



PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

No.97

2015年 7 月

THE JAPANESE PEPTIDE SOCIETY

<http://peptide-soc.jp>

ドラッグデリバリーのリモートコントロール

1. はじめに

11年前、本ニュースレターにおいて、プラスミド DNA を細胞内へ送り込む技術（遺伝子の細胞内デリバリー）におけるペプチドの役割について紹介させて頂いた¹⁾。将来の遺伝子治療や核酸医薬の実用化に欠かせない技術として、今でもこの分野は多くの研究者を引きつけている。おさらいすると、プラスミド DNA は核酸であって、普通のくすりのように口から飲んでも、直接患部に注射しても効果はない。すなわち、プラスミド DNA のコードされている遺伝子は発現しない。これを解決するために、ペプチドはプラスミド DNA の分解を抑制するプロテクターとして、あるいは、特定の細胞に認識されるためのリガンドとして使われる。また、低分子の薬物のように細胞膜を透過することはないので、エンドサイトーシスで細胞内に取り込まれるわけだが、その後の細胞質への移行のための膜破壊ペプチドとして、さらには、転写は核内で行われることを考えれば、核局在化シグナルペプチドも効果があるのではないかと等々、様々な役割が期待され、遺伝子治療の諸問題はペプチドの力ですべて解決できるんだ！と私は息巻いていた。



新留 琢郎

2. かなり強引なたとえ話で現実を説明してみると

いろいろなペプチドを合成して、プラスミド DNA と混合し、培養細胞にふりかけ、あるいは、マウスに投与して、遺伝子発現を調べる。この繰り返しは次々に新しいデータとなる。ペプチド配列を変えると、またその効果も変化する。データはザクザク出てきて、論文はたくさん出せる。学会発表もたくさんできた。夢があった。おかげさまで研究費も獲得できた。しかし、現実には幼稚園児（保育園児でもいい）のはじめてのおつかいのような状況で、お店（細胞）への地図を渡しても、道を間違え、邪魔する大人（マクロファージなどの貪食細胞）につかまる、お店を見つけてもお店の入り口がわからない（これは園児でもわかりそうだが）、お店に入っても、目的の商品の棚（核）にたどり着けない、レジでもどうしていいかわからず、目的（遺伝子発現）は達成できない。では、どうするか。園児をすぐに大人にすることはできない。現実には、何万人もの園児をおつかいに出そう。そうして、その中の10人でも目的を達成すれば、オッケーという

世界。そういった状況で、できるだけ各ステップでの効率を上げるか。例えば、お店の人にもっと見つけやすくする工夫や、悪い大人に邪魔されないような服装（表面修飾）にする、また、店内でも目的の棚に連れて行ってくれる大人（シャペロン）とどう出会うやすくするか・・・そんな細工をする。いろいろな機能を仕込んだ園児をそれでも大量に放つ。となるとどうなるか、さあ、想像しよう。街もお店も園児で埋め尽くされ、大混乱（副作用、毒性）となる。それでも少しでも発現効率が上がると「高効率」と謳っていた私である。

3. ドラッグデリバリーシステム

こんな大混乱をどう解決するか。それはまさにドラッグデリバリーシステム（DDS）の世界である。必要な量を必要な時に、必要な部位に薬剤を作用させるという DDS。実はこれも、投与したすべての薬物が目的部位に到達できるわけではなく、まだまだ改善の余地がある。核酸のように細胞内での移行コントロールを考慮に入れないで済む分、ややシンプルである。

いずれにせよ、遺伝子デリバリー技術も含め DDS の世界は、投与する薬物に自力で目的部位にたどり着けるように最初から工夫をする。すなわち、か弱い園児にヘルメットや雨合羽、いろんな旗や工具を持たせ、いろいろな注意を言い聞かせ、がんばって行ってもらっしやいということになる。少しくらいは効率は上がるだろうが、根本的な解決にはなっていない。そこで、できるだけ身軽に出発してもらい、指令はその場、そのときに適宜出すという作戦である。

思い出して欲しい。「はやぶさ」が小惑星「イトカワ」まで行って、そして、帰ってきた感動の物語を。あれは予めプログラムされた機能ですべてのミッションをこなしたわけではなく、「はやぶさ」の状況を知り、必要に応じて地球から軌道を変えよ、着陸せよと指令を出して、それを「はやぶさ」が受け、成功に至ったのである。これが医療の世界で実現すれば、まさに「ミクロの決死圏」である（知らない若い方は早速ググってみよう。動画検索もお勧め。「淀川長治」と合わせて検索すると、すばらしい解説も聞ける。）。話がそれだが、要は体外から薬物の体内動態をコントロールしようという試みである。

4. 体外と体内の無線通信

それでは体外からどうやって体内で起こることをコントロールするのか。体外と体内で通信するわけなので、電磁波と受送信機を考えればよく、その受信機が

信号を返せば、受信機の状態を体外に知らせることができる。これは治療と診断を同時に達成する技術にもなる。例えば、マグネタイトナノ粒子は数100kHzの高周波磁場照射に対して、発熱という応答をする。また、核磁気共鳴イメージング（MRI）の造影剤としても機能し、体内の存在場所を知らせてくれる。これに薬物を修飾し、熱で放出するような工夫をしたり、また、患部に集積するような工夫をすれば、より多くの薬物をそこへ集積させることができ、効果を高めることができるだろう。また、病変部位が縮退すればそのナノ粒子はその場所から離れるので、治癒の様子を体外から窺い知ることができる。

光と金属ナノ粒子の組み合わせもよく使われる。特に近赤外光は組織透過性が高く²⁾、近赤外域に吸収をもつ金ナノシェル（シリカナノ粒子を金コートしたもの）や、金ナノロッド（棒状の金ナノ粒子）、金ナノケージ（中空の金ナノサイコロ）がよく使われる（図1）³⁾。これらナノ粒子は近赤外光を吸収し発熱する。また、二光子励起発光や光音響効果（光照射で音波を発生する）を示すため、体外からの近赤外光照射で、体内の金ナノ粒子を加熱でき、また、その存在場所を特定することもできる。

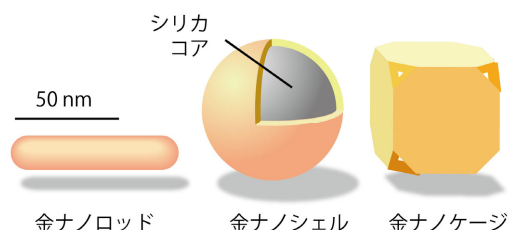


図1 近赤外光を吸収する金ナノ粒子

5. 金ナノロッド

世界中で様々なナノ粒子を使った研究が行われている中、我々の研究グループは金ナノロッド（大日本塗料株式会社製）に注目した（図2）^{4,5)}。金ナノロッドは他の粒子に比べ簡単に作製でき、また、粒子サイズを揃えることができるので、吸収スペクトルがシャープとなる。特定の波長において高い吸収をもつため、発熱効率がよい。また、様々な長さのものを作製でき、それに応じて最大吸収値をチューニングすることができる。異なるサイズの粒子を組み合わせることで複数の機能を個別にコントロールすることが可能になる。さらに、パルス光レーザーを照射すれば、各パルスのエネルギーが極めて高いため、瞬間的に金が溶融するほどの高温になり、球状に変形する。その結果、表面積は減少し、結合した薬物は放出される。また、分光特性も変化する⁶⁾。このように様々な工夫ができる金ナノロッドはシンプルな構成で複雑な機能を発揮する受送信機として期待される。

6. まずしたこと

この金ナノロッドをまずポリエチレングルコールで修飾し、安定に血中を循環し、また、体内で分散状態を保てるようにした^{5,7)}。これをマウスの腫瘍に局所投与し、そこへ近赤外光を照射した結果、腫瘍が発熱し、腫瘍の成長を抑えることができた⁸⁾。

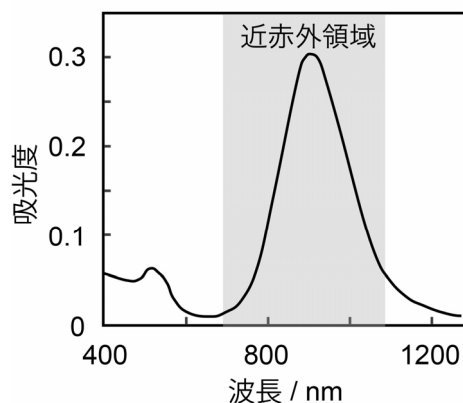
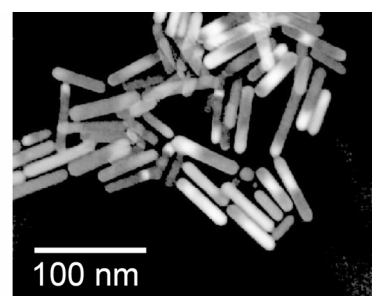


