

令和 6 年 6 月 28 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06563

研究課題名(和文) ラミニン活性ペプチドを用いた機能性バイオマテリアルの創製

研究課題名(英文) Development of functional biomaterials using laminin active peptides

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：インテグリン  $\alpha$ 5に高い結合性を示すRGD(Arg-Gly-Asp)X1X2配列を含むラミニン5鎖のペプチドを同定し、これを用いたペプチド-マトリックスがiPS細胞の培養に有効であることをみいだした。ラミニン5鎖の活性ペプチドhA5G18(DDFVFYVGGYPS)が、アミロイド線維を形成することにより細胞接着活性を示すことを解明し、そのアミロイド線維形成のコア配列を用いて機能性アミロイド線維を創製しバイオマテリアルとしての有用性を示した。弾性線維を形成するエラスチン由来のペプチドの重合体にラミニン活性ペプチドを結合し、熱応答性ペプチド-マトリックスの開発を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ラミニン活性ペプチドを用いたペプチド-マトリックスがiPS細胞や神経幹細胞など様々な細胞の培養や分化誘導を目的としたバイオマテリアルとして有用であることを示した。これらの結果は人工基底膜の創製につながるものである。また、ラミニンペプチドを固定化したエラスチン様ペプチドは熱応答性で、バイオマテリアル分野での応用が期待される。アミロイド線維を形成するペプチドは自己会合性バイオマテリアルを作成する上で重要なツールとなるものである。

研究成果の概要(英文)：We identified a peptide of the laminin 5 chain containing the RGD (Arg-Gly-Asp) X1X2 sequence that shows high binding affinity to integrin  $\alpha$ 5, and found that a peptide-matrix using this peptide is effective for culturing iPS cells. We clarified that the active peptide of the laminin 5 chain, hA5G18 (DDFVFYVGGYPS), exhibits cell adhesion activity by forming amyloid fibrils, and created functional amyloid fibrils using the core sequence of the amyloid fibril formation, demonstrating its usefulness as a biomaterial. We developed a thermoresponsive peptide-matrix by binding laminin active peptides to a polymer of elastin-derived peptides that form elastic fibers.

研究分野：生化学

キーワード：バイオマテリアル 細胞接着 ペプチド ラミニン 基底膜 インテグリン

## 1. 研究開始当初の背景

再生医療や組織工学の発展に伴い、様々なバイオマテリアルの開発が盛んに行われてきている。発生や再生を制御するためには細胞外マトリックス、特に多機能な基底膜を模倣することが理想的とされる。これまで、マウス腫瘍由来の抽出基底膜の「マトリゲル」が組織・細胞工学実験に汎用されてきたが、実際の臨床応用は不可能であり、マトリゲルと同等な作用を持つ機能性バイオマテリアルの開発が望まれてきた。コラーゲンやラミニンなどの基底膜成分やその組換え体、ペプチドゲルなど様々なものが開発されているが、安全性や機能性に優れ基底膜を模倣した合成バイオマテリアルの開発には至っていない。

## 2. 研究の目的

個体の発生や再生において最も重要な細胞外環境を提供する基底膜を模倣したバイオマテリアルは、再生医療を目的とした組織工学において必須のもので、基底膜の主要タンパク質であるラミニンはすでに iPS 細胞の培養に汎用されている。我々は長年にわたりラミニンの機能部位の解明を 3000 種類以上の合成ペプチドを用いて網羅的に行い、約 100 種類の活性ペプチドを同定してきた。また、活性ペプチドを高分子マトリックスに結合させたペプチド-マトリックスが細胞培養の足場材料として有用であることを示してきた。本研究は、我々が同定した受容体特異的に作用するラミニン活性ペプチドを複数種類混合して固定化したペプチド-マトリックスを作製し、機能性バイオマテリアルとして応用することを目的としている。この機能性バイオマテリアルは、iPS 細胞や ES 細胞の培養および分化誘導、3 次元培養や器官培養を可能にするもので、組織工学や再生医療の発展に大きく寄与するものである。

