

[総説]

最近の接着性タンパク質研究の進歩

岡本 忠*

Recent Progress in the Chemistry of Adhesive Proteins

Tadashi OKAMOTO*

Synopsis

Adhesive proteins from spiders and marine sedentary mollusks such as barnacles and mussels are reviewed, as are cell-adhesive materials. A total of 35 references are cited.

I はじめに

最近研究の進展が認められる、動物体が生産する「接合」剤について、文献調査を行った。なお、本稿は、関連する報告を網羅することを目的としたものではなく、著者が興味を持つ分野に重点を置いて紹介するものであることを、最初にお許し願いたい。

物質を接合する方法には、物質(接着剤)の固化作用(硬化)を利用してくっつける狭義の「接着」と、粘稠な物質(粘着剤)の流動性と粘弾性変形を利用してくっつける「粘着」とがある。タンパク質は、アミノ酸が極性に富むペプチド結合でつながる高分子化合物であるため、水素結合などの2次結合力があるため、それ自体接(粘)着性を持つものが多いと考えられる。歴史的にみると、古来より広く「にかわ」が接合目的に用いられてきた。また、クモの糸の粘着性は広く知られているところである。これらの接(粘)着性物質がタンパク質であることは、比較的早くから知られている。にかわの主成分であるゼラチン¹⁾、および、コガネグモ科に属するニワオニグモ (*Araneus diadematus*) の聚状腺(クモの巣の粘着性物質を分泌する絹糸腺)や梨状腺(クモの巣を木などに固定するための粘着性物質を分泌する腺)のアミノ酸組成²⁾を Table 1 に示す。また、蚕からとれる絹糸の接着性物質であって、2本の絹フィブロインを束ねる硬タンパク質であるセリシンの

アミノ酸組成も合わせて示す³⁾。なお、比較のために、粘着性のない絹フィブロイン⁴⁾やニワオニグモの巣の牽引糸の組成(Ampullate gland)も表中に示してある。表が示すように、これらの接(粘)着性タンパク質の組成の特徴は、リジンやアスパラギン酸などの電荷を持つアミノ酸の含有量が、非接着性タンパク質に比べて多いことであり、親水性に富むものであることを示唆する。この特徴からみると、このタンパク質をたとえばクモの巣に使用すれば、親水性物質が多い獲物を捕獲するのに好都合であろうが、雨が降ると流出してしまうという欠点が指摘できる。その理由からか、クモは雨が降る前には巣を張らないとのことである⁵⁾。セリシンの親水性は、まゆの熱水処理によりセリシンを溶出して絹をとりだす製糸工程で活用されているが、にかわの水溶性は接着剤の耐久性不足につながる。実際に木材の接着に多用されていたにかわがその座を合成接着剤に譲ったのは、木材接着部の耐水性の不足が一因とされている。

このような陸生動物の接(粘)着性タンパク質に対して、水生動物の接着性タンパク質が最近注目を集めている。多くの陸生の接(粘)着性タンパク質が水に対する抵抗力に欠けるのに対し、水生動物の接着性タンパク質は、水中で長時間強固な接着を維持できる。さらに、その中には短時間に接着が完了する

