

社団法人 日本化学会
生体機能関連化学部会

NEWS LETTER

Division of Biofunctional Chemistry
The Chemical Society of Japan

Vol. 33, No.1 (2018. 6. 7)

目 次

◇ 巻 頭 言

生涯現役 上野 隆史 2

◇ 研 究 紹 介

The formation of RNA foci in repeat expansion disorders is promoted in molecular crowding conditions Ye Teng 4

AGOX 化学による生体組織の内在タンパク質の触媒的ラベリング 天池 一真 7

主鎖への不斉置換基の導入と大環状化により配座制御された β ペプチドの設計および合成 森本 淳平 12

◇ 開 催 案 内

第30回生体機能関連化学部会「若手の会サマースクール」 16

第6回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム 17

第12回バイオ関連化学シンポジウム 18

◇ お 知 ら せ

第98春季年会 優秀講演賞・学生講演賞受賞者 20

平成30年度 生体機能関連化学部会役員 21

平成30年度 生体機能関連化学部会若手の会支部幹事 22

新刊紹介 23

生涯現役

東京工業大学
生命理工学院
上野 隆史

大学を卒業してから 20 年ほど経つ年齢となりました。日本が高齢化社会に突入したせいか、私の童顔のせいかはわかりませんが、一部ではまだ若手研究者として立ち振舞うことを余儀なくされております。一方、少し前までは、諸先生の研究に対する思いを拝読させていただくのを毎号楽しみにしておりました生体機能関連化学部会ニューズレター巻頭言のご依頼をお引き受けさせていただく年齢にも突入してしまいました。なぜか寂しい、少し複雑な気持ちでこの文章を書かせていただいております。

大学では 3 つ目となる現在の所属では、研究室を主宰させていただくようになって 7 年目を迎え、学生達の気質や大学特有の文化にも慣れ、日々の実験でポツリポツリと出てくるサイエンスのささやきを聞き漏らさないようにと、学生達と一緒に生データを眺める日々を送っています。同時に、私が学生の頃と違い、就職活動が以前に比べて大学院でのメインイベントとして幅を効かせるようになったのに加え、大方の学生はスマホからの垂れ流しの情報に絡め取られ、どんどんサイエンスから離れていく状況を目の当たりにしています。「どうにかしたいが、どうにもできない。」これまでの社会構造が根本から変わっていき、研究室の運営の対応に迫られている方も少なくないと思います。一方、人生 100 年という言葉が近頃よく耳にしますが、スポーツの世界ではレジェンドと呼ばれる 40 代、50 代の選手達が一流若手選手以上のプレーをして、我々に多くの感動と可能性を与え続けてくれています。彼らは社会の情勢や常識に流されることなく、ただ自分が目指すものだけを追い、常に最高の状態でプレーすべく研鑽を続けています。そんな折、そもそも研究者の現役っていつまで？と考えるようになりました。

博士課程で私が研究テーマとしていた金属酵素のモデル研究では、タンパク質構造と金属中心の動的な関係を理解するためにペプチド錯体を用いていました。当時の技術で様々な同定が可能な分子量は 2,000Da あたりが限界で、2 次元 NMR と MD シミュレーションを使って溶液中の構造決定をおこなっていました。現在では、同様のことを最新の高速原子間力顕微鏡 (HSAFM) とスーパーコンピュータを使えば、分子量では 500kDa, MD シミュレーションでは 100 万原子以上を数十 ns から数百 ms の時間スケールで追跡することができます。実に驚くべき進歩です。特に重要なのは、これらの実験を我々素人でもできる点です。測定前に、老眼と手先の震えと戦いながら、カンチレバーを装置にセットしていく瞬間は年齢ゆえの醍醐味でもあります。さらに MD でシミュレーションした動きが、HSAFM

で実測した自分の分子の動画と一致した時は、、、研究室の教授が自分で実験して勝手に興奮しているのを見て、技術の進歩を知らない学生達はいささか困惑気味ではありますが。

今は、HSAFM の画像処理ソフト作成を学生とともに進めています。自分の研究室で情報系の仕事をする時が来るとは、数年前までは考えもしませんでしたし、顔認証にも使われる本格的なプログラムを使うのは、私にとっても初めての経験です。そこで、IT 企業に就職が決まった研究室の学生に講師をお願いして、週1回の講義を開いてもらっています。もちろん、出来の悪い生徒である私は悪戦苦闘中、まだまだ現役は続きそうです。

The formation of RNA foci in repeat expansion disorders is promoted in molecular crowding conditions

FIBER, Konan University, Kobe, Japan

Ye Teng

1. Abstract

Nucleotide repeat expansions cause a number of devastating neurodegenerative diseases. For example, the expansion of d(GGGGCC) repeats in the *C9orf72* gene is the most common genetic cause of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal dementia (FTD). The transcribed r(GGGGCC) repeats form RNA gels by phase transition both *in vitro* and in cells, which are composed of intermolecular non-canonical G-quadruplex and hairpin structures. In this work, we quantitatively analyzed the process of RNA gelation, and gelation process was facilitated under molecular crowding condition. Especially in 10 wt% of PEG 8000, the sedimentation occurred in 1.72 h, much earlier than that in the dilute condition. The results might help us to understand the pathology of repeat expansion disorders.

2. Introduction

On March 14th, 2018, a famous English physicist, cosmologist and author Stephen William Hawking passed away. He was famous for not only his contribution in physical cosmology, but also his long-time struggling against devastating neurodegeneration disease amyotrophic lateral sclerosis (ALS) for decades. The disease causes the atrophy and death of motor neurons, showing the symptom of behavioral dysfunction. In 2011, the expansion of d(GGGGCC) repeats in the *C9orf72* gene was found to be the most common genetic cause of ALS and frontotemporal dementia (FTD),^{1,2} which occur both as familial and sporadic cases. The transcripts from this gene were reported to form non-canonical G-quadruplex and hairpin structures.³ Recently, it was found that the intermolecular structures of repeats induce RNA gels by phase transition, related to the long-term toxicity.⁴ Our former work has shown that a crowded condition, such as that in cells or that induced *in vitro* by the presence of agents such as polyethylene glycol (PEG), can stabilize Hoogsteen base pairing.⁵ The formation of non-canonical structures might further affect many biological process, including transcription, translation and replication.^{6,7} In this study, the self-assembly process and sedimentation of RNA gels were considered to be affected by not only the intermolecular Watson-Crick and Hoogsteen base pairing and stacking but also the stabilities of colloid particles related to van der Waals forces, electrostatic interactions, hydrophilic and hydrophobic interactions, and excluded volume repulsion. However, there is a lack of information about how

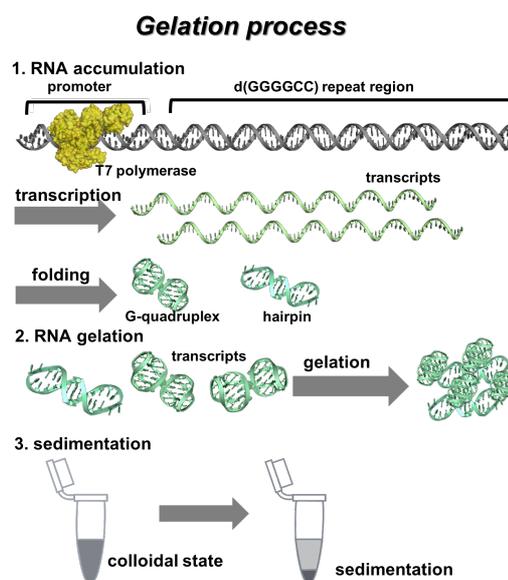


Figure 1. Repeat-containing RNA folding, gelation, and sedimentation. In our experiments, r(GGGGCC)₈ was generated by *in vitro* transcription.

these factors influence RNA gelation due to the complexity of the cellular environment. Herein the RNA gelation process was analyzed in details under dilute and molecular crowding conditions *in vitro*. Our study brings new insight to our understanding of the progression and pathogenesis of repeat expansion disorders in the abnormal neural conditions.

