



PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

No.76

2010年4月

THE JAPANESE PEPTIDE SOCIETY

http://peptide-soc.jp

グレリンによる摂食調節のメカニズム

表 報告されている摂食調節ペプチド

はじめに

レプチンの発見を契機として、心(脳)の問題と考えられていた“食欲”が、ホルモンや神経ペプチドなどの物質によってコントロールされていることが明らかになった¹⁾。レプチンの発見以後、数多くの摂食調節ホルモンやペプチドが同定されているが、本当にこれら全部に、食欲のコントロールという生理的意義があるのだろうか？またこれら多くの摂食調節ペプチドがすべて本当に摂食調節に関与しているとする、なぜ食欲は、単純に一種類の調節因子の増減によってコントロールされたり、あるいは正負の二種類の調節因子の簡単なバランスによってコントロールされているのではなく、多数の因子によって制御されている必要があるのだろうか？表にはこれまでに報告されている摂食調節に関与するペプチド・ホルモンや神経ペプチドをまとめてある。摂食調節ペプチドの数が多いということは、バックアップ・システムが完備されているためと解釈できる。一つのシステムが働かなくなっても、別のシステムがそれを補い、うまく食欲・摂食行動のバランスをとる。食物を食べないことは生き物にとっては死につながる。そのため、摂食調節に十分なバックアップ・システムを完備してきたと考えられる。



児島 将康

本総説ではわれわれが発見した摂食亢進ホルモンであるグレリンについて、その摂食調節のメカニズムと最新の話題について解説していく²⁾。

1. 視床下部のグレリン

グレリン発見の最初の論文に、すでに視床下部におけるグレリンの存在が示されていた³⁾。しかし、その存在量が少ないため、視床下部グレリンがはたして胃と同じくオクタン酸で修飾されているのか、また絶食等によってどのように変化するのかなどは不明のままだった。われわれはHPLCとグレリンRIA系を組み合わせて視床下部グレリンの同定とその合成・分泌調節を明らかにした⁴⁾。

ラット視床下部から抽出したペプチド画分をHPLCによって展開し、RIAによって分子フォームを調べると、視床下部グレリンはおもに2種類の分子フォームで存在していた。2種類の分子フォームは胃と同じで、一つはグレリンの主要な分子フォームであるオクタン

摂食調節ペプチドの例	
おもに中枢神経系に存在するもの 摂食亢進	摂食抑制
NPY AgRP MCH オレキシン ガラニン GALP	POMC αMSH CRH TRH CART ウロコルチン GRP NMB NMU NMS NPW
おもに末梢組織に存在するもの 摂食亢進	摂食抑制
グレリン	レプチン PYY3-36 インスリン コレシストキニン GLP-1 グルカゴン

酸で修飾された活性型のグレリンで、もう一つは脂肪酸修飾のないデス・アシル型のグレリンであった。これまで、免疫組織染色によって視床下部でのグレリンの存在が示唆されていたが、われわれの実験から視床下部には確かにグレリンがペプチドとして存在し、胃と同じくオクタン酸修飾のグレリンがメインの活性型分子フォームであることがわかった。

次にわれわれは絶食による視床下部グレリンの変化を調べた。胃においては絶食によってグレリンmRNAの発現量は増加するが、視床下部においては絶食によってグレリンmRNA量は逆に減少した。NPY (neuropeptide Y), AgRP (agouti-related protein), MCH (melanin-concentrating hormone) などの絶食によって増加する神経ペプチドのmRNA発現を調べたが、これらは文献どおり絶食によって増加した。従って、確かに絶食によって視床下部グレリンmRNAが減少することが確認された。これまでの研究で、絶食によって血中のグレリン濃度は増加するが、胃でのグレリン量は減少する。これは絶食時には胃からのグレリンの分泌量が多くなるためと考えられてきた。視床下部グレリンのペプチドレベルでの変化を調べたところ、視床下部においてもグレリン濃度は絶食によって減少した。これは視床下部においてもグレリンが絶食

時に分泌されていることを示唆している。このように視床下部グレリンは、他の視床下部性の摂食亢進ペプチドとは異なった合成・分泌の調節機構を受けている(図1)。

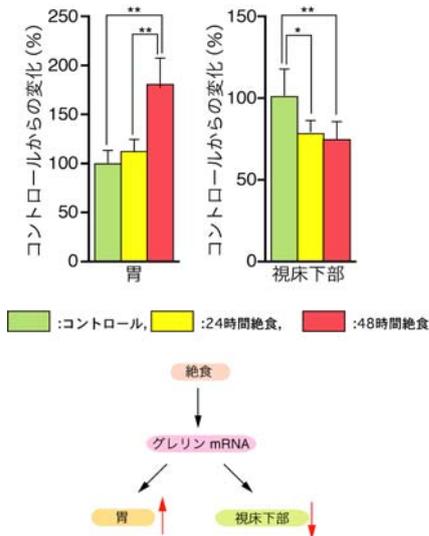


図1 絶食後のグレリン mRNA レベルの変化。胃のグレリンは絶食後、発現レベルが上昇するが、視床下部のグレリンは逆に低下する。

2. グレリンとレプチンの神経ネットワーク

末梢組織から分泌されて中枢に作用する摂食調節ホルモンとして、グレリンとレプチンが代表的なものである。グレリンは摂食を亢進し、レプチンは摂食を抑制するように、両者の生理作用は逆であり、しかも視床下部での摂食調節の分子機構においてもメカニズムは逆である。

