オリゴペプチドの疎水性と構造との相関関係に対する定量的解析 ——ドラッグデザインへの応用——

京都大学農学部 赤松美紀
藤田稔夫

The log P value used for the hydrophobicity parameter, where P is the partition coefficient in a 1-octanol/pH 7.0 buffer system, of a number of di-~pentapeptides was analyzed with physicochemical parameters for the side chain substituent of component amino acids. The log P value was shown to be governed not only by the "intrinsic" hydrophobicity but also by the steric effect of side chain substituents as well as intramolecular-type solvation and "polar proximity" effects for polar side chains. The β -turn conformational parameters of component amino acids devised from the Chou-Fasman propensity index was nicely applied for the analysis of log P value of tetra- and pentapeptides.

oligopeptides/hydrophobicity/partition coefficient/quantitative structure-activity relationship/drug design

はじめに

生体系に投与されてから作用点に到達するまでの輸送過程を含め、薬物の活性発現には疎水性が極めて大きな役割を果たす¹⁾。薬物の疎水性を表わす指標として、最近では1-オクタノール(OctOH)/水系での分配係数Pの対数log Pの用いられることが標準化されてきた²⁾。また近年、鎮痛活性を示すエンケファリン³⁾、昆虫の興奮性神経ホルモンであるプロクトリン⁴⁾、細胞接着効果のあるラミニン⁵⁾などさまざまな生理活性を示すペプチドが発見され、活性ペプチドの構造変換による新しい医薬、農薬の創製が試みられるようになってきた。長鎖ペプチドであるラミニンの活性部位とエンケファリンおよびプロクトリンはいずれもペプタペプチドである。

生理活性ペプチドは多くの場合、多様な生理作用を発現する。また一般に、ペプチドそれ自体は生体内でペプチダーゼによる分解を受けやすい。多様な作用から目的とする作用を分離するとともに、分解をおさえるため、環化などによってコンホメーションを固定したり、ペプチド結合や末端の官能基を他の構造に変換することが試みられてきた。このような試みによって

ペプチド類似の低分子化合物がデザインされ、医薬として実用に成功した例も蓄積されつつある。たとえばアンジオテンシン変換酵素阻害剤であるカプトプリルや⁶⁾、レニン阻害剤であるKRI-1230⁷⁾、CGP-38560⁸⁾は高血圧治療薬として開発されている。

以上のような生理活性ペプチドおよびその類縁体を医薬として開発するにあたり、活性発現に重要な役割を果たす疎水性を評価することは極めて意義が大きい。またペプチドの疎水性を構成アミノ酸側鎖の疎水性との関係において解析することは、タンパク質の二次構造や生体膜との相互作用の予測に対しても非常に重要である。しかし従来、ペプチド分子自身の疎水性が系統的に研究された例は皆無に近い。これはおそらく2個以上の解離基を有し、多価イオン状態で存在するというペプチドの構造上の特徴によるものであろう。我々はペプタペプチドまでの比較的短鎖のペプチドの疎水性の指標、log Pを、その構成アミノ酸の構造から予測する経験則を導くことを目的として研究を行ってきた^{9),10)}。アミノ酸側鎖およびペプチドの疎水性について筆者らの研究を中心に紹介しようと思う。

Log Pの解析方法および測定方法

基準物質のある位置で、Hを置換基Xに変換する際、化合物の疎水性の指標log Pの増分は(1)式で表わされ、置換基Xの疎水性定数 π と定義される²⁾。

$$\pi = \log P_X - \log P_H \quad (1)$$

π は置換基Xと、分子内の他の部分との間に特異的

Hydrophobicity of oligopeptides in terms of component amino acid parameters—Application to drug design—

Miki AKAMATSU Toshio FUJITA

Department of Agricultural Chemistry, Kyoto University

な相互作用が誘起されない限り、どのような骨格物質系列においても置換基に固有な値と見なすことができる。このような場合、置換化合物の $\log P$ は基準骨格物質の $\log P$ と置換基の π の単純和として表わされる。しかし、X が分子内の電子構造に変化を与えたり、特殊な分子内立体効果を引き起こす場合には、分配系として用いられる溶媒との溶媒和に対して影響を与える。従って、一般に置換化合物の $\log P$ は、 $\log P_H$ と置換基 X の“本来の”疎水性およびそれ以外の効果との和によって(2)式のように表わされることになる^{11),12)}。

$$\log P_X = a\pi + \sum b_i E_i + \log P_H \quad (2)$$

E_i は、 π 以外の効果を表す自由エネルギー関係パラメータで、いずれも H を基準にとる。a, b_i はそれぞれの効果の寄与の程度を表す係数、また $\log P_H$ は基準物質の値に相当し、定数項として取り扱われ、ともに十分な数の化合物の実測 $\log P$ を従属変数として最小二乗法に基づく重回帰分析によって求められる。“理論的”には a は 1 に等しくなるはずである。このようにして導かれた相関式から、未知化合物の $\log P$ を予測することが可能となる。

