

平成21年 5月24日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2005～2008
 課題番号：17390024
 研究課題名（和文） ラミニンの細胞特異的な機能部位の同定と作用メカニズムの解明
 研究課題名（英文） Identification of cell-type specific active sites from laminins and characterization of the functional mechanisms
 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

研究成果の概要：細胞外マトリックスは細胞接着をはじめ器官形成、神経網再生、血管新生やがんの増殖転移などの様々な生命現象や病態に深く関わっている。細胞外マトリックスの主役的な巨大分子であるラミニンの細胞接着活性部位を組換えタンパクと 1000 種類以上の合成ペプチドを用いて同定し、それぞれの活性部位の細胞膜上のレセプターや様々な生物活性を解析し、さらにはそれらのペプチドを用いた創薬や再生医療への応用研究を行った。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	3,900,000 円	0 円	3,900,000 円
2006 年度	3,800,000 円	0 円	3,800,000 円
2007 年度	3,600,000 円	1,080,000 円	4,680,000 円
2008 年度	3,400,000 円	1,020,000 円	4,420,000 円
年度			
総計	14,700,000 円	2,100,000 円	16,800,000 円

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：細胞・組織、生体分子、蛋白質、再生医学、薬学

1. 研究開始当初の背景

基底膜は、表皮下や血管周囲、筋肉細胞や神経細胞のまわりなどほとんどの組織に存在しているうすい膜状の細胞外マトリックスである。近年、基底膜は、個体の発生や分化、組織の修復あるいはがんの増殖転移に深く関与していることが明らかとなりつつあり、構成成分の機能や作用メカニズムの解明が注目されているとともに、医薬分野への応用が期待されている。基底膜の構成成分には、IV型コラーゲン、ラミニン、パールカン（ヘパラン硫酸プロテオグリカン）、ニドジェン（エンタクチン）などの巨大分子が知られており、これらが互いに結合したスプラモレキ

ュラーネットワークを形成し、細胞に対して作用していると考えられている。これらの基底膜構成成分はさまざまな機能を有するが、中でもラミニンは細胞との相互作用に重要な役目を果たしていることが知られている。最初に発見され、最もよく研究されているラミニン-111は、 $\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 、 $\gamma 1$ の3つのサブユニットが三本鎖コイルドコイル構造部分で会合し、全体が十字架構造をした分子量約90万の巨大分子で、細胞接着、器官形成、神経網再生、血管新生、創傷治癒やがんの増殖転移などに深く関わっている。現在までに、5種類のラミニン α 鎖、3種類のラミニン β 鎖、3種類のラミニン γ 鎖が発見されており、

それらの会合体として16種類のラミニンアイソフォームが報告されている。また、今後さらに新たなラミニンアイソフォームが発見されることが予測されている。最近、これらアイソフォームが組織特異的あるいは発生時の各段階で特異的に発現しさまざまな生理作用に関与していることが知られてきており、ラミニンの多様性と組織特異的な生理活性が解明されつつある。

2. 研究の目的

これまでに申請者らはラミニン由来機能ペプチドを同定するために、ラミニン-111を網羅した673種類のペプチドから細胞接着活性を指標にスクリーニングし、約20種類の機能部位を同定した。さらに、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 鎖のGドメイン(各々約1000残基)においても約10種類の組換えタンパクと各々200種類以上の合成ペプチドを用いて8種類の細胞接着部位を同定した。さらに、皮膚や外分泌腺などの複雑な多細胞系での各々の活性ペプチドの具体的な生理機能を解明してきた。本研究ではこれらを飛躍的に発展させるべく、(1)すべてのラミニンサブユニットの未検討の30%にあたる部分の細胞接着部位の同定を続行して完結させ、ラミニンファミリー全ての活性部位を同定すると共に、(2)これまでの検討で判明している細胞接着活性部位について、様々な角度からより具体的な生物活性の解析を行う。(2)の解析では、医薬分野、特に、再生医学や組織工学分野への応用を念頭に、神経、皮膚や血管などの発生や再生に関わる活性ペプチドの同定を行う。さらに、(3)これらのペプチドを再構築することにより、ラミニンの組織特異的な機能の解明と組織工学や再生医学への応用のための基盤の構築を行う。

