

平成4年度(第1回)大高賞受賞記念

VI型コラーゲン：その構造，組織局在および機能

岡田保典

金沢大学医療技術短期大学部

Type VI Collagen : Its Structure, Tissue Localization and Function

Yasunori OKADA

School of Allied Medical Professions, Kanazawa University

**Keywords :** type VI collagen, structure, localization, matrix metalloproteinase

はじめに

結合組織研究の中心をなす細胞外マトリックス (ECM) は全身臓器に分布し、生体の発生・分化や細胞の接着・増殖・移動といった生理的な現象から、創傷治癒、炎症、癌細胞の浸潤・転移など種々の病的状態に深く関与している。分子生物学的手法で多種類の ECM 成分の構造が決定されるにいたり、ECM に関する研究は現在各分野で注目を集めている。コラーゲンは生体内のタンパク質の約 30% を占める ECM 主要構成成分であり、その種類も I-XVI 型までが区別されている。近年、多くの研究者により、構造決定にとどまらず生化学的性質、組織内局在および機能が次々と明らかにされている。

今回、私は「Localization of type VI collagen in the lining cell layer of normal and rheumatoid synovium」の論文<sup>1)</sup>で日本結合組織学会の第1回大高賞を受賞させていただいた。結合組織研究者の一人として身に余る光栄と感謝している。受賞論文の要旨を本学会誌に書くようにとの要請であるが、その内容の一部は「関節滑膜組織におけるコラーゲンの特徴」という点から他誌に記載したので、本論文では受賞論文との関係を含めて広い観点からVI型コラーゲンについて概説したいと思う。

I. VI型コラーゲンの構造と性質

コラーゲンは、構造と機能の違いに基づいて、(1) fibril collagens (I, II, III, V, XI 型), (2) FACIT collagens (fibril associated collagen with interrupted triple helix) (IX, XII, XIV 型), (3) short chain collagens (VIII, X 型), (4) basement membrane collagen (IV 型), (5) others (VI, VII, XIII 型) に分類されている。この分類に示す如く、VI型コラーゲンはその他の群に属するコラーゲンである。3本の異なる  $\alpha 1$  (VI),  $\alpha 2$  (VI),  $\alpha 3$  (VI) 鎖からなり、その構造は既に決定<sup>2-4)</sup>されている。VI型コラーゲン分子で最も目立つのは、中央部に位置する3本鎖構造が全体の約 20% しかなく、N 末端と C 末端部に大きな球状ドメインを有する点である。ヒトVI型コラーゲンでは、 $\alpha 1$  鎖と  $\alpha 2$  鎖はそれぞれ 336 と 335 個のアミノ酸からなる3本鎖ドメインに対し、N 末端部と C 末端部の球状ドメインはそれぞれ約 235 個と約 430 個のアミノ酸から構成されている<sup>2,3)</sup>。また、 $\alpha 3$  鎖では3本鎖ドメインは同様であるが、球状ドメインは 1804 個 (N 末端) と 803 個のアミノ酸 (C 末端) からなっている<sup>4)</sup> (Fig. 1)。これら  $\alpha$  鎖の3本鎖ドメインには、合計 11 個の Arg-Gly-Asp (RGD) 配列があり、球状ドメインとの移行部には多数のシステイン残基 (合計 26 個) が位置している<sup>2)</sup>。 $\alpha$  鎖の N 1 ( $\alpha 3$  鎖では N 1-9), C 1 および C 2

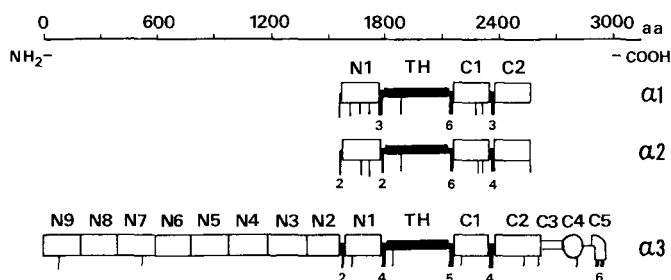


Fig. 1 Schematic diagram of the human  $\alpha 1$ (VI),  $\alpha 2$ (VI) and  $\alpha 3$ (VI) chains according to Chu et al. (EMBO J. 9: 385-393, 1990). N1 to N9, TH and C1 to C5 denote N-terminal globular domains, a triple helical segment and C-terminal globular domains, respectively. Cysteine residues (vertical lines) with additional numbers when clustered are indicated. The scale of amino acid (aa) is shown above.

