



PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

No.77

2010年7月

THE JAPANESE PEPTIDE SOCIETY

<http://peptide-soc.jp>

タウタンパク質のアミロイド繊維形成におけるリン酸化の役割

はじめに

アルツハイマー病の脳内の神経原繊維変化内では Paired helical filament (PHF) とよばれる二本の繊維が交互に巻きついた螺旋状の形状を特徴とする繊維状構造体が観察される^{1,2}。この PHF の主成分は過剰にリン酸化を受けたタウタンパク質である。タウタンパク質のアミロイド繊維形成と神経変性病との相関についてはいまだ正確に分かっておらず、神経細胞死へと至る経路には複数の可能性が示唆されている。

タウタンパク質は全長 441 アミノ酸からなるタンパク質であり、4つの繰り返り配列からなる微小管結合部位 (Microtubule binding domain, MBD) によって微小管と結合することで微小管の安定化および重合促進に寄与しているタンパク質である (図1)³。タウタンパク質には配列の 10 % にも相当する約 40 箇所のリン酸化部位が存在する可能性が示されており⁴、通常タウタンパク質は 2~3 mol 程度のリン酸化を受けているが、アルツハイマー脳内ではその 3~4 倍の過剰なリン酸化を受けていることが報告されている。アルツハイマー病脳内の細胞質基質から単離した過剰リン酸化タウタンパク質が PHF を形成し⁴、脱リン酸化したタウタンパク質では PHF 形成が起こらなかったため、過剰リン酸化がタウタンパク質の PHF 形成に関与していることは明らかである。アルツハイマー病脳内で観察される繊維状凝集体をプロテアーゼで処理した後の解析



森井 孝

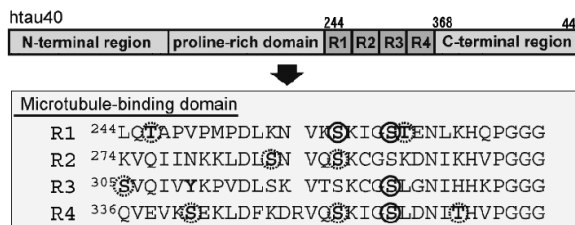


図1 タウタンパク質微小管結合部位においてリン酸化を受ける部位

実線: Alzheimer 病患者脳内の PHF においてリン酸化を受けることが報告されている部位
 点線: *In vitro* においてリン酸化を受けることが報告されている部位

により、PHF の凝集コアは MBD であることがわかった。MBD 内には全体の 10 % 程度にも相当するリン酸化部位が報告されており⁵、それぞれのリン酸化部位はアルツハイマー脳内で活性化している casein kinase 1 δ (CK1 δ) や glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β)、Abl tyrosine kinase 等のリン酸化酵素によってリン酸化を受けることが示唆されている。これらの酵素によるリン酸化はアルツハイマー病の発症や進行に関与するとともに、タウタンパク質の PHF6 形成にも強く影響する可能性がある。

過剰リン酸化がタウタンパク質の PHF 形成を促進するのにはまだ詳しく分かっていない。リン酸化の位置や組み合わせによってタウタンパク質の凝集特性は様々に変化するのではないかと予測されるが、全長タンパク質を用いた複数箇所のリン酸化効果の解析は容易ではない。MBD 内において 3rd repeat 部位の ³⁰⁶-VQIVYK-³¹¹ 配列 (PHF6 配列) が最も凝集性が高い部位であると報告されている。⁶PHF6 はわずか 6 アミノ酸からなるペプチドであるが、PHF6 単独で全長タウタンパク質が形成する繊維状構造体と類似した形状を持つ繊維を形成する [28]。我々は PHF6 ペプチドをアミロイド繊維形成のモデルとし、チロシンおよびチロシンのリン酸化が凝集特性に及ぼす影響を調べた^{7,8}。

PHF6 ペプチド内のチロシン (310 位) をリン酸化したペプチド PHF6pY による pH 依存的な繊維形成と安定性を解析したところ、リン酸化チロシンと隣接するリシンのアミノ基との相互作用が繊維安定性に寄与することが示唆された。PHF6 のリシン残基が有する

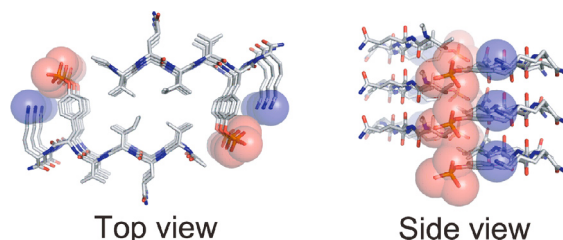


図2 リン酸化された PHF6 ペプチドの繊維状凝集体での電荷対形成

PHF6 のマイクロ結晶の構造をもとにして、PHF6pY のチロシン上のリン酸基とリシンの ϵ アミノ基が電荷対を形成したモデルを示す。リン酸基は赤色の球体で表示し、リシン残基のアミノ基は青色の球体で表示した。Top view は繊維軸方向から見た構造を示し、Side view には繊維軸方向に対して横方向から見た構造である。

正電荷は、ペプチド会合時には静電反発を引き起こす要因となる。チロシンがリン酸化されると、リン酸基が隣接する分子内あるいは分子間のリシンの正電荷を中和することによって静電反発を抑制し、それによって繊維形成が促進されるのではないかと考えられる(図3)。

興味深いことに、僅か1%のPHF6pYをPHF6に混合しただけで、PHF6の凝集体形成が劇的に促進されることがわかった。さらに、PHF6pYの存在によってPHF6の凝集体形成におけるラグタイムが消失したことから、PHF6pYはPHF6繊維形成の初期過程における核形成に寄与していることが予想される。以上の結果から、生体内においてタウタンパク質がリン酸化された場合には、リン酸化されていないタウとは異なった、リン酸基と周辺に存在するアミノ酸残基に依存した繊維形成が加速される機構が想定される。また、タウタンパク質のアミロイド繊維形成において、リン酸化の数と位置に依存して繊維形成が促進あるいは阻害される効果があるのではないだろうか。これらを明らかにしていくためにも、ペプチドを利用したアミロイド繊維形成機構のさらなる研究が必要であろう。

参考文献

- 1) Y. B. Lim, *et al. Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 925-934.
- 2) C. M. Wischik, *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1988**, 85, 4506-4510.
- 3) V. M. Lee, *et al. Annu. Rev. Neurosci.* **2001**, 24, 1121-1159.
- 4) A. Alonso, *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2001**, 98, 6923-6928.
- 5) E. D. Roberson, *et al. Science* **2007**, 316, 750-754.
- 6) R. A. Crowther *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1991**, 88, 2288-2292.
- 7) A. Hirata, *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 2971-2974.
- 8) M. Inoue, *et al. Biochemistry* **2008**, 47, 11847-11857.