3. The gelation of r(GGGGCC) repeats in dilute condition

The gelation of r(GGGGCC) repeats was firstly conducted in a dilute condition. The RNA repeats were generated from the transcription of corresponding template, and gelation process is shown in Figure 1. After the addition of T7 RNA polymerase, RNA transcripts that contain r(GGGGCC)₈ are produced. The repeat-containing transcripts folded into inter- and intramolecular hairpins and G-quadruplex structures and gradually gelate into a turbid colloidal state with a sedimentation of large particles at last. The process was characterized by UV absorption at 295 nm (Hoogsteen base pairing in G-quadruplexes) and at 350 nm (turbidity of the solution). Three stages were distinguished in Figure 2A: accumulation of r(GGGGCC)₈ characterized by the increasing absorption at 295 nm (1, 0-3 h), the gelation stage where the RNA aggregates enhance turbidity (2, 3-6 h), and the sedimentation stage (3, 6-15 h). Dynamic light scattering (DLS) showed that the average particle size increased with reaction time. The growth rate was relatively slow at first, and the average particle size reached 1022 nm after 6 h of reaction. The solution showed the Tyndall effect when illuminated by a red laser light as tube b in Figure 2B shown. Later, the particles grew rapidly to 5384 nm after 9 h of incubation, and soon sedimentated, resulted in a clear supernatant.

4. The gelation of r(GGGGCC) repeats in molecular crowding conditions

An important environmental factor might affect the gelation process is the crowded condition of cells. Six different crowding agents were utilized to mimic the molecular crowding condition in cells, including 10 wt% glycerol, ethylene glycol (EG), polyethylene glycol (PEG, molecular weight 200 or 8000 g·mol⁻¹), dextran (molecular weight 70000 g·mol⁻¹), or ficoll (molecular weight 70000 g·mol⁻¹). The gelation was facilitated which was observed by naked eyes after 3 h of reaction (Figure 3A). The processes were then quantitatively characterized by UV absorption at 350 nm for turbidities, and Figure 3B showed the time to reach the maximum absorption, which suggested the time when sedimentation occurred. The fastest gelation was found in 10 wt% of PEG8000, the maximum absorption existed after 1.72 h, which was only 29% of 5.92 h in the dilute condition. Similar facilitation was observed in the characterization of particle sizes by DLS, as shown in Figure 3C. For the crowding condition provided a low dielectric constant environment, especially 10 wt% of PEG 8000, the gelation was correlated to the dielectric constant of the condition, in accordance with the Kirkwood's model and suggested that the electrostatic interaction was very important for the gelation of RNA repeats.

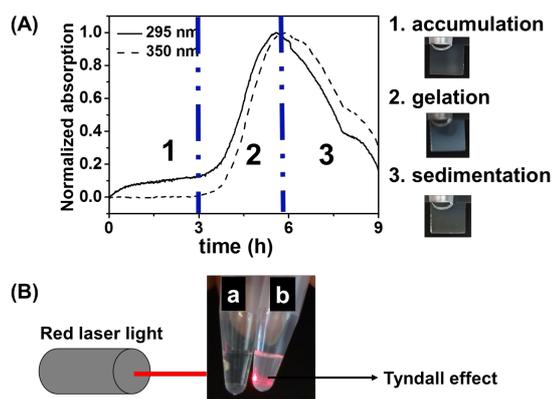


Figure 2. (A) UV-Vis absorption at 295 nm (solid) and 350 nm (dash) of transcription reactions over time. Three stages were distinguished from the absorption: 1. accumulation; 2. gelation; 3. sedimentation. The photos on the right showed the status of the solution in each stage. (B) The photo of the transcription buffer (tube a) and the gelation solution (tube b) after 6 h of reaction at 37 °C under the illumination of red laser light.

Considering there are many processes which might change the dielectric properties of cellular environment were defected in ALS/FTD neurons as Figure 3D shown, such as pump dysfunction and protein overexpression, our study provides a new insight to the pathology of ALS/FTD.

5. Conclusion

In conclusion, gelation of $r(\text{GGGGCC})_8$ was investigated *in vitro*. In dilute condition, the gelation was slow, however it was greatly facilitated in the molecular crowding conditions. Our data suggest the importance of electrostatic interactions in the gelation of RNA repeats, and improve our understanding of the pathology of repeat expansion disorders.

Acknowledgement

I would like to show my gratitude to my supervisor Prof. Dr. Naoki Sugimoto, Director, FIBER, Konan University and assistant professor Dr. Hisae Tateishi-Karimata, FIBER, Konan University, for their guidance and help. This work was supported by Grants-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) and Japan Society for the Promotion of Science (JSPS), including a Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas “Chemistry for Multimolecular Crowding Biosystems” (JSPS KAKENHI Grant No. JP17H06351), MEXT-Supported Program for the Strategic Research Foundation at Private Universities (2014-2019), Japan, The Hirao Taro Foundation of Konan Gakuen for Academic Research, The Okazaki Kazuo Foundation of Konan Gakuen for Advanced Scientific Research, and the Chubei Itoh Foundation.

References

1. A. E. Renton, E. Majounie, A. Waite, et al., *Neuron*, 2011, 72, 257.
2. M. DeJesus-Hernandez, I. R. Mackenzie, B. F. Boeve, et al., *Neuron*, 2011, 72, 245.
3. K. Reddy, B. Zamiri, S. Y. Stanley, et al., *J Biol Chem*, 2013, 288, 9860.
4. A. Jain and R. D. Vale, *Nature*, 2017, 546, 243.
5. S. Nakano, D. Miyoshi and N. Sugimoto, *Chem. Rev.*, 2014, 114, 2733.
6. H. Tateishi-Karimata, N. Isono and N. Sugimoto, *PLoS One*, 2014, 9, e90580.
7. T. Endoh, Y. Kawasaki and N. Sugimoto, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, 52, 5522.

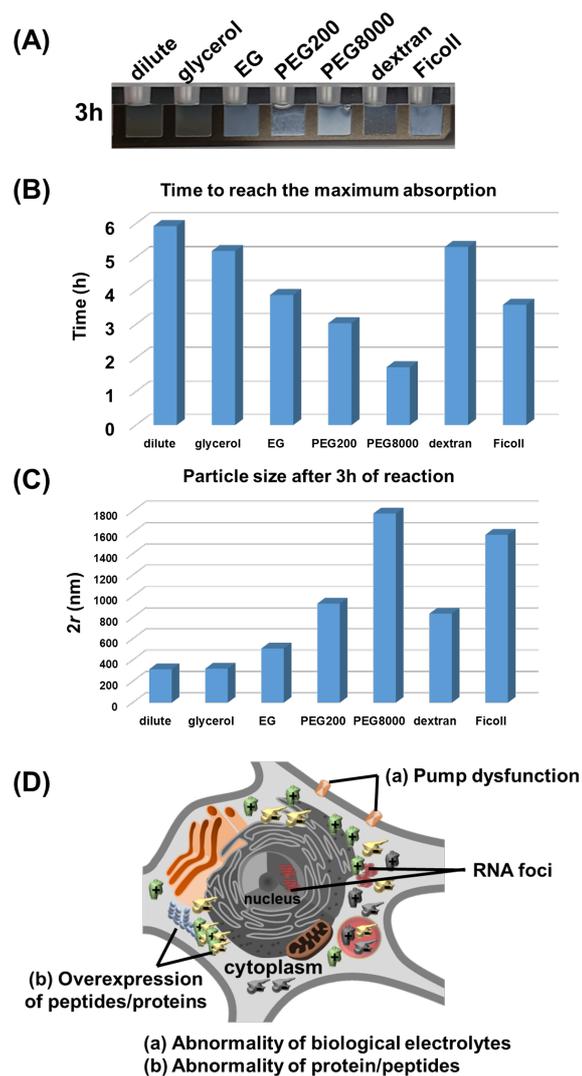


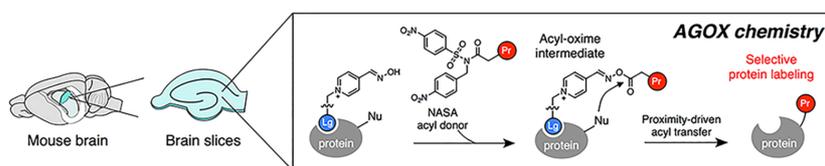
Figure 3. (A) Photos of transcription solutions after 3 h of reaction. (B) Time to reach the maximum absorption in dilute solution and different cosolutes. (C) Average particle sizes after 3 h. (D) The schematic diagram of the abnormalities in ALS/FTD neurons that might affect the dielectric properties of cellular environment.

