

令和 4 年 3 月 28 日現在

機関番号：14501

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26114007

研究課題名(和文)上皮細胞の競合に關与する細胞間接着分子の同定と作用機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of roles and modes of action of cell adhesion molecules involved in epithelial cell competition

研究代表者

高井 義美(Takai, Yoshimi)

神戸大学・医学研究科・特命教授

研究者番号：60093514

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 79,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、細胞競合に關わる細胞間接着分子の同定とその作用機構の解明を目指した。細胞レベルの解析では、細胞間接着分子ネクチンの裏打ちタンパク質であるアフアディン遺伝子欠損上皮細胞を樹立し解析した。その結果、細胞競合におけるアフアディンの機能と作用機構の一端を明らかにした。個体レベルの解析では、がん細胞の休眠-覚醒の競合を制御する分子として膜受容体CXCR4の關与を見出した。また、乳腺の発達におけるネクチン-1と-4の機能を解析し、ネクチン-4によるプロラクチン受容体の活性制御機構を解明した。これらの研究を通して、細胞間接着分子が細胞競合に果たす機能の一端を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞競合では、細胞間接着が重要な役割を果たしていることが示唆されていたが、細胞競合に關わる細胞間接着分子の実態やその作用機構はほとんど解明されていなかった。本研究において、細胞レベルと個体レベルで細胞間接着分子が細胞競合に果たす機能の一端を明らかにできたことは学術的意義が大きい。また、現在では様々な生理的・病理的な現象に細胞競合が關与することが明らかにされているので、本研究で見出された分子機構がこれらの現象の解明につながれば、細胞競合が關与する疾患への新たな治療法の創出につながることを期待され、社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：In this research, we attempted to identify cell adhesion molecules involved in epithelial cell competition and to elucidate their roles and modes of action. In an in vitro analysis, we established and analyzed the cultured epithelial cells in which afadin, a binding protein of cell adhesion molecule nectin, was genetically ablated. By using this cell line, we partly elucidated the function of afadin in epithelial cell competition. In in vivo analyses, we found the involvement of the membrane receptor CXCR4 as a molecule that regulates the dormancy-wakefulness competition in cancer cells. Furthermore, we analyzed the functions of nectin-1 and nectin-4 in the mammary gland development and elucidated the regulatory mechanism of nectin-4 for the activation of the prolactin receptor. Through those studies, we partly revealed roles and modes of action of cell adhesion molecules in epithelial cell competition.

研究分野：生化学

キーワード：細胞競合 細胞接着 ネクチン アフアディン ネクチン様分子

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

細胞競合では、適応度のより高い細胞が競合の勝者となり、その周辺に存在する適応度のより低い細胞が敗者となり排除される。この過程において、競合の勝者となる細胞は、隣接細胞の適応度の相対的な低さをなんらかの機構により感知してこれを敗者細胞と識別し、自身あるいは敗者細胞の細胞内シグナル伝達経路を制御して、敗者細胞の細胞死や細胞層からの離脱を誘導すると考えられる。細胞競合において、これらの一連の過程を担う分子実態とその作用機構についてはいまだほとんど明らかになっていないが、細胞間接着が関与していることはいくつかの知見から強く示唆されている。哺乳類培養細胞において、変異細胞の細胞死や上皮細胞層からの逸脱は、正常上皮細胞との境界面で生じる。さらに、低カルシウム条件下で培養して細胞間接着を破壊すると、この細胞競合現象は観察されなくなる。また、細胞間接着に影響を及ぼしうる細胞極性異常が細胞競合を誘起することが、ショウジョウバエと哺乳類の系で示されている。これらのデータは、細胞競合には細胞間接着を介した勝者細胞と敗者細胞の相互作用が重要な役割を果たしていることを示している。しかし、どのような細胞間接着分子が、異種細胞間の細胞間認識機構や敗者細胞排除を誘導するシグナル伝達の制御に関わっているかについては、ほとんど解明されていない。

