

令和 2 年 6 月 12 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：17K01954

研究課題名(和文)機能性ペプチドを利用した受容体特異的分子プローブの開発

研究課題名(英文)Development of receptor-specific molecular probe using functional peptides

研究代表者

片桐 文彦 (KATAGIRI, Fumihiko)

東京薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：60420642

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：生体の機能は、リガンドが受容体に特異的に結合することで引き起こされる。受容体特異的な分子プローブの開発は、受容体の機能を明らかにするだけに留まらず、疾患の原因解明や創薬に直結する。本研究課題では、著者らが所有する基底膜タンパク質「ラミニン」のアミノ酸配列を網羅する合成ペプチドライブラリー(ラミニンペプチドライブラリー)のスクリーニングによって見出された機能性ペプチドの構造と生物活性の関連を明らかにし、さらに修飾することで受容体特異的な分子プローブの開発を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

著者らは、ラミニンペプチドライブラリーから見出された機能性ペプチドをリボソームに結合させてDDSへの応用、高分子多糖に結合させて組織工学などへの応用を既に報告しており、その有用性が証明されている。本研究課題の成果は、疾患の原因解明に役立つ分子プローブを提供できたり、医薬品の候補化合物を提案できたりするだけでなく、ES細胞やiPS細胞の機能維持機構の解明、さらには安定した培養条件の確立などにも応用でき、再生医療にも応用できるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：The function of the living body is caused by that the ligand specifically bind to the receptor. The development of receptor-specific molecular probes is not only to clarifying the function of receptors, but also is directly linked to the elucidation both of the cause of diseases and drug discovery. In this study, the author investigated the relationship between the structure and biological activity of the functional peptides found by screening the synthetic peptide library (laminin peptide library) covering the amino acid sequence of laminin, which is a member of the basement membrane. We analyzed the structure-activity relationship of these peptides and further modified them chemically to develop a receptor-specific molecular probe.

研究分野：ペプチド科学

キーワード：ペプチド 遊走 受容体 ケミカルバイオロジー

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ラミニンは細胞外マトリックス「基底膜」の主要成分の1つで、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ の3種類の鎖から構成される糖タンパク質である。5種類の $\alpha$ 鎖、3種類ずつの $\beta$ 鎖と $\gamma$ 鎖の組み合わせで、現在までにラミニン-111( $\alpha 1\beta 1\gamma 1$ )からラミニン-523( $\alpha 5\beta 2\gamma 3$ )の19種類のアイソフォームが同定されている。各アイソフォームは発生段階または組織特異的に発現し、器官形成、神経網再生、血管新生、創傷治癒など様々な生命現象に関与している。現在、本邦の医療で最も期待されているのは人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cells、iPS細胞)だと思われる。最近ではiPS細胞由来の組織を用いた臨床試験も進められており、再生医療の実現に期待が高まっている。iPS細胞に関連する基礎研究では、2010年にiPS細胞の自己増殖能維持にラミニン-511が寄与しており、かつ、その受容体がインテグリン $\alpha 6\beta 1$ であることが報告され(Rodin S, Nat. Biotechnol., 2010)。最近ではラミニン-511のC末端領域の遺伝子組換えタンパク質(ラミニン511-E8)が、胚性幹細胞(embryonic stem cells、ES細胞)やiPS細胞のフィーダーフリー、シングルセル継代が可能な試薬として発売される(iMatrix-511<sup>TM</sup>、(株)ニッピ、Miyazaki T, Nat. Commun., 2012)など、ラミニンならびにその受容体の機能解析や、医薬分野への応用が注目されている。一方、インテグリンは、ラミニンの主要な受容体の1つであり、 $\alpha$ と $\beta$ の2種類のサブユニットからなるヘテロダイマーで、18種類の $\alpha$ サブユニットと、8種類の $\beta$ サブユニットが発見されており、少なくとも24種類のインテグリンが同定されている。ラミニンとインテグリンを始めとする受容体との相互作用は、細胞の増殖、接着、運動などの制御、組織の発生や分化、血管新生、がんの浸潤転移、炎症、自己免疫疾患などに深く関与していることが明らかとなっている。ラミニンは20種類を超える受容体と相互作用することが報告されており、それらの受容体に特異的に結合するリガンドの開発は、受容体の機能解明につながるだけでなく、疾患の原因解明や創薬に直結すると考えられる。しかし、これらの受容体には多くのサブタイプが存在し、それぞれが独立して様々な生命現象に関与しているため、特異的なリガンドの開発は遅々として進んでいない。

