● 特集 : 膜の特性を生かした DDS

ホルモンデリバリー : オピオイドペプチドの脂質膜への 分配と配向に基づくレセプター選択性の制御

今西幸男・木村俊作

京都大学工学部高分子化学教室 ☎ 606 京都市左京区吉田本町

Hormone Delivery : Regulation of Receptor Selectivity of Opioid Peptides Based on Distribution and Orientation to Lipid Membrane

Y. Imanishi, S. Kimura

Peptide hormones elicit the effect by binding to the specific receptor in cell membrane. On the other hand, several peptide hormones have been shown to be distributed to the lipid membrane with taking a defined conformation. The peptides are incorporated into the lipid membrane through the hydrophobic interaction, electrostatic interaction, and dipole interaction, etc. Due to these factors, the enkephalin derivative was also shown to interact with the lipid membrane stereoselectively. These findings support the membrane compartment concept, which predicts that the peptide is incorporated into a certain region of the membrane (compartment) where the binding site of the receptor locates, resulted in the enhancement of their association. Opioid receptors exist in three different types, δ , μ , and κ , and the binding sites supposedly locate over, on, and inside membrane, respectively. Several enkephalin derivatives were synthesized and discussed on the relation of the receptor affinity and selectivity with the membrane affinity.

Key words : Opioid peptides, Peptide-lipid membrane interaction, Receptor selectivity, Membrane compartment concept, Enkephalin derivatives, Amphiphilic peptide, Signal peptide

1. はじめに

細胞膜構造というと, Singer と Nicolson によって Science に発表された“流動モザイクモデル”が, まず頭にイメージされるように, 細胞膜は動的な性格を強く持っている¹⁾. 膜機能の発現は, 膜タンパク質をはじめとする機能性分子の働きによっているが, これらの機能性分子は膜と一体であり, 膜そのものの物性の影響を直接的に受けている. たとえば, イオンや物質の膜を介しての透過性や膜結合性酵素の活性, あるいは細胞情報伝

達におけるレセプターとエフェクターとの相互作用等は, 膜の流動性をはじめとする種々の物性により変化する²⁾. したがって, 膜機能に影響を与えるような化合物は, その膜への作用部位の違いによって分類でき, イオンチャンネルやレセプター等の機能性高分子に直接結合して作用を及ぼすタイプと, 脂質膜の領域に取り込まれることによって, 膜物性を変えるような間接的なタイプの2種類に分けられる. 前者の代表としては, ペプチドホルモンが, 後者では麻酔剤が挙げられる.

しかし, 膜中の特定のレセプターに結合するペプチド

図1. ペプチドホルモンとレセプターとの結合における脂質膜の役割
溶液中のペプチドホルモン A^0 は、脂質膜に吸着し (A^1)、膜中で安定なコンホメーション A^m をとる。そして、膜中を拡散してレセプターと結合する⁵⁾。

図3. $ACTH_{1-24}$ の脂質膜中でのコンホメーションと配向

C 端側に存在するアドレス部位と脂質膜との相互作用により、N 端側は α ヘリックスを形成して、膜の疎水性領域に取り込まれる⁶⁾⁻⁸⁾。

ホルモンは、脂質膜とは全く相互作用しないのであろうか。細胞表面に占める特定のレセプターの表面積は、通常全体の1%にも満たないものであり、ペプチドホルモンが三次元の溶液中を拡散してレセプターに結合すると考えるより、まず脂質膜領域に取り込まれ、二次元の膜中を移動してレセプターと遭遇するイメージのほうが、むしろ理解し易い。実際、膜中に取り込まれたリガンドが自由に膜中を拡散できるとすると、後者のプロセスにおけるリガンドとレセプターとの結合が、効率良く起こることが計算より示されている³⁾。

最近の報告によると、鎮痛作用を有するオピオイドペプチドをはじめとするペプチドホルモンは、脂質膜に取り込まれることが実際に示されている⁴⁾。興味深いことには、ペプチド分子のコンホメーションや配向も同時に規制されている。これらのことに基づいて、ペプチドホルモンとレセプターとの結合が、ペプチド分子と脂質膜との相互作用により制御されているという考えが主張さ

