

# PRF

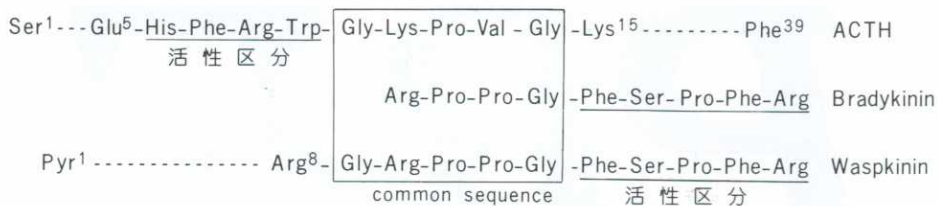
蛋白質研究奨励会ペプチド研究所報 Vol. 4 No. 2 1979.4.

## ソ連邦のペプチド化学

京都大学薬学部教授 矢島 治明

昨年8月、ラトビア共和国科学アカデミーのChipens教授の招待で2週間ソ連邦を訪問する機会を得た。我々はソ連邦のペプチド化学に関する情報をCAを通じて、また時にはヨーロッパのペプチドシンポジウムの要旨を通じて知るのみであり、その研究の実態を知る機会にめぐまれなかったのが、喜んで同教授の招待をお受けすることにした。

成田空港を午前11時に出発すると、バルト海に面するRigaに午後10時頃に到着する(時差6時間)。Chipens教授は、同アカデミーのInstitute of Organic Synthesisの主任であり、Riga工科大学卒業後、有機化学から独学でペプチドの分野に入った人である。同研究所は医薬品の開発センターであり、ペプチド医薬品の開発が同教授の研究主題である。そのため構造活性相関に関する考察を研究の主眼としている。特に私が興味を持つ点は、一般にペプチドの活性区分にある区分ペプチドが延長されると活性は著しく増強されるが、この活性増強に関与する区分をcommon sequence (我々はbinding siteと呼んでいる)と呼び、各ペプチド間に共通性があることを指摘した点である。例えば、Lys=Arg、Pro=Valの読みかえをすれば次のページの図の線内がcommon sequenceである<sup>1)</sup>。此の様な考えを述べたのは同教授が最初であるが、より広い一般性があるか否か、将来の発展が楽しみである。



ペプチドの活性・構造相関 (Chipens)

現在同教授は具体的に angiotensin のNMRによる conformation の分析を進め、active siteはかなり rigidな特異な配位を持ち、これにつく common sequenceは共通性のある様式を持って受容体との結合に関与すると考えている様子である。最近ペプチド研究の動向としてみのがせないことは、かなり理論的な立場から modificationの研究が行なわれる様になったことである。例えば、Ondetti らの抗高血圧剤、D-3-mercapto-2-methylpropanoyl-Pro、また Walterらの特異性の高い作用を持った 1-deamino-[Phe<sup>2</sup>, (3,4-dehydro Pro)<sup>7</sup>, Arg<sup>8</sup>]-vasopressin の合成はよい例である。

同研究室では sulfurylchloride による Nps-Cl の新しい合成法、4-pyridylalldoxime 系の活性エステル法の基礎的研究も行なっている<sup>2)</sup>。よく整備された一面、外国からの試薬、機具類の購入が困難で、この事情は Moscow のアカデミーでも同様であり、例えば、DCC でも同研究所の technical laboratory で合成しなければならない非能率さが目立つ。同研究所で私は「メタンスルホン酸脱保護法」、「蛋白質の合成」の2題の講演をしたが、ペプチドの純度に関する質問が多かった。1週間の滞在の間、同研究所の若いペプチド化学者 Romanovskis 博士が色々世話をしてくれた。

ソ連邦内の飛行機旅行は、乗り降りまですべて英語を話す女性ガイドつきであり、連絡がよくとれている。勝手に予定を変更するとホテルの宿泊等の手続きが大変だそうである。

Moscow でまず訪れたのは Institute of Experimental Endocrinology であり、女性の Fontova 博士が案内してくれた。此の研究所は天然ペプチドと同属体という研究課題のもとに insulin 関係の研究を行なっており、固相合成品と天然品との再合成の研究が行なわれている。此の研究室に日本女性のポスターがはられていたのには驚いた。私達の研究もよく知っていて、早く第100報になる様研究の前途を祝してくれた。

此の研究室の近くに Academy of Sciences USSR の各研究所が建物をつらねている。有名な Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry の主任は Ivanov 教授であ

り、彼はイギリスの Kenner 教授のもとでペプチドを習った人であり、かなりはっきりした意見を述べる人である。固相合成も行なっているが、これによる高級ペプチドの合成には疑問的であり、アメリカの Kaizer らのトリプシンインヒビターの固相合成に疑問を持っていた。というのは、此の所で  $\alpha$ -bungarotoxin の液相法による合成を行なっているが<sup>4)</sup>、弗化水素による *p*-methoxybenzyl 基の脱離は収率が悪く、何か副反応があるのではないかと



Latvian Academy of Scienceにて  
Professor G. Chipensとともに

検討している所であった。天然品を  $\text{HgF}_2$  の存在下に弗化水素処理し、約6%の収量で回収した物質に100%の活性が認められたが、合成品を同じ処理して得た物質は低活性しか示さなかったとのことである。此の研究を行なっているのは Mikhaleva という女性と Deigin という男性であるが、非常に正確な研究を行なっているのは確かであり好感を持つことができた。

同研究所で Beckmann の固相合成機を動かしているのは Bayev 博士であり、視床下部ペプチドを合成している。彼は漢字を書くことが出来、日本のペプチド合成者のほとんどを知っている。色々のソ連邦の面白いことわざ等を教えてくれ、1週間つきっきりで町の案内をしてくれた。

Ivanov 教授といつも共著の Ovchinnikov 教授は全 Academy の副所長の high class の人物であり、8月、ともに、cyclic peptide の金属イオン complex による細胞膜透過の一連の研究で化学賞を受け、丁度テレビに出ていた。此の研究所は恐らくソ連邦第一の研究施設を誇り、しかも近年中に新築される予定であり立派な模型がかざられていた。研究所のなやみは優秀な人材を得ることであり、このため Chipens、Ivanov 両教授とも特定の専門分野の講義のため各大学に出かけるとのことである。ソ連邦の研究所、Moscow 大学などどこでも門番がいて、はっきりした約束をとらないと入れてくれない。此の所の Protein Institute には燐化合物の縮合試薬を開発した Mitin が居るのであるが、残念ながら会えなかった。

