様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　 ６ 月　 ８ 日現在

機関番号：３２６５９
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2017～2019
課題番号：１７Ｋ０７１８０

研究課題名（和文）CD239を介した細胞接着による癌細胞の運動促進メカニズムの解明

研究課題名（英文）Roles of CD239 on adhesion and migration of tumor cells

研究代表者
吉川　大和（Kikkawa, Yamato）

東京薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：２０２７４２２７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,700,000円

研究成果の概要（和文）：CD239は、癌の悪性化に伴って細胞の表面で発現上昇する抗原として見出された経緯を持ち、基底膜の主要な分子であるラミニン-511に特異的に結合する。このことから、CD239とラミニン-511の相互作用は癌細胞の基底膜への浸潤に関与する可能性が示されてきた。これまでに、CD239はラミニン-511による癌細胞の運動を促進すると明らかになっているが、その運動促進メカニズムは十分に解明されていない。本研究では、乳癌において発現上昇するCD239の細胞表面における動態から運動促進メカニズムにアプローチし、乳癌の標的抗原としての可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
長い間、ラミニン-511をはじめとする基底膜分子の機能解明は、基底膜の組織からの抽出が難しいため困難であった。これまでに研究代表者は、ラミニン-511を培養細胞の上清から精製できるだけでなく、組換え蛋白質として調製できることを示してきた。本研究は、成体の基底膜に分布するラミニン-511を用いることにより、生体内における癌細胞と基底膜の相互作用をより反映させることができる特色がある。さらに、この精製されたラミニン-511は特異的な受容体であるCD239の機能解明を可能にした。本研究の成果は、基底膜に組込まれた細胞の挙動をコントロールする情報およびその読取りのメカニズムを明らかにすることができる。

研究成果の概要（英文）：CD239 was initially identified as an antigen upregulated on the surface of malignant tumor cells. It is a transmembrane receptor belonging to immunoglobulin superfamily and binds specifically to laminin-511 (trimer of alpha5, beta1, and gamma1 chains) that is a major molecule in the basement membrane of normal and diseased tissues. Therefore, it has been suggested that the interaction of CD239 with laminin-511 is involved in the tumor invasion into the basement membrane. To date, it has been shown that CD239 promotes tumor cell migration on laminin-511, but the mechanism is not fully understood. In this study, we investigated the mechanism of tumor cell migration from the behavior of CD239 at cell surface and demonstrated that CD239 is served as a target antigen for breast tumor.