著者らは、ラミニンの機能解明、生物活性部位の同定を目的に、アミノ酸配列を網羅する合成ペプチドライブラリー(ラミニンペプチドライブラリー)を構築し、種々のスクリーニングに附することで、細胞接着活性や神経突起身長活性などの生物活性を示す機能性ペプチドの探索を行っている。ラミニンペプチドライブラリーを様々なスクリーニングに附す過程で、インテグリン $\alpha 6\beta 1$ に結合するA2G10やデュシェンヌ型筋ジストロフィーの発症・病態への関与が示唆されている $\alpha$ -ジストログリカンに結合するA2G80など、特定の受容体に特異的に作用するペプチドを見出している。申請者は、これらの機能性ペプチドを、組換えタンパク質と競合させたり、光親和性標識を組み込んだペプチドを用いたりすることで受容体を同定し、さらには構造活性相関研究を行うことで、配列を最適化し、ラミニン受容体の機能解析や創薬、再生医療に応用できる分子プローブの開発ができるのではないかと考え、本研究課題を着想するに至った。

### 2. 研究の目的

本研究課題ではラミニンペプチドライブラリーから見出された機能性ペプチドを用いて、ラミニンと各種受容体との結合部位の同定を行うとともに、機能性ペプチドの構造活性相関研究を行い、受容体特異的な配列(分子プローブ)の開発を目指す。

著者らは現在までに、全11種類のラミニンサブユニット全てのアミノ酸配列を網羅する合成ペプチドライブラリーの作成を完了している(全24,244配列、2,546ペプチド)。また、ヒト皮膚線維芽細胞(HDF)を用いた細胞接着活性の評価を終えている。また、一部のペプチドについてはHDFを用いた細胞遊走活性の評価を始めており、本研究課題の研究期間内には、細胞接着・遊走アッセイから見出された機能性ペプチドの受容体の同定、構造活性相関を行う予定である。

### 3. 研究の方法

著者らは現在までに、全11種類のラミニンサブユニット全てのアミノ酸配列を網羅する合成ペプチドライブラリー(全24,244配列、2,546ペプチド)の作成を完了し、ヒト皮膚線維芽細胞(HDF)を用いた細胞接着活性の評価を終えている。その成果として、現在までに、複数のインテグリン結合ペプチド、 $\alpha$ -ジストログリカン結合ペプチドであるA2G78(GLLFYMARINHA:マウスラミニン $\alpha 2$ 鎖2796-2807)、A2G80(VQLRNGFPYFSY:マウスラミニン $\alpha 2$ 鎖2812-2823)、多数のシンデカン結合ペプチドを見出している。また、HDFを用いた細胞遊走活性の評価を始めている。本研究では、まずラミニンペプチドライブラリーのHDFを用いた細胞遊走スクリーニングを継続する。遊走活性を示したペプチドは、各種サイトカイン阻害剤や抗インテグリン抗体を用いて細胞遊走阻害効果を評価し、受容体の同定を行う。細胞遊走スクリーニング手法はカルチャーインサートを用いて、既に確立している。著者らが見出した細胞接着ペプチドの中には、明確な生物活性を示すが、受容体が同定できなかったペプチドが存在する。例えば、C16ペプチド(KAFDITYVRLKF:マウスラミニン $\gamma 1$ 鎖139-150)は、種々のスクリーニングの結果、細胞接着活性、神経突起身長活性、がん転移浸潤促進活性を示すが、従来の方法では受容体が同定できていない。また受容体とのアフィニティーが弱いためか、cell lysateを用いたpull-down assayでも特異的なタンパク質を検出できなかった。ラミニンはインテグリン、シンデカンを始め、20種類以上の受容体と結合することが知られており、過去に110-kDaラミニン受容体(LBP110)に特異的に結合するA208(AASIKVAVSADR:マウスラミニン $\alpha 1$ 鎖2097-2108)、CD44に結合するA5G27(RLVSYNGIIFLK:マウスラミニン $\alpha 5$ 鎖2892-2904)なども発見されている。これ

