



PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

No.71

2009 年 1 月

THE JAPANESE PEPTIDE SOCIETY

<http://peptide-soc.jp>

新年のご挨拶

新年あけましておめでとうございます。健やかなる新年を迎えられたことと心からお慶び申し上げます。

日本ペプチド学会の会員諸氏のご健闘を反映し、ペプチド討論会では年々バラエティーに富んだ研究が発表されるようになりました。喜ばしいかぎりです。



相本 三郎

ところで、世間を見回してみますと、人間社会も自然界も困った問題に直面しております。環境問題にしても、経済問題にしても、高をくくってきた、あるいは自己の都合を優先させてきた付けが回ってきたのか、この先一体どうなるのか、という不安が社会全体を覆っております。しかし、現下の危機的状況に直面して、生き様を根本的に変えなければならないのではなかろうかという声が世界的に高まってきたことは歓迎すべきことではないかと思えます。「なんか変!」、「変えなければいけない」、「変わらなければいけない。」ということか、平成 20 年の「今年の漢字」に「変」が選ばれたことに共感を覚えます。

このような時代であればこそ、人に見えないものを見、人の思いつかないことを想像し、人が作れないものを作る科学者・技術者こそ、明日の社会を造るコアとして社会の中心で活躍すべきでしょう。調和のある人間社会の仕組みや自然との調和を提案し、新しい時代を切り開くことができるのは、自然に対する理解を深め、最先端技術の開発を目指して日夜挑戦を続けている科学者・技術者に他なりません。現在の大きな潮流の変化に真正面から対峙するなら、研究者に自然に対する新しい視点をもたらし、それは 20、30 年後の社会を変える革新的技術へと発展していくものと期待されます。

では、研究者側はいかにして新しいフロンティアに挑む体制をつくり育てるか。言い古されていることではありますが、研究・教育現場における伝統・文化を変えることから始めるのが手取り早いように思います。これは言うほど容易なことではないとは思いますが、変わることに成功したグループは、社会に大きく貢献できる成果を将来上げることができるのではなかろうかと思えます。

現在、大学では、大学から頂ける研究経費は年間必要経費の何分の 1 かで、大学によっては、それは限りなくゼロに近い数字ではないかと思えます。そのため、

研究資金の多くを目的が設定された“先端的研究”を支援する資金で賄うことになります。このような資金に頼って研究室を運営しますと、申請書に記載した目的に沿ってデータ・成果を出すために、黙々と研究をすることになります。想定とは異なる結果が出てでもそれを追っかけるゆとりはありません。大学は、「文化の創造と真理の探究を行う場であり、社会の発展を担う人材の養成と基盤的研究、並びに社会の要請に応える先端的研究を行う」ことを使命とする組織であります。したがって先端的研究の遂行は勿論重要です。しかし「人材の養成」や「基盤的研究」との間のバランスを取り損ねると、大学、ひいては日本の科学・技術力は急速に衰退するのではないかと危惧しております。

このような環境の中で、いかにパラダイムシフトを引き起こすような研究成果を出せる研究室を作り、学生を育てていくか。その鍵は研究室の運営体制にあるのではないかと思います。年長者は、研究室を自身の研究哲学やアイデアを若い人とフランクにかつ楽しく議論できる場とし、さらに、自分と異なる意見を言ってくれる学生や若手研究者を宝と思って育てる、そのような研究室を作り上げることができれば、目的型研究資金で研究を進めていても、それを超越して、若い人の発見や革新的技術開発の芽を育てることができる可能性がでてくるのではないのでしょうか。

一方、先生や先輩が学生の意見に耳を傾けようとしても、学生の方が引いていては、日本の将来に展望はありません。わたしは講義でいつも言っているのですが、現在のペプチドライゲーション法は James Blake が大学院生の時に思いついたペプチドの縮合法が切っ掛けとなって生まれたものです。論文を読んで疑問に思ったこと、目の前で起こった変な反応が、将来ペプチド科学を変えるような大きな潮流を生み出す切っ掛けになるかも知れないのです。今の大学院生は、いろいろなことを考えていてもあまりそれを外に出さない、心優しく物静かな人が大多数です。何かと人騒がせな団塊の世代のようにっていただきたいなどとは決して言いませんが、先生や先輩、上司と心を開いてどしどし議論してみたいかがでしょうか。きっと、ものを観る目は研ぎすまされ、将来、きっと指導的研究者として活躍できるようになるでしょう。

自由な発想で辺りを見回すと、驚くような機能をもつペプチドが、発見されるのを待っているかも知れません。微生物の生態やヒトの心理にペプチドが大きく関わっているかもしれませんし、自然環境の改善や食糧問題の解決に貢献できるペプチドが見出されるかも

知れません。ちなみに20年後のペプチド討論会で発表する仮想演題をこの1年を掛けて考えてみるのも楽しいかも知れません。そして、まだ見つけていない人は、自分の人生を賭けられるものをぜひとも見つけて欲しいと思います。もしそれがペプチド科学であれば大歓迎です。イマジネーションの湧く限り、惜しまずに努力する限り、夢は必ず実現します。

ペプチド学会では、日本ペプチド学会賞、ペプチド学会奨励賞や海外の学会での発表を支援するためトラベルアワードを設けております。今年は、6月に第21回アメリカンペプチドシンポジウムが、10月には第8回オーストラリアンペプチドコンファレンスが、11月には第46回ペプチド討論会とアジア・パシフィック・国際ペプチド討論会が開催されます。トラベルアワードに奮って応募し、海外での発表に挑戦していただきたいと思います。

本年が希望と歓喜に満ちた年となることを祈念し、新年のご挨拶とさせていただきます。

あいもと さぶろう
大阪大学蛋白質研究所 蛋白質有機化学研究室
aimoto@protein.osaka-u.ac.jp

Akabori Memorial Awardを受賞して

このたび、Akabori Memorial Awardのような国際賞を賜り、大変うれしく光栄に存じます。特にヨーロッパの研究者の方々には、*O*-アシルイソペプチド法やクリックペプチドの研究などで競争相手(friendly competitor)であるにもかかわらず、私を受賞者として推薦して下さったことに対し、非常に驚いているとともに、公正な評価に大変感銘し、深謝している次第です。

Rao Makinei博士が日本ペプチド学会へ寄贈された多額の寄付金を基金として日本ペプチド学会が国際賞を創設したのは10年近く前になります。故赤堀二郎

大阪大学名誉教授(元大阪大学総長、初代蛋白質研究所所長、学士院賞、文化勲章受賞)が始められたペプチドセミナーが現在の日本ペプチド学会へ発展したことを記念して“Akabori Memorial Award”と名付けられました。ご遺族の許可を得て、赤堀先生の肖像がレリーフになったメダルも作成されました。

このような経緯で、国際的にペプチド研究に貢献した研究者に授与するとして創設されたAkabori Memorial Awardですので、米国とヨーロッパの研究者が受賞するものと思っていました。第1回の2000年は予想通りドイツのJung教授でした。第2回の2002年は当然米国からだろうと思っていたところ、下西先生の「ポストゲノム時代のペプチド・たん白質のマススペクトロメトリー研究」が選ばれました。この2002年は田中耕一氏、Wüthrich先生たちの「たん白質のNMRとマススペクトロメトリー研究」がノーベル化学賞に輝きましたので、それに先んじて、下西



木曾 良明

先生にAkabori Memorial Awardを授与された選考委員会の慧眼に感服したのを記憶しております。その後の科学研究をはじめとするあらゆる分野のグローバル化の流れの中で、結局現在まで第3回がオーストラリア、第4回がフランスからと、米国からの受賞者が出ていないのは少し気になっています。

地球が誕生したのは46億年前で、その時代には物質は誕生していましたが、アミノ酸・ペプチド・たん白質のような生物分子は存在していませんでした。地球誕生から数億年で、現在のウイルスや動物、植物、ヒトが使っている生物分子が現れました。分子の進化という観点からみると、たん白質・核酸のような高度な生物分子が非常に早くにできたのは驚くべきことだと思います。

その物質が現在も使われているのには意味があるように思います。というのは、アミノ酸をつないでいるペプチド結合は比較的安定で、かつ加水分解することも可能であり、水素結合をつくることもできます。それによって様々な構造もとることができ、また側鎖の官能基によって機能を発揮できるようになります。ということから考えると、たん白質が進化の最終物質のような気がしてきます。

ウイルスの様にヒトとは比べようがない位簡単に単なる有機化合物の集合体で無生物に近いようなものでも複雑な酵素たん白質を使っているのは不思議な気がします。

この様に生命にとって重要なアミノ酸・ペプチド・たん白質の研究に携わることができたのは幸いなことでした。博士論文は矢島先生のご指導のもと、アミノ酸58個からなる「BTI(塩基性トリプシンインヒビター)の固相上での区分縮合法による合成」でした。固相ペプチド合成法を開発したMerrifield教授がノーベル化学賞を受賞するのは当然と思っていましたが、このBTIのX線結晶構造解析を行ったHuber博士が後にノーベル賞を受賞したのには驚きました。またさらに先ほど述べたようにBTIのNMR解析を行ったWüthrich先生がノーベル賞を受賞したことは喜ばしいことでした。

