

下垂体前葉の生後発達におけるS100 β 陽性細胞の挙動

堀 口 幸太郎

杏林大学 保健学部 臨床検査技術学科 解剖学・細胞生物学

この度、第6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、並びに杏林医学会役員の先生方、関係者の方々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、2016年2月に掲載されたExpression of Slug in S100 β -protein-positive cells of postnatal developing rat anterior pituitary gland Cell Tissue Res. (2016) 363 : 513-524.¹⁾になります。

下垂体前葉は、成長、生殖、代謝、行動など多くの生体機能を制御する内分泌器官です。6種類のホルモン（成長ホルモン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン）を分泌する細胞と、ホルモンを分泌しない、S100 β タンパク質を発現するS100 β 陽性細胞、毛細血管を構成する内皮細胞と周皮細胞から構成されます。この中で、S100 β 陽性細胞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だり、同種細胞間で接着し偽濾胞を形成するという形態的特徴から、濾胞星状細胞とも呼ばれています^{2,3)}。一方、機能的には、下垂体前葉の組織幹細胞の可能性や、貪食能、パラクライン因子の分泌によるホルモン産生調節などが想定されており、均一な細胞ではなく様々なサブタイプをもつ不均一な細胞群であると考えられています⁴⁾。このS100 β 陽性細胞の発生については、これまで主にラットを使ったS100タンパク質の免疫組織化学法により観察されてきました。その結果、S100 β 陽性細胞は、生後10日ごろになって初めて前葉に出現し、そこから増殖、移動することで前葉全体に広がり、生後40日頃に成体期と同じような分布になると考えられていました⁵⁾。しかし、私たちはS100タンパク質の免疫染色の検出限界が生後10日であり、生後初期からすでに下垂体前葉にS100 β 陽性細胞が存在していると予想しました。そこで、本研究では、2007年に作

製されたS100 β タンパク質プロモーター領域下にGFP遺伝子を導入したトランスジェニックラット⁵⁾を利用し、下垂体前葉内のGFP蛍光を検出することで、生後10日齢以前のS100 β 陽性細胞の観察を試みました。具体的には、トランスジェニックラットの生後5日齢の下垂体を採取後、マイクロスライサーで薄切した切片をコラーゲンゲル内で封入し、培養しました。そして共焦点レーザー顕微鏡を用いてタイムラプス撮影することでGFP蛍光を発する生きたままのS100 β 陽性細胞を観察しました。その結果、生後5日齢ではすでに下垂体前葉主部にS100 β 陽性細胞が存在し、それが分裂して前葉内を移動していく動態の撮影に成功しました。続いてこの動態の制御因子の解析を行い、転写因子の一つであるSlugがS100 β 陽性細胞から発現し、移動に関わるmatrix metalloproteinaseやケモカインの発現を増加させ、一方で接着因子であるカドヘリンの発現を抑制することを明らかにしました¹⁾。現在では、私たちはS100 β 陽性細胞が胎仔期の下垂体前葉にもすでに存在し、その一部は口窩外胚葉から発生するホルモン産生細胞とは異なる発生源をもつことを明らかにしています⁶⁾。今後は、下垂体前葉内のS100 β 陽性細胞のサブタイプの一つである幹・前駆細胞性S100 β 陽性細胞の単離、そしてその分化誘導を試みようと考えています。

最後になりましたが、本受賞論文の研究を行うに当たり、実験の補助をしていただいた館野 こずえ氏、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・細胞生物学の大迫 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。

引用文献

- 1) Horiguchi K, Fujiwara K, Tsukada T, Yako H, Tateno K, Ohsako S, Yashiro T, Kato T, and Kato Y: Expression of Slug in S100 β -protein-positive cells of postnatal developing rat anterior pituitary gland. *Cell Tissue Res* 363:513-524, 2016.
- 2) Rinehart JF, and Farquhar MG: Electron microscopic studies of the anterior pituitary gland. *J Histochem Cytochem* 1: 93-113, 1953.
- 3) Kagayama M: The follicular cell in the pars distalis of the dog pituitary gland: an electron microscope study. *Endocrinology* 77: 1053-60, 1965.
- 4) Allaerts W, and Vankelecom H: History and perspectives of pituitary folliculo-stellate cell research. *Eur J Endocrinol* 153: 1-12, 2005.
- 5) Soji T, Mabuchi Y, Kurono C, and Herbert DC: Folliculo-stellate cells and intercellular communication within the rat anterior pituitary gland. *Microsc Res Tech* 39: 138-149, 1997.
- 6) Horiguchi K[¶], Yako H[¶], Yoshida S, Fujiwara K, Tsukada T, Kanno N, Ueharu H, Nishihara H, Kato T, Yashiro T, and Kato Y: S100b-positive cells of mesenchymal origin reside in the anterior lobe of the embryonic pituitary gland. *PLoS ONE* e0163981, 2016. [¶]These authors contributed equally to this work.