らの受容体同定は、従来型のステップワイズな絞り込みでは困難である。そこで、光親和性標識 (trifluoromethyl-phenyldiazirine) を導入し、cell lysate を用いた pull-down assay などによって受容体の同定を試みる。本手法は、特に細胞遊走を促進するようなサイトカイン様作用を示す液性因子の受容体解析に極めて有用であるとされている。

一方で、既に同定済みの機能性ペプチドを選択し、受容体結合に必要なアミノ酸残基を同定するため、ペプチドのアミノ酸残基 1 つずつを基本アミノ酸である Ala に置換したペプチドを合成し、接着活性を評価する (Ala scan)。最近、著者らは、マウスラミニン  $\beta 1$  鎖の配列由来のペプチドから  $\alpha 3\beta 1$ 、 $\alpha 6\beta 1$  インテグリンに結合するペプチド B67 (IPYSMEYEILIRY: マウスラミニン  $\beta 1$  鎖 604-616) を見出し、Ala scan によって Glu<sup>8</sup> がインテグリン結合活性に不可欠であることを見出している。また、各アミノ酸残基を Gly に置換したペプチドを合成し、細胞接着活性を評価する (Gly scan)。Gly は  $\alpha$  位に置換基がなく、光学不活性なアミノ酸であるため、Gly を導入することによって、その立体構造が大きく変わる可能性が示唆される。Ala scan により受容体結合に必要な残基を、Gly scan によって構造的に必要な残基を同定した後、その結果を参考に、短縮ペプチド、欠失ペプチド、さらには他のアミノ酸残基に置換したペプチドを合成し、低分子化、簡素化を図る。一方で、円二色性や NMR など、各種スペクトル分析を行い、ペプチドの立体構造を解析する。さらに、細胞内シグナル (focal adhesion kinase (FAK)、rac1) の検出を行うなど、各種受容体が関与するシグナル伝達を解析する。申請者は同じシンデカンに結合する A119 と B133 (DSITKYFQMSLE: マウスラミニン  $\beta 1$  鎖 1298-1309) について、A119 は接着による細胞内シグナル伝達を惹起する FAK のリン酸化を促進しないのに対し、B133 は促進すること明らかにした。異なるサブタイプの受容体に結合していることが考えられ、細胞内シグナル伝達を解明することでより正確な同定ができると考えられる。構造活性相関研究の結果を評価し、各種誘導体を合成し、さらに解析・合成を繰り返すことで、受容体特異的なペプチド性分子プローブの開発を目指す。開発した分子プローブはリポソームや高分子多糖類に結合させ、医薬分野への応用を検討する。