ピッツバーグ大学のHofmann先生のところで開発した「アビジン-ビオチン」キャッチ(ABC)理論は現在生命科学分野で汎用されている方法論になりました。非常に興味ある実験研究でしたので、日本に戻ってからHofmann先生の了解を得てビオチンを大量に調達して共同研究をしていましたが、30年近く前のことで、当時の知見やテクノロジーがまだ未成熟だったこともあってうまくいきませんでした。近年の科学技術の進歩により、少しずつ方法論も向上してやっと最近、林良雄教授がABC法を使った論文を発表してくれました。

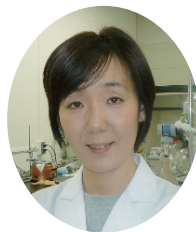
徳島大学並びに京都薬科大学においても、生命活動に本質的なペプチドの合成化学を中心に、創薬科学を指向してヒトに貢献するペプチドホルモン研究ならびに酵素阻害剤研究を行ってきました。幸い、日本のみならず米国を中心として世界の一流の研究室と共同研究をすることができ、国際的に一定の貢献をすることができたのではないかと考えています。これもひとえに、ご指導いただいた先生方、先輩・同輩の方々、共

同研究でお世話になった先生方，そして研究を実施・支援してくれたスタッフ及び学生諸氏のおかげです。皆様の温かいご支援に心より感謝申し上げます。

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

平成 20 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頂き，大変光栄に思っております。また，今後もペプチド科学を基盤とした研究教育に専心するべく，身の引き締まる思いです。ご推薦いただきました川崎紘一先生，学会長の相本三郎先生をはじめ，理事，幹事，評議員，選考委員の諸先生方に，この紙面をお借りして改めて御礼を申し上げます。また，本受賞は私個人としてのみならず，神戸学院大学薬学部川崎研究室（第一研究室第一講座）の研究を評価していただいたものとして大変喜んでおります。本稿では受賞対象になりました「グリーンケミストリーを志向したペプチド合成～水溶液中でのペプチド固相合成法の開発」¹⁾について論述します。



北條 恵子

1. はじめに

前世紀初頭より大きく前進してきた有機合成化学ですが，この 100 年間有機溶媒中で反応を行うというのが科学者の常識となっていました。しかし近年，地球の汚染や温暖化が問題とされ，最終的には燃焼処理される有機溶媒はその使用の低減化が望まれているのが現状です。有機溶媒を使用しない環境調和型有機合成への転換，すなわち環境に負荷をかけない新たな方法論の開発と発展が急務となっています。一方，分子生物学の飛躍的な発展，テーラーメイド医療にむけた医薬品開発の重要性の向上に伴い，ペプチドなど生体由来高分子の化学合成による調製の必要性が急激に高まっています。ペプチドの化学合成は，たいていその各アミノ酸をbuilding blockとして，有機溶媒中，連続的な縮合反応によって行われており，固相合成法がその中心的な役割を果たしています。しかし，その工業合成はもとより実験室レベルの合成においても環境調和型の固相合成が望まれていることは言うまでもあ

りません。そこで，従来型のペプチド固相合成から，有機溶媒を使用しない環境調和型ペプチド固相合成への転換を目指して，環境にやさしい溶媒として「水」を選択し，「水」中でのペプチド固相合成法の開発に着手しました。

2. 水溶性保護アミノ酸を用いる水中ペプチド固相合成の開発

固相反応は液相と固相の不均一系反応です。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ります。しかし，通常のペプチド合成で用いられる保護アミノ酸のたいていは水に難溶です。一方これまでに，水溶性保護基や水溶性活性エステルなどを用いる水中でのペプチドの液相合成の例がいくつか断片的に報告されていました。そこで，水溶性保護アミノ酸を用いる水中固相合成を展開することとしました。まず，水中反応を行うための新規な水溶性アミノ保護基として 2-(4-sulfophenyl) ethoxycarbonyl (Sps)²⁾，2-[phenyl (methyl) sulfonio] ethoxycarbonyl (Pms)³⁻⁵⁾，及び ethanesulfonylethoxycarbonyl (Esc) 基⁶⁾ をデザインしその保護アミノ酸を合成しました（図 1）。Sps保護したアミノ酸は，優れた水溶性と結晶性を持っていました。また，Sps基は温和な塩基性条件で素早くβ脱離する保護基でした。またPms保護アミノ酸も良好な水溶性を示しました。Esc基は水溶性や塩基での脱離性という面からはPms，Sps基に劣る反面，有機溶媒に対してやや良好な溶解度を示す保護基でした。

次にこれら水溶性保護基で保護したアミノ酸を用い，固相上での水中縮合反応を検討しました。固相法で効率的な合成を行うには，溶媒による樹脂の膨潤が不可欠です。そこで，水中でも膨潤するTentaGel樹脂を選択し，種々の水溶性縮合試薬（WSCD，TSTU，TNTU，及びDMT-MM）と反応添加剤（HONB，HOSu，HOBt，及びHOAt）を用いる反応条件について検討しました。その結果，WSCDにHONBを加え，さらにDIEAを添加する条件が，最も効率よく水中固相上での反応を進行させることを見いだしました。

続いて，水溶性保護アミノ酸を利用した水中固相合成のためのプロトコル，すなわち全工程の溶媒を水系で行うプロトコルを組み，TentaGel樹脂上でLeu-enkephalinamideの水中合成を検討しました。結果，Pms，Esc，及びSpsいずれの水溶性保護アミノ酸を用いた場合においても，Leu-enkephalinamideの合成に成功しました。これは，全工程水中，つまり各工程の反応，反応終了後の洗浄，これらに用いる溶媒全てを水系溶媒で達成したペプチド固相合成の初めての報告となりました。これまでに報告されている水溶液中で

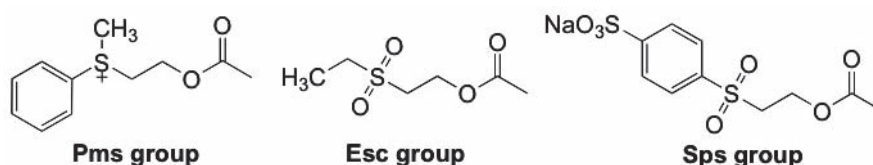


Fig. 1 New water-soluble protecting groups: Pms, Esc, and Sps groups

の固相有機反応は、単工程のみ水を溶媒としている例がほとんどです。この成功は、単なる水中での固相反応というだけでなく、有機溶媒を使わない連続的な多工程固相合成であるという点でも意義があるといえるでしょう。

固相合成の利点の一つとして、その工程を自動化に展開しやすい点が挙げられます。Esc基には、自動化時反応を追跡するためのUV吸収の部位がなく、またPms基は、そのオニウム塩構造のため安定性に欠ける傾向にあります。一方、Sps基は、UV吸収をもつ芳香環、高い水溶性と結晶性を示すスルホン酸ナトリウム塩構造をもち、最も自動化に対応できる可能性をもっています。筆者らが行ったSps保護アミノ酸をbuilding blockとした多工程の水中合成のブレイクスルーは、水中固相合成の一般汎用化、自動化への展開を期待させるものであるともいえます。

3. 水分散型保護アミノ酸ナノ粒子を用いる水中ペプチド固相合成の開発

最適のアミノ酸保護基を選択することは、ペプチド合成において重要な戦略の一つです。現在、ペプチド固相合成のほとんどは、Fmoc法で行われており、その側鎖保護基にはあらゆる種類の保護基が用意されすでに市販されています。しかし、Fmoc保護アミノ酸は、ほとんど水に溶解しないので、水中固相合成は不適とされ、その利用は検討されてきませんでした。そこで、新しい技術としてFmoc保護アミノ酸を水分散型ナノ粒子化して水中固相合成に利用する方法を提案しました(図2)⁷⁾。難溶性薬物の機能改善を目的とした粒子設計として、粒子のナノサイズ化が行われてい

ます。粒子をナノサイズに粉碎すると、比表面積の増大、多成分との均一混合などにより、バイオアベイラビリティの改善がしばしば見受けられます。同様、Fmoc保護アミノ酸を水に均一に分散したナノ粒子にすれば、その比表面積は増大、加えて水中で樹脂と均一に混合できるようになり、結果、水中でもFmoc法による円滑な固相反応が期待できると考えました。こういった水分散型ナノ粒子をbuilding blockとして用いる水中反応の報告例はこれまで知る限りありませんでした。また、水分散型ナノ粒子は、濾過により樹脂と分離でき、また、電解質添加や超遠心分離などして析出沈降させれば、容易に水から分離できます。従って、反応後の溶液からの原料回収及び水循環型の合成方法に展開できる技術といえます。

まず、Fmoc保護アミノ酸の水系分散型ナノ粒子の調製を行いました。ここには、Fmoc-Phe-OHのナノ粒子の調製について示します。Fmoc-Phe-OHに分散添加剤としてPEGを加え、ジルコニアビーズを利用した遊星ボールミルによって水中で粉碎しました。得られた水分散型ナノ粒子の粒子径を動的光散乱法により測定したところ200～400nmでした。走査型電子顕微鏡の投影からもナノサイズの粒子が観察されました。

