



PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

No.95

2015年 1 月

THE JAPANESE PEPTIDE SOCIETY

<http://peptide-soc.jp>

新年のご挨拶

「日本ペプチド学会の皆様、新年あけましておめでとうございます。年頭に当たりご挨拶申し上げます。」と言いたいところですが、実は2014年の歳末時点でこの原稿を書いておりますのでなかなか実感がわきません。2015年がどのような年になるのかは神のみぞ知ることですが、2014年は普段は静かな研究者の世界が大きく報道された年でありました。日本の研究者が遂行した青色発光ダイオード開発に対するノーベル賞授与とSTAP細胞騒動です。大きな感動と教訓を与えた出来事であったと思います。

日本ペプチド学会にとりましても、2014年は新しい役員体制に移行し、少しずつではありますが変化が見られた年であったのではないかと考えております。まず、理事会等で1年以上の期間をかけて議論を進めました会費の値上げにつきまして、2014年度の総会でご承認を頂きました。これにより、2015年度から正会員の会費を年5,000円（現状4,000円）とし、学生会員の会費は現状通り年2,000円とさせていただきますこととなります。正会員の皆様にはご負担をお願いすることになり誠に心苦しい次第ですが、なにとぞご理解とご協力を賜りますようお願い申し上げます。賛助会員の増加も喫緊の課題ですが、ペプチド医薬等の新しい研究テーマが多く、研究者の興味を引くところとなり関連領域を含めた研究の活性化が進むとともに、2015年度以降アベノミクスが実体経済に浸透し大いに社会が活気づいてくれることを切に祈っております。同時に、日本ペプチド学会のさらなる活性化に向け、会員の先生方からの新しい研究展開につながる多様な企画提案をお待ちしております。また、わかりやすい学会運営に努めるべく、会費改訂や現行の学会運営形態に合わせた会則の整備や会計費目の整理等をすすめるとともに、学会ホームページのリニューアルを行いました。特にホームページにつきましては継続的に検討を進めたいと考えております。より使いやすいホームページ作成に向けた皆様方のご意見をぜひお寄せください。

2014年度のペプチド討論会は、徳島大学薬学部・大高先生のお世話により第1回討論会から半世紀を経て初めて四国で開催されました。ペプチドをキーワードとした様々な領域の研究が発表され、あらためて学際



赤路 健一

領域としてのペプチド科学を認識していただけたと思っております。2015年度の討論会は、北條先生・稲津先生・片山先生のお世話で11月に平塚市で開催される予定です。ぜひ最新の研究発表を多数お持ちいただきますようお願い申し上げます。また、2014年度の若手ペプチド夏の勉強会は、龍谷大学理工学部・富崎先生と甲南大学フロンティアサイエンス学部・臼井先生のお世話により京都府宮津市で開催されました。160名を超える過去最大級の参加者による活発な討論がそれぞれの若手研究者の将来の新たな発展につながると思います。2015年度の勉強会は信州大学の中村先生と小山先生のお世話により長野県塩尻市で開催されます。あらたな刺激を求め、多くの若い研究者が参加されることを期待しています。

2015年度には多くの国際シンポジウムが予定されております。6月には24th American Peptide Symposium (Orland, Florida) が、7月には19th Korean Peptide Protein Symposiumが、10月には11th Australian Peptide Conference (Kings cliff) が、そしておそらく2015年末に向け7th International Peptide Symposium (たぶんSingapore) が、予定されております。日本ペプチド学会のTravel Awardなどを利用して多くの会員の皆様に参加されることを期待しております。特に、IPS (International Peptide Symposium) につきましては、原則としてヨーロッパ、アメリカ、アジア・オセアニアで巡回することになっております。2018年には再びアジア・オセアニア地区に戻ってまいりますので、会員の先生方のご支援をお願いしながら日本での開催ができればと願っております。

冒頭に述べました2014年の大きな研究上の出来事に関しまして、2012年に相本会長が新年のあいさつで述べられた研究・教育行政に対する危惧を思いおこしました。2012年から研究環境が改善されつつあるとは必ずしも思えませんが、この環境になんとか打ち勝とうとすればノーベル賞につながりうること、押し流されてしまえば大きな研究倫理問題に発展しうること、が実証されたのであらうと思います。日本ペプチド学会の研究者の皆様、特に若い研究者がこのような現実を見つめつつそれぞれの研究目標に邁進できる環境整備に微力ながら貢献するのが日本ペプチド学会の使命だとあらためて感じます。

これまでお願いばかりを申し上げることになり恐縮しておりますが、学会の着実な発展に向け様々なお立場からの御助言をぜひ取り入れていきたいと考えております。なにとぞよろしくお願い申し上げます。最後になりましたが、皆様方のご健康とご研究の進展を

願って新年のあいさつとさせていただきます。

あかじ けんいち
京都薬科大学・薬品化学分野
akaji@mb.kyoto-phu.ac.jp

第51回ペプチド討論会報告

平成26年10月22日から24日にかけての3日間の日程で徳島大学蔵本キャンパスにて、第51回ペプチド討論会を開催させていただきました。参加者（393名、一般231名、学生123名、展示企業39名）と多くの皆様にご参加いただき、また発表件数も187題（受賞講演3題、招待講演2題、口頭発表37題、ポスター発表145題）に上り、盛会のうちに終了することができました。これも、本討論会の開催にご尽力いただいた皆様および研究発表をされた先生方、またすべての参加者の方々のご支援とご協力の賜物であり、感謝申し上げる次第です。

さて、討論会中日に開催された日本ペプチド学会総会では優れた研究成果を挙げてこられた東京大学 菅裕明先生にAkabori Memorial Award 2014が、また京都大学 矢野義明先生、国立医薬品食品衛生研究所 出水庸介先生に奨励賞が授与され、最終日に先生方の素晴らしい研究成果の一端を拝聴させていただきました。

討論会初日の英語による若手口頭発表における優れた研究発表に対し、国産化学株式会社のご協力の下、第51回討論会が与える賞としてYoung Investigator Awardを下記の皆様に授与致しました。

最優秀賞 三須良介（京都大学大学院薬学研究科）

優秀賞 秋柴美沙穂（京都大学化学研究所）、梅野翔太郎（九州大学大学院理学院）、津田雄介（徳島大学大学院薬科学教育部）

また、日本ペプチド学会からJPSポスター賞が次の皆様に与えられました。

Jaeho Lee（Gwangju Institute of Science and Technology）、Seoyeon Kim（Seoul National



大高 章

University）、岩根由彦（東京大学大学院理学研究科）、江藤 諒（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科）、川口祥正（京都大学化学研究所）、佐藤浩平（徳島大学大学院薬科学教育部）、武末祐貴（九州大学大学院理学院）、谷口将済（摂南大学薬学部）、田畑有基（京都大学大学院工学研究科）、戸口 侑（北海道大学大学院理学研究院）、服部能英（大阪府立大学21世紀科学研究機構）、前田雄介（東京理科大学薬学部）

受賞された皆様の益々の成長を期待するとともに、これからも多くの若手研究者の皆様の挑戦に期待いたします。KPPSからの招待講演者としてKorea Univ.からYoung Ho Jeon 先生、Pohang Univ. Sci. Tech.からHyun-Suk Lim 先生にご講演頂くとともに、韓国から20名に近い皆様にご参加いただきました。今後のKPPSとJPSのさらに親密な交流が期待できるところです。

懇親会には180名を超える方が参加されました。世話人大高の挨拶の後、飯泉嘉門徳島県知事から創薬におけるPeptide Scienceへの期待を込めた歓迎のご挨拶を頂き、Bong-Jin Lee 先生（Seoul 大学薬学部長、KPPS 会長）の乾杯のご発声の後、酒宴へと移りました。徳島大学栄養学連による阿波踊り披露そして参加者にも加わって頂いた踊りと、徳島らしい時間をお過ごしいただけたものと思っております。

さて、今回の討論会は、世話人の大高が京都大学から徳島大学に異動して初めてお世話させていただくまとまった規模の学術集会でした。お手伝いしてもらう学生諸君も不慣れなため、当初は会の運営に大きな不安がありましたが、予想をはるかに超える皆様のご参



Young Investigator Award 受賞者



授賞式で挨拶される菅先生と奨励賞受賞者



ポスター賞受賞者



懇親会での栄養学連による阿波踊り

加、そして暖かい見守りにより、無事に討論会を終えることができました。普段の研究生活とは異なり、学会運営を通じて、学生たちも大きく成長することができたと思っております。改めて、すべての参加者の皆様に御礼申し上げる次第です。

討論会終了の翌日には同じく大塚講堂において、日本ペプチド学会市民フォーラム2014「生命そして健康を支えるアミノ酸・ペプチド」を徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部との共催として開催させていただきました。赤路健一日本ペプチド学会会長をはじめ5名の講師の先生方のご講演に、175名の方々の参加をいただき、討論会同様に成功裏に終えることができました。

最後になりますが、徳島を楽しむ機会を逸された方、今回は参加できなかった方、ぜひ徳島にお越しいただき、私どもの研究室にもご訪問いただける機会をお待ちいたしております。

おおか あきら
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
aotaka@tokushima-u.ac.jp

