



# 日本下垂体研究会誌

2019年3月29日 発行

## 本号の内容

1. 論文Ⅱ 「腺下垂体形成におけるカドヘリンの役割」  
菊地 元史 (自治医科大学)
2. 短報 - 1 「オレキシンと BMP-4 の相互作用とプロラクチン産生への影響：GH3 細胞を用いた検討」  
藤澤 諭 (岡山大学)
3. 短報 - 2 「バソインヒビンはインテグリン  $\alpha 5 \beta 1$  を介してアポトーシスを誘導する」  
諸星 和紀 (明治大学)
4. 短報 - 3 「緑色光照射がホシガレイの食欲関連ホルモン遺伝子発現に与える効果」  
竹内 亮太 (北里大学)
5. 短報 - 4 「キンギョ下垂体におけるメラニン凝集ホルモン (MCH) 含有神経線維とソマトラクチン (SL) 産生細胞の分布相関及び SL 分泌に及ぼす MCH 添加の影響」  
酒谷 斎 (富山大学)
6. 第 33 回学術集会報告 岩崎 泰正 (高知大学)

## 事務局

北里大学海洋生命科学部  
〒252-0373 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1  
事務局長 高橋 明義  
e-mail akiyoshi@kitasato-u.ac.jp

日本下垂体研究会

<http://www.jichi.ac.jp/jspr>

## 論文Ⅱ

## 腺下垂体形成におけるカドヘリンの役割

自治医科大学医学部総合教育部門

菊地 元史

kikuchim@jichi.ac.jp

日本下垂体研究会誌 Journal of Japan Society for Pituitary Research (vol.6, 1-6, 2019)

## 1. はじめに

20年近く前のこと、下垂体前葉の形態学を専門とする自治医科大学、屋代隆先生の研究室に迎えていただいた。門外漢であった筆者に先生は、まず、前葉細胞間の位置的親和性について話をしてくださった。改めて記すまでもないが、ラットの下垂体前葉には5種類のホルモン産生細胞とホルモンをつくらない無顆粒細胞が存在する。それらは葉内に漠然と分布するのではなく、例えば、LH産生細胞とプロラクチン産生細胞、GH産生細胞とACTH産生細胞は、極めて高い頻度で隣接しているというのである。反対に、GH産生細胞とLH産生細胞は、隣接することが稀である。下垂体前葉の組織は、基底膜で取り囲まれた小葉構造を単位として構成されているが、その中であって、各種のホルモン産生細胞は、このような親和性をもって並んでいる。そして、小葉の中心には無顆粒細胞が集団をつくっており、偽濾胞を形成するものは、濾胞星状細胞とよばれる。当時、筆者にとって余りに馴染みのない概念であり、ある種エキゾチックな魅力を感じた。筆者の下垂体組織学は、

この局所構造の成り立ちを細胞接着分子で説明することから始めることとなった。

当時、下垂体では細胞接着分子の研究は殆どなく、まず、いろいろな接着分子の分布をスクリーニング的に免疫組織化学で調べることから始めた。クローディン、オクルディン、カドヘリン、デスモグレイン、NCAM、インテグリン、コネキシンが明瞭に検出され、これらの分布は、前葉の局所構造を良く説明するように思われた。即ち、小葉の辺縁には、基底膜との接着を担うインテグリンが検出され、偽濾胞側には、タイトジャンクションを構成するオクルディンが検出された。また、濾胞星状細胞間には、ギャップジャンクションを構成するコネキシンが一定の頻度でみられた。そのような中であって、最も興味を引かれたのがカドヘリンであった<sup>1)</sup>。図1は、60日齢のラット下垂体で、EカドヘリンとNカドヘリンの蛍光免疫二重染色をしたものである。ほぼすべての前葉細胞がカドヘリン陽性であるが、EカドヘリンとNカドヘリンは、明らかに差次的に発現していた。大多数の細胞は、Nカドヘリンを発現しているのに対して、

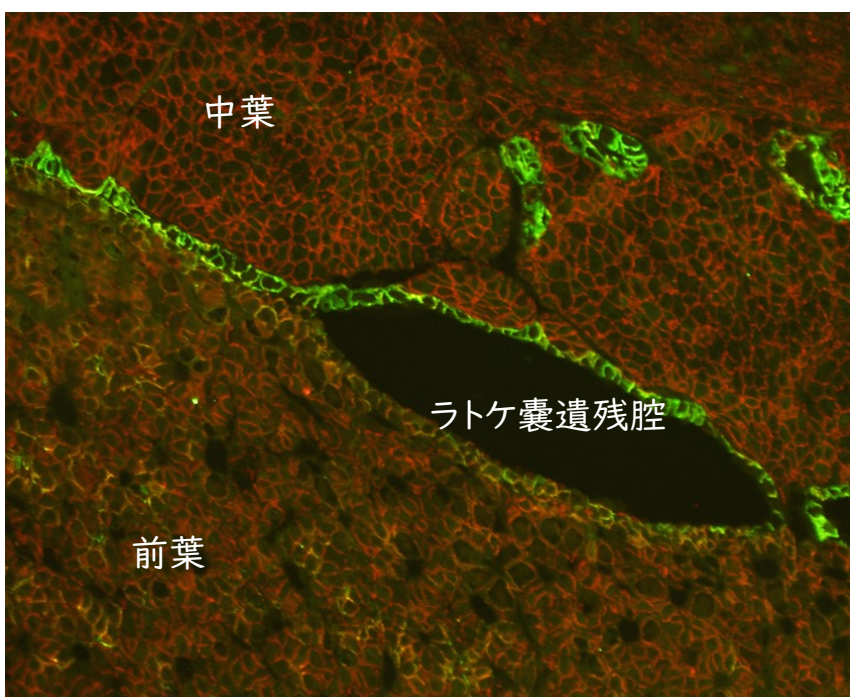


図 1. 60日齢雄ラット腺下垂体の蛍光二重免疫組織化学像（緑色がEカドヘリン、赤色がNカドヘリンの染色）。ほぼすべての腺下垂体細胞が細胞表面にカドヘリンを発現している。Nカドヘリンが広範に発現しているのに対して、Eカドヘリンの発現は、マージナルセルレイヤー、前・中葉の特定の細胞集団に局限している。



ラトケ囊の遺残腔を取り囲むマージナルレイヤーは E カドヘリンを発現しており、加えて、前葉内部全域にわたって E カドヘリンを発現する細胞が小集団を作っている様子が観察された。この小集団は、S100 $\beta$  タンパクとの二重染色により、濾胞星状細胞であることがわかった。

カドヘリンは、1982年に竹市によって発見された代表的な細胞接着分子である<sup>2)</sup>。大きなファミリーを形成するタンパクであり、脊椎動物に固有なクラシックカドヘリンだけでも 10 種以上が知られている。1 回膜貫通型の分子構造をもち、細胞内ドメインは、細胞骨格と相互作用する。そして、細胞外ドメインは、カドヘリンリピートという繰り返し配列をもち、サブタイプ特異的な結合性を示す。すなわち、E カドヘリンは E カドヘリンと、N カドヘリンは N カドヘリンと同種選択的に結合する。この性質は、細胞認識・細胞選別の大きな要因として働いている。特に、発生過程でサブタイプが変化する現象は、器官形成に重要な意味をもち、カドヘリンスイッチングと称される。腺下垂体は、口腔上皮の単一のプラコードに由来するとされるが、カドヘリンの差次的発現を考えると、その組織形成は、カドヘリンスイッチングを伴った動的なものであることが推察された。拙文では、ようやく垣間見ることができるようになった腺下垂体形成におけるカドヘリンの役割について考察してみたい。

## 2. 発生の過程でのカドヘリンの発現変化

成体腺下垂体でみられる E カドヘリンと N カドヘリンの差次的発現を説明するために、蛍光免疫二重染色でラット下垂体の組織発生を観察してみた<sup>3,4)</sup>。胎生 11 日、上皮組織には E カドヘリン、神経組織には N カドヘリンのように組織依存的な発現がみられた。一方で、腺下垂体原基にあたる口腔上皮肥厚部の細胞には、E カドヘリンに併せて N カドヘリンも発現しており、特徴的に 2 種のカドヘリンが共存していた。この両陽性細胞は、SHH 分泌域に挟まれ LIM domain protein を発現する領域に対応していた。これらの細胞の分化調節については、埼玉大学の坂井先生のグループがニワトリで詳細に報告されている<sup>5)</sup>。