図2 金ナノロッドの電子顕微鏡写真と吸収スペクトル

金ナノロッドの表面に温度感受性ポリマーを修飾した。これを体内で循環させ、特定の部位に近赤外光を照射すれば、たまたまそこを流れていた金ナノロッドが加熱される。そうするとそのポリマーは疎水性へと相転移し、周辺組織に結合する、あるいは、細胞内に取り込まれるというシナリオである。実際には、相転移温度を体温よりわずかに高く設定したポリ-N-ポリイソプロピルアクリルアミド-co-アクリルアミド共重合体を修飾し、これを担がんマウスに静脈投与し、腫瘍部位を近赤外光照射した。その結果、腫瘍への有意な金ナノロッドの集積が見られた⁹⁾。お店を明るく照らし、その前を通ると足が止まるという仕組みである。お店について入りたくなる。

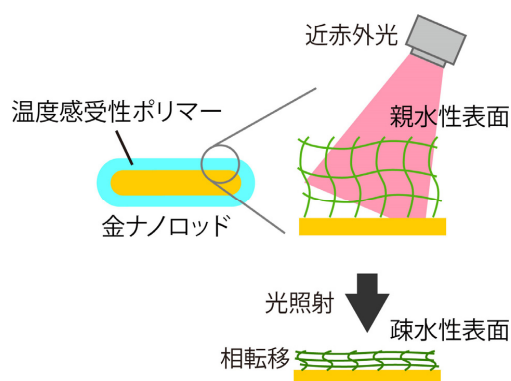


図3 温度感受性ポリマーで修飾した金ナノロッドとその光照射による相転移

7. ペプチドの活用

ペプチド学会の会員であればペプチドを使わない手はない。ペプチドに関するいろいろな情報を手に入れることができるし、研究室の中でいつでも自由にペプチドが合成できる環境は世界中、そう多くはない。

さて、マトリクスメタロプロテアーゼなど、腫瘍部位に特異的に発現しているプロテアーゼが知られている。このプロテアーゼにより切断されるペプチドと金ナノロッドを組み合わせれば、腫瘍選択的な薬物の放出が可能になる。また、ペプチド切断により表面を疎水性にすることができれば、金ナノロッドをその場に集積させることができる。我々は腫瘍組織に高発現していることが知られているウロキナーゼ様プラスミノゲンアクチベーターの基質ペプチド(GGSGRSANAILE)を採用し、これをポリエチレングルコール修飾し、金ナノロッド表面に修飾した(図4)。これを担がんマウスへ静脈内投与すると、スクランブルペプチドを修飾したものに比べより多くの金ナノロッドが腫瘍に確認された¹⁰⁾。これは外部からの刺激を使うわけではないが、お店の周辺で店員さんうまく見つけてもらう仕組みとなる。

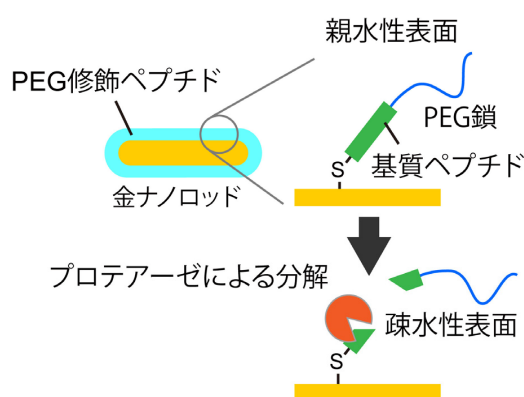


図4 プロテアーゼに反応して表面が疎水性になる金ナノロッド

8. 初心に戻って核酸デリバリー

遺伝子デリバリーの話題から話が大きくそれてきた。このテーマは私のライフワークでもあるので、諦めない。そうすると、金ナノロッドから核酸が光照射で放出される仕組みはつくれないかと考えた。アイデアは簡単だ。オリゴヌクレオチドを放出させたければ、二本鎖DNAを粒子表面に修飾すればよい。光を照射し、粒子表面の温度が上昇すれば、一本鎖DNAへと解離するはずだ。これはすごいアイデアと興奮したが、調べてみると既に同じアイデアの論文を見つけた¹¹⁻¹³⁾。研究者として凡人である自分を思い知る。しかし、それら論文がまだ達成していないところでデータを積み上げ、マウス体内において、近赤外光照射に反応する一本鎖DNAの放出システムの論文を報告することができた^{14, 15)}。

一方、プラスミドDNAのデリバリーに関する研究もチャレンジしているが^{16, 17)}、極めて大きな分子であるため、ナノ粒子との複合体形成をうまくコントロールすることが難しく、なかなか前へ進まない。低分子の薬物やオリゴヌクレオチドの研究の延長線上には解決策はないようだ。

9. 光で促進させるタンパク質の経皮デリバリー

他にも金ナノロッドの発熱作用で、皮膚角質層のタンパク質透過性を亢進させようという研究も行っている^{18, 19)}。金ナノロッドを表面に固定し、内部にタンパ

ク質を含むゲルを作製し、それを皮膚に貼り付ける。その上から近赤外光を照射すれば、皮膚表面のみが限定的に加熱され、弱い傷害を受けながら、物質透過性が向上するというシステムである(図5)。実際に、オボアルブミンをモデルタンパク質としてゲル内に入れ、光照射した結果、皮内へのオボアルブミンの移行が認められ、抗体産生も弱いながら検出された。これは経皮ワクチンとして機能することを示しており、現在、さらなる最適化を進めている。

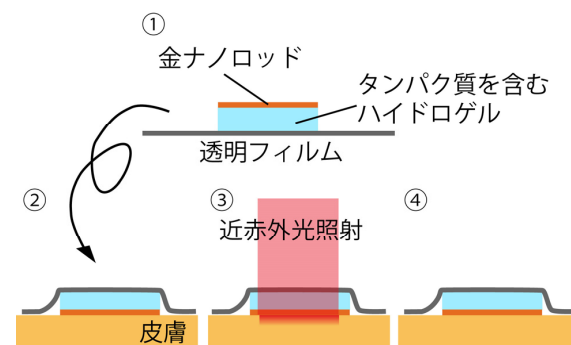


図5 光照射で促進させるタンパク質の経皮デリバリーシステム

10. その他ペプチド研究

2002年にデンドリティックポリリジン（樹状構造をもつポリリジン）を使った遺伝子デリバリーの論文を報告し²⁰⁾、その後、オリゴヌクレオチドの細胞内デリバリーに使えるという報告も行った^{21, 22)}。デンドリティックポリリジンは鎖状のポリリジンのように分子量分布を持たず、また、その球状の分子構造をもつことから、合成の容易さ、また、ユニークな化学的、生理的特性を示し、DDSのキャリアあるいは造影剤の素材としても期待されている。最近では、樹状構造内に疎水性領域を設け、そこへ抗がん剤を内包させデリバリーさせるテクニックや²³⁾、腫瘍を造影するMRI造影剤の開発を行っている^{24, 25)}。

11. おわりに

私は2012年12月に熊本大学自然科学研究科（工学部物質生命化学科）に異動し、これからもこういった外部からコントロールするドラッグデリバリーシステムに関して研究を進めるつもりである。学部4年生4名からスタートした研究室は現在では博士課程1年の留学生を筆頭に17名の大所帯となった。ペプチド合成も液相法、固相法どちらもできるように実験環境は整ってきた。しかし、修士学生は先輩の姿を見ずに育ったためか、実験技術の基礎的なところがまだ弱い。エバポや結晶化、カラム精製のウンチクをまだ私が語っていない。溶媒乾燥は無視したまま。元素分析もしたことがない。私一人で研究室を切り盛りしているため、細かいところに全く目が届かないことが原因の一つではある。まだ満2歳半の研究室。一人前のおつかいもできない研究室を正しくドライブするためには、皆様からの助言が必要不可欠。私自身も外部からの刺激をたくさん受け、道に迷ったときは助けて頂きながら、楽しく研究を進めていきたい。