## 3. 研究の方法

本研究期間内に、我々が構築した 3000 種類以上のラミニンペプチドからなるライブラリーから見出された細胞接着活性を有する約 100 種類の活性ペプチドの中で顕著な活性を示す 50 種類を酸性多糖のアルギン酸に結合し、塩基性のキトサンとポリイオンコンプレックスを形成させて安定なペプチド-マトリックスを作製する。本マトリックスは、作製操作が簡便で、ポリイオンコンプレックスが安定なため長期培養への応用が可能である。また、酸性多糖側に固定化されたペプチドに細胞が接着するため、マトリックスへの非特異的な相互作用が少なく、ペプチドとの相互作用が向上する。次に、細胞接着活性の強いものを見出し、受容体の同定と詳細な生物活性の解析を行い、作用の違いによりグループ分けを行う。また、各グループで最も強い活性のペプチド-マトリックスの最適化を、構造活性相関によるペプチドの最適化、長さや物性の検討によるスペーサーの最適化、多糖の種類や架橋度の検討によるマトリックスの硬さや物性の最適化の 3 方面から行う。これらの最適化はすでに実行中で結果も得られている。最適化されたペプチド-マトリックスやそれらを混合した混合ペプチド-マトリックスを用いて、様々な生物活性を評価する。受容体の異なるペプチドを混合してマトリックスに固定化することにより、生物活性が飛躍的に上昇することはすでに報告済みである。これら一

連の研究ではラミニンをコントロールにおき、線維芽細胞、上皮細胞、神経細胞などの培養実験、唾液腺などの器官培養実験により評価し、機能性バイオマテリアルとして組織工学分野に応用する。さらに、上記の活性ペプチド-マトリックスを用いて、神経幹細胞や iPS 細胞の接着および分化増殖に与える影響を評価する。ペプチドをプレートにコートし、iPS 細胞の接着および増殖に与える影響を約 100 種類のペプチドを用いて調べたところ、いくつかのペプチドが iPS 細胞の接着を促進することが分かった[2]。また、ラミニン活性ペプチドをアルギン酸-キトサンのポリオンコンプレックスマトリックスに固定化したいくつかのペプチド-マトリックスが iPS 細胞の接着を促進し、長期培養が可能であることを示す結果も得られてきている。本実験では、すでに iPS 細胞の培養に汎用されているラミニン-511 およびその組換え体をコントロールに用い、ペプチド-マトリックスの iPS 細胞の接着、未分化のままでの長期培養の有効性を評価する。最適化したペプチド-マトリックスを iPS 細胞培養のための機能性バイオマテリアルとして開発し、再生医療分野への応用をめざす。

本研究課題で目的としている人工基底膜の開発研究を、当初の予定どおりに、我々が同定したラミニン活性ペプチドを高分子多糖に固定化したペプチド-マトリックスを用いて行う。我々が構築した約 3000 種類のラミニンペプチドからなるライブラリーから見出された細胞接着活性を有する約 300 種類の活性ペプチドの中でペプチド-マトリックスにした場合に顕著な活性を示すペプチドを再評価する。このペプチド-マトリックスでの再評価が完了し次第、アガロース、アルギン酸、キトサンなどの多糖に結合し、ペプチド-マトリックスを作製する。次に、細胞接着活性の強いものを見出し、受容体の同定と詳細な生物活性の解析を行い、作用の違いによりグループ分けを行う。また、各グループで最も強い活性のペプチド-マトリックスの最適化を、構造活性相関によるペプチドの最適化、長さや物性の検討によるスパーサーの最適化、多糖の種類や架橋度の検討によるマトリックスの硬さや物性の最適化の 3 方面から行う。最適化されたペプチド-マトリックスやそれらを混合した混合ペプチド-マトリックスを用いて、様々な生物活性を評価する。これら一連の研究ではラミニンとマトリゲルをコントロールにおき、線維芽細胞、上皮細胞、神経細胞などの培養実験、唾液腺などの器官培養実験により評価し、人工基底膜ともいえる全く新しい医用材料の創製を行い、バイオマテリアルとして応用していく。