もりい たかし
京都大学エネルギー理工学研究所
生体機能科学研究分野・教授
t-morii@iae.kyoto-u.ac.jp
<http://www.iae.kyoto-u.ac.jp/material/a-12.html>

蛍光を制御して細胞の中のRNAを観る

はじめに

今回、東京医科歯科大学玉村啓和先生から、「ペプチド研究にやや近い別の研究分野から研究紹介を」ということで、このような機会をいただきました。ペプチドの話から少し逸れますが、われわれのごく最近の研究の中から、核酸の蛍光イメージングの話を下に紹介したいと思います。

RNAは、細胞を構成する分子群の中でもきわめて重要な働きを担っていることはいままでもない。細胞



岡本 晃充

内のRNAは常に動的に変化し続けており、どのような配列・サイズのRNAが、いつ、細胞のどこで、どの位の量が発現し、どのような高次構造を持って働き、時間とともにどの程度増減しているかをモニターする必要がある。数多くの蛍光プローブが生細胞内の分子機能解析のために作成されてきたが、これまでRNA検出のために設計されてきた蛍光プローブについては、タンパク検出プローブのバラエティーと比較して大変貧弱である。さらには、生細胞内RNAの効果的なモニタリングへ向けて、標的RNAの増減に対してプローブの蛍光発光が鋭敏に応答すること、バックグラウンドの蛍光や洗浄工程をできる限り回避することが要求される。RNAイメージングに期待されることは、細胞内で活動しているRNAをその機能を妨げずに可視化することである。時間情報を得ながらRNAの局在、発現量を捉えられるという強みは、固定した標本では達成できない。また、集団からの平均化された情報ではなく1細胞からの連続データを得られるという点もイメージングの魅力である。ここでは、われわれは、新しい生細胞内RNAイメージング法としてわれわれが開発した色素励起子制御法に立脚したハイブリッド特異的ライトアップ核酸プローブを紹介したい。

2. 蛍光制御の原理

チアゾールオレンジ系の色素群では、複数個並行に集合した状態(H会合体)を形成すると、それらの蛍光発光が大きく抑制されることが知られている¹。この効果は、励起子相互作用と呼ばれ、色素の励起状態が、色素の会合に伴い複数のエネルギーレベルへ分裂する。許容である上位エネルギーレベルの軌道への励起のあと速やかに下位エネルギーレベルの軌道への内部変換が起こるが、下位軌道からの蛍光発光経路が禁制であり、その結果として会合状態の色素からの蛍光が強く抑制される。この効果は、会合体を形成した色素の吸収帯が単一の色素の吸収帯より短い波長に現れるということで確認できる。この色素間励起子相互作用が解除された状態になれば、再び蛍光発光を取り戻すだろう。したがって、標的核酸へのハイブリダイゼーションに応じて複数個の色素による励起子相互作用が制御できるよう分子設計すれば、明確な蛍光のオン/オフを示す効果的な新規ハイブリダイゼーションプローブを得ることができるだろう。

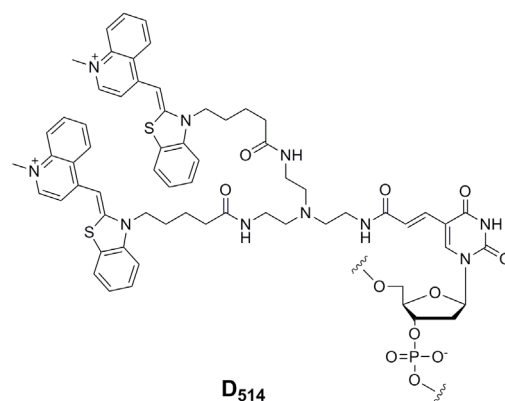


図1 ECHO プローブ (D₅₁₄)

3. プローブ設計

2008年にわれわれが新たに報告した人工核酸プローブは、励起子制御機構を利用している。このプローブを、ECHO (Exciton-Controlled Hybridization-sensitive Oligonucleotide) プローブもしくはNABiT (Nucleic Acids with Bis-Thiazole-orange) プローブとわれわれは呼んでいる(本稿では、ECHO プローブで統一する)。ECHO プローブは、チミンまたはシトシン5位の炭素原子からリンカーを介して2分子のチアゾールオレンジが連結されたヌクレオチド(D₅₁₄)を有している(図1)^{2,3}。ひとつのヌクレオチドに対してリンカーで連結された色素によって形成される分子内会合体は、色素の光物理学的特性を劇的に変えた。つまり、プローブが未ハイブリダイゼーション状態にあったとき480nmの吸収帯が強く現れた一方で、プローブが相補的DNA鎖とハイブリダイゼーションしたとき510nmの吸収帯が優勢になった。吸収帯のシフトは、未ハイブリダイゼーション状態のプローブにおいて色素間で会合体を形成し、それに起因する分子内色素間励起子相互作用が現れていることを示した。その結果、標的DNAとハイブリダイゼーションする前には蛍光発光が強く抑制された一方で、相補的DNA鎖とハイブリダイゼーションしたときは、色素会合体の解離とそれらの核酸構造への緩やかな結合によって励起子相互作用が解除され、強い蛍光発光が現れた。この蛍光強度の変化は、標的核酸とのハイブリダイゼーションを明確に検出するのに十分である。実際、相補的DNA鎖を含む溶液とプローブ溶液を混合すると、プローブ由来の黄緑色の明るい蛍光が白色光照明下で目視により鮮明に観察された。一方、プローブ単独の溶液や無関係な配列を持つDNAとの混合溶液は、蛍光を示さなかった。ハイブリダイゼーションに応じた蛍光強度の明確な変化は、概念的に新しいオン/オフ動作のDNA/RNA検出蛍光プローブとして、目に見える遺伝子解析に役立つだろう。

4. mRNAの蛍光検出

前項で述べたような色素の会合と解離は、標的がRNAである場合にも効果的に制御できる。したがって、この特性は、新しいRNA検出プローブの設計に展開することができた。われわれは、生きた細胞の中のmRNAを視覚化するために、ECHOプローブ5'-d(TTTTTT_{D₅₁₄}TTTTTT)-3'を準備し、これをHeLa細胞内へ導入した⁴。細胞質領域へのプローブのマイクロインジェクションの直後、488nm励起での蛍光が細胞(特に細胞核)から観察された(図2)。その蛍光は、マルチチャンネルスペクトル検出器から得られた蛍光スペクトルによって、試験管内で観察された5'-d(TTTTTT_{D₅₁₄}TTTTTT)-3'の蛍光と同一であると確認された。mRNAを認識しない配列からなる蛍光プローブ2種類も同様の方法で生細胞内にインジェクションされたが、それらにおいて蛍光発光はほぼ観察されなかった。この結果は、5'-d(TTTTTT_{D₅₁₄}TTTTTT)-3'が細胞内mRNAのpolyAテールを染色したことを示唆すると同時に、他の細胞構成要素と結合することによる非特異性の発光は現れないことを示している。ハイブリダイゼーション可能な細胞内RNAの量が時間

とともに変われば、プローブの蛍光強度も変化する。たとえば、mRNAのpolyAテールに結合したプローブからの蛍光は、試験管内実験においてチミジン70量体(T₇₀)DNAの添加によって速やかに減少することが確認された。このT₇₀DNA添加による蛍光消光は、生細胞中のmRNAとハイブリダイゼーションして蛍光発光しているプローブに対しても観察された。T₇₀DNAのインジェクションの後、50秒以内に50%まで蛍光強度が減少した。この結果は、polyAテールに結合したプローブがT₇₀DNAによって置換され、未ハイブリダイゼーション状態に戻り蛍光消光に至ったことを示している。その間において、T₇₀DNAがインジェクションされなかった細胞の蛍光強度の減少はわずかである。(この減少分は、1分間の連続照射下で2%以内であり、褪色もしくはプローブの分解によると思われる)。

