口腔扁平上皮癌の E 型カドヘリン発現様式に関する 免疫組織学的検討

平塚 博義・小田島哲世・片岡 親男・関口 隆
谷口 康子・井手 隆・小浜源 郁

Immunohistochemical evaluation of the expression of E-cadherin adhesion molecules in squamous cell carcinoma of the oral cavity

Hiroyoshi HIRATSUKA・Tetsuyo ODAJIMA・Chikao KATAOKA・Takashi SEKIGUCHI
Yasuko TANIGUCHI・Takashi IDE・Gen-iku KOHAMA

Abstract: Immunohistochemical expression of E-cadherin in squamous cell carcinoma of the oral cavity was investigated with respect to the relationship between preserved- or reduced-type E-cadherin and clinicopathological findings.

Reduced-type E-cadherin expression was significantly more prominent at areas with deep invasion than at areas with superficial to middle invasion in tissue specimens ($p=0.002$). E-cadherin expression at areas of deep invasion was correlated with the clinical tumor stage ($p=0.042$). Furthermore, loss of E-cadherin expression was significantly correlated with lymph node metastasis, as compared with patients without lymph node metastasis ($p=0.027$).

These findings suggest that investigation of E-cadherin expression might be useful in predicting the probability of cervical lymph node metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma.

Key words: oral squamous cell carcinoma (口腔扁平上皮癌), E-cadherin (上皮型カドヘリン), clinicopathological findings (臨床病理組織所見)

緒 言

癌の浸潤、転移は癌の悪性度を評価する指標として最も重要な因子と考えられ、この浸潤、転移のメカニズムを解明し、その治療法を確立することが癌治療の最大の課題となっている。癌の進展、進行は癌細胞の接着能の変化に伴う癌細胞の原発巣からの離脱にあり、細胞間接着因子は癌の浸潤、転移の初期の過程におい

て重要な役割を担っている^{1,2)}。細胞間接着関連因子として、免疫グロブリンスーパーファミリー、インテグリンスーパーファミリーやカドヘリンスーパーファミリーなど多くの因子の存在が明らかにされ^{3~6)}、これらの因子が組織構築、ひいては組織・細胞の機能維持に重要な働きをしていることが示されている。なかでも、1977年にTakeichi⁷⁾によって発見されたカドヘリンは細胞接着の中心的役割を担っている。カドヘリンは膜貫通性ドメインをもつ分子量 12-13 万のタンパク質で Ca イオン依存性の細胞-細胞間のホモフィリック結合をつかさどり、胚発生の過程や生体内の組織形成に重要な役割を果たしている⁸⁾。

今回、細胞間接着の中心的役割を担うカドヘリンスーパーファミリーの一分子である E (上皮) 型カドヘリ

札幌医科大学医学部口腔外科学講座

(主任：小浜源郁教授)

Department of Oral Surgery, Sapporo Medical University School of Medicine (Chief: Prof. Gen-iku Kohama)

