



# PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN

No.98

2015年10月

THE JAPANESE PEPTIDE SOCIETY

<http://peptide-soc.jp>

## 第52回ペプチド討論会の開催にあたって

第52回ペプチド討論会をお世話させていただきます大阪大学蛋白質研究所の北條です。現在、東海大学の稲津敏行教授と片山秀和講師とともに、神奈川県平塚市の中央公民館で開催するべく準備を進めております。このお話をお引き受けいたしました時には、私は前職の東海大学におりましたため、その時お約束した通り神奈川で開催することといたしました。また、最近関東方面での開催がなかったため、開催地のバランスを考え、神奈川での開催にこだわりました。遠隔地の公共施設での開催となり、多くの問題に対処が必要でしたが、日本ペプチド学会をはじめ、多くの皆様からのご支援により、ようやく開催できる運びとなりました。紙面を借りて皆様に御礼申し上げます。

今月初めに皆様方からの演題申し込みを締め切り、現在、要旨集作成を進めております。今年度は口頭発表52題（内訳：受賞講演3題、招待講演2題、一般21題、若手26題）、ポスター発表約130題の申し込みを頂きました。公共施設ということで、開場時間の変更がままならず、初日の開始時間を通常より1時間遅い10



北條 裕信

時といたしました。このことにより、口頭発表件数をいくつか減らさざるを得ず、何人かの先生には口頭発表からポスター発表へのご変更をお願いいたしました。お詫び申し上げますとともに、快く変更に応じてくださった先生方に御礼申し上げます。昨年と比較してポスターの件数が減りましたが、ポスター会場の規模を考えると、ほぼ適切な件数となりました。会場となります中央公民館は、築後かなり経っており、これまでペプチド討論会で用いられた会議場に比べると、いささか見劣りすることは否めません。しかしメインホールは700名の収容が可能であり、またポスター会場等も余裕があり、皆様に活発にご議論頂くのに十分な施設であると思っております。

今回の討論会におきましても、招待講演者のHyungsik Won先生 (Konkuk University), Min-Duk Seo先生 (Ajou University) を含め多くの韓国研究者の方々にご参加頂けることになっております。日韓の学術交流がますます発展することを期待しております。また、先生方のご協力により海外研究者の口頭発表が増え、討論会の国際化が少しずつ進んでいることも感じております。

本年度の学会賞は、生理活性ペプチドの同定発見等数々のご業績を上げられた南野直人先生（国立循環器病センター）に授与されることになりました。先生の受賞講演は討論会の締めくくりとして18日の最後の



第52回ペプチド討論会 ポスター



市民フォーラム2015 ポスター

セッションで行われます。奨励賞は、臼井健二先生（甲南大学）と片桐文彦先生（東京薬科大学）に授与されます。ご講演は、学会賞講演の前に行われます。先生方の益々の研究のご発展を祈念するとともに、日本ペプチド学会への相変らぬご支援をお願いする次第です。また記念講演会への皆様の積極的なご出席をよろしくお願い申し上げます。

ペプチド討論会の前日11月15日には、東海大学医療技術短期大学講堂にて市民フォーラムを開催いたします（<http://www.jps52.com/#/blank/c22f1>）。産学の第一線でご活躍の方々に、アミノ酸、ペプチドについてわかりやすく解説して頂きます。こちらにもお時間がありませんでしたらぜひご参加をお願い致します。その後、中高生セミナーと題して地元の中学生、高校生向けに東海大学の先生お二人に薬の開発を目指したご研究についてお話頂きます。

最後に、ペプチド討論会を開催するにあたり、多くの企業、財団から協賛金、広告、企業展示やランチョンセミナー等を通してご支援・ご協力を賜りました。この場をお借りして篤く御礼申し上げます。また、準備と運営、プログラム編成等にご協力頂いております組織委員の皆様、日本ペプチド学会事務局の柄崎令子様にご心よりお礼申し上げます。この学会を通して皆様同士の活発な情報交換、共同研究の推進、また国内外の交流がなされることを願っております。

ほうじょう ひろのぶ  
大阪大学蛋白質研究所  
hojo@protein.osaka-u.ac.jp  
<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/organic/index.html>

## 糖鎖修飾の多様性に着目した糖ペプチド ライブラリ構築技術の開発と機能解析・利用

### 1. はじめに

この執筆の機会を与えていただいた大阪府立大学の中瀬生彦先生に感謝申し上げます。私は現在日本ペプチド学会非会員（入会します）の新顔であります。学生時代から糖化学と天然物合成の世界で学び、三十路に入ってから飛び込んだNEDOプロジェクト<sup>1)</sup>で糖鎖自動合成技術を糖ペプチド合成技術へと展開する仕事を与えられたことで初めてアミノ酸に触れ、10年ほど糖ペプチドを取り扱ってきました<sup>2)</sup>。本稿ではその中で主なターゲットとしてきたムチン（mucin）、特にMUC1のタンデムリピート領域の糖鎖修飾に着目した研究の概要をペプチドの糖鎖修飾の特徴と共に紹介させていただきます。



比能 洋

### 2. ペプチドと糖鎖修飾とムチン

糖鎖修飾はポリペプチドの主要な翻訳後修飾の一つであるが、リン酸化、メチル化、アセチル化等の他の修飾と異なり、糖鎖構造自体に高度な多様性が存在する点が難点であり魅力でもある。例えば、あるペプチ

ド中に5カ所の修飾部位がある場合、リン酸化であれば $2^5=32$ 通りの組み合わせが存在すると簡単に計算できるが、糖鎖修飾の場合は“糖残基の種類×水酸基数×新規不斉点の組み合わせ”という不規則な多様性が糖鎖自体に生じるため組み合わせの正確な予測は困難である。もう一つの糖鎖情報の特徴としてその外向性がある。生物進化において糖鎖修飾は情報の向きで厳密に制御されており、細胞質や核においてはリン酸化等と同様に2進数情報として取り扱える単糖修飾が選択されており、細胞表面や細胞外に提示されるポリペプチドの修飾には小胞体やゴルジ装置内での多層多段階糖鎖修飾が選択されている<sup>3)</sup>。すなわち糖鎖修飾の多様性は外向きの複雑系情報であり、免疫、感染、分化など生物の多様性を前提とした選択の場面で主に利用されている。この糖鎖の外向き情報の特徴がムチンにおいて端的に現れる。ムチンは生物が分泌する粘液成分糖タンパク質であり、セリン、トレオニン、プロリンを豊富に含む繰り返し領域を有し、この領域がムチン型糖鎖と呼ばれるN-アセチルガラクトサミンから始まる糖鎖で高度に修飾されている。ムチンではこのムチン型糖鎖が構造と修飾位置の両面で不規則に配置されており、ポリペプチドのタンデムリピート構造がこの複雑性を増幅させている。一方、このタンデムリピート構造は一分子内に翻訳後修飾情報の増幅機能を内包しているとみなすこともでき、特に、血清中にこの分子が放出された際にこの特性が顕著となる。実際に、モノクローナル抗体作製法が確立した後、がん組織を抗原として免疫して得られた抗体の多くがムチン、特にMUC1（図1）を認識したことから、数多くの認識パターンを有する抗MUC1抗体が作製され、その診断性とエピトープに関する検証が実施された<sup>4)</sup>。その結果、ほとんどの抗体がタンデムリピート領域を認識することが確認されたが、作製された抗体ごとの疾患特異性や感度の違いがどのような特性に由来するかを見極めるには糖鎖修飾を考慮する必要があるようであった。この、“ようであった”という無責任な言葉を選んだ理由は、当時は主に糖分解酵素処理によりその抗原性が変化する現象に基づいた糖鎖依存性の解析を行っており、その真のエピトープ構造や糖鎖修飾パターンとの相関を正確に把握していなかったことに由来する。

### 3. 糖ペプチドライブラリ合成法の開発

これらの背景に基づき、私がNEDOプロジェクトに参加した際に設定されていた課題はこのMUC1タンデムリピート領域の単位構造である20アミノ酸残基部分の糖鎖構造の多様性に対応したライブラリ作製技術を西村（北海道大学教授）が考案した酵素的糖鎖自動合成技術を活用して実現することであった。すなわち、ペプチド配列は固定し、糖鎖修飾パターンのみでライブラリ化することが目標であった。当時は様々な



図1 MUC1の模式図（n = タンデムリピート数、ξ = 不規則ムチン型糖鎖）

糖ペプチドの精密合成技術は報告されていたが、ポストドクがその合成に専念しても特定の糖ペプチド構築までに年単位の時間がかかる状況であり、とにかくその所用時間を短縮し、並列化可能とすることに注力した。まず、西村研の糖ペプチド合成研究経験者や、この分野の先駆者である東海大学の中原先生、稲津先生、マインツ大学のKunz先生等のご意見を伺うところから開始し、糖鎖自動合成法のアイデアと融合したルートを徹底的に考えた。その結果以下の3点の問題点が抽出された。

- I. 原料となる糖アミノ酸の合成・入手が困難であり、通常のパепチド合成のように過剰量使用したくない。
- II. 実は糖鎖伸長よりペプチド伸長の方が操作工程が多く時間がかかる。
- III. ペプチドの化学的伸長法と糖鎖の酵素的伸長法を組み合わせる際の精製操作が煩雑で時間がかかる。

そしてこの問題を克服するため、次のような4つの検討項目が抽出された。

- ①ムチン型糖アミノ酸（ペプチド合成のアミノ酸に相当する）の量的確保
- ②糖アミノ酸の効率的カップリング条件の構築
- ③糖ペプチドの水溶性プライマーへの変換
- ④酵素的糖鎖伸長とプライマーからの切り出し