図 2 に胎生 14 日、形成中のラトケ囊を示した。ラトケ囊の細胞には、E カドヘリン（緑色）、N カドヘリン（赤色）のサブタイプが共に検出され、黄色を呈している。上皮外胚葉の一部が異所的に N カドヘリンを発現するによって囊胞を形成するというプロセスは、神経管<sup>6)</sup>や眼プラコード<sup>7)</sup>でみられるものであり、ラト

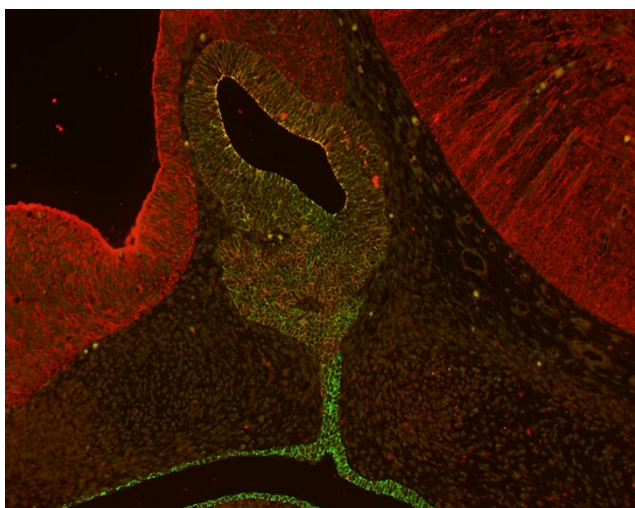


図 2. 胎生 14 日ラット、ラトケ囊の蛍光二重免疫組織化学像（緑色が E カドヘリン、赤色が N カドヘリンの染色）。ラトケ囊の細胞は、E カドヘリンと N カドヘリンを共に発現していた。頭蓋咽頭管は、E カドヘリン単独陽性細胞によって構成されている。Sakamoto *et al.*, 2008 AHC<sup>®</sup>より許可を得て転載。

ケ囊も共通した様式でつくられることがわかった。

胎生 15 日になると、下垂体のカドヘリンの発現に再び変化が見られた。すなわち、lateral lobe（または、rostral tip）を端緒に、徐々に E カドヘリンを失って N カドヘリンを単独でもつ細胞が現れてきた。胎生 16 日以降には、前葉の内部にも E カドヘリンの消失した細胞と維持している細胞とが混在してきた。電子顕微鏡で観察したところ、E カドヘリン陰性の細胞は、微小な顆粒をもった細胞に対応しており、免疫組織化学的にホルモン産生が認められた。また、ラトケ囊遺残腔を囲む数層の細胞が、依然として両方のカドヘリンを強く発現することで、他の領域と明瞭に区別されるようになった。生後には、E カドヘリン陽性細胞は、ラトケ囊周囲で単層となってマージナルセルレイヤーを形成し、また、前葉内部にも小さな集団を作って点在するようになった。即ち、濾胞星状細胞である。一方で、中葉側は趣が異なり、細胞は、胎生 18 日頃より、幾つかの集団となって E カドヘリンを失い、その間に介在するように E カドヘリン陽性細胞が残るという組織形成がみられた。以上の観察から、腺下垂体の発生では、細胞に二度カドヘリンの発現変化が起こると考えられた。最初は、口腔上皮からラトケ囊が形成される過程、二度目は、個々の前駆細胞が腺細胞に分化する過程である。腺細胞への分化が急速に起こる胎性の 16 日から 18 日にかけて、SIP, SLUG, SNAIL といった E カドヘリン遺

伝子の上流域に作用する転写因子群の発現が起こることを確認している。細胞分化と E カドヘリン発現調節の細胞学的機構については、今後の研究を俟ちたい。

カドヘリンの変化は、細胞増殖とも強い相関がみられた。胎生期に E カドヘリンと N カドヘリンを共発現する細胞は、著しく高い細胞増殖活性を示した。E カドヘリンが失われると、いずれの細胞種でも、ほとんど分裂像がみられなくなり、その後、胎生 20 日頃から生後にかけて順次、増殖活性が回復するという観察結果が得られた。一方、共陽性のまま生後まで残る細胞では、発進が進むにつれて徐々に増殖活性が下がるようであった。

### 3. 細胞認識・選別

前述したように、カドヘリンは、同種選択的な結合を特徴とする細胞接着分子であり、その差次的発現は、細胞選別の主要因となる。このことは、成体の組織で、濾胞星状細胞とマージナルレイヤー細胞とがホルモン産生細胞とは分かれて、同種好性の分布をすることを説明するように思われる。この仮説を実験的に初代培養で確かめてみた。前葉細胞は、細胞分散後、静置培養をすると、数十個単位に集まって平面的な細胞塊を形成する性質がある。胎生 20 日のラット前葉細胞の初代培養でつくられた細胞塊を電子顕微鏡で観察したものが図 3 である。

分泌顆粒をもった細胞は、クラスタの外縁に位置し、中心部を小型の核をもった胎性未分化細胞が占めた。図 4 は、細胞塊を E カドヘリンと SOX2 について二重免疫染色したものである。未分化な細胞が、E カドヘリンによって、中心部に集塊をつくっていることがわかる。これは、細胞接着の強さの異なる細胞が混在すると、より強い方が中心に集まり、弱いものが周辺に取り残されるという原理<sup>9)</sup>で説明される。詮ずるに、カドヘリンスイッチングは、ホルモン産生細胞と未分化細胞との細胞選別に働くと考えられる。胎性腺下垂体組織にみられる patch 様の細胞分布は、その結果として形成されるのであろう（両者の間には、基底膜が存在しない）。集団をなす未分化細胞の中で、一つの細胞が分化とともに E カドヘリンを失うと、その細胞は、未分化細胞の集団から排斥されることになり、結果として、未分化細胞の集団が同種好性に維持されると考えられる。実は、この現象を吉村不二夫先生が 30 年も前に指摘されている。'... With granulation, they move towards the outside of the cluster to intermingle among the cells which already have been grown<sup>10)</sup>'。



図 3. 胎生 20 日ラット下垂体前葉細胞初代培養の電子顕微鏡像。分泌顆粒をもった細胞は、クラスタの外縁に位置し、中心部は、無顆粒で、小型の核をもった胎性未分化細胞が位置している。

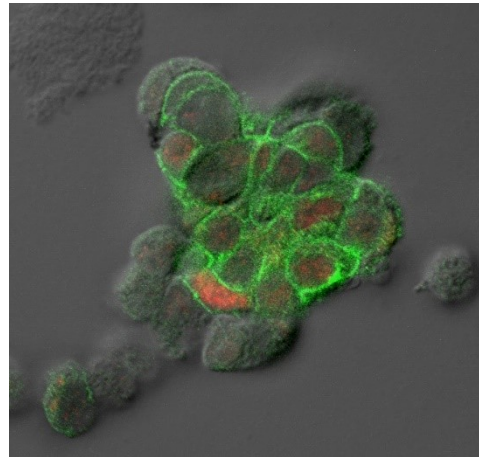


図 4. 胎生 20 日ラット下垂体前葉細胞初代培養の蛍光二重免疫組織化学像（緑色は E カドヘリン、赤色は SOX2）。ソフトウェアでコントラストを強調。

### 4. E カドヘリンによる接着を起点としたシグナリング

次に、E カドヘリンによって接着した細胞間に、シグナリングが働いている可能性を考えてみた。細胞の接着を基にしたシグナリングの代表的なものに Notch シグナルがある。腺下垂体では、Raczman らが腺下垂体原基の細胞に Notch2 の発現がみられることを 2004 年に報告し<sup>11)</sup>、2006 年にはベルギーの Vankelecom のグループが成体組織幹細胞の候補とされる Side Population Cell に Notch シグナルが働いていることを報告している<sup>12)</sup>。筆者らは、Notch シグナリング分子の組織学的な分布を明らかにすることを目指した<sup>13)</sup>。様々な手法で解析した結



