

PRF

蛋白質研究奨励会ペプチド研究所報 Vol. 3 No. 3 1978. 2.

第5回アメリカペプチドシンポジウム印象記

奨励会ペプチド研所長 榊原俊平

今回のシンポジウムは Murray Goodman が世話役で、6月20日から24日まで南カリフォルニア、サンジエゴの郊外にある UCSD で行なわれた。ご存知の方も多いと思うが、この大学は広大な丘陵地に建てられたいくつかのカレッジからなっており、カリフォルニア特有の抜けるような青空と年中変わらぬ温かな気候とに恵まれてアメリカ中で最も良い環境にある大学の一つである。今回のシンポジウムの特色は、いくつかのトピックスを定めてそれぞれについて1～2名の代表選手に特別講演を行なわせ、各テーマに関連した一般の研究発表はすべてそのあとにポスター形式で発表させた点にある。そのテーマと発表順は次の通りである。

- | | |
|-----------|--|
| 第1日目午前 | Biology and Peptides |
| 午後 | Drug-Receptor Interactions |
| 第2日目午前 | Ultraanalysis of Peptides |
| 午後 | Conformational and Structural Analysis of Peptides |
| 第3日目午前 | Structure of Peptides |
| 第4日目午前、午後 | Peptide Synthesis |

これを見てもアメリカのペプチド研究がいかに Biology や Conformation に片寄っているかがよくわかる。“Peptide Synthesis を最後に持ってきたのは途中で帰る人をつなぎ止めるためだ”と言った人もあるが、私の印象では、アメリカ人の多くは物を作るだけで

はもはや研究の対象にはならないと考えているように思われた。この事を予測したかのように、今回のシンポジウムでは出席者の数こそ400人を越えていたが有名なPeptide Chemistの顔はほとんど見られなかった。その点、第3回あたりまでのシンポジウムに見られたようなクラブ的な雰囲気がなくなり華やかな一面我々Old Peptide Chemistにとっては何とも淋しい会であったといえる。



会場における筆者ら

昨年中頃受け取った案内状に、研究発表はすべてポスター形式によるとあったので、私共も気楽に発表するつもりで申し込んだのであるが、どういうわけか Program Committee から液相法による合成に関する特別講演を頼まれる破目となり、これは大変なことになったと思ったのも後の祭り今さらどうにも引込みがつかなくなり腹を決めて出席することにした。学会での10分か15分の研究発表なら何度かしゃべった経験はあるが、1時間程の講演を英語でしゃべるのは初めてのことであり、しかも私の出番が最終日の午後とあって丸で初めて学会で発表する学生のように最後まで落ちつきのない一週間であった。

日本からは東北大の旗野先生、理科大の植木先生が出席され、奨励会の森川君が留学の途中私と一緒に出席した。そのほか滞米中の山下、若宮、松浦、岡本、本田の諸君の顔も見られ、また Max Plank 研究所に留学中の宗像君が Wieland との共同研究の成果を携えてはるばるドイツからやってきて久し振りに顔を合わせることができた。アメリカの Peptide Chemists はほとんど顔を揃えていたが、病氣中の Roderich Walter とピッツバーグの Klaus Hofmann に会うことはできなかった。初めにも述べたようにヨーロッパからはギリシャの Photaki 女史が来ていた位のもので、Wieland, Zahn, Wunsch, Geiger, Young といった常連の姿は見えず、Sandoz, Ciba あたりの著名な Peptide Chemists も誰も来ていなかった。

サンジエゴと言えばUCSDのすぐ側に Salk Institute がありそこに Guillemin の研究室があるのはよく知られているが、その Guillemin がトップバッターを承り威勢よく Endorphin の話をした。今回のシンポジウムでは Enkephalin, Endorphin 関係の話題は実に豊富で、今なおアメリカでいかにこの方面の研究が多く注目を集めているかがよ

くわかる。そのほか私の専門の立場で特に興味を引いた講演は、Udenfriendの蛍光試薬と高速液クロとの組み合わせによる picomole orderでの分析の話と、Ciba-Geigy社のMax Feurerという人のペプチド大量合成に関する話であった。Udenfriendは、市販のペプチドをいくつか取り上げて、Fluorescamineを働かせ液クロにかければかにかに多くの不純物が検出されるかを示した。我々は、自分達の合成したものの純度について十分自信を持っているつもりであるが製品をこのような方法で検定した経験はなく、感度のよい検出法が提出される度にもう一度原点に立ち返り、自分達の合成法と精製法とについて謙虚に反省してみる必要があると痛感した次第である。Feurerの話では具体例は何一つ示されなかったが、彼が自分の職場に次のようなスローガンを張りつけているとの一節が特に印象深かったのでスライドの消えぬ間に書き留めた。

The Bitterness
of Poor Quality
Remains long
after the Sweetness of
Low Price was Forgotten

Bodanszkyは今年初めて設けられたPierce賞(毎年Peptide Chemistryの発展に貢献した学者に贈られる)の第1回の受賞者に選出され、その受賞記念の講演として、彼が今までに手掛けてきた一連の仕事の総括を行なった。その中で、彼は、ペプチドの大きさを表わすのにPenta-PeptideとかUndeca-Peptideとかいったギリシャ語が慣例的に使われているが、数が大きくなると非常にわかりにくくなるので、すべて英語で、Five-PeptideとかTwenty one-Peptideとかいう風に表わしてはどうかと提案し、多くの賛同を得た。

