



PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

No.79

2011 年 1 月

THE JAPANESE PEPTIDE SOCIETY

<http://peptide-soc.jp>

新年のご挨拶

日本ペプチド学会員の皆様、
新年明けましておめでとうございます。
希望に溢れる 2011 年
を共に迎えることが出来ますこ
とを、大変嬉しく思っております。

昨年は、昨今の厳しい経済情
勢にも拘わらず、木曾先生なら
びに藤井先生のリーダーシップ
のもとに、第 5 回国際ペプチド討論会（第 5 回 IPS）
を大成功のうちに開催することができました。日本ペ
プチド学会にとりまして、実に嬉しい誇るべき年で
ありました。両先生をはじめ、膨大な作業をこなし
IPS を支えて下さいました方々に心より御礼申し上げます。
学会終了後、外国の参加者の方から、学術的にも
運営面でも最も優れた国際ペプチド討論会であった
との賞賛のメールが多数寄せられました。

国際ペプチドシンポジウム (IPS) について特集した、
PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN No.74 (2009 年 10 月
号) を学会が終了した今、読み返してみますと、我が
国でペプチド（化学）討論会が開催されるようになって
から今日に至る約 50 年間の経緯が生き生きと蘇っ
てまいります。「ローマは 1 日にしてならず」と申し
ますが、今回の第 5 回 IPS の成功におきましても、榊
原先生や芝先生をはじめとする多くの先輩諸先生方の
根気強い努力と、文部科学省、産業界、財団からの並々
ならぬ支援があつてのことと感謝せずにはおられませ
ん。

ペプチド科学の黎明期から世界に伍してその発展に
大きく貢献していた日本が、目に見える形で世界の一
極を担う地位を得るために行われた数々の努力と心
意気には頭の下がる思いがします。周到な準備のの
ち、日本の主宰する初めての本格的国際的シンポジウ
ムが、the Japan Symposium on Peptide Chemistry 1987
(JASPEC'87)/ 第 25 回ペプチド化学討論会として芝先
生と榊原先生によって 1987 年に神戸で開催され、5 年
後の 1992 年には JASPEC'92/ 第 30 回ペプチド化学討
論会が矢内原先生によって静岡で開催されました。
これらの成功を受け、5 年後の 1997 年に国際的支持の下
に、第 1 回 IPS が下西先生と塩入先生により京都で開
催されました。

世界を一周して京都に帰ってきた第 5 回 IPS におい
て、日本国憲法の前文流に言うならば、「ペプチド研究
者の集う国際社会において名誉ある地位を占めたいと



相本 三郎

思う。」という我々の願いはかなえられ、国際社会から
の期待にも十分応えているのではないかと思います。

IPS, American Peptide Symposium, European Pep-
tide Symposium の会期中には、その都度、国際連携
委員会会議 (International Liaison Committee Meeting)
が開催されます。今回の IPS においてもその会議が開
かれ、一部の委員から、「国際会議が多すぎるのでは
ないか」とか、「情報化の時代、いちいち集まって国
際会議をするのは時間の無駄だ。ネットで開催するこ
とを考えてもいいのではないか」という意見も出まし
たが、いずれも退けられました。研究というのは、
個々の研究者がそれぞれの生き様に基づいて展開する
ものであり、論文が出ればそれでよし、と言うもので
はないでしょう。論文でしか知らない外国の先生の姿
を見、握手をし、目と目を合わせて話をしてこそ研究
に対する情熱や意欲がかき立てられようというものだ
ではないでしょうか。老若男女、各国の研究者が混ざり
合い、語り合う時間をもてた時こそ、研究者であって
良かったと思う瞬間ではないでしょうか。また、イス
ラエルの Weizmann Institute of Science の Ada Yonath
教授の講演を会場で聴いたとき、ノーベル賞受賞者の
講演というだけでなく、サイエンスをする心とともに
自分の心を一回り大きくしていただいたような言いし
れぬ感動を、多くの方が覚えられたのではないでしょ
うか。

ところで、言わずもがなのことですが、発展を遂げ
ているのは欧米や日本だけではありません。国によっ
て研究者数や社会状況に差があり、研究体制や志向す
る研究分野も異なりますが、中国、韓国、シンガポ
ール、オーストラリアなどアジア・オセアニア地域にお
けるいずれの国のペプチド研究も快調に発展しており
ます。現在、世界の中でもっともホットな地域は、正
に私たちの住むアジア・オセアニア地域ではないで
しょうか。そこでは、日本ペプチドシンポジウムと韓
国ペプチドシンポジウムが毎年開催されております
し、奇数年には、欧米流の雰囲気気の Australian Peptide
Conference がグレートバリアリーフで開催されてお
ります。偶数年には、ダイナミックに発展する中国の
姿をそのまま反映するような、学生や若手研究者の
エネルギーがほとばしる Chinese International Peptide
Symposium が開催されております。いずれも研究の
国際交流の場として申し分ありません。ぜひとも機会
を作って参加されることをお勧めします。

これからは、シンポジウムどうしの大競争時代が始
まるでしょう。国内向けのシンポジウムであっても、
日常的に外国から多数の研究者に参加していただけた

らと思います。そのためには主催国の研究レベルや独創性の高さがますます重要になってくるものと思われます。2013年には50回目のペプチド討論会を記念して、豊島先生と西内先生のお世話で、第4回 Asia Pacific International Peptide Symposium が大阪で開催されます。すばらしい国際会議とすべく、皆様のご協力をお願いいたします。

この1年、新しいペプチド科学の展開を目指して、夢を追いかけてみましょう。試験管の中や HPLC のチャートパターンに、「人には見えないものを観る」べく、頑張らしましょう！

皆様のご健闘をお祈り致します。

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

2010 Akabori Memorial Award

It is a great honor to receive the 2010 Akabori Memorial Award. Professor Akabori was a pioneer of the application of the science of chemistry to the world of peptides and proteins. His great foresight and appreciation of the importance of the chemical sciences led to the establishment of the Protein Research Institute at Osaka University and the simultaneous creation of the Peptide Institute in order to make available the necessary building blocks and reagents. The passage of more than 50 years has proved the wisdom of his actions.



Stephen B.H. Kent

My own interest in the chemistry of peptides and proteins goes back to my native New Zealand – as an undergraduate, I brought into operation the country's first amino acid analyzer and used the detailed protocols published by Stein & Moore to determine the amino acid composition of proteins with great precision. Then for my M.Sc. degree, I used mass spectrometry to determine the amino acid sequence of peptides derived from beta-casein. My Ph.D. research at the University of California used selective chemical modification and pulsed Fourier transform ^{13}C NMR to measure the rotational behavior of the side chain of the single lysine residue in the active site of the enzyme horse liver alcohol dehydrogenase (LADH), a homodimeric protein molecule of 80,000 MW.

In 1974 I was fortunate enough to join Bruce Merrifield at the Rockefeller University at a time when Alex Mitchell, Balz Gisin, Bruce Erickson, Martin Engelhard, and others in the Merrifield lab were systematically elucidating and optimizing the chemistry of solid phase peptide synthesis (SPPS)¹. By the time I left the Rockefeller in 1981, our understanding of

physical chemical principles and mastery of the organic chemistry of SPPS was such that it was possible to reliably make peptides greater than 30 amino acid residues in length. During the 1980s, I worked with Applied Biosystems to develop instruments for applying optimized SPPS chemistry to the synthesis of long peptides². At the same time, at the California Institute of Technology, I ran the biological instrumentation development group and used automated Edman degradation for high sensitivity amino acid sequencing of proteins.

To this point, my studies in analytical and synthetic peptide and protein chemistry culminated in the preparation, by Jens Schneider using highly optimized SPPS in my laboratory at Caltech, of fully active HIV-1 protease³; the crystalline synthetic protein was used by our collaborators at the NCI Frederick to determine the original crystal structures of this important enzyme^{4,5}. These data were made freely available to the worldwide research community and greatly facilitated the development of protease inhibitor drugs for AIDS therapy.

In the 1990s, all these threads of peptide and protein chemistry came together in my laboratory at The Scripps Research Institute with the development of the chemical ligation methods that for the first time enabled the practical total synthesis of enzymes and other protein molecules⁶. This work was greatly facilitated by the recent introduction of electrospray mass spectrometry for peptides and proteins. My laboratory was among the earliest adopters of this powerful method for the characterization of synthetic peptide products and for analytical control of total protein synthesis by chemical ligation of unprotected peptides⁷. In 1994, we introduced 'native chemical ligation', the thioester-mediated covalent condensation of unprotected peptides to give a native peptide bond at the ligation site⁸. As luck would have it, we had just a couple of years earlier published highly optimized SPPS protocols⁹ that were perfectly suited for the routine synthesis of the peptide-thioester building blocks essential for native chemical ligation.

These highly optimized synthetic and analytical chemistries enabled us to undertake the total synthesis of enzyme molecules, and to make uniquely chemical analogues of the enzyme protein molecule itself in order to explore the molecular basis of enzyme catalysis. In the early 1990s, we carried out a fundamental demonstration of protein chirality by the total synthesis of the mirror image forms of the enzyme HIV-1 protease¹⁰. In recent years we have returned to the study of mirror image protein molecules. We have pioneered the application of racemic crystallography for the determination of novel X-ray structures of proteins¹¹. And, we are using the mirror image forms of therapeutic target proteins, prepared by total chemical synthesis, to systematically develop chemically

synthesized D-protein molecules as candidate human therapeutics¹².

We are continuing these and other studies that exploit the opportunities created by total protein synthesis enabled by chemical ligation. In many ways, this body of research is the realization of one of the great dreams of Shiro Akabori: to apply the science of chemistry to the understanding of the molecular basis of protein function.

I am deeply indebted to my Japanese colleagues who over the past 25 years have shared with me their knowledge of peptide chemistry. I would like in particular to mention the generosity of Shumpei Sakakibara of the Peptide Institute, Minoh-Shi, Osaka, in helping me as a young peptide chemist. And I would like to thank all the very talented younger colleagues with whom it has been my privilege to work over the years. I will do my best to live up to the obligations implied by my receipt of the 2010 Akabori Memorial Award, and to further burnish the reputation of the great Shiro Akabori 先生.

References

- 1) Studies in solid phase peptide synthesis: a personal perspective. Alexander R. Mitchell, *Biopolymers (Pept Sci)*, **90**, 215-233 (2008).
- 2) Chemical synthesis of peptides and proteins. Kent S.B.H. *Ann. Rev. Biochem.*, **57**, 957-984 (1988).
- 3) Enzymatic activity of a synthetic 99 residue protein corresponding to the putative HIV-1 protease. Schneider J., Kent S.B.H. *Cell*, **54**, 363-368 (1988).
- 4) Crystal structure of synthetic HIV-1 protease: conserved fold in retroviral proteases. Wlodawer A., Miller M., Jaskolski M., Sathyanarayana B.K., Baldwin E., Weber I.T., Selk L.M., Clawson L., Schneider J., and Kent, S.B.H. *Science*, **245**, 616-621 (1989).
- 5) Structure of a complex of synthetic HIV-1 protease with a substrate-based inhibitor at 2.3Å resolution. Miller M., Schneider J., Sathyanarayana B.K., Toth M.V., Marshall G.R., Clawson L., Selk L., Kent S.B.H., Wlodawer A. *Science*, **246**, 1149-1152 (1989).
- 6) Constructing proteins by dovetailing unprotected synthetic peptides: backbone engineered HIV protease. M. Schnölzer, S. Kent, *Science*, **256**, 221-225 (1992).
- 7) Weighing naked proteins: practical, high-accuracy mass measurement of peptides and proteins, B.T. Chait, S.B.H. Kent, *Science*, **257**, 1885-1894 (1992).
- 8) Synthesis of proteins by native chemical ligation. Philip E. Dawson, Tom W. Muir, Ian Clark-Lewis, Stephen B.H. Kent, *Science*, **266**, 776-779 (1994).
- 9) "In situ" neutralization protocols in Boc-chemistry solid phase peptide synthesis: rapid, high yield assembly of difficult sequences. Schnölzer M., Alewood P., Alewood D., Kent S.B.H., *Int. J. Pept. Prot. Res.*, **40**, 180-193 (1992).
[Republished, with commentary & posthumous dedication to R.B. Merrifield: *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, **13**, 31-44 (2007).]

