

PRF'

蛋白質研究奨励会ペプチド研究所報 Vol. 5 No. 2 1981. 11.

赤堀四郎先生八十才賀寿 日米ペプチドセミナー開かる

大阪大学理学部教授 芝 哲夫

日米ペプチドセミナーを日本で開催したいという強い提案が米国のペプチド化学者から申しこまれたのは5年前であったが、その後日本側で準備を進めた結果、本年1月20日から3日間大阪大学蛋白質研究所において、The Japan-U.S. Peptide Seminar. Synthesis and Conformation of Peptides. In Commemoration of the 80th Birthday of Emeritus Professor SHIRO AKABORIと銘打って開催することができた。米国側のオーガナイザーとして、E. R. Blout, M. Goodman両教授、日本側からは、榎原俊平、宮沢辰雄、芝哲夫がその衝に当って、円卓会議形式のセミナーが計画された。

米国からは上記の両教授の他に、D. Kemp, M. Ondetti, J. Meienhofer, J. Schellman, K. Kopple, H. Scheragaの各教授が来日され、日本からは上記3名の他に、藤野政彦、井上健、泉屋信夫、京極好正、永井右近、大川幹次、矢島治明がセミナーメンバーとして参加した。さらに日米以外から、G. T. Young(英國), R. Schwyzer(スイス), S. Fermandjian(フランス), J.-I. Niu(中国)の4名を招待して、小規模ながら日米を中心とする国際セミナーとなった。なお、西独のTh. Wieland, E. Wünsch両教授は招待を受諾されながら、ともに止むを得ぬ事情で来日できなかったのは残念であった。会議は連日充実した討論を盛りこみ、日を追ってなごやかな雰囲気の中で行なわれ、赤堀先生も終始御出席を頂いた。

本セミナーでの演題および報告内容は本年9月発行の*Biopolymers*誌に記念特集号としてまとめて発表刊行されているのでここでは省略する。多数の参加者が集まる国際会議も勿論必要であって有意義ではあるが、少数の参加者が数日行動をともにして、ペプチド化学のあるテーマについて十分討論し合うのも貴重な価値と捨てがたい味がある。世界各国から対等に参加できるペプチド化学国際会議の設立も重要な課題ではあるが、それとは別に今回のような円卓セミナーを今後も是非続けたいというのが会を終った後の参加者の一致した希望であった。それによって、次回は1984年に米国で開かれる予定が話し合われた。なお本セミナーは日米32企業の基金援助を得、財団法人蛋白質研究奨励会のスポンサーで行なわれたもので、参加者にかわりここに厚く御礼申し上げる。

セミナーの最終日に、米国のThe Squibb Institute for Medical ResearchのMiguel A. Ondetti博士が講演の最後にペプチド化学の未来を占う機智に富んだ興味ある挨拶をされた。これを日本語に訳して以下に紹介する。

オンデッティ博士は挨拶の前置きに未来予測の話をすれば面白いであろうと思いつかれて、講演の前夜、大阪市内でのパーティーの後で日本の占いの水晶球を買い求められた。博士がその水晶球を眺めていると次のことが浮かび上がってきたといわれた。

1980年代には日本におけるペプチド合成は最高の状態に達して、遂に岸義人教授の後に続く日本のペプチド化学者が由緒あるアイビーリーグの大学、そしてさらに米国の残りの大学のすべての化学教室を支配し始めた。その頃、ペプチド化学は複製DNAの問題に次いで最も流行的な魅力ある科学的研究分野となっていた。すべてのIUPAC会議はペプチド化学者によって占められてしまつて、1995年の大阪におけるIUPAC会議では、1995年は“dull bond”（ペプチド結合の意）の年であると宣言された。D.バートン教授はこの頃矢島博士の研究室に雇用されて客員教授の席が与えられていた。

その間、ハーバード大学ではブラウト教授は今や日本人のポストドックだけに囲まれて環状ペプチドの研究を続けていた。1999年に至り、彼は空間充填型分子モデルでは完全な球になるような三次元的な環状ペプチドの完全合成に成功した。この分子をどの方向から見てもアミド結合が見えるだけで、すべての側鎖は分子の内部にたたみこまれていた。しかし残念なことに、彼はこの報告を発表できなかった。というのはその5年前

にシェラガ教授は日本製のポケット型ミニコンを使って、そのような構造はエネルギー的に絶対極限状態にあって、作るや否や爆発するからその存在は不可能であることを示していたのである。うわさによるとブラウト教授は3人のポストドックを失い、以後その研究計画を続けるために学生を得ることができなくなつたそうである。このサンプルのわずか $10\text{ }\mu\text{g}$ がペプチド合成における過去のアメリカの栄光を記念するためにフォートノックスの地下室に安全に保存された。

ブラウト教授は2001年には球形環状ペプチドをあきらめ、シェラガ教授の提案によって β -ターンを許容するすべてのアミノ酸を使って立方体環状ペプチドを合成することに決めた。最初の合成物はシェラガシジンと名づけられ、その計算された構造——完全にX線構造と一致したが——のスライドは世界至るところのすべてのペプチド化学の学会で使われて投影された。このような栄誉はかつてのシュヴィツァー教授のグラミシジン以来なかったことである。

