

PRF

蛋白質研究奨励会ペプチド研究所報 Vol. 4 No. 3 1979.12.

P 物質の研究

東京医科歯科大学医学部教授 大塚正徳

P物質が多くの人々の興味を集めるようになったのは比較的最近のことで、特に1971年 Chang らによって構造決定が行なわれてからである。しかしP物質研究の発端は1930年にさかのぼり、50年の長い屈曲した歴史をたどっている。先年 Krnjević もその講演の最初に“Substance P has a peculiar history.”と述べていた。私自身もP物質という名前は聞いたことはあったが10年前まではなんの関心もなかった。以下にP物質研究の50年の歴史をたどっていくつかの節目となるような出来事について述べ、私達が行なった研究のいきさつなどについても触れてみたい。

1930年 Sweden で医学部を卒業したばかりの von Euler はロンドンの国立医学研究所の Dale のもとに留学していた。その頃 Dale は Dudley と共に脾臓にアセチルコリンが存在することを見出し、ようやくアセチルコリンが伝達物質らしいと考え始めた頃であった。若い von Euler 先生に与えられたテーマも迷走神経の刺激によってその支配領域の腸管からアセチルコリンの放出が見られないかどうかというものであった。わずか半年程の留学であったと先年 von Euler 先生から伺った。多くの放出実験の試みがそうであるように、von Euler の放出実験も結果は繰り返し negative であった。そこで腸管組織中にそもそもアセチルコリンがあるかどうかみるため抽出を行ない、ウサギの腸管で bioassay を行なってみたところ確かに収縮はみられた。しかしこれがアセチルコリンによるものではないことはアトロピンによって拮抗されないことからすぐに分った。von Euler 先生はこの時大変がっかりしてこのテーマは打ち切りと考えたとの

ことであるが、Sir Henry Dale は教室の 助手であった Gaddum と共に研究を続けることをすすめ、この様にして1931年 von Euler および Gaddum により脳および腸管中に未知の血圧下降物質の存在が報告された。この物質はその3年後 substance P と呼ばれるようになった。Powder の P をとったとも Preparation の P をとったとも言われている。1960年になって Gaddum は、「この substance P という呼び名は Gaddum & Schild (1934年) 以来広く用いられているが、この呼び方を正当化する理由は何もない。しかし名前を変えるにはもう遅すぎるであろう」と述べている。

1931年以降の P 物質の研究は遅々としたものであったがその中で次の2つの出来事は特筆に値する。1953年オーストリアの Lembeck は脊髄神経後根（一次知覚線維）中に血管拡張性物質が存在することに着目し（Hellauer によりその頃見出されていた）、これが P 物質 であって知覚線維の伝達物質であろうと述べた。Lembeck はその数年前に Gaddum の研究室に留学していたし、Hellauer と共に化学伝達学説の創始者 Loewi 教授の弟子であったので恐らく両系統の影響を受けたと思われる。Lembeck の仮説を支持する事実はむしろ乏しかったが、その中で1962年京大 井上章教授と片岡喜由博士は P 物質が神経終末中に濃縮されていることを見出した。しかし P 物質伝達物質説はこれ以上は中々進展しなかった。P 物質に関するシンポジウムが1961年ユーゴスラビアの Sarajevo で開かれた時、その冒頭で会長の Stern 教授は、「今やスイスの Sandoz の研究者達は P 物質の純化に成功したらしい。我々は間もなくその構造を知り、合成も可能になるであろう。つまり、我々は P 物質研究の新しい時代と古い時代との境に立っているのである」と述べた。しかし Stern 教授の予言通りにはならなかった。実際にこの予言が実現したのはそれから10年たった1971年である。

1967年米国 Brandeis の Leeman と Hammerschlag は corticotropin releasing factor の単離をめざして視床下部からの抽出液の生理活性を調べていた。ちなみに Schally と Guillemin が最初の releasing factor TRH の構造決定に成功したのは1969年である。この研究の途上で Leeman らは視床下部抽出液中に唾液分泌を促進する物質を見出し、sialogen と名付けた。翌年この論文を見た Lembeck は P 物質も唾液分泌を促進すること（このことは実は1963年に報告されていた）から sialogen と P 物質は同一物質であろうと述べたが、この発表に Leeman は気付かなかった。1970年 Chang（現在北朝鮮に在住）と Leeman は sialogen の純化を完成し、その性状を Chang が検討しているうちに sialogen が P 物質 とそっくりであることに気付き愕然とした。彼らは新物質 sialogen、出来れば releasing factor、の純化を目ざしていたのであるから、彼らが思いがけず P 物質を純化してしまったことを知り失望したと言われている。しかしこれによって翌1971年には構造決定、合成が行なわれ、P 物質研究は全く新しい時代を迎え

たのである。専門家が何故10年以上もかかって構造決定できなかったのか理由ははっきりしない。C末のメチオニンが酸化されたためと言われるが、これが十分な説明にならないのは、physalaemin や eledoisin が P物質よりはるか以前に構造決定されていることから分る。何れにしても1961年スイスのグループの純度はすでに50%に達していたのであるが、これは1971年になってから分ったことである。



ワルソーにて P物質のradioimmunoassay
を開発した Powell博士とともに

私達は1970年頃、後根を抽出してその中に存在するはずの興奮性伝達物質を探索していた。最初はアミノ酸のようなものを考えていたが、その頃片岡喜由教授の講演を伺っているうちに、P物質が後根中に高濃度で存在していることを知った。すでに述べたように、もしP物質が一次知覚ニューロンの興奮性伝達物質であれば、当然神経細胞に対し興奮作用を示すはずである。この検討はすでに1967年に行なわれていて、結果はnegativeであった。それだからこそ Lembeck の仮説に対し一般の見方は否定的だったのである。それでも、我々はP物質のニューロンに対する作用を再検討すべきではないかと考えた。しかし、ただ繰り返したのでは同じ結果を得るだけであろう。私達は純粹のペプチドの作用をみなくてはならないと思ったが、勿論 pure なP物質はまだ入手出来ない時期であった。その時用いていた標本はカエルの脊髄であって、たまたま中嶋暉躬教授の書かれた論文に「温血動物のP物質はカエルではphysalaeminに相当する」とあるのを見付けて、早速当時東大におられた中嶋先生をお訪ねして伺ったところ、physalaeminは大日本製薬の延原好文博士が合成して持っておられるとのことで、早速延原博士に手紙を書いてお願いしてみた。延原博士は physalaemin と2個の C-terminal analog を送って下さった。早速小西史朗博士と共に physalaemin をカエルの脊髄に適用してみた結果驚く程強力な興奮作用が見付かった。

次のステップは当然のこととして、後根中に physalaemin 様ペプチドを見付けることである。小西博士、高橋智幸博士と3人で品川の屠殺場に通ってウシ後根を集めては抽出し、分画してカエル脊髄に適用するという筋書き通りの実験を行なっているうちに、間もなく神経細胞を興奮させるペプチドを見付けた。勿論、私達はこのペプチドが一次知覚線維の興奮性伝達物質であろうと考えた訳で、これを後根ペプチドと名付けた。構

造がまだ分らなかったからである。

この頃（1971—2年）になると、私達は Leeman の合成した P 物質の構造も知るようになったし、延原博士から頂いた physalaemin の C-terminal fragment の検討から神経興奮作用には physalaemin の C 末が重要であることが分っていたので、後根ペプチドが physalaemin か P 物質か、何かその辺であること、Leeman の P 物質が神経興奮作用を示すであろうこともほぼ見当がついた。幸い 1972 年夏にボストンを訪れる機会があり Leeman 博士から貴重な合成 P 物質 200 μg 程を貰って帰った。それから数週間たって、高圧口紙電気泳動で後根ペプチドと P 物質、physalaemin、eledoisin などとを比較していた高橋博士が部屋に入ってきて、「あれは P 物質ですよ」と告げた。あっけなく“後根ペプチド”の化学的同一性は終わった。