次に、水分散型ナノ粒子を用いた水中固相上での縮合反応について、縮合試薬をWSCDとして、HONB、DIEA加えた条件下検討を行いました。その結果、ナノ粒子を用いた縮合反応は、水中固相上にもかかわらず、30分と短時間で定量的に進行することを見いだしました。これは、ナノ粒子が樹脂と均一に混合されたことによると考えられます。また、ナノ粒子は普通の

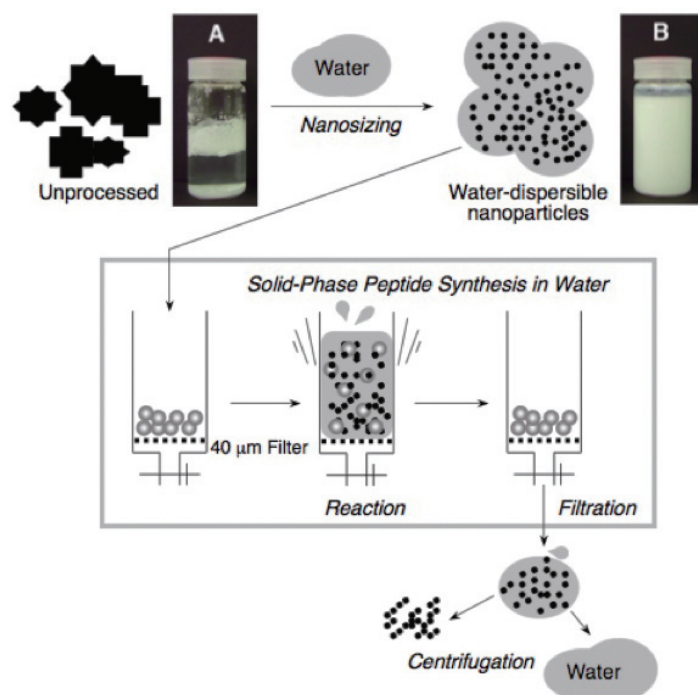


Fig. 2 SPPS in water using water-dispersible Fmoc-amino acid nanoparticles. (A) Unprocessed Fmoc-Phe-OH; (B) Fmoc-Phe-OH aqueous suspension processed into water-dispersible nanoparticles.

粒子と比較して非常に細かくその比表面積が非常に大きいなど、従来にはない新たな物理特性をもっています。従って、この反応の促進は、ナノ粒子化によって獲得した新たな物理的特性によってもたらされているのかもしれません。

水分散型ナノ粒子としたFmoc保護アミノ酸を用いるLeu-enkephalinamideの水中固相合成を検討しました。固相はTentaGel樹脂として、縮合反応をWSCDとHONB, DIEAによって行う水中合成のプロトコルによって行いました。収率は、76 %でした。また、樹脂より切断後の粗ペプチドの純度は90 %以上と高く、従来の有機溶媒中でのFmoc法による合成の結果により近づいた結果が得られました。

これまで水分散型ナノ粒子のbuilding blockを用いる水中反応例、さらにその固相反応例の報告はありません。従来の固相法は、「固体と溶液の反応」ですが、本法は「固体とサスペンションの反応」であり、溶媒に不溶物をナノ粒子として溶媒に懸濁させて反応させるナノケミストリーとしてあらゆる有機反応への応用が期待できます。今後building blockのナノ粒子化による反応特性の知見は、新たな有機合成反応の足掛かりとなるでしょう。

4. 水中固相合成法とグリーン・サスティナブルケミストリー

科学技術における重要課題に「グリーン・サスティナブル ケミストリー」が挙げられ、有機溶媒使用の低減化、毒性の少ない試薬の利用が望まれています。しかし、現在、固相合成のほとんどが有機溶媒中で行われており、水中での試みは特殊な例に限られています。試薬、building block等の水に対する難溶性が、それらを利用した水中反応の試みと一般汎用化を障害しています。本研究では、building blockの難溶性解決の方法として水溶性基の導入と水分散性をもたせることを提案し、また、ペプチド合成においてそれを実証しました。この水中ペプチド固相合成の挑戦は「環境にやさしい溶媒・水」を利用する固相合成反応の新たな開発でもあり、「グリーン・サスティナブル ケミストリー」に寄与する新たな化学合成法への扉を開く一助になると期待しています。

これらの研究は、神戸学院大学薬学部川崎紘一教授のご指導のもと遂行したものであり、川崎先生に心から感謝申し上げます。また、共同研究でご指導いただきました神戸学院大学薬学部福森義信教授、市川秀喜博士ならびに、研究遂行にあたりご協力いただきました前田光子博士、川崎研究室の学生諸氏にこの場をお借りして心から感謝申し上げます。さらに、研究遂行にあたりご助言、温かい励ましをいただきました神戸学院大学薬学部岡田芳男教授、津田裕子教授ならびに宮崎杏奈氏に感謝申し上げます。

【参考文献】

- 1) Hojo, K., Ichikawa, H., Fukumori, Y. and Kawasaki, K Development of a method for the solid-phase peptide synthesis using nanoparticulate amino acids in water. *Int. J. Peptide Thera.*, in press.

- 2) Hojo, K., Maeda, M. and Kawasaki, K. 2-(4-Sulfophenyl) ethoxycarbonyl group: a new water-soluble *N*-protecting group and its application to solid-phase peptide synthesis in water, *Tetrahedron Lett.* **45**, 9293–9295 (2004).
- 3) Hojo, K., Maeda, M. and Kawasaki, K. 2-[Phenyl(methyl) sulfonio]ethoxycarbonyl tetrafluoroborate, and its application to peptide synthesis, *J. Peptide Sci.* **7**, 615–618 (2001).
- 4) Hojo, K., Maeda, M., Takahara, Y., Yamamoto, S. and Kawasaki, K. A new reagent, 2-[phenyl(methyl)sulfonio] ethyl 4-nitrophenyl carbonate tetrafluoroborate (Pms-ONp), for preparing water-soluble *N*-protected amino acid. *Tetrahedron Lett.* **44**, 2849–2854 (2003).
- 5) Hojo, K., Maeda, M. and Kawasaki, K. Solid-phase peptide synthesis in water. III. A water-soluble *N*-protecting group, 2-[phenyl(methyl)sulfonio]ethoxycarbonyl tetrafluoroborate, and its application to peptide synthesis. *Tetrahedron* **60**, 1875–1866 (2004).
- 6) Hojo, K., Maeda, M., Smith, T. J., Kita, E., Yamaguchi, F., Yamamoto, S. and Kawasaki, K. Peptide synthesis in water IV. Preparation of *N*-ethanesulfonylethoxycarbonyl (Esc) amino Acids and their application to solid phase peptide synthesis, *Chem. Pharm. Bull.* **52**, 422–427 (2004).
- 7) Hojo, K., Ichikawa, H., Maeda, M., Kida, S., Fukumori, Y. and Kawasaki, K Solid-phase peptide synthesis using nanoparticulate amino acids in water. *J. Peptide Sci.* **13**, 493–497 (2007).

ほうじょう けいこ
神戸学院大学薬学部
hojo@pharm.kobegakuin.ac.jp

平成 20 年度Excellent Stone Awardを受賞して

まずは、若手口頭発表に演者として参加する機会を与えていただいた東京薬科大学の野水基義先生をはじめ、審査員の先生方に、この場を借りてお礼を申し上げます。今回、2008年10月29日から31日にかけて船堀で開催された第45回ペプチド討論会は、私にとって生涯忘れることのない会議となりました。10月30日の授賞式で、京都大学の理事を務めておられる藤井信孝先生から賞状をいただいた時には、これまで積み重ねてきた努力が報われたような気がして、涙が出るほど嬉しかったのを今でも覚えています。ただし、Excellent Stone Awardの“Stone”はあくまで“原石”

という意味であって、磨かなければ光らない、そういった意味合いを込めて名付けたという藤井信孝先生の言葉を胸に、今後も直向きに研究を邁進していくつもりです。それでは、本稿では受賞の対象となりました“位置特異的に複雑な翻訳後修飾を受けた長いペプチドを翻訳合成でつくる”という研究について紹介します。

まず、みなさんご存知だと思いますが、翻訳後修飾について簡単に説明します。翻訳後修飾とは、タンパ



湯澤 賢

ク質が“翻訳”合成された“後”に、いろいろな酵素によって受ける化学“修飾”のことを意味します。おそらくもっとも有名なものは、セリン、スレオニン、チロシン側鎖のリン酸化ですが、その他にもアルギニン側鎖のメチル化や私たちの研究でも扱ったリシン側鎖のメチル化やアセチル化があります。また、リシン側鎖のメチル化には、モノメチル化、ジメチル化、トリメチル化があり、かなり複雑です。これら翻訳後修飾の主な役割は、タンパク質間相互作用を変えることです。しかも、タンパク質にはそれらアミノ酸残基が複数含まれているのが普通なので、1つのタンパク質の機能を何倍にも膨らませる役割を担っています。しかしながら、ある位置のアミノ酸側鎖のみを特異的に化学修飾したタンパク質をつくるのは難しく、特に複雑な翻訳後修飾をもつタンパク質の研究は、その重要性にもかかわらず、それほど進んでいないのが現状です。実際に化学修飾を行っている酵素を使ったら？という意見もあるかもしれませんが、例えばリシン側鎖のメチル化酵素に関して言えば、*in vivo*と*in vitro*では酵素の振る舞いが異なり、モノメチル化、ジメチル化、トリメチル化を制御できないといった例が往々としてあるようです。こういった背景を受けて、私たちの研究、つまり“位置特異的に複雑な翻訳後修飾を受けたタンパク質あるいは長いペプチドをつくる技術の開発”が始まりました。