我々はアミノ酸側鎖置換基の π 値として、その置換基が導入されても分子内に特殊な効果をほとんど与え

ない脂肪族系炭化水素置換化合物の実測 $\log P$ から計算された値¹³⁾と、ペプチド骨格からの分岐の効果による減少分 (-0.22)¹³⁾との和を用いた。表 1 に π 値を示す。ペプチドは少なくとも 2 個以上の解離基を持つため、pH により見かけの分配係数が変化するが、等電点に近い pH では両性イオンとして分配し、 $\log P$ はほぼ一定の値をとる。そこで、水相として等電点に近い pH 7、イオン強度 0.1 のリン酸ナトリウム緩衝液を用い、OctOH 相との間で、側鎖上に解離基を持たないアミノ酸のみから構成されたジ〜ペンタペプチドの分配係数 P を 25℃ にて測定した。

ジ〜およびトリペプチドの疎水性

まず、側鎖上に官能基を持たないアミノ酸、すなわち Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe で構成された 20 個のジ、トリペプチドについて、構成アミノ酸側鎖 π 値の和 $\sum \pi$ および主鎖骨格の疎水性に対応するパラメータとして、トリペプチドに対し 1、ジペプチドに対し 0 の値をとる擬変数 I_{pep} を用いて解析を行ったが、良好な関係を得ることはできなかった。検討の結果、ペプチドが側鎖 α -位に枝分かれのある Val, Ile などを含む場合、そうでない場合に比べて $\log P$ の値がかなり小さいことがわかった。側鎖立体効果の関与が有意であると考えられたので、立体パラメータ項の導入を検討した結果、(3)式で示される極めて良好な相関関係式を導くことができた⁹⁾。

$$\begin{aligned} \log P = & 1.03 \sum \pi - 0.78 I_{\text{pep}} + 0.52 E_s^c(R_N) \\ & + 0.34 E_s^c(R_M) + 0.34 E_s^c(R_C) - 4.07 \\ n = & 20 \quad s = 0.11 \quad r = 0.99 \end{aligned} \quad (3)$$

n, s, r はそれぞれ化合物数、標準偏差、相関係数である。 R_N , R_C はそれぞれ N, C 末端の、 R_M はトリペプチドにおける中央部のアミノ酸側鎖を表す。 E_s^c (R_i , $i = N, M, C$) は、それぞれの位置におけるアミノ酸側鎖の α -位枝分かれの効果を含む立体的かさ高さを表すパラメータで、立体的にかさ高いほど、負の方向に絶対値が大きくなる¹²⁾。表 1 にアミノ酸側鎖の E_s^c 値を示す。(3)式における $\sum \pi$ 項の係数は 1 にほぼ等しく、これは、“本来の”疎水性とそれ以外の因子の $\log P$ に対する効果が、ほぼ完全に分離されたことを示している。 I_{pep} 項の係数は CH_2CONH_2 の π 値に相当する。側鎖の立体効果は、ペプチド末端の NH_3^+ , COO^- や主鎖上の CONH 基の水および OctOH との溶媒和に対して影響を及ぼす。 $E_s^c(R_N)$ 項の係数は、 R_M , R_C のそれに比べ大きい、すなわち N 末端側鎖の立体効果は他の位置のものより大きいことに注目してほし

表 1. アミノ酸側鎖の疎水性および立体パラメータ

アミノ酸	$\pi^a)$	$\pi^b)$ (F.P.)	$\nabla \mu^c)$ (N.T.)	H.I. ^{d)} (K.D.)	E_s^c
Gly	0	0	0	-0.4	0
Ala	0.32	0.31	0.5	1.8	-0.20
Val	1.27	1.22	1.5	4.2	-1.29
Leu	1.81	1.70	1.8	3.8	-1.44
Ile	1.81	1.80	—	4.5	-1.81
Phe	1.95	1.79	2.5	2.8	-0.90
Try	1.20	0.96	2.3	-1.3	-0.90
Trp	1.92	2.25	3.4	-0.9	-0.86
Met	0.61	1.23	1.3	1.9	-1.02
Ser	-1.49	-0.04	-0.3	-0.8	-0.48
Thr	-1.18	0.26	0.4	-0.7	-0.73
Asn	-1.96	-0.60	—	-3.5	-0.98
Gln	-1.42	-0.22	—	-3.5	-0.82
Pro	0.86	0.72	—	-1.6	—

