

The mechanism of regulation with adhesion molecules on spermatogenesis : Roles and functions of adhesion molecule spermatogenic immunoglobulin superfamily (SglGSF) with multiple phenomena

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9765

【総説】

接着分子による精子形成の調節機構 —多様な生命現象に関わる接着分子SgIGSFの役割と意義—

The mechanism of regulation with adhesion molecules on spermatogenesis
-Roles and functions of adhesion molecule spermatogenic immunoglobulin superfamily (SgIGSF)
with multiple phenomena

金沢大学大学院医学系研究科
組織発達構築学分野

若 山 友 彦

はじめに

1999年、国立がんセンター研究所のグループが、ヒト肺癌細胞株から新しい免疫グロブリンスーパーファミリー (Immunoglobulin Superfamily: IGSF) 分子を発見しIGSF4と命名しました。2001年に、このグループは、IGSF4ががん抑制遺伝子として機能することを明らかにし、TSLC1 (Tumor Suppressor in Lung Cancer 1) と改名しました¹⁾。同年、生殖生物学の研究者である金沢大学の筆者らのグループは、マウス精巣から新規の接着分子SgIGSF (Spermatogenic Immunoglobulin Superfamily) を発見しました²⁾。さらに、国立精神・神経センター神経研究所のグループが、胎児性がん細胞株をレチノイン酸 (retinoic acid: RA) 処理して、神経細胞分化させた時に発現誘導される遺伝子としてこの分子を発見してRA175と名付けました³⁾。翌2002年、米国テキサス大学サウスウエスタンメディカルセンターの神経を研究するグループが、シナプス形成を促す神経特異的な接着分子として、この分子をSynCAM (Synaptic Cell Adhesion molecule) と名付けて報告しました⁴⁾。さらに、2003年に、大阪大学で肥満細胞を研究するグループが、マウスの肥満細胞の接着と生存に関係する接着分子として再発見し、SgIGSFの名称で報告しました⁵⁾。同年、大阪大学で接着分子ネクチンを研究するグループが、Necl-2 (Nectin-like molecule-2) としてデータベース上に登録していたこの分子の上皮細胞における細胞生物学的解析を行い報告しました⁶⁾。研究分野の異なる研究者が、まるで示し合わせたように、ほぼ同じ時期に同一の分子を発見し、それぞれが独自の名称を付けたために、異なる研究分野の数だけ名称が存在しました。したがって、一つの遺伝子から複数の分子が作られるオルタナティブスプライシングによる分子も含めると、IGSF4/TSLC1/SgIGSF/SynCAM1/Necl2/RA175-A, RA175-B, RA175-C, RA175-Dという非常に長い名称になります。この名称の多様性は、この分子の多様な機能を反映するよい例であるとも言えます。ただ、本総説では、筆者らのグループが行ってきた精子形成における研究を中心に概説しますので、読者の混乱を避けるためにSgIGSFの名称を使用します。

接着分子SgIGSFについて

2001年、筆者のグループが、マウス精巣に発現する新規の免疫グロブリンスーパーファミリー (IGSF) 分子の候補をマウス EST (Expression Sequence Tag) のデータベースより発見し、マウス精巣のcDNAライブラリーを用いて全長をクローニング