グレリンの示す強力な摂食亢進作用は視床下部弓状核がターゲット組織であり、グレリンは視床下部弓状核の NPY/AgRP ニューロンを活性化する⁵⁻⁷。中枢に投与されたグレリンは NPY/AgRP ニューロンでの c-Fos 発現を誘導し、NPY/AgRP mRNA 発現量を増加させる。一方、NPY 受容体 1 型の阻害剤の投与によってグレリンの摂食亢進作用はブロックされ、AgRP 阻害剤、抗 NPY 抗体、抗 AgRP 抗体の投与などによってもグレリンの摂食亢進作用はブロックされる。さらに免疫組織染色においてグレリン細胞が NPY/AgRP ニューロンに直接神経線維を送っていることが確認されている。以上のことから、グレリンは視床下部弓状核の NPY/AgRP ニューロンを刺激し、NPY/AgRP の合成・分泌を増加させることによって摂食亢進作用を發揮する。このことは NPY/AgRP ダブル欠損マウスではグレリンの摂食亢進作用が全くみられないという実験結果からも裏付けられる⁸。

また代表的な摂食抑制ペプチドである POMC (pro-opiomelanocortin) に対して、グレリンは弓状核 POMC ニューロンを抑制して摂食抑制ペプチドの放出を阻害する。一方、レプチンは NPY/AgRP ニューロンを抑制し、POMC ニューロンを刺激することで摂食抑制作用を現す。最近、AMP-activated protein kinase (AMPK) が視床下部の摂食調節に関与してい

ることが示されたが、グレリン投与は視床下部での AMPK 活性を増加させ、レプチンは AMPK 活性を減少させる⁹⁻¹¹。このようにグレリンとレプチンとは、生理作用だけでなく、視床下部における分子メカニズムにおいても拮抗するホルモンである(図2)。

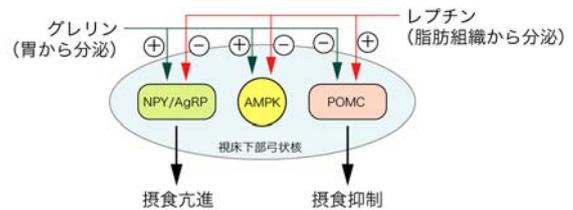


図2 視床下部弓状核におけるグレリンとレプチンの作用。グレリンは NPY/AgRP ニューロンを活性化し、レプチンは逆に抑制する。また POMC と AMP-activated protein kinase (AMPK) についても両ホルモンは逆の作用をする。このように、グレリンとレプチンとは生理作用だけでなく、その摂食調節のメカニズムにおいても逆の作用をする。

3. グレリンの作用経路 末梢から中枢へ

グレリンは中枢投与だけでなく、血中や皮下投与などの末梢投与によっても、視床下部弓状核の神経細胞を活性化し、摂食亢進作用を示す。一般に血中などの末梢に投与された生理活性ペプチドは血液脳関門を通過しないことから、胃から分泌されたグレリンが、どのようにして視床下部の摂食中枢に作用するのだろうか？

迷走神経末端の神経節にはグレリン受容体が発現しており、末梢、特に胃から分泌されたグレリンは、迷走神経を刺激して中枢に摂食亢進のシグナルを伝達するものと考えられる¹²。このことは迷走神経切断や、カプサイシンによる迷走神経破壊によって、グレリンの摂食亢進作用が抑制されることから裏付けられる。迷走神経切断によって血中グレリン濃度に変化はないが、横隔膜下での迷走神経切断やアトロピン処理で迷走神経をブロックすると、空腹時の血中グレリン濃度上昇は消失してしまう。

このようにグレリンは胃から血中に分泌されて、末梢の迷走神経を刺激し、中枢に摂食亢進の情報を伝えている。それに対して、グレリンの逆の働きをするレプチンは、血中から何らかの仕組み(レプチン特異的なトランスポーターが想定されているが未同定)で脳内に取り込まれ、視床下部に直接作用すると考えられている¹³。

4. オベスタチンについて 本当か？

2005 年の 11 月にスタンフォード大学の Hsueh 博士たちのグループから興味深い摂食抑制性のペプチド・ホルモンが Science 誌に報告された¹⁴。その作用から、ラテン語の“obedere”(むさぼり食う)と“statin”(抑制する)を組み合わせる“obestatin”と名付けられた。彼らの論文の要点は、このペプチド・ホルモンがグレリン前駆体から切り出されて産生され、しかもグレリンとは逆の摂食抑制作用を示すためである。つま