AGOX 化学による生体組織の内在タンパク質の触媒的ラベリング

京都大学大学院工学研究科 天池 一真

1. はじめに

タンパク質の化学修飾は、タンパク質の細胞内局在や機能、周辺環境などを解明するための重要なアプローチの一つである。古典的には、試験管中、高希釈条件下で精製タンパク質をラベル化し、その構造や機能を解析されてきたが、必ずしも細胞中と同じ性質を示さないという問題がある。なぜなら、実際の細胞内は非常に多くの生体物質で満たされた夾雑系であり、この夾雑環境下においてタンパク質の機能の鍵となるタンパク質間相互作用や翻訳後修飾がおこなわれているためである。タンパク質本来の機能解明を行うためには、細胞や組織中に存在する内在タンパク質をそのままラベルし、解析を行うのが最も理想的である^[1]。本項では内在タンパク質を触媒的にラベルする Affinity-guided oxime (AGOX)化学^[2]について紹介する。

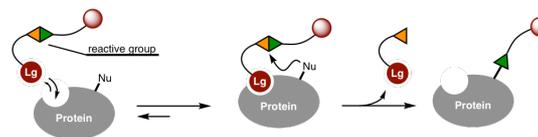


2. 触媒的タンパク質ラベル化法

当研究室では、これまでに「リガンド指向性化学: Ligand-directed (LD) chemistry (図 1a)^[1]」という有機化学を基盤とした手法を開発し、内在のタンパク質のラベル化に成功している。本手法はタンパク質と相互作用するリガンド小分子(Lg)、タンパク質上の求核性アミノ酸残基と反応するための求電子部位、そしてレポーター部位からなる合成小分子（ラベル化剤）を用いる。目的のタンパク質にラベル化剤のリガンド部位が認識された後、求電子部位が近傍の求核性アミノ酸残基と反応することで選択的に目的のタンパク質にラベル化が進行する。またラベル化後、リガンド部位とレポーター部位が切り離されるため、タンパク質の活性は維持される。LD 化学を用いて今日まで我々は様々なタンパク質をラベル化してきたが、原理的に不可能なこともある。それは LD 化学のラベル化剤は求電子部位を有するため、求核性を持つリガンド分子は用いることができない点である。またラベル化剤は水中で部分的に分解してしまうため、その分解物が目的タンパク質と相互作用することでラベル化を阻害してしまう。

そこで我々は、新たに Affinity-guided DMAP (AGD)化学を見出した(図 1b)^[3]。AGD 化学は DMAP 触媒とチオエステルを用いたアシル転移反応を用いたラベル化法である。LD 化学のラベル化剤を、DMAP 触媒が連結したリガンド部位とアシルドナー（求電子部位）の二分子に分けることで、リガンド部位と求電子部位を別にし、タンパク質認識部位（リガンド部位）の汎用性を向上させることに成功し

(a) Ligand-directed (LD) chemistry



(b) Affinity-guided DMAP (AGD) chemistry

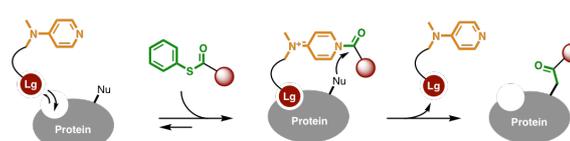


図 1. (a) リガンド指向性化学 (b) Affinity-guided DMAP 化学

た。つまり AGD 化学はタンパク質や抗体といった求核性があるものも、タンパク質認識部位として利用可能である^[4]。しかし AGD 化学にも問題がある。DMAP の pKa は 9.2 であることから、生体環境下 (pH 7) では大部分がプロトン化されており触媒活性が低下してしまう。そのため AGD 化学は塩基性条件が必要である。またアシルドナーのチオエステルは反応性が高いため非特異反応を抑えるために低温で反応をおこなわなければならない。またチオエステルはエステラーゼの基質として認識され分解されてしまうという問題もある。

2. 新たな触媒系の確立：Affinity-guided Oxime(AGOX)化学

これらの問題を解決すべく、我々は新たな触媒系の探索をおこなった。AGD 化学で用いられる DMAP 触媒の問題は pKa の高さにある。pKa から概算するに、中性条件では全体の 100 分の 1 程度しか触媒活性な DMAP は存在しない。それでは pKa を下げれば、事は解決するかとさえいえない。pKa を下げれば同時に求核性も低下し、それに伴い触媒活性が低下するという懸念がある。そこで我々はオキシムという化合物に着目した。オキシムは既にアシル転移反応に用いられている化合物であり^[5]、非常に面白い特徴を有している。それは、オキシムの pKa が低くとも、対応するオキシメートイオンの求核性は低くならないというものである。これは酸素原子の隣にある窒素原子（ヘテロ原子）による α 効果によるものと言われている。今回種々のオキシム化合物の中から有機リン剤の解毒剤として用いられているピリジニウムオキシム(PyOx)を選定した。PyOx はその pKa が約 7 であり中性条件で高い求核性を有していることが既にわかっている^[6]。実際に中性条件下における求核性の評価を DMAP、PyOx (1)、そして pKa が 10 程度の BenOx (2)でおこなったところ、PyOx が最も求核性が高く、DMAP に対して 9 倍ほどの反応速度を与えた(図 2)。

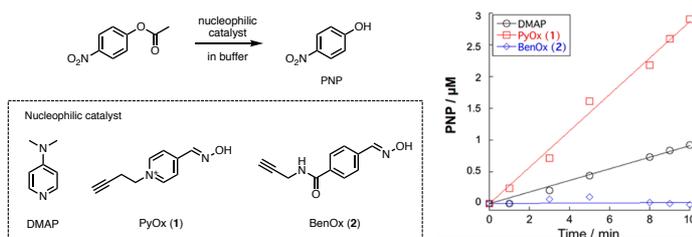


図 2. 触媒の求核性の評価

アシルドナーに関しては *N*-アシル-*N*-アルキルスルホンアミド(NASA)を選定した。NASA はペプチド固相合成において”safety-catch linker”として用いられている求電子性の官能基であり、天然に存在しない構造であるため、酵素による分解が抑えられると期待できる。また置換基によって NASA の求電子性を容易に調整可能である。そこで種々の NASA 化合物 **5a–5e** を合成し(図 3a)、FKBP12 に対するラベル化効率の評価をおこなった。まずは PyOx 触媒を加えず、FKBP12 に対して 10 当量の **5a–5e** を作

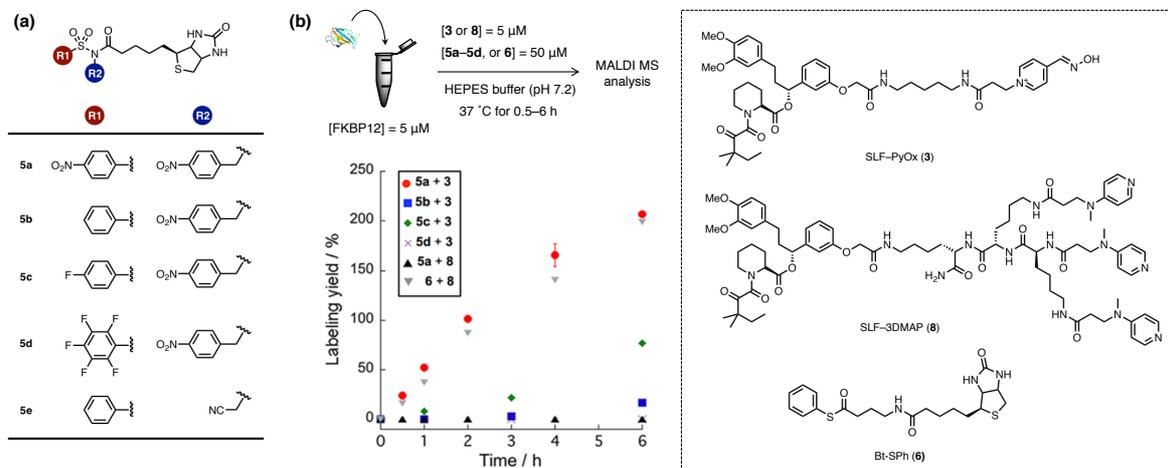


図 3. (a) NASA 化合物 (b) FKBP12 をモデルタンパク質とした NASA のラベル化評価

用させたところ、**5e**を用いた際にラベル化が進行してしまっただ。 **5e**は反応性が高すぎて触媒なしでもラベル化（非特異反応）が進行してしまうため、AG化学には不適切である。その一方で、最近我々は**5e**を新たなLD化学LDNASAとして発展させ、細胞内の内在タンパク質のラベル化を達成している^[7]。続いてPyOx触媒存在下におけるラベル化効率の評価をおこなった(図3b)。FKBP12のリガンドであるSLFとPyOx触媒を連結させたSLF-PyOx(**3**)存在下、**5a-5d**を0.5-6時間作用させ、ラベル化効率の時間依存性を評価した。すると**5a**を用いた際に最も良いラベル化率を示し、従来法のAGD化学(**6+8**)と同等であった。