私が在籍する東京大学の菅裕明先生の研究室では、ほぼ全ての生物種で普遍的な遺伝暗号をつくり変えることで、翻訳系で通常使われる20種類のアミノ酸以外のアミノ酸を含むペプチドの翻訳合成に取り組んでいます¹⁾。遺伝暗号をつくり変えるとは、コドン表の好きな位置に書いてあるアミノ酸を消しゴムで消し、自分が翻訳系で使いたいアミノ酸をそこに書き込むことを想像していただければ分かりやすいと思います。そこで、私はすでに側鎖が化学修飾されたリシンを翻訳系で使えないかと思い、モノメチルリシン、ジメチルリシン、トリメチルリシン、アセチルリシンを含む遺伝暗号をつくることに取り組みました。モノメチルリシン、ジメチルリシン、トリメチルリシンに関しては、私の知る限りこれまで翻訳系で使えるという報告はありませんでしたが、どのメチルリシンも効率よくペプチドに取り込まれることが分かりました。

リン酸化アミノ酸を含む遺伝暗号ではなく、修飾リシンを含む遺伝暗号をつくった目的は、今、次世代遺伝学として多くの注目を集めている“エピジェネティクス”の分野において有用な技術になるという確信があったからです。エピジェネティクスでは、DNAの配列によらない遺伝子の転写制御を研究対象とします。例えば、自分の体を思い返してみてください。不思議に思いませんか？全ての細胞のDNA配列は基本的に同じであるのに様々な種類の細胞が存在します。これは、それぞれの細胞における遺伝子の転写が異なるからです。そして、その制御には、DNAとともに染色体を構成するヒストンタンパク質のリシン側鎖の翻訳後修飾が深く関わっています。

ヒストンのリシン修飾は、全域ではなく、N末端側のテールと呼ばれるタンパク質ドメインで主に起こります。ヒストンにはいくつか種類があるのですが、もっとも研究されているのはヒストンH3です。例えば、ヒストンH3のテールの9番目のリシン側鎖のトリメチル化は、HP1というタンパク質との結合を介して、DNAの配列に関係なく遺伝子の転写を抑制することが知られています²⁾。また、ヒストンH3のテール

1st	2nd				3rd
	U	C	A	G	
U	Kme3 L	S	Y Stop	C Stop Kme2	U C A G
C	L	P	H Q	R	U C A G
A	Kme M	T	Kac K	S R	U C A G
G	V	A	D E	G	U C A G

図1 修飾リシンを含む遺伝暗号。モノメチルリシンはKme、ジメチルリシンはKme2、トリメチルリシンはKme3、アセチルリシンはKacで表す。

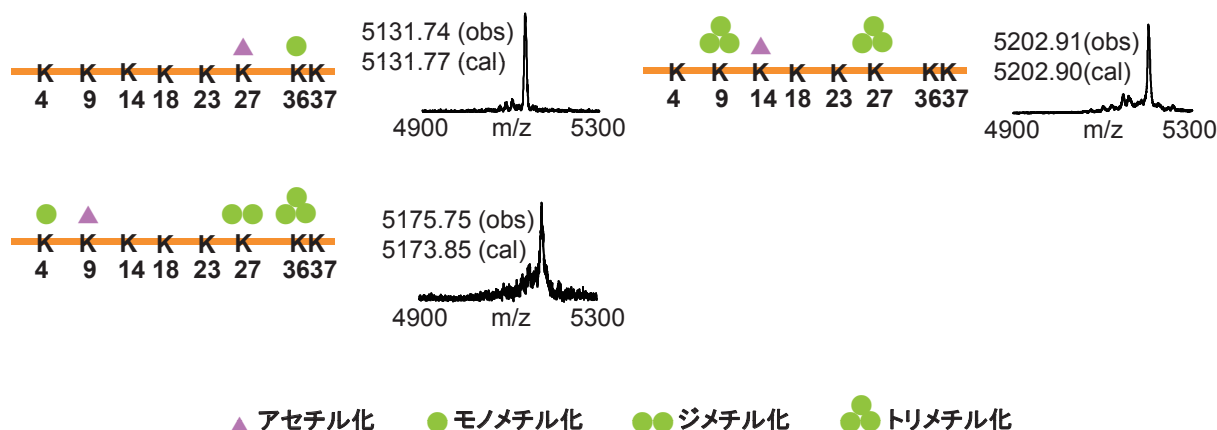


図2 複雑なリシン修飾の組み合わせをもつヒストンH3のテールの翻訳合成の一例。MALDI-TOF解析で翻訳産物を同定。

ルにはリシン残基が8つもあり、それらが様々な組み合わせで複雑な修飾を受けることが知られています。最近の報告によると、少なくとも150種類以上のリシン修飾の組み合わせが実際にあるようです³⁾。つまり、拡大解釈になりますが、それぞれのリシン修飾の組み合わせを特異的に認識して結合するタンパク質、あるいはタンパク質群によって、遺伝子の転写が自在に制御された結果、様々な種類の細胞が存在し得ると考えることができます。これはヒストンコード仮説とされていますが、残念ながら今のところ仮説の立証には至っていません⁴⁾。私は、この仮説を立証する第一歩は、様々なリシン修飾の組み合わせをもつヒストンH3のテールと様々なタンパク質との相互作用を網羅的に解析することであると考えています。しかしながら、ヒストンH3のテールが約40残基と長いこともあり、固相合成法でつくるのは難しいのが現状です。数種類ならまだしも、数十種類にもなると非現実的であると言わざるを得ません。しかし、翻訳系ではどうでしょう？翻訳系ではペプチドの長さは問題ありません。しかも私たちがつくった新たな遺伝暗号の下では、ヒストンH3のテールのどの位置のリシン側鎖にどのリシン修飾を導入するかは、mRNAのコドンによって完全に制御されます。さらには、DNAライブラリからペプチドライブラリをつくる技術が確立されているという点も翻訳系の強みだと思います。私たちは、この技術を使って実際に30種類以上のリシン修飾の組み合わせをもつヒストンH3のテールの翻訳合成に成功しています⁵⁾。また、様々なリシン修飾の組み合わせをもつヒストンH3のテールの小規模ライブラリを利用して、9番目のリシン側鎖のトリメチル化に加え、27番目のリシン側鎖がトリメチル化された場合にはHP1の親和性が約2倍になること、その親和性の向上は、14番目のリシン側鎖のアセチル化によって打ち消されることを発見しました⁵⁾。今後も、この独自の技術を駆使し、ヒストンコード仮説の立証に少しでも近づければと思っています。

最後になりましたが、博士の学位取得後に、私は研究の場を米国スタンフォード大学に移します。そこではChaitan Khosla先生の下、ペプチドではなくケチドを扱います。ペプチドのアミド結合が全てケトンになったものを想像してください。ペプチドではありませんが、またペプチド討論会で発表する機会を与えていただければ幸いです。今後ともよろしくお願い申し上げます。

参考文献

- 1) H. Murakami, A. Ohta, H. Ashigai, H. Suga, Nat. Methods, **3**, 357-359 (2006)
- 2) T. Kouzarides, Cell, **128**, 693-705 (2007)
- 3) B.A. Garcia, J.J. Pesavento, C.A. Mizzen, N.L. Kelleher, Nat. Methods, **4**, 487-489 (2007)
- 4) T. Jenuwein, C.D. Allis, Science, **293**, 1074-1080 (2001)
- 5) T.J. Kang, S. Yuzawa, H. Suga, Chem. Biol., in press

ゆざわ さとし
東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻
yuzawa@cbl.rcast.u-tokyo.ac.jp

マイクロ波化学のススメ

1. マイクロ波化学とは

有機合成反応を効率化する一手法としてマイクロ波照射が注目されている。マイクロ波の照射によって非常に短時間で、効率良く目的物が得られるとともに、反応溶媒を必要としないなど、多くの実験例が従来の有機合成法の常識を覆すほどの効果が現れる。



大内 将吉

一般的にはマイクロ波照射のメカニズムとしては、マイクロ波領域の周波数の電磁波照射により、分子あるいは分子集合体を高速で回転運動させ、分子間での衝突を増やし熱エネルギーに変換し、これを反応エネルギーに利用すると考えられている。通常の加熱反応では、反応系全体に熱エネルギーを伝達するためには、相当な時間を必要とするが、マイクロ波は、反応系に存在する分子のすべてに対してエネルギーを与えるため、従来数時間かかっていた反応を秒単位まで短縮することが可能となるのであろう。反応分子自体が熱エネルギーや振動のエネルギーを獲得する状況は、マイクロ波技術が無溶媒で反応を行えるという別の効果も与えている。このようにマイクロ波有機反応は大きな効果をもたらしているが、分子メカニズムの観点からみても、やはり不可思議な現象と言わざるを得ない。