不幸にしてブラウト教授はその仕事の成功のきなに彼の退職手当についての心配を始めなければならなかった。なぜならハーバード大学の財政状態はその時大混乱に陥っていたからである。ハーバード大学総長は遂に大学基金を複製DNAによる蛋白質合成を行なっている私的投機事業に投資することを承諾した。しかしながらその複製DNA事業は大失敗したので、その基金のすべては失われた。

21世紀のはじめまでにすべての蛋白質は矢島教授の研究室においてフラグメント縮合法によって合成された。矢島教授はその頃、三井と三菱と一緒にしたよりもさらに大きい巨大な財閥となったペプチド合成専門の大合同会社の頭領となっていた。この会社から合成品の完全活性インターフェロンがグラム22円で販売されていたが、当時5ドルは24円になっていた。さらにポリサッカリド鎖が結合したインターフェロンも購入することができた。というのは一部の人々はなお炭水化物が全活性の発現に必要であると信じていたからである。

私はこの水晶球で見たことに全く肝をつぶしてしまって、次にサンディエゴのカリфорニア大学では一体何が起こっているかを見ようとした。グッドマン教授は米国で発



懇親会場におけるOndetti博士(右はSchwyzer博士)

Partial Sequencing of Proteins by Gas Chromatographic Mass Spectrometry	N.G.Herlihy, N.J.Royal, S.A.Carr, and A.Bisman	Biologically Active Conjugates of ACTH and Cytoytic Drugs: Properties of ACTH Analogs Containing Dauoxotrubin
Size Exclusion HPLC as a Novel Tool in Peptide Synthesis	V.T.Ivanov, V.I.Degtyarev, V.V.Ulyashin, and I.I.Nikhaeva	Oxytocin-Dependent Phosphorylation of Myosin Light Chain in Mammary Epithelial Cells
Chemical Cleavage of Tryptophanyl and Tyrosyl Peptide Bonds via Oxidative Halogenation Mediated by Cu(II) and Cu(III)	A.Fontana, D.Baldoppo, C.Grandi, and M.Tamborini	Conformation-Activity Studies of a Melanocyte Stimulating Hormone: Synthesis of a Cyclic α-Melanotropin Exhibiting High Potency and Full Biological Activity
Selectivity Effects in the Reversed Phase HPLC Separation of Polypeptides and Proteins on Small and Large Pore Chemically Bound Alkyl Silicas	N.T.N.Hearn, R.Gregg, P.Stanton, and B.L.Karger	Synthesis of Very Hydrophobic LH-RH Analogs
C-Terminal Trinitiation of Peptides: Re-Evaluation of a New Method for Sequencing Oligopeptides Using RP-HPLC	J.Spiess, R.Lee and H.Heil	Design of Antagonists of In Vitro Antidiuretic Responses to Arginine Vasopressin
Optimization of Peptide Diastereoisomer Separation using RP-HPLC	Y.Shinohigashi, F.J.Munson, T.Costa and Hsiao-Chia Chen	Effects of O-Alkylated Analogs of Oxytocin and Vasopressin Acting as Inhibitors on Human and Rat Myometrial Activity
Quantitative Analysis of Autoradiographs using MCIDAS	K.A.Cakle and R.D.Bremel	Piperazine Enkephalin Analogues
Isolation and Primary Structure of Different Forms of Urotensin II (Fish Neuropeptide)	T.Ichikawa, D.McMaster and K.Lederis	Effect of Pharmacologic Manipulation of Central Dopamine Neurons on Striatal Enkephalin and Enkephalin Precursor Levels
Peptide Hormone Mechanism of Action: A Functional Map of the Parathyroid Hormone Molecule	M.Rosenblatt	On the Metabolic Breakdown of LH-RH by Renal Tissue
Hormone Regulated Phosphorylation of ATP-Citrate Lyase	J.L.Palmer, M.W.Pierce and J.Aruruch	Preparation and Characterization of Lysine ¹² Monomethylated Glucagon
Polypeptide Hormones: Intracellular Receptors and Internalization	B.I.Passer, M.N.Khan, R.J.Khan, and J.J.M.Bergeron	Duodenal Peptide, Co-Purifying with Porcine CCK-FC which cause acute Pancreatitis in Mice
In Vivo and in Vitro Studies with Glucagon Inhibitors	V.J.Hruby, H.D.Bregman, D.G.Johnson, D.Uliching and D.Trivedi	The Effect of Reaction with Sugars on the Bioactivity and Immunoreactivity of Peptide Hormones
Extramatic Production of Photosensitive Peptide Hormone Derivatives	J.J.German and J.E.Folk	M.Knight and C.A.Tammings
The Insertion of Sulfhydryl Groups into Glucagon and their Use in the Semisynthesis of New Glucagon Derivatives	D.E.Wright and M.Robell	M.Odeberg, J.Kamak, A.Kobayashi, Y.Ochiai, T.Kilin, J.Sato, & W.H.Sawyer
		F.Melin, H.Wihlborg, L.Carlsson, G.Lindberg, L.-E.Larsson, and M.Akerlund
		M.W.Moon, K.A.Lahti, P.F.VonVoigtlander and J.Samama
		M.A.Steffler-Stevenson, F.Carone, G.Floret and D.Peterson
		D.H.Mac, R.D.England, D.E.Harris, S.A.Craig, J.W.Hall, D.J.Williams and R.S.Cord
		H.Evans, J.Herman-Taylor, V.Mutt, D.Rainbridge & D.Grant
		F.H.Corrin, N.E.Hartley, I.A.C.F.Robinson, L.Tarelli and C.A.White

