

平成 26 年 6 月 20 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22390017

研究課題名(和文) 基底膜タンパク質・ラミニンの分子解剖と医薬分野への応用

研究課題名(英文) Molecular anatomy and medicinal application of laminins, a basement membrane protein

研究代表者

野水 基義 (NOMIZU, MOTYOYOSHI)

東京薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：00311522

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円、(間接経費) 4,050,000円

研究成果の概要(和文)：基底膜の主役的タンパク質・ラミニンの機能部位を、約10種類の組換えタンパクと1000種類以上の合成ペプチドを用いて網羅的に解析し、約20種類の細胞接着ペプチドの同定を行った。これらの細胞接着ペプチドの詳細な生物活性の解明、レセプターや細胞内情報伝達の解析を行うとともに、創薬、DDS、バイオマテリアルなど、幅広く医薬分野へ応用するための基盤構築を目的とした研究を行った。本研究において同定された受容体特異的な活性ペプチドは様々な医薬分野へ応用への応用が期待されるとともに、再生医療などを目的としたバイオマテリアルとして幅広い応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：Laminins are a major component of the basement membrane, a thin extracellular matrix, and have diverse biological activities. Our goal is to identify active sequences from laminins and to use the biologically active peptides for medical application including anti-cancer and wound healing drugs, DDS, and biomaterials. We have identified various biologically active peptides using more than 1000 synthetic peptides derived from the laminins. We also identified cellular receptors of the active peptides and evaluated their cellular signaling. We also demonstrated that peptide-conjugated polysaccharide (chitosan, alginate, and agarose) matrices are useful as a biomaterial for cell culture and tissue engineering. Further, mixed peptide-matrices using several types of receptor-binding peptides promoted synergistic effects. Using a combination of tissue-appropriate laminin-derived peptides, the mixed peptide-polysaccharide matrices may serve as a functional biomaterial for tissue engineering.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：生物系薬学

キーワード：ラミニン 基底膜 ペプチド 細胞接着 インテグリン シンデカン バイオマテリアル 細胞外マトリックス

### 1. 研究開始当初の背景

個体の発生や組織の修復に必須の基底膜の主役的存在であるラミニンは、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ の3種類のサブユニットからなる分子量~800kDaのヘテロ3量体タンパク質である。現在までに、5種類の $\alpha$ 鎖、3種類の $\beta$ 鎖、3種類の $\gamma$ 鎖が知られており、それらの組み合わせにより15種類のアイソフォーム(ラミニン-1~15)が報告されている。アイソフォームは、組織や発生の各段階で特異的に発現し、様々な生命現象に関与している。我々は、ラミニンの中に埋め込まれている活性ペプチド配列を検索すべく、合成ペプチドによる網羅的スクリーニング法を確立し、これまでに約20種類の組換えタンパクと3,000種類以上の合成ペプチドを用い、約50種類の活性ペプチドを同定してきた。これらの中に、インテグリン、シンデカン、ジストログリカン、CD44をレセプターとするものや、血管内皮や神経細胞に特異的に作用するものを発見した。さらに、これらの活性ペプチドを用い、創薬、DDS、再生医療など幅広く医薬分野への応用を展開中であった。