このようにPyOx触媒/NASAという新たな触媒系(AGOX化学)を見出したが、ラベル化効率の面ではAGD化学と比べ改善されていないように思える。しかしこれはあくまで精製タンパク質に対するラベル化であることに留意していただきたい。実際に細胞や組織でラベル化をおこなうためには、数多の生体物質をかくぐり、目的のタンパク質とのみ反応させる必要がある。そのため目的以外の生体物質への非特異的な反応の低減や化合物の酵素への耐性は重要な要素となる。我々はNASAがチオエステルに比べ非特異反応が大幅に低減することを確認している(図4a)。またブタ肝臓エステラーゼ(PLE)に対する安定性を評価したところ、チオエステルの半減期はわずか30分であったのに対し、NASAは55時間であった(図4b)。このことからAGOX化学の方がAGD化学に比べ生体適合性の高いシステムであるということが示唆された。

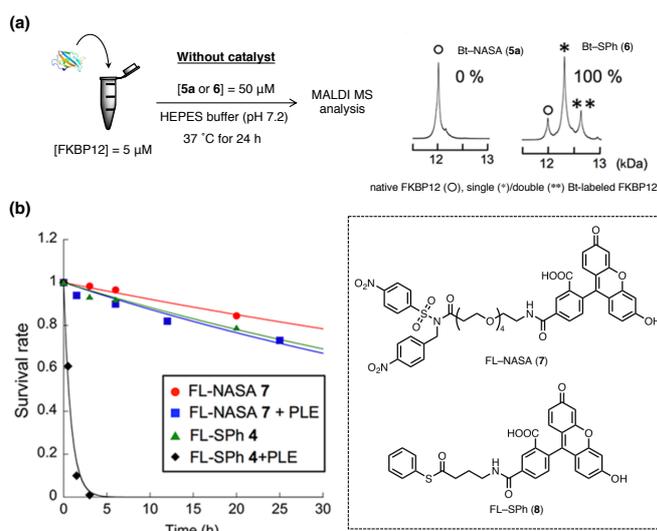


図4 (a) 非特異反応の評価 (b) 酵素に対する安定性

3. 夾雑系におけるタンパク質ラベル化への応用

続いて実際に夾雑な条件下におけるタンパク質のラベル化評価をおこなった。紙面の都合上、詳細は割愛するが、細胞 lysate 中においては炭酸脱水酵素(CA2)、生細胞においては内在の炭酸脱水酵素(CA12)や葉酸受容体(FR)へのラベル化が可能であり、AGD化学に比べ非特異反応が大幅に減少した。より選択的かつ高効率でラベル化が可能になったため、FRとCA12に関してFRAP

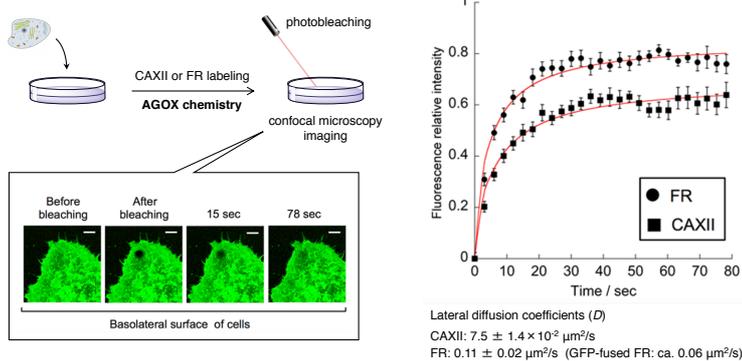


図5 AGOX化学を用いたFR及びCA12のFRAP実験

(fluorescence recovery after photobleaching)実験による拡散の挙動解析が可能となった(図5)。生細胞における内在のFRやCA12に対する拡散の挙動解析はこれが初めての例である。

より複雑な系における AGOX 化学の応用として生体組織でのラベル化を試みた。生体組織でラベル化をおこなえば、細胞実験では解析不可能である実際のタンパク質の局在や、細胞間での相互作用解析などへの応用も可能であり意義深い。今回はマウスの脳における海馬領域のスライス切片における AMPAR のラベル化を試みた。AMPA はグルタミン酸受容体の一種であり、GluA1-GluA4 の 4 つのサブユニットの組み合わせからなる 4 量体を形成している。AMPA は記憶や学習に深く関係していると考えられているため、その挙動解析

は多くの研究者の注目を集めている。ラベル化の評価に関しては Western blotting 法を用いておこなった(図 6)。AGD 化学では AMPAR への選択的なラベル化は全く進行せず、非特異反応しか観察されなかったのに対して、AGOX 化学では AMPAR に対応する分子量の位置に強いバンドが観察された。PFQX-2PyOx(14) と AMPAR との相互作用を阻害する NBQX を加えると、そのバンドが消失することから AMPAR 選択的にラベル化が進行していることがわかった。

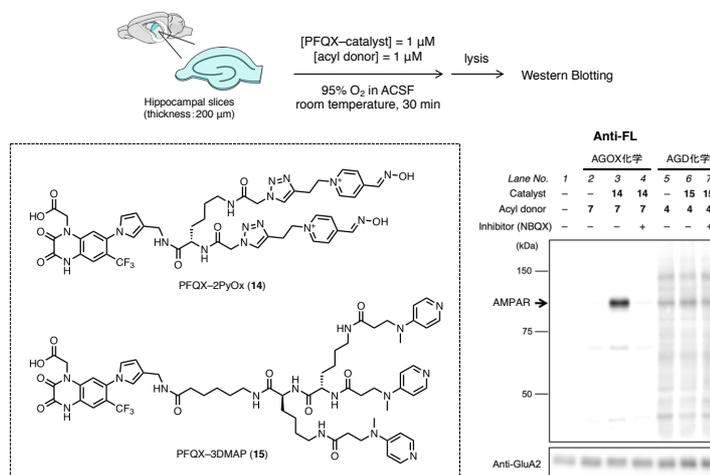


図 6 海馬スライスにおける AMPAR のラベル化

4. おわりに

本項では新たな触媒的ラベル化法である AGOX 化学について紹介した。従来の AGD 化学では不可能であった脳スライスにおける内在性の AMPAR のラベル化にも適用可能であることが示せた。冒頭でも述べたが AG 化学は今回紹介した小分子のリガンドのみならず、タンパク質や抗体を目的タンパク質の認識部位として用いることが可能である。今後は抗体/抗原やレクチン/糖タンパク質のタンパク質相互作用解析への応用を目指している。また本手法は細胞表層のタンパク質しか適用できないため、細胞内タンパク質への適用も現在検討中である。

今回紹介した AGOX 化学のみならず、LD 化学においても組織中における内在タンパク質のラベル化が達成されており、実際のタンパク質の状態をそのまま観察できる状況が着々と整ってきている。しかしながら現状はスライス切片での適用に留まっており、臓器全体、または *in vivo* におけるラベル化にはまだ程遠い。なぜなら AG 化学や LD 化学で用いるアシルドナー、ラベル化剤は求電子部位を有しているため、組織深部に到達する前に分解してしまうという問題を避けられないためである。そこで最近我々は組織や生体全体におけるタンパク質可視化を指向した新たなラベル化法として、固定化剤駆動型のラベル化を確立した。本手法は固定化剤を加えることでタンパク質をラベル化するため、生細胞イメージングはできないが、固定化剤を加えた瞬間のタンパク質の局在をスナップショットのように観察可能であり、三次元イメージングの新たな方法を提供できるのではないかと期待している。