私は、私共の研究室で今までやってきたペプチド合成の原理をまとめて話し、安定な保護基によるMaximum Protectionの方法とHF法との組み合わせの得失を論じ、その応用例としてHuman-CalcitoninのAsu型類似物の合成例について話をした。原稿を丸読みするのはどうかと思ったので、フリートーカーの形でスライドを見ながらしゃべったが、果して何%の人が私の英語を理解して下さったのやら、正直なところ自信はない。普段1対1で話す時は何回も繰り返し説明したり聞き返したりできるので安心であるが、大勢の前で只一方的にしゃべるのはいかにも勝手が違う。そのつもりでスライドを少し多い目に作り、言葉で通じない点は目から理解してもらえるよう努力したつもりであるが、今から考えてみると全くの冷汗物であった。しかし、これからは何事も国際化の時代であり、これも非常によい経験であったと思っている。日本のペプチドシンポジウムも、いつまでも日本語による発表のみにこだわってはいは、いずれ国際化の波に

取り残されることは目に見えている。これからの若い人達も進んで英語で発表するチャンスを増やすよう努めるべきだと思う。

このようなわけで、ポスターの方は落ちついて見て歩く間はなかったが、いくつか面白いものが目についた。特にアメリカにおける最近の傾向として、ペプチドは固相法で合成し、出来たものを高速液クロで精製するといった方式が定着しつつあるように見受けられた。ペプチドにおける高速液クロの応用は非常に盛んであり、不純物の検出、Diastereomerの分離等には十分偉力を発揮するものと思われる。いずれ日本でも高速液クロがアミノ酸分析機と共にPeptide Chemistの必需品となる日も近いことであろう。

ポスターセッションは、多くの論文を短時間に発表する手段としては有力ではあるが狭いスペースで各自の仕事をいかにうまく多くの人にアピールすることができるかが成否の分れ目となる。どんなによい仕事であっても、その要点が長々と細かい字で書かれていたのでは読んで理解するのに手間がかかりすぎ、結局は大勢の人に認めてもらえないことになってしまう。今後多くの学会でこの方法はますます一般化するであろうが、我々としても読まなくてもよくわかってもらえるような発表の仕方を研究しておく必要がある。

第3日目の午後は、皆で全米一といわれるサンジエゴの動物園へ出かけた。明るい陽光のもと、濃い緑の中にブーゲンビリアの花があふれるように咲き乱れふんだんに濃赤色をばらまいているのが特に印象的であった。紫外線が強ければこの花がこんなにも美しく色づくということを、ここへ来て初めて知った。園内はあまりにも広いので、トレーラー式のバスに乗りおのびと飼育されている野生動物を見て回ったが、いい年をした我々にも結構楽しい半日であった。

第4日目の夜は、同じくサンジエゴにあるBalbon Parkのメキシコ風レストランでカクテルパーティーとディナーの会が催された。400人すべてを招待するのだから主催者も大変だろうとは思っていたが、さすがは経済の国アメリカ、ディナーの席の前面一段と高い所に主催者と並んでずらりスポンサーが席につき、にこやかに我々を見おろしていたのには驚いた。ディナーのあと、Bodanszky に対して Pierce 賞が手渡され、続いて、2年後に開かれる第6回シンポジウムが、NIHのErhalt Grossの世話でワシントンDC内で開かれるとのアナウンスメントがあった。アメリカのペプチドシンポジウムがこの調子で年々華やかになっていくとすると、この先果たしてどうなるのやら他人事ながらいささか心配になってきたが、同様なことを感じている人は他にもあるらしく、もう一度原点に立ち返り、小ぢんまりとした会を作って出直そうという動きもあるように見受けられた。日本も、いずれ否応なしにこういった国際化の波に洗われる時が来ることと思うが、その時どう対処すればよいか、各自が今からよく考えておかねばならぬ——というのが今回私の持ち帰った一番大きな宿題である。

The Fifth American Peptide Symposium Program

University of California San Diego, June, 1977.

Physiological studies with the endorphins	R. Guillemin	The Salk Institute for Biological Studies	Structure and conformation of peptides. A critical analysis of crystallographic data	E. Benedetti	University of Naples
Evolution of structure and function in natural peptides	H. Niall	University of Melbourne	Structure of peptides in solution. Present state and perspectives	V. Ivancov	Soviet Academy of Sciences
Receptor interactions in a sensory system	D. Koshland	University of California	Special features of large scale peptide synthesis	M. Freiser	Chiba-Gelby
The opiate receptor and opioid peptides	S. Snyder	Johns Hopkins Medical School	Peptide synthesis: an unfinished challenge	M. Bodansky	Case Western Reserve University
A complete peptide and protein chemistry in the picomole range-some applications	S. Udénfriend	The Roche Institute	Solution synthesis of complex peptides by the maximum protection procedure	S. Sakakibara	Protein Research Foundation
Mass spectral sequencing of micro quantities of peptides	C. Todd	City of Hope National Medical Center	Recent studies in solid phase peptide synthesis	R. Merrifield	Rockefeller University
Conformational energy calculations on peptides	H. Scheeraga	Cornell University			
Conformational aspects of polypeptide interactions with ions	E. Peggion	University of Pavia			