り摂食亢進のグレリンと摂食抑制のオベスタチンという、全く逆の働きをする摂食調節ホルモンが一つの前駆体に含まれている(図3)。しかも、このオベスタチンは、これまでオーファン受容体であったGPR39の内因性リガンドであると報告された。彼らは、グレリン欠損マウスでは摂食量や摂食行動に異常が見られないのは、オベスタチンを同時にノックアウトしているため、互いの欠損効果が相殺されて摂食活動が正常のままであるからだとして主張した。GPR39はグレリン受容体やその近縁の受容体であるモチリン、ニューロテンシン、ニューロメジンU受容体とのホモロジーが高く、これらは共通の祖先受容体から進化してきたファミリーである¹⁵⁾。そのためオベスタチンがGPR39のリガンドであることは考えられなくもない。

しかしさまざまな理由から、オベスタチンを疑問視する意見が多い。

ほ乳類のグレリン前駆体は非常に良く保存されているので、オベスタチン部分のアミノ酸配列も確かによく保存されている。しかし、脊椎動物一般にまで範囲を広げると、グレリンの部分はアミノ酸配列がよく保存されているのに対して、このオベスタチン部分のアミノ酸配列はほとんど保存されていない(図4)。またHsueh博士らはGPR39への結合・活性化にはC末端のアミド構造が不可欠であると報告している。確か

には乳類のオベスタチン部分のペプチドは共通してC末端がLeuアミドになりうる。しかし、ニワトリと魚のマスでは、ほ乳類のアミド構造であるLeuの位置が同じくLeuと保存されているが、その直後のアミノ酸がアミド供与体のGlyではなくアミド構造には成り得ない。また他の動物種のオベスタチン部分にはアミド構造になりうる部分が見あたらないし、ペプチド前駆体の典型的なプロセシング部位も不明である。

さらにグレリンとオベスタチンが同一の前駆体からプロセシングされるのなら、グレリンとオベスタチンの合成・分泌挙動はほぼ一致するはずである。しかし、絶食によって血中グレリン濃度は増加するのに対してオベスタチン濃度には変化がないなど、両者の乖離が見られる。

このオベスタチンは新しい摂食抑制ペプチドとして注目を浴びているが、オベスタチンのGPR39に対する反応や摂食抑制効果には、われわれを含め、現在のところ世界中のいずれのグループも再現性に成功していない。これまで一つのペプチド前駆体から、構造や生理作用が異なる複数の生理活性ペプチドが生成される例がいくつか報告されているが、その中にはその後否定されているものもある。例えばLHRH前駆体由来のプロラクチン放出ペプチド¹⁶⁾、ANP前駆体由来のカルジオディラチン、などである。

今回のオベスタチンの問題が決着するには、GPR39の真の内因性リガンドが同定されることが必要であり、もう少し時間がかかると考えられる。

おわりに

食欲は脳における心の問題ではなく、ホルモンや神経ペプチドによってコントロールされる物質を基盤とした現象であるという概念は、当初は受け入れがたい考えだったかもしれない。しかしob・dbマウスの研究からレプチンが発見され、現在では数多くの摂食調節ペプチドが食欲を調節していると認識されている。肥満や摂食障害は先進国のみならず、多くの国々で大きな社会問題となっている。レプチンの抗肥満薬としての不成功にもかかわらず、摂食抑制性因子そのものや、摂食亢進因子の阻害剤を、肥満治療薬に開発する試みは現在盛んに行われている。基礎的な研究がさらに進んで、肥満治療薬や食欲不振症治療薬が臨床の場で実用化されるときが、本当にやってくることを期待したいと思う。

参考文献

- 1) Stanley S, et al.: *Physiol Rev*, 8: 1131-58, 2005
- 2) Kojima M, Kangawa K.: *Physiol Rev*, 85: 495-522, 2005
- 3) Kojima M, et al.: *Nature*, 402: 656-60, 1999
- 4) Sato T, et al.: *Endocrinology*, 146: 2510-6, 2005
- 5) Nakazato M, et al.: *Nature*, 409: 194-8, 2001
- 6) Shintani M, et al.: *Diabetes*, 50: 227-32, 2001
- 7) Wren AM, et al.: *Diabetes*, 50: 2540-7, 2001
- 8) Chen HY, et al.: *Endocrinology*, 145: 2607-12, 2004
- 9) Minokoshi Y, et al.: *Nature*, 415: 339-43, 2002
- 10) Hardie DG.: *J Cell Sci*, 117: 5479-87, 2004
- 11) Andersson U, et al.: *J Biol Chem*, 279: 12005-8, 2004
- 12) Date Y, et al.: *Gastroenterology*, 123: 1120-8, 2002

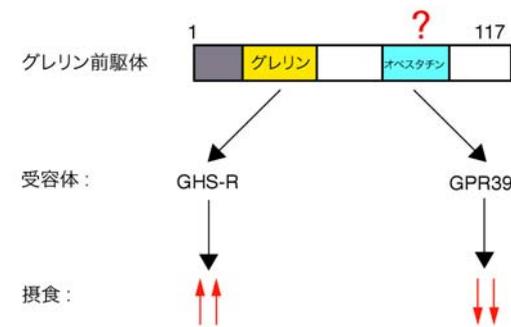


図3 (仮説) グレリン前駆体には、摂食亢進性のグレリンと、摂食抑制性のオベスタチンが存在する。グレリンはグレリン受容体(GHS-R: Growth Hormone Secretagogue Receptor)に作用し、オベスタチンはリガンド不明だったGPR39に作用すると報告された。