しました。遺伝子組織化学 (in situ ハイブリダイゼーション) により、この発現細胞が造精細胞であったことから、このIGSFをSgIGSF (Spermatogenic Immunoglobulin Superfamily) と命名 (GeneBank access number AB017563) しました²⁾。遺伝子配列からアミノ酸配列を推定すると、SgIGSFは445アミノ酸残基からなり、細胞膜へのシグナルペプチドに続いた細胞外領域に3つの免疫グロブリン (Ig) 様ドメインをもち細胞膜を1回貫通し、比較的短い細胞内領域を有する膜蛋白質です⁷⁾ (図1)。細胞外領域には、5つのN型糖鎖付加部位があり、また、3番目のIg様ドメインと細胞膜貫通領域との間のスレオニンに富んだ領域であるO型糖鎖付加部位があります。細胞内領域には、細胞膜直下にProtein 4.1結合モチーフとC末端にクラスIIのPDZ (postsynaptic density 95/discs large/zona occludens-1) 結合モチーフがあります。Protein 4.1結合モチーフは、細胞裏打ち蛋白質であるDal-1 (Differentially expressed in Adenocarcinoma of the Lung) /Protein 4.1BやProtein 4.1Nと結合し、アクチン細胞骨格と相互作用します。一方、PDZ結合モチーフは、神経細胞において裏打ち蛋白質のCASKやsynteninと結合し、ヒト胎児性腎臓細胞HEK293において膜結合型グアニル酸キナーゼファミリー分子のPals2やショウジョウバエのがん抑制遺伝子DlgのヒトホモログであるMPP3やMPP1およびMPP2と結合します。これらの分子がシグナル伝達に関係することから、SgIGSFも細胞内領域を介してシグナル伝達に関係していることが示唆されます。また、同一細胞膜上では、この接着分子はSgIGSF同士の2量体を形成します。この2量体形成には2番目のIg様ドメインが関係します。一方、細胞間結合をする場合は、SgIGSF同士の同種間結合だけでなく、他の分子との異種分子間結合も行います。この細胞間結合には1番目のIg様ドメインが関係します。同種間結合については、多くの研究者が培養系および生体において確認しています。異種分子間結合については、筆者らが確認した造精細胞とセルトリ細胞間の結合と、大阪大学のグループが確認した肥満細胞と線維芽細胞間の結合が報告されています⁸⁾。また、培養系を用いた実験によりSgIGSFと異種分子間結合をする分子としてネクチン3 (Nectin 3) とネクチン様分子1 (Nectin-like molecule 1: Necl-1) が報告されました⁹⁾。さらに2005年に、免疫系細胞において、ネクチンやネクチン様分子とは異なる構造をもつIGSFであるCRTAM (Class-1 restricted T cell associated molecule) がSgIGSFと結合することが報告されています。精巣においては、これらの分子以外でSgIGSFと結合する分子を筆者らが発見しました。このことについては後述します。

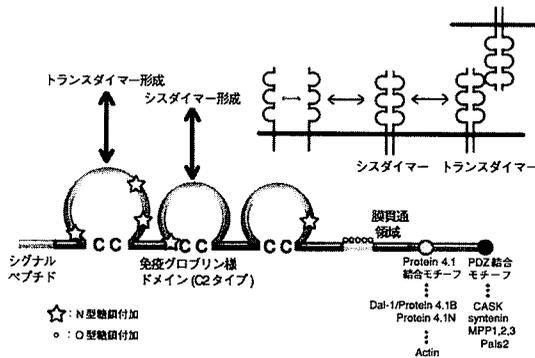


図1. SgIGSFの分子構造

SgIGSFは細胞外領域に3つのIg様ドメインをもち細胞膜を1回貫通する分子である。N末端にはシグナルペプチドがある。糖鎖結合部位として、5つのN型糖鎖付加部位と第3Ig様ドメインと細胞膜貫通領域との間にO型糖鎖付加部位がある。同一細胞膜上で、シスダイマーを形成し、細胞間で同種分子間と異種分子間の結合をする。細胞内領域には、2つのモチーフがある。細胞膜直下のProtein 4.1結合モチーフにはDal-1/Protein 4.1BやProtein 4.1Nが結合し、Actinと相互作用する。C末端のPDZ結合モチーフは、神経ではCASKやSynteninと、HEK293ではMPP1, 2, 3やPals2と結合する。