文献

1. 新留琢郎, 遺伝子デリバリーの世界におけるペプチドの役割, *Peptide News Letter, Japan*, No. 53, 3-6 (2004).
2. R. Weissleder, A clearer vision for in vivo imaging, *Nat. Biotechnol.*, **19**, 316-317 (2001).
3. A. S. Thakor, J. Jokerst, C. Zavaleta, T. F. Massoud, S. S. Gambhir, Gold nanoparticles: A revival in precious metal administration to patients, *Nano Lett.*, **11**, 4029-4036 (2011).
4. Y.-Y. Yu, S.-S. Chang, C.-L. Lee, C. R. C. Wang, Gold nanorods: Electrochemical synthesis and optical properties *J. Phys. Chem. B.*, **101**, 6661-6664 (1997).
5. T. Niidome, M. Yamagata, Y. Okamoto, Y. Akiyama, H. Takahashi, T. Kawano, Y. Katayama, Y. Niidome, PEG-modified gold nanorods with a stealth character for in vivo applications, *J. Controlled Release*, **114**, 343-347 (2006).
6. S. Yamashita, Y. Niidome, Y. Katayama, T. Niidome, Photochemical reaction of poly(ethylene glycol) on gold nanorods induced by near infrared pulsed-laser irradiation, *Chem. Lett.*, **38**, 226-227 (2009).
7. T. Niidome, Y. Akiyama, K. Shimoda, T. Kawano, T. Mori, Y. Katayama, Y. Niidome, In vivo monitoring of intravenously injected gold nanorods using near-infrared light, *Small*, **4**, 1001-1007 (2008).
8. T. Niidome, Y. Akiyama, M. Yamagata, T. Kawano, T. Mori, Y. Niidome, Y. Katayama, Poly(ethylene glycol)-modified gold nanorods as a photothermal nanodevice for hyperthermia, *J. Biomater. Sci.-Polym. Ed.*, **20**, 1203-1215 (2009).
9. A. Shiotani, Y. Akiyama, T. Kawano, Y. Niidome, T. Mori, Y. Katayama, T. Niidome, Active accumulation of gold nanorods in tumor in response to near-infrared laser irradiation, *Bioconjugate Chem.*, **21**, 2049-2054 (2010).
10. T. Niidome, A. Ohga, Y. Akiyama, K. Watanabe, Y. Niidome, T. Mori, Y. Katayama, Controlled release of PEG chain from gold nanorods: targeted delivery to tumor, *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 4453-4458 (2010).
11. A. M. Derfus, G. von Maltzahn, T. J. Harris, T. Duza, K. S. Vecchio, E. Ruoslahti, S. N. Bhatia, Remotely triggered release from magnetic nanoparticles, *Adv. Mater.*, **19**, 3932-3936 (2007).
12. A. Barhoumi, R. Huschka, R. Bardhan, M. W. Knight, N. J. Halas, Light-induced release of DNA from plasmon-resonant nanoparticles: Towards light-controlled gene therapy, *Chem. Phys. Lett.*, **482**, 171-179 (2009).
13. S. E. Lee, G. L. Liu, F. Kim, L. P. Lee, Remote optical switch for localized and selective control of gene interference, *Nano Lett.*, **9**, 562-570 (2009).
14. S. Yamashita, H. Fukushima, Y. Akiyama, Y. Niidome, T. Mori, Y. Katayama, T. Niidome, Controlled-release system of single-stranded DNA triggered by the photothermal effect of gold nanorods and its in vivo application, *Bioorg. Med. Chem.*, **19**, 2130-2135 (2011).
15. H. Fukushima, S. Yamashita, T. Mori, Y. Katayama, T. Niidome, Sequential release of single-stranded DNAs from gold nanorods triggered by near-infrared light irradiation, *Chem. Lett.*, **41**, 711-712 (2014).
16. Y. Sakamura, M. Yoshiura, H. Tang, T. Mori, Y. Katayama, T. Niidome, Thermal enhancement of gene transfection in tumor cells mediated by the photothermal effect of gold nanorods, *Chem. Lett.*, **42**, 767-768 (2013).
17. Y. Niidome, T. Niidome, S. Yamada, Y. Horiguchi, H. Takahashi, N. Nakashima, Pulsed-laser induced fragmentation and dissociation of DNA immobilized on gold nanoparticles, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **445**, 201-206 (2006).
18. H. Tang, H. Kobayashi, Y. Niidome, T. Mori, Y. Katayama, T. Niidome, CW/pulsed NIR irradiation of gold nanorods: effect on transdermal protein delivery mediated by photothermal ablation, *J. Controlled Release*, **171**, 178-183 (2013).
19. D. Pissuwan, K. Nose, R. Kurihara, K. Kaneko, Y. Tahara, N. Kamiya, M. Goto, Y. Katayama, T. Niidome, A solid-in-oil dispersion of gold nanorods can enhance transdermal protein delivery and skin vaccination, *Small*, **7**, 215-220 (2011).
20. M. Ohsaki, T. Okuda, A. Wada, T. Hirayama, T. Niidome, H. Aoyagi, In vitro gene transfection using dendritic poly(L-lysine), *Bioconjugate Chem.*, **13**, 510-517 (2002).
21. Y. Sugao, K. Watanabe, Y. Higuchi, R. Kurihara, S. Kawakami, M. Hashida, Y. Katayama, T. Niidome, NF κ B decoy delivery using dendritic poly(L-lysine) for treatment of endotoxin-induced hepatitis in mice, *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 4990-4995 (2009).
22. K. Watanabe, M. Harada-Shiba, A. Suzuki, R. Gokuden, R. Kurihara, Y. Sugao, T. Mori, Y. Katayama, T. Niidome, In vivo siRNA delivery with dendritic poly(L-lysine) for the treatment of hypercholesterolemia, *Mol. Biosyst.*, **5**, 1306-1310 (2009).
23. T. Niidome, H. Yamauchi, K. Takahashi, K. Naoyama, K. Watanabe, T. Mori, Y. Katayama, Hydrophobic cavity formed by oligopeptide for doxorubicin delivery based on dendritic poly(L-lysine), *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **25**, 1362-1373 (2014).
24. T. Niidome, N. Chijiwa, T. Yamsaki, K. Yamada, T. Mori, T. Naganuma, H. Utsumi, K. Ichikawa, Y. Katayama, Change in Overhauser effect-enhanced MRI signal in response to uPA highly expressing in tumor, *Chem. Lett.*, **43**, 999-1001 (2014).
25. T. Niidome, R. Gokuden, K. Watanabe, T. Mori, T. Naganuma, H. Utsumi, K. Ichikawa, Y. Katayama, Nitroxyl radicals-modified dendritic poly(L-lysine) as a contrast agent for Overhauser-enhanced MRI, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **25**, 1425-1439 (2014).

にいとめ たくろう
 熊本大学大学院自然科学研究科
 niidome@kumamoto-u.ac.jp
<http://www.chem.kumamoto-u.ac.jp/~niidome>

細胞外マトリックス由来ペプチドを利用した がん組織選択的リボソームの開発

1. はじめに

人工脂質二分子膜の閉鎖小胞であるリボソームは、生体膜由来のリン脂質で構成されており、生体適合性を有し、水溶性薬物、脂溶性薬物、高分子などの化合物を封入・保持可能であること、さらにリボソーム表面に標的細胞選択的なアンテナ分子（抗体・糖など）を修飾することで、標的組織への送達効率を向上させることが可能となる。近年では、遺伝子送達のためのナノキャリアとしても期待されている。我々は、さらにリボソームに標的指向性を付与する目的で、がんや血管内皮細胞選択的な移行性を付与する物質として、野水らが、探索スクリーニングしてきた細胞外マトリックスの基底膜構成成分であるラミニン由来の活性ペプチドに着目した¹⁾。これらの活性ペプチドには、インテグリンや細胞膜貫通型プロテオグリカンであるシンデカンを受容体として細胞種特異的に接着するものが存在し、リボソームに標的指向性を付与する分子リガンドとしての応用が期待されていた。そのような背景から、様々ながん細胞の増殖や転移過程、血管形成過程において、密接に関与するシンデカンと相互作用するAG73（ラミニン $\alpha 1$ 鎖のGドメインにおいてはLG4ドメインに存在するペプチド）をリボソーム表面に修飾することで、がん治療に有用な細胞選択的なドラッグデリバリーシステム（DDS）の開発が可能となると考えた（図1）。

以下、著者らが進めているアプローチを中心として、特に遺伝子や薬物、さらには診断用超音波造影剤を内封したがんや新生血管選択的なAG73リボソームについて紹介する。

2. AG73リボソームによる遺伝子デリバリー

まず、がん細胞に高発現していることが知られているシンデカン-2と選択的に相互作用するAG73ペプチドを表面に修飾したリボソームの作製を試みた。*in vivo*での適応を考えた場合には、肝臓や脾臓などの細網内皮系（RES）に存在するマクロファージに捕捉されやすいことが懸念される^{2,3)}。RESの回避には、ポリエチレングリコール（PEG）を修飾する方法があり、全身投与後の血中安定性、滞留性の向上につながり、標的部位への移行性を高め、内封した薬物や遺伝