- a) 脂肪族置換基としての π 値、ペプチド骨格からの分岐の効果を含む¹³⁾。
b) Fauchère-Pliska の π 値¹⁹⁾。
c) Nozaki-Tanford の移行自由エネルギー²⁰⁾。
d) Kyte-Doolittle の親水性指標²¹⁾。

い。つまり構成アミノ酸が同じペプチドでも配列が変わればその $\log P$ は変わるのである。

次に解離基を持たない極性アミノ酸、すなわち Tyr, Trp, Met, Ser, Thr を含むペプチド39個を加え、同様の解析を行ったところ、いずれの極性アミノ酸側鎖に対しても、それぞれの擬変数項が必要とされる以外は、(3)式とほとんど同一の(4)式が得られた。

$$\begin{aligned} \log P = & 0.96 \sum \pi - 0.64 I_{\text{pep}} + 0.56 E_s^*(R_N) \\ & + 0.34 E_s^*(R_M) + 0.26 E_s^*(R_C) + 0.17 I_Y \\ & + 0.35 I_W + 0.64 I_M + 1.67(I_S + I_T) - 3.91 \\ & n=59 \quad s=0.14 \quad r=0.98 \end{aligned} \quad (4)$$

I_Y , I_W , I_M , I_S , I_T はペプチドが Tyr, Trp, Met, Ser, Thr を含んでいればその数に応じて1, 2, ... の値をとる擬変数である。各擬変数項の係数は正であるので、側鎖上に官能基を有するアミノ酸を含むペプチドは、含まないものに対して予測されるよりも大きい疎水性を示すことがわかった。擬変数項の係数の値を表2に示した。

Asn, Gln を含む両性イオン型のペプチドの分配係数は値が低すぎて、満足な測定結果を得ることができなかった。我々は、Asn, Gln をも含む主鎖の両端が保護されたN-アセチルジ-, トリペプチドアミドの $\log P$ についても解析を行い、(4)式とほぼ同様のアミノ酸側鎖ごとに擬変数項の必要な経験式の成立することを明らかにした¹⁰⁾。各アミノ酸側鎖に関する擬変数項の係数は、両性イオン型とアセチルアミド型との間で非常によく似ており、表2には Asn, Gln 側鎖についてアセチルアミド型誘導体より求められた値をも示す。これらの値を比較すると、特に Ser, Thr, Asn, Gln

の側鎖の効果が大きい。これは側鎖 OH 基や CONH_2 基と骨格のペプチド結合の間に、図1に示すような溶媒分子を介した分子内水素結合を形成するためであろうと思われる¹¹⁾。 $\log P$ にして0.6~0.9と見積られる^{11),15)}このような分子内水素結合効果を差し引いた値(表2の補正された係数)は、 α -炭素から極性基のヘテロ原子までの結合数 n の減少するにつれてほぼ規則的に増加する。これは極性の側鎖官能基が同じく極性のペプチド基の近傍に存在すると、分極した双極子の遮蔽が起こり、疎水性が大きくなる効果によるためである¹³⁾。すなわちペプチドの $\log P$ は、構成アミノ酸側鎖およびペプチド骨格の疎水性のみならず、アミノ酸側鎖の立体的かさ高さや、側鎖が官能基を有する場合、その電子的効果および分子内水素結合効果により支配されることが明らかとなった。

図1. Ser 側鎖の水酸基とペプチド結合のカルボキシル基との間の溶媒分子を介した分子内水素結合
R は1-Oct あるいは H を示す

Pro を含むペプチドについては、側鎖が環構造で E_s^* 値を評価することが困難であったため、相関関係式に含めることができなかった。しかしそれらの $\log P$ 値は、側鎖の立体効果の寄与が位置によって異なるという効果だけでは説明できないほど変化が著しい。これはおそらく Pro の環構造のため、分子全体のコンホメーション変化に関する効果が大きく異なるものと考えられる。生理活性ペプチドの多くは Pro を含むが、活性発現にはこのような Pro の特性が大きく関わっているものと思われ、分子のコンホメーションと $\log P$ との関係を検討することは極めて興味のある問題である。