Human:	LEV R FNAPFDVGIKLSGVQYQHSQAL GK FLQDI
Chicken:	VDIK F NVPFEI G VKITEREYQ EY GQALEKMLQDI
Trout:	KHNTIKAP F EMG I TMSEEFQ EY GA V LQ K ILQDV
Eel:	RHIT F NT P FEI G ITMTEEL F Q Q YGEV M Q K IMQDL
Frog:	AGEEIG V TF P LDM K MT Q E Q F Q K R AA V Q D FLYSS

図4 脊椎動物におけるオベスタチン部分のアミノ酸配列比較。同一のアミノ酸は網掛けにしてある。プロセシング部位(候補)の塩基性アミノ酸はボックスで、ヒトでのC末端アミド供与体のGly残基を赤丸で囲みである。これを見ると、脊椎動物でオベスタチン配列はあまり保存されていないことがわかる。またC末端のアミド構造が活性に必要といわれているが、ヒト以外ではアミド構造にはならないと思われる。

- 13) Banks WA.: Curr Pharm Des, 9: 801-9, 2003
- 14) Zhang JV, et al.: Science, 310: 996-9, 2005
- 15) McKee KK, et al.: Genomics, 46: 426-34, 1997
- 16) Nikolics K, et al.: Nature, 316: 511-7, 1985

こじま まさやす
 久留米大学分子生命科学研究所遺伝情報研究部門
 mkojima@lsi.kurume-u.ac.jp

宇宙とアミノ酸

1. はじめに

昨年11月、北九州でのペプチド学会での市民フォーラム2009において、上記タイトル「宇宙とアミノ酸」で講演させていただいた。ペプチドの構成単位であるアミノ酸と宇宙がどうして結びつくのか、題目を見て不思議に（ホラ吹きと）思った人も多かったに違いない。しかしながら、我々を構成するアミノ酸の成り立ちを知ることは宇宙地球史において我々が存在している理由を考えさせてくれる。私は現在、理学部地球惑星科学科に属し、地球外から降ってくる隕石（いん石）や深海底の堆積物から、数十億年前の岩石などに含まれる有機化合物を研究している。なぜ、宇宙とアミノ酸なのか述べてみたい。



奈良岡 浩

2. 宇宙と太陽系における元素と星間分子

137億年前にビッグバンによって宇宙創世が起こったときには、皆さんがご存じのように水素とヘリウムしか存在しなかった。宇宙物理学者に言わせれば、ヘリウムより重い元素はすべて重元素であり、化学者が軽元素と呼んでいる炭素・窒素・酸素なども重元素である。これらの重元素は恒星内部での核融合によって作られ、超新星などの爆発によって、宇宙空間に放出される。つまり、アミノ酸を含め、我々の体を構成している物質の源（元素）はかつて星内部に存在していた。恒星から放出された元素は星間空間を漂いながら、星間塵や分子を形成し、比較的に濃度の高いところは分子雲と呼ばれ、まさしく、これから新たな太陽惑星系が誕生する舞台である。

地球化学者は隕石（図1）や太陽光スペクトルを分



図1 南極氷床上の隕石

析することによって、太陽系の元素の存在度を知っている。また、太陽が主系列星の標準的な星であることから宇宙における元素存在度も太陽系のそれとほとんど変わらない。それによると宇宙に最も多い元素は水素とヘリウムであり、その後、酸素、炭素、窒素が続く。つまり、我々を構成する元素は宇宙で最もありふれた元素である。また、電波望遠鏡によって分子雲には120以上の化合物が発見されているが、そのほとんどが炭素、水素、酸素、窒素からなる化合物であり、有機物が圧倒的に多い¹⁾。最も多いのは水素分子（H₂）であるが、その次は一酸化炭素（CO）、水（H₂O）、アンモニア（NH₃）、ホルムアルデヒド（HCHO）、シアン化水素（HCN）であり、少ないながら酢酸やエタノール、アセトアルデヒドなどの存在も知られている。ちなみに、最も簡単なアミノ酸であるグリシンが星間分子として検出されたとの報告もあったが²⁾、まだ正式に認められていない。

3. 化学進化

太陽惑星系が誕生する場にH₂O、NH₃、HCHO、HCNが最も多く存在することは注目に値する。アミノ酸・ペプチドを研究されている皆さんならば、すぐに思いつくだらう。この4つがあれば、水中でのストレッカー反応によりアミノ酸を、アルデヒド重合により糖を、HCN重合により核酸塩基などの生命にとって重要な化合物をつくることのできる（図2）。つまり、元素の存在度のみならず、化合物の存在度においても、地球生命が宇宙にありふれている（た）ものを原料として用いたことを示している。また、NH₃、HCHO、HCNなどの原料もそのままでは役立たず、液体のH₂Oの存在下で反応することにより初めて、部品として構築されることもおもしろい。生物による代謝媒体としての水の役割の他に、生命の存在しうる惑星（ハビタブルプラネット）の条件として、液体の水の存在を挙げる人が多いのもうなずける。1995年に初め

