

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：32702

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K08517

研究課題名(和文)下垂体前葉内で産生される生理活性物質はプロラクチン産生腫瘍の形成に関与するか？

研究課題名(英文) Are bioactive substances produced in the anterior pituitary gland involved in the formation of prolactin-producing tumors?

研究代表者

藤原 研 (Fujiwara, Ken)

神奈川大学・理学部・准教授

研究者番号：00382945

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：下垂体腫瘍は重篤な内分泌疾患を引き起こすが、その発生機構の多くは明らかになっていない。そこで、本研究では、エストロゲン誘発プロラクチン産生腫瘍モデルラットを用いて、下垂体前葉内で産生される生理活性物質(サイトカイン、細胞増殖因子など)が腫瘍形成に関与するのかを検証した。その結果、プロラクチン産生腫瘍の形成過程で増加する生理活性物質とその受容体を発見した。これらの分子がプロラクチン産生腫瘍の形成に関与することが示唆された。本研究の結果は腫瘍形成の新たなメカニズムの解明に貢献するものと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、プロラクチン産生腫瘍の新たな要因としての治療介入のポイントを与えることにつながると考える。特に、本研究で焦点としている生理活性物質が、Gタンパク質結合型受容体もしくは酵素連結型受容体のリガンドであり、今後の創薬のターゲットとなることが予想される。また、下垂体前葉の腫瘍形成のメカニズムの解明に大きく貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Pituitary tumors cause serious endocrine disease, but the mechanism of tumorigenesis remains unclear in many cases. Therefore, in this study, we used estrogen-induced prolactin-producing tumor model rats, then examined whether bioactive substances (cytokines, growth factors, etc.) produced in the anterior pituitary gland are involved in tumorigenesis. As a result, we found several bioactive substances and their receptors that increase during the formation of prolactin-producing tumors. It is suggested that these molecules are involved in the formation of prolactin-producing tumors, and the results of this study will contribute to the elucidation of new mechanisms of pituitary tumorigenesis.

研究分野：内分泌学、組織学

キーワード：下垂体前葉 腫瘍 細胞間相互作用 局所環境 細胞増殖因子 幹細胞 分化

1. 研究開始当初の背景

下垂体前葉は GH、プロラクチン、TSH、ACTH、LH と FSH を産生・分泌して、成長、免疫、エネルギー代謝、ストレス応答、生殖など、生体機能調節を担う重要な内分泌腺である。そのため、ホルモン産生細胞の異常によるホルモン分泌過剰または低下は、重篤な内分泌疾患を引き起こす。下垂体腫瘍は原発性脳腫瘍の約 15% を占める頻度の高い疾患であるが、その発生機構の多くは明らかになっていない [Melmed et al., 2011]。その中でもプロラクチン産生腫瘍は最も頻度が高く、その発症機序の解明は重要な課題である。正常のプロラクチン細胞の機能は、視床下部のドーパミンによる抑制作用と、生殖腺のエストロゲンによる促進作用によりコントロールされている。これら調節機構や細胞増殖機構の破綻が、腫瘍形成の大きな要因と考えられているが、病因が明らかになったものは限られている [Boikos and Stratakis, 2007]。ヒトを対象とした研究では、遺伝的背景が複雑であることや、発症までに時間がかかることなど、実験上の制約が大きい。一方、実験動物は下垂体腫瘍の病因解析に有用なツールであり、今までにプロラクチン産生腫瘍を生じる幾つものモデル動物が作出されてきた。研究代表者らも、これまでにエストロゲン誘発プロラクチン産生腫瘍モデルラットを用いて、正常組織がプロラクチン細胞の過形成を経てプロラクチン産生腫瘍に至る過程を組織学的に調べてきた [Fujiwara et al., 2007, Ramadhani et al., 2015]。一方で、下垂体前葉のホルモン産生細胞の正常な機能の維持には、局所で産生されるサイトカインや細胞増殖因子などの生理活性物質を介した細胞機能調節機構が必要であると考えられている。これまでに研究代表者らはラットを用いて下垂体前葉内の細胞機能調節機構の解析を続け、下垂体前葉内で産生される生理活性物質を同定し、それらが近傍の細胞に作用することを報告してきた。これらことから、「下垂体前葉内のサイトカインや細胞増殖因子などの生理活性物質の合成・分泌、およびそれらによる細胞機能調節機構の破綻がプロラクチン産生腫瘍の進展の一つの要因になる」という仮説を考えるに至った。