蛋白研メモ

ひとの動き

- ・池中一裕 氏は、55年10月1日付で機能制御部門助手になられました。
- ・相本三郎 ベプチドセンター助手は、55年10月1日米国より帰国復職されました。
- ・三原勝芳 生理機能部門助手は、55年11月6日米国より帰国復職されました。
- ・山田道之 氏は、56年4月1日付で生合成部門助教授になられました。
- ・菅田宏 物性部門助手は、56年4月1日付で助教授になられました。
- ・松尾雄志 生合成部門助手は、56年4月1日付で香川医科大学医学部助手になられました。
- ・岡山繁樹 九州大学教養学部教授と、奥達雄 九州大学農学部助教授は、56年4月1日付でそれぞれ蛋白質機能評価部門教授、助教授として併任されました。
- ・松嶋義文 氏は、56年4月1日付で事務長になられました。

- ・成田耕造 化学構造部門教授は、56年2月21日死去され、4月14日に研究所葬が行なわれました。なお、11月26、27日に追悼シンポジウム“蛋白質の構造および機能研究の新しい視点”が阪大蛋白研にて開催されます。詳しくは蛋白研化学構造部門までお問い合わせ下さい。

蛋白研セミナー

昭和57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
蛋白質の構造および機能研究の新しい視点	56. 11. 26, 27	赤堀四郎・角戸正夫 池中徳治・泉 美治 倉橋 潔・崎山文夫	化 学 構 造
癌の生化学的研究	56. 11	高橋泰常・山科郁男 藤井節郎	機 能 制 御
脳内活性ペプチドとその受容体	56. 12. 4, 5	猪木令三・松尾寿之 矢内原昇・中川八郎	代 謝
反応における分子区別機構	56. 11	田井 晰	有 機 化 学
細胞内プロテアーゼの生物学的役割	56. 11	村地 孝・堀尾武一	酵 素 反 応
酵素の構造と触媒機能の関連 —物理化学的アプローチー(仮題)	56. 11又は 12	森野能昌・崎山文夫	化 学 構 造
止 血 機 構 ーその増幅と制御ー	56. 12. 1, 2	神前五郎・青木延雄 岩永貞昭・藤井節郎	機 能 制 御
生物リズムと生物時計Ⅱ	56. 12. 25	本間運隆・林 伸一 中川八郎	代 謝
生化学におけるX線回折学	56. 12	角戸正夫・田中信夫 安岡則武	物 理 構 造
抽出単離、保存等に伴うタンパク分子の変質とその分子的機作	56. 12	林 力丸・徳重正信 崎山文夫	化 学 構 造
血清アルブミン ーその構造と機能ー	57. 1	青木幸一郎・寺田 弘 高木俊夫	溶 液
PFの生体高分子への応用	57. 1	飯高洋一・角戸正夫	物 理 構 造
ホルモンに対する応答機構	57. 1	奥田拓道・中川八郎 藤井節郎	機 能 制 御

結晶解析研究センターについて

結晶解析研究センター長 角 戸 正 夫

昭和53年4月に蛋白質研究所附属施設として「結晶解析研究センター」の設置が認められました。その後創設のための諸準備に追われつつ、早やその年次計画4年の最後の年となりましたが、現在すでに研究所西側の台地の上に約1500m²の新館が建設され、X線回折計、電子計算機をはじめ諸設備の大部分が設置され、活発にその活動を始めておりま

す。

かつて昭和35年、わが国の有機化合物を主とするX線結晶解析学の創始者である仁田勇先生の本学理学部教授御退官を記念して「結晶解析研究施設」の設置運動を開始し、その後結晶学研究所設置要求に換えられた時期も経て、やっと18年目に「蛋白研附属・結晶解析研究センター」として日の目を見たことになります。今、日を追うごとにこのセンターが成長していく様子を身近に見ながら無上の満足感を覚えると共に、今日までこのセンター設置に直接、間接に御援助いただいた赤堀四郎先生をはじめ当研究所、大学当局、文部省などの要路の方々に対して感謝しております。