#### 4. 研究成果

(1) 著者らが開発した culture-insert 法を用いて、ペプチドの細胞遊走能に与える影響を評価した。3 つの  $\gamma$  鎖 ( $\gamma 1 \sim \gamma 3$  鎖) のアミノ酸配列を網羅する合成ペプチドを用いて、ヒト皮膚線維芽細胞 (HDF) を遊走させるペプチドを同定した。マウスラミニン  $\gamma 1$  鎖 short arm 領域配列由来ペプチド 96 種類のうち 68 種類のペプチド (C1-5、11、13-15、17-23、25、27-33、37-41、46、48-53、55-57、59-63、65-67、69-88、90) が細胞遊走活性を示した。マウスラミニン  $\gamma 2$  鎖 short arm 領域配列由来ペプチドでは 58 種類のうち 11 種類のペプチド (C2-1、3、9、25-27、29、42、44、46、50) が細胞遊走活性を示した。マウスラミニン  $\gamma 3$  鎖 short arm 領域配列由来ペプチドでは 102 種類のうち 37 種類のペプチド (C3-3、5、11、12、14-16、21、22、27、29、38-40、43、44、46、56-60、63、73、74、83、89、91-95、97-99) が細胞遊走活性を示した。著者らは、既にマウスラミニン  $\gamma$  鎖配列由来のペプチドの HDF に対する細胞接着活性の評価を終えている。細胞接着活性を示すペプチドと今回見出された、細胞遊走活性を示すペプチドは、ほとんどが異なるペプチドであり、生物活性部位が異なることが示唆された。また、ラミニン  $\gamma 1$  鎖  $\sim \gamma 3$  鎖のいずれにおいても、HDF に対して接着活性を示すペプチドの多くは球状ドメインに集中しているのに対し、遊走活性を示すペプチドは、球状ドメインをつなぐ EGF-like ドメインにも一様に分布していることも特徴的であった。また、ラミニン  $\gamma 1$  鎖と  $\gamma 3$  鎖は相同性が高いことが知られている。そこで、遊走活性を示したペプチドを比較し、遊走活性に必要なと思われるアミノ酸残基を見出した。現在、受容体同定などを試みている。

(2) C16 ペプチド (KAFDITYVRLKF、マウスラミニン  $\gamma 1$  鎖 139-150) はラミニン  $\gamma 1$  鎖 LN ドメインに位置する配列であり、細胞接着、血管新生、細胞遊走、*in vivo* でマウスメラノーマ細胞 B16F10 の肺転移の促進活性を示すことが報告されているが、C16 が結合する受容体や、生物活性に必要なアミノ酸残基は同定されていない。そこで C16 のアミノ酸残基を N、C 末端から 1 残基ずつ短縮した短縮ペプチド (C16a  $\sim$  C16m)、各アミノ酸残基を 1 残基ずつアラニンに置換したアラニン置換ペプチド (C16A1  $\sim$  C16A12) を合成して、プレートコート法を用いて、細胞接着活性、EDTA およびヘパリンによる細胞接着阻害効果、神経突起伸長活性を評価した。また、ゼラチンゼイモグラフィーを用いてマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の分泌促進活性を評価した。C16 短縮ペプチドを用いて、ヒト皮膚線維芽細胞 (HDF) の細胞接着活性を評価したところ、N 末端から 3 残基まで短縮した C16c、C 末端から 1 残基短縮した C16i までは活性が維持された。接着活性を示したペプチドに EDTA、ヘパリンの細胞接着阻害効果を評価したところ、全てのペプチドの細胞接着がヘパリンで阻害され、C16c 以外のペプチドが EDTA でも阻害された。Phe<sup>3</sup> は二価陽イオンに関連する受容体結合に重要であることが示唆された。一方、C16 アラニン置換ペプチドを用いて、細胞接着活性 (Asp<sup>4</sup>、Thr<sup>6</sup>、Tyr<sup>7</sup>、Arg<sup>9</sup>、Lys<sup>11</sup>)、MMP 分泌促進活性 (Lys<sup>1</sup>、Asp<sup>4</sup>、Ile<sup>5</sup>、Thr<sup>6</sup>、Arg<sup>9</sup>、Lys<sup>11</sup>)、神経突起伸長活性 (Phe<sup>3</sup>、Asp<sup>4</sup>、Thr<sup>6</sup>、Val<sup>8</sup>、Leu<sup>10</sup>、Phe<sup>12</sup>) に重要なアミノ酸残基を同定できた。C16 ペプチドの Ala scan の結果を元に、Phe<sup>3</sup>、Tyr<sup>7</sup> を光親和性標識 (trifluoromethyl-phenyldiazirine、benzophenone) したアミノ酸に置換し、N 末端に PEG リンカーを介してビオチン標識したペプチドをデザイン・合成した。これらのペプチドを HDF に作用させて、アビジンビーズを用いた pull-down assay を行い、SDS-PAGE、Western blotting で分析したところ、C16 と特異的に結合したと思われるタンパク質が検出できた。SDS-