P 物質の研究をすすめる上で我々が困ったのは sample の不足であった。Leeman から貰った 200 μg ではどうにもならなかった。この点で私達は思いがけない幸運に恵まれた。1972 年 7 月セントルイスの私の友人を訪ねた折、パーティーの席で全く偶然 G. R. Marshall 博士に出会った。Marshall 博士はペプチド合成の専門家で 8 月に日本に学会で行くとのことで、日本の旅程など話し合っているうちに、Marshall 博士と私との間に学問的にも共通の話題があることが少しずつ分ってきた。私は、「合成 P 物質がなくて困っている」と話すと、彼は「自分で作るのが一番早い」と彼の手作りの solid phase 用のカラムを見せてくれたが、その後で、「日本のペプチド化学のレベルから考えて誰かがすぐにでも作れるはずだ」と述べた。9 月になってすっかり忘れた頃、Marshall 博士から便りがあった。「今私は羽田から発つ所で寄る暇はないが、日本で P 物質を合成した人を見付けた。京大の矢島博士に連絡しなさい。彼は P 物質をくれると言っている」。私はすぐに矢島教授に電話でお願いして、早速実に 34mg の P 物質を頂戴した。その後も私達の研究は常に日本のペプチド化学の高い水準の恩恵に浴し、またこの分野の多くの方々から御助言、御指導を頂いた。

P 物質の最も重要な作用はニューロンに対する作用だと思う。P 物質以前は endogenous の物質の中でグルタミン酸が最も強い興奮物質と言われていた。P 物質の興奮作用は実験条件によってはグルタミン酸の 1 万倍も強い。どうしてこんな強い作用がもつと以前に見付からなかったかと時々聞かれる。理由は一つ、合成ペプチドが使えなかったからである。しかしもう一つ付け加えさせて頂くならば、作用があるに違いないと思って実験しなかったからでもあろう。合成 P 物質の導入によりラジオイムノアッセイ、免疫組織化学も可能となり、P 物質が伝達物質であることを示す有力な証拠が次々と蓄積しつつある。

Program for the Sixth American Peptide Symposium

Georgetown University, June, 1979

Chemical Modifications of the Granulin Channel Construction of Granulin A Channel in Lipid Vesicles: A1C and 797 Nuclear Magnetic Resonance Study	F. Liger, E. Sauerb, R. Alpa, and H.F. Agell W. Watan, S. Weinstein, R.A. Walker, J. Murray, and E.R. Hunt	Carrier Mediated and Affinity Purification of Peptides	W. Winkler and T. Wirth
Alamethicin Purification, Characterization, Conformational and Synthetic Studies	G.P. Marshall and T.M. Balabanosian	Polypeptide Structure Studies by High Resolution, Field Desorption and Gas Chromatographic Mass Spectrometry	K.L. Hieshart, Jr., J.C. Cook, Jr., M.L. Moore, R.C. Pandey, and S.P. Tarbox
Structural Requirements for Membrane Flow Formation in Alamethicin and Alamogones	G. Jung, G. Jubele, H. Brückner, W. König and D. Schomogel	Ultraviolet Techniques for the Isolation and Analysis of Peptides and Proteins	S. Stein
New Findings in the Structure and Function of Peptide Ionophore	V.T. Iwanov and Yu.A. Goshchinskaya	New Developments in Isoelectric Focusing of Peptides	K. Wier, R.H. Egan, T.T. Alliger, G.E. Witby, and S.A. Nathanson
Some Binding Properties of the Peptide Backbone Inferred From Studies of a Neutral Non-Cyclic Oxytocin Binding Peptide Analog	R. Margalit and G. Eisenman	High Performance Countercurrent Distribution (HPCD)	K. Wronner, F. Müller, R. Bentz, R. Strub and R.P. Walliser
Synthetic Osmoactive Peptides as Initiators of Multiple Biological Functions of the Neurohypophysis: The Role of Calcium	E.L. Decker, P.H. Wacomsa, R.J. Howell, and R.L. Olsberg	Human Leukocyte Interferon: Production and Purification to Homogeneity by HPLC	W. Rühlmann, E. Rühlmann, P.C. Familletti, R.B. Brandenburg, S.O. Frank, A. Gutermaier, J. Bacter, and J. Tuma
Osmoactive Peptides as Probes of Molecular Events in Leukocyte Chemotaxis	E. Reinl, Pham, N. Venkateswaraman, S. Corcoran, E. Aeschbacher, R. Day, P.J. Frey, J.T. Gellin, M.A. Clark, F. Hirata, J.H. Brown, and E. Rode	Studies on the Purification and Mode of Action of an Oocyte Neurokinin Inhibitor (ONI) Isolated From Porcine Follicular Fluid (FFF)	C.P. Channing, R.H. Fuernst, E.L. Stone, and A. Schwartz-Kopfer
Alamogones: Alkali Metal Ion Complexation, Channel Formation, and Effects of Polarity of Solvent	L.L. Garle	Diuretic or 12-180 Antagonists with Increased Anti- Oxidative Activity	C.S. Day, L. Moss, E. Palmieri, J.A. Wilches- Muniz, A.V. Schally, and S. Nagrod
Alternative Routes in the Synthesis of Thyroxine T_4 and Some of the Biological Activities	C. Hirt and D. Stollenwerk	Synthetic Peptides Modulating Neuroendocrine Structure and Regulation of Expression of the Gene for the Oocyte Neurokinin Receptor	W. Vale
Conformation-Activity Studies with Analogs of Neurostatin	J.F. Vever	Characterization of Cloned OBA Binding Bovine Oxytocinopituitary- β -Lipotropin Precursors	A.C.T. Chang, S.R. Osher, S. Rasmussen, A. Towner, T. Kita, M. Kawasawa, and S. Rina
Some Aspects of the Synthesis of Kinase Antibiotics	E. Borowski, E. Ambrowskiewicz, A. Charkwinski, D. Grogowska and E. Mucielanowska	Structure and Expression of Growth Hormone Genes Expressed in E. Coli of Chemically Synthesized Genes For Human Insulin	Y. A. Martial
Effect of Coupling of Arg ¹ Residues to Tetraazobenzyl Methylamide	S. Balba, S. Kuznetsov, M. Sings, and S. Sasaki	Brain Endorphin: Developmental Electrophysiological and Behavioral Actions	A.S. Hagg and Robert Crea
Mixed Anhydrides as Reagents in Synthesis of Specific Oxytocin Cleavage and Oxidation in Protein Partial Synthesis	V.K. Balchani, R.-G. Goltsev, R. Müllerbach, and R. K. Bhargava	β -Endorphin: Aspects of Structure-Activity Relationship by Synthesis	F. Blom, A. Jørgen, S. Thomsen, G. Koch, W. Le Wald, and W. Schwaninger
Peptide Synthesis and the Chemical Basis of Folding and Function	L.M. Chalkin, A. Kopyeva, and G.A. Romandberg	Activation of Endorphin Receptor Mechanisms for Medical Specificity with Potency	C. Hill, S. Yamashiro, J. Sisker, S.K. Young, W.C. Chang, and J.-F. Yang
Synthetic Oxytocin Directed Towards the Synthesis of a Lipopeptide Analogs	L.J. Delipis, G.K. Essner, and R. Sings	Evidence for Type 1 and Type II Opiate Receptors	C. Pert, E.F. Snyder, and A. Pert
Synthesis of Oxytocin Analogs, AM-Oxytocin and Analogs of Oxy β	S. Iizawa, T. Kato, R. Kogaji, T. Shimohigashi, A. Tsuchida, T. Ise, K. Noda, and E. Iwata	Evaluation of Concepts and Experiments in the Study of Peptide Hormone Receptor Interactions	R. Srinoyar
Approaches to the Solid Phase Synthesis of Peptide Sequences	C. Tregear, A. Thompson, D. Roalson, M. Gollner, R. Kemp, and R. Wiall	Receptors for Neurokinin	J. Garbade and H.T. Jansen