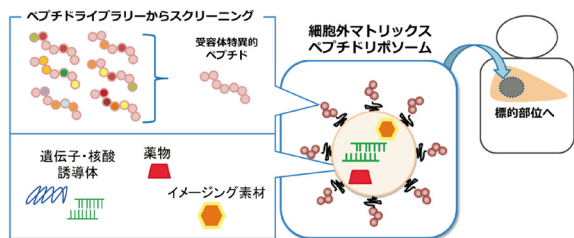


図1 細胞選択的な薬物・遺伝子・イメージング素材のデリバリーを可能とする細胞外マトリックスペプチドリボソームの開発

子の十分な効果を得る上で重要であると考えられている^{4,5)}。

そこで、PEGリボソームのPEG鎖へのAG73ペプチドの修飾を行い、AG73-PEGリボソームを作製した。具体的には、DOPG、DOPE、DSPE-PEG₂₀₀₀-OMe、DSPE-PEG₂₀₀₀-Malを構成脂質とするリボソームを逆相蒸発法により調製し、PEG末端のマレイミド基（Mal）とペプチド末端のシステインをチオエーテル結合させ、ペプチドをPEGリボソームに修飾した。また、プラスミドDNA（pDNA）のリボソームへの内封にはポリカチオン（PLLあるいはPEI）を用いた。293T細胞とシンデカン-2を高発現している293T-Syn2細胞を用いて、AG73-PEGリボソームの細胞との相互作用、遺伝子導入効果を比較検討したところ、AG73-PEGリボソームはシンデカンを介して細胞と相互作用することが示唆された。さらにAG73-PEGリボソームは、AG73ペプチドとシンデカン-2の相互作用に引き続き細胞内への遺伝子導入能を有することを明らかにした（図2a, b）。

*In vivo*への適用を考えた場合、PEGをリボソーム表面に修飾することは、リボソーム自身の血中安定性、血中滞留性を向上させる上で、重要と考えられる。しかしながら、PEG修飾によって、リボソーム

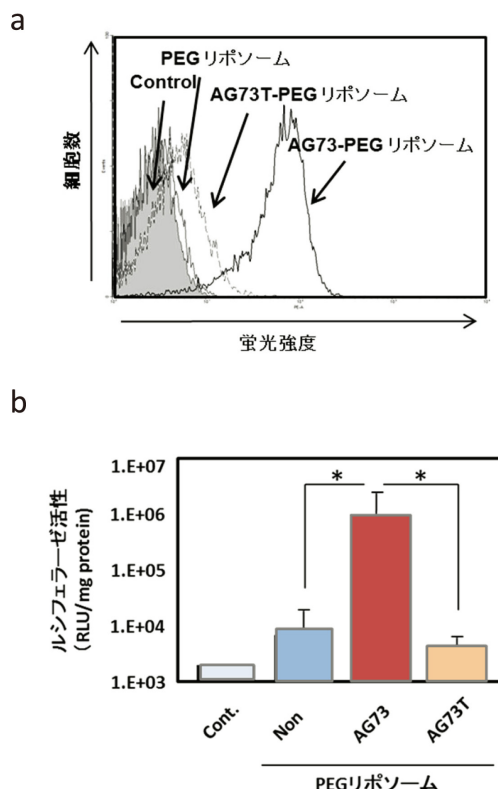


図2 AG73リボソームによるシンデカン2高発現細胞への遺伝子デリバリー

a; フローサイトメトリーによるシンデカン2高発現細胞と各種リボソーム（AG73ペプチドあるいはスクランブルペプチド（AG73T）をPEGリボソーム表面に修飾）との相互作用性の結果を示している。b; ルシフェラーゼ遺伝子をコードした発現プラスミドDNAを内封した各種リボソーム（AG73ペプチドあるいはスクランブルペプチド（AG73T）をPEGリボソーム表面に修飾）によるシンデカン2高発現細胞への遺伝子デリバリーの結果を示している。

の表面に水和層が形成され、エンドソームから細胞質への移行（エンドソームエスケープ）などの細胞内動態が阻害されることが報告されている⁶⁾。そこで、AG73-PEG リポソームのエンドソームエスケープ能について調べた。AG73-PEG リポソームの遺伝子導入効率は、エンドソーム崩壊試薬として知られるクロロキン存在下において、上昇することが示された。このことから、導入遺伝子を効率よくエンドソームエスケープさせ、細胞質へと移行させることが、より高い遺伝子発現を誘導するために必要であり、改善の余地があると考えられた。そこで、近年開発を行ってきた新規の超音波造影剤ガス封入リポソーム（バブルリポソーム：BL）と超音波（US）を利用した技術に着目した。これまでに我々は、BLとUSの併用により効率の良いキャビテーション（超音波による音圧の急激な変化により気泡が生じ破裂すること）を誘導し、*in vitro* および *in vivo* において遺伝子導入が可能であることを明らかにしてきた^{7,8)}。また、超音波造影剤とUSの併用により、細胞膜の透過性が亢進することや細胞膜の流動性、構造に様々な影響を与えることが報告されている⁹⁾。

上記の理由から、AG73-PEG リポソームのエンドソームエスケープ能を改善させるために、BLとUSを併用し、遺伝子導入効率増強効果について検討した。方法としては、AG73-PEG リポソームを293T-Syn2細胞に取り込ませた数時間後に、BLとUSの併用により、細胞外からのキャビテーション誘導を行った。その結果、BLとUSを併用することで、AG73-PEG リポソームのエンドソームエスケープが促進し、遺伝子導入効率が顕著に改善できることが明らかとなった（図3、4）¹⁰⁻¹²⁾。本法は、様々な標的指向性を有するDDSキャリアの効果を効率よく増強させるシステムとして期待される。

3. AG73リポソームによる抗がん剤デリバリー

AG73リポソームは、抗がん剤をがん細胞へと選択的にデリバリーさせるDDSキャリアとしての応用も期待される。そこで、抗がん剤として知られるドキソルビシンを内封したAG73リポソームの調製を試みた。

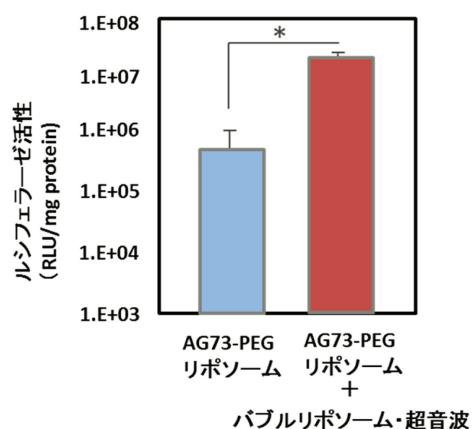


図3 バブルリポソームと超音波を併用するAG73リポソームによる遺伝子デリバリー

3-1. ドキソルビシン内封 AG73-PEG リポソームの調製と殺細胞効果¹³⁾

はじめに逆相蒸発法及びリポソーム内外のpH勾配を利用したリモートローディング法により、ドキソルビシン内封PEGリポソーム（Dox-PEG）を作製した後に、Cys-AG73ペプチドを加え、2項と同様にDSPE-PEG₂₀₀₀-Malのマレイミド基（Mal）にペプチド修飾し、ドキソルビシン内封AG73-PEGリポソーム（AG73-Dox）とした。AG73-Doxの細胞相互作用性を293T-Syn2およびマウス大腸がん由来細胞（colon26）を用いて、フローサイトメトリーより調べた。その結果、AG73-Doxはシンデカン-2を介して相互作用し、細胞内へと取り込まれることが示唆された。さらに共焦点顕微鏡で観察してみると、24時間後以降で核の断片化が観察され、48時間後では断片化している細胞がより多く見受けられた。この現象と相関して、Dox-PEG及びスクランブルペプチドで修飾したドキソルビシン内封PEGリポソーム（AG73T-Dox）の処理群と比較して、有意な殺細胞効果を認めたことから、AG73リポソームは抗がん剤のDDSキャリアとして十分に機能することが示された。

先述したように2項では遺伝子内封AG73リポソームを細胞内へと取り込ませた後に、BLとUS照射を併用すると、細胞外からのキャビテーション誘導により、AG73-PEGリポソームのエンドソームエスケープが促進し、遺伝子導入効率が顕著に改善できることを示した。そこで、同様にAG73-Doxの細胞内取込み後に、BLとUSの併用法を試みたところ、ドキソルビシンが細胞質内で効率的に放出され、それが殺細胞効果の増強に繋がることも明らかとなった。

3-2. ドキソルビシン内封 AG73-PEG リポソームの *in vivo* での有用性評価¹⁴⁾

AG73-Doxの*in vivo*での有用性を明らかにするために、担がんモデルマウス（colon26細胞移植モデルマウス）を用いて、AG73リポソーム（AG73-L）自身のがん組織内局在及び生体内分布について調べた。顕微鏡観察の結果、がん組織内に分散しているだけでなく、がん組織内血管に強く接着していることが明ら