### 2. 研究の目的

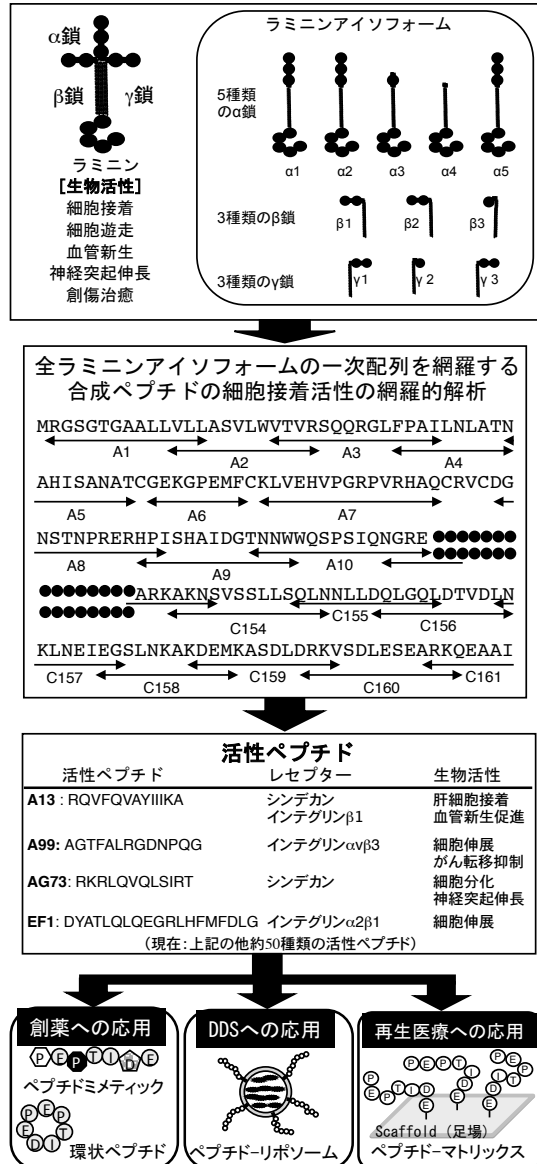
巨大で多彩な機能を持つ基底膜の主役的タンパク質・ラミニンの機能部位の解明と医薬分野への応用を目的に、組換えタンパクと合成ペプチドを用いて機能部位の網羅的解析を行い、細胞特異的に作用する活性ペプチドの同定と生物活性の解明、レセプターの探索と細胞内情報伝達の解析をとおして作用メカニズムの解明を行うとともに、それらの創薬、DDS、再生医療など幅広く医薬分野へ応用のための基盤構築を目的に研究を行った。具体的には、すべてのラミニンアイソフォームの1次配列を網羅した約4000種類のペプチドのライブラリーを用い、新たな医薬シーズとなる活性ペプチドの探索と生物活性の詳細な解明を行い、それらのがんや創傷治癒をターゲットとした創薬やDDS分野、機能性医用材料の開発をめざした再生医療分野など幅広い分野への応用を行うための基盤構築を目的に研究を行った。

### 3. 研究の方法

すべてのラミニンサブユニット(5種類の $\alpha$ 鎖、3種類の $\beta$ 鎖、3種類の $\gamma$ 鎖)の細胞接着部位の同定と生物活性の解析を目的に、全体の20%にあたる今までに手付かずの部分の解析を行う。現在までに約20種類の組換えタンパクと約3,000種類の合成ペプチドを用いて網羅的解析を行ってきた。本研究課題では、残りすべてのラミニンサブユニットを網羅した約800種類の合成ペプチドと5種類の組換えタンパクを作成し、我々が開発した細胞接着活性の測定法を用いて活性ペプチドの同定を行う。細胞接着活性のあったペプチドに関して、様々な細胞を用いた生物活性の評価、レセプターの解析、器官形成などの

高次生命現象への影響、さらには、キトサンやアルギン酸などの多糖類に固定化したマトリックスを作成して、詳細な薬理作用の検討を行い、細胞特異的なラミニン機能部位の解明と医薬分野への応用を行う。本研究の流れを下図に示した。

基底膜タンパク質・ラミニンの分子解剖と医薬分野への応用(研究の流れ)



### 4. 研究成果

#### (1) ラミニンの活性部位の同定

全ラミニンサブユニット(5種類の $\alpha$ 鎖、3種類の $\beta$ 鎖、3種類の $\gamma$ 鎖)の細胞接着部位の同定と生物活性の解析を目的に、全体の20%にあたる今までに手付かずの部分の解析を行った。以下に主な成果を記載した。

①ラミニン $\alpha_2$ 鎖Gドメインの生物活性部位の同定を行った。ラミニン $\alpha_2$ 鎖Gドメインを網羅する110種類の合成ペプチドを、プレートにコートする方法とビーズに固定化する方法で細胞接着活性を測定し、14種類の活性ペプチドを同定した。これら14種類の中のプレートコート法で活性を示した12種類のペプチドの中で、A2G94(YFDGTGFAKAVG)