の各ドメインは von Willebrand 因子のコラーゲン結合 A ドメインとの間に 15-25%の相同性を有している<sup>3,4)</sup>。同様の相同性は, cartilage matrix protein, ある種のインテグリンあるいは補体との間にも認められている。一方,  $\alpha 3$ (VI)鎖の C 末端ドメインでは, 唾液腺タンパクと相同性を示す C3 ドメイン, フィブロネクチンやテネシンの III 型反復配列と相同性をもつ C4 ドメインおよび Kunitz 型のセリンプロテナーゼインヒビター類似の配列をもつ C5 ドメインが認められている<sup>4)</sup>(Fig. 1)。また, 電気泳動上  $\alpha 1$ (VI)と  $\alpha 2$ (VI)鎖は約 140 kDa に泳動され,  $\alpha 3$ (VI)鎖は 200~260 kDa の移動度を示す<sup>5,6)</sup>。VI 型コラーゲン分子の合成・分泌における特異な点は, プロセッシングされることなく細胞内で四量体を形成後分泌されることである<sup>5)</sup>。細胞外では, 球状ドメインでの相互作用で多量体を形成して ECM に沈着する。また, 分子間には架橋は存在しないと報告されている。

VI 型コラーゲン分子は, 他のコラーゲンと異なり, 細菌性コラーゲナーゼに対して抵抗性で全く分解されない。この性質はそれぞれの  $\alpha$  鎖の場合でも同様で, 細菌性コラーゲナーゼによって限定分解を受けるにすぎない<sup>6)</sup>。両端の球状ドメインに近接して存在する多数のシステイン残基がジスルフィド結合を形成することから, 本酵素への抵抗性をもつと説明されている<sup>2)</sup>。我々は, ペプシン処理で球状ドメインの一部が

欠損した VI 型コラーゲン分子を用いて, matrix metalloproteinase (MMP-1=コラーゲナーゼ, MMP-2=72 kDa ゼラチナーゼ/IV-型コラーゲナーゼ, MMP-3=ストロムライシン-1) による分解を検討したところ, これらの酵素では全く分解されないことを認めたり。また, MMP-9=92 kDa ゼラチナーゼ/IV 型コラーゲナーゼに対しても抵抗性であった<sup>7)</sup>。本コラーゲンは, 熱安定性である ( $T_m=41\sim 62^\circ\text{C}$ ) ことが知られている。球状ドメインが MMP によって消化される可能性はあるにしても, VI 型コラーゲンは生体内では安定な ECM 成分と推定される。VI 型コラーゲン分解酵素に関する情報は, ほとんど報告がない。最近, 我々は好中球由来の種々のセリンプロテナーゼによる分解を検討した結果, これらの酵素が VI 型コラーゲンの 3 本鎖ドメインをも分解することを認めている (投稿準備中)。

## II. 組織内局在と形態

VI 型コラーゲンは, Table 1 に示す如く広く全身臓器に分布しており, 普遍的な ECM 成分といえる。しかし, 臓器内ではその局在に一定の規則が存在するようである。皮膚では, コラーゲン線維束周囲や脂肪細胞, 神経線維および毛細血管の各基底膜周囲に局在する<sup>8)</sup>。心臓においても栄養血管や心筋細胞の基底膜周囲での局在が報告されている。また, 関節軟骨や椎間板組織では軟骨細胞周囲に局限して存在する。