Table 1. Amino acid analyses of adhesive proteins from surface animals

Amino acid	Content (%)						
	<i>Araneus diadematus</i> ²⁾				Silk		
	Aggregate gland	Piriform gland	Large ampullate gland	Small ampullate gland	Sericin ³⁾	Fibroin ⁴⁾	Gelatin ¹⁾
Asp	9.2	10.5	1.0	1.9	14.7	1.3	4.5
Thr	7.6	4.4	0.9	1.4	8.2	0.9	1.8
Ser	6.8	14.8	7.4	5.1	33.2	12.1	3.6
Glu	9.8	10.4	11.5	1.6	8.0	1.0	7.2
Pro	10.8	7.8	15.8	trace	0.5	0.3	12.8
Gly	14.5	7.8	37.2	42.8	13.6	44.5	33.0
Ala	6.2	9.9	17.6	36.8	5.2	29.3	11.0
Val	5.8	5.4	1.2	1.7	3.0	2.2	2.4
Ile	4.7	3.7	0.6	0.7	0.5	0.7	1.0
Leu	5.5	5.4	1.3	1.0	0.8	0.5	2.4
Tyr	2.2	2.2	3.9	4.7	3.1	5.2	0.3
Phe	3.8	2.3	0.5	0.4	0.4	0.6	1.2
Lys	7.4	9.0	0.5	0.4	4.4	0.3	2.7
His	2.4	2.8	trace	trace	1.1	0.2	0.5
Arg	3.4	3.6	0.6	1.7	2.8	0.5	5.1
Met	—	—	—	—	0.1	—	0.6
Try	—	—	—	—	0.3	0.2	—
Hyp	—	—	—	—	—	—	9.4

ものも知られている。最近注目を集め、広く研究が行われているものは、イガイとフジツボである。これらの生物が潮流の中で自己を固定するために分泌する接着性物質について、とりわけ前者が詳しく調べられている。イガイやフジツボは、水力発電所の水流、漁網の海水流通、船舶の運行などに支障をもたらす汚損生物として、むしろマイナスの意味で知られてきた生物である⁶⁾。しかし、これらの生物が示す水中での強力な接着を再現できれば、主として医療方面での貢献が期待される。ちなみに、現在では、まだ水中で速かに接着できる合成接着剤は得られていない。また、水生動物の接着性タンパク質の接着機構を明らかにすることにより、汚損生物の付着による被害を減らす新たな手がかりを見出すことができるかもしれない。

II フジツボ類

フジツボは、外殻の石灰質面を通して基面上に接着性タンパク質を分泌し、基面全面に接着する (Fig. 1)⁷⁾。この接着性タンパク質を強制的に除去すると、

2～3週間で再生が行われる。この事実から判断すると、接着速度は比較的遅いとみられる⁸⁾。しかし、これは接着性タンパク質の合成速度が遅いことに起

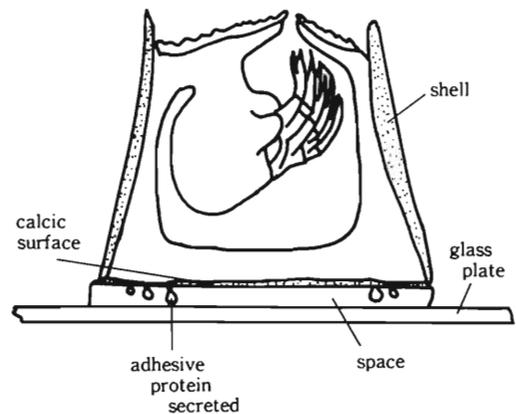


Fig. 1. Diagram of secretion of adhesive protein by barnacle.⁷⁾

Table 2. Amino acid analyses of adhesive proteins from *Balanus*⁹⁾

Amino acid	Content (%)				
	<i>Balanus</i>				<i>Lepas fascicularis</i>
	<i>nubilus</i>	<i>hameri</i>	<i>crenatus</i>	<i>balanoides</i>	
Asp	23.7	7.8	8.3	11.8	10.1
Thr	3.9	6.6	6.2	6.5	6.4
Ser	9.0	11.4	7.7	6.3	9.9
Glu	8.5	9.1	8.6	9.7	11.4
Pro	7.0	8.4	6.1	5.0	4.4
Gly	16.4	8.3	8.6	8.2	8.7
Ala	7.4	6.9	6.5	8.9	9.9
Val	5.0	2.7	2.2	6.5	7.8
Ile	2.7	4.4	5.3	4.3	6.8
Leu	5.0	8.8	8.1	7.5	9.8
Tyr	1.3	4.9	5.4	3.3	0.1
Phe	2.8	3.7	4.0	3.5	4.9
Lys	3.3	5.5	6.8	6.0	2.5
His	0.5	2.3	2.2	2.2	0.5
Arg	2.2	5.9	6.1	5.1	6.1
Met	0.7	0.7	0.7	4.0	0.6
Cys	0.5	6.8	7.3	1.3	0.2