受付日：平成 7 年 9 月 19 日

表1 口腔扁平上皮癌 36 例の臨床、病理組織所見

症例	年齢	性	部位	TN 分類	臨床病期	発育様式	分化度	浸潤様式	組織学的 頸部転移 の有無	E 型カドヘリン発現様式	
										浅層～中央部	発育先進部
1.	58	女	舌	T1N0	I	外向	高	3 型	—	減 弱	減 弱
2.	61	男	舌	T1N0	I	内向	中	3 型	—	非減弱	非減弱
3.	58	女	舌	T1N0	I	外向	高	1 型	—	非減弱	非減弱
4.	74	男	口底	T1N0	I	内向	中	2 型	—	減 弱	減 弱
5.	75	女	舌	T2N0	II	内向	高	3 型	—	非減弱	減 弱
6.	75	男	舌	T2N0	II	内向	中	4 D 型	—	非減弱	非減弱
7.	50	女	舌	T2N0	II	外向	高	3 型	—	非減弱	非減弱
8.	75	女	舌	T2N0	II	外向	高	2 型	—	非減弱	減 弱
9.	40	女	舌	T2N0	II	内向	中	4 C 型	+	減 弱	減 弱
10.	57	男	舌	T2N0	II	内向	中	4 C 型	—	非減弱	減 弱
11.	66	男	舌	T2N0	II	内向	中	3 型	—	非減弱	非減弱
12.	54	男	口底	T2N0	II	外向	中	2 型	—	非減弱	非減弱
13.	55	男	口底	T2N0	II	外向	中	4 D 型	—	減 弱	減 弱
14.	44	男	口底	T2N0	II	外向	低	4 C 型	+	減 弱	減 弱
15.	63	男	口底	T2N0	II	外向	低	2 型	—	非減弱	減 弱
16.	69	男	口底	T2N0	II	外向	低	3 型	—	減 弱	減 弱
17.	53	男	口底	T2N0	II	内向	高	2 型	—	非減弱	非減弱
18.	68	女	頬粘膜	T2N0	II	外向	高	3 型	—	減 弱	減 弱
19.	63	男	下顎歯肉	T2N0	II	内向	高	2 型	—	非減弱	非減弱
20.	74	男	舌	T2N1	III	内向	中	4 C 型	+	減 弱	減 弱
21.	62	男	舌	T3N1	III	内向	高	3 型	+	非減弱	減 弱
22.	52	男	舌	T3N1	III	外向	高	1 型	+	非減弱	減 弱
23.	58	男	口峽咽頭	T2N1	III	内向	中	3 型	—	減 弱	減 弱
24.	62	男	舌	T3N2b	IV	内向	中	4 C 型	+	非減弱	減 弱
25.	70	女	舌	T4N2b	IV	内向	中	4 C 型	+	非減弱	減 弱
26.	52	男	舌	T4N2c	IV	内向	低	3 型	+	減 弱	減 弱
27.	59	男	舌	T4N1	IV	内向	高	3 型	—	減 弱	減 弱
28.	53	男	口底	T4N2b	IV	内向	高	3 型	+	減 弱	減 弱
29.	45	男	頬粘膜	T4N2b	IV	内向	高	4 C 型	+	非減弱	減 弱
30.	67	男	頬粘膜	T2N2b	IV	内向	高	4 C 型	+	非減弱	非減弱
31.	58	男	下顎歯肉	T2N2c	IV	外向	高	3 型	+	非減弱	減 弱
32.	82	男	下顎歯肉	T2N2b	IV	外向	高	2 型	+	非減弱	減 弱
33.	62	男	下顎歯肉	T4N1	IV	内向	高	4 C 型	—	非減弱	減 弱
34.	69	男	下顎歯肉	T4N1	IV	外向	中	2 型	+	非減弱	減 弱
35.	86	女	上顎歯肉	T4N0	IV	外向	高	2 型	—	減 弱	減 弱
36.	76	男	口峽咽頭	T4N2b	IV	外向	高	2 型	—	非減弱	非減弱

ンに注目し、口腔扁平上皮癌における E 型カドヘリンの発現様式と癌の臨床的ならびに病理組織学的所見との関連性について免疫組織学的に検討を行った。

対象ならびに方法

1992 年 1 月より 1994 年 3 月までに当科で治療を行った口腔扁平上皮癌一次症例のうち、生検が行われ、かつ凍結ブロックを保存しえた 36 例を対象とした。対象症例の性別内訳は男性 27 例、女性 9 例、年齢は 40

歳から 86 歳、平均 62.0 歳である。発症部位は舌 17 例、口底 8 例、下顎歯肉 5 例、頬粘膜 3 例、口峽咽頭 2 例、上顎歯肉 1 例で、T 分類別では、T 1；4 例、T 2；20 例、T 3；3 例、T 4；9 例、また、臨床病期（UICC, 1987）別では stage I；4 例、stage II；15 例、stage III；4 例、stage IV；13 例である（表 1）。

検索材料は生検組織を 2 分割し、一方を通常の病理検査へ提出し、他方を本研究に供した。組織は採取後ただちに－80℃の N-ヘキサン溶液で瞬時に凍結し、クライオスタットにて約 4 μm の連続切片を作製、4

写真1 健常口腔扁平上皮における E 型カドヘリンの発現 (×85).

写真3 症例8. 癌組織の発育先進部において E 型カドヘリンの発現は不均一で弱く、欠失している所見も観察される (×170).

写真2 症例7. 癌組織の浅層—中央部において E 型カドヘリンは良好に発現している。しかし、角化細胞では E 型カドヘリンの発現は認められない (×170).