さてこのセンターの設置目的は何よりもまず蛋白質・酵素をはじめとする生体関連物質のX線回折による研究を格段に推進することにあります。物理構造部門は、長年の蛋白質X線解析の伝統をもち、1972年（昭和47年）には、日本ではじめてカツオ心筋チトクロームCの高分解能解析を完成したという輝かしい実績をもっておりましたが、高速高分解能の単結晶自動回折計とACOS700電子計算機システムを中心とする機器が設置されたことで研究は格段に進歩いたしました。タカアミラーゼA、プラントフェレドキシン2種類、チトクロームC₃の分子模型が完成し、リバーゼ、リゾチームの解析がすでに最終段階に入っており、現在わが国における蛋白質のX線解析の大半はこの研究所およびこの研究センターによってなされたものであることに大きい誇りをもっております。溶液内での酵素の挙動を研究したり、また通常の蛋白質よりさらに巨大な単位格子をもつウイルスの解析に挑戦するために、超高輝度X線発生装置、小角散乱測定器機、回折写真用カメラ類および高速度測光装置などを購入し、実験を進めております。

X線解析法の理論的・実験的研究もセンターの重要な研究テーマです。蛋白質を対象とした異常分散法・分子置換法などの新しい位相決定法を応用了したプログラム開発を進めています。計算機に接続したグラフィックディスプレイシステムを利用し、蛋白質の立体構造を図示して構造を詳細に検討したり、基質と酵素の相互作用を研究するシステムや、構造解析のために電子密度図を図示し、モデルをフィットさせるプログラムなどを開発し利用しております。また一般有機化合物の分子構造解析については、当センターの機器、計算機および完備した解析用プログラムを一貫システム化し、全く自動的に構造を解析するシステムの開発とも取りくんでいます。低分子化合物の解析はあまり人手をかけずに行なえるようになりましたが、これを計算機システムを用い、データ測定から結果の表示まで研究者の介入なしに行なおうとするものです。既にその一部は可能となりましたが、如何なる試料でも対応できる完全自動化は容易なことではなく、その理想を追って開発に努力しております。

センターの業務的な仕事の一つにデータベースがあります。X線解析の行なわれた有機化合物・有機金属化合物の立体構造データは、イギリス・ケンブリッジ大学において

世界的な規模で集められています。また、蛋白質・核酸などのデータは、アメリカ・ブルックヘブン国立研究所において収集されています。結晶解析研究センターは、これらのデータの日本におけるサブセンターとしてデータの受け入れ、国内での頒布という業務を行なっています。さらにこれらをセンターの計算機の外部記憶に収納し、容易に検索利用できるシステムを開発しております。

この研究センターの活動の現状は以上のとおりですが、本センターは単に阪大・大阪近郊の研究者の便に供するのみでなく、広く日本の結晶学研究者の利用にも供せられるもので、どうか所内外の多くの研究者の皆さんのがこれを十分に利用され、同時にそれぞれの専門の立場からこのセンターの機能の中のどこかの部分に協力し、皆の力でこのセンターを育て発展させていかれるよう切に御願い致します。

以上当センターの現状について報告しましたが、このセンター設置の最大目的である本来の研究業務はもちろん、諸設備共同利用の御世話、分子構造解析の依頼の実行、分子構造情報処理事業の推進など对外活動や、さらにX線結晶解析の教育・普及から極めて多い視察、見学者の御世話に至るまで、当センターの人員、センター長 角戸は別として、担当の助教授 安岡則武、助手 松浦良樹、楠木正己、技官 阪口健一、技術補佐員 吉田一世らの多忙さが察せられます。しかしながらこの多忙さこそ誠に有難いことで、このセンターが単なる機械の陳列場ではなく、これを動かす有能な研究者達の業務処理が信頼されていること、また事実上この分野における日本および世界のセンターとして活躍していることの証左ではなかろうかと思っています。

どうか所内外のできるだけ多くの人々に有效地に利用されますよう御願いして筆をおきます。

最近の話題

ジフテリアトキシンの合成フラグメントを抗原とする抗ジフテリアワクチンの調製

ジフテリアトキシンはジフテリア菌により產生される分子量62000のポリペプチドであり、動物の皮膚壊死を引き起こさせ、又10数ngでモルモットを致死させる菌体外毒素である。多くの研究者によりこの毒素に対する抗血清が作られているが、抗毒素効果を合わせ持つ抗血清はそれほど多くは得られていない。

Audibertらは¹¹、毒性に関与している活性部位のフラグメントを抗原として用いれば抗毒素活性を持つ抗血清が効率良く調製できると考え、この毒素のジスルフィド結合近辺の下記アミノ酸配列を持つ数種のオリゴペプチドを合成した。

Cys¹⁸⁶-Ala-Gly-Asn-Arg-Val-Arg-Arg-Ser-Val-Gly-Ser-Ser-Leu-Lys-Cys²⁰¹

これらの合成ペプチドを牛血清アルブミンに結合させモルモットを用いて抗血清を作らせたところ

Gly¹⁸⁸—Cys²⁰¹の14-ペプチドを用いると5匹中4匹までのモルモットから充分に力値の高い抗血清が得られた。しかもこの抗血清はジフェリアトキシンの皮膚壊死作用を完全になくし、又0.5mlの血清がモルモットの致死量の2倍の毒素を無毒化させることができた。このように化学的に合成したペプチド抗原を使用して抗毒素活性を持つ抗血清の調製に成功した例は初めてであり、この研究を更に進めることにより合成物による完全な抗ジフェリアワクチンの開発も真近いようと思われる。（奨励会ペプチド研 岸田保雄）

- 1) F. Audibert, et al., *Nature*, **289**, 593 (1981).