因している可能性もある。欧米産のものについて調べられたフジツボの接着性タンパク質組成を Table 2 に示す⁹⁾。種についてのばらつきとともに、生息地や季節による変動も認められているので即断は難しいが、Table 1 の陸生動物の接(粘)着性物質と比較しても、イオン性アミノ酸の含量が少い以外に顕著な特徴は認め難い。このうち、フジツボの一種である *Balanus balanoides* の接着性タンパク質が精製され、分子量18~20万ダルトンで、5~6000ダルトンおよび18000ダルトンの分子量をもつサブユニットから成る不均一な組成の複合体であることが明らかにされた¹⁰⁾。しかし、フジツボでは、部分的にすらアミノ酸配列が決定された例はないようである。なお、接着強度については、スレート上に成長した *Balanus balanoides* が、2~18 kgf/cm² の引張り強度をもつことが報告されている¹¹⁾。

III イガイ類

イガイは、絹糸状の多数の足糸で自己を潮流に抗して固定する (Fig. 2)¹²⁾。この生物の特徴は、広範囲の天然物および合成物 (石、ガラス、スレート、

アセタール樹脂、金属など) に、水中、2~3分で強固に接着できることである¹³⁾。他の接着剤ではつき難いテフロンやポリプロピレンにさえ水中で接着

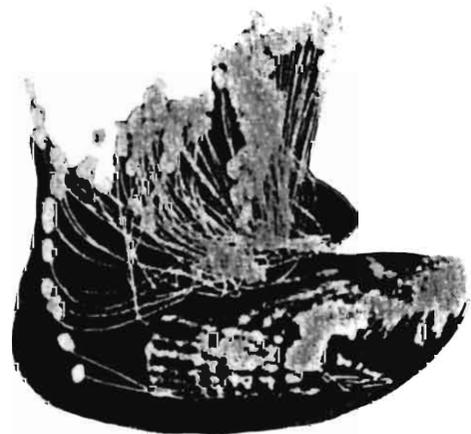


Fig. 2. Adhesion of mussel (*Mytilus californianus*) on the wall of water bath.¹²⁾