プライマーとは西村が糖鎖自動合成法のために考案した糖鎖を保持した水溶性高分子である<sup>5-7)</sup>。さて、この検討をするうえで、糖アミノ酸合成はどうしても工程数が多くなるため、通常のアミノ酸と比較すると安価にすることは難しい。そこで、必要なアミノ酸の共通中間体を受注生産できるようにし、そこから1週間以内に必要糖アミノ酸へ誘導できるルートを構築した。この中間体は東京化成工業株式会社より市販されており<sup>8)</sup>、最終糖アミノ酸も現在は医化学創薬株式会社から一通り入手可能である<sup>9)</sup>。ライブラリ構築を目指す以上、スループットの高い固相合成を採用することになるのであるが、貴重な糖アミノ酸を過剰量使用することは避けたかった。そこで、マイクロ波照射による反応の加速に着目し、シングルモードのマイクロ波反応装置を改造して検討した。その結果、レジロード量に対し、1.5等量の糖アミノ酸を用いて50℃を維持するように攪拌しながらマイクロ波を当て続けたところ、20分で95%以上カップリングが完了することが判明した。この反応効率室温で12時間反応を実施した場合とほぼ同じであり、劇的な加速効果が確認された<sup>10)</sup>。この時試作したマイクロ波照射型装置の改良版が、東京理化機械株式会社より発売されている<sup>11)</sup>。次に、合成した糖ペプチドのプライマー化であるが、従来法と同様に重合性末端を導入して作製する場合は毎度その重合度の管理が必要であり、システインなど、ラジカル重合に不向きのアミノ酸側鎖の影響を受けることが予想された。そこで、西村が考案したオキシム形成による糖鎖捕捉法<sup>12)</sup> (glycoblotting法と呼んでいる)を応用し、アミノオキシ基を櫛状に提示した水溶性ポリマーを作製した。このglycoblotting法の応用により、糖ペプチド合成においてアセチルキャッピングを行い、終末反応

としてアセチルキャッピングの代わりにケトン基を有する5-オキソヘキサン酸などを導入することにより、レジンから切り出し・エーテル沈殿・脱保護を行った糖ペプチド粗製混合物から完全長の糖ペプチドのみを選択的に水溶性ポリマーに取り込み、限外濾過操作のみで分離することが可能となった。この糖ペプチドプライマーは糖鎖自動合成法と同様に糖転移酵素による糖鎖伸長反応にて使用した低分子試薬の分離および選択的に切断した最終糖ペプチドの回収の段階でそれぞれ限外濾過操作を繰り返すのみで目的の糖ペプチドが回収可能である<sup>13)</sup>。この手法ではカラム精製を省略できるため各工程の迅速化・並列化が可能となった(図2)<sup>14)</sup>。なお、最後の選択的糖ペプチド切断反応を行うため、N末端のケトンリンカー導入時(または直

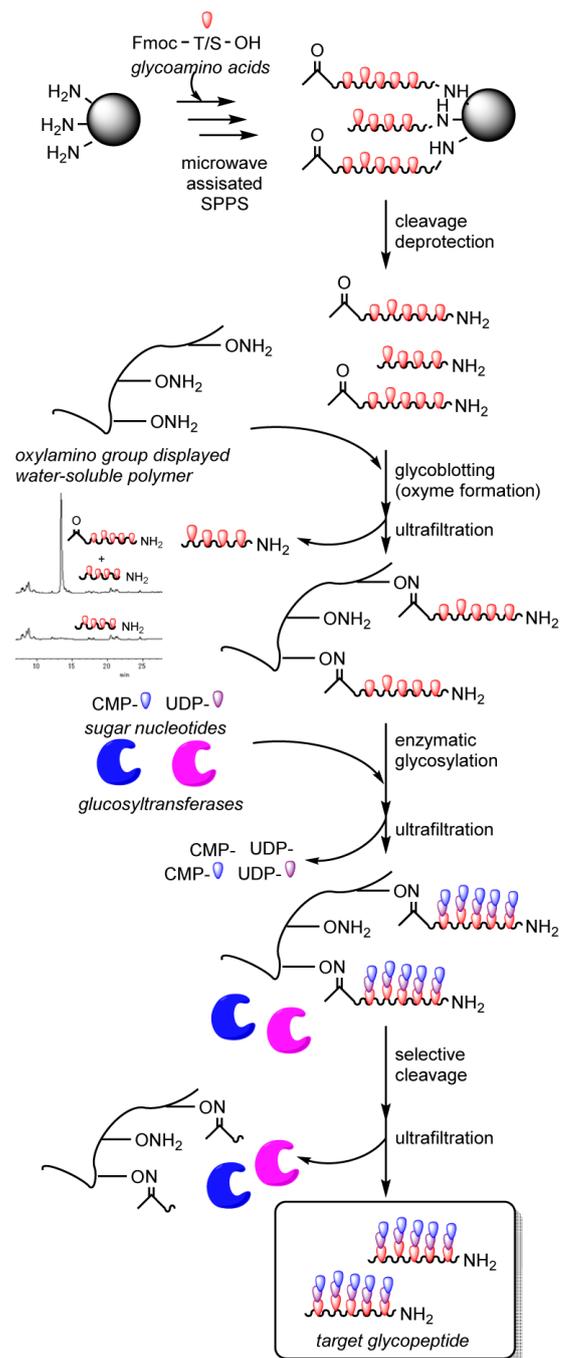


図2 糖ペプチド迅速合成法の概要

前)に光反応性リンカー<sup>13)</sup>や酵素認識配列<sup>14)</sup>を導入する方法を採用した。後に、水溶性プライマーにデンドリマーを採用することにより、粘性を下げると共に限外濾過の選択率を向上させたアミノオキシ提示プライマーを作製し、糖鎖伸長過程の完全自動化を達成している<sup>15)</sup>。残念ながら、アミノオキシ提示型のプライマーは現在のところ市販されていない。

#### 4. 糖ペプチド提示マイクロアレイの作製と利用

糖ペプチドライブラリの迅速合成が可能となったため、合成した糖ペプチドの機能評価の仕組みづくりを開始した。まずは、抗MUC1モノクローナル抗体のエピトープ解析であるが、我々は広島大学の河野先生がヒト肺腺癌株をマウスに投与することにより作製し、KL-6 (Krebs von den Lungen-6)と命名された抗MUC-1抗体<sup>16)</sup>に着目した。興味深いことに、KL-6は癌ではなく間質性肺炎の診断薬として認可されている。また、KL-6はシアル酸を外すと反応しなくなることからシアル化糖鎖抗原とも呼ばれている。我々は合成糖ペプチドライブラリを96穴のマイクロアレイ上に固定し、KL-6との反応性を調査したところ、MUC1タンデムリピートの特定のトレオニン残基にシリアルTと呼ばれる3糖構造が含まれている場合に陽性となることが判明した。さらに、陽性糖ペプチドを基板に固定し、ペプチド構造を絞り込んだ糖ペプチドとの競合アッセイを行ったところ、最小エピトープはヘプタペプチドPDTRPAPにシリアルT糖鎖が結合した構造であることが明らかとなった<sup>17)</sup>。興味深いことに、このエピトープ構造は糖鎖を3糖以上に伸長してもその強度がほとんど変化することなく陽性であることから糖鎖よりもペプチド側を積極的に認識していることが示唆された。そこで、糖鎖修飾に伴いペプチドの配座が変化しているのではないかと予測し、NMR解析の結果から各糖ペプチドの溶液中の配座を予測したところ、3糖のうち最初のN-アセチルガラクトサミンの結合と3つ目のシアル酸の結合に伴い、糖結合部位周辺のペプチド配座とその自由度が大きく変化していることが示された<sup>18)</sup>。すなわち、ペプチドの糖鎖修飾によるペプチドの配座に対する影響がバイオマーカーの指標となっていることが示唆された。これらの結果に興味を持ち、糖ペプチド一つ一つを個別に評価する96wellのアッセイ系から一斉解析可能なマイクロアレイへの展開を行った。マイクロアレイ基板は、糖鎖・糖脂質糖鎖固定化マイクロアレイ<sup>19)</sup>を共同開発した住友ベークライト株式会社が有する非特異吸着抑制基板にアミノオキシ基提示能を追加し表面処理したものを作製していただいた<sup>20)</sup>。この基板にケトン基を終末反応として導入したペプチドや糖ペプチドをDNAマイクロアレイやでスポットすると自発的にオキシム形成反応が進行し、ペプチド・糖ペプチドの提示型マイクロアレイが作製できる<sup>20)</sup>。そこで、MUC1タンデムリピート領域のペプチド・糖ペプチドライブラリを提示したマイクロアレイを作製し、実際の臨床検査に使用されているものを含む様々な抗MUC1抗体(8種)のエピトープ解析を実施した結果、KL-6のみが明快な糖鎖修飾特異性を示した。また、他の抗体群はPDTR領域(図1参照)を中心とした未修飾ペプチドを認識

し、糖鎖修飾によってその認識能が増減すること、特に、この領域に糖鎖修飾を受けた糖ペプチドではその認識能が増強される傾向を示した<sup>20)</sup>。これらの変化は糖鎖修飾に伴う配座変化が関係していると思われる<sup>18)</sup>。最近、STD-NMRによりこれらの抗体はペプチドと共に糖の一部を認識していることが示された<sup>21)</sup>。一方、PDTR領域以外のセリン/トレオニン残基に糖鎖修飾を受けた糖ペプチドは認識能が低減する傾向が示された。これらの糖鎖修飾に伴う抗原としての認識能の増減は調査した抗体ごとに異なっており、これらの差異が疾患特異性と連動していることが示唆された。さらに、同じマイクロアレイを用いて癌患者が有する自己抗体の調査を行ったところ、患者ごとに自己抗体の分布が異なることが明らかとなった。また、調査した中ではシリアルTと呼ばれる3糖を含む糖ペプチドに対し、特に強い自己抗体分布を示す傾向が確認された<sup>20)</sup>。これらの自己抗体の分布と疾患の重篤度や予後との関係性は今後詳細に調査する必要があるが、自己抗体の分布は自己免疫による治療作用の経歴であると共に、自己免疫疾患とも関係することが予想され、より詳細な研究と展開による医療への応用が期待される(図3)<sup>9)</sup>。

#### 5. 総括

以上、自己紹介を兼ねて糖ペプチド合成の加速と合成糖ペプチドライブラリを用いた機能解析研究への展開について報告させていただいた。ここではMUC1タンデムリピート領域の20アミノ酸上へのムチン型糖鎖の修飾に絞った研究を報告させていただいたが、これらの技術はあらゆる糖ペプチド合成へと応用可能である<sup>2,9)</sup>。本技術群は糖ペプチド合成技術の裾野を広げ、糖鎖研究を専門としない研究者でも糖鎖修飾を標的とした研究や開発を可能とすることを目的として開発したものである。未だ糖ペプチドライブラリの構築と利用は糖鎖を専門としない研究者にとってハードルの高い標的であるが、本技術群は少なくとも受託研究としては取り扱い可能となっており<sup>9)</sup>、本学会の関係者の多くは試薬や装置さえ入手可能であれば対応できると思われる<sup>8,9,11,19,22)</sup>。