#### 4 . 研究成果

個体の発生や再生において細胞外環境を提供する基底膜を模倣したバイオマテリアルは、再生医療を目的とした組織工学において必須のものである。我々は長年にわたり基底膜の主要成分のラミニンの機能部位の解明を 3000 種類以上の合成ペプチドを用いて網羅的に行い、約 100 種類の活性ペプチドを同定してきた。また、活性ペプチドを高分子多糖マトリックスに結合させたペプチド-マトリックスが細胞培養の足場材料として有用であることを示してきた。本研究は、我々が同定したラミニン活性ペプチドを複数種類混合して固定化したペプチド-マトリックスの機能性バイオマテリアルとしての応用を目的としている。本研究では、これまでの実験において活性のあった約 100 種類のペプチドの中でペプチド-マトリックスにした場合に顕著な活性を示すペプチドを再評価し、約 10 種類のペプチドを得た。この 10 種類に関して様々な細胞を用いて細胞接着や培養の評価を行った。各ペプチドの混合比によって活性の違いが確認された。今

回の研究結果では、シンデカンに特異的に結合する AG73 (RKRLQVQLSIRT) と  $\alpha 2 \beta 1$  インテグリンに特異的に結合する EF1 (DYATLQLQEGRLHFMFDLG) を 1 : 9 のモル比でキトサンマトリックスに結合させたときに時に最も強く細胞接着や細胞伸展が促進されることが確認された。今後ペプチドの混合比をさらにシステマティックに替えていくことにより、最適化が進められることが確認できた。

インテグリン  $\alpha 5 \beta 1$  に高い結合性を示す RGD (Arg-Gly-Asp)  $X_1X_2$  配列を含むラミニン  $\alpha 5$  鎖のペプチドを同定し、これを用いたペプチド-マトリックスが iPS 細胞の培養に有効であることをみだし、*FASEB J* 誌に報告した。RGD 配列はインテグリン結合モチーフとして広く知られていおり、インテグリンサブタイプの中でも、 $\alpha 1 \beta 1$ 、 $\alpha 3 \beta 1$ 、 $\alpha 5 \beta 1$ 、 $\alpha 6 \beta 1$ 、 $\alpha 8 \beta 1$ 、 $\alpha 11 \beta 3$  の 8 種類に結合することが知られていた。RGD がこれらのサブタイプの認識をどのように区別しているのかについては完全には明らかになっていない。これまでの研究においても、RGD 含有ペプチドでインテグリン  $\alpha 3 \beta 1$  への結合は見られるものの、他のサブタイプへの結合は確認されていなかった。人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) の接着を促進する RGD ペプチドが存在する一方で、ある RGD ペプチドは iPS 細胞にほとんど活性を示さないことにヒントを得て、RGD の周辺配列に iPS 細胞の接着に重要なアミノ酸を検討した結果、iPS 細胞の発現するインテグリン  $\alpha 5 \beta 1$  への結合には、RGD に続く特定の 2 残基  $X_1X_2$  (VF (バリン-フェニルアラニン) または NY (アスパラギン-チロシン)) の存在が必要であることを明らかにした。そして、iPS 細胞をはじめとするある種の細胞は、インテグリン  $\alpha 5 \beta 1$  を発現している一方、RGD 単独でも結合できる  $\alpha 3 \beta 1$  を持たないため、その接着には RGD $X_1X_2$  配列が必要であるということがわかった。さらに、 $X_1X_2$  残基の網羅的なアミノ酸置換により、 $X_1$  として T (スレオニン) が最も適していること、 $X_2$  においては芳香族性が重要で、F、Y、W (トリプトファン) の中でも F が最も適していることを見出し、最適な配列として RGDTF を同定し、*Biol Pharm Bull* 誌に報告した。RGDTF ペプチドは iPS 細胞をはじめとするインテグリン  $\alpha 5 \beta 1$  依存的な細胞に対する接着因子として、細胞培養基材や生体材料の開発など、様々な応用が期待される。

