

理学博士竹市雅俊氏の「動物細胞の接着因子カドヘリンの発見と

その接着機構に関する研究」に対する授賞審査要旨

多細胞動物の体は、種々の異なるタイプの細胞が秩序正しく集まってできている。竹市氏は、動物細胞が互いに接着するために必要な分子群を発見し、これを「カドヘリン」と命名した。カドヘリンが多細胞体の構造維持のために必須であること、そして細胞選別、がん細胞の浸潤など、多様な生物現象に深く関与していることを明らかにした。以下にその大要を述べる。

(一) 竹市氏は、まず、細胞間の接着には C_{2H_5} 依存機構と C_{2H_5} 非依存機構の二種類が介在することを発見し、この分野に新しい途を開いた。カドヘリンは C_{2H_5} 依存性接着機構に關与する分子である。

(二) 竹市氏はカドヘリン分子の機能阻害抗体によって動物組織細胞の結合が維持できなくなることを、またカドヘリン分子の cDNA をカドヘリンを発現していない非接着性の動物細胞株 (L細胞、Neuro 2a細胞など) に適当なプロモーターと共に導入すると、これらの細胞が C_{2H_5} 依存性接着能を獲得して上皮様に変化することを示した。これらの結果は、カドヘリンが細胞間連結に必須な役割を演じる分子であることを立証するものである。言い換えればカドヘリンなしでは多細胞動物の組織は維持できない。

(三) 上皮系細胞のカドヘリンに対するモノクローナル抗体は、上皮系細胞の接着を阻害するが、神経細胞の接着を

阻害しない。神経細胞や胎盤の細胞の接着を抑える抗体は、それぞれ別に存在することが判明した。これらの研究の結果、カドヘリンにはいくつかの異なった型（E、N、P型など）が存在し、それぞれが異なる組織で働くこと、そして同じ型のカドヘリンを持つ細胞同士のみが選択的に接着することを見出した。

(四) 異なる型のカドヘリン分子も、基本的な一次構造はみな似ている。アミノ酸数七二三〜七四八、その中の特定領域で細胞膜を一回貫通する。その場合分子は細胞膜を介して外側にアミノ末端、内側の細胞質側にカルボキシル末端を持つ。アミノ酸の保存度は分子内の位置によって異なるが、細胞内の領域で最も高い。細胞外の領域にはアミノ酸配列にいくつかの繰り返し構造が見られる。アミノ末端付近は、他細胞の表面にある同型カドヘリン分子と結合する重要な領域である。この領域にはアミノ酸がよく保存されている箇所と置換されやすい箇所が特異的に存在することが明らかにされた。これによって同型カドヘリンが選択的に接着する機構に分子的基礎が与えられた。

(五) カドヘリンの機能は細胞外の構造特性だけでなく細胞質因子によっても支えられていることを発見し、そのような分子のひとつαカテニンの同定に成功した。また、カドヘリン／αカテニン複合体は、細胞の極性形成、他の接着装置のアッセンブリーに必須であることを証明した。

(六) がん細胞においては、カドヘリン／αカテニンの機能異常が細胞の分散を引き起こすことを示し、がんの浸潤転移機構の解明に大きく貢献した。

(七) カドヘリンは脊椎動物だけでなく無脊椎動物にも存在し、多細胞動物の個体形成に極めて重要な分子群であることを示した。

(八) 最近の研究は、脳の発生過程においてもカドヘリンが重要な役割を果たしていることを明らかにし、カドヘリンの機能研究についてもさらに新しい展開を見せている。

以上の業績は世界的にきわめて高く評価され、一三〇数篇の論文として、いずれも権威ある国際誌に発表されている。竹市氏は、数多くの国際会議、大学から特別講演・講義(ハーバード大学 Dunham Lecture, アメリカ細胞生物学会 Porter Lecture, 国際分化学会 Jean Brachet Lecture など)に招かれ、また一〇数誌に及ぶ世界の学術専門雑誌の編集委員を務めるなど、関連分野の代表として活躍している。日本では、中日文化賞、大阪科学賞、朝日賞、高松宮妃癌研究基金学術賞などを受賞している。

Selected Publication List

(Original papers)

- Takeichi, M. (1977) Functional correlation between cell adhesive properties and some cell surface proteins. *J. Cell Biol.* 75, 464-474.
- Urushihara, H., Ozaki, H. S. and Takeichi, M. (1979) Immunological detection of cell surface components related with aggregation of Chinese hamster and chick embryonic cells. *Develop. Biol.* 70, 206-216.
- Takeichi, M., Ozaki, H. S., Tokunaga, K. and Okada, T. S. (1979) Experimental manipulation of cell surface to affect cellular recognition mechanisms. *Develop. Biol.* 70, 195-205.
- Urushihara, H. and Takeichi, M. (1980) Identification of a glycoprotein relevant to Ca^{2+} -independent aggrega-