3. 研究の方法

本研究ではすべてのラミニンサブユニットの30%にあたる今までに手付かずの部分の細胞接着部位の同定と詳細な生物活性の解析を分子解剖→機能解明→再構築→応用の流れに従って研究を行った。

まず、合成ペプチドと組換えタンパクを用いたすべてのラミニン α 鎖の細胞接着部位の同定を行った。これまでに α 鎖に関しては約70%がスクリーニングできており、残りを5種類の組換えタンパクと約1000種類の合成ペプチドを作製し、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った。ラミニンアイソフォームの発現が組織特異的であることを考慮し、アッセイに用いる細胞として、神経、表皮、血管内皮、線維芽細胞、上皮など由来の異なった株細胞を用いた。各細胞に接着活性のあるペプチドを同定するとともに、細胞特異的に作用する

ものを探索した。

次に、細胞特異的な活性のみられたペプチドのレセプターの同定を特異的細胞を用いてペプチドアフィニティークラム法で同定した。活性ペプチドとシンデカンの細胞遊走などへの関与を解析し、それが他の細胞膜レセプターのインテグリンと如何に相互作用しているかを探索した。また、ジストログリカン分子を用いてスクリーニングを行った。ジストログリカン結合部位のスクリーニングは、まずは既知のジストログリカン結合部位である α 鎖C末端ドメインであるLG4-5モジュールの解析を行い、この組換えタンパクのジストログリカン結合に対するペプチドでの競合阻害実験を行い、活性ペプチドを同定する。さらに、ペプチドアフィニティークロマトグラフィーを行い、実際のジストログリカンとの結合を検出した。上記解析で同定されたペプチドを用いて細胞内シグナル伝達経路の解明を行った。

また、細胞接着活性ペプチドの神経突起伸長やがん転移に及ぼす影響を測定する。神経突起伸長に及ぼす影響はラット副腎髄質由来の褐色細胞種であるPC12細胞を用いて測定した。また、活性ペプチドのがん細胞の浸潤転移に及ぼす影響を、ボイデンチャンバーを用いる方法で定量的に解析した。さらに、がん細胞の浸潤活性に与えたペプチドを、実際の動物を用いたがん細胞の転移実験にて検証を行った。本研究においては、米国国立保健衛生研究所(NIH)・歯科学研究所・細胞生物学部門の部長であるHynda K. Kleinman博士と共同で行った。

さらに、再構築と応用を目的に、ペプチド-キトサン膜を作成し、細胞の運動能、細胞の伸展能、神経突起伸長能などの観点からペプチドの高次の生物活性を評価した。実際の医療への応用をめざし、ペプチド-キトサン膜を用いてヒト表皮細胞のヌードマウスへの移植実験を行った。

4. 研究成果

(1) ラミニン α 鎖Gドメインの活性部位の同定と作用メカニズムの解析

これまでのラミニン-111($\alpha 1 \beta 1 \gamma 1$)の研究から、ラミニン $\alpha 1$ 鎖のC末端のGドメインが生物活性に深く関与していることが分かってきた。そこで、すべてのGドメインに対し、組換えタンパクと合成ペプチドを用いた生物活性部位の網羅的探索を行った。

神経や筋組織に多く存在するラミニン $\alpha 2$ 鎖のGドメインの α -ジストログリカン結合配列を組換えタンパクと約100種類の合成ペプチドを用いて探索を行い、A2G78(GLLFYMARINHA)とA2G80(VQLRNGFPYFSY)の同定に成功した。難治性疾患の筋ジストロフィーはラミニン $\alpha 2$ 鎖と α -ジストログリカン

の結合異常がひとつの原因とされており、これらのペプチドが病態解明や治療薬の開発に寄与するものと期待される。これらの結果は現在論文投稿中であり、一部は米国細胞生物学会など7回にわたり国内外の学会で発表した。