メッセージ部位 | アドレス部位

図2. ペプチドホルモンの情報言語としての解釈
synchologic なペプチドホルモンは、その一次構造をメッセージやアドレス部位に、役割に応じて分割できる。アドレス部位の構造により、レセプター選択性が決まる。

P. S. Portoghesi, Trends Pharm. Sci., 10, 230 (1989)

れている (図1)⁵⁾。

2. ペプチドホルモンの脂質膜への分配と生理活性

ペプチドホルモンのアミノ酸の配列は情報言語として解釈でき、synchologic と rhenylogic の2種類のタイプに分類できる。前者のタイプとして、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) を挙げることができる⁶⁾。ACTH は、天然では39個のアミノ酸で構成されているが、生理活性の発現にはN末端からの24残基 ($ACTH_{1-24}$) で十分である。N末端から10個のアミノ酸シーケンスに、ステロイド合成等のレセプターが変換すべき情報 (メッセージ) が含まれている。一方、11から24番目までのアミノ酸シーケンスは、レセプターの情報伝達の過程には直接関与していないが、メッセージ部位と特定のレセプターとの結合を促進する働き (アドレス) をしている (図2)。後者のタイプにはインスリンがあり、この場合には活性なコンホメーションをとったときに、アミノ酸の一次配列上では分散していた残基が集合して、メッセージおよびアドレス部位を形成する。

$ACTH_{1-24}$ から切り出した種々の長さのフラグメントと、脂質膜との親和性および生理活性との関係が調べられた⁷⁾。その結果、メッセージ部位を含むフラグメントについては、膜によく取り込まれるものほど生理活性は高くなった。つまり、 $ACTH_{1-10}$ は脂質膜にはあまり取り込まれず活性も低い、 $ACTH_{1-24}$ は脂質膜に

図 4. ダイノルフィンの脂質膜中でのコンホメーションと配向

ATR-IR の測定より、 α ヘリックスを形成し膜平面に垂直に配向して取り込まれることがわかった¹³⁾。

良好に取り込まれ活性も高く、アドレス部位はメッセージ部位を膜につなぎとめて、レセプターとの結合を促進していくことが示された。

3. 膜中のコンホメーションと配向

ACTH₁₋₁₀ は膜にほとんど取り込まれないが、強制的に分配させたときには、逆平行型の β シート構造をとる。一方、ACTH₁₋₂₄ は脂質膜に良好に取り込まれ、その1~10番目のセグメントは、 α ヘリックスを形成し、膜平面に対して垂直に配向して脂質膜の疎水性部にもぐりこむことが、ATR-IR の測定により明らかにされた(図3)⁸⁾。このように、アドレス部位により膜につなぎとめられたメッセージ部位は、コンホメーションと配向も規制される。

ペプチド分子が脂質膜中に取り込まれることにより、ある特定のコンホメーションが誘導され、そのコンホメーションの種類が脂質膜の性質により異なることは、ポリ(リシン)のようなモデルペプチドにおいても示されている⁹⁾。また、メリチン¹⁰⁾、マストパラン¹¹⁾やアラメシチン¹²⁾のような、脂質膜に取り込まれて活性が発現される抗生物質等では、膜中でのコンホメーションと活性との相関関係が、従来より議論されてきた。したがって、レセプターに結合して活性が発現されるペプチドホルモンについても、脂質膜への分配と生理活性との間に相関関係があっても、不思議なことではない。

ダイノルフィンは内因性のオピオイドペプチドの一種である。この場合にも、メッセージ部位を含むN端側の9残基が α ヘリックスを形成し、膜表面に垂直に配向

図 5. 膜中で α ヘリックスを形成するペプチド分子の膜界面での配向

ロッド状分子の一端に疎水性残基(線が記入してある側)が、他端に親水性残基(ブランク側)に分離して存在する場合、膜平面に対して垂直方向に配向しようとするトルクが生じる。