Akabori Memorial Awardを受賞して —しなければならぬことに挑み続ける—

2014年 Akabori Memorial Award, この国際的に栄誉のある賞を賜り、推薦者・選考委員の皆様へ深く感謝を申し上げますと同時に、日本ペプチド学会ならびに国際的なペプチド研究の発展においっそう貢献できるよう努力していく決意を新たにしております。また、この度は日本ペプチド学会ニュースレターへの執筆の機会を頂きましたので、以下、ペプチド研究に情熱を注ぐ後輩・若手研究者たちへのメッセージになれば幸いと思ひ、私自身の研究を時系列で振り返りながら書かせて頂きます。



菅 裕明

私は1994年にMITの正宗悟教授の下でPh.D. 学位を受けた後、マサチューセッツ総合病院・ハーバード大医学部のJack W. Szostak 教授の研究室でポストクになった。この時、私の研究目標は、報告されて間もなかったRNAセレクション技術 (SELEX) を駆使して、ランダム配列のRNAライブラリーからアミノアシル tRNA 合成酵素の活性を模倣するリボザイムを獲得することであった。もし、そのようなリボザイムが獲得できれば、後述する遺伝暗号リプログラミングが簡便にできると、私は考えていた。事実、この挑戦こそが、現在でも私の研究の礎となっている。しかし、この研究目標は、私が妄想していたほど容易ではなく、私のポストク時代の3年間では達成することはできなかった(後に成功するリボザイムの進化戦略を鑑みると、当時私が提案した方法論にはかなりの無理があった)。しかし、ポストク時代に培った技術ノウハウに加え、最後の1年に従事したアシルトランフェラーゼリボザイム (ATRib) を研究の柱として (Sugaら, ¹⁾、ニューヨーク州立バッファロー大学・化学科に独立研究者としてラボを構えることができたのは幸運であった。

ニューヨーク州北部、カナダとの国境にあるナイアガラ滝から車で20分程のバッファロー郊外に位置する州立大学に Assistant Professor として着任した私は、まず ATRib の改良に着手した。ATRib は、6塩基の短鎖 RNA の3'末端水酸基に化学合成によってエステル化されたアミノアシル基を、ATRib 自身の5'末端水酸基に効率的にアシル転移させる触媒能をもっている。そこで、逆反応によってアミノアシル基を ATRib から tRNA に転移させることができるのではないかと考え検討を行った結果、効率よくアシル転移を進行させることができた (Leeら, ²⁾。次に、自己アシル化活性をもつアクセサリドメインを、ATRib の3'末端部に追加した新しいリボザイムへと進化させることを試みた。シアノメチルエステル化 (CME) グルタミンを用いて、リボザイムのセレクションをした結果、目的の機能をもつリボザイム AD02 を発見した (Leeら, ²⁾。また同時に、同様のライブラリー戦略で tRNA のアンチコドンの特異的に認識する ATRib, BC28 の創製にも成功した (Besshoら, ³⁾。いずれも世界初の tRNA アシル化リボザイムということで RNA 研究者の間では認知されたが、残念ながらアミノアシル化反応の収率は低く、その後の応用につなげられるリボザイムではなかった。しかし、AD02, BC28 のセレクションの成功は、tRNA の5'末端にランダム配列を配置した RNA ライブラリーを調製し、アミノ酸 CME を用いれば、直接的に tRNA の3'末端にアミノアシル化できるリボザイムが発見できるのではというヒントを与えてくれ、アミノ酸 CME を用いたセレクション実験につながった。その結果、フェニルアラニン CME を用いた実験において、目的の tRNA 3'末端のアシル化を触媒するリボザイム R24 を獲得することができた (Saitoら, ⁴⁾。

しかし、この R24 も十分な tRNA アミノアシル化活性をもっているとは言えなかった。また、アミノ酸も側鎖に芳香環をもつ誘導体しか基質にならず、私が欲しい側鎖非依存的にアミノアシル化活性

をもつ汎用性の高いリボザイムではなかった。そこで、このR24をもとに、まずは活性を上げるべく試験管内進化を行い、90塩基あったR24を45塩基まで落とし込んだFx3を獲得した(Murakamiら,⁵⁾)。さらに、そのFx3の活性部位をランダム化することで再構築したRNAライブラリーと、芳香環をエステル側にもつ基質のデザインにより、リボザイムにアミノ酸側鎖非依存性を獲得させる進化実験を2004年に成功し、2006年にdFxとeFxの2種類のフレキシザイムを発表した(Murakamiら,⁶⁾)。結果的に、1994年のポストドク時代に私が抱いた構想(妄想)の達成には、10年もの年月を要したことになる。「tRNAアミノアシル化リボザイムを取るぞ」という私の情熱に賛同して、この無謀な研究に携わってくれた学生・ポストドク達のおかげで、この幸運を生み出してくれたのだ。

上記のFx3とdFx・eFxの実験の間(2003年)に、私は研究の場をバッファロー大学から東京大学・先端科学技術研究センターに移した。バッファロー大学でポストドクとしてFx3の進化に従事した村上裕博士を助手に迎えて研究室を立ち上げ、このフレキシザイム技術を2004年に完成させたことで、菅研の研究は新たな局面を迎える。本郷通りのスターバックスで、彼とコーヒーを飲んで議論していた際に、私はこう提案した。「今後の菅研の研究は、翻訳系を用いたペプチド合成に主軸を置こう。」この瞬間から、ラボの研究方向性が大きくペプチド研究に傾くことになる。まずは、翻訳系で合成したペプチドをどうやって解析するか、そこから考えなくてはならなかった。私は、即座に旧友でありペプチド研究の先輩・専門家である東工大の三原久和教授に電話をして、「電気泳動で微量のペプチドを解析した経験がおりになるか」を尋ねた。答えは「ない」だった。いわゆる分子生物学的なアプローチでペプチドを解析することは、ペプチド業界では一般的でないことがわかった。確かにそのような論文もほとんど見当たらない。しかし、翻訳系で合成できるペプチドは微量、通常のHPLCでは解析できない。まずは、放射線ラベルを用いたペプチドの解析方法からの確立だった。スタッフと学生の試行錯誤の結果、一般的に低分子量タンパク質の解析で用いられるtricine-SDS PGAEと適切な放射性ラベル化アミノ酸の利用を組み合わせることで、ペプチドのバンド解析ができた。また、MALDI-TOFを用いれば、比較的簡単な前処理で翻訳生成物の微量ペプチドを観測できることもわかった。

その頃から、研究室には徐々に学生が増えてくる。私が「ゴールデンタイム」と振り替える数年間である。現在、菅研で助教を務める後藤佑樹博士も、この時期に博士課程の学生として入ってきた。この頃の菅研では、ほぼ全ての学生が、フレキシザイム・翻訳系(後にFIT, Flexible In-vitro Translationシステムと命名)を用いた「遺伝暗号リプログラミング法」^{6,7)}の確立と、それを活用した「特殊ペプチドの合成」の方法論⁸⁾を思いつく限り試していた。実はこの「特殊ペプチド」という言葉は、私の造語だ。それまで「異常アミノ酸が入ったペプチド」や「構造的に束縛された大環状ペプチド」等の呼ばれ方をしていたが、もっとシ

ンプルに且つペプチド研究に携わらない研究者でも受け入れやすい言葉をつくり、それを創薬研究に結びつけたいという私の思いから、この「特殊ペプチド」という言葉を考案した。したがって、特殊ペプチドそのものは、決して新しいペプチドではない。ただし、菅研が進める特殊ペプチドは、天然物由来でもなく、化学合成由来でもない、「FIT 合成由来の特殊ペプチド」でなければならない。このこだわりにより研究の獨創性が生まれた。言い換えると、鋳型となるmRNAからリプログラムした遺伝暗号表に沿って特殊ペプチドを簡便にFIT 合成し、それを創薬研究へと応用できてこそ、菅研の「特殊ペプチド」研究なのである。

チオエーテル(スルフィド)で環状化したペプチドの合成は、古くから知られている。しかし、それをN末端の2-クロロアセチル基とシステイン側鎖の分子内で反応させると、様々な長さや配列をもつペプチドにおいても、水中で極めて選択的に且つ効率よく自己環状化することをFIT 合成で示すことができた(Gotoら,⁹⁾)。この成果の発表当時には、何人ものペプチド研究者から「本当か?」との質問を受けたが、現在ではこの方法論が化学合成にも応用できることが周知となり、様々なペプチド研究で目にするようになった。この成果をきっかけに、菅研ではFIT 合成とmRNAディスプレイとを組み合わせる研究を進め、特殊ペプチドの探索技術-RaPIDシステムの誕生につながっていく(Yamagishiら,¹⁰⁾)。

RaPIDシステムは、FIT 合成された1兆種類を超える特殊ペプチドライブラリーから、薬剤標的となるタンパク質に対して数nMの解離定数で結合する高活性種を、迅速に発見する創薬プラットフォーム技術である。徳島で開催された第51回ペプチド討論会での受賞講演で話したように、目的の高活性特殊ペプチドを発見する迅速性と確実性は、ペプチド創薬研究にパラダイムシフトを起こしうる技術だと自負している。一方、このシステムが完成間近だった2006年には、一連の技術を全て東大から移転することで「ペプチドリーム社」を有志と共に起業した。現在、ペプチドリーム社は、RaPIDシステムに改良を加えたPDPS(PeptiDream Discovery Platform System)を構築し、より企業戦略に適した技術として活用することで、大手製薬企業との連携ならびに自社創薬へとビジネス展開をしている。