微量の混入物による生理活性の誤認

1978年Wyeth Laboratories社のグループは、des Ala¹, Gly²-[His⁴⁻⁵, D-Trp⁸]-ソマトスタチンを合成しそれがGHのみでなくグルカゴンの分泌も長期にわたって抑制することを見い出した¹⁾。その後彼らは、この物質を継続してラットに投与するとLHの放出や排卵の促進などLH-RH様の作用をも示すことを認め、ソマトスタチン誘導体の興味ある性質として報告した²⁾。この事実に不審をいだいたSalk Instituteの研究者らは同社から種々のLotの製品をとり寄せて調べたところ、ある特定のLotの製品にのみLH-RH様の作用が認められることをつきとめた。その後それらの製品についてHPLC及びRIAによる詳細な検討が加えられた結果、遂に特定のLotの製品中に当時同時に合成されていた強力な作用をもつLH-RHアナログが0.06%混入していたことが明らかとなり、一件落着となった³⁾。このように微量のペプチドが他の製品中に混入する可能性はどこにでもありうるわけで、各種の生理活性ペプチドを同時に取り扱う者にとっては深く心すべき教訓である。（奨励会ペプチド研 森川忠則）

- 1) D. Sarantakis, J. Teichman, R. Fenichel, and E. L. Lien, *FEBS Lett.*, **92**, 153 (1978).; E. L. Lien, J. Greenwood, and D. Sarantakis, *Diabetes*, **28**, 491 (1979).
- 2) F. J. Bex, A. Corbin, D. Sarantakis, and E. L. Lien, *Nature*, **284**, 342 (1980).
- 3) F. J. Bex, A. Corbin, D. Sarantakis, and E. L. Lien, *Nature*, **291**, 672 (1981).

ACTH放出因子(CRF)の単離と構造決定

視床下部中にACTH放出因子(CRF)が存在するということは古くから多くの人々によって認められその本体が追求されてきたが、これまで誰も真のCRFを見つけることはできなかった。最近米国Salk InstituteのValeら¹⁾は、以前GuilleminらがLH-RHを単離する時に採取した羊49万頭分の視床下部抽出物の別の区分からピコモルオーダーの濃度でCRF作用を示す物質の単離に成功し、それが下に示すような41アミノ酸残基からなるペプチドアミドであることを確認した。

Ser-Gln-Glu-Pro-Pro-Ile-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Met-Thr-Lys-Ala-Asp-Gln-Leu-Ala-Gln-Gln-Ala-His-Ser-Asn-Arg-Lys-Leu-Leu-Asp-Ile-Ala-NH₂

この構造は合成によても確かめられ、合成品の0.03~3 μg/kgをラットに静注すると血中のACTHやβ-endorphinの濃度が急速に5~20倍上昇することが確認された。同時に合成された種々誘導体を用い構造と活性の関連についても検討されたが、それによると、H-(1-39)-NH₂, H-(1-41)-OH, H-(10-41)-NH₂では活性が1/1000に低下するが、その反面Ac-(1-41)-NH₂, H-(4-41)-NH₂はほとんど100%活性を保持していること、Met²¹が酸化されると活性が1/10に低下することなどが確かめられている。なお、このCRFの構造は1979年或種のカエルの皮膚から単離されたSauvagine(40アミノ酸残基からなるペプチド)²⁾とよく似ており、実際 Sauvagine にも同様のACTHやβ-endorphin放出作用があることも確かめられている。また Sauvagine は強い血圧降下作用をもつと言われているが、CRFにもこの作用があり、麻酔ラットに80 μg/kgを注射すると2時間にわたり血圧が87mmHgから42mmHgに低下したという。

この様に極めて興味ある種々の生理作用をもったCRFが実は41アミノ酸残基からなる長鎖ペプチドであったことは全く意外であるが、これでまた脳内ペプチドに新しい重要なメンバーが1つ加えられたことになる。（奨励会ペプチド研 木村皓俊）

- 1) W. Vale, J. Spiess, C. Rivier, and J. Rivier, *Science*, **213**, 1394 (1981).; J. Spiess, J. Rivier, C. Rivier, and W. Vale,

- Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **78**, 6517 (1981).
- 2) P. C. Montecucchi, A. Henschen, and V. Erspamer, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **360**, 1178 (1979).; V. Erspamer and P. Melchiorri, *Trends Pharmacol. Sci.*, **20**, 391 (1980).

Conus geographus の毒液からの神経毒ペプチド
海産の軟体動物 *Conus geographus* から3種の神経毒ペプチドが単離され下記のごとく構造決定された¹⁾.