して膜に取り込まれることが示された(図4)¹³⁾。このようなメッセージ部位の脂質膜への取り込みは、やはりC末端側のアドレス部位の働きによる¹⁴⁾。

ペプチド分子の膜中での配向を予測する方法として、Schwyzer は分子の有する疎水性モーメントを計算することを提唱している¹⁵⁾。簡単に説明すると、あるペプチドセグメントが二次構造を形成して膜に取り込まれたとき、その構造において親水性の残基と疎水性の残基とが、どの程度偏って分布しているかを表す尺度である(図5)。親水性残基が集合している箇所は水中に、疎水性残基の集合している箇所は膜深部に移行しようとするため分子にトルクが生じ、バランスのとれた配向状態になるまでセグメントが膜に対して傾くと考えられる(逆にペプチド分子が膜表面に取り込まれることにより、脂質分子の極性基にトルクが作用して回転することも指摘されている¹⁶⁾)。実際には、ペプチド分子と脂質膜の間には、静電相互作用や双極子相互作用等が働くので、これらの寄与も計算する必要がある。いずれにしても、ペプチド分子がヘリックスを形成して、膜中に進入していく過程において、膜界面とペプチド分子との相互作用が重要な働きをしている¹⁷⁾。

4. 膜中への分配を規制する他の要因

ペプチド分子も脂質分子もともに光学活性な化合物である。両者の間に強い相互作用が働くとなると、立体選択的識別の起こることが考えられる。そこで、天然に存

表1 L-ENK-OH および D-enk-OH と種々の脂質で構成されるリポソームとの解離定数 (K_d). n は脂質膜に存在する結合サイト数. PS はホスファチジルセリン, CS は硫酸セレブロシドを表す.

			Enk-OH	
			(L)	(D)
$K_d/n \times 10^5$	L-DPPC	30° C	310	480
	L-DPPC	50° C	250	630
	DL-DPPC	20° C	130	126
	DPPC+PS	30° C	47	52
	DPPC+CS	20° C	57	116

在するオピオイドペプチドの1種であるエンケファリンに着目し, そのアナログとして L-Tyr-Gly-Gly-L-Trp-L-Leu-OH (L-ENK-OH) と, エナンチオマーの D-Tyr-Gly-Gly-D-Trp-D-Leu-OH (D-enk-OH) を合成し, 脂質膜との相互作用が調べられた¹⁸⁾. 天然に存在するエンケファリンでは4番目が Phe 残基であるが, これを Trp で置換した L-ENK-OH は, オピオイドレセプターに対する親和性は少し低下するものの, エンケファリンと同じ δ レセプター親和性を示した¹⁹⁾. このことより, L-ENK-OH がエンケファリンのモデルとして適当であると判断される. Trp を導入したのは, その蛍光挙動の解析により脂質膜との相互作用を調べられることによる. 脂質膜との親和性を調べた結果を表1に示す. 予想通り, L-ジパルミトイルホスファチジルコリン (L-DPPC) 膜への親和性は, L-ENK-OH のほうが D-enk-OH よりも高く, 両者の間に立体選択的相互作用の働くことが示された (この他にポリペプチドと脂質膜との立体選択的相互作用については, 気-液界面に調製されたホスファチジルセリン単分子膜へのポリ (リシン) の分配が, ポリ (L-リシン) とポリ (D-リシン) とで異なることが報告されている²⁰⁾). データは示していないが, C 末端がアミドやベンジルエステルのアナログでは, 顕著な立体選択性は観測されなかった. このことより, 立体選択的相互作用には L-ENK-OH のカルボキシル基末端と脂質分子との結合が, 重要な因子の一つと考えられる. また, 中性脂質に酸性脂質を混ぜて膜を構成すると, エンケファリンアナログの膜親和性が上昇することより, アナログの N 末端アミノ基も脂質との結合点の一つと考えられる (エンケファリンの酸性脂質膜への分配における静電相互作用の重要性については, ミセル²¹⁾ や LB 膜^{22, 23)} を用いた研究より明らかにされている).