ソ連邦のペプチド合成面で注目をひくのは、Evstigneeva ら (Moscow Inst. Tonkoi Chem.) のチトクローム  $\text{bs}^5$ 、ヒト haemoglobin の区分ペプチドの合成である<sup>6)</sup>。彼らがどこまで合成を進めるのか判断に苦しむが、大きな問題に取り組む態度は注目に値しよう。

ペプチド構造面の研究では、上記の Bioorganic Institute の pig heart cytoplasmic

aspartate aminotransferase (アミノ酸412残基)の決定<sup>7)</sup>、Pankovらの鯨のACTH(ヒトACTHと同一)の構造決定<sup>8)</sup>がある。

しかし、biologyの面では疑問の多い研究がある様に判断される。例えば Yudaevら<sup>9)</sup>が成長ホルモン分泌促進因子とする Pyr-Ser-Gly-NH<sub>2</sub>の報告には疑問があるし、また最近 Galoyanら<sup>10)</sup>が cardiotropic ペプチドとして視床下部より分離した hexapeptide、Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub> は、我々の追試の結果活性がなかった。

各研究所を訪問して興味があったことは、いずれも弗化水素の装置を自作しもれのないことを強調していたが、難点は中味が不透明で見えないことであつた。恐らく重量をはかって使用しているのであろう。

ソ連邦で外国の学会に出られるのは教授クラスに限られ、一般の研究者には無料でミルクが支給される反面ゼロックスもままならぬ様子である。彼らの発表の大部分がロシア語であることも世界との交流をさまたげている最大の原因である。しかし、この様な障害のなかにあつても次第に共産圏との学問の交流が開かれつつある。最近中国の科学視察団が京大・薬学部を訪れたが、此の団長は最近上海で glucagon を合成した人々と友人であり、ここに中国ペプチド研究者との交流のルートも開けた。また台湾では、かつてカリフォルニア大学の Li 教授のもとにいた Tung-Bin Lo 教授が台北に中央研究院生物化学研究所を設立し、蛇毒の cardiotoxin の固相合成を報告している。

もし機会があれば皆様のリプリントを下記の方々に送ってあげてください。この様にして日本のペプチド化学の研究者が、ヨーロッパ、アメリカのペプチド化学者以外に、これらの国々のペプチド化学者との間にも交流、相互の評価が生まれることを念願している。

Professor V. T. Ivanov

The Shemyakin Institute of Bioorganic  
Chemistry, USSR Academy of Sciences  
Moscow, B-312, ul. Vavilova, 32  
U. S. S. R.

龔岳亭博士

中国科学院上海生物化学研究所  
人工合成蛋白研究組 上海

Professor G. Chipens

Institute of Organic Synthesis  
Academy of Sciences, Latvian SSR  
Aizkraukles, 21.  
Riga, 226006  
U. S. S. R.

Tung-Bin Lo (羅銅壁) 教授

中央研究院生物化学研究所  
P. O. Box 23-106, 台北, 台湾

- 1) G. Chipens, J. Ancan, G. Afanasyeva, *et al.*, *Peptides 1976*, Ed. by A. Loffet, p. 353.
- 2) P. Romanovskis, T. Plucinski, and G. Kupryszewski, *Chem. Heterocyclic Compounds*, 1336 (1977).
- 3) Yu. P. Shvachkin, A. B. Levinski, and M. N. Ryabtser, *Zh. Obshch. Khim.*, **48**, 704 (1978). *CA*, **89**, 24779.
- 4) V. T. Ivanov, I. I. Mikhaleva, O. M. Volpina, M. A. Myagkova, and V. I. Deigin, *Peptides 1976*, Ed. by A. Loffet, p. 219.
- 5) G. A. Vasileva, A. F. Mironov, and R. P. Evstigneeva, *Zh. Obshch. Khim.*, **43**, 1849 (1973).
- 6) L. I. Korsuntseva, E. I. Filippovich, V. P. Chernyshev, and R. P. Evstigneeva, *Zh. Obshch. Khim.*, **48**, 458 (1978) *CA*, **89**, 44208h.
- 7) The Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry 1959—1974.
- 8) Y. A. Pankov, O. P. Nikolaeva, and G. P. Elijarova, *Biokhimiya*, **42**, 2044 (1977). *CA*, **88**, 33455x.
- 9) N. Yudaev and Z. Utesheva, 9 International Congress of Biochem. Stockholm 1973.
- 10) A. A. Galoyan, *Dokl. Acad. Nauk Arm. SSR*, **64**, 116 (1976). *CA*, **87**, 78831n.