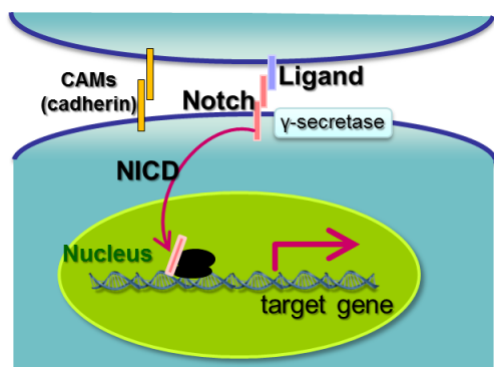


図 5. Notch シグナリング分子

果、濾胞星状細胞とマージナルセルレイヤーの細胞には、特異的に受容体 Notch2 とリガンド Jagged1 が働いていることが確認された（血管及びマージナルセルレイヤーの一部には Notch1 の発現が認められた）。興味深いことに、細胞単位で見ると、受容体とリガンドは必ず共存しており、同時に Notch シグナリングのエフェクターである Hes1 の発現が認められた。

Notch シグナリングの良く知られた働きは、細胞増殖に関係するものである。S100β 遺伝子のプロモーター下に GFP を発現するトランスジェニックラット (S100b-GFP ラット)<sup>14)</sup> を使わせていただき、S100β タンパク陽性細胞を単離、初代培養して細胞増殖活性を調べた。DAPT (γ secretase 阻害剤、図 5 参照) で細胞内伝達を阻害したときの BrdU 取り込み細胞の割合は、対照群に対して約 40% となり、反対に、可溶化した Jagged1 を添加したときは約 150% となった。また、cyclin D1 の免疫陽性細胞の割合は、順に 50%、150% 程度となった。さらに、CDK 阻害タンパクの発現について real time PCR で解析したところ、p57 の発現が DAPT 添加によって対照群の 230% に上昇することがわかった。Notch シグナルは、cyclinD1、CDK1p57 の発現調節を介して細胞の増殖を促進していると考えられた。造血幹細胞の増殖活性調節機構との類似性が指摘できる<sup>15,16)</sup>。Eカドヘリン陽性細胞には、Notch シグナル分子に併せて、高確率で SOX2 が共発現する。初代培養において、その率は、約 60% であった。この割合は、DAPT の添加によって約 20% 減少し、可溶化 Jagged1 の添加によって約 20% 増加した<sup>18)</sup> ことから、Notch シグナルは、細胞増殖だけでなく、SOX2 の発現にも直接的あるいは間接的にかかわり、複合的に細胞の分化抑制に寄与していると考えている。

Notch シグナリングの活性化は、実際に Eカドヘリンによる接着に依存しているのであろうか。このことを確かめる実験を考えた。前葉細

胞をラミニンコートした容器で培養し、細胞塊が形成された後に Eカドヘリンの阻害抗体を添加した。細胞はラミニンに結合しているため、抗体を添加されても細胞塊は保たれる。この状態で、Notch2 と Hes1 の免疫二重染色を行ったところ、対照群では 55% の Notch2 陽性細胞が Hes1 陽性を示すのに対して、Eカドヘリン抗体添加群では、この割合が 20% となる結果だった<sup>17)</sup>。Eカドヘリンによる細胞接着が Notch シグナリングにつながると考えて差し支えないであろう。

## 5. カドヘリンが腺下垂体形成過程で果たす役割

胎生期、腺下垂体前駆細胞は、増殖と分化のバランスを保ちながら器官形成を行っている。カドヘリンの観察結果からみると、胎性細胞のうち一定数は、増殖能および分化能をもったまま維持されて、生後には、濾胞星状細胞、マージナルセルレイヤー細胞、中葉の MSH 産生細胞間に介在する細胞など幾つかの表現型をとって、組織の構成に与しているということのようにみえる。このとき共通に S100β タンパクを発現するようになるということなのかも知れない。これらの細胞の一部は、すべてのホルモン産生細胞種に分化することが可能な組織幹細胞様の性格をもつことを Fauquire らが示している<sup>19)</sup>。これらの細胞群は、終生にわたって維持されることがわかっているが、どの様に、あるいは、どの程度までホルモン産生細胞の予備として働くのかについては、今後の研究に期待したい。

分化抑制に働く細胞間シグナルもまた研究されてきた。前述の Notch シグナルのほか、筆者らの研究グループでは、CXCL12-CXCR4 のシグナルを報告している<sup>20)</sup>、明治大学の加藤幸雄先生のグループは、Ephrin-Eph のシグナルを報告している<sup>21)</sup>。これらはすべて細胞接着を前提とするシグナリングである。Eカドヘリンによって細胞選別を受け、同種好性の集団となった細胞間に様々なシグナリングが働くことによって、ホルモン産生細胞への分化から免れるようになっていると考えられるのではないだろうか。Notch シグナルでみる限り、すべての未分化細胞は、受容体とリガンドをもち、即ち、シグナルの送り手であり、受け手でもある。同種好性の細胞接着をすること自体が、相互に未分化状態の維持機構となっていることになる。他の多くの組織で報告されている幹細胞 niche とは異なるユニークな分化抑制機構と考えられる。また、胎生期の前駆細胞集団にも、同様の機構が働くことによって、一定数の未分化細胞

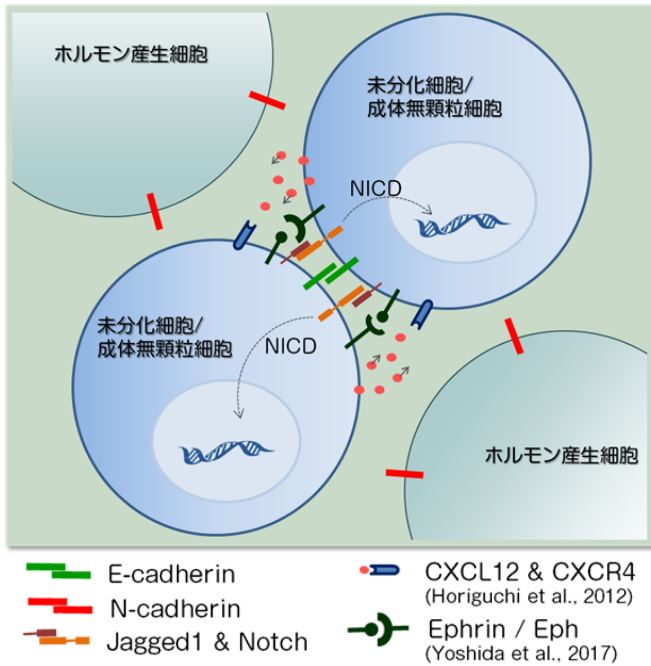


図 6. ラット腺下垂体で未分化細胞/成体無顆粒細胞が維持される機構を説明する仮説

が維持されるようになってきているのかも知れない。ただし、この機構では、未分化細胞集団の中で一部の細胞に分化が起これば、分化抑制シグナルが途切れてしまい、近隣の細胞が連鎖的に分化することになってしまう。この問題に対しては、既に述べたように、分化とともに E カドヘリンが失われることで、分化した細胞が集団の外へ排斥されることによって、シグナリングが維持されるという仕組みになっているのではないだろうか。

ここまで触れてこなかったが、カドヘリンスイッチングは、細胞の形質にも影響を与える。phalloidin 染色でホルモン産生細胞と無顆粒細胞とを比較すると、前者では細胞骨格の一部である actin cortex が明らかに乏しい。E カドヘリンの細胞内ドメインが actin cortex の形成にかかわるためである。ホルモン産生細胞に E カドヘリンを強制発現すると、actin cortex が再形成されることが確かめられた<sup>22)</sup>。強制発現を受けた細胞では、ホルモン遺伝子の発現には影響が出ないが、分泌顆粒を細胞内に保持できなくなるという結果も同時に示された。カドヘリンスイッチングは、ホルモンの調節性分泌に適した細胞形態に形質を変化させる役割も担う可能性が高い。

以上、カドヘリンというただ一つの細胞接着分子から、腺下垂体の成り立ちを望見してみた。まだまだ未熟な段階ではあるが、カドヘリンの発現動態が下垂体の形態形成だけでなく、細胞分化に様々な形がかかわっているであろうこと