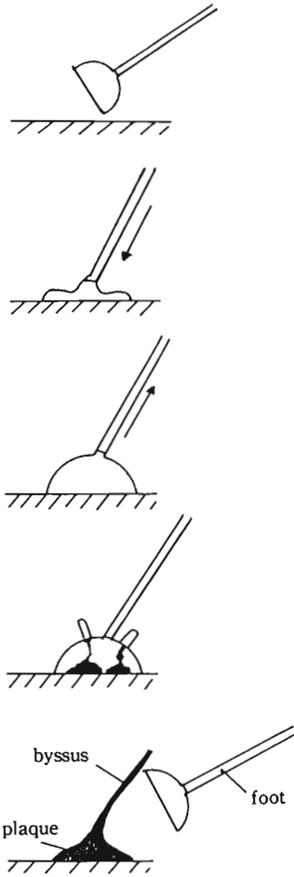


Fig. 3. Outline of steps in byssus formation of mussels.¹⁴⁾

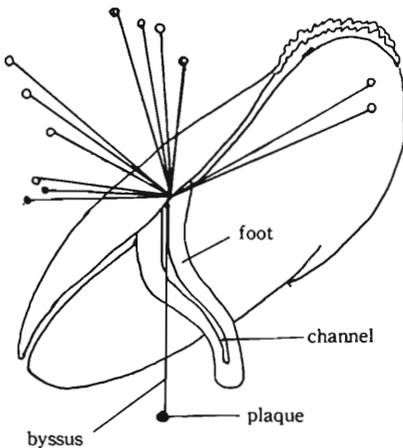


Fig. 4. Diagram of adhesion of mussels.¹⁵⁾

できる。Fig. 3に接着過程を¹⁴⁾、また Fig. 4に接着後の様子¹⁵⁾を模式的に示す。Fig. 4に示す触脚が、Fig. 3に示すように対象物の表面を検索、脱水した後に真空化する。その後接着性タンパク質の注入、硬化が行われ足糸が形成される。一本の足糸の形成が終了すると、ただちに次の足糸を作り始める。このようにして、たとえば2日間で約100本の足糸を形成するとのことである¹²⁾。足糸は、細く短いコラーゲン繊維を接着性タンパク質で固めたものであり、その点では繊維状のフィブロインがセリシンで固められている絹と類似性がある。ムラサキイガイ (*Mytilus edulis*) の足糸の接着強度は最高50 kgf/cm²に達し、接着体は水中で何年も耐えることができる⁸⁾。しかし、ムラサキイガイはフジツボより接着強度が劣るとする説もある。

イガイの接着性タンパク質にフェノール性物質が含まれていることは既に1952年に知られていた¹⁶⁾が、WAITEらは、ムラサキイガイの足糸分泌腺(Fig. 5, phenolic gland)¹⁷⁾から取りだした重合前のタンパク質の組成を分析し、3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン (DOPA) が11%、ヒドロキシプロリンが13%含まれるユニークな単純タンパク質であることを明らかにした¹⁸⁾。このタンパク質は後に精製されて、13万ダルトンの分子量をもち、アミノ酸組成は、ヒドロキシプロリン14.8%、アスパラギン酸2.2%、スレオニン11.3%、セリン10.2%、グルタミン酸0.9%、プロリン8.1%、グリシン1.8%、アラニン8.1%、バリン1.0%、イソロイシン0.7%、ロイシン1.1%、DOPA 13.8%、チロシン4.0%、フェニルアラニン0.1%、ヒスチジン0.7%、リジン21.0%、アルギニン0.2%であることが分かった¹⁹⁾。リジン、ヒドロキ

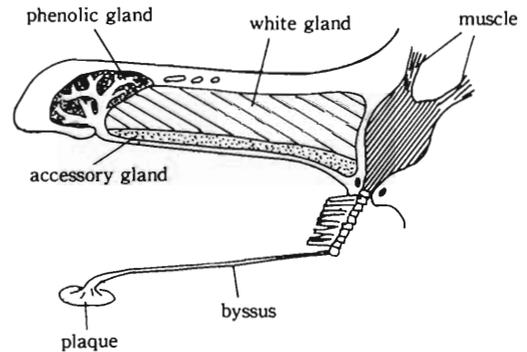


Fig. 5. Diagram of phenolic gland and byssus of mussel.¹⁷⁾

Table 3. Variation in amino acid sequences of adhesive proteins from blue mussel, *Mytilus edulis*^{13,20)*}

Decapeptide	Ala	Lys	Pro	Ser	Tyr	Pro	Pro	Thr	Tyr	Lys
No. conserved	46	63	50	41	63	63	52	60	61	62
Substitutions	Pro		Lys	Thr			Ser	Ser	His	Gly
Frequency	16		4	21			11	2	1	1
Hexapeptide	Ala	Lys	Pro	Thr	Tyr	Lys				
No. conserved	10	13	13	13	13	13				
Substitutions	Ser									
Frequency	2									

* in 63 repetitions for decapeptide and 13 repetitions for hexapeptide.

Table 4. Repeated peptide sequences in polyphenolic proteins¹³⁾

Species	Molecular weight of adhesive protein	Repeated sequence
Blue mussel	130000	Ala-Lys-Pro-Ser-Dopa-Hyp-Hyp-Thr-Dopa-Lys
Pacific mussel	85000	Thr-Dopa-Hyp-Hyp-Thy-Dopa-Lys-Hyp-Lys Arg-Lys-Pro-Ser-Dopa-Hyp-Hyp-Thr-Dopa-Lys
Ribbed mussel	130000	Thr-Gly-Dopa-Y-Z-Gly-Dopa-Lys
Chilean mussel	100000	Ala-Gly-Dopa-Gly-Gly-Y-Lys
Reef building worm	35000	Gly-Gly-Dopa-Gly-Dopa-Gly-Ala-Lys
Liver fluke	31000	Gly-Gly-Gly-Dopa-Gly-Gly-Dopa-Gly-Lys