受賞講演の最後では、若手研究者へのメッセージとして、アップル社創業者で前CEOの故Steve Jobs氏の言葉を引用した。

「誰にもマネできない、マネしようとすら思わないレベルのイノベーションを続けろ」

大学教員の立場では、インベンション(発明)を進め、その技術をビジネスに結びつけることができればイノベーションへとつながるわけであるが、これらを達成するのは非常に難しい。まして「続ける」のは極めて難しい。しかし、新しいこと、難しいことに挑戦していかなければならないのが研究者の本来の立場である。この歴史と栄誉あるAkabori Memorial Awardの受賞者の一人として、できることをするのではなく、「しなければならないことに挑み続ける」こと、そしてそれを後続の研究者に自ら示し教育してい

くことこそが、私に課せられた使命と肝に銘じている。

これまで才能溢れる多くの若い研究者の卵たちと研究を共に進められてきたことを、私は非常に誇りに思っています。菅研に在籍した全ての方々に深く感謝申し上げます。また、インベンションをイノベーションにつなげてくれたペプチドリーム社の皆様にも深く感謝申し上げます。最後に、私の研究者人生を陰から支えてくれた家族全員に感謝いたします。

- (1) **Journal of American Chemical Society**, 120, 1151-1156 (1998); , 120, 1151-, 37, 10118-10125 (1998); **Biochemistry**, 40, 13623-13632 (2001); **Biochemistry** 40, 7200-7210 (2001).
- (2) **Nature Structural Biology** 7, 28-34 (2000); **RNA** 7, 1043-1051 (2001); **Biochemistry** 40, 13633-13643 (2001); **Biochemistry** 40, 13633-13643 (2001).
- (3) **Nature Biotechnology** 20, 723-728 (2002).
- (4) **EMBO Journal** 20, 1797-1806 (2001); **Journal of American Chemical Society** 123, 7178-7179 (2001); **RNA** 7, 1867-1878 (2001); **Nucleic Acid Research** 30, 5151-5159 (2002); **Journal of American Chemical Society** 124, 6834-6835 (2002).
- (5) **Chemistry & Biology** 10, 655-662 (2003); **Journal of American Chemical Society** 126, 11454-11455 (2004); **Methods**, 36(3), 239-244 (2005).
- (6) **Nature Methods** 3, 357-359 (2006); **Current Opinion in Chemical Biology** 11, 135-144 (2007); **Nature** 454, 358-361 (2008); **Bioorganic Medicinal Chemistry Letter** 19, 3892-3894 (2009); **Accounts of Chemical Research** 44 (12), pp 1359-1368 (2011); **Nature Protocols** 6, 779-790 (2011); **Accounts of Chemical Research** 44 (12), pp 1359-1368 (2011); **Topics of Current Chemistry** 12 (2013); **Chemistry Letters** 43, 11-19 (2014).
- (7) **Chemistry & Biology** 14, 1315-1322 (2007); **Current Opinion in Chemical Biology** 12, 159-167 (2008); **RNA** 14, 1399-1410 (2008); **Journal of the American Chemical Society**, 131, 5040-5041 (2009); **Journal of American Chemical Society** 135, 1830-7 (2013).
- (8) **Chemistry & Biology** 15, 32-42 (2008); **ACS Chemical Biology** 3, 241-249 (2008); **Biochemistry and Cell Biology** 86, 92-99 (2008); **Chemistry & Biology** 15, 1166-1174 (2008); **Journal of American Chemical Society** 130, 16861-16863 (2008); **ChemBioChem** 10, 1186-1192 (2009); **ChemBioChem** 10, 1469-1472 (2009); **Chemical Communication** 3419-3421 (2009); **Nature Chemical Biology** 5, 888-890 (2009); **Angewandte Chemie International Edition** 50, 2159-2161 (2011); **ChemBioChem** 12, 1183-1187 (2011); **Chemical Communication** 47, 9946-9958 (2011); **ChemBioChem** 12, 1183-1187 (2011); **Pro. Nat. Acad. Sci.** 108, E359-64 (2011).
- (9) **ACS Chemical Biology** 3, 120-129 (2008); **Organic & Biomolecular Chemistry** 10, 5783-5786 (2012); **Chemical Communication** 47, 9946-9958 (2011);

Chemistry European Journal 19, 6530-6 (2013); **ACS Chemical Biology** 8, 2630-4 (2013).

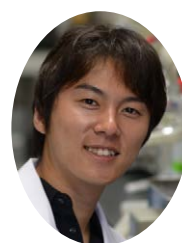
- (10) **Chemistry & Biology** 18, 1562-1570 (2011); **ACS Chemical Biology** 7, 607-613 (2012); **Angewandte Chemie International Edition** 51, 3423-3427 (2012); **Current Opinion in Chemical Biology** 16, 196-203 (2012); **Current Opinion in Chemical Biology** 16, 196-203 (2012); **Journal of American Chemical Society** 135, 1830-7 (2013); **Molecules** 18, 3502-28 (2013); **ACS Chemical Biology** 8, 1205-1214 (2013); **Nature** 496, 247-51 (2013); **Molecules** 18, 10514-30 (2013); **Structure** 22, 345-352 (2014); **Pro. Nat. Acad. Sci.** 111, 4049-4054 (2014).

すが ひろあき
東京大学大学院理学系研究科化学専攻 教授
hsuga@chem.s.u-tokyo.ac.jp

第51回ペプチド討論会 若手口頭最優秀発表賞を受賞して

初めに、2014年10月22日から24日にかけて徳島大学大塚講堂にて開催された第51回ペプチド討論会において、若手口頭発表の機会を与えていただいた徳島大学の高章先生、ならびに審査員の先生方に、この場をお借りして深く御礼申し上げます。私は修士課程1年生のときに初めてペプチド討論会に参加し、今回と同じ若手口頭発表をさせていただきました。その時のペプチド討論会は、5th International Peptide Symposiumとして開催されており、英語での議論が飛び交う会場の雰囲気の中に飲まれているうちに発表を終えてしまい、非常に悔しい思いをしたことを記憶しています。あれから4年、学生として参加する最後のペプチド討論会で若手口頭最優秀発表賞を受賞することができたことを大変嬉しく思うとともに、今後、研究者としてのキャリアを歩む上で大きな自信になりました。一方で、自分の発表を振り返ると反省すべき点も多々あり、発表や質疑応答を鍛練する必要性を痛感しました。本稿では、受賞の対象となった「Development of novel neurokinin-3 receptor selective agonists with resistance against proteolytic degradation」の研究について、紹介させていただきます。

ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) は視床下部-下垂体-性腺軸において、重要な役割を担う性ホルモンです。哺乳動物のGnRH分泌には、排卵を促すサージ状の分泌 (GnRHサージ) と卵胞の発育を促すパルス状の分泌 (GnRHパルス) が知られています。このうちGnRHパルスの発生メカニズムは長い間不明のままでしたが、近年、ニューロキニン-3 (NK3) 受容体を介するニューロキニンB (NKB) のシグナル伝達がGnRHパルスの正の調節機構に関与することが示唆されました¹⁻³⁾。NKBまたはNK3受容体の変異によ



三須 良介

りGnRHパルスが消失することが報告されていることから⁴⁾、NK3受容体アゴニストは、卵胞発育不全による不妊症治療や畜産動物の繁殖効率改善を目的としたゴナドトロピン分泌調節薬の新たな標的として注目されています。一方、NK3受容体の内因性リガンドであるNKBは、エンドペプチダーゼであるネプリライシン (NEP) による分解を受け不活性化されることが報告されています⁵⁾。このような背景のもと、医薬品としての実用性の観点から、高い生体内安定性を有する長時間作用型の新規NK3受容体選択的アゴニストの開発研究に着手しました。

まず、既知NK3受容体選択的アゴニストである[MePhe⁷]-NKB⁶⁾及びsenktide⁷⁾の動物血清中、及びブタ視床下部抽出液中での安定性を評価しました。その結果、[MePhe⁷]-NKBではN末端からのエキソ型加水分解とGly-Leu間のエンド型加水分解が認められたのに対して、senktideの分解は認められませんでした。続いて、NKB分解酵素として報告されているNEPに対するsenktideの安定性を評価したところ、Gly-Leu間での加水分解が認められました。次に、[MePhe⁷]-NKB及びsenktideの分解産物の生物活性を評価したところ、Gly-Leu間での加水分解産物はいずれもアゴニスト活性を示しませんでした。

以上の実験結果に基づき、高い生体内安定性が期待できるNK3受容体選択的アゴニストの開発を目指し、senktideをリード化合物として、その切断部位であるGly-Leu間のペプチド結合を様々なジペプチド等価体に置換した誘導体を設計しました(図1)⁸⁾。各誘導体の生物活性を評価したところ、(E)-アルケン型ジペプチド等価体を導入した誘導体**1**が高い受容体選択性を維持しつつ、NK3受容体に対してsenktideと同等のアゴニスト活性を示しました。また、誘導体**1**は少なくとも24時間NEPによる分解を受けなかったことから、高い生体内安定性を有することが示唆されました。