## Program for the XV European Peptide Symposium

### Poland, September, 1978.

Peptide synthesis. An assessment of the present position and prospects.	M. Rodanszky	An improved method for the preparation of N-(9-santyl)-N-carboxyanhydrides. The use of N-protected N-carboxyanhydrides in peptide synthesis.	J. Hajlstrom, K. Kovacs
Reagents for the semisynthesis of polypeptides in aqueous media.	D. Claas, Ch. S. Fande, N. Felzig	Progress in the chemical synthesis of human proinsulin.	J. Fohles, H. Berndt, W. Danho, V. K. Nathani, A. Sasaki, S. Jahn
Approach to the synthesis of protamines.	F. Marchiori, B. Filippi, G. Borin, G. Bonora, C. Tonolo	Total synthesis on gel phase of the insulin A chain by fragment condensation and its selective disulfide bridging to form insulin.	Ch. Birr, R. Figkorn
Semi-synthesis of cytochrome-C-analogues.	P. J. Boon, L. W. J. J. M. Westerbeek, G. J. Tessier, R. J. F. Slivard	A synthetic insulin B chain as a model for the systematic study of different peptide-chemical deprotection methods.	G. Lossa, B. Stange, S. Schweser, S. Wommann, M. Meuck, R. J. Schumacher, S. Meisegater
New procedures in solid phase peptide synthesis.	E. Atherton, R. C. Sheppard, R. J. Williams	Synthetic studies on gastric inhibitory polypeptide (GIP) synthesis and biological properties of GIP <sup>1-27</sup> .	L. Noroder, A. Hallett, P. Thamm, L. Wilschowitz, W. Goehring, J. C. Brown, E. Womach
Fluor solid phase peptide synthesis.	J. Helsenhofer, Chi-Dou Chang	Synthesis of the 76-129 fragment of a lysosyme analogue.	I. J. Galpin, K. Y. Chu, A. Hallett, S. Hudson, G. W. Kammer, B. A. Norgan, P. Noble, R. Kamaga, J. Seely, W. D. Thorpe
The 9-(2-sulfo) fluoromethylisocarbonyl group. A new reagent for the purification of synthetic peptides.	N. P. Zapevalova, E. E. Maximov, Yu. V. Mitin	Polypeptide toxins - structure and synthesis.	V. I. Ivanov
Use of silicagel as a solid carrier for peptide synthesis.	S. F. Brady, S. L. Varga, R. M. Freidinger, F. W. Holly, D. F. Veber	Design of effective antagonists of <i>in vivo</i> responses to oxytocin and vasopressin.	M. Manning, K. Banikowski, J. Lowbridge, A. Turan, J. Halder, D. Gasia, J. Seto, W. H. Sawyer
A practical synthesis of cyclic peptides.	A. Loffet	Analogues of oxytocin acting as irreversible inhibitors of oxytocin.	T. Barsh, M. Lebl, V. Sojanovska, K. Jost
The practical application of synthetic peptides.	A. S. Dutta, J. J. Gorealy, C. F. Hayward, J. S. Morley, J. S. Shaw, G. J. Stacey, M. T. Turbill	My personal recollections.	Th. Wieland
Enkephalin-like peptides.	V. M. Kivleczak, A. R. Eberle, E. Schwyzer	Chiroptical methods in peptide chemistry.	K. Blache
Tobacco mosaic virus as a carrier for peptide hormones.	L. Kistalydy	Biological peptides. Conformations and activities.	S. Farnadjan
Side reactions in peptide chemistry.	D. S. Kemp, G. Hanson, Y. A. Hsieh, D. Kerkman, S.-I. Leung	Synthesis and conformation study of new angiotensin analogues containing asparto-homo-amino acids.	G. I. Chipens, Yu. A. Ancan, G. V. Nikiforovich, Yu. Yu. Balodis, B. A. Kabanov
Studies of amide formation by the amine capture strategy.	J. Kovacs, V. Hsieh, G. Sham, S. Ting	Total synthesis, inhibitory activity and conformational studies of porcine pancreatic secretory trypsin inhibitor II (Kazal type inhibitor).	R. Nocchi, A. Gaggi, S. Salvadori, A. Scarrurin, R. Tomatis
Influence of amino acid side chain on peptide racemization mechanism and further studies on racemization and coupling rates.	N. I. Benoiton, K. Kuroda, F. M. F. Chen	Spin and fluorescence labelled derivatives of neurotoxin II (Naja naja oxiana).	Yu. N. Utkin, V. S. Pashkov, A. M. Surin, V. I. Tsatlin, V. I. Ivanov
Studies on the sequence dependence of racemization.	M. Lehl, K. Jost		
Selective oxidation of sulfur in peptide synthesis.			

