

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07622

研究課題名（和文）癌細胞の増殖と基質接着を結ぶHER2-CD239複合体の機能解明

研究課題名（英文）Studies of the HER2-CD239 complex on proliferation and adhesion of cancer 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） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：抗癌剤に耐性の癌細胞は、抗癌剤の存在下でも細胞増殖を支えるメカニズムの存在を示している。癌細胞の増殖は、細胞外基質への接着と密接な関係があり、基質接着は抗癌剤に対する耐性に関連すると考えられている。しかしながら、細胞の増殖と基質接着を結ぶメカニズムは十分に解明されていない。本研究では、癌細胞の増殖に関連するHER2と基底膜分子ラミニン 5鎖と結合するCD239からなるHER2-CD239複合体に着目し、癌細胞の増殖と基質接着を結ぶメカニズムにアプローチした。また、骨格筋におけるCD239機能、CD239のリガンドであるラミニン-521の糸球体における機能などについても明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多細胞生物の機能的な組織は、細胞と細胞の接着だけでなく、細胞と細胞外基質との基質接着が求められる。また癌組織では、癌細胞の基質接着が細胞増殖および抗癌剤耐性に関連すると考えられている。研究代表者は、乳癌の悪性化の指標であるHER2とCD239による複合体を見出してきた。CD239は、細胞外基質であるラミニン 5鎖の特異的な受容体であり、細胞を接着させることができる。本研究により、HER2による細胞増殖を支えるCD239の基質接着メカニズムが明らかになれば、HER2標的抗体薬に対する癌細胞の耐性だけでなく、機能的な組織の基質接着メカニズムの解明につながると期待される。

研究成果の概要（英文）：Resistance of cancer cells to anticancer drugs suggests the existence of mechanisms that can potently promote cell proliferation. Proliferation of cancer cells is closely involved in the cell adhesion to extracellular matrices. The cell adhesion to substrate is further thought to be associated with resistance of cancer cells to anticancer drugs. However, the mechanisms linking between cancer cell proliferation and adhesion are not fully understood. In this study, to clarify the mechanism, we focused on the HER2-CD239 complex at cancer cell surface. In the complex, HER2 is associated with cancer cell proliferation and CD239 binds to laminin 5 chain. We also investigated the functions of CD239 in skeletal muscle and its ligand, laminin-521, in the glomerulus.

研究分野：生化学

キーワード：細胞接着 基底膜 ラミニン CD239 HER2 癌

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

悪性の癌細胞は、原発巣における増殖だけでなく、浸潤・転移を経て他臓器で増殖し転移巣を形成する。癌細胞は、周囲の細胞外基質に接着しながら増殖および浸潤・転移することから、細胞の増殖と基質接着には密接な関係があると考えられている(図1)。

これまでに研究代表者は、癌細胞とラミニン-511の接着メカニズムの解明を行ってきた。癌細胞と相互作用している基底膜では、 $\alpha 5, \beta 1, \gamma 1$ 鎖からなるラミニン-511が主要な構成分子である(図2a)。ラミニン-511は、癌細胞の接着だけでなく、運動を促進する(Kikkawa et al, J Biol Chem, 1998; Gu et al J Biol Chem, 2001)。一方、研究代表者らは、CD239がラミニン-511の受容体として特異的に結合することを報告してきた(Kikkawa et al, J Biol Chem, 2002)。

CD239は、1回膜貫通型の蛋白質であり、ルテラン血液型糖蛋白質(Lu: Lutheran glycoprotein)または基底細胞接着分子(BCAM: Basal Cell Adhesion Molecule)とも呼ばれる免疫グロブリンスーパーファミリーのひとつである。LuとB-CAMは、5つの免疫グロブリン様ドメインからなる共通の細胞外領域を持っている(V-C1-I-I-I)。LuとB-CAMは、細胞内ドメインにおいて異なっており、Luの細胞内ドメインは59残基からなり、B-CAMはLuのC末端領域の40残基を欠損している。LuとB-CAMの細胞内ドメインにおける共通領域には、細胞骨格のスペクトリンに対する結合モチーフが存在している。

CD239は、ルテラン血液型の抗原に加えて、卵巣癌で発現が上昇する抗原として研究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た(図2a; Kikkawa et al, J Biol Chem, 2007)。さらに、肝細胞癌において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ることで、運動を促進させると明らかにしてきた(図2b; Kikkawa et al, J Biol Chem, 2013; Exp Cell Res, 2016)。In Vivoにおいても、ラミニン-511が殆どの基底膜に存在していることから、CD239の発現とともに、癌細胞の基底膜への浸潤を促進している可能性に着目した。