Poster Session Program

Peptides with chemotactic and anti-chemotactic activity	S. Aswanikumkar, E. Schiffmann, J. L. Morell and E. Gross		Conformational averaging of the zwitterionic and cationic forms of enkephalin and its derivatives	Claude B. Jones, Joseph Alper, William A. Gibbons
Resolution of optical absorption bands and nucleotide binding processes in actinomycin D	Henry E. Aest, Thomas Krugh, Barbara E. Pawlywski-Komprinski and Yu Chih Chen Chiao		N-3-hydroxyheptapeptides with tuberculostatic activity	Gojdyr Kupczyswski, Bernard Lammek and Wlodek Neugebauer
The susceptibility of c-fragment to endogenous endopeptidases	R. M. Austen, M. J. Gelsow, D. G. Smyth and C. R. Snell		Structure-activity relationships of enkephalin and enkephalin analogs	Nicholas Ling, Scott Minick, Larry Lazarus, Jean Rivier and Roger Guillemin
Synaptic interactions between hypophysiotropic peptides and neurotransmitters in the CNS	B. W. Bennett and J. A. Edwardson		Relationships between neurohypophysial hormone conformation and binding neurophysins of oxytocin and vasopressin: Importance of amino acid residues at position -3 in the modulation of the neurophysin monomer-dimer equilibrium	Pierre Nicolas, Carlo Di Bello and Paul Cohen
Structure-activity relationships of the enkephalins	J. D. Bower, L. G. Gossel, K. P. Gossel, B. K. Hanson, G. Melwail, R. A. Morgan, C. F. C. Smith, J. Hughes, H. W. Kosterlitz, J. Lord and A. Waterfield		Peptide hydroxamate as inhibitors of metalloproteinases	Norikazu Nishino and James C. Powers
Preparation and characterization of a dextran-peptidase conjugate — a new and potent inhibitor of trypsin and pepsin	H. J. Chou and R. L. Gregersman		Studies on the synthesis and biology of nistic ring A	Peter Fallai, Tateski Wakamiya and Erhard Gross
¹² C-NMR studies of the binding of selectively ¹³ C-enriched oxytocin to its neurohypophysial carrier protein, neurophysin II	Ottie Conwert, Carlo Di Bello, John R. Griffin, Pierre Nicolas and Paul Cohen		Receptors for peptide hormones	D. Regoli and J. Barabé
Synthetic and biological studies on unmodified and modified fragments of human β -lipotropin with opioid activities	D. H. Coy, P. Gill, A. J. Kastin, A. Dupont, L. Casan, F. Labrie, D. Britton and R. Pestel		Kinetics of inhibition of pepsin by pepstatin, diacetypeptatin, acetyl-statin and acetyl-decaystatin	Daniel H. Rich and Eric Sun
Synthesis, pharmacology and circular dichroism studies of enkephalin analogs	A. R. Day, R. J. Freer and D. L. Marborough		Solution conformation and opiate receptor affinity of [4-(tryptophan)-enkephalin analogs	P. W. Schiller and C. F. Yam
Synthesis and biological activity of α - α -analogues of luteinizing hormone releasing hormone with potent antagonistic activity	A. S. Dutta, B. J. A. Furr and M. G. Giles		The mechanism of phospholipid binding by the plasma apolipoproteins	James T. Sparrow, Henry J. Pownall, Gerald T. Sigler, Leslie C. Smith, Anne K. Soutar and Antonio M. Gotto
Synthetic polypeptides as chemo-attractants for neutrophil leucocytes: demonstration of a specific receptor for chemotaxis	Richard J. Freer and Alan B. Day		Effect of neuropeptide, dopamine and serotonin on the inhibition of MSH release induced by prolyl-leucyl-glycinamide in pituitaries incubated <i>in vitro</i>	Adriana Vivas and Maria Ester Celis
Hypothalamic and pituitary Gn-RH degrading enzymes: biochemical and physiological studies	M. Frittkin, E. Harum, T. Barkan and Y. Koch		Fluorometric analysis of enkephalins, endorphins and lipotropin in rat and guinea pig brain	Jannar Wideman, Menachem Rubinstein and Stanley Stein
Structure-function relationships of insulin modified in the A1-region	H. J. Friesen, C. Diacoreux, V. K. Naitman, H. G. Ginter, D. Brandenburger, H. Zahn, S. Dockertill and Y. L. Blumberg		Synthetic oligopeptides from human C3a anaphylatoxin that mediate the inflammatory response	Lynn H. Caporale, Bruce W. Erickson and Tony E. Hugli
Proposed opiate pharmacophore and the conformation of enkephalin	F. Gorin and G.R. Marshall		Prediction of protein secondary structure	P. Y. Chou and G. D. Fasman
Tetrazole analogs of amino acids as a tool in studies of the role of the free carboxyl group in biologically active systems	Z. Gronkai, E. Kojro, Z. Palacs, I. Willhardt and P. Hermann		The study of protein conformation using cleaved peptides: application to histones	C. Crane-Robinson
Physicochemical studies on two opiate agonist peptides, α and γ endorphin	R. Glenn Hammond, Jr., Nicholas Ling and David Pust		Conformational studies on ¹³ C-enriched peptides and proteins derived from the myelin sheath	C. M. Deber
Conformational study of enkephalin and analog in relation to the structural features of morphine-like analgesics	C. Humblot and J. L. DeCuen		Structural and functional comparisons between human C3a and C3a anaphylatoxin	Horacio Feyerherzen and Tony E. Hugli