研究分野：生化学

キーワード：細胞接着　基底膜　ラミニン　インテグリン

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

１．研究開始当初の背景

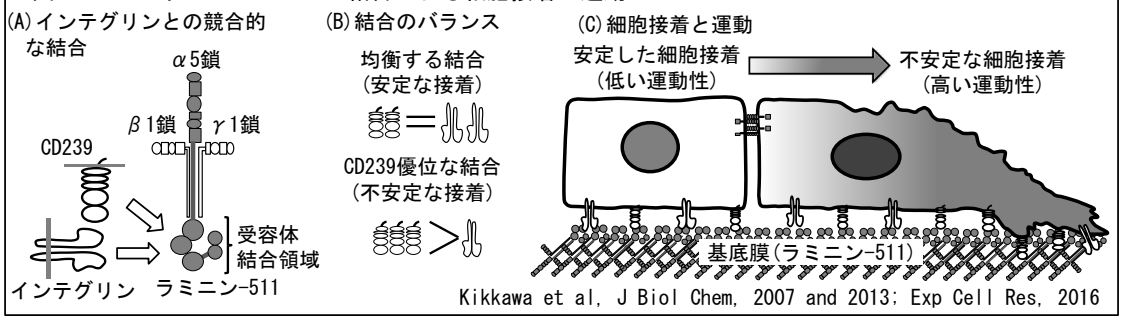
癌細胞が相互作用する成体の基底膜では、α5,β1,γ1 の 3 つの鎖からなるラミニン-511 が主要な構成分子であり、基底膜の細胞接着といった主な機能を担っている。これまでの in vitro の研究によって、ラミニン-511 は癌細胞の接着および運動を促進することが明らかにしてきた(Kikkawa et al, J Biol Chem, 1998; Gu et al J Biol Chem, 2001)。In vivo の基底膜への浸潤においても、癌細胞がラミニン-511 と相互作用している可能性は高い。しかしながら、ラミニン-511 による癌細胞の接着および運動促進のメカニズムは十分に解明されていない。一方、ラミニン-511 の受容体として、インテグリン、ディストログリカン、CD239 などが知られている。なかでも CD239 がラミニン-511 の特異的な受容体であることを研究代表者らは報告してきた (Kikkawa et al, J Biol Chem, 2002)。CD239 は、免疫グロブリンスパーファミリーのひとつであり、スプライシングの違いにより、細胞内ドメインの異なるルテランと B-CAM のアイソフォームが存在している。それぞれ、ルテランは血液型の抗原として同定され、B-CAM は卵巣癌で発現が上昇する抗原として発見されてきた経緯を持つユニークな蛋白質である。これまでに、研究代表者らは CD239 とインテグリンが競合的にラミニン-511 へ結合することを明らかにしてきた(図 1A； Kikkawa et al, J Biol Chem, 2007)。また、生体の組織において CD239 とインテグリンそしてラミニン-511 が共に局在しており、生体内でも競合的に結合していることを示唆してきた。さらに、研究代表者らは癌細胞における CD239 の発現上昇を見出し(Kikkawa et al, Exp Cell Res, 2008)、CD239 の優位な結合がラミニン-511 への細胞接着を不安定にさせ、運動を促進させると明らかにしてきた(図 1B,1C； Kikkawa et al, J Biol Chem, 2013)。この他、細胞骨格蛋白質のひとつであるスペクトリンがルテランと B-CAM に共通な細胞内ドメインに結合すると報告されている(Collec et al, Biochem J, 2011)。研究代表者らも、CD239 のスペクトリン結合部位を欠損させたところ、ラミニン-511 による細胞運動がさらに促進されることを見出した。このことは、ラミニン-511 から CD239 を介してスペクトリンへ繋がる経路が正常上皮細胞を基底膜へ秩序よく接着させるメカニズムであり、癌細胞では破綻している可能性を示していた。

これまでに様々な融合遺伝子が癌細胞で発見されているが、卵巣癌で引き起こされる遺伝子変異によってプロテインキナーゼのひとつである AKT2 が CD239 の細胞内ドメインに融合して発現すると報告された(Kannan et al, PNAS, 2015)。このことは、融合遺伝子産物が癌細胞の基底膜への接着および運動に関与するだけでなく、キナーゼ阻害剤の標的になる可能性を示した。

国内において、研究代表者以外に CD239 を研究している研究者はいない。国外の CD239 を研究しているグループは、鎌状赤血球症における機能を調べており、癌細胞の接着および運動との関係は研究されていない。本研究は、研究代表者が培ってきたラミニン-511 とその受容体 CD239 の研究をもとに、癌細胞の接着および運動に着目した独自の研究計画である。

以上の背景から、癌細胞が基底膜へ接着および浸潤する運動メカニズムを解明するため、また腫瘍マーカーとしての有用性を明らかにするため、ラミニン-511 の受容体である CD239 に着目する本研究の計画を行った。