ラミニン  $\alpha 5$  鎖の G ドメイン由来の活性ペプチドに注目し、アミロイド線維を形成することにより細胞接着活性を示すメカニズムを解明し、そのアミロイド線維形成のコア配列を同定するとともに、そのコア配列を用いて機能性アミロイド線維を創製しバイオマテリアルとしての有用性を示し、*Molecule* 誌に報告した。ヒトラミニン  $\alpha 5$  鎖 G ドメインの生物学的に活性な配列が、113 種類のペプチドを用い、細胞接着活性をペプチドをプレートにコートする方法 (ペプチドコート法) とペプチドを多糖マトリックスに結合させる方法 (ペプチドマトリックス法) で評価することにより同定されてきた。その中で、ペプチドコート法のみで細胞接着活性を示す 2 種類のペプチド、hA5G18 (DDFVYVGGYPS) と hA5G26 (LDGTGFARISFD) に注目し、コンゴレッド評価や透過電子顕微鏡で解析し、hA5G18 がアミロイド様線維を形成し、細胞接着を促進することを見出した。次に、hA5G18 の deletion 実験やアラニン置換実験から、FVYVGGYPS が細胞接着活性の、FVYV がアミロイド線維形成の最小配列であることを見出した。FVYV はアミロイド線維を形成するが細胞接着活性を示さない。次に、FVYV に細胞接着活性ペプチドや塩基性アミノ酸を修飾し、機能性アミロイド線維のデザインを行ったところ、アルギニンやリジンなどの塩基性アミノ酸を修飾することによりインテグリン  $\alpha 1 \beta 1$  を介した細胞接着活性を有するアミロイド線維の創製に成功した。FVYV は、機能的なアミロイ

ド様線維を設計するためのプラットフォームともいえるコア配列として用いることが可能で、細胞の足場材料のバイオマテリアルの開発に有用であることが示された。本研究において見出されたアミロイド繊維を形成することによりインテグリンを介した細胞接着を示すメカニズムは細胞接着機構の解析に新たな知見を与えるものであるとともに、hA5G18 ペプチドはラミニンの機能解明に有用である。また、FVFYV ペプチドは、アミロイド繊維のコア配列として用いることができ、新たなバイオマテリアルの開発研究に寄与できるものである。

マトリックス部分に注目し、弾性線維を形成するタンパク質のエラスチン由来のペプチドの重合体である熱応答性のポリマーを高分子多糖に代わるマトリックスとして用いて、ペプチド-マトリックスの研究を行った。このエラスチン様ペプチドは、低い温度で溶解し、高い温度で凝集してコアセルベートを形成する。5種類の代表的なラミニン活性ペプチドをエラスチン様ペプチドに結合した複合体の熱応答性を物理化学的に解析し、溶解する温度と凝集してコアセルベートを形成する温度を解明し、バイオマテリアルへの応用方法を検討し、細胞接着活性を評価した。ヒトの体温と同じ 37 度以上でコアセルベートを形成し、細胞に対して受容体特異的に結合するラミニン活性ペプチドとエラスチン様ペプチドの複合体を開発することに成功した。これらはバイオマテリアルとしての応用が期待され、*Biomacromolecule* 誌に報告した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 4件）