On the computer simulation of protein folding	A. T. Hagler, B. Honig and R. Sharon	Conformational analysis of tenotoin and related cyclic tetrapeptides: isolation and bioassay of two conformers of D-MeAsp tenotoin	Daniel H. Rich and Pradyip Bhattachary
Reduced circular dichroism in polypeptide liquid crystalline phases	Masahiro Hatano, Hiroaki Nomori, Nobuki Tsuchihashi, Yukio Ito, Masao Yoshikawa, Kazumasa Sakamoto and Ryunosuke Yoshida	Conformation-activity approach to the design of vasopressin analogues with high and specific antidiuretic activity	Clark W. Smith, Christopher R. Bates and Roderich Walter
Conformation of bradykinin in aqueous solution. Titration of related peptides and model compounds	Luis Juliano and A. C. M. Pavia	The crystal and molecular structure of the first four residues of alamethicin	G. D. Smith, W. L. Duka, E. W. Czerwinski, S. E. Kendrick, G. R. Marshall and F. S. Matthews
The beta-helical conformation of peptides and protein implication for membrane ion channels	S. J. Kennedy, H. B. Beech, Jr., A. M. Watanabe, A. R. Freeman and R. W. Bowles	Solid phase synthesis on polyamide supports	E. Atherton and R. C. Sheppard
Design of an oligo(aliglopeptide) for a cross- β secondary structure	K. D. Kopple and A. Ge	Total synthesis on gel phase of the mast cell degranulating (MCDG)-peptide by fragment condensation	Chr. Birr, M. Wengert-Müller and A. Böku
Bacterial cell wall peptidoglycan: a semi-crystalline polymer or a random polymer? An <i>in vivo</i> ^{13}C -NMR study	Aviva Lapdot and Charles S. Irving	The synthesis of an antibody fragment: connecting two peptides in the course of synthesis	James Burton, Michael N. Margolis and Edgar Haber
Conformational analysis of adrenocorticotrophic hormone related to non-radiative energy transfer	M. Leclerc, S. Premeilat and A. Englert	Synthesis and use of photoreactive sulfenyl chlorides	Eleanor Canova-Davis and J. Hamachandran
High pressure liquid chromatography of fluorescent labelled peptides as an analytical method	David H. Livo	Improved synthesis of folate conjugates	Charles N. C. Drey and Gareth P. Priestley
Asymmetric, hydrogen-bonded peptide complexes	Vincent Madison, Jerry Lasky and Bruce Currie	Removal of N-benzyloxycarbonyl groups from sulfur-containing peptides by catalytic hydrolysis in liquid ammonia: stepwise synthesis of somatostatin	Arthur M. Felix, Manuel H. Jimenez and Johannes Meinhof
Preparation and conformational analysis of dipeptides and gallines	F. Marchiori, G. F. Borin, B. Filippi, G. M. Bonora and C. Toniolo	Controlled stepwise synthesis of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) by alternating liquid-solid-phase synthesis (ALS)	Hartmut Frank, Hanspaul Hagemayer, Dominik M. Desiderio and Ursula Mayer
Retention properties of amino acids and peptides on non-polar stationary phases in high pressure liquid chromatography (HPLC)	I. Molnar and C. G. Horvath	Synthesis of glycopeptides containing L-serine and 1-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranose residues	Hari G. Garg and Roger W. Jeanloos
On the use of conformational energy calculations to show structural relationships between small polypeptides which exhibit agonist activity and those with pituitary hormone releasing activity	F. A. Momany, C. Y. Bowers and J. Chang	Structure and synthesis of biologically active alamethicin	R. Y. Gluh, S. Kuleshetti, D. G. Davis and J. E. Hall
Macrocyclisation equilibria of polypeptides	M. Mutter and P. J. Flory	Synthesis of protected peptide acids and esters by photoanalysis of 1-peptidyl-3-bromo-7-nitroindolines	Gilberta Galassi, Bruce W. Erickson and R. B. Merrifield
Conformational aspects of protected co-oligopeptides with alternating L-isoleucine and D-alanine residues	Tullio Pagnetti, Vincenzo Ripeto, Antonio Bairi, Peter Neuenchwander and Gian Paolo Lorenzi	Base lability of reactants and products of thiolysis reaction of N α -T α -D-nitrophenyl-thiotide peptides. An explanation for the pH optimum	H. Joseph Gores and M. Fridkin
Application of high pressure liquid chromatography to peptides	J. Rivier, R. Walters and R. Burgess	Production of semisynthetic myoglobin by stepwise and fragment condensation	Frank R. N. Gurd, William H. Garner, Richard D. DiMarchi and Chi-Chin Wang
Synthesis and properties of polyhexapeptides and a hybrid cross-linked polymeric model of tropoelastin	Rao S. Rapaka, Koji Okamoto and Dan W. Urry	Studies on prothrombin synthesis of peptides containing γ -carboxyglutamic acid	Richard G. Hiskey, and Norman T. Rogge, III
A cell surface active antitumor protein, mesocristostatin	T. S. Anantha Sany and H. Lazarus	Reduction of methionine sulfoxide to methionine in peptides and proteins	Richard A. Houghton and Choh Hao Li
Primary structure of protein inhibitors of calcium phosphate precipitation from human salivary secretions	David H. Schlesinger, Robert Jacobs and Donald L. Hay	Cysteic acid, a water soluble protecting group in peptide synthesis	A. Hubbuch, W. Dastho and H. Zahn
Synthetic sequential polypeptidepeptides as models for the two-stranded α -helical coiled-coil structure of tropomyosin	S. St-Pierre, F. -S. Ts'eng and R. S. Hodges	Peptide synthesis in aqueous solution with <i>o</i> -nitro-sulfoglycyl esters	Yakir S. Klussner, Tevi H. Meiri and Hagena Scheiner
Rat preproalbumin: <i>in vitro</i> synthesis and amino acid sequence	A. W. Strauss, A. M. Donohoe, C. D. Bennett, J. A. Rodley and A. W. Alberts	Further studies on racemization in peptide synthesis	J. Kovacs, Y. Hsieh, K. Y. Hui and S. E. Kim
Unequivocal determination of peptide structure	David Cowburn, Alan Fischman, David Lavo, William C. Agosta, and Herman R. Wyssbrod	Synthesis and some pharmacological properties of [4-homoarginine]-oxytocin	M. Manning, A. Turan and W. H. Sawyer
Conformational heterogeneity in [^{15}N]-oxytocin and in [^{15}N]-Gly 1 -oxytocin — ^{13}C -NMR studies	Rosanne Deaulartiers, R. C. Orlovski, I. C. P. Smith and R. Walter	Removal of peptides from the Merrifield resin by potassium cyanide catalyzed transesterification	Graham Moore and Denis McMeader
Conformational studies on the luteinizing hormone-releasing factor using charge-transfer complexes	B. Dunzel, C. Sakarville, and M. Goodman	Exchange of Ala 1 by diverse amino acids in phalloidin and toxicological properties of the new analogues	Etsuko Munekata, Heinz Fautschik and Theodor Wieland
Nitrogen structure in amides and peptides: comparative studies of isotactic neutron scattering and x-ray scattering spectra	F. Filina, J. Tomkinson, M. H. Baron and C. de Loos	Enzymatic synthesis of peptide bonds	A. Pöllgrün and P. L. Lüsli
Brownian motion of the ends of flexible oligopeptide molecules relative to one another as estimated by energy transfer between the chain ends	E. Haas, E. Katschali-Katirj and I. Z. Steinberg	Comparison on the use of three different protecting groups of cysteine for the solid phase synthesis of apamin	J. Van Rietschooten, E. Petrossi and C. Granier
Studies of the interactions of oxytocin and arginine vasopressin with neurophysins using ^{13}C -NMR spectroscopy	Victor J. Hruby, Diane M. Yamamoto and Yonid Yang	Synthesis of fragment of parathyroid hormone (PTH-(28-48)): an inhibitor of hormone cleavage in vivo	Michael Rosenblatt, Gino V. Segre and John T. Potts, Jr.
^3H and ^{13}C -NMR of repeat peptide of a protein of human prothrombin: H-Gly 1 -L-Pro 2 -OH (crystal structure analysis)	Isabella L. Karle	Intra-chain reaction (cyclization-oligomerizations) during the cyclization of resin-bound peptides	M. Rohne and A. Sander
Conformation of cyclic pentapeptides by NMR spectroscopy	Horst Kessler, Yves A. Bara, Axel Friedrich, Wolfgang Helllein, Peter Kondor and Michael Möhr	Synthesis of antigenic peptides of mammalian type C RNA tumour virus major internal proteins	S. I. Sallay, K. S. L. Srivastava, S. Orsoylan and R. V. Gliden
Development of NMR and fluorescence methods for determining conformations of peptides in solution	R. E. Laskinski, N. R. Krishna, D. G. Agresti and J. D. Glöckner	Synthesis of carbocyclic analogs of somatostatin by a combination of conventional and solid phase peptide synthesis methodology	D. Saranikoti and J. Teichmann
^3H and ^{13}C -NMR of repeat peptide of a protein of human prothrombin: H-Gly 1 -L-Pro 2 -OH	Mario-H. Louchoux-Lefebvre and Nicole Helbecque	The 2,3-trimethylallyl ester, a selectively cleavable carboxyl protecting group	Peter Sieber
Conformational studies on polyglyoxyethylene-bound peptides	M. Mutter, H. Mutter and E. Bayer	An improved leucine enkephalin synthesis	Gerold Siggler, William Fuller and Raymond Varrek
A comparison of the tertiary structures and disulfide bridge internal motions of oxytocin, arginine vasopressin, arginine vasopressin, and their analogues	L. J. F. Nicholls, J. J. Ford, C. R. Jones, M. Manning and W. A. Gibbons	Phosphothioyl groups: a new series of acid labile amino protecting groups	Masaaki Usuki and Shigeru Ikeda
Conformational and ion binding studies on a cyclic pentapeptide: evidence for β and γ turns in solution	Lilla G. Pease and Christopher Watson	The synthesis of peptides by a combination of three new methods	Ivar Ugi, Peter Bokall, Gerhard Eberle, Heiner Eckert, Inger Lagerlöf, Dieter Margparting, Giesler Skarra, Lorenz Wackerle and Rocco v. Zychlinski
Structure of γ -branched homo-oligopeptides	E. Peggion, M. Palmbo, G. M. Bonora, C. Toniolo and E. S. Pyal	Synthesis of taiwan cobra venom carboxylatein	Kung-Yung Wang and Chi-Huey Wong
Solvent accessibilities in peptides	P. K. Pomroy and P. Manavalan	1,4-dinitro-, 3-bromo-2, 3-dinitroacetyl anhydride, a new peptide coupling agent	Boris Weinstein
Studies on the conformation of cyclic tetrapeptides	C. Ramakrishnan and G. Manjula		