- Conformation of fragment peptides of somatostatin.
- Nonplanarity of the amide group and its chiroptical manifestation.
- Synthesis and conformation of cyclic tetrapeptides.
- K.Hallenga, M.Knappenberg, J.Braam, J.Dicks, C.Van Binst
- F.Nelson, S.Bystricky, K.Eliha
- H.Faulstich, H.Trichmann, J.Debrowski
- S.Mincov, I.Drodowska, G.Kopyrowski
- D.Marquarding, I.Ugi
- F.Muzalewski, J.Kowalczyk
- J.Lidehak, S.Drabarek
- A.Pachornik, B.Amit, S.Pasa
- B.Castro, J.R.Durmay, D.Le Nguyen
- J.Fryblylak, B.Sokolowska, M.Szuchbelt, G.Kopyrowski
- A.Arendt, A.Kolodziejczyk, T.Sokolowska
- L.Lapataewa
- A.Chiniak, J.J.Pastuszak
- B.F.Lundt, N.L.Johansen, J.Markussen
- N.L.Johansen, B.F.Lundt, J.Markussen
- V.S.Chauhan, S.J.Matcliffe, G.T.Young
- A.Czarvinski, J.Gumieniak, H.Wojciszewska, K.Borowski
- E.Guibe-Jampel, M.Wakaelman
- H.Niedrich, B.Hartel, M.Biemert, J.Bergman
- G.Lindberg, J.Tengborn, B.Bennich, U.Raggersson
- F.Rivaille, M.Nerle, G.Lefevre, E.Fidoux, G.Milhaud
- M.Mutter, H.Abracht, E.Bayer
- O.Schou, E.Salen, E.Lund, P.Larsen
- F.Rivaille, D.Raulais, G.Milhaud
- J.Mivier, J.Spies, J.Villarreal, M.Perrin, C.Mivier, M.Brown, W.Vale
- J.Meinhofer, T.F.Gabriel, J.Nicholas, Chui Hao Li
- W.A.Koenig, H.Krohn, C.Engelried
- K.Cambie, N.S.Petter, P.Trusman
- J.Szatcsonk, J.Kusnierska, G.Kopyrowski
- J.Szafranek, G.Blotney, P.Vourou
- Synthetic ion-binding cyclic peptide selective for divalent cations.
- Conformational equilibrium in the backbone of cyclic tripeptides.
- Structural characterization of N-acetyl muramyl peptides by mass spectrometry.
- <sup>13</sup>C-NMR spectroscopy in peptide chemistry.
- G.M.Daber, P.D.Aduswadar, J.Tow-Kun, M.E.H.Young
- H.Kessler, P.Kondor, G.Krack, P.Kramer
- E.Nebelun, R.C.Das
- T.J.Stanton
- Application of fluorescent reagent to a solid-phase amino acid sequence analysis.
- The synthesis of tritium-labelled corticotrophins.
- Synthesis of specifically labelled  $\alpha$ -melanotropin derivatives.
- The synthesis of linear and cyclo-tripeptides of racemic and L- $\alpha$ -aminobutyric acid, using conventional coupling reagents and dihydro-oxazin-2-ones.
- Peptide synthesis in aqueous phase. The  $\alpha$ -peptide bond of lysine in small peptide and in  $\beta$ -lactoglobulin.
- Racemization and protection in the synthesis of histidine peptides.
- $\gamma$ - and  $\delta$ -hydroxy amino acids in peptide synthesis.
- Syntheses of peptides with  $\beta$ -monolido-L-tyrosine.
- Synthesis of  $\alpha$ -chloromethylketones of trifunctional amino acids and peptides.
- Progress in the work on  $\alpha$ -hydroxy-methylation of amino acids and peptides.
- Synthesis of (3- $\alpha$ -aminocaproic acid)-angiotensin II.
- Angiotensin analogues substituted with polyhydroxy or polysaccharide residues at the amino terminus.
- Comparative biological properties of mammalian and non-mammalian angiotensins and their analogues.
- Synthesis of D-Ala<sup>1</sup>, D-Phe<sup>4</sup> methionine enkephalin.
- Studies on the morphine-like activity of two new pentapeptides closely related with Met<sup>5</sup>-enkephalin.
- Influence of progressive increase chain length between Tyr<sup>3</sup> and Leu<sup>5</sup> on the conformation and opiate activity of analogues of Leu-enkephalin.
- Opioid activity of enkephalin analogues.
- Synthesis and some biological activities of human  $\beta$ -endorphin and several of its fragments.
- Possible functions of D-amino acid residues in enkephalin.
- Investigations on native bovine proinsulin. Identification and distribution of the prohormone.
- Synthesis of an (Ala<sup>34</sup>)-sheep insulin-A-chain with 8,11-disulphide ring.
- A new method for the cleavage of S-Triyl compounds and some side reactions observed during the synthesis of the A-chain of human insulin.
- Synthesis of the insulin fragment B-(1-13) using the 2-trimethylsilyl ethyl ester as carbonyl protecting group.
- Photochemically labelled insulin derivatives as tools for studies of molecular interactions.
- Some new inhibitory analogs of luteinizing hormone releasing hormone.
- Iodo derivatives of luteinizing hormone releasing hormone.
- The synthesis of peptide antagonists of luteinizing (LH-RH).
- M.Kuczek, K.Hovak
- D.E.Brundish, R.Wade
- A.N.Eberle, R.Schwyzer
- Ch.N.C.Drey, E.Metwiva
- A.Fleissing, P.Fleander
- A.R.Fletcher, J.H.Jones, W.I.Kamaga
- A.Toran, S.Bajusz
- B.Kraszotarska, K.Fowalczyk, B.Medolaja, J.Tarnowski
- D.Blanot, A.Oggi, E.Ericas
- Z.Kaminski, M.T.leslaw, A.Olma, S.Olmoszycka
- B.Paruzewski, J.Jarzebinski
- K.Flopcinska, M.C.Khosh, R.Matusiak, B.Paruzewski, P.A.Bharalish, F.N.Bumpus
- M.C.Khosh, J.G.Douglas, P.A.Khairallah, F.N.Bumpus
- M.I.English, Ch.R.Stammer
- F.Reig, J.M.Garcia Anton, G.Valencia, J.Garcia Dominguez
- J.M.Garcia Anton, F.Reig, G.Valencia, J.Garcia Dominguez
- J.Piane, W.Bauer, F.Cardinaux, A.Cloase, D.Bauer, R.Huganin, D.Romer, H.Boscher, R.C.Hill
- W.A.A.J.Bill, J.W.Van Nispen, H.M.Groves, D. De Wild
- S.Bajusz, A.Pattby, A.Kenessey, L.Graf, A.Z.Romai, J.I.Szekely
- E.Swalesbach, W.Dambo, H.J.Helbig, H.Tahn
- K.D.Kaufmann, B.Konczak, B.Dolling, W.K.Halatek, K.B.Rose, E.Nieke, Ch.Schoeberl, S.Sewacke
- W.Koenig, V.Teetz, A.Volk
- B.Rinkler, K.Eisler, B.Kamber, W.Rittel, P.Sieber
- P.Thamm, D.Brandenburg
- J.A.Seprodi, D.N.Goy, T.Cepian, A.V.Schally
- S.Terada, S.Sakagawa, D.Ch.Yang, C.Flouret, A.Lipkowitz
- M.Mebrock, E.Wittle, F.Tinney, E.Nicolaidis, A.Campbell, T.Mich, J.French, M.Hutt, S.Lohbecker, E.Lunney, V.Dermody, J.Keeil, R.Humphrey, R.Sakowski, S.Windor, C.Prazuscka, A.Wong, R.Eigen, G.Muerck