が臆気ながらみえてきたように思っている。2002 年の Scully と Rosenfeld の報告<sup>23)</sup>以来、腺下垂体細胞の分化は、細胞間シグナリングを主体に説明されてきた。ただし、生理状態に応じて各種の細胞を生み出すという腺下垂体の特徴を説明するには、形態学的な視点が欠かせないと思う。山積する課題の中でも、胎生期の未分化細胞と成体の無顆粒細胞を区別して扱うことは、等閑にできない課題であるし、成体無顆粒細胞に幾つものサブタイプ存在することがどのような意味をもつのかという問題にも惹かれている。下垂体組織学全体の進捗に期待をしたい。

本研究遂行にあたり、研究の機会と場を提供してくださった屋代隆先生、共に研究をしてくださった研究室の皆さんにあらためて感謝申し上げます。

#### 【引用文献】

- 1) Kikuchi M, Yatabe M, Fujiwara K, Takigami S, Sakamoto A, Soji T, Yashiro T, 2006, Distinctive localization of N- and E-cadherins in rat anterior pituitary gland. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* **288**, 1183-9.
- 2) Takeichi M, 1987, Cadherins: A molecular family essential for selective cell-cell adhesion and animal morphogenesis. *Trends in Genetics.* **3**, 213-7.
- 3) Kikuchi M, Yatabe M, Kouki T, Fujiwara K, Takigami S, Sakamoto A, Yashiro T, 2007, Changes in E- and N-cadherin expression in developing rat adenohypophysis. *Anat Rec (Hoboken).* **290**, 486-90.
- 4) Kikuchi M, Yatabe M, Fujiwara K, Horiguchi K, Kusumoto K, Kouki T, Sakamoto A, Yashiro T, 2009, Spatio-temporal relation between cadherin switching and cytogenesis of hormone-producing cells in the developing rat adenohypophysis. *Anat Sci Int.* **84**, 155-60.
- 5) Takagi H, Nagashima K, Inoue M, Sakata I, Sakai T, 2008, Detailed analysis of formation of chicken pituitary primordium in early embryonic development. *Cell Tissue Res.* **333**, 417-26.
- 6) Hatta K, Takeichi M, 1986, Expression of N-cadherin adhesion molecules associated with early morphogenetic events in chicken embryos. *Nature.* **320**, 447-9.
- 7) Xu L, Overbeek PA, Reneker LW, 2002, Systematic analysis of E-, N- and P-cadherin expression in mouse eye development. *Exp Eye Res.* **74**, 753-60.

- 8) Sakamoto A, Murata K, Suzuki H, Yatabe M, Kikuchi M, 2008, Immunohistochemical observation of co-expression of E- and N-cadherins in rat organogenesis. *Acta Histochem Cytochem.* **41**, 143-7.
- 9) Steinberg MS, 1963, Reconstruction of tissues by dissociated cells. Some morphogenetic tissue movements and the sorting out of embryonic cells may have a common explanation. *Science.* **141**, 401-8.
- 10) Yoshimura F, Soji T, Sato S, Yokoyama M, 1977, Development and differentiation of rat pituitary follicular cells under normal and some experimental conditions with special reference to an interpretation of renewal cell system. *Endocrinol Jpn.* **24**, 435-49.
- 11) Raetzman LT, Ross SA, Cook S, Dunwoodie SL, Camper SA, Thomas PQ, 2004, Developmental regulation of Notch signaling genes in the embryonic pituitary: *Prop1* deficiency affects *Notch2* expression. *Dev Biol.* **265**, 329-40.
- 12) Chen J, Crabbe A, Van Duppen V, Vankelecom H, 2006, The notch signaling system is present in the postnatal pituitary: marked expression and regulatory activity in the newly discovered side population. *Mol Endocrinol.* **20**, 3293-307.
- 13) Tando Y, Fujiwara K, Yashiro T, Kikuchi M, 2013, Localization of Notch signaling molecules and their effect on cellular proliferation in adult rat pituitary. *Cell Tissue Res.* **351**, 511-9.
- 14) Itakura E, Odaira K, Yokoyama K, Osuna M, Hara T, Inoue K, 2007, Generation of transgenic rats expressing green fluorescent protein in S-100beta-producing pituitary folliculo-stellate cells and brain astrocytes. *Endocrinology.* **148**, 1518-23.
- 15) Kozar K, Ciemerych MA, Rebel VI, Shigematsu H, Zagozdzon A, Sicinska E, Geng Y, Yu Q, Bhattacharya S, Bronson RT, Akashi K, Sicinski P, 2004, Mouse development and cell proliferation in the absence of D-cyclins. *Cell.* **118**, 477-91.
- 16) Matsumoto A, Takeishi S, Kanie T, Susaki E, Onoyama I, Tateishi Y, Nakayama K, Nakayama KI, 2011, p57 is required for quiescence and maintenance of adult hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell.* **9**, 262-71.
- 17) Batchuluun K, Azuma M, Yashiro T, Kikuchi M, 2017, Notch signaling-mediated cell-to-cell interaction is dependent on E-cadherin adhesion in adult rat anterior pituitary. *Cell Tissue Res.* **368**, 125-33.
- 18) Batchuluun K, Azuma M, Fujiwara K, Yashiro T, Kikuchi M, 2017, Notch Signaling and Maintenance of SOX2 Expression in Rat Anterior Pituitary Cells. *Acta Histochem Cytochem.* **50**, 63-9.
- 19) Fauquier T, Rizzoti K, Dattani M, Lovell-Badge R, Robinson IC, 2008, SOX2-expressing progenitor cells generate all of the major cell types in the adult mouse pituitary gland. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **105**, 2907-12.
- 20) Horiguchi K, Ilmiawati C, Fujiwara K, Tsukada T, Kikuchi M, Yashiro T, 2012, Expression of chemokine CXCL12 and its receptor CXCR4 in folliculostellate (FS) cells of the rat anterior pituitary gland: the CXCL12/CXCR4 axis induces interconnection of FS cells. *Endocrinology.* **153**, 1717-24.
- 21) Yoshida S, Kato T, Kanno N, Nishimura N, Nishihara H, Horiguchi K, Kato Y, 2017, Cell type-specific localization of Ephs pairing with ephrin-B2 in the rat postnatal pituitary gland. *Cell Tissue Res.* **370**, 99-112.
- 22) Kusumoto K, Kikuchi M, Fujiwara K, Horiguchi K, Kouki T, Kawanishi K, Yashiro T, 2010, Effect of E-cadherin expression on hormone production in rat anterior pituitary lactotrophs in vitro. *Acta Histochem Cytochem.* **43**, 83-8.
- 23) Scully KM, Rosenfeld MG, 2002, Pituitary development: regulatory codes in mammalian organogenesis. *Science.* **295**, 2231-5.

※本稿は、第 33 回日本下垂体研究会学術集会で「吉村賞」を受賞した研究内容の紹介です。



## 短報-1

## オレキシンと BMP-4 の相互作用とプロラクチン産生への影響 : GH3 細胞を用いた検討

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学

藤澤 諭

phfa325z@okayama-u.ac.jp

日本下垂体研究会誌 Journal of Japan Society for Pituitary Research (vol.6, 7-8, 2019)

オレキシンは視床下部に発現する神経ペプチドであり、睡眠覚醒や摂食行動など多彩な機能を発揮する。内分泌組織では下垂体・副腎・性腺などにオレキシン受容体の発現が確認され、ホルモン分泌への影響も知られている<sup>1)</sup>。しかしオレキシンの PRL 分泌への影響については不明な点が多い。また我々はこれまで TGF- $\beta$  スーパーファミリーに属する骨形成蛋白質 (BMP) の内分泌組織への作用に着目してきた。特に下垂体に発現する BMP-4 は ACTH 分泌に抑制的に、一方 PRL 分泌に促進的に作用することが明らかになっている<sup>2)</sup>。今回我々はラット lacto-somatotrope GH3 細胞を用いて、オレキシン A による PRL 分泌への影響とその機序について BMP-4 の作用に着目して検討を行った。