蛋白研メモ

ひとの動き

- ・田中信夫 物理構造部門助教授は、52年1月31日米国より帰国復職されました。
- ・広田和弘 有機化学部門助手は、52年4月1日付で岡山大学薬学部助教授に昇任されました。
- ・永井克也 代謝部門助手は、52年4月1日付で愛媛大学医学部助教授に昇任されました。
- ・貴田嘉一 代謝部門助手は、52年4月1日付で愛媛大学医学部附属病院講師に昇任されました。
- ・須藤正雄 事務長は、52年4月1日付で薬学部事務長に配置換えとなり、後任として社会経済研究所より池田博氏が着任されました。
- ・杉山継彦 庶務掛長は、52年4月1日付で教養部庶務掛長に配置換えとなり、後任として歯学部より坂本一彌氏が着任されました。
- ・昭和52年度に客員部門の新設が認められ、市原明 徳島大学医学部教授と永井克也 愛媛大学医学部助教授が、52年10月1日付でそれぞれ客員教授、助教授として併任されました。

血液蛋白質部門の蛋白質機能制御部門への転換が、昭和52年4月1日付で認められました。

蛋白研セミナー

3月までに予定されるセミナー

題 目	開 催 日	担 当 者	担 当 部 門
DNA合成の機構と生物学的意義	2.27~2.28	山田 正篤 高橋 泰常 藤井 節郎	機 能 制 御
超分子生物学への展望	3. 18	安楽 泰宏 佐藤 了	生 理 機 能

最近の話題

大腸菌によりペプチドホルモンを生合成させる 試み

遺伝子工学を応用してバクテリアに動物起源のホルモン性ペプチドを生合成させようという重要な二、三の試みが、最近の雑誌に報告された。

一つはインシュリンについてであり、ラットのランゲルハンス島のB-cellより得たmRNAを転写させて得たDNAの両端に合成オリゴDNAを酵素的に結合させたものが大腸菌のプラスミド中に組み入れられた。この時、実際にラットの