が EDTA のみでヒト皮膚線維芽細胞 (HDF) への接着が阻害された。さらに、抗インテグリン抗体を用いて A2G94 の細胞接着活性阻害実験を行った結果、A2G94 の細胞接着は抗インテグリン  $\beta 1$  抗体によって阻害された。これらのことから、A2G94 はインテグリン  $\beta 1$  を受容体として細胞に作用していることが示唆された。ラット副腎髄質クロム親和性細胞 (PC12 細胞) による神経突起伸長促進活性に関する検討の結果、5 種類のペプチドが、ラミニン  $\alpha 2$  鎖 G ドメインにおける神経細胞との相互作用部位である可能性が示唆された。ビーズに結合させた時のみ細胞接着活性を示した、A2G7 (KVSFLWWVGSV) および A2G10 (SYWYRIEASRTG) をキトサン膜へ結合させ、より詳細な生物活性を検討した。A2G7-および A2G10-キトサン膜は、HDF に対し濃度依存的な細胞接着活性を示した。また、A2G10-キトサン膜の特異的な受容体として、インテグリン  $\alpha 6 \beta 1$  を同定した。以上の結果から、14 種類がラミニン  $\alpha 2$  鎖 G ドメインにおける生物活性部位であることが示唆された。さらに、A2G10-キトサン膜はインテグリン  $\alpha 6 \beta 1$  特異的に作用し、プレートにコートした場合より強い活性を示すことを明らかにした。これらの成果は、Arch. Biochem. Biophys. 誌に論文発表し、8 回にわたり学会発表した。

②ラミニン  $\alpha 1$  鎖 C 末端部分の細胞接着部位の探索を 110 種類の合成ペプチドと HDF を用いて行い、新たに 4 種類のインテグリンに作用する細胞接着活性部位を同定した。これらの成果は、Arch. Biochem. Biophys. 誌に報告し、6 回にわたり学会発表した。

③  $\alpha 5$  鎖 N 末端部分の細胞接着部位の探索を 2 種類の組換えタンパクと 78 種類の合成ペプチドを用い、ラット PC12 細胞で評価を行い、約 10 種類の神経突起伸長活性部位を同定した。これらの成果は Biochemistry 誌に報告し、5 回の学会発表を行った。

④  $\beta 2$  鎖と  $\beta 3$  鎖の N 末端部分の細胞接着部位の探索を 283 種類の合成ペプチドとヒト皮膚線維芽細胞を用いて行い、27 種類の細胞接着活性部位を同定した。また、以前に同定された  $\beta 1$  鎖の活性部位との比較を行い、鎖特異的な活性部位の存在を考察した。これらの成果は、Arch. Biochem. Biophys. 誌に報告し、12 回にわたり学会発表した。

⑤  $\gamma 2$  鎖と  $\gamma 3$  鎖の N 末端部分の細胞接着部位の探索を約 200 種類の合成ペプチドとヒト皮膚線維芽細胞を用いて行い、約 15 種類の細胞接着活性部位を同定し、現在それらの受容体を同定中である。活性部位の同定のところまでを 3 回にわたり学会発表した。

以上の研究により目的とするすべてのラミニンサブユニット ( $\alpha 1-5$  鎖,  $\beta 1-3$  鎖,  $\gamma 1-3$  鎖) の細胞接着部位の同定と生物活性の解析がほぼ完了した。今後、これらの活性ペプチドの更なる作用メカニズムの解析と医薬分野への応用が期待される。