索し、これを陽性の基準とした。

口腔扁平上皮癌における E 型カドヘリンの発現様式は Shiozaki ら¹²⁾ の分類に従い、健常上皮と同等に強い陽性反応を示すものを非減弱型とし、癌細胞によっては陽性反応の強弱、陽性陰性両反応の混在が観察されるもの、全体に癌細胞の陽性反応が弱いものあるいは全く陽性反応が認められないものを減弱型とした。また、今回の検討では、癌細胞の細胞質にび慢性の染色が観察され、膜状陽性反応が認められないものも減弱型として評価した。

臨床的ならびに病理組織学的各所見と E 型カドヘリンの発現様式との関係に関する推計学的検定には χ^2 検定を用いた。

結 果

E 型カドヘリンの発現様式：

非癌扁平上皮の E 型カドヘリンの発現は、基底細胞層から有棘細胞層までの細胞膜に強く認められ、錯角化層では陽性反応は認められなかった。また、基底細胞層ならびに傍基底細胞層では細胞質にもび慢性に染色された(写真1)。一方、口腔扁平上皮癌組織では、各癌胞巣を構成する細胞の細胞間に強い膜状の陽性反応が認められたのに対し、間質と接する部位の癌細胞の細胞膜には E 型カドヘリンの陽性反応は認められなかった。また、E 型カドヘリンは観察部位によって異なった発現を示し、概して、癌組織の浅層から中央部では細胞膜に一致して陽性反応が認められたのに対し、癌の発育先進部では、良好な構築が保たれた癌胞巣であっても細胞質のみ強く染色されていたり、E 型カドヘリン活性の欠失が混在する所見も観察された(写真2, 3)。

各対象症例について Shiozaki らの分類を適用する

%パラホルムアルデヒド液で 4℃, 10 分間固定した。固定後 1mM 塩化カルシウム加磷酸緩衝液 (PBS) で十分洗浄し、3%過酸化水素水加メタノール液に 30 分間浸漬して内因性ペルオキシダーゼを除去、次いで正常ウサギ血清で非特異的反応を抑制した後 PBS で各 5 分間、3 回洗浄を行った。一次抗体としてマウス抗ヒト E-カドヘリンモノクローナル抗体 (HECD-1, 宝酒造 (株), 東京)⁹⁾ を 30 分間反応させ、以下は通常の ABC 法¹⁰⁾ による酵素抗体法にて免疫組織化学的検索を行った。検索内容は口腔扁平上皮癌における E 型カドヘリンの発現様式 (局在) と臨床的ならびに病理組織学的所見との関係について行った。

E 型カドヘリン発現の観察部位の選定は Yamamoto ら¹¹⁾ による癌浸潤様式の判定部位を基準とした。すなわち、癌—宿主境界部を癌の発育先進部とし、それ以外を浅層—中央部として評価した。対照として非癌口腔粘膜扁平上皮における E 型カドヘリンの発現を検

にあたり、上述の所見を参考に癌組織を浅層－中央部と発育先進部に分けて評価を行ったところ、浅層－中央部では非減弱型 23 例 (63.9%)、減弱型 13 例 (36.7%) であり、発育先進部では非減弱型 10 例 (27.8%)、減弱型 26 例 (72.2%) と浅層－中央部と発育先進部の E 型カドヘリンの発現は非減弱型、減弱型の割合は逆転する結果であった (表 2)。この結果は推計学的に有意であり ($p=0.002$)、口腔扁平上皮癌の発育先進部では E 型カドヘリンの発現が減弱することが明らかとなった。

E 型カドヘリンの発現様式と臨床、病理組織学的所見の関係：

対象 36 例の臨床視診型のうち、白斑型、乳頭型、肉芽型を外向増殖型、びらん型、潰瘍型、腫瘤硬結型を内向増殖型として区別すると、外向増殖型は 16 例、内

向増殖型は 20 例であった。E 型カドヘリンの発現様式と腫瘍の発育様式との関係では、浅層－中央部よりも発育先進部においては内向増殖型の方が外向増殖型よりも減弱型が多い傾向が認められた ($p=0.074$, 表 3)。同様の傾向は T 分類との関係でも認められ、T 3、4 の進展例では発育先進部における E 型カドヘリンの発現が減弱する傾向であった ($p=0.065$, 表 3)。

一方、E 型カドヘリンの発現様式と進行度との関係では、浅層－中央部では stage I、II と stage III、IV を比較すると一定の傾向が認められないのに対し、発育先進部では、非減弱型が stage I、II に多く、減弱型は stage III、IV に多く認められた ($P=0.042$, 表 3)。