ここ数年、マイクロ波照射下での有機反応について、分子論的に明らかにしようとする試みが行われてきており、その結果、マイクロ波化学の有効性と条件や限界も明らかになりつつある。そのような状況のもとで、ここではマイクロ波化学を利用するためのコツを紹介したい。

2. マイクロ波の特徴と装置

マイクロ波とは、言わずと知れた電磁波の一つである。300MHzから3THzの周波数、あるいは、波長が100μメートルから1メートルである。当然のことながら、紫外線や可視光線、あるいは赤外線よりも波長が長いので、同じ光量であればエネルギーは小さい。くわえて、光化学的に述べるなら、共有結合やイオン結合など、化学結合に関わる価電子を直接励起するほどのエネルギーは持たない。最近では、赤外線とマイクロ波の間の電磁波をテラヘルツ波と分類し、この波長領域の特性を積極的に利用した技術開発も進められている。マイクロ波の光源(発信源)は、マグネトロン、ジャイロトロン、クライストロンなどが使われ、導波管を通じて、反応場であるチャンバー内に誘導される。チャンバー内のマイクロ波は、進行する波ではなく定在波(定常波)と呼ばれる一定箇所では振動を繰り返す波動現象を示す。電子レンジで良く知られているように、加熱される場所にムラが生じるのは、マイクロ波が定在波であることの特徴を示すものである。電子レンジは、周波数が2.45GHzで、波長が12.5cmであるから、おおまかに6cmごとに加熱されない部分が現れる。この加熱のムラを解消するためにターンテーブルが加えられたことも、良く知られた話である。しか

し、最近の電子レンジはターンテーブルなしでムラなく加熱されるものもあり、技術開発が進んでいる。

これまでも数々の有機合成反応の実験で活用されてきた家庭用の電子レンジは、出力が600Wから1.5kWの範囲のものが市販されている。しかしながら、家庭用電子レンジはあくまでも食品加熱を目的としていることから、実験器具として活用する場合は、あくまでも自己責任の元、利用することを忘れてはいけない。実験用のマイクロ波装置として、最近は様々なものが見られるようになってきたが、その多くは家庭用電子レンジの改良、あるいは延長上の装置である。国内の電波法の制限や発信源が格安なこともあり、周波数は2.45GHzに限られる。反応場は電子レンジと同様にある程度の広さをもつが、内部の定在波が、反射や干渉の影響を受けるため、マイクロ波の強弱の部分がチャンパー内に現れることからマルチモード装置と呼ばれる(図1, 2)。一方、発信源から導波管を伝わってきたマイクロ波の定在波を、試験管程度の反応場で吸収させるような装置をシングルモードマイクロ波装置と呼んでいる(図3)。マイクロ波に特徴的な問題として、浸透深さがある。浸透深さとはマイクロ波が媒質の表面から浸透する距離であり、水の場合は1.5cm程度で、媒質の種類にもよるが、有機反応で使われるような溶媒については、いずれも数cm程度の小さな値である。以上のことから、家庭用電子レンジなど、マルチモード装置を利用する場合、大きな反応容器を利用したとしても、浸透深さの問題があるので、マイクロ波特有の効率の良さを発揮するまでにはいたらな



図 1. マルチモード装置 四国計測(株)

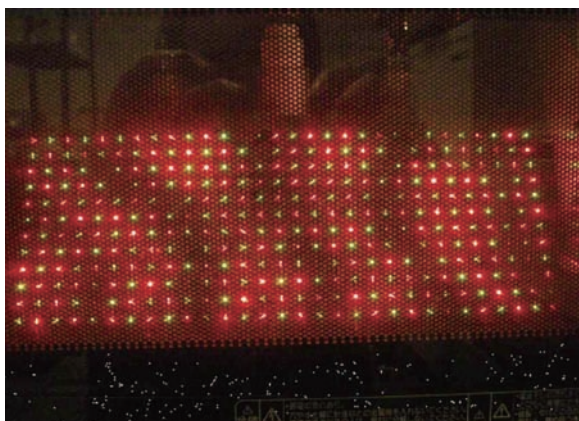


図 2. マルチモード装置内のマイクロ波の強弱の可視化

い。ただし、熱伝導によるヒーター加熱よりは効率的であるのは言うまでもない。一方、浸透深さを考慮して試験管やエッペンチューブなどの容器を利用しても、ムラの問題が出てくるので、チャンパー内で適切な場所を選ばなければ、まったくマイクロ波を吸収せずに終わってしまう場合がある。これまで、マイクロ波反応で再現性がなかなかとれないなどの問題が生じていたのは、以上のような問題がほとんどである。この点、シングルモード装置は、一定の場所に特定の出力を照射できるというメリットがある。リッター前後のフラスコを使用するような合成反応であればマルチモード装置が適しているが、100 ミリリットル以下の反応であれば、シングルモード装置を利用すべきである。

マイクロ波装置を利用する際の安全上の問題としては、急速な加熱が起こるため、溶媒の突沸や急激な反応など、一般的な加熱反応の際の警戒をする必要がある。また、電磁波の漏れにも注意したい。実験用のマイクロ波装置には、温度計、ジムロート還流管や試料導入のための滴下ロートなどを取り付ける程度の金属管が設置されているが、マイクロ波の波長は可視光線より長いので、回折などで外へ漏れることは原則無いと言える。しかしながら、冷却水などの媒質が電磁波であるマイクロ波を受け、これがアンテナとなってマイクロ波装置の外へ漏れることがある。我々の研究室でもマイクロ波検出器を利用し、常時漏れが無いことを確認しながら実験を行なっている。

3. 有機化合物の加熱の程度

電磁波を利用する加熱は、一般的に誘導加熱(Induction Heating; IH)と誘電加熱に分類されるが、マイクロ波照射下での有機化学反応を促進しているのは誘電加熱に限られるであろう。いわゆる、マイクロ波の定在波の中で電界の反転が生じているが、それに追従しようとする双極子をもつ分子が激しく運動し、摩擦としての発熱を生じるというものである。厳密には、電界成分と磁界成分のそれぞれで運動を生じるし、誘電体としての分子の双極子効果や、部分的な誘電加熱など、考慮すべき事柄が数多くある。しかしながら、こういった化合物がどの程度加熱されるのかは、実際に測定するのがわかりやすい。我々は、2.45GHzの周波数でシングルモード装置とマルチモード装置のそれぞれで、一般的に使用される様々な有機溶媒を加熱し



図 3. シングルモード装置 IDX(株)

てみた (図4)。横軸に分子の双極子モーメントをとり比較したところ、おおかた双極子モーメントの大小に並んだものの、シングルモードとマルチモードで、異なる挙動を示すものも見られた。

この他にも、容器の材質によって加熱速度の違いも見られるなど、実際に測定することでしかわかり得ない情報が多く見つかった。有機分子を含む種々の化合物に対するマイクロ波の加熱挙動の解析としては、1966年のMITのArthur R. Von Hippelの「Dielectrics and Waves」が唯一である。この本は、マイクロ波に対する種々の化合物の物性値を網羅的に解析した大量のデータが記載されており、現在でも多くの研究者が活用している。現在、マイクロ波化学が進展していることもあり、新たな視点でマイクロ波照射による有機分子の加熱挙動のデータ集を整える必要があると考える。特に、マイクロ波照射の効果が液体によるもので、分子間の相互作用に大きな影響を与えることでマイクロ波吸収の特性を示すことから、単一物質の解析ではなく、混合物のマイクロ波照射効果を検証する必要がある。あるいは、2.45GHz以外のマイクロ波周波数に対する化合物の特性も解明する必要もある。いずれにせよ、こういったデータの集積こそが、マイクロ波化学を今後さらに発展することになるであろう。

4. マイクロ波の反応促進効果とペプチド化学への期待

マイクロ波有機化学に関する数多くの研究をサーベイしたところ、反応促進効果は従来の加熱反応と比較して20倍から1000倍で、多くは100倍、すなわち時間にして、100分の1に短縮されるようである。これらの詳細は別の機会にしたい。我々も、アミノ酸の保護基導入反応、ペプチド合成反応、あるいは、蛋白質の加水分解反応や、酵素反応に至るまで、様々な場面でマイクロ波促進反応を実践している。最近の成果としては、蛋白質の加水分解反応であるが、従来法の単なる加熱反応では24時間以上かかるところを、マイクロ波照射下ではわずか10分で完了することがわかった。あるいは、酵素反応でも遺伝子増幅の際に使用するポリヌクレアーゼにマイクロ波を付加したところ、従来の5倍の促進効果が見られた。マイクロ波照射が驚異的な反応促進効果をもたらしている。