- tion of Chinese hamster fibroblasts. *Cell* 20, 363-371.
- Takeichi, M., Atsumi, T., Yoshida, C., Uno, K. and Okada, T. S. (1981) Selective adhesion of embryonal carcinoma cells and differentiated cells by Ca^{2+} -dependent sites. *Develop. Biol.* 87, 340-350.
- Yoshida, N. and Takeichi, M. (1982) Teratocarcinoma cell adhesion: Identification of a cell surface protein involved in calcium-dependent cell aggregation. *Cell* 28, 217-224.
- Shirayoshi, Y., Okada, T. S. and Takeichi, M. (1983) The calcium-dependent cell-cell adhesion system regulates inner cell mass formation and cell surface polarization in early mouse development. *Cell* 35, 631-638.
- Yoshida-Noro, C., Suzuki, N. and Takeichi, M. (1984) Molecular nature of the calcium-dependent cell-cell adhesion system in mouse teratocarcinoma and embryonic cells studied with a monoclonal antibody. *Develop. Biol.* 101, 19-27.
- Hatta, K., Okada, T. S. and Takeichi, M. (1985) A monoclonal antibody inhibiting the Ca^{2+} -dependent cell-cell adhesion of brain cells: Possible role of its target antigen in animal pattern formation. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 82, 2789-2793.
- Hatta, K. and Takeichi, M. (1986) Expression of N-cadherin adhesion molecules associated with early morphogenetic events in chicken embryos. *Nature* 320, 447-449.
- Shirayoshi, Y., Hatta, K., Hosoda, M., Tunasawa, S., Sakiyama, F. and Takeichi, M. (1986) Cadherin cell adhesion molecules with distinct binding specificities share a common structure. *EMBO J.* 5, 2485-2488.
- Nose, A. and Takeichi, M. (1986) A novel cadherin adhesion molecule: Its expression patterns associated with implantation and organogenesis of mouse embryos. *J. Cell Biol.* 103, 2649-2658.
- Hatta, K., Takagi, S., Fujisawa, H. and Takeichi, M. (1987) Spatial and temporal expression pattern of N-

- cadherin cell adhesion molecules correlated with morphogenetic processes of chicken embryos. *Develop. Biol.* 120, 215-227.
- Nagafuchi, A., Shirayoshi, Y., Okazaki, K., Yasuda, K. and Takeichi, M. (1987) Transformation of cell adhesion properties by exogenously introduced E-cadherin cDNA. *Nature* 329, 341-343.
- Hirano, S., Nose, A., Hatta, K., Kawakami, A. and Takeichi, M. (1987) Calcium-dependent cell-cell adhesion molecules (cadherins): Subclass-specificities and possible involvement of actin bundles. *J. Cell Biol.* 105, 2501-2510.
- Matsunaga, M., Hatta, K. and Takeichi, M. (1988) Guidance of retinal nerve fibers by N-cadherin adhesion molecules. *Nature* 334, 62-64.
- Hatta, K., Nose, A., Nagafuchi, A. and Takeichi, M. (1988) Cloning and expression of cDNA encoding a neural calcium-dependent cell adhesion molecule: Its identity in the cadherin gene family. *J. Cell Biol.* 106, 873-881.
- Nose, A., Nagafuchi, A. and Takeichi, M. (1988) Expressed recombinant cadherins mediate cell sorting in model systems. *Cell* 54, 993-1001.
- Matsunaga, M., Hatta, K. and Takeichi, M. (1988) Role of N-cadherin cell adhesion molecules in the histogenesis of neural retina. *Neuron* 1, 289-295.
- Nagafuchi, A. and Takeichi, M. (1988) Cell binding function of E-cadherin is regulated by the cytoplasmic domain. *EMBO J.* 7, 3679-3684.
- Hashimoto, M., Niwa, O., Nitta, Y., Takeichi, M. and Yokoro, K. (1989) Unstable expression of E-cadherin adhesion molecules in metastatic ovarian tumor cells. *Jpn. J. Cancer Res.* 80, 459-463.