研究代表者は、細胞間接着装置の一つであるアドヘレンスジャンクション (AJ) の細胞間接着分子として、ネクチンとその結合タンパク質アファディンを同定した。ネクチンはイムノグロブリン様分子で、四つのメンバー (ネクチン-1、-2、-3、-4) からなるファミリーを構成する。アファディンはアクチン結合タンパク質で、ネクチンをアクチン細胞骨格に連結する。ネクチンは同じメンバー同士が結合する以外に異なるメンバー間でも結合し、しかもその結合力の方が同じメンバー間の結合力よりも圧倒的に強いという特徴を有している。異なるメンバー間でも結合するという特性は異種細胞間の接着で重要であり、生体内では精巣での精子細胞とセルトリ細胞との間や、感覚器官での感覚細胞と支持細胞の間で認められる。そこではネクチンがそれぞれの細胞で選択的に発現し、これらが結合して細胞分化の制御や組織の形態形成を制御することを、研究代表者は明らかにしている。研究代表者はこの他にもネクチン様分子 (Nec1) についても研究を進めており、これら細胞間接着分子が低分子量 G タンパク質、PI3 キナーゼ、および細胞競合への関与が哺乳類とショウジョウバエで示されている c-Src などの細胞内シグナル伝達分子の活性化を制御することや、細胞間接着の形成・維持機構とその破綻がもたらす病態に関する多くの成果を報告してきた。

細胞間接着分子には、上述した AJ、TJ に局在する分子の他にも様々なタイプのもが存在している。さらに、まだその機能が明らかになっていない膜タンパク質の中に、細胞間接着分子として機能しているものが少なからず存在すると考えられている。細胞間接着分子は敗者の細胞を認識し、排除するためのシグナル伝達を介する重要な機能を担っている可能性が高い。そこで研究代表者は、細胞競合に関与する細胞間接着分子を同定し、その作用機序を明らかにすることが細胞競合の分子基盤の解明に必須であると考えた。細胞間接着は細胞競合現象の主幹をなす分子機構の一つであると考えられ、その機構の解明は細胞競合の本質の理解につながり、生物学的にも医学的にも極めて重要である。

### 2. 研究の目的

細胞間接着は (1) 隣接する細胞との質の違いを認識するためのセンサー、(2) 質の違いを認識した際に細胞内シグナル伝達を発生させるプラットフォーム、(3) 形態変化の駆動力を生み出す装置として、細胞競合の一連の過程に関与している可能性が高い。本研究では、研究代表者がこれまでに研究してきたネクチン-アファディン系とその下流のシグナル伝達分子を軸に、細胞競合に関わる細胞間接着分子の同定とその作用機構を解明することを目的として、以下の3つのアプローチで研究に取り組んだ。

#### (1) 細胞競合を制御する未知の細胞間接着分子の同定

哺乳類上皮培養細胞を用いた細胞競合のモデルでは、変異細胞が細胞死を伴い上皮細胞層から排除される機構と、変異細胞が細胞死を伴わずに上皮細胞層から排除される機構があることが知られている。しかし、この両者の機構に共通して関与する細胞間接着分子が存在するのか、どちらかの機構に特異的に関与する細胞間接着分子が存在するのかは不明である。そこで、細胞競合を誘起することが報告されている哺乳類培養細胞系を用いて、細胞競合を制御する未知の細胞間接着分子を生化学的スクリーニングによって同定する。

#### (2) 細胞競合を制御する既知の細胞間接着分子の機能解析

ネクチンや Nec1 は異種細胞間接着のみならず細胞内シグナル伝達へ寄与することから、細胞競合時に変化するシグナル伝達を制御する細胞間接着分子である可能性がある。そこで、ネクチンやその他の既知の細胞間接着分子の細胞競合への関与を解析する。

#### (3) *In vivo* の細胞競合現象に関与する細胞間接着分子の解明

細胞競合に関与する細胞間接着分子のノックアウトマウスや、細胞競合モデルマウスを用い、これらの細胞間接着分子の *in vivo* での細胞競合における作用機構を解析する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 細胞競合を制御する未知の細胞間接着分子の同定

本領域内で新たに樹立された哺乳類正常上皮細胞-変異細胞混合培養系を用い、領域代表の藤田らとの共同研究で、混合培養条件下で単離した形質膜画分（細胞間接着分子が濃縮した画分）を抗原としてファージ抗体ライブラリを用いたスクリーニングを行った。得られた候補抗体を用いて網羅的に免疫染色解析を行い、細胞競合の際に正常細胞と変異細胞の細胞間接着部位に濃縮して局在する抗体を絞り込んだ。その抗体で免疫沈降を行い、エピトープとなっているタンパク質を質量分析により同定した。