本研究課題においてラミニン $\alpha 5$ 鎖Gドメインのヘパリン結合部位を、組換えタンパクと100種類以上の合成ペプチドを用いた方法でシステマティックに解析し、4種類のヘパリン結合部位を同定した。 α 鎖Gドメインは、5つのタンデムなモジュール(LG1-LG5)からなる。 $\alpha 1-5$ 鎖のLG45モジュールの5種類の組換えタンパクを作成し、ヘパリン結合活性を比較したところ、 $\alpha 5$ 鎖LG45モジュールが最もヘパリン結合活性が強いことが分かった。これらの結果は、 $\alpha 5$ 鎖の生体内での役割の解明につながるものであり、①Hozumiら、*Biochemistry* (in press, 2009)に報告し、一部は米国細胞生物学会など6回にわたり国内外で学会発表した。

すべてのGドメインの生物活性部位の全容が、これまでの研究に加え本研究課題による組換えタンパクと合成ペプチドを用いたシステマティックな解析により明らかになってきた。ラミニンアイソフォームの活性部位に関する本研究課題で得られた研究成果により、ラミニン-111の活性部位と相同な部位および、相同でない部位にも活性部位が存在することがわかってきた。また、組織特異的な活性部位がアイソフォーム特異的に存在していることが示唆され、今後、すべてのラミニンアイソフォームの全アミノ酸配列を網羅した組換えタンパクと合成ペプチドによる詳細な解析を行う予定である。

ラミニン $\alpha 3$ 鎖は、皮膚に多く存在し、皮膚の再生と創傷治癒を促進する。 $\alpha 3$ 鎖は、分泌された後にプロセッシングを受けてLG4-5モジュールが切り離される。また、 $\alpha 3$ 鎖のGドメインが皮膚細胞や神経細胞に対して重要な役割を果たしていることが示唆されてきた。そこで、皮膚および神経組織に存在するラミニン $\alpha 3$ 鎖Gドメインの生物学的機能を解明することを目的に、組換えタンパクや網羅的な合成ペプチドを用いてラミニン $\alpha 3$ 鎖Gドメインの生物活性部位の同定と機能解析を行った。LG1-5、LG1-2、LG3、LG4、およびLG5の組換えタンパクを用いた検討により、組換えLG4タンパクがヘパリン結合活性とヒト線維芽細胞およびヒトケラチノサイト株HaCat細胞の接着活性を有することを明らかにした。次に、LG4モジュールを網羅する22種類のオーバーラップしたペプチドを用いて検討したところ、A3G75aRペプチド(NSFMALYLSKGR)が活性中心でKGR配列が重要であることが分かった。

$\alpha 2$ 鎖LG5モジュールの結晶構造によると、

LGモジュールは14本(A-N)の β シートからなり、構造をベースにしたシークエンスアライメントによって、 $\alpha 3$ 鎖LG4モジュールのA3G75aR配列は、LG4モジュールのEとFの2つの β ストランドをつなぐループ部分に対応することが分かった。また、A3G75aRは、ヘパリン硫酸プロテオグリカンのシンデカン-2またはシンデカン-4を介した細胞接着に深く関与していることが明らかとなった。