図6. Membrane Compartment Concept
オピオイドレセプターの各結合サイトは, 脂質膜系で特定領域に局在している. ペプチドホルモンのメッセージ部位も, 同様に局在化するため, レセプター選択性が表れる²⁵⁾.

L-DPPC で構成される膜では, C 末端フリーのエンケファリンアナログについて立体選択的結合が観測されたが, ラセミ体の D, L-DPPC で構成される脂質膜を用いると, L 体と D 体のエンケファリンアナログの間で, 膜親和性に大きな差異は認められなかった. 興味深いことに, エンケファリンアナログの膜親和性は, ラセミ体の脂質から成る膜の方が L 体の膜より高かった. このことは, ペプチド分子の脂質膜への結合が, 膜中での脂質分子のパッキング状態で異なることを示唆している. この極端な例がグルカゴンで報告されている²⁴⁾. グルカゴンは 29 個のアミノ酸からなり, 血糖を上昇させる働きを有する. グルカゴンのジミリスチルホスファチジルコリン (DMPC) で構成される膜への取り込みは, 膜がゲル状態のときに良好に起こるのに対し, 膜の相転移温度以上では膜が液晶状態となり, グルカゴンは膜に結合しなくなる. しかし, 高い流動性を示す膜に取り込まれ易いペプチドもあり, ペプチドと脂質分子との相互作用におけるエンタルピーとエントロピーとのバランスが, ペプチド分子の脂質膜への分配に大きく影響している.

5. Membrane Compartment Concept

上述してきたように, ペプチド分子の脂質膜への分配には, ペプチド分子の疎水性, 脂質膜の表面電荷, さらには分子のキラリティーや脂質分子の膜中でのパッキング状態も関与してくる. 重要なことは, これらの相互作用に基づきペプチド分子が, エネルギー的に安定な特定のコンホメーションを膜中にとることである. また, 脂質膜中で誘導されたコンホメーションにおいて, 親水性と疎水性を示す部位が分離して存在するなら, 当然のことながら, ペプチド分子は脂質膜の親水性と疎水性の勾

図7. β エンドルフィンの構造
アドレス部位の両親媒性構造を安定化するアナログ
は、天然型と同等の活性を示した²⁸⁾.

配領域にうまく適合するように配向する。あるいは、そのコンホメーションにおいて電荷に偏りがあるなら、ペプチド分子のダイポールモーメントが、脂質膜界面に形成される電位勾配に適合するように配向する。このような場合、脂質膜中でのペプチド分子の運動性は非等方的となり、ペプチド分子の各セグメントは、脂質膜の特定の領域(水相コンパートメント、荷電コンパートメント、疎水性コンパートメント)に濃縮されるようになると思われる⁵⁾。

一方、膜中に存在するレセプターは一般に分子量の高いタンパク質であり、脂質膜領域に埋め込まれる程度も決まっていると考えられる。したがって、リガンドを結合する部位も、膜のある特定領域に存在するであろう。Schwyzer は、ペプチドホルモンとレセプターの結合部位の両者が同じコンパートメントに属すると、その会合は促進され、このことが原因でペプチドホルモンのレセプター選択性が現れると主張した(図6)²⁵⁾。たとえば、鎮痛作用を担うオピオイドレセプターには、 δ 、 μ 、 κ の3種のサブタイプが存在する。オピオイドペプチドには、エンケファリン、エンドルフィン、ダイノルフィン等が存在し、N 端側に共通して Tyr-Gly-Gly-Phe- のメッセージシーケンスを有する。エンケファリン、エンドルフィン、ダイノルフィンはそれぞれ異なった様式で、脂質膜と相互作用する結果、各メッセージ部位はそれぞれ水相、荷電、疎水性領域に濃縮される。 δ 、 μ 、 κ の各サブタイプの結合部位もそれぞれ水相、荷電、疎水性領域に存在しており、対応するリガンドとの結合が選択的に優先される。