図1 CD239のラミニン-511への結合による細胞接着と運動



Kikkawa et al, J Biol Chem, 2007 and 2013; Exp Cell Res, 2016

２．研究の目的

CD239 は、癌細胞の表面で発現上昇する抗原として見出された経緯を持ち、基底膜の主要な分子であるラミニン-511 に特異的に結合する。これまでに、CD239 はラミニン-511 による癌細胞の運動を促進すると明らかになっているが、ラミニン-511 に結合した CD239 が介する運動促進メカニズムは十分に解明されていなかった。本研究では、ラミニン-511 の受容体 CD239 に着目し、癌細胞の基底膜への接着から運動に至るメカニズムを明らかにすることを試みた。また、卵巣癌で引き起こされる遺伝子変異によって、プロテインキナーゼのひとつである AKT2 が CD239 の細胞内ドメインに融合して発現すると報告された。この融合遺伝子の腫瘍マーカーとしての有用性を検討するとともに、その融合遺伝子産物の細胞接着および運動における役割を明らかにすることを目指した。さらに、癌と幹細胞の類似性に着目し、CD239 と同じ非インテグリンタイプのラミニン受容体であるジストログリカンの幹細胞における発現およびその役割についてアプローチを行った。

３．研究の方法

(1) 免疫染色およびフローサイトメトリー

免疫染色には、市販されている乳癌組織の凍結切片アレイを用いた。組織をブロッキングした後、CD239 および Her2 に対するモノクローナル抗体を反応させ、結合した抗体を蛍光標識した二次抗体により検出した。対比染色として核をヘキストにより染色した。封入後、オールインワン蛍光顕微鏡 BZ-X710(Keyence, Osaka, Japan)を用いて撮影を行った。

フローサイトメトリーには、乳癌細胞株である SKBR3 と MCF7 を用いた。細胞は、Cell dissociation buffer にて剥離し、0.1%BSA/1mM EDTA/PBS(-)に懸濁した。抗 CD239 モノクローナル抗体を加え反応させた。次に、0.1%BSA/1mM EDTA/PBS(-)により細胞を洗浄し、蛍光標識した二次抗体で反応させた。さらに洗浄を行い、FACSCantoII を用いて解析を行った。

(2) 遺伝子組換え抗体の作製

抗 CD239 ファージ抗体の DNA を抽出し、抗原結合部位 scFv(C7)をコードする DNA を PCR によって増幅した。次に、ヒトラミニン γ2 鎖のシグナルペプチドをコードする DNA を scFv(C7)に融合するため、二つの DNA 断片にまたがるプライマーをデザインし、再度 PCR を行った。その際、ヒト IgG Fc をコードする配列が組み込まれた発現ベクターとフレームが合うように、適切な制限酵素サイトを DNA 断片の両端にデザインした。ヒト IgG Fc を融合した抗 CD239 遺伝子組換え抗体(C7-Fc)を発現するプラスミドを 293 細胞に導入し、大量培養を行った。C7-Fc は、Protein A-Sepharose を用いて培養上清から精製され、PBS(-)に対して透析し、蛋白質量を測定した。さらに SDS-PAGE によって純度が確認された。

(3) 細胞増殖アッセイ

細胞表面上における CD239 の動態は、ジフテリア毒素断片(DT3C)を結合させた抗 CD239 組換え抗体(C7-Fc)を用いて、細胞増殖阻害活性により解析した。細胞増殖アッセイには、乳癌細胞株である SKBR3 と MCF7 を用いた。それぞれ細胞は、MacCoy’5A medium または DMEM に 10%牛胎児血清を加えた培地により維持を行った。細胞増殖アッセイでは、low IgG の牛胎児血清に置き換えたものを使用した。各細胞は、96well プレートに播種し、1 日間の培養を行い、抗 CD239 組換え抗体(C7-Fc)およびジフテリア毒素(DT3C)を添加し、4 日間培養を行った。そして生存および増殖している細胞数を MTT 法により定量化した。