- Methyl protected peptides as potential luteinizing hormone-releasing factor (LHRH) antagonists.
- Studies on the action of antagonistic and agonistic analogs of LH-RH.
- $\alpha$ -Nitro-L-histidine as a tool for studying the relationships between acetyl-tauromerism and biological activity in histidine-containing peptides.
- Synthesis and biological activity of the new oxytocin analogs modified in positions 3 and 6 simultaneously.
- [1- $\beta$ -Mercaptopropionic acid, 7-glycine, 8-D-arginine] vasopressin — Analog with high antidiuretic-pressure selectivity. Synthesis and some pharmacological properties.
- Synthesis of cyclic peptides related to modified partial sequences of substance P.
- Synthesis and radioactive labelling of substance P analogues.
- Peptides with rare structural components.
- Synthesis and biological activity of two peptides, containing 15 RSP, 19 amino acids, as models for the active center of the basic trypsin inhibitor (Kunitz-inhibitor).
- Synthesis of a membrane pore forming nonadecapeptide.
- Synthesis of cholecystokinin-octapeptide sulphate ester.
- Structure-activity relationships of phalloidin. Syntheses of new phalloidin analogues.
- Correlation between the chemical structure and biological activity of edeine A Derivatives.
- Synthesis of actinomycin D and its des-proline analog.
- Synthesis of the wasp venom kunitz fragment  $\text{WK}^{1-12}$  its structural and functional similarity with the corticotropin  $\text{ACTH}^{1-16}$  fragment.
- Synthesis of fragments of Naja Naja Orlana venom neurotoxin II and their purification by high performance liquid chromatography.
- Some structural, physical-chemical and biological characteristics of cyclic peptides from bee venom.
- Synthesis of pepstatin analogs. Kinetics of inhibition of porcine pepsin.
- Problem of protein evolution. Synthesis of tetraoctapeptide, ancestor of muscle calcium-binding proteins.
- The new tuftsin structural analogs.
- A new solid phase approach to the production of antibodies against short peptides. An example the 4-10 sequence of ACTH.
- Studies on the structural requirements for an Arg-X-Thr containing peptide to undergo enzymatic glycosylation from oligosaccharide-lipids.
- Substrate specificity of cyclic AMP-activated protein kinase and some related enzymes. A synthetic approach.
- Synthesis of melanotropin fragments and analogues for the study of the mechanism of hormone action.
- Correlation between conformational properties and biological activities of angiotensin II analogues.
- Effects of long range interactions on the conformational statistics of short polypeptide and decapeptide chains composed of D and L monomers.
- F. Timney, A. Campbell, E. Nicolaidis, J. French, T. Mich, M. Hori, E. Wittke, K. Sobotek, E. Lunney, W. Dermody, E. Winder, A. Wong, K. Sakowski, C. Pastuszek, J. Valitkus, J. Keel, G. Moersch
- K. Nikolits, C. Ringmayer, J. Seprdi, I. Tepsan, J. Sposa
- E. Grait, M.D. Ludewig, E. Pedrono
- O.A. Karpov, E.I. Grigor'ev, E.A. Kampe-Nem, O.F. Smirnova
- M. Fiegel, T. Barth, M. Krojdl, Z. Fieglová
- K. Neubert, H.W. Mansfeld, B. Hartrott, E. Berger, R.D. Jakubke, J. Bergmann, B. Mehlig
- M. Sienert, E. Klauschunz, S. Karwininkel, G. Toth, I. Tepsan, H. Medrich
- E. Gross
- U. Weber, H. Schmidt
- C. Jung, K. Oekonomopoulos
- B. Penke, L. Balaspiri, M. Zarándi, K. Kovacs, L. Kovacs
- E. Munkacsy, H. Faulstich, Th. Wieland
- J. Maszaki, B. Hóyosowska, E. Borowski
- G.P. Vlasov, V.N. Lashkov
- G.I. Chipina, F.K. Mucula, P.J. Komarovskaya, A.T. Porunkovitch, G.G. Kubisa, A.A. Skujina, B.A. Makarova
- I.I. Mikheleva, V.I. Delgin, V.V. Ulyashin, V.T. Ivanov
- A.B. Kudelin, V.I. Martynov, I.A. Kudelina, A.I. Miroshnikov
- D.H. Rich, E. Sun
- E.E. Maximov, N.P. Zapevalova, Yu.V. Minin, K. Neubert, R.D. Jakubke, L. Balaspiri, B. Penke, K. Kovacs, S. Lomsek, G. Kupryszewski
- D. Kompińska, E. Nawrocka, I.E. Slemion, S. Symancik, S. Slopek, K. Trzebniak, D. Valster, P. Rivalcik
- J. Van Rietachoten, C. Komin, C. Granter, S. Bouchillon
- E. Ragnarsen, G. Jørgensen, V. Tienili, B. Elund, L. Engström
- K. Medzihradsky, A. Magyar, P. Falduthtar, E. Medzihradsky-Schwiger
- J.L. De Coen, P. Baraille
- C. Debever, S. Frenilat, A. Engliert
- Theoretical conformational analysis of  $[\text{Trp}^6, \text{Met}^7]$ -enkephalin related to non-radiative energy transfer.
- $^{13}\text{C}$ - $^{15}\text{N}$  coupling constants and the imidazole tautomerism in thyrotropin releasing hormone.
- Conformational studies on secretin analogues.
- Enkephalin-receptor binding by transconformational processes. Proposed model from NMR and X-rays studies of enkephalin derivatives.
- Synthesis and conformation of peptides containing contiguous glutamic acid and basic amino acid residues.
- Synthesis and conformational studies of substance P analogues.
- Syntheses and preliminary conformational studies of peptides H-Gly-(Pro) $_n$ -OH with  $n=2,3$  and 4.
- Experimental investigations on proline containing model tripeptides.
- Circular dichroism studies of substance P and its partial sequences.
- The study of conformation diastereoisomerism in dipeptide derivatives of  $\beta$ -alkylated amino acids using NMR techniques.
- Synthesis and study on conformational states of some histone fragments and their polypeptide models.
- Spectroscopic conformational study of gramicidin A and its analogs in solution and in model membranes.
- Synthesis of Sar<sup>1</sup>-tocainin. Correlation of conformation with inhibition of  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase.
- Synthesis and conformational analysis of cyclic tetrapeptides related to chlamydoxin.
- Cyclic dipeptides of thiazolidine- $\beta$ -carboxylic acid. Spectroscopic studies on copper (II) nickel (II) and cobalt (II) ion interaction with thyrotropin releasing factor.
- Intramolecular distances and conformational changes in  $\text{DHP}$ -peptides.
- Conformational studies of somatostatin and analogues using infrared dichroism.
- Conformations of the cyclic octapeptide cyclo(Pro-Fro-Gly-Cly).
- Cyclization reactions of proline tripeptides.
- Synthesis and application of spin labelled peptide inhibitors of leucine aminopeptidase.
- Syntheses of affinity labelled bradykinin and bradykinin analogues for characterization of the bradykinin receptor.
- Structure-activity-relationships, enzymatic degradation and conformation of bradykinin analogues with modifications in the C-terminal sequence.
- Semi-synthetic studies on ribonuclease S-peptide.
- Conformational and synthetic studies of polypeptide neurotoxins.
- The structure of SCH 20561 and SCH 20562, the major components of the peptide antifungal antibiotic W-10.
- Peptide derivatives of anthranilic acid. Intramolecular rearrangement products.
- Interproton distance, dihedral angle and correlation time measurement for peptide in solution using proton relaxation parameters.
- J.P. Desmet, J. Guillard, S. Frenilat, A. Engliert
- F. Vitar, K. Klaha, P. Fromaget, F. Toma, F. Florou, S. Fermandjian
- E. Jaeger, B. Filippi, F. Thamm, S. Knof, E. Morder, E. Wenzsch
- B.P. Moqawa, M.C. Fournie-Zalauki, T. Franzen, E. Fällman, G. Gaele, D. Fiorentin, C. Gebay-Jaureguiberry
- B. Mayer, G. Lancelotti, C. Helene, G. Spach
- P. Huhlau, J.L. Bernier, J.P. Benichart, A. Tartar, M. Dautrevaux
- N. Helbecque, M.H. Loucheux-Lefebvre
- G. Bouvard, M. Marraud, A. Aubry
- M. Rueger, M. Sienert, B. Mehlig
- J.S. Davies, R.J. Thomas
- V.K. Baricheko
- S.V. Sychev, N.A. Nevskaya
- D.H. Rich, P.K. Bhatnagar, N.S. Barnatovic
- D.H. Rich, R.D. Janszky
- S. Liberek, A. Kolodziejczyk, M.J. Antonini
- G. Fornicka-Kozłowska, H. Kozłowski, G. Kupryszewski, J. Przybylski, B. Jozowska-Trzeciakowa
- M. Kupryszewski, I. Gryczynski, A. Kwak
- Ch. Gilon, D. Simons, M. Goodman, J. Rivier
- M. Kollós, L. Radics
- W. Neatle, M. Rothe
- S. Firckau
- M.P. Filatova, E.A. Utkina, N.A. Kric, I. Paegelov, H. Stielmeijer, S. Leisner, S. Heisemann, H. Arnold
- M.P. Filatova, N.A. Kric, N.A. Krascheninnaja, S. Heisemann, H. Arnold
- C. Di Biello, M. Pandini
- V.T. Ivanov, V.I. Tselin, I.I. Mikheleva, O.M. Volpina, A.B. Burdakov, Yu.K. Dykin, A.S. Arseniev, V.F. Bazarov
- A. Forno, F. Ron, K. Brambilla
- S. Liberek, J. Zarbeki
- W.A. Gibbons, S. Meht, C.R. Jones, M. Kuo, N. Nevi, C.T. Sikakana