シブロリン, アラニン, セリン, スレオニン, プロリン, チロシン, および DOPA の 8 アミノ酸で全体の約90%を占めている。精製タンパク質をトリプシンで分解すると、主として H₂N-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Dopa-Lys-COOH の配列をもつデカペプチド (分子量約1400ダルトン) と、副成分として類似構造のヘキサペプチドとが得られた。計算によって、このデカペプチドおよび類似体が75回以上繰り返されて、接着性タンパク質が作られていることが明らかになり、この繰り返し単位に接着性の基本構造が含まれていると考えられている。

デカペプチドの6, 7, および9位では、プロリンやチロシンが完全に水酸化されているが、3, 5位でもプロリンとチロシンがそれぞれヒドロキシプロリンおよび DOPA に置き換ったものが存在する¹⁹⁾。DOPA の遺伝子コードが存在しないことと合わせて、この結果は、ペプチドが合成された後に、プロリンおよびチロシンが水酸化酵素によって各々ヒドロキシプロリンおよび DOPA に変換されていることを示唆している。その他にも構造の不均一性

が認められている。Table 3 に、主配列であるデカペプチドおよびそれに相補的に作用して接着に関与していると考えられるヘキサペプチドのアミノ酸配列と、混在する異配列の発現割合を示す²⁰⁾。ムラサキイガイ以外のイガイの接着性タンパク質のアミノ酸配列も順次決定され、同様に DOPA を含む比較的短かいペプチド鎖単位の繰り返し構造をもつことが見出された²¹⁾。また、イガイの他にイシサンゴ類 (Reef building worm) も、DOPA を含む同様な構造の接着性タンパク質をもつことが明らかとなった²²⁾。イシサンゴは、その分泌する繊維状物質によって周囲の石を固定して巣を作る。さらに、羊などの家畜の肝臓に寄生し、肝硬変を起す肝蛭 (Liver fluke) の卵から単離されたタンパク質にも多量の DOPA の含有が認められた²³⁾。これらの DOPA を含むタンパク質は、ポリフェノリックプロテインと総称されている。ポリフェノリックプロテインの基本繰り返し単位のアミノ酸配列を Table 4 に示す。

ポリフェノリックプロテインにみられる接着は、通常の縮合型合成樹脂に認められるものと類似性をもつことが指摘されている¹³⁾。すなわち、その構成

単位である硬化樹脂、繊維、充てん剤、および硬化触媒は共通している。ムラサキガイを例にとれば、硬化樹脂は接着性タンパク質であり、繊維分は細く短いコラーゲン繊維である。充てん剤としては、塩、発泡剤(イガイはタンパク質の充てんに際して、あわ状にして行う)¹⁹⁾、水などが挙げられる。さらに硬化触媒は、カテコールオキシダーゼ、ペルオキシダーゼなどの酵素であり、DOPA 残基を *o*-キノン型に変えることによって、タンパク質(樹脂)や繊維の架橋を行うと推定されている¹³⁾。足糸の形成過程は、接着性タンパク質が接着する基盤上に粘着し、続いて架橋硬化反応により強度に富む接着をもたらすといえる。この架橋についての証拠は、肝蛭の卵の成熟に伴って認められる硬化反応である^{23,24)}。Table 4 に示すように、肝蛭の卵殻のタンパク質を構成するペプチド繰り返し単位は、その 2/3 がグリシンであり、比較的多くの DOPA (全体の 2/9) と 1/9 のリジンから成る単純な組成である。卵殻の成熟が進むと、硬化にともなって DOPA とリジンの含有量の減少が認められ、硬化過程にこの両アミノ酸が関与していることを示唆している。硬化反応の機構についての明白な証拠はまだないようであるが、オキシダーゼによるカテコール基の *o*-キノン型への変換と、その生成物がリジンのアミノ基と MICHAEL 型付加反応を行う機構が提案されている (Fig. 6)。なお、ムラサキガイの足糸から抽出したチロシナーゼを用いたモデル反応で、DOPA の *o*-キノンへの変換が立証された²⁵⁾。この酵素では、DOPA は酸化されるがチロシンは基質にならないとのことである。*o*-キノン型は、さらに α 、 β -不飽和 DOPA キノンにまで酸化される¹³⁾。しかし、MICHAEL 型付加は