糖鎖による翻訳後修飾は人間社会と同様になかなかつかみどころのない泥沼のように感じられる標的である。しかし、これこそがその多様性に対応するために生命が選択した外向きのシグナルであり、洋服を着るような程度の規則をもって表面に露出して、他者に直感的な内部情報を発信しているものである。その代表例が血液型や本稿で紹介した疾患関連抗原であり、その服を着ている中身への影響は少ないが、免疫・感染・細胞分化等の組織的差別化の場面で重要な役割を果たしているのであろう。このような情報を紐解くためには一定のライブラリを作製し、選択させるという操作を繰り返す進化工学的な方法が有力であるが、2進法(4進法、20進法でもよい)の規則になかなか乗らない糖鎖修飾の世界ではこの泥の中で確実に歩を進めるための技術群<sup>2,9,23)</sup>が助けになると感じている。ここで紹介した技術群がその一助になることを期待すると共に、皆様のご助言をいただきながら、その活用・改良・革新に今後も精進していきたい。

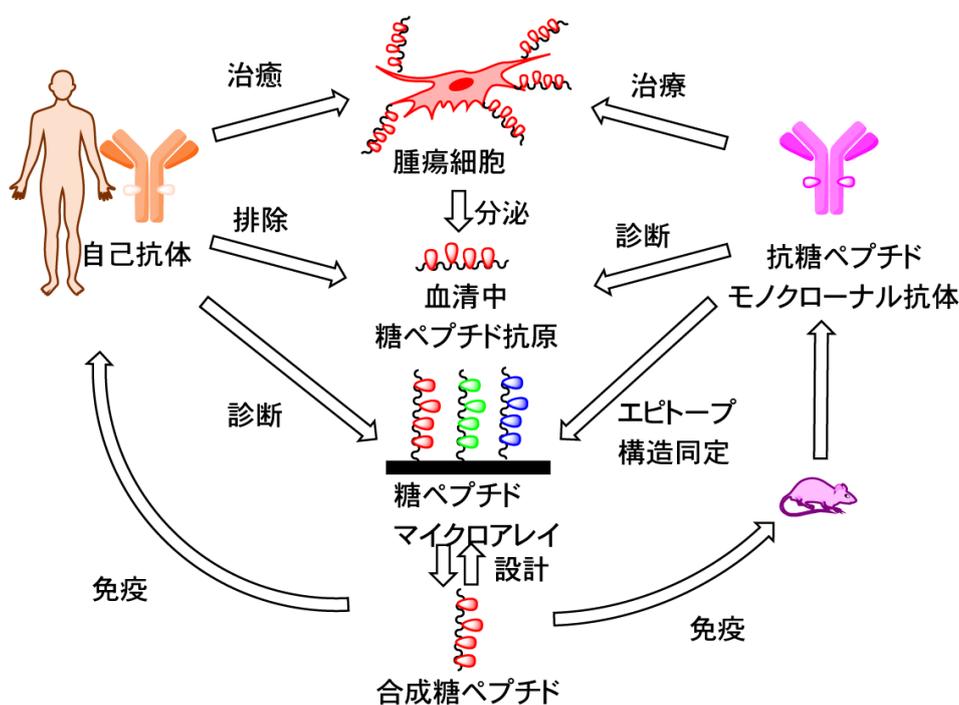


図3 癌診断・治療に向けた合成糖ペプチド活用サイクル

## 6. 謝辞

ここで紹介した成果は産業技術総合研究所および北海道大学において西村紳一郎教授の下で（または共に）実施したものである。西村教授をはじめとし、本研究に関わった皆様（特に塩野義製薬株式会社の麓昌高博士、大藪巨樹博士、住友ベークライト株式会社の五十嵐幸太氏、高田渉氏、医化学創薬株式会社の成地健太郎博士、三好利尚氏）に感謝申し上げます。さらに、今年10月から埼玉大学助教となった松下隆彦博士の貢献はひとときわ大きいものであり、感謝申し上げます。本研究は糖鎖エンジニアリングプロジェクト（NEDO）、未来創薬・医療イノベーションプロジェクト（JST）、科学研究費補助金（JSPS）の助成、住友ベークライト株式会社より寄付講座設立等のご支援をいただき実施したものである。重ねて感謝申し上げます。

## 参考文献

- 1) [http://www.nedo.go.jp/activities/ZZ\\_00353.html](http://www.nedo.go.jp/activities/ZZ_00353.html).
- 2) <http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g4/publications.html>.
- 3) Essentials of Glycobiology, eds. A. Varki *et al.*, Cold Spring Harbor Lab Press, Cold Spring Harbor, NY; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301239>.
- 4) M. R. Price *et al.*, *Tumor Biol.*, **19**, 1-20 (1998).
- 5) S.-I. Nishimura, K. Matsuoka, Y. C. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5657-5660 (1994).
- 6) S.-I. Nishimura, K. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 10555-10556 (1997).
- 7) K. Yamada, E. Fujita, S.-I. Nishimura, *Carbohydr. Res.*, **305**, 443-461 (1998).
- 8) <http://www.tcichemicals.com/ja/jp/product/glycochem/index.html>.
- 9) <http://soyaku.co.jp/>.
- 10) T. Matsushita, H. Hinou, M. Kuroguchi, H. Shimizu, S.-I.

Nishimura, *Org. Lett.*, **7**, 877-880 (2005).

- 11) <http://www.eyela.co.jp/products/mws1000/index.shtml>.
- 12) S.-I. Nishimura, K. Niikura, M. Kuroguchi, T. Matsushita, M. Fumoto, H. Hinou, R. Kamitani, H. Nakagawa, K. Deguchi, N. Miura, K. Monde, H. Kondo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 91-96 (2005).
- 13) M. Fumoto, H. Hinou, T. Matsushita, M. Kurogoshi, T. Ota, T. Ito, K. Yamada, A. Takimoto, H. Kondo, T. Inazu, S.-I. Nishimura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 2534-2537 (2005).
- 14) M. Fumoto, H. Hinou, T. Ota, T. Ito, K. Yamada, A. Takimoto, H. Kondo, H. Shimizu, T. Inazu, Y. Nakahara, S.-I. Nishimura, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 11804-11818 (2005).
- 15) T. Matsushita, I. Nagashima, M. Fumoto, T. Ota, K. Yamada, H. Shimizu, H. Hinou, K. Naruchi, T. Ito, H. Kondo, S.-I. Nishimura, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 16651-16656 (2010).
- 16) N. Kohno, S. Kyoizumi, Y. Awaya, H. Fukuhara, M. Yamakido, M. Akiyama, *Chest* **96**, 68-73 (1989).
- 17) N. Ohyabu, H. Hinou, T. Matsushita, R. Izumi, H. Shimizu, K. Kawamoto, Y. Numata, H. Togame, H. Takemoto, H. Kondo, S.-I. Nishimura, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 17102-17109 (2009).
- 18) T. Matsushita, N. Oyabu, N. Fujitani, K. Naruchi, H. Shimizu, H. Hinou, S.-I. Nishimura, *Biochemistry* **52**, 402-414 (2013).
- 19) <http://www.sumibe.co.jp/product/s-bio/index.html>.
- 20) T. Matsushita, W. Takada, K. Igarashi, K. Naruchi, F. Garcia-Martin, M. Amano, H. Hinou, S.-I. Nishimura, *BBA General Subject* **1840**, 1105-1116 (2014).
- 21) H. Coelho, T. Matsushita, G. Artigas, H. Hinou, F. J. Canada, R. Lo-Man, C. Laclerc, E. J. Cabrita, J. Jimenez-Barbero, S.-I. Nishimura, F. Garcia-Martin, F. Marcelo, *J.*

Am. Chem. Soc. **137**, 12438–12441 (2015).

22) <http://www.peptide.co.jp/custom/carbohydrate>.

23) H. Hinou, K. Hyugaji, F. Garcia-Martin, S.-I. Nishimura, F. Albericio, *RSC Advances* **2**, 2729–2731 (2012).

ひのう ひろし  
北海道大学先端生命科学研究院  
hinou@sci.hokudai.ac.jp  
<http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g4/index.html>

## 生体内合成化学治療を実現する ～動物内で生理活性分子を合成～

### 1. はじめに

理研に移動して、「田中生体機能合成化学研究室」という研究室名を頂いて3年が経過した。私達の研究室では、生きている動物内での生理活性分子の多段階合成にチャレンジしている。従来のように、薬理活性や生理活性を持つ分子を体内に導入して、治療を行うのではなく、「生体内合成化学治療」と呼ぶ方法で、血中内や標的臓器上での反応や試薬開発を行い、ある時間枠にピンポイントで生理活性分子を直接動物内で合成して治療の実現を目指している。活性や毒性のない原料や試薬を体内に導入して、体内の特定の場所で時空間的に生理活性分子を創製し、治療する試みである(図1)。チャレンジングなテーマではあるが、(1)生体内で起こっている新奇な有機合成反応を発見・開発し、そして(2)ある特定の時間に試薬や原料を、体内の標的臓器や細胞に運ぶ、この2つの点を解決すれば、動物内でも「生理活性分子の合成」が実現できると真剣に考えている。本研究紹介では、これら2つの点に対する著者の取り組みを紹介し、「生体内合成化学治療」へ向けた戦略の1つを紹介する。