# 蛋白研メモ

## ひとの動き

- ・岩永貞昭 機能制御部門助教授は、53年12月1日付で九州大学理学部教授になられました。
- ・安岡則武 工学部助教授は、53年11月1日付で蛋白質研究所附属結晶解析研究センター助教授になられました。
- ・岸本隆太郎 氏は、53年6月1日付で代謝部門助手になられました。
- ・加藤久雄 機能制御部門助手は、54年3月1日付で九州大学理学部助手になられました。
- ・米国ストニーブルック大学 Raghpathy Sarma 準教授は、54年1月1日から6月30日までの予定で「蛋白質のX線解析」に関する研究に従事されます。
- ・宇井信生 群馬大学内分研究所教授と郷信広 九州大学理学部助教授は、54年4月1日付でそれぞれ蛋白質機能評価部門（客員部門）の教授、助教授として併任されました。
- ・三原勝芳 生理機能部門助手は、53年10月29日から54年10月28日までの予定で米国に出張されました。
- ・相本三郎 ペプチドセンター助手は、53年12月3日から54年12月2日までの予定で米国に出張されました。
- ・阿久津秀雄 物性部門助手は、54年1月4日から12月31日までの予定でスイス出張を継続されます。

## 蛋白研セミナー

昭和54年度セミナー予定

題 目	開 催 予 定	担 当 者	担 当 部 門
モデルヘム蛋白質の反応機構	54年 6月	中馬 一郎 藤野 昌弘	物 性
臓器灌流とその生化学	10月	中川 八郎 田村 守	代 謝
トリプトファンの化学と生化学	11月	崎山 文夫	化 学 構 造
細胞内情報系としてのカルシウム	11月	垣内 史朗	生 理 機 能
クロマチン	11月	岩井 浩一 藤井 節郎	機 能 制 御
電子伝達系酵素の立体構造と機能	11月	田中 信夫 植木 龍夫	物 理 構 造
DNA合成の制御とその応用	12月	藤井 節郎 服部 信高 古江 正道 橘	機 能 制 御
蛋白質と界面活性剤	11月または 12月	高木 俊夫 白浜啓四郎	溶 液
分子区別に関するセミナー	55年 3月	泉 美治	有 機
地球資源サイクルに於ける光合成細菌の代謝の役割及びその応用	未 定	森田 茂広 北村 博	酵 素
行動の情報生理学的解析	未 定	中川 八郎 大村 裕	代 謝



## 最近の話題

### うま味ペプチド

アミノ酸及びペプチドと味との関係については以前からいろいろ調べられ、特に苦味を呈するペプチドについては種々報告されている。しかし、うま味に関してはあまり調べられておらず、藤巻らが、グルタミン酸をN端としそのC端側に酸性、極性あるいは親水性アミノ酸を有する dipeptide、tripeptide にうま味 (brothy) があること、又、魚の蛋白質のプロナーゼ消化物中の酸性ペプチド (M.W. 1000以下、単一でない) にうま味 (brothy) があることを報告しているにすぎない。

最近、山崎らは新たなうま味 (delicious) ペプチドを単離し、その構造を決定したので紹介したい<sup>1)</sup>。即ち、ババイン処理した牛肉 (100g) から水で抽出した物を、ゲルろ過、イオン交換クロマトグラフィー、口紙電気泳動で精製し単一のペプチド (40mg) を単離した。そしてEdman法、CPaseによるC端側分析等によりその構造を次のように決定した。

#### Lys-Gly-Asp-Glu-Glu-Ser-Leu-Ala

この物質は藤巻らの得た知見ともよく一致する物であり、今後更にうま味発現と構造の関係を調べることにより食品化学への応用等も考えられ興味深い。(奨励会ペプチド研 茅野直良)

- 1) Y. Yamasaki and K. Maekawa, *Agric. Biol. Chem.* **42**, 1761 (1978).