(2) 多糖類などのマトリックスを用いたラ

ミニン活性ペプチドの再構築

ラミニンの細胞接着ペプチドを再生医療など幅広く医薬分野へ応用のため、多糖類に固定化して基底膜の機能を模倣した「人工基底膜」の開発を目指した。これまで我々は、ラミニン由来の細胞接着ペプチドを塩基性高分子多糖であるキトサンに共有結合させたペプチド-キトサン複合体が、細胞接着をはじめとする生物活性を示し、細胞の足場材料として有用であることを明らかにしてきた。しかし、キトサン以外的高分子材料にラミニン由来の細胞接着ペプチドを組み合わせた研究は行われておらず、高分子材料の性質の違いによって複合体の中でのペプチドの機能がどのように変化するかは明らかにされていない。そこで、酸性高分子多糖のアルギン酸、中性高分子多糖のアガロース、細胞接着タンパク質のコラーゲンを用いてペプチド-高分子複合体を作製し、細胞に対する活性を解析することにより、医用材料への応用の可能性を探った。

①ペプチド-アルギン酸複合体

ラミニン-111 由来の細胞接着ペプチド A99 (AGTFALRGDNPQG), AG73 (RKRLQVQLSIRT), EF1zz (ATLQLQEGRLHFDFDLGKGR, X=N1e) を共有結合させペプチド-アルギン酸複合体を作成し、線維芽細胞を用いて接着活性を測定した。A99-アルギン酸は  $\alpha \nu \beta 3$  インテグリンを介した線維芽細胞の接着・伸展と PC12 細胞の神経突起伸長を促進し、それらの活性はアルギン酸のコート量が多い方が強かった。AG73-アルギン酸はシンデカンを介した丸い形態での細胞接着と PC12 細胞の神経突起伸長を促進し、細胞接着活性はアルギン酸量で変化はなかったが、神経突起伸長活性はアルギン酸量が多くなると減弱した。EF1zz-アルギン酸は  $\alpha 2 \beta 1$  インテグリンを介した細胞接着・伸展を促進したが、その活性はアルギン酸量を変えても変化しなかった。さらに、コート量がペプチド-高分子複合体の生物活性に対して与える影響は、アルギン酸とキトサンの間で異なっていた。キトサン上においては、A99 の細胞接着活性はキトサン量が少ない方が強く、AG73 の神経突起伸長活性はキトサン量に影響を受けなかった。これらの結果は、インテグリンやシンデカンによって媒介される細胞機能は、足場の高分子材料の種類や量などの物理的性質に大きく影響を受けることを示すもので、足場材料の物性が受容体によって細胞に対する機能調節に及ぼす影響が異なることを示唆するものである。

②ペプチド/コラーゲン複合体

ラミニン-111 由来の受容体特異的な 7 種類の細胞接着ペプチドをそれぞれ I 型コラーゲンに混合してプレートにコートし、線維芽細胞を播種した。その結果、AG73 をはじめとする 3 種類のシンデカン結合ペプチドがコラーゲンに接着する細胞数を増加させた。次に、AG73 に焦点を当て更なる解析を行った結果、AG73 はコラーゲン上での線維芽細胞のアク

チン骨格形成と focal adhesion kinase (FAK) のリン酸化を伴う伸展を促進し、コラーゲンからのインテグリンシグナルを増強することがわかった。さらに、AG73 はコラーゲンの神経突起伸長活性も促進した。ラミニン-111 とフィブロネクチンに AG73 を混合した場合も、コラーゲンの際と同様に細胞接着と細胞伸展が促進された。以上の実験結果から、AG73 をはじめとするシンデカン結合ペプチドは、I 型コラーゲン、ラミニン-111、フィブロネクチンなどの細胞接着タンパク質のインテグリンを介する生物活性を増強させる「促進剤」として生体材料開発に有用であることが示された。