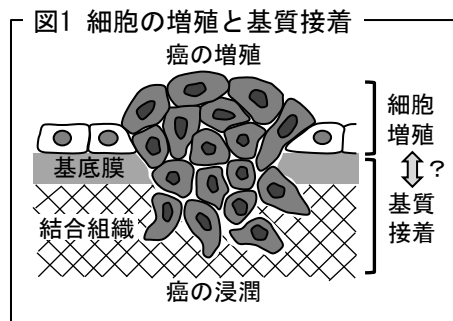
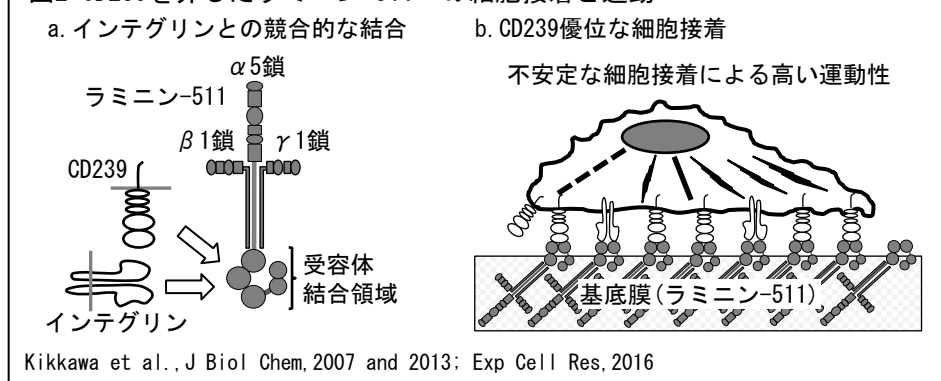
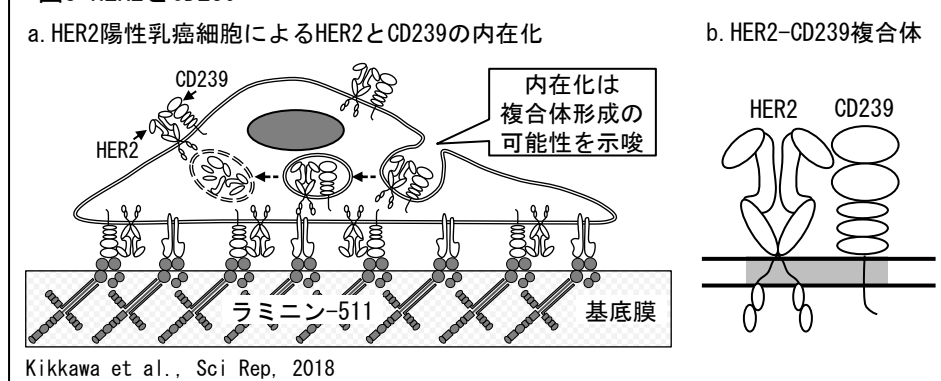


図2 CD239を介したラミニン-511への細胞接着と運動



ラミニン-511の特異的な受容体であるCD239は、卵巣癌および肝細胞癌で発現が上昇することから、他の癌でも発現上昇することが予想された。研究代表者らは、乳癌においても発現上昇することを明らかにしてきた(Kikkawa et al, Sci Rep, 2018)。そのなかで、乳癌の増殖に関連するHER2がCD239を伴って発現上昇することから、CD239を介したラミニン-511への細胞接着

図3 HER2とCD239



が HER2 による悪性を促進している可能性が示された。さらに、HER2 陽性乳癌細胞において CD239 が HER2 と同様に細胞内へ内在化されることを見出した(図 3a)。このことは、HER2 と CD239 が細胞表面上で複合体を形成して内在化している可能性を示した(図 3b)。以上のことから、HER2 が細胞の増殖に関連する分子および CD239 が基質接着に関連する分子であることに着目し、これまでほとんど明らかになっていない癌細胞の増殖と基質接着を結ぶメカニズムの解明を着想するに至った。