プロインシュリンIやプレプロインシュリンIIのA chain部分に相当するDNAがプラスミド中に組み入れられていることは化学的に確認されたが、それによってインシュリンへの翻訳が行なわれたか否かについては不明である。¹⁾

もう一つの報告は、ソマトスタチンの合成に関するものである。この場合は化学的に合成されたDNAが用いられた。そのDNAには、5'端にATG(メチオニンのコードン)が、3'端に終止コードンが導入され、大腸菌のプラスミドのβ-ガラクト

シダーゼ遺伝子部位に組み込まれた。このような処理を施した大腸菌をトリチウムラベルしたロイシンを含む培養液中で増殖させ、その中からβ-ガラクトシダーゼ分画を取り出し、さらにCNBr処理をしたのちゲル濾過によってソマトスタチンが溶出されると思われる位置の分画を取り、ラジオイムノアッセイ及びGH分泌阻害活性によってその分画には明らかにソマトスタチンが含まれていることが確認された。この時生成したソマトスタチンの量は、細胞の総蛋白質の0.001~0.03%に相当するという。²⁾

これらの試みはまだテスト段階であり、単に可能性が示されたに過ぎないが、案外早く、抗生物質の生産と同様に発酵法によって任意のペプチドを大量に合成できる日が来るかもしれない。(奨励会ペプチド研、瀬戸保彦)

- 1) A. Ullrich, *et al.*, *Science*, **196**, 1313 (1977).
- 2) K. Itakura, *et al.*, *ibid*, **198**, 1056 (1977).

新しい酵素阻害剤の開発

Angiotensin I にConverting Enzyme が作用して強い昇圧作用を示すことは以前からよく知られている。又、ある種の蛇毒の中に、このConverting Enzyme の作用を強く阻害するペプチドが含まれており、その作用機作を解明して新しい降圧剤を開発する一連の研究が広く行なわれていた。しかし、ペプチド性阻害剤では径口的に投与することはできないので、ペプチダーゼによって分解されない阻害剤の開発が望まれていた。

最近、Ondettiらは、¹⁾このConverting Enzyme が、(1)CPase A に似てZnを必要とする一種のカルボキシペプチダーゼであること、(2)CPase A の阻害物質としてD-Benzylsuccinic acidが有効であること、(3)蛇毒中の阻害ペプチドのC末端には常にプロリンが存在することに着目し、まずSuc-cinyl-Proを合成しテストしたところ弱いながらも阻害作用を有することが認められた。それを手がかりとして順次その構造を修飾し、遂に2-D-Methyl-3-mercaptopropanoyl-Proが蛇毒の阻害ペプチドよりはるかに強力な阻害物質であることを見出した。この物質310ng/kgを径口的に動物に投与すると、静注したAngiotensin I によ

る昇圧作用を完全に阻止することができた。又、この物質20mgを健常人に投与したところ、人間に対しても同様な作用を示すことがスイスのグループにより確認された。²⁾現在広範な毒性試験が行なわれており、もしこの物質に重大な副作用が認められなければ降圧剤として、或いは診断薬として広く臨床応用される可能性が大きい。しかし、Converting Enzyme はKinin系をも同時に刺激するため副作用の検定にあたっては特に慎重でなければならないと思われる。

ほかにもこの様な考え方で新しいペプチダーゼ阻害剤を開発した例があるので合わせて紹介する。Fokらは、³⁾Gly-LeuがAminopeptidase M (AP-M) の基質になることから、その-CO-NH-結合を-CH₂-S-結合に置き換えた(S)-2-(S-Cysteaminy)-4-methyl pentanoic acidを合成し、それがAP-Mに対しGly-Leuより4倍も強い親和力を持ち、しかも、AP-MによるGly-p-Nitroanilideの水解に対する競合的阻害剤になることを見出した。

この様な考え方で新しい酵素阻害剤を開発しようとする試みは、微生物によって生産されるペプスタチンやロイペプチンなどの阻害剤の使用と共に、今後ますます盛んになるものと思われる。

(奨励会ペプチド研 岸田保雄)

- 1) M. A. Ondetti, B. Rubin, and D. W. Cushman, *Science*, **196**, 441 (1977).
D. W. Cushman, H. S. Cheung, E. F. Sabo, and M. A. Ondetti, *Biochemistry*, **16**, 5484 (1977).
- 2) R. K. Ferguson, G. A. Turini, H. R. Brunner, and H. Gavras, *Lancet*, **1**, 775 (1977).
- 3) K. F. Fok and J. A. Yankeelov, Jr., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **74**, 273 (1977).

cyclo (His-Pro) のエタノール麻酔に対する拮抗作用

TRHは、初め甲状腺刺激ホルモン放出因子として視床下部から単離され構造決定されたが、その後次第に脳神経に対する作用など多くの薬理作用を示すことが明らかになってきた。Prasadらは、¹⁾TRHがこれらの活性を引き起こす種々の活性物質の前駆体となるのではないかと考え、TRH

の代謝経路を研究した。その結果、TRHは、脳内でピログルタミンペプチダーゼによってHis-Pro-NH₂に変換された後、環化してcyclo(His-Pro)を生じることが明らかとなった。さらに、このcyclo(His-Pro)はラットのエタノールによる眠気の回復に対してTRHの約50倍の活性をもつことを見出し、TRHがこの活性を発現するためには、脳内でcyclo(His-Pro)に変換されることが必要であることを示した。しかし、このcyclo(His-Pro)は、TRHが顕著な拮抗作用を示すベントバルビタール麻酔に対して効果がないことから、TRHの麻酔拮抗作用をcyclo(His-Pro)の生成だけでは説明することはできないようである。(奨励会ペプチド研 倉野義裕)

- 1) C. Prasad, T. Matsui, and A. Peterkofsky, *Nature*, **268**, 142 (1977).