### ③ペプチド/アガロース複合体

ラミニン-111 由来の 7 種類のペプチドをアガロースゲルに混合し細胞を播種した結果、AG73 を含む 4 種類のシンデカン結合ペプチドがアガロースゲルに細胞接着性を付与することがわかった。これらの中から AG73 に注目し、硬さの異なる 3 種類の AG73/アガロースゲルを作製し線維芽細胞を接着させたところ、細胞形態はアガロースゲルの弾性率に依存し、柔らかいゲルの上ではスフェロイドを形成し、硬いゲルの上では伸展した細胞形態を示した。また、他の細胞を用いた実験でも、細胞の挙動はアガロースの弾性率によって異なっていた。例えば、唾液腺細胞は柔らかい AG73/アガロースゲル上でマトリゲル上の腺房構造に類似したスフェロイド構造を形成した。一方、硬い AG73/アガロースゲルは PC12 細胞の神経突起伸長や SVEC4-10 細胞の毛細管ネットワーク構造などの細胞伸展を伴う形態変化を誘導した。これらの結果はペプチド/アガロースゲルは弾性率の変化によりその機能をコントロールすることができ、マトリゲルの機能を模倣した生体材料として二次元培養だけでなく三次元培養にも応用できる可能性を示している。

### ③複数のペプチドを固定化した混合ペプチド-多糖マトリックス

2 種類のシンデカン結合ペプチド AG73 (シンデカンのみに結合) と C16 (シンデカンとインテグリン  $\beta 1$  に結合: KAFDITYVRLKF), 3 種類のインテグリン結合ペプチド EF1zz (インテグリン  $\alpha 2 \beta 1$  に結合), A99a (インテグリン  $\alpha v \beta 3$  に結合: ALRGDN) と A2G10 (インテグリン  $\alpha 6 \beta 1$  に結合: SYWYRIEASRTG) をキトサン膜に固定化させ、シンデカンとインテグリンの両レセプターに同時に作用する混合ペプチド-キトサン膜を作製し、細胞接着、伸展活性を評価した。C16 を混合したときは A99a のみ活性が増強されたが、AG73 を混合したときは 3 種類のインテグリン結合ペプチドの活性が増強された。AG73 はシンデカンのみに作用するため、インテグリン結合ペプチドと混合するのに適していることが示唆された。次に、シンデカン-1 を過剰発現させインテグリンを発現していない B-リンパ球細胞を用いて接着活性を評価したところ、

AG73-, C16-キトサン膜は接着活性を示したが、混合ペプチド-キトサン膜の活性は増強されなかった。この結果は、相乗的な活性増強には、シンデカンとインテグリンの 2 種類のレセプターに同時に作用することが重要であることを示している。次にインテグ  $\alpha 6 \beta 1$  リンに結合する A2G10 に着目し、AG73 との最適な混合比を調べた結果、混合比 A2G10:AG73=25:1 のときに A2G10/AG73-キトサン膜は最も強い接着活性を示すことがわかった。A2G10/AG73 (25:1)-キトサン膜は、インテグリン  $\alpha 6 \beta 1$  の生物学的な機能を解析するための有用なツールとして利用可能であり、ECM を模倣したバイオマテリアルとしての応用が期待される。ラミニン由来のレセプター特異的に結合する細胞接着ペプチドをキトサン膜に固定化し、足場機能の評価を行った。シンデカン結合ペプチドは、インテグリン結合ペプチドと混合してキトサン膜に固定化することでその生物活性を相乗的に増強させることを見出した。

以上、ラミニン由来の受容体特異的に作用する細胞接着ペプチドを様々な高分子材料に組み合わせ、足場材料としての機能の解析を行った。細胞接着性を持たないアルギン酸やアガロースに対しては、細胞接着ペプチドを共有結合もしくは混合させることで細胞接着性を付与させることができた。そして、その生物活性は高分子材料の物理的性質に左右されることを明らかにした。また、AG73 をはじめとするシンデカン結合ペプチドはコラーゲンなどのインテグリン結合タンパク質の生物活性を増強させる「促進剤」として有用であることを見出した。このように細胞接着ペプチドは高分子材料に生物学的機能を付与する、もしくはその機能を増強させる材料として有用であると考えられる。さらに、2 種類の異なるレセプターに同時に作用する混合ペプチド-キトサン膜は、ラミニン活性ペプチドの再構築ともいえるもので、各ペプチドの生物活性を相乗的に増強させることができ、ECM を模倣したバイオマテリアルとして有用であることがわかった。本研究にて作製したペプチド-キトサン膜は、組織に近い環境を提供するインテリジェント型培養基材として組織工学、再生医療などの医薬分野への応用が期待される。