2. 研究の目的

上記の背景およびこれまでの研究成果をもとに、本研究ではエストロゲン誘発プロラクチン産生腫瘍モデルラットを用い、下垂体腫瘍の進展における下垂体前葉内で産生される生理活性物質を介した細胞間相互作用の役割を明らかにすることを目標とする。本研究計画は、正常組織から腫瘍に至る細かな段階において、3つのポイント、1) 生理活性物質およびその受容体の定量解析、2) 生理活性物質およびその受容体の定性解析、3) ホルモン産生細胞への生理活性物質の作用について検討し、3年間の研究期間内で以下のことを明らかにする。

正常から腫瘍に至る過程で、下垂体前葉内の生理活性物質の発現動態を明らかにする。

発現に変動が認められた因子については、さらに受容体の動態および細胞の同定を行う。

培養系で、同定した因子の作用を解析する。

3. 研究の方法

(1) 実験動物：ラット (Wistar 系統、Fisher F344 系統：SLC より購入) を用いた。12 時間明期 12 時間暗期で飼育した。プロラクチノーマモデルラットの作製には、エストロゲンのアナログである Diethylstilbestrol (DES) を充填したシリコンチューブを成獣の皮下に移植した。DES 処理は最長で 12 週間とした。動物を用いた実験計画は、自治医科大学動物実験委員会および神奈川大学実験動物管理委員会の承認を得て実施した。

(2) 組織解析：DES 処理 1, 2, 4, 6, 8, 12 週間で下垂体を摘出し、HE 染色および免疫組織化学により腫瘍形成過程を確認した。免疫組織化学には ABC 法もしくは蛍光抗体法を用いた。mRNA 発現細胞の同定には in situ hybridization 法を用いた。ラット下垂体前葉から RNA を抽出し、oligo(dT)20 プライマーと逆転写酵素を用いて cDNA を合成した。合成した cDNA を鋳型とし、目的の遺伝子に対する特異的プライマーを使って PCR をおこなった。この PCR 産物を鋳型として、in vitro transcription 反応により digoxigenin (DIG) を付加したアンチセンスまたはセンスの一本鎖 RNA プローブを合成した。4% パラフォルムアルデヒドで固定した下垂体組織の凍結切片で、DIG ラベルプローブをハイブリダイズし、アルカリフォスファターゼ結合抗 DIG 抗体を処理し、NBT/BCIP により陽性細胞を検出した。

(3) 発現遺伝子解析：下垂体及び下垂体腫瘍組織から RNA を抽出し、逆転写反応により cDNA を合成した。正常組織と腫瘍組織との発現遺伝子の比較には、SurePrint G3 Rat GE マイクロアレイ 8x60K (Agilent 社) を用いた。遺伝子発現量は、SYBER Green によるリアルタイム PCR 法を用いて定量解析した。

(4) 生理活性物質の下垂体前葉細胞に対する作用の解析：下垂体前葉をトリプシン、コラゲナーゼ、EDTA を処理し、単離細胞を得た。単離細胞を 10% fetal bovine serum を含む DMEM/F12 培地で 3 日間培養した。その後、刺激因子を添加し培養した。その後、細胞を回収し、発現遺伝子をリアルタイム PCR 法により解析した。また、細胞内のシグナル分子の変動は、ELISA 法を用いて解析した。

4. 研究成果

(1) 発生過程におけるプロラクチン細胞の増殖、分化に関わる因子として、レチノイン酸の作用を明らかにした。In situ hybridization 法によりレチノイン酸合成酵素のレチノアルデヒド脱水素酵素(RALDH)2 および RALDH3 と、レチノイン酸受容体の RAR 、 、 が下垂体原基で発現し、その発現部位がプロラクチン細胞の発生に必須の転写因子である Prop-1 が発現している部位と一致していた。さらに、レチノイン酸は in vitro で下垂体原基の Prop-1 の発現を促進することが分かった。これらのことから、レチノイン酸は下垂体前葉内で産生され、局所でプロラクチン産生細胞の分化誘導に働く因子であることが示唆された。