田中 克典

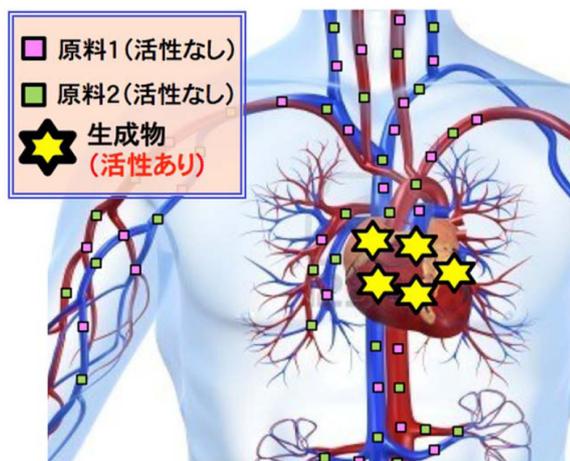


図1 生体内合成化学治療の例：心臓での合成研究

### 2. 生体内で起こっている新奇な有機合成反応を発見・開発する

私達は、特に窒素上にアルキル基を持つ共役イミン(N-アルキル共役イミンと称する)の反応性に焦点を当てて研究を進めている。窒素上に「電子を引く」置換基を持つイミンの反応性については、これまで多くの有機合成化学者が研究を行ってきた。一方、窒素上にアルキル基を持つ共役イミンに関しては、ほとんど例がない(図2)。アルキル基を持つイミンは、加水分解や酸、あるいは熱に対して非常に不安定であり、重合を起こしたり分解すると信じられてきたために、その反応性については詳細には調べられておらず、有機合成にほとんど利用されてこなかった。しかし、N-アルキル共役イミンは、生体内に沢山存在する共役アルデヒド(例えば脂質代謝産物)と、これもまた生体内に存在するリジンなどの1級アミンから容易に得られるため、生体内に沢山存在すると考えられる(図2)。

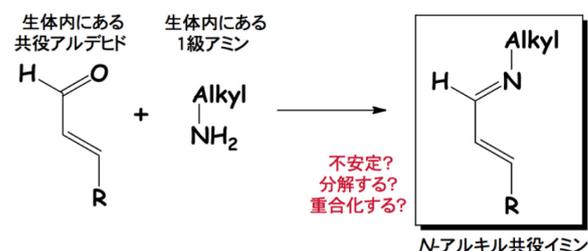


図2 意外と検討されていない共役イミンの反応性

私達は、「N-アルキル共役イミンには、有機合成化学者がこれまでに見落としていた新奇な反応性を秘めており、この反応性が生体内での重要な機能を担っているのではないかともし、この新しい反応性をその機能を含めて見つめ直したならば、その反応性を逆に利用して、生体内で有効に合成研究ができ、生体機能を操ることができるのではないかと考えた。実際に私達は、N-アルキル共役イミンがこれまで予想されていなかった「見過ごされてきた」反応性を示すことを幾つか明らかにしてきた。

例えば、これまでに共役アルデヒドに対して1,2-あるいは1,3-アミノアルコールやジアミンを作用させると、対応する共役イミンやアミノアセタールが得られると信じられてきた。しかし最近、中間に生じる共役イミンが速やかに形式的な[4+4]環化反応を起こし、実は8員環化合物である1,5-ジアザシクロオクタンが15分程度で定量的に生成していることを突き止めた(図3)<sup>1)</sup>。アミンが過剰に存在すると、さらに安定化合物として8員環架橋体構造に変化することも明らかにした<sup>2)</sup>。8員環化合物は共役イミンと平衡下に存在すると考えられるが、アミンの隣接位にある水酸基やアミノ基(図3でXと示した原子)がアミノアセタールを形成することにより環状生成物を安定化させるためである。さらにイミンが[4+4]環化反応を起こす遷移状態を解析したところ、水酸基やアミノ基は二重結合と相互作用して、反応基質のイミン同士を近づけるとともに、二重結合の電荷をより分極させて、反応自体も促進させていることが明らかとなった(図3)<sup>1)</sup>。長い有機合成化学の歴史の中で、図3のような共役イミンが汎用されてきたにも拘らず、8員

環化合物が報告されていなかったという事実は驚きである。

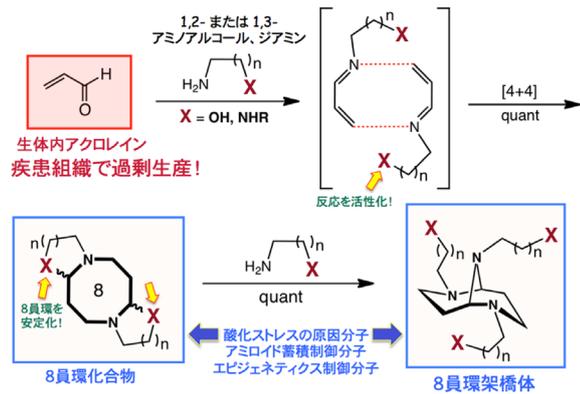


図3 アクロレインとアミノアルコール、ジアミンとの反応による8員環形成

ここで私達は、1,3-ジアミンが、スペルミンやスペルミジンなどの天然ポリアミンの部分構造であることに注目した(図5参照)。ポリアミンも共役アルデヒドと速やかに反応して、同様な8員環化合物を与えるのではないかと考えた。そこで、アクロレインに対してスペルミンを代表とする様々なポリアミンを有機溶媒中、または水中で反応させたところ、予想したように共役イミンから[4+4]環化反応が速やかに進行した(図5)<sup>3)</sup>。さらにスペルミンに対してアクロレインを過剰量作用させると、時間経過とともに8員環が連なったポリマーが得られ、このポリマーは最終的にシート状のハイドロゲルを与えた。このハイドロゲルの化学構造については、様々な1,3-ジアミンとのモデル反応の結果から、一部の単位構造に8員環架橋構造が含まれることによって、非可逆な架橋ポリマー構造が形成されていると考えている(図5)。

### 3. 酸化ストレス時に生体内で進行するアクロレインとアミンの[4+4]反応が生体内機能を制御する

さて、動脈硬化やアルツハイマー、あるいは癌などの酸化ストレスを要因とする疾患の原因物質として、これまでにポリアミンなどから酵素酸化により生じる毒性物質、アクロレインがその候補として議論されている。アクロレインはタンパク質のリジン残基やポリアミンなどのアルキルアミンと反応して、FDP(3-formyl-3,4-dehydropiperidine)と呼ばれるテトラヒドロピリジン構造を持つアミノ基付加構造を与えることが報告されている(図4)。実際にFDPの抗体が作製され、様々な疾患の酸化ストレスマーカーとして、組織レベルでの検出に用いられている<sup>4)</sup>。一方、私達は上記の結果から、アクロレインがポリアミンと反応して、対応する8員環化合物が速やかに得られることを発見した。この反応は、これまでに知られているFDP誘導体が生成するよりも格段に早く進行する。合成化学を用いてこの現象を詳細に検討した結果、アクロレインとアミンから生成する8員環化合物は、放置するだけで自然にFDPに変換されることを見出した(図4)<sup>5)</sup>。すなわち、アクロレインとある種のアミンとの反応では、まず私達はその存在を明らかにし

た8員環化合物が生成しており、これが次第に酸化ストレスマーカーとしてよく知られる安定なFDPへと変換されることを明らかにした。これまでに提唱されているFDPの生成機構に加えて、さらに別のルートが存在することを発見した。

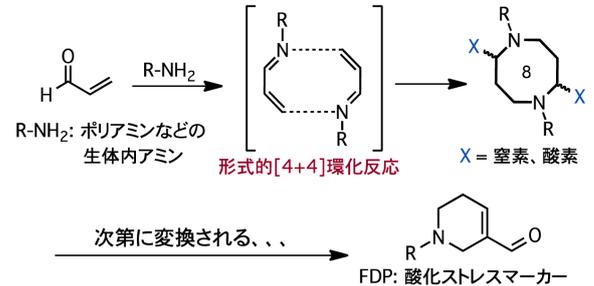


図4 アクロレインと生体内アミンとの[4+4]反応を経たFDP形成の新ルート

このように、共役アルデヒドであるアクロレインが生体内でポリアミン自身から生産されることを考えると、私達が見出したアクロレインとポリアミンから速やかに生じる環状化合物は実際に生体内でも速やかに、そしてまず最初に生成しており、疾患の原因や生体内での様々な機能制御を担っていることを確信した。そこで、様々なポリアミンから得られる8員環化合物の細胞毒性の評価と酸化ストレスへの影響を検討した結果、8員環化合物の単量体自体は、アクロレインと比較してほとんど細胞毒性を示さないのに対して、アクロレインを過剰量作用させたとき、最終的に生じるシート状のハイドロゲルは、細胞に強力に接着し、即時に細胞を死滅させることが判明した(図5)<sup>3,6)</sup>。すなわち、生体内では(特に細胞内からポリアミンが放出され血液中に漏れだすと)アミン酸化酵素によってポリアミンからアクロレインが代謝されて生じるが、これは近傍に大量に存在するポリアミンと速やかに反応し、環状化合物を与えることでアクロレインの毒性が中和されていると考えられる(図5)。一方、生体内での制御機構が破綻すると、ポリアミンから大量のアクロレインが生産され、8員環のポリマーを与え、酸化ストレスの亢進に繋がるのが示唆された。8員環のポリマーや最終産物として生成するハイドロゲルは、そのカチオン特性から細胞に強力に接着し、細胞機能にダメージを与えていることが

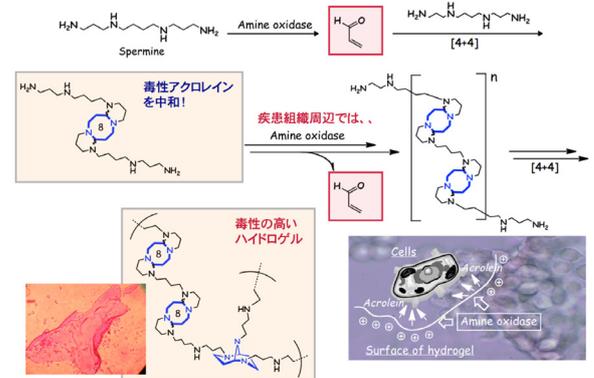


図5 ポリアミンとアクロレインによる形式的[4+4]反応とその生物活性

予測される。さらに生体内でのアミン酸化酵素がポリマー構造を酸化し、近傍の接着細胞に対して大量にアクロレインを放出することにより、著しい細胞毒性を示している可能性が示唆された。

さて、私達が見出した [4+4] 環化反応は、ポリアミンから生体内で生成する毒性のアクロレインを中和するためだけに、進行しているのであろうか。私達は現在、8員環やその低分子ポリマーが生体内で何らかの機能発現に寄与している可能性を追求している(図6)。大変興味深いことに、最近の結果では、形式的な [4+4] 反応によるポリアミンと8員環化合物は、生体内で平衡条件下にあり、実はこの化学平衡がクロマチンの凝集活性やエピジェネティクス制御、さらに、アルツハイマーのペプチド凝集の制御に携っている証拠を掴んでいる(図3参照)。ポリアミンが核内に mM 程度も存在し、さらに脳内で過剰に発現していることを考えれば、生体内ではポリアミンが自身でアクロレインを生産し、自身の構造をダイナミックに変化させることによって、様々な生体内機能を制御しているのではないかと、夢はどんどん広がる。