テトラ-およびペンタペプチドの疎水性

以上のように、ジ-, トリペプチドの $\log P$ を予測する経験式を、制限つきながら誘導することができた。しかしテトラ-, ペンタペプチドの $\log P$ は、ジ-, トリペプチドの場合と同一のパラメータだけでは説明できない。テトラペプチド以上になると、折り返し構造(通常 β -ターンと呼ばれる)を形成する可能性のあ

表2. 極性アミノ酸の擬変数項の係数

アミノ酸	側鎖	係数	補正された係数	$n^a)$
Ser	$-\text{CH}_2\text{OH}$	1.67	0.8~1.1	2
Thr	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$	1.67	0.8~1.1	2
Met	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$	0.64	0.64	3
Trp	$-\text{CH}_2$	0.35	0.35	4
Tyr	$-\text{CH}_2$	0.17	0.17	6
Asn	$-\text{CH}_2\text{CONH}_2$	1.76 ^{b)}	0.9~1.2 ^{b)}	3
Gln	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$	1.17 ^{b)}	0.9~1.2 ^{b)}	4

a) α -炭素から極性基のヘテロ原子までの結合数

b) N-アセチルジ-, トリペプチドアミドの $\log P$ の式における擬変数項の係数

ることが知られている。折り返し構造は、タンパク質の表面に集中しており、あるアミノ酸残基のカルボニル酸素と、それから4番目の残基のNH水素との間で形成される水素結合に基づくものである。我々はテトラ-, ペンタペプチド中の4残基が溶液中で種々の程度に折り返し構造を形成しており、そのコンホメーション効果が $\log P$ に関連していると考えた。そして折り返し構造の形成しやすさを表わすパラメータとして、ChouとFasmanの折り返し構造傾向性指数¹⁶⁾を適用することにした。彼らは、結晶構造既知の29個のタンパク質中の折り返し構造に出現するアミノ酸残基の頻度から、それぞれのアミノ酸残基について折り返し構造傾向性指数を求め、連続した4残基の折り返し構造の形成しやすさを、それぞれの残基に帰属させられる指数の積として定義した。このような指数の積の対数をコンホメーション効果に対するパラメータとし、独立変数項として加えたところ、他の項は(4)式とほぼ一致し、コンホメーション効果が良好に分離された統計的に有意な経験式を導くことができた。そしてテトラ-, ペンタペプチドでは $\log P$ を説明するのに三次元構造を考慮しなければならないこと、すなわち折り返し構造を形成しやすいほど、 $\log P$ が大きくなることが明らかとなった¹⁰⁾。得られた経験式を用いて、折り返し構造を形成しやすいと言われているエンケファリンの $\log P$ を計算したところ、実測値に近い値が得られた。

テトラ-およびペンタペプチドが、分配係数の測定条件下において折り返し構造を形成しているかどうかを確認するためにCD(円二色性)の検討を行った。OctOH溶液中でのCDの測定には困難が予想されたので、その代わりに有機溶媒としてCD測定によく使われるTrifluoroethanol (TFE)を用いた。数種のペプチドのTFE溶液(—), および緩衝液中(……)のCD曲線を比較検討したところ、図2に示すように折り返し構造を形成しやすいと思われるIPGIは、TFE中でタイプIIに近い折り返し構造をとるが、折り返し構造を形成しにくいIAAIは構造化の程度が低いこと、いずれも水中では一定構造をとっていないことなどがわかった。図3に典型的なタイプの折り返し構造、および一定構造をとっていない場合のCDスペクトルを示す。こうしてテトラ-, ペンタペプチドは、OctOH中でTFE中と同様に分子内水素結合に基づく折り返し構造を形成し、そのために疎水性の大きくなる可能性が示唆された¹⁷⁾。

ペプチドの疎水性に対し、コンホメーションが影響

図2. IPGIおよびIAAIのCDスペクトル

図3. 折り返し構造(—はタイプII, ---は後で述べるグラミシジンSタイプを示す)および一定構造をとっていない場合(……で示される)のCDスペクトル

(Bush, C. A. et al. (1978) *Biochemistry*, 17, 4951-4954 などより作成)