(2) プロラクチノーマモデルラットにおける濾胞星状細胞の幹細胞性について解析した。DES 誘発プロラクチノーマモデルラットを用い、正常から過形成、プロラクチン産生腫瘍での濾胞星状細胞を免疫組織化学および in situ hybridization 法で解析した。その結果、一部の濾胞星状細胞は下垂体腫瘍での血管細胞に分化する可能性があることが分かった。

(3) プロラクチノーマモデルラットにおける血管形成の細胞レベルでの解析をおこなった。正常組織で見られる毛細血管は、過形成から腫瘍に至る過程でその数を増し、管腔が拡張する様子が観察された。さらに、腫瘍においては毛細血管の構造が崩れ、血腫が起きていた。また、光学顕微鏡および電子顕微鏡での解析から、プロラクチノーマでは血管内皮細胞の形態的变化が見られた。加えて、毛細血管を構成する周皮細胞の形態が著しく変化することが分かった。

(4) プロラクチノーマモデルラットを用い、プロラクチノーマ形成過程で発現変動する遺伝子の解析をおこなった。正常下垂体前葉と DES 処理 4 週間後の下垂体前葉で発現する遺伝子を DNA マイクロアレイにより比較した。その結果、プロラクチノーマで著しく増加もしくは減少する生理活性物質及び受容体の遺伝子を抽出することに成功した。さらに、リアルタイム PCR 法によりそれら遺伝子発現がプロラクチノーマにおいて増減することを示した。

(5) プロラクチノーマで発現が増加する生理活性物質および受容体遺伝子を選び、in situ hybridization 法でそれら遺伝子を発現している細胞の同定に成功した。そのうち、ある生理活性物質とその受容体ともにプロラクチノーマのプロラクチン細胞に発現することが分かった。遺伝子発現量をリアルタイム PCR 法、タンパク質量をウエスタンブロッティング法により解析したところ、生理活性物質、受容体ともに DES 処理による下垂体前葉の過形成の段階から発現が増加することが分かった。興味深いことに、生理活性物質はプロラクチノーマになるほど発現が増加したが、受容体は発現量の増加が止まることが分かった。

(6) ラットのプロラクチノーマから樹立した細胞株でこれらの遺伝子発現を解析したところ、プロラクチンを産生しない細胞株では、受容体を発現しているがリガンドは発現していなかった。一方、プロラクチンを産生している細胞株では、受容体とリガンドの両方が発現していることを見つけた。これらのことから、この生理活性物質とその受容体はプロラクチン細胞の腫瘍化に関わることが考えられた。