立証されていない。生物反応の条件下でこの種の MICHAEL 型付加がどのような速度で進むのか興味あるところである。また、硬化と接着を同じ機構で考えてよいかどうかにも問題が残る。

肝蛭の卵殻タンパク質の硬化がイガイ接着の良いモデルであるとする、ムラサキガイや太平洋イガイ (Pacific mussel) に多量に含まれるヒドロキシプロリンは、硬化には直接関与していないことになる。実際にイガイの仲間にもヒドロキシプロリン含量の少ない接着性タンパク質を持っているものがある (Table 2 参照)。推定ではあるが、筆者はヒドロキシプロリンが粘着性に寄与しているのではないかと考えている。海水中でも、粘着に水素結合が関与していることは十分推定できる。カテコールは強力な水素結合とキレート形成能力の双方で接着に寄与できると推定されている¹³⁾が、ヒドロキシプロリンにも類似した効果が期待できるであろう。さらにもう一つの大変な役割は、このような極性に富むポリペプチドが分子内に 2 次結合力 (水素結合など) を働かせて生ずる結晶化を乱し、抑制することではないであろうか。実際、ムラサキガイの接着性タンパク質のコンホメーションは、20% 以下の β -シート構造を含むランダムコイル型であり¹⁸⁾、ヒドロキシプロリンが存在すると α -ヘリックスや β -シート構造の形成を阻害する例が知られている²⁶⁾。分子量の小さい肝蛭の卵殻タンパク質と比べて約 4 倍の分子量をもつムラサキガイの接着性タンパク質では、 β -シート構造などの分子内結晶化の抑制が、より重要になっている可能性がある。

水中で、短時間に、かつ強力な接着ができるムラサキガイの接着性タンパク質は、医療用材料とし

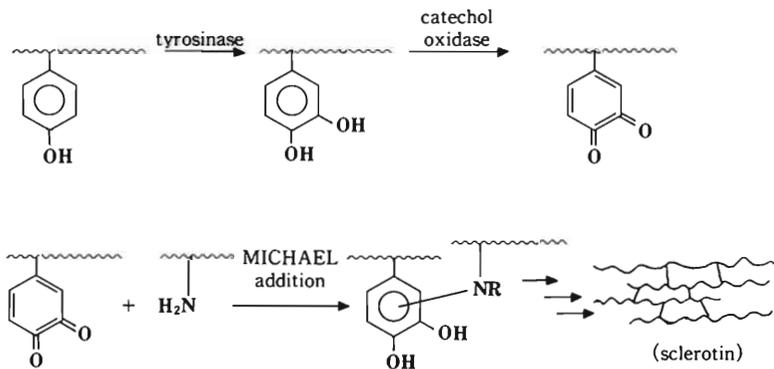


Fig. 6. Proposed mechanism of sclerostin of phenolic protein.²³⁾

ての実用性が期待される。丸毛は、鶏胚の軟骨細胞に対するムラサキイガイ抽出物の毒性を調べ、この物質が無毒であって、医療用接着剤として有望であることを報告している²⁷⁾。ムラサキイガイか否かは明らかにされていないが、海洋天然物から精製されたポリデカペプチドとして既に Cell-Tak[®] が米国で市販され (Biopolymer Inc.)、角膜手術に実用されているとのことである⁹⁾。