謝辞

本研究は、私が所属する京都大学大学院工学研究科、浜地研究室で行われました。浜地格教授ならび田村朋則助教、清中茂樹准教授には多大なるご助言を賜りました。また本項で紹介した実験の多くは宋智凝博士、李伸君によって執り行われました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

参考文献

- [1] Amaike, K.; Tamura, T.; Hamachi, I. *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, 11972.
- [2] Tamura, T.; Song, Z.; Amaike, K.; Lee, S.; Yin, S.; Kiyonaka, S.; Hamachi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14181.
- [3] Koshi, Y.; Nakata, E.; Miyagawa, M.; Tsukiji, S.; Ogawa, T.; Hamachi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 245.
- [4] Hayashi, T.; Yasueda, Y.; Tamura, T.; Takaoka, Y.; Hamachi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5372.
- [5] (a) Hamuro, Y.; Scialdone, M. A.; DeGrado, W. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 1636.; (b) Subirós-Funosas, R.; Prohens, R.; Barbas, Rafael.; El-Faham, A.; Albericio, F. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 9394.
- [6] Terrier, F.; McCormack, P.; Kizilian, E.; Halle, J.; Guir, D. F.; Lion, C.; Demerseman, P. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1991**, *1*, 153.
- [7] Tamura, T.; Ueda, T.; Goto, T.; Tsukidate, T.; Shapira, Y.; Nishikawa, Y.; Fujisawa, A.; Hamachi, I. *Nat. Commun.*, **2018**, *9*, 1870.

主鎖への不斉置換基の導入と大環状化により配座制御された β ペプチドの設計および合成

東京大学大学院工学研究科 森本 淳平

1. はじめに

近年、中分子創薬の要としてペプチドが注目されているが、その生体安定性と生体膜透過性の低さから、代替物となるようなペプチドミメティクスの研究が盛んに行われている。N 置換グリシンのオリゴマーは、ペプチドと呼ばれ (Figure 1a)、このようなペプチドの課題を克服する分子として注目され、様々な疾患関連タンパク質に対するリガンドの獲得が行われてきた。^{1,2} 1998 年には、ペプチドの主鎖骨格を拡張した N 置換 β アラニンのオリゴマーである β ペプチド (Figure 1b) が報告され、これによってペプチドの立体構造の多様性が拡張された。^{3,4} この β ペプチド構造をペプチドと組み合わせることで、N 置換ペプチド型オリゴマーの生体分子認識能の向上が期待される。しかしながら、β ペプチドは、主鎖炭素が全てメチレンで構成されており、二面角回転の自由度が高いため、配列全体として特定の立体配座を形成させることが難しい。これまで、この課題を克服するために、嵩高い N 置換基を導入することで配座を制御する試みが報告されている^{5,6} が、ナフチル基のような嵩高い置換基の導入が必要であるため、合成されたオリゴマーの水溶性が低く、生体応用が難しいという課題を抱えている。申請者は β ペプチドの主鎖炭素上に置換基を導入することによって、水溶性を保ったまま β ペプチドの配座制御が可能ではないかと考え、このような研究に着手した (Figure 1c)。本講演では、このような取り組みにおける合成法の開発や立体配座の評価、および、生体膜透過性について示した。以下のセクションではそれぞれのトピックについて詳細を述べる。

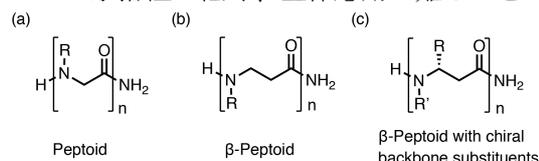


Figure 1. N 置換ペプチド型オリゴマーの化学構造。(a) ペプチド、(b) β-ペプチド、(c) 主鎖炭素上に置換基を有する β-ペプチド。

2. 主鎖炭素上に置換基を有する β ペプチドの合成法の確立

β ペプチドは、1998 年に Hamper らによってその合成法が初めて報告された。この最初の合成法では、アクリル酸塩化物を用いたアミド化と、引き続き一級アミンを用いたアザマイケル付加反応による二級アミン構造の導入を繰り返すことによって β ペプチドを合成する (Figure 2a)。³ このような方法で合成される β ペプチドは、主鎖の炭素鎖が全てメチレンで構成されるため、上述したように二面角の回転の自由度が高く特定の立体配座を安定に形成しにくいという課題を抱えている。この課題を克服するために、我々は、主鎖炭素上に不斉置換基を導入する戦略を着想し、還元的アミノ化を用いて N 置換ペプチドの合成を行う Pels らの手法⁷ に着目した、新規 β ペプチド合成法を考案した (Figure 2b)。図に示すように、この合成法では、Fmoc 保護された β アミノ酸を縮合し、Fmoc を脱保護したのち、アルデヒドと水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元的アミノ化により N 置換基を導入することで β ペプチド骨格を構築する。この縮合・脱保護・還元的アミノ化のサイクルを繰り返すことにより、主鎖炭素上に不斉置換基を有する β ペプチドを配列制御した形で合成することが可能となった。⁸

我々の報告と前後して、POSTECH の Lim らは、異なる β ペプチドの合成法を報告した。この合成法では、福山らにより確立された光延反応による N アルキル化を利用して、主鎖炭素上に置換基を有する β ペプチドの合成を実現している。^{9,10} この手法は、アルコールに由来する置換基をアミド窒

素上に導入可能であるため、我々の手法と彼らの手法を併用することで、アミド窒素上にさらに多様な官能基を有する β ペプチドを合成することが可能となるであろう。

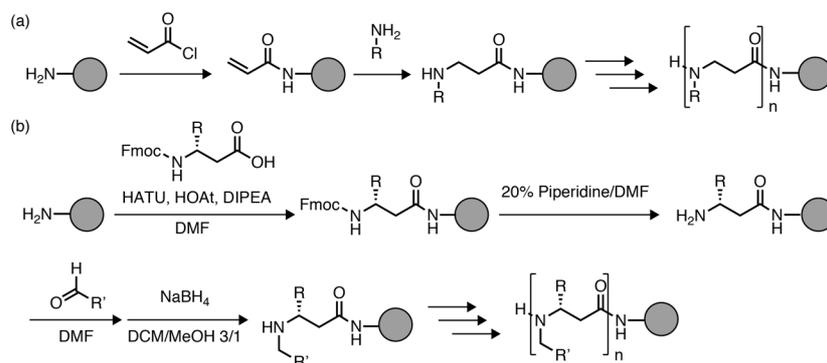


Figure 2. β -ペプチドの固相合成法。(a) Hamper らによって報告された最初の合成法。(b) 我々が開発した還元のアミノ化を利用した合成法。

3. 主鎖炭素上に置換基を有する β ペプチドの立体配座の評価と大環状化によるさらなる配座制御

上記の合成法の確立によって、主鎖炭素上に不斉置換基を有する β ペプチドを合成することが可能となった。そこで、こうして導入した置換基によって狙い通りオリゴマーの立体配座が制御されるのかを評価することとした。モデル化合物として、アミド窒素上の置換基がイソブチル基の 3-5 残基の β^3 -ホモアラニンのオリゴマーを合成し、CD スペクトルを測定したところ、全体として強度が弱く特定の二次構造を安定に形成している可能性が低いと考えられた (Figure 3a)。この結果から、 β ペプチドの主鎖 β 位に置換基を導入することで主鎖二面角の回転の自由度が低減しても、CD スペクトルの形状やピーク強度に影響を与えるほどの、配座制御は実現できていないことが示唆された。