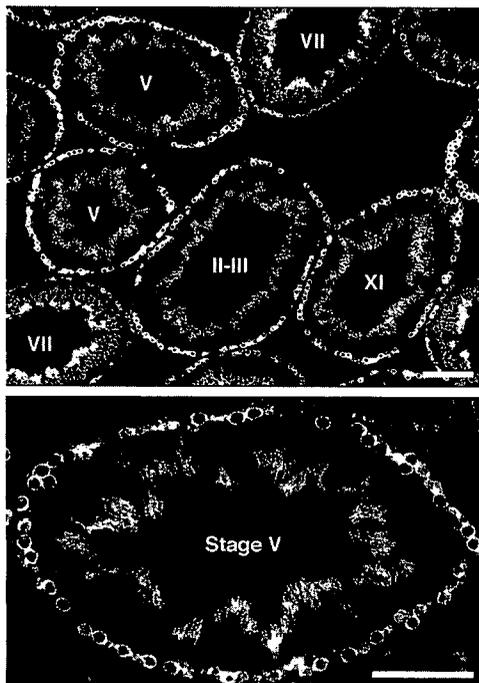


図2. 精巣におけるSgIGSFの発現と局在

(A) 精巣において、SgIGSFの発現パターンは、精細管のステージ(各精細管の中央にローマ数字で表示)に依存して異なる。多くの精細管は基底側と内腔側の2カ所に免疫反応が認められる。(B) ステージVの精細管において、基底側では、B型精祖細胞とパキテン期早期の精母細胞にSgIGSFが局在し、内腔側では、step15の伸長精子細胞に局在する。セルトリ細胞には免疫反応は認めない。(A, B) Bar=100 μ m.

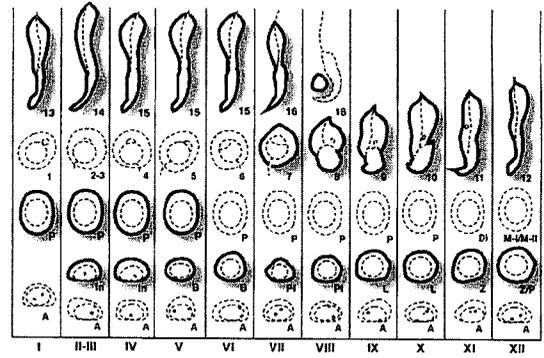


図3. SgIGSFを発現する造精細胞とステージ

SgIGSFを発現する細胞は、中間型精祖細胞からパキテン期早期の精母細胞と、step7以降の精子細胞である。

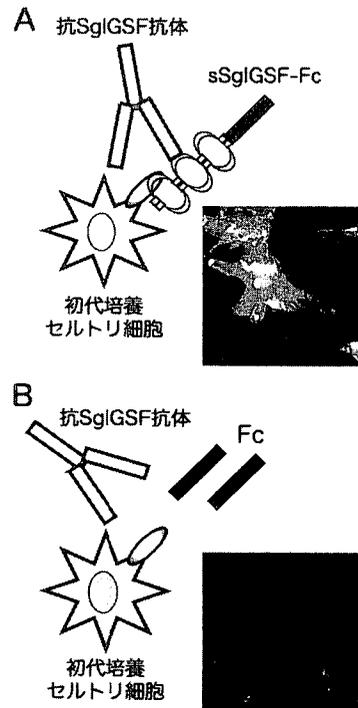


図4. セルトリ細胞の細胞膜とSgIGSFの異種分子間結合

(A) 初代培養のセルトリ細胞にsSgIGSF-Fc (SgIGSFの細胞外領域とFcの融合蛋白)を反応させ、細胞外領域を認識する抗SgIGSF抗体を用い蛍光抗体法で検出する。セルトリ細胞の細胞表面に陽性を示す蛍光が見られる。(B) 初代培養のセルトリ細胞にFcのみを反応させ同じ抗体で検出するが、蛍光は検出されない。

精子形成について

精子形成 (spermatogenesis) は、精巣の精細管内において生じる現象で、内分泌因子や局所因子による調節を受けながら、造精細胞 (spermatogenic cells) とセルトリ細胞 (Sertoli cells) の相互作用により進行します⁸⁾。この過程は、精祖細胞の増殖 (mitosis)、精母細胞の減数分裂 (meiosis)、精子細胞の形態変化 (spermiogenesis) からなる複雑な過程です。精子形成の調節因子としては、下垂体から産生される卵巣刺激ホルモンと黄体化ホルモンおよび精巣内のライディヒ細胞から産生される男性ホルモンが重要です。さらに、インヒビンやアクチビンといった精巣内の局所因子の関与も報告されています。こうした液性因子の重要性に関しては多くの優れた総説があるので、本総説では割愛します。最近、液性因子だけではなく、精子形成には造精細胞とセルトリ細胞間で直接作用する分子も必要であることが明らかになってきました。精細管内において、精祖細胞と一部の精母細胞を除いた造精細胞は、セルトリ細胞を介して栄養やホルモンなどを得ています。また、セルトリ細胞は、こうした造精細胞を免疫系から隔離させ、精子に対する抗体が産生されにくいような環境を作り出します。さらに、完成した精子の不要になった細胞質を貪食して処理することにより、成熟精子が精巣を離れる排精を支援します。このように、セルトリ細胞は多様な機能を担っています。精子形成において、主役はあくまでも造精細胞ですが、セルトリ細胞は名脇役としてその存在を示していると言えます⁹⁾。