大量合成を目的とする研究も行われている。その一つは遺伝子工学の手法を用いるものであり^{27,29)}、他の一つは合成反応を駆使してフラスコ内で大量に合成する方法である^{29,30)}。前者は GENEX 社のグループが行っており、遺伝子組み換えを行ったイースト (*Saccharomyces cerevisiae*) を一夜培養し、その不溶性タンパク質をとりだす手法により、DOPA をチロシンに、ヒドロキシプロリンをプロリンにおき換えた繰り返し単位を持つポリペプチドを、全細胞タンパク質の 3~5% の収率で得ている。このポリペプチドは、デカペプチド 19 個とヘキサペプチド一個とから成り、分子量は約 24000 であってムラサキイガイのものに類似している。このものをチロシナーゼで酸化して得られる物質は、湿潤状態で接着強度をもつことが認められている²⁸⁾。ただし、チロシナーゼではプロリンの水酸化は起こらない。なおこの遺伝子のクローニングにより、水酸化される前のムラサキイガイの接着性タンパク質の一次構造は、動物界でよく現れる繰り返し単位の一つであることが明らかになった。大量合成を目的とするもう一つの試みは、ペプチド合成によってデカペプチドを合成し、その縮重合によりポリペプチドとする方法である。山本らはこの手法によって H₂N-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Dopa-Lys-COOH を合成し、その約 10 量体を合成した²⁹⁾。また、固相法により、チリ産イガイの繰り返し単位であるヘキサペプチドも合成し、その 17~24 量体を作っている³⁰⁾。デカペプチド 10 量体は、鉄やアルミナに対して天然のムラサキイガイの接着性タンパク質に近い接着強度 (引張り強度) を示した。しかし、このものは接着後水に可溶であった²⁹⁾。その後、チロシナーゼを用いて不溶化が検討され、約 10 kgf/cm² の接着強度の向上が認められている³¹⁾。

IV 細胞間接着

以上述べたマクロな非特異的接着の他に、特異的な細胞間の接着も生物接着の重要な一面であり、胚発生、創傷治癒などに関連する。ガンの転移とも関

連するとされている。この分野では糖タンパク質であるフィブロネクチンがよく知られており³²⁾、そのドメイン構造を部分的に合成する手法を用いて、細胞接着活性発現のために最も必要なアミノ酸配列が H₂N-Arg-Gly-Asp-Ser-COOH であることが明かにされた³³⁾。イガイの接着性タンパク質にはこのアミノ酸配列が含まれておらず、糖鎖も存在しないが、浮遊軟骨細胞を用いて調べた結果では、ムラサキイガイの接着性タンパク質に細胞接着機能があるとのことである²⁷⁾。本来の細胞間接着といえるかどうか理論的には問題があるとしても、生物体間接着への展望を与えると考えられる。

V おわりに

接着性タンパク質について、現在までの研究の発展の概要を紹介した。貝類由来の高分子に関連して、ハボウキガイ科の扇状貝類 (*Pinna noblis*) の足糸の繊維で織った布の話が既に聖書中に現れている³⁴⁾ という¹³⁾。アリストテレスもイガイについてふれており、彼はイガイがその足糸で植物のように根を伸ばすと考えていたらしい³⁵⁾。古くから知られていたこの生体物質が、新たに人類に貢献し始めているという気がする。

最初に記したように、本稿は関連する文献を網羅することを目的とするものではなく、機能性を持つ生物資源の探索および活用を志向する筆者の興味に沿って、重要と思われる分野をやや詳しく紹介した。引用すべき重要な文献が欠落していたり、思い違いが含まれている可能性は否定できない。御意見・御批判をお寄せいただければ幸いである。

VI 要 約

接着性タンパク質の最近の進歩、特に水生動物の接着性タンパク質について紹介した。

引用文献

- 1) 手塚統夫：“生化学データハンドブック”(日本生化学会編) II, 1667, 東京化学同人, 東京 (1979)
- 2) S.O. ANDERSEN: *Comp. Biochem. Physiol.*, 35, 705~711 (1970)
- 3) 桐村二郎：“絹糸の構造”(伊藤武男編) 74, 千曲会出版部, 東京 (1957)
- 4) S. SEIFTER and P.M. GALLOP: “The Proteins” 2nd Ed. (H. Neurath ed.) 155, Academic Press, New York (1966)