### (3) アミロイド構造を形成するペプチド

ラミニン活性ペプチドの中でアミロイド構造を形成して細胞接着活性を示すものとして B133 (DISTKYFQMSLE) を同定した。B133 は、アミロイド構造を形成する部位とインテグリン結合に結合する部位があることを構造活性相関研究より解明した。さらに、細胞接着におけるインテグリンとシンデカンの相互作用を解明した。これらの成果は 3 報の論文と 12 回の学会発表にて報告した。

#### (4)まとめ

巨大で多彩な機能を持つ基底膜の主役的タンパク質・ラミニンの機能部位の解明と医薬分野への応用を目的に、組換えタンパクと合成ペプチドを用いて機能部位の網羅的解析を行い、細胞特異的に作用する活性ペプチドの同定と生物活性の解明、レセプターの探索と細胞内情報伝達の解析をとおして作用メカニズムの解明を行うとともに、それらの創薬、DDS、再生医療など幅広く医薬分野へ応用のための基盤構築を目的に研究を行った。これらの成果は、36報の論文と123回の学会発表にて報告した。本研究課題で行った合成ペプチドを用いたラミニンの分子解明は、今後巨大で多彩な機能を持つタンパク質の機能解明の方法の指標となるものである。また、本研究において同定された受容体特異的な作用を持つ活性ペプチドは様々な医薬分野へ応用への応用が期待されるとともに、ペプチド-マトリックスは再生医療などを目的としたバイオマテリアルとして幅広い応用が期待される。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者は下線)

[雑誌論文] (計 36 件)