造精幹細胞は、多能性幹細胞の一種で、造精幹細胞を同種間移植すること (精細管内幹細胞注入法) により、移植した精巣で精子形成を再開させることができます。この方法の開発により、機能的に造精幹細胞機能を解析できるようになりました。これまで、セルトリ細胞の精子形成に対する支持機能は、種を越えて保存されていると考えられてきましたが、受精と同様、種の壁が存在していることがわかりました。ラットの造精幹細胞をマウスに移植した場合、マウスの精巣でラットの精子形成が起こりますが、ウサギの造精幹細胞をマウスの精巣に移植した場合、ウサギの造精幹細胞はマウスの精巣に生着し生存しますが、精子形成は起こりません。この現象は、ヒトを含めた霊長類の造精幹細胞をマウスに移植した場合にも認められまし

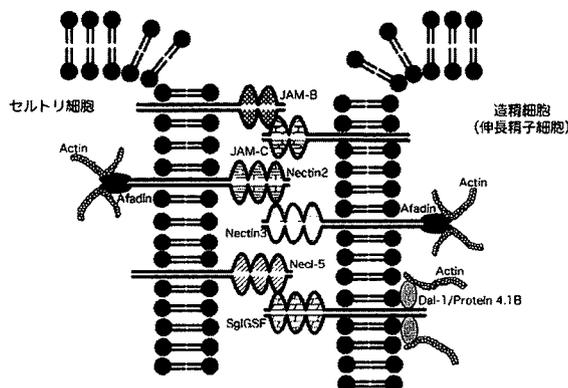


図5. セルトリ細胞と造精細胞 (伸長精子細胞) 間接着に関与する接着分子

セルトリ細胞と造精細胞間の結合にはJAM-B/-C、Nectin-2/-3、Nectin-5/SgIGSFの3組の接着分子が関与する。Nectinは裏打ち蛋白であるAfadinを介してActinと結合し、SgIGSFはDal-1/Protein 4.1Bを介してActinと結合する。

た、このメカニズムについてはよくわかっていませんが、細胞間での直接作用に関係する接着分子の違いが示唆されています。造精細胞とセルトリ細胞の相互作用において、1つのセルトリ細胞は同時に複数の分化段階の造精細胞と相互作用しています。このメカニズムについてもまだ十分にわかっているとは言えませんが、両者の間に特異的にお互いを認識する分子がいくつか発見されています。筆者らはそのメカニズムを明らかにするために、接着分子に注目して研究を行ってきました。

精子形成における接着分子SgIGSFの役割

接着分子は大きく分けて、4つのグループ、すなわち、カドヘリン、インテグリン、セレクチン、免疫グロブリンスーパーファミリーに分けられます。これら4つのグループのなかで、分子種数は免疫グロブリンスーパーファミリーが最も多く、ヒトのゲノム上約700種類も存在しています。免疫グロブリンスーパーファミリー分子としては、神経細胞接着分子 (neural cell adhesion molecule: NCAM) が最も有名ですが、上皮細胞間の密着帯に局在する結合性接着分子 (junctional adhesion molecule: JAM) や、免疫系細胞を中心とした細胞認識に関与するT細胞受容体 (T cell receptor)、増殖因子とその受容体など、多様な分子がこのスーパーファミリーに含まれます。