次に、senktide及び誘導体**1**のGnRHパルス誘導活性を評価しました。GnRHパルスは、視床下部キスペプチンニューロン群近傍の多ニューロン発射活動(MUA)ボレーに同期することが知られていることから^{3,9,10)}、誘導体**1**のGnRHパルス誘導活性を、ヤギのMUAボレーを指標として評価しました。Senktide及び誘導体**1**を静脈内投与したところ、いずれも速やかに複数のMUAボレーを誘起しました。各ペプチドの作用時間を比較したところ、誘導体**1**ではsenktideと比べて約1.5倍作用時間の延長が認められました(図

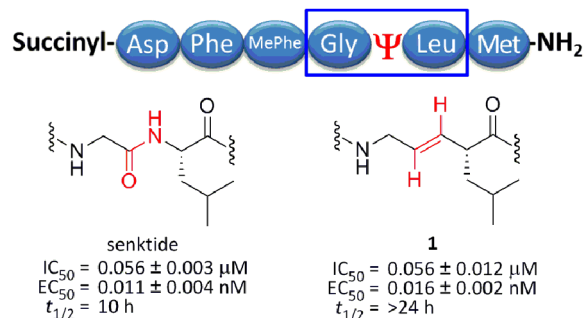


図1 Senktide及びペプチドミメティクスを含む誘導体**1**

2)。以上の検討から、(E)-アルケン型ジペプチド等価体の導入により、senktideのペプチダーゼに対する安定性が向上し、in vivoにおける作用時間が延長することが示されました¹¹⁾。

最後になりましたが、本研究は京都大学大学院薬学研究科の藤井信孝先生、大野浩章先生、大石真也先生のご指導による研究であり、心より感謝申し上げます。また、化合物のin vitro 活性評価にご協力いただいた京都大学大学院薬学研究科の平澤明先生、化合物のin vivo 活性を評価していただいた農業生物資源研究所の岡村裕昭先生、山村崇先生、生体安定性試験に用いた生体試料を提供していただいた名古屋大学大学院生命農学研究科の大蔵聡先生、松田二子先生に御礼申し上げます。そして今回の受賞となった研究では、日々鎬を削りながら研究に励んでいる京都大学大学院薬学研究科・ケモゲノミクス分野の皆様にご支援いただきました。私は今年度で現在の所属研究室を離れますが、今回の受賞に恥じることがないように、一人の研究者として精進して参りたいと思いますので、これからもご指導、ご鞭撻の程、何卒宜しくお願い申し上げます。

参考文献

- 1) Goodman, R. L.; Lehman, M. N.; Smith, J. T.; Coolen, L. M.; de Oliveira, C. V. R.; Jafarzadehshirazi, M. R.; Pereira, A.; Iqbal, J.; Caraty, A.; Ciofi, P.; Clarke, I. J. *Endocrinology* **148**, 5752-5760 (2007)
- 2) Navarro, V. M.; Gottsch, M. L.; Chavkin, C.; Okamura, H.; Clifton, D. K.; Steiner, R. A. *J. Neurosci.* **29**, 11859-11866 (2009)
- 3) Wakabayashi, Y.; Nakada, T.; Murata, K.; Ohkura, S.; Mogi, K.; Navarro, V. M.; Clifton, D. K.; Mori, Y.; Tsukamura, H.; Maeda, K.; Steiner, R. A.; Okamura, H. *J. Neurosci.* **30**, 3124-3132 (2010)
- 4) Topaloglu, A. K.; Reimann, F.; Guclu, M.; Yalin, A. S.; Kotan, L. D.; Porter, K. M.; Serin, A.; Mungan, N. O.; Cook, J. R.; Ozbek, M. N.; Imamoglu, S.; Akalin, N. S.; Yuksel, B.; O'Rahilly, S.; Semple, R. K. *Nat. Genet.* **41**, 354-358 (2009)
- 5) Hooper, N. M. and Turner, A. J. *FEBS Lett.* **190**, 133-136 (1985)
- 6) Drapeau, G.; D'Orléans-Juste, P.; Dion, S.; Rhaleb, N. E.; Rouissi, N. E.; Regoli, D. *Neuropeptides* **10**, 43-54 (1987)
- 7) Wormser, U.; Laufer, R.; Hart, Y.; Chorev, M.; Gilon, C.; Selinger, Z. *EMBO J.* **5**, 2805-2808 (1986)
- 8) Tomita K.; Oishi S.; Ohno H.; Peiper S. C.; Fujii N. *J. Med. Chem.* **51**, 7645-7649 (2008)
- 9) Ohkura, S.; Takase, K.; Matsuyama, S.; Mogi, K.;

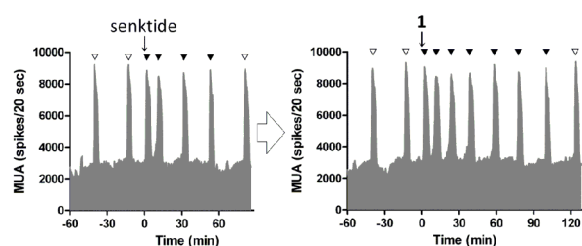


図2 NK3受容体アゴニストのin vivoにおける作用時間の比較

Ichimaru, T.; Wakabayashi, Y.; Uenoyama, Y.; Mori, Y.; Steiner, R.A.; Tsukamura, H.; Maeda, K.; Okamura, H. *J. Neuroendocrinol.* **21**, 813-821 (2009)

- 10) MUAボレー：視床下部・弓状核キスペプチンニューロン周囲で記録される多ニューロン発射活動 (Multiple-Unit Activity; MUA) の周期的な一過性の上昇で、常に GnRH/LH のパルス状分泌にわずかに先行して起こる。
- 11) Misu, R.; Oishi, S.; Yamada, A.; Yamamura, T.; Matsuda, F.; Yamamoto, K.; Noguchi, T.; Ohno, H.; Okamura, H.; Ohkura, S.; Fujii, N. *J. Med. Chem.* **57**, 8646-8651 (2014)

みす りょうすけ
京都大学大学院薬学研究科医薬創成情報科学専攻
ケモゲノミクス分野
misu.ryosuke.44s@st.kyoto-u.ac.jp

ドイツでの研究生活

2013年3月に東京医科歯科大学学生体材料工学研究所・メディシナルケミストリー分野の玉村啓和教授のもとで学位を取得したのち、2013年12月からドイツにあるエアランゲン・ニュルンベルク大学のJutta Eichler教授の研究室で博士研究員として働いております。留学途中ではございますが、本稿ではフンボルト財団、ドイツでの留学生活および研究内容についてご紹介させていただきます。



橋本 知恵

1. ドイツ留学のきっかけ

修士2年目であった2009年に、当時在籍していた東京医科歯科大学学生体材料工学研究所が開講していた「医歯工連携による人間環境医療工学の構築と人材育成（文部科学省科学技術振興調整費新興分野人材養成プログラム）」の海外武者修行というプログラムの一環で、ドイツに5週間短期留学させていただきました。その際に、玉村教授が赤堀コンファレンス（日独ペプチド化学シンポジウム）の要旨集を見ながら、留学先を2箇所ご提案下さいました。1箇所目が国際ペプチドシンポジウム（IPS）にもよくご参加されているライプチヒ大学のAnnet G. Beck-Sickinger教授、2箇所目が現在所属しているJutta Eichler教授の研究室でした。私はタンパク質の立体構造を模倣したペプチドを合成することに興味があったため、当時 HIV-1 外被タンパク質 gp120 と HIV-1 第一受容体 CD4 との結合部位を模倣したペプチドを開発しておられた Eichler 教授の研究室を選びました⁽¹⁾。タンパク質の活性部位の多くは、タンパク質の立体構造の中でそれぞれが近接している不連続なアミノ酸配列から成ります。この不連続な活性部位を模倣するためには、個々のペプチドが正しくフォールディングされているだけでなく、一つの分子内に複数のペプチドが正しく配置されなくてはなりません。1990年前後に Manfred Mutter 教授らが、1個のテンプレート上に複数のペプチ

ドを集積させる手法（template-assembled synthetic protein）を報告しました⁽²⁾。これまでに様々な研究者が生理活性を有するタンパク質活性部位の模倣ペプチドを報告してきましたが、私は学位取得前に Eichler 教授らが報告したテンプレートをを用いない方法に興味を抱きました⁽³⁾。そして、運よくフンボルト財団の奨学生に採用されたこともあり、ドイツへの留学が決まりました。

2. アレキサンダー・フォン・フンボルト財団

近代地理学の祖、探検家として知られるアレクサンダー・フォン・フンボルト逝去の翌1860年にアレクサンダー・フォン・フンボルト自然研究財団が設立されました。1923年のインフレ時に財団資産が枯渇した際、ドイツ帝国政府が新規にアレクサンダー・フォン・フンボルト財団を設置し、ドイツに滞在する外国人研究者・若手研究者・学生の奨学支援を行ってきました。1945年に一旦活動を停止しましたが、過去の奨学生たちの要請もあり1953年にドイツ連邦政府によって再度設置されました。これまで135か国から、全学術分野で25000名以上の奨学者が支援を受けており、このうち48名がノーベル賞を受賞しています。