2. 研究の目的

抗癌剤に対して耐性を示す癌細胞は、抗癌剤の存在下でも細胞増殖を支えるメカニズムの存在を示している。癌細胞の増殖は、細胞外基質への接着と密接な関係があり、基質接着のメカニズムは抗癌剤に対する耐性に関連すると考えられている。しかしながら、細胞の増殖と基質接着を結ぶメカニズムは十分に解明されていない。本研究では、癌細胞の増殖に関連する HER2 とラミニン-511 との接着に関連する CD239 からなる HER2-CD239 複合体に着目し、癌細胞の増殖と基質接着を結ぶメカニズムを解明する。HER2 による細胞増殖を支える基質接着のメカニズムが明らかになれば、HER2 標的抗体薬に対する癌細胞の耐性メカニズムの解明につながると期待される。

3. 研究の方法

(1) HER2-CD239 複合体の免疫沈降

これまでに HER2 陽性乳癌細胞株(SKBR3, BT474)が CD239 を強く発現することを見出してきた(Kikkawa et al., Sci Rep, 2018)。細胞表面分子の複合体形成は、主に免疫沈降の共沈によって示されるが、複合体を維持しながら細胞を可溶化するには、界面活性剤の選択が重要になる。本研究では、Triton X-100 をはじめとする 6 種類の界面活性剤を用いて細胞を可溶化した。可溶化した後に遠心を行い、不溶成分を除去して、上清を免疫沈降に用いた。免疫沈降では、上清に抗 CD239 抗体と Protein G sepharose を加えて、可溶化されている CD239 を沈降させた。次に沈降した CD239 をサンプルとして、HER2 の抗体を用いたイムノブロットを行った。

(2) 細胞接着アッセイ

HER2 と複合体を形成した CD239 による細胞接着を明らかにするため、HER2-CD239 複合体を細胞表面に発現する SKBR3 細胞を用いて、細胞接着アッセイを行なった。96 穴の ELISA プレートに、CD239 のリガンドであるラミニン $\alpha 5$ 鎖を含むラミニン-511 と-521、ラミニン-511 の E8 断片、ラミニン-111、フィブロネクチンを吸着させた。BSA によりブロッキングを行い、無血清の MacCoy' 5A medium に懸濁した SKBR3 細胞を各ウェルに播種し、CO₂ インキュベータ内で 1 時間インキュベートした。接着した細胞は、Diff-Quick により染色され、顕微鏡下で観察された。

(3) 細胞増殖アッセイ

HER2 はリガンドなしでも活性化し、異常なシグナルによって細胞の増殖を促進する。CD239 を介した細胞接着による増殖への影響を明らかにするため、HER2-CD239 複合体を細胞表面に発現する SKBR3 細胞を用いて、細胞増殖アッセイを行なった。96 穴の細胞培養用プレートに、CD239 のリガンドであるラミニン $\alpha 5$ 鎖を含むラミニン-511 の E8 断片を吸着させ、そこに細胞を播種し、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) 細胞運動アッセイ

ラミニン $\alpha 5$ 鎖への接着は、さらに細胞の運動を促進することが明らかになっている(Kikkawa et al., J Biol Chem, 2013)。HER2-CD239 複合体の細胞運動への影響を明らかにするため、ラミニン $\alpha 5$ 鎖に接着した SKBR3 細胞を用いて細胞運動アッセイを行なった。透明ボトム 96 穴の細胞培養用プレートに CD239 のリガンドであるラミニン-511 の E8 断片を吸着させ、そこに細胞を播種した。接着した細胞は、顕微鏡下で、経時的に観察して運動を定量化した。

4. 研究成果

(1) HER2-CD239 複合体の形成

HER2-CD239 複合体を各種の界面活性剤の存在下で沈降させたところ、臨界ミセル濃度が高い界面活性剤で、安定的に HER2-CD239 複合体を沈降させることができることを見出した。SKBR3 および BT474 細胞において HER2-CD239 複合体の沈降が見られたことから、HER2 および CD239 を高発現している細胞では複合体を常に形成しているものと考えられた。