#### (2) 細胞競合を制御する既知の細胞間接着分子の機能解析

細胞競合に関与する既知の細胞間接着分子を同定するため、領域代表の藤田らとの共同研究で、哺乳類正常上皮細胞-変異細胞混合培養系を用いて、ネクチンや *Nectin1* を含む既知の細胞接着分子群の網羅的な免疫染色を行った。また、細胞間接着を介した細胞競合現象を解明することを目的として、ネクチンの裏打ちタンパク質であるアフアディンのノックアウト細胞を、CRISPR-Cas9 法によりマウス乳腺上皮細胞株の *Eph4* 細胞から樹立し、この細胞を細胞間接着装置に関する異常細胞のモデルとして解析を行った。

#### (3) *In vivo* の細胞競合現象に関する細胞間接着分子の解明

細胞競合では正常細胞と異常細胞間の異種細胞間接着が形成されているが、異種細胞間接着における細胞間接着分子の機能と作用機構は不明な点が多い。そこで、正常細胞とがん細胞間で形成される病的な異種細胞間接着に関与する現象として、①がん細胞の休眠-覚醒の競合の制御機構と、生体内で認められる生理的な異種細胞間接着として、②乳腺における異種細胞間接着の機構と機能の2点の解析を行った。①がん細胞の休眠-覚醒の競合の制御機構の解明では、研究代表者が確立したヒト乳がん検体を異種移植したマウスモデルを用い、原発巣と転移巣におけるがん細胞の休眠と覚醒状態を、免疫組織化学染色やセルソーターによる細胞分取によって発現状態の異なる分子を同定した。②乳腺における異種細胞間接着の機構と機能では、ネクチンとその関連分子の免疫組織化学染色を行った。さらに、管腔上皮細胞と筋上皮細胞のそれぞれに発現しているネクチンを同定するため、セルソーターでそれぞれの細胞を単離し、RT-PCR でその遺伝子発現を解析した。また、同定されたネクチンの欠損マウスを用いた免疫組織化学染色によって検討した。これらの分子の作用機構とその下流シグナル伝達機構を解明するため、培養細胞を用いた細胞生物学実験と生化学実験を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 細胞競合を制御する未知の細胞間接着分子の同定

ファージ抗体ライブラリを用いたスクリーニングを行い、*COL17A1* を認識する抗体が、細胞競合境界面に濃縮することを見出した。*COL17A1* は膜貫通性コラーゲンで、細胞-基質間接着を担う分子である。本研究で得られた、細胞-基質間接着を担う分子が細胞競合に関与するという知見は、これまで想定されてきた正常細胞と異常細胞間での相互作用のみならず、細胞-基質間接着の変化を含めた分子機構の存在を示唆するもので、細胞競合現象の分子機構の一端が明らかとなった。

#### (2) 細胞競合を制御する既知の細胞間接着分子の機能解析

極性を形成した上皮細胞は隣り合う細胞が互いに接着構造を形成し、シート状につながることで上皮シートを構築する。この細胞間接着構造は、上述した AJ の他に、タイトジャンクション (TJ) とデスモソームから構成される。これらの細胞間接着構造にはアクチン細胞骨格が裏打ち構造を構築しており、その形成や維持を制御している。多くのアクチン結合タンパク質がこれらの細胞間接着構造に局在し、アクチン細胞骨格の再構成を介して、その形成や維持を制御している。アフアディンはラット胎児脳よりアクチン結合タンパク質として精製された、複数のドメインからなる足場タンパク質であり、AJ においてはネクチン結合タンパク質として機能し、ネクチンとアクチン細胞骨格を連結している。アフアディンには大きく分けて 1-アフアディンと s-アフアディンの2つのバリエーションが存在することが知られている。1-アフアディンにはその N 末端より 2 つの RA ドメイン、FHA ドメイン、DIL ドメイン、PDZ ドメイン、3 つのプロリンリッチ領域、アクチン結合ドメインが存在する。s-アフアディンは 1-アフアディンに比べ、C 末端領域の 3 番目のプロリンリッチ領域とアクチン結合ドメインが欠失している。1-アフアディンは全ての組織で発現するのに対し、s-アフアディンは脳のみで発現している。しかし、AJ と TJ の形成における 1-アフアディンのアクチン結合活性の必要性については不明であった。