図6 新規仮説：酸化ストレスによるアクロレインの生成とアミンとの [4+4] 環化反応が生体機能を制御する

このように、これまで見過ごされてきた *N*-アルキル共役イミンの反応性として、形式的な [4+4] 反応による8員環化合物の生成を明らかにするとともに、ポリアミンから生成する8員環ポリマーは酸化ストレス原因物質の1つである可能性を提唱した。さらに、本反応が生体内での重要な機能を制御する鍵として存在する可能性を提起した。これらは「有機合成化学」を以て初めて明らかにできた現象であることを強調させていただきたい。化合物を合成して生物学的な研究に供与するだけでなく、本稿でお示したアプローチもケミカルバイオロジー研究に非常に有効であることを強調させていただきたい。一方、現在これらの知見から、アクロレインの過剰生成している癌などの疾患組織において、生体内で起こっている [4+4] 反応を積極的に動物内で実施することにより、エピジェネティクス等を制御し、疾患を治療する「生体内合成化学治療」を展開している。

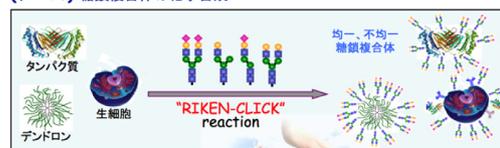
#### 4. ある特定の時間に試薬や原料を、体内の標的の臓器や細胞に運ぶ

上記で述べた反応を含め、動物内での標的の臓器や細胞で生理活性分子の合成を行うためには、必要な時

間帯にできるだけ早く、試薬や原料を体内の標的の臓器や細胞に運ぶことが最も重要となってくる。執筆者らは、生体内糖鎖の相互作用を有効に利用することにより、生きている動物内の肝臓や脾臓、あるいは特定の癌標的に対して、たった数分で有機合成の試薬や原料を精度良く運搬することに成功している<sup>7)</sup>。臓器の中でも特定の細胞を選択的にターゲティングすることも可能となっている。また、この方法により、特定の時間帯で必要のない化合物を膀胱、あるいは胆嚢から自在に排出することにも成功した。

これらの糖鎖を活用したデリバリーシステムは、本稿でテーマとする「生体内合成化学治療」とどまらず、PET, MRを始めとする診断、さらには放射線療法にも適応できる方法である(図7)。これらの研究は、私達が20数年かけて開発した共役イミンの「速やかな6 $\pi$ -アザ電子環状反応」を基盤として実施しているが(現在、RIKEN-CLICK 反応と呼んでいる)<sup>8)</sup>、標的臓器や細胞への選択性の向上とヒトへの診断と治療を押し進めるため、最近、ロシアのカザン大学で「生体機能化学研究室」と名付けた共同研究室を開設し、理研・カザン大学化学科・物理科・基礎医学部と共同で基礎から応用研究まで活発に展開している(図7)。

#### (テーマ1) 糖鎖複合体の化学合成



#### (テーマ2) 標識化、イメージング診断、治療戦略



#### (テーマ3) 組織、細胞分子相互作用解析

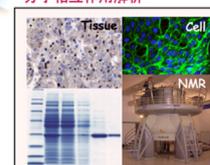


図7 理研・ロシアカザン大学ジョイントプロジェクトによる糖鎖診断と治療の研究拠点

## 5. おわりに

以上述べてきたように、*N*-アルキル共役イミンの生体内での反応性を基盤とした、「生体内合成化学治療」の戦略の一端を紹介した。執筆者らは別の「生体内合成化学治療」として、生きている動物内での金属触媒反応の実現と治療展開を目指している。研究室を開始した時点では全く勝算が得られなかったが、現在、生理活性分子構築の最終段階にきている。執筆者が提唱する「生体内合成化学治療」が、創薬研究やプロドラッグ、あるいはドラッグデリバリーシステムの新しい戦略になることを期待している。

最後になりましたが、理研、およびカザン大学の研究員の皆様、そして平日頃からお世話になっております共同研究者の先生方にこの場をお借りして心よりお礼申し上げます。

## 参考文献

- 1) K. Tanaka, R. Matsumoto, A. R. Pradipta, Y. Kitagawa, M. Okumura, Y. Manabe, K. Fukase, Facile preparation of

- 1,5-diazacyclooctanes from unsaturated imines: Effects of the hydroxyl groups on [4+4] dimerization, *Synlett*, **25**, 1026–1030 (2014).
- 2) A. Tsutsui, K. Tanaka, 2,6,9-Triazabicyclo[3.3.1]nonanes as overlooked amino-modification products by acrolein, *Org. Biomol. Chem.*, **11**, 7208–7211 (2013).
- 3) A. Tsutsui, R. Imamaki, S. Kitazume, S. Hanashima, Y. Yamaguchi, M. Kaneda, S. Oishi, N. Fujii, A. Kurbangaliev, N. Taniguchi, K. Tanaka, Polyamine modification by acrolein exclusively produces 1,5-diazacyclooctanes: A previously unrecognized mechanism for acrolein-mediated oxidative stress, *Org. Biomol. Chem.*, **12**, 5151–5157 (2014).
- 4) K. Uchida, M. Kanematsu, K. Sakai, T. Matsuda, N. Hattori, Y. Mizuno, D. Suzuki, T. Miyata, N. Noguchi, E. Niki, T. Osawa, Protein-bound acrolein: potential markers for oxidative stress, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 4882–4887 (1998).
- 5) M. Takamatsu, K. Fukase, A. Kurbangaliev, K. Tanaka, Imino [4+4] cycloaddition products as exclusive and biologically relevant acrolein-amine conjugates are intermediates of 3-formyl-3,4-dehydropiperidine (FDP), an acrolein biomarker, *Bioorg. Med. Chem.*, **22**, 6380–6386 (2014).
- 6) A. Tsutsui, A. R. Pradipta, E. Saigitbatalova, A. Kurbangaliev, K. Tanaka, Exclusive Formation of Imino [4+4] cycloaddition Products with Biologically Relevant Amines: Plausible Candidates for Acrolein Biomarkers and Biofunctional Modulators, *Med. Chem. Commun.*, **6**, 431–436 (2015).
- 7) 田中克典, 渡辺恭良, 小椋章弘, 山本貴博 (国立研究開発法人理化学研究所, 株式会社糖鎖工学研究所), アルブミン-糖鎖複合体 (糖鎖クラスター化アルブミンの開発), PCT/JP2015/132002, 2015年6月30日
- 8) 田中克典, 渡辺恭良, 野崎 聡, 深瀬浩一 (独立行政法人理化学研究所, 国立大学法人大阪大学), 新規な<sup>68</sup>Ga-DOTA 標識化合物, PCT/JP2013/161407, 2013年8月2日

たなか かつのり  
 国立研究開発法人 理化学研究所  
 田中生体機能合成化学研究室  
 ロシアカザン大学 A. Butlerov 化学研究所  
 JST さきがけ研究員  
 kotzenori@riken.jp  
<http://www.riken.jp/nori-tanaka-lab/index.html>

## PNJ 研究室紹介 「スイス連邦工科大学 チューリッヒ校 Donald Hilvert 研究室」

### 1) はじめに

私は、2012年3月京都大学化学研究所二木史朗教授の下、博士号を取得し、翌4–9月の間、同教授ならびにポツダム大学の Katja Arndt 教授の下での博士研究員として研究に従事しました。その後2012年10月より、スイス連邦工科大学チューリッヒ



東 佑翼

校 (ETH Zürich) の Donald Hilvert 教授の下で、博士研究員として勤務しております。まず始めに、今回の海外留学体験記の執筆にさしあたり、機会を与えてくださった日本ペプチド学会ニューズレター編集委員の皆様、加えて本留学に多大なるご支援を下さいました二木史朗先生 (京都大学化学研究所教授) に深く感謝申し上げます。本記事が Hilvert 研究室の紹介のみならず、少しでも皆様の留学の参考になればと考え執筆いたしました。

### 2) ポジション・フェローシップの獲得

私が博士課程終了後のポジションを探し始めたのは、博士課程2年目のときの2月ごろだったと思います。予てより、博士号取得後は、日本国外で博士研究員として働くことを考えておりましたので、それ以前より、興味がある研究室を探してはおりましたが、具体的に行動を起こしたのはこの頃かと思えます。博士研究員として採用されるもっとも確実な方法は、フェローシップを獲得することですので、まず Hilvert 先生と E-mail でやり取りをしながら、フェローシップ獲得後の受け入れ先となってもらえるかを交渉いたしました。当初は、研究室がいっぱいであることを理由に断られていましたが、何度か交渉を重ね、さらに恩師である畑中保丸先生 (富山大学理事・副学長) と二木史朗先生に推薦状を書いていただき、フェローシップを獲得すれば受け入れるという承諾を得ました。その後、幸い上原記念生命科学財団よりリサーチフェローシップの助成を頂けることになり、Hilvert 先生の元での就職がおよそ内定いたしました。しかしながら、チューリッヒは世界でも有数の物価の高い街であり、フェローシップからの助成だけでは生活は厳しいと言われました。後でわかったことですが、低賃金はただ生活が苦しいだけでなく、滞在許可書の取得やアパートの契約等にも不利に働くので、スイスで生活するためには、ある一定以上の収入が必須となります。結局、Hilvert 先生が大型の研究費を獲得したため、私の給料の一部を払っていただけることになりました。いろいろと大変な就職活動であったように思いますが、ここまでのポジション獲得の交渉やフェローシップの申請書作成は、非常によい経験となったと考えております。その後、ETH フェローシップ (ETH と Marie Skłodowska-Curie actions の共同出資) に採用されたため2年目以降から現在まで、そちらから給料と研究費の一部を支援していただいています。