- 10) Total chemical synthesis of a D-enzyme: the enantiomers of HIV-1 protease demonstrate reciprocal chiral substrate specificity, R.C deLisle Milton, S.C.F. Milton, and S.B.H. Kent, *Science*, **256**, 1445-1448 (1992).
- 11) X-ray structure of snow flea antifreeze protein determined by racemic crystallization of synthetic protein enantiomers. Brad L. Pentelute, Zachary P. Gates, Valentina Tereshko, Jennifer Dashnau, Jane M. Vanderkooi, Anthony A. Kossiakoff, Stephen B. H. Kent, *J Am Chem Soc*, **130**, 9695-9701 (2008).
- 12) K. Mandal, M. Uppalapati, S. Sidhu, S. Kent, unpublished data.

Stephen B.H. Kent
Professor of Chemistry
Professor of Biochemistry & Molecular Biology
Institute for Biophysical Dynamics
skent@uchicago.edu

日本ペプチド学会奨励賞

この度は、日本ペプチド学会奨励賞という名誉ある賞をいただき大変光栄に存じます。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々に、この紙面をお借りしまして改めて厚く御礼申し上げます。本稿では、受賞の対象となりました「ラミニン由来活性ペプチドを用いた機能性高分子複合体の開発」について概説させていただきます。



保住建太郎

はじめに

私は、北海道大学大学院地球環境科学研究科で西則雄先生のご指導のもと、タンパク質とペプチドを組み合わせた方法で受精卵でのヌクレオソーム構造再構築の解明に関する研究に従事し、学位を取得しました。学位取得後に自分が関係した製品を世に出してみたいと言うおぼろげな考えの中で企業就職を決め、学位申請準備をしている最終学年の秋の終わり頃、同じ講座内にカナダ国立研究所(NRC)から野水基義先生が赴任されました。長い海外生活の後に単身赴任で日本に帰ってこられた野水先生とは公私にわたり濃密な時間を過ごさせていただき、野水先生から見た日本、世界の話は私にとって非常にエキサイティングなものでした。いま思えば、タンパク質とペプチドを組み合わせるタンパク質の機能解明、機能のミミックを試みる方法をご指導下さった西先生、わずか半年ながらもご指導いただいた野水先生との時間が、現在の私を形作っているものと、お二人の先生方々には感謝の念が尽きません。学位取得後、株式会社メニコンの研究所に於いて研究開発業務につき1つの製品開発が一段落した時、どうしても再び基礎研究に携わってみたい気持ちが強くなり、野水先生のご配慮のもと米国国立衛生研究所(NIH)の山田吉彦先生の研究室で基底膜構成タ

ンパク質の機構解明を中心とした研究をすることができました。その後、東京薬科大学薬学部の野水先生の研究室に助教として着任し研究ならびに教育に従事しております。

ラミニン球状ドメインへの細胞接着機構

基底膜はうすい膜状の細胞外マトリックスで全身の様々な組織に存在し、組織の構造支持という静的生物活性に加え、細胞に対して刻々と変化する動的環境を形成し、細胞の増殖、移動、分化、死などを制御していると考えられています。基底膜の構成分子としてはIV型コラーゲン、ラミニン、ナイドジェン、パールカンなどがあり、そのうちラミニンは最も多くの生物活性を有した分子として知られています(図1)。またラミニンは酵素消化されることにより活性が変化することが知られており、組換えタンパク質やペプチドレベルの研究から、分子全体では見えてこなかった活性が多数報告されてきました。米国NIH留学中、ラミニン-111中の球状ドメイン(lam1LG4)から同定されたシンデカン結合ペプチドAG73(RKRLQVQLSIRT, mouse laminin $\alpha 1$ chain 2719-2730)^{1,2)}とインテグリン $\alpha 2\beta 1$ 結合ペプチドEF1(ATLQLQEGR LHFDFDLGKGR, X: Nle, mouse laminin $\alpha 1$ chain 2749-2767)³⁾のlam1LG4中での生物活性を、ペプチドと変異導入組換えタンパク質を用いることにより解析しました。AG73配列に変異を導入するとlam1LG4組換えタンパク質の細胞伸展活性がなくなり、EF1配列に変異を導入するとlam1LG4組換えタンパク質の細胞接着活性がなくなることから、lam1LG4への細胞接着はシンデカンとインテグリン $\alpha 2\beta 1$ の2種類の細胞表面レセプターを介し、シンデカンのAG73配列への結合が細胞接着に、インテグリン $\alpha 2\beta 1$ のEF1配列への結合が細胞伸展に重要であることがわかりました⁴⁾。その後、東京薬科大学において、この2つの異なる細胞表面レセプターの相互作用に着目し、シンデカン結合ペプチド(AG73)とインテグリン結合ペプチド(EF1)に対する細胞接着の速度論的な解析をスタートさせました。まず1種類のペプチドのみをコートしたプレートへの細胞接着を測定したところ、シンデカンを介した細胞接着は早く、インテグリンを介した細胞接着は遅く、特定のレセプターを介した細胞接着は速度が異なっていること

が明らかとなりました。次にAG73とEF1を混合すると、異なる2種類のレセプターが相乗的に相互作用し、より早くそして強い伸展を伴った細胞接着を引き起こすことがわかりました(図2)。このことから、lam1LG4への細胞接着はシンデカンとインテグリン $\alpha 2\beta 1$ の2種類の細胞表面レセプターを介することで相乗効果を示すことがわかりました(図3)⁵⁾。



図2 AG73とEF1を混合した際の細胞接着活性

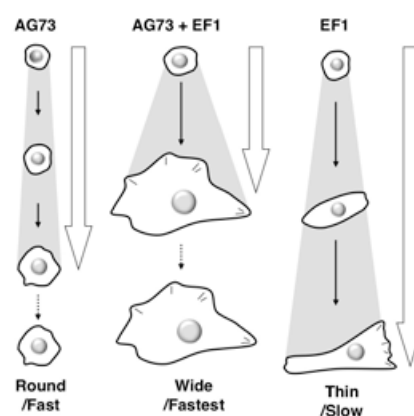


図3 AG73とEF1を混合した際の細胞接着のはやさと細胞伸展の形状

ラミニンの機能をミミックした機能性材料

ほとんどの基底膜分子は、基底膜分子同士の結合により超分子構造をとり、細胞に対して細胞表面受容体を介してシグナルを提供することから、分子量は巨大であり、なおかつ多くの機能部位を持っています。我々はラミニンの機能を合成ペプチドを用いて分子解剖し、さらにペプチドを用いて機能部位を抽出し、それらを再構築することによる機能性高分子複合体の開発をめざしています。具体的にはlam1LG4に存在する2種類の活性部位に相当するAG73とEF1を混合して高分子多糖類のキトサンの膜に結合することにより静的生物活性を加え、lam1LG4と細胞との相互作用を模倣した基底膜機能の再構築を試みました。その結果、AG73とEF1を1:9の割合で混合しキトサン膜に結合させた時に最も細胞接着活性が強くlam1LG4組換えタンパク質の細胞接着と類似した活性を示すこと(図4)、lam1LG4組換えタンパク質と同程度の神経突起伸長活性を示すことが明らかになりました⁶⁾。さらに、ペプチド-キトサン膜の生物活性に及ぼす物理的特性の最適化実験を行い、シンデカン結合ペプチドを介した細胞接着は足場強度に依存しないが、インテグリン結合ペプチドを介した細胞接着は足場強度に依存すること、これらのペプチドを混合することで足場強度への依存性が減少することを明らかにしました(図5)。これらの結果は、細胞表面レセプターによっ

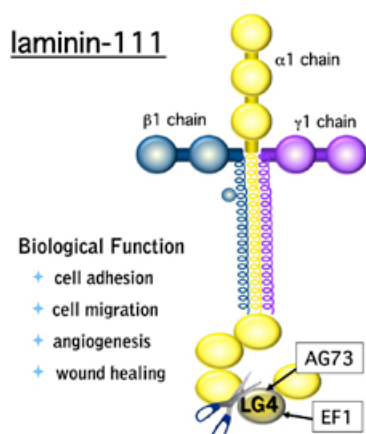


図1 ラミニン-111の構造と生物活性

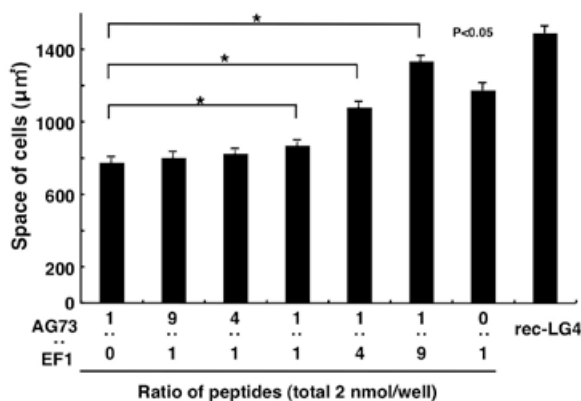


図4 混合ペプチド-キトサン膜の細胞伸展活性と lama1LG4 組換えタンパク質 (rec-LG4) の細胞伸展活性との比較

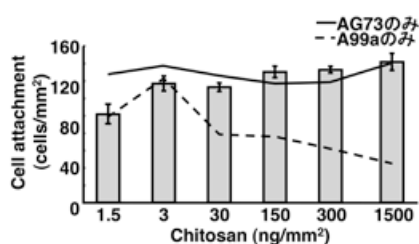


図5 混合ペプチド-キトサン膜 (棒グラフ) のキトサン量に非依存的な細胞接着活性

て細胞の足場に対する至適物理特性が異なることを示唆するもので、ペプチドを用いた機能性高分子複合体のデザインにおける足場強度の重要性を示すことができました⁷⁾。

合成ペプチドを用いたタンパク質機能部位解明

ラミニンは α 、 β 、 γ 鎖のヘテロ三重鎖からなる糖タンパク質で、様々な生物活性を有しています。現在までに5種類の α 鎖、3種類の β 鎖、3種類の γ 鎖が同定され、それらの組み合わせによりラミニン-111からラミニン-523の15種類のラミニンアイソフォームが報告されています。 α 鎖の足の部分にあたるC末端部分には様々な細胞表面受容体と結合する5つの球状ドメイン (Gドメイン) が存在しており、基底膜と細胞の相互作用に大きな役割を果たしていると考えられています。そこで活性ペプチドを用いてのタンパク質の機能解明研究の一環として、5種類の α 鎖のGドメインから得られたヘパリン結合ペプチドと5種類の α 鎖Gドメインの組換えタンパク質を用いて、そのヘパリン結合活性の比較を行ったところ、 $\alpha 5$ 鎖から4つ、 $\alpha 1$ 鎖と $\alpha 4$ 鎖から2つ、 $\alpha 2$ 鎖と $\alpha 3$ 鎖から1つのヘパリン結合性ペプチドが同定された。一方で α 鎖Gドメインの組換えタンパク質のヘパリン結合活性は $\alpha 5 > \alpha 4 > \alpha 1 > \alpha 2 = \alpha 3$ であった (図6)。この結果からタンパク質分子中に存在するヘパリン結合性ペプチドの数と組換えタンパク質のヘパリン結合活性が相関することがわかり、ペプチドを用いたタンパク質の機能部位の解明の有用性を示すことができました⁸⁾。