マウス精巣において、接着分子SgIGSFのmRNAは造精細胞にのみ発現し、体細胞であるセルトリ細胞、筋様細胞、ライディヒ細胞などには発現しません⁹⁾。SgIGSF mRNAの特徴は、2.1-kbと4.5-kbの2種類のmRNAのサイズが存在することです¹⁰⁾。シーケンスの結果、両者がコードする蛋白質は同一で、2つのサイズのmRNAの発現量も精子形成過程で変化しません。このような2つのサイズのmRNAの存在する理由は不明です。遺伝子組織化学により、SgIGSFのmRNAの発現細胞は、主に精祖細胞から合糸期の精母細胞ですが、精巣を離れた精子の細胞質の遺残である残遺小体にもmRNAが認められることから、わずかなmRNAが精子形成の最後まで存在していると考えます。一方、蛋白質レベルにおいて、SgIGSFは生後発達過程で分子量が変化します。これは、糖鎖修飾の違いによることを筆者らが明らかにしましたが、その意義についてはよくわかりません。造精細胞とセルトリ細胞との相互作用に糖鎖が重要という報告があるので、この糖鎖の違いは、セルトリ細胞との相互作用と関係があるかもしれません。もう一つの特徴は、SgIGSFの発現が、分化段階の時間的に離れた造精細胞に認められることです。すなわち、mRNAレベルでも蛋白質レベルでも、中間型精祖細胞から厚糸期早期の精母細胞と減数分裂後のステップ7以降の精子細胞にSgIGSFは発現し、途中の厚糸期中期からステップ6までの精子細胞には発現しません¹⁰⁾¹¹⁾ (図2)。また、セルトリ細胞やライディヒ細胞などの体細胞はSgIGSFを発現しません。さらに免疫電顕法により、SgIGSFは造精細胞とセルトリ細胞の間に見られる形態学的構造とは無関係に造精細胞の細胞膜全体に局在していることがわかりました。SgIGSFは精母細胞の細胞膜全体に主に局在し、弱い反応が細胞質にも認められます。伸長精子細胞では、細胞膜に局在します。SgIGSFを発現する造精細胞と精子形成のステージの関係を図3にまとめました。次に、生殖細胞に発現するSgIGSFの機能を調べるため、セルトリ細胞の初代培養系を用いました。SgIGSFの細胞外領域 (sSgIGSF) とヒトIgGのFc部を組み合わせた融合蛋白質を利用しました。これを培養セルトリ細胞に添加し、

SgIGSFの細胞外領域を認識する抗体を用いて蛍光抗体法を行うと、セルトリ細胞の細胞表面に蛍光が検出されます(図4A)。一方、Fc部のみを添加して同じ抗体で検出しても、セルトリ細胞の表面には蛍光が検出できません(図4B)。この結果から、セルトリ細胞はSgIGSFを発現せず、セルトリ細胞上に発現する別の分子とSgIGSFが異種分子間結合をすることが明らかとなりました。

筆者らは、セルトリ細胞上に発現しSgIGSFと異種分子間結合する接着分子を同定するため、セルトリ細胞の膜蛋白質に対するモノクローナル抗体ライブラリーを作製し、SgIGSFと相互作用する分子を探索しました。まず、作製したモノクローナル抗体ライブラリーに対して、免疫組織化学によって1次スクリーニングを行い、セルトリ細胞を認識する抗体を選択しました。2次スクリーニングとして、ウェスタンブロット法により抗SgIGSF抗体の免疫沈降産物と反応するものを選択しました。次に、得られた陽性モノクローナル抗体が認識する分子を決定するために、発現クローニングを行いました。簡単に発現クローニングについて説明します。マウス精巣のcDNAライブラリーをファージで作製します。ファージは大腸菌に感染するので、大腸菌でcDNAに対応する蛋白質が作られます。この蛋白質をニトロセルロースの膜に写し取った後で、抗体と反応させます。もし、抗体が大腸菌が作った蛋白質とが反応したら、反応した蛋白質を作った大腸菌からファージを単離し、含まれたcDNAをシーケンします。発現クローニングの結果、筆者らは、SgIGSFと異種分子間結合する分子が、Nectin-like molecule-5 (Nect-5)であることを明らかにしました。Nect-5は、ポリオウイルスレセプターPoliovirus receptor (PVR)、あるいは、CD155としてヒトで、また、齧歯類でTage4として報告されていた分子です。ただし、これまで精子形成に関してのNect-5の報告はありません。Nect-5は、SgIGSFと同様に細胞外に3つの免疫グロブリン様ドメインをもつ膜蛋白質です¹⁰。Nect-5は、セルトリ細胞に発現し、その発現部位はSgIGSFを発現する造精細胞と接する部位です。