### 3) ETH 就任まで—ポツダム大学での短期滞在—

私の場合、学生時1ヶ月間と学位取得後の3ヶ月間に共同研究としてドイツ・ポツダム大学のArndt先生の下で研究を行う機会を頂いておりました。両渡航及び滞在費は、京都大学G-COEプログラム及び京都大学先端技術グローバルリーダー養成プログラムの助成によるものであり、この場を借りて厚く御礼申し上げます。ここでも受け入れの交渉をしたわけですが、すでに助成金の獲得が決まっていたことと、短期間であったため、了承を得ることができました。この数ヶ月の滞在は、チューリッヒでの生活を始めるための大変良い準備期間となりました。もちろんそれだけではなく、ポツダムでの生活は、私にとって素晴らしいものでした。ここで私は、成人T細胞白血病の発症への関与が示唆されているタンパク質に選択的に結合するペプチドのスクリーニングを行いました。本研究は昨年、英国王立化学会刊行雑誌 *Chemical communications* に掲載されました。(Y. Azuma, *et al.* *Chem. Commun.* 2014, 50, 6364–6367) このポツダム滞在時にチューリッヒを訪れ、同僚たちから予備情報を得たりすることができました。また、食生活などの文化や言語もチューリッヒと近いものがありました。チューリッヒでの住居探しもポツダムから行いました。滞在に必要な書類の作成などは、Hilvert研究室の秘書の方々のご指導のもと行いました。渡航までに最も重要なことは、サポートしてくれる現地の人を早く見つけることだと思います。私の場合は、秘書さんたちがとても親切にサポートしてくれましたし、ポツダムでの同僚たちが、いろいろと意見を聞かせてくれたのでとても参考になりました。こうして多くの人の支えもあり、十分に準備をしてチューリッヒでの生活をスタートすることができました。

### 4) Hilvert 研究室, ETH Höggerberg

Hilvert 研究室は、ETH チューリッヒ校の Höggerberg キャンパス内(写真1)にあり、チューリッヒの中心部からは少し離れた丘の上にあります。研究室は、化学合成を行う部屋と分子生物学を行う部屋があり、それに必要な多くの研究機器を研究室が所持しています。また、顕微鏡や FACS を用いた実験は、それぞれのコアが同キャンパス内にありますので、そちらを利用しています。現在、13人の博士課程学生と10人の博士研究員、1人のスタッフ研究員が研究に従事しています。これらの人たちは、12の異なる国(スイス、ドイツ、フランス、イギリス、イタリア、スペイン、ベルギー、スウェーデン、リトアニア、アメリカ、インド、日本)から来ており、非常に国際色豊かな研究室です。外国人が多く所属しますので、基本的に人々は英語で話します。メンバーは、合成化学専門、酵素化学専門、構造生物学専門などの人たちの集まりで、お互いの専門を生かして討論しながら幅広い化学を展開しています。多方面からの知識を得られることが、Hilvert 研究室の最大の魅力であると考えています。Hilvert 研究室の主な研究テーマは、タンパク質の設計です。とりわけ、進化工学的手法を用いた酵素の設計においては、世界でもトップ水準の研究室だと思います。最近のテーマとしては、カ

プシドタンパク質の設計、酸化還元酵素の折りたたみ機構、含セレンタンパク質の半化学合成、人工酵素の設計、新しい進化工学的手法の開発などです。また、同じ ETH 内には、各分野のトップ水準の研究室が並んでおり、お互いに助け合いながら研究を進めています。

### 5) Hilvert 研究室での研究

私はこれまでに、酵素のカプシド形成タンパク質内への封入化に関する研究を行ってきました。酵素などの生物分子を区画することは、生命現象の大きな本質の一つです。例えば、真核生物では、細胞はオルガネラを形成し、空間的に分けられた環境下で化学反応を行うことで、代謝や生物合成を効率よく、副反応なく行うことができます。このように、生物のシステムを真似て、酵素の反応場を人工的に作り出そうというのが大きな概要になります。Hilvert 研究室では、カプシドタンパク質をその反応場として用いています。標的となる分子をこのタンパク質内に局在化させるため、Hilvert 研究室では以前に静電的相互作用を用いたシステムが開発されていました。具体的には、負電荷をもつ変異をカプシド内壁に施すことで、正電荷をもつゲストタンパク質(超正電荷緑色蛍光タンパク質(GFP(+36))など)を効率よく封入することに成功していました(図1, B. Wörsdörfer, Z. Pianowski, D. Hilvert, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 909–911)。私のプロジェクトは、このシステムを発展させて、任意の酵素タンパク質をこのカプシド内に封入し、その活性について検討するものでした。もっとも大きな課題は、どのようにして任意の酵素をカプシド内に送り込むか、どのようにして酵素を正に電荷させるかということでした。私は、すでに研究されている GFP(+36) をタグとして用いる方法、すなわち標的酵素を遺伝子レベルで GFP(+36) に連結させる方法を選びました。単純な考えではありますが、実はこの方法はその他どの方法よりも簡単で、効率よく標的酵素をカプシド内に封入できることが明らかになりました。このような酵素を区画化するシステムは、1) 一連の連鎖反応を行う酵素群を一つのカプシドに封入して反応効率の向上を図る合成化学のツールとして、2) それを細胞の中で構築して、代謝経路を制御し生物生産の効率向上を図る代謝工学ツールとして、3) 天然の区画化の機能や意味を追求する合成生物学ツールとして、4) ヒト生体内への酵素の送達に用いる医療生物学ツールとして応用が期待されます。本研究は、現在論文として科学雑誌へ投稿中です。

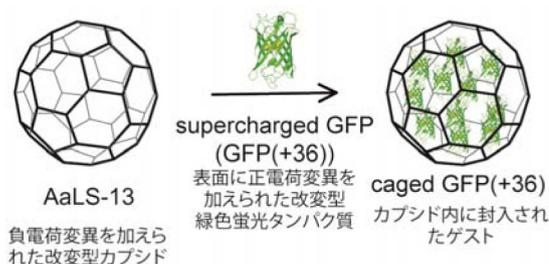


図1 Hilvert 研究室で開発されたゲストタンパク質のカプシド内封入化システム

## 5) 最後に

現在私は、Hilvert先生から独立して研究を行うため、グラントとポジションの獲得に励んでいる最中です。これまでの3年間でHilvert研究室からは、非常に多くのことを学びました。基本的な酵素・タンパク質科学の知識や実験技術もそうですが、それ以外にもどのように研究を発展させていくか、申請書や論文の



写真1 ETH Hönggerberg キャンパスの外観。多くの著名な化学や生物学の研究室が並びます。



写真2 昨年開かれた研究室同窓会イベントの様子。同窓生には、菊池和也先生（大阪大学大学院工学研究科）など第一線で活躍されている研究者も多く含まれます。筆者は残念ながら私用でこのイベントは欠席。



banana	km	m	time	rank
nathalie	3.86	60	00:19:45	223
stephan	14.09	145	01:01:23	189
marcel	6.2	420	00:38:32	460
adrian	5.9	130	00:28:45	209
david	14.04	305	00:55:08	33
susanne	11.42	210	00:55:29	227
yusuke	4.28	40	00:21:26	163
matthias	6.29	210	00:30:18	168
ueli	11.3	255	00:51:55	125
sophie	8.74	165	00:45:31	374
eita	12.5	400	01:00:32	229
simon	6.91	125	00:30:31	274
reinhard	4.9	90	00:21:51	186
anthony	5.64	60	00:25:30	211



写真3 チューリッヒで毎年開催される駅伝大会で、外国からの参加も含む900を超えるチームの中、Hilvert研究室チームは75位の好成績を残しました。

書き方など、研究者として働く上で必要なことを多く学んだように思います。私の研究人生は10年足らずで、まだ駆け出しではありますが、少なくともここで学んだことは、私の大きな財産になると考えています。末筆ながら、渡航及び滞在を支援して下さった上原記念生命科学財団、ETH 及び Marie Skłodowska-Curie actions, また私の受け入れ、研究を支援して下



写真4 研究室でツェルマットにスキー旅行に行きました。背景に小マッターホルンが見られます。



写真5 筆者の所属する野球チーム・チューリッヒチャレンジャーズが昨レギュラーシーズンを全勝首位で終えました。



写真6 年末に開催されるSchmutzli partyでは、Hilvert先生とKast先生の教授間ゲーム対決が開催されます。Schmutzli：サンタクロースの友人で、悪い子を懲らしめるナマゲのようなスイスのキャラクター。



写真7 同僚の就職祝い兼お別れ会にて、グループメンバー+αの集合写真

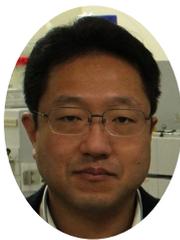
さっている Hilvert 先生と研究室の同僚たちに深く感謝申し上げます。

あずま ゆうすけ  
 スイス連邦工科大学チューリッヒ校  
 有機化学研究室  
 Donald Hilvert 研究室  
 azuma@org.chem.ethz.ch  
<http://www.protein.ethz.ch/index.html>

### 第47回若手ペプチド夏の勉強会開催報告



小山 正浩



中村 浩蔵



山田 圭一

本年度の若手ペプチド夏の勉強会は、平成27年8月9日から11日までの3日間、長野県塩尻市のJA共済宿泊保養施設アスティかたおかで開催し、信州大学農学部食品分子工学研究室（中村研究室）と群馬大学大学院理工学府（山田研究室）のスタッフ13名がお世話させていただきました。開催地が南アルプスの標高1000mの山腹に位置する古びた温泉宿であったにもかかわらず、北は北海道、南は九州まで全国から136名のペプチド若手研究者の方々にご参加いただき、盛会のうちに無事終わることが出来ました。今年も日本ペプチド学会から運営費の一部をご援助いただき、参加者を代表して厚くお礼申し上げます。

今回の夏の勉強会では、特別講演6件、依頼講演9件、留学体験記1件、一般講演12件、およびポスター発表33件を行いました。朝早くから夜遅くまで、タイトなスケジュールとなりましたが、3日間、熱く密度の濃いペプチド三昧の時間をお過ごしいただけたと思います。特別講演を行っていただいた、徳島大学・大高章先生、国立循環器病研究センター・南野直人先