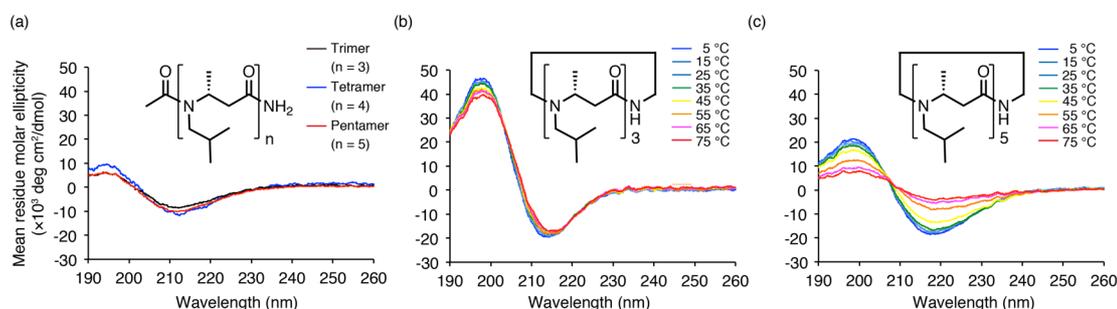


Figure 3. 直鎖状および環状 β ペプチドの CD スペクトル。異なる鎖長のオリゴマー間でスペクトルを比較するために、縦軸を残基あたりの強度に変換して掲載している。(a) 直鎖上 3-5 残基の N-isobutyl- β^3 -homoalanines の CD スペクトル。(b) 3 残基環状 N-isobutyl- β^3 -homoalanines の CD スペクトルとその温度変化。(c) 5 残基環状 N-isobutyl- β^3 -homoalanines の CD スペクトルとその温度変化。

そこで、さらなる配座制御のために、オリゴマーの末端同士をアミド結合でつないだ大環状 β ペプチドの合成を行なった。以前の Taillefumier らの報告から、このような大環状化によって β -Peptoid の配座制御が行える可能性が示唆されていた。¹¹ 環状化は、アセトニトリル溶媒中希釈条件下で行い、縮合剤の検討の結果、PyAOP を用いた場合、ほぼ定量的に環状化が進行することがわかった。こうして環状化した β ペプチドの CD スペクトルを測定したところ、環状化することで、CD スペクトルの強度が著しく上昇し、特に、環のサイズが小さいほど、配座の制限が大きいということが示唆された。

(環状 3 残基 β ペプチドのスペクトルを Figure 3b に、環状 5 残基 β ペプチドのスペクトルを Figure

3cにそれぞれ掲載している。) さらに、環状化した β ペプチドの熱安定性を評価するために、5–75 °CでのCDスペクトルの測定を行なったところ、環状3残基 β ペプチドのスペクトルは、温度が上昇してもほとんど強度や形状が変化せず、熱的に安定な特定の立体配座を形成していることが示唆された (Figure 3b)。一方で、環状5残基の β ペプチドについては、温度が上昇するに伴って、CDスペクトル上の200 nm付近のピーク強度の減少が観測され、75 °Cでは直鎖状のスペクトルとほぼ変わらないスペクトルが得られた (Figure 3c)。しかしながら、40 °Cまでは、200 nm付近のピーク強度は低温の場合から大きく変化しておらず、生理条件の37 °C程度では、環状化により制御された立体配座を安定に形成している可能性が示唆された。これらの結果から、環状 β -ペプチドが、生体分子認識に有用なオリゴマーであることが示唆された。

4. 大環状 β ペプチドの生体膜透過性の評価

最後に、今回開発した β ペプチドが、生理活性物質探索において有用であることを示すために、生体膜透過性の評価を行なった。以前に報告されていた中程度の膜透過性を示す環状ペプチド¹²をもとに、 β ペプチド構造が導入されたペプチドを設計・合成し (Figure 4a)、その膜透過性を、人工膜を用いた評価系 PAMPA (Parallel artificial membrane permeability assay) によって評価した (Figure 4b)。その結果、ペプチドの膜透過性 P_e の値が 4.9×10^{-6} cm/s と中程度であったのに対して、 β ペプチドの膜透過性は 13.6×10^{-6} cm/s と2.8倍高かった。コントロールとして、薬剤として利用されている小分子プロプラノロールの膜透過性も同時に測定したところ、 P_e の値が 12.2×10^{-6} cm/s であったため、 β ペプチドは経口投与可能な薬剤と比べても遜色のない優れた生体膜透過性を示すことが明らかとなった。 β ペプチドは、その化学構造から、受動的な膜透過性が高いことが期待されていたが、この結果から、実験的にもその妥当性が示された。

5. おわりに

以上、生体応用に優れた分子として期待される β ペプチドの配座を制御する試みとして、主鎖炭素上への置換基の導入と大環状化の戦略を紹介し、この結果として得られたオリゴマーが狙い通り配座制御されていることを示唆するスペクトルデータを示した。また、 β ペプチドが高い膜透過性を示すことを実験的に示した。一方で、上述したCDスペクトルの結果から推察されるように、 β ペプチドの配座制御はいまだ十分ではない。さらなる配座制御のための戦略を練るため、現在、NMRや結晶構造解析による β ペプチドの立体配座制御機構の理解に取り組んでいる。今後、導入する置換基の位置や種類を検討することによって、 β ペプチドのさらなる配座制御に挑戦し、生理活性物質探索に貢献する分子ツールとして発展させていく。

謝辞

本研究は、私が所属する東京大学大学院工学研究科、山東研究室で行われました。山東信介教授ならびに研究室内の教員・職員の皆様、学生の皆様に感謝申し上げます。本研究は学術振興会の助成により実施されました。

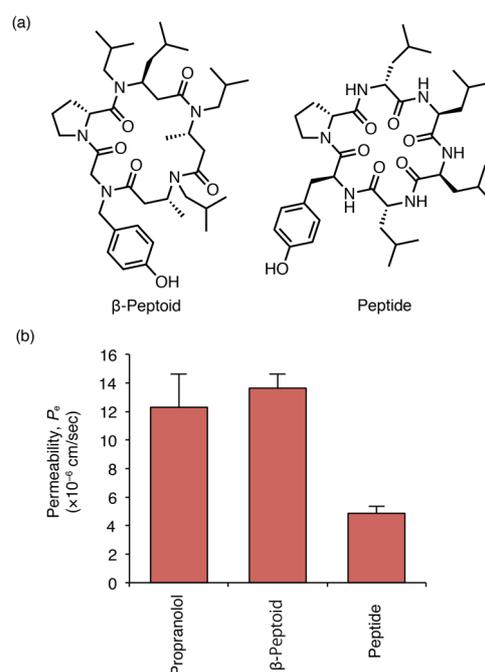


Figure 4. 環状 β ペプチドの膜透過性評価。(a) 評価した β -ペプチドとペプチドの化学構造。(b) PAMPAによる膜透過性評価の結果。エラーバーは、試行回数3回の標準偏差。

参考文献

- [1] R. J. Simon, R. S. Kania, R. N. Zuckermann, V. D. Huebner, D. A. Jewell, S. Banville, S. Ng, L. Wang, S. Rosenberg, C. K. Marlowe, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1992**, *89*, 9367–9371.
- [2] R. N. Zuckermann, T. Kodadek, *Curr. Opin. Mol. Ther.* **2009**, *11*, 299–307.
- [3] B. C. Hamper, S. A. Kolodziej, A. M. Scates, R. G. Smith, E. Cortez, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 708–718.
- [4] J. S. Laursen, J. Engel-Andreasen, C. A. Olsen, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2696–2704.
- [5] J. S. Laursen, J. Engel-Andreasen, P. Fristrup, P. Harris, C. A. Olsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2835–2844.
- [6] J. S. Laursen, P. Harris, P. Fristrup, C. A. Olsen, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 7013.
- [7] K. Pels, T. Kodadek, *ACS Comb. Sci.* **2015**, *17*, 152–155.
- [8] J. Morimoto, Y. Fukuda, S. Sando, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5912–5915.
- [9] K. J. Lee, W. S. Lee, H. Yun, Y. J. Hyun, C. D. Seo, C. W. Lee, H. S. Lim, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3678–3681.
- [10] G. A. Sable, K. J. Lee, M. K. Shin, H. S. Lim, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2526–2529.
- [11] O. Roy, S. Faure, V. Thery, C. Didierjean, C. Taillefumier, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 921–924.
- [12] W. M. Hewitt, S. S. F. Leung, C. R. Pye, A. R. Ponkey, M. Bednarek, M. P. Jacobson, R. S. Lokey, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 715–721.

