

# PRF

蛋白質研究奨励会ペプチド研究所報 Vol. 5 No. 3 1982. 12.

## 第17回ヨーロッパペプチドシンポジウムおよび オックスフォードミーティングに出席して

大阪大学理学部教授 芝 哲夫

昨年11月英国のG. T. Young 教授より、本年9月14日にオックスフォードで開かれた Peptide and Protein Group of the Chemical and Biochemical Societies の Oxford Meeting で講演するようにとの招待状を頂いた。これがわずか1日の会合であるので、折角の機会にと、その2週間前にチェコスロバキヤのブラハで開かれる第17回 European Peptide Symposium に参加すべく筑波大学宗像英輔氏の助力を得て組織委員長のチェコスロバキヤ科学アカデミーのK. Bláha 教授に応募の手紙を出した。何度かの手紙の往復があつて参加が認められ、予定通り8月28日に日本を発つて両学会に出席することができた。ヨーロッパペプチドシンポジウムにはかつて榊原俊平、三好宗次、宗像英輔氏らが出席されていたが、詳しい事情が伝えられていなかったし、英国のペプチド・蛋白グループの会合にはまだ日本人は出席したことがないらしいので、両学会の様子をこの小文でお伝えしたい。

私が積極的にYoung教授の招待を受け入れてヨーロッパペプチドシンポジウムに参加しようと思ったのにはある理由があつた。3年前に始めてアメリカペプチドシンポジウムに参加した時に強く感じたことは、欧州のペプチド化学者も多数参加して欧米の人達が一つに駆け合ったような親密な社交的雰囲気を作っているということであつた。我々日本人も歓迎はされるのであるが、隔年に交互に開催されるアメリカとヨーロッパのペプ

チドシンポジウムに主だった人達は毎回出席して、結局は毎年親交を新たにしている彼らの親密さを見ていると、所詮日本人はお客様扱いをされているに過ぎないことがわかる。これまでの米欧日のペプチドシンポジウムの開催回数を比較すると、米国が7回、欧州が17回、日本が20回で日本が最も多く開いている。隔年と毎年開催の違いがあるからこれらのシンポジウムの歴史はほぼ同等と見てよいが、この世界の三地域のペプチドシンポジウムの中、欧米は互いに緊密な連絡をとって開催されているのに対して、日本のシンポジウムだけが言葉のハンディキャップがあるとはいえ全く離れた存在になっているということは、将来の日本のペプチド化学の発展にとっても不利ではなからうかと痛感したのである。

ペプチドシンポジウムとよく似た事情にある炭水化物シンポジウムは既に国際会議が今年で11回開かれていて、逆に日本国内の糖質シンポジウムは4年前に第1回が発足した状態である。天然物有機化学では国内討論会と国際シンポジウムが1957年と1960年に相前後して開始されている。ペプチド化学では日本が世界に先駆けてシンポジウムを始めたのに、未だに真の世界的な会議が開かれず、逆に日本のみが国際的な立場から離れてしまう羽目になっているのである。

数年前に西独の Th. Wieland 教授が来日された機会に国際ペプチドシンポジウムの開催を提唱してみた。同席されていた赤堀先生や榊原博士も共に賛同されたのに力を得て、その後機会ある毎に多くの人々にその必要性を説いてきた。昨年赤堀先生の八十才の賀寿を記念して開いた日米ペプチドシンポジウムも榊原博士を始め多くの方々の努力の結果実現したものであるが、それにも上に述べた日本のペプチド化学を世界の場に押し出したいという願いがこめられていた。今回、日本のペプチド化学討論会開催二十周年を記念して、榊原博士の御尽力で、西独より E. Wunsch 教授、アメリカより B. Weinstein 教授を招聘することになったのもそういう意味からも非常に喜ばしいことであると思っている。

ところで、今回ヨーロッパペプチドシンポジウムに始めて出席してみて、単純に国際シンポジウム開催を提唱する私の気持がやや変わってきた。それを述べる前にブラハで8月29日から9月3日まで行なわれた第17回ヨーロッパペプチドシンポジウムの様子からお伝えしよう。

チェコスロバキヤの首都ブラハは社会主義国としては物資もかなり出回っていて、街の色彩もソ連におけるよりは少し豊かに感じられた。しかし人々はやはり食料を求めてブラハの大通りに列を作っていたし、ホンダのオートバイのまわりには大勢の人々が集まり異様なあこがれの眼を注いでいた。古都ブラハは1930年代の繁栄をそのまま凍結したような古さで残っていた。29日の夜の開会式は Carolium というヨーロッパでもイタリアの Padova に次いで古い創立の大学の古色蒼然たる建物で開かれた。シンポジウム

は翌30日から9月3日までプラハ市内には珍しい近代建築の Pálak Kultury (Palace of Culture) で開かれた。

このシンポジウムの模様は日本での討論会の運営の参考にもなろうと思うので、別掲のプログラムを参考にしながらその発表形式を紹介する。まず午前9時から午後1時まで、途中にコーヒーブレイクをはさんで2つの講演セッションがあり、それぞれのセッションの始めに30分間の総括講演がある。その後に各15分間の招待講演が続く。昼食は全員が会場内の食堂でとり、午後2時30分から4時まで、その日の定められた場所のポスターの検分に全員が参加する。4時になるとまた全員が講演会場に移動して5時30分までの1時間半、約30件のポスター発表者の口頭紹介を聞く。1人当たり2～3分間の持ち時間で短い、それで参加者すべての自己紹介を行なったことにもなる。これはわが国のポスターセッションにもとり入れてよい方式ではないかと思った。そして30分の総括講演者も15分の招待講演者も逆に皆必ずその内容の要約をポスターに書いて張り出すことが義務づけられている。しかもそのポスターはシンポジウムの期間中、初日から最終日まで常時掲げたままで、途中で除去してはいけないうことになっている。したがって、5日間の全期間中に何度でも同じポスターの前に立って、そして何度でも発表者と個人的に討論できる。これがこのシンポジウムの参加者を互いに親密にさせている一つの秘訣のように思われた。

しかし普通の国際会議の場合と違って、ヨーロッパペプチドシンポジウムの参加者が特に皆旧知の間柄である主因は、この会が自由参加の形式をとらず、参加者の数を常に一定に制限していることにある。それはどのようにして行なわれているかといえば、隔年毎の開催地が決定されると次にその組織委員長が決められる。今回のチェコの場合は前述したように K. Bláha 博士である。この組織委員長が European Peptide Committee といわれる各国の代表委員に割当人員を通知する。その委員は大学教授の場合も企業研究者の場合もある。それぞれの国からこのシンポジウムへの参加者の決定はこの代表委員の権限に委されている。結局第1回から同じメンバーが集まって交わりを深める仕組になっている。したがって若年層が新しく参加しにくい方式でもある。しかし実際は高名な古い研究者に交って若い参加者の数も決して少なくなかった。

参考までに主だった国の参加者数を示すと、開催国のチェコスロバキヤが23名で最高、ついで西独20、英国18、ハンガリー、ポーランド、スイスが各14、フランス13、ソ連、東独が各12、イタリアが11名で、他のヨーロッパ10ヶ国の参加者数はいずれも1桁であった。これに米国20、日本、カナダがそれぞれ2名特別参加していた。これら欧州以外からの参加は開催国の委員会の決定に委されている。米国20名という数は実質的にこのヨーロッパペプチドシンポジウムの有力なメンバー国となっていることを物語っている。それに比べてわが国からは今回私と宗像氏のみ、他に米国からの参加として九大理学部

の大野素徳氏が来ておられたが、それにしても実際の研究密度からいって日本のコミットの方が少な過ぎることは否めないであろう。欧州のローカルなシンポジウムという域を越えて事実上日本を抜きにした国際会議の様相を呈していることは、米国からの参加者数と今回の私の実感から確かなことのように思われた。