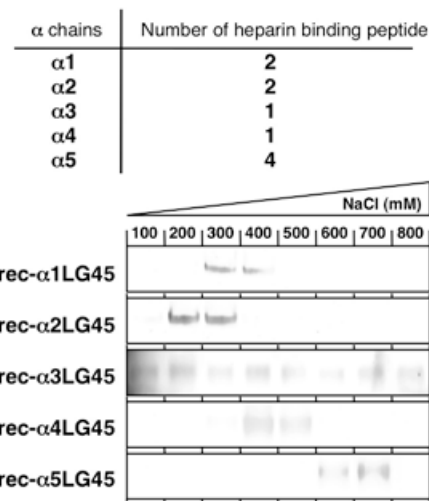


図6 ヘパリン結合ペプチドの数と組換えタンパク質のヘパリン結合活性

おわりに

最後になりますが、本受賞についてのご推薦、ならびに本稿の大半の研究に対してご指導頂きました野水基義先生に心から感謝申し上げます。また西則雄先生、山田吉彦先生、Hynda K. Kleinman 先生、吉川大和先生、片桐文彦先生、鈴木喜晴先生をはじめとする多くの先生方々、さらに一緒に研究をしてくれた学生諸君に心から感謝し、お礼を申し上げます。今後は、より多くの研鑽を積みつつ研究を進展させ、日本ペプチド学会に少しでも寄与していきたいと考えております。今後とも、ご指導、ご鞭撻のほど、よろしくお願い申し上げます。

References

- 1) Nomizu M, Kim WH, Yamamura K, Utani A, Song SY, Otaka A, Roller PP, Kleinman HK, Yamada Y. Identification of cell binding sites in the laminin alpha 1 chain carboxyl-terminal globular domain by systematic screening of synthetic peptides. *J. Biol. Chem.*, 270, 20583-20590 (1995).
- 2) Hoffman MP, Engbring JA, Nielsen PK, Vargas J, Steinberg Z, Karmand AJ, Nomizu M, Yamada Y, Kleinman HK. Cell type-specific differences in glycosaminoglycans modulate the biological activity of a heparin-binding peptide (RKRLQVQLSIRT) from the G domain of the laminin alpha1 chain. *J. Biol. Chem.*, 276, 22077-22085 (2001).
- 3) Suzuki N, Nakatsuka H, Mochizuki M, Nishi N, Kadoya Y, Utani A, Oishi S, Fujii N, Kleinman HK, Nomizu M. Biological activities of homologous loop regions in the laminin alpha chain G domains. *J. Biol. Chem.*, 278, 45687-45705 (2003).
- 4) Hozumi K, Suzuki N, Nielsen PK, Nomizu M, Yamada Y. Laminin alpha1 chain LG4 module promotes cell attachment through syndecans and cell spreading through integrin alpha2beta1. *J. Biol. Chem.*, 281, 32929-32940 (2006).
- 5) Hozumi K, Kobayashi K, Katagiri F, Kikkawa Y, Kadoya Y, Nomizu M. Syndecan- and Integrin-binding peptides synergistically accelerated cell adhesion. *FEBS letters*, 584, 3381-3385 (2010).

- 6) Hozumi K, Yamagata N, Otagiri D, Fujimori C, Kikkawa Y, Kadoya Y, Nomizu M. Mixed peptide-chitosan membranes to mimic the biological activities of a multifunctional laminin alpha1 chain LG4 module. *Biomaterials*, 30, 1596-1603 (2009).
- 7) Hozumi K, Otagiri D, Yamada Y, Sasaki A, Fujimori C, Wakai Y, Uchida T, Katagiri F, Kikkawa Y, Nomizu M. Cell surface receptor-specific scaffold requirements for adhesion to laminin-derived peptide-chitosan membranes. *Biomaterials*, 31, 3237-3243 (2010).
- 8) Hozumi K, Suzuki N, Uchiyama Y, Katagiri F, Kikkawa Y, Nomizu M. Chain-Specific Heparin-Binding Sequences in the Laminin alpha Chain LG45 Modules. *Biochemistry*, 48, 5375-5381 (2009).

ほずみ けんたろう
東京薬科大学
hozumi@toyaku.ac.jp

平成 22 年度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いただき、大変光栄に存じます。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改めて御礼申し上げます。私は東京工業大学大学院生命理工学研究科修士課程から三原久和先生のご指導のもとペプチド化学の分野での研究を開始しました。そのまま博士課程に進学し三原研究室で学位を取得後、日本学術振興会博士研究員を経たのちに三原研究室の助手として勤務することとなり、そのまま現在まで助教として研究ならびに教育に従事しております。今回は、学生時代から一貫して行っている研究テーマである「人工設計ペプチド・タンパク質を用いた特定分子の認識と機能評価」について紹介させていただきます。



高橋 剛

核酸塩基アミノ酸 (NBA) 含有ペプチドを用いた RNA 認識ペプチド・タンパク質の創製

RNA 結合ペプチド・タンパク質は、転写や翻訳などの重要な機能の発現に深く関与しています。それらの多くは RNA 中のバルジやループ等によって形成される特定の三次構造を認識しています。そのような RNA 中の三次構造を認識する分子を人工的に構築することは、RNA を標的としたプローブや薬剤等を開発するための有用な情報を与えてくれるものと期待されます。そこで、側鎖に核酸塩基をもつ L- α -アミノ酸 (核酸塩基アミノ酸: NBA) を導入したペプチドやタンパク質を設計・合成し、三次構造を形成した RNA を特異的に認識する分子構築を試みました¹⁻³⁾(図 1)。ここでは HIV-1 由来の nucleocapsid タンパク質 (NCp7) とその認識配列である HIV-1 RNA の平領域のステム-ループ 3 (SL3) を標的とした研究を紹介します³⁾。NCp7 は 55 残基からなるミニタンパク質で CCHC タイプの亜鉛フィンガー領域を 2

つもっています。NCp7 は、HIV-1 のゲノム RNA の複数の領域と相互作用することが知られていますが、その中で NCp7 が SL3 RNA のループ領域に乗りかかるような形で相互作用することが NMR 構造解析より明らかとされています。この NMR 構造に基づき、SL3 RNA のループ中の 2 つの塩基 (G10, G12) 近傍に位置している NCp7 中のアミノ酸を側鎖にグアニンまたはシトシンを側鎖にもつ NBA (G_{NBA} , C_{NBA}) に置換したアナログタンパク質を多数作製し、RNA に対する結合能を評価しました。その中で、13 位にシトシン、46 位にグアニンを配置した V13 C_{NBA} M46 G_{NBA} アナログは、元のタンパク質と比較して SL3 RNA に対する結合能が約 9 倍向上しました (図 1b)。SL3 RNA の一塩基変異体を用いた解析から、V13 C_{NBA} M46 G_{NBA} アナログの 13 位のシトシンおよび 46 位のグアニンがそれぞれ SL3 RNA の G12 塩基および G10 塩基と特異的に相互作用し、それにより元の NCp7 と比較して高い結合力を示したことが明らかとなりました。またこの他にもシンプルなアミノ酸配列からなる短鎖の NBA 含有ペプチドをデノボ設計し、ヘアピン構造をもつ RNA を特異的に認識するペプチドの獲得にも成功しています⁴⁾。

一方で NBA は、RNA を標的とした分子設計だけではなくペプチドやタンパク質の立体構造形成ユニットとしても用いることができます⁵⁻⁷⁾。例えば、HIV-1 プロテアーゼの二量体形成部位にシトシン塩基をもつ NBA を導入したアナログタンパク質は、C-C⁺塩基相互作用により二量体構造が安定化され、触媒活性が向上することが示されました⁵⁾(図 1c)。また β ヘアピン構造をとるプロテイン GB1 ドメインの C 末端フラグメントペプチドに A-T ペアを導入したペプチドが安定かつ天然様にフォールドした構造を示すことも分かりました⁷⁾(図 1d)。このような優れた性質をもつ NBA を使い、将来的に有用な機能性ペプチド・タンパク質構築に結びつけたいと考えています。

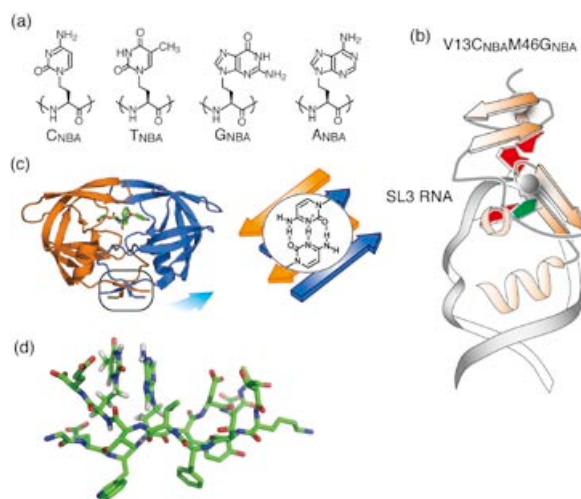


図 1 (a) 核酸塩基アミノ酸 (NBA) の構造。(b) HIV-1 NCp7 に NBA を導入した V13 C_{NBA} M46 G_{NBA} アナログと SL3 RNA との複合体の模式図。(c) シトシン NBA を導入した HIV-1 プロテアーゼアナログと C-C⁺相互作用の模式図。(d) A-T ペアを導入した NBA 含有 G ペプチドアナログの NMR 構造。