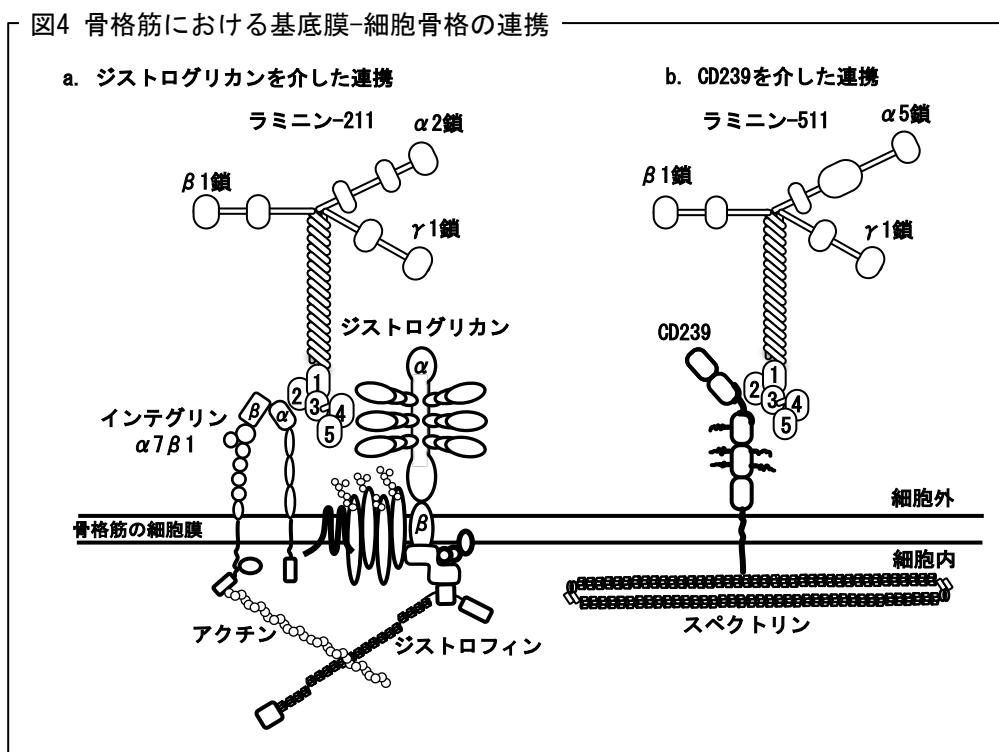
(2) HER2-CD239 複合体を発現する SKBR3 細胞の接着、増殖および運動

CD239 のリガンドであるラミニン $\alpha 5$ 鎖への SKBR3 細胞の接着は、1 μ g/ml のコーティング濃度で観察され、HER2-CD239 複合体を発現しない細胞と変わらない細胞接着を示した。また、ラミニン $\alpha 5$ 鎖を含むラミニン-511 の E8 断片上で SKBR3 細胞を培養したが、増殖に影響は見られなかった。HER2 に対する抗体医薬であるトラスツズマブ存在下においても、細胞接着および増殖には影響しないことが明らかとなった。細胞運動アッセイの結果、ラミニン $\alpha 5$ 鎖に接着した SKBR3 細胞は広く円形の形態を示し、運動性が低いことが明らかとなった。今後は、HER2-CD239