４．研究成果

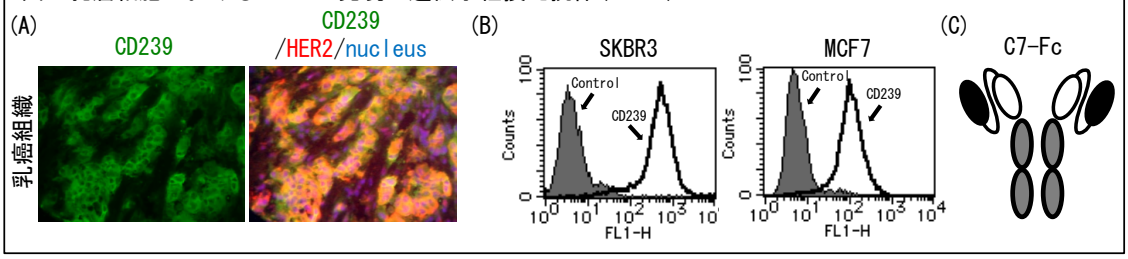
(1) 乳癌組織における CD239 の発現

乳癌組織を用いて免疫組織染色を行った結果、CD239 は乳癌の悪性の指標である Her2 と共に強く発現していることが明らかとなった(図 2A)。このことから、悪性の乳癌における新たな標的抗原としての可能性が示された。さらに、乳癌細胞(SKBR3 および MCF7)における CD239 の発現をフローサイトメトリーにより解析した(図 2B)。その結果、CD239 は SKBR3 および MCF7 において発現していたが、SKBR3 でより強く発現することが明らかになった。

(2) 抗 CD239 遺伝子組換え抗体の作製とその評価

抗 CD239 ファージ抗体の抗原結合部位をヒト IgG Fc に融合した C7-Fc を作製した(図 2C)。ELISA により、精製した抗 CD239 組換え抗体(C7-Fc)の抗原との結合性を確認した。また、C7-Fc と CD239 組換え蛋白質との結合解離定数は 2.5×10^{9}M であり、フルボディ抗体であるマウス抗 CD239 モノクローナル抗体と同等であることが明らかとなった。C7-Fc は、抗原結合部位もヒトの B 細胞由来であり、ほぼヒト型の抗体として作製することができた。

図2 乳癌細胞におけるCD239の発現と遺伝子組換え抗体(C7-Fc)



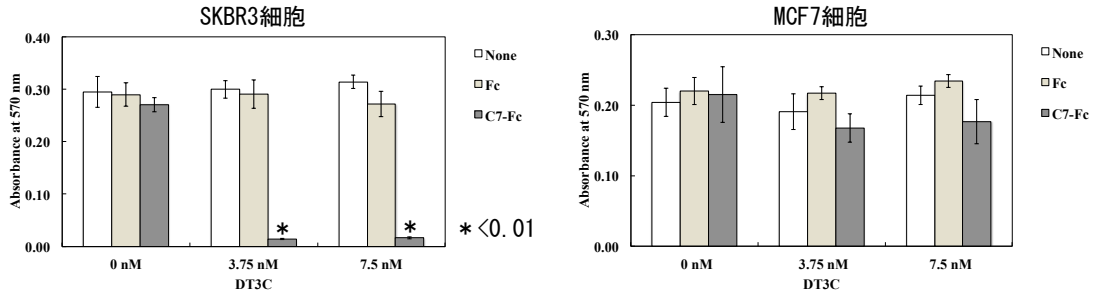
(3) 乳癌細胞における CD239 の内在化および標的抗原としての評価

CD239 は悪性の乳癌における新たな標的抗原としての可能性が示されたことから、細胞運動とも密接に関連する CD239 の内在化にアプローチした。本研究では、受容体結合部を除いたジフテリア毒素の酵素領域とプロテイン G の Fc 結合領域を融合した DT3C を使用した。DT3C は、抗原に結合した抗体に結合し、抗原が細胞内に内在化されると抗体と共に内在化され、その毒性によって細胞の増殖を抑制する。抗 CD239 組換え抗体(C7-Fc)およびジフテリア毒素(DT3C)断片による細胞増殖アッセイには、悪性で CD239 の発現が高い乳癌細胞株 SKBR3 と比較的良性で CD239 の発現が低い MCF7 を用いた。その結果、単独の C7-Fc は増殖に影響を与えなかったが(図 3)、DT3C