最近、国内外の3つの施設から相次いでSgIGSFのノックアウトマウスが報告されました¹³⁻¹⁵。このマウスのオスは精子形成障害のために不妊を示します。他の器官・組織には異常は認められませんでした。その分子的なメカニズムの詳細を明らかにするために今後の研究は必要ですが、生体において、造精細胞に発現するSgIGSFが必須の分子であることが証明されました。精子形成に関与する他の接着分子として、Nectin-2とNectin-3やJAM-BとJAM-Cがあります。SgIGSFの発現パターンはこれらの接着分子とは異なりますが、SgIGSFとNect-5を含め他の2組の接着分子がともに伸長精子細胞とセルトリ細胞間の結合に関係しています(図5)。減数分裂後の精子細胞は、劇的な形態変化により精子を形作ります。精子形成過程の中で、特に、減数分裂後のこの時期は、両細胞間の接着が重要であることが示唆されます。ヒトの男性不妊症は特発性の症例が多いので、精子形成障害を伴う症例の中には、これらの接着分子の機能障害が原因のものがあるかもしれません。

精子形成以外の接着分子SgIGSFの役割

がんにおけるSgIGSFの役割

ヒト肺非小細胞肺癌では、第11番染色体長腕のヘテロ接合性の消失が知られています。国立がんセンター研究所のグループ

は、培養肺腺癌細胞A549に第11番染色体のDNA断片を導入して、ヌードマウスの皮下に移植し、腫瘍原性の抑制を指標として、がん抑制遺伝子SgIGSF (TSLC1)を同定しました¹¹。SgIGSFの発現低下と消失は、非小細胞肺癌の他、肝臓癌、膵臓癌、前立腺癌、胃癌、食道癌、上咽頭癌、子宮頸癌において38%から91%の頻度で確認されています。この発現低下と消失の原因としてヘテロ接合性の消失の他、プロモーターのメチル化が大きく関わっていることがわかっています。また、実験的肝転移モデルにおいて、SgIGSFの発現誘導は、有意に肝転移を抑制します。臨床症例を用いた解析でも、癌の浸潤や転移に負の相関を示すことから、癌治療の標的分子として働く可能性に期待がもたれています⁷。

神経におけるSgIGSFの役割

シナプスは、シナプス前神経の軸索終末のシナプス前膜とシナプス後神経の樹状突起や細胞体のシナプス後膜から構成されます。この部位には特殊な細胞間結合が存在し、カドヘリンやネクチン、EphrinB/EphB受容体やneuroigin/neurexinといった分子が局在しています。テキサス大学のグループは、神経組織に特異的に発現するショウジョウバエのfasciclin IIやアメフラシのapCAMの哺乳類ホモログを探して、これらの分子に共通するPDZ結合モチーフをもつIGSFを探索し、SgIGSF (SynCAM)を発見しました。このSgIGSFをヒト胎児性腎臓細胞HEK293細胞にグルタミン酸受容体 (GluR2)と共発現させて下垂体神経細胞と共培養を行うと、両者の間にシナプスが形成され、驚いたことに下垂体神経細胞を刺激すると非神経細胞であるHEK293細胞が神経細胞と同様に電気生理学的応答をすることを報告しました。さらに、脳において、SgIGSFはシナプス前膜と後膜の両方に局在していることを免疫電顕法で示しています。一方、このグループはSgIGSFが脳に特異的に発現すると報告していますが、他のグループは脳を含めて広く全身に発現することを確認しています^{2,9,11}。ただし、筆者らの研究によれば、SgIGSFの発現の多い組織・細胞とほとんど発現しない細胞があります¹³。前者は上皮系の組織に多く見られ、肺や肝臓が例として挙げられますが、消化管上皮では、発生過程を除いてあまり発現は多くないようです。脳を含めた神経組織にはSgIGSFの発現量が多いことを筆者らも確認しています。また、神経系における特徴は、糖鎖修飾が他の組織以上に多様性に富んでいることです。精巣において同種間結合以外に異種間結合が存在していることも、この糖鎖修飾の違いによるのかもしれない。最後に、末梢神経において、SgIGSFがニューロンとシュワン細胞の両方に発現し、両者の相互作用に関係することが示唆されることを筆者らは報告しています¹³。