研究代表者は CRISPR-Cas9 法を用い、マウス乳腺上皮細胞株の *Eph4* 細胞において 1-アフアディンをコードする遺伝子の破壊を行い、アフアディン欠損 *Eph4* 細胞を樹立した。このアフアディン欠損 *Eph4* 細胞では、野生型 *Eph4* 細胞と同様に、隣り合う細胞間において接着構造が形成され一層の上皮シートを構築しており、AJ 構成タンパク質であるネクチン-1、E-カドヘリン、 $\alpha$ E-カテニンや、TJ 構成タンパク質であるクローディン 3、ZO-1 のシグナルが細胞間に認められた。これらの結果から、*Eph4* 細胞においては、1-アフアディンは AJ と TJ の形成に必須でないこと

が明らかになった。次に、AJ と TJ の形成促進における 1-アファディンの必要性を検討するため、これらの細胞を用いて、細胞間接着構造形成に関する評価系であるカルシウムスイッチアッセイを行った。EDTA を用いて培地中におけるカルシウムをキレートすると、培地中のカルシウム濃度は低下し、両者の細胞において、細胞の AJ と TJ が消失した。これらの細胞を再び通常カルシウム濃度 (2 mM Ca<sup>2+</sup>) で培養すると、時間経過とともに隣り合う細胞間における AJ と TJ が回復する様子が観察された。しかし、アファジン欠損 EpH4 細胞では野生型 EpH4 細胞に比べ、AJ と TJ の回復速度の低下が認められた。以上の結果から、1-アファジンは EpH4 細胞において AJ と TJ の形成を促進していることを明らかにした。さらに、AJ と TJ の形成促進における 1-アファジンのアクチン結合活性の必要性を検討するため、アファジン欠損 EpH4 細胞に、1-アファジン、s-アファジン、あるいはアクチン結合ドメインを欠失した 1-アファジンの変異体の安定発現細胞株を作製して解析を行った。1-アファジンの安定発現株を用いて同様のカルシウムスイッチアッセイを行ったところ、この細胞では野生型 EpH4 細胞と同程度の速度での AJ と TJ の回復が認められた。一方、s-アファジンあるいはアクチン結合ドメインを欠失した 1-アファジンの変異体の安定発現細胞株では、アファジン欠損 EpH4 細胞と同様に、AJ と TJ の回復速度は低下したままだった。以上の結果から、1-アファジンの AJ や TJ の形成の促進にはアクチン結合活性が必要であることが明らかになった (Sakakibara et al., Genes Cells, 2018)。

上述したように、アファジン欠損 EpH4 細胞では、AJ における E-カドヘリンや $\alpha$ E-カテニンの局在は正常であったが、AJ の裏打ち構造のアクトミオシン束 (AM 束) の局在が異常であることを見出した。AJ では、カドヘリンとネクチンが接着分子であり、AM 束は *in vivo* ではそれぞれ $\alpha$ -カテニン- $\beta$ -カテニン複合体 ( $\alpha/\beta$ -カテニン複合体) とアファジンを介してこれらの接着分子に連結している。しかし、AM 束は、 $\alpha/\beta$ -カテニン複合体には、*in vitro* では結合できず、どのような機構で *in vivo* で結合するかは未解明であった。研究代表者は、アファジンの coiled-coil 領域 (CC 領域) が $\alpha$ E-カテニンとの結合に必要十分であることを見出した (Maruo et al., Mol. Cell. Neurosci., 2018)。そこで、CC 領域を欠失した 1-アファジンの変異体の安定発現細胞株を作製して解析を行ったところ、アファジン欠損 EpH4 細胞と同様に、AM 束の局在が異常であることを見出した。これらの細胞で AM 束の局在が異常となる機構として、 $\alpha$ E-カテニンはアファジンの CC 領域と結合することによってアクチン結合活性が増強され、アファジンと結合できない $\alpha$ E-カテニンでは CC 領域存在下でもアクチン結合活性の増強が認められないことを明らかにした (Sakakibara et al., J. Cell Biol., 2020)。

一方、アファジン欠損 EpH4 細胞株は特定の培養条件では細胞間接着が異常になることを見出した。この培養条件下で野生型の EpH4 細胞と混合培養すると、野生型 EpH4 細胞に囲まれたアファジン欠損 EpH4 細胞では野生型細胞と同様に細胞間接着が正常に保たれることを見出した。このことは、異常細胞のアファジン欠損 EpH4 細胞は、野生型の正常細胞に取り囲まれると少なくとも細胞間接着レベルでは正常細胞のような挙動を示し、異常細胞が細胞競合によって排除されるのを回避するための一つの機構である可能性が示唆された (論文作成中)。