(7) ラット下垂体前葉の初代培養細胞を用いて、同定した生理活性物質の作用を解析した。培養液中に合成ペプチドを添加し、受容体の細胞内シグナルを ELISA 法で検出した。その結果、合成ペプチドは濃度依存的に細胞内シグナルを活性化することが分かった。これらの結果から、本研究で同定した生理活性物質はプロラクチノーマで増加し、下垂体前葉内でオートクラインまたはパラクラインによりプロラクチン細胞の機能を活性化する可能性が考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Fujiwara Ken, Tsukada Takehiro, Horiguchi Kotaro, Fujiwara Yoko, Takemoto Konomi, Nio-Kobayashi Junko, Ohno Nobuhiko, Inoue Kinji	4. 巻 381
2. 論文標題 Aldolase C is a novel molecular marker for folliculo-stellate cells in rodent pituitary	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell and Tissue Research	6. 最初と最後の頁 273 ~ 284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00441-020-03200-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mashima Kiyomi, Azuma Morio, Fujiwara Ken, Inagaki Takeshi, Oh Iekuni, Ikeda Takashi, Umino Kento, Nakano Hirofumi, Morita Kaoru, Sato Kazuya, Minakata Daisuke, Yamasaki Ryoko, Ashizawa Masahiro, Yamamoto Chihiro, Fujiwara Shin-Ichiro, Hatano Kaoru, Ohmine Ken, Muroi Kazuo, Ohno Nobuhiko, Kanda Yoshinobu	4. 巻 53
2. 論文標題 Differential Localization and Invasion of Tumor Cells in Mouse Models of Human and Murine Leukemias	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACTA HISTOCHEMICA ET CYTOCHEMICA	6. 最初と最後の頁 43 ~ 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1267/ahc.19035	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yoshida Saishu, Aoki Katsuhiko, Fujiwara Ken, Nakakura Takashi, Kawamura Akira, Yamada Kohji, Ono Masaya, Yogosawa Satomi, Yoshida Kiyotsugu	4. 巻 9
2. 論文標題 The novel ciliogenesis regulator DYRK2 governs Hedgehog signaling during mouse embryogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 1 ~ 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.57381	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 HORIGUCHI Kotaro, YOSHIDA Saishu, TSUKADA Takehiro, NAKAKURA Takashi, FUJIWARA Ken, HASEGAWA Rumi, TAKIGAMI Shu, OHSAKO Shunji	4. 巻 66
2. 論文標題 Expression and functions of cluster of differentiation 9 and 81 in rat mammary epithelial cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 515 ~ 522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2020-082	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takei Shoko, Nagashima Shuichi, Takei Akihito, Yamamuro Daisuke, Wakabayashi Tetsuji, Murakami Akiko, Isoda Masayo, Yamazaki Hisataka, Ebihara Chihiro, Takahashi Manabu, Ebihara Ken, Dezaki Katsuya, Takayanagi Yuki, Onaka Tatsushi, Fujiwara Ken, Yashiro Takashi, Ishibashi Shun	4. 巻 69
2. 論文標題 -Cell-Specific Deletion of HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) Reductase Causes Overt Diabetes due to Reduction of -Cell Mass and Impaired Insulin Secretion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes	6. 最初と最後の頁 2352 ~ 2363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/db19-0996	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inagaki Takeshi, Fujiwara Ken, Shinohara Yoshiaki, Azuma Morio, Yamazaki Reiji, Mashima Kiyomi, Sakamoto Atsushi, Yashiro Takashi, Ohno Nobuhiko	4. 巻 155
2. 論文標題 Perivascular macrophages produce type I collagen around cerebral small vessels under prolonged hypertension in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Histochemistry and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 503 ~ 512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-020-01948-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Horiguchi Kotaro, Yoshida Saishu, Tsukada Takehiro, Fujiwara Ken, Nakakura Takashi, Hasegawa Rumi, Takigami Shu, Ohsako Shunji	4. 巻 155