を結合させると、C7-Fc も SKBR3 細胞の増殖を抑制するようになった。一方、MCF7 細胞では、DT3C を結合させた C7-Fc による細胞増殖抑制効果は見られなかった。このことは、CD239 が発現量依存的に内在化されることを示し、悪性度が高い乳癌細胞を選択的に増殖抑制できることが明らかになった。

抗体-薬物結合体(ADC:antibody-drug conjugate)は薬物を癌細胞へ直接送達できるため、癌の治療において非常に有効である。ADC の創薬に適する標的抗原は、「発現度」「内在化」「動的挙動」の 3 つの性質のバランスが求められ、その抗体がヒト型であることが理想となる。CD239 は悪性の乳癌で発現が高いこと、さらに発現が高いときに内在化されるなど標的抗原として有用であることが示された。また、作製した C7-Fc はヒト型であることから、ADC の薬物およびリンカーを探索するプラットフォーム抗体として利用できることが示された。

図3 乳癌細胞におけるCD239の内在化



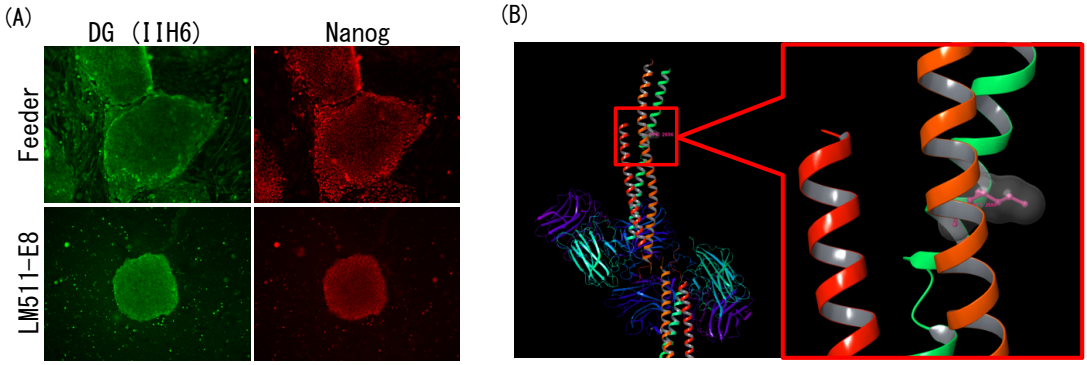
(4) AKT2 と CD239 の融合遺伝子の検出

融合遺伝子を検出できるプライマーをデザインし、様々な細胞株について RT-PCR を行った。しかしながら、論文で報告されている融合遺伝子を検出することができなかった。報告では卵巣癌の組織における発現を見ていることから、細胞株では株化に伴って見られなくなる可能性が示された。

(5) iPS 細胞におけるジストログリカンの発現とラミニン-511E8 断片との結合

ヒト人工多能性幹細胞(hiPSCs)の培養には、増殖および未分化性維持のために、足場となる培養基質が必要となっている。これまでにラミニン-511(LM-511)の有効性が示され、最近では、その機能領域であるラミニン-511 E8 断片(LM511-E8)が利用されている。hiPSCs の LM511-E8 への接着は、主にα6β1 インテグリンとの結合によることが明らかになっているが、非インテグリン受容体の関与は十分に明らかにされていなかった。本研究では、CD239 と同じラミニン-511 の非インテグリン受容体のひとつである dystroglycan(DG)に着目した。免疫染色の結果、hiPSCs にラミニン結合能を持つ DG が発現していることを見出した(図 3A)。また、マウスαジストログリカン(MsDG)とヒト免疫グロブリンの Fc ドメインを融合した組換え蛋白質(MsDG-Fc)を作製し、LM511-E8 との結合を検討した。その結果、LM-511 に比べて弱いものの、DG は LM511-E8 領域に結合した。さらに、LM511-E8 のアミノ酸配列を網羅する合成ペプチドのライブラリーを作製し、DG との結合および hiPSCs との細胞接着を評価した。その結果、5 種類のペプチドが DG との結合活性を示し、hE8A5-20(KTLPQLLAKLSI)に高い細胞接着活性が示された。hE8A5-20 の DG 結合に関与する最小配列は LLAKLSI であり、9 番目のリジン(K)が DG との結合に中心的な役割を果たしていた。このリジン(K)は、ヒトラミニン α5 鎖における LCC ドメインに位置し、側鎖が外側に向いていることが明らかになった(図 3B)。さらに、ペプチド-キトサンマトリックスを用いた細胞接着アッセイは、hE8A5-20 がバイオマテリアルへ応用できる可能性を示した。