なまずにおけるアミノ酸の味とにおいの電気生理学的区別

せきつ動物は嗅覚と味覚という2つの重要な感覚を持っており、地上に住む動物では、揮発性刺激物に対して嗅覚が、不揮発性刺激物に対して味覚が応答する。しかしながら、水中に住む魚ではその刺激物がすべて水にとけているため嗅覚及び味覚に対する刺激は共に水を介して行なわれるので、両者を区別することは困難である。しかし、魚においても嗅覚と味覚の感覚は形態学的に区別されている。なまずでは、アミノ酸がこの両感覚に対して有効な刺激物であることが知られており最近、なまずを用いて種々のアミノ酸の味とにおいに対する感受性を電気生理学的に調べた報告があるので紹介する。¹⁾

この研究によれば、嗅覚、味覚とも α -アミノ酸が他のアミノ酸より有効であり、ほとんどの α -アミノ酸についてL-型の方がD-型より有効であった。又、嗅覚の閾値は味覚の閾値より低い値を示し、そして、アミノ酸の嗅覚と味覚の応答における大きな違いはそのアミノ酸の側鎖の構造によることが明らかとなった。即ち、味覚は側鎖に枝分れがなく電荷も持っていない低分子のアミノ酸であるアラニンに対して最も強く応答し、嗅覚は味覚ほどspecificではないが、イオウを含んだアミノ酸であるシステインやメチオニンに対して強く

応答するとのことである。

(奨励会ペプチド研 榊井美弘)

- 1) J. Caprio, *Nature*, **266**, 850 (1977).

睡眠ペプチド(Delta Sleep Inducing Peptide)

睡眠ペプチドと言うと大変センセーショナルな印象を与えるが、事実Basel大学のMonnier一派は次の構造式をもつnonapeptide(Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu)に、脳波上睡眠時にあらわれるspindle波および δ 波を誘発する作用のあることを報告している。

彼らは数年前から睡眠を誘発する物質の研究に取り組んできているが、最近あいついで発表された報告^{1),2)}によると、うさぎの視床髄板内核を電気刺激し、睡眠の状態に保ち、その後頭静脈洞よりの血液を連続的に体外透析装置に導き、透析されてきた物質より本物質を単離し精製した。精製上の詳しい操作は記載されていないので不明であるが、最終的にはトリプトファンがN末端である上記の構造をもったペプチドであることを決定した。さらに、本物質ならびに8種の類似のペプチドを合成し作用を比較した。類似ペプチドとしては、N末端トリプトファンを欠くもの、C末端グルタミン酸を欠くもの、両端を欠くもの、N末端よりのtripeptide、中央で切断したもの、グリシンをアルギニンに置き換えたものなどであるがこれらいずれも効果はなく、 δ 波誘導作用のあるものははじめに記したnonapeptideのみであることを明らかとし、DSIP(Delta Sleep Inducing Peptide)と命名している。

活性の測定は大変複雑で、コンピューターを用いて脳波の周波数分析を行ない、さらに因子分析を用いての多変量解析を行なっている。即ち、DSIPを脳室内に投与すると δ 波、spindle波が増加し、脈拍、呼吸数が減少し、睡眠傾向を示す。このような変化は注射後25分で表われる。また、このような脳波および因子分析の成績は新皮質、辺縁皮質ともにみられ、他の合成物質投与時に比べて統計的に有意の差があったと報告している。

このペプチドは脳一血関門を通過するらしく静脈内注入によっても δ 波の増加をもたらしている。³⁾このペプチドがどのような生理的意味を有す

るか否かは今後の研究にまたねばならないが、睡眠という現象もいよいよ生化学的レベルで、物質の変動という立場から研究が進められようとしている。Monnier一派以外に、アメリカでは Pappenheim のグループ、我が国では内菌耕二先生のグループによっても同様な研究が行なわれているが、抽出された物質はそれぞれ現在のところ全く構造を異にしているようである。

(阪大医 和田博)

- 1) G. A. Schoenenberger and M. Monnier, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **74**, 1282 (1977).
- 2) M. Monnier, et al., *Experientia*, **33**, 548 (1977).
- 3) M. Monnier, L. Dudler, R. Gächter and G. A. Schoenenberger, *Experientia*, **33**, 1609 (1977).

強力なエンケファリンアナログの開発

エンケファリンは内因性の opioid としてモルヒネのレセプターに働くペプチドであるが、その生理作用は低く、持続性も弱いため脳内に導入しなければ効果はみられなかった。

最近、サンドー社の Roemer らは、¹⁾ 持続性を高める目的で種々のアナログの合成を行ない比較検討した結果、次の構造をもったアナログが、エンケファリンの30,000倍、モルヒネの1,000倍、β-エンドルフィンの23倍の活性を示すことを見出した。



このペプチドは *in vivo* での安定性が非常に高く、径口的に投与しても十分有効であることが認められた。しかも、モルヒネ中毒をおこさせたサルに投与すると禁断症状が消失することも確認されており、おそらくこれまでに合成されたエンケファリンアナログのうち最も強力なものといえよう。

(奨励会ペプチド研 江村淳二)

- 1) D. Roemer et al., *Nature*, **268**, 547 (1977).