Poster Session

Transmembrane Calcium Transport by Synthetic Cyclic Peptides	S.M. Haber and P.D. Adewock	Cyclic Peptide-Metal Salt Complexes	E. Benedetti, S.S. Hsiao, C. Pedone, M. DiGirolamo and C. Tosiolo
Peptides in Membrane Structure of a Hydrophobic Peptide Channel in Phospholipid Vesicles	D.A. Wallace and E.R. Hunt	Conformation of the Cyclic Neuropeptide: (D-Phe-Pro- Phe) $_2$ -[α -N $_2$] $_2$	J.L. Flippen Anderson
Model of the E. Coli Outer Membrane and Excitable Membrane Channels	R.R. Guy	A Difference Fourier Analysis at 4.5 Angstrom Resolution of the Dipeptidyl Complex Formed by Residues 11018 and 11019 of Bovine Neurokinin B $_1$ and Metal	S. Sasaki, F. Martin, M. Decker and D. Termonian
One-Day Synthesis of an Ion Binding Peptide by Cyclization of a Lactam-Containing Peptide	R.M. Friedman, J.A. Schwab and S.P. Vever	Tri-alkylated Phenylalanines for Tritium Labeling of Polypeptide Hormones and for Structure-Activity Studies	R.P. Foster, R. Mayhew, G. Gallantini and M. Sperlich
Biological Function of Oxytocin: Comparison of the Effect of Linear Dipeptidyl Analogs of Oxytocin Permeability, Bacterial Sporekilling and RNA Polymerase Inhibition Complexes of Oxytocin Related to Valine	R.F. Stein, S.G. Davis, J.A. Hamilton, M.B. Johnson and L.K. Grotzinger	A Method for Identifying α - and β -Linked Aspartic Acid Residues in Peptides	J.T. Gopferich and S.M. Loukin
Interaction of Calcium Ions with α -Elastin	M. Palumbo, M. Terzovicich, A. Orsini, E. Pregiato and S. Gotta	Cinnamycin and Derivatives: Polypeptidic Acid from β -Hydroxyaspartic Acid	T. Klose and E. Erces
Kinetics and Mechanism of Oxytocin Dissociation from Cyclic Peptide	D.G. Davis and R.P. Walsh	Synthesis of Peptide Inhibitors	S.M. Dunn and C. Dayrup
Isolation and Sequencing of the Alamethicin Antibiotic Trihydroxyl A-40	H. Bruckner, V.K. König, E. Wächter and G. Jung	Soluble Derivatives of Peptatins: New Potent <i>in vivo</i> Inhibitors of Bots	C. Bruy, J. Garde, C. Kreft, B. Castro, J. Menard and F. Corpol
The Synthesis of Alamethicin, a Peptide Antibiotic From Trichothecium Viride, by Four Component Condensation	R. Thoen, D. Wuytack and L. Igl	Synthetic Peptide Substrates for Protein Kinases, Structure and Biological Function	R.E. Kemp, T.D. Lee, E. Muzian and S.J. Leach
Synthetic Tetrapeptides as Osmo-Attractants for Human Erythrocytes and Neurophilic Leukocytes: Structure- Function Relationship among Various N-Helical-Diphenyl- Glu-OH Analogs	J.A. Smith, R.J. Gortel and K.F. Austin	Plutonium Enzymes: Distinct from Dipeptidyl- Aminopeptidase III which Specific Proteins	R.M. Marini, D.F. Dykes, M.W. Millett III
Preparative Purification of Peptides by Reversed- Phase Liquid Chromatography on Hydrophobic Columns	T.F. Gabriel, J.E. Michalewsky and J. Meinhof	Determination of Intramolecular Hydrogen Bonds in Cyclic Tetrapeptides by 13 C NMR Spectroscopy	S. Kessler and P. Emdin
New Microanalytical for the Isolation of Peptides from Small Amounts of Tissue	P. Milián, P. Castillo, T. Shibasaki, R. Sings and R. Dullman	High Resolution NMR Studies on Homologous Dipeptides	F. Seiler, A.A. Kishiro, R. Saltman and M. Goodman
Purification of Synthetic Peptides by Means of Counter-current Chromatography with the Horizontal Flow- Through Cell Flaw Centrifuge	S.J. Pasternak, F. Perini and R.L. White	An Experimental Approach to Peptide-Solvent Interactions	W. Malison and K.S. Apple
A Simple Reversed-Phase Low-Pressure Liquid Chromatography System for the Purification of Peptides and Preparative Separation of Hexapeptide Diastereomers	P.D. Gwiltinson, S. Taylor and J.E. Shields	Synthesis and Conformational Studies on Cyclic Peptide Analogs of the Repeat Tetrapeptide of Troponin T	K.L. Fressard and D.V. Berry
Isolation of Peptide Hormones by High Pressure Liquid Chromatography	E.A. Brown, H.F.J. Bennett, D. Guitman and R. Nelson	Peptide Hydrogen-Bonded Conformations of Cyclic Tetrapeptides	L.G. Fagan
Reverse Phase HPLC and Polypeptides	J. Nivier, J. Spices, M. Perrin and W. Vale	Thermodynamic Studies of Conformational Equilibria Arrangement of the Amino Acid Side Chains in Argentinin II	K.T. Koppe and S.K. Sarkar
Strategies for the Sequencing of Proteins by Gas Chromatographic Mass Spectrometry	R.D. Anderson, M.C. Berthly and K. Newman	NMR Studies of 15 N Exchange in Oxytocin	S. Rasmussen, P. Fritsch, K. Kistner, P. Thone, R. Lang-Thorn and P. Franzenot
Complete Primary Structure of an Amino Polypeptide Phosphoprotein (1988-IV) from Human Saliva	D.J. Schellinger and D.T. May	A Comparison of the Conformation of Arginine Vasopressin, Arginine Vasotocin, Oxytocin and Oxytocin in Aqueous Solution by 13 C Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy	R. H. Workman and A.J. Fincham
Structural and Biological Activity of Virastatin	R. Paulatich, A. Pao, R. Noldenmuller, J. Krawczyk and Th. Wiest		