一方、平滑筋の収縮作用を有するニューロキニン-1、

2, 3 は、C 端側に -Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂ の共通セグメントを有する。これらとタヒキニンレセプターの各サブタイプとの選択性についても、脂質膜に取り込まれて誘導されるペプチドホルモンのコンホメーションと配向との相関関係が指摘されている^{26, 27)}。

6. ペプチドの二次構造の安定化と生理活性

リガンドとレセプターとの結合において、鍵と鍵穴式のスキームがよく提出されている。分子内に S-S 結合を持たない直鎖状のペプチドホルモンは、溶液中では非常に柔らかい構造をとっていると考えられるが、鍵を開けるためには、レセプターとの結合においてやはり特定のコンホメーションをとる必要がある。そこで、ペプチドホルモンの二次構造を安定化させるようにアミノ酸を組み替えたアナログが合成され、生理活性との相関関係が検討された。

オピオイドペプチドの1種である β エンドルフィンは 31 個のアミノ酸で構成されており、N 端側のメッセージ部位と 13-29 残基のアドレス部位とが、親水性のリンカー (6-12 残基) で結合している。Kaiser らは、 β エンドルフィンがレセプターに結合するには、C 端側の 13-29 残基が両親媒性の α ヘリックスを形成することが重要と考え、天然型のシーケンスとはなるべく異なり、両親媒性構造を安定化するアドレス部位を有するアナログを合成し、生理活性について検討した(図7)²⁸⁾。アナログは天然型のものと同様のレセプター結合能を示し、酵素分解を受けにくく活性も長期にわたることが示された。アナログでは、N 端側のメッセージ部位と C 端側のアドレス部位とが協同してレセプターに結合できると考えられる。しかし、興味深いことには、アナログの μ レセプター選択性は天然型のものより高くなった。このことは、両親媒性部位が脂質膜表面に取り込まれ、その結果、メッセージ部位が境界面に濃縮されたと考えられ、Schwyzer の Membrane Compartment Concept と矛盾しない。s- γ -アミノ- γ -ヒドロキシメチル酪酸や D 体のアミノ酸を用いたアナログにも活性があることから²⁹⁾、アドレス部位がレセプターに直接結合すると思うより、脂質膜に取り込まれる過程に影響しているという Schwyzer の考えの方が受け入れ易いと思われる。

図8. 脂質膜に固定化されるペプチド分子の模式図

- 1) 膜貫通疎水性ヘリックス構造.
- 2) シグナルペプチド型屈曲構造.
- 3) 膜界面に取り込まれる両親媒性ヘリックス構造.

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Gly-Pro-Lys⁺-Sar-Sar-Sar-Lys⁺-Sar-Sar-Sar-OMe

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Gly-Pro-Lys⁺-Pro-Pro-Pro-Lys⁺-Pro-Pro-Pro-OMe

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Gly-Pro-Lys⁺-Aib-Leu-Aib-Lys⁺-Aib-Leu-Aib-OMe

図9. アドレス部位が、それぞれランダム, 3₁ヘリックス, 両親媒性 α ヘリックス構造をとる人工エポイドペプチド.

7. 人工オピオイドペプチド

アドレス部位と脂質膜との相互作用に関する知見を得るために、脂質膜親和性の異なる人工アドレス部位を結合したアナログを合成して、レセプターへの結合を調べ

た。脂質膜に、ある特定のコンホメーションおよび配向で取り込まれるペプチドとして、図8に示した3種類のタイプを挙げることができる。疎水性の α ヘリックスは膜タンパク質の脂質膜貫通領域に、疎水性の折れ曲がり構造はシグナルペプチドに、また両親媒性 α ヘリックスはイオンチャンネル、抗生物質やペプチドホルモン等の生理活性ペプチドに、それぞれよく見出される構造である。これらの中で、2)と3)のタイプについて検討した。