ラミニン $\alpha 3$ 鎖LG4モジュールの活性部位であるEとFの β ストランド間のループ構造について、LG4モジュールの生物活性における構造的な重要性を明らかにするとともに、活性ペプチドの医薬としての応用の可能性を高めることを目的に、環状ペプチドを用いた検討を行った。活性に重要な配列であるKGR(1421-1423)を、配列の真ん中、N末端、あるいはC末端に含む鎖状および環状ペプチドを合成し、rLG4のヘパリン結合活性あるいは細胞接着活性に及ぼす各ペプチドの影響を測定した。その結果、配列の真ん中にKGR配列を含む環状ペプチドの*cyclo*-hEF3A(CLYLSKGRLVFAC)が、rLG4のヘパリン結合活性あるいは細胞接着活性に対して最も強い阻害作用を示すことが分かった。また、*cyclo*-hEF3Aペプチドは、鎖状ペプチドよりも強いシンデカン-4結合活性および神経突起伸長促進活性を示した。さらに、分子動力的シミュレーションにより、*cyclo*-hEF3Aの構造はヒトラミニン $\alpha 3$ 鎖LG4モジュール中のEF間のループ構造に似ていることが分かった。これらの結果から、シンデカンを介した $\alpha 3$ 鎖LG4モジュールの生物活性には、EF間のループ構造が重要であることが明らかとなった。鎖状ペプチドよりも活性が増強された*cyclo*-hEF3Aペプチドは、創傷治癒や神経再生などを目的とした治療薬の開発に有用であると期待される。これらの研究結果は⑩Kato-Takagakiら、*Biochemistry*, 46, 1952-1960, 2007, ⑪Arakiら*Mol. Biol. Cell*, (in press, 2009)に報告し、12回にわたり国内外の学会にて報告した。

(2) ペプチド-キトサン膜の開発と応用

ラミニンの活性ペプチドは様々な活性を有することから医薬分野への応用が期待できるが、ペプチドはそのままでは分解されやすく、組織に長くとどめることは困難である。すなわち、これらのペプチドを医薬分野へ応用するためにはペプチドの活性を効率良く細胞に作用させることが重要になってくる。そこで、これらの活性ペプチドをキトサン膜に固定化したペプチド-キトサン膜を作成し、組織工学や再生医療への応用を検討した。キトサンは生分解性であり、人工皮膚などの形ですでに臨床応用されている素材で、ペプチド-キトサン膜は人工基底膜として将来的に、創傷治癒や神経再生を目的とした再生医学

や組織工学の分野での応用が期待できる。ラミニンの活性ペプチドをキトサン膜に化学的に固定化し、様々な細胞への接着活性を調べたところ、活性ペプチドによって細胞接着伸展に違いがみられた。例えば、A99 (AGTFALRGDNPQG)を固定化したキトサン膜上では細胞は細長く伸展し、AG73 (RKRLQVQLSIRT)を固定化したキトサン膜上では細胞は星状に伸展した。A99-キトサン膜上の細胞にアクチンストレスファイバーの形成が、AG73-キトサン膜上の細胞にラフィングの形成が確認された。これらの違いを詳細に検討したところ、細胞特異的な接着活性の違いは細胞膜上のレセプターに依存することがわかった。また、PC12細胞を用いて神経突起伸長の促進活性を検討したところ、AG73やA99を固定化したキトサン膜上において神経系細胞の神経突起伸長が促進されることがわかった。また、細胞の形態に大きな違いがみられたAG73とA99を様々な比で組み合わせるキトサン膜上に付加させたところ、AG73とA99の混合比によって細胞接着の強さや形態が変化することがわかった。AG73はシンデカン、A99はインテグリンをレセプターとして細胞に対し作用することから、キトサン膜上でAG73とA99の混合比を変化させることにより、シンデカンとインテグリンの作用をコントロールできることがわかった。以上の実験から、ラミニン-111由来の細胞接着活性をもつペプチドをキトサン膜に固定化することにより、再生医学や組織工学に応用可能な機能性膜の調製が可能であることが示された。これらの研究結果は、④ Hozumi ら、*Biomaterials*, 2009 をはじめ 8 報に報告した。

ペプチド-キトサン膜は取り扱いの容易なシートとしての特性を活かした種々の応用が考えられる。例えば、ペプチド-キトサン膜はその高い細胞接着効率を活かして培養表皮や粘膜上皮シート作製時の足場としての利用が可能である。従来、培養表皮シート移植では細胞の生着率が低いという問題が指摘されている。ペプチド-キトサン膜は移植細胞のキャリアとしても応用可能で、今まで報告されている細胞シート移植の問題点である“培養に時間がかかる”、“シートが扱いにくい”などの点を克服する為に有効であると考えられる。そこで、本研究課題にて開発したペプチド-キトサン膜をヒト表皮細胞をヌードマウスに移植する実験を行った。その結果、単離した表皮細胞がペプチド-キトサン膜上に極めて短時間で接着すること、この細胞をペプチド-キトサン膜ごとマウス筋膜上に移植することにより、表皮細胞が筋膜上に移植され重層化を含む細胞分化が進行することなどを確認することができ、⑬ Ikemoto ら、*J. Biomed. Mater. Res. A*, 79,