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Yamada Yuji, Onda Toru, Hamada Keisuke, Kikkawa Yamato, Nomizu Motoyoshi   | 4. 巻<br>45                    |
| 2. 論文標題<br>Octa-arginine and Octa-lysine Promote Cell Adhesion through Heparan Sulfate Proteoglycans and Integrins   | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>Biological and Pharmaceutical Bulletin   | 6. 最初と最後の頁<br>207 ~ 212       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1248/bpb.b21-00791  | 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>Katagiri Fumihiko, Ueo Daisuke, Okubo-Gunge Yumi, Usui Aya, Kuwatsuka Sayaka, Mine Yoshiko, Hamada Keisuke, Fujiwara Sakuhei, Sasaki Takako, Nomizu Motoyoshi, Utani Atsushi | 4. 巻<br>2                     |
| 2. 論文標題<br>Fibulin-4 Accelerates Amyloid Formation by Binding with a Keratin 5 Peptide Fragment  | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>JID Innovations  | 6. 最初と最後の頁<br>100114 ~ 100114 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.xjidi.2022.100114  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Yamada Yuji, Onda Toru, Hagiuda Ayami, Kan Ryuji, Matsunuma Masumi, Hamada Keisuke, Kikkawa Yamato, Nomizu Motoyoshi   | 4. 巻<br>36                    |
| 2. 論文標題<br>RGDX1X2 motif regulates integrin v 5 binding for pluripotent stem cell adhesion   | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>The FASEB Journal  | 6. 最初と最後の頁<br>e22389          |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1096/fj.202200317R  | 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>Yamada Yuji, Onda Toru, Hamada Keisuke, Kikkawa Yamato, Nomizu Motoyoshi   | 4. 巻<br>45                    |
| 2. 論文標題<br>Effect of Amino Acid Substitution on Cell Adhesion Properties of Octa-arginine  | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>Biological and Pharmaceutical Bulletin   | 6. 最初と最後の頁<br>1537 ~ 1543     |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1248/bpb.b22-00430  | 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>Zhang Guangrui, Yamada Yuji, Kumai Jun, Hamada Keisuke, Kikkawa Yamato, Nomizu Motoyoshi   | 4. 巻<br>27                |
| 2. 論文標題<br>Structural Requirement of hA5G18 Peptide (DDFVYVGGYPS) from Laminin 5 Chain for Amyloid-like Fibril Formation and Cell Adhesion | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Molecules  | 6. 最初と最後の頁<br>6610 ~ 6610 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/molecules27196610  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Yamada Yuji, Onda Toru, Wada Yuri, Hamada Keisuke, Kikkawa Yamato, Nomizu Motoyoshi                                  | 4. 巻<br>8                 |
| 2. 論文標題<br>Structure Activity Relationships of RGD-Containing Peptides in Integrin $\alpha$ 5 $\beta$ 1-Mediated Cell Adhesion | 5. 発行年<br>2023年           |
| 3. 雑誌名<br>ACS Omega  | 6. 最初と最後の頁<br>4687 ~ 4693 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1021/acsomega.2c06540   | 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>Yamada Y, Onda T, Hamada K, Kikkawa Y, Nomizu M.  | 4. 巻<br>45            |
| 2. 論文標題<br>Octa-arginine and Octa-lysine Promote Cell Adhesion through Heparan Sulfate Proteoglycans and Integrins. | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>Biol. Pharm. Bull   | 6. 最初と最後の頁<br>207-212 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1248/bpb.b21-00791.  | 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>Matsunuma Masumi, Kan Ryuji, Yamada Yuji, Hamada Keisuke, Kanagawa Motoi, Nomizu Motoyoshi, Kikkawa Yamato                    | 4. 巻<br>13          |
| 2. 論文標題<br>Chain-specificity of laminin 1-5 LG45 modules in the recognition of carbohydrate-linked receptors and intramolecular binding | 5. 発行年<br>2023年     |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>10430 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-023-37533-y  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Yano Yusuke, Tada Rui, Hamano Nobuhito, Haruta Kenshin, Kobayashi Tomomi, Sato Masahiro, Kikkawa Yamato, Endo-Takahashi Yoko, Nomizu Motoyoshi, Negishi Yoichi | 4. 巻<br>521                   |
| 2. 論文標題<br>Development of a concise and reliable method for quantifying the antibody loaded onto lipid nanoparticles modified with Herceptin                             | 5. 発行年<br>2023年               |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Immunological Methods   | 6. 最初と最後の頁<br>113554 ~ 113554 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jim.2023.113554  | 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>Truong Anh T., Lee Shin-Jae, Hamada Keisuke, Kiyomi Anna, Guo Hao, Yamada Yuji, Kikkawa Yamato, Okamoto Curtis T., Nomizu Motoyoshi, MacKay J. Andrew | 4. 巻<br>N/A       |
| 2. 論文標題<br>Synergy between Laminin-Derived Elastin-like Polypeptides (LELPs) Optimizes Cell Spreading   | 5. 発行年<br>2024年   |
| 3. 雑誌名<br>Biomacromolecules   | 6. 最初と最後の頁<br>N/A |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1021/acs.biomac.4c00144  | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する      |