これらの結果から、細胞競合におけるアファジンの機能と作用機構が明らかになった。

### (3) *In vivo* の細胞競合現象に関与する細胞間接着分子の解明

#### ① がん細胞の休眠-覚醒の競合の制御機構の解明

ヒトの乳がんや前立腺がんなどでは、がん細胞が転移先の組織・臓器で増殖を停止して休眠し、その後再増殖して再発することが知られている。しかし、どの組織・臓器にどのようにしてがん細胞が休眠し、さらにはどのようにして覚醒するかは全く不明である。研究代表者は、ヒト乳がん異種移植マウスでは、乳がん細胞が転移先の組織・臓器で長時間休眠していることを見出した。肺に転移したがん細胞では、原発巣のがん細胞に比較して、7 回膜貫通型の G タンパク質共役受容体 CXCR4 の発現が低下していたが、肺転移巣からがん細胞を単離して通常の培地で培養すると、CXCR4 の発現が増加した。さらに、CXCR4 の発現量が回復したがん細胞を、再びマウスに移植すると肺に転移し、その転移巣における CXCR4 の発現量は低下していた。肺の転移がん細胞周囲では CXCR4 のアゴニストの CXCL12 は低下しておらず、原発巣のがんの増殖は CXCR4 のアンタゴニストの AMD3100 によって阻害された。このように、CXCR4 の発現量はがん細胞が置かれた環境によって可逆的に変動し、このことによりがん細胞の休眠-覚醒の競合を制御していることを明らかにした (Nobutani et al., PLoS One, 2015)。

#### ② 乳腺における異種細胞間接着の機構と機能の解明

乳腺の管腔上皮細胞と筋上皮細胞間の異種細胞間接着に関わる分子を免疫組織化学染色によって検討したところ、ネクチン-1 とネクチン-4 の共局在が観察された。セルソーターでそれぞれの細胞を単離し、RT-PCR でその遺伝子発現を解析した結果、ネクチン-1 とネクチン-4 が管腔上皮細胞に、ネクチン-1 が筋上皮細胞にそれぞれ選択的に発現して、異種細胞間接着装置を形成していることを見出した。さらに、その異種細胞間接着装置は妊娠時乳腺の発達に重要なホルモンであるプロラクチンのシグナル伝達場を提供していることを明らかにした。ネクチン-1 欠損マウスでは、妊娠による乳腺葉の発達が障害され、乳管の管腔上皮細胞が薄くなり、乳管が拡張していた。また、免疫組織化学染色では、ネクチン-1 のシグナルが消失するとともに、ネ

クチン-4のシグナルも消失していた。妊娠による乳腺の発達にはプロラクチン受容体が関与していることが知られていたため、管腔上皮細胞に発現しているネクチン-4とこの受容体との相互作用を検討したところ、これらの分子が結合することによってプロラクチン受容体の下流の JAK2-STAT5a を介したシグナル伝達を増強していることを明らかにした (Kitayama et al., J. Biol. Chem., 2016)。プロラクチン刺激時にプロラクチン受容体の下流では JAK2-STAT5a 経路が活性化されたのち、サイトカインシグナル抑制因子 1 (SOCS1) による JAK2 のフィードバック阻害が行われることが知られていた。ネクチン-4によるプロラクチン受容体シグナル活性化の機構として、ネクチン-4はその細胞外領域を介してプロラクチン受容体と同じ細胞膜上でシスに結合し、細胞内領域で SOCS1 に結合することで JAK2 に対するフィードバック阻害を解除してプロラクチン受容体のシグナル伝達を促進することを明らかにした (Maruoka et al., J. Biol. Chem., 2017)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計32件（うち査読付論文 32件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 32件）