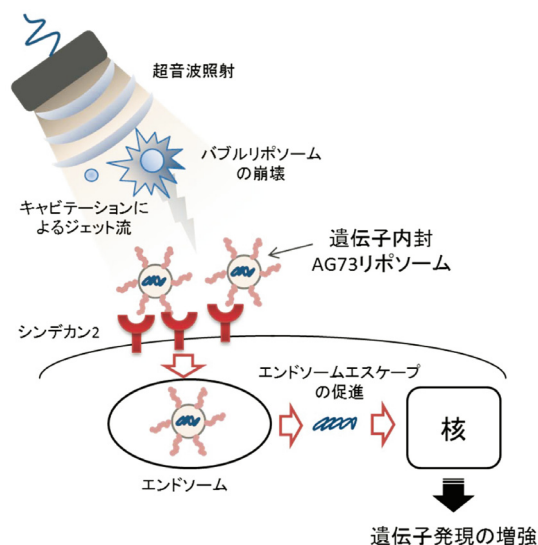


図4 バブルリポソームと超音波を併用するAG73リポソームによる遺伝子デリバリー

かとなった。次にドキシソルピシンを封入させた AG73-Dox のがん縮小効果について検討を行なった。さらに AG73-Dox は、Dox-PEG では Free Dox と比較し、有意ながん縮小効果を認めた。これは AG73-Dox が EPR 効果によるがん組織への蓄積だけではなく、がん組織内血管にも集積し、新生血管の増殖を抑えることでがん縮小効果を増強したものと考えられる。

よって、AG73リポソームは、がん治療における抗がん剤デリバリーにおいて、有用な DDS キャリアとなりうるものと期待される。

4. 診断用超音波造影ガスを封入した AG73リポソームの開発¹⁵⁾

2, 3 項において、AG73リポソームが、がん治療において有用な DDS キャリアとしての可能性を示した。一方、がん治療を行なうにあたり、がん病巣を検出するための診断イメージング法は必要不可欠である。中でも、超音波検査は、その安全性から臨床現場でも広く汎用されている。そこで AG73リポソームが、がん組織及び、がん組織内血管への集積性を有するという知見を生かし、診断用超音波造影ガスを封入した AG73リポソーム (AG73-BLs) を作製し、がん組織選択的な超音波造影剤としての有用性を評価した。大腸がんモデルマウスに AG73-BLs を投与した結果、AG73-BLs は、がん組織内に効率よく集積することで、高い超音波診断造影能を発揮できることが明らかとなった。これらの結果から、診断用超音波造影ガスを封入した AG73リポソームは、がん組織選択的な超音波造影剤として有用であることが示唆された。

5. 総括

様々な疾患と密接に関わっている基底膜成分であるラミニン由来の活性ペプチドを分子リガンドとして用いることにより、これまでに無い全く新しい細胞選択的、あるいは疾患特異的 DDS キャリアの開発に繋がることが期待される。現在、我々はラミニンのアミノ酸配列を網羅するペプチドライブラリー (ラミニンペプチドライブラリー) を利用して細胞特異的な活性ペプチド同定し、種々の疾患に特化した細胞選択的ペプチド修飾リポソームの開発を進めている。今後、新規 DDS キャリアとしてのペプチドリポソームを利用することで、疾患特異的かつ効率的な診断・治療システムの構築に繋がっていきたいと考えている。

6. 学生のみなさんへ

学生のみなさんは、様々な立場で、それぞれの研究テーマを日々熱心に進めていると思います。ラボにこもって一喜一憂あると思います。私も学生の頃は、「とにかく目先の結果、良い結果、インパクトのある結果、論文！」等々に追われていた気がします。最近、若手を中心とした研究会の開催を良く目にします。研究が上手く行っている時は良いかもしれませんが、悶悶とすることは、多々あると思います。そんな時、国内外の学会や小さな研究会等で、知り合った同世代の仲間とのコミュニケーションが「良いクスリ、良いサプリメント」になることがあります。是非、そのようなクスリを常備されることをおススメ致します。

す。また、色んな先生方と、何でも良いですから積極的にディスカッションできる姿勢を身につけて行ってください。意外な発想や、場合によっては、共同研究に発展するかもしれません。

7. 謝辞

本稿で紹介した研究成果は、東京薬科大学薬学部薬物送達学教室の多くの卒業生 (特に小俣大樹博士、濱野信人博士、角田由佳修士) の精力的な研究活動により得られた成果であり、また東京薬科大学薬学部病態生化学教室の野水基義先生、片桐文彦先生、帝京大学薬学部薬物送達学研究室の丸山一雄先生、鈴木亮先生、小田雄介先生、国際医療福祉大学医学部の江本精先生、東京医科大学医学部の森安史典先生、杉本勝俊先生、ネッパジーン (株)・早川靖彦氏、鈴木孝尚氏をはじめ多くの共同研究者の協力の賜です。ここに深く御礼申し上げます。また本研究は科学研究費補助金 (日本学術振興会)、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) の助成により、行うことができましたことを心より御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Nomizu, M.; Kim, W. H.; Yamamura, K.; Utani, A.; Song, S. Y.; Otaka, A.; Roller, P. P.; Kleinman, H. K.; Yamada, Y. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 20583-20590.
- 2) Hsu, M. J.; Juliano, R. L. *Biochim. Biophys. Acta.* **1982**, *720*, 411-419.
- 3) Schroit, A. J.; Fidler, I. J. *Cancer Res.* **1982**, *42*, 161-167.
- 4) Klibanov, A. L.; Maruyama, K.; Torchilin, V. P.; Huang, L. *FEBS Lett.* **1990**, *268*, 235-237.
- 5) Lee, K. D.; Hong, K.; Papahadjopoulos, D. *Biochim. Biophys. Acta.* **1992**, *1103*, 185-197.
- 6) Suzuki, R.; Takizawa, T.; Negishi, Y.; Hagiwara, K.; Tanaka, K.; Sawamura, K.; Utoguchi, N.; Nishioka, T.; Maruyama, K. *J. Control. Release.* **2007**, *117*, 130-136.
- 7) Negishi, Y.; Endo Y.; Fukuyama T.; Suzuki R.; Takizawa T.; Omata D.; Maruyama K.; Aramaki Y. *J. Control. Release.* **2008**, *132*, 124-130.
- 8) Duvshani-Eshet, M.; Baruch, L.; Kesselman, E.; Shimoni, E.; Machluf, M. *Gene Ther.* **2006**, *13*, 163-172.
- 9) Negishi, Y.; Omata, D.; Iijima, H.; Hamano, N.; Endo-Takahashi, Y.; Nomizu, M.; Aramaki, Y. *Biol. Pharm. Bull.* **2010**, *33*, 1766-1769.
- 10) Negishi, Y.; Omata, D.; Iijima, H.; Takabayashi, Y.; Suzuki, K.; Endo, Y.; Suzuki, R.; Maruyama, K.; Nomizu, M.; Aramaki, Y. *Mol. Pharm.* **2010**, *7*, 217-226.
- 11) Omata, D.; Negishi, Y.; Yamamura, S.; Hagiwara, S.; Endo-Takahashi, Y.; Suzuki, R.; Maruyama, K.; Nomizu, M.; Aramaki, Y. *Mol. Pharm.* **2012**, *9*, 1017-1023.
- 12) Fan, Z.; Kumon, R. E.; Park, J.; Deng, C. X. *J. Control. Release.* **2010**, *142*, 31-39.
- 13) Negishi, Y.; Hamano, N.; Omata, D.; Fujisawa, A.; Manandhar, M.; Nomizu, M.; Aramaki, Y. *Results Pharma Sci.* **2011**, *1*, 68-75.
- 14) Hamano, N.; Negishi, Y.; Omata, D.; Takahashi, Y.; Manandhar, M.; Suzuki, R.; Maruyama, K.; Nomizu, M.; Aramaki, Y. *Mol. Pharm.* **2013**, *10*, 774-779.

- 15) Negishi, Y.; Hamano, N.; Tsunoda, Y.; Oda, Y.; Chojimats, B.; Endo-Takahashi, Y.; Omata, D.; Suzuki, R.; Maruyama, K.; Nomizu, M.; Emoto, M.; Aramaki, Y. *Biomaterials*. **2013**, *34*, 501-507.