組織学的所見と E 型カドヘリンの発現様式との関係のうち、癌の分化度、癌浸潤様式と E 型カドヘリンとの関係では一定の傾向は見いだしえなかった。対象 36 例のうち、原発巣切除と同時に頸部郭清術を行い組織学的に頸部リンパ節転移が認められた症例 ($pN+$) は 13 例、術後経過観察中に後発転移をきたした症例が 1 例で、36 例中 14 例が $pN+$ であった。組織学的頸部リンパ節転移の有無と E 型カドヘリンの発現様式との関係をみると、 $pN+$ 例は発育先進部において非減弱型はわずか 1 例のみ (写真 4) であり、他の 13 例 (92.8%) は減弱型であった。以上の所見より発育先進部の癌細胞が E 型カドヘリンの減弱を示す症例は頸部リンパ節転移を来す症例の多いことが明らかとなった ($p=0.027$, 表 3)。

表 2 口腔扁平上皮癌組織の部位別 E 型カドヘリン発現様式

観察部位	E 型カドヘリン発現様式	
	非減弱型 (%)	減弱型 (%)
浅層～中央部	23 (63.9)	13 (36.1)
発育先進部	10 (27.8)	26 (72.2)

$p=0.0021$

表 3 口腔扁平上皮癌 36 例の臨床、病理組織所見と E 型カドヘリン発現様式

臨床、病理組織所見			E 型カドヘリン発現様式		浅層～中央部		発育先進部	
					非減弱型	減弱型	非減弱型	減弱型
発育様式	外向型	(n = 16)	10	6	}	4	12	}
	内向型	(n = 20)	13	7		6	14	
T 分類	T 1, 2	(n = 24)	15	9	}	9	15	}
	T 3, 4	(n = 12)	8	4		1	11	
臨床病期	stage I, II	(n = 19)	12	7	}	8	11	}
	stage III, IV	(n = 17)	11	6		2	15	
頸部リンパ節転移	N 0, pN (－)	(n = 22)	14	8	}	9	13	}
	pN (＋)	(n = 14)	9	5		1	13	
分化度	高分化	(n = 19)	14	5	}	6	13	}
	中分化	(n = 13)	8	5		4	9	
	低分化	(n = 4)	1	3		0	4	
浸潤様式	1, 2 型	(n = 12)	10	2	}	5	7	}
	3 型	(n = 13)	6	7		3	10	
	4 C 型	(n = 9)	6	3		1	8	
	4 D 型	(n = 2)	1	1		1	1	

* : $p < 0.05$

写真4 症例6. 腫瘍細胞は小巣を形成して不規則な浸潤を示す。癌細胞の細胞膜にはE型カドヘリンの強い発現が観察される(×85)。

考 察

ヒト、マウス、ラット由来の癌細胞株を用いた *in vitro* の実験系では、本来の癌細胞自体がもっているE型カドヘリンの発現量¹⁾、アンチセンスRNAによるE型カドヘリン発現の抑制²⁾、DNAトランスフェクションによるE型カドヘリンの後天的発現¹³⁾などについての知見が集積され、E型カドヘリンの機能が癌細胞の転移、浸潤能と密接な関係があることが明らかとなっており、口腔粘膜癌においてもE型カドヘリン発現の減弱に起因する細胞接着機能の低下とこれにもとづいた癌細胞の浸潤・転移といった現象が推察される。これまでに多くのヒト癌ではE型カドヘリンの発現がしばしば減弱することが報告されている^{9, 12, 14-20)}。Schipperら¹⁴⁾、Mattijssenら¹⁶⁾は頭頸部癌におけるE型カドヘリンの発現に関する検討でE型カドヘリンの減弱が個々の症例における脱分化と関連することを報告している。このことはカドヘリンが細胞の極性の誘導と上皮の形成に必須である²¹⁾ことと強く関連する結果であると考えられる。今回の検索では高分化癌の癌真珠におけるE型カドヘリンの陰性所見を減弱型として評価しなかったが口腔扁平上皮癌においてE型カドヘリンの発現は分化度とは相関しない結果であった。しかし、すでに述べたごとく癌の発育先進部を除く浅層-中央部ではE型カドヘリンの非減弱型が多数例に認められ、高分化型19例中14例(73.6%)は非減弱型と評価されたことから観察部位によっては上述の観察結果と相応するものと考えられた。