まず、3)の両親媒性 α ヘリックスをアドレス部位に用いた効果を評価するため、図9に示したように、[Leu]エンケファリンのC末端側に、3種類のペプチドセグメントを延長したアナログを合成した³⁰⁾。これら3種類のペプチドセグメントは、長さが等しく、また親水性のLys残基が一次シーケンス上同じところに現れる。ただし、アナログ1はランダムコイルコンホメーション、アナログ2は3₁型のヘリックス構造、アナログ3は両親媒性の α ヘリックスをとり易い。つまり、 α ヘリックスを形成したとき、分子の片面に親水性残基が、他面に疎水性残基が集合した配置となる。その結果、アナログ3だけが脂質膜の膜界面に取り込まれ易い。オピオイドレセプターへの親和性は、親水性のアドレス部位を有するアナログ1と2は[Leu]エンケファリンアミドとほとんど変わらなかったのに対し、アナログ3では若干レセプター親和性が減少したものの、他のアナログに比べて μ レセプターへの親和性が相対的に上昇した(表2)。このことは、レセプター選択性がリガンドの脂質膜親和性で規制されることを示しており、Schwyzerの考えを支持する。

次に、シグナルペプチド型のセグメントを、メッセー

表2 牛脳に存在するオピオイドレセプターへの ^3H -DAGO (μ) および ^3H -DPDPE (δ) の結合に対するアナログによる結合阻害定数 (K_I).

A' は2-アミノイソ酪酸, S' はサルコシン, Ind はインドリルエチルアミドを表す.

Analogs	K_I (nM)		Selectivity $K_I(\mu)/K_I(\delta)$
	^3H -DAGO	^3H -DPDPE	
1 YGGFLGPKS' S' S' KS' S' S' -OMe	2.6	1.1	2.4
2 YGGFLGPKPPPKPPP-OMe	1.7	0.6	2.8
3 YGGFLGPKA' LA' KA' LA' -OMe	7.2	7.5	1.0
4 YGGFLKA' LA' KA' LA'	230	160	1.4
5 YGGFLGKK (LLA' AP) ₃ -Ind	24	17	1.4
6 YGGFLGLLA' AP-Ind	54	1.6	34

A' : 2-アミノイソ酪酸, Ind : インドリルエチルアミド

図10. シグナルペプチドと同様の構造をとるアドレス部位を有する人工エポイドペプチド. 分光法により推定された脂質膜中でのコンホメーションと配向.

ジ部位の脂質膜へのアンカーとして用いたアナログとして, ペプチド5を合成した(図10)³¹⁾. このシグナルペプチドモデルのシーケンスは, 大腸菌のコートタンパク質のシグナルペプチドに共通して見出される次のような特徴を満たしている³²⁾. i) N末端に塩基性の残基が2個連続して存在する. ii) Leu-Leu シーケンス等の疎水性アミノ酸残基が多く存在する. iii) C端側から5および10番目あたりに屈曲構造を誘導するPro残基が存在する. このシグナルペプチドモデルと脂質膜との相互作用について, C末端に結合したインドリル基の蛍光挙動を調べて解析した. モデルペプチドの緩衝溶液に, 脂質膜を添加すると蛍光強度が増大し脂質膜に良好

に取り込まれることがわかった. 脂質膜中において, モデルペプチドのN末端は, 2個の正電荷のため膜表面に固定化されていると考えられる. 一方, C末端に結合した蛍光プローブは, 水溶性消光剤によって比較的良好に消光され, また膜深部よりも膜表面近くに存在するアントラセンへの励起エネルギー移動効率が高かった. これらのことは, C末端が膜表面に位置し, 膜中で折れたたまった構造をとっていることを支持する. 膜中でのペプチド分子の配向については, モデルペプチドがリボソームに分配されると, リボソームに内包した蛍光プローブ(5/6カルボキシフルオレセイン)がよく漏れ出るようになることより, 図10に示したように膜に垂直に入り込んでいると推察される. シグナルペプチドモデルのN末端に[Leu]エンケファリンを結合したアナログ5のレセプター親和性は, 短いペプチドを結合したアナログ6に比べて, δ レセプターへの親和性が減少し, μ レセプター親和性が向上した(表2). このことも, やはりSchwyzerの考えと一致する.