このようにしてヨーロッパペプチドシンポジウムは既に17回と回を重ねていて、当分これを中止するというような気配は全くない。この欧州の人々にこのシンポジウムとは別に何年かに一度の国際会議を開いてくれと説いても、一方で主要なメンバーがアメリカペプチドシンポジウムにも足を運んでいる現状で、何ら新しい意義と必要性を見出そうとしないことも理解できる。要するに、口を酸っぱく説いて回ってもそれは日本だけの事情に終わってしまって、かりに国際シンポジウムが実現したとしても、彼らは欧州以外、殊に極東の地に足を延ばすことは経済的にも躊躇するというのが偽らざる心情のようであった。

そこで私は国際シンポジウムの創設を説くだけが能ではないと思わざるを得なくなった。現在の私の心境は、ヨーロッパペプチドシンポジウムが事実上の国際シンポジウムになっているならば、日本人もこれからは積極的に多数このシンポジウムへの参加を心掛けようではないかということである。幸いに今回我々日本人はプラハのシンポジウムに快く迎えられた。次回は2年後の1984年にスウェーデンで開かれ、委員長は、U. Ragnarsson 博士ときまっている。私はプラハでの会議の最終日に Ragnarsson 博士に特に日本からの参加に配慮を払ってくれるよう頼んでおいた。さらに手紙でこのことを続けて依頼する積りである。どうか *PRF* の読者の方々も次回多数の参加を計画されるよう懇請したい。そのことが日本のペプチド化学がより一層世界から理解され、そして新しい発展を日本にもたらす重要な契機になると信じるからである。

一方でまた今回のわが国の第20回ペプチド化学討論会の企画のように、機会あるごとに外国のペプチド化学者を招聘することを心掛けるべきであると思う。本年5月私はソビエト科学アカデミーからリガで開催された *Bioorganic Chemistry and Drug Design* というシンポジウムに招かれた。行ってみるとそれはソ連化学者約200名の他に外国人化学者30名を招いた小さい規模の学会であったが、そのことによってソビエトは自国の研究の宣伝と国際化をはかっているとも受けとれた。また今回私がオックスフォードミーティングに招聘されたのも英国の同様な努力の表われであると考えられる。すなわち、大きい国際シンポジウムとは別に、各国がそれぞれの国なりに国際場裡での自国の研究水準のあり方を常に考え、その維持と発展に力を注いでいるということである。極東にあるわが国はより一層そのような努力を惜しむべきでないというのが私の痛切な実感であった。

次にオックスフォードミーティングのことを簡単に紹介しよう。9月13日午後、ロン

ドンのパディントン駅を発って、曾遊の地オックスフォードに入った。予め知らされていた Baliol College を探して、そのドミトリーに旅装を解き、その食堂で開かれた前夜の集いに参加した。この Baliol College は何と17世紀に建てられたというからわが国の江戸時代初期の代物である。Young 教授をはじめほとんどすべての英国のペプチド化学者が集まっているというのがその総数は百名余りであった。

この会は Young 教授の提唱で始められ、毎年2回それぞれ1日の会期で、その前日に参加者全員が集まって思い思いのドリンクを手にした親睦会から始まる。この会のセクレタリーは現在 Swansea 大学の J. S. Davies 教授で、それとは別に毎回定められた開催地の大学の教授が世話役を引き受ける。今回のオックスフォードでは J. H. Jones 教授がその世話役で、私への連絡から会場設営まで一切の世話を一人で行なったようである。皆周知の仲であるので、参加者リストもなく名札もつけない。ゲストは日本からの私と米国 MIT の D. Kemp 教授の2人だけであった。

翌9月14日、オックスフォード大学構内の東端にある動物学教室の講議室で発表会が開かれた。プログラムはまず私の1時間の特別講演で始まり、それに続いて数名の英国人がそれぞれ20分間の講演を行なった。私は Recent Topics in Syntheses of Peptide Antibiotics と題して、streptothricin, althiomycin, および nisin の合成の話をしたが、このような合成の話は英国では珍しいかして関心を持たれたようである。午後の最初はまた Kemp 教授の1時間の特別講演で、彼はペプチドの環化に対するコンホメーションの話をした。その後、午前と同様に英国人の20分講演が最後まで続いて午後5時閉会となった。閉会の前にこの春 ICI を引退した J. S. Morley 博士が立ち上がって、この会合の提唱者 Young 教授が今年9月を以ってオックスフォード大学を退職されると発表し、永年のこの会合への貢献に対して謝辞と記念品を贈られた。英国のペプチド化学会も今丁度世代交替の時期にさしかかっていると感じられた。

このオックスフォードミーティングはわが国のペプチド化学討論会に比べて決して大きい規模ではなく、その約三分の一位の参加者の数であるが、年2回1日のみという原則を守って、会員間の親睦を旨としている点にヨーロッパペプチドシンポジウムと一脈通じる欧州の体質を感じた。日本のペプチド化学も、またその討論会も発表件数、参加者がますます増加する現状を顧みて、一方では欧州に見られないわが国独特の活力を感じるとともに、他方では参加者相互の交流という点で欧州に学ぶ点が多いと考えさせられた今回の私の旅であった。ともあれ、この拙文で敢えて私の願うところは、くりかえし述べたように、わが国のペプチド化学の将来のために、欧米のペプチドシンポジウムにより積極的に参加を試み、わが国のペプチド化学全体をより一層国際社会の中で発展させたいという切望である。

# Program for the 17th European Peptide Symposium Czechoslovakia, August, 1982.

1. Yu. A. Ovchinnikov: Recent developments in chemistry and biology of cyclic peptides
2. E. Wunsch: A new method for the selective synthesis of unsymmetrical cysteine peptides
3. M. Rodansky: Adaptation of side reactions for protection and deprotection in peptide synthesis
4. H. Zahn: Preparation of 4-sulfobenzyl esters and their use in peptide synthesis
5. I. Photaki: A controlled synthesis of cyclic unsymmetrical cysteine peptides bearing two S-S bridges in the ring
6. R. Ramage: Application of phosphinic acids to peptide synthesis
7. V.J. Hruby: Conformational considerations in the design of highly potent ions-acting peptide hormone agonists and antagonists
8. C. Birr: Recycling of excess peptides from fragment condensations with carbonylimidazole/1-hydroxybenzotriazole activation
9. R.C. Sheppard: Novel continuous methods in solid phase synthesis
10. D.S. Kemp: Scope and limitation of amide formation by thiol capture
11. R. Offord: Semisynthesis of peptides
12. K. Rocchi: Semisynthetic studies on bovine trypsin-kallikrein inhibitor
13. V.I. Deigin: Total synthesis of neurotoxin II from central asian cobra (*Naja naja oxiana*) venom
14. J. Rivier: Solid phase synthesis of arginine (CRF), sauvagine and urotensin I
15. T. Shiba: Total synthesis of althiomycin
16. L. Moroder: Chemical approaches to improve immunoassays of peptide hormones
17. H.-D. Jakubke: Further application of the aqueous-organic two-phase approach to enzyme-catalyzed peptide synthesis
18. J. Markussen: Reaction mechanism in trypsin catalyzed synthesis of human insulin studied by  $^{13}\text{C}$ -NMR spectroscopy
19. J. Isak: Synthetic fragments of bacterial cell walls physicochemical and biological properties
20. V.A. Najjar: Antineoplastic and immunogenic effects of tuftsin (Thr-Lys-Pro-Arg) and its analogs
21. R. Schwyzler: Peptide-receptor interactions
22. L. Kiefel: Pharmaceutical aspects of the peptide research
23. J.M. Stewart: Substance P: the Yin-Yang of behavior?
24. B.E.B. Sandberg: Substance P: inactivation in CNS, enzymatically resistant analogue and development of "brain selective" agonists
25. W. Bauer: Structure-activity relationship of highly potent and specific octapeptide analogues of somatostatin
26. B. Penke: The active centres of gastrin and cholecystokinin: syntheses, conformational problems, correlation between chemical structure and biological activity
27. V.T. Ivanov: Gramicidin A: from structure towards the molecular mechanism of action
28. C.H. Hassall: Phosphonopeptides, novel inhibitors of bacterial cell-wall biosynthesis
29. S. Pittkau: Synthesis and properties of peptide ketones
30. K. Medzhrádský: Enkephalin diamethyl and chloromethyl ketones: synthesis and biological activity
31. D. van der Helm: Conformation of cyclic hexapeptides and retroenantiomers
32. W.A. Koenig: Fast atom bombardment mass spectrometry - a new tool for peptide sequence analysis
33. J.S. Davies: Post-synthetic assessment of chiral purity of amino acid residues in peptides
34. C. Fedone: Structure and conformation of regularly alternating L,D linear peptides
35. M. Mutz: Conformational preferences of side-chain protected amino acid residues and their impact in peptide synthesis
36. D.F. Veber: Circular dichroism aids interpretation of structure-activity relationships of somatostatin analogs
37. K. Bláha: Conformation of peptides
38. G. Nikiforovich: Conformational calculations and biologically active conformation of cyclic-peptides
39. I.L. Schwartz: Studies of hydrogen bonding in relation to oxytocin activity
40. I. Friš: Circular dichroism and conformation of oxytocin and related peptides