β バレルタンパク質をスキヤフォールドとしたアルツハイマー病アミロイド β ペプチド ($A\beta$) 結合人工タンパク質の創製

アルツハイマー病発症に関連する原因分子の1つとしてアミロイド β ペプチド ($A\beta$) が知られています。アルツハイマー病患者に特徴的にみられる老人斑の主成分としてその存在が知られるようになった $A\beta$ は、約40残基からなる短鎖のペプチドです。最近の研究から、 $A\beta$ の会合体である可溶性オリゴマーが神経細胞死を誘導していると考えられてきています。 $A\beta$ は、凝集していない単量体では特定の構造をとっていないランダムコイル構造ですが、会合体形成に伴い β シート構造を形成します。このように会合体形成と構造転移は密接に関連しています。そこで、この $A\beta$ に結合して、 $A\beta$ の会合体形成を阻害する分子設計として、 β バレル構造をもつ緑色蛍光タンパク質 (GFP) をスキヤフォールドとして用いることを考案しました^{8,9)}。表面に多数の β シートをもっているGFPを使い、その表面アミノ酸を $A\beta$ 由来のアミノ酸に置換することで、GFP上に $A\beta$ 様の β シート構造が形成できると考えました。そのように設計した擬 $A\beta$ 提示GFPが $A\beta$ 模倣分子として機能することで $A\beta$ と相互作用し、その会合体形成を阻害することを期待しました (図2)。GFP表面には1組の平行 β シートと10組の逆平行 β シートがあり、それらの中からGFP構造に影響を与えにくい場所を選択し、擬 $A\beta$ 提示GFPを構築しました。構築したタンパク質を使って試験管内で $A\beta$ 単量体とインキュベーションしたところ、効果的に $A\beta$ の可溶性オリゴマー生成を阻害することが示されました⁸⁾。特に構築した中の2つのタンパク質 (P13H, AP93Q) 変異体は、強く $A\beta$ と相互作用し、その会合対形成を効果的に抑制することが分かりました。試験管内で $A\beta$ をインキュベーションして生成した可溶性オリゴマーを培養細胞に加えると細胞死を誘導します。しかし $A\beta$ をP13HまたはAP93Qと共にインキュベーションした溶液では細胞毒性の低下がみられたこ

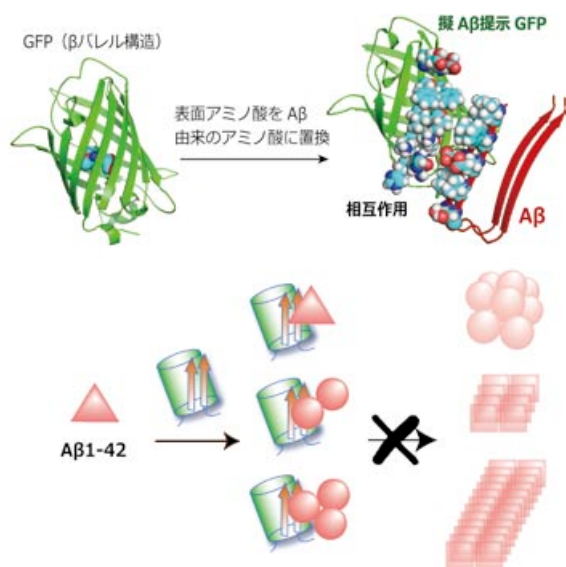


図2 β バレルタンパク質をスキヤフォールドとしたアミロイド β ペプチド ($A\beta$) 認識タンパク質の分子設計と $A\beta$ 会合体形成阻害の模式図。

とから、これらの擬 $A\beta$ 提示GFPは $A\beta$ の細胞毒性を示す会合体の生成を強く抑制していることも分かりました⁹⁾。このように β バレル構造をもつタンパク質をスキヤフォールドとすることで、 $A\beta$ の毒性会合対形成を阻害する分子設計が可能であることを示しました。

次にGFP以外の β バレル型タンパク質でもスキヤフォールドとして利用できることを証明するために、インスリン様成長因子2受容体ドメイン11 (IGd11)を用いた系の構築も試んでいます。IGd11の β シート部位に $A\beta$ を提示したタンパク質 (IGd11-KK) は $A\beta$ と強く相互作用し、会合体・アミロイド形成を効果的に抑制することが示されています。

このように、GFP以外にも β バレル構造をもつタンパク質を用いる手法の有用性を示すことができたと考えています。今後の課題・目標として、本手法で構築した擬 $A\beta$ 提示タンパク質を使うことで、 $A\beta$ の会合体の毒性を直接中和する系を構築していきたいと考えています。また本手法は $A\beta$ 以外のミスフォールディング病にも適用できると考え、ハンチントン病の原因となっているポリグルタミンタンパク質を標的とした分子設計にも取り組んでいます。

遺伝子ライブラリを用いた $\alpha 3\beta 3$ デノボタンパク質の創製

上記のようにタンパク質は特定の分子を認識するツールとして非常に優れています。現在までに様々な天然タンパク質をスキヤフォールドとして、抗体様に特定の標的物質を認識する人工タンパク質構築が試みられています。そこで、そのような分子認識能を有するタンパク質構築に利用できる小サイズのタンパク質スキヤフォールドの獲得を目指し、 α ヘリックス3本と β ストランド3本からなる $\alpha 3\beta 3$ デノボタンパク質の人工遺伝子ライブラリからのスクリーニングを試みました¹⁰⁾ (図3)。疎水性・親水性アミノ酸を分離配置することで α ヘリックスおよび β ストランドを形成するよう人工遺伝子を配列し、その遺伝子下流にフォールディングレポーターとしてGFP遺伝子を配置しました。スクリーニングで得られた複数のタンパク質について円二色性スペクトルなどにより構造特性を評価しました。その結果、得られたタンパク質は天然様によくパッキングしているもの、二量体や多量体構造で安定なものなどがあり、それぞれユニークな構造特性を示すことが分かりました。その中の1つについて、NMRによる立体構造解析を試みた結果、設計通りに $\alpha 3\beta 3$ 構造を有していることが明らかとなりま

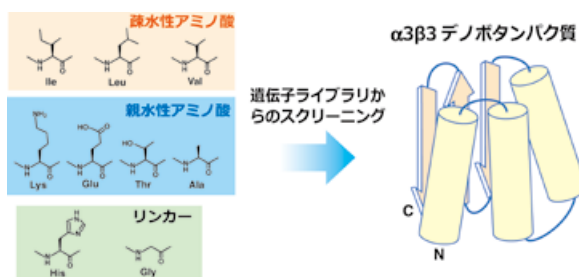


図3 人工遺伝子ライブラリからのスクリーニングによる $\alpha 3\beta 3$ デノボタンパク質の構築。

した。これらのタンパク質中に分子認識部位を付与することで、様々な標的化合物に結合するタンパク質を創製する研究を現在展開しています。

おわりに

これらの研究を行うにあたりご指導いただいた三原久和教授に心より感謝申し上げます。またこれらの研究を行うためにご協力いただいた多くの共同研究者の方に心より感謝申し上げます。

最後に、学生時代からずっと過ごしてきた東工大すずかけ台キャンパスから離れ、2011年1月1日より群馬大学に勤務することとなりました。群馬大学でもペプチド・タンパク質を中心とした研究を行っていきたいと思っておりますので、今後ともご指導のほどよろしくお願い申し上げます。

参考文献

- 1) Takahashi, T., Hamasaki, K., Kumagai, I., Ueno, A. and Mihara, H. Design of a nucleobase-conjugated peptide that recognizes HIV-1 RRE IIB RNA with high affinity and specificity. *Chem. Commun.*, 349-350 (2000).
- 2) Takahashi, T., Hamasaki, K., Ueno, A. and Mihara, H. Construction of peptides with nucleobase amino acids: design and synthesis of the nucleobase-conjugated peptides derived from HIV-1 Rev and their binding properties to HIV-1 RRE RNA. *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 991-1000 (2001).
- 3) Takahashi, T., Hamasaki, K., Ueno, A. and Mihara, H. Nucleobase amino acids incorporated into the HIV-1 nucleocapsid protein increased the binding affinity and specificity for a hairpin RNA. *ChemBioChem*, **3**, 543-549 (2002).
- 4) Miyanishi, H., Takahashi, T. and Mihara, H. De novo design of peptides with L- α -nucleobase amino acids and their binding properties to the P22 boxB RNA and its mutants. *Bioconjugate Chem.*, **15**, 694-698 (2004).
- 5) Matsumura, S., Takahashi, T., Ueno, A. and Mihara, H. Complementary nucleobase interaction enhances peptide-peptide recognition and self-replicating catalysis. *Chem. Eur. J.*, **9**, 4829-4837 (2003).
- 6) Takahashi, T., Dewi, Y. and Mihara, H. Utilization of L- α -nucleobase amino acids (NBAs) as a protein engineering tool: construction of NBA-modified HIV-1 protease analogues and enhancement of dimerization induced by nucleobase interaction. *ChemBioChem*, **7**, 729-732 (2006).
- 7) Uozumi, R., Takahashi, T., Yamazaki, T., Granholm, V. and Mihara, H. Design and conformational analysis of natively folded β -hairpin peptides stabilized by nucleobase interactions. *Biopolymers*, **94**, 830-842 (2010).
- 8) Takahashi, T., Ohta, K. and Mihara, H. Embedding the amyloid β -peptide (A β) sequence in green fluorescent protein (GFP) inhibits A β oligomerization. *ChemBioChem*, **8**, 985-988 (2007).
- 9) Takahashi, T., Ohta, K. and Mihara, H. Rational design of amyloid β -peptide (A β)-binding proteins: Pseudo-A β β -sheet surface presented in green fluorescent protein binds tightly and preferentially to structured A β . *Proteins*,

78, 336-347 (2010).

- 10) Jumawid, M. T., Takahashi, T., Yamazaki, T., Ashigai, H. and Mihara, H. Selection and structural analysis of de novo proteins from an $\alpha 3 \beta 3$ genetic library. *Protein Sci.*, **18**, 384-398 (2009).

たかはし つよし
東京工業大学大学院生命理工学研究科
ttakahas@chem-bio.gunma-u.ac.jp
(現所属：群馬大学先端科学研究指導者育成ユニット)

5th International Peptide Symposium にて Dr. Louis Moroder Award を受賞して

このたび、12月4日から12月9日まで京都国際会議場で行われた5th International Peptide Symposium にてDr. Louis Moroder Award を拝受いたしました。47回を数えるペプチド討論会に初めて参加させていただいた著者が、ペプチド研究に携わる若手研究者の栄誉となるこのよう



児島 千恵

な賞をいただき、大変光栄に存じます。まず初めに大会長の木曾良明先生、藤井信孝先生をはじめ、運営委員の先生方に厚く御礼申し上げます。また、今回の演題の投稿に際して、快く推薦書の作成を引き受けて下さった藤井郁雄先生にも御礼申し上げます。

私はこれまでデンドリマーと呼ばれる合成高分子の研究を行ってきました。デンドリマーは下記のような樹状構造の合成高分子です(図1)。一般的な高分子は重合で作製されるのに対して、デンドリマーは有機合成によって分子鎖を分岐させながら成長させていくため、段階的に分子量(世代数)を増加させることができます。したがって、一般的な合成高分子では分子量が多分散であるのに対して、デンドリマーの分子量は単分散です。また、デンドリマーは表面に多くの官能基を有しており、様々な物質を結合することができます。さらに、デンドリマーは球状構造であるので内部に低分子を保持することもできます。筆者らはこれまでに、デンドリマーに抗がん剤などを内包して薬物運搬体として応用したり、様々な刺激応答性部位を付与することで刺激応答性デンドリマーの作製を行って