開催案内

生体機能関連化学部会若手の会第30回サマースクール

主催 日本化学会生体機能関連化学部会若手の会

共催 日本化学会

協賛 加藤記念バイオサイエンス振興財団・株式会社ケミカル同仁・サントリー生命科学財団・ライカ マイクロシステムズ

会期 7月19日(木)14時~20日(金)12時30分

会場 ANA ホリデイ・イン リゾート宮崎 (宮崎県宮崎市青島1-16-1)

[アクセス] <https://www.anahirmiyazaki.com/>

発表申込締切 6月8日(金)

予稿原稿締切 6月8日(金)

参加登録予約申込締切 6月8日(金)

発表形式 6件の招待講演に加え、ポスターによる一般発表を行います。また、学生による発表から数件をポスター賞として表彰します。

招待講演 (50音順)

1. 池ノ内順一 (九州大学大学院理学研究院)、「細胞膜構造の形成における脂質の役割」
2. 檜田啓 (名古屋大学大学院工学研究科)「人工核酸を利用した新規機能性材料・超分子の開発」
3. 田中賢 (九州大学先端物質化学研究所)「中間水コンセプトによる生体親和性材料のデザイン-産官学連携による基礎から社会実装-
4. 平井剛 (九州大学大学院薬学研究院)「合成化学が拓く生物活性物質創製研究」
5. 藤枝伸宇 (大阪府立大学大学院生命環境科学研究科)「高機能性配位子としてのタンパク質」
6. 松田知己 (大阪大学産業科学研究所)「蛍光タンパク質とハサミは使しよう」

発表申込方法 下記HPを参照

予稿原稿 下記HPを参照

参加登録費 一般12,000円, 学生8,000円。要旨集代, 宿泊朝昼夕食事代, 懇親会費含む。

参加登録予約申込方法 下記HPを参照

申込先・問合せ先 889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原5200 宮崎大学医学部機能制御学講座物質科学分野 石塚 匠 電話 0985-85-0993

E-mail: tishizuka@med.miyazaki-u.ac.jp

HP: <http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/MMCCHEM/ss30/index.html>

開催案内

第6回バイオ関連化学シンポジウム若手フォーラム

(第33回生体機能関連化学部会若手フォーラム・
第6回バイオテクノロジー部会若手フォーラム)

生体機能関連化学部会 若手の会、バイオテクノロジー部会 若手の会では、大阪大学で開催されます第12回バイオ関連化学シンポジウムの前日に「若手フォーラム」を開催します。バイオ関連化学の分野において第一線でご活躍されている5名の先生方にご講演いただく予定です。また、ポスドク、学生など若手研究者の発表、交流の場として、ポスターセッションと懇親会を行います。関連の領域、研究会の方々からも、広く発表を募集致します。このフォーラムを機に若手研究者および学生の方々の刺激を得るために是非とも声をかけて頂き参加を促して頂ければ幸いです。

開催案内

主催： 日本化学会生体機能関連化学部会若手の会、日本化学会バイオテクノロジー部会若手の会

共催： 日本化学会、日本化学会生体機能関連化学部会、日本化学会バイオテクノロジー部会

会期： 2018年9月8日(土) 13:00~21:00 (懇親会 19:00~21:00)

会場： 大阪大学吹田キャンパス 工学研究科 (講演、ポスター発表) / Kitchen BISOYOKU (懇親会)
大阪府吹田市山田丘2-1 (アクセス) 詳細は大阪大学HPをご参照ください。

発表申込締切： 2018年7月30日(月)

参加登録締切： 2018年7月30日(月)

発表形式： 招待講演およびポスター発表

招待講演者 (*50音順、敬称略)

「一細胞オミックス分析のためのマイクロスケール実験システム」 川井 隆之 (理化学研究所)

「生体内CO₂の擬ノックダウン法による機能解明」 北岸 宏亮 (同志社大学理工学部)

「蛍光を持つ非天然アミノ酸を利用した膜電位依存性ホスファターゼ(VSP)の構造変化の検出」
坂田 宗平 (大阪医科大学)

「細菌薬剤排出システムの機能と制御」 西野 邦彦 (大阪大学産業科学研究所)

「SACLAの先端XFEL技術を用いたタンパク質構造研究」 溝端 栄一 (大阪大学工学研究科)

参加および発表申込方法 (ポスター発表)

Website： <http://www-molpro.mls.eng.osaka-u.ac.jp/bio-wakate2018/index.html>

申込先： bio-wakate2018@chem.eng.osaka-u.ac.jp

参加希望の方は、上記ウェブサイト内の参加登録フォームより必要情報をご記入の上、お申込み下さい。その際、ポスター発表希望の有無をご明記下さい。

参加登録費： 学生 1,000円 (参加費無料・懇親会費1,000円)、一般 3,000円 (うち懇親会費2,000円)
(参加登録費および懇親会費は当日受付にてお支払いください)

問い合わせ先

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-1 大阪大学大学院工学研究科

蓑島 維文 (E-mail: bio-wakate2018@chem.eng.osaka-u.ac.jp)

世話人 (50音順) : 大洞 光司、齋藤 真人、多幾山 敬、古谷 俊介、蓑島 維文 (世話人代表)

開催案内

第 12 回バイオ関連化学シンポジウム

(第 33 回生体機能関連化学シンポジウム、第 21 回バイオテクノロジー部会シンポジウム)

主催: 日本化学会—生体機能関連化学部会、バイオテクノロジー部会

共催: 日本化学会

会期: 2018 年 9 月 9 日(日)、10 日(月)、11 日(火)

会場: 大阪大学吹田キャンパス工学研究科共同講義棟 (大阪府吹田市山田丘 2-1)

[交通] 阪急千里線「北千里」駅徒歩 15 分、地下鉄御堂筋線「千里中央」駅より阪急バス「阪大本部前」徒歩 5 分、JR 京都線「茨木」駅より近鉄バス「阪大本部前」徒歩 5 分、大阪モノレール「阪大病院前」駅徒歩 15 分 (詳細 : <http://www.eng.osaka-u.ac.jp/ja/access.html>)

発表申込締切 2018 年 6 月 8 日(金)

予稿原稿締切 2018 年 7 月 20 日(金)

参加登録(予約)締切 2018 年 7 月 20 日(金)

内容 ペプチド・タンパク・酵素、分子認識・超分子・モデル系、遺伝子関連などが関連する幅広いバイオ関連化学

申込分類 1)分子認識・超分子・モデル系、2) ペプチド・蛋白・酵素、3)核酸関連、4)糖・脂質、5)メディカルバイオ、6)環境バイオ、7)分析・計測・センサー・デバイス

発表資格 登壇者は両主催部会いずれかの会員である必要がございます。

現在未入会の方は、締切日の 10 日前を目安に、入会手続き(WEB でのお申込と初年度会費の納付)を完了させて下さい。※講演申込時に、ご自身の会員番号の入力が必要となります。入金後、1 週間程度で正式な会員番号がお手元に届きます。※講演申込締め切りまでに会員番号が届かない可能性がある場合は、部会の会員申込の際に発行された仮番号 (ME で始まる)にてご登録をお願いします。

■ 両主催部会

・生体機能関連化学部会⇒<http://seitai.chemistry.or.jp/index.html>

・バイオテクノロジー部会⇒<http://bio.chemistry.or.jp/index.html>

■ 部会へ入会するには

⇒<http://www.chemistry.or.jp/application/admission/index.html>

発表形式 口頭発表およびポスター発表

※本シンポジウムでは、英語での発表を推奨しております。

口頭発表 15 分発表、5 分質疑。

※ 英語でのスライド作成を推奨しております。

※ 口頭発表は原則として 1 研究室 1 件まで。但し、申し込みは 2 件まで可。この場合は発表優先順位をつけ、2 件目の採否は実行委員会の判断による。

ポスター発表:

原則、一日目および二日目。ただし、発表件数が多い場合はその限りではない。

※ 英語でのポスターパネル作成を推奨しております。

参加および発表申込方法

「発表申込」、「予稿原稿の提出」、「事前参加登録」はすべて、本 WEB サイトより行う。

ユーザー登録を行う⇒<http://jointsympo.csj.jp/reg17/entry.php>

ユーザー登録は⇒http://jointsympo.csj.jp/guide_lecture.php

ログインをして申込⇒<http://jointsympo.csj.jp/reg17/login.php>

部会講演賞

- 1) 受賞時 40 歳以下で学位(博士)を有し、両主催部会のいずれかに入会して一年以上が経過した部会員が対象。
- 2) レビュー講演のような内容ではなく最新の研究成果を中心とした発表を審査対象とする。
- 3) 賞応募申請は発表申し込み時点で受付を行う。

学生ポスター賞

- 1) 両主催部会のいずれかの部会員の学生が対象。
- 2) 申込は 1 研究室 2 件を上限とし、教員の推薦を受けられるものに限る。
- 3) 賞応募申請は発表申し込み時点で受付を行う。