図4 iPS細胞におけるジストログリカン(DG)の発現とラミニン-511E8断片におけるDG結合部位



５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計12件（うち査読付論文　12件／うち国際共著　1件／うちオープンアクセス　12件）

１．著者名 Yamada Minami、Okada Hajime、Kikkawa Yamato、Miyajima Atsushi、Itoh Tohru	４．巻 524
２．論文標題 Tissue substructure-specific deposition of the β3-containing laminin-332 in the biliary epithelium of human and mouse livers	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	６．最初と最後の頁 465～471
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2020.01.104	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Kumai Jun、Yamada Yuji、Hamada Keisuke、Katagiri Fumihiko、Hozumi Kentaro、Kikkawa Yamato、Nomizu Motoyoshi	４．巻 25
２．論文標題 Identification of active sequences in human laminin α5 G domain	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Journal of Peptide Science	６．最初と最後の頁 e3218
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/psc.3218	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Sugawara Yumika、Hamada Keisuke、Yamada Yuji、Kumai Jun、Kanagawa Motoi、Kobayashi Kazuhiro、Toda Tatsushi、Negishi Yoichi、Katagiri Fumihiko、Hozumi Kentaro、Nomizu Motoyoshi、Kikkawa Yamato	４．巻 9
２．論文標題 Characterization of dystroglycan binding in adhesion of human induced pluripotent stem cells to laminin-511 E8 fragment	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Scientific Reports	６．最初と最後の頁 13037
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-49669-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Hamano Nobuhito、Kamoshida Sho、Kikkawa Yamato、Yano Yusuke、Kobayashi Tomomi、Endo-Takahashi Yoko、Suzuki Ryo、Maruyama Kazuo、Ito Yuji、Nomizu Motoyoshi、Negishi Yoichi	４．巻 11
２．論文標題 Development of Antibody-Modified Nanobubbles Using Fc-Region-Binding Polypeptides for Ultrasound Imaging	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Pharmaceutics	６．最初と最後の頁 283～283
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/pharmaceutics11060283	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Sato Tetsuhiko、Kikkawa Yamato、Yamamoto Suguru、Tanaka Yusuke、Kazama Junichiro J、Tominaga Yoshihiro、Ichimori Toshihiro、Okada Manabu、Hiramitsu Takahisa、Fukagawa Masafumi	4．巻 12
2．論文標題 Disrupted tubular parathyroid hormone/parathyroid hormone receptor signaling and damaged tubular cell viability possibly trigger postsurgical kidney injury in patients with advanced hyperparathyroidism	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Clinical Kidney Journal	6．最初と最後の頁 686～692
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ckj/sfy136	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Sato Tetsuhiko、Otsuka Yasuhiro、Kikkawa Yamato、Iwasaki Yoshiko、Fukagawa Masafumi	4．巻 20
2．論文標題 Semiquantitative analysis of virtual histology derived from intravascular ultrasound images at vascular access stenosis	5．発行年 2019年