複合体の形成を阻害することにより、乳癌細胞の悪性化における役割を明らかにすることが求められる。

(3) CD239 の骨格筋組織における役割

CD239 は、生体において赤血球だけでなく様々な細胞に発現しているが、その役割は十分に明らかになっていない。本研究課題を遂行する中で、CD239 の骨格筋組織における発現を見出した。筋線維の周囲を取り囲む基底膜と骨格筋細胞内の細胞骨格の結合は、強い力のかかる筋収縮に対する組織の安定およびシグナルの伝達に求められている。そのため骨格筋では、ジストログリカンとよばれる細胞表面の受容体が基底膜のラミニン $\alpha 2$ 鎖に結合し、細胞内においてジストロフィンと結合することで、強固な基底膜-細胞骨格の連携を形成している(図 4a)。筋ジストロフィーは、筋線維の壊死、再生を主な病変とし、進行性の筋力低下を認める遺伝性疾患である。筋ジストロフィーは、この基底膜-細胞骨格の連携に関わる分子の機能不全によって発症することが明らかになってきている。筋ジストロフィーは、骨格筋の損傷による運動障害が主な症状であるが、その原因となる遺伝子によって多様な症状を示すまた、同一の遺伝子による変異であっても、重症度および発症時期が異なることから、基底膜-細胞骨格の連携を代償するメカニズムの存在が示唆されていた。CD239 は、細胞外でラミニン-511 または-521 の $\alpha 5$ 鎖に結合し、細胞内でスペクトリンと結合することで、基底膜と細胞骨格の間に連携(ラミニン $\alpha 5$ -CD239_スペクトリン)を形成することが知られている(図 4b)。本研究では、骨格筋におけるラミニン $\alpha 5$ -CD239_スペクトリンの連携について明らかにした(Kikkawa et al. Matrix Biol plus, 2022)。その結果、ラミニン $\alpha 5$ -CD239_スペクトリンは、胎児期のマウス骨格筋に存在しているが、成体の骨格筋組織になるとヒラメ筋と横隔膜を除いて、消失することを明らかにした。また、デュシェンヌ型筋ジストロフィーおよび先天性筋ジストロフィーのモデルマウスの骨格筋組織では、消失していたラミニン $\alpha 5$ -CD239_スペクトリンが発現していることが見出された。さらに、カルジオトキシンにより実験的に骨格筋の再生を誘導したところ、再生筋においてラミニン $\alpha 5$ -CD239_スペクトリンが発現誘導されることが明らかとなった。このことは、ラミニン $\alpha 5$ -CD239_スペクトリンが、筋ジストロフィーを発症する遺伝的な背景ではなく、骨格筋の傷害に続く再生のシグナルにより発現誘導され示した。デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する治療法として、ステロイド薬に有効性が認められている。しかしながら、その作用メカニズムは十分に明らかにされていない。デュシェンヌ型筋ジストロフィーのモデルマウスに、ステロイドを投与し、その骨格筋から得られた RNAseq のデータを用いて、in silico 解析を行なった。その結果、ラミニン $\alpha 5$ -CD239_スペクトリンがステロイド療法によって発現誘導されることが示された。このことは、CD239 を介した基底膜と細胞骨格の連携(ラミニン $\alpha 5$ -CD239_スペクトリン)が筋ジストロフィーの進行を防ぐための治療標的になる可能性を示した。



(4) CD239 のリガンドであるラミニン-511 および-521 の機能解明

CD239 が結合するラミニン $\alpha 5$ 鎖は、 $\beta 1$ 鎖または $\beta 2$ 鎖、 $\gamma 1$ 鎖と会合して、ヘテロ三量体(ラミニン-511 or -521)を形成する。 $\beta 2$ 鎖を持つラミニン-521 は、糸球体基底膜を特徴付けるアイソフォームであり、糸球体基底膜のろ過機能に関わっている。糸球体の基底膜は、血液をろ