フンボルト財団のスローガンの一つに、“Once a Humboldtian, always a Humboldtian.” という言葉があり、若手研究者（博士学位取得後4-6年まで）、中堅研究者（既に研究職位を持ち、博士学位取得後12年-18年まで）、主導研究者の場合といった様々な段階で奨学支援を応募することができます。どの奨学金でも共通した給付内容は、奨学金・往復旅費・滞独研究直前の2か月から4か月の語学コース・家族手当・受け入れ研究機関への研究補助です。また、昨年（2014年）の年次総会では大統領官邸に招かれて大統領ヨアヒム・ガウク氏と面会する機会があり（写真1）、ドイツ人にも羨まれるような貴重な経験を味わうことができました。さらに、2年の奨学期間に1度だけ、2週間のドイツ周遊旅行にはば無料で連れて行ってもらえます。私は2014年の夏に、バンベルク・ワイマール・ビューヒェンバッハ強制収容所・ドレスデン・ベルリン・シュプレーヴァルト・リューベック・ハンブルク・ブレーメン・ミュンスター・ケルン・ボンの12都市に訪れ、ドイツの歴史や文化を学び、さらに友達もできて素晴らしい旅をすることができました。また、2014年の夏



写真1. 大統領官邸にて、ガウク大統領（真ん中）、フンボルト財団会長 Helmut Schwarz 教授（右）およびイタリアとスペインからの奨学生と共に。

に、ドイツ・リンダウで行われた第64回ノーベル賞受賞者会議に参加する機会も与えてくださいました（写真2）。財団の方のお話によると、日本からもっとドイツに研究留学をしにきて欲しいということなので、興味のある方は是非財団のホームページをご覧ください。

<http://www.humboldt-foundation.de/web/home.html>

3. バイエルン州の小さいながらもメジャーな町・エアランゲン

エアランゲンは、バイエルン州でミュンヘンに次ぐ二番目に大きな都市ニュルンベルクから北西18 kmに位置する人口約11万人（大阪市阿倍野区と同じくらい）の町です。エアランゲンには、エアランゲン・ニュルンベルク大学と、日本では補聴器でお馴染みのシーメンス社があります。大学とシーメンスの存在により総人口の15%が外国人であるため、小さな町の割には英語でもある程度生きていける特殊な町です。この町の人口は大学生とシーメンスの社員が大半を占めており、大学の新学期直前などはアパートの空室を見つけることは非常に困難です。私は2014年の12月から大学で働き始めるため11月からアパートを探し始めましたが、9-10月には市内のアパートはほぼ全て取られており、やむを得ず12月はニュルンベルクで見ず知らずの男性9人・女性1人と劣悪なシェアハウスで暮らすこととなりました。幸運にも12月中に素晴らしい物件を見つけることができ、12月末から新居に移りました。新居は二階建ての一軒家で、一階には大家さんが住んでおり、私は二階部分に住んでいます。大家さんの御子息がご結婚されてから家を改築し、二階には私専用の玄関があるため、大家さんとは独立した生活を送ることができます。しかも、大家さんは英語を話せるため何かと助かっています。また、エアランゲンでは自然動物保護のために広大な草原が保存されているなど自然豊かで、天気の良い週末は友達とジョギングやサイクリングに出かけます。ドイツは乗馬が盛んで、エアランゲンは小さい町ながら乗馬場が数か所あり、私は家の近くの乗馬場で乗馬を始めました。先生とは英語とドイツ語をミックスして会話し、一人である程度乗れるようになりました。このようなアクティ

ビティは、ドイツ語を話す機会を増やすことにも、気持ちをリフレッシュするためにも役立っています。

4. エアランゲン・ニュルンベルク大学

正式名称 Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg はバイエルン州北部最大の総合大学で、13の主要研究所において270人以上の主導研究者のもと教育および研究が行われております。キャンパスはエアランゲンとニュルンベルクに点在し、私のいる薬学部のキャンパスは町の中心にあり、付近には大学病院もあるため、雰囲気は東京医科歯科大学に似ているような気がします。町のほぼ中心にお城と庭園があり、大学事務や地理学・地質学の研究室はお城をキャンパスとして利用しています。エアランゲン南部には、自然に囲まれた化学・工学部系の大きなキャンパスがあり、私たちの研究所も2015年春にそちらに移動予定でしたが、設計ミス等の問題により移動の目途がたっていません（企画当初は2010年に完成・移動予定でした）。また、本学在籍者の10分の1は外国からの留学生や研究者であるため、ウェルカムセンターという留学生支援オフィスが設けられています。彼らは留学生や研究者のために毎月イベントを主催してくれ、私は友達を作るチャンスとして活用しています。ウェルカムセンターのイベントを通して仲良くなった人達と一緒に食事に出かけたりすると、ドイツでの生活に関する悩みなどを理解しあえ、情報交換も出来るため非常に心強いです。

5. ドイツ語

フンボルト財団の紹介でも述べましたように、ドイツでの研究開始前に語学研修を受けることができます。私は、バイエルン州のお隣、バーデン・ビュルテンベルク州のシュベーパービッシュハルという小さな村で2か月の語学研修を行いました。ある詩人が“Life is too short to learn German”.と詠んだらしいですが、2か月学んだくらいではドイツ人の赤ちゃんにも劣る語学力しか身に付きません。前述した大学のウェルカムセンターのイベントを通してできた友達のうち数人は、ドイツ語講座に通いたい旨を教授に言ったところ、「あなたは研究をしにきたのであってドイツ語を勉強しに来たのではないからドイツ語講座に通うことは許さない。」と言われたそうです。私も「ドイツ語を一生懸命勉強するより、英語で外国人と対等に話ができるようになります。」と日本人のある先生からアドバイスをいただいたことがあります。その通りなのですが、比較的英語が通じるエアランゲンでもバスに乗る時や日常生活においてドイツ語が少しでも分からないと非常に苦労することがあります。私は語学研修のお陰で、電車・バスのアナウンスは理解できるくらいにはなったので、本当に財団の支援に感謝しています。しかしながら、語彙力がまだないことと、研究所では皆が色々な方言や俗語を使うために聞き取りが困難で、未だ上達していないというのが現状です。

6. Jutta Eichler 研究室と研究内容

現在 Eichler 研は、Eichler 教授を筆頭に、私を含めポスドク2人（写真3）、博士課程の学生7人のグ

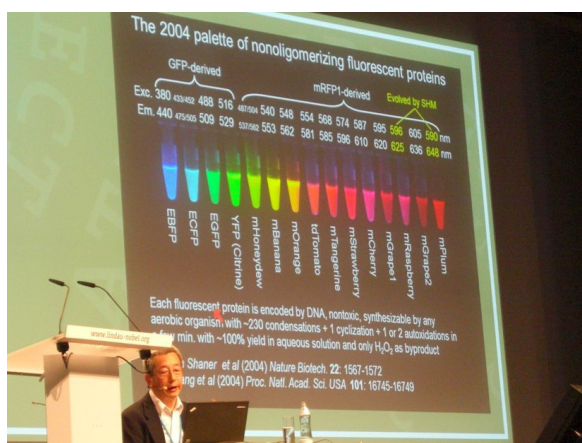


写真2. 1年程前に脳梗塞で倒れて右半身麻痺の状態ながらも、熱弁をふるわれるRoger Tsien教授。

ループです。毎週月曜日に研究室全体のミーティングおよびセミナーがあり、2週間に1回の頻度で教授との個別ミーティングがあります。日本の大学院生とは違い、ドイツの大学院生は給料を支給されているためか、あまり「学生」という感じがしません。学生によって異なりますが、契約書には教授から依頼された仕事をこなすための時間が週30時間と定められており、本来なら学生はそれ以外で自分の研究に関する実験をしなければならないのですが、Eichler 研の学生は「週30時間働けばいい」と思っているようで、大抵16時前後に帰宅してしまいます。勿論、ドイツでも夜遅くまで実験する研究室もありますが、ドイツでショックを受けた事例の一つです。

Eichler 研では、タンパク質間相互作用におけるタンパク質結合部位を模倣したペプチドの設計・合成、および生理活性の評価を行っています。主なターゲットは、HIV-1外被タンパク質 gp120およびその第一受容体 CD4または第二受容体 CCR5/CXCR4の相互作用、HIV-1が宿主細胞膜と膜融合する際に重要なHIV-1外被タンパク質 gp41です。現在私が行っている研究に関しては詳しくお話できませんが、私の研究課題の元となる研究で、Eichler 研への留学を決めた論文の内容をご紹介します。

HIV-1は、CCR5を第二受容体として利用するR5指向性株、CXCR4を利用するX4指向性株、どちらも利用する両指向性株に分類されます。Eichler 研では、HIV-1の受容体指向性を識別するツールを開発するために、CXCR4の3つの細胞外ループ（ECL1-3）を連結させたCXCR4ミミック（CX4-M1）を開発しました⁽³⁾。分子設計にはCXCR4の立体構造情報が必要ですが、CXCR4のリガンドフリーの構造は未知であることから、ECL1-3ペプチドの配置をテンプレートで固定しない方がいいと考えました。ECL1上のCys109とECL2上のCys186との間でジスルフィド結合によってECL2の揺らぎが抑えられていることから、フレキシブルなリンカー（β-アラニンおよび6-アミノヘキサン酸）でECL1-3を連結させた後に、ECL1-2間にジスルフィド結合を形成させることとしました。表面プラズモン共鳴（SPR）やELISAでペプチドの物性・活性