Conotoxin GI : Glu-Cys-Cys-Asn-Pro-
Conotoxin GIA : Glu-Cys-Cys-Asn-Pro-
Conotoxin GII : Glu-Cys-Cys-His-Pro-

Ala-Cys-Gly-Arg-His-
Ala-Cys-Gly-Arg-His-
Ala-Cys-Gly-Lys-His-

Tyr-Ser-Cys-NH₂
Tyr-Ser-Cys-Gly-Lys-NH₂
Phe-Ser-Cys-NH₂

これら3種のペプチドは同程度の毒性を示し、脊椎動物の神経筋接合部に作用してアセチルコリンのレセプターへの結合を阻害する。各分子はそれぞれ2組のジスルフィド結合をもっているが、まだ結合様式は明らかにされていない。それらは一度還元し再酸化すると活性を失うとのことである。従ってこれら3種のペプチドは特定の高次構造をもった前駆体の開裂により導かれたものと思われる。

類似の作用をもったヘビ毒がいすれも60個以上のアミノ酸からなるのに比べると conotoxin 類の構成アミノ酸数は非常に少ないので、神経毒の構造と活性の関連、作用機構等を研究するのには恰好の素材である。(奨励会ペプチド研 西内祐二)

- 1) W. R. Gray, et al., *J. Biol. Chem.*, **256**, 4734 (1981).

2位にD-アラニンを有するエンケファリン様オピオイドペプチドの単離と構造決定

最近南米産カエル *Phyllomedusa sauvagei* の皮膚から非常に活性の強いエンケファリン類似オピオイドペプチドが単離され、Dermorphin と名

付けられ、その構造が Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser-NH₂ と決定された¹⁾。一方ブラジル産カエル *Phyllomedusa rhodei* の皮膚からも Dermorphin 及び [Hyp⁸]-Dermorphin が単離された²⁾。これらのペプチドのラット脳室内投与による鎮痛活性はいずれもモルフィンの1000倍以上であるという。この様に D-アミノ酸を含むペプチドが脊椎動物から単離された例は初めてであり、しかもその存在位置がエンケファリンの活性を高めるのに有効とされている2位であることは極めて興味深く、自然の進化の妙に感嘆させられる。

(奨励会ペプチド研 芳澤久美子)

- 1) P. C. Montecucchi, R. De Castiglione, S. Piani, L. Gozzini, and V. Erspamer, *Int. J. Peptide Protein Res.*, **17**, 275 (1981).
- 2) P. C. Montecucchi, R. De Castiglione, and V. Erspamer, *ibid*, **17**, 316 (1981).

ヒトアンジオテンシンⅠ端部分の構造

アンジオテンシンⅠはアンジオテンシンⅠのN端部分に存在しレニンにより切断されて遊離するが、この前駆蛋白質の全構造はまだ明らかにされていない。ただ1957年 Skeggs らは¹⁾、ウマの粗アンジオテンシンⅠをトリプシン処理するとアンジオテンシンを含むテトラデカペプチドが遊離しそのC末端がセリンであることを示した。このセリン末端がトリプシンで切れた理由はわからぬが、セリンの側鎖水酸基にアルギニン又はリジンのカルボキシル基がエステル結合でつながっているものと考えられている。Lee らは²⁾、ブタの前駆蛋白質をアルカリ処理することによっても同様のテトラデカペプチドが得られることからセリンエステル説を支持した。最近 Tewksbury らは³⁾、ヒトアンジオテンシンⅠ端部分を精製し糖が結合している14位を除き N 端25位までの構造を下の様に決定した。この構造はこれまで知られていたウマのテトラデカペプチドと多少異っている。(奨励会ペプチド研 熊谷伸一郎)

ヒト : Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-
ウマ : Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-
(ブタ)

Leu-Val-Ile-His-Xxx-Glu-Ser-Thr-Ser-
Leu-Leu-Val-Tyr-Ser-----
Glu-Gln-Leu-Ala-Lys-Ala-Asp-----

- 1) L. T. Skeggs, J. R. Kahn, K. Lentz, and N. P. Shumway, *J. Exp. Med.*, **106**, 439 (1957).
- 2) H. J. Lee and I. B. Wilson, *Biochim. Biophys. Acta*, **243**, 530 (1971).
- 3) D. A. Tewksbury, R. A. Dart, and J. Travis, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **99**, 1311 (1981).

Human big gastrin 及び Pig gastric inhibitory polypeptide (GIP) : アミノ酸配列の訂正

二つの消化管ホルモン human big gastrin と pig GIP についてその一次構造が相次いで訂正された。

Gastrinについては、1971年 Dansyl-Edman法、固相 Edman 法等により34個のアミノ酸残基からなるペプチドであることが確かめられ、のちにその構造式に従って Wünsch らが合成を行ない、得

られたペプチドがクロマトグラフィー的にも生理活性的にも天然物と同一であることが確認されていた。最近になってその合成品はブタの big gastrin を用いて作られた N 端付近に特異的な抗体に対し天然物とやや異なる挙動を示すことから一次構造の再検討が行なわれ、His⁷ → Pro に、Ser⁹ → His に訂正された。このことは同時に合成とラジオイムノアッセイにより確認された¹⁾。

GIPについても1971年43個のアミノ酸残基からなる構造が提出されていたが、その後その式に従って合成したペプチドが生理的にも免疫学的にも天然物よりやや低い活性しか示さないことが明らかとなり構造が再検討された。その結果、29、30位に存在するとされていたグルタミンが実は1個であり、GIPは42アミノ酸残基からなることが明らかとなった。同時に(3-42)位に相当するペプチドも天然の GIP 画分に存在することが確かめられた²⁾。

(奨励会ペプチド研 倉野義裕)

- 1) A. M. Choudhury, et al., *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **361**, 1719 (1980).
- 2) H. Jörnvall, et al., *FEBS Lett.*, **123**, 205 (1981).