していることは非常に興味深い。分子全体の疎水性から、ペプチドの生体膜中でのコンホメーションに対す

る情報が得られるとすれば、疎水性の予測は輸送過程のみならず、膜結合性ペプチドの活性コンホメーション推定においても重要であると言えるだろう。

アミノ酸側鎖の π 値と

他の疎水性パラメータとの比較

金久らによれば¹⁸⁾、アミノ酸側鎖の疎水性には約80種の指標が存在する。タンパク質の二次構造を予測する上で、側鎖の疎水性は非常に重要であるため、このように多くの指標が提案されたものと思われる。我々の π 値を、N-アセチルアミノ酸アミドのlog Pから評価されたFauchère-Pliskaの π 値¹⁹⁾、水から有機溶媒への移行自由エネルギー差に基づくNozaki-Tanfordの指数²⁰⁾、タンパク質の二次構造予測によく用いられるKyte-Doolittleの親水性指標²¹⁾とともに表1に示す。

Fauchèreらの π 値のうちで、側鎖が官能基を有するアミノ酸、特にSer, Thr, Asn, Gln側鎖に対する π 値は我々の値よりかなり大きい。これはFauchèreらの π 値が“本来の”疎水性だけでなく、側鎖官能基と骨格ペプチド結合との分子内水素結合による効果などを含んでいるためと考えられる。Nozaki-Tanfordの値はほぼFauchèreらの π 値に対応しているようである。Kyteらの親水性指標は芳香族を持つアミノ酸の疎水性が小さく、側鎖の立体効果などを含んでいるように思われる。先に述べたように(3)、(4)式の $\Sigma \pi$ 項の係数は1にほぼ等しいので、我々の π 値は他の効果から独立した“本来の”疎水性を表わしているものである。

(4)式から、アミノ酸側鎖の“実効的”疎水性パラメータの評価に(5)式を提案することができる。“本来の”疎水性パラメータを用いることによって、“実効的”疎水性パラメータの物理化学的意義は、より明確に表現できると考えられる。

〔“実効的”疎水性〕

= [“本来の” π] + [立体効果]

+ [各アミノ酸に対する擬変数項の係数] (5)

ペプチドのlog Pの値は、ペプチドにおける位置によりアミノ酸残基の立体効果の異なることを考慮した上で、“実効的”疎水性の総和に対応すると考えればよい。ただしテトラペプチドより長いペプチドの場合は、さらに三次元構造を考慮しなければならない。この新しい“実効的”アミノ酸側鎖疎水性パラメータは、タンパク質二次構造予測においても大いに役立つことが期待される。

ドラッグデザインへの応用

(2)式の従属変数を活性値の対数に置き換えて、生理活性の大きさの変化を薬物の構造上の因子の変化、すなわち疎水性、電子の効果、立体効果などの変化の関数として表わし、それぞれの効果の寄与の程度を表わす係数を最小二乗法による重回帰分析によって求める定量的構造活性相関の手法は、薬物開発などさまざまな分野で広く活用されている¹¹⁾。しかし生理活性ペプチドの構造活性相関を定量的に扱った例は非常に少ない。この理由の一つは、ペプチド分子が自由度の高い構造を持っているために適切な物理化学的パラメータの定義が困難であったことである。ペプチドの疎水性パラメータを評価する方法を確立することができたので、我々はまずジ-、トリペプチドの苦味活性に関する定量的解析を試みた。疎水性パラメータとして(4)式から計算されたlog P値を用いたところ、苦味活性はlog Pおよび分子の全長が大きいほど増加するという興味ある結果が得られた^{21), 22)}。

現在、我々は*Bacillus brevis*の産生する抗菌性の環状デカペプチドである、グラミシジンS (GS) (-Val-Orn-Leu-D-Phe-Pro-)₂類縁体の疎水性と構造および活性との関係について研究を行っている。GSの抗菌活性は、菌体の膜とGS分子との相互作用によって発現され、活性強度に分子の構造および疎水性が深く関わっているといわれている²³⁾。新しい医薬品のドラッグデザインに定量的構造活性相関が応用できれば、大いに役立つことであろう。

おわりに

ペプチドの疎水性を構成アミノ酸の疎水性との関係において評価することは、ペプチド性医薬品のデザインおよび膜結合性ペプチドの膜中におけるコンホメーションの推定のみならず、タンパク質の二次構造予測に対するアミノ酸側鎖の新しい実効的疎水性パラメータの提案に重要な役割を果たす可能性がある。我々は、現在、解離基を有するアミノ酸を含むペプチドに対してもその疎水性の評価を検討中である。