716-722, 2006、⑤ Masuda ら、*Wound Repair Regen.*, 17, 127-135, 2009 に報告し、7 回にわたり国内外の学会にて報告した。

平成 17 年からの本研究課題において 16 種類のラミニンアイソフォームの細胞特異的な機能部位の解明を目的に、10 種類以上の組換えタンパクと約 1000 種類の合成ペプチドを用いた細胞接着部位の網羅的解析を行い、ラミニン分子の分子解剖を行ってきた。ラミニン α 鎖のGドメインに関しては網羅的解析が終了し、約 40 種類の活性配列を同定することができた。これらのペプチドを用いることにより、個々の機能部位のレセプター（インテグリン、シンデカン、ジストログリカンなど）の同定や細胞内情報伝達メカニズム（p38、ERK などの MAP キナーゼ経路）の解明、さらには器官培養系での高次生命現象の解明研究が発展し、興味深い結果を得ることができた。また、ここで同定されたラミニン活性ペプチドをキトサン膜やアミロイド様線維を形成するペプチドに結合させることにより、組織工学や再生医療への応用をめざしたアプローチを展開し、動物実験においてその有用性を証明するに至った。さらに、2 種類のペプチドを用いることによりインテグリンとシンデカンといった複数のレセプターを同時に刺激し、相乗的な作用を引き起こすことができることを見いだした。一方、活性ペプチドを分子プローブとして用いた機能性リポソームの開発研究も進行しており、今後の更なる研究の展開が期待される。このように、本研究課題が発展することにより、新たな活性ペプチドが期待されるとともに、すべてのラミニンサブユニットの機能部位の網羅的探索による未検討の部分の活性部位の同定が必須となってきた。今後、本研究課題がさらに発展し、細胞外マトリックス、特に、基底膜をターゲットにした医薬の開発が期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 17 件)

- ① Hozumi K, Suzuki N, Uchiyama Y, Katagiri F, Kikkawa Y, Nomizu M: Chain-specific heparin-binding sequences in the laminin α chain LG4-5 modules. *Biochemistry*, 2009, 印刷中、査読有
- ② Araki E, Momota Y, Togo T, Tanioka M, Hozumi K, Nomizu M, Miyachi Y, Utani A: Clustering of syndecan-4 and integrin α 1 by laminin α 3 chain-derived peptide promotes keratinocyte migration. *Mol. Biol. Cell*, 2009, 印刷