GH3 細胞ではオレキシン-1 受容体 (OX1) の発現を認め、オレキシン A は forskolin と BMP-4 によって誘導される PRL mRNA をそれぞれ抑制した。またオレキシン A は BMP-4 で誘導される cAMP 産生も抑制した。そして BMP-I 型受容体活性を LDN193189・dorsomorphin で阻害すると PRL mRNA 発現が抑制されたことから、GH3 細胞では内因性 BMP が PRL 産生を促進する可能性が示唆された。そこで BMP-Smad シグナルに対するオレキシンの影響を検討すると、オレキシン A は BMP-4 で誘導される Smad 1/5/9 のリン酸化および BMP 標的遺伝子 Id-1 の発現を減弱し、この作用はオレキシン受容体阻害薬によって解除された。さらにこの抑制機序についてはオレキシンは抑制性 Smad6/7 の発現を増強し、BMP-I 型受容体 ALK-3 の発現を減弱していた。そして逆に BMP-4 は OX1 の mRNA 発現を減弱した。以上のことから、オレキシンが BMP-Smad シグナルに抑制的に作用することで PRL 産生を負に調節する新たな機序が明らかとなった<sup>3)</sup>。

PRL 調節に対するオレキシンの影響については視床下部の TIDA ニューロンを介した抑制的な作用が報告されているが、下垂体細胞でのオレキシンの PRL 調節に関わる役割はこれまで明らかにはなっ

ていなかった<sup>1)</sup>。オレキシンが BMP-Smad シグナルに抑制的に作用する結果はラット卵巣顆粒膜細胞でも報告しており<sup>4)</sup>、このオレキシンの作用は他の内分泌臓器においても広がりを持つ可能性が示唆され、現在検討を進めている。

## 謝辞

本研究にあたり直接御指導を戴いた岡山大学大学院総合内科学教授・大塚文男先生と岡山大学大学院腎・免疫・内分泌代謝内科学教授・和田淳先生に深謝いたします。

## 【引用文献】

- 1) Lopez M, Tena-Sempere M, Dieguez C, 2010, Cross-talk between orexins (hypocretins) and the neuroendocrine axes (hypothalamic-pituitary axes). *Front Neuroendocrinol.* **31**, 113-27.
- 2) Otsuka F, Tsukamoto N, Miyoshi T, Iwasaki Y, Makino H, 2012, BMP action in the pituitary: its possible role in modulating somatostatin sensitivity in pituitary tumor cells. *Mol Cell Endocrinol.* **349**, 105-10.
- 3) Fujisawa S, Komatsubara M, Ogura-Ochi K, Tsukamoto-Yamauchi N, Toma K, Inagaki K, Wada J, Otsuka F, 2019, Orexin A modulates prolactin production by regulating BMP-4 activity in rat pituitary lactotrope cells. *Peptides.* **113**, 35-40.

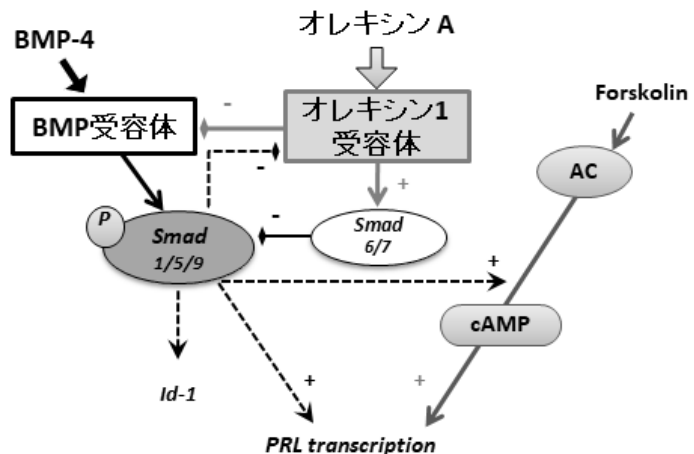


図 1. GH3 細胞でのオレキシン A と BMP-4 の機能連関



4) Fujita S, Hasegawa T, Nishiyama Y, Fujisawa S, Nakano Y, Nada T, Iwata N, Kamada Y, Masuyama H, Otsuka F, 2018, Interaction between orexin A and bone morphogenetic protein system on progesterone biosynthesis by rat granulosa cells. J Steroid Biochem Mol Biol. **181**, 73-9.

※本報は第 33 回日本下垂体研究会学術集会で最優秀発表賞を受賞した研究内容の紹介です。

## 短報-2

### バソインヒビンはインテグリン $\alpha 5 \beta 1$ を介してアポトーシスを誘導する

明治大学 農学研究科 生命科学専攻 生体機構学研究室

諸星 和紀

k\_morohoshi@meiji.ac.jp

日本下垂体研究会誌 Journal of Japan Society for Pituitary Research (vol.6, 8, 2019)

プロラクチンは主に脳下垂体前葉で合成、分泌される分子量約 23 kDa のペプチドホルモンであり、その構造に 4 つの  $\alpha$ -ヘリックスを持つ。このプロラクチンが切断酵素により切断されることで生成される分子量 11~18 kDa の異型プロラクチンをバソインヒビンと呼ぶ。これまでにバソインヒビンの作用は抗血管新生作用、アポトーシス誘導作用をはじめとする数多くの機能が明らかになっているが、受容体は明らかになっていない。Clapp らは<sup>2)</sup>、バソインヒビンはプロラクチン受容体に結合するが、その結合はプロラクチンと比べるとかなり弱いものであることを明らかにしている。このことから、バソインヒビンにはプロラクチン受容体以外の受容体が存在するのではないかと考えられている。本研究では、バソインヒビンと多くの類似点を持つエンドスタチンの受容体であるインテグリン  $\alpha 5 \beta 1$  に着目し、バソインヒビンとの結合能を検証した。はじめに固相結合解析及び共免疫沈降法により両者の結合能を調べた。その結果、バソインヒビンとインテグリン  $\alpha 5 \beta 1$  が結合することを明らかにした。さらに、血管内皮細胞においてバソインヒビンがインテグリン  $\alpha 5 \beta 1$  を介して、アポトーシスを誘導するかを評価する為、インテグリン  $\alpha 5 \beta 1$  抗体を用いた免疫中和実験を行った。その結果、抗体添加によりバソインヒビンのアポトーシス誘導作用が中和されることを確認した。以上の結果より、バソインヒビンは

は血管内皮細胞上のインテグリン  $\alpha 5 \beta 1$  を介してアポトーシスを誘導すると結論付けた。

本研究では、現在までに同定されていないバソインヒビンの受容体を同定することに成功した。今後は、バソインヒビンがインテグリン  $\alpha 5 \beta 1$  に結合することで活性化するシグナル因子の解析を行うことで、バソインヒビンが関係すると報告されている疾患の発症機序解明に貢献できると考えている。

#### 【引用文献】

1) Clapp, C., Aranda, J., Gonzalez, C., Jeziorski, M.C. and Martinez de la Escalera, G, 2006, Vasoinhibins: endogenous regulators of angiogenesis and vascular function. Trends Endocrinol Metab. **17**, 301-307.

2) Clapp, C., Thebault, S., Jeziorski, M.C. and Martinez De La Escalera, G, 2009, Peptide hormone regulation of angiogenesis. Physiol Rev. **89**, 1177-1215.

※本報は第 33 回日本下垂体研究会学術集会で最優秀発表賞を受賞した研究内容の紹介です。

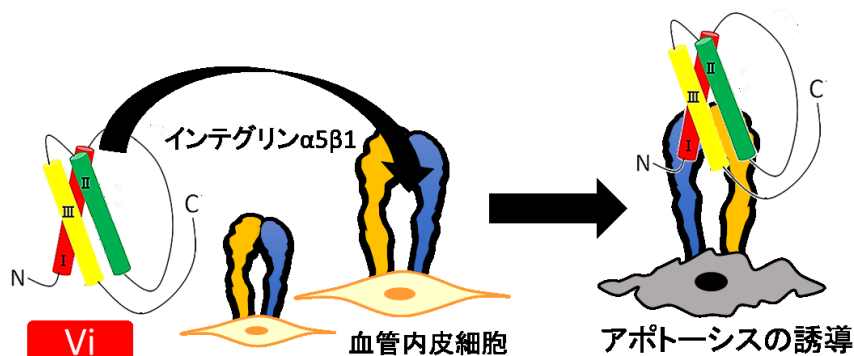


図 1. 血管内皮細胞におけるバソインヒビン (Vi) のアポトーシス誘導機序

## 短報-3

## 緑色光照射がホシガレイの食欲関連ホルモン遺伝子発現に与える効果

北里大学・海洋生命科学部・魚類分子内分泌学研究室

竹内 亮太

r-takeuchi@aist.go.jp

日本下垂体研究会誌 Journal of Japan Society for Pituitary Research (vol.6, 9, 2019)