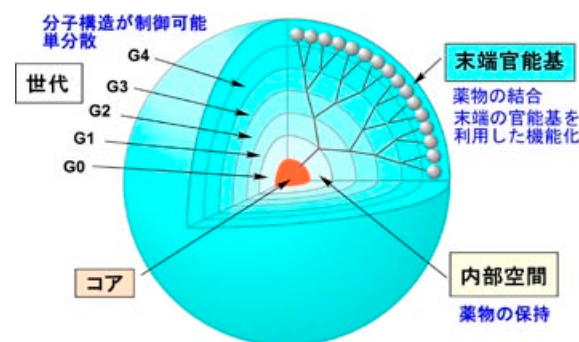


図1 デンドリマーの特徴

きました^[1-5]。

先に述べたデンドリマーの均一性は、生体高分子である蛋白質に近い性質であると捉えることができます。そこで、本研究ではデンドリマーを人工蛋白質に応用しようと考えました。そして、哺乳類において最も豊富で古典的な蛋白質であるコラーゲンに着目し、デンドリマーを用いた人工コラーゲンの作製に着手しました。ご存知のとおり、コラーゲンは細胞外基質に多く含まれる分子量約 10 万の棒状蛋白質であり、(グリシン-プロリン- (ヒドロキシ) プロリン) (Gly-Pro-Pro (Hyp)) の繰り返し配列が多く見られます。このような繰り返し配列によってコラーゲンは三重ヘリックス構造を形成し、それらが会合することによってゲル化することが知られています。これまでコラーゲンモデルペプチドとして、(グリシン-プロリン- (ヒドロキシ) プロリン) (GPP, GPO) 配列をもつペプチドがよく用いられ、人工コラーゲン材料の研究が行われてきました。そして、複数のコラーゲンペプチドをつなぎ合わせることで三重ヘリックスの形成性が向上することが明らかになってきました^[6]。そこで、私たちはデンドリマーをペプチドの集積部位として利用した人工コラーゲン材料を設計しました。コラーゲンはバイオマテリアルとして汎用されているため、病原体などの混入のおそれのない人工コラーゲン材料の作成は応用面においても重要です。薬物運搬体としての性質を有するデンドリマーを用いることで、ドラッグデリバリーシステムに応用できる新規材料を作製することも可能となります (図2)。

これまでに、様々なコラーゲン模倣デンドリマーを作製し、その高次構造形成性などの評価を行ってきました。そして、PPG5 を結合したデンドリマーでは、1) ペプチド単独ではみられないコラーゲン様の三重ヘリックス構造を示すこと、2) その三重ヘリックス構造は可逆的な温度依存性を示すこと、3) コラーゲン模倣デンドリマーに内包されたモデル薬物は温度によって放出速度が異なることが明らかとなりました^[7]。しかし、天然のコラーゲンと比べると、その三重ヘリックスの形成性は著しく低かったため、その改善が必須でした。そこで、まずデンドリマーの構造 (世代数やペプチド結合数) の改善を行いました。劇的な向上はみられませんでした^[8]。次に、長いペプチド鎖 (PPG10) を結合させたデンドリマーを作製すると、三重ヘリックス形成性が著しく向上しました。また、その分散液

を冷却するとハイドロゲルを形成することがわかりました^[9]。

本研究では、分子間の水素結合を誘起できるヒドロキシプロリンを含むコラーゲンモデルペプチド (POGn) を用いて、コラーゲン模倣デンドリマーを作製し、その機能について検討しました。また、先行研究からペプチド鎖長は高次構造形成に大きな影響を与えることがわかったので、鎖長の影響についても検討を行いました。市販のコラーゲンペプチド POG5 および POG10、Fmoc 固相合成法で作製した POG2 および POG8 を無水酢酸でアセチル化し、縮合剤 DMT-MM (4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride) を用いてポリアミドアミン (PAMAM) デンドリマー (第4世代) の末端アミノ基と反応させ、コラーゲン模倣デンドリマーを合成しました。¹H NMR、HPLC およびフルオレスカミンによるアミンの定量により化合物の同定を行ったところ、デンドリマーのほぼ全ての末端にそれぞれのペプチドが結合していることがわかりました。

これらのコラーゲンデンドリマーの円二色性 (CD) スペクトル測定を行った結果、225nm 付近にコラーゲン特有の正の極大を示すスペクトルが得られました。そして、ペプチド鎖長が長くなるにつれて、正のピークが増大していることがわかりました。また、ヒドロキシプロリンをもたない PPG10 デンドリマーと比べると、POG10 デンドリマーの方が高いモル楕円率を示し、これまで作製したコラーゲン模倣デンドリマーの中で最も高いモル楕円率を示しました。これは、デンドリマー表層でコラーゲンペプチドが三重ヘリックス構造を形成するためには、十分なペプチド鎖長が必要であること、ヒドロキシプロリンの水酸基に起因する水素結合が重要であることを示唆しています。次に、その熱安定性について検討したところ、POG2、POG5 の短いペプチドでは転移が見られないのに対して、POG8、POG10 では明確な転移が見られました。また、ペプチド単独と比較して、コラーゲン模倣デンドリマーの方が高温で転移することが明らかとなりました。これは、デンドリマー表層において三重ヘリックス構造が安定化していることを示唆しています。

POG10 ペプチドは会合体を形成することが知られています。そこで、POG10 デンドリマーの会合挙動について検討しました。溶液の濁度の温度変化測定を行ったところ、POG10 デンドリマーは加温によって

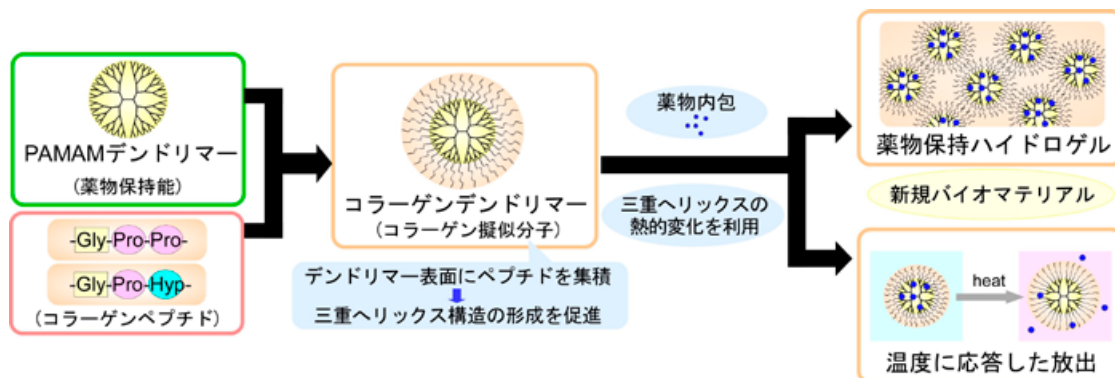


図2 コラーゲンデンドリマーの設計と応用

白濁することがわかりました。このような温度に依存した会合特性を利用することによって、ハイドロゲルの作製を行いました。POG2 デンドリマー、POG5 デンドリマー、POG8 デンドリマーおよび POG10 ペプチドの水溶液ではゲル化しなかったのに対して、POG10 デンドリマーではゲル化しました。興味深いことに、このゲルは加温によって形成され、冷却によってゾル化することがわかりました。これはコラーゲンゲルと類似の温度応答性です。

以上のように、デンドリマーの末端にコラーゲンモデルペプチド POG10 を結合させることで、より天然コラーゲンに近い人工コラーゲン材料を作製できました。今後は、この人工コラーゲン材料の物性や生理活性を明らかにするとともに、さらなる改良を加えることで、天然コラーゲンに匹敵する、もしくは天然コラーゲンを凌駕する人工コラーゲン材料を作製したいと考えています。また、デンドリマーの末端に機能性ペプチドを集積させるシステムは他の蛋白質にも応用できると考えられるので、様々な機能性人工蛋白質の作製にも挑戦したいと考えています。

最後に本研究を遂行するに当たってご協力いただいた、大阪府立大学工学部応用化学分野の河野健司教授、原田敦史准教授、卒業生の津村清子さん（現、サクラクレパス勤務）に感謝します。今回の学会で発表した内容は修士2回生の末廣智幸君の実験成果であり、特に深謝いたします。また、科学研究費補助金（若手研究B）やコスメトロジー研究振興財団などから研究助成をいただき、研究を遂行することができました。

私は現在、テニユア・トラック制度（若手研究者の自立支援制度）の教員として、自身の研究室を運営しながら研究を進めています。本稿で記載したコラーゲンデンドリマーに関する研究は前任部署（河野研究室）にて始めたものですが、今回の受賞の対象となった内容は研究室を立ち上げた後に行った研究です。したがって、今回の賞は大きな励みになりました。私はこれまで主に高分子化学の分野で研究を進めてまいりましたので、ペプチド研究に関しては素人です。今回の学会では、いろんな分野の研究者の方が参画されているペプチド研究の魅力の一端を垣間見ることができ、大変勉強になりました。これを機会に今後ともペプチド研究に携わって行きたいと考えています。今後ともご指導、ご鞭撻のほど、何卒、宜しくお願い致します。

[参考文献]

- [1] C. Kojima, K. Kono, K. Maruyama, T. Takagishi. *Bioconjugate Chem.*, **2000**, 11, 910.
- [2] Y. Haba, C. Kojima, A. Harada, M. Ura, T. Horinaka, K. Kono. *Langmuir*, **2007**, 23, 5243.
- [3] Y. Haba, C. Kojima, A. Harada, K. Kono, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 234.
- [4] C. Kojima, Y. Toi, A. Harada, K. Kono, *Bioconjugate Chem.*, **2007**, 18, 663.
- [5] C. Kojima. *Expert Opin Drug Delivery*, **2010**, 7, 307.
- [6] T. Koide. *Connective Tissue Res.* **2005**, 46, 131.
- [7] C. Kojima, S. Tsumura, A. Harada, K. Kono, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 6052.
- [8] T. Suehiro, C. Kojima, S. Tsumura, A. Harada, K. Kono,

Biopolymers, **2010**, 93, 640.

- [9] T. Suehiro, T. Tada, T. Waku, N. Tanaka, C. Hongo, S. Yamamoto, A. Nakahira, C. Kojima, *Biopolymers*, in press.

こじま ちえ
大阪府立大学 21 世紀科学研究機構
ナノ科学・材料研究センター
c-kojima@21c.osakafu-u.ac.jp

5IPS (47JPS) 若手口頭発表賞を受賞して

2010 年 12 月 4 日から 9 日にかけて京都国際会館で開催された第 5 回国際ペプチドシンポジウム（第 47 回ペプチド討論会）において、若手口頭発表に演者として参加しました。このような機会を与えて頂いた京都薬科大学の木曾良明先生ならび京都大学の藤井信孝先生、審査員の



山岸 祐介

先生方に、この場を借りて深く御礼申し上げます。特に今回は国際学会ということで若手口頭発表者の半数が海外からの参加者であり、レベルの高い発表の目白押しでした。そのような中で、若手口頭発表賞 Good Stone Award を受賞することができたことは、大変光栄なことであり、博士学位取得前の学生として、今後の研究者キャリアの自信につながりました。しかしながら、自分の発表を振り返るとまだまだ改善できる点があることに気づかされ、今後、よりいっそう研究および発表能力を鍛錬する必要があると感じております。本稿では、受賞の対象となった「**Selection of cyclic N-methyl peptide inhibitors against human ubiquitin ligase E6AP using RaPID system**」の研究についてご紹介をさせていただきます。

これまでに我々の研究室では、N-メチルアミノ酸¹⁾や N-アルキルアミノ酸²⁾、ヒドロキシ酸³⁾等の非タンパク質性アミノ酸や大環状構造⁴⁻⁶⁾、脂肪鎖を持つ「特殊ペプチド」を合成するため、フレキシザイム (tRNA アシル化リボザイム)⁷⁾と再構成した無細胞翻訳系を利用する方法、FIT (**F**lexible **I**n **v**itro **T**ranslation) システムを開発してきました⁸⁾。無細胞翻訳系を利用することで、ランダム mRNA から簡便に多様性の高い (> 10¹² 種類) ペプチドライブラリーを作製し、*in vitro* ディスプレイ法を組み合わせることで効率的なスクリーニングが可能となります。現在、我々の研究室では、この FIT システムを基盤とした特殊ペプチドのスクリーニング法、RaPID (**R**andom **P**eptide **I**ntegrated **D**iscovery) システムを利用し、バイオプローブおよび薬剤探索研究を展開しております。