2. 論文標題 Cluster of differentiation (CD) 9-positive mouse pituitary cells are adult stem/progenitor cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Histochemistry and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 391 ~ 404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-020-01943-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Horiguchi Kotaro, Fujiwara Ken, Yoshida Saishu, Tsukada Takehiro, Hasegawa Rumi, Takigami Shu, Ohsako Shunji, Yashiro Takashi, Kato Takako, Kato Yukio	4. 巻 153
2. 論文標題 CX3CL1/CX3CR1-signalling in the CD9/S100 /SOX2-positive adult pituitary stem/progenitor cells modulates differentiation into endothelial cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Histochemistry and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 385 ~ 396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-020-01862-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanno Naoko, Fujiwara Ken, Yoshida Saishu, Kato Takako, Kato Yukio	4. 巻 207
2. 論文標題 Dynamic Changes in the Localization of Neuronatin-Positive Cells during Neurogenesis in the Embryonic Rat Brain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells Tissues Organs	6. 最初と最後の頁 127 ~ 137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000504359	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 YOSHIDA Saishu, FUJIWARA Ken, INOUE Takashi, SASAKI Erika, KAMETANI Yoshie, TAKEKOSHI Susumu, INOSHITA Naoko, KATO Takako, KATO Yukio	4. 巻 64
2. 論文標題 Localization of SOX2-positive stem/progenitor cells in the anterior lobe of the common marmoset Callithrix jacchus pituitary	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 417 ~ 422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2018-043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Azuma Morio, Tsukada Takehiro, Inagaki Takeshi, Casmad Fujianti, Jindatip Depicha, Tofrizal Alimuddin, Maliza Rita, Batchuluun Khongorzul, Syaidah Rahimi, Ohno Nobuhiko, Fujiwara Ken, Kikuchi Motoshi, Yashiro Takashi	4. 巻 51
2. 論文標題 Immunohistochemical Study of the Laminin 5 Chain and Its Specific Receptor, Basal Cell Adhesion Molecule (BCAM), in both Fetal and Adult Rat Pituitary Glands	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACTA HISTOCHEMICA ET CYTOCHEMICA	6. 最初と最後の頁 145 ~ 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1267/ahc.18014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nguyen Huy Bang, Thai Truc Quynh, Sui Yang, Azuma Morio, Fujiwara Ken, Ohno Nobuhiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Methodological Improvements With Conductive Materials for Volume Imaging of Neural Circuits by Electron Microscopy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Neural Circuits	6. 最初と最後の頁 1 ~ 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncir.2018.00108	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tsukada Takehiro, Isowa Yukinobu, Kito Keiji, Yoshida Saishu, Toneri Seina, Horiguchi Kotaro, Fujiwara Ken, Yashiro Takashi, Kato Takako, Kato Yukio	4. 巻 376
2. 論文標題 Identification of TGF β -induced proteins in non-endocrine mouse pituitary cell line TtT/GF by SILAC-assisted quantitative mass spectrometry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell and Tissue Research	6. 最初と最後の頁 281 ~ 293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00441-018-02989-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Horiguchi Kotaro, Fujiwara Ken, Yoshida Saishu, Nakakura Takashi, Arae Ken, Tsukada Takehiro, Hasegawa Rumi, Takigami Shu, Ohsako Shunji, Yashiro Takashi, Kato Takako, Kato Yukio	4. 巻 8