- 5) 松本恒隆: 日本接着協会誌, 16, 325~331 (1980),
- 6) 梶原武・平野礼次郎: “海洋生態学” (海洋学講座 第9巻)186, 東京大学出版会, 東京(1973)
- 7) G. WALKER: *J. Mar. Biol. Assoc. U. K.*, 52, 429~435 (1972)
- 8) D.J. CRISP, G. WALKER, G.A. YOUNG and A.B. YULE: *J. Colloid. Interf. Sci.*, 104, 40~50 (1985)
- 9) 山本浩之: 日本接着協会誌, 25, 187~193 (1989)
- 10) V.N. LARMAN, P.A. GABBOTT and J. EAST: *Comp. Biochem. Physiol.*, 72B, 329~338 (1982)
- 11) A.B. YULE and D.J. CRISP: *J. Mar. Biol. Assoc. U. K.*, 63, 261~272 (1983)
- 12) A. TAMARIN, P. LEWIS, and J. ASKEY: *J. Morph.*, 149, 199~221 (1976)
- 13) J.H. WAITE: *Int. J. Biol. Macromol.*, 12, 139~144 (1990)
- 14) J.H. WAITE: *Int. J. Adhesion and Adhesives*, 7, 9~14 (1987)
- 15) R. MAHEO: *Cah. Biol. Marine*, 11, 475~483 (1970)
- 16) C.H. BROWN: *Q.J. Microsc. Sci.*, 92, 487~502 (1952)
- 17) J.A. ALLEN, M. COOK, D.J. JACKSON, S. PRESTON and E.M. WORTH: *J. Molluscan Stud.*, 42, 279~289 (1976)
- 18) J.H. WAITE: *J. Biol. Chem.*, 258, 2911~2915 (1983)
- 19) J.H. WAITE, T.J. HOUSLEY, and M.L. TANZER: *Biochemistry*, 24, 5010~5014 (1985)
- 20) J.H. WAITE: “Abstracts New Material 88, Japan” 132 (1988)
- 21) J.H. WAITE: *J. Comp. Physiol. B. Biochem.*, 156, 491~496 (1986)
- 22) J.H. WAITE, L.O. BURZIO, R. JENSEN and D. MORSE: unpublished result; cited in reference 13
- 23) J.H. WAITE and A.R. FICHT: *Biochemistry*, 26, 7819~7825 (1987)
- 24) *idem*: *ibid*, 28, 6104~6110 (1989)
- 25) J.H. WAITE: *J. Mar. Biol. Assoc. U. K.*, 65, 359~371 (1985)
- 26) G.E. SCHULZ and R.H. SCHIRMER: “Principles of Protein Structure” Springer-Verlag, New York (1979)
- 27) 丸毛啓史: 日本整形学会誌, 63, 852~859 (1989)
- 28) S.L. STRAUSBERG and R.L. STRAUSBERG: *Biotechnol. Prog.*, 6, 171~177 (1990)
- 29) H. YAMAMOTO: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 613~618 (1987)
- 30) 山本浩之, 山内茂・池田健吾: 高分子論文集, 48, 257~259 (1991)
- 31) H. YAMAMOTO, S. KUNO, A. NAGAI, A. NISHIDA, S. YAMAUCHI and K. IKEDA: *Int. J. Biol. Macromol.*, 12, 305~310 (1990)
- 32) 林寿郎: 日本接着協会誌, 22, 90~97 (1986) およびその引用文献
- 33) M.D. PIERSCHBACHER and E. ROUSLAHTI: *Nature*, 309, 30~33 (1984)
- 34) 歴代史, 上, 4: 21および15: 27; cited in reference 10
- 35) ARISTOTLE: “Historia Animalium”, 英翻訳 A.W. THOMPSON: “Works of Aristotle” 4, Oxford University Press, Oxford (1910)
(平成3年11月8日受理)