ECHOプローブを用いれば、タンパク発現に関与するmRNAの増減を時空間的に追跡することが容易になる。われわれは、蛍光タンパクDsRed2の発現を標的にした。予測されるRNAの高次構造を考慮してDsRed2 mRNA検出用のプローブを設計し、DsRed2エンコーディングベクターとともに細胞にインジェクションした。すると、5分以内にプローブに由来する黄緑色の蛍光が核内に現れた。もちろんベクターとプローブの混合物は蛍光を持たないし、ベクターのみを細胞にインジェクションしても蛍光発光を示さないのので、この蛍光発光は、発現したmRNAにプローブが結合したことに由来するといえる。その後細胞質領域へ蛍光が広がっていく一方で、核内の蛍光は徐々に弱まっていった。しばらくすると、拡散した黄緑色の蛍光も弱まり始める一方で、赤色の蛍光が細胞質領域に現れ始めた。RNAがタンパクへ翻訳され、そのタンパクが会合して4量体を形成することによって蛍光タンパクとしての機能を発揮し始めたことを意味する。この実験において生細胞内でのRNAの増減や移動を時間を追って観察することができた。プローブの性能として真にRNAの挙動(特に定量性)を追跡できているのかまだチェックするべき点は多く残っていると考えるが、いずれにせよ、ECHOプローブが生細胞

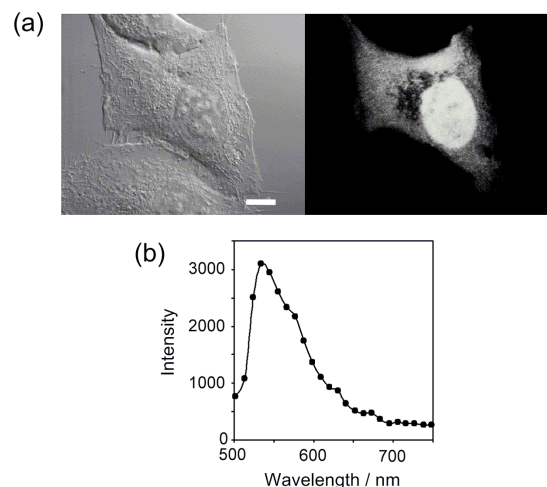


図2 HeLa細胞の中で蛍光を発するECHOプローブ(写真(a))とその蛍光スペクトル(b)

の中の RNA の検出とそれらの時空間的な特徴のモニタリングのための効果的道具として有効にはたらくことが示唆された。

5. おわりに

ECHO プローブを用いたさらなる実験として、核酸二量体形成回避系^{5,6}、24 時間を超える長時間生細胞モニタリング⁷、マルチカラー RNA イメージング⁸、定温増幅法 SmatAmp2 法による血液 1 滴からの SNP 解析⁹などについても行ってきたが、紙面に限りがあるため今回は割愛したい。現在さらに進めているいくつかのプロジェクトとともに次の機会に紹介することでお許しいただきたい。

本研究は、理化学研究所基幹研究所岡本独立主幹研究ユニット池田修司、久保田健の両ユニット研究員を中心に精力的に進められた。関係の皆様は厚く御礼申し上げたい。また、われわれの研究室では、野村章子ユニット研究員を中心として DNA メチル化を検出するためのペプチドの開発も行っているため、これについても後日の機会にペプチド学会で紹介したい。

参考文献

- 1) M. Kasha. *Rad. Res.* **1963**, *20*, 55-71.
- 2) S. Ikeda, A. Okamoto. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 958-968.
- 3) S. Ikeda, M. Yuki, H. Yanagisawa, A. Okamoto. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7191-7195.
- 4) T. Kubota, S. Ikeda, A. Okamoto. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 110-117.
- 5) S. Ikeda, T. Kubota, K. Kino, A. Okamoto. *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 1719-1725.
- 6) S. Ikeda, T. Kubota, M. Yuki, H. Yanagisawa, S. Tsuruma, A. Okamoto. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 546-551.
- 7) T. Kubota, S. Ikeda, H. Yanagisawa, M. Yuki, A. Okamoto. *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 1256-1261.
- 8) S. Ikeda, T. Kubota, M. Yuki, A. Okamoto. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6480-6484.
- 9) A. Lezhava, T. Ishida, Y. Ishizu, K. Naito, T. Hanami, A. Katayama, Y. Kogo, T. Soma, S. Ikeda, K. Murakami, C. Nogawa, M. Itoh, Y. Mitani, M. Harbers, A. Okamoto, Y. Hayashizaki. *Hum. Mutat.* **2010**, *31*, 208-217.

おかもと あきみつ
理化学研究所 基幹研究所 岡本独立主幹研究
ユニット独立主幹研究員 (ユニットリーダー)・
科学技術振興機構 さきがけ
aki-okamoto@riken.jp
<http://www.riken.jp/lab-www/okamotoir/indexj.htm>

インテグリン $\alpha_v\beta_3/\alpha_{IIb}\beta_3$ デュアル拮抗作用を有する RGD ペプチド等価体の創製

背景・目的

わが国における心疾患や脳血管障害による死亡数は全死因の第2位、第3位に位置し、実に全死亡数の約3分の1を占める。中でも虚血性疾患は、血管の閉塞や血栓形成が引き起こす血行不全によって組織が壊死する重篤な疾患である。急性虚血性疾患の治療として再灌流療法がこれまでに開発され、その救命率は格段に向上した。再灌流療法とは、詰まった血栓を溶かす血栓溶解療法や、閉塞部を外科的に押し広げる治療法である。再灌流の際、再閉塞を防ぐ目的からヘパリン、アスピリン、チロフィバン等の抗血栓薬が投与される。

しかし、虚血性疾患急性期の救命率向上に伴い新たな医療課題が浮上している。その課題は、冠動脈の血流途絶が一定期間を過ぎてしまうと、再灌流後に虚血臓器の細胞障害がかえって増強される再灌流障害と呼ばれる現象が起きることである。再灌流障害の標準的な治療方法は世界的に未だ確立されていない¹。