生、東京医科歯科大学・玉村啓和先生、大阪大学・北條裕信先生、九州大学・王子田彰夫先生、早稲田大学・小出隆規先生（ご講演順）からは、最新の研究トピックスに加えて、通常の学会講演では拝聴できない先生方が歩いてこられた研究人生の話をしていただき、研究者を志す若手に夢と希望を与えていただきました。依頼講演、留学体験記では、京都薬科大学・服部恭尚先生、山形大学・今野博行先生、静岡大学・小谷真也先生、北海道大学・比能洋先生、九州大学・森健先生、東海大学・片山秀和先生、京都大学・村上一馬先生、東京医科歯科大学・野村渉先生、電気通信大学・瀧真清先生、東京薬科大学・薬師寺文華先生（ご講演順）といった新進気鋭の若手の先生方から、学生への熱いメッセージも含め、ペプチド合成から機能までホットな研究トピックスを話していただきました。ただし、講演時間が15分と短く、まだまだ話足りない先生方も多くいらっしゃったため、もっと講演時間を長く設定するべきであったと世話人一同、反省しております。学生を中心に行った一般講演はすべて学会同様のレベルの高い内容で、今後のペプチド科学の発展を期待させる発表ばかりでした。講演後の質疑応答では、学生発信で活発なディスカッションが行われ、貪欲に知識を吸収しようという意欲がひしひしと伝わってきました。全講演の座長はすべて学生にお願いしました。初体験の方が多かったかと思いますが、非常にスムーズに進行していただきました。この経験が今後の研究発表の場で生かされれば幸いです。ポスター発表については、ディスカッション時間を2時間と夏の勉強会としては長めに設定しましたが、それでも時間が足りず、休み時間になってもポスターの前で熱く議論を交わす光景が多くみられました。夏の勉強会では、講演後の懇親会も大イベントですので、世話人として特に力を入れました。気兼ねなく交流できるように、勉強会会場を全館貸切としたため、温泉宿ならではの卓球場と特設ゲートボール場を開放しました。その甲斐あってか、先生、学生の垣根を越えて深夜（朝）まで、大勢の参加者がディスカッションだけでなく、熱いラリーを繰り広げて非常に活発・親密に交流を深めていただけました。今後の研究発展につながる新しい仲間を作り、仲間同士の関係をより深いものにできる場を提供することができたと感じております。会場内施設については、24時間入浴可能な露天風呂付き天然温泉が非常に好評で、講演に集中して緊張した体を癒すことができたことと喜びの声をいくつもいただきました。また、連日晴天に恵まれたため会場からは北アルプスの山々が一望でき、タフな方々は朝早くから散歩したり露天風呂に入ったりと信州を満喫されていました。懇親会では、信州を感じていただくために、スペシャルメニューとして鹿肉を使った信州ジビエ料理（パテ、ボンレスハム、レバーペースト）と地元ワイナリーのワインをかなり用意させていただきましたが、長時間の講演でお疲れのはずの皆様は、競い合うようにワイン・ジビエ料理を消費され、あっという間に無くなってしまいました。予想外のアルコール耐性と貪食性に脱帽です。

また、勉強会開催期間中、各種賞について厳正な審査を行い、最終日の閉会式において計9名の学生を表

彰させていただきました。優秀講演賞は徳島大学・傳田将也さん、鳥取大学・藤田聖矢さん、優秀討論賞は東京医科歯科大学・小早川拓也さん、徳島大学・丸尾慎之輔さん、優秀ポスター発表賞は東京大学・吉兼峻史さん、山形大学・吉野諒さん、静岡大学・井上雄斗さん、電気通信大学・三枝結実さん、近畿大学・遠山昂佑さんが選ばれました。受賞者の方々には賞状と副賞を贈らせていただきました。本当におめでとうございます。この受賞をステップにして、また一段階高いレベルの研究に取り組んでいただきたいと思います。閉会式終了後は、「ペプチド討論会で会おう!」とあいさつをして帰って行く学生をたくさん見かけ、この会に参加することでペプチド研究に対するモチベーションが上がっているのを目の当たりにしました。メガ盛りの講演と懇親会で知識と絆を深めてペプチド討論会に臨むことが、若手ペプチド夏の勉強会の一つの役割ではないかと感じました。

さて、勉強会運営の話になりますが、例年メール配信したエクセルシートで行う参加申込アンケートを、今年は全てオンライン上で行いました。クラウド技術が発達した今では、各ソーシャルメディアサイトから無料のアンケートフォームが提供されており、今回は信頼性、セキュリティの面からGOOGLEの無料アンケートフォームを用いて勉強会のアンケート内容に合うように最適化して利用しました。アンケートフォームへの直接記入事項は最小限にして、ほとんどをプルダウンメニューで回答できるようにしたため、参加者の方々は回答しやすかったと思います。また、世話人にも多大なメリットがありました。回答結果がすべて自動的にエクセル上でまとまった状態で送られてくるため、長時間かかるはずの回答結果集計が1時間程度で終わりました。次回世話人の先生方に引継ぎますので、このオンラインアンケートフォームを使用いただき、少しでも勉強会運営を省力化していただければと思います。また、このアンケートフォームはさまざまな集会の取りまとめに利用できる便利なツールですので、ご興味のある方は世話人までお問い合わせください。

来年度(第48回)の勉強会は電気通信大学の瀧真清先生、東京工業大学の堤浩先生、東京大学の後藤佐樹先生、群馬大学の高橋剛先生が世話人となり、平成28年8月3日(水)から5日(金)まで群馬県の草津セミナーハウスにて開催が予定されています。今年度の依頼講演およびポスター発表の時間は短かったと感じていますので、可能であれば来年度のプログラム編成



では、時間延長をご検討ください。その他本会の運営ノウハウに関しても引き継ぎを行いますので、さらに内容、規模ともに充実させながら、第48回若手ペプチド夏の勉強会を開催できるようにサポートしていく所存です。

最後になりましたが、重ね重ね本会へのご厚意に心より感謝申し上げます。次回以降も変わらぬご支援とご協力のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

こやま まさひろ  
信州大学農学部応用生命科学科  
食品分子工学研究室  
mkoyama32@shinshu-u.ac.jp  
<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/agriculture/overview/labo/l-function/post-11.php>

なかむら こうぞう  
信州大学農学部応用生命科学科  
食品分子工学研究室  
knakamu@shinshu-u.ac.jp  
<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/agriculture/overview/labo/l-function/post-11.php>

やまだ けいいち  
群馬大学大学院理工学府山田圭一研究室  
kyamada@gunma-u.ac.jp  
<http://peptide-chem.chem-bio.st.gunma-u.ac.jp/yamada/yamada-index.html>

## 第19回 Korean Peptide Protein Society Symposium 参加報告

19th Korean Peptide Protein Society (KPPS) Symposium は2015年7月6日と7日の2日間に渡り、韓国の泰安郡安眠島にある Resom Ocean Castle Resort Hotel を会場として開催されました(写真1)。安眠島は運河により朝鮮半島から切り



六車 共平

離された島ですが、地図を見ても分かりづらく、半島のような感じです。橋を渡ることによって車に乗って安眠島に入れますが、交通の便は決して良いとは言えません。長距離バスを利用しなければ辿り着く事はできませんでした。私は、東京薬科大学の林良雄先生、東京医科歯科大学の玉村啓和先生、本田柚子奈さん(D1)と共に、学会が用意したバスに乗り、ソウルから3時間ほどで会場まで移動しました。しかし、安眠島の海や景色はとても綺麗でした(写真2)。さらにホテルの近くにはウッドデッキやバーベキュー場があったり、潮干狩りができたりと遊びに行くには最適な場所でした。

韓国では中東呼吸器症候群(MERS)が流行し、我々も当初訪韓を危惧しましたが、開催時は収束に向かいつつあったので、余り懸念すること無く参加できました。念のためマスクを持参しましたが、マスクを



写真1 学会会場



写真2 会場から見える景色

している人はソウルの市内にも既にほとんどいませんでした。KPPS会長の Bong-Jin Lee 先生（ソウル大学薬学部教授）のお話ですと、MERS 感染は基本的に重症患者からの飛沫感染によるもので、咳をしている人と長時間同席したり、患者のいる病院に行ったりしなければ心配ないとのことでした。

さて、今回のシンポジウムでは、日本からの参加者は招待講演をされた中村春木先生、尾上誠良先生、佐藤毅先生を含め計8名でした。大学院生は、東京医科歯科大の本田さん、阪大の武居俊樹さん（D1）と私の3名でした（写真3）。11件の招待講演、54件のポスター発表があり、ポスター発表の中からは7件が選出され、Young Scientist セッションにおいて10分間の口頭発表がおこなわれました。光栄なことに本田さんと私も選出され、口頭発表をする機会をいただきました。更に、最終日には二人とも Young Scientist Award を受賞することができ、とても嬉しく思います。私にとって初めての英語での口頭発表であり、とても緊張しましたが発表が始まるとそれなりに口は動くもので、なんとか英語で話すことができました。今回、私は抗体 Fc 部位に結合するペプチドを用いた抗体薬物複合体の合成およびその評価について発表し、質疑にも対応することができ、とても良い経験となりました。その後のポスター発表では、口頭発表から解放された故か、落ち着いて積極的に説明する事ができました。また、自分の研究と関連する他の発表者のポス



写真3 日本から参加した学生3名

ターを拝見し、片言の英語ではありますが、大いに盛り上がることができました。今回のポスター発表では、日本のペプチド討論会と比べて、全体を通して peptide ではなく peptoid に関する研究が多い印象を受けました。韓国と日本のペプチド研究の流行の違いに触れ、とても勉強になりました。滞在は林先生、玉村先生との3人部屋に宿泊すると言うとても気を使う状況でしたが、なんとか乗り越えることが出来ました。実のところ発表よりも緊張したかもしれません…。二日目は、中村先生、尾上先生の講演が有りましたが、私は食べ物があわず体調を崩してしまい、集中できなかったことが残念です。

KPPS シンポジウムに参加し、英語による口頭発表で研究内容をうまく伝えることの難しさを学びました。貴重な機会を与えて下さった、世話人の Young Ho Jeon 先生及び韓国ペプチド学会の皆様にご礼申し上げます。また、本学会参加に際して、JPS Travel Award をいただくことができました。日本ペプチド学会の役員および選考委員の先生方、そしてこのような執筆の機会を与えて下さった大阪府立大学中瀬彦彦先生、およびペプチドニュースレター編集委員の先生方に心より御礼申し上げます。最後に、KPPS シンポジウムへの参加、賞の受賞は林良雄教授をはじめとする諸先生方の日頃の御指導により実現することができました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

むぐるま きょうへい  
東京薬科大学薬学部 薬品化学教室  
y081189@toyaku.ac.jp  
<http://hinka-toyaku.s2.weblife.me/index.html>