PAGE のバンドを切り出し、受託サービスを利用したところ、複数の候補タンパク質が見出されたため、同定を試みている。

(3) 著者らが以前に報告した、インテグリン  $\alpha 6\beta 1$  結合ペプチド A2G10 (SYWYRIEASRTG、マウスラミニン  $\alpha 2$  鎖 2223-2234) の構造活性相関研究を行った。A2G10 ペプチドは、ラミニン  $\alpha 2$  鎖の G ドメインに位置する配列であり、強い細胞接着活性を示し、インテグリン  $\alpha 6\beta 1$  に特異的に結合することが報告されている。近年、インテグリン  $\alpha 6\beta 1$  は幹細胞の万能性の維持に重要な役割を果たしていることが示唆されており、特異的リガンドの開発を目的に A2G10 ペプチドの構造活性相関研究を行い、インテグリン  $\alpha 6\beta 1$  に結合するペプチドの低分子化を試みた。C 末端及び N 末端から 1 残基ずつ欠損させたペプチド (A2G10Nd1~4、A2G10Cd1~4) また 1 残基ずつ Ala および Gly に置換したペプチドをデザインした。それぞれのペプチドの N 末端には 2 残基の Gly スペースを介して Cys 残基を付加させて合成し、マレイミド基を付加したキトサンとペプチドを反応させてペプチド-キトサン酸複合体を作成し、ヒト皮膚線維芽細胞 (HDF) を用いて接着活性を評価した。抗インテグリン抗体による細胞接着阻害効果を評価して、受容体を同定した。C 末端及び N 末端から 1 残基ずつ欠損させたペプチドを用いて、活性中心が A2G10min (YWYRIEAS) であることを明らかにした。A2G10min の Ala 置換ペプチド (A2G10A1~A6、A8) および Gly 置換ペプチド (A2G10minG1~G8) を用いて細胞接着活性を評価し、Tyr<sup>1</sup>、Trp<sup>2</sup>、Tyr<sup>3</sup>、Ile<sup>5</sup>、Glu<sup>6</sup> のアミノ酸残基が重要であることを明らかにした。Ala<sup>7</sup>、Ser<sup>8</sup> は、Ala、Gly いずれに置換しても活性が低下しなかったことから、A2G10min 誘導体 A2G10minX (YWYRIEGG) と、A2G10minX の C 末端を欠損させたペプチド (A2G10minY、Z) をデザイン・合成した。A2G10minZ はインテグリン  $\alpha 6\beta 1$  を介した細胞接着活性を示すことが明らかとなり、12 残基の A2G10 ペプチドを YWYRIE (マウスラミニン  $\alpha 2$  鎖 2224-2229) の 6 残基まで短縮することができた。現在、最少配列の環化や分子プローブとしての応用を検討している。