ここで一つ注意すべきことは, メッセージ部位とアドレス部位をつなぐリンカー部位の性質である. メッセージ部位の脂質膜中での位置および配向は, リンカーの性質に大きく依存している. たとえば, メッセージ部位とアドレス部位との間にGlyとProとを挿入したアナログ3がレセプターと良好に結合したのに対し, 両者を直接結合したアナログ4のレセプター親和性は1/30から1/40に減少した(表2). メッセージ部位とレセプターとの結合を妨げないような配向を誘導するか, あるいは柔軟なリンカーを用いる必要がある. たとえば, グルカゴンにおいても, C端側の両親媒性 α ヘリックス構造が安定化されるようなアナログでは, レセプター親和性および生理活性が上昇したが, 分子の中央付近まで安

定化するようなアナログでは分子が剛直になり活性が落ちて減少した³³⁾。その他、両親媒性 α ヘリックス構造が必ずしも生理活性と相関しないことがカルシトニンで報告されており³⁴⁾、活性に必要な二次構造を注意深く検索する必要がある。

8. むすび

ペプチドホルモンのなかには、オピオイドペプチド、タヒキニンやACTHと α MSHのように、一次シーケンスに共通部分を有するペプチド類がある。これに対応してレセプターにもサブタイプが存在する。ペプチドホルモンのレセプターのサブタイプ選択性は、ペプチド分子の共通していない部分と、レセプターとの直接的相互作用に基づいて決まると考えられてきた。一方、本稿で紹介したように、ペプチドホルモンが脂質膜に取り込まれるさいに、特定のコンホメーションと配向が誘導され、続いてのレセプターとの結合が規制されることも、レセプター選択性に大きく影響している。この他にも、ペプチドホルモンの生理活性発現において、ペプチド分子と脂質膜との相互作用は、つぎに挙げるような多様な点に関与していると考えられる。i) 活性の持続時間。ii) 分解酵素に対する抵抗性。iii) レセプターとの結合、解離速度の向上。iv) 神経系と内分泌系での違い。本稿では触れなかったが、ペプチド分子のin vivoでのダイナミックスにおいても、ペプチド分子と脂質膜との相互作用が非常に重要と考えられる。