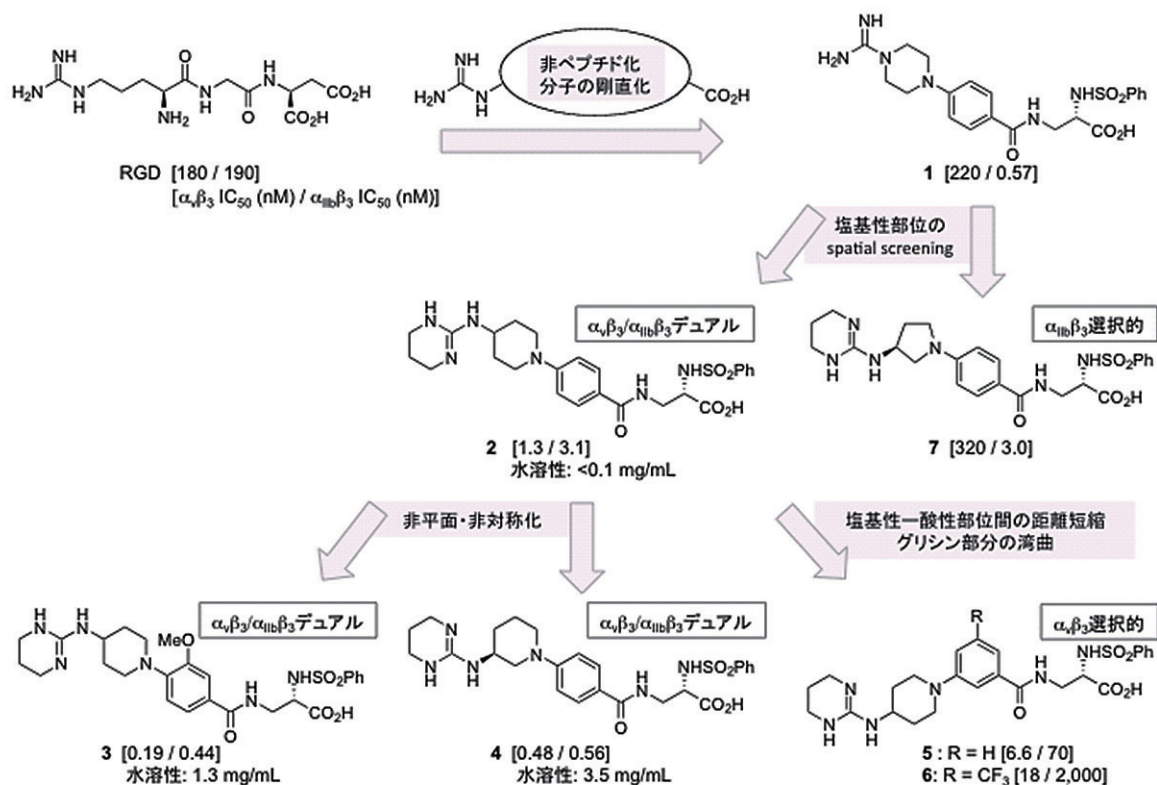
我々は、抗血栓作用を有し再灌流障害も抑制できる薬剤を再灌流療法時に投与する手法が、急性虚血性疾患の治療改善に重要であると考えた。再灌流障害の発症には白血球系が重要な役割を担っている。白血球による微小循環障害や障害因子遊離を抑制するメカニズムを調査したところ、接着因子の一種であるインテグリン $\alpha_v\beta_3$ が白血球などの接着や移動に関与しているとの報告があった。先に述べた抗血栓薬チロフィバンはインテグリン $\alpha_{IIb}\beta_3$ 拮抗薬であり、血小板上の受容体 $\alpha_{IIb}\beta_3$ とフィブリノーゲンの結合を拮抗することにより血小板凝集の最終段階を阻害する。 $\alpha_v\beta_3$ と $\alpha_{IIb}\beta_3$ は、リガンドと結合する際に何れもリガンド上のトリペプチド配列 (Arg-Gly-Asp: 以下 RGD) を認識することが知られていた。そこで、「 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用と $\alpha_{IIb}\beta_3$ 拮抗作用を併せ持つ注射剤は、 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 拮抗作用に基づく抗血栓作用に加えて、 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用に基づく再灌流障害も抑制できる新たな虚血性疾患治療薬になりうる」と考え、創薬研究を開始した。

RGD ペプチド等価体のデザイン

我々が RGD ペプチド等価体の創製を目指して研究を開始した当時、両受容体の三次元構造は未解明であった。しかし、 $\alpha_v\beta_3$ 選択的拮抗作用、または $\alpha_{IIb}\beta_3$ 選択的拮抗作用を有する RGD を含む環状ペプチドが報告されていた²。即ち、cyclo (D-Abu-NMeArg-Gly-Asp-Mamb-) の IC₅₀ 値は $\alpha_v\beta_3$: 500 nM, $\alpha_{IIb}\beta_3$: 2.0 nM であり、cyclo (Pro-Arg-Gly-Asp-Mamb-) の IC₅₀ 値は $\alpha_v\beta_3$: 13 nM, $\alpha_{IIb}\beta_3$: 45,000 nM であった。これらの環状ペプチドは Kessler らにより提唱された spatial screening という手法により創出された。彼らは RGD 配列を含む剛直な環状ペプチドを数多く合成・評価することにより、 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用、 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 拮抗作用に最適な RGD 安定コンフォメーションと、N 末端から C 末端までの最



石川 稔



適な距離を報告した。具体的には、 $\alpha_v\beta_3$ に対して強い活性を示す環状ペプチドは、グリシン部分が湾曲したコンフォメーションを有し、これに対して $\alpha_{IIb}\beta_3$ に強い活性を示す環状ペプチドは、グリシン部分が直線的なコンフォメーションを有すると報告されている。また、RGD の Arg と Asp の β 炭素間の距離が短い方が、 $\alpha_v\beta_3$ に対して強い拮抗作用を有すると報告されている。即ち、 $\alpha_v\beta_3$ に強い活性を有する環状ペプチドは、この β 炭素間の距離が約 7 Å であり、これに対して $\alpha_{IIb}\beta_3$ に強い活性を示す環状ペプチドは、この距離が約 9.5 Å と報告されている。研究開始当時にはこの他に、 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 拮抗作用を有する様々な RGD ペプチド等価体が報告されていた。RGD のグアニジノ基とカルボキシル基が $\alpha_{IIb}\beta_3$ 拮抗作用に重要との知見より、これら RGD 等価体は塩基性部位と酸性部位を共通して有していた。

我々はまず $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用と $\alpha_{IIb}\beta_3$ 拮抗作用の両作用、即ち $\alpha_v\beta_3/\alpha_{IIb}\beta_3$ デュアル拮抗作用を一分子で示す可能性を考察した。 $\alpha_v\beta_3$ と $\alpha_{IIb}\beta_3$ はどちらもリガンド上の RGD を認識するにも関わらず、それぞれリガンド選択性を有している。このことから、RGD のコンフォメーションをインテグリンが識別している可能性が示唆され、デュアル拮抗が容易でないことが危惧された。実際、明治製菓株式会社で以前合成された非ペプチド性 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 拮抗物質の $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を評価したが、デュアル拮抗物質は見出されなかった。そこで次に、RGD から非ペプチド性リード化合物をデザインすることを試みた。即ち、「spatial screening の概念を非ペプチド低分子化合物に応用し、グアニジノ基とカルボキシル基を適切な空間に配置できる化合物は $\alpha_v\beta_3/\alpha_{IIb}\beta_3$ デュアル拮抗作用を示す」との作業仮説を

立て、剛直な非ペプチド化合物をデザイン・合成した。その結果、RGD と同等の $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用と、RGD と比較して 330 倍強い $\alpha_{IIb}\beta_3$ 拮抗作用を併せ持つ化合物 1 を創出した³。