文 献

- 1) Hansch, C., Fujita, T. (1964) *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1616-1626.
- 2) Fujita, T., Iwasa, J., Hansch, C. (1964) *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 5175-5180.
- 3) Hughes, J., Smith, T. W., Kosterlitz, H. W., Forthergill, L. A., Morgan, B. A., Morris, H. R. (1975) *Nature*, **258**,

- 577-579.
- 4) Starratt, A. N., Brown, B. E. (1975) *Life Sci.*, **17**, 1253-1256.
 - 5) Graf, J., Ogle, R. C., Robey, F. A., Sasaki, M., Martin, G. R., Yamada, Y., Kleinman, H. K. (1987) *Biochemistry*, **26**, 6896-6900.
 - 6) Ondetti, M. A., Cushman, D. W., Rubin, B. (1983) *Chronicles of Drug Discovery* (Bindra, J. S., Lednicer, D., eds.) **2**, 1, John Wiley & Sons, Inc. New York.
 - 7) Iizuka, K., Kamijo, T., Kubota, T., Akahane, K., Umeyama, H., Kiso, Y. (1988) *J. Med. Chem.*, **31**, 704-706.
 - 8) Cohen, N. C. (1989) *Trends in Medicinal Chemistry*, **88** (Goot, H. van der, Domany, G., Pallos, L., Timmerman, H., eds.), 13-28, Elsevier Science Publishing Company Inc. New York.
 - 9) Akamatsu, M., Yoshida, Y., Nakamura, H., Asao, M., Iwamura, H., Fujita, T., *Quant. Struct. -Act. Relat.*, in press.
 - 10) 赤松美紀, 藤田稔夫: 第31回日本農芸化学会 (東京, 1987年4月)
 - 11) Fujita, T. (1983) *Prog. Phys. Org. Chem.*, **14**, 75-113.
 - 12) Takayama, C., Akamatsu, M., Fujita, T. (1985) *Quant. Struct. -Act. Relat.*, **4**, 149-160.
 - 13) Hansch, C., Leo, A. J. (1979) *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, 13-63, John Wiley and Sons, New York.
 - 14) 赤松美紀, 吉田洋司, 奥谷真一, 中尾和也, 藤田稔夫: 第32回日本農芸化学会 (名古屋, 1988年4月)
 - 15) Abraham, D. J., Leo, A. J. (1987) *PROTEINS: Structure, Function, and Genetics*, 130-152.
 - 16) Chou, P. Y., Fasman, G. D. (1977) *J. Mol. Biol.*, **115**, 135-175.
 - 17) 赤松美紀, 藤田稔夫: 第15回構造活性相関シンポジウム (東京, 1987年11月)
 - 18) Nakai, K., Kidera, A., Kanehisa, M. (1988) *Protein Engineering*, **2**, 93-100.
 - 19) Fauchère, J. -L., Pliška, V. (1983) *Eur. J. Med. Chem.*, **18**, 369-375.
 - 20) Nozaki, Y., Tanford, C. (1971) *J. Biol. Chem.*, **246**, 2211-2217.
 - 21) Kyte, J., Doolittle, R. F. (1982) *J. Mol. Biol.*, **157**, 105-132.
 - 22) Asao, M., Iwamura, H., Akamatsu, M., Fujita, T. (1987) *J. Med. Chem.*, **30**, 1873-1879.
 - 23) Aoyagi, H., Lee, S., Izumiya, N. (1987) *J. Mol. Graphics*, **5**, 35-40.

あかまつ みき

略 歴: 大阪府吹田市生まれ。京都大学農学部農芸化学科卒業, 同大学農学研究科途中にて教務職員となる。

趣 味: これが趣味だと言えるほどのものはありませんが, 推理・SF小説を読んだり, 文章を書いたりするのが好きです。機関誌「生物物理」には興味深い記事が載っており, 参考にしています。
☎075-753-6117 (直通)

ふじた としお

略 歴: 昭和4年京都市に生まれる。26年京都大学農学部農林化学科卒業, 助手・講師・助教授を経て56年より京都大学農学部農芸化学科教授, 36年~39年米国カリフォルニア州ボモナ大学およびイリノイ州イリノイ大学留学

趣 味: クラシック音楽鑑賞

連絡先: 京都市左京区北白川迫分町 京都大学農学部農芸化学科
☎075-753-6118 (直通)