を評価するためにLys 側鎖のアミノ基にビオチンが結合されたLys（biotin）をC末端に導入し、空気酸化によりジスルフィド結合を形成させて細胞外ミミックCX4-M1を合成しました（図1）。CX4-M1は、ELISAおよびSPRにおけるgp120との結合試験により、X4指向性株のgp120に対して選択的に結合することが確認されています。CXCR4の細胞外には細胞外ループだけでなく直鎖状のN末端領域が存在します。私はこれまで、1つのテンプレート上にN末端領域および細胞外ループを集積させる方法を考へては、化学選択的にどのように4つのペプチド断片を1つのテンプレートに結合させることができるか悩んでいました。しかし、各ペプチド断片間にスペーサーを介した配列を固相合成し、一つのジスルフィド結合によりフォールドさせたペプチドが標的タンパク質に選択的に結合することをEichler 教授らは見出したのです。私は現在、CXCR4およびCCR5の細胞外ループミミックにN末端領域を結合させた、CXCR4およびCCR5ミミックを開発しようとしています。N末端には酸性条件に不安定な硫酸化チロシンが存在するため、合成は容易ではありませんが、現在試行錯誤を繰り返して少し光が見えかけてきているところです。バイオ医薬品の開発が盛んになっている現在、Eichler 研で用いている手法は合成抗原分子や抗体ミミックの開発に有用と考えられ、「ペプチドを薬にする」一助になるかもしれません。

7. 終わりに

ドイツに住まなければ分からない色々なことに気付く毎日で、嫌な思いをすることも多々ありますが充実した日々を過ごしています。私は出会いに恵まれており、折に触れて色々な方に助けていただきました。ドイツで助けてくれた方たちに感謝するのは勿論ですが、フンボルト財団の存在をご教示してくださりました東京医科歯科大学・難治疾患研究所免疫疾患分野・医歯学総合研究科免疫学分野・医歯学総合研究科免疫応答制御学分野の鏑田武志教授にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。そして、学位取得からフンボルト財団の奨学生に採用されるまでお世話になりました東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・メディシナルケミストリー分野・医薬品化学分野の玉村啓和教授および創薬科学分野の野村渉准教授に感謝申し上げます。最後になりましたが、この度執筆の機会を与え



写真3. Eichler 教授のオフィスにて、Eichler 教授（左）、ポストドクのAndrea（真ん中）と一緒に。

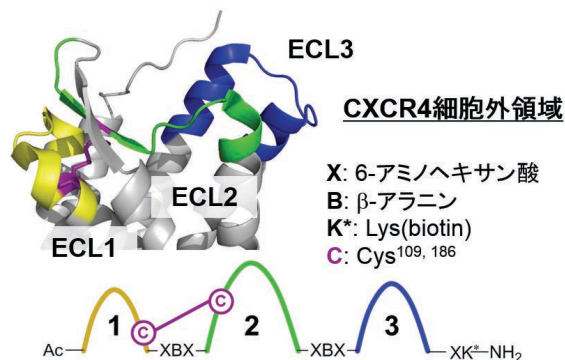


図1. CXCR4細胞外領域の構造（上）およびCXCR4細胞外ループミミックCX4-M1の模式図（下）。

てくださいました編集委員の松島綾美先生に心より感謝申し上げます。フンボルト財団の奨学生期間が終了した後も数年は海外で研究を続けたいと考えておりますので、今年は論文を出せるように頑張る所存でございます。今後とも何卒よろしくお願い申し上げます。

参考文献

- (1) Franke, R., Hirsch, T., Overwin, H. and Eichler, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1253-1255.
- (2) Mutter, M., Hersperger, R., Gubernator, K. and Müller, K., *Proteins* **1989**, 5, 13-21.
- (3) Möbius, K., Dürr, R., Haußner, C., Dietrich, U. and Eichler, J., *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 8292-8295.

はしもと ちえ

Department of Chemistry and Pharmacy
Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg
chie.hashimoto@fau.de

33rd European Peptide Symposiumに 参加して

33rd European Peptide Symposium (EPS) が、2014年8月31日-9月5日の6日間、ブルガリア首都ソフィアのNational Palace of Cultureで開催されました。ソフィアは、ブルガリアの西方に位置しており、ブルガリアの総人口約800万人のうち、およそ四分の一が住む大都市で



高山 翔太

す。私は、初めての海外の学会参加であったため、やや緊張しつつ、林良雄先生、高山健太郎先生、田口晃弘先生、林良樹さんと共に、パリ経由でブルガリアへ向かいました。

EPSには、世界中から著名な先生方が集まり講演してくださるので、期待を胸に膨らませていました。特に、二日目の午前一番始めの講演である、リボソームの結晶構造解析の成果でノーベル化学賞を受賞したAda Yonath 教授の講演を楽しみにしていました。しかし、当日会場へ行くと、会場のモニターに映し出された開始時刻が、なぜか30分遅くなっていました。30

分遅れてAda Yonath 教授の講演開始かと思いきや何のアナウンスもなく、次の発表者が現れセッションが始まってしまい、Ada Yonath 教授の講演がなくなってしまったのです。ノーベル賞受賞者の講演を聞けなかったのは大変残念でした。

一方で、自分にとって大変刺激となる講演もありました。私は筋肉機能を向上させるペプチドの構造活性相関研究を行っていますが、Young Investigators' Mini Symposium では「The Development and Characterization of a Peptide-Based Syntenin Inhibitor Implications for Cancer Metastasis」という演題でアラニンスキャンによる構造活性相関研究を行った研究などもあり、peptide therapeuticsにまつわる自分の研究分野と類似の講演を聞くことができました。その他に



Welcome receptionの様子



会場の様子



会場となったNational Palace of Culture



皆で中華料理を食べました



EPS Soccer Cup

も、海洋生物由来の環状ペプチドの全合成やファージディスプレイ法による抗体結合部位を模倣した二環性ペプチドのライブラリー構築など、多岐にわたるペプチド関連の研究成果を聞くことができました。自分と同世代の研究者が優れた研究成果を発表する姿や、高名な先生方の想像力に溢れた研究発表を直に見聞きし、自分もいつかこのような研究をしたい、もっと頑張らねばと刺激を受けました。

EPSでは研究者間の交流行事として、食事会だけでなくサッカー杯が開催されていることを皆さんはご存知でしょうか？今回のEPSでも前回ギリシャで行われたEPSに引き続き、サッカー杯が開催されました。出場は、メールによる事前予約もしくは試合前日までに会場で申し込みますが、私はメールで事前に申し込みました。試合会場は、National Palace of Cultureから徒歩10分程度の、フットサルコートやテニスコート、陸上競技場が設置されているスポーツセンターで行われました。参加者は、学生からWilliam D. Lubell教授など有名な先生まで幅広く、女性の参加者も1名いました。試合は、ヨーロッパチーム10人とワールドチーム10人に別れ、フィールドプレイヤーが7人ずつ、前後半合わせて40分間で行われ、私はワールドチームのディフェンダーとして参加しました。私を含め、参加者全員が負けず嫌いだっただようで試合は白熱したものとなりました（試合は4対1でワールドチームの勝利！）。やはりブラジル人は、サッカーがうまい！

試合後、参加者には、EPSのラベル入りの赤ワインが配られ、また、勝利チームには金メダル、敗者チームにも銀メダルが授与されました。サッカー自体もと

ても楽しむことができましたが、それ以上に外国の先生たちや学生が気さくに話しかけてくれて、拙い英語とボディランゲージではありましたが、コミュニケーションを取ることができたので、とても良い経験となりました。次回も、もし参加することができれば、もうちょっと上達した英語で、こちらからコミュニケーションを取りたいと思います！

ブルガリアと言えば「ヨーグルト」などの乳製品を思い浮かべる人が多いと思いますが、「バラ」も有名だそうです。バラの谷やバラ祭り、国立バラ研究所などもあり、ブルガリア人は、古くからバラと深く関わる生活を営んできたそうです。ブルガリアのローズオイルは品質が高いことで有名で、ローズオイルを利用した香水やシャンプーはお土産としても人気です。また、スーパーではバラのジャムなども売られていました。ブルガリアへはなかなか行く機会はないと思いますが、旅行の際はバラを楽しんではいかがでしょうか!?