## Poster Session

11. M.J.S.A. Amaral Trigo: The 2-chloroethyl group for carboxyl protection in peptide synthesis
12. F. Hermann: Thermase-catalyzed hydrolysis of the C-terminal ester bond of protected peptide ester derivatives
13. S. Drabarek: A new type of reagent for the liberation of free amino components
14. V. Mitin: Some properties of phenacyl esters of amino acids and peptides
15. W. Voelter: A survey of the application of the recently developed 1-(1-adamantyl)-1-methylethoxycarbonyl (ADPOC) group in peptide synthesis
16. V.M.H. Schaeper: Temporary substitution of aspartic acid in the synthesis of peptide segments of vasoactive intestinal peptide (VIP)
17. N.L. Benoiton: Do acylamino acid and peptide anhydrides exist?
18. V.K. Naikham: A reinvestigation of the mixed anhydride method
19. H. Miedrich: First results with new reagent for peptide coupling
20. J. Prsyblyski: Fatty acids as additives suppressing racemization of amino acid residues in peptide synthesis by the DCC method
21. S. Minchev: Synthesis of cysteine- and cysteinecontaining peptides through 3-O-[N-benzoyloxycarbonyl-S-acetamidomethyl cysteinyl]-hydroxy-2-phenylindanone
22. R. Pipkern: Methodological studies on gel phase synthesis of the arginine-rich propeptide extension of proalbumin
23. Ch. Birr: The biomimetic gel phase synthesis of the RNA-polymerase II inhibitor peptide 6'-deshydroxy-amanullin
24. J.F. Durieux: New synthesis of  $\delta$  endorphin fragment coupling on polyamide resin
25. E. Escher: Improved syntheses of substance P and analogues on a phenolic resin support
26. J. Halström: Peptide ionophores. Synthesis of cyclic octa- and decapeptides containing leucine and proline
27. G. Schou: Isolation by preparative HPLC and characterization of major components after cyclization of a decapeptide
28. R. B. Merrifield: Synthetic studies on the cecropins
29. E. Giralt: Use of MbB-resin and 4-hydroxymethylphenoxymethyl resin in solid phase peptide synthesis
30. B.J. Williams: The solid phase synthesis of neurotensin and related peptides on polydimethylacrylamide resins
31. U. Ragnarsson: Separation of basic, hydrophilic peptides by reversed phase ion-pair chromatography
32. G. Szókan: Pre-column derivatization in HPLC of peptide hormones
33. R. Kraft: Simple peptide sequencing after TLC on silica gel
34. M. Kołodziejczyk: HPLC as a tool for investigation of peptide bond formation
35. R. Wade: Catalytic exchange labelling of peptides
36. J. van Rietachoten: Solid-phase synthesis and properties of neurotensin analogues susceptible to radiolabelling
37. M. Biener: Tritium labelling of histidine-containing peptides
38. P.M. Hardy: The preparation of peptides containing 4,5-dehydroleucine and their reductive tritiation
39. I. Photaki: Some applications of the Curtius rearrangement
40. P.E.W.T. Kortenaar: Synthesis of cytochrome C-(66-104)-nonatriacontapeptide and analogues
41. K.-D. Kaufmann: Peptide synthesis without isolation of intermediates using biphasic solvent systems
42. A. Hallett: The synthesis of peptides related to prothrombin
43. O.A. Kurov: Synthesis of tuftsin under HPLC control
44. M. Kroljido: Method of cyclization of carba analogues of oxytocin
45. H. Petersen: Synthesis and pharmacologic characterisation of glucagon-(1-21)-peptide
46. G. Szókan: Synthesis of isopeptides of lysine as fundamental structural units of clavicapamines