- ① Katagiri F, Takagi M, Nakamura M, Tanaka Y, Hozumi K, Kikkawa Y, Nomizu M: Screening of integrin-binding peptides in a laminin peptide library derived from the mouse laminin  $\beta$  chain short arm regions. *Arch Biochem Biophys*, 550-551, 33-41, 2014. doi: 10.1016/j.abb.2014.04.008.
- ② Kikkawa Y, Ogawa T, Sudo R, Yamada Y, Katagiri F, Hozumi K, Nomizu M, Miner JH: The Lutheran/basal cell adhesion molecule promotes tumor cell migration by modulating integrin-mediated cell attachment to laminin-511 protein. *J Biol Chem*, 288, 30990-31001, 2013. doi: 10.1074/jbc.M113.486456.
- ③ Otagiri D, Yamada Y, Hozumi H, Katagiri F, Kikkawa Y, Nomizu M: Cell attachment and spreading activity of mixed laminin peptide-chitosan membranes. *Biopolymers*, 100, 751-759, 2013. doi: 10.1002/bip.22303.
- ④ Yamada Y, Hozumi H, Katagiri F, Kikkawa Y, Nomizu M: Laminin-111-derived peptide-hyaluronate hydrogels as a synthetic basement membrane. *Biomaterials*, 34: 6539-6547, 2013. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.05.044.
- ⑤ Kikkawa Y, Hozumi K, Katagiri F, Nomizu M, Kleinman HK, Koblinski JE: Laminin-111-derived peptides and cancer. *Cell Adh Migr*, 7: 150-256, 2013. doi: 10.4161/cam.22827.
- ⑥ Yamada Y, Hozumi K, Aso A, Hotta A, Toma K, Katagiri F, Kikkawa Y, Nomizu M: Laminin active peptide/agarose matrices as multifunctional biomaterial for tissue engineering. *Biomaterials*, 33: 4118-4125, 2012. doi:10.1016/j.biomaterials.2012.02.044.
- ⑦ Katagiri F, Takeyama K, Hozumi K, Kikkawa Y, Nomizu M: Structural requirement of fibrogenic laminin-derived peptide A119 (LSNIDYILIKAS) for amyloid-like fibril formation and cellular activity. *Biochemistry*, 51, 8218-8225, 2012. doi: 10.1021/bi300822d.
- ⑧ Hozumi K, Sasaki A, Yamada Y, Fujimori C, Kobayashi K, Otagiri D, Katagiri F, Kikkawa Y, Nomizu M: Reconstitution of laminin-111 biological activity using multiple peptide coupled to chitosan scaffolds. *Biomaterials*, 33, 4241-4250, 2012. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.02.055.
- ⑨ Katagiri F, Ishikawa M, Yamada Y, Hozumi K, Kikkawa Y, Nomizu M: Screening of integrin-binding peptides from the laminin  $\alpha 4$  and  $\alpha 5$  chain G domain peptide library. *Arch Biochem Biophys*, 521, 32-42, 2012. doi: 10.1016/j.abb.2012.02.017.
- ⑩ Hozumi K, Ishikawa M, Hayashi T, Yamada Y, Katagiri F, Kikkawa Y, Nomizu M: Identification of cell adhesive sequences in the N-terminal region of the laminin  $\alpha 2$  chain. *J Biol Chem*, 287, 25111-25122, 2012. doi: 10.1074/jbc.M112.348151.
- ⑪ Katagiri F, Sudo M, Hamakubo T, Hozumi K, Nomizu M, Kikkawa Y: Identification of active sequences in the L4a domain of laminin  $\alpha 5$  promoting neurite elongation. *Biochemistry*, 51, 4950-4988, 2012. doi: 10.1021/bi300214g.
- ⑫ Kikkawa Y, Miwa T, Tohara Y, Hamakubo T, Nomizu M: An antibody to the Lutheran glycoprotein (Lu) recognizing the LU4 blood type variant inhibits cell adhesion to laminin  $\alpha 5$ . *PLoS One*, 2011; 6(8): e23329. doi: 10.1371/journal.pone.0023329.
- ⑬ Kikkawa Y, Kataoka A, Matsuda Y, Takahashi N, Miwa T, Katagiri F, Hozumi K, Nomizu M: Maintenance of hepatic differentiation by hepatocyte attachment peptides derived from laminin chains. *J Biomed Mater Res A*, 99, 203-210, 2011. doi: 10.1002/jbm.a.33176.
- ⑭ Yamada Y, Katagiri F, Hozumi K, Kikkawa Y, Nomizu M: Cell behavior on protein matrices containing laminin  $\alpha 1$  peptide AG73. *Biomaterials*, 32, 4327-4335, 2011. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.02.052.
- ⑮ Katagiri F, Takeyama K, Ohga Y, Hozumi K, Kikkawa Y, Kadoya Y, Nomizu M: Amino acid sequence requirements of laminin  $\beta 1$  chain peptide B133 (DISTKYFQMSLE) for amyloid-like fibril formation, syndecan binding, and neurite outgrowth promotion. *Biochemistry*, 49, 5909-5918, 2010.

- doi: 10.1021/bi100748s.
- ⑯ Yamada Y, Hozumi K, Katagiri F, Kikkawa Y, Nomizu M: Biological activity of laminin peptide conjugated alginate and chitosan matrices. *Biopolymers*, 94, 711-720, 2010. doi: 10.1002/bip.21429.
- ⑰ Hozumi K, Kobayashi K, Katagiri F, Kikkawa Y, Kadoya Y, Nomizu M: Syndecan- and integrin-binding peptides synergistically accelerate cell adhesion. *FEBS Letters*, 584, 3381-3385, 2010. doi: 10.1016/j.febslet.2010.06.032.
- ⑱ Hozumi K, Akizuki T, Yamada Y, Hara T, Urushibata S, Katagiri F, Kikkawa Y, Nomizu M: Cell adhesive peptide screening of the mouse laminin  $\alpha 1$  chain G domain. *Arch Biochem Biophys*, 503, 213-222, 2010. doi: 10.1016/j.abb.2010.08.012.
- ⑲ Katagiri F, Ohga Y, Takeyama K, Hozumi K, Kikkawa Y, Kadoya Y, Nomizu M: B133 (DSITKYFQMSLE), a laminin  $\beta 1$ -derived peptide, contains distinct core sequences for both integrin  $\alpha 2\beta 1$ -mediated cell adhesion and amyloid-like fibril formation. *Arch Biochem Biophys*, 500, 189-195, 2010. doi: 10.1016/j.abb.2010.05.004.
- ⑳ Urushibata S, Hozumi K, Ishikawa M, Katagiri F, Kikkawa K, Nomizu M: Identification of biologically active sequences in the laminin  $\alpha 2$  chain G domain. *Arch Biochem Biophys*, 497, 43-54, 2010. doi: 10.1016/j.abb.2010.03.006.