Table 1. Tissue localization of type VI collagen

Condition	Tissue	Reference
Physiological	Aorta	Biochem Biophys Res Commun 105: 1288, 1982; Biochemistry 23: 3675, 1984; Eur J Biochem 142: 493, 1984; Biochem J 230: 465, 1985; J Cell Sci 99: 797, 1991
	Nuchal ligament	Biochem Biophys Res Commun 105: 1288, 1982; Biochem J 220: 395, 1984; Biochemistry 23: 3675, 1984; Biochem J 230: 465, 1985; J Cell Sci 99: 797, 1991
	Skin	J Biol Chem 259: 3955, 1984; Eur J Biochem 142: 493, 1984; J Cell Sci 99: 797, 1991; J Cell Biol 107: 1995, 1988
	Kidney	J Biol Chem 259: 3955, 1984; Eur J Biochem 142: 493, 1984
	Skeletal muscle	J Biol Chem 259: 3955, 1984; Eur J Biochem 142: 493, 1984
	Cornea	Eur J Biochem 142: 493, 1984; FEBS Lett 197: 55, 1986; Dev Biol 118: 425, 1986
	Liver	Eur J Biochem 142: 493, 1984
	Intervertebral disc	Biochem J 248: 373, 1987; Ann Rheum Dis 50: 787, 1991
	Articular cartilage	Biochem J 248: 373, 1987; J Cell Sci 90: 635, 1988; J Cell Biol 107: 1995, 1988
	Lung	J Histochem Cytochem 36: 1167, 1988
	Synovium	Lab Invest 63: 647, 1990; J Rheumatol 18: 1669, 1991
	Myocardium	Circ Res 70: 1006, 1992
Pathological Non-tumorous	Osteoarthritic cartilage (↑)	Biochem Biophys Res Commun 157: 250, 1988
	Rheumatoid Synovium (↑)	Lab Invest 63: 647, 1990
	Skin of systemic sclerosis (↑)	Arthritis Rheum 33: 1829, 1990
	Diabetic glomerulopathy (↑)	Diabetes 39: 31, 1990
	Hypertrophied ligamentum flavum (↑)	Virchows Archiv A Pathol Anat Histopathol 419: 373, 1991
	Eosinophilic fasciitis (↑)	J Invest Dermatol 96: 20, 1991
	Diabetic myocardiopathy (↑)	J Mol Cell Cardiol 24: 397, 1992
Tumorous	Atherosclerosis (↑)	Atheroscler thromb 12: 494, 1992
	Neurofibroma	Eur J Biochem 142: 493, 1984; J Invest Dermatol 85: 54, 1985
	Schwannoma	Virchows Archiv B Cell Pathol 56: 153, 1988; Lab Invest 62: 487, 1990
	Fibromatosis	Biochem Biophys Res Commun 147: 275, 1987

The references cited show the localization by extractions, immunolocalization or *in situ* hybridization. (↑) indicates increased amount of type VI collagen in the tissue.

さらに，関節滑膜では関節腔に面した滑膜表層細胞層にみられることを我々は報告した<sup>1)</sup>。このように，VI型コラーゲンは運動による機械的ストレスの強い臓器に豊富に存在し，その構成細胞や血管周囲に強く局在する傾向がみられ