57. D. Brandenburg: Synthesis of a hybrid chicken/human insulin
58. K. Banikowski: Synthesis of 8-homo-L-proline analogs of peptide hormones
59. R. Colombo: Liquid-phase synthesis of biologically active peptides on easily detachable poly(ethylene glycol) supports
60. K. Clausen: Synthesis of leucine enkephalin-, melanostatin-, and aspartate analogs containing thioamide linkages at specific positions
61. M.T. Leplavy:  $\alpha$ -Hydroxymethylation of peptides: A synthetic route to peptides containing  $\alpha$ -hydroxymethylamino acids
62. T. Kolassa: Effective route to dehydropeptides from  $\alpha$ -N-hydroxy peptides
63. D. Blanot: Synthesis of analogues of precursors of bacterial peptidoglycan biosynthesis
64. B. Liberek: L- $\alpha$ -aminoadipic acid  $\delta$ -N-benzyloxycarbonyl amide and its use in peptide synthesis
65. J. Pospíšek: Optically active neopentylglycine and its applications in peptide chemistry
66. B. Rzesutarska: Synthesis of peptides with a  $\delta$ -dehydroamino acid residue
67. G. Zanotti: Stable tricyclic thia-cyclols from linear precursors
68. R.H. Mazur: Synthesis of dehydroamino acids and peptides
69. C.J.A. Wallace: Cytochrome c synthesis using exzymic resynthesis techniques
70. S. Stoev: Semisyntheses of insulin analogues by replacement of the sequence A1-4
71. V. Čeřovský: Trypsin-catalyzed oligomerization of the Ala-Ala-Arg-tripeptide
72. J.D. Glass: Semisynthesis of globomycin analogs
73. F. Widmer: Trypsin assisted peptide synthesis using alkyl esters of nonspecific amino acids as substrates
74. D.G. Seyth: Amidation of synthetic peptides by a pituitary enzyme: specificity and mechanism of the reaction
75. P. Stehle: Synthesis and characterization of  $\alpha$ - and/or  $\epsilon$ -substituted lysine peptides
76. C.H. Schneider: Immunological properties of hapten-peptide conjugates: the effect of size, lipophilic substituents and haptenic distance on tolerogenicity and amphylactogenicity
77. M. Ůhno: Preparation and antigenicity of the C-terminal fragments of human leukocyte interferon  $\alpha$ k
78. D. Komonínska: Synthesis of tuftsin analogs with potential tumoricidal activity
79. J. Martínez: Synthesis of an IgG fragment decapeptide and preliminary evaluation of its role on phagocytosis stimulation of human polymorphonuclear leucocytes. tuftsin like activity
80. H. Gras-Masse: Synthesis and immunoreactivity of Escherichia coli heat stable enterotoxin analogues
81. J. Šavrdá: Synthesis and biological assays of peptides from a tuberculin-active protein
82. G.P. Vlasov: Relationship between the steric structure of insulin derivatives and their biological activity
83. J. van Kietochoten: Design and synthesis of two peptides as models for the antigenic sites of the toxin II of the scorpion *Androctonus australis* hector
84. S.G. Galaktionov: The biological effects of peptides of "middle molecules" group: structural aspects
85. J.B. Béler: Urinary excretion of biologically active peptides and/or peptide-like material in various disorders
86. R. Paruszewski: Synthesis and biological activity of the new enkephalins analogues
87. J.-L. Fauchere: Use of quantitative structure-activity relationships (QSAR) for the design of peptide  $\mu$ - and  $\delta$ -opioid agonists
88. A.W. Lipkowski: Double opiate peptides
89. B. Hartzrodt: Structural modifications of  $\beta$ -casomorphin-5: synthesis and pharmacology
90. Z. Grzonka: Structure-activity relationship of dermorphin
91. R. Tomatis: Opioid activity of synthetic peptides related to dermorphin sequence
92. F. Fahrenholz: Analogues of [8-Arg]-vasopressin for receptor research
93. Z. Grzonka: Synthesis of new active and highly selective analogues of oxytocin and Arg-vasopressin
94. Z. Procházka: Two analogues of oxytocin with modified proline cyclic structure
95. P. Šimek: Penicillamine-containing analogues of neurohypophysial hormones
96. F. Brtník: CNS-active vasopressin analogues
97. T. Barth: Interactions of deamino-6-carba-oxytocin analogues in rat kidney and liver membrane system
98. I. Bláha: Investigation of position 2 and 3 of vasopressins
99. M. Lebl: Analogues of neurohypophysial hormones containing a D-amino acid in position 2
100. G. Chipens: Angiotensin cycloanalogs
101. G. Chipens: Synthesis of cycloanalogs of neurotensin and substance P
102. M. Šimer: Hydrophilic analogs of substance P: introduction of sugar acids and sulfonium groups
103. Ch. Gilon: Indications for heterogeneity in receptors for substance P
104. D. Theodoropoulos: Influence of the methionine side chain on the biological activity of substance P
105. E. Muneke: Substance P analogues containing para-substituted phenylalanine: synthesis and pharmacological properties
106. H. Arold: Proctolin: synthesis, receptor binding and effect on the level of cyclic nucleotides
107. I.I. Mikhaleva: DSIP: novel developments in structure-functional studies
108. L. Balásperi: Synthesis and activity of kyotoropin and its analogs
109. A.N. Eberle: Photoreactive MSH derivatives for labelling of MSH receptors
110. H. Medzihradszky-Schweiger: Degradation of  $\alpha$ -melanotropin by the enzymes of the soluble fraction of rat brain homogenate
111. M. Flegel: Synthesis and gonadotropic activity of [D-Tle<sup>6</sup>, Gly-NH-Et<sup>7</sup>]-LH-RH
112. I. Mazon: The role of N-acyl groups in the inhibitory activity of LH-RH analogues
113. I. Tépán: Gonadotropin releasing hormone and its analogs: desensitize pituitary GnRH receptors
114. J. Burton: Use of lipophilicity relationships for the design of renin inhibitors
115. M. Szekle: Species-specific inhibitors of renin
116. E. Kasáfirek: Antonic inhibitors of elastase
117. S. Bajusz: Inhibition of thrombin with H- and Boc-D-Phe-Pro-Arg
118. I.J. Galpin: Analogues of chymostatin
119. B. Fenke: What is the minimum active centre of gastrin?
120. V.J. Hruby: Binding studies of glucagon antagonists
121. V.A. Popovich: X-ray structural study of ionophores of valinomycin group
122. G. Jung: X-ray structure and conformation in solution of peptides containing  $\alpha$ -aminisobutyric acid residues
123. H. Arold: On the spatial structure of bradykinin potentiating peptide BPP<sub>9</sub>
124. B. Mehlig: Self-association of substance P and its C-terminal sequences
125. S. Fermandjian: Conformation-activity relationships in the series [Ala<sup>7</sup>]-des-Arg<sup>7</sup>-bradykinin
126. C. Sakarellos: The key role of residue 5 in angiotensin II
127. I.Z. Stenion: Spectroscopic investigations of azo-enkephalin. The configuration of azo-bridge
128. C. Di Bello: Conformational studies on Gaba<sup>5</sup>-enkephalin-amide
129. P. Rousou: Conformational study by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy of free and protected sulfated and non sulfated cholecystokinin fragments CCK<sub>7</sub> and CCK<sub>8</sub>
130. G. Van Binst: The conformational equilibrium of the peptide hormone somatostatin and some analogues in aqueous solution
131. E. Giralt: Conformational analysis of peptides substrate of N-glycosylation
132. H. Kessler: Application of homonuclear and heteronuclear two-dimensional NMR-spectroscopy to cycloinopeptide A
133. M. Hollósi: Conformational study on proline-containing cyclic peptides using NMR and Raman spectroscopy
134. C. Tomich: Channel-forming ion-conducting heptabiol antibiotics. A study on the helical structure of aminocyclitol
135. T. A. Balashova: Conformational and ionophoric properties of prolyl containing analogs of valinomycin
136. G. Borin: Synthesis and binding studies of the postulated calcium binding domain I of calmodulin
137. M. Marraud: Serine and  $\delta$ -folding
138. A. Englert: Monte Carlo studies of the stability of a bend in a model peptide in water and in carbon tetrachloride solutions
139. J.M. Garcia Anton: Conformational studies of the "in vitro" potent opiate [D-Met<sup>2</sup>, Trp, Pro<sup>5</sup>]-enkephalinamide by fluorescence measurements and theoretical conformational analysis
140. F. Maloň: Conformational energy calculations of heterodetic cyclic hexapeptides related to oxytocin ring moiety
141. V. Krcňák: Conformational energy analysis of oxytocin molecule
142. F. Panžoška: Conformation of cyclic hexapeptides studied by the modified factor analysis of circular dichroism spectra
143. A. Scatturin: Role of the N-terminal fragment on the stability of the porcine pancreatic secretory trypsin inhibitors (KAZAL)

## 蛋白研メモ

### ひとの動き

- ・松浦良樹 結晶解析研究センター助手は、56年6月24日付で米国より帰国復職されました。
- ・宮崎香氏は、56年10月1日付で酵素反応部門助手になりました。
- ・浅野朗 生理機能部門助教授は、57年1月1日付で札幌医科大学教授になりました。
- ・角戸正夫 物理構造部門教授は、57年4月1日をもって停年退官されました。
- ・多々見平雄氏は、57年4月1日付で共同利用掛長になりました。
- ・木村博司 愛媛大学医学部助教授と、井上修二 横浜市立大学医学部助教授は、57年4月1日付でそれぞれ機能評価部門助教授、非常勤講師として併任されました。
- ・泉美治 有機化学部門教授は、57年4月2日付で所長になりました。
- ・李根培 北京大学物理化学研究所講師は、57年7月1日から58年6月30日までの予定で物理構造部門及び結晶解析研究センターで研究されます。

## 超伝導核磁気共鳴装置について

物性部門教授 京極好正

昭和54、55年度に大阪大学蛋白質研究所の特別設備として超伝導核磁気共鳴装置の設置が認められ、55年3月にはその装置および関連設備を置く別棟も完成しました。その後すでに2年余経過しましたが、設備の現状と利用状況を報告いたします。

