

下垂体前葉内に存在する樹状細胞様S100 β 陽性細胞の単離と機能解析

堀 口 幸太郎

杏林大学保健学部臨床検査技術学科解剖学

この度、第4回杏林医学会研究奨励賞を受賞させていただき大変光栄に存じます。ご選考いただきました選考委員の先生方、並びに杏林医学会の先生方に厚く御礼申し上げます。

今回の杏林医学会研究奨励賞の受賞対象論文は、2014年7月に掲載されたIsolation of dendritic cell-like S100 β -positive cells in rat anterior pituitary gland. Cell Tissue Res. (2014) 357: 301-308.¹⁾になります。そして受賞対象論文を端緒として、私たちの一連の研究は、同雑誌に2014年9、11月と3報連続掲載されました^{2),3)}。今回の受賞はこの一連の研究の成果に対して受賞頂けたものと考えております。

ヒトやラットなど哺乳類の下垂体前葉内には、5種類のホルモン産生細胞の他に、S100 β タンパク質をマーカーとする非ホルモン産生細胞(S100 β 陽性細胞)が存在します。S100 β 陽性細胞は1953年に発見されて以来⁴⁾未だ機能が特定されていない細胞です。形態的には、突起状の細胞質を伸ばしホルモン産生細胞を取り囲んでいたり、同種細胞間で接着し偽濾胞を形成するなどの特徴を持ち、濾胞星状細胞とも呼ばれます⁵⁾。機能的には、幹細胞の可能性や貪食能、ホルモン産生調節、ギャップ結合を介した細胞間コミュニケーションなど様々な報告があります。このような形態的、機能的特徴が多岐にわたることから、S100 β 陽性細胞は均一な細胞ではなく、1) グリア細胞様、2) 上皮細胞様、3) 樹状細胞様というサブタイプに分類できると示唆されています⁶⁾。この不均一性のために機能や発生源など不明な点が多く残っていると云っても過言ではありません。つまりS100 β 陽性細胞の機能を明らかにするためには、サブタイプごとに細胞を分離・解析していくことが必要となっていました。私たちは、S100 β 陽性細胞が特異的にGFPを発現するトランスジェニックラットの成体下垂体前葉から、S100 β 陽性細胞だけをセルソーターによって単離し、初代培養を細胞外マトリックス(ECM)コートしたディッシュで行うと、細胞質を突起状に伸長させて

ECMに接着性が高い細胞と丸い形態のままである接着性の弱い細胞の2つの存在を報告していました⁷⁾。このECMに対する反応性の差がS100 β 陽性細胞のサブタイプの差ではないかと考え、本研究では、この2種類の細胞を分ける方法を考えました。非常に単純ですが、ECMに対する接着強度の違いを利用し、培養液を優しく繰り返しピペティングすることを試みました。すると接着の弱いS100 β 陽性細胞だけがピペティングにより剥がされ、新たなディッシュ上に単離でき、反対に培養液を取り除いた方には接着性の強いS100 β 陽性細胞だけが残りました。この2つの細胞の違いを遺伝子発現レベルで網羅的に解析した結果、接着性の弱い細胞は、樹状細胞様の性質を持つことを明らかにしました。さらにこの単離細胞を用いて機能解析を行い、樹状細胞様S100 β 陽性細胞は炎症時において副腎皮質刺激ホルモン産生調節機能を持つことが示唆されました³⁾。今後は、この樹状細胞様S100 β 陽性細胞の発生過程及び起源、そして接着性の強いS100 β 陽性細胞の機能解析も行い、これまでブラックボックス的な存在であったS100 β 陽性細胞の正体を解明し、下垂体前葉組織構築機構を明らかにしていきたいと考えています。

最後になりましたが、本受賞論文の研究を行うに当たり、ご指導、ご協力いただきました杏林大学保健学部臨床検査技術学科解剖学の大迫俊二教授、瀧上周准教授、そして共同研究者である明治大学農学部遺伝情報制御学研究室の加藤幸雄教授、加藤たか子博士、並びに自治医科大学医学部解剖学講座組織学部門の屋代隆教授に感謝申し上げます。

- 1) Horiguchi K, Fujiwara K, Yoshida S, Higuchi M, Tsukada T, Kanno N, Yashiro T, Tateno K, Ohsako S, Kato T, Kato Y: Isolation of dendritic cell-like S100 β -positive cells in rat anterior pituitary gland. Cell Tissue Res, 357: 301-308, 2014.
- 2) Horiguchi K, Fujiwara K, Higuchi M, Yoshida S, Tsukada T, Ueharu H, Chen M, Hasegawa R, Takigami S, Ohsako S, Yashiro T, Kato T, Kato Y: Expression of chemokine CXCL10 in dendritic cell-like S100 β -positive cells in rat anterior pituitary gland. Cell Tissue Res, 357: 757-765, 2014.
- 3) Horiguchi K, Fujiwara K, Higuchi M, Yoshida S, Tsukada T,

- Ueharu H, Chen M, Hasegawa R, Takigami S, Ohsako S, Yashiro T, Kato T, Kato Y: Proton receptor GPR68 expression in dendritic cell-like S100 β -positive cells of rat anterior pituitary gland: GPR68 induces interleukin-6 gene expression in extracellular acidification. *Cell Tissue Res*, 358: 515–525, 2014.
- 4) Rinehart JF, Farquhar MG: Electron microscopic studies of the anterior pituitary gland. *J Histochem Cytochem* 1: 93–113, 1953.
 - 5) Kagayama M: The follicular cell in the pars distalis of the dog pituitary gland: an electron microscope study. *Endocrinology* 77: 1053–60, 1965.
 - 6) Allaerts W, Vankelecom H: History and perspectives of pituitary folliculo-stellate cell research. *Eur J Endocrinol* 153: 1–12, 2005.
 - 7) Horiguchi K, Kikuchi M, Kusumoto K, Fujiwara K, Kouki T, Kawanishi K, Yashiro T: Living-cell imaging of transgenic rat anterior pituitary cells in primary culture reveals novel characteristics of folliculo-stellate cells. *J Endocrinol* 204: 115–23, 2010.