¹⁴ C-Dihydroxyphenylalanine as a Probe for Aromaticity in Structure-Activity Studies of Peptides	C. Hewler and S.N. Banerjee	Kinetic Study of Coupling and Rearrangement: Investigation on Peptide Acylation Mechanism and an Approach to Reduce Rearrangement	J. Kovacs, G.S. Chou, S.H. Kim and E.W. Holleran	
Strategic-15 NMR Investigations of Oxytocin and [8-Arginine] Vasopressin	D. Liva	New Additive Suppressing Rearrangement in Synthesis by Nucleosylcarbamidate and Mixed Anhydride Methods as Determined by Anderson's Test	J. Proglyski, B. Harnierowska, P. Jankait and A. Gogrynska	
Dynamic Conformations of Oxytocin and Arginine-Vasopressin (AVP)	D. Owyang, D.R. Live, A.J. Fischman, S.H. Weythroft and R.C. Agosta	New Biologically Active Partially Modified Derivatives Analogs of Neuropeptide and LHRH	M. Chover, B. Chaturvedi, R. Mavris and M. Goodman	
Removal of Degeneracy in the α , β , γ , and δ Relationships for Peptides Using Transmembrane and β (β) Interruption Distances Measurements	M. Kim and V.J. Gibbons	Role of Hydrophobic Residues in the Active Site of C α Acetyltransferase	C.C. Hanson, T.H. Egall and D.W. Erickson	
NMR Studies on Neuropeptide and its Complexes with Purified Acid and Neutal	J.S. Dickinson, D.J. Neff, B.R. Lomolino, T.T. Sakai, R.P. Britton, J.M. Harlow, J.M. Gorka and J.M. Shaw	Neuropeptide-like Cyclic Amino Acid Derivative as Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors	S. Katsuraki, M.E. Condon, M.L. Cohen, J. Iwata, D.W. Cullmer, R. Hehn and M.H. DeBetto	
Synthesis and Conformational Study of cyclic (Thr ¹ -Val ² -Pro ³ -Met ⁴)	A.B. Wagner, D.A. Stewart, R.J. Nigbet and J.V. Silverton	Synthesis of Analogs of Angiotensin II With Greater Resistance to Enzymatic Degradation	M.C. Dhalla, K. Satchanand, P.A. Chetriwallah and F.M. Sampa	
The Use of ¹³ C-NMR Spectroscopy in the Determination of Peptide Main Chain Conformation	J.T. Henslin and K. Schreck	Structural Requirements for Angiotensin's Effect on Calcium Translocation in Smooth Muscle Cells	T.S. Paiva, R. Moiny, V.L.A. Noolletales and A.C.M. Paiva	
Vibrational Analysis of Peptides, Polypeptides and Proteins. III. Normal Modes and Vibrational Spectra of a Type I Beta-Turn Tetrapeptide	J. Baudekar and R. Krimm	The Synthesis and Biology of Angiotensin II Analogs Containing Saturated Amino Acid	E.A. Ballison and P.R. Maurer	
Vacuum UV, CD and Solid State IR of Protected Homopolymers Derived from L-Homocysteine	R.S. Stevens and J.R. Ling	Non-Competitive, Dose Selective Antagonists of the Beta α Adrenergic System	R.J. Freer and A.R. Day	
Values of Hydrophobic π -Constants for Amino Acid Residues Derived from Partition and Chromatographic Data	V. Pliska and J.L. Faucher	Synthesis of Tritium Labeled Human Calcitonin	D.R. Bradford and R. Wade	
Application of an Evolutionary Strategy to the Calculation of Peptide Conformations	R. Pybelis and R. Sussman	Synthesis and Conformational Analysis of Cyclic Tetrapeptides Related to Cholecystinin. Stereospecific Reduction of Cholecystinin Analogs to β -Pe	D.R. Nich and R.D. Janssen	
Computer Simulations of the Conformational Peptides of Diisopropyls	P.S. Kern and A.T. Hagler	Synthesis of Fragments of the Pro 1 Chain of Type I Prostaglandin Inhibitors of the Prostaglandin H-Synthase Required for the Synthesis of Collagen	D. Markman, L. Fuderman and D.J. Prockop	
The Question as a New Stable Intermediate in the Coupling of α -Amino Acids Using Carbodiimide under Oriented Conditions	N.L. Besonon and F.M.F. Chen	Synthesis of Peptide Containing Peptides: A Novel Amino Acid Binding Strain	J.L. Fox, M.T. Mowbrill, D.E. Edmondson, C.P. Singer, R.M. Poytel	
Applications of α -Methylaminoalkyl β -Carboxyhydrides for the Synthesis of β -Hydroxyamides	T. Finkiel and A. Chelick	Mild Deprotection of β - α -Amino Acid Using D-Thioglycinol Trifluoroacetate: Solid-Phase Synthesis of Some Peptides 1	J.L. Price, D.M. O'P, P.Y. Huang and G.A. Meyers	
Relationship between Conformation and Physical Chemical Properties of Polypeptides and its Impact upon Peptide Synthesis	M. Wuster	The Corrected Structures and Synthesis of Midagretin	D. Moore, G.W. Kemmer, F. Hamer, R.H. Gregory, E.M. Tracy, I. Harris and M.J. Ruvicic	
On the Formation and Migration of Epitaxial-Isomeric Polypeptides	C. Hart and T.H. Kim	Solid-Phase Synthesis of Oraminoid β Using D- α -Hydroxyisovaleryl/Thallose Resin as a Transacetylation Step	R.-J. Priesen, D.J. Saunders, T.E. Saunders, V.K. Mathison, F. Poon and S. Klocovics	
New Routes to X Y Y Pseudodipeptide Analogs	A.L. Setag, B. Kasali, A.F. Spytala and J.A. Tuckwell, Jr.	Selective Protein Modification by Appropriate Choice of Reaction Medium and Reagent: Identification of Insulin on Carboxymethylpyrrolidone/Dimethylsulfoxide	E.J. Wicome, W. DeWitt, B. Bullock, R.W. Gartner and R. Sahn	
Formation of Indole in Strongly Acidic Media and Participation of the Indole in Transformation to Piperidine-2,5-Dione Derivatives in Neutral Media	J. Sode and I. Kikafudzu	Towards the Synthesis of [Arg ¹]-Nucleoside- and 1,2-Diido-Tyrosine Peptide Insulin	J.V. Kuglerberg, D.J. Frost, S. Tokuyama, S.W. Chen and E. Kaiser	
Synthesis of β -Hydroxy- β -Amino Acids. Separation of Diastereomers at the Protected Peptide Stage	D.B. Rich, A. Noporal, R. Hartman and B.J. Mon	Synthetic Apoptogenin Model: Peptide Structural Determinants of Peptide Receptorlike Interactions	M. Yasuhara, M. Kubota, S. Yamahara, T. Sakaguchi and S. Hirai	
Acetylglutamic and Thiazolidine, Cyclopropane and Cyclohexanone Derivatives	M. Notke, M. Pechel, R. Steibinger and V. Palk	Neuropeptide A Potent Mast Cell Degranulating Peptide: Synthesis and Radioimmunoassay	R. Quirion, F. Placou, D. Jopel and S. St.-Pierre	
Studies on the Synthesis of Peptides Containing β -Carboxyamide Acids	R.T. Rogers III, L. Gimple, R. Goldstein, J.A. Meljore, R.D. Blasky and F.T. Kortenaar	Structure-Activity Studies of Neuropeptide in Cardiac and Smooth Muscle Tissues	B. Henschlitz, J. Malton, B.H. Koenigsberg, J.F. Habener and J.F. Stottler, Jr.	
Synthesis and Properties of γ -Carboxyglutamate Peptides	T. Ogigayari, M. Maki and R. Kobayashi	The Precursor-Specific Region of Pro-Enkephalin (Hormone): Chemical Synthesis and Preliminary Studies of its Effect on Post-Translocation Modification of Hormone	R. Facchini, C. Vassalari, M. Kubota, M. Sakaguchi, S. Itoh, M. Otsuki and S. Itoh	
New Coupling Reagents for Peptide Synthesis	T. Haganuma and Y.A. Davidovich	Secretin Analogs Modified in Position 1, 4 or 6	S. Lavie, L. Eling, P. Orban and S. Chailionis	
β -Hydroxyisovaleryl [1-4] [1,1] Diamino-2-oxo-5- β -Dioxane (DDO) Carbamate: A Novel Activating Agent for Peptide Synthesis	R. Wiegand, R. Hollitzer, G. Hohenberg and A. Schwick	Synthesis and Biological Activity of Glycosylated Analogs of Somatostatin	V.M. Caray, E. Lilia and S.L. Penicot	
Novel Protecting Group Activated by Tertiary Phosphine for Peptide Synthesis	F.C. Orlovich, B.L. Johnson and B.F. Lamb	Prolonged Suppression of Insulin and GH Release by a Somatostatin Analog	Synthesis and Investigations of Substance P Active Fragment Analogs	D. Elliott, J. Morrison, S. Ager, M. Hardness, J.P. Bush and S. Briscoe
Isobutyryloxycarbonyl, A Useful β -D-Lactone Protecting Group	A.L. Setag, B. Kasali, A.F. Spytala and J.A. Tuckwell, Jr.	Synthesis and Investigations of Substance P Active Fragment Analogs	R.K. Giam and P.S. Charkravarty	
The Mechanism of Thiolic Removal of the Dithioacetonyl Amino Protecting Group	C.D. Pande and J.D. Glass	New Synthetic Analogs of Form Thymic Factor and their Biological Activity	S. Hovav, M. Malachukov, M. Hirschenberg, F. Harel, E. Chama and S. Mikielavi	
Oxyphosphonium Yoni Derivatives as Specific, Reversible Arginine-Binding Ligands	S.J. Williams and S.T. Young	Reactivity of the Indole Side Chain of Trp and Related Compounds	G.I. Chipman, G.V. Piskunovich, F.E. Mutsaers, B.L. Veronikova, I.A. Novikova, A.V. Shonov, R.E. Leppich, J.P. Schaefer, M.J. Brantley	
Some Observations Concerning β -D-Aspartyl-L-Asparagine and Related Compounds	V. Wuster and R. Kallbacher	Synthetic Analogues of the Triostin Peptideptide Activities	G.A. Sonnenberg and D.M. Chalko	
1-(1-Adamantyl)-1-Methyl-2-oxo-3-oxocarbonyl: A New Group for Amino Protection in Peptide Synthesis with Advantages Properties	R. Weinstein and F.A. Steiner	A New Group of Inhibitors of Cell Wall Biosynthesis in Some Fungi	Synthetic Analogs of linear Peptides	R. Hovav, M. Malachukov, M. Hirschenberg, F. Harel, E. Chama and S. Mikielavi
A New Amino Protecting Group—The Azo Unit	R.C. Beyersman, E. Leubow, P. Kraussberg and S. Wassam	Cyclic Analogues of linear Peptides	R. Hovav, M. Malachukov, M. Hirschenberg, F. Harel, E. Chama and S. Mikielavi	
Polypyrrolyl-Imidazole Resin for Peptide Synthesis	R. Walker, G.L. Stahl and C.V. Smith	Enzymatic Conversion of Selected Monomeric Complexes of Active or Synthetic Fragments to Oxoalyl Form	Enzymatic Conversion of Selected Monomeric Complexes of Active or Synthetic Fragments to Oxoalyl Form	R. Hovav, M. Malachukov, M. Hirschenberg, F. Harel, E. Chama and S. Mikielavi
Synthesis and Development of Multi-Detectable Resin Supports	J.P. Tan, F.S. Tseng and R.B. Merrifield	Enzymatic Peptide Synthesis. Papan Catalyzed Oligomerization of Amino Acid Esters	Enzymatic Peptide Synthesis. Papan Catalyzed Oligomerization of Amino Acid Esters	R. Hovav, M. Malachukov, M. Hirschenberg, F. Harel, E. Chama and S. Mikielavi
The Prevention of Trifluoroacetylation in Solid Phase Peptide Synthesis	D.S.R. Kent and R.B. Merrifield	Semioquantitative of an Antibody Fragment: Quantitation and Correction of Oxoalyl Sequences	Semioquantitative of an Antibody Fragment: Quantitation and Correction of Oxoalyl Sequences	R. Hovav, M. Malachukov, M. Hirschenberg, F. Harel, E. Chama and S. Mikielavi
Continuous-Flow Solid-Phase Peptide Synthesis Using β -Hydroxyisovaleryl	M.B. Prynitsky, T.J. Liska and B.W. Erickson	The Semisynthesis of Some Structural Analogues of Oxytocin C	The Semisynthesis of Some Structural Analogues of Oxytocin C	R. Hovav, M. Malachukov, M. Hirschenberg, F. Harel, E. Chama and S. Mikielavi
The Synthesis of Peptides Suitable for the Solid Phase Synthesis (SPS) of Peptide α -Ketamide and Characterization of their Use by Internal Reference Amino Acid	G.R. Meadows and R. Swick	Semioquantitative of an Antibody Fragment: Quantitation and Correction of Oxoalyl Sequences	Semioquantitative of an Antibody Fragment: Quantitation and Correction of Oxoalyl Sequences	R. Hovav, M. Malachukov, M. Hirschenberg, F. Harel, E. Chama and S. Mikielavi
Comparison of Strategies for Solid-Phase Peptide Synthesis: The Use of Symmetrical Hydrolytic Versus Asymmetrical Coupling in the Synthesis of a 30-Amino Acid Fragment of Parathyroid Hormone	G.W. Tregear, M. Hoshitani, G.L. Shepard, G.A. Tyler, M. Verost and J.T. Potts, Jr.	Semioquantitative of an Antibody Fragment: Quantitation and Correction of Oxoalyl Sequences	Semioquantitative of an Antibody Fragment: Quantitation and Correction of Oxoalyl Sequences	R. Hovav, M. Malachukov, M. Hirschenberg, F. Harel, E. Chama and S. Mikielavi
Further Applications of Fluorenylmethoxycarbonyl-oxides in Solid Phase Synthesis on Polystyrene Support: Substance F and L-Homocysteine Midegretin II	E. Katheron, D. Jarvis, R.C. Hayward and R.J. Williams	Functional and Evolutionary Crossover in Peptide Hormones: LHR and ACTH	Functional and Evolutionary Crossover in Peptide Hormones: LHR and ACTH	R. Hovav, M. Malachukov, M. Hirschenberg, F. Harel, E. Chama and S. Mikielavi
The Use of β -Carboxyamide Derivatives of β -Hydroxyisovaleryl in the Solid Phase Method: The Synthesis of [1-15] Acetyl-L-phenylalanine]-Angiotensin II	C. Clark and G.P. Marshall	Synthesis and Effects on Products of the Ser-Lys: Analogues with Tissue Protein Regulating Substrate(s)	Synthesis and Effects on Products of the Ser-Lys: Analogues with Tissue Protein Regulating Substrate(s)	R. Hovav, M. Malachukov, M. Hirschenberg, F. Harel, E. Chama and S. Mikielavi
Peptide Synthesis in Water and the Use of Immobilized Carboxy-Polymers for Protection	R.J. Owyer and G.M. Amstutz	Synthesis and Biological Activities of 18- β Analogues Containing Pseudodipeptide Linkage	Synthesis and Biological Activities of 18- β Analogues Containing Pseudodipeptide Linkage	R. Hovav, M. Malachukov, M. Hirschenberg, F. Harel, E. Chama and S. Mikielavi
A Phenolic Polymer a New Tool for the Preparation of Protected Peptide Fragments and for their Consecutive Condensation in Amino-Link	T. Henslin, J.P. Gauthier and G. Miland	Synthetic Models of Conceptual Pro-Releasing Hormones and Active Peptides from Statistically Related Substrate	Synthetic Models of Conceptual Pro-Releasing Hormones and Active Peptides from Statistically Related Substrate	R. Hovav, M. Malachukov, M. Hirschenberg, F. Harel, E. Chama and S. Mikielavi
Improved Preparation of Acid Stable Supports for Solid-Phase Peptide Synthesis	R.J. Owyer, R.S.L. Swierstra, S. Orban and R.V. Gillet	Functional and Evolutionary Crossover in Peptide Hormones: LHR and ACTH	Functional and Evolutionary Crossover in Peptide Hormones: LHR and ACTH	R. Hovav, M. Malachukov, M. Hirschenberg, F. Harel, E. Chama and S. Mikielavi
The Use of Polymeric Carriers for the Synthesis of Asymmetric Dimeric Synthesis of Oxytocin and their Peptides	M. Wulke and R. Pusch	Chromal Test in Solid Phase Peptide Synthesis	Chromal Test in Solid Phase Peptide Synthesis	R. Hovav, M. Malachukov, M. Hirschenberg, F. Harel, E. Chama and S. Mikielavi