最近、ペプチド討論会の企業展示の場でもマイクロ

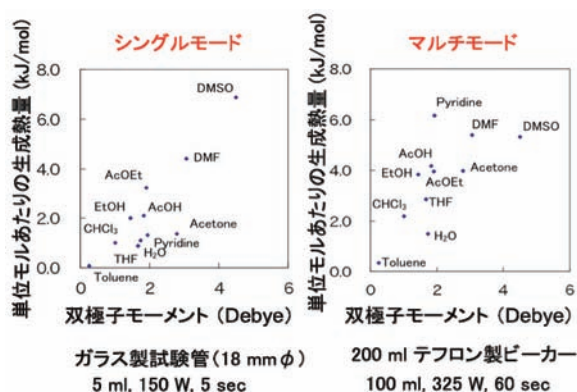


図4. 水を含む種々の有機溶媒のマイクロ波加熱

波装置を目にするようになったが、実際のところ、研究室でどの程度利用されているのかはさだかではない。研究タイトルを見るかぎりでは、まだまだこれからといったところであろう。ここで紹介したことがきっかけとなって、マイクロ波技術を様々な場面に取り入れてもらえるようになれば幸いである。

最後に、マイクロ波を取り入れた研究の日本の状況について紹介すると、2006年にそれまで研究会組織だったいくつかのグループが統合し「日本電磁波エネルギー応用学会 (JEMEA)」が設立され、物理、化学、材料をはじめ、環境、医療、食品、福祉などの研究者が集結した、まさに学際分野の組織として運営されている。これを受けて今夏、大津で国際会議が開催されたばかりである。しかしながら、有機化学やバイオの分野からの参加はまだまだ少なく、マイクロ波技術が多くの可能性を秘めているだけに、たくさんの研究者の参画が望まれるところである。

おうち しょうきち
九州工業大学大学院
情報工学研究院 生命情報工学研究系
ohuchi@bio.kyutech.ac.jp
生命体工学研究科 生体機能専攻
ohuchi@life.kyutech.ac.jp

環状ペプチドナノチューブふたたび

はじめに

1993年にGhadiriらの研究グループによってペプチドを用いたナノチューブ状構造体¹⁻³⁾が発表されて以来、環状、あるいは鎖状ペプチドが集合することによって形成されるナノ構造体が研究され続けています。環状ペプチドの集合によるものはL-



加藤 珠樹

アミノ酸とD-アミノ酸が交互になった環状ヘキサペプチドや環状オクタペプチド、あるいは非天然アミノ酸を用いた同様の環状ペプチドが基本構造です。これらの基本構造となる環状ペプチドが縦に積層するように並ぶことによりナノチューブ構造を形成することになると考えられ、理論的な推測⁴⁾もいくつか行われています。近年は鎖状ペプチドを集合させることによるナノチューブ形成も多く研究されており、こちらはチューブサイズが大きく、機能を持つ概念を示しやすいため流行しています。環状ペプチドを積層させるタイプのナノチューブにおいても側鎖にさまざまな原子団を導入することにより機能性発現が試みられています。われわれも側鎖に光機能性原子団を導入して機能性を調べています。

残念ながら、こうしたナノチューブがどのような形成過程を経て、実際にはどのような形で形成されるかについての構造体形成機構はあまりよくわかっていません。本稿では、できるだけ単純化した構造を持つ環状ペプチドによるナノチューブ形成を追跡し、ナノチューブの形成過程を調べた我々の近年の研究の一部を紹介します。

2種類の環状ヘキサペプチド混合による環状ペプチドナノチューブ

ナノチューブ形成過程を調べるためには、何らかのトリガーを起点としてその時点からナノチューブ形成が開始されると便利です。そこで、Lysを含有する配列とGluを含有する配列の2種類の環状ペプチドを準備し、混合することにより静電相互作用によってナノチューブ形成が開始されるようにしました。Ghadiriらのデザインと同様、2種の環状ペプチドが柱状に積層したときにペプチドの主鎖間が水素結合を形成しやすいように、D体とL体のアミノ酸を交互に配列させた環状ペプチドとしています⁵⁾。こうして*cyclo*-(L-Lys-Gly)₃ **1**, *cyclo*-(L-Glu-Gly)₃ **2**, *cyclo*-(L-Lys-D-Ala)₃ **3**, *cyclo*-(D-Glu-L-Ala)₃ **4**, *cyclo*-(L-Trp-D-Lys)₃ **5**, および *cyclo*-(L-Trp-D-Glu)₃ **6**をデザインしました。

環状ペプチド**1-6**はいずれも同じ方法で合成を行いました。まず、Peptide synthesizer (Model 433A, Applied Biosystems)を用いて側鎖保護鎖状ヘキサペプチドを合成し、高希釈条件下で環化した後にTFAによる脱保護、ついでゲルろ過あるいはHPLCにより精製を行いました。それぞれのペプチドはHPLC, MSおよびNMRで合成確認を行いました。環状ペプチド**3-6**については軽水/重水混合溶媒中のNMR測定データをもとにMOEで立体構造確認を行い、3回対称で全体が広がった形であり、側鎖末端間の距離がだいたい1 nmの平面状の構造であることがわかりました。また、これを基本構造として計算機内で仮の積層構造を構築させたときに側鎖等の重なりがなく、水溶液中での立体構造からあまり変化せずにナノチューブ形成が

可能であると考えられます。

これらの環状ペプチドが実際にナノチューブを形成するかどうかを7日間インキュベート後のTEM観察により確認しました。環状ヘキサペプチド**1-6**単独の25-50 μ M溶液をTEM観察してもほとんど何の構造も確認できませんでしたが、同じ条件で**1+2**, **3+4**, **5+6**のそれぞれ等量混合溶液をTEM観察したところ繊維状の構造が確認されました。設計通り混合することで静電相互作用によりナノ構造体形成が行われたものと考えられます(図1)。これらのTEM画像を見ると、繊維状構造の巾が数nmから10nm程度であることがわかります。前記の通り基本構造である環状ヘキサペプチドの直径は1 nm程度ですから、何らかのバンドル構造、寄り集まり構造等を形成していることが考えられます。

TEMにより観測された繊維状構造の巾が基本構造の環状ペプチドの直径よりも大きいということは、i) 環状ペプチドが積層してペプチドナノチューブを作り、これが何本も集合してバンドル構造を形成している、あるいはii) 環状ペプチドが同時並行的に寄り集まって太い繊維状構造を作っている、等の可能性が考えられます。環状ペプチド**5**と**6**の組み合わせはTrpを含んでいますので、7日間のインキュベート期間に相当する時間、Trpの蛍光を測定し、繊維状構造形成過程の情報を得ることを試みました。

環状ペプチド*cyclo*-(L-Trp-D-Lys)₃ **5**と*cyclo*-(L-Trp-D-Glu)₃ **6**の1 : 1 混合溶液のTrp蛍光強度は、混合後約1日間は上昇します(図2)。その後一旦蛍光強度は大きく低下し、2日目の時点で初期値の蛍光強度より弱

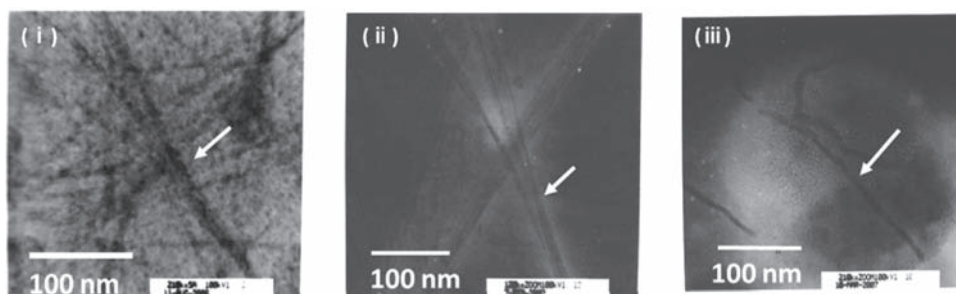


図1 2種類の環状ペプチド混合による繊維状構造のTEM画像 (i) *cyclo*-(L-Lys-Gly)₃ 及び*cyclo*-(L-Glu-Gly)₃ (**1+2**), (ii) *cyclo*-(L-Lys-D-Ala)₃ 及び*cyclo*-(D-Glu-L-Ala)₃ (**3+4**), (iii) *cyclo*-(L-Trp-D-Lys)₃ 及び*cyclo*-(L-Trp-D-Glu)₃ (**5+6**)。

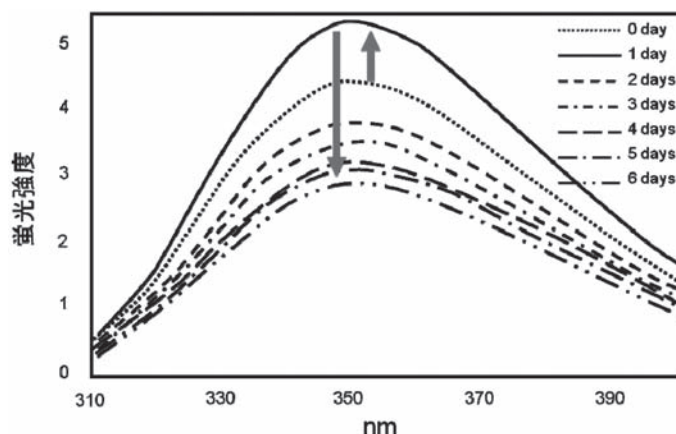


図2 環状ペプチド*cyclo*-(L-Trp-D-Lys)₃ 及び*cyclo*-(L-Trp-D-Glu)₃ の混合 (**5+6**) によるTrp蛍光変化。