る。このことから，VI型コラーゲンは間葉系細胞をECM成分へ結合する作用があると推定されている<sup>8)</sup>。

VI型コラーゲンの多量体は，電子顕微鏡的にフィラメント状構造として観察される。この構

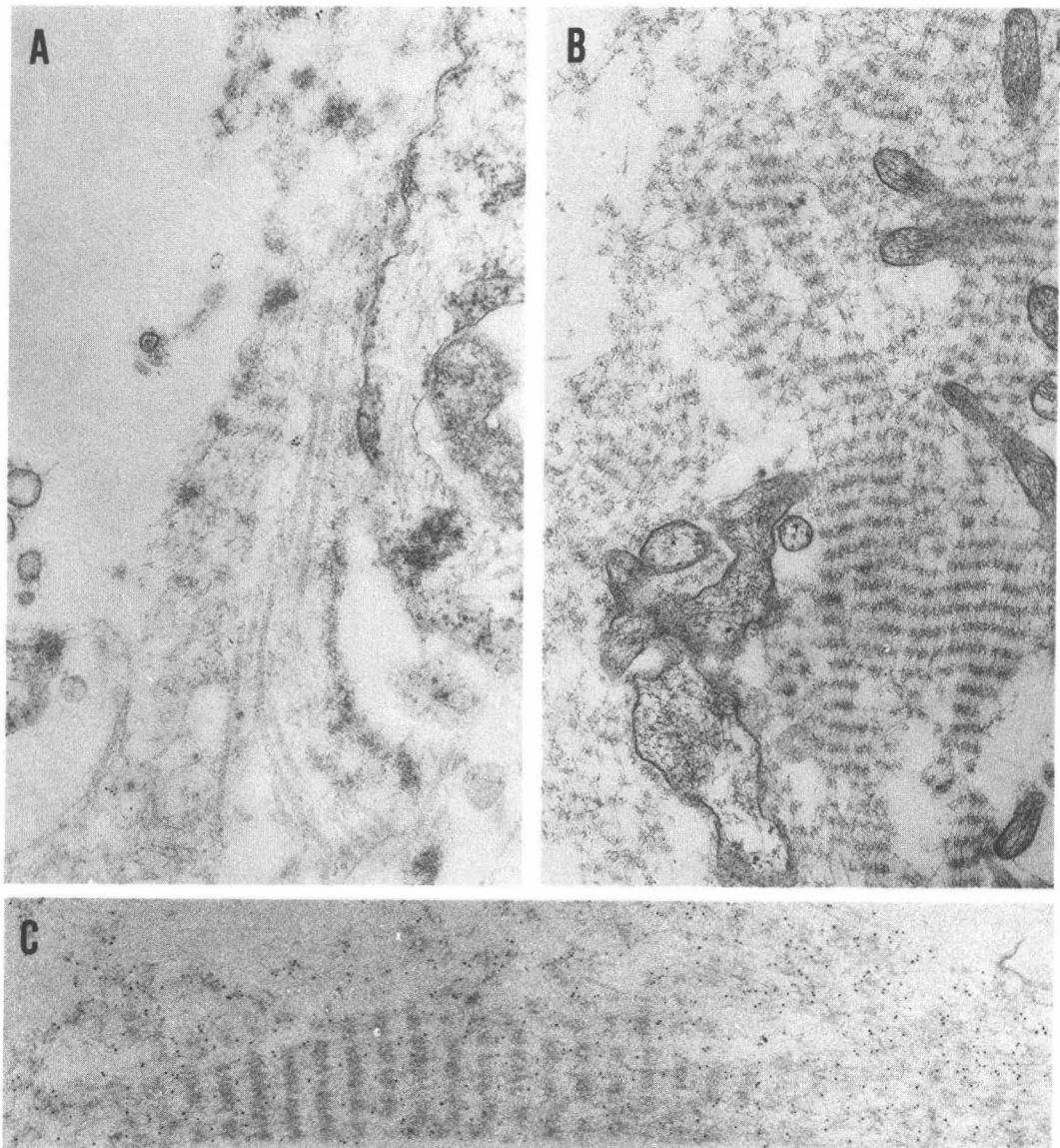


Fig. 2 Immunoelectron microscopic localization of type VI collagen in rheumatoid synovial lining cell layer. Rheumatoid synovium (A) and that incubated with bacterial collagenase for 20 min at 37°C (B, C) were reacted with nonimmune rabbit IgG (A, B) or rabbit anti-type VI collagen IgG (C) and the gold-conjugated secondary antibodies. Note that the gold labeling is seen in longitudinal interbands of the 100-nm periodic fibrils and thin filaments of dense nodes (C). No labeling is found with nonimmune IgG (A, B). A and C,  $\times 40,500$ ; B,  $\times 27,000$ .