ペプチドホルモンと抗腫瘍剤複合体によるガン治療の可能性

エール大学 Dermatology の Varga らは、¹⁾ 抗腫瘍剤として知られる daunomycin と β-MSH の複合体を合成しその細胞毒性を調べた。この複合体は、daunomycin を NaIO₄ 処理後 β-MSH のアミノ基 (Asp¹, Lys⁶, Lys¹⁷) と無差別にシッフ塩基を作らせ、NaBH₄ で還元して N-アルキル誘導体としたものである。

培養したマウスのメラノーマ細胞に対し細胞毒性を示す daunomycin の最少濃度は 4 μM/mL であるが、この複合体はその 1/3 の濃度で同じ毒性を示した。又、その毒性は β-MSH で阻害された。一方、β-MSH のレセプターを持たない 3T3 細胞に対しては、daunomycin 自体はメラノーマ細胞に対するのと同じ毒性を示すのにもかかわらず複合体はほとんど毒性を示さなかった。蛍光顕微鏡により複合体はメラノーマ細胞の中には入るが 3T3 細胞には入らないことが確認された。以上のことは複合体とレセプターの相互作用が引金となり endocytosis により複合体が細胞内に入り毒性が発現したのであろうと考えている。

これらのデータは単一細胞の培養液での実験であり、なお次に示すようないくつかの問題点を含んでいる。

- (1) 合成化学的に制御された design
- (2) ホルモンやレセプターの生理的濃度と抗腫瘍剤の有効濃度とのバランス
- (3) 腫瘍部位とホルモンレセプターの一致
- (4) 腫瘍細胞への抗腫瘍剤の取込み

しかし、物理的には治療の不可能な分散した腫瘍にもレセプターの機能を利用してホルモンに結合させた抗腫瘍剤を運びこむという考えは興味あるアプローチであり、今後の展開が待たれる。

(奨励会ペプチド研 瀬戸保彦)

- 1) J. M. Varga, N. Asato, S. Lande, and A. B. Lerner, *Nature*, **267**, 56 (1977).

PRF · NEWS

お詫び

はじめに本号の発行が大変遅くなりましたことを深くお詫びいたします。前号Vol. 3, No. 2の編集を終わってからすでに10カ月以上も経過いたしました。この間にペプチドに関する重要な話題が次々と発表され、そのいくつかはもはや古くなってしまっていて今更“最近の話題”ではなくなったものもあり、適当に取捨選択させていただきました。悪しからずご了承下さい。今後はこのような不手際が起こらぬよう十分気をつけます。

新製品販売に関するお知らせ

昨年当研究所で新たに開発し、今年発売いたします新製品は別紙リストの通りであります。特に、アミノ酸またはペプチドMCA関係の一連の酵素基質は、北海道大学、金岡教授によってその測定原理が確立されたもので、これまで幅広く用いられていた *p*-ニトロアニリドより感度の良い蛍光性基質であります。このうち、阪大蛋白質研究所、岩永先生のご指導によって開発することができた Kallikrein, Thrombin, Urokinase, Factor Xa などの酵素基質は、それらの酵素を別々に定量しうる極めて特異性の高い基質で、この方面の研究に幅広くご利用いただけるものと確信いたしております。それらのMCA基質に興味のあるお方は当研究所までご連絡下さい。折り返しMCA基質による酵素活性測定法に関するパンフレットをお送りいたします。

販売品目の変更について

4045 Human Calcitonin, 4046 α -Endorphin 及び4050 [Tyr⁸]-Substance P はこれまで Beckmann 社及び Peninsula 社から輸入したものを取り次ぎしておりましたが、今回液相法による高純度の製品の開発を完了いたしましたので、今後特にご指定のない限り、4051-V、4055-V 及び4059-V の当会製品をお送り申し上げます。また、2601 Boc-D-Ser(Bzl) はCHA塩としてお送りします。その他新開発されました商品の追加価格表にご注目下さい。

HF 反応装置Ⅳ型の発売について

これまでのⅠ型またはⅡ型は、HF 50mL以下の反应用として広くご愛用いただきまいましたが、もう少し大量のHFを反応させたい場合、これまで1L 前後の反応が可能でⅢ型以外にはなく、大変ご不便をおかけしておりました。今回新たに内容積 500 mL、HFの実用使用量 200mLの反応管 2 個を、同時に、しかも相互に全く干渉することなく独立して使用しうようデザインされたⅣ型反応装置を発売します。価格は標準セット（HFポンペ、廃ガス吸収塔は含まず）で送料共¥ 800,000です。興味のあるお方は当研究所までご連絡下さい。設計図写真などお届けいたします。

ペプチド関連文献目録第Ⅱ集発行について

当研究所物質検索サービスの会の会員の方々には、逐次当会収集文献の目録をお送りすることになっています。第Ⅱ集の編集が大変遅れましてご迷惑をお掛けしておりましたが、近く発行の運びとなりました。3月までにはお届けいたしますので今しばらくお待ち下さい。なお、今後新たに収集する文献の番号は Peptide Information の整理番号と同じ番号になり、目録は不用となります。収録もれの過去の文献を新たに集めた場合は、各年別の整理番号の続きに整理し、今後も順次目録を発行いたします。

Peptide Information 索引のお知らせ

遅れていました Vol. 1, 2 の索引が4月には完成する予定です。これは化合物索引および一般事項索引からなり、一般事項としては、化学合成、構造決定、酵素基質、高速液体クロマト、ラジオイムノアッセイ等が索引化されています。この事項名は利用者の御要望により今後ふやしていく予定です。

ことペプチドに関する情報は Peptide Information で足りることを目指している現在化学、薬学、医学等の領域に及ぶ収録論文数は月々600編に達する状態です。そこで、電算機による編集、索引作成を検討していますが、そうなれば索引の同時発行も可能となり一層利用しやすくなるものと期待しています。なお上記索引の価格は次の通りです。

購読者 Vol. 1 ¥ 1,500 Vol. 2 ¥ 2,000 会員 無料

PRF Vol. 3 No. 3 1978. 2

編集発行 財団法人 蛋白質研究奨励会

〒562 大阪府箕面市稲476 TEL (0727) 29-4121