くなり、それ以後はゆるやかに蛍光強度が低下していきます。つまりこの期間環状ペプチドの環境は少なくとも2種類の状態があることになります。

最初の蛍光上昇は5と6がそれぞれ積層し単独のナノチューブが形成されたことによってTrpまわりの環境が疎水性に向けて変化したことによると考えられます。その後の蛍光強度の低下は個々のナノチューブがバンドルを形成したことによると考えれば、この環状ペプチドの組み合わせによる繊維状構造体は、i) 環状ペプチドが積層してペプチドナノチューブを作り、これが何本も集合してバンドル構造を形成している可能性が高いと考えられます。

おわりに

Trpの蛍光を用いた環状ペプチドナノチューブ形成過程の試みでは、環状ペプチドの集合過程が少なくとも2種類あることがわかりました。次の手段として、現在NMRを用いたナノチューブ形成過程追跡の試みを行っています。環状ペプチドナノチューブに機能性を持たせるためにはナノチューブ形成時の側鎖の配向、側鎖末端間の相対位置など多様な情報が必要になることから、将来的にはナノ構造の形成過程の時間軸に沿ったこれらの情報が得られるようになることを期待しています。

参考文献

1. Ghadiri M. R., Granja J. R., Milligan R. A., McRee D. E., Khazanovich N. *Nature* **366**: 324-327, 1993
2. Hartgerink J. D., Granja J. R., Milligan R. A., Ghadiri M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **118**: 43-50, 1996
3. Clark T. D., Buriak J. M., Kobayashi K., Isler M. P., McRee D. E., Ghadiri M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **120**: 8949-8962, 1998
4. Okamoto H., Yamada T., Miyazaki H., Nakanishi T., Takeda K., Usui K., Obataya I., Mihara H., Azebara H., Mizutani W., Hashimoto K., Yamaguchi H., Hirayama Y. *Japanese Journal of Applied Physics* **44**: 8240-8248, 2005
5. Rosenthal-Aizman K., Svensson G., Undén A. *J. Am. Chem. Soc.* **126**: 3372-3373, 2004

かとう たまき
九州工業大学大学院
生命体工学研究科 生体機能専攻
tmkato@life.kyutech.ac.jp

第45回ペプチド討論会を開催して

第45回ペプチド討論会を、平成20年10月29日～31日の日程で、タワーホール船堀（東京都江戸川区）で開催しました。この会は、東京薬科大学の野水研究室が中心となり、東京薬科大学・林研究室、東京医科歯科大学・玉村研究室、早稲田大学・小出研究室の協力のもと運営しました。今回はサブタイトルとして「ペプチド科学の



野水 基義

スターバースト」と題し、若手の発表機会を増やして多くの方の参加を呼びかけるとともに、様々な角度からの討論とペプチド科学のはじけるような大展開を期待して準備いたしました。総数538名の方に参加いただき、57件の口頭発表（受賞2、招待3、一般26、若手26）と165件のポスター発表がなされ、活発な討論が行われました。実行委員を代表して、この場をお借りし、すべての発表者と参加者の方々の多大なるご支援とご協力に感謝いたします。

本討論会では、近年の創薬研究におけるペプチド科学の重要性をふまえて新たに「ペプチドと創薬研究」という課題を加え、1) アミノ酸・ペプチドの化学、2) 生理活性ペプチドの単離・構造決定および合成、3) ペプチド合成の新規な戦略と方法論、4) ペプチドの構造・機能相関、5) ペプチドの医学・薬学的研究、6) ペプチドに関連したケミカルバイオロジー、7) ペプチドを用いる材料科学的研究、8) ペプチドと創薬研究、9) その他広くペプチド科学に関する研究を中心課題として取り上げ、総計222演題の研究発表に対し活発な討論が行われました。

受賞講演は、Akabori Memorial Awardの木曾良明教授（京都薬科大学）とJPS奨励賞の北條恵子博士（神戸学院大学）により行われました。本PNJ71号において、両氏に寄稿していただいています。また、一般招待講演として、西田輝夫教授（山口大学）に眼科医の立場から実際に行っているペプチド性医薬の開発に関する興味深い講演が行われました。さらに、韓国からの招待講演者として、Jaehoon Yu教授（Seoul National 大学）とJonghoe Byun教授（Dankook大学）が来られ、一般口頭発表としてもKyung-Soo Hahn教授（Chosun大学）をはじめ、韓国の学生による9題のポスターが発表されるなど、Scientificな日韓友好がなされました。

サブタイトルに掲げました「ペプチド科学のスターバースト」を期待して、26題の若手口頭発表が元気に行われ、佐賀大学の佐藤孝先生を審査委員長とした若手10人による座長・審査委員で進行と若手優秀発表賞の選考をしていただきました。最優秀賞（1人）と優秀賞（9人）が選ばれました。また、若手ポスター賞も厳正な審査のもと10人が選ばれました。いずれの審査も甲乙付けがたく、審査員の先生方にはご苦労をお掛けいたしました。この場を借りて御礼申し上げます。

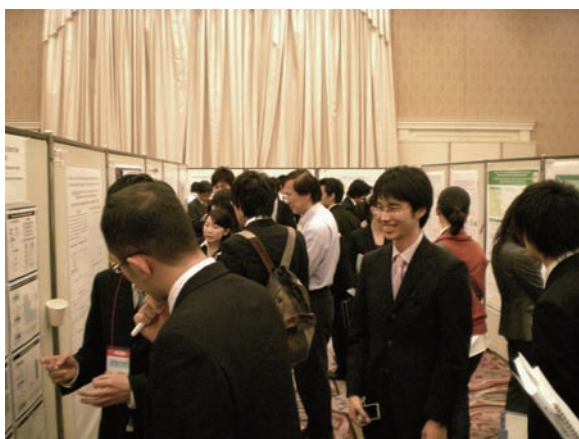
最後に、多大なるご支援・ご高配を賜りました各助成団体、協賛企業および日本ペプチド学会の関係者の方々に御礼申し上げます。さらに、準備と運営に貢献していただきました実行委員および開催スタッフ（東京薬科大学、東京医科歯科大学、早稲田大学、第一三共株式会社）のメンバーに深く感謝いたします。

来年、岡元孝二先生のお世話で開催されます第46回ペプチド討論会の成功を心よりお祈りしております。

各賞の受賞者

Akabori Memorial Award :

木曾良明（京都薬科大学）Defying difficult disease: Medicinal science on the basis of peptide chemistry



ポスター会場の風景



若手口頭発表表彰式の風景

チド学会市民フォーラム 2008-健康を守り、生命を支えるアミノ酸・ペプチド-」を東京薬科大学 431 講義室にて開催した。本フォーラムは文科省科研費補助金を受け、東京薬科大学の後援のもと行われた。講演は、林良雄氏（東京薬科大学）「くすりとペプチド」、川久保英一氏（キリンヤクルトネクストステージ株式会社）「ペプチドと健康」、山本直之氏（カルピス株式会社）「ペプチドと血圧」、天野聡氏（資生堂スキンケア研究開発センター）「ペプチドと美容」、小出隆規氏（早稲田大学）「コラーゲンとペプチド」、相本三郎会長（大阪大学）「ペプチド学会からのメッセージ」の 6 題であり、講演中にはアミノ酸・ペプチドを使った食品の試食試飲も行われた。当日は大学祭期間中でもあり、東薬祭と共催し、190 名もの多くの参加者を得て、ペプチド科学について広く紹介できた。



市民フォーラムの風景

JPS奨励賞：

北條恵子（神戸学院大学）Development of the solid-phase peptide synthesis in water

若手口頭発表最優秀賞：

湯澤賢（東京大学）

若手口頭発表優秀賞：

増田裕一（京都大学）、小林数也（京都大学）、津田修吾（徳島大学）、八巻陽子（徳島大学）、李京蘭（九州大学）、岩崎崇（筑波大学）、堀田彰一郎（東京大学）、田中孝一（鹿児島大学）、小田切大（東京薬科大学）

若手ポスター賞：

住川栄健（徳島大）、田結莊明（大阪大学）、富田健嗣（京都大学）、田中智博（東京医科歯科大学）、奥田竜也（九州大学）、田口晃弘（東京薬科大学）、井口里紗（東京工業大学）、Su Jin Lee（Seoul National大学）、坂井公紀（北海道大学）、堀内雄史（九州大学）

のみず もとよし
東京薬科大学薬学部
nomizu@toyaku.ac.jp

日本ペプチド学会市民フォーラム報告

11月1日（土）、日本ペプチド学会主催「日本ペプ

のみず もとよし
東京薬科大学薬学部
nomizu@toyaku.ac.jp

30th European Peptide Symposiumの参加報告

2008年8月31日から9月5日の6日間にわたり開催されました 30th European Peptide Symposium (30EPS) に参加してきましたので報告いたします。今回はフィンランドのヘルシンキにあるFinlandia Hallにて行われ、Hilkka Lankinen先生、Ale Närvänen先生、Per Saris先生の3人の先生がChairを務められました。毎回世界の各国から1000人以上のペプチドの研究者が集まるヨーロッパのペプチドシンポジウムですが、今回も盛大に行われました。