免疫抑制剤として利用されているシクロスポリン A⁹⁾ は、大環状構造と N-メチルアミノ酸を有する特殊ペプチドです。このような特殊構造はプロテアーゼ耐性や標的結合能、標的選択性、膜透過性を向上させることから、新しいペプチド創薬候補分子として期待されています。そのため、高い多様性を持つ環状 N-メチルペプチドライブラリーの構築法とスクリーニング

技術を開発することで、ペプチド性薬剤の探索研究をいっそう加速できると思われます。そこで私の研究では、環状 N-メチルペプチドを基本骨格とした *de novo* ペプチドライブラリーを作製し、阻害剤を探索する技術開発を行いました。

まず、FIT システムを用いて環状 N-メチルペプチドライブラリーを作製しました。ペプチドの鋳型として、NNU コドンの繰り返し配列を持つ mRNA ライブラリーを調製しました。次に 4 種類の N-メチルアミノ酸、^{Me}Phe, ^{Me}Ser, ^{Me}Gly および ^{Me}Ala を伸長 tRNA に連結することで、ランダム配列への導入を試みました。また自発的なペプチド環状化法を利用するため、クロロアセチル-D-トリプトファン (^{Cl}AcD-Trp) を開始 tRNA に連結し、ペプチド N 末端へ導入しました⁴⁾。これらの因子を 11 種類のタンパク質性アミノ酸と対応するアミノアシル tRNA 合成酵素を含む再構成型の無細胞翻訳系に加えることで、環状 N-メチルペプチドライブラリーを構築しました (図 1)。

次に、FIT システムと mRNA ディスプレイ法を融合した RaPID システムを利用することで、子宮頸癌に与するユビキチンリガーゼ E6AP¹⁰⁾ に対して結合する環状 N-メチルペプチドの探索を行いました (図 2)。まず cDNA ライブラリーから転写された mRNA をピューロマイシンと連結し、FIT システムにより翻訳および環化反応を行うことで、環状ペプチドとそれをコードする mRNA を連結します。逆転写反応後、ペプチドライブラリーと生物チン化 E6AP を混合します。ストレプトアビジンビーズを利用してペプチド-標的複合体を分離した後、回収した cDNA を PCR に

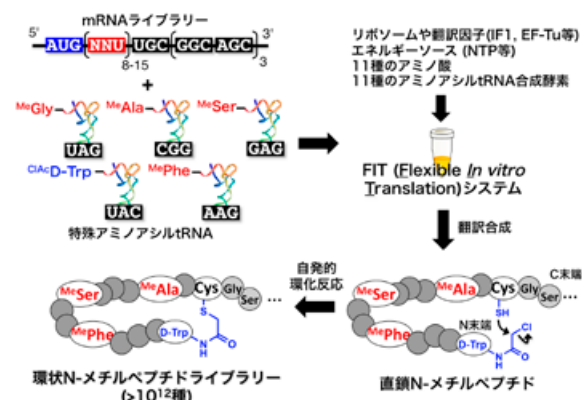


図 1 FIT システムによる環状 N-メチルペプチドライブラリーの構築

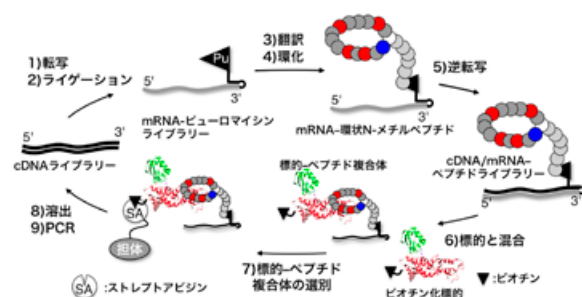


図 2 RaPID システムによる環状 N-メチルペプチドのセレクション

よって増幅します。この一連の操作を 1 ラウンドとし、何度も繰り返すことで、標的に結合するペプチド配列のセレクションを行いました。セレクションの結果、6 ラウンド後に cDNA 回収率の増加が見られたため、DNA 配列解析によりペプチド配列を決定しました。その結果、活性種と考えられる特殊ペプチド配列には、3 および 4 残基の N-メチルアミノ酸が含まれることが判明しました。また、それらの DNA 配列をもとに翻訳合成されたペプチドは、対応する環状 N-メチルペプチドであることを質量分析 (MALDI-TOF) により確認できました。特筆すべきことは、RaPID システムを用いることで 10^{12} 種類のライブラリーをわずか二週間程度 (1 ラウンド/1~2 日) で終わることができる点です。活性環状 N-メチルペプチドを探索する基盤技術としては、非常に迅速であり、また信頼度の高い技術といえます。

続いて、獲得された環状 N-メチルペプチドの E6AP に対する結合活性を評価するため、ペプチド固相合成により目的のペプチドを化学合成しました。表面プラズモン共鳴法を用いて、ペプチドの E6AP に対する結合能力を解析したところ、非常に強い親和性 ($K_d = 0.6 \text{ nM}$) を示す事がわかりました。また、環状 N-メチルペプチドは、E6AP のユビキチンリガーゼ活性を阻害することも確認しました。さらに環状構造および N-メチル構造は、ペプチドの強固な結合能や阻害活性に必須でした。今後は、子宮頸癌細胞を利用した阻害活性の評価および阻害メカニズムの解明をおこなう予定です。

以上の結果から、RaPID システムを利用することで E6AP に対する新規かつ高活性な環状 N-メチルペプチド阻害剤の創出を達成しました。今後の菅研究室の研究は、より洗練された構造を持った特殊ペプチドライブラリーの構築と様々な薬理標的に対する高生理活性ペプチドの創出、さらにはそれを基軸としたケミカルバイオロジーへの展開や人類の健康に役立つ確固たる創薬基盤技術の開発であると思います。最後になりましたが、本研究は東京大学大学院理学系研究科化学専攻の菅裕明教授のご指導による研究であり、心から感謝致しております。また共同研究を引き受けてくださった神戸大学感染症センターの勝二都夫先生に感謝申し上げます。そして、私が頂いた口頭発表賞は、日々研究室で切磋琢磨している同僚に支えて頂いた結果であり、この場をお借りしてお礼を申し上げます。来年からは現在の研究室から離れますが、今回の受賞に恥じないように研究活動に全力で取り組んで行きたいと思っています。

参考文献

- 1) Kawakami, T., Murakami, H., and Suga, H. *Chem. Biol.*, **15**, 32-42. (2008)
- 2) Kawakami, T., Murakami, H., and Suga, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 16861-16863. (2008)
- 3) Ohta, A., Murakami, H., Higashimura, E., and Suga, H. *Chem. Biol.*, **14**, 1315-1322. (2007)
- 4) Goto, Y., Ohta, A., Sako, Y., Yamagishi, Y., Murakami, H., and Suga, H. *ACS Chem. Biol.*, **3**, 120. (2008)
- 5) Sako, Y., Goto, Y., Murakami, H., and Suga, H. *ACS Chem.*

- Biol.*, **3**, 241-249. (2008)
- 6) Yamagishi, Y., Ashigai, H., Goto, Y., Murakami, H., and Suga, H. *ChemBioChem*, **10**, 55-67. (2008)
- 7) Murakami, H., Ohta, A., Ashigai, H., and Suga, H. *Nat. Methods*, **3**, 357-359. (2006)
- 8) Goto, Y., Katoh, T., and Suga, H. *Nat. Protoc. In press.*
- 9) Fliri, H., Baumann, G., Enz, A., Kallen, J., Luyten, M., Mikol, V., Movva, R., Quesniaux, V., Schreier, M., Walkinshaw, M., Wenger, R., Zenke, G., and Zurini, M. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **696**, 47-53. (1993)
- 10) Scheffner, M., Huibregtse, J.M., Vierstra, R.D., and Howley, P.M. *Cell*, **75**, 495-505. (1993)

やまぎし ゆうすけ
 東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻
 yamagishi@chem.s.u-tokyo.ac.jp

5th International Peptide Symposim を開催して

第5回国際ペプチドシンポジウム (5th IPS, 木曾良明組織委員長, 藤井信孝副組織委員長) を平成22年12月4日(土)～9日(木)の6日間、国立京都国際会館で開催しました。本シンポジウムは第47回日本ペプチドシンポジウムと合同開催であり、日本ペプチド学会主管、国際ペプチド学会連絡協議委員会の共催で、文部科学省ならびに国土交通省観光庁の後援、各学協会の協賛をいただき行いました。また12月7日(火曜日)は、国際神経ペプチド学会日本支部との Joint Sessions として行いました。



木曾 良明

国際ペプチドシンポジウム (IPS) は、1997年に第1回が下西康嗣組織委員長(大阪大学、現長浜バイオ大学学長)のもと京都で開催されたことにさかのぼりますが、以後第2回が San Diego (米国)、第3回が Prague (チェコ)、第4回が Cairns (オーストラリア) で開催され、今回の第5回は13年ぶりに京都に戻ってきたことになります。本シンポジウムには735名(一般参加114名、学術関係366名、学生参加234名、その他21名、海外からは32カ国226名)の方々に参加いただき、文字通り国際シンポジウムにふさわしい内容となりました。

本シンポジウムはペプチド科学に関連した広い領域のテーマをカバーし、1) Synthesis of Peptides, 2) Biology of Peptides, 3) Structure of Peptides, 4) Peptides as Drugs and Drug Candidates, 5) Technological Advances of Peptides, 6) Peptide Science: History and Perspectives のトピックスを中心に、受賞講演3件、特別講演2件、講演85件、若手口頭発表20件と405件のポスター発表が行われました。

本シンポジウムでは、本年日本ペプチド学会 Akabori Memorial Award 2010 を受賞された Stephen B. H. Kent シカゴ大教授により、最終日(12月9日)に受賞講演が行われました。Kent 教授は native

chemical ligation 手法を使ったペプチド・タンパク質の合成法を開発されましたが、今回の講演ではタンパク質の鏡像体を化学合成、ラセミ体タンパク質結晶を用いることにより、これまで結晶化が困難であったタンパク質のX線結晶構造解析に成功したお話をいただきました。また初日(12月4日)には、本年度日本ペプチド学会奨励賞を受賞した保住建太郎氏(東京薬科大学)ならびに高橋剛氏(東京工業大学)による受賞講演も行われました。

さらに12月5日 Kurt Wüthrich 教授(2002年ノーベル化学賞受賞)、12月8日 Ada E. Yonath 教授(2009年ノーベル化学賞受賞)に特別講演をお願いしました。Wüthrich 教授にはプリオンタンパク質のNMRを用いた立体構造解析ならびにその構造多様性とプリオン病との関連性に関してお話しいただき、Yonath 教授にはリボゾームの立体構造とタンパク質翻訳の機能解明に関する講演をいただきました。お二人の講演とも迫力があり、参加した多くのペプチド科学研究者に大きなインパクトを与えるものとなりました。加えて Yonath 教授の講演に先立って、駐日イスラエル大使の Nissim Ben-Shitrit 氏から Yonath 教授招聘に対して感謝のスピーチもあり、国際色に色を添えました。