本検討ではE型カドヘリンの発現様式と臨床病期や組織学的頸部リンパ節転移の有無とは有意に関連し、臨床病期が進行するほどE型カドヘリンの発現は減弱し、また、pN+症例ではpN-あるいは臨床的にリ

ンパ節転移を認めない非郭清症例と比較すると癌発育先進部のE型カドヘリンは減弱を呈していた。このような結果からE型カドヘリンの減弱によって癌細胞の接着能が低下し、その結果組織構築が乱れ、浸潤しやすい状態となるものと考えられる。とくに、今回対象とした個々の症例についてみると、癌発育先進部のE型カドヘリンの減弱例では、stage I, IIの選択的頸部郭清例のpN+症例や後発転移例も認められ、また、腫瘍の増大につれて癌細胞におけるE型カドヘリン発現にも多様性が生じ、E型カドヘリン減弱例やpN+例も多くなるものと考えられる。したがって、E型カドヘリンの発現は上皮細胞の接着能に関する個々の癌本来の生物学的性状を表現し、また、病期の進行に伴って変化することが推察された。さらに、E型カドヘリンの発現様式からみた癌の生物学的性状の評価は癌の発育先進部に注目すべきであることが示唆された。

今回の検索と同様に、口腔扁平上皮癌を対象とした榊ら¹⁸⁾は、癌浸潤様式4型は全例E型カドヘリンの発現は減弱型であったと報告しており、今回の著者らの検索結果と異なった結果を報告している。しかし、推計学的に有意差を示さなかったものの、著者らが検索した4型11例中9例(81.8%)は減弱型であった。本報告では上述のように少数例ではあるが発育先進部においてもE型カドヘリンが強く発現しているにもかかわらずリンパ節転移をきたしている症例も認められ、必ずしもE型カドヘリン発現の減弱とリンパ節転移は一致しない結果であった。同様の所見は胃癌の印環細胞癌の一部でも認められることが報告されており²²⁾、E型カドヘリンを強く発現しているにもかかわらず細胞接着でさずに浸潤、増殖している現象が報告されている。近年、E型カドヘリンは細胞膜直下の細胞質ドメインで α -カテニンと直接結合し、細胞間結合装置の構成蛋白であるカドヘリン-カテニン複合体を形成し、さらにビンキュリンやタリンなどの細胞質因子を介して細胞骨格であるアクチン線維と結合していることが明らかにされた²³⁻²⁶⁾。したがって、カテニンはカドヘリンの機能を調整していると考えられ、カテニンの系に異常が生ずればカドヘリンそのものが正常に発現していても機能できなくなることも明らかとなった²⁶⁾。臨床的には、胃癌や乳癌でしばしばみられる高度な浸潤性を示すスキルス癌を対象とした研究においてもE型カドヘリンを強く発現している症例であっても α -カテニンの発現を欠いている症例の存在が指摘されており²⁷⁾、その臨床的意義については今後の課題と考えられる。口腔扁平上皮癌においてもさらにE型カドヘリンとともに α カテニンの発現性について検討が必要である。

結 語

口腔扁平上皮癌組織のE型カドヘリンの発現性を免疫組織学的に検索し、E型カドヘリンの発現様式と臨床的、病理組織学的所見との関連性について検討し以下の結果が得られた。

1) 口腔扁平上皮癌組織におけるE型カドヘリンの発現は観察部位によって異なった所見を呈し、浅層-中央部では非減弱型が多く観察されたのに対し、癌の発育先進部では減弱型が多数を占めた。

2) 臨床、病理組織所見とE型カドヘリン発現様式との関係では、病期の進行したstageⅢ,Ⅳ,組織学的に頸部リンパ節転移が認められた症例では有意に癌の発育先進部におけるE型カドヘリンの発現は減弱を呈していた。