**超伝導核磁気共鳴装置とは：**核磁気共鳴は有機化学の分野で構造決定や分析に広く用いられていますが、普通実験室にある装置は磁石として永久磁石または電磁石を用いています。この場合は磁場の強さはいろいろな制約によって23.5キロガウス、プロトンの共鳴周波数にして100MHz位が限度です。しかしオリゴペプチドと少し構造の複雑な天然有機化合物の測定を行なう時この程度の装置ではいくつかのシグナルが重なって判別しにくく、もっと高い磁場の装置を使って各々の核のシグナルを分離して観測しなくてはなりません。しかしこれ以上に強力な磁石は別の原理によらねばなりません。ある種の合金、たとえばNbTiとかNb<sub>3</sub>Snは絶対0 Kに近い極低温では電気抵抗が0になり、永久的大電流が流れます。コイル状に流せば当然コイルの軸に沿った強力な磁場を作ることができます。このようにして現在世界ではプロトンの共鳴周波数で600MHz程度の装



置まで作られています。コイルの線材を0 K付近にまで冷却するために液体ヘリウム(沸点約4 K)が必須で、蒸発を防ぐための液体窒素を充填したデュワーも必要です。一度磁場ができると外界に影響されませんから電磁石や永久磁石よりも安定で、停電でも磁石が使えないということはありません。(記録システムは電気を使っていますので測定はできませんが)

**設置のいきさつ：**結晶でのX線回折法に匹敵するように原子レベルで論ずる方法として超高磁場NMRの利用がされるようになり出したのは40年代の初め頃でした。わが国では京都大学工学部の石油化学教室に220MHzの装置が45年に設置され、有機化学のみならずヘム蛋白の研究にも大きな成果を上げました。その後6年間我国ではこの装置1台でしたが、51年に東京大学理学部生物化学教室に270MHzの装置が設置されました。京大の装置に頼るだけでなく、最新の装備を持った装置を阪大に設置しなければという話がありましたので、蛋白研や基礎工学部が中心となって学内有志に集まっていただき設置準備委員会を作りました。設置場所としてはヘリウムの供給体制から吹田地区が適当ということになり、共同利用研としての立場も生かせ、NMRの研究で実績のある蛋白研から概算要求を出すことになりました。53年度は見送られましたが、54年度には許可され、準備開始から予想以上に速く設置にこぎつけました。これにはライフサイエンスにおける超伝導核磁気共鳴装置の重要性も理解され、文部省にその意義を説かれた赤堀先生に負うところが大きいです。その結果は単に阪大だけにとどまらず、同じ年に岡崎の生理学研究所、東北大学非水溶媒研究所にも類似の機種が認められたことにも反映されており、その後も毎年続々と各大学に設置されています。現在、国立大学だけでも500MHz 2台、400MHz 4台、360MHz 2台、300MHz 2台、200MHz 代の装置は10数台入っています。これ以外にも国公立研究機関、民間会社にも400MHz級の装置は7~8台入っており、この数年間の普及度は目を見はるばかりです。

**現有設備：**54年度にブルカー社製のWM-360 wb という装置を購入しました。プロトンの共鳴周波数360MHzで、wbというのはワイドボアの略で通常の装置よりも磁石部口径が広いこと(89mm)を意味します。現在は5mmφ、10mmφの試料管でしか測定していませんが、30mmφまでのチューブを入れることは可能ですし、小さな生物個体でしたら丸ごと入れて測定することもできます。プロトン以外に共鳴周波数が大体130MHzから40MHzの間の核ならば一応何の核種でも測定できます。測定の需要があまりに多いので、55年度は周辺機能を整備する予算の使用変更を認めてもらいJEOL GX-500sを購入しました。sとは試料部の口径が通常より小さいこと(41mmφ)を意味しています。測定できる核種としては<sup>1</sup>Hと<sup>13</sup>Cですが、プロトンの共鳴周波数500MHzで我国では最高の磁場の装置です。主力機種としてはこの2台ですが、500MHzは我国で第一号機でしたのでそれが正常に機能を発揮するまでには多少時間がかかりました。その間不

便を補う意味で200MHzの装置を1台借りております。

周辺機械としてCIT 1410ヘリウム液化機も55年度に認められましたが、その運転、管理は到底現在のスタッフではできませんので、吹田地区の低温センターに設置して管理をお願いし、現在は蛋白研のヘリウムの需要を満たすだけでなく、吹田地区全体のヘリウム供給を行なう主力機となっています。建物を作るにあたって最も留意した点は、ヘリウムガスの回収と低温センターまでの配管、装置周辺にポンペを持ち込まないでよいようなヘリウムガス、チッ素ガスの配管、乾燥した空気を数台のNMR装置に同時に供給できるシステムを作るといったガスの配管設備でした。これらのガス配管システムは大阪酸素の協力で可能となり、現在でも多くの見学者に感心されております。

**研究内容と利用状況：**これらの装置を使ってどんな測定が行なわれているかを分類してみますと、i) できるだけシグナルの分離をよくする、ii) 稀薄溶液、微量しか得られない試料の測定、iii) 通常の水(軽水)中での試料のプロトンシグナルの測定、iv) 二次元NMRを適用してシグナルの帰属や立体構造の情報を得ること、v)  $^1\text{H}$ や $^{13}\text{C}$ 核以外の核種の測定、vi) 光を照射したり、酸素を吹き込んだりする特別な工夫のいる測定、などとなります。

超伝導核磁気共鳴装置の一番の目的はシグナルの分離にあるので、i)の目的の用途が最も多いのは当然で、その効果が一番大きいのは分子量1000位のオリゴペプチドやオリゴ糖、複雑な天然有機化合物でしょう。図1にオキシトシンのシグナルがどの程度分離するかを比較したスペクトルを掲げます。高い磁場装置のもう一つの大きな利点は磁場に比例して感度のよいことで、そのため稀薄にしか溶けない蛋白質の溶液や微量にしか得られない試料の測定が可能となります。このことは生体系の試料の測定には大変有利なことです。また最近の装置は周辺電子機器が発達しており特別なパルスの発生やデータの処理等に種々の工夫がなされているので、非常に強いシグナル中の弱いシグナル(たとえば軽水に溶けた試料のプロトンのシグナル)の測定や、二次元NMRといった測定法が可能となってきています。図2にオキシトシンについて、二次元NMR法によってスピン結合によるシグナルの分裂と、化学シフトによる分離とを区別して表示したスペクトルを掲げます。また、高感度に測定できることは感度が低くて測定の困難だったいわゆる他核( $^1\text{H}$ 以外の核の意)の測定を可能にしてくれ、 $^{13}\text{C}$ 以外にD、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{27}\text{Al}$ 、 $^{29}\text{Si}$ を比較的多く測定しています。試料管部分が広くとれることで光を導入したり酸素を注入して測定することや、外部から条件をコントロールして時間的な経過を追跡測定することが可能なのですが、測定時間がそのような特殊測定に充分さけぬためまだあまり試みていません。

本研究所は全国共同利用研のため本装置を利用したいという研究者は数多く、また、学内の共同利用という性格、本研究所内の利用者、そして管理に当たっている物性部門

自身の研究のため、きわめて過密な使用スケジュールになっています。装置が利用できるようになって研究対象が従来に比べて飛躍的に増大し、本装置があって始めて可能となった成果はこの2年間でもかなりの数になります。しかし一方で装置の利用時間が充分とれぬための欲求不満的なものも蓄積しています。また装置が複雑化してくると使用方法も繁雑になり、故障も発生しやすく何のトラブルもなく器械が動く状態に維持することはかなりの努力を要します。現在、維持管理および依頼試料測定のための特別な定員は無いので、物性部門の教官がこれに当たり、補佐員と大学院生が助けていますが、本来の研究にもっと多くの時間がとりたいと願う現状です。