PRF・NEWS

資料室からのお知らせ

☆ペプチド情報友の会とそのサービス範囲の拡大

当研究所資料室では、1979年以降月刊二次情報誌 PEPTIDE INFORMATION の編集をはじめ各種の業務を電算機によって行なっています。それに伴ない蓄積されたペプチド、蛋白質に関する各種のデータを縦横に利用できるようになりました。従来から、PEPTIDE INFORMATION のご購読には単に雑誌だけを年間購読する方法と“ペプチド情報友の会”に入会していただく方法とがありました。来年から友の会の皆様にはこれらの蓄積したデータや情報を開放いたしますのでどうか有効にご利用下さい。

またこの際、年間購読の方々も友の会にご入会されますようお勧めいたします。

友の会々員の皆様への主なサービス内容は次の通りです。

(1) PEPTIDE INFORMATION (PI) の送付 この情報誌には、ライフサイエンス領域の学術誌1000誌を当研究所員全員が分担調査して集めたペプチドに関する全論文が収録されています。特にペプチドに関する論文の多い120誌は“主要誌”として航空便で入手しているため、収録が早いのが特長です。これら文献はその内容により“総説、物理化学、合成化学、生物化学、薬学、医学”等の6分野にわけて編集され、電報文型の抄録がつけられています。会員の皆様にはこの情報誌が無料で送られます。主要誌の明細は **PRF** Vol. 4, No. 2、情報誌の詳細については 情報管理 Vol. 19, No. 11 をご覧下さい。

(2) 文献の複写サービス PIに収録されている文献は全て原報を保管すると共に、ペプチドに関する過去の文献も約6万件を収集整理しており、これら文献の複写サービスを行ないます。PI発行(1975)以降は7桁の番号が各文献につけられ、たとえば0703119はPIの7巻3号119番の文献を示します。過去の文献については6桁の文献番号がついていて原報との対応は“ペプチド関連文献目録I、II”に記載されています。この目録2冊は会員に無料で提供されます。毎月到着したPIや文献目録を調査して原報を手元に取り寄せたい場合にはその文献番号を電話か葉書でお知らせ下さい。その日の中に複写をお送りします。代金は複写1枚が50円です。

(3) 物質検索サービス 合成されたアミノ酸、ペプチド及びそれらの誘導体の検索を引受けます。これは当研究所にて作成し蓄積した合成データカード約20万枚を利用してマニュアルに調査するものです。ペプチド等の構造を指定して下さい。直ちに融点、旋光度及び文献番号を電話或いは葉書でお知らせします。物質1件について基本料金300円です。葉書の場合の解答例を右に示します。

ペプチド合成に関する物質検索サービス回答書			
受付番号	81099	物 質 名	Boc-TrpMetAspPhe-NH ₂
受付月日	56.10.13		
会員番号	150		
調査方法	(葉書)速達 電話		
調査料	300	文 献 番 号	融 点
通 個 費		660067	-209-210 -35.7 (1 DMF) 22°C
		670015	-209-210
計	300.-	68058	-207-209 -34 (1 DMF) 20°C
		690387	-196-198 -29.2 (1 DMF) 22°C
回査月日	56.10.13	710475	-209-210 -37.2 (1 DMF) 20°C
回 査 者	Y.Seto	752021	-194-195 -35.0 (2 DMF) 25°C
		763060	-200-209 -34.7 (2 DMF) 25°C
原論文のコピーをご入用の場合 はお知らせ下さい。なお料金は 毎月末に集計し、請求させてい ただきます。		0408098 0410121 0501638	212-213 212-214 -34.4 (1 DMF) 25°C -35.0 (1 DMF) 34°C

(4) 文献検索サービス 電算機に入力されているPIのデータを利用し、任意のキーワードで文献を検索して文献番号をお答えします。キーワードと検索する巻数を指定して下さい(例1)。検索したい内容に適したキーワードが不明な時はご相談下さい(例2)。検索は1件につき基本料金2,000円です。

例1. Endocytosisに関する文献
LITERATURE WITH KEY WORD 'Endocytosis'
1980(VOL.6)

5-307e 6-481e 7-600e 8-31a 12-571e

例2. 脳内ペプチド等の体内分布についての文献を網羅的に集めたい。そのためには下に示すキーワード全てについて調査する必要がある。カッコ内はVol.6について検索した該当文献数である。

'Immunocytochem' (82) 'Immunofluorescence' (20)
'Immunohistochem' (73) 'Immunoperoxidase' (13)

LITERATURE WITH KEY WORD 'Immunocytochem'
1980(VOL.6)