カレイ目魚類の一種であるホシガレイ (*Verasper variegatus*) に緑色光を照射すると成長が促進する。この現象には摂餌や代謝にかかわる内分泌系の関与が考えられる。これまでに食欲亢進作用を有するメラニン凝集ホルモン (MCH) の関与を示してきたが、その他ホルモンの作用に関する知見は乏しい。

MCH に関わる食欲関連ホルモンとして黒色素刺激ホルモン (MSH)、アグーチ関連ペプチド (AgRP) がある。脳において MCH 遺伝子の発現は MSH により抑制され、MSH の作用は AgRP により抑制される<sup>1,2)</sup>。したがって、食欲と緑色光の関連を解明するためには、MCH 遺伝子 (*mch1*, 2)、MSH の前駆体である POMC 遺伝子 (*pomc-a, b, c*)、および AgRP 遺伝子 (*agrp1*, 2) の発現動態を明らかにする必要がある。本研究では、食欲と緑色光の関連を解明する端緒として、上記ホルモン遺伝子が発現している組織、すなわち脳、下垂体および皮膚における上記ホルモン遺伝子の発現動態を qRT-PCR により明らかにすることを目的とした。

ホシガレイの飼育は東北区水産研究所宮古庁舎で行った。ホシガレイ稚魚を環境光下または環境光に光量子束密度 5、10、15  $\mu\text{mol}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$  の緑色 LED 光を加え、4 週間飼育した。照射時間は 10 時間 (07:00~17:00 点灯)、水温は 11.6°C ~14.4°C とした。飼育期間終了後に全長と体重を測定および摂餌量を算出した。その後、脳、下垂体および皮膚を採取し、これら組織に含まれる *mch*、*pomc* 類および *agrp* 遺伝子発現量を qRT-PCR により求めた。

その結果、緑色光照射により体重の日間成長率は上昇する傾向が認められた。さらに摂餌量の増加が認められた。この際、脳において *mch1* 発現量は増加し、*agrp1* 発現量は減少した。また *pomc-c* 発現量に差は認められなかった。これらのことからホシガレイにおける *mch* の発現調節にかかわる MSH と AgRP の作用は、マウスで知られている作用や経路と合致しない可能性がある。下垂体における *pomc-a, b, c* 発現量に変動は認められなかった。皮膚の *pomc-c* 発現量は緑色光照射により増加した。ホシガレ

イと同属のマツカワ (*V. moseri*) では皮膚から POMC-C に由来する  $\alpha$ -MSH が同定されている<sup>3)</sup>。さらに魚類において  $\alpha$ -MSH は肝臓に作用し、脂質代謝に関与すると報告されている。緑色光照射によりホシガレイの皮膚における *pomc-c* 発現量が増加したことから、*Verasper* 属では皮膚が重要な内分泌器官であり、その機能に光が関与している可能性がある。

## 【引用文献】

- 1) Atasoy D, Betley JN, Su HH, Sternson SM, 2012, Deconstruction of a neural circuit for hunger. *Nature*. **488**, 172-177
- 2) Wilson BD, Ollmann MM, Barsh GS, 1999, The role of agouti-related protein in regulating body weight. *Mol. Med. Today*. **5**, 250-256
- 3) Takahashi A, Kobayashi Y, Amano A, Yamanome T, 2009, Structural and functional diversity of proopiomelanocortin in fish with special reference to barfin flounder" *Peptides*. **30**, 1374-1382

※本報は第 33 回日本下垂体研究会学術集会で最優秀発表賞を受賞した研究内容の紹介です。

## 短報-4

## キンギョ下垂体におけるメラニン凝集ホルモン (MCH) 含有神経線維とソマトラクチン (SL) 産生細胞の分布相関及び SL 分泌に及ぼす MCH 添加の影響

富山大学大学院 理工学教育部生物学専攻  
酒谷 斎

m1841308@ems.u-toyama.ac.jp

日本下垂体研究会誌 Journal of Japan Society for Pituitary Research (vol.6, 10-11, 2019)

メラニン凝集ホルモン (MCH) は、視床下部で産生され、真骨魚類において鱗に存在する色素胞内のメラニン顆粒を凝集 (体色を明化) させる。真骨魚類において、視床下部ニューロンは下垂体へ投射し、腺性下垂体ホルモンの直接的な支配を行っている。MCH ニューロンも同様に、下垂体へ投射し、黄体形成ホルモン<sup>1)</sup>、ソマトラクチン (SL)<sup>2)3)</sup> および  $\alpha$ -黒色素胞刺激ホルモン<sup>4)</sup> の分泌を制御することが報告されている。SL は、成長ホルモン/プロラクチンファミリーに属する硬骨魚類特有の腺性下垂体ホルモンである。真骨魚類において、SL は SL- $\alpha$  および SL- $\beta$  の 2 分子種が存在する。キンギョ (デメキン) (*Carassius auratus*) を用いた SL の生理作用解析において、SL- $\alpha$  が色素胞内のメラニン顆粒を拡散 (体色を暗化) させ、一方、SL- $\beta$  が色素胞のメラニン顆粒を凝集 (体色を明化) させることが示唆されている。また、キンギョ下垂体初代培養細胞において MCH は SL 分泌を抑制することが報告されている<sup>2)</sup>。従って、MCH は SL- $\alpha$  分泌の抑制に働くという仮説が考えられる。しかしながら、MCH と SL- $\alpha$  および SL- $\beta$  の機能相関に関する研究は行われていない。そこで本研究では、キンギョ視床下部-下垂体系における MCH 含有ニューロンと SL- $\alpha$  産生細胞及び SL- $\beta$  産生細胞の分布相関を観察した。加えて、下垂体初代培養細胞の SL- $\alpha$  及び SL- $\beta$  分泌に及ぼす MCH 添加の影響を調べた。

キンギョ MCH 抗血清、キンギョ SL- $\alpha$  抗血清およびキンギョ SL- $\beta$  抗血清を用いた免疫組織化学的観察を行った。その結果、MCH 様免疫陽性神経線維は主に下垂体中葉へ投射していた。さらに、SL- $\alpha$  様免疫陽性細胞は下垂体中葉において神経葉の周りに索状に分布しており、SL- $\beta$  様免疫陽性細胞は下垂体中葉前部において局在していた。また、蛍光二重免疫染色では、SL- $\alpha$  様免疫陽性細胞は MCH 様免疫陽性神経線維の近傍に約 70% が観察されたが、SL- $\beta$  様免疫陽性細胞はその近傍に約 40% しか観察されなかった (図 1)。

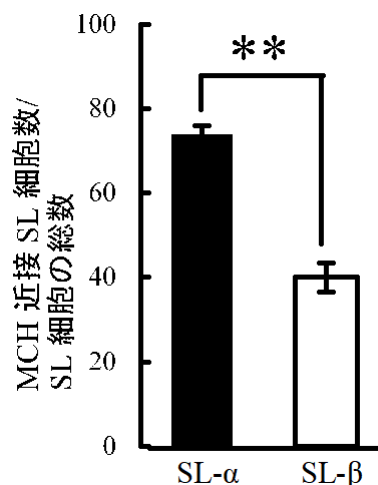


図 1. MCH 含有神経線維に近接した SL- $\alpha$  および SL- $\beta$  産生細胞の比率

(対応のない t 検定; \*\* $p < 0.01$ ,  $n = 6$ )

次に、キンギョ下垂体を分散し、24 時間の初代培養を行った後に、MCH ( $10^{-9}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-5}$  M) 添加後の培養液中の各 SL 量をウェスタンブロット法によって半定量的に解析した。その結果、MCH 添加により SL- $\alpha$  分泌は濃度依存的に促進され、一方、SL- $\beta$  分泌は変化しなかった (図 2)。

以上の結果より、キンギョ下垂体において、MCH 含有ニューロンは SL- $\alpha$  産生細胞の近傍に投射すること、MCH は SL- $\alpha$  分泌を促進し、SL- $\beta$  分泌には影響を及ぼさないことが示唆された。しかしながら、本研究の結果は、先行研究で示された MCH による SL 分泌の抑制作用<sup>2)</sup>と異なっており、体色調節における MCH と SL の相関関係においても矛盾が生じているため、さらなる解析が必要であると考えられる。

## 【引用文献】

1) Cerdá-Reverter JM, Canosa LF, Peter RE, 2006, Regulation of the Hypothalamic Melanin-Concentrating Hormone Neurons by Sex Steroids in the Goldfish: Possible Role in the Modulation of Luteinizing Hormone Secretion. *Neuroendocrinology*. **84**, 364–377.