New Potent Agonist and Antagonist Analogs of Leu-enkephalin Releasing Hormone	K.Chanabasaviah, E.Alvares and J.M.Harvart	Synthesis of MAD-Di-tyrosyl-6-Methyl-Tyrosyl-N ₂ , A TRH Analog with High CNS Activity	F.F.Butt, A.Hirston and D.F.Ylver
Unique Structural Characteristics and Certain Similarities in the Functional and Binding Parts of the Hypothalamic Releasing Factors	R.M.G.Mair, M.Barnes, J.Johnson, T.B.Thomas and J.Dagel	Receptors for VIP: A New Neuropeptide	D.F.Taylor, M.Herzenham, J.-K.Chang and C.H.Pert
Isolation, Purification and Partial Characterization of a Neurodegenerating Hormone from the Hypothalamus of Rana temporaria (Bouvier)	A.Huberman, C.Aranibar and E.Arenberg	Specific Cleavage of 8-IP ₃ , A23187 and the Potentive A23187 Precursor by Toxins	R.E.Selish, J.S.D.Chen, B.Gossard, M.Chervin, P.Nouber and J.Donnet
Conformational Studies of Neuropeptides Using Through-Space and Through-Bond Interactions	C.S.Lee, L.Buffington, J.J.Ford, T.Drenthburg and William A.Gibbons	Isolation and Specificity of a Calcium-Sensitive Neutral Endopeptidase from Bovine Pituitary	M.Oriovani and S.Wilk
Opioid Peptides in Bovine Adrenal Medullary Chromaffin Cells	A.S.Hern, R.V.Lewis, K.Donohue-Wallenstein, E.Stein and S.Herzigfeld	Dihydro-oligopeptidases of Nervous Tissue: Enzymes which Inactivate Peptide Hormones	A.C.M.Orange, R.L.Odeh, A.C.C.Spataro, A.H.Martins and L.J.Freeze
Endogenous Oxytocin-Like Peptides: Regional Distribution in Rat Brain	T.W.Woody, D.M.Jacobowitz and C.H.Pert	Synthesis of L-Glutamic Acid 8-Hydroxyquinolines as Potential Specific Agents against Melanoma	A.Nosovsky, S.-R.Kim and M.Wilk
β ₁ -Endorphin: Correlation between Biological Activity and Configuration as Determined by NMR Spectroscopy	R.A.Slaughter and C.N.Li	DMB Binding Property of Tubuly Analogs: Substituted Antisomycin B (AM)	S.K.Sengupta and T.F.Brennan
α-Neo-endorphin: A "Big" Leu-enkephalin from porcine Hypothalamus	S.Matsu, K.Fukagawa, T.Sakagawa, K.Ohno, S.Kanamaru and M.Igarashi	Monoheptenic Model Peptides that Inhibit Peptide Oxytocinase Activity	C.R.Schneider, R.Quentin and D.Toffler
Arg-β-endorphin: A Synthetic β ₁ -opioid Receptor Fragment (65-71) with Potent Biological Activity in vivo	J.K.Chang, S.T.W.Fong, E.Tsu, W.J.Petersen and M.Schultz	The Immune Response to Bi- and Tri-Functional Synthetic Antigens	D.E.Rivicki, P.Chen and J.W.Goodman
A Possible Role of Endorphins in Regulation of Fluid Balance	R.N.Sottl, W.N.Cobb and S.Hellberg	Synthesis of Branched Peptide Derivatives for Use as Large Heptenic Reagents	J.K.Tsao and S.B.Shukla
Enkephalin Generating Activity of Rat Brain	R.Knight and W.A.Kiss	The Application of SF Stable Resin Linkage to the Location of the Antigenic Determinants on Apolipoprotein A-II	P.F.Watnagar, J.J.T.Mao, A.M.Gotto and J.T.Sparrow
Synthetic and Pharmacological Studies with Enkephalin Analogs in Relation to Structural Features of Morphine	J.S.Main, P.W.Brillner and S.Hellweg	Structure-Function Studies of Melanophore Stimulating Hormone (α-MSH and β-MSH) and their Analogs on Melanoma Plasma Membrane Allogeneic System: Competition with Frog Skin Melanophores	T.H.Sawyer, T.C.S.Wieg, C.R.Hewart, M.D.Bregman, S.B.Paller, M.E.Halley and V.H.Hardy
A Comparison of Low Energy Structures of Enkephalin Analogs	P.Mosvick and F.A.Muany	Vascular Receptors for Kinins	D.Negili, J.Harab, F.Marcos and S.Pi-Pierre
Identification and Characterization of α-Melanocyte Stimulatory Hormone (α-MSH) in Rat Brain, Human Brain and Human Cerebrospinal Fluid	T.L.O'Donoghue and S.W.Jacobowitz	Binding to the Parathyroid Hormone Receptor: Definition of Structural Determinants in the Amino-Terminal Region of the Nucleic Acid Necessary for Binding	M.Hessliatt, S.V.Segre, G.L.B Shepard and J.T.Forte, Jr.
Synthesis, Spectroscopic and Biological Properties of Delta Sleep-Inducing Peptide and Its Analogs	I.I.Mikhailova, A.S.Berggren, L.V.Ramakura, T.Ahalaikova, T.B.Dostko and V.T.Ivanov	Antitumor Activity of Melanocyte Stimulating Hormone: Evidence that there is the Determining Residue for Glucagon, Secretin, and Vasointestinal Polypeptide	D.E.Wright and M.Hedell
Regulation and Binding Studies of Substance P and Peptides Using Rat Brain Fractions and Mouse Plasma	R.Berger, E.Alsbrock, K.Fechner, M.Bischoff and S.Niedrich	Binding and Degradation Studies of Specifically Labeled α-MSH Derivatives Interacting with Mouse Melanoma Cells	A.B.Eberle, V.M.Krivanek and P.Schwyzer
Novel TRH Analogs with Increased Neuroendocrinological Activity	J.S.Dover, D.Bravetter, P.W.Dettmar, S.Metcalfe, S.A.Morgan and M.J.Hunt		