- Miyatani, S., Shimamura, K., Hatta, M., Nagafuchi, A., Nose, A., Matsunaga, M., Hatta, K. and Takeichi, M. (1989) Neural cadherin: Role in selective cell-cell adhesion. *Science* **245**, 631-635.
- Fujimori, T., Miyatani, S. and Takeichi, M. (1990) Ectopic expression of N-cadherin perturbs histogenesis in *Xenopus* embryos. *Development* **110**, 97-104.
- Nose, A., Tsuji, K. and Takeichi, M. (1990) Localization of specificity determining sites in cadherin adhesion molecules. *Cell* **61**, 147-155.
- Inuzuka, H., Miyatani, S. and Takeichi, M. (1991) R-cadherin: A novel Ca^{2+} -dependent cell-cell adhesion molecule expressed in the retina. *Neuron* **7**, 69-79.
- Shinozaki, H., Tahara, H., Oka, H., Miyata, M., Kobayashi, K., Tamura, S., Ihara, K., Doki, Y., Hirano, S., Takeichi, M. and Mori, T. (1991) Expression of immuno-reactive E-cadherin adhesion molecules in human cancers. *American J. Pathol.* **139**, 17-23.
- Hirai, Y., Takebe, K., Takahashi, M., Kobayashi, S. and Takeichi, M. (1992) Epimorphin: A mesenchymal protein essential for epithelial morphogenesis. *Cell* **69**, 471-481.
- Matsuyoshi, N., Hamaguchi, M., Taniguchi, S., Nagafuchi, A., Tsukita, S. and Takeichi, M. (1992) Cadherin-mediated cell-cell adhesion is perturbed by *v-src* tyrosine phosphorylation in metastatic fibroblasts. *J. Cell Biol.* **118**, 703-714.
- Redies, C., Inuzuka, H. and Takeichi, M. (1992) Restricted expression of N- and R-cadherin on neurites of the developing chicken CNS. *J. Neuroscience* **12**, 3525-3534.
- Hirano, S., Kimoto, N., Shimoyama, Y., Hirohashi, S. and Takeichi, M. (1992) Identification of a neural α -catenin as a key regulator of cadherin function and multicellular organization. *Cell* **70**, 293-301.

- Steinberg, M. S. and Takeichi, M. (1993) Experimental specification of cell sorting, tissue spreading and specific patterning by quantitative differences in cadherin expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**, 206-209.
- Oda, H., Uemura, T., Shiomi, K., Nagafuchi, A., Tsukita, S. and Takeichi, M. (1993) Identification of a Drosophila homologue of α -catenin and its association with the *armadillo* protein. *J. Cell Biol.* **121**, 1133-1140.
- Shimamura, K., Hirano, S., McMahon, A. P. and Takeichi, M. (1994) *Wnt-1*-dependent regulation of local E-cadherin and α N-catenin expression in the embryonic mouse brain. *Development* **120**, 2225-2234.
- Watabe, M., Nagafuchi, A., Tsukita, S., and Takeichi, M. (1994) Induction of polarized cell-cell association and retardation of growth by activation of the E-cadherin-catenin adhesion system in a dispersed carcinoma line. *J. Cell Biol.* **127**, 247-256.
- Oda, H., Uemura, T., Harada, Y., Iwai, Y. and Takeichi, M. (1994) A Drosophila homolog of cadherin associated with Armadillo and essential for embryonic cell-cell adhesion. *Develop. Biol.* **165**, 716-726.
- Overduin, M., Harvey, T. S., Bagby, S., Tong, K. I., Yau, P., Takeichi, M. and Ikura, M. (1995) Three-dimensional solution structure and calcium interaction of the epithelial cadherin domain responsible for selective adhesion. *Science* **267**, 386-389.
- Nakagawa, S. and Takeichi, M. (1995) Neural crest cell-cell adhesion controlled by sequential and subpopulation-specific expression of novel cadherins. *Development* **121**, 1321-1332.
- Matsunami, H., and Takeichi, M. (1995) Fetal brain subdivisions defined by R- and E-cadherin expressions: evidence for the role of cadherin activity in region-specific, cell-cell adhesion. *Develop. Biol.*, *in press*.
- (Reviews)
- Takeichi, M. (1987) Cadherins: A molecular family essential for selective cell-cell adhesion and animal mor-

- phogenesis. *Trends in Genetics* 3, 213-217.
- Takeichi, M. (1988) The cadherins: Cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis. *Development* 102, 639-655.
- Takeichi, M. (1990) Cadherins: A molecular family important in selective cell-cell adhesion. *Annu. Rev. Biochem.* 59, 237-252.
- Takeichi, M. (1991) Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 251, 1451-1455.
- Takeichi, M. (1993) Cadherins in cancer: Implication for invasion and metastasis. *Curr. Opin. Cell Biol.* 5, 806-811.
- Takeichi, M. (1995) Morphogenetic roles of classic cadherin. *Curr. Opin. Cell Biol.* 7, 619-627.