造は弾性線維やコラーゲン線維に付随したいわゆるマイクロフィブリル(直径 10 nm)より細かいフィラメント状物質からなり、それらの集合によ

り時々約 100 nm 横紋周期を呈する。Bruns ら<sup>9)</sup>は、細胞培養下で出現した 100 nm 横紋線維中に VI 型コラーゲンが含まれることを免疫電顕で

初めて証明した。しかし、生体内でみられる 100 nm 横紋周期線維とVI型コラーゲンとの関係については彼らの報告では明らかにされなかった。100 nm 横紋周期線維は、腱や皮膚を ATP で処理したり<sup>9)</sup>、緩衝液での長時間インキュベートで生じること<sup>8)</sup>が報告されたが、その形成機序は不明であった。我々は<sup>1)</sup>、慢性関節リウマチ滑膜組織を細菌性コラゲナーゼで短時間 (20 分) 消化することにより、表層細胞層に多数の 100 nm 横紋周期線維の形成に成功した (Fig. 2)。また、免疫電顕法でこの線維中にVI型コラーゲンが存在することを実証した (Fig. 2)。滑膜表層細胞の主要コラーゲンはVI型コラーゲンであるが、少数のIII型コラーゲン線維も混在している。細菌性コラゲナーゼ処理によりIII型コラーゲン線維は消失するが、前述の如くVI型コラーゲンは抵抗性である。従って、本実験での 100 nm 横紋線維の出現は、III型コラーゲンの分解・消失に伴いVI型コラーゲンがその球状ドメインで相互に凝集した結果と推定される。

組織におけるVI型コラーゲンの沈着量は種々の病的状態に変化するようである。慢性関節リウマチ滑膜組織、変形性関節症の関節軟骨、椎管腔狭窄の黄色靭帯、動脈硬化症の動脈内膜、糖尿病における糸球体や心筋、強皮症の皮膚などで、VI型コラーゲンの増加が報告されている (Table 1)。また、種々の神経性良性腫瘍や線維腫でもその間質に多量のVI型コラーゲンが存在するとされている (Table 1)。一方、本コラーゲンが減少する疾患についてはあまり報告がみられない。Cutis laxa の線維芽細胞にはVI型コラーゲンの分泌が減少しているとの報告があるのみである。我々は、化膿性関節炎で滑膜表層細胞層のVI型コラーゲンの消失をみているが、これはおそらく好中球セリンプロテナーゼによる消化に基づくと推定される (投稿準備中)。

### III. 発現調節因子

$\alpha 1$ (VI)と $\alpha 2$ (VI)鎖遺伝子構造は既に解析されている<sup>10)</sup>。両遺伝子はきわめて類似した構造をもつことから、tandem gene duplicationによって生じたと考えられている<sup>10)</sup>。また、それら

は第 21 染色体 (21 q 223) に近接して局在する。一方、 $\alpha 3$ (VI)遺伝子は第 2 染色体 (2 q 37) に存在することは知られているが、全構造の決定にはいたっていない。

線維芽細胞をウイルスの遺伝子で形質転換すると、VI型コラーゲンの発現が停止することから、細胞の形質転換と本コラーゲン発現との間に密接な関係があると推定されてきた<sup>11)</sup>。また、同様な効果は細胞を高密度で培養した際にも観察されている。このような現象は、本コラーゲンに対する特異な受容体を介して生じている可能性が考えられるが、その機序については明らかではない。一方、線維芽細胞をインターフェロン  $\gamma$  で処理するとVI型コラーゲンの産生は低下する<sup>12)</sup>。この実験では、 $\alpha 1$ (VI)と $\alpha 2$ (VI)鎖の発現に変化はなく、 $\alpha 3$ (VI)鎖の発現低下が本コラーゲンの産生低下をきたしていた。また、過密度での細胞培養におけるVI型コラーゲン分泌低下にも同様の現象が観察されている。従って、少なくとも産生低下に関しては、 $\alpha 3$ (VI)鎖遺伝子の発現低下が重要な鍵をにぎると考えられる。一方、牛胎児皮膚の抽出物やその線維芽細胞の過密度培養で、 $\alpha 1$ (VI)と $\alpha 2$ (VI)鎖が等量に認められるのに対し $\alpha 3$ (VI)鎖はほとんど検出されないことから、VI型コラーゲンに isoform が存在すると Kielty ら<sup>13)</sup>は指摘している。これらのデータは、いずれも $\alpha 3$ (VI)鎖の遺伝子発現が $\alpha 1$ (VI)と $\alpha 2$ (VI)鎖とは別の機序で調節されることを示唆しており、このことが染色体上の位置の違いに反映されていると考えられる。一方、VI型コラーゲン産生亢進因子として transforming growth factor  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ ) が考えられている。TGF $\beta 1$  は線維芽細胞に作用してI型やIII型コラーゲンの産生を亢進することはよく知られた事実である。しかし、VI型コラーゲンに関しては、筋膜炎組織においてVI型コラーゲンと TGF $\beta 1$  発現細胞が近接して存在するという *in situ* ハイブリダイゼーションの所見に基づいており、状況証拠に終っている<sup>14)</sup>。VI型コラーゲンの遺伝子発現は、各  $\alpha$  鎖のプロモーター領域の解析によって今後明らかにされると