## 日本ペプチド学会 第21回ペプチドフォーラム 開催報告

「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）  
13：00～17：00

場所： 東京薬科大学千代田  
サテライトキャンパス

主催： 日本ペプチド学会

共催： 日本薬学会、  
日本化学会

オーガナイザー： 林 良雄（東京薬科大学）、  
玉村啓和（東京医科歯科大学）



水口 貴章

日本ペプチド学会が主催するペプチドフォーラムは、広くペプチドに関連する科学やペプチド学会の活動について紹介することを目的としています。第21回目となる本フォーラムでは、「ペプチドと創薬」に焦点をあてた会議となりました。ペプチドは、生体機能分子の中で医薬品と最も密に関係している分子の一つであり、すでにペプチドホルモンやその誘導体が医薬品として利用されています。また、タンパク質の部分構造から切り出されたペプチド配列を基にプロテアーゼ阻害剤やタンパク質－タンパク質相互作用（PPI）を制御する医薬品開発研究が盛んに行われています。最近では、ペプチドやポリエーテルなどの比較的分子量が大きな化合物を利用した「中分子創薬」という新たなカテゴリーの医薬品開発が、より一層注目されています。

今回のフォーラムでは、このようなペプチドの創薬的側面の研究を積極的に進めている6名の先生にご講演いただき、ペプチド科学と創薬の新しい接点と今後の可能性を探る貴重な契機となりました。内容は大きく分けて、①標的タンパク質に対する医薬品リードとなるペプチド性リガンドを効果的に創出するための方法論と応用に関する研究、②ペプチド性アゴニストあるいはアンタゴニストを医薬品リードへと展開するための構造活性相関研究、③ペプチドの二次構造やゆらぎ制御に着目したペプチド性リガンドの戦略的探索研究の3つのトピックスで構成されていました。

今回は、アカデミアにおけるペプチド創薬だけでなく、大手製薬企業の武田薬品工業株式会社におけるペプチド創薬を拝聴できるという貴重な機会でもあり、当日は雨天にも関わらず、大学教職員28名、学生38名のみならず、企業からの参加者も48名を数え、計114名を収容した会場は満席になり、立ち見の参加者が出るほどの状況での開催となりました。演題発表後の討論においても、質疑が途切れることなく活発な討論が行われ、非常に盛況なフォーラムでありました。また、企業からの参加者が非常に増えている状況を見ると、「ペプチド」に関する一般社会の注目度が高まっていることが伺えます。これは間違いなく、日本ペプチド学会に長く貢献されている諸先生方のご実績とご尽力の賜物であり、この諸先輩方が培われた信頼と実績を発展させられるよう、後進も日々精進していかな

ければと改めて感じさせられました。フォーラム終了後の情報交換会には、多くの方が引き続き参加され、フォーラム開催の目的の一つである「関連分野の研究者同士の新たな交流」も生まれ、非常に有意義な会でありました。最後に、ご講演いただきました6名の先生方、および、本フォーラム開催にあたりご尽力いただきました東京薬科大学の林良雄先生、東京医科歯科大学の玉村啓和先生に厚く御礼申し上げます。

講演者（敬称略）と講演タイトル（ご発表順）

1. 玉村啓和（東京医科歯科大学）  
「ペプチドを基盤とした中分子創薬研究－抗 HIV 剤の創製」
2. 大石真也（京都大学）  
「キラル化合物の有効活用を目指した医薬品探索技術の開発」
3. 高山健太郎（東京薬科大学）  
「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」
4. 西澤直城（武田薬品工業株式会社）  
「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」
5. 門之園哲哉（東京工業大学）  
「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」
6. 伊東祐二（鹿児島大学）  
「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」



玉村 啓和 先生



大石 真也 先生



高山 健太郎 先生



西澤 直城 先生



門之園 哲哉 先生



伊東 祐二 先生

## 第52回ペプチド討論会

みずぐち たかあき  
国立大学法人東京医科歯科大学  
生体材料工学研究所  
生体機能分子研究部門  
メデイシナルケミストリー分野  
E-mail: mizuguchi.mr@tmd.ac.jp  
<http://tamamura-tmd.sakura.ne.jp/>

### 訃報

日本ペプチド学会名誉会員 榊原俊平先生 (88才) におかれましては、本年7月26日(日)にご逝去されました。

ここに謹んで故人のご冥福をお祈り申し上げますとともに日本ペプチド学会会員の皆様にお知らせいたします。なお、告別式はご遺族ならびに近しい方々のご参列のもとに7月28日(火)に執り行われました。

榊原俊平先生は日本のペプチド研究の先駆者であるとともに泰斗であられました。日本ペプチド学会発足に先立ってすでに1987年には第1回 Japanese Symposium on Peptide Chemistry (JASPEC) を神戸で主催されました。また、1990年の日本ペプチド学会発足に伴い、初代会長として学会発展の礎を築いていただきました。榊原先生は、日本のペプチド研究者の育成にも大きく貢献され、その薫陶を受けた多くの研究者の皆様が現在のペプチド学会を支えられています。我が国のみならず世界のペプチド科学の発展に多大なご貢献をなされた榊原先生のご冥福を心よりお祈り申し上げます。

日本ペプチド学会  
会長 赤路 健一

### 訃報

日本ペプチド学会名誉会員 大川乾次先生 (89才) (元関西学院大学理学部教授) におかれましては、本年8月16日(日)にご逝去されました。

ここに謹んでお悔やみ申し上げますとともに日本ペプチド学会会員の皆様にお知らせいたします。なお、告別式はご遺族ならびに近しい方々のご参列のもとに、8月18日(火)に執り行われました。

大川乾次先生は日本ペプチド学会創成期の主要メンバーのおひとりで、ペプチド学会発足前から行われたペプチド化学討論会の第18回(1980年)を関西学院大学で主催されました。大川先生の薫陶を受けられた多くの研究者の方々に現在のペプチド学会が支えられています。ペプチド科学の発展に多大なご貢献をなされた大川先生のご冥福を心よりお祈り申し上げます。

日本ペプチド学会  
会長 赤路 健一

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

参加登録料：一般：ペプチド学会員・共催、協賛学会員 8,000円(プロシーディング代込)、非会員 15,000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 4,000円(プロシーディング代なし)、非会員 7,000円(プロシーディング代なし)

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

会費：一般：8,000円、学生：4,000円

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](mailto:hojo@protein.osaka-u.ac.jp)

## 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

(〒259-1292 神奈川県平塚市北金目4-1-1)

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, クリプタイド:  
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

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. 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/>
6. 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,  
Princeton University, U.S.A.  
・ Total Synthesis and Biological Evaluation of  
Peptide Natural Products  
Masayuki Inoue: Graduate School of Pharmaceutical  
Sciences, The University of Tokyo, Japan  
18:40 Welcome Reception  
1月22日(金)  
8:30 Registration  
9:00 Session 5  
・ Integrating Chemistry and Evolution to Illuminate  
and Program Biology  
David R. Liu: Department of Chemistry and Chemical  
Biology, Howard Hughes Medical Institute Investigator,  
Harvard University, U.S.A.  
・ Novel Therapeutic Strategies for AIDS Eradication,  
Alzheimer’s Disease and Resistant Cancer  
Paul A. Wender: Department of Chemistry, Chemical  
and Systems Biology, Stanford Medical School,  
Stanford University, U.S.A.  
・ Design and Synthesis of Biologically Active  
Compounds Based on the Structural Features of  
Cyclopropane  
Satoshi Shuto: Faculty of Pharmaceutical Sciences,  
Hokkaido University, Japan  
10:45 Coffee Break  
10:55 Session 6  
・ Using Small Molecules to Engineer and Explore  
Human Immunity  
David A. Spiegel: Department of Chemistry, Yale  
University, U.S.A.  
・ Synthetic Molecules for Cell Biology and Cell  
Therapy  
Motonari Uesugi: Institute for Integrated Cell-Material/  
Sciences, Institute for Chemical Research, Kyoto  
University, Japan  
12:05 Lunch

13 : 05 Session 7

· Total Biosynthesis of Microbial Natural Products

Hideaki Oikawa: Department of Chemistry Faculty of Science, Hokkaido University, Japan

· Exosomal Transfer of Pathogenic Components in Cancer

Takahiro Ochiya: Division of Molecular and Cellular Medicine, National Cancer Center Research Institute, Japan

· A New Strategy for Regulation of Gene Expression based on the Intelligent Oligonucleotides

Shigeki Sasaki: Bioorganic and Synthetic Chemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Japan

14 : 50 Coffee Break

15 : 00 Session 8

· Regulating Gene Expression with Nucleic Acids

David Corey: Department of Pharmacology and Biochemistry, University of Texas, Southwestern Medical Center, U.S.A.

· Gene Silencing Therapy for Neurodegenerative Disease

Don W. Cleveland: Ludwig Institute for Cancer Research, The University of California, San Diego, U.S.A.

· New Targets of Pharmaceutical Products; G-quadruplexes of DNA and RNA

Naoki Sugimoto: Faculty of Innovative Research in Science and Technology, Konan University, Japan

16 : 45 Closing Remarks

Hawaiian, Sheraton Waikiki (Waikiki, Hawaii, USA)

ホームページ : <http://www.pacificchem.org/>

### 7th Peptide Engineering Meeting

日時 : 平成27年12月5日(土) ~ 7日(月)

会場 : Indian Institute of Science Education and Research (IISER) Pune (Dr. Homi Bhabha Road, Pashan, Pune 411 008 INDIA)

ホームページ : <http://www.iiserpune.ac.in/events/Peptide+Engineering+Meeting++7>

### 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/>

### 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 Villeage, Hilton Waikiki Beach, Hyatt Regency Waikiki, Marriott Waikiki Beach, Royal

#### 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](mailto:yhayashi@toyaku.ac.jp)

中馬 吉郎 (新潟大学理学部化学科)

TEL 025-262-3130, FAX 025-262-6168

e-mail: [chuman@chem.sc.niigata-u.ac.jp](mailto: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](mailto: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](mailto:hozumi@toyaku.ac.jp)

松島 綾美 (九州大学大学院理学研究院)

TEL 092-802-4180, FAX 092-802-4159

e-mail: [ayami@chem.kyushu-univ.jp](mailto:ayami@chem.kyushu-univ.jp)

(本号編集担当 : 中瀬 生彦)