### 食欲を調節するペプチド

食欲と腺の内分泌作用の調整に神経液が関与していると考えられており、又、視床下部の腹側内側が破壊されたり外側が刺激されたりすると食べ過ぎの症状が現われるが、これはインシュリンの放出が増加されることにより起こるものと考えられている。肥満したマウスやラットの視床下部中に $\beta$ -エンドルフィンが通常の検体に比べて多く存在しており、この $\beta$ -エンドルフィンやモルヒネをラットやマウスに注射すると食物の摂取量が異常に増加することが知られている。

Margulesらは<sup>1)</sup>、遺伝的に肥満したマウスやラットの視床下部中の $\beta$ -エンドルフィンの量を調べ

たところ、やせたものに比べて約2倍の量が存在しており、又、それらの肥満動物に $\beta$ -エンドルフィンの拮抗剤であるナロキソンを投与すると食欲が減少することを見出した。一方、Trygstadらは<sup>2)</sup>、視床下部障害により起こる神経性食欲不振患者の尿中から食欲に影響を及ぼす2種類のペプチドを単離し、その1つがPyr-His-Glyの構造を持ったトリペプチドであることを認めた。彼らはこのトリペプチドを合成しマウスに投与したところ、食欲拒絶反応が起こり体重が減少するのを認めている。もう1つのペプチドについては、まだその構造を明らかにしていないが、このものは反対に食欲を増進させ体重の増加を起こさせることが明らかとなった。これらのペプチドは体液性のメッセンジャーと考えられており、中枢神経系とくに視床下部中で合成されるものであろうと予想され、先の $\beta$ -エンドルフィンやエンケファリンとは別種のものと考えられている。(奨励会ペプチド研 木村皓俊)

- 1) D. L. Margules, B. Moisset, M. J. Lewis, H. Shibuya, and C. B. Pert, *Science*, **202**, 988 (1978).  
2) O. Trygstad, I. Foss, P. D. Edminson, J. H. Johansen, and K. L. Reichelt, *Acta Endocrinol. (Copenhagen)*, **89**, 196 (1978).

### モルヒネ中毒症の抑制

モルヒネは医薬として欠かせないものであるが、常用すると習慣性ができて作用が次第に弱くなり、投与を中止すると禁断症状が現われる。以前、van Reeらは、下垂体後葉ホルモンおよびそれらのアナログやオキシトシンC末端トリペプチドPro-Leu-Gly-NH<sub>2</sub> (これはMSH分泌抑制因子でもある)、cyclo (Leu-Gly) がモルヒネの耐性や依存性を助長することを認めていた。

最近Walterらは、モルヒネ耐性の antagonist を得る目的でZ-Pro-D-Leuの作用を調べたところ実際にモルヒネ中毒症の発現を抑制する効果のあることを見出した<sup>1)</sup>。のちになって、習慣性の発現

を助長するとされていた Pro-Leu-Gly-NH<sub>2</sub> や cyclo (Leu-Gly) が実は最も強い中毒症の抑制効果を示すことが Walter らによって認められ<sup>2)</sup>、以前示されていた知見は全く否定された。

結局、なぜこれらのペプチドがモルヒネ耐性の発現を阻害するのか、その機構はまだ確かめられていないが、これらのペプチドが opioid の作用に直接影響を及ぼしたのではなさそうで、ドーパミン系も直接関与しているとは考えられていない。果してこれらのペプチドがモルヒネ中毒症の抑制薬として人体応用可能かどうか注目されるところである。(奨励会ペプチド研 大西隆信)

- 1) R. Walter, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **75**, 4573 (1978).
- 2) R. Walter, R. F. Ritzmann, H. N. Bhargava, and L. B. Flexner, *ibid.*, **76**, 518 (1979).

#### 人成長ホルモン (hGH) は prohormone ?

成長を促進する hGH は糖尿病を誘発する作用があり、血漿中で insulin antagonist として作用するといわれている。これらの複雑な生理活性は、hGH の分子の中に、それぞれ成長促進に関与する部分、anti-insulin 活性に関与する部分、代謝系酵素活性を制御する部分などが含まれている可能性を示すものである。たしかに hGH を脳下垂体中のプロテアーゼで処理することによって得られる hGH (167-191) は、血糖上昇作用、血漿 insulin 量の上昇などの活性を示すが、hGH 本来の成長促進や somatomedin 活性作用は示さない。種々のフラグメントを合成することにより、hGH (178-191) が活性発現の最小構造でこれより短くなると活性を示さなくなることがわかった<sup>1)</sup>。また、hGH (44-77) の誘導体でも 1/20 程度の活性で高血糖症をひきおこすことも知られている<sup>2)</sup>。

このように、分子内のちがった部位の sequence が特有の活性を発現するということは hGH が prohormone ではないか? という可能性を示すものである。しかし、これらの活性は擬似的なものでたまたま insulin のレセプターに特異的に結合するためその結果として血糖上昇が見られた可能性もあり、そのメカニズムはまだはっきりしていない。(奨励会ペプチド研 江村淳二)

- 1) J. Bornstein, *Trends Biochem. Sci.*,

**3**, 83 (1978); F. M. Ng and J. Bornstein, *Am. J. Physiol.*, **234**, E521 (1978).

- 2) A. J. Lostro and M. E. Krahl, *Diabetes*, **27**, 597 (1978).

#### ポリペプチドホルモンは細胞内で何をしているのか?

インシュリン、プロラクチン、成長ホルモンなどの荷電を持つ大きな分子は、細胞膜を通過して細胞内に入ることはできないと考えられ、したがって、これらポリペプチドホルモンのすべての作用は、細胞表面の特異受容体にホルモンが結合することにより引き起こされると考えられてきた。しかし、最近、これらのポリペプチドホルモンのうちの多くのものが、どのような機構によってかは依然不明であるものの、細胞内に確かに入ることが明らかにされた。

侵入したホルモンは細胞内で何をしているのか? 第1の考え方は細胞の成長や代謝に関係したいわゆる long-term effect を及ぼしているのだというものである。一方、少なくとも2つのホルモン (human chorionic gonadotropin, epidermal growth factor) は、細胞表面の受容体と結合したまま細胞内へ入ることがわかっている。このことは受容体の方がホルモン自体より生物学的に活性である可能性を考慮に入れると、これらのホルモンは単に受容体を細胞内へ移動させるきっかけを与えるだけであるとも考えられる。これが2番目の考え方である。3番目の考え方は、ホルモンと共に受容体が細胞内へ入ることにより分解され、このことで細胞表面の受容体数が調節されているとするものである。更に4番目としては、ポリペプチドホルモンが、その受容体と共に細胞に入るの、それ自体の分解のためであるという見解も提出されている。

これらの考え方は必ずしも同時に成立しえないものではないし、ポリペプチドホルモンの作用は多種多様であって異なった作用に異なった機構が対応しうることもあろう。数年前まで、ポリペプチドホルモンが細胞内に入ると主張することは異端視されてきたが、現在では、多くの人が、ポリペプチドホルモンの作用を理解する鍵がそこにあると考えるようになってきている。(奨励会ペプチド研 倉野義裕)

- 1) G. B. Kolata, *Science*, **201**, 895 (1978).