今回のEPSでは、他の研究室の学生との交流などを通して書ききれないほどの多くの経験をすることができました。EPSに参加して、また、サッカー杯などの交流行事に積極的に参加して、とても良かったです。最後に、現地にて数々のご助力をいただきました、東京医科歯科大学玉村先生、東京薬科大学片桐先生をはじめとした先生方、また、本学会参加にあたりTravel Awardをくださいました日本ペプチド学会の学会役員ならびに選考委員の先生方に御礼申し上げます。

たかやま しょうた
東京薬科大学薬品化学教室
y13602@toyaku.ac.jp

PNJ 研究室紹介 「配座自由度制限アミノ酸の設計とその機能化を目指して」

1. はじめに

編集委員の松島先生から、「PNJの執筆をお願いしますか？」ということでしたが、研究内容の裏話については、2006年にPNJに「有機化学からペプチド2次構造へのアプローチ」¹ということで執筆しているので内容的に重なりますとメールをすると・・・今回は「研究室紹介です」とのこと²。それでは、重複する内容にならないように注意して、今回はまじめに長崎大学薬学部と大学院（薬系）の紹介を兼ねて執筆させて頂くことにしました。



田中 正一

2. 長崎大学赴任と教育の立ち上げ

長崎大学薬学部の薬化学研究室を主催して早6年が経過しましたが、当初は前任の先生と研究領域が大きく異なったため、ドラフト、実験台を初めとして合成系の器具等がほとんどなく院生にも迷惑をかけましたが、やっと有機合成・ペプチド合成等の実験を行う最

低限の設備が整ってきました。

赴任してすぐに、下村脩先生のノーベル化学賞の受賞が決定して、薬学部はお祝いモードで特別講演や懇親会など各種の行事があり120年の伝統のある学部は違うなという印象でした。現在、長崎大学薬学部では、下村先生のノーベル化学賞受賞を顕彰した記念館を設けて一般公開しています。また、下村脩博士ノーベル化学賞顕彰記念創薬研究教育センターを設置し、シンポジウムや講演会を開催したり、研究教育プロジェクトを進めたりしています。

さて、長崎大学薬学部にはペプチド科学に関連した研究が行われている先生も在籍されていましたが、化学的視点からペプチドの研究を行っている先生はおられなかったのです。まず学部教育の中にも化学的なアミノ酸・ペプチドの項目を取り入れることを考えました。具体的には、薬化学では学生実習を8日間担当していますが、実習内容の半分は、機能性分子ポルフィリンとクラウンエーテルの合成と分子認識の実験にして、残りの半分以上をアミノ酸・ペプチドの化学にしようと考えました。試行錯誤の末、エンドモルフィン2の固相合成（固相合成では青柳研出身の津田技術職員にお世話になりました）、プロリンを有機分子触媒として用いたJorgensenの不斉反応を学生実験として行い、固相合成の基礎とアミノ酸を用いた不斉反応の基礎を実験にて勉強できるようにしました。薬剤師養成課程の薬学部6年制モデル・コアカリキュラムではこのような項目はアドバンスト教育になってしまいますが、将来、薬剤師になる学生にも立体化学を含めたアミノ酸・ペプチドの化学と知識は有用なものと考えます。

3. 長崎大学薬学部と大学院

ここで、薬学以外の会員のために長崎大学薬学部の状況を説明しますと、薬学部は、創薬関連の研究者・技術者養成を目的とする薬科学科（4年制コース、40名定員）と薬剤師の養成を目的とする薬学科（6年制コース、40名定員）からなります。薬科学科の卒業生40名のほとんどは博士前期課程の大学院に進学し、その後、博士後期課程に進学するか企業等に就職するという進路になります。薬学科は6年間の修学期間ですが、4年次にある全国共通の共用試験（CBT, OSCE）に合格しないと5年生になれません。また、5年生になると約6ヶ月ある実務実習（事前実習、

薬局実習、病院実習）にでたり、国家試験の準備勉強のために卒業研究では継続した実験時間がとれません。長崎大学薬学部の場合は、4年制と6年制を併設しているので、職員と一緒に実験を担当してくれる院生がいますが、私立大学薬学部では6年制コースのみの場合が多く、継続して実験を担当してくれる学生さんがいないことが大きな問題となっています。大学院は、医学部、歯学部、薬学部が融合してできた医歯薬学総合研究科で、薬科学科の学生は生命薬科学専攻の博士前期課程（2年間）と博士後期課程（3年間）に進学することになり、薬学科の学生は医療科学専攻の展開医療薬学講座（4年間）に進学することになります。現在の薬学部の状況は、薬学科から博士課程（4年間）に進学する学生が全国的に少ないことが問題であり、将来指導的な立場に立つ薬剤師とその教員の養成のために魅力ある大学院教育内容を構築することが望まれています。

4. 薬化学分野

薬化学研究室は、長崎市文教地区（工学部、教育学部、水産学部等と同じキャンパス）にあり、周りは市街地で市電も大学正門まで来ています。研究室は薬学部建物の3Fにあり、合成系の畑山研究室と尾野村研究室が両隣に位置しています。この3月までは全ての薬学系の研究室が文教地区にありますが、4月からは臨床系4研究室が坂本地区へと移転することになっており、学部内の講義、共同研究や会議は不便になる可能性があります。薬化学分野の職員は、小職、大庭誠准教授（九大の末宗研卒で、東大の片岡研より赴任）と上田篤志テニユアトラック助教（京薬大上西研卒で、ハーバード大の岸研より赴任）の3名で構成されており、院生としてD1の加藤巧馬君、M2が3名、M1が4名、学部生6年制コース所属が8名、4年制コース所属が8名の総勢27名からなっています。去年まではケニアからの留学生や中国、タイからの短期留学生もいましたが、現在は日本人のみとなっています。部屋は教授室を含めて207m²なので、現在の人数に対してはかなり手狭な状態です。所属する学生は、



写真1 講演会後の懇親会にて（左端が筆者、左から4番目が下村先生）

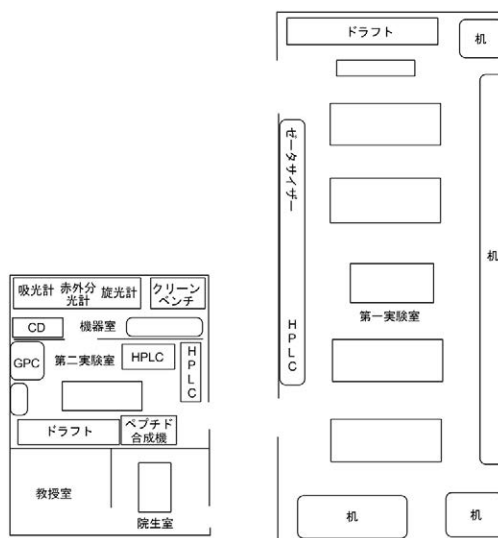


図1 研究室の配置

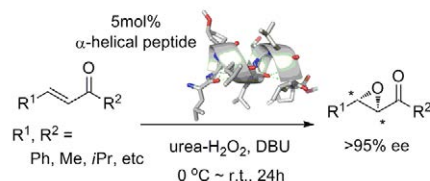
ペプチド固相合成をおこなう学生も、まず有機合成化学の基礎的な実験法や知識を身につけてから各々の研究テーマを行うことにして、有機化学（合成）の重要性和大変さを勉強してもらっています。

5. 研究内容

薬化学の研究は、有機合成化学の手法を用いて、今まで誰も作ったことがないアミノ酸を設計・合成し、そのペプチドに新規な機能を付加しようというものです。特に、アミノ酸の α 位の水素をアルキル基に置換したキラルな α, α -ジ置換アミノ酸（二置換アミノ酸）を合成して、そのペプチドの2次構造を詳細に解析する研究を行っていたので、このペプチドの配座自由度を制限する特質とその配座解析の知見をもとにすると、各種の機能性ペプチドへの応用が可能と考えました。特に、環状ジ置換アミノ酸が α -ヘリカル2次構造を誘起することを見いだしていたので³、この結果を応用した研究を発表しています。

・不斉有機分子触媒として利用する：環状ジ置換アミノ酸を導入したペプチドが α -ヘリカル構造を誘起することを見つけていましたが、この2次構造をもとにすればJulia-Colonnaらが報告しているカルコンの不斉エポキシ化反応が可能ではと考えました。L-Leu中に環状ジ置換アミノ酸を導入したペプチドを用いて、 α, β -不飽和ケトン化合物のエポキシ化反応を行うと極めて高い鏡像体過剰率の生成物が得

ヘリカル不斉有機分子触媒によるエポキシ化反応



ヘリカル細胞移行性ペプチド

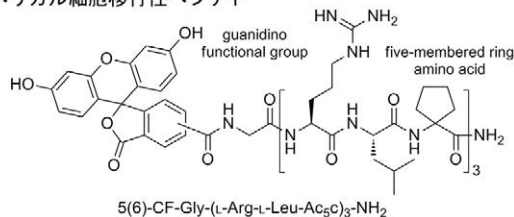


図2 ヘリカルペプチドの応用研究成果



写真2 薬化学研究室のメンバーと一緒に

られてくることが分かりました⁴。ペプチドを不斉分子触媒として用いる反応は何例か報告されているので、我々の環状ジ置換アミノ酸を用いてペプチド配座自由度を制限すれば、より優れたペプチド不斉分子触媒が開発できるのではないかと考え研究を進めています。

・2次構造と細胞移行性能を調べる：L-Argを有するTatペプチドなどが細胞膜透過ベクターとして期待されています。我々は、5員環状ジ置換アミノ酸Ac₅Cを導入したノナペプチドの2次構造とその細胞移行性の関係に興味を持ち、L-Arg、L-LeuとAc₅Cからなるペプチドを合成して、2次構造と細胞移行性を評価したところ、環状ジ置換アミノ酸Ac₅Cを3個導入したヘリカル2次構造のペプチドが細胞移行性に優れていることが分かりました⁵。今後、より新しい環状ジ置換アミノ酸を導入したペプチドを合成し、その細胞膜透過ベクターとしての応用を研究していきたいと考えています。