[学会発表] 計20件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 6件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>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<br>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<br>第54回 日本結合組織学会学術大会            |
| 4. 発表年<br>2022年                         |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>恩田徹、山田雄二、濱田圭佑、吉川大和、野水基義          |
| 2. 発表標題<br>オクタアルギニン-およびオクタリジン-マトリックスの細胞接着活性 |
| 3. 学会等名<br>第54回 日本結合組織学会学術大会                |
| 4. 発表年<br>2022年                             |



|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山田雄二、恩田徹、萩生田彩水、濱田圭佑、吉川大和、野水基義                             |
| 2. 発表標題<br>RGDX1X2配列のX1X2残基が人工多能性幹細胞のインテグリン $\alpha$ 5を介した細胞接着に必要である |
| 3. 学会等名<br>第54回 日本結合組織学会学術大会   |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>佐々木愛理、板谷祐紀、濱田圭祐、中島康介、三浦剛、吉川大和、濱野展人、高橋葉子、田中浩揮、秋田英万、野水基義、根岸洋一 |
| 2. 発表標題<br>ジストログリカン親和性ペプチドを介した筋ターゲティング型脂質ナノ粒子の開発                       |
| 3. 学会等名<br>創剤フォーラム 第27回 若手研究会  |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Yuji Yamada, Toru Onda, Yuri Wada, Keisuke Hamada, Yamato Kikkawa, and Motoyoshi Nomizu |
| 2. 発表標題<br>Sequence-activity relationship analysis of integrin $\alpha$ 5-binding RGD peptides     |
| 3. 学会等名<br>第59回 ペプチド討論会 (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Guangrui Zhang, Yuji Yamada, Jun Kumai, Keisuke Hamada, Yamato Kikkawa, and Motoyoshi Nomizu |
| 2. 発表標題<br>FVFYV from laminin $\alpha$ 5 chain as a template for amyloid-like fibrils                   |
| 3. 学会等名<br>第59回 ペプチド討論会 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Toru Onda, Keisuke Hamada, Yamato Kikkawa, Motoyoshi Nomizu, and Yamato Yamada |
| 2. 発表標題<br>Evaluation of cell adhesion properties of XR8-matrices                         |
| 3. 学会等名<br>第59回 ペプチド討論会（国際学会）   |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>松沼真澄、管龍史、濱田圭佑、山田雄二、野水基義、吉川大和 |
| 2. 発表標題<br>ラミニン 鎖LG4-5モジュールの機能的多様性の解明   |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会 第143年会                 |
| 4. 発表年<br>2023年                         |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山田雄二、吉田智浩、濱田圭佑、吉川大和、野水基義        |
| 2. 発表標題<br>ラミニンペプチドを修飾したアガロースゲルを用いた三次元細胞培養 |
| 3. 学会等名<br>第53回 日本結合組織学会学術大会               |
| 4. 発表年<br>2021年                            |