1. 著者名 Sakakibara Shotaro, Mizutani Kiyohito, Sugiura Ayumu, Sakane Ayuko, Sasaki Takuya, Yonemura Shigenobu, Takai Yoshimi	4. 巻 219
2. 論文標題 Afadin regulates actomyosin organization through E-catenin at adherens junctions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 e201907079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.201907079	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Maruo Tomohiko, Sakakibara Shotaro, Miyata Muneaki, Itoh Yu, Kurita Souichi, Mandai Kenji, Sasaki Takuya, Takai Yoshimi	4. 巻 92
2. 論文標題 Involvement of l-afadin, but not s-afadin, in the formation of puncta adherentia junctions of hippocampal synapses	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 40-49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mcn.2018.06.006	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Mizutani Kiyohito, Kedashiro Shin, Maruoka Masahiro, Ueda Yuki, Takai Yoshimi	4. 巻 7
2. 論文標題 Nectin-like molecule-4/cell adhesion molecule 4 inhibits the ligand-induced dimerization of ErbB3 with ErbB2	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-10107-5	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Sakakibara Shotaro, Maruo Tomohiko, Miyata Muneaki, Mizutani Kiyohito, Takai Yoshimi	4. 巻 23
2. 論文標題 Requirement of the F-actin-binding activity of l-afadin for enhancing the formation of adherens and tight junctions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 185-199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12566	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Mizutani, K., and Takai, Y.	4. 巻 473
2. 論文標題 Nectin spot: a novel type of nectin-mediated cell adhesion apparatus.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biochemical Journal	6. 最初と最後の頁 2691-2715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BCJ20160235	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Maruoka, M., Kedashiro, S., Ueda, Y., Mizutani, K., and Takai, Y.	4. 巻 292
2. 論文標題 Nectin-4 co-stimulates the prolactin receptor by interacting with SOCS1 and inhibiting its activity on the JAK2-STAT5a signaling pathway.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 6895-6909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M116.769091	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Kitayama M., Mizutani K., Maruoka M., Mandai K., Sakakibara S., Ueda Y., Komori T., Shimono Y., and Takai Y.	4. 巻 291
2. 論文標題 A novel nectin-mediated cell adhesion apparatus that is implicated in prolactin receptor signaling for mammary gland development	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 5817-5831
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M115.685917	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Nobutani K., Shimono Y., Mizutani K., Ueda Y., Suzuki T., Kitayama M., Minami A., Momose K., Miyawaki K., Akashi K., Azuma T., and Takai Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Downregulation of CXCR4 in metastasized breast cancer cells and implication in their dormancy	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0130032
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0130032	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Mandai K, Rikitake Y, Mori M, Takai Y.	4. 巻 112
2. 論文標題 Nectins and nectin-like molecules in development and disease.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Curr Top Dev Biol.	6. 最初と最後の頁 197-231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.ctdb.2014.11.019.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Tanaka-Okamoto M, Itoh Y, Miyoshi J, Mizoguchi A, Mizutani K, Takai Y, Inoue M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Genetic ablation of afadin causes mislocalization and deformation of Paneth cells in the mouse small intestinal epithelium.	5. 発行年 2014年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e110549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0110549.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

[学会発表] 計15件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 圓岡真宏、水谷清人、慶田城迅、高井義美
2. 発表標題 ネクチン-4はSOCS1によるフィードバック阻害を抑制することで乳腺分化におけるプロラクチン受容体シグナル伝達を促進する
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 第40回日本分子生物学会年会 第90回日本生化学会大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 圓岡真宏、水谷清人、慶田城迅、高井義美
2. 発表標題 乳腺分化における細胞間接着分子ネクチンの機能
3. 学会等名 第64回日本生化学会 近畿支部例会
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 上田悠貴、信谷健太郎、下野洋平、水谷清人、鈴木俊裕、北山美登里、南晶洋、百瀬健次、宮脇恒太、赤司浩一、東健、高井義美
2. 発表標題 転移乳がんにおけるCXCR4の発現低下とがん休眠との関連
3. 学会等名 第74回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 高井義美
2. 発表標題 細胞の接着とシグナル伝達
3. 学会等名 第38回日本分子生物学会年会 第88回日本生化学会大会 合同大会（BMB2015）（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 圓岡真宏、北山美登里、水谷清人、高井義美
2. 発表標題 乳腺分化を制御する新規のネクチン依存性細胞間接着装置
3. 学会等名 第38回日本分子生物学会年会 第88回日本生化学会大会 合同大会（BMB2015）
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ErbB3活性化に伴うシグナルの伝達抑制物質及びそのスクリーニング方法	発明者 高井義美、水谷清人、慶田城迅	権利者 国立大学法人神戸大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2016-96427	出願年 2016年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	饗場 篤  (Aiba Atsu)  (20271116)	東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・教授     (12601)	

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