蛋白研メモ

ひとの動き

- ・畑安雄氏は、54年4月1日付で物理構造部門助手になりました。
- ・小林 祐次氏は、54年5月1日付で物性部門助手になりました。
- ・松浦良樹 物理構造部門助手は、54年4月1日付で結晶解析センター助手になりました。
- ・三原 勝芳 生理機能部門助手は、54年10月29日から55年10月28日までの予定で米国出張を継続されます。
- ・相本 三郎 ペプチドセンター助手は、54年12月3日から55年12月2日までの予定で米国出張を継続されます。
- ・宮崎 香 教務員は、54年9月1日から55年8月31日までの予定で米国に出張されました。
- ・辻本 太一郎氏が、54年4月1日付で事務長になりました。
- ・森本 常美氏が、54年4月1日付で共同利用掛長になりました。
- ・正田 豊弘氏が、54年4月1日付で会計掛長になりました。

蛋白研セミナー

55年3月までに予定されるセミナー

題	目	開催予定	担当者	担当部門
蛋白質と界面活性剤		54. 12. 11 ~12. 12	高木俊夫・白浜啓四郎	溶 液
DNA合成の制御とその応用		54. 12(中旬)	藤井節郎・服部 信 古江 尚	機能制御

細胞内情報系としてのカルシウム	55. 1. 28 ~1. 29	垣内史朗	生理機能
分子区別に関するセミナー	55. 3 (下旬)	泉 美治	有機
行動の情報生理学的解析	未 定	中川八郎・大村 裕	代謝