ねぎし よういち
東京薬科大学薬学部
薬物送達学教室
negishi@toyaku.ac.jp
<http://researchmap.jp/35j931k7/>

Schreiber 研究室留学体験記 ーユニークな化学者へー

1) はじめに

私は2013年5月より、主任教授であります林良雄先生の勧めもあり、米国に留学する機会を頂きました。留学先ですが、自身による電子メールでの問い合わせ、スカイプ面接を経て、the Broad Institute of Harvard and MIT, ハーバード大学において Stuart L. Schreiber 教授のご指導のもと、ケミカルバイオロジーおよび創薬化学分野の最先端を学ぶこととなりました。また、内藤記念科学振興財団から海外研究留学助成金を頂ける運びとなり、2年間の滞在が可能になりました。本留学体験記では、Schreiber 研究室での研究生活、研究概要、留学を通して得たこと・学んだことについて述べたいと思います。



薬師寺文華

2) The Broad Institute of Harvard and MIT, ハーバード大学について

ハーバード大学は、米国マサチューセッツ州ケンブリッジ市にある世界トップレベルの研究教育機関です。Stuart L. Schreiber 教授はハーバード大学での教授職に加え、the Broad Institute of Harvard and MIT を立ち上げ、大学研究室の枠を越えた大規模な研究

コラボレーションを可能にしています。Schreiber 教授は先の機関の founder の一人であることから、研究室は the Broad Institute の3階にあり、施設内あるいは MIT, MGH, ハーバードメディカルスクール, the Koch Institute, 製薬企業等、ケンブリッジ周辺にある大型研究機関と連携しながら実験・研究を遂行しています。研究テーマの進展に必要なことであれば最新の手法、設備を使用して制限なく実験を行うことが出来ますし、新しいことに積極的にチャレンジする姿勢も研究者として評価されるポイントでした。一方で、新聞や国際ジャーナルで特集されるようなスーパースター科学者の講演を直に拝聴できる機会も多く、筆者にとっては最高の研究環境でした。

3) Schreiber 研究室での生活

Schreiber 研究室ではコアタイムは無く、実験の内容やスケジュールも全て各々に任されています。拘束は無いものの、ほとんどのメンバーは土日にも実験を行っており、自主性を重んじながらも上手く研究室がまわる様子に感銘を受けました。グループミーティングは1-2週間に一度あり、各回2人の発表者がパワーポイントを使用してテーマの背景や進捗を45分程度発表した後、質問を受けるという形で進みます。院生、ポスドクを含め、発表内容のクオリティは高く、質疑応答も活発でした。他に、院生が主導するジャーナルクラブがあり、最新の文献を用いた勉強会を行っています。Schreiber 研究室の研究テーマは多様であるため、各々が主体的に研究を展開していく様子に刺激を受けることも多く、類似の実験系での情報交換やコラボレーションの可能性を探るといった日常のやり取りは必須であり、研究の進展につながることであれば自由に進めて良いという雰囲気でした。逆に、その分野のエキスパートがいるのにディスカッションを怠っているようであれば、レイジーな人とみなされる空気がありました。必要な情報、実験手法が知りたければ、研究室外であれ自主的に出向くことが可能で、筆者も MIT や the Koch Institute において実験を行うことがありました。

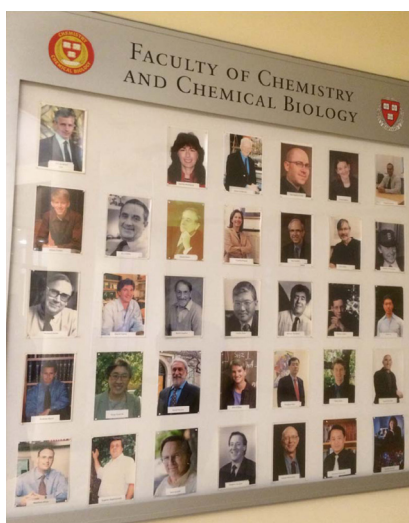


写真1 ハーバード大学 化学・化学生物学科 教授陣



写真2 Schreiber 研究室 グループ写真

4) Schreiber 研究室で行った研究概要

Schreiber 研究室では、ヒストンメチルトランスフェラーゼを標的とした低分子化合物による阻害剤と活性化剤の開発を試みました。まず、66,000個以上の

低分子化合物を用いたハイスループットスクリーニングを実施することで阻害剤と活性化剤のプライマリーヒットを見出しました。それらの再試験を行うことで候補化合物を絞った後、有機合成化学的手法による多様性指向型合成を実施しました。続いて、再合成した低分子化合物を用いた *in vitro* での活性試験として、dissociation-enhanced lanthanide fluorescence immunoassay (DELFA), ウェスタンブロッティング、放射測定試験を行いました。これらの活性試験より、阻害剤および活性化剤の候補化合物はともに所望の活性を有することを確認しました。さらに、標的タンパク質との相互作用を解析すべく、表面プラズモン共鳴測定、等温滴定型カロリメトリー、バイオレイヤー干渉法を試みました。その結果、阻害剤、活性化剤の両候補化合物において、バイオレイヤー干渉法にてタンパクとの相互作用を観察することができました。

5) 本留学を通して得たこと・学んだこと

筆者の専門は有機合成化学でしたが、本海外留学を経て、*in vitro* での分子細胞生物学的手法を用いた活性試験、低分子化合物とタンパクとの相互作用解析、細胞を用いた活性試験など他分野での実験遂行が可能となり、ユニークな研究者へと成長することが出来ました。また、異分野間でのコラボレーションの大切さと楽しさを学ぶ貴重な機会となりました。他に、研究室内外で積極的にコミュニケーションをはかることで、人脈の構築ならびに国際的な所作の習得に努めた過程も有意義な経験となっており、今後活かせるよう継続していく予定です。



写真3 ポストンの街並み

6) おわりに

アメリカ東海岸に位置するボストンは、レンガ造りの建物が印象的な歴史のある街並みを有しており、世界の学術レベルに加え、プロスポーツ、シンフォニー、バレエ、美術館等、季節を問わず楽しめるイベントが一年中あります。2013年度はレッドソックス(野球)がチャンピオン、2014年度はペイトリオッツ(フットボール)がチャンピオンと、2年間の滞在でボストン中が湧く出来事があり、「強い街ボストン」を印象付けるべく報道やパレードの盛り上がりは最高潮だったように記憶しています。以上の通り、多くの面で常にトップを維持しようとする気概の中で2年間研究に集中できたことは大きな財産であり、ユニーク



写真4 2013年レッドソックス優勝時ユニフォームを着た像

な研究者に変化した点を Schreiber 先生に褒めて頂けたことは自信につながりました。このような好機に恵まれたことに深く感謝し、今後も分野の枠にとらわれず新しいことに挑戦していきたいと思います。

Stuart L. Schreiber laboratory

URL: https://www.broadinstitute.org/chembio/lab_schreiber/home.php

やくしじ ふみか
東京薬科大学薬学部薬品化学教室
fyakushi@toyaku.ac.jp
<http://hinka-toyaku.s2.weblife.me/index.html>

PNJ 研究室紹介「National Cancer Institute, Center for Cancer Research, Chemical Biology Laboratory, Joel Schneider Laboratory」

はじめに

この度、PNJ 研究室紹介を執筆する機会を頂きました山田雄二と申します。私は東京薬科大学、野水基義研究室で2013年に Ph.D. を取得した後、アメリカ National Institutes of Health (NIH) の Joel Schneider 博士の下でポスドクをしています。

今回はその Joel Schneider 博士のグループについて紹介させていただきます。日本国外の研究室紹介ということで、留学先を決める参考にもしていただけるのではないかと思いますので、その点を意識しながら執筆させていただきます。

Schneider グループの所属について

少しわかりにくくて退屈かもしれませんが、NIH の組織構成の話にどうかお付き合いください。NIH



山田 雄二

は27の Institutes で構成されていますが, Schneider グループは National Cancer Institute (NCI) に属しています。NCI もまたいくつかの Center や Division に分かれていて, さらにその中に沢山の Laboratory があります。Schneider グループの所属は Center for Cancer Research (CCR) の Chemical Biology Laboratory (CBL) です。またまたさらに CBL にも複数の独立した PI がいてそのグループがあるのですが, Schneider グループはその中の一つということになります。Schneider 博士は2010年に42歳にして CBL の Chief となり, 現在では CCR の Deputy Director (副所長) も務めています。今回, 私がこのように若くて勢いのある方の下でポストドクをさせてもらっているのは非常に幸運であると思っています。

研究室のある Frederick について

NIH はメリーランド州の Bethesda キャンパスが本部ですが, Bethesda から車で1時間程北上したところに Frederick という小さな町があります。ちなみに Bethesda から車で10分ほど南に行くとワシントン DC になります。Frederick には Fort Detrick と呼ばれる陸軍基地があり, その敷地の一部を NCI が使用しています。Bethesda にも NCI はあるのですが, Frederick の NCI は特に NCI-Frederick と呼ばれており, Schneider グループの属する CBL もこの NCI-Frederick の中にあります。Frederick は Bethesda に比べると少し田舎で日本人も少ないですが, 住み