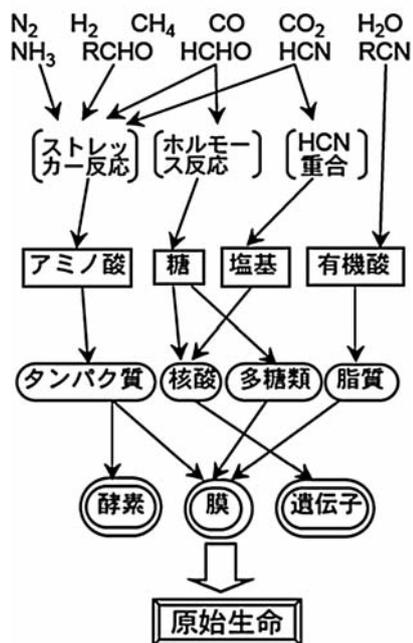


図2 化学進化仮説における諸段階

て発見された太陽系外惑星も、すでにその数400を優に超えた。ちょうどこの原稿を書いているとき、今まで発見された中で、最も地球型惑星に似た惑星が見つかったとの報告もあった³⁾。いずれ、水の存在する系外惑星の発見も時間の問題であろう。現在、建設中の世界最大の電波望遠鏡であるALMA (Atacama Large Millimeter/submillimeter Array) では太陽系外のハビタブルプラネットやアミノ酸などの検出が大きな科学目標の一つになっている。

4. 隕石・地球の歴史と化学進化

隕石は惑星を作った原料物質と考えられており、45.5億年前に誕生した太陽系の歴史を解くための化石である(ちなみに地球の45.5億年という年齢も隕石研究から得られたもので、地球には45億年前の岩石などは見つかっていない)。隕石の中には重量にして20%までの水を豊富に含む(粘土鉱物などの含水鉱物として)ものがあり、地球の海洋の生成に重要な役割を果たしたと考えられている。水を比較的豊富に含む隕石は炭素質隕石と呼ばれ、炭素有機物の形で約3%まで含み、太陽系の最も始原的な物質と考えられている。その中にはアミノ酸が数ppm含まれる(単一の有機化合物として最も多いのは酢酸で約100ppm)⁴⁾。そのアミノ酸組成はグリシンが最も多く、アラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、バリンなどが多い一方、 α -アミノイソ酪酸、 α -アミノ酪酸などの地球上にはあまり見られないアミノ酸も存在している。これらのアミノ酸は隕石を加水分解することによって、その量と種類が増大する。ただし、今のところ、ペプチドとして検出されているのはグリシルグリシンがわずかに少量であるに過ぎない⁵⁾。これらのアミノ酸前駆体の化学構造はまだわかっていないが、アミノ酸を構成する炭素と窒素と水素の安定同位体組成(¹³C/¹²C, ¹⁵N/¹⁴N, D/H)が太陽系内の値と極端に異なり、同位体的に重いことから、星間分子雲にその起源があると主張もなされている⁶⁾。いずれにせよ、地球生命がタンパク質構成アミノ酸として用いている20種類のうち、かなりのものが星間雲(原料として)や原始太陽系に存在している(いた)ことは、宇宙における生命の存在を考えるうえでも興味深い。

一方で、原始地球上において、アミノ酸などの生体関連分子が生成したかは長い間研究されてきた。化学進化(図2)を意図したミラーの放電実験によるアミノ酸生成は特に有名である。ミラーは原始大気の化学組成として、CH₄、H₂、NH₃からなる還元大気を想定したが、これは彼の大学院時代のアドバイザーであったユリー(重水素の発見でノーベル賞)が、地球の低温起源の成因説を唱えていたためであった。しかし、その後の比較惑星学と惑星形成論の進歩により、初期地球は岩石が溶けてしまうマグマの海が存在するような高温起源であることがわかってきた。そのような高温下ではCH₄やNH₃は安定に存在することはできず、原始大気はCO(CO₂)、N₂を主成分とする非還元大気になってしまう。残念ながら、非還元大気では還元大気に比較して、アミノ酸生成量は極端に少ない。DNAの2重らせん発見でノーベル賞をもらったクリックなどは地球上での生命誕生は困難であり、地

球生命は地球外からもたらされたとするパンスペルミア説を唱えた。1996年にはNASAなどの研究者により、南極氷床から回収された火星から来た隕石の中に、かつての生命活動の痕跡を発見したとの発表があった⁷⁾。この発見の真偽については未だに議論が続いているが、地球上において最古の生命化石が遅くとも約35億年前までには存在していることから、当時、まだ火山活動が盛んだった火星に生命がいたとしても不思議ではない。しかしながら、私は地球上においても化学進化は進行したはずと思っている。隕石から有機物は供給されただろうし、隕石の衝突によって、還元大気が形成されるとの理論研究もある⁸⁾。また最近では、隕石衝突時にアミノ酸が生成されるとの研究も報告された⁹⁾。実はグラファイトを含む還元型の炭素にどんなエネルギーでも与えてやれば、アミノ酸は生成しやすい分子である。