[学会発表] (計 123 件)

- ① Katagiri F, 他 5 名: Identification of integrin-binding sites on short arm region of laminin alpha5 chain using synthetic peptide library, 2013 Annual Meeting the American Society for Cell Biology, 2013 年 12 月 14 日, New Orleans (USA)
- ② Nomizu M, 他 6 名: Laminin peptide-polysaccharide matrices for tissue engineering, 4th Asia-Pacific International Peptide Symposium/50th Japanese Peptide Symposium, 2013 年 11 月 6 日, 大阪
- ③ Nomizu M, 他 4 名: Laminin active peptide matrices for tissue engineering, 5th International Stem Cell Meeting, 2013 年 10 月 8 日, Jerusalem (Israel)
- ④ Katagiri F, 他 7 名: Integrin binding activity of Aaa-Gly-Xaa or Xaa-Gly-Aaa motif containing laminin peptides, 2012 Annual Meeting the American Society for Cell Biology, 2012 年 12 月 15 日, San Francisco (USA)
- ⑤ Nomizu M, 他 4 名: Laminin active peptide-polysaccharide matrices for tissue engineering, Joint Meeting of the SFG and ASMB 2012, 2012 年 11 月 11 日, San Diego (USA)

- ⑥ Nomizu M, 他 5 名: Peptide-polysaccharide matrices for tissue engineering, the 12th Chinese International Peptide Symposium, 2012 年 7 月 2 日, Shenyang (China)
- ⑦ Hozumi K, 他 5 名: Molecular dissection and reconstruction of laminin-111 using synthetic peptides conjugated chitosan, The American Society for Cell Biology 2011 Annual Meeting, 2011 年 12 月 3 日, Denver (USA)
- ⑧ Nomizu M: Biologically active peptides from laminin for cell adhesion and migration, 22<sup>nd</sup> World Congress of Dermatology, 2011 年 5 月 24 日, Seoul (Korea)
- ⑨ Katagiri F, 他 6 名: Chain specific biological activities of loop region in the laminin alpha chain G domains, The American Society For Cell Biology 50th Annual Meeting, 2010 年 12 月 11 日, Philadelphia (USA)
- ⑩ Kikkawa Y, 他 3 名: Molecular dissection of lutheran binding to laminin alpha5 using a function-blocking antibody, Symposium on Basement Membranes in Tissue Development and Regeneration, 2010 年 7 月 7 日, Nashville (USA)
- ⑪ Hozumi K, 他 4 名: Subtype specific integrin crosstalk on laminin derived integrin binding peptide-chitosan membranes, Gordon Research Conference (ECM and signal transduction) 2010 年 6 月 27 日, Biddeford (USA)
- ⑫ Nomizu M: Laminin peptides for cell adhesive matrix, Korean Society for Matrix Biology Symposium, 2010 年 5 月 28 日, Daegu (Korea)

[その他]

ホームページ等

<http://www.ps.toyaku.ac.jp/~nomizu/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

野水 基義 (NOMIZU, Motoyoshi)  
東京薬科大学薬学部・教授  
研究者番号: 00311522

### (2) 研究分担者

吉川 大和 (KIKKAWA, Yamato)  
東京薬科大学薬学部・准教授  
研究者番号: 20274227

保住 建太郎 (HOZUMI, Kentaro)  
東京薬科大学薬学部・講師  
研究者番号: 10453804

片桐 文彦 (KATAGIRI, Fumihiko)  
東京薬科大学薬学部・助教  
研究者番号: 60420642