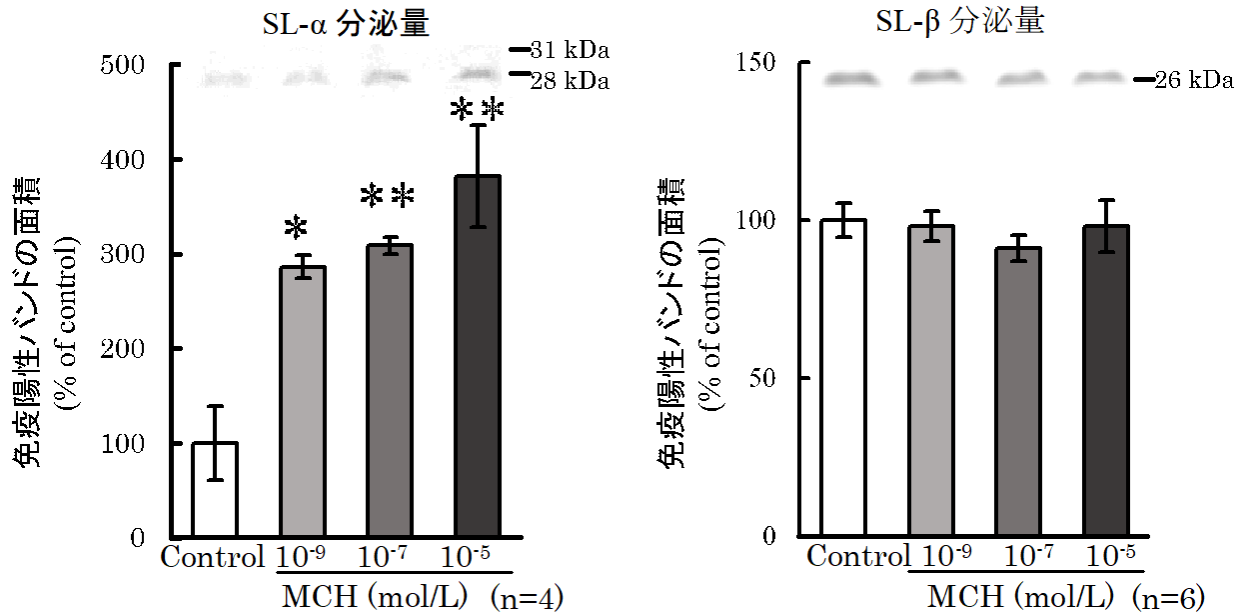


図 2. MCH 添加による SL- $\alpha$  および SL- $\beta$  分泌量の変化

(一元配置分散分析 Bonferoni の多重比較; \*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$ )

2) Tanaka M, Azuma M, Nejigaki Y, Saito Y, Mizusawa K, Uchiyama M, Takahashi A, Shioda S, Matsuda K, 2009, Melanin-concentrating hormone reduces somatolactin release from cultured goldfish pituitary cells. *J Endocrinol.* **203**, 389-98.

3) Cánepa M, Pozzi A, Astola A, Maggese MC, Vissio P, 2008, Effect of salmon melanin-concentrating hormone and mammalian gonadotrophin-releasing hormone on somatolactin release in pituitary culture of *Cichlasoma dimerus*. *Cell Tissue Res.* **333**, 49-59.

4) Gröneveld D, Balm PH, Wendelaar Bonga SE, 1995, Biphasic effect of MCH on alpha-MSH release from the tilapia (*Oreochromis mossambicus*) pituitary. *Peptides.* **16**, 945-9.

※本報は第 33 回日本下垂体研究会学術集会で優秀発表賞を受賞した研究内容の紹介です。

## 第 33 回学術集会報告

高知大学 臨床医学部門教授  
岩崎 泰正  
iwasakiyasumasa@gmail.com

日本下垂体研究会誌 Journal of Japan Society for Pituitary Research (vol.6, 12-13, 2019)

このたび、高知市桂浜の国民宿舎桂浜荘におきまして、第 33 回日本下垂体研究会学術集会を開催させて頂きました。御参加頂きました諸先生方をはじめ、会員の皆様に御礼とご報告をさせて頂きたく存じます。

直前まで天候不順で大雨や台風の襲来があり、月の名所であると同時に台風の名所でもある桂浜での開催がどうなることかと心配いたしておりましたが、学会当日から会期中に亘って晴天が続き、美しい月夜や文字通り目の醒めるような日の出を拝めることが出来ましたのは、本当に奇跡としか言いようがありません。

今回の学会は、明治維新 150 年にちなんで「下垂体維新 in Kochi ～過去・現在・未来～」というテーマのもとに、日本における下垂体研究の礎を築かれたレジェンドの先生方、時代の最先端を駆け抜けた現役の先生方、そしてこれからの下垂体研究を支えて頂く若手の先生方、それぞれの立場から、日本における下垂体学の流れを俯瞰して頂けるようなプログラムを組みました。結果的に、83 歳の大御所の先生から 10 代の若手の学生まで幅広い年代の 106 名の皆様に御参加頂き、盛会のうちに無事終了することができました。ファイルオンザデスクにおいて、古希を超える長老の先生と、そのお孫さんの世代となるような若い学部学生さんが膝を突き合わせて議論している光景が、いかにも下垂体研究会らしく印象的でした。これも、半世紀近くにおよぶ本研究会の歴史の過程で築かれた、人と人との出会いとつながりを大切にする伝統の賜物かと存じます。学術セッションにおいて、胸を打つ前多先生の追悼講演、国際的な特別講演、学術的な教育講演を担当して頂きました諸先生をはじめ、シンポジストや座長の先生方、さらにそれらをオーガナイズして頂きました多くの会員の方々、そして一般演題を応募され新しい知見を報告いただいた演者の皆様に、あらためて厚く御礼申し上げます。

最後に、今回の研究会では、遠路はるばる高知までお越し頂きました皆様に土佐の文化を少しでも感じて頂きたく、懇親会やエクスカージョンにも趣向を凝らしました。坂本龍馬や牧野富太郎博士の生き様から、若い研究者の方々が「何か」感じて頂けたとしたら、主催者としては大いなる喜びです。

明治維新が日本の歴史の節目となったように、今回の学会が、日本の下垂体研究のターニングポイントであったと後から振り返って頂けるような、そのような実りある学術集会として記憶に残ることを願しつつ、今後の皆様の研究の益々の御発展をお祈り申し上げます。また本年秋には、日本内分泌学会主催の臨床内分泌代謝 Update が高知市で開催され、私が会長を担当することになりました。下垂体関連のセッションも多数ございますので、多くの方々が高知で再会できますことを楽しみに致しております。



写真 1. 集合写真（左端の猫 1 匹を含む）





写真 2. 会場風景

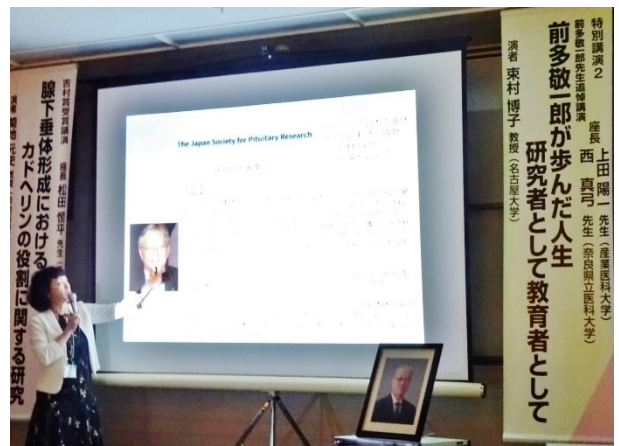


写真 3. 前多敬一郎先生追悼講演



写真 4. ファイルオンザデスク (70歳代以上から10歳代まで幅広い世代がディスカッション)



写真 5. 懇親会 (よさこい踊り)



写真 6. 懇親会 (土佐の地酒飲み比べ)