(4) 著者らが以前に報告した、 $\alpha$ -ジストログリカン ( $\alpha$ DG) 結合ペプチド A2G80 (VQLRNGFPYFSY、マウスラミニン  $\alpha 2$  鎖 2812-2823) の構造活性相関研究を行った。ジストログリカン (DG) は、骨格筋において細胞骨格と基底膜を結ぶ分子軸として機能している膜タンパク質である。DG は  $\alpha$  と  $\beta$  の 2 つのサブユニットからなり、 $\alpha$ DG は細胞外サブユニットとして、ラミニンなどと結合する機能を担っている。A2G80 の Ala 置換ペプチド (A2G80A1~A12) を合成し、円二色性スペクトルを測定して 2 次構造を推定した。また、ビオチン化ペプチドを合成し、培養細胞より精製した  $\alpha$ DG との結合能を酵素免疫測定法で評価した。さらに、ラミニンの X 線結晶解析結果を視覚化し、タンパク質表面に露出しているアミノ酸側鎖を同定した。円二色性スペクトルを比較したところ、Asn<sup>5</sup>、Phe<sup>7</sup>、Pro<sup>8</sup>、Tyr<sup>9</sup>、Phe<sup>10</sup>、Ser<sup>11</sup>、Tyr<sup>12</sup> を Ala に置換したペプチドは、A2G80 のスペクトルと異なる波形を示した。これらのペプチドは構造を維持するために必要なアミノ酸残基であると考えられる。ペプチドと  $\alpha$ DG との酵素免疫測定法の結果では、Val<sup>1</sup>、Gln<sup>2</sup>、Arg<sup>4</sup>、Gly<sup>6</sup>、Pro<sup>8</sup>、Tyr<sup>9</sup>、Tyr<sup>12</sup> を Ala に置換したペプチドの  $\alpha$ DG 結合活性が消失した。これらのペプチドは  $\alpha$ DG との結合に関与するアミノ酸残基であると考えられる。また、ラミニン  $\alpha 2$  鎖の X 線結晶解析の結果より、タンパク質表面には、Arg<sup>4</sup>、Asn<sup>5</sup>、Phe<sup>7</sup>、Tyr<sup>9</sup>、Tyr<sup>12</sup> が露出していることが明らかとなった。A2G80 の Arg<sup>4</sup> 残基は、*in vitro* だけでなく、実際のタンパク質でも  $\alpha$ DG との結合に深く関与していることが示唆された。リポソームに結合させ、ターゲティングプローブとしての応用を検討している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Kumai Jun, Yamada Yuji, Hamada Keisuke, Katagiri Fumihiko, Hozumi Kentaro, Kikkawa Yamato, Nomizu Motoyoshi   | 4. 巻<br>25                |
| 2. 論文標題<br>Identification of active sequences in human laminin 5 G domain   | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Peptide Science  | 6. 最初と最後の頁<br>-           |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/psc.3218  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-                 |
| 1. 著者名<br>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<br>9                 |
| 2. 論文標題<br>Characterization of dystroglycan binding in adhesion of human induced pluripotent stem cells to laminin-511 E8 fragment  | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>-           |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-019-49669-x  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Hozumi Kentaro, Teranishi Yui, Enomoto Sayaka, Katagiri Fumihiko, Kikkawa Yamato, Nomizu Motoyoshi  | 4. 巻<br>33                |
| 2. 論文標題<br>Identification of specific integrin cross-talk for dermal fibroblast cell adhesion using a mixed peptide-chitosan matrix   | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Biomaterials Applications  | 6. 最初と最後の頁<br>893 ~ 902   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1177/0885328218823457  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Negishi Yoichi, Hamano Nobuhito, Sato Hinako, Katagiri Fumihiko, Takatori Kyohei, Endo-Takahashi Yoko, Kikkawa Yamato, Nomizu Motoyoshi   | 4. 巻<br>41                |
| 2. 論文標題<br>Development of a Screening System for Targeting Carriers Using Peptide-Modified Liposomes and Tissue Sections  | 5. 発行年<br>2018年           |
| 3. 雑誌名<br>Biological and Pharmaceutical Bulletin  | 6. 最初と最後の頁<br>1107 ~ 1111 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1248/bpb.b18-00151   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-                 |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>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<br>8       |
| 2. 論文標題<br>Internalization of CD239 highly expressed in breast cancer cells: a potential antigen for antibody-drug conjugates  | 5. 発行年<br>2018年 |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-018-24961-4   | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-       |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Kikkawa Yamato, Sugawara Yumika, Harashima Nozomi, Fujii Shogo, Ikari Kazuki, Kumai Jun, Katagiri Fumihiko, Hozumi Kentaro, Nomizu Motoyoshi | 4. 巻<br>23              |
| 2. 論文標題<br>Identification of laminin 5 short arm peptides active for endothelial cell attachment and tube formation                                    | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Peptide Science   | 6. 最初と最後の頁<br>666 ~ 673 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/psc.2987   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-               |