RGD ペプチド等価体の選択性制御

リード化合物 1 の $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を増強させる為に、グアニジノ基（塩基性部位）とカルボキシル基（酸性部位）の占める空間配置に再び着目した。即ち、化合物 1 の塩基性部位は $\alpha_{IIb}\beta_3$ に対して適した空間に配置されているが、 $\alpha_v\beta_3$ に対してはさらに適切な空間が存在すると予想した。そこで、化合物 1 のピペラジンを含窒素飽和複素環に変換し、両受容体に対して塩基性部位が適切な空間配置を占める化合物を構造展開により探索した。塩基性部位の占める空間配置を種々変換した結果、 $\alpha_v\beta_3$ に対する活性は大きく変化した。が、 $\alpha_{IIb}\beta_3$ に対する活性は複素環によらず一様に強かった。この中で、ピペラジンを 4-アミノピペリジンに変換することにより、 $\alpha_v\beta_3$ に対する活性が約 100 倍増強された $\alpha_v\beta_3/\alpha_{IIb}\beta_3$ デュアル拮抗物質 2 を得ることに成功した³。化合物 2 は、それぞれ $\alpha_v\beta_3$ と $\alpha_{IIb}\beta_3$ に対する二次評価系であるヒト平滑筋細胞接着阻害活性評価系と、ヒト血小板凝集抑制活性評価系でも強い活性を示した。

RGD 等価体 2 の水溶性は、0.1 mg/mL 以下と低く、点滴注射剤として不十分であった。そこで、水溶性向上を目指して化合物 2 に親水性置換基を導入したが、特に二次評価系の活性が減弱してしまった。それ故、親水性置換基導入によらない水溶性向上策が必要となった。試行錯誤の後、疎水性が増大しているにもかかわらず水溶性が向上している化合物の存在が明らか

になった。この原因を考察した結果、「化合物を非平面・非対称へ誘導することにより結晶のパッキングエネルギーが低くなり、化合物の融点が低下し水溶性が向上する」との仮説を立て、新たに化合物をデザイン・合成した。化合物 **2** の中央ベンゼン環にメトキシ基を導入した **3**⁴、4-アミノピペリジンを非対称な (3*S*)-アミノピペリジンに変換した **4**⁵ の水溶性はそれぞれ 1.3, 3.5 mg/mL と向上し、点滴注射剤として許容できる水溶性を有していた。なお、水溶性の優れた化合物 **3**, **4** は、化合物 **2** より疎水性が高く、融点は低い。融点は結晶のパッキングエネルギーと関連することから、非平面・非対称に誘導することにより結晶のパッキングエネルギーが低くなり、水溶性が向上したと考えている⁶。

デュアル拮抗作用の有用性を各種有効性モデルで検証する為に、構造の類似した $\alpha_v\beta_3$ 選択的拮抗薬が必要となった。先に述べたように spatial screening では、塩基性部位と酸性部位の距離が比較的小さいこと、Gly 部分が湾曲していることが $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用に重要であると考察されていた。そこで、Gly 部分に相当すると考えている化合物 **2** の中央ベンゼン環をパラ置換からメタ置換に変換した化合物をデザイン・合成した。この化合物 **5** は、期待通り $\alpha_v\beta_3$ 選択性が改善された。更に置換基導入を経て、 $\alpha_{mb}\beta_3$ に対して 100 倍以上の選択性を有する $\alpha_v\beta_3$ 選択的拮抗物質 **6** を創製した⁷。一方、先に述べた化合物 **1** の塩基性部位の占める空間配置を変換する過程において、化合物 **2** と非常に近い構造を有しながら $\alpha_v\beta_3$ に対して 100 倍以上の選択性を有する $\alpha_{mb}\beta_3$ 選択的拮抗物質 **7** が得られた⁵。以上、spatial screening の概念を非ペプチド低分子化合物に応用し、塩基性部位と酸性部位の占める空間配置を制御することにより、 $\alpha_v\beta_3/\alpha_{mb}\beta_3$ デュアル拮抗物質だけでなく、 $\alpha_v\beta_3$ 選択的拮抗物質と $\alpha_{mb}\beta_3$ 選択的拮抗物質も創出することができた。

おわりに

今回のペプチド等価体の創薬研究では、受容体の X 線結晶構造を参考にすることが不可能であった。そこで、剛直な環状ペプチドの構造活性相関を参考にし、ファーマコフォアの占める空間配置を固定化することによりリード化合物創出や受容体選択性制御を目指した。構造が非常に類似しながら $\alpha_v\beta_3/\alpha_{mb}\beta_3$ 選択性が大きく異なる化合物 **4**, **5**, **7** を創出できたことは興味深いと考えている。創出したデュアル拮抗物質は、ラット動態、単回投与毒性試験、変異原性試験より臨床上適切な動態・安全性を有していると考えられた⁴⁻⁶。また、イヌ虚血再灌流モデルにおいて、この RGD 等価体が梗塞サイズを著しく縮小することを共同研究者が報告している⁸。この結果は、 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用により再灌流障害を抑制できる可能性、さらに $\alpha_v\beta_3/\alpha_{mb}\beta_3$ デュアル拮抗物質が動物モデルで梗塞サイズを著しく縮小することを世界で初めて示したものである。この開発化合物は大量合成可能な合成法⁹も確立され、MediciNova, Inc. が現在臨床試験を準備している。

本研究は、明治製薬株式会社医薬総合研究所で行われ、味戸慶一リーダー、村上省一リーダーをはじめとする多くの共同研究者と実施した。共同研究者各位、

また温かいご支援とご協力を賜りました関係者各位に感謝致します。

参考文献

- 1) 金智隆, 北風政史. *MedChem. News.* **2004**, *14*, 13.
- 2) (a) R. Haubner, *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7461.
(b) R. Haubner, *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1374.
(c) A. C. Bach, *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 293.
- 3) D. Kubota, *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2089.
- 4) M. Ishikawa, *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2109.
- 5) M. Ishikawa, *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2131.
- 6) 石川 稔, 味戸慶一, 創薬支援研究の展望, シーエムシー出版: 東京, 2008 年 pp3.
- 7) D. Kubota, *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4158.
- 8) T. Sakuma, *et al. Cardiovasc. Res.* **2005**, *66*, 552.
- 9) M. Ishikawa, *et al. Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 596.