※ただし、申込多数の場合、予稿を用いた事前審査で選考されたもののみ本審査を行う。

参加登録費

- 1) 事前参加登録:7 月 20 日(金)まで...部会員:一般 5,000 円、学生 3,000 円、非部会員:一般 7,000 円、学生 4,000 円
- 2) 当日参加登録:7 月 21 日(土)以降...※当日会場にて受付 部会員:一般 7,000 円、学生 5,000 円、非部会員:一般 9,000 円、学生 6,000 円

※いずれの価格にも予稿集代金が含まれています。

※予稿集の事前送本は予定していません。

懇親会

日程: 9 月 10 日(月)夕刻開催 参加費:4,000 円(事前予約)、6,000 円(当日)。

会場: 大阪大学吹田キャンパス・ポプラ通り福利会館 2 階レストラン「クルール」

問い合わせ先

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-1, P2 棟, 民谷研究室内

第 12 回バイオ関連化学シンポジウム事務局

電話 (06) 6879-4087/FAX (06) 6879-7840

E-mail: bio12office@ap.eng.osaka-u.ac.jp

URL: <http://jointsympo.csj.jp/>

お知らせ

日本化学会第98春季年会 優秀講演賞（学術）・学生講演賞

ご受賞おめでとうございます

優秀講演賞（学術）

高嶋一平	京都大学	化学研究所	自己集合性分子による移植細胞の機能化
天池一真	京都大学	大学院工学研究科	化学クロスリンクを用いた神経伝達物質受容体の新たな可視化法
森本淳平	東京大学	大学院工学系研究科	主鎖への不斉置換基の導入と大環状化により配座制御されたβペプチドの設計および合成
塚越かおり	東京農工大学	大学院工学研究科	グアニン四重鎖リガンドによるDNAアプタマーの構造・結合制御
TENG Ye	甲南大学	FIBER	Nucleic Acids Chemistry beyond the Watson-Crick Double Helix (37): The formation of RNA foci in repeat expansion disorders is promoted in molecular crowding conditions

学生講演賞

中間貴寛	東京大学	大学院理学系研究科	Cu(II)錯体型人工塩基対を用いたアロステリックデオキシリボザイムの合理設計
古畑隆史	東京大学	大学院工学系研究科	量子DNAシーケンシングに向けた化学的戦略(1): 量子シーケンサーによる核酸塩基の識別精度向上に向けた高導電性非天然ヌクレオシドの設計
神山健太	東京大学	大学院工学系研究科	過酸化タングステン酸とDNA配列解析法を用いた5-ヒドロキシメチルシトシンの一塩基解像度検出法の開発とゲノムへの応用
四坂勇磨	名古屋大学	大学院理学研究科	合成金属錯体を捕捉したヘム獲得蛋白質HasAを利用する緑膿菌の増殖抑制法の作用機序解析
井上望	大阪大学	大学院工学研究科	キレート促進型CuAAC反応による天然タンパク質N末端の特異的修飾
矢野陽	大阪大学	大学院理学研究科	スフィンゴミエリン鏡像体を用いたラフト様ナノドメインの精密解析
吉村柁彦	名古屋大学	大学院理学研究科	ストリゴラクトン受容体を分子標的とする枝分かれ促進分子の開発
山田遼太郎	名古屋大学	大学院理学研究科	合成化学的アプローチによる植物ホルモンシグナルの精密制御
上田毅	京都大学	大学院工学研究科	リガンド指向性NASA化学による細胞内タンパク質の不可逆阻害剤の開発
高橋麻里	北陸先端科学技術大学院大学	マテリアルサイエンス研究科	磁性—プラズモンハイブリッドナノ粒子を用いた汎用的なオルガネラ磁気分離技術の構築
西川洋平	早稲田大学	大学院先進理工学研究科	環境微生物の高精度なシングルセルゲノム解析に向けた微小液滴制御技術の開発
古川洵	慶應大学	理工学部	界面活性剤の添加による酵素的poly(ethyleneterephthalate)分解反応の加速
徳納吉秀	東京大学	大学院工学系研究科	微生物-電極間電子伝達能向上へ向けた触媒分子の設計
YU Zutao	京都大学	大学院理学研究科	In vitro and Cell-based assay of Cooperative assemblies to mimic transcription factor pair
峯岸彩夏	同志社大学	大学院理工学研究科	細胞内一酸化炭素によるミトコンドリア呼吸の調節

お知らせ

平成30年度 生体機能関連化学部会役員

【部会長】

浜地 格 (京大院工)

【副部会長】

浅沼 浩之 (名大院工)

伊東 忍 (阪大院工)

和田 健彦 (東北大多元研)

【幹事】

青木 伸 (東理大薬)

居城 邦治 (北大電子研)

井原 敏博 (熊本大院自然)

上野 隆史 (東工大院生命理工)

浦野 泰照 (東大院薬)

王子田 彰夫 (九大院薬)

大槻 高史 (岡山大院自然)

小澤 岳昌 (東大院理)

山東 信介 (東大院工)

島本 啓子 (サントリー生命科学財団)

高木 昌宏 (北陸先端大マテリアル)

築地 真也 (名工大材料科学フロンティア)

人見 穰 (同志社大理工)

廣田 俊 (奈良先端大物質創成)

藤井 浩 (奈良女子大院自然科学)

深瀬 浩一 (阪大院理)

藤本 ゆかり (慶応大理工)

本間 実咲 (武田薬品)

松浦 和則 (鳥取大院工)

三浦 佳子 (九大院工)

村上 裕 (名大院工)

水上 進 (東北大多元研)

大洞 光司 (阪大院工・若手の会代表)

【監査】

鍋島 達弥 (筑波大数理)

三原 久和 (東工大院生命理工)

平成30年度 生体機能関連化学部会若手の会支部幹事

【北海道・東北支部】

松尾 和哉（北大電子研）

高岡 洋輔（東北大院理）

【関東支部】

森本 淳平（東大院工）

安部 聡（東工大生命理工学院）

塚越 かおり（東京農工大院工）

【東海支部】

久松 洋介（名市大院薬）

愛場 雄一郎（名大院理）

【関西支部】

大洞 光司（阪大院工）※ 若手の会代表幹事

多幾山 敬（塩野義製薬）

蓑島 維文（阪大院工）

【中国・四国支部】

鈴木 優章（島根大院総合理工）

杉川 幸太（広島大院工）

【九州支部】

内之宮 祥平（九大院薬）

石塚 匠（宮崎大医学）

お知らせ

新 刊 紹 介

3月に東京化学同人から「マクマリー 生化学反応機構 –ケミカルバイオロジーによる理解–」（第2版）が出版されました。生体機能関連化学部会員の皆様にも非常に有用な書籍ですので、ご紹介いたします。監訳された長野哲雄先生からコメントも頂きましたので、下記に載せています。

長野先生からのコメント：

本書は、有機化学の教科書の著者として有名な John E. McMurry らによる「The Organic Chemistry of Biological Pathways, Second Ed.」の訳本です。私の元の研究室の卒業生で現在各大学で教員をしている者で訳しました。本書は、生体における代謝反応（脂質代謝、炭水化物代謝、アミノ酸代謝、ヌクレオチド代謝、天然物の生合成など）の過程を有機化学で汎用される“巻矢印”を用いた反応機構で書き表しており、学部学生、大学院生が化学により生命現象を理解する生体関連化学を学ぶ上で最適な本です。初版はいくつかの大学でケミカルバイオロジーの教科書として使用されています。

書名：

「マクマリー 生化学反応機構 –ケミカルバイオロジーによる理解–」（第2版）

出版社：東京化学同人

監訳者：長野哲雄

訳者：

井上英史、浦野泰照、小島宏建、鈴木紀行、平野智也

出版日：2018年3月28日

ニュースレター Vol. 33, No. 1 2018年6月7日発行

事務局：101-8307 東京都千代田区神田駿河台1-5, 日本化学会生体機能関連化学部会

Office of the Secretary : The Chemical Society of Japan, 1-5 Kanda-Surugadai, Chiyodaku, Tokyo 101-8307, Japan

URL: <http://seitai.chemistry.or.jp/>

mail to: seitai@chemistry.or.jp

編集委員：王子田 彰夫、山東 信介、村上 裕