5. 生命における左と右の問題と宇宙

地球上における生命の起源にとって、大きな謎になっている問題にアミノ酸の不斉(左右選択性)がある。ご存じのようにタンパク質の α -ヘリックスや β -シートなどの高次構造を作り出すためにはアミノ酸の片手構造が必須である(図3)。ペプチドにおいてもL型かD型で、全く作用が異なってくる。自然環境下でアミノ酸は生成しやすい分子であるが、モデル実験で得られるアミノ酸はDとL型の等量混合物であるラセミ体である。どうして地球の生命はL型アミノ酸を用いているのだろうか。それについても宇宙が関わっている可能性が主張されている。皆さんもよくご存じのように、LとD体の唯一の違いは左右円偏光に対する吸収の違いである。もし、自然界で左右円偏光のどちらかが優先的に存在する環境があれば、光学異性体の片方だけが生成または分解する可能性がある。まさに先ほど述べた太陽系惑星が誕生しようとしているオリオン座大星雲の分子雲内の星間空間に微粒子の散乱による左右円偏光の破れが観測されたのだ¹⁰⁾。また、高速で回転する中性子星の近傍でも左右円偏光の乱れが生じる可能性が示唆されている。さらに最近では、分子内の同じ置換基を構成する炭素に重い(または軽い)安定同位体が濃縮するとキラリティーを生じるという結果が報告された¹¹⁾。星間空間の化学反応(イオン-分子反応など活性化エネルギーが要らない反応)では重水素などに極端に濃縮した分子の存在が確認され¹²⁾、有機分子内の極端な同位体濃縮が片方の光学対称体の優先的な生成に結びついた可能性がある。もし、

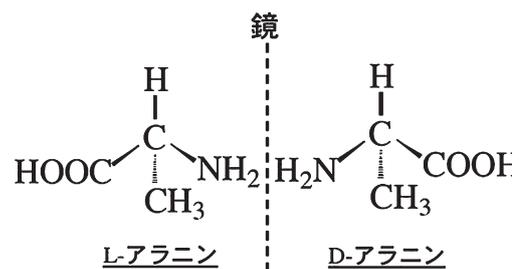


図3 アミノ酸のD, L体

これらのようなメカニズムが地球上での不斉発現に寄与しているならば、太陽惑星系あるいは全宇宙において、どちらか一方の光学異性体が必然的に過剰に存在することになる、一方で、地球上においても水面での光反射や左右水晶などの鉱物の存在によって、局所的・利他的にどちらかの円偏光が偏在することが知られている。しかし、そのような現象が地球上におけるキラリティーに反映されたとしたら、偶然に支配されていることになる。

6. おわりに

かつて、私は筑波大学名誉教授・原田馨教授のご指導の下、アミノ酸エステルの自己縮合によるジペプチド生成時の立体化学を研究したことがあった¹³⁾。L-L, D-D 体は環化（ジケトピペラジン生成）し難く、たとえ生成しても、L-D, D-L 体よりは加水分解が速く、鎖状ジペプチドになりやすかった。つまり、同じ立体からなるアミノ酸の鎖状ジペプチドは異なる立体のもの（ジアステレオマー）より、存在しやすい傾向にある。しかしながら、何故、片方の立体なのかという謎は私にとっては大きすぎる課題であった。はたして、隕石など自然界に見られるたくさんのアミノ酸のうち、地球生命による 20 種類の取捨選択はいかになされたのか？また、L 体は必然か偶然か？もし、太陽系の他の惑星にて化学進化が進行したとして、そのアミノ酸は L 体優位なのであるだろうか？アミノ酸・ペプチドの生成の謎を解いたときに、宇宙における生命誕生を解く一歩になると私は信じている。

最後に、このような雑文を最後まで読んでいただいた皆さんに感謝するとともに、市民フォーラム 2009 において、お話しさせていただく機会を与えていただいた第 46 回ペプチド討論会の実行委員会の皆様にお礼申し上げます。

<参考文献>

- 1) 理科年表, p. 152, 丸善 (2009)
- 2) Synder, *Origins Life & Evol. Biosphere*, **27**, 115 (1997)
- 3) Charbonneau et al., *Nature*, **281**, 672 (2009)
- 4) 例えば, Pizzarello et al., p. 625, *Meteorites and the Early Solar System II*, Lauretta & McSween (Eds.), Univ. Arizona Press, Tucson, 2006; Naraoka et al., *Origins Life & Evol. Biosphere*, **29**, 187 (1999)
- 5) Shimoyama & Ogasawara, *Origins Life & Evol. Biosphere*, **32**, 165 (2002)
- 6) 例えば, Epstein et al., *Nature*, **326**, 477 (1987)
- 7) McKay et al., *Science*, **273**, 924 (1996)
- 8) Hashimoto et al., *J. Geophys. Res.*, **112**, E05010 (2007)
- 9) Furukawa et al., *Nature Geosci.*, **2**, 62 (2008)
- 10) Bailey et al., *Science*, **281**, 672 (1998)
- 11) Kawasaki et al., *Science*, **324**, 492 (2009)
- 12) 例えば, Parise et al., *Astron. & Astrophys.*, **416**, 159 (2004)
- 13) Naraoka & Harada, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1986**, 1557 (1986) .