現在のペプチド科学研究をリードする世界の主要研究者による85件の講演は、米国やヨーロッパでのペプチドシンポジウム以上に広範なトピックをカバーした充実したものになりました。また座長の先生方のリーダーシップにより質疑応答も内容の濃い引き締まったものとなり、国内外からの多くの参加者から高い評価をいただきました。また本シンポジウムには、若手シンポジウム演題を含めて405件と多数のポスター発表申込をいただき、2回に分けてポスター掲示いただくとともに、2日目、3日目ならびに5日目、6日目と4回に分けて活発な発表・質疑応答が行われました。

最終日(12月9日)には Banquet & Award Ceremony を行い、若手シンポジウムの最優秀発表者に対して、Dr. Luis Moroder Award (2名) を、優秀発表者には Good Stone Award (4名) を授与しました。またポスター賞(10名)の授与式ならびに Travel Award (7名) の発表も行いました。その後、海外からの参加者に日本文化を理解いただくため、長唄や日本舞踊を披露し、また本シンポジウムで蜘蛛の糸を構成するシルクペプチドの研究についてポスター発表された奈良県立医科大の大崎茂芳教授が、シルクペプチドで作った弦を張ったバイオリンで演奏をされ、和やかなムードを醸し出しました。最後は世界各国からの参加者、特に若手研究者が壇上に登り共に合唱し、ダンスをして盛り上がり、ご好評をいただきながらシンポジウムの幕を閉じました。

本シンポジウムでは、12月4日の Welcome Reception や12月9日の Banquet & Award Ceremony での国際交流に加えて、12月5日には Speakers' Dinner ならびに若手研究者交流会を催しましたが、これらの機会に研究者が国際的に親しく懇談したことは非常に意義深いものでありました。また会期中は天候にも恵まれ、外国からの参加者には世界遺産をはじめとした名所・旧跡を訪れた方々も多かったようで、我が国ならびに京都を知っていただく絶好の機会となりました。

このように第5回国際ペプチドシンポジウムを成功裏に終了することができ、海外を含めた多くの参加者の方々から反響をいただいております。本シンポジウムが国際的に高い評価をいただけたのも日本ペプチド学会会員の皆様のご支援の賜物と存じます。この場をお借りして会員の皆様に厚く御礼申し上げます。

最後に、本シンポジウムを開催するにあたり文部科学省ならびに国土交通省観光庁、日本製薬団体連合会をはじめ、多くの基金、財団、スポンサー企業にご支援をいただきました。ここに深く感謝いたします。またシンポジウムスタッフとして運営にご協力いただきました京都大学（藤井研究室、二木研究室、松崎研究室）、京都府立医科大学（赤路研究室）および京都薬科大学のみなさんに厚く御礼申し上げます。

学会の様子は次のホームページをご覧ください。

<http://www.5ips.jp/>

<http://www.kyoto-phu.ac.jp/frontier/>

各賞の受賞者

日本ペプチド学会

赤堀賞：Stephen B. H. Kent（シカゴ大学）, *Mirror image proteins, enzymes, and hormones—The natural protein world dissected using chemistry.*

奨励賞：保住建太郎（東京薬科大学）、ラミニン由来活性ペプチドを用いた機能性高分子複合体の開発、高橋 剛（東京工業大学）、人工設計ペプチド・タンパク質を用いた特定分子の認識と機能評価

シンポジウム各賞

Young Investigator's Symposium:

Dr. Luis Moroder Award: Chie Kojima (Osaka Prefecture University), Peter R. Wich (University of California, Berkeley)

Good Stone Award: Linda J. Chan (Howard Florey Institute), Carlos Mas-Moruno (Technische Universität München), Gerbrand J. Van der heden van Noort (Leiden University), Yusuke Yamagishi (The University of Tokyo)

Poster Award: Markus Bollinger (Technische Universität München), Oliver Demmer (Technische Universität München), João M. Freire (University of Lisbon), Yuuki Hayashi (The University of Tokyo), Rui Kamada (Hokkaido University), Jumpei Morimoto (The University of Tokyo), Keiji Ogura (The University of Tokushima), Yukinori Ohshiro (The University of Tokyo), Florian Rechenmacher (Technische Universität München), Marta M.B. Ribeiro (University of Lisbon)

Travel Award: Yi-Pin Chang (University of Oxford), Henri G. Franquelim (University of Lisbon), Carlos Mas-Moruno (Technische Universität München), Pei-Wei Tsai (National Tsing Hua University), Gerbrand J. Van der heden van Noort (Leiden University), Alexander A. Vassilevski (Russian Academy of Sciences), Peter R. Wich (University of California, Berkeley)

きそ よしあき
京都薬科大学薬品化学分野
kiso@mb.kyoto-phu.ac.jp



講演会場の様子



ポスター会場の様子



相本会長から Akabori Memorial Award を授与される Kent 教授



質疑応答の場面



Kürt Wuthrich 教授, Ada E. Yonath 教授の特別講演



Welcome Reception



Banquet and Award Ceremony 会場の様子



Banquet and Award Ceremony 会場での合唱 1



Banquet and Award Ceremony 会場での長唄と日本舞踊



Banquet and Award Ceremony 会場での合唱 2

日本ペプチド学会市民フォーラム 2010 「健康を守り生命を支えるアミノ酸・ペプチド」報告

2010年10月2日、日本ペプチド学会主催、市民フォーラム2010「健康を守り生命を支えるアミノ酸・ペプチド」を京都薬科大学愛学ホールにて開催致しました。本フォーラムは第5回国際ペプチドシンポジウムの一環で、文部科学省平成22年度科学研究費補助金（研究成果公開促進費）「研究成果公開發表（C）」支援事業として、京都府教育委員会、京都市教育委員会の後援ならびに日本薬学会、日本化学会、日本農芸化学会、日本生化学会の協賛のもとで開かれました。

本フォーラムは広く一般の方々にアミノ酸・ペプチドについてご理解いただくことを目的としておりますが、今回は特に医療・健康におけるペプチドの役割に焦点をあてて4人の先生方にご講演いただきました。日本ペプチド学会会長 相本三郎先生（大阪大学）の開会の挨拶に続き、林良雄先生（東京薬科大学）の「ペプチドとくすり」、小暮健太朗先生（京都薬科大学）の「痛みのないペプチド医薬品の投与方法－電気力でペプチドを皮膚から身体に送り込む－」、西村明仁氏（協和発酵バイオ株式会社）の「今注目のアミノ酸オルニチン ～機能と食品への利用～」、藤田裕之氏（日本サプリメント株式会社）の「食品由来のペプチドと健康」についてご講演いただいた後、最後に第5回国際ペプチドシンポジウム組織委員長 木曾良明先生（京都薬科大学）に閉会の挨拶をいただきフォーラムを終了いたしました。また参加いただいた協和発酵バイオ株式会社ならびに日本サプリメント株式会社からはペプチド機能食品もご提供いただきました。

本市民フォーラムには一般の方々や学生などを含め70名程度お集りいただき、各講演とも白熱した質疑応答が行われ、一般の方々にペプチドについて、広く認識していただける良い機会となりました。

むかいひでひと
京都薬科大学薬品化学分野
hmukai-endo@umin.ac.jp

第13回ペプチドフォーラム報告書

1. フォーラムの概要

テーマ：ペプチド研究の最先端
と製剤化

日時：平成22年9月18日（土）
13：00～16：30

会場：京都薬科大学愛学館3
階A31講義室（京都市
山科区御陵中内町5）

主催：日本ペプチド学会

共催：日本薬学会、日本化学会、日本蛋白質科学会、
京都薬科大学創薬化学フロンティア研究センター



向井 秀仁



安井 裕之

会告メディア：日本ペプチド学会ホームページ、日本薬学会ホームページ、日本化学会ホームページ、日本DDS学会ホームページ

会告掲載誌：ファルマシア（日本薬学会）、化学と工業（日本化学会）、生化学（日本生化学会）、遺伝子・デリバリー研究会ニュース（遺伝子・デリバリー研究会）、PRC ニュースレター（Protein Research Communication）、日本化学会生体機能関連化学部会ニュース、日本化学会フロンティア生命化学研究会ニュースレター

オーガナイザー：安井裕之（京都薬科大学）、小暮健太朗（京都薬科大学）

趣旨：近年、ペプチド研究の進展に伴い、疾患治療に有効なペプチド薬の開発が期待されるようになってきている。しかしながら、治療のためには医薬品としてのペプチドを体内の患部まで送達する必要があるため、そのためには製剤化が必要になる。

本フォーラムでは、疾患治療に結びつく医薬品開発を目指したペプチド研究の最先端の話題と、それを実用化するためのペプチド製剤化研究に焦点をあて、ペプチド化学、製剤学、製薬企業、薬物送達学といった様々な専門分野・立場の研究者が一堂に会し、これまでとは違う観点から疾患治療を目指したペプチド研究に関して、討論・情報交換を行うとともに、実用化に向けたペプチド研究の方向性を見出すことを目的とした。

講演者と講演内容：

- 13：00-13：05 「開会の挨拶」
安井裕之（京都薬科大学代謝分析学
分野・教授）
- 13：05-13：40 「ウイルスの変異に学ぶ抗HIV活性
ペプチドのデザイン」
大石真也（京都大学大学院薬学研究
科・講師）
- 13：40-14：15 「膜透過性アルギニンペプチドの細胞
内移行機序と薬物送達」
中瀬生彦（京都大学化学研究所・助教）
- 14：15-14：50 「ペプチドリガンドを用いた脂肪血管
内皮指向性ナノキャリアの構築」
梶本和昭（北海道大学大学院薬学研
究院・特任准教授）
- 14：50-15：05 休憩（コーヒープレイク）
- 15：05-15：40 「高分子医薬に適した新規粉末吸入シ
ステム Otsuka Dry Powder Inhalation
System の開発」
山下親正（大塚製薬株式会社 ODPI
事業部・研究開発部長）
- 15：40-16：15 「脳腫瘍治療を目的とした p53p-Ant
含有マイクロスフェア製剤の設計」
尾関哲也（名古屋市立大学薬学部・
教授）
- 16：15-16：20 「閉会の挨拶」
小暮健太朗（京都薬科大学薬品物理
化学分野・教授）

参加費：無料

参加者：主催者2名（内会員2名）、講演者5名（内

会員 2 名), 演者以外の一般参加者 67 名 (内
会員 10 名)

フォーラム概要: ペプチド医薬品をキーワードとする
研究分野における研究者 5 名に講演を依頼し,
最新の知見を発表してもらうと共に, 十分な
時間をとってこれらに関する討論を行った。
ペプチド化学, 製剤学, 製薬企業, 薬物送達
学といった様々な専門分野・立場でありなが
ら, ペプチド薬をキーワードにした研究者同
士で活発な意見交換がなされ, 実用化に向け
たペプチド研究の方向性を見出すべく非常に
討論が盛り上がった。ペプチド学会の存在を
広く知ってもらうために日本薬学会, 日本化