Frederick ダウンタウンの一画

やすくてのどかでとてもいい町です。一月の家賃も Bethesda で働く方が多く住む Rockville に比べると数百ドル単位で安く, 経済的にとても助かります。誤解のないように説明しておきますと, 家賃が安い田舎と言っても, 周りに買い物をするショッピングセンターやレストランなどは必要以上に存在しています。Frederick のダウンタウンは Historic District と呼ばれ古い建造物が保存されていて, 色々なおしゃれな雑貨屋やレストランが並んでいます。また, このダウンタウンの南側には Carroll Creek という小さな運河が東西を貫く形で流れ, 市民の散歩道となっています。また, ダウンタウン西部から細長く伸びるように存在している Baker Park という大きな公園も, Frederick のランドマークの一つです。このように週末には近場で散歩やスポーツ, バーベキューなどをして過ごすことができます。・・・もちろん実験の合間を縫ってです。

Chemical Biology Laboratory (CBL) について

CBL では癌やエイズの新たな診断, 治療方法の開発を目的に, 低分子薬物, ペプチド, 糖, 高分子などの材料を扱った様々な基礎研究が行われており, 有機化学, 生物学, 分析化学, 計算化学などの分野の研究者が働いています。設備として CBL の有する NMR 室や分析室, NCI-Frederick 内にある電子顕微鏡や共焦点レーザー顕微鏡などのその他の共同機器を利用することで一般的な実験はほぼ行うことができます。CBL は NCI の中だけでなく他の NIH や大学のグルー



Baker Park の広場



CBL メンバーの集合写真。手前でしゃがんでいるのが Schneider 博士 (撮影日: 2013年11月)



Schneider 博士が独立した際に撮影されたと思われる写真 (撮影日: 2010年某日???)

ブとも積極的に共同研究を行っています。現在のところ CBL には日本人は自分 1 人しかいない超少数派ですが、今年新たに 2 人がそれぞれ別のグループに加わる予定です。

Schneider グループについて

現在 Schneider グループのメンバーは Schneider 博士の下にアメリカ人のポスドクが 2 人と博士課程の学生が 1 人、インド人のポスドクが 1 人、そして将来の期待される日本人ポスドク (?) が 1 人という構成になっています。Schneider 博士は 2010 年に Delaware 大学から移って来られたのですが、自分が入った 2 年前にはその時に連れて来た博士課程の学生が 4 人残っていました。その学生達もこの秋に最後の 1 人が卒業予定です、年内に新しいポスドクが 3 人 (アメリカ人、中国人、イスラエル人) 加入して完全にポスドクみの体制なる予定です。毎週行われるグループミーティングでは 1 人が研究の進捗状況を、1 人が論文紹介を行っています。また、自分達の分野で他のグループが現在どのような研究を行っているのかを把握することを目的に、それぞれが担当する学術雑誌から関係する最新の論文をリストアップし、情報を共有し合うということも試みています。

Schneider グループの研究について

Schneider グループは低分子薬物やタンパク、細胞の局所デリバリーを目的とした自己組織化ペプチドゲルの研究をメインに行っています。この研究では分子デザインから合成、自己組織化メカニズムの解明、物理的性質や薬物放出性能の評価、そして薬物や細胞とゲルの相互作用の解析などが幅広く含まれています。Schneider グループは自動ペプチド合成機を 4 台、精製用 HPLC を 6 台、LC/MS、CD spectrometer、粘弾性測定機器、細胞培養室などを有していて、ペプチドの合成から解析までをスムーズに行うことができます。研究対象としている β ヘアピンペプチドは温度や pH、塩濃度などを引き金としてフォールディングし、疎水性相互作用で連結されていくことで繊維ネットワークを形成し、ゲル化します。化学的な架橋は一切必要ありません。ゲル化の際に薬物や細胞があれば、このネットワークの中にそれらを直接且つ均一的に包埋することができます。このペプチドゲルの一つの特徴は、氷上でゾル状のペプチド溶液を 37℃ まで温めるとゲル化するというので、この性質により熱に弱いタンパクや細胞も最小限のダメージで包埋することができます。もう一つの利点は物理的な破壊に対して自己修復能があることです。これにより注射器を通してゲルを組織に直接インジェクションしても、その組織で再び元の粘弾性を持つゲルに戻ることができます。これらの利点を活かしたペプチドゲルによる局所デリバリーシステムは癌治療や再生医療などに幅広く応用できると考えられています。現在は上記の研究の他に、抗菌性を示す β ヘアピンペプチドや組織接着性を有するデキストランゲルの研究なども行われています。

Schneider 博士について

研究室を紹介するにあたってはボスの人柄も重要なポイントだと思いますので、Schneider 博士のバックグラウンドや性格についても少し書いておきたいと思います。Schneider 博士は有機化学を専攻して Ph.D. を取得し、これまでに様々なペプチド及びタンパクの分子デザインの研究をされてきました。現在では自己組織化によりゲルを形成する β ヘアピンペプチドの研究が主軸となっています。前述のように役職として CBL の Chief と CCR の Deputy Director を任されていることから、彼が研究者としてだけでなくリーダーとしても優秀であることが伺えます。人柄としてはとにかく明るく優しい人で、常に仕事の面でもプライベートの面でも気に掛けてくれています。気さくで冗談を言うことも多いので、自宅の庭に生えていたキノコを「抗癌剤を抽出するんだ!」と言って持ってきた時は本気なのか冗談なのか判断するのに時間がかかりました。これは同僚の Scott いわく 100% serious とのことでした。普段はおおらかな方ですが、研究の話になると割と細かいポイントまで現象を明らかにしたがる繊細な性格に変わります。グループミーティングでは Schneider 博士の質問と話し込みによって 1 人に対して 3 時間かかってしまうこともしばしばです。しかし、そんな彼の下でこそ学ぶことが沢山あると感じています。

おわりに

同じ NIH でも Frederick と Bethesda キャンパスでは違った雰囲気があり、留学先として良い部分、悪い部分がそれぞれあると思います。もちろんボスとの相性もありますが、自分はどちらかと言えば Frederick の方が合っていたかもしれません。もし NIH を留学先に考えている方がおられましたら、是非 NCI-Frederick も選択肢の一つに入れてもらえたらと思います。

最後に、この度研究室紹介を執筆する機会を頂きました保住建太郎先生をはじめとする PNJ 編集委員の先生方にこの場を借りて御礼申し上げます。

Joel Schneider laboratory

<http://ccr2.cancer.gov/resources/Cbl/Scientists/Schneider.aspx>

やまだ ゆうじ
yuji.yamada@nih.gov

第52回ペプチド討論会

日時：2015年11月16日 (月) ~ 18日 (水)

会場：平塚市中央公民館

(〒254-0047 神奈川県平塚市追分 1 番 20 号)

ホームページ：<http://www.jps52.com/>

主催：日本ペプチド学会

共催：日本化学会・日本生化学会・日本農芸化学会・
日本薬学会・日本蛋白質科学会・
日本糖質学会・日本ケミカルバイオロジー学会

協賛：有機合成化学協会

討論主題：

- 1 アミノ酸およびペプチドの化学
- 2 生理活性ペプチドの単離、構造決定および合成
- 3 ペプチド合成の新規な戦略と方法論
- 4 ペプチドの構造－機能相関
- 5 ペプチドの医学・薬学的研究
- 6 ペプチドに関連したケミカルバイオロジー
- 7 ペプチドを用いる材料科学的研究
- 8 その他広くペプチド科学に関する研究

発表形式：口頭（英語・日本語）またはポスター

発表申し込み方法：「発表申込」より入力フォームをダウンロードし、E-mailにて送付

発表申込・要旨受付：

2015年7月1日（水）～8月31日（月）17：00

受諾通知：E-mailにて通知

参加登録料：事前登録（7月1日（水）～10月16日（金）まで）一般：ペプチド学会員・共催、協賛学会員 6,000円（プロシーディング代込）、非会員 13,000円（プロシーディング代込）、学生：ペプチド学会員・共催、協賛学会員 3,000円（プロシーディング代なし）、非会員 6,000円（プロシーディング代なし）（10月17日以降は一般の方が2,000円、学生の方が1,000円高くなります）

懇親会：ホテルサンライフガーデンにて
11月17日19：00より

問い合わせ先

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2
大阪大学蛋白質研究所有機化学研究室
第52回ペプチド討論会事務局
担当者名：北條裕信
TEL：06-6879-8601
FAX：06-6879-8603
E-mail：hojo@protein.osaka-u.ac.jp