# PRF · NEWS

## 新製品の販売および価格変更のお知らせ

このたび、微化研所長梅沢浜夫先生のご配慮により新たに酵素阻害剤 Elastatinalを販売させていただくことになりました。その他別紙のような新製品の販売をいたしますので従来の製品ともどもご愛用下さい。

また、Code 1013 HBr/AcOH につきましては原料費高騰のため昨年11月21日から下記のように値上げさせていただいておりますので悪しからずご了承下さい。

Code 1013	Anhydrous HBr in Acetic Acid	100g	¥3,200
	HBr/AcOH 25% Solution	500g	¥7,700

株式会社 ペプチド研究所

## PEPTIDE INFORMATIONについてのお知らせ

★Vol. 4の索引は6月中に発行する予定で準備を進めています。事項別索引に、“総説”および“生合成”の項を新たに設けました。ご期待下さい。なお、価格は下記の通りです。

PEPTIDE INFORMATION 索引 Vol. 4	会 員	無 料
	購読者	¥2,500(送料共)

★電算機による編集と原稿作成が、Vol. 5, No. 3から行なわれています。それに伴い、Abstractの表現や全体のレイアウトがいくらか変化いたします。今までの“手作りの味”の良さは今後も持続させていく方針ですのでご了承下さい。

★Key Journalの目次を、Vol. 4, No. 12から表紙につけています。毎月定常的に調査している雑誌は約800誌に及びますが、その中から利用者のご意見を参考にして次頁の約120種の雑誌をKey Journalとして選出いたしました。これら120種の雑誌で毎月発表される全関連文献の約85%をカバーしています。これらの雑誌はほとんどすべて航空便にて直接入手し、1頁ずつ調査すると共に収録もれないよう二重三重のチェックをしています。目次にはその号で調査したKey Journalの巻、号を表示していますが、後になって調査もれが発見された場合には、必要な論文をAppendixのセクションに収録いたしますのでご注意下さい。

財団法人 蛋白質研究奨励会

## List of Key Journals

- |                             |                              |                             |
|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Acc.Chem.Res.               | Clin.Chim.Acta               | J.Pharmacol.Exp.Ther.       |
| Acta Chem.Scand.B           | Clin.Endocrinol.             | J.Phys.Chem.                |
| Acta Crystallogr.B          | Collect.Czech.Chem.Commun.   | J.Physiol.(London)          |
| Acta Endocrinol.            | Diabetes                     | J.Polym.Sci.Polym.Chem.     |
| (Copenhagen)                | Diabetologia                 | J.Polym.Sci.Polym.Lett.     |
| Agric.Biol.Chem.            | Endocrinol.Jpn.              | J.Polym.Sci.Polym.Phys.     |
| Am.J.Physiol.               | Endocrinology                | J.Polym.Sci.Polym.Symp.     |
| Anal.Biochem.               | Eur.J.Biochem.               | J.Theor.Biol.               |
| Anal.Chem.                  | Eur.J.Pharmacol.             | Jpn.J.Pharmacol.            |
| Angew.Chem.                 | Experientia                  | Justus Liebig's Ann.Chem.   |
| Ann.N.Y.Acad.Sci            | FEBS Lett.                   | Lancet                      |
| Arch.Biochem.Biophys.       | Fed.Proc.                    | Life Sci.                   |
| Aust.J.Chem.                | Gastroenterology             | Macromolecules              |
| Biochem.Biophys.Res.Commun. | Gen.Comp.Endocrinol.         | Makromol.Chem.              |
| Biochem.J.                  | Helv.Chim.Acta               | Metab.Clin.Exp.             |
| Biochem.Med.                | Hoppe-Seyler's               | Mol.Pharmacol.              |
| Biochem.Pharmacol.          | Z.Physiol.Chem.              | Monatsch.Chem.              |
| Biochemistry                | Horm.Metab.Res.              | Nature(London)              |
| Biochemistry USSR           | Igaku No Ayumi               | Naturwissenschaften         |
| Biochim.Biophys.Acta        | Int.J.Peptide Protein Res.   | Naunyn-Schmiedeberg's       |
| Enzymology                  | Izv.Akad.Nauk SSSR,Ser.Khim. | Arch.Pharmacol.             |
| Gen.Subj.                   | J.Am.Chem.Soc.               | Neuroendocrinology          |
| Protein Struct.             | J.Antibiot.                  | New Engl.J.Med.             |
| Biochimie                   | J.Biochem.(Tokyo)            | Nippon Kagaku Kaishi        |
| Bioorg.Chem.                | J.Biol.Chem.                 | Nippon Noigei Kagaku Kaishi |
| Bioorg.Khim.                | J.Chem.Res.                  | Pol.J.Chem.                 |
| Biopolymers                 | J.Chem.Soc.Chem.Commun.      | Proc.Jpn.Acad.              |
| Br.J.Pharmacol.             | J.Chem.Soc.Perkin Transl.1   | Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.   |
| Br.Med.J.                   | J.Chem.Soc.Perkin Transl.2   | Proc.Roy.Soc.(London) B     |
| Brain Res.                  | J.Chromatogr.                | Proc.Soc.Exp.Biol.Med.      |
| Bull.Chem.Soc.Jpn.          | J.Clin.Endocrinol.Metab.     | Recl.Trav.Chim.             |
| Bull.Soc.Chim.Fr.II.        | J.Clin.Invest.               | Scand.J.Gastroenterol.      |
| C.R.Acad.Sci.D              | J.Endocrinol.                | Science                     |
| Can.J.Biochem.              | J.Exp.Med.                   | Synthesis                   |
| Can.J.Chem.                 | J.Gen.Chem.USSR              | Tetrahedron                 |
| Chem.Ber.                   | J.Immunol.                   | Tetrahedron Lett.           |
| Chem.Ind.                   | J.Med.Chem.                  | Toxicon                     |
| Chem.Lett.                  | J.Mol.Biol.                  | Yakugaku Zasshi             |
| Chem.Pharm.Bull.            | J.Neurochem.                 | Z.Chem.                     |
| Chimia                      | J.Org.Chem.                  | Z.Naturforsch.B             |
| Clin.Chem.                  | J.Pharm.Pharmacol.           | Z.Naturforsch.C             |

**PRF**

Vol.4 No.2 1979.4

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