“蛋白質と界面活性剤” プログラム

1. はじめに 高木俊夫 (阪大蛋白研)
2. イオン性界面活性剤の溶解性と界面活性 白浜啓四郎 (佐賀大理工)
3. 大腸菌外膜蛋白質と SDS との相互作用：精製および再構成における利用 水島昭二 (名大農)
4. グラム陰性菌外膜に透過孔を形成する porin の孔形成能と各種界面活性剤中での挙動
中江太治 (東海大医)
5. コール酸、デオキシコール酸およびそれらのナトリウム塩の水溶液物性 師井義清 (九大理)
6. 非イオン性界面活性剤概論 中川俊夫 (神戸大医)
7. 非イオン性界面活性剤を用いたウィルス膜蛋白質の分離精製と再構成 小沢政之 (阪大蛋白研)
8. 酸化的リン酸化系の解体と再構成における界面活性剤の利用 曾根勇史 (自治医大)
9. ウシ赤血球膜蛋白質、バンドⅢの非イオン界面活性剤中での構造 牧野志雄 (名大農)
10. 界面活性剤を用いたミクロソームの電子伝達系の精製 今井嘉郎 (阪大蛋白研)
11. クロマトホア膜からの界面活性剤による光反応単位の高可溶性 西望 (阪大蛋白研)
12. 特異な物性を示す界面活性剤—両性、多官能性、二本鎖—辻井薫 (花王石鹼・栃木研)
13. リポソームと高分子イオンとの相互作用 古沢邦夫 (筑波大化学系)
14. リポソーム膜と界面活性剤の相互作用 井上圭三 (東大薬)
15. おわりに 浅野朗 (阪大蛋白研)

最近の話題

食品中の蛋白質に由来する opioid ペプチド

Endorphin をはじめとする内因性の opioid ペプチドが単にモルヒネ様活性を有するだけでなく、神経伝達物質として生体内で更に重要な役割を果たしていることが明らかになるにつれ、多くの研究者の関心が新しい opioid 活性物質の発見に向けられている。

小麦グルテンと精神分裂症との間に何等かの関係があるのではないかという報告¹⁾に着目した Klee らは、食物中の蛋白質が胃で消化される際に opioid 活性を有するペプチドが生成すると推測し、実際にグルテンおよび α -カゼインのペプシン分解物からイオン交換クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) などの手法で opioid 活性を持つペプチド画分を得た。特にグルテン

由来の物質の活性は [Met⁵]-enkephalin とほぼ同等であることを認めている。これらを外因性の opioid 物質として “exorphin” と命名しているが、まだ単一物質として得るには至っておらずその構造や生理活性については不明の点が多い²⁾。

一方、牛乳や乳製品中に opioid 物質が存在することを認めていた Teschemacher らは、市販カゼインペプトンからクロロホルム—メタノールで抽出される物質を活性炭及び Amberlite XAD-2 の吸着クロマトグラフィーと HPLC により精製して、Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile の構造を持ち、[Met⁵]-enkephalin に比べ 1/250 の活性を示すペプチドの単離に成功し、そのアミノ酸配列が β -カゼイン A2 の (60-66) 位に相当することからその物質を “ β -casomorphin-7” と命名し

た³。さらに、このペプチドは pronase, thermolysin, CPase A 及び B などでは全く分解されないが、CPase Y でより活性の高い β -casomorphin-5 (Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly) に変換されることも見出している。

これら食品蛋白質に由来する物質が実際に生体に吸収されて何らかの生理作用を与えるか否かについては今後の研究課題ではあるが、ペプシン分解により生成する点や、ある種のペプチドが直接腸管より吸収される事実を考え合わせるとこの推論もあながち否定することはできない。

(奨励会ペプチド研 岸田保雄)

- 1) F. C. Cohan, *Lancet*, **1**, 1031 (1979).
- 2) C. Zioudrou, R. A. Streaty, and W. A. Klee, *J. Biol. Chem.*, **254**, 2446 (1979).
- 3) V. Brantl and H. Teschemacher, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **306**, 301 (1979). ; V. Brantl, H. Teschemacher, A. Henschen, and F. Lottspeich, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **360**, 1211, 1217 (1979).

トリプシンによるブタインシュリンの ヒトインシュリンへの転換

ヒトインシュリンとブタインシュリンはB鎖のC末端(B-30)アミノ酸が1個異なるだけである(ブタのアラニンがヒトではスレオニンに変わっている)。両者ともB-29位はリシンであり、ほかにトリプシンで切断される塩基性アミノ酸としてはB-22位にアルギニンがあるのみである。したがって、文献的には古くからブタインシュリンをヒトインシュリンに変えようとする試みが数多く見られる。なかでも井上¹⁾の方法は、ブタインシュリンをトリプシン処理して得られる des B (23—30)インシュリンに合成ヒト型B (23—30)のペプチドを同じトリプシンを用いて縮合させヒトインシュリンとするもので、高純度の目的物が得られるのが特徴である。最近になって同じグループの森原²⁾は、このトリプシン法をさらに改良し、二段の反応でB鎖C末端のアラニンをスレオニンに変える方法を開発した。その原理は、まずブタインシュリンにCPase A を作用させてB鎖

C末端のアラニンのみを除去し、それに高濃度の有機溶媒の存在下大過剰の Thr-OBu¹を加えてトリプシンで縮合させ、生成物をよく精製したのちトリフルオール酢酸で処理してヒトインシュリンとするもので、多くの官能基を保護する必要がなく他のどの方法よりも簡便であり高収率である。

プロテアーゼをペプチド結合生成に使用する方法が次第に注目されているが、なかでも本研究は極めてユニークな例としてその実用化が待たれる。(奨励会ペプチド研 高田克巳)

- 1) K. Inouye, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 751 (1979).
- 2) K. Morihara, T. Oka, and H. Tsuzuki, *Nature*, **280**, 412 (1979).

Thymopietin 作用を示すペプチド

Thymopietin は49アミノ酸残基よりなる胸腺ホルモンで、T細胞系の分化を促す。以前からその(24—41)位に相当するペプチドに活性があることは知られていたが、今回、(32—36)位に相当するペプチド Arg-Lys-Asp-Val-Tyr (TP5) が合成されこの簡単なペプチドが thymopietin 本来の作用を示すことが見出された¹⁾。すなわち、*in vitro*系において、TP5は 10^{-3} — 10^{-6} Mの濃度でヌードマウスの prothymocyte の thymocytes への分化を誘導し、B細胞系の分化を抑制した。また *in vivo*で、脾臓リンパ球の autologous rosette-forming cells (ARFC, 幼若T細胞に由来)を分化させ、ARFC数を減少させた。

以上の結果及び合成アナログによる多くの知見から、TP5は thymopietin の活性中心であることが確認された。そのほか、TP5を静脈投与すると胸腺の退化に起因して免疫能が欠落した老化ラットの免疫能を回復させた例も発表されている²⁾。

入手困難な thymopietin の代用としてTP5の臨床的な活用が期待される。

(奨励会ペプチド研 西内祐二)

- 1) G. Goldstein, M. P. Scheid, E. A. Boyse, D. H. Schlesinger, and J. V. Wauwe, *Science*, **204**, 1309 (1979).
- 2) M. E. Weksler, J. B. Innes, and G. Goldstein, *J. Exp. Med.*, **148**, 996 (1978).