- 中、査読有
- ③ Nomizu M, Yamagata N, Mochizuki M, Kikkawa Y, Kadoya Y: Peptide-chitosan matrix: a new multifunctional biomaterial. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 611, 253-255, 2009. 査読有
- ④ Hozumi K, Yamagata N, Otagiri D, Fujimori C, Kikkawa Y, Kadoya Y, Nomizu M: Mixed peptide-chitosan membranes can mimic biological activities of a multifunctional laminin α 1 chain LG4 module. *Biomaterials*, 30, 1596-1603, 2009. 査読有
- ⑤ Masuda R, Mochizuki M, Hozumi K, Takeda A, Uchinuma E, Yamashina S, Nomizu M, Kadoya Y: A novel cell adhesive scaffold material for delivering keratinocytes reduces granulation tissue in dermal wounds. *Wound Repair Regen.*, 17, 127-135, 2009. 査読有
- ⑥ Kikkawa Y, Sudo R, Kon J, Mizuguchi T, Nomizu M, Hirata K, Mitaka T.: Laminin alpha 5 mediates ectopic adhesion of hepatocellular carcinoma through integrins and/or Lutheran/basal cell adhesion molecule. *Exp. Cell Res.*, 314, 2579-2590, 2008. 査読有
- ⑦ Kikkawa Y, Sasaki T, Nguyen MT, Nomizu M, Mitaka T, Miner JH: The LG1-3 tandem of laminin α 5 harbors the binding sites of Lutheran/basal cell adhesion molecule and α 3 β 1 / α 6 β 1 integrins. *J. Biol. Chem.*, 282, 14853-14860, 2007. 査読有
- ⑧ Kasai S, Urushibata S, Hozumi K, Yokoyama F, Ichikawa N, Kadoya Y, Nishi N, Watanabe N, Yamada Y, Nomizu M: Identification of multiple amyloidogenic sequences in laminin-1. *Biochemistry*, 46, 3966-3974, 2007. 査読有
- ⑨ Mochizuki M, Yamagata N, Philp D, Hozumi K, Watanabe T, Kikkawa Y, Kadoya Y, Kleinman HK, Nomizu M: Integrin-dependent cell behavior on ECM peptide-conjugated chitosan membranes. *Biopolymers*, 88, 122-130, 2007. 査読有
- ⑩ Kato-Takagaki K, Suzuki N, Yokoyama F, Takaki S, Mochizuki M, Kikkawa Y, Oishi S, Utani A, Nomizu M: Cyclic peptide analysis of the biologically active loop region in the laminin alpha 3 chain LG4 module. *Biochemistry*, 46, 1952-1960, 2007. 査読有
- ⑪ Mochizuki M, Philp D, Kleinman HK, Nomizu M: Angiogenic activity of syndecan-binding laminin peptide AG73 (RKRLQVQLSIRT). *Arch. Biochem. Biophys.*, 459, 249-255, 2007. 査読有
- ⑫ Hozumi K, Suzuki N, Nielsen PK, Nomizu M, Yamada Y: Laminin α 1 chain LG4 module promotes cell attachment through syndecans and cell spreading through integrin α 2 β 1. *J. Biol. Chem.*, 281, 32929-32940, 2006. 査読有
- ⑬ Ikemoto S, Mochizuki M, Yamada M, Takeda A, Uchinuma E, Yamashina S, Nomizu M, Kadoya Y: Laminin peptide-conjugated chitosan membrane: a new system for cell delivery in wounded skin. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 79, 716-722, 2006. 査読有
- ⑭ Momota Y, Suzuki N, Kasuya Y, Kobayashi T, Mizoguchi M, Yokoyama F, Nomizu M, Shinkai H, Iwasaki T, Utani A: Laminin α 3 LG4 module induces keratinocyte migration: involvement of matrix metalloproteinase-9. *J. Recept. Signal Transduct. Res.*, 25, 1-17, 2005. 査読有
- ⑮ Hibino S, Shibuya M, Hoffman MP, Engbring JA, Hossain R, Mochizuki M, Kudoh S, Nomizu M, Kleinman HK: Laminin alpha 5 chain metastasis- and angiogenesis- inhibiting peptide blocks FGF2 activity by binding to the heparan sulfate chains of CD44. *Cancer Res.*, 65, 10494-10501, 2005. 査読有
- ⑯ Yokoyama F, Suzuki N, Kadoya Y, Utani A, Nakatsuka H, Nishi N, Haruki M, Kleinman HK, Nomizu M: Bifunctional peptides derived from homologous Loop regions in the laminin α chain LG4 modules interact with both α 2 β 1 integrin and syndecan-2. *Biochemistry*, 44, 9581-9589, 2005. 査読有
- ⑰ Suzuki N, Yokoyama F, Nomizu M: Functional sites in the laminin alpha chains. *Connect. Tissue Res.*, 46, 142-152, 2005. 査読有
- [学会発表] (計 20 件)
- ① Otagiri D, Fujimori C, Hozumi K, Kikkawa Y, Nomizu M: Cell adhesive peptides-conjugated chitosan membranes promote diverse biological activities, The American Society for Cell Biology 48th Annual Meeting, San Francisco, CA, USA, December 13, 2008
- ② Urushibata S, Hayashi T, Kobayashi K, Hozumi K, Kikkawa Y, Nomizu M: Identification of cell adhesive and neurite outgrowth promoting sequences in the laminin α 2 chain G domain, 4th