今後の問題は、装置が順調に動き、外部の依頼試料等もスムーズに処理する体制がとれること、一方では本装置の能力を十分に生かしたNMR的に高度な研究ができることでしょう。それには当研究所の人の配置の問題だけでなく、メーカー側のサービス体制の充実も望まれます。そして、溶液状態のみでなく細胞膜や組織の測定を可能にする大型の固体高分解能NMR装置の導入、また生物個体を破壊せずに $^1\text{H}$ や $^{31}\text{P}$ の分布が測定できる装置の導入などが将来の設備的な充実の方向として考えられます。

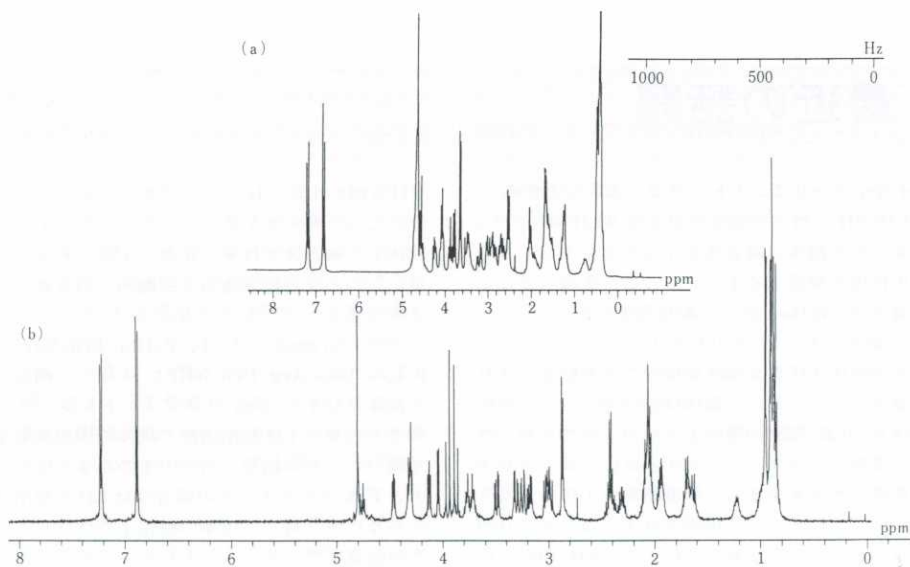


図1. ジメチルスルホキシド溶液中のオキシトシンの a) 200MHz および b) 500MHz プロトン NMR スペクトル。

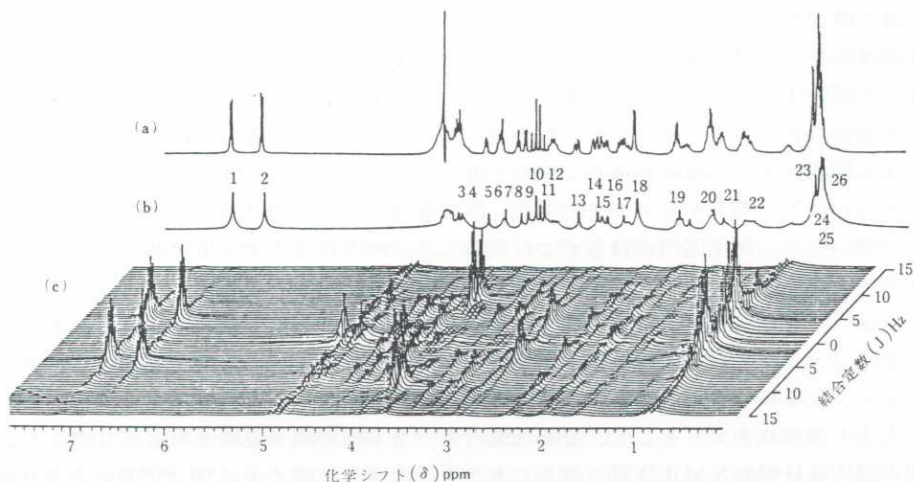


図2. オキシトシンの360MHzプロトン二次元J分解NMRスペクトル。a) 通常のスペクトル。b) c)をJ軸に沿って投影したスペクトル。スピン結合による分裂が消えたノイズデカップルのスペクトルといえる。c) 二次元J分解スペクトル。

\* 図1, 2とも蛋白質核酸酵素増刊『タンパク質研究の新しい視点』より転載

## 最近の話題

### LH-RH アンタゴニストのアゴニストへの変換

LH-RH に対して拮抗作用を持つLH-RH アナログが、その抗体と複合体を作ることによって LH 放出活性を発現するようになることを明らかにした論文が、*Nature* 誌に二報発表された。

Connら<sup>1)</sup>は、[D-Pyr<sup>1</sup>, D-Phe<sup>2</sup>, D-Trp<sup>3</sup>, D-Lys<sup>6</sup>]-LH-RH を 2 価性架橋剤で共有結合により二量体とした。この二量体は拮抗剤としての作用を持ち、LH 放出活性は示さない。ところが、この二量体は、ペプチドに対する抗体と反応させて複合体を形成させると、下垂体から LH を分泌させるアゴニストとして作用するようになることが観察された。この結果については、LH-RH の作用発現には受容体の細胞膜上での microaggregation が必須の過程であるとする考え方から、次のような説明がされている。つまり、最初の二量体

では 2 個の LH-RH アナログ間の距離は 12~15 Å で、二つの受容体をつなぐには短かすぎるが抗体との複合体ではその距離が 150 Å 程度となって、二つの受容体を適当な距離内へ引き寄せることができるといものである。

一方、Gregoryら<sup>2)</sup>は、Z-Gln-Trp-Ser-Tyr-D-Lys-Leu-Arg-Pro-NH<sub>2</sub> を用い、精製された抗体及びその Fab フラグメントを使って、ペプチド自身の LH 放出活性や抗体の添加効果などを調べた。その結果、ペプチドのみまたはペプチドと Fab フラグメントの場合には LH の放出は見られないのに対し、抗体の存在下では 10<sup>-11</sup> M 程度の低濃度でアゴニストとしての活性を示すことが観察され、Connらと同様に、適当な距離に置かれた二つの拮抗抗体が受容体の aggregation の引き金として働き、アゴニスト作用が発現されると結

論している。

以上の二つの研究は、ペプチドホルモンの作用発現機構の解明に一つのモデルを提供するものとして興味深い。

(奨励会ペプチド研 倉野義裕)

- 1) P. M. Conn, D. C. Rogers, J. M. Stewart, J. Niedel, and T. Sheffield, *Nature*, **296**, 653 (1982).
- 2) H. Gregory, C. L. Taylor, and C. R. Hopkins, *ibid*, **300**, 269 (1982).