過して尿を生成するフィルターとして機能する膜状の構造体であることから、その機能不全はネフローゼ症候群を引き起こす。これまでに、ラミニン β 2鎖をコードする *LAMB2* 遺伝子の変異による先天的な β 2鎖の欠損は、神経や目の異常および尿中に蛋白を多量に漏出する重症のネフローゼ症候群を合併するピアソン症候群を引き起こすことが知られていた。最近、日本人で同定された孤発性の *LAMB2* 遺伝子の変異では腎臓の異常(蛋白尿)だけを呈することが明らかになり、*LAMB2* 遺伝子の様々な変異により重症度の異なる病態を発症するメカニズムの解明が求められていた。本研究では、腎臓にのみ異常をきたす変異がラミニン β 2鎖の特定の領域に多いことに着目した。まずこれらの変異(p. R469Q, p. G699R, p. R1078C)が、古典的なピアソン症候群を起こす変異と異なり、ラミニン β 2鎖を欠損させるものではないことを見出した(Kikkawa et al., JCI insight, 2021)。さらに生化学的な解析により、その変異がヘパリン結合性およびラミニン結合性などを上昇させ、ラミニン-521によるフィルター形成を妨げることで選択的なろ過機能が失われ、血漿蛋白を漏出させる可能性を明らかにした。ラミニン β 2鎖の新たな機能を明らかにし、特定の変異がなぜ腎臓病を起こすのかというメカニズムの解明は、変異の種類に応じた症状の予測や、メカニズムに基づいた治療法の開発に繋がるものと期待されている。また、巣状糸球体硬化症を伴う家族性腎疾患の患者から、ラミニン α 5鎖遺伝子の新規ヘテロ変異 p. V3687Mを同定した(Kaimori, Kikkawa et al., JCI insight, 2022)。さらに、同じ遺伝子変異をもつ、遺伝子改変マウスを作製し、病態を解析したところ、生後72週目で尿蛋白陽性、巣状糸球体硬化症病変、肺気腫及び気管支の変形を認め、マウスでも同じ遺伝子変異がヒトと同様の疾患を引き起こすことを明らかにした。さらに、変異をもつラミニン α 5鎖の基底膜への沈着が減少し、細胞の接着が低下することが、本疾患の原因になっていることが示唆された。また、細胞接着と関連するビンキュリンの増加が認められ、本疾患のバイオマーカーとして診断に応用できる可能性が示めされた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Yamada Yuji, Onda Toru, Hamada Keisuke, Kikkawa Yamato, Nomizu Motoyoshi	4. 巻 45
2. 論文標題 Octa-arginine and Octa-lysine Promote Cell Adhesion through Heparan Sulfate Proteoglycans and Integrins	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 207 ~ 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00791	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, Hashimoto Taeko, Takizawa Keiichi, Urae Seiya, Masuda Haruka, Matsunuma Masumi, Yamada Yuji, Hamada Keisuke, Nomizu Motoyoshi, Liapis Helen, Hisano Masataka, Akioka Yuko, Miura Kenichiro, Hattori Motoshi, Miner Jeffrey H., Harita Yutaka	4. 巻 6
2. 論文標題 Laminin 2 variants associated with isolated nephropathy that impact matrix regulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 145908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.145908	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 Sasaki Eri, Hayashi Yoshihiro, Kimura Yuka, Sashida Sanae, Hamano Nobuhito, Nirasawa Kei, Hamada Keisuke, Katagiri Fumihiko, Kikkawa Yamato, Sakai Takaaki, Yoshida Akihiro, Kawada Masahiro, Hirashima Shin-ichi, Miura Tsuyoshi, Endo-Takahashi Yoko, Nomizu Motoyoshi, Negishi Yoichi	4. 巻 329
2. 論文標題 Alpha-dystroglycan binding peptide A2G80-modified stealth liposomes as a muscle-targeting carrier for Duchenne muscular dystrophy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 1037 ~ 1045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2020.10.032	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 Nirasawa Kei, Hamada Keisuke, Naraki Yukiko, Kikkawa Yamato, Sasaki Eri, Endo-Takahashi Yoko, Hamano Nobuhito, Katagiri Fumihiko, Nomizu Motoyoshi, Negishi Yoichi	4. 巻 329
2. 論文標題 Development of A2G80 peptide-gene complex for targeted delivery to muscle cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 988 ~ 996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2020.10.029	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 Yamada Yuji, Yoshida Chihiro, Hamada Keisuke, Kikkawa Yamato, Nomizu Motoyoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Development of Three-Dimensional Cell Culture Scaffolds Using Laminin Peptide-Conjugated Agarose Microgels	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 3765 ~ 3771
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.0c00871	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 Truong Anh Tan, Hamada Keisuke, Yamada Yuji, Guo Hao, Kikkawa Yamato, Okamoto Curtis T., MacKay J. Andrew, Nomizu Motoyoshi	4. 巻 34
2. 論文標題 Evaluation of extracellular matrix mimetic laminin bioactive peptide and elastin like polypeptide	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 6729 ~ 6740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201902794R	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 Ishikawa Masaya, Hamada Keisuke, Yamada Yuji, Kumai Jun, Katagiri Fumihiko, Kikkawa Yamato, Nomizu Motoyoshi	4. 巻 26
2. 論文標題 Conformational dependence of integrin binding peptides derived from homologous loop regions in the laminin chains	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Peptide Science	6. 最初と最後の頁 e3284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/psc.3284	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 Kaimori Jun-Ya, Kikkawa Yamato, Sekiguchi Kiyotoshi, Nakaya Akihiro, Nomizu Motoyoshi, Isaka Yoshitaka	4. 巻 7