期待される。

#### IV. ECM 成分との相互作用と機能

前述の如く、VI型コラーゲン  $\alpha$  鎖の球状ドメインに von Willebrand 因子のコラーゲン結合ドメイン類似構造があることから、他のコラーゲンやVI型コラーゲンとの間に相互作用がおこることは予想される。実際、近年になってVI型コラーゲン相互の結合や、I型やII型コラーゲン分子との結合がタンパクレベルで実証された<sup>15,16)</sup>。また、VI型コラーゲンはNG2コンドロイチン硫酸プロテオグリカンのコアタンパク質と結合する<sup>17)</sup>。このプロテオグリカンは細胞表面に発現されることから、VI型コラーゲンに対しては一種の受容体として作用し、その結合はVI型コラーゲンを介した細胞とECMとの相互作用に重要と考えられる。また、VI型コラーゲンはデコリンとも結合する<sup>16)</sup>。その相互作用はデコリンのコアタンパク質との結合であるが、生物学的意義については明らかではない。さらに、VI型コラーゲンはその球状ドメインを介してヒアルロン酸と結合することも知られている<sup>18)</sup>。精製したVI型コラーゲンにヒアルロン酸を加えると、VI型コラーゲン四量体の形成が促進されることから、ヒアルロン酸はVI型コラーゲン分子の凝集に重要と推定されている。前述のように、100 nm 横紋周期線維はおそらくVI型コラーゲン分子が一定の方向へ凝集した構造と推定される。従って、このような線維が関節滑膜、幼若皮膚、良性神経系腫瘍などヒアルロン酸含量の多い組織で頻繁にみられることは、ヒアルロン酸がVI型コラーゲンの凝集を容易にしている結果なのかも知れない。

生体内におけるVI型コラーゲンの機能については、これまでの所以下の3点にまとめることができる。即ち、(1)結合組織構成細胞や基底膜を有する構造物(血管や神経線維など)の周囲ECMへの結合(2)細胞の接着・伸展作用(3)血小板の凝集、である。ECMへの結合作用は、その一次構造の特徴や*in vitro*での相互作用に加えて、組織内における本コラーゲンの局在から強く示唆されている<sup>8)</sup>。機械的ストレス