3．雑誌名 The Journal of Vascular Access	6．最初と最後の頁 55～59
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/1129729818769030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Kikkawa Yamato、Yamada Yuji、Hamada Keisuke、Nomizu Motoyoshi	4．巻 30
2．論文標題 Roles of lutheran glycoprotein in the erythrocyte adhesion	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Japanese Journal of Thrombosis and Hemostasis	6．最初と最後の頁 619～624
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2491/jjsth.30.619	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Kikkawa Yamato、Enomoto-Okawa Yurie、Fujiyama Aiko、Fukuhara Takeshi、Harashima Nozomi、Sugawara Yumika、Negishi Yoichi、Katagiri Fumihiko、Hozumi Kentaro、Nomizu Motoyoshi、Ito Yuji	4．巻 8
2．論文標題 Internalization of CD239 highly expressed in breast cancer cells: a potential antigen for antibody-drug conjugates	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Scientific Reports	6．最初と最後の頁 6612
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-24961-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Miura Yasushi、Matsui Satoshi、Miyata Naoko、Harada Kenichi、Kikkawa Yamato、Ohmuraya Masaki、Araki Kimi、Tsurusaki Shinya、Okochi Hitoshi、Goda Nobuhito、Miyajima Atsushi、Tanaka Minoru	4．巻 7
2．論文標題 Differential expression of Lutheran/BCAM regulates biliary tissue remodeling in ductular reaction during liver regeneration	5．発行年 2018年
3．雑誌名 eLife	6．最初と最後の頁 e36572
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7554/eLife.36572	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Negishi Yoichi、Hamano Nobuhito、Sato Hinako、Katagiri Fumihiko、Takatori Kyohei、Endo-Takahashi Yoko、Kikkawa Yamato、Nomizu Motoyoshi	4．巻 41
2．論文標題 Development of a Screening System for Targeting Carriers Using Peptide-Modified Liposomes and Tissue Sections	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6．最初と最後の頁 1107～1111
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b18-00151	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Lin Meei-Hua、Miller Joseph B.、Kikkawa Yamato、Suleiman Hani Y.、Tryggvason Karl、Hodges Bradley L.、Miner Jeffrey H.	4．巻 29
2．論文標題 Laminin-521 Protein Therapy for Glomerular Basement Membrane and Podocyte Abnormalities in a Model of Pierson Syndrome	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6．最初と最後の頁 1426～1436
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1681/ASN.2017060690	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1．著者名 Fujimori Chikara、Kumai Jun、Nakamura Kyotaro、Gu Yingzi、Katagiri Fumihiko、Hozumi Kentaro、Kikkawa Yamato、Nomizu Motoyoshi	4．巻 108
2．論文標題 Biological activity of peptide-conjugated polyion complex matrices consisting of alginate and chitosan	5．発行年 2017年
3．雑誌名 Biopolymers	6．最初と最後の頁 e22983～e22983
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/bip.22983	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