2. 論文標題 Isolation and characterisation of CD9-positive pituitary adult stem/progenitor cells in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1 ~ 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-23923-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida S., Fujiwara K., Nishihara H., Kato T., Yashiro T., Kato Y.	4. 巻 30
2. 論文標題 Retinoic acid signalling is a candidate regulator of the expression of pituitary-specific transcription factor Prop1 in the developing rodent pituitary	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jne.12570	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Jindatip Depicha, Fujiwara Ken, Sarachana Tewarit, Mutirangura Apiwat, Yashiro Takashi	4. 巻 51
2. 論文標題 Characteristics of pericytes in diethylstilbestrol (DES)-induced pituitary prolactinoma in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Molecular Morphology	6. 最初と最後の頁 147 ~ 155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-018-0180-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計40件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 藤原 研
2. 発表標題 下垂体前葉細胞の機能調節機構における濾胞星状細胞の新たな役割
3. 学会等名 第61回日本組織細胞化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤原 研
2. 発表標題 The role of folliculo-stellate cells as a supporting pituitary stem cells in the adulthood
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀口幸太郎、藤原 研、吉田彩舟、中倉 敬、塚田岳大、長谷川瑠美、瀧上 周、大迫俊二、屋代 隆、加藤たか子、加藤幸雄
2. 発表標題 ラット下垂体の生後におけるラトケ遺残腔の観察
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中倉 敬、鈴木健史、堀口幸太郎、藤原 研、塚田岳大、萩原治夫
2. 発表標題 ラット下垂体に存在する運動線毛保有細胞の分子形態学的性質
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀口幸太郎、吉田彩舟、中倉 敬、塚田岳大、藤原 研、長谷川瑠美、瀧上 周、大迫俊二
2. 発表標題 ラット乳腺における膜タンパク質CD9の発現解析
3. 学会等名 第113回日本繁殖生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中 百香, 竹元 小乃美, 藤原 研, 小林 純子
2. 発表標題 マウス下垂体における濾胞 - 星状細胞の新規マーカー分子の同定とその特徴
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀口幸太郎、藤原 研、吉田彩舟、中倉 敬、塚田岳大、長谷川瑠美、瀧上 周、大迫俊二、屋代 隆、加藤たか子、加藤幸雄
2. 発表標題 ラット下垂体中葉側Marginal Cell Layerの観察
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 多胡憲治、多胡めぐみ、藤原 研、小宮根 真弓、太田 聡、大村千尋、齊藤博司、大多和 宏季、松儀実広、大槻 マミ太郎、大野伸彦、山内淳司、柳澤 健
2. 発表標題 神経線維腫症I型由来細胞においてRasとARFの機能的相互作用はmiR-222-3pの発現を介してp27Kip1の発現を制御する
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋直央、埴 董、藤原 研、坂井貴文、坂田一郎
2. 発表標題 スルクス下垂体前葉主部細胞におけるホルモン産生細胞の形態学的研究
3. 学会等名 第44回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東 森生、阿見彌典子、今野紀文、藤原 研、奥水崇鏡
2. 発表標題 原始的な条鰭類の下垂体神経葉におけるメラニン凝集ホルモンの局在
3. 学会等名 第44回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀口幸太郎、藤原 研、吉田彩舟、中倉 敬、塚田岳大、長谷川瑠美、瀧上 周、大迫俊二、屋代 隆、加藤たか子、加藤幸雄
2. 発表標題 ラット下垂体中葉側Marginal Cell Layer細胞の解析
3. 学会等名 第46回日本神経内分泌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤原 研
2. 発表標題 プロラクチノーマモデルラットを用いた下垂体前葉内で産生される生理活性物質の解析
3. 学会等名 第10回ペプチド・ホルモン研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤貴弘、藤原 研、大石佳苗、御船弘治、児島将康
2. 発表標題 自然発生矮小変異マウスにおけるソマトトロフ軸の解析
3. 学会等名 第34回日本下垂体研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 埜 重、坂田一郎、藤原 研、高橋直央、坂井貴文
2. 発表標題 食虫目スルクス下垂体隆起部におけるLH産生細胞の局在及び卵巣摘除によるLH産生細胞の形態学的変化の研究
3. 学会等名 第34回日本下垂体研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東 森生、阿見彌典子、今野紀文、藤原 研、奥水崇鏡
2. 発表標題 ポリプテルスセネガルスにおけるメラニン凝集ホルモンの同定とその局在に関する研究
3. 学会等名 第34回日本下垂体研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀口幸太郎、吉田彩舟、中倉 敬、藤原 研、塚田岳大、長谷川瑠美、瀧上 周、大迫俊二、屋代 隆、加藤たか子、加藤幸雄
2. 発表標題 マウス下垂体前葉におけるCD9/CD81陽性細胞の観察
3. 学会等名 第34回日本下垂体研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤原 研、塚田岳大、堀口幸太郎、大野伸彦