- Korea-Japan Workshop on Combinatorial Bioengineering, Seoul, Korea, November 22, 2008
- ③ Yamada Y, Hozumi K, Nomizu M: Cell adhesive laminin-derived peptide-polysaccharide complexes, 12th Korean Peptide-Protein Society Symposium Seoul, Korea, November 21, 2008
- ④ 藤森能、小田切大、保住建太郎、吉川大和、野水基義「複数のペプチドを固定化した機能性キトサン膜」第57回高分子討論会、大阪、2008年9月24日
- ⑤ 野水基義、他5名 “Cell adhesive laminin peptides for tissue engineering, 30th European Peptide Symposium, Helsinki, Finland, August 31, 2008
- ⑥ 野水基義、他3名: Peptide-chitosan membranes promote diverse biological functions, Gordon Research Conferences, Biddeford, ME, USA, July 22, 2008
- ⑦ 野水基義: Cell adhesive peptide as a powerful tool for cell- and tissue-engineering, The 12th Akabori Conference、京都、2008年5月15日
- ⑧ 野水基義「マトリックスタンパクの分子解剖と医薬応用」日本薬学会第128年会、横浜、2008年3月26日
- ⑨ 野水基義、他2名: Peptide-chitosan membranes promote diverse biological functions, The American Society for Cell Biology, 47th Annual Meeting, Washington, DC, USA, December 1, 2007
- ⑩ 野水基義、他3名: Cell adhesive peptide-chitosan membranes: a new multifunctional biomedical material, 11th Korean Peptide Symposium, Seoul, Korea, November 30, 2007
- ⑪ Hayashi T, Hozumi K, Kikkawa Y, Nomizu M: Identification of biologically active sites on the N-terminal domain of laminin alpha2chain, 第44回ペプチド討論会、富山、2007年11月10日
- ⑫ 野水基義、他4名: Cell adhesive peptide as a powerful tool for cell engineering, 4th International Peptide Symposium/7th Australian Peptide Conference, Cairns, Queensland, Australia, Decmber 21, 2007
- ⑬ 野水基義、他3名: Cell adhesive peptide-chitosan matrix: a new multifunctional biomaterial, The 6th Symposium on Frontiers in Protein Chemistry and Biotechnology, Changchun, China, August 22, 2007
- ⑭ 野水基義、他4名: Peptide-chitosan matrix: a new multifunctional biomaterial, 20th American Peptide Society Symposium, Montreal, Canada, June 26, 2007
- ⑮ 野水基義、他5名: An α -dystroglycan binding peptide derived from the laminin α 2 chain, The American Society for Cell Biology 46th Annual Meeting, San Diego, USA, December 9, 2006
- ⑯ 野水基義、他5名: Cell adhesive peptide-conjugated chitosan membrane: a new system for cell delivery, 第43回ペプチド討論会、横浜、2006年11月5日
- ⑰ 山縣夏美、望月麻友美、吉川大和、山田真路、門谷裕一、野水基義「多機能性ペプチド-キトサン膜の創製」第55回高分子討論会、富山、2006年9月20日
- ⑱ 野水基義、他4名: Cell adhesive peptides as a powerful tool for biomedical materials, 11th Ababoori Conference, Kloster Banz, Germany, November 11, 2006
- ⑲ 野水基義、他2名: Cell adhesive peptide-conjugated chitosan membrane: as a bio-medical basement membrane for tissue engineering, 29th European Peptide Symposium, Gdansk, Poland, November 3, 2006
- ⑳ 野水基義、他5名: Characterization of α -dystroglycan binding sequence in the laminin α 2 chain LG45 module, Gordon Research Conferences, Barga, Italy, June 18, 2006

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

(3) 連携研究者