第47回若手ペプチド夏の勉強会開催のお知らせ

第47回若手ペプチド夏の勉強会は中村浩蔵先生（信州大学）、小山正浩先生（信州大学）、山田圭一先生（群馬大学）のお世話で以下のように開催されます。

日時：2015（平成27）年8月9日（日）～11日（火）

場所：信州塩尻・天然温泉 アスティカタおか

〒399-0711 長野県塩尻市片丘東山9215-1401

TEL: 0263-52-7600, FAX: 0263-52-0074

URL: <http://ast-kataoka.com/>

（JR 塩尻駅下車、車で20分）

世話人：小山正浩、中村浩蔵（信州大学 学術研究院（農学系）食品分子工学研究室）、山田圭一（群馬大学 大学院理工学府 分子科学部門）

（お問い合わせは E-mail: 47wakapep@shinshu-u.ac.jp までお願い致します）

第21回ペプチドフォーラム 『ペプチドと創薬－ペプチド科学と創薬の 新しい接点と可能性を探る－』

日時：2015年8月29日（土）12：00～受付開始

会場：東京薬科大学千代田サテライトキャンパス

（千代田区富士見2-14-23 東京通信病院管理棟
5F, JR 飯田橋駅西口徒歩5分）

主催：日本ペプチド学会

共催：日本薬学会、日本化学会

世話人：林 良雄（東京薬大薬）、

玉村啓和（東京医歯大生材研）

〔招待講演〕

ペプチドを基盤とした中分子創薬研究－抗 HIV 剤の
創製（東京医歯大生材研）玉村啓和

キラリ化合物の有効活用を目指した医薬品探索技術の
開発（京大院薬）大石真也

生体由来ペプチドを基にした創薬基盤研究－NMUR
アゴニストの創製（東京薬大薬）高山健太郎

性ホルモン依存性疾患治療薬を指向したペプチド性
KISS1R 作動薬 TAK-683の創製（武田薬品）西澤直城
ゆらぎの制御による高性能な分子標的ペプチド医薬の
創出（東工大生命理工）門之園哲哉

革新的バイオ医薬品創製に向けたファージライブラリ
による機能性抗体・ペプチドのデザイン（鹿児島大院
理）伊東祐二

参加申込：8月24日（月）までに下記 E-mail アドレス
（事務局）宛に申込。

参加費：無料

問合・申込先：

〒192-0392 東京都八王子市堀之内1432-1

東京薬科大学薬学部薬品化学教室

Tel: 042-676-3275 E-mail: pep-f21-ml@toyaku.ac.jp

URL: <http://hinka-toyaku.s2.weblife.me/cn12/pg244.html>

市民フォーラム2015 ーいのちを支えるアミノ酸・ペプチドー

日時：2015年11月15日（日）13：00～16：00

会場：東海大学（予定）

（〒259-1292 神奈川県平塚市北金目4-1-1）

ホームページ：<http://www.jps52.com/>

主催：日本ペプチド学会

後援：東海大学・平塚市

講演者（敬称略）および講演題目：

・味の素株式会社 イノベーション研究所

主任研究員 黒澤 渉

「身近なアミノ酸の働きと未来への可能性」

・株式会社鈴廣蒲鉾本店 魚肉たんぱく研究所

所長 植木暢彦

「かまぼこ屋のノウハウを活かした魚肉ペプチドの
健康機能性」

・武田薬品工業株式会社 化学研究所

主任研究員 新居田 歩

「ペプチド性医薬品の創製」

・長浜バイオ大学 バイオサイエンス研究科

准教授 向井秀仁

「一群の新しい生理活性ペプチド、クリプタイト：
からだをコントロールするシャドープレイヤー」

参加費：無料

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2
大阪大学蛋白質研究所有機化学研究室
第52回ペプチド討論会事務局
担当者名：北條裕信
TEL：06-6879-8601
FAX：06-6879-8603
E-mail: hojo@protein.osaka-u.ac.jp

第8回武田科学振興財団薬科学 シンポジウム開催のご案内

参加登録・発表申込を受付中です！！

拝啓 時下、ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて来る2016年1月21日（木）～22日（金）に、武田薬品工業(株)研修所（大阪府吹田市）におきまして、下記のとおり「第8回武田科学振興財団薬科学シンポジウム」を開催いたします。

今回は、木曾良明先生（長浜バイオ大学）、上杉志成先生（京都大学）、佐々木茂貴先生（九州大学）、堅田利明先生（東京大学）、周東 智先生（北海道大学）に組織委員をお願いし、「生命分子から薬を創る－中分子薬を中心に－」“Biomolecule-Based Medicinal Science: Featuring Mid-Size Drugs”をテーマに開催いたします。

海外から10名、国内から10名の著名な研究者を迎え、昼間のシンポジウムは勿論のこと、夜も合宿形式でディスカッションが可能です。また、ポスターセッションも企画しており、優秀なポスターには、褒賞金50万円（合計5件）が授与されます。

なお、ポスター応募の締切りは9月30日（水）、参加登録の締切りは10月30日（金）となっております。

ぜひ、より多くのおみなさまにご応募・ご参加いただけますことを、心よりお待ちしております。

敬具

記

1. 会議名：第8回武田科学振興財団薬科学シンポジウム
2. テーマ：「生命分子から薬を創る－中分子薬を中心に－」
“Biomolecule-Based Medicinal Science: Featuring Mid-Size Drugs”
3. 会 期：2016年1月21日（木）～22日（金）
4. 会 場：武田薬品工業(株)研修所
（大阪府吹田市山田南50-2）
5. ポスター発表応募締切：2015年9月30日（水）
* 応募要領はホームページをご覧ください。
6. 参加登録締切：2015年10月30日（金）
★ホームページ経由でご登録ください。

7. 参加費：無料 / 希望者宿泊無料（抽選により限定220室）

8. お問合せ先：

第8回武田科学振興財団薬科学シンポジウム事務局
〒541-0047

大阪市中央区淡路町3-6-13 (株)コングレ内

Tel: 06-6292-6048 Fax: 06-6292-6066

E-mail: takedasci@congre.co.jp

本シンポジウムホームページ

<http://www.takeda-pharma.jp>

武田科学振興財団のホームページ

<http://www.takeda-sci.or.jp/>

9. 招待講演者およびプログラム（※ Tentative）

1月21日（木）

9：00 Registration

9：55 Opening Remarks

10：00 Session 1

・ Oral Druggable Space beyond the Rule of 5: Insights from Drugs and Clinical Candidates

Jan Kihlberg: Department of Chemistry, BMC, Uppsala University, Sweden

・ Hunting of Oral Bioactives by Herbalomics

James Tam: School of Biological Sciences, Nanyang Technological University, Singapore

11：10 Coffee Break

11：20 Session 2

・ Oral Availability of Peptides

Horst Kessler: Department Chemistry, TUM Institute for Advanced Study (IAS), Germany

・ Pseudo-natural Products for the Drug Discovery

Hiroaki Suga: Department of Chemistry Graduate School of Science, The University of Tokyo, Japan

12：30 Lunch

13：30 Poster Session

15：20 Session 3

・ Peptide Drugs to Target G Protein-coupled Receptors

Annette Beck-Sickinger: Institute of Biochemistry, Leipzig University, Germany

・ Cryptides: Endogenous Bioactive Peptides Hidden in Protein Structures

Hidehito Mukai: Graduate School of Bioscience, Nagahama Institute of Bio-Science and Technology, Japan

・ Peptidome Analysis and Discovery of New Drug Targets

Naoto Minamino: Department of Molecular Pharmacology, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, Japan

17：05 Coffee Break

17：15 Session 4

・ ‘Houdini’ Proteins: Discovery and Applications of Ultrafast Inteins

Tom W. Muir: Department of Molecular Biology,

7th International Peptide Symposium

日時：平成27年12月 9 日（水）～11日（金）

会場：

Matrix Auditorium (30 Biopolis Street, SINGAPORE S138671)

ホームページ： <http://www.ips2015singapore.com/>

発表申込：締切 9 月30日（水）

参加登録：事前参加登録締切 9 月30日（水）(Regular)

300SGD, (Student) 150SGD (10月 1 日以降は (Regular)

450SGD, (Student) 300SGD)

Pacificchem 2015 (2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies)

日時：平成27年12月15日（火）～20日（日）

会場：

Hawaii Convention Center, Hilton Hawaiian Village, Hilton Waikiki Beach, Hyatt Regency Waikiki, Marriott Waikiki Beach, Royal Hawaiian, Sheraton Waikiki (Waikiki, Hawaii, USA)

ホームページ： <http://www.pacificchem.org/>

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）

（東京薬科大学薬学部薬品化学教室）

TEL・FAX 042-676-3275

e-mail: yhayashi@toyaku.ac.jp

中馬 吉郎（新潟大学理学部化学科）

TEL・FAX 025-262-6160

e-mail: chuman@chem.sc.niigata-u.ac.jp

中瀬 生彦（大阪府立大学ナノ科学・材料研究センター）

TEL・FAX 072-254-9895

e-mail: i-nakase@21c.osakafu-u.ac.jp

保住 建太郎（東京薬科大学薬学部）

TEL・FAX 042-676-5670

e-mail: hozumi@toyaku.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

（本号編集担当：保住 建太郎）