佐伯 政俊

今回のシンポジウムの開催地であるヘルシンキはフィンランドの首都であり、南部に位置しています。公用語はフィンランド語とスウェーデン語ですが、街中の至る所で英語も通じます。市内にはバスや鉄道、トラムなどの交通機関が発達しておりヘルシンキ市内

だけでなく郊外の移動にも大変便利な街です。北欧を感じさせる街並みで、市内には、ヘルシンキ大聖堂や岩盤をくりぬいて作ったテンペリアウキオ教会など様々な教会が見られます。また、ヘルシンキ市内から小型のフェリーで15分ほどの所には世界遺産のスオメンリナ要塞があります。これは6つの島の上に建造された海防要塞で、観光客はもちろんのこと、多くの小学校が遠足地として利用するほど地元にも美しい行楽地として人気があるようです。この季節、日本ではまだ残暑でうだるような蒸し暑い日々が続いていましたが、ヘルシンキは晴天の日でも雲が大きく広がり、時折雨が降る不安定な天気の中、日中の気温が20度にも満たない程度で上着がないと肌寒く感じる気候でした。

シンポジウムの初日にはYoung investigators' minisymposiumが行われました。自分と同じ世代がディスカッションをしている姿を見て、とても良い刺激になりました。しかしながら、残念なことに今回のYoung investigators' minisymposiumでは、日本人の講演がありませんでした。近年、日本のペプチド討論会では学生や若い研究者で英語のプレゼンがされる方が多く見られるようになりましたが、ペプチド科学研究の世界発展の為、私を含めて若い研究者が積極的に国際学会に出席してプレゼンをしていく必要があると感じました。

2日目からは2007年にお亡くなりになられたMiklos Bodanszky先生のメモリアルセッションであるMiklos Bodanszky sessionから行われ、続いてHighlights of synthetic peptide chemistry, Peptide ligation, conjugation and tailoring, Libraries and peptidomimetic applications, Natural peptides, Peptide biochemistry, Peptides as drugs, Peptide pharmacology, Protein misfolding and amyloid peptides, Lipid chemistry and protein folding, Peptide-lipid interactions, Antimicrobial peptides, Peptide materials, Peptides in systems biology, Peptide biotechnology, Analytical chemistry in peptide research, Medical peptide chemistry, New approaches in peptide technologyをトピックとするセッションで最終日まで行われ、どのセッションにおいても大変熱いディスカッションがされていました。

ポスターセッションでは、日にちによって会場が異



ヘルシンキの街並み

なりましたが、それぞれの会場が小さかった分、個々のポスターに時間をかけて見ることができました。私も、「The Potential stem-forming sequence consists of the 2-stranded β -Structure in prion proteins」という題目で発表し、多くの先生方からの確なご指摘と貴重なアドバイスをいただくことができ、とても有意義な討論になりました。

今回30EPSに参加して、素晴らしい研究発表を聴くことができ、得るものが多かったように思えます。特に同世代の若手研究者が口頭発表やポスター発表で堂々と討論している姿を見て、多くの刺激を受けました。同時に、研究成果の発表をより良いものにする為にも、英語圏の研究者と対等にディスカッションできる語学力をさらに身に付けていかなければならないことも改めて感じました。最後になりましたが、ヨーロッパペプチド学会への参加渡航費の一部は、日本ペプチド学会のTravel Awardからいただいた援助によるものです。このような国際学会に参加するという貴重な経験を行うことができたのも、金銭的な援助がなければ実現しなかったことです。この場を借りて、学会長の相本三郎先生をはじめ選考委員の先生方に深く感謝いたします。

さいき まさとし
近畿大学理工学部生命科学科 生命工学研究室
saiki@life.kindai.ac.jp

韓国ペプチド研究事情

2008年11月21日に韓国ソウル市Kookmin Universityで開催された第12回韓国ペプチド・プロテインシンポジウム(12th Korean Peptide-Protein Society Symposium – Peptides, Proteins and Biotechnology –)に出席



赤路 健一

し、韓国ペプチド研究の一端に触れることができた。最初に、このような貴重な機会を与えていただいた日本ペプチド学会会長・相本先生ほか理事会の先生方に感謝申し上げる。以下簡単ではあるが、今回の訪韓の印象を書いてみたい。

今回のシンポジウム出席は私にとって最初の韓国訪問になる。そこで、ソウルでのシンポジウム出席に先立って旧知の研究者がいる釜山大学を訪問することにした。釜山市は韓国最南部に位置する韓国屈指の港湾都市である。高層アパートが林立しているが、市中心部にはまだ情緒を残す新旧混合の街でもある。釜山大学の教官の何人かは日本に留学した経験を持ち、学位を日本で得ている研究者も多いと聞いた。日本に対する友好感情を残す釜山大学との間に新たな共同関係を築くことができればという気持ちを感じさせる大学である。釜山大学には大学の研究機能だけではなく、国立の有力研究機関であるKorean Basic Science Instituteのブランチが置かれており、その研究機能にはかなりのものがある。大学でのセミナーの後、いわゆる韓国式歓迎会の洗礼を受け相当へばったものの、韓国文化の一端に触れることができたのではないかと

思っている。

さて、韓国ペプチドシンポジウムであるが、会場はソウル市郊外にあるKookmin大学である。ソウルでは最近とくに一極集中が激しく、人口の半分近くがソウル近辺に集中している由である。若年人口もソウルに集中しているため、ソウルの大学は比較的容易に優秀な学生を集めることができるのとことであつた。このため大学の数も多いようであるが、Kookmin大学はこれらの大学の中でも最有力の私立大学である。ここ数年で急速に近代化され、コンサートホールなどの入る校舎の多くが近代的ビルであつた。ただ、理学部のある建物は築30年とのことで、私には親近感の持てる教室であつた。会場は学部内の大教室で100名程度の参加者を得て行われた。会期は一日のみであつたが、日本から大阪府立大学の藤井先生、東京工業大学の三原先生、東京薬科大学の野水先生をはじめとする諸先生が参加されていた。私は翌日の予定の関係で昼過ぎまでのセッションしか参加できなかったが、すべての発表が英語で行われ、内容もレベルの高いものであつた。講演に対する質疑応答もすべて英語で非常に活発に行われていたのが印象的であつた。ペプチドの構造解析やライブラリー解析、



写真1：釜山市郊外にあるアジア太平洋経済協力会議（APEC、2005年に釜山市で開催）会場から見る高層アパート群



写真2：シンポジウムのポスターセッション風景。左手前で説明を行っているのは、野水研D1の漆畑さんです。ポスター賞受賞者です。

抗菌ペプチドの構造活性相関研究、ペプトイドライブラリー構築などが主な内容で、合成化学に関するものは少数であつたように思う。学生を主体とする発表セッションも設けられており、若い研究者の熱意が感じられた。これからを担う世代の継続的な交流による将来が楽しみである。個人的にも今回の訪韓で得られた関係を何らかの形で展開していけたらと期待している。

お世話いただいたKookmin大学Sung教授の行き届いたhospitalityに感謝申し上げ、本稿の終わりとしたい。

あかじ けんいち
京都府立医科大学 大学院医学研究科
akaji@koto.kpu-m.ac.jp

学会からのお知らせ

1. 日本ペプチド学会「学会賞」および「奨励賞」候補者の推薦依頼

6月下旬を締切日とし、「学会賞」および「奨励賞」候補者の推薦を受け付けます。詳しくは、学会ホームページをご覧ください。

2. トラベルアワードの募集

2009年度に海外で開催される次の3つのペプチドシンポジウムに参加する若手研究者の支援のため、トラベルアワードを募集します。詳しくは、学会ホームページをご覧ください。

- (1)平成21年6月7日～12日に開催される第21回 American Peptide Symposium (Indiana University, Bloomington)。募集人員5名程度で1人5万円。
- (2)平成21年10月11日～16日に開催される第8回 Australian Peptide Conference (Couran Cove/South Stradbroke Island)。募集人員若干名で1人5万円。
- (3)平成21年11月8日～11日に開催される第3回APIPS (韓国・済州島)。募集人員10名程度で1人2万円。

PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

編集・発行：日本ペプチド学会

〒562-8686 箕面市稲4-1-2

(株)千里インターナショナル内

編集委員

野水 基義 (担当理事)

(東京薬科大学薬学部)

TEL・FAX 042-676-5662

e-mail: nomizu@ps.toyaku.ac.jp

坂本 寛 (九州工業大学大学院情報工学研究院)

TEL 0948-29-7815, FAX 0948-29-7801

e-mail: sakakan@bio.kyutech.ac.jp

玉村 啓和 (東京医科歯科大学生体材料工学研究所)

TEL 03-5280-8036, FAX 03-5280-8039

e-mail: tamamura.mr@tmd.ac.jp

松島 綾美 (九州大学大学院理学研究院)

TEL 092-642-4353, FAX 092-642-2607

e-mail: ayami@chem.kyushu-univ.jp

北條 裕信 (東海大学工学部)

TEL 0463-58-1211 (代), FAX 0463-50-2075

e-mail: hojo@keyaki.cc.u-tokai.ac.jp

(本号編集担当：坂本 寛)