ならおか ひろし
九州大学大学院理学院地球惑星科学部門
naraoka@geo.kyushu-u.ac.jp

カナダ（ダルハウジー大学）での研究生活

この度、カナダ東海岸のハリファックスにあるダルハウジー（Dalhousie）大学で約 6ヶ月間研究する機会を頂きました。本稿では、カナダの大学での研究生活がどのようなものであったかについて、紹介します。



松島 綾美

1. ダルハウジー大学について

今回の派遣先学術研究機関は、ノバスコシア州にあるダルハウジー大学でした。ダルハウジー大学は、カナダ東海岸方面の大学の中でも規模が一番大きく、実に様々なプログラムを提供している州立大学です。創立は 1818 年（日本は江戸時代文化年間）です。ハリファックスの市街地に 3つのキャンパスがあり、それぞれスタッドリー（Studley）、カールトン（Carleton）、セクストン（Sexton）と呼ばれています。今回、はじめに訪れたライフサイエンスセンターは、メインキャンパスの Studley にありました。

ハリファックスは東海岸沿いのノバスコシア州の州都です。1995 年にはサミットも開催されました。また、タイタニック号の事故現場に比較的近く、市内に犠牲者の共同墓地があります。ハリファックス港は冬でも凍らない自然の良港です。特に北アメリカからイギリスやフランスへ行くには最短の位置にあることから、戦時中は多くの軍需物資の輸送船が、また、現在では世界一周する巨大な豪華客船の多くが寄港しています。日本との時差は約 12 時間あります。1917 年、軍需品の爆薬用ピクリン酸を運搬していた船が衝突事故で爆発した「ハリファックス大爆発」があり、この爆発で 2000 人が死亡し、港付近の 2 km 四方は一瞬にして廃墟になったそうです。

2. 訪問研究室と研究内容について

今回はじめに訪問したのは、ライフサイエンスセンターの中でも心理学科にある Meinertzhagen 教授の研究室でした。ここでは、ショウジョウバエやホヤの神経に関する研究が積極的に行われていました。なぜ心理学？と思いましたが、どうも人間を対象としたいいわゆる心理学の研究と、マウスなど実験動物を用いて、



写真1 ダルハウジー（Dalhousie）大学

アルツハイマー病など神経系が関与する病理や生理学の研究をする実験室が、ひとつの建物に集められているようでした。私は、ここで海洋生物ホヤの神経系におけるエストロゲン関連受容体の発現解析という研究テーマに取り組みました。既に海洋学部と共同して研究が進められており、その貸し実験室にてホヤ受精卵を用いた標的タンパク質の発現解析を行いました。実験方法を伝授してもらうことを第一の目的にしているつもりだったのですが、一緒に実験に取り組んだ学生に聞いてみると、自分は上手くいったことが無いというではありませんか！ かなり前途は厳しいことを予感し、実際その通りだったのですが、最終的には緑色蛍光タンパク質 (GFP) の発現を指標として標的タンパク質の発現解析をなんとか行うことが出来ました。

実験に使うホヤは、海から採ってきてもらっていました。それに餌を与えて水槽で飼育し、実験に用いました。このホヤの正確な名前は「カタユレイボヤ」で、残念ながら食べても美味しくありません。また、寒くなり繁殖のシーズンが終わると、実験はできなくなります。そこで、秋から冬にかけては、同大学医学部の仙波教授の研究室で、ラット脳におけるエストロゲン関連受容体 γ 型の発現解析を行う機会を頂きました。一番難しい脳切片の作製は、技官の方が手伝ってくださり大変助かりました。幸いにも抗体が上手く機能し、ラット脳の免疫染色実験に成就することが出来ました。

いずれの研究室でも、昔からある実験器具を大切に大切にっており、オートクレーブなどは「ここは火葬場かしら」と思うくらい巨大で年季が入ったものを共同で使っていました。

3. ハリファックスでの生活について

ハリファックスは州都ですが、それほど人が集中している感じではなく、穏やかな印象を持ちました。交通機関としては、市内を巡る地下鉄や鉄道はなく、バスで全てを移動することになります。日本と同様に、銃の保持に規制があるためか、平和で生活しやすい感じがしました。また、カナダは移民の方が多く、普通のスーパーでも世界中の食べ物が売られていました。当然、お米をはじめ、味噌や豆腐も売られています。全く食べ物にこだわらない私は、特に不便を感じることはありませんでした。唯一、買えなかったのは、納豆くらいです。

ハリファックスは、北海道よりも高緯度にあります。訪問した夏は、福岡と比較して格段に涼しく、湿度も低い大変過ごしやすかったです。しかし、夏の過ごしやすさは、冬の寒さの裏返しであり、連日氷点下の外気温は、九州で生まれ育った私には寒すぎました。

4. 終わりに

少子化が進み、大学教員の人数も減る中で、助教が半年も大学を離れることはなかなか出来ないのが普通だと思います。私が不在の間、大学にいないでは出来ない諸々の仕事を、たくさんの先生方からサポートして頂きました。深謝申し上げます。なお、この度の訪問は、平成21年度独立行政法人日本学術振興会特定