以上の結果より、原発癌組織の発育先進部におけるE型カドヘリンの発現様式の検索は、頸部リンパ節転移の有無を予測する上で有用であることが示唆された。

謝 辞

本研究の一部は文部省科学研究費(課題番号06771931)によった。

引 用 文 献

- 1) Frixen, U.H., Behrens, J. et al.: E-cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. *J Cell Biol* 113: 173-185 1991.
- 2) Vlemminckx, K., Vakaet, L. Jr., et al.: Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppressor role. *Cell* 66: 107-119 1991.
- 3) Hatta, T., Nose, A., et al.: 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 1988.
- 4) Williams, A.F.: Immunoglobulin-related domains for cell surface recognition. *Nature* 314: 579-580 1988.
- 5) Kishimoto, T.M., O' Corner, K., et al.: Cloning of the β subunit of the leukocyte adhesion proteins: Homology to an extracellular matrix receptor defines a novel supergene family. *Cell* 48: 681-690 1987.
- 6) Hynes, R.O.: Integrins: A family of cell surface receptors. *Cell* 48: 549-554 1987.
- 7) Takeichi, M.: Functional correlation between cell adhesive properties and some cell surface proteins. *J Cell Biol* 75: 464-474 1977.
- 8) Takeichi, M.: Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 251: 1451-1455 1991.
- 9) Shimoyama, Y., Hirohashi, S., et al.: Cadherin cell-adhesion molecules in human epithelial tissues and carcinomas. *Cancer Res* 49: 2128-2133 1989.
- 10) Hsu, M., Raine, L., et al.: Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: A comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* 29: 577-580 1981.
- 11) Yamamoto, E., Kohama, G., et al.: Mode of invasion, bleomycin sensitivity, and clinical course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 51: 2175-2180 1983.
- 12) Shiozaki, Y., Tahara, H., et al.: Expression of immunoreactive E-cadherin adhesion molecules in human cancer. *Am J Pathol* 139: 17-23 1991.
- 13) Navarro, P., Gomez, M., et al.: A role for the E-cadherin cell-cell adhesion molecule during tumor progression of mouse epidermal carcinogenesis. *J Cell Biol* 115: 517-533 1991.
- 14) Schipper, J.H., Frxen, U.H., et al.: E-cadherin expression in squamous cell carcinomas of head and neck: Inverse correlation with tumor dedifferentiation and lymph node metastasis. *Cancer Res* 51: 6328-6337 1991.
- 15) Shimoyama, Y., Hirohashi, S.: Cadherin intercellular adhesion molecule in hepatocellular carcinomas: Loss of E-cadherin expression in an undifferentiated carcinoma. *Cancer Lett* 57: 131-135 1991.
- 16) Mattijssen, V., Perters, H. M., et al.: E-cadherin expression in head and neck squamous cell carcinoma is associated with clinical outcome. *Int J Cancer* 55: 580-585 1993.
- 17) Oka, H., Shiozaki, H., et al.: Expression of E-cadherin cell adhesion molecules in human breast cancer tissues and its relationship to metastasis. *Cancer Res* 53: 1696-1701 1993.
- 18) 榊 敏夫, 和唐雅博, 他: 口腔扁平上皮癌におけるE-カドヘリン発現と浸潤様式との関連. *日口外誌* 39: 639-644 1993.
- 19) Bringuier, P.P., Umbas, R., et al.: Decreased E-cadherin immunoreactivity

- correlates with poor survival in patients with bladder tumors. *Cancer Res* 53: 3241-3245 1993.
- 20) 井上雅智, 塩崎 均, 他: 食道癌および胃癌における E カドヘリン, α カテニンの発現性とリンパ節転移との関連. *日消外会誌* 27: 974-978 1994.
- 21) 平野伸二: カドヘリンと形態形成. *Molecular Medicine* 31: 708-717 1994.
- 22) Oka, H., Shiozaki, H., et al.: Immunohistochemical evaluation of E-cadherin adhesion molecule expression in human gastric cancer. *Virchow Arch (A)* 421: 149-156 1992.
- 23) Nagafuchi, Y., Takeichi, M.: Cell binding function of E-cadherin is regulated by the cytoplasm domain. *EMBO J* 7: 3679-3684 1988.
- 24) Tsukita, S., Hieda, Y., et al.: A new 82 kD-barbeed end capping protein localized in the cell-to-cell adherence junction: Purification and characterization. *J Cell Biol* 108: 2369-2382 1989.
- 25) Ozawa, M., Baribault, H., et al.: The cytoplasmic domain of the cell adhesion molecule uvomorulin associates with three independent proteins structurally related in different species. *EMBO J* 8: 1711-1717 1989.
- 26) Hirano, S., Komoto, N., et al.: Identification of a neural α -catenin as key regulator of cadherin function and multicellular organization. *Cell* 70: 293-301 1992.
- 27) Ochiai, A., Akimoto, S., et al.: Frequent loss of α catenin expression in scirrhous carcinoma with scattered cell growth. *Jpn J Cancer Res* 85: 266-273 1994.
-