

生理活性ペプチドハンドブックと
ペプチドの医薬品応用

2000年のヒトゲノムシーケンスの解読を契機として、生物医学研究は新たな時代に入り、その進歩はますます加速されています。タンパク質の研究も、質量分析計の高感度化やハイスループット化に支えられ発展していますが、ゲノム関連研究に比べて遅れています。本ハンドブックの対象であるペプチド研究では、さらに進展が遅れている状況です。主な原因は、①前駆体タンパクから生ずる生理活性ペプチドは微量で、タンパク分解酵素により容易に分解を受けること、②生理活性ペプチドは翻訳後修飾を受けることが多く、天然物の構造解析が不可欠なこと、③タンパク質の代謝的分解により生ずる分解ペプチドと生体に存在・機能するペプチドを識別できないこと、④親水性で消化・分解を受けやすい性質が、医薬品応用への足枷となること、などが挙げられます。しかし、分解を受けやすく微量なペプチドが情報伝達物質として広く利用されている事実は、この特性が生体の情報伝達には適するものと考えられます。

経口投与できず分解を受けやすいペプチドは医薬品には適さないと考えられてきましたが、これらの問題点はdrug delivery system (DDS)の開発や非天然アミノ酸導入による安定化などにより、解決されつつあります。最近では、中分子医薬品開発の重点化の流れなどとも相まって、積極的に研究が進められています。

本書『ヒトを中心とした生理活性ペプチドハンドブック』は、創薬や医学応用の対象として重要な生理活性ペプチドの情報を、網羅的でありながらコンパクトな形でまとめ、医学、薬学、生物学などの若手研究者がペプチド情報を入手する際の手引書となればと考え、企画したものです。医薬品や診断薬などへの応用を念頭としたため、ヒト型の生理活性ペプチド情報を基本とし、必要に応じて実験動物や家畜動物の情報を記載しています。重要な生理活性ペプチドは2ページ、通常の生理活性ペプチドは1ページを基本として、構造、翻訳後修飾、化学式、分子量、単一同位体質量、DB（データベース）登録情報、前駆体構造（模式図）、内在性分子型、遺伝子、受容体、活性・機能、分布・産生細胞、発現・産生調節、血中濃度・疾患、医薬品への応用、立体構造、発見の経緯、参照項目、参考文献などの項目に分けて記載しました（凡例参照）。ラット、マウス、ウシ、ブタなどの生理活性ペプチドの基本情報は、各章の最後に「ヒト以外のペプチド」としてまとめ、構造、翻訳後修飾、化学式、分子量、単一同位体質量、DB登録情報を収録しています。

各章のはじめや特徴的な生理活性ペプチド群の最初には、対象とする生理活性ペプチド群に関する総説（まとめ）を置き、構造や機能、医薬品応用などの現状について、学生や院生でも十分に理解できるようにしました。これらの総説あるいは各ペプチドの内容は、その分野の専門家に記載いただきましたので、著者名を記しています。

本ハンドブックでは、実在し生体内で機能しているペプチドの分子型の記述を明確にするように努めました。生理活性ペプチドは前駆体タンパク質から切断を受けて生成するため、組織や細胞で分子型が異なったり複数

の分子型が共存することもあります。また、生成後も多様なプロテアーゼにより消化・分解を受けるため、部分的に切断された様々な分子型が血液中などで観測されます。これらが活性や機能面で異なる特性を示したり、診断上の区別が必要であったりして、研究上の課題となる場合もあります。しかし、ペプチドの正確な実態が不明な例も多いのが現状です。生理活性ペプチドは微量で精製が難しいため、1980年代まではブタ、ウシといった家畜動物より発見され、cDNA クローニングと配列決定によりヒト型生理活性ペプチドが推定された例が多く、ヒトの特定組織や細胞に実在するペプチドの分子型が確定していないものが大半です。さらに mRNA (transcript) レベルでの多様性も数多く見出され、それらがペプチドの多様性にも反映されることも明らかとなってきました。これらについても、ヒトの配列情報、データベース情報や文献に基づき、判明しているものについては記載するように努めました。

なお、本生理活性ペプチドハンドブックの各ペプチドページの最初に記載された基本情報〔ペプチド名からデータベース (DB) までの情報〕は、一般財団法人 蛋白質研究奨励会のホームページで公開していますので (URL : <https://www.prf.or.jp/peptidome/handbook/handbook.rb>)、参照、活用して頂ければ幸いです。

本生理活性ペプチドハンドブックは、2007年 Medical Do 社大上様より提案いただき、収録項目の決定や著者選定を行い、2008～2009年には原稿が整い、校正まで進めました。しかし、出版段階で様々な問題が発生し、その後も出版ができずに長い時間が経過してしまいました。このため、内容につきましては約10年あまりの遅れがあります点、ご了解くださいますようお願い致します。本年、編集責任者が全原稿の内容を、蛋白質研究奨励会の磯山先生がデータベース情報を確認し、一部については訂正あるいは加筆して、現時点で記載事実に問題がないことを確認しております。また、執筆いただいた先生方、蛋白質研究奨励会の磯山先生と協力し、本生理活性ペプチドハンドブックの内容や項目の改訂・充実などに努める予定ですので、間違いや問題点の指摘、忌憚のないご意見などをお願い申し上げます。

2022年6月
編集責任者 南野直人