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>F. Katagiri   |
| 2. 発表標題<br>Amino acid sequence requirements of laminin 2 chain peptide A2G80 (VQLRNGFPYFSY) for -dystroglycan binding. |
| 3. 学会等名<br>35th European Peptide Symposium (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|                                      |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>片桐 文彦                     |
| 2. 発表標題<br>マウスラミニン 3鎖N末端領域の生物活性部位の同定 |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第139年会               |
| 4. 発表年<br>2019年                      |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Katagiri F, Mori K, Hozumi K, Kikkawa Y, and Nomizu M.                               |
| 2. 発表標題<br>Effect of racemic amyloidogenic peptides on Phosphorylation of Focal Adhesion Kinase |
| 3. 学会等名<br>25th American Peptide Symposium (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>F. Katagiri, Y. Fukasawa, J. Kumai, K. Hozumi, Y. Kikkawa, M. Nomizu  |
| 2. 発表標題<br>Structure-activity relationship study for -dystroglycan binding peptide A2G80 derived from mouse laminin 2 chain sequence |
| 3. 学会等名<br>ASCB/EMBO 2017 meeting (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>片桐 文彦、森 香子、保住建太郎、吉川 大和、野水 基義 |
| 2. 発表標題<br>アミロイド様線維形成ペプチドのシグナル伝達に与える影響  |
| 3. 学会等名<br>日本ケミカルバイオロジー学会 第12回年会        |
| 4. 発表年<br>2017年                         |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Katagiri F, Fukasawa Y, Kumai J, Hozumi K, Kikkawa Y, and Nomizu M.   |
| 2. 発表標題<br>Structure-activity relationship study For -dystroglycan binding peptide A2G80 derived from mouse laminin 2 chain sequence |
| 3. 学会等名<br>第54回日本ペプチド討論会   |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>片桐 文彦、深澤 由佳、熊井 準、保住建太郎、吉川 大和、野水 基義 |
| 2. 発表標題<br>-ジストログリカン結合ペプチドA2G80の構造活性相関研究      |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第138年会                        |
| 4. 発表年<br>2018年                               |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Katagiri F, Hashidume M, Midorikawa N, Hiraoka S, Kimura K, Takayanagi R, Hozumi K, Kikkawa Y, Nomizu M, Yamada Y. |
| 2. 発表標題<br>Identification of biologically active site in mouse laminin 3B chain N terminal region                             |
| 3. 学会等名<br>ASCB/EMBO 2019 meeting (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Katagiri F, Kimura K, Takayanagi R, Yamada Y.   |
| 2. 発表標題<br>The anti-fibrosis peptide acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro-OH (AcSDKP) increases laminin 4 chain gene expression in rat kidney fibroblasts. |
| 3. 学会等名<br>ASCB/EMBO 2018 meeting (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

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

〔取得〕 計0件

〔その他〕

東京薬科大学薬学部医療薬学科臨床薬効解析学教室  
<http://www.ps.toyaku.ac.jp/yakokaiseki/>

researchmap  
<https://researchmap.jp/FumihikoKatagiri>

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                        | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                | 備考 |
|-------|--|--------------------------------------|----|
| 連携研究者 | 保住 建太郎<br><br>(HOZUMI Kentaro)<br><br>(10453804) | 東京薬科大学・薬学部・講師<br><br><br><br>(32659) |    |