〔学会発表〕　計11件（うち招待講演　0件／うち国際学会　6件）

1．発表者名 吉川大和、菅原由美香、濱田圭佑、山田雄二、熊井準、金川基、小林千浩、戸田達史、根岸洋一、片桐文彦、保住健太郎、野水基義
2．発表標題 ラミニン-511E8領域由来のジストログリカン(DG)結合ペプチドに対するヒトiPS細胞の接着
3．学会等名 第51回　日本結合組織学会学術大会
4．発表年 2019年

1．発表者名 吉川大和
2．発表標題 基底膜分子・ラミニンの機能解明からバイオマテリアルの創製へ
3．学会等名 第1回　ファーマラボ EXPO 内　第1回　アカデミックフォーラム
4．発表年 2019年

1．発表者名 Kikkawa Y, Kaimori JY, Namba T, Okazaki A, Kobayashi K, Tanigawa A, Kotani Y, Uno Y, Tomoji M, Ichimaru N, Sekiguchi K, Nakaya A, Takahara S, Nomizu M, Isaka Y
2．発表標題 Human LAMA5 mutation associated with focal segmental glomerulosclerosis
3．学会等名 ASMB/Vanderbilt 2019 Workshop on Basement Membranes（国際学会）
4．発表年 2019年

1．発表者名 Kikkawa Y, Sugawara Y, Hamada K, Yamada, Y, Kumai J, Kanagawa M, Kobayashi K, Toda T, Negishi Y, Katagiri F, Hozumi K, Nomizu M
2．発表標題 Characterization of dystroglycan binding in adhesion of human induced pluripotent stem cells to laminin-511 E8 fragment
3．学会等名 American Society of Cell Biology/Europian Molecular Biology Organization 2019 meeting（国際学会）
4．発表年 2019年

１．発表者名 吉川大和、大川(榎元)友里恵、藤山愛子、福原武志、原島望、菅原由美香、碇和樹、根岸洋一、片桐文彦、保住建太郎、野水基義、伊東祐二
２．発表標題 乳癌細胞において内在化するラミニンα5鎖受容体　CD239に対する抗体-薬物結合体の作製
３．学会等名 第50回日本結合組織学会学術大会
４．発表年 2018年

１．発表者名 貝森純哉、吉川大和、難波倫子、岡崎敦子、小林香織、市丸直嗣、高原史郎、関口清俊、中谷昭宏、野水基義、猪坂喜隆
２．発表標題 家族性巣状糸球体硬化症の遺伝子研究より明らかになった、全身性疾患LAMA5 syndromeの特徴
３．学会等名 第9回腎不全研究会
４．発表年 2018年

１．発表者名 Kikkawa Y, Enomoto-Okawa Y, Fujiyama A, Fukuhara T, Harashima N, Sugawara Y, Negishi Y, Katagiri F, Hozumi K, Nomizu M, Ito Y
２．発表標題 Internalization of CD239 highly expressed in breast cancer cells: a potential antigen for antibody-drug conjugates
３．学会等名 American Society of Matrix Biology 2018 Biennial Meeting（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 Kikkawa Y, Sugawara Y, Hamada K, Kumai J, Kanagawa M, Kobayashi K, Toda T, Katagiri F, Hozumi K, Nomizu M
２．発表標題 Attachment of human iPS cells to dystroglycan-binding peptides derived from laminin-511 E8 fragment
３．学会等名 American Society of Cell Biology/Europian Molecular Biology Organization 2018 meeting（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 菅原由美香、原島望、碇和樹、片桐文彦、保住建太郎、野水基義、吉川大和
２．発表標題 ラミニン-511による細胞運動におけるLu/B-CAMとスペクトリン相互作用の役割
３．学会等名 第49回日本結合組織学会学術大会
４．発表年 2017年

１．発表者名 Kikkawa Y, Sugawara Y, Harashima N, Ikari K Katagiri F, Hozumi K, Nomizu M
２．発表標題 The role of Lu/B-CAM spectrin binding motif in cell migration on LM-511
３．学会等名 Basement membrane workshop（国際学会）
４．発表年 2017年

１．発表者名 Kikkawa Y, Enomoto-Okawa Y, Fujiyama A, Fukuhara T, Harashima N, Sugawara Y, Ikari K, Negishi Y, Ktagiri F, Hozumi K, Nomizu K, Ito Y
２．発表標題 Internalization of CD239, a laminin receptor, in human breast cancer: a novel antigen for antibody-drug conjugates
３．学会等名 2017 Annual Meeting the American Society for Cell Biology（国際学会）
４．発表年 2017年

〔図書〕　計1件

１．著者名 Yamato Kikkawa, Hiroshi Nishimune	４．発行年 2018年
２．出版社 Springer International Publishing	５．総ページ数 11
３．書名 Laminin β2 Chain. Encyclopedia of Signaling Molecules, 2nd Edition, e-version	

〔出願〕　計1件

産業財産権の名称 幹細胞接着性ペプチド及びその利用	発明者 吉川大和、片桐文彦、野水基義、菅原由美香、根岸洋一、	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-141824	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕　計0件

〔その他〕

東京薬科大学 薬学部 病態生化学
https://www.ps.toyaku.ac.jp/byotaiseika/
吉川大和
https://researchmap.jp/yamatokikkawa/
東京薬科大学　薬学部　病態生化学
https://www.ps.toyaku.ac.jp/byotaiseika/
吉川大和
https://researchmap.jp/yamatokikkawa/

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考