本誌は、日本下垂体研究会の会誌として、下垂体及びその関連する分野に関する記事（論文 I、論文 II、短報）とその他（解説、学会記録、紹介、事務局からのお知らせなど）を掲載する。会誌の発行は年 1 回（3 月末）とする。本誌は、印刷版に加えて Web 掲載（PDF 形式、Open access）する。

1. 執筆要領

- 1) 使用言語は日本語ないし英語とする。
- 2) 最初の頁に表題、著者名（所属）、E-mail address を書く。
- 3) 本文に節を設ける場合は、1.○○○、2.△△△、3.□□□、をつけて節を示す。節の見出しは簡潔にする。
- 4) 文字はなるべく常用漢字と新仮名遣いとする。
- 5) 述語、物質名などは、できる限り日本語で表し、必要に応じてその原語を（）で示す。ただし、略号に関してはそのまま用いる。（例）テストステロン、cAMP
- 6) 生物名は、片仮名書きの和名で表し、必要に応じて初出時に学名を（）で示す。学名は斜体（イタリック体）文字で標記する。（例）ゼブラフィッシュ (*Danio rerio*)
- 7) 人名は、姓の原綴りで示す。  
（例）吉村は、Guillemin と Schally は、
- 8) 原則として国際単位（SI）記号、化学記号、数学記号は立体、量記号は斜体とする。  
（例）h、cm、A、g、H<sub>2</sub>O
- 9) 数字は、原則としてアラビア数字を用いる。ただし、漢字と結合して名称を表すものは、漢字とする。（例）1 つ、2~3 時間、50 個、数十個、一例
- 10) 文献の記載方法  
参考文献は、本文の出現順に並べ、1 から順に通し番号をつけて文末にまとめる。本文中での引用箇所には、通し番号を右肩につけて示す（表示のしかたは下記の例を参照）。著者名を引用する場合、3 名以上の連名のときは“ら”あるいは“et al.”とする。  
（例）吉村らによると<sup>1)~3)</sup>、……である<sup>4), 6), 7)</sup>。
- 11) 文末の参考文献の記載は、次のようにする。著者が連名の場合でも省略せず、全員の名前を記載する。  
[雑誌] 通し番号) 著者名, 発行年, 題名, 雑誌名 (省略形), 巻 (ボールド), ページ。  
[書籍] 通し番号) 著者名, 発行年, 表題, 編集者, 書名, 出版社, ページ。  
（例）1) Fujiwara K, Maliza R, Tofrizal A, Batchuluun K, Ramadhani D, Tsukada T, Azuma M, Horiguchi K, Kikuchi M, Yashiro T, 2014, In situ hybridization analysis of the temporospatial expression of the midkine/pleiotrophin family in rat embryonic pituitary gland. *Cell Tissue Res.* **357**, 337-44.  
2) 川島誠一郎, 1993, ホルモンとホメオスタシス, 川島誠一郎編, 内分泌学, 朝倉書店, pp.6-7
- 12) 表は簡潔な表題と必要な説明をつけて、本文とは別に作成する。
- 13) 図には必ず簡潔な表題をつける。図の表題と説明は、図面原稿とは別紙にまとめて書く。
- 14) 図および表の表示は、図 1、図 2、……、表 1、表 1、……の通し番号で行う。これら挿入する箇所を本文の原稿欄に赤字で指示する。
- 15) 図および表を文献から引用した場合は、引用を明記するとともに、引用の許可が必要な場合には、著者の責任で許可をとっておく。

2. 原稿は、すべてワードプロセッサ（ワープロ）を使用する。フォントはタイトル、サブタイトルはゴシック体、本文は明朝体、英数字は Times New Roman を使用する。左寄せで打ち、行間は「1 行」とする。特殊なコマンドは使用しない。

3. 本誌の刷り上がり 1 頁は、21 字×40 行×2 段 = 1680 字の分量に対応する。

4. 記事内容

- 1) 論文 I: 下垂体あるいは関連分野における最近の目立った研究成果や学界で注目された事象に関する記事を掲載する。（5 千字～1 万字程度 = 図を含めて 4～6 頁程度）
- 2) 論文 II: 吉村賞を受賞した者に、受賞講演内容に関する総説の執筆を依頼する。（5 千字～1 万字程度 = 図を含めて 4～6 頁程度）
- 3) 短報: 日本下垂体研究会の開催する学術集会において、最優秀発表賞等を受賞した研究者に原稿を依頼する。（1 千字 = 図を含めて 1 頁程度）
- 4) 解説、学会記録、紹介、事務局からのお知らせなど

5. その他

- i) 掲載希望の方は、編集委員に連絡の上、発行の 1 ヶ月前までに原稿をお届けください。
- ii) 投稿原稿（論文 I）の採用は、編集委員を含む 2 名の査読により決定し、その他の採用は編集委員で査読し決定します。
- iii) 本誌に掲載された記事、画像の著作権は、日本下垂体研究会に帰属します。
- iv) 本文中の図は、写真も含め、白黒およびカラーのどちらの使用も認めます。
- v) 掲載料、寄稿や記事の掲載に著者負担はありません。
- vi) 校正は著者による校正を 1 回のみ行います。日本下垂体研究会誌編集委員より著者宛に E-mail で初稿が送られますので、校正して当該委員へ返送してください。

6. 論文の送り先

各日本下垂体研究会誌編集委員へ E-mail で送ってください。

印刷原稿の送付先

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

自治医科大学医学部解剖学講座（組織学部門）

電話: 0285-58-7314 Fax: 0285-44-5243

編集長 : 菊地元史: kikuchim@jichi.ac.jp

編集委員: 藤原 研: ken\_fuji@jichi.ac.jp

東 森生: azumam@jichi.ac.jp

## 編集後記

時に暖かくなるものの、寒さが残る季節です。その中で、卒業や修了を迎え、新年度の門出に立つ方々の晴れやかな顔を見られる立場にあることに感謝しつつ、自分自身も新年度にスタートダッシュが切れるように日々の努力を絶やさず、下垂体研究に邁進したいと思いながら編集を進めております（科研費よ当たれ！）。

さて、会員の皆様のご協力を賜り、日本下垂体研究会誌第 6 号を発行することができました。本号には、論文Ⅱ（1 報）、短報（4 報）に加えて、昨年度開催された第 33 回日本下垂体研究会学術集会の報告文を掲載しております。下垂体前葉は発生初期の口腔上皮が陥入して形成されるラトケ嚢に由来します。組織を構成する細胞同士は液性因子だけでなく、細胞間をつなぐ接着分子による情報伝達も行い、正常な組織形成に至ります。自治医科大学の菊地先生は、発生過程において前葉内での細胞間接着分子のカドヘリンのタイプが変化することや、葉内の幹・前駆細胞と考えられる細胞間に Notch シグナルが働くことを明らかにしました。本号では、第 33 回学術集会における吉村賞受賞講演内容をご執筆いただきました。また、第 33 回学術集会における発表賞の受賞者の方々にもアクティブな研究内容をご紹介いただきました。オキシトシンと BMP シグナルとの連関によるプロラクチン発現の調節、プロラクチンの切断により生じるバソインヒビンの受容体の同定とアポトーシスとの関連、カレイ目の魚種における光により調節させる食欲と脳内の食欲関連ホルモン遺伝子の発現との関係、キンギョの体色調節に関わる魚類特有の下垂体中葉ホルモンの視床下部ペプチドによる調節と様々な記事を掲載しております。原稿をご投稿くださいました先生方に、この場をお借りして御礼申し上げます。

さて、本年の第 34 回日本下垂体研究会学術集会は島根大学の金崎先生を会長に島根県で開催されます。出雲に集まる神々のもとで活発な議論が行われ、神々のパワーを取り込んで下垂体研究会がさらに発展することを期待しております。最後になりますが、日本下垂体研究会誌もより充実した情報発信の場となるように編集部も日々、努力してまいります。今後とも宜しくお願い致します。

（東 森生）



### 日本下垂体研究会誌編集部

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1  
自治医科大学医学部解剖学講座(組織学部門)  
電話: 0285-58-7314  
Fax : 0285-44-5243  
編集長 : 菊地元史 kikuchim@jichi.ac.jp  
編集委員: 藤原 研 ken\_fuji@jichi.ac.jp  
東 森生 azumam@jichi.ac.jp