肥満細胞におけるSgIGSFの役割

大阪大学のグループは、肥満細胞の障害が見られるミュータントマウスを用いて肥満細胞の発生と分化の研究を行ってきました。MITF (microphthalmia transcription factor)は、塩基性ヘリックスループヘリックスロイシンジッパー型の転写因子の一種で、この転写因子のミュータントマウスでは、肥満細胞の減少が見られます。このグループは、ミュータントマウスから肥満細胞を単離して培養すると、正常マウスから単離した肥満細胞に比べ小さな細胞凝集塊を形成することに気がきました。また、これらの肥満細胞を線維芽細胞と共培養すると、線維芽細

胞への肥満細胞の接着能が低下していることもわかりました。そこで、cDNAのサブトラクションを行い、ミュータントマウス由来の肥満細胞で発現が低下している接着分子としてSgIGSFを単離しました⁹⁾。プロモーター解析により、肥満細胞においてSgIGSFの発現はMITFに依存性であることが明らかにされました。また、ミュータントマウス由来の肥満細胞にSgIGSFを強制発現させると、正常マウス由来の肥満細胞程度に接着能が回復し、大きな凝集塊を形成することがわかりました。さらに、正常マウス由来の肥満細胞をマウス腹腔内に移植すると腹腔内で生存できますが、ミュータントマウス由来の肥満細胞で同じ実験を行うと、腹腔内で生存できません。ところが、ミュータントマウス由来の肥満細胞にSgIGSFを強制発現させると腹腔内生存能が部分的に回復し、SgIGSFによる細胞接着が肥満細胞の生存に関係することが示唆されました。SgIGSFを強制発現させることによりミュータントマウス由来の肥満細胞のアポトーシスが減少することがわかりました。

おわりに

精子形成は、多能性を持った幹細胞である造精幹細胞から分化した造精細胞が、セルトリ細胞と相互作用しながら高度に分化した精子を形成する分化の過程です。その過程は大変複雑で、多くの分子が関与しています。細胞同士の相互作用に関する接着分子も多いと考えられますが、その関係が明らかになったものはごくわずかです。接着分子SgIGSFを通じて、この一端がかい間見られました。

平成18年7月10～13日に北海道・苫小牧市において、第55回藤原国際シンポジウムが「Comprehensive Understanding of the Physiological and Pathological Significance of Cell to Cell Adhesion by TSLC1/IGSF4」というタイトルで日本国内はもとより海外からもSgIGSFの研究者が集まり、筆者もそこで成果を発表しました。このシンポジウムでは、SgIGSFの癌遺伝子としての機能や神経再生における新たな知見が発表され、ますますその機能的多様性に注目が集まりました。SgIGSFに関する臨床研究はがん研究を除くとまだまだ少ないと思います。多様な機能をもつ分子であることから、様々な臨床の疾患に関係していることが推測されます。いつの日かこの分子が臨床応用されることを、基礎の研究者として願ってやみません。

謝 辞

本研究は、金沢大学大学院医学系研究科組織発達構築学分野・井関岡一教授の指導の下、行ったものです。また、金沢大学大学院医学系研究科組織発達構築学分野、金沢大学大学院自然科学研究科薬学系創薬科学、共立薬科大学薬剤学、東北大学生命科学研究科情報伝達分子解析学、大阪大学大学院医学系研究科病理病態学、神戸大学大学院医学系研究科外科病理学分野、国立がんセンター研究所・がん抑制ゲノム研究プロジェクトなどの多くの共同研究者との共同研究により達成されたものです。

