し上げる。現在、手作りの評価系を使っているような立体配置を持った化合物の評価をすすめ、阻害活性発現までこぎつけた。

二つ目は、SARS ウイルスのプロテアーゼ。SARS はよく知られたウイルス性疾患であるが、これもアジアの風土病(?)で欧米ではあまり研究対象になっていない。該当ウイルスの cDNA を含むプラスミドからプロテアーゼを調製することからはじめているが、このプロテアーゼも一癖二癖ありそうである。

三つ目は P 糖蛋白質、薬剤の多剤耐性に関連する蛋白質である。がんの化学療法はがん治療の有力な選択肢のひとつであるが、抗がん剤の副作用が強く耐性も出る。患者さんにとってつらい治療法となる可能性がある。P 糖蛋白質は、この抗がん剤耐性発現の鍵とな

る蛋白質のひとつである。医学部の診断・治療にかかわる部門と共同して、この P 糖蛋白質機能の阻害を利用する多剤耐性の超早期診断ができないかと模索を始めている。

いずれの研究も華やかなものではないが、湯婆婆の温泉町で仕事をしてみようという若者が迷い込み、一回り大きくなって人間の世界へ戻ってくれることを期待している。

あかじ けんいち  
京都府立医科大学・大学院医学研究科  
E-mail; akaji@koto.kpu-m.ac.jp  
HP (少し古いですが);  
<http://www.hnz.kpu-m.ac.jp/~konno/>

## Korean Peptide Symposium に出席して

第9回 Korean Peptide Symposium が昨年(2005年)の12月2日ソウル Konkuk 大学(建国大学)にて、Yangmee Kim 教授(Konkuk 大学)、Dongyeol Lim 教授(Sejong 大学)のお世話で開催されました。韓国ペプチド学会と日本ペプチド学会間で、互いのペプチドシンポジウムに研究者を相互に派遣する協定が結ばれています。2005年度は、木曾会長の推薦を受け、日本側より坂口和靖教授(北海道大学理学研究科)そして著者(大高)が参加させていただきました。韓国以外からは、坂口先生、大高の他、オーストラリアメルボルン大学の John Wade 先生が招待されていました。



大高 章

さて、シンポジウムの方ですが、口頭発表(英語)は、全て基本的に招待講演形式(海外からの参加者は40分、韓国内および Technical Session は30分の発表時間)で行われ、10題の発表がありました。韓国におけるペプチド研究の動向を知っていただくためにも、口頭発表の演題名を列挙させていただきます(敬称略)。  
“The Relaxin Peptide Family: New Members and Unexpected Functions and Clinical Applications” by Wade;  
“PTD-mediated Protein or Gene Therapeutics for Immunological Diseases” by Sang-Kyou Lee;  
“Development of Non-peptidic Nuclear Localization Signals and their Application in Chemical Biology” by Seung Bum Park;  
“Review of Peptide Drugs by Solid Phase Chemistry in 2006 (Technical Session)”

by Hossain Saneii; "Development of Methodologies for Synthesis of Membrane Proteins" by 大高; "Self-aggregation mechanism of the Active Fragment derived from Tenecin 1, an Insect Defensin, and the Unique Function of Cysteine Residue(s) of Membrane-active Peptides in Biological Process" by Keun Hyeung Lee; "Folding Simulations of Small Proteins" by Jooyoung Lee; "Mutation of Tetramerization Domain in Tumor Suppressor Protein p 53" by 坂口; "Helical Peptide Packing Interactions in Transmembrane Channels and Pores" by Sanguk Kim; "Expression, Purification and NMR Structural Studies of Transmembrane Peptide" by Yongae Kim となります。日本ペプチド学会は、その起源をアミノ酸やペプチド化学に遡ることが出来ますが、韓国ペプチド学会 (KPS) は、日本とは少し趣が異なり、有機化学というよりは、物理化学、生化学的な方面からの参加者が多いとの印象を受けました。また、韓国の研究者の一般的傾向ですが、海外 (特に米国) の大学で大学院、ポスドクを経験した後、韓国でポストを得られている先生が多いせいか、発表されていた先生方の講演は、アメリカナイズされているなとの印象を受けました。これら口頭発表以外に、お昼休みにポスター発表 (42題) の機会が設けられていました。次回学会は、第10回の記念に、2日間の予定でソウルにて行うとのことです。さて、今回の Korean Peptide Symposium 参加は、著者の初めての韓国行きでした。実はその後、今年4月GW前に光州で開催されました The 6<sup>th</sup> International Symposium on Peptide and Protein Material に東工大三原教授とともに参加させていただきました。さらに、GW明けには、京大藤井、二木両先生とともに済州島で開催された The 11<sup>th</sup> Korea-Japan Joint Symposium on Drug Design and Development に参加して参りました。短期間の間に、3度韓国を訪問し、韓国のペプチド研究者の知り合いも一挙に増えました。両国学会の、互いの発展のため、今後とも微力を尽くしたいと思います。会員の皆様方のご協力をお願いいたします。最後になりますが、今回、シンポジウム参加の機会を与えてくださいました、KPS 会長 Kyung-Soo Hahn 教授 (Chousun 大学)、木曾会長に御礼申し上げたいと思います。

おおたか あきら  
徳島大学大学院  
ヘルスバイオサイエンス研究部  
分子機能設計学分野  
薬科学教育部 機能分子合成薬学分野  
e-mail: aotaka@ph.tokushima-u.ac.jp

## 学会より

### 第43回ペプチド討論会・第4回ペプチド工学国際会議

International Conference of 43rd Japanese Peptide Symposium/4th Peptide Engineering Meeting (43JPS/PEM4)