### ヒト preproparathyroid hormone (PTH) の全構造とヒト $\beta$ -lipotropin ( $\beta$ -LPH) の N 端部分の構造：アミノ酸配列とヌクレオチド配列より得られた構造の相異

最近 2 種類のホルモンの構造が、1 つはヌクレオチド配列からもう 1 つは従来のアミノ酸配列から明らかにされ、その結果両者に相異点があることが指摘された。

PreproPTH は 115 アミノ酸残基よりなるポリペプチドで、ウシ型については既にエドマン法によるアミノ酸配列とヌクレオチド配列から推定したアミノ酸配列は共に一致することが明らかにされている。ヒト型については proPTH の 90 個のアミノ酸配列がエドマン法により明らかにされているが、preproPTH についてはまだ解析されていなかった。Hendy ら<sup>1)</sup>は、ヒト preproPTH mRNA からの cDNA のヌクレオチド配列を分析し、76 位のアミノ酸がエドマン法で決められた Asp ではなく Asn であることを確認した。このことは天然のヒト PTH を抗原にして作成した RIA 系において、合成品の [Asp<sup>76</sup>] ヒト PTH (53-84) が天然からとったヒト PTH (53-84) に比べて交叉性が悪いことから想像される。このようなエドマン法と cDNA 分析における Asp と Asn の相異はヒト  $\alpha_1$ -antitrypsin についても認められている<sup>2)</sup>。

一方、Hsi ら<sup>3)</sup>と Spiess ら<sup>4)</sup>のグループは別個に、ヌクレオチド配列の分析から明らかにされているヒト  $\beta$ -LPH の N 端部分の構造と従来のエドマン法によるアミノ酸配列との間にかなりの相異が認められることから、天然のヒト  $\beta$ -LPH を

HPLC により再精製しその構造をエドマン法により厳密に検討し直したところ、先に発表された構造と 5ヶ所の違いが認められ、さらにヌクレオチド配列から決められた構造となお 7ヶ所が異なっていることを明らかにした。そしてこの相異はヒト  $\beta$ -LPH に polymorphism が存在することに由来する可能性があるとは指摘した。

このようにエドマン法とヌクレオチド配列から得られた構造の間の矛盾はこれからもしばしば見出されるものと思われるが、その相異についてはよく検討する必要がある。

(奨励会ペプチド研 木村皓俊)

- 1) G. N. Hendy, H. M. Kronenberg, J. T. Potts, Jr., and A. Rich, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **78**, 7365 (1981).
- 2) R. W. Carrell, et al., *Nature*, **298**, 329 (1982).
- 3) K. L. Hsi, N. G. Seidah, C. L. Lu, and M. Chrétien, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **103**, 1329 (1981).
- 4) J. Spiess, C. D. Mount, W. E. Nicholson, and D. N. Orth, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 5071 (1982).

### 合成ペプチドワクチン調製の試み<sup>1)</sup>

遺伝子工学の発展により種々の蛋白質の一次構造の決定が比較的容易に行なえるようになるにつれて、その抗原決定部位と推定されるペプチドフラグメントを合成し、これを用いて抗血清を調製したり、あるいは合成ワクチンとしての応用を試みる研究がここ数年来盛んになってきている。

Prince ら<sup>2)</sup>は、B 型肝炎ウイルス表面抗原 (HBsAg) 蛋白質の 138-149 位のアミノ酸配列を含む 14-ペプチドを固相合成し、このペプチドに共通抗原 (HBsAg/a) および型特異性抗原 (HBsAg/d) が含まれることを同定した。また、この合成ペプチドをヒト赤血球に結合させてマウスに接種し、anti-HBsAg が産生されることを確認している。他方、Dreesman ら<sup>3)</sup>は、124位と137位で S-S 結合を形成させた 2 種のペプチド (117-137 および 122-137 位のフラグメントに相当) を合成したが、予想どおりこれらは担体物質に結合させなくとも

アジュバントと共にマウスに接種するだけで、かなり強い抗体を作らせることができることを認めた。しかし、肝炎の実験動物であるチンパンジーをウイルス感染から保護することができるものはまだ報告されていない。

次の例としては、Bittleら<sup>4</sup>が固相合成した口蹄疫 (foot-and-mouth disease) ウイルスのポリペプチドVPIの141-160位および201-213位に相当する2種のペプチドの応用例がある。これらは実際にウサギについてウイルスに対する抗血清を作らせることに成功した。特に(141-160)位のペプチドはモルモットをこのウイルス感染から保護するワクチンとして有効に働くことも示された。

さらにまた、ジフテリヤトキシンのフラグメントを合成し、それらを天然または合成のキャリアー蛋白に結合させたのちアジュバントと共にモルモットやマウスに接種し、ジフテリヤに対する予防効果を認めた例も報告されている<sup>5</sup>。用いた抗原ペプチドは抗原蛋白質の(188-201)、(186-201)位のフラグメントおよび(186-201)のN末端にAla-Alaを結合させたものなどで、中でもAla-Ala誘導体が最も効果が高かったと報告されている。特にこれらの例では、合成アジュバントペプチド、N-Ac-Muramyl-Ala-D-Glu-NH<sub>2</sub>、がフロインドアジュバントと同様に有効に働いたことが示されており興味深い。

これらの研究結果は、現在行なわれている病原体そのものを無毒化して調製するワクチンと比較して合成ペプチドにより多くの利点があることを示しており、安全性の高い有効な合成ワクチンの実現もそれほど遠くないことを示唆している。

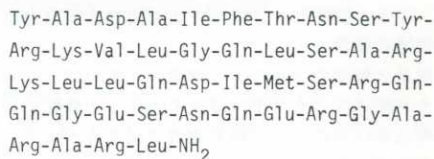
(奨励会ペプチド研 岸田保雄)

- 1) J. Beale, *Nature*, **298**, 14 (1982).
- 2) A. M. Prince, H. Ikram, and T. P. Hopp, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 579 (1982).
- 3) G. R. Dreesman, *et al.*, *Nature*, **295**, 158 (1982).
- 4) J. L. Bittle, *et al.*, *Nature*, **298**, 30 (1982).
- 5) F. Audibert, M. Jolivet, L. Chedid, R.

Arnon, and M. Sela, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 5042 (1982).

### ヒト成長ホルモン放出因子 (GRF) の構造と活性

ある種の膵臓ガンの患者は末端肥大症を併発することが知られている。最近その様な患者のガン組織からGRF活性をもったペプチドが抽出されそれが44-ペプチドアミドであることがGuilleminらによって確認され、同時にそのようなガン組織中に(1-37)、(1-40)のフラグメントが存在することも確かめられた<sup>1,2</sup>。Rivierらも別個に(1-40)のフラグメントを抽出し構造決定している<sup>3</sup>。



固相法による合成も同時に行なわれ、GRFの構造と活性の関連もほぼ明らかにされた。その要点は、(1) N末端から1-3個のアミノ酸を除去すると活性が0.1%程度に低下する<sup>1</sup>、(2) (1-37)、(1-40)は、(1-44)-NH<sub>2</sub>に比べて*in vitro* assayでは12-30%しか示さないが、麻酔ラットにおける*in vivo* assayではほとんど同程度の強さを示す<sup>1,4</sup>、(3) *in vitro* assayにおいて、(1-29)-NH<sub>2</sub>は(1-40)と同じ活性を示すが、(1-27)-NH<sub>2</sub>は10-20%しか示さない<sup>3</sup>、とのことである。

後になってGuilleminらは(1-44)-NH<sub>2</sub>をsomatocrininと名付け、そのGH放出作用にはCa<sup>2+</sup>とcAMPが関与していることを示した<sup>5</sup>。このペプチドは麻酔ラットに対して50ng~1μgの静注で投与量に比例したGHの分泌をもたらすが、プロラクチン、TSH、LH、FSH、コルチコステロンなどの血中レベルには変化を与えない<sup>4</sup>。通常の無麻酔ラットに対してはあらかじめsomatostatin抗体を投与した時のみ明瞭なGHの放出を認めたという<sup>6</sup>。このことからsomatocrininはsomatostatinと共同してGHレベルの調節に関与しているものと考えられる。

(奨励会ペプチド研 榊原俊平)

- 1) R. Guillemin, *et al.*, *Science*, **218**, 585 (1982).
- 2) F. S. Esch, *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **109**, 152 (1982).
- 3) J. Rivier, J. Spiess, M. Thorner, and W. Vale, *Nature*, **300**, 276 (1982).
- 4) W. B. Wehrenberg, *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **109**, 382 (1982).
- 5) P. Brazeau, *et al.*, *ibid.*, **109**, 588 (1982).
- 6) W. B. Wehrenberg, *et al.*, *ibid.*, **109**, 562 (1982).