が著しく、しかも基底膜をもたない関節滑膜表層細胞や軟骨細胞においては、特に本作用が重要と考えられる<sup>1)</sup>。また、VI型コラーゲンがMMPをはじめとするタンパク分解酵素に抵抗性であることは、炎症などの病的状態においてもこの機能を維持できる点で理想的といえる<sup>1)</sup>。細胞接着・伸展作用はこれらの中で最も早くから知られた機能である<sup>1)</sup>。VI型コラーゲン分子のみならず $\alpha 2$ (VI)鎖や $\alpha 3$ (VI)鎖でもその作用があり、その接着は3本鎖ドメインのRGD配列を介しておこることが示された<sup>19)</sup>。しかし、ニワトリ角膜線維芽細胞の接着は、RGD配列に依存しないことが報告されている<sup>20)</sup>。血小板がコラーゲンによって凝集されることはよく知られている。この作用はI-VI型コラーゲン全てにわたってみられ、VI型コラーゲンにおいてもその3本鎖ドメインが関与している。しかし、VI型コラーゲンはvon Willebrand因子と結合能があり、血管内皮直下で両者は複合体を形成して局在することが報告された<sup>21)</sup>。従って、VI型コラーゲンによる血小板凝集作用は、von Willebrand因子を介した反応もあると考えられる。VI型コラーゲンのC末端のC5ドメインは、セリンプロテナーゼインヒビター様構造からなっている。このドメインが生体内でプロセシングされ、インヒビターとして作用する可能性が想像されている<sup>4)</sup>。VI型コラーゲンの豊富な椎間板や関節軟骨組織中には低分子のセリンプロテナーゼインヒビターの存在が以前より知られている。これらの異同は興味ある研究課題と思われる。

ECMに関する研究は、*in vitro*での現象論に始まり*in vivo*における機能の解析へと向かっている。このためには、遺伝子発現、タンパク構造、組織局在、発生段階や病的状態での変動、トランスジェニックマウスを用いた実験など、広範な研究が必要である。本論文で述べたように、VI型コラーゲンの研究は発見から約10年間で急激な進展を示し、その機能についてもかなり明らかとなっている。研究者数の増加と解析技術の進歩を考えれば、遺伝子発現など解明すべき課題も比較的短時間で明らかにされると期