国派遣研究者 (カナダ) の支援によるものです。心より感謝致します。

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

3rd Asia-Pacific International Peptide Symposium に参加して

3rd Asia-Pacific International Peptide Symposium が昨年の11月8日～11日の間、韓国済州島東南にある Shineville Luxury Resort で開催され、日本ペプチド学会から若手研究者参加支援を受け出席する機会を得た。今回のシンポジウムは、Chosun 大学の Kyung-Soo Hahm 教授が



住吉 美保

大会委員長を務められ、韓国、日本、中国などのアジア太平洋諸国に加え、ヨーロッパ諸国からの参加者も見られた。学会の参加者は約300人で、日本からは約50名の研究者が参加していた。済州島は朝鮮半島より南に位置する韓国最大の火山島で、漢拏山、城山日出峰、拒文岳溶岩洞窟系の3つの世界自然遺産に恵まれた自然あふれる観光地として非常に有名な所である。韓国国内では「東洋のハワイ」とも呼ばれるほどで、日本からのアクセスが容易なこともあり、日本からはもとより国内外から多くの観光客が訪れていた。

シンポジウムでは、6名の先生方による Plenary Lecture に加え、8つの Session (Chemical Approaches of Peptide Synthesis & Applications, Protein Folding & Molecular Chaperones, Epigenetic & Peptide-Mimetics, Neuropeptides, Peptide Nanotechnology, Protein Misfolding and Diseases, Protein & Peptide Structure, Antimicrobial & Membrane Peptides) に分かれて63題の口頭発表が、また135題のポスター発表が各日程に分かれて行われた。Plenary Lecture では、日本から京都薬科大学の木曾良明先生が「Defying Difficult Diseases」という題で、プロテアーゼインヒビタープロドラッグ、クリックペプチドについて、また、大阪大学の後藤祐児先生が「Amyloid Fibril Growth」について、チオフラビンT蛍光法、H/D交換法について紹介された。この他、アメリカからは著名な Hruby 教授、Kastin 教授が講演され躍動感あふれ、迫力ある話し振りに感銘を受けた。また、各 Session においては、若手研究者による講演も多く、活発な議論が展開された。

ポスター発表は初日と2日目に分かれて行われた。会場は、議論を取り交わす人達で白熱しており、非常に盛り上がっているように感じた。私は「Daily Change of *pdf* Gene Expression Levels in Brain of Honeybee *Apis mellifer*」という題目で、昆虫の行動リズムの形成に関与する神経ペプチド PDF の遺伝子発

現量の定量および発現細胞の組織学的精査について発表をした。私の英会話力の乏しさで、たどたどしい説明となってしまったが、いろいろな先生方が私の鍛錬のためと辛抱強く話を聞いてくださり、アドバイスや意見、激励の言葉を戴くことができた。特に、この研究が病気や創薬分野に活かしていけないのかと、応用研究からの視点でのアドバイスを戴いた。普段、動物（昆虫）を用いた基礎研究を中心に活動している私にとっては、異なる視点で考える良い機会となり、今後の研究に対して、客観的に考える力が与えられたように感じた。さらに、自分自身の発表では、ポスター賞を受賞する幸運に浴し、その上 Young Scientist Colloquium で、5分間の口頭発表を行う機会を得ることができた。思ってもみないことだったが、初めて賞を戴き思い出深い学会となると共に、今後の研究活動への一層の励みとなった。

シンポジウム2日目の午後には、Excursionの時間が設けられており、濟州島の世界遺産を堪能できるツアーも準備されていた。その日は天気にも恵まれ、私は Chungbuk 国際大学の Young Kee Kang 先生の車に便乗させて頂き、滝で有名な天地淵瀑布のすばらしい景色や道沿いに並ぶみかん畑と、濟州の自然あふれる景色や町並みを堪能することができた。帰りに乗ったバスでは、言葉が通じずハングル文字も読めないため、どこに帰っているのかもわからない状態だったが、九州大学の李さんと現地の方の親切により、無事にホテルに帰り着くことができた。

ルに帰り着くことができた。

今回、このシンポジウムに参加して、ペプチドの研究は生命科学分野から工学分野へと幅広く研究を進められている事を強く感じ、自分の研究を異なる視点で見ることができた有意義な学会となった。また、このような機会に恵まれることで、世界中の研究者と積極的に議論ができるようになりたいものだと痛感した。研究能力に加え、プレゼンテーション力、語学力ともに研鑽していきたいと思う。

最後になりましたが、私は日本ペプチド学会の Travel Award でいただいた参加渡航費援助により、本シンポジウムに参加することができ、ポスター賞をいただくという幸運にも恵まれました。この場をお借りして、学会長の相本先生をはじめ選考委員の先生方に心よりお礼申し上げます。

すみよし みほ
福岡大学大学院理学研究科
地球圏科学専攻
sd083501@cis.fukuoka-u.ac.jp



写真1 Chairperson（左から2人目）とポスター賞受賞者



写真2 ポスター賞の記念品

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@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）