### 新しい生理活性ペプチドの検索

これまで生体から数多くの生理活性ペプチドが抽出され構造決定されてきたが、それらはいずれも顕著な生理活性を目標にして単離され構造が決められたものである。一旦構造が決まると次にその抗体が作成され、RIA系が確立されてさらに一連の類似ペプチドの検索が可能になってくる。しかしこの様な方法では生理活性の全くわからない新しいペプチドの検索はほとんど不可能に近い。

この様な方法に対して、全く化学的に生理活性ペプチドを探そうという方法が数年前にTatemotoらによって提唱された<sup>1)</sup>。その原理は主な生理活性ペプチドのC末端がアミド型であるという事実に基づくもので、腸や脳の抽出物をクロマトグラフィでわけ、各区分を酵素分解した時アミノ酸アミドを与えるものを追求する方法である。この方法により、ブタの腸や脳から以下に示す新規ペプチドが続々と見出されつつあり、それらの生理的意義に関する研究が進められている<sup>2-4)</sup>。

- 1) ブタ腸から単離されたPHI-27  
His-Ala-Asp-Gly-Val-Phe-Thr-Ser-Asp-Phe-Ser-Arg-Leu-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Lys-Lys-Tyr-Leu-Glu-Ser-Leu-Ile-NH<sub>2</sub>
- 2) ブタ腸から単離されたPYY-36  
Tyr-Pro-Ala-Lys-Pro-Glu-Ala-Pro-Gly-Glu-Asp-Ala-Ser-Pro-Glu-Glu-Leu-Ser-Arg-Tyr-Tyr-Ala-Ser-Leu-Arg-His-Tyr-Leu-Asn-Leu-Val-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr-NH<sub>2</sub>

- 3) ブタ脳から単離されたNPY-36  
Tyr-Pro-Ser-Lys-Pro-Asp-Asn-Pro-Gly-Glu-Asp-Ala-Pro-Ala-Glu-Asp-Leu-Ala-Arg-Tyr-Tyr-Ser-Ala-Leu-Arg-His-Tyr-Ile-Asn-Leu-Ile-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr-NH<sub>2</sub>

PHIの構造は以前からよく知られているVIPとよく似ており、又、GRF(別掲)のN端部とも類似している。PYYとNPYは共に前から知られているpancreatic polypeptide(PP)とよく似ている。ちなみに、これらのペプチドアミドの形成は本来アミドの位置にグリシン残基が存在し、そこにある種の酵素が働いてグリオキザル酸が分離することにより生成するものと考えられており、最近ブタ下垂体からその分解酵素が抽出されその作用機作が明らかにされた<sup>5)</sup>。

(奨励会ペプチド研 久保茂)

- 1) K. Tatemoto and V. Mutt, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**, 4115 (1978).
- 2) K. Tatemoto and V. Mutt, *ibid.*, **78**, 6603 (1981).
- 3) K. Tatemoto, *ibid.*, **79**, 2514 (1982).
- 4) K. Tatemoto, *ibid.*, **79**, 5485 (1982).
- 5) A. F. Bradbury, M. D. A. Finnie, and D. G. Smyth, *Nature*, **298**, 686 (1982).

### 新しい Leu-enkephalin誘導体の発見

最近ブタ視床下部の $\beta$ -neo-endorphin/dynorphinの前駆物質に対するmRNAから導かれたcDNAの構造研究からそのアミノ酸配列が決定され<sup>1)</sup>、 $\beta$ -neo-endorphinとdynorphinは共に同じ前駆物質(構成アミノ酸256個)から生成することが明らかにされた。即ち、前者はその前駆物質の(175-183)であり、後者は(209-225)を占めている。さらにこの前駆物質の構造式の中にはもう1個Leu-enkephalinを含むフラグメントが含まれているため、そこから第3のendorphinが生成する可能性が予想されていた。事実のちになって下記のようなペプチドがウシの下垂体後葉から抽出され、rimorphinと名付けられた<sup>2)</sup>。これは前駆物質の(228-240)に相当する。

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr

Rimorphin はモルモット回腸を用いるテストでは Leu-enkephalin の30倍以上強い活性を示す。このペプチドはウシ、ブタなどの脳に広く分布しており、特に中葉部分に多い。さらにさきの dynorphin と rimorphin の両方の構造を含んだペプチドもブタ下垂体から見い出されているが、それは前駆物質の (209-240) 位に相当する<sup>3)</sup>。

一方、マウスの脳の proenkephalin 区分をトリプシンで消化して enkephalin を含むフラクションを集め、それを DEAE-Sephadex カラムで分析したところ、そこに Leu-enkephalin とは異なる類似物が存在することが判明し、その構造が明らかにされた<sup>4)</sup>。

Tyr(SO<sub>3</sub>H)-Gly-Gly-Phe-Leu

この物質はほとんど opioid 活性を示さないのが、その生成は enkephalin の不活性化機構の一部と考えられている。一方この例に見られるようなチ

ロシン残基を硫酸エステル化する酵素は各部の動物組織細胞中に広く分布していることが最近見い出され、その生理的役割についての論議も始まっている<sup>5)</sup>。

(奨励会ペプチド研 中谷正晃)

- 1) H. Kakidani, *et al.*, *Nature*, **298**, 245 (1982).
- 2) D. L. Kilpatrick, A. Wahlstrom, H. W. Lahm, R. Blacher, and S. Udenfriend, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 6480 (1982).
- 3) W. Fischli, A. Goldstein, M. W. Hunkapiller, and L. E. Hood, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 5435 (1982).
- 4) C. D. Unsworth, J. Hughes, and J. S. Morley, *Nature*, **295**, 519 (1982).
- 5) W. B. Huttner, *Nature*, **299**, 273 (1982).

## PRF・NEWS

### 新カタログが発行されました

本年10月ペプチド研究所新カタログ“PEPTIDES No.14”が発行されました。本カタログには下記のような新製品が含まれていますのでご注目下さい。カタログご入用の方はご遠慮なくお申し込み下さい。直ちにお届けいたします。

コード	物質名	コード	物質名
1038	Aminomethylated Polystyrene NH <sub>2</sub> : 0.1-0.3 meq/g	4124	Parathyroid Hormone (Human, 39-68)
2131	Boc-β-Ala	4125	Parathyroid Hormone (Human, 1-84)
2816	D-Pro	4119	BAM-12P (Bovine Adrenal Medulla 12-Peptide)
3122	Boc-Gln-Arg-Arg-MCA	4115	[D-Ala <sup>2</sup> , D-Leu <sup>5</sup> ]-Enkephalin
3121	Furylacryloyl-Gly-Leu-NH <sub>2</sub>	4116	[D-Ala <sup>2</sup> , Met <sup>5</sup> ]-Enkephalin
4109	ACTH (Human, 1-24)	4117	[D-Ala <sup>2</sup> , Met <sup>5</sup> ]-Enkephalinamide
4121	[Val <sup>5</sup> , Ser <sup>9</sup> ]-Angiotensin I (Fowl)	4118	Leucine-Enkephalin (Sulfated Form)
4126	Conotoxin GI (Marine Snail)	4112	Secretin (Porcine)
4111	CRF (Ovine)	4113	[D-Pro <sup>2</sup> , D-Trp <sup>7,9</sup> ]-Substance P
4122	Parathyroid Hormone (Human, 69-84)	4114	[D-Pro <sup>4</sup> , D-Trp <sup>7,9</sup> ]-Substance P (4-11)
4123	Parathyroid Hormone (Human, 39-84)	4110	VIP (Porcine)

株式会社ペプチド研究所

# PRF

Vol.5 No.3 1982. 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