文 献

- 1) S. J. Singer & G. R. Nicolson, *Science*, **175**, 720 (1972).
- 2) C. D. Stubbs, *Essays Biochem.*, **19**, 1 (1983).
- 3) G. Adam & M. Delbruck, in "Structural Chemistry and Molecular Biology", edited by A. Rich & N. Davidson, pp. 198 (1968), W. H. Freeman & Co.
- 4) a) R. Schwyzer, S. Kimura, K. Nakajima, D. Erne, K. Rolka, J. W. Bean, H.-U. Gremlich, B. Gysin, U.-P. Fringeli, P. Schoch & D. F. Sargent, in "Frontiers of Macromolecular Science", edited T. Saegusa, T. Higashimura & A. Abe, pp. 531 (1988), Blackwell Sci. Pub.
- b) B. Gysin & R. Schwyzer, *Arch. Biochem. Biophys.*, **225**, 467 (1983).
- c) R. Schwyzer, H.-U. Gremlich & B. Gysin, in "Peptides 1982", edited by K. Blaha & P. Malon, pp. 55 (1983), Walter de Gruyter & Co.
- 5) D. F. Sargent & R. Schwyzer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 5774 (1986).
- 6) R. Schwyzer, *Ann. NY Acad. Sci.*, **297**, 3 (1977).
- 7) B. Gysin & R. Schwyzer, *FEBS Lett.*, **158**, 12 (1983).
- 8) a) H.-U. Gremlich, U.-P. Fringeli & R. Schwyzer, *Biochemistry*, **22**, 4257 (1983).
- b) H.-U. Gremlich, U.-P. Fringeli & R. Schwyzer, *Biochemistry*, **23**, 1808 (1984).
- 9) a) D. Carrier, J. Dufourcq, J.-F. Faucon & M. Pezolet, *Biochim. Biophys. Acta*, **820**, 131 (1985).
- b) K. Fukushima, Y. Muraoka, T. Inoue & R. Shimozaawa, *Biophys. Chem.*, **34**, 83 (1989).
- 10) a) H. Vogel & F. Jahnig, *Biophys. J.*, **50**, 573 (1986).
- b) J. W. Brauner, R. Mendelsohn & F. G. Prendergast, *Biochemistry*, **26**, 8151 (1987).
- 11) K. Wakamatsu, T. Higashijima, M. Fujino, T. Nakajima & T. Miyazawa, *FEBS Lett.*, **162**, 123 (1983).
- 12) a) R. O. Fox & F. M. Richards, *Nature (London)*, **300**, 325 (1982).
- b) H. Vogel, *Biochemistry*, **26**, 4562 (1987).
- 13) D. Erne, D. F. Sargent & R. Schwyzer, *Biochemistry*, **24**, 4261 (1985).
- 14) R. Schwyzer, *Biochemistry*, **25**, 4281 (1985).
- 15) R. Schwyzer, *Helv. Chim. Acta*, **69**, 1685 (1986).
- 16) M. Roux, J.-M. Neumann, R. S. Hodges, P. F. Devaux & M. Bloom, *Biochemistry*, **28**, 2313 (1989).
- 17) R. E. Jacobs & S. H. White, *Biochemistry*, **28**, 3421 (1989).
- 18) K. Itabashi, Y. Nakada, S. Kimura & Y. Imanishi, *Polymer Prepr. Jpn.*, **38**, 504 (1989).
- 19) P. W. Schiller & J. St-Hilaire, *J. Med. Chem.*, **23**, 290 (1980).
- 20) P. T. Shafer, *Biochim. Biophys. Acta*, **373**, 425 (1974).
- 21) C. M. Deber & B. A. Behnam, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **81**, 61 (1984).
- 22) M. A. Alsina, C. Mestres, G. Valencia, J. M. G. Anton & F. Reig, *Colloid Polym. Sci.*, **266**, 832 (1988).
- 23) F. Reig, D. Mestres, I. Haro, G. Valencia, J. M. G. Amtpm & M. A. Alsina, *Colloid Polym. Sci.*, **267**, 139 (1989).
- 24) A. J. S. Jones, R. M. Epan, K. F. Lin, D. Walton & W. J. Vail, *Biochemistry*, **17**, 2301 (1978).
- 25) R. Schwyzer, *Biochemistry*, **25**, 6335 (1986).
- 26) R. Schwyzer, *EMBO J.*, **6**, 2255 (1987).

- 27) D. F. Sargent, J. W. Bean & R. Schwyzer, *Biophys. Chem.*, **31**, 183 (1988).
- 28) J. W. Taylor & E. T. Kaiser, *Int. J. Peptide Protein Res.*, **34**, 75 (1989).
- 29) J.W. Taylor & E.T. Kaiser, *Pharmacol. Rev.*, **38**, 291 (1986).
- 30) S. Kimura, Y. Yagi, M. Tsukada & Y. Imanishi, *Polymer Prepr. Jpn.*, **36**, 2784 (1987).
- 31) Y. Ohya, S. Kimura & Y. Imanishi, *Polymer Prepr. Jpn.*, **37**, 472 (1988).
- 32) M. Inouye & S. Halegoua, *CRC. Crit. Rev. Biochem.*, **7**, 339 (1980).
- 33) J. L. Krstenansky, C. Zechel, D. Trivedi & V. J. Hruby, *Int. J. Peptide Protein Res.*, **32**, 468 (1988).
- 34) R. M. Epand, R. F. Epand & R. C. Orlowski, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **152**, 203 (1988).

(受付 1989. 11. 9.)