1-337e 538e 550e 2-298e 318e 319e 400e
3-376e 394e 4-309e 386e 479e 493e 502e
5-386e 428e 494e 558e 563e 6-386e 428e
7-342e 352e 372e 8-392e 10-396e 438e
469e 11-285e 355e 442e 509e 563e 641e

(5)文献リストの提供 特定のテーマ、著者の文献リストを作成します。(4)のサービスでは文献番号で答えるため、PIのバックナンバーを持っていない場合にはこのリストを利用していくだと便利です。このリストには例に示すように文献の書誌事項と抄録が記載されています。基本料金3,000円で1頁につき20円が追加されます。

例1.LITERATURE LIST OF 'X-RAY'
1980(VOL.6) NO.1

1a Adv.Biophys., 12,1-51(1979) ----- *Helical Biopolymer
X-Ray diffraction studies of helical biopolymers and biological structures. X-Ray Determination of Pitch/Axial Rise
/Mitsui,Y., Takeda,Y. *Poly-Glu(OBzI)
*Poly-Asp(OBzI(p-Cl)) Bacterial Pil

例2.LITERATURE LIST OF 'MERRIFIELD,R.B.'

1980(VOL.6) NO.1
148c Tetrahedron Lett., (51),4935-4938 ---- *Protected Peptide
(1979) *Peptide-O-X-O-Y-Resin
Multi-detachable resin supports for Chem-Syn Solid-Phase
solid phase fragment synthesis. Fragment Condensation
/Tam,J.P., Tjoeng,F.S., Merrifield,R.B. *Multi-Detachable Resin Support
*Pop/Pon-Resin Multi-Cleavage Site
Cleavage by Acid/Photolysis/Nucleophile

(6)部分一次構造の検索 ペプチド、蛋白質の一次構造既知のデータ2000件が電算機に入力されています。更に毎月報告される20件近くの一次構造データも文献が収集整理されると直ちに入力されます。これらのデータを利用して任意の部分アミノ酸配列または組成をもつペプチド、蛋白質を検索します。たとえば、肝細胞成長因子Gly-His-Lysと同じ配列を検索すると、それがヒトのフィブリノゲンにあることがわかります。検索1件につき基本料金2,000円です。なお、アミノ酸配列のホモロジー調査も引受けます。

PEPTIDE/PROTEIN CONTAINING SEQUENCE

'GlyHisLys'

0410181 fibrinogen α BrCN fragment	human	:VIGPDGHKEVTKE
0501248 fibrinogen plasmic fragment	human	:VIGPD <u>G</u> GHKEVTKE

○友の会入会金及び年会費は下の通りです。あなたの入会をお待ちしています。

	入会金	年会費
大学・国公立研究機関所属の個人会員	30,000円	30,000円
会社・法人の団体会員	100,000円	60,000円

株式会社ペプチド研究所からのお知らせ

○新製品

長らくお待たせしました。(財)微生物化学研究所にて開発された酵素阻害剤、**Bestatin**および**Amastatin**を新たに発売いたします。また、下記の生理活性ペプチド類並びに酵素基質類も同時に新発売いたします。他社では入手できない製品も含まれていますのでご注目下さい。安価で使いやすいBoc化剤 **Di-t-Butyl-Dicarbonate** を取り扱います。是非一度お試し下さい。

詳しくは同封の追加カタログをご覧下さい。

新 製 品 リ ス ト

コード	物質名	コード	物質名
1037	Di-t-Butyl-Dicarbonate	4105	[Asn ¹ , Val ⁵ , Asn ⁹]-Angiotensin I (Salmon)
3116	Suc-Ala-pNA	4102	[Sar ¹ , Thr ⁸]-Angiotensin II
3117	Suc-Ala-Ala-pNA	4097	Des-Pro ² -Bradykinin
3118	Suc-Ala-Pro-Ala-pNA	4100	CCK-Octapeptide
3119	Gly-Gly-Tyr-Arg	4108	Dynorphin
3115	Boc-Glu(OBz1)-Gly-Arg-MCA	4099	Des-Tyr ¹ - γ -Endorphin
3120	Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-MCA	4098	Glucagon (Human)
4093	Bestatin	4107	Mastoparan
4095	Amastatin	4094	Parathyroid Hormone (Human, 1-44)
4103	[Val ⁵ , Asn ⁹]-Angiotensin I (Bullfrog)	4106	Parathyroid Hormone (Human, 13-34)
4104	[Asn ¹ , Val ⁵]-Angiotensin I (Goosefish)	4101	[D-Trp ⁸]-Somatostatin

○価格変更

このたび仕入価格高騰のため止むなく下記の商品を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 1013	Boc-ON 2-t-Butyloxycarbonyloxyimino- 2-Phenylacetonitrile	25g	¥ 5000
		100g	¥ 15000
		500g	¥ 58600
Code 3501	Aminopeptidase M 20 E.U./ml Suspension in 3.2M (NH ₄) ₂ SO ₄	1 vial	¥ 25000

PRF Vol. 5 No. 2 1981. 11

編集発行 財団法人 蛋白質研究奨励会
〒562 大阪府箕面市稻476 TEL (0727) 29-4121