2. 論文標題 A heterozygous LAMA5 variant may contribute to slowly progressive, vinculin-enhanced familial FSGS and pulmonary defects	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e158378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.158378	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 Zhang Guangrui, Yamada Yuji, Kumai Jun, Hamada Keisuke, Kikkawa Yamato, Nomizu Motoyoshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Structural Requirement of hA5G18 Peptide (DDFVYVYGGYPS) from Laminin 5 Chain for Amyloid-like Fibril Formation and Cell Adhesion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 6610 ~ 6610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules27196610	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 Yano Yusuke, Hamano Nobuhito, Haruta Kenshin, Kobayashi Tomomi, Sato Masahiro, Kikkawa Yamato, Endo-Takahashi Yoko, Tada Rui, Suzuki Ryo, Maruyama Kazuo, Nomizu Motoyoshi, Negishi Yoichi	4. 巻 15
2. 論文標題 Development of an Antibody Delivery Method for Cancer Treatment by Combining Ultrasound with Therapeutic Antibody-Modified Nanobubbles Using Fc-Binding Polypeptide	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 130 ~ 130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics15010130	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 Yamada Yuji, Onda Toru, Hamada Keisuke, Kikkawa Yamato, Nomizu Motoyoshi	4. 巻 45
2. 論文標題 Effect of Amino Acid Substitution on Cell Adhesion Properties of Octa-arginine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1537 ~ 1543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00430	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 Yamada Yuji, Onda Toru, Hagiuda Ayami, Kan Ryuji, Matsunuma Masumi, Hamada Keisuke, Kikkawa Yamato, Nomizu Motoyoshi	4. 巻 36
2. 論文標題 RGDX ₁ X ₂ motif regulates integrin v 5 binding for pluripotent stem cell adhesion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e22389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202200317R	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 Yamada Yuji, Onda Toru, Wada Yuri, Hamada Keisuke, Kikkawa Yamato, Nomizu Motoyoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Structure?Activity Relationships of RGD-Containing Peptides in Integrin α 5-1 Mediated Cell Adhesion	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 4687 ~ 4693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.2c06540	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 Hamada Keisuke, Hashimoto Ten, Iwashita Rinoka, Yamada Yuji, Kikkawa Yamato, Nomizu Motoyoshi	4. 巻 4
2. 論文標題 Development of a bispecific DNA-aptamer-based lysosome-targeting chimera for HER2 protein degradation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports Physical Science	6. 最初と最後の頁 101296 ~ 101296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xcrp.2023.101296	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, Matsunuma Masumi, Kan Ryuji, Yamada Yuji, Hamada Keisuke, Nomizu Motoyoshi, Negishi Yoichi, Nagamori Shushi, Toda Tatsushi, Tanaka Minoru, Kanagawa Motoi	4. 巻 15
2. 論文標題 Laminin α 5-CD239 Spectrin is a candidate association that compensates the linkage between the basement membrane and cytoskeleton in skeletal muscle fibers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Matrix Biology Plus	6. 最初と最後の頁 100118 ~ 100118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mbplus.2022.100118	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7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 吉川大和、濱田圭佑、山田雄二、野水基義
2. 発表標題 糸球体基底膜におけるラミニン α 2の機能
3. 学会等名 第54回日本結合組織学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤哲彦、吉川大和、岡田 学、平光高久、一森敏弘、友杉俊英、深川雅史
2. 発表標題 高度二次性副甲状腺機能亢進症の副甲状腺過形成細胞におけるカルシウム感受容体とalpha-Klothoの発現について
3. 学会等名 第6回日本CKD-MBD研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 増田晴香、浅野謙一、佐々木隆子、濱田圭佑、山田雄二、田中正人、野水基義、吉川大和
2. 発表標題 腎臓の線維化に伴うマクロファージと基底膜分子ラミニンの動態
3. 学会等名 第52回日本結合組織学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉川大和
2. 発表標題 糸球体におけるラミニン 2鎖からのシグナル
3. 学会等名 第93回日本生化学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菅龍史、松沼真澄、濱田圭佑、山田雄二、野水基義、吉川大和
2. 発表標題 ヒト・ラミニン 鎖LG4-5モジュールの機能的な分類
3. 学会等名 第54回日本結合組織学会学術大会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 Kikkawa Y
2. 発表標題 Roles of laminin-521 in kidney disease
3. 学会等名 2022 Korea-Japan Joint Symposium on Matrix Biology (国際学会)
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 Matsunuma M, Kan R, Yamada Y, Hamada K, Nomizu M, Negishi Y, Nagamori S, Toda T, Tanaka M, Kanagawa M, Kikkawa Y
2. 発表標題 Laminin alpha5_CD239_Spectrin is a candidate association that compensates the linkage between the basement membrane and cytoskeleton in skeletal muscle fibers
3. 学会等名 2022 Korea-Japan Joint Symposium on Matrix Biology (国際学会)
4. 発表年 2022年～2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 吉川大和	4. 発行年 2021年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 454
3. 書名 細胞外マトリックス実験法 新井克彦、服部俊治 編著	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>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/</p>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	Washington University			