"Peptide Science and Engineering in Chemical Biology"

主催 日本ペプチド学会

共催 ペプチド工学国際会議

会期 11月5日(日)～8日(水)

会場 パシフィコ横浜アネックスホール  
(横浜市西区みなとみらい)

プロシーディング原稿・事前参加申込締切 7月21日(金) プロシーディング (学会当日配布) の締切が例年と異なります。締切以降は Peptide Science 2006 には掲載されません。ご注意ください。国内の参加者には参加費のコンビニ支払いをお願いしています。詳細は日本ペプチド学会ホームページを参照下さい。  
<http://peptide-soc.jp/>

### 第2回国際生物分子と関連化合物シンポジウム

2nd International Symposium on Biomolecules and Related Compounds (2nd ISB)

(43JPS/PEM4サテライトミーティング)



主管 2nd ISB 組織委員会

共催 京都薬科大学21世紀COEプログラム「伝承からプロテオームまでの統合創薬の開拓」・京都薬科大学 創薬科学フロンティア研究センター

会期 平成18年11月10日(金)～12日(日)

会場 京都薬科大学 愛学館 (京都市山科区御陵中内町5)

協賛 日本ペプチド学会ほか

口頭及びポスター発表の演題を募集しております。口頭発表は8月21日、ポスター発表は9月21日締切。参加申込み受付中。詳細はホームページ ([http://www.kyoto-phu.ac.jp/2nd\\_isb/](http://www.kyoto-phu.ac.jp/2nd_isb/)) をご参照ください。

## 第9回ペプチドフォーラム

「膜透過ペプチド」国際ミニシンポジウム  
膜透過ペプチド：化学，生物学と臨床応用  
Membrane-permeable peptides:  
Chemistry, biology and therapeutic applications  
(43 JPS/PEM4サテライトミーティング)  
会期 2006年11月10日（金）～11日（土）  
会場 京都大学薬学部記念講堂（京都市左京区吉田  
下阿達町）  
主催 日本ペプチド学会  
協賛 日本薬学会他  
オーガナイザー 二木史朗（京大化研），  
松崎勝巳（京大院薬）  
ポスター発表（20件程度を募集）  
申込締切 9月1日（金）  
事前参加申込締切 9月30日（土）  
詳しくは<http://www.scl.kyoto-u.ac.jp/~bfdc/cpp.html>をご  
覧下さい。

## 第39回若手ペプチド夏の勉強会

若手ペプチド夏の勉強会（日本ペプチド学会主催）  
は、ペプチド科学および関連研究を行っている大学・  
企業の研究者、学生を対象として、自由で活発な情報  
交換を通して相互のレベルアップを図るために毎年夏  
開催されています。詳細は日本ペプチド学会ホーム  
ページをご覧ください。多数のご参加をお待ちしており  
ます。<http://peptide-soc.jp/>  
日時：平成18年8月6日（日）～8日（火）  
場所：草津セミナーハウス（群馬県吾妻郡）  
問い合わせ先：山田 圭一  
〒376-8515 群馬県桐生市天神町1-5-1  
群馬大学工学部材料工学科機能物質化学講座  
E-mail: [yamada@chem.gunma-u.ac.jp](mailto:yamada@chem.gunma-u.ac.jp)

## 平成18年度日本ペプチド学会奨励賞候補者の 推薦について

平成18年度日本ペプチド学会奨励賞候補者を学会賞  
等選考内規にしたがって募集します。

選考内規については、学会ホームページからJPSの  
詳細に入り、日本ペプチド学会会則の最下段をご覧  
ください。

下記の“推薦理由書の作成にあたって”に従って推  
薦書を作成し、会長までご推薦下さいますようお願い

いたします。

推薦書の書式は次のURLから入手できます。ただ  
し、印鑑は必要ありません。

<http://www.peptide-soc.jp/info/030107/shorei.doc>

推薦書、業績リスト、主要論文のコピーなどの書類  
は以下のメールアドレスまでpdfファイル形式で添付  
書類としてご送付ください。

なお特別な事情がある場合は、書類での応募も受け  
付けます。

学会庶務担当理事 相本三郎宛

[aimoto@postman.protein.osaka-u.ac.jp](mailto:aimoto@postman.protein.osaka-u.ac.jp)

〒565-0871 吹田市山田丘3-2

大阪大学蛋白質研究所

締切：平成18年7月21日（必着）

### “推薦理由書の作成にあたって”

1. 1ページ目様式を含めA4用紙に作成のこと。
2. 用紙の余白は上下左右とも約2cmとり、タイト  
ルを除いて12ポイント程度の活字で印字すること。
3. 原稿は横書きとし、  
推薦者：所属、会員番号、氏名（印鑑不要）  
被推薦者：研究課題、所属、ペプチド学会会員番  
号、氏名につづいて、本文を2000字程度にまとめ  
ること。
4. 業績リストならびに主要論文3編までのコピー  
（各1部）、ペプチド討論会（含ペプチド化学討論  
会）での発表リスト一覧を添付すること。

### 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](mailto:hmiyara@bio.titech.ac.jp)

大高 章

（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部）

TEL 088-633-7283, FAX 088-633-9505

e-mail: [aotaka@ph.tokushima-u.ac.jp](mailto:aotaka@ph.tokushima-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](mailto: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](mailto:iori@bse.kyutech.ac.jp)

野水 基義（東京薬科大学薬学部）

TEL 0426-76-5662, FAX 0426-76-5662

e-mail: [nomizu@ps.toyaku.ac.jp](mailto:nomizu@ps.toyaku.ac.jp)

（本号編集担当：大高 章）