待される。

## 文 献

- 1) Okada, Y., Naka, K., Minamoto, T., Ueda, Y., Oda, Y., Nakanishi, I., and Timpl, R. (1990) Localization of type VI collagen in the lining cell layer of normal and rheumatoid synovium. *Lab. Invest.* **63**, 647-656
- 2) Chu, M-L., Conway, D., Pan, T-C., Baldwin, C., Mann, K., Deutzmann, R., and Timpl, R. (1988) Amino acid sequence of the triple-helical domain of human collagen type VI. *J. Biol. Chem.* **263**, 18601-18606
- 3) Chu, M-L., Pan, T-C., Conway, D., Kuo, H., Glanville, R. W., Timpl, R., Mann, K., and Deutzmann, R. (1989) Sequence analysis of  $\alpha 1(VI)$  and  $\alpha 2(VI)$  chains of human type VI collagen reveals internal triplication of globular chains similar to the A domains of von Willebrand factor and two  $\alpha 2(VI)$  chain variants that differ in the carboxy terminus. *EMBO J.* **8**, 1939-1946
- 4) Chu, M-L., Zhang, R-Z., Pan, T-C., Stokes, D., Conway, D., Kuo, H-J., Glanville, R., Mayer, U., Mann, K., Deutzmann, R., and Timpl, R. (1990) Mosaic structure of globular  $\alpha 3$  chain: similarity to von Willebrand factor, fibronectin, actin, salivary proteins and aprotinin type protease inhibitors. *EMBO J.* **9**, 385-393
- 5) Engvall, E., Hesse, H., and Klier, G. (1986) Molecular assembly, secretion, and matrix deposition of type VI collagen. *J. Cell Biol.* **102**, 703-710
- 6) Trüb, B., and Winterhalter, K. H. (1986) Type VI collagen is composed of a 200 kd subunit and 140 kd subunits. *EMBO J.* **5**, 2815-2819
- 7) Okada, Y., Gonoji, Y., Naka, K., Tomita, K., Nakanishi, I., Iwata, K., Yamashita, K., and Hayakawa, T. (1992) Matrix metalloproteinase 9 (92 kDa gelatinase/type IV collagenase) from HT 1080 human fibrosarcoma cells. Purification and activation of the precursor and enzymic properties. *J. Biol. Chem.* **267**, 21712-21719
- 8) Keene, D. R., Engvall, E., and Glanville, R. W. (1988) Ultrastructure of type VI collagen in human skin and cartilage suggests an anchoring function for this filamentous network. *J. Cell Biol.* **107**, 1995-2006
- 9) Bruns, R. R., Press, W., Engvall, E., Timpl, R., and Gross, J. (1986) Type VI collagen in extracellular, 100-nm periodic filaments and fibrils: identification by immunoelectron microscopy. *J. Cell Biol.* **103**, 393-404
- 10) Saitta, B., Wang, Y. M., Renkart, L., Zhang, R. Z., Pan, T-C., Timpl, R., and Chu, M-L. (1991) The exon organization of the triple-helical coding regions of the human alpha 1(VI) and alpha 2(VI) collagen genes is highly similar. *Genomics* **11**, 145-153
- 11) Carter, W. G. (1982) The cooperative role of the transformation-sensitive glycoproteins, GP 140 and fibronectin, in cell attachment and spreading. *J. Biol. Chem.* **257**, 3249-3257
- 12) Heckmann, M., Aumailley, M., Hatamochi, A., Chu, M-L., Timpl, R., and Krieg, T. (1989) Down-regulation of alpha 3(VI) chain expression by gamma-interferon decreases synthesis and deposition of collagen type VI. *Eur. J. Biochem.* **182**, 719-726
- 13) Kielty, C. M., Boot-Handford, R. P., Ayad, S., Shuttleworth, C. A., and Grant, M. E. (1990) Molecular composition of type VI collagen. Evidence for chain heterogeneity in mammalian tissues and cultured cells. *Biochem. J.* **272**, 787-795
- 14) Peltonen, J., Varga, J., Sollberg, S., Uitto, J., and Jimenez, S. A. (1991) Elevated expression of the genes for transforming growth factor-beta 1 and type VI collagen in diffuse fasciitis associated with the eosinophilia-myalgia syndrome. *J. Invest. Dermatol.* **96**, 20-25
- 15) Bonaldo, P., Russo, V., Bucciotti, F., Doliana, R., and Colombatti, A. (1990) Structural and functional features of the  $\alpha 3$  chain indicate a bridging role for chicken collagen VI in connective tissues. *Biochemistry* **29**, 1245-1254
- 16) Bidanset, D. J., Guidry, C., Rosenberg, L. C., Choi, H. U., Timpl, R., and Hook, M. (1992) Binding of the proteoglycan decorin to collagen type VI. *J. Biol. Chem.* **267**, 5250-5256
- 17) Stallcup, W. B., Dahlin, K., and Healy, P. (1990) Interaction of the NG2 chondroitin sulfate proteoglycan with type VI collagen. *J. Cell Biol.* **111**, 3177-3188
- 18) Kielty, C. M., Whittaker, S. P., Grant, M. E., and Shuttleworth, C. A. (1992) Type VI collagen microfibrils: Evidence for a structural association with hyaluronan. *J. Cell Biol.* **118**, 979-990

- 19) Aumailley, M., Mann, K., von der Mark, H., and Timpl, R. (1989) Cell attachment properties of collagen type VI and Arg-Gly-Asp dependent binding to  $\alpha 2(VI)$  and  $\alpha 3(VI)$  chains. *Exp. Cell Res.* **181**, 463-474
- 20) Doane, K. J., Yang, G., and Birk, D. E. (1992) Corneal cell-matrix interactions: Type VI collagen promotes adhesion and spreading of corneal fibroblasts. *Exp. Cell Res.* **200**, 490-499
- 21) Rand, J. H., Patel, N. D., Schwartz, E., Zhou, S. L., and Potter, B. J. (1991) 150-kD von Willebrand factor binding protein extracted from human vascular subendothelium is type VI collagen. *J. Clin. Invest.* **88**, 253-259

(Received December 2, 1992)

別刷請求先：岡田保典 〒920 金沢市小立野5-11-80 金沢大学医療技術短期大学部 Tel. 0762-22-2211

*Reprint request to* : Dr. Yasunori Okada School of Allied Medical Professions, Kanazawa University, 5-11-80 Kodatsuno, Kanazawa, Ishikawa 920, Japan