学会および日本蛋白質科学会との共催の手続
きを取り, 上記 11 のメディアおよび掲載誌を
使って本フォーラムの案内を配信した。遠く
は東京からの一般参加者もあり, また一部に
は企業からの参加者もあった。フォーラムの
開会の挨拶で, 安井から本フォーラムの趣旨
とともにペプチド学会の概要の説明と入会の
勧誘が行われた。また, オーガナイザーの小
暮健太郎教授からフォーラムの総括と閉会の
挨拶が行われ, 盛会のうちに無事終了した。

やすい ひろゆき
京都薬科大学 分析薬科学系 代謝分析学分野
yasui@mb.kyoto-phu.ac.jp

当日の様子を撮影した写真を以下に添付します。



31st EPS を終えて

今回私は9月5～9日にデンマークのコペンハーゲンで開催された第31回ヨーロッパペプチドシンポジウムにJPS Travel awardをいただいて参加しました。私自身初めての国際学会であるとともに、実は初めて海外に足を踏み出す機会になり、不安と期待が入り混じった初めての尽くしの参加になりました。



関谷 敦志

開催地のコペンハーゲンは歴史的な建築物が並び、運河が走る趣深い都市。小さなその街は一日あれば一通り回れてしまうほど。北欧だけあって9月初旬でも肌寒く秋めいていました。図1は3日目にレセプションもおこなわれたコペンハーゲン市庁舎。図2は運河に面する有名なニューハウン。オープンカフェが軒を連ね、通りでは歌や楽器の演奏が美しい景観に華を添えていた。残念なことにコペンハーゲンの代名詞でもあり、世界3大ガッカリとしても有名なアンデルセンの『人魚姫の像』は上海万博に出向中で見ることができず、別の意味でガッカリさせられた。

会場となった Bella Center はそんな都市部から少し離れた田園風景の中に、まだまだ発展途上の複合施設として存在する（図3）。今回、私はポスターセッションによる参加で、カテゴリーは“Peptide Biology”、



図1 コペンハーゲン市庁



図2 運河から見るニューハウン

題目は“Elucidation of collagen-recognition mechanism by pigment epithelium-derived factor (PEDF), anti-angiogenic factor.”である。端的に言うところコラーゲンを模倣した3重らせん構造の合成ペプチドを用いたコラーゲン-血管新生阻害たんぱく質 PEDF の相互作用機構の解明を目指した研究で、どちらかというペプチド系というよりは生物学寄りで生化学や細胞外マトリックスの方が興味をもつような内容である。EPSは合成が中心の学会と聞いていたので、私の一番の不安は英語によるプレゼンよりも、興味を持ってもらえるのかということだった。

海外の学会のいろはを知らない私はこの学会に合わせスーツも少し良いものに新調し、ビシッと気合いを入れて会場に向かう。しかし、日本の学会とは全く異なり皆ラフな服装ばかり（中には普通のTシャツまで）で私一人浮いているのを感じた。シンポジウムが開催される前にして、まず海外学会の雰囲気学ぶのであった。

私の発表は学会初日に行われ、まだ雰囲気も飲み込めぬまま発表に突入といった状態だった（図4）。今考えると、むしろその方が良かったのかも知れない。いざポスターセッションが始まると合成のエリアは盛り上がっているものの、私のいる生物学寄りのエリアにはほとんど人通りもなく、案の定寂しい感じに。やはり、興味をもってもらえないのかと不安に立ち尽くしていると、光栄にも今年度の Zervas Award を受賞した Helma Wennemers 博士が話しかけてくれて、ここぞとばかり必死に説明する。実際片言の英語がどこまで伝わっていたのか今でも不安であるが、博士はじつと耳を傾けてくれ、時には私の英語に合いの手を入れながら、最後まで付き合ってくれた。いくつかの質疑応答も交わした。博士もコラーゲンモデルペプチドを少し触っているため、私の60アミノ酸残基を超える数十本のペプチド達に驚き、高く評価していただいた。このやり取りが、私にとって最初の国際舞台でのディスカッションになった。

その後、相変わらず寂しい生物学よりのエリアでは、発表者同士で紹介し合うなどしていたが、幸い私のポスターに立ち止まって話を聞いてくれる人が複数名おり、初めての発表で不安に満ちた私にとっては、充実した2時間となった（図4は著者とポスター）。

2日目からは聞き手として参加。生化学系の学会に



図3 会場となった Bella Center

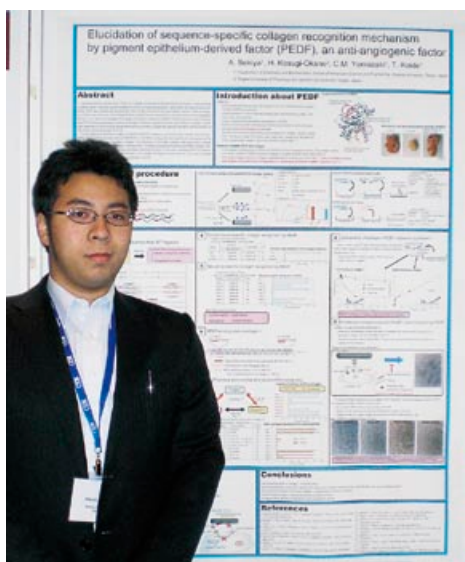


図4 著者とポスター

は度々参加していたが、ペプチド学会に参加するのは初めてだったため、どの演題もみな新鮮だった。傍らにパソコンを置き、分からない単語はその場で調べ…バックグラウンドがないので、分からないなりに1演題に1つくらいは覚えて帰ろうとしていた。

ペプチド合成についてあまり詳しくない私にとって、非常に印象深かったのは Kent 博士の講演であった。これまでの仕事をまとめた総論のような形式の講演であったが、ペプチドの歴史を知るいい機会になった。

また、コラーゲンモデルペプチドからタンパク質の電子相関の話に発展させた Raines 博士の講演は私にとって興味深かった。もともと化学科出身で学部時代は物理化学の勉強ばかりしていた私だが、ここ2年間は生物学ばかりだったため、 $n-\pi^*$ 相互作用などについて語られたこの講演は学部時代の知識を呼び起こす楽しいものとなった。

私の初海外、初国際学会、初ペプチド学会…と初めて尽くしの4日間はあっという間に幕を閉じた。この4日間を通して国際学会の雰囲気や面白さを知ることができた。外国の方に自分の研究や意見を述べるのは難しかったが、同時に聞いてもらえることの喜びとコミュニケーションをとることの面白さを知った。これが英語嫌いの著者のモチベーションになっている。

良い体験も悪い体験も含めさまざまな体験をした EPS だったが、今後チャンスがあれば積極的に国際学会に参加して、意見を交わしたいと思えたことは非常に良い収穫だったと思う。

最後に、現地でお世話になりました皆様方にこの場をお借りして感謝申し上げます。

また、今回著者の学会参加を支援していただきました日本ペプチド学会関係者の皆様に深く感謝致します。

せきや あつし
早稲田大学先進理工学研究科
化学・生命化学専攻 小出研究室
a.sekiya@asagi.waseda.jp

第31回ヨーロッパペプチドシンポジウム 参加報告

31st European Peptide Symposium (31st EPS)が、2010年9月5日から9日までの5日間、デンマーク・コペンハーゲンの Bella Center にて開催されました。今回、Morten Meldal 先生 (Carlsberg Laboratory), Knud J. Jensen 先生 (University of Copenhagen), Thomas Hoeg-Jensen 先生 (Novo Nordisk) が chair を務められました。



比嘉 彩乃

コペンハーゲンは、デンマーク東部に位置する首都であり、北ヨーロッパを代表する国際都市で、「北ヨーロッパのパリ」とも呼ばれています。古くから港として発展し、中でも海沿いにあるニューハウンは、コペンハーゲン有数の観光地として知られ、オープンカフェやアンティークショップなどのカラフルな建物が軒を連ねています。また、コペンハーゲン市庁舎から北東に伸びるストロイエと呼ばれる繁華街では、数多くのショップが建ち並んでおり、買い物などを楽しむことができます。

開催中、日本では35度を超える猛暑日が続いていた中、コペンハーゲンは昼間はとても涼しく、そして朝晩の冷え込みは厳しくコートを着なければならぬ程寒かったため、到着した日は驚きました。会期中は晴れの日が多く、お天気には恵まれました。

本シンポジウムには、世界各国から750名近くの参加者が集い、77題の口頭発表と534題のポスター発表が行われました。口頭発表では、Peptide biochemistry and biology, Synthetic chemistry of amino acids and peptides, General peptide science, Ligation, Antibacterial and cell penetrating peptides, Peptides as drugs, Prodrugs (Targeting and Uptake with Peptides), Protein design and protein modification, Peptide materials and peptide properties, Signaling (hormones and neuropeptides), Peptide biology, Peptidomimetics, Chemical biology and proteomics といったトピックでそれぞれのセッションが行われました。また Stephen B. H. Kent 先生 (University of Chicago) が Rudinger Award 受賞講演をされました。

日本からは、小出隆規先生 (早稲田大)、向井秀仁先生 (京都薬大)、相馬洋平先生 (京都薬大)、泰地美沙子先生 (ペプチド研究所) が口頭発表をされました。また、学会の closing remark では世界各地のペプチド関連学会の宣伝が行われた中、日本からは、豊島正先生 (ペプチド研究所) と向井先生が京都で開かれる第5回国際ペプチドシンポジウムを中心に紹介され、京都の魅力をアピールされていました。

2日目の夜に市庁舎でパーティが開かれ、歴史深く美しい、お城のような建物の中でおいしいご飯とお酒 (ビールが特に美味しかった) をいただくことができました。また、海外の研究者の方々ともカジュアルな雰囲気です話ことができ、自分たちの研究や大学のことなど色々と情報交換しながら、楽しい時間を過ご

することができました。この日のパーティを含め、会期中には、スイスのアップサラ大学やデンマークのコペンハーゲン大学の女子学生など、色々な国の人と長時間ディスカッション（おしゃべり）を楽しむ機会があり、大変良い思い出となりました。

2日目と4日目の夕方には、ポスターセッションが行われました。私も「O-Acyl isopeptide method: an efficient preparation of amyloidogenic peptide by use of racemization-free segment condensation」というタイトルで、藤島アミロイドポリペプチド (IAPP) に関する研究発表をさせて頂きました。その際、論文を何報も拝読していたドイツの先生が見に来てくださり、たくさん質問を受け、冷や汗をかきながらも一生懸命ディスカッションをしたことは人生の中でも貴重な経験になったと思います。また、ワインを片手にポスターの説明をしている発表者の方も多々見受けられ、海外の学会ならではのリラックスした良い雰囲気を感じました。

また、最終日の **farewell party** では、ポップな音楽が流れる中、海外の著名な先生方が活発にダンスを踊っておられ、私も頑張って踊りに加わり楽しむことが出来ました。

この学会に参加して、素晴らしいレクチャーをたくさん聞き、国際学会の雰囲気を味わえたことは本当に貴重な経験となりました。国際的センスを今以上に身につける必要があると感じましたし、研究活動において多くの刺激を受けました。本経験を、これからの研究生活に存分に活かしていきたいと思います。

末筆となりましたが、今回の 31st EPS への参加においては、日本ペプチド学会 **Travel Award** としてご援助頂きました。この場をお借りして、学会役員および選考委員会の先生方に深く感謝申し上げます。

ひが あやの
京都薬科大学大学院薬学研究科
薬品化学分野 博士前期課程2年
ky05270@poppy.kyoto-phu.ac.jp



ポスター発表にて



farewell party にて

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：松島 綾美)