|                                 |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名<br>吉川大和、濱田圭佑、山田雄二、野水基義  |
| 2. 発表標題<br>糸球体基底膜におけるラミニン 2鎖の機能 |
| 3. 学会等名<br>第53回 日本結合組織学会学術大会    |
| 4. 発表年<br>2021年                 |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Y. Yamada, T. Onda, K. Hamada, Y. Kikkawa, and M. Nomizu |
| 2. 発表標題<br>Cell adhesion activity of octaarginine                   |
| 3. 学会等名<br>第56回 ペプチド討論会   |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>T. Onda, Y. Yamada, A. Hagiuda, K. Hamada, Y. Kikkawa, and M. Nomizu                           |
| 2. 発表標題<br>Identification of RGD-containing sequences that promote induced pluripotent stem cell adhesion |
| 3. 学会等名<br>第56回 ペプチド討論会   |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山田雄二、萩生田彩水、恩田徹、瀧田圭佑、吉川大和、野水基義                        |
| 2. 発表標題<br>RGDに続く2残基はインテグリン $\alpha$ 5への結合を制御し、ヒト多能性幹細胞の接着を促進する |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会 第142年会   |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>恩田徹、瀧田圭佑、吉川大和、野水基義、山田雄二                            |
| 2. 発表標題<br>オクタアルギニンとオクタリジンはヘパラン硫酸プロテオグリカンとインテグリンを介して細胞接着を促進する |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会 第142年会                                       |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>和田悠里、恩田徹、萩生田彩水、濱田圭佑、吉川大和、野水基義、山田雄二        |
| 2. 発表標題<br>インテグリン $\alpha 5$ に結合するRGD含有ペプチドの構造活性相関研究 |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会 第142年会                              |
| 4. 発表年<br>2022年                                      |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>野水基義  |
| 2. 発表標題<br>Development of cell adhesive peptide-agarose matrices for biomaterial             |
| 3. 学会等名<br>The 19th Akabori Conference (Japanese-German Symposium on Peptide Science) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>M. Nomizu, Y. Yamada, K. Hamada, and Y. Kikkawa                             |
| 2. 発表標題<br>Development of cell adhesive peptide-polysacchride matrices for biomaterial |
| 3. 学会等名<br>13th International Peptide Symposium (国際学会)                                 |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Y. Yamada, T. Onda, A. Hagiuda, R. Kan, M. Matsunuma, K. Hamada, Y. Kikkawa, and M. Nomizu |
| 2. 発表標題<br>RGDX1X2 motif regulates integrin $\alpha 5$ -mediated cell adhesion                        |
| 3. 学会等名<br>13th International Peptide Symposium (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山田雄二、恩田徹、和田悠里、濱田圭佑、吉川大和、野水基義   |
| 2. 発表標題<br>インテグリン v 5結合性細胞接着ペプチドの構造活性相関研究 |
| 3. 学会等名<br>第55回 日本結合組織学会学術大会              |
| 4. 発表年<br>2023年                           |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>野水基義                       |
| 2. 発表標題<br>細胞接着ペプチドを探索してバイオマテリアルへ応用する |
| 3. 学会等名<br>第23回 生命化学研究会（招待講演）         |
| 4. 発表年<br>2024年                       |

〔図書〕 計1件

|                               |                 |
|-------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>山田雄二、野水基義           | 4. 発行年<br>2021年 |
| 2. 出版社<br>化学同人                | 5. 総ページ数<br>7   |
| 3. 書名<br>生体分子と疾患（CSJカレントレビュー） |                 |

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

|                               |                            |               |
|-------------------------------|----------------------------|---------------|
| 産業財産権の名称<br>ペプチド化合物           | 発明者<br>山田雄二、吉川大和、野水基義、濱田圭佑 | 権利者<br>同左     |
| 産業財産権の種類、番号<br>特許、2022-182687 | 取得年<br>2022年               | 国内・外国の別<br>国内 |

〔その他〕

-

|         |                           |                       |    |
|---------|---------------------------|-----------------------|----|
| 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 |
|---------|---------------------------|-----------------------|----|

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      | University of Southern California |  |  |  |