6. おわりに

有機化学の観点から配座自由度が制限されたアミノ酸を設計してペプチドを合成すると、従来の特性をもつフォールドマーとなることが分かってきました。まだ、残念ながらペプチド3次元構造を自由に制御できるまでは至っていませんが、これらの基礎研究結果を詳細に解析すれば、触媒反応や創薬科学への応用研究に発展できることが分かりつつあり、薬化学研究室にて職員・学生と一緒に研究を行っています。

参考文献

1. 田中正一：有機化学からペプチド2次構造へのアプローチ, *Peptide Newsletter Japan*, **61**, 2-3 (2006).
2. 田中正一：非タンパク質構成アミノ酸とそのオリゴマーの最前線, *ファルマシア*, **50** (8), 743-745 (2014).
3. M. Oba, H. Suemune, M. Tanaka, *et al.*: Helical peptide-foldamers having a chiral five-membered ring amino acid with two azido functional groups, *J. Org. Chem.*, **79**(19), 9125-9140 (2014).
4. M. Nagano, M. Tanaka, *et al.*: Stabilized α -helix-catalyzed enantioselective epoxidation of α, β -unsaturated ketones, *Org. Lett.*, **12**(15), 3564-3566 (2010).
5. T. Kato, M. Oba, K. Nishida, M. Tanaka: Cell-penetrating helical peptides having L-arginines and five-membered ring α, α -disubstituted α -amino acids, *Bioconjugate Chem.*, **25**(10), 1761-1768 (2014).

たなか まさかず
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
生命薬科学専攻 分子創薬科学講座
薬化学研究室
e-mail: matanaka@nagasaki-u.ac.jp
URL: <http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/biomimic/index-j.html>

第20回ペプチドフォーラム 「生命分子・ペプチド機能に学ぶ医薬品」

日時：2015年3月13日（金）10：30～17：40

場所：長浜バイオ大学命江館3階中講義室3

〒526-0829 滋賀県長浜市田村町1266番地

世話人：木曾良明、向井秀仁（長浜バイオ大学ペプチド科学研究室）

主催：日本ペプチド学会、生命分子機能研究会

共催：長浜バイオ大学、長浜バイオ大学研究推進機構、長浜バイオ大学ペプチド科学研究室

協賛：日本薬学会、日本化学会、日本農芸化学会、日本生化学会、日本内分泌学会、日本薬理学会、日本病態プロテアーゼ学会

後援：日本ケミカルバイオロジー学会、ペプチド機能研究会

スケジュール：

- 10：30-10：40 はじめに
木曾良明（長浜バイオ大学）
- 10：40-11：10 小出隆規（早稲田大学）
「コラーゲン3重らせんを模倣するペプチドのエンジニアリングと応用」
- 11：10-11：40 野水基義（東京薬科大学）
「人工基底膜の創成をめざして」
- 11：40-12：10 深水昭吉（筑波大学大学院）
「妊娠と高血圧－モデルマウスから学ぶこと－」
- 12：10-13：10 昼食
- 13：10-13：30 谷口敦彦（ERATO、東京大学）
「アミロイド病治療を目指したアミロイド選択的酸素化触媒の開発」
- 13：30-13：50 後藤佑樹（東京大学大学院）
「擬天然物の創成を見据えたアズリンペプチド人工生合成系の確立」
- 13：50-14：10 田口博明（鈴鹿医療科学大学）
「抗体医薬開発ツールとしてのリン酸ジエステル含有ペプチドの開発」
- 14：10-14：40 藤井郁雄（大阪府立大学）
「ポスト抗体医薬：進化分子工学による分子標的ペプチドの創出」
- 14：40-15：10 休憩
- 15：10-15：40 下東康幸（九州大学大学院）
「ヒト核内受容体の非リガンド性阻害ペプチド創薬をめざして」
- 15：40-16：10 坂口和靖（北海道大学大学院）
「発癌性プロテインホスファターゼの細胞癌化機構と阻害剤」
- 16：10-16：40 大日向耕作（京都大学大学院）
「構造－活性相関情報を基盤とした食品由来の生理活性ペプチド探索」
- 16：40-17：10 夏目 徹（産業技術総合研究所）
「分子プロファイリングから展開する創薬加速」
- 17：10-17：15 おわりに
向井秀仁（長浜バイオ大学）

17：15-17：40 ミキサー

18：00-20：00 情報交換会（長浜ロイヤルホテル）

参加費：一般 2000円、学生 無料（当日お支払い下さい。）

情報交換会参加費：一般 8,000円、学生 3,000円（当日お支払い下さい。）

参加登録：必要、定員140名、参加を希望される方は2015年3月9日（月）までにメールにてご登録下さい。（余裕があれば当日も受け付けます。）

連絡先：〒526-0829 滋賀県長浜市田村町1266番地
長浜バイオ大学ペプチド科学研究室

担当：向井秀仁

メール：biomol@nagahama-i-bio.ac.jp

電話：0749-64-8113 Fax：0749-64-8140

Web：http://www.nagahama-i-bio.ac.jp/

http://biomol.kenkyukai.jp/

第20回ペプチドフォーラム
「生命分子・ペプチド機能に学ぶ医薬品」

日時：2015年3月13日（金）10:30-17:40
会場：長浜バイオ大学 命江館3階 中講義室3
〒526-0829 滋賀県長浜市田村町1266番地
世話人：木曾良明、向井秀仁

主催：日本ペプチド学会、生命分子機能研究会
共催：長浜バイオ大学、長浜バイオ大学研究推進機構、長浜バイオ大学ペプチド科学研究室
協賛：日本薬学会、日本化学会、日本農芸化学会、日本生化学会、日本薬理学会、日本内分泌学会、日本病態プロテアーゼ学会
後援：日本ケミカルバイオロジー学会、ペプチド機能研究会

プログラム

10:30-10:40	はじめに 木曾良明（長浜バイオ大学）
10:40-11:10	小出隆規（早稲田大学） 「コラーゲン3重らせんを模倣するペプチドのエンジニアリングと応用」
11:10-11:40	野水基義（東京薬科大学） 「人工基底膜の創成をめざして」
11:40-12:10	深水昭吉（筑波大学大学院） 「妊娠と高血圧－モデルマウスから学ぶこと－」
12:10-12:10	LUNCH
1:10-1:30	谷口敦彦（ERATO、東京大学） 「アミロイド病治療を目指したアミロイド選択的酸素化触媒の開発」
1:30-1:50	後藤佑樹（東京大学大学院） 「擬天然物の創成を見据えたアズリンペプチド人工生合成系の確立」
1:50-2:10	田口博明（鈴鹿医療科学大学） 「抗体医薬開発ツールとしてのリン酸ジエステル含有ペプチドの開発」
2:10-2:40	藤井郁雄（大阪府立大学） 「ポスト抗体医薬：進化分子工学による分子標的ペプチドの創出」
2:40-3:10	COFFEE BREAK
3:10-3:40	下東康幸（九州大学大学院） 「ヒト核内受容体の非リガンド性阻害ペプチド創薬をめざして」
3:40-4:10	坂口和靖（北海道大学大学院） 「発癌性プロテインホスファターゼの細胞癌化機構と阻害剤」
4:10-4:40	大日向耕作（京都大学大学院） 「構造－活性相関情報を基盤とした食品由来の生理活性ペプチド探索」
4:40-5:10	夏目 徹（産業技術総合研究所） 「分子プロファイリングから展開する創薬加速」
5:10-5:15	おわりに 向井秀仁（長浜バイオ大学）
5:15-5:40	ミキサー
6:00-8:00	情報交換会（長浜ロイヤルホテル）

参加費：一般 2000円、学生 無料（当日お支払い下さい。）
情報交換会参加費：一般 8,000円、学生 3,000円（当日お支払い下さい。）
参加登録：参加を希望される方は3月9日（月）までにメールにてご登録下さい。（余裕があれば当日も受け付けます。）定員140名
連絡先：〒526-0829 滋賀県長浜市田村町1266番地
長浜バイオ大学ペプチド科学研究室 担当：向井秀仁
メール：biomol@nagahama-i-bio.ac.jp
電話：0749-64-8113 Fax：0749-64-8140

交通アクセス
小田原線 長浜駅より徒歩15分
長浜駅より徒歩15分
詳しくは、下のwebページをご覧ください。
http://www.nagahama-i-bio.ac.jp/
http://biomol.kenkyukai.jp/

編集後記

編集委員会にて研究室紹介の連載が決まりました。トッパッターは九州地区の田中正一先生の研究室です。どうぞ新企画をお楽しみください。

編集委員：松島綾美

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

林 良雄 (担当理事)

(東京薬科大学薬品化学教室)

TEL・FAX 042-676-3275

e-mail: yhayashi@toyaku.ac.jp

日高 雄二 (近畿大学理工学部)

TEL 06-6721-2332, FAX 06-6723-2721

e-mail: yuji@life.kindai.ac.jp

今野 博行 (山形大学大学院理工学研究科)

TEL 0238-26-3131, FAX 0238-26-3131

e-mail: konno@yz.yamagata-u.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

小野 慎 (金沢工業大学バイオ・化学部応用化学科)

TEL 076-274-9259 (直通)

e-mail: shinono@neptune.kanazawa-it.ac.jp

(本号編集担当：松島綾美)