2. 発表標題 ラット下垂体前葉におけるナトリウム利尿ペプチドファミリー分子の発現解析
3. 学会等名 第34回日本下垂体研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mashima K, Oh I, Fujiwara K, Izawa J, Takayama N, Nakano H, Kawasaki Y, Minakata D, Yamasaki R, Ashizawa M, Yamamoto C, Fujiwara S-I, Hatano K, Sato K, Ohmine K, Ohno N, Kanda Y
2. 発表標題 COMPARISON OF ALEMTUZUMAB, ANTI-THYMOCYTE GLOBULIN AND POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE FOR ACUTE GRAFT-VS-HOST DISEASE AND GRAFT-VS-LEUKEMIA EFFECT IN XENOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION
3. 学会等名 第24回欧州血液学会議（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀口幸太郎、吉田彩舟、中倉 敬、藤原 研、塚田岳大、長谷川瑠美、瀧上 周、大迫俊二、屋代 隆、加藤たか子、加藤幸雄
2. 発表標題 ラット下垂体中葉Marginal Cell Layerに存在するSOX2陽性細胞の単離と分化誘導
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀口幸太郎、吉田彩舟、藤原 研、塚田岳大、加藤たか子、長谷川瑠美、瀧上 周、大迫俊二、屋代 隆、加藤幸雄
2. 発表標題 ラット下垂体前葉のSox2を発現するS100 陽性細胞の単離
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀口幸太郎、吉田彩舟、中倉 敬、藤原 研、塚田岳大、加藤たか子、長谷川瑠美、瀧上 周、大迫俊二、屋代 隆、加藤幸雄
2. 発表標題 ラット下垂体前葉に存在する幹・前駆細胞性S100 陽性細胞の単離と分化誘導
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀口幸太郎、吉田彩舟、中倉 敬、藤原 研、塚田岳大、長谷川瑠美、瀧上 周、大迫俊二、屋代 隆、加藤たか子、加藤幸雄
2. 発表標題 下垂体中葉側Marginal Cell Layer に存在するSOX2 陽性細胞の解析
3. 学会等名 第33回日本下垂体研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田彩舟、藤原 研、西原大翔、堀口幸太郎、加藤たか子、屋代 隆、加藤幸雄
2. 発表標題 下垂体特異的転写因子Prop1 の発現はレチノイン酸による制御を受ける
3. 学会等名 第33回日本下垂体研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤原 研、東 森生、堀口幸太郎、塚田岳大、大野伸彦、屋代 隆
2. 発表標題 ラット下垂体前葉細胞におけるBMP-6 の作用：DNA マイクロアレイを用いたトランスクリプトーム解析
3. 学会等名 第33回日本下垂体研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢口 美玖、藤尾 恵、横田杏子、Marty K.S. Wong、藤原 研、塚田岳大
2. 発表標題 ウナギ下垂体に発現するC型ナトリウム利尿ペプチド3 (CNP3) の局在解析
3. 学会等名 第33回日本下垂体研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中倉 敬、鈴木健史、堀口幸太郎、藤原 研、塚田岳大、萩原治夫
2. 発表標題 ラット下垂体線毛細胞の分子形態学的特徴
3. 学会等名 第33回日本下垂体研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田彩舟、藤原 研、西原大翔、堀口幸太郎、加藤たか子、屋代隆、加藤幸雄
2. 発表標題 下垂体発生過程における転写因子Prop1のレチノイン酸シグナルによる発現制御解析
3. 学会等名 第111回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤原 研、東 森生、堀口幸太郎、塚田岳大、大野伸彦、屋代 隆
2. 発表標題 BMP-6は成体ラット下垂体前葉のゴナドトロフの機能調節に関与する
3. 学会等名 第45回日本神経内分泌学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田彩舟、藤原 研、西原大翔、堀口幸太郎、加藤たか子、屋代隆、加藤幸雄
2. 発表標題 レチノイン酸シグナルは下垂体特異的転写因子Prop1の発現を制御している
3. 学会等名 第45回日本神経内分泌学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀口幸太郎、吉田彩舟、藤原 研、塚田岳大、長谷川瑠美、瀧上 周、大迫俊二、屋代 隆、加藤たか子、加藤幸雄
2. 発表標題 ラット上衣細胞における膜タンパク質CD9の発現
3. 学会等名 第45回日本神経内分泌学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中倉 敬、鈴木健史、堀口幸太郎、藤原 研、塚田岳大、萩原治夫
2. 発表標題 ラット下垂体 S100 陽性線毛細胞の分子形態学的特徴
3. 学会等名 第43回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤原 研、塚田岳大、堀口幸太郎、大野伸彦
2. 発表標題 ラット下垂体前葉におけるC型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)発現細胞の同定
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤原 研、Rita Maliza、東 森生、屋代 隆
2. 発表標題 ラット下垂体前葉の濾胞星状細胞はbone morphogenetic protein-6 (BMP-6) を産生する
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀口幸太郎、吉田彩舟、藤原 研、塚田岳大、加藤たか子、長谷川瑠美、瀧上 周、大迫俊二、屋代 隆、加藤幸雄
2. 発表標題 下垂体前葉内濾胞星状細胞の新規マーカーの探索
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 磯和幸延、塚田岳大、吉田彩舟、舎人勢奈、紀藤圭治、堀口幸太郎、藤原 研、屋代 隆、加藤たか子、加藤幸雄
2. 発表標題 マウス下垂体由来のTtT/GF細胞におけるTGF β の作用：SILAC解析法を用いたタンパク質の網羅的な比較定量解析
3. 学会等名 第32回日本下垂体研究会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀口幸太郎、吉田彩舟、藤原 研、塚田岳大、加藤たか子、長谷川瑠美、瀧上 周、大迫俊二、屋代 隆、加藤幸雄
2. 発表標題 下垂体前葉のS100 陽性細胞が発現するCD抗原の解析
3. 学会等名 第32回日本下垂体研究会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 矢田部 恵、藤原 研、屋代 隆、山田正三、永井良三
2. 発表標題 各種ヒト下垂体腺腫組織に観察されるM2マクロファージの形態的特徴に関する研究
3. 学会等名 第32回日本下垂体研