持続性ソマトスタチンアナログ——構造と活性

ソマトスタチンは分子内に38員環を有する環状ペプチドで、構造と活性の関係は数多くのアナログを用いてよく研究されている。環状部分のコンホーメーションは6位と11位のフェニールアラニンが疎水結合することで安定化され、又、8位のトリプトファンをD体に置換することで活性が増強することが知られている。更に7-10位のアミノ酸残基がレセプターとの結合に直接関与していることも知られている。

Veber¹⁾は、ドラッグデザインとして活性発現に不要なアミノ酸残基を除去し、持続性を持つ低分子アナログの合成を研究していたが、その1つとして26員環よりなる cyclo-(Aha^{*}-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe) を合成したところ天然型のもと同程度の活性を示すことを見出した。更にこのペプチドのフェニールアラニン残基をシステインに置換して得られた bicyclic な誘導体 cyclo-(Aha-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys) は、ガストリンの分泌抑制作用は弱い、グルカゴン、インシュリン、成長ホルモンに対する分泌抑制作用はもとのソマトスタチンのそれぞれ2.6, 3.5, 1.2-2.5倍の高値を示し、持続性にも優れていた。このことはソマトスタチンの7-10位のアミノ酸残基のみを含む化合物でもきちんとした立体構造を保持できればレセプターと結合して本来の活性を発現できるということを示しており、構造と活性の関係を知るうえで非常に興味がある。

実際に、最近、Long²⁾は、活性部位のみからなる短環アナログ Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys を合成し、insulinoma, glucagonoma, gastrinoma らの腫瘍性分泌異常患者に皮下投与(5 mg/日)したところ、12時間以上それらのホルモンの異常分泌をおさえることに成功した例を報告している。この様な方向からソマトスタチンが臨床応用される日も近いものと思われる。

*Aha; ω -aminoheptanoic acid

(奨励会ペプチド研 江村淳二)

- 1) D. F. Veber, *et al.*, *Nature*, **280**, 512 (1979).
- 2) R. G. Long, *et al.*, *Lancet*, **2**, 764 (1979).

LH-RHアナログによる避妊

1970年代初頭に発見されたLH-RHは、当初卵胞の成熟、排卵、黄体機能維持のために必須のものと考えられていた。しかし、高活性の持続性アナログが合成されるにおよびそれらが逆に排卵や卵の着床を阻害し、妊娠を中絶させる場合もあることが認められた¹⁾。

最近、高活性アナログのうち、[D-Trp⁶, des Gly-NH₂¹⁰]-LH-RH-ethylamide²⁾ および [D-Ser(Bu)⁶, des Gly-NH₂¹⁰]-LH-RH-ethylamide³⁾ を避妊の目的でヒトに投与した例が報告されている。前例は正常月経周期を持った女性の黄体中期に50 μ g のペプチドを1回または2回皮下注射した例で、いずれの場合にも次の月経の開始が2-4日早まり、血中の estradiol と progesterone の濃度が低下して luteolysis が起こったことを示した。後の例は毎日400 μ g または600 μ g のペプチドを鼻から吸収させる方法で投与し、27名の女性について完全に避妊に成功した例である。すなわち、21才から37才までの正常月経周期を持った女性27名(内23名は経産婦)に1日1回400 μ g (13名) または600 μ g (14名) のペプチドを3-6ヵ月間連続して鼻腔内噴霧させ、基礎体温、血中のFSH, LH, estradiol, progesterone 量を測定した結果、延べ89周期のうち2周期を除きいずれも無排卵であったことが確認された(排卵の起こった2例は噴霧器の故障のためであり、正常なものを取り替えると排卵が認められなくなった)。いずれの場合もペプチドの投与を中止すると直ちに正常な周期に戻り、副作用もほとんど認められなかった。同様の結果は別のグループによっても確認されている⁴⁾。ゴナドトロピンで前処理したラットの下垂体を切除してもこれらのアナログが卵胞の成熟を阻害することから、それらは卵巣に直接作用するのであろうと推定されている¹⁾。

(奨励会ペプチド研 森川忠則)

- 1) S.-Y. Ying and R. Guillemin, *Nature*, **280**, 593 (1979).
- 2) R. F. Casper and S. S. C. Yen, *Science*, **205**, 408 (1979).
- 3) C. Bergquist, S. J. Nillius, and L. Wide, *Lancet*, **2**, 215 (1979).
- 4) R. F. Lambe, I. Werner-Zodrow, A. Darragh, and M. Mall-Häfeli, *Lancet*, **2**, 801 (1979).

PRF · NEWS

最近ライフサイエンスの領域ではペプチドに関連した興味ある論文が毎月数100編、1000を超える雑誌に分散して発表されています。私達は皆さんに代わってそれらの論文を選び出し、目を通して分類整理後、PEPTIDE INFORMATION誌として発行しています。しかも、今この2次情報誌の機能が電算機の導入により大きく変わろうとしているのです。まだご利用になっていない方々のためにその一端をご紹介します。

★PEPTIDE INFORMATIONの編集基準と特徴

1 月々発行される約1000の学術雑誌を調査の対象としています。なかでも重要な論文の発表頻度の高い120誌をKey-Journalとして直接航空便で入手し、当研究所員全員で調査しています。Key-Journalのリストは、PRF, Vol. 4, No. 2にあります。

2 選別した各論文については、電報文的な抄録を作成し、書誌事項と共に読みやすいように編集して1ヵ月以内に発行いたします。ご利用の方は、この抄録を眺めれば1時間足らずの間に1ヵ月分600編に及ぶ論文のすべてに目を通すことができ、必要な論文をチェックすることができます。

3 毎号に著者名索引および事項索引、化合物索引がついています。後2者の索引は索引用語として25の事項名、38の化合物名を予め選んでおいて作られたものです。次のような場合などには大いに役立ちます。

- ・ HPLCやアフィニティークロマトグラフィーに関する論文を集めたい
- ・ X線解析、NMRなどの文献を集めたい
- ・ 一次構造の決められたペプチドや蛋白質の文献を知りたい
- ・ ラジオイムノアッセイや酵素イムノアッセイに関する文献を集めたい
- ・ 各種のペプチドホルモン、脳内ペプチドに関する総説を書きたい
- ・ 特定の研究者の論文を発表のつど集めたい

★一次構造のデータの収集と検索

収集した論文から、毎月新たに決定された一次構造のデータを選び出し、そのつど電算機に入力しています。なお、現在既知構造のデータの入力も進んでいます。ホルモン関連のデータは既に入力が終わり、その他の蛋白質や酵素など2000のデータも今年中には入力できる予定です。この作業が終了しますと、特定のアミノ酸配列や組成を指定すればそれに関連した既知のペプチド、蛋白質の構造式、起源、文献名などが直ちに検索できるようになります。会員の皆様に対しては近くこれらの検索サービスもお引き受けいたしますのでご期待下さい。

財団法人 蛋白質研究奨励会

新製品の販売および価格変更のお知らせ

ペプチダーゼ

当研究所では、合成ペプチドの純度検定や天然物の構造決定に有用なペプチダーゼを取り揃え、順次発売することになりました。その第一弾として、青カビ菌の Carboxypeptidase P (宝酒造社製) を発売いたします。本品は高純度再結晶品で、安定化のため重量比30%の sodium citrate と共に凍結乾燥してあります。L-アミノ酸残基に特異的に作用し、プロリンの結合もよく切断いたします。

そのほか、Carboxypeptidase Y, Thermolysin, Aminopeptidase M も取り扱いますのでご利用下さい。

蛍光性酵素基質

Post-proline Cleaving Enzyme, Renin および血清や各種臓器中の Collagenase-like Peptidase の活性測定に有用なMCA型基質3種類を新たに発売いたします。いずれも財団法人蛋白質研究奨励会ペプチド研究所にて開発し、昨年及び今年の生化学会にて発表したもので、微量の酵素を感度よく定量することができます。

生理活性ペプチド

ネズミの食欲を抑える Anorexigenic Peptide および Bradykinin の RIA に有用な [Tyr⁸]-Bradykinin を追加発売いたします。

価格等については別紙をご覧ください。

価格変更のお知らせ

製造費高騰のため、止むなく Code 1020 の Water-soluble Carbodiimide の価格を下記の通り値上げしなければならなくなりました。悪しからずご了承下さい。

Code 1020	Water-soluble Carbodiimide	5g	¥ 4,500
	1-Ethyl-3-(3-Dimethylaminopropyl)-	25g	¥ 15,000
	Carbodiimide	100g	¥ 55,000
	WSCD		

株式会社 ペプチド研究所

PRF

Vol. 4 No. 3 1979. 12

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