文 献

- 1) Kuramochi M, Fukuhara H, Nobukuni T, Kanbe T, Maruyama T, Ghosh HP, Pletcher M, Isomura M, Onizuka M, Kitamura T, Sekiya T, Reeves RH, Murakami Y. TSLC1 is a tumor-suppressor gene in human non-small-cell lung cancer. *Nat Genet* 27 : 427-430, 2001
- 2) Wakayama T, Ohashi K, Mizuno K, Iseki S. Cloning and characterization of a novel mouse immunoglobulin superfamily gene expressed in early spermatogenic cells. *Mol Reprod Dev*, 60 : 158-164, 2001
- 3) Urase K, Soyama A, Fujita E, Momoi T. Expression of RA175 mRNA, a new member of the immunoglobulin superfamily, in developing mouse brain. *Neuroreport*. 12 : 3217-3221, 2001
- 4) Biederer T, Sara Y, Mozhayeva M, Atasoy D, Liu X, Kavalali ET, Sudhof TC. SynCAM, a synaptic adhesion molecule that drives synapse assembly. *Science* 297: 1525-1531, 2002
- 5) Ito A, Jippo T, Wakayama T, Morii E, Koma Y, Onda H, Nojima H, Iseki S, Kitamura Y. SgIGSF: a new mast-cell adhesion molecule used for attachment to fibroblasts and transcriptionally regulated by MITF. *Blood* 101: 2601-2608, 2003
- 6) Shingai T, Ikeda W, Kakunaga S, Morimoto K, Takekuni K, Itoh S, Satoh K, Takeuchi M, Imai T, Monden M, Takai Y. Implications of nectin-like molecule-2/IGSF4/RA175/SgIGSF/TSLC1/SynCAM1 in cell-cell adhesion and transmembrane protein localization in epithelial cells. *J Biol Chem* 278: 35421-35427, 2003
- 7) Murakami Y. Involvement of a cell adhesion molecule, TSLC1/IGSF4, in human oncogenesis. *Cancer Sci* 96: 543-552, 2005
- 8) de Kretser DM, Meehan T, O' Bryan MK, Wreford NG, McLachlan RI, Loveland KL. Regulatory Mechanisms in Mammalian Spermatogenesis. *In* B Jegou, C Pineau, J Saez (eds), Testis, Epididymis and Technologies in the Year 2000, p87-106, Springer-Verlag, Berlin, Germany, 2000
- 9) Griswold ND, McLean D. The Sertoli cell. *In* JD Neill (ed), Knobil and Neill's Physiology of Reproduction, 3rd ed, p949-975, Raven Press, New York, 2006
- 10) Wakayama T, Koami H, Ariga H, Kobayashi D, Sai Y, Tsuji A, Yamamoto M, Iseki S. Expression and functional characterization of the adhesion molecule SgIGSF in the mouse testis. *Biol Reprod* 68: 1755-1763, 2003
- 11) Wakayama T, Koami H, Yamamoto M, Iseki S. Expression of the Adhesion Molecule Spermatogenic Immunoglobulin Superfamily (SgIGSF) in Mouse Tissues. *Acta Histochem Cytochem* 37: 365-371, 2004
- 12) Takai Y, Nakanishi H. Nectin and afadin: novel organizers of intercellular junctions. *J Cell Sci* 116: 17-27, 2003
- 13) Eriko Fujita E, Kouroku Y, Ozeki S, Tanabe Y, Toyama Y, Maekawa M, Kojima N, Senoo H, Toshimori K, Momoi T. Oligo-Astheno-Teratozoospermia in Mice Lacking RA175/TSLC1/SynCAM/IGSF4A, a Cell Adhesion Molecule in the Immunoglobulin Superfamily. *Mol Cell Biol* 26: 718-726, 2006
- 14) Weyden L, Arends MJ, Chausiaux OE, Ellis PJ, Lange UC, Surani MA, Affara N, Murakami Y, Adams DJ, Bradley A. Loss of TSLC1 Causes Male Infertility Due to a Defect at the Spermatid Stage of Spermatogenesis. *Mol Cell Biol* 26: 3595-3609, 2006
- 15) Yamada D, Yoshida M, Williams YN, Fukami T, Kikuchi S, Masuda M, Maruyama T, Ohta T, Nakae D, Maekawa A, Kitamura T, Murakami Y. Disruption of Spermatogenic Cell Adhesion and Male Infertility in Mice Lacking TSLC1/IGSF4, an Immunoglobulin Superfamily Cell Adhesion. *Mol Cell Biol* 26: 3610-3624, 2006