いしかわ みのもる
東京大学 分子細胞生物学研究所
生体有機化学研究分野・助教
m-ishikawa@iam.u-tokyo.ac.jp

ドイツおよびアメリカでの海外研修報告

私たちが所属します東京医科歯科大学生体材料工学研究所が開講する「医歯工連携による人間環境医療工学の構築と人材養成プログラム」(JST) の一環として一ヶ月の海外研修を行いましたので、ご報告させていただきます。

まず、橋本 (当時修士 2 年) が 2009 年 8 月 30 日から 10 月 4 日までドイツのバイエルン州にある University of Erlangen-Nürnberg (Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, FAU) と、バーデン = ヴュルテンベルグ州にある German Cancer Research Center (Deutsches Krebsforschungszentrum, DKFZ) にて研修を行いました。その約

一ヶ月後の 10 月 31 日から 12 月 6 日まで、小川 (当時修士 1 年) が米国 National Institutes of Health (NIH) の 1 つである National Cancer Institute (NCI) にて研修を行いました。FAU は、バイエルン州のエアランゲンおよびニュルンベルグにキャンパスを持ち、神学部・法学部・医学部・自然科学部・教育学部・工学部等の 11 の学部を有します。自然科学部の中に薬学部があり、様々な手法を用いて創薬研究が行われています。また、DKFZ は、がんのメカニズム解明のための研究を行っているドイツ最大の生物医学研究施設です。さらに、世界最大級の医療研究機関である NIH の中の 1 つの研究所である NCI は、米国メリーランド州にあり、世界最大のがん研究機関として、がん



橋本 知恵



小川 藍子

関する研究に大きく寄与しています。

以下は、2人で海外研修を振り返った時の会話です。

橋本「FAUでは、薬学部に所属するJutta Eichler教授主催の研究室で3週間お世話になった後、DKFZではStefan Wiemann准教授主催のMolecular Genome Analysis部門の中のFunctional Profilingグループで2週間お世話になったよ。」

小川「私はメリーランド州フレデリックにあるTerrence R. Burke, Jr. 博士の研究室にお世話になりました。Burke博士と我々が玉村先生は、昔同じラボにいたそうです。そして、そのラボのチーフだったMarquez博士と共同研究をしておられたBlumberg博士の研究室には3年前にD3の大橋さんが留学されま



Eichler 教授（左）とのディナーにてビールで乾杯！



Eichler 教授の研究室メンバーと



Tschulena 博士（一番左）と技術職員と

した。橋本さんは1カ月間に2つの場所に行ったんですね？」

橋本「Juttaの研究室は、活性ペプチドをテンプレートに導入してタンパク質の機能やリガンドとの結合部位を模倣する研究を行ってるんよ。そのターゲットの中のケモカインレセプターCCR5とCXCR4由来ペプチドを合成してきたよ。」

小川「橋本さんはCXCR4を標的とした新規エイズワクチン開発に携わっているからなじみ深かったんじゃないですか？」

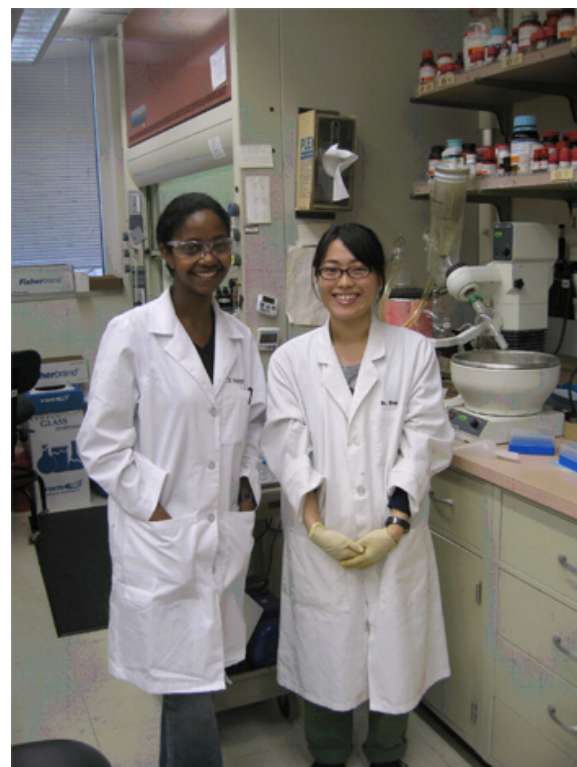
橋本「そうやね。研究に関する話は無理なく理解することができたし、有意義な時間を過ごすことができたかな。」

小川「DKFZではがんに関する実験をしてきたんですか？」

橋本「DKFZでは、野村先生（玉村研助教）のスクリプス研究所時代の同僚であるUlrich Tschulena博士



Burke（左から4人目）研究室のメンバーと
（一番小さいのが小川）



実験室にて

の率いる研究グループで、アポトーシスアッセイを中心に生物学的な実験手法を学んできたよ。このグループは siRNA を用いた RNA 干渉によりがん関連遺伝子の探索を行っていて、普段使わない実験器具がたくさんあって楽しかったな。小川さんも NCI へ行ったということは、がんに関連することを学んできたのかな？」

小川「Burke 博士の研究室では、細胞内のシグナル伝達や代謝反応を調節する因子の 1 つであるチロシンのリン酸化・脱リン酸化に着目した研究を行っています。私は、ペスト菌の脱リン酸化酵素である YopH の阻害剤の開発に携わりました。主に合成をしていたのですが、日本よりも操作がアバウトな感じでした。でも、それが私には合っていたみたいで楽しかったです。」

橋本「ラボの雰囲気はどうやった？みんな積極的に話しかけてくれた？」

小川「NCI は居心地がすごくよかったです。Burke 博士は日本語がお上手で、私に時々日本語で話しかけてくれたりしました。ラボのメンバーもオンオフの切り替えがはっきりしていて、ラボにいる時間は短いんですけど、その時間で集中して実験して結果はきちんと出さずって感じでした。橋本さんはどうでしたか？」

橋本「どっちも優しい人が多くて良かったよ。欧州で一番真面目なドイツでも研究室のコアタイムがなく、早い人は用事があるからとかで 15 時には帰ったりするし、キリスト教国家やから土日は休み（苦笑）。それでも論文をちゃんと出すんやから何かあるなって思った。色々観察して分ったことは、プライベートが充実しているのがポイントなんやと思う。オンオフの切り替えは大事なやね〜。」

小川「玉村研ではラボのルールが充実していて、拘束されるので、かえって実験も進まないって感じですね？まあ、玉村先生自身はのびのびされていますけどね。」

橋本「いやいや、日本人に見習えってのは、難しいのや〜。」

小川「効率よく実験成果をあげるという姿勢はまねしてもいいと思いますけどね。」

橋本「ところで、NIH って日本人が多いイメージなんやけど、どうやった？」

小川「ワシントン DC 近郊のベセスダにはジャパントウンやリトルトウキョウなどがあって、留学した気にならないらしいですが、フレデリックには日本人 20 人ぐらいです。ドイツはどうでしたか？」

橋本「FAU には、語学留学で日本人の学生が数人来てみたい。研究者では、DKFZ のゲストハウスで東○大から留学していた人と会ったぐらい。研究室や研究所では日本人はいなかったから、何をするにも自分だけが頼りって感じの本当の武者修行やったわ。By the way, 食生活など普段の生活はどのように過ごした？」

小川「食事は肉食中心で D3 のた○か先輩のように体臭が臭くなった気がします。（くんくんと脇の匂いを嗅ぐ）」

橋本「やめなさい（苦笑）！私も肉とジャガイモ中心やし、毎週末はビール三昧で太って帰ってきたよ。」

小川「私も飲みたかったんですけど、飲むと暴れるから玉村先生に止められてたんですよ（泣）。ところで、橋本さんドイツ語話せるんですか？」

橋本「いや、あいさつぐらい。生きていくためには、とにかく英語を話す必要があったって感じやね。おかげで、今は英語を話すことに抵抗はなくなったね。」

小川「まさに、背水の陣ってやつですよね！？私の所も英語圏以外から来た人が多かったんで、色んな国から来た人々がコミュニケーションをとるためには、英語しかないんですよね。わたしはもともと英会話には全く抵抗ありませんでしたけど。」

橋本「先輩を追い込むとは、アメリカに行って偉くなったもんやね。」

小川「私、英会話は上達しなかったけど、帰ってきて日本語を話すのに抵抗ありました。」

橋本・小川「hahahaha・・・」

この会話から、私たちが海外でどのような研究生活を体験してきたかが伝わったでしょうか？

一ヶ月間と言う短い期間ではありましたが、研究だけではなく、異なる文化を持った人々との関わり方も学ぶことができました。自分を理解してもらうために自分をさらけだし、相手のことも理解しようと努めることで分りあうことができました。これは、外国人とだけではなく、異なる環境で育ち価値観が違う日本人同士においても活かすことができることだと思いま



ハイデルベルグ城にて
Tschulena 博士のグループの学生と



Thanks Giving Party にて

す。

そして、英語は単なるツールでしかなく、本当に大事なことは自分が何を考えているかを相手に伝えたいという気持ちだということも強く感じました。一ヶ月間思いを伝える努力をした結果、良い友人ができ、帰国した現在も友人とメールのやりとりをして関係を続けています。

海外に一人で学びに行くということに対して、言葉が通じないなどの不安を抱く学生が多いと思います。しかし、案ずるより産むが易いです！少しでも留学してみたいと考えている学生諸君、是非この体験談を教訓にして怖がらずにチャレンジしてみてください。きっと、日本だけでは得られない貴重な宝物を手に入れることができるでしょう。

こんな私たちが安全に海外研修を終え、かけがえない人生の宝物を得ることができたのは、Eichler 教授、Tschulena 博士、Burke 博士をはじめ各研究室の学生および技術職員、ポストドクの皆様の温かいご支援があったからです。この場をお借りして心より感謝申し上げます。また、大橋さんが留学された3年前と同様、小川が主に生活面で面倒見ていただいた、鈴木博士(野水研出身、NIH/NIDCR)に深謝いたします。最後に、今回の海外研修の機会とご支援をいただいた東京医科歯科大学生体材料工学研究所人材養成プログラム実行委員の先生方にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。この経験を活かして、社会に貢献することができる研究者、人間になっていくことができるよう、努力する所存でございます。

はしもと ちえ
おがわ あいこ
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所
機能分子研究部門 メディシナルケミストリー分野
<http://www.tmd.ac.jp/i-mde/www/molb/molb-j.html>

第5回国際ペプチドシンポジウム (2010年12月4日～9日) 参加申込・演題募集開始！

第5回国際ペプチドシンポジウム・第47回ペプチド討論会を、2010年12月4日(土)～9日(木)の6日間、国立京都国際会館にて開催いたします。特別講演には、ノーベル化学賞受賞者である Ada Yonath 教授ならびに Kurt Wüthrich 教授をお迎えします。

Ada Yonath 教授(2009年ノーベル化学賞“リボゾームの構造と機能”)は、好熱性微生物が特に安定なリボゾームを持つことを見出し、リボゾームの立体構造を初めて明らかにしました。また、リボゾームでのペプチド・タンパク質の翻訳機構と、それに対する抗生物質による阻害機構も解明されています。

Kurt Wüthrich 教授(2002年ノーベル化学賞“NMRを用いた蛋白質の高次構造解析”)は、ペプチドから巨大なタンパク質にわたる広範な生体高分子の溶液中での高次構造を、NMRを用いて解析する手法を開発したパイオニアです。また、実際開発した手法を使ってプリオンタンパク質をはじめとした重要なペプチ

ド・タンパク質の立体構造を解析されています。

招待講演では、世界各国の著名なペプチド研究者に講演を行っていただく予定です。その他、一般講演、若手研究者シンポジウム、ポスター発表なども開催いたします。トラベル・アワードの募集も行っています。多数の参加申込、演題登録をお待ちしています。詳細は、本会議ウェブサイト(<http://www.5ips.jp/>)をご覧ください。

〔会期〕2010年12月4日(土)～9日(木)の6日間

〔会場〕国立京都国際会館(京都市左京区宝ヶ池)

カンファレンスルーム A、アネックスホール

〔主管〕日本ペプチド学会

〔特別講演〕Ada Yonath (イスラエル/ワイツマン研究所), Kurt Wüthrich (スイス/連邦工科大学)

〔招待講演〕Jane Aldrich (米国/カンザス大学), Brian Austen (英国/ロンドン大学セント・ジョージ医学校), Annette Beck-Sickinger (ドイツ/ライプチヒ大学), Ettore Benedetti (イタリア/ナポリ大学), Jeffrey Bode (スイス/連邦工科大学), Virander Chauhan (インド/バイオテクノロジーセンター), David Craik (オーストラリア/クイーンズランド大学), Philip Dawson (米国/スクリプス研究所), Ben de Lumen (米国/カリフォルニア大学), Ben Dunn (米国/フロリダ大学), Charlotte Erlanson-Albertsson (スウェーデン/ルンド大学), Ernesto Freire (米国/ジョンズ・ホプキンス大学), Lloyd Fricker (米国/アルバート・アインシュタイン医科大学), Samuel Gellman (米国/ウィスコンシン大学), Ernest Giralt (スペイン/バルセロナ大学), Gilles Guichard (フランス/国立科学研究所), Kyung-Soo Hahm (韓国/朝鮮大学校), 浜地 格 (京都大学), Michael Hanley (米国/アミリン社), 北條裕信 (東海大学), Ferenc Hudecz (ハンガリー/エトボシ・ロランド大学), 梶原康宏 (大阪大学), 寒川賢治 (国立循環器病センター研究所), Abba Kastin (米国/ルイジアナ州立大学), 川上 徹 (大阪大学), Stephen Kent (米国/シカゴ大学), Horst Kessler (ドイツ/ミュンヘン工科大学), Lei Liu (中国/清華大学), William Lubell (カナダ/モントリオール大学), Dawei Ma (中国/上海有機化学研究所), Jean Martinez (フランス/モンペリエ大学), Morten Meldal (デンマーク/カールスバーグ研究所), 南野直人 (国立循環器病センター研究所), Luis Moroder (ドイツ/マックスプランク生化学研究所), 向井秀仁 (京都薬科大学), 中尾一和 (京都大学), 大高 章 (徳島大学), Harold Scheraga (米国/コーネル大学), Joel Schneider (米国/国立がん研究所), Yechiel Shai (イスラエル/ワイツマン研究所), 下東康幸 (九州大学), 穴戸昌彦 (岡山大学), Ian Smith (オーストラリア/モナシュ大学), 菅 裕明 (東京大学), Jonathan Sweedler (米国/イリノイ大学), James Tam (シンガポール/ナンヤン工科大学), Paul Wender (米国/スタンフォード大学) ほか

〔発表形式〕口頭発表、ポスター発表

〔参加登録費〕

早期登録(9月1日まで):一般 60,000 円、学術 40,000 円、学生 20,000 円。

事前登録 (11月8日まで): 一般 70,000 円, 学術 50,000 円, 学生 25,000 円。

当日参加: 一般 80,000 円, 学術 60,000 円, 学生 30,000 円。

同伴者 15,000 円。但し, 学生, 同伴者の参加登録費はプロシーディング代を含みません。

[演題登録締切] 口頭発表: 2010 年 7 月 31 日, ポスター発表: 2010 年 8 月 31 日。

[各種申込方法] 本会議ウェブサイト (<http://www.5ips.jp/>) よりお申込みください。

宿泊の手配も本会議ウェブサイトより行っています。(代理店: 近畿日本ツーリスト)

12 月 4 日 (土), 5 日 (日) は京都の観光シーズンですので, ご予約はお早目をお願いいたします。

[組織委員長] 木曾良明 (京都薬科大学創薬科学フロンティア研究センター長/教授)

[問合せ先] 〒607-8412 京都市山科区御陵四丁野町 1 番地 京都薬科大学創薬科学フロンティア研究センター内 第 5 回国際ペプチドシンポジウム事務局 木曾良明, 向井秀仁, 齋藤一樹

TEL: 075-595-4636, FAX: 075-595-4787

E-mail: info@5ips.jp URL: <http://www.5ips.jp/>

(2010 年 10 月 2 日 (土) 市民フォーラム, 京都薬科大学 愛学館)



5th International Peptide Symposium

in conjunction with **47th Japanese Peptide Symposium**

CALL FOR ABSTRACTS

December 4-9, 2010 Kyoto International Conference Center (Kyoto, Japan)

Special Guest Speakers	2009年ノーベル化学賞受賞 Ada Yonath (Israel)	2002年ノーベル化学賞受賞 Kurt Wüthrich (Switzerland)	
Distinguished Speakers	Jane Aldrich (U.S.A.) Brian Austen (U.K.) Annette Beck-Sickinger (Germany) Ettore Benedetti (Italy) Jeffrey Bode (Switzerland) Virander Chauhan (India) David Craik (Australia) Philip Dawson (U.S.A.) Ben de Lumen (U.S.A.) Ben Dunn (U.S.A.) Charlotte Erlanson-Albertsson (Sweden) Ernesto Freire (U.S.A.) Lloyd Fricker (U.S.A.) Samuel Gellman (U.S.A.) Ernest Giralt (Spain)	Gilles Guichard (France) Kyung-Soe Hahn (Korea) Itaru Hamachi (Japan) Michael Hanley (U.S.A.) Hironobu Hojo (Japan) Ferenc Hudecz (Hungary) Yasuhiro Kajihara (Japan) Kenji Kangawa (Japan) Abba Kastin (U.S.A.) Toru Kawakami (Japan) Stephen Kent (U.S.A.) Horst Kessler (Germany) Lei Liu (China) William Lubell (Canada) Dawei Ma (China) Jean Martinez (France)	Morten Meldal (Denmark) Naoto Minamoto (Japan) Luis Moroder (Germany) Hidehito Mukai (Japan) Kazuwa Nakao (Japan) Akira Otaka (Japan) Harold Scheraga (U.S.A.) Joel Schneider (U.S.A.) Yechiel Shai (Israel) Yasuyuki Shimohigashi (Japan) Masahiko Sisido (Japan) Ian Smith (Australia) Hiroaki Suga (Japan) Jonathan Sweedler (U.S.A.) James Tam (Singapore) Paul Wender (U.S.A.) 他

Chair Yoshiaki Kiso (Japan) **Co-Chair** Nobutaka Fujii (Japan)

Under the Auspices of Liaison Committee of International Peptide Societies:
American Peptide Society, Australian Peptide Association, Chinese Peptide Community, European Peptide Society, Indian Peptide Society, Korean Peptide Protein Society, Japanese Peptide Society

In Cooperation with The Pharmaceutical Society of Japan; The Chemical Society of Japan; Japan Society for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry; The Japanese Biochemical Society; Protein Science Society of Japan; Japanese Society for Chemical Biology; The Society of Synthetic Organic Chemistry, Japan; Japanese Society for Proteases in Pathophysiology; Japanese Society for Bioinformatics; The Japan Branch of the International Neuropeptide Society; Center for Frontier Research in Medicinal Science, Kyoto Pharmaceutical University

Supported by The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) of Japan
The Federation of Pharmaceutical Manufacturers' Associations of JAPAN
The Research Foundation for Pharmaceutical Sciences; Suntory Institute for Bioorganic Research (SUNBOR); Terumo Life Science Foundation; Mochida Memorial Foundation for Medical and Pharmaceutical Research; The Uehara Memorial Foundation; Commemorative Organization for the Japan World Exposition '70

一般演題締切
参加登録締切

口頭発表 7月31日(土) ポスター発表 8月31日(火)
早期登録 9月1日(水) 事前登録 11月8日(月)
演題申込み・参加申込み等、詳細はホームページをご参照ください。 <http://www.5ips.jp/>

お問 合 せ 先

〒541-0047 大阪市中央区淡路町3-6-13 株式会社コングレ内
第5回国際ペプチドシンポジウム運営事務局
TEL: 06-6229-2555, FAX: 06-6229-2556
E-mail: 5ips@congre.co.jp, <http://www.5ips.jp/>

Hosted by
The Japanese Peptide Society



〔プログラム (予定)〕

	Dec. 4 (Sat)	Dec. 5 (Sun)	Dec. 6 (Mon)	Dec. 7 (Tue)	Dec. 8 (Wed)	Dec. 9 (Thu)
Morning	11 : 00 日本ペプチド学会 理事・評議員会	09 : 00 Session 1 10 : 50 Session 2	09 : 00 Session 5 10 : 50 Session 6	09 : 00 Session 9* 10 : 50 Session 10*	09 : 00 Session 13 10 : 50 Session 14	09 : 00 Session 17 10 : 50 Session 18
Noon	13 : 10 日本ペプチド学会 総会・授賞式	Luncheon Seminar	Luncheon Seminar		International Liaison Committee Meeting	Luncheon Seminar
Afternoon	14 : 30 Opening 14 : 40 Young Investigators' Symposium 18 : 15 JPS Young Investigator's Award Lecture	14 : 00 Session 3 15 : 50 Session 4 17 : 20 Poster Session P1 (Odd Numbers)	14 : 00 Session 7 15 : 50 Session 8 17 : 20 Poster Session P1 (Even Numbers)	14 : 00 Session 11* 15 : 50 Session 12*	Excursions 14 : 00 Session 15 15 : 50 Session 16 17 : 20 Poster Session P2 (Odd Numbers)	14 : 00 Poster Session P2 (Even Numbers) 15 : 30 Akabori Memorial Award Lecture 16 : 15 Session 19 17 : 30 Closing
Evening	18 : 40 Welcome Reception	19 : 00 Speakers' Dinner				18 : 30 Banquet

*Joint Sessions with the Japan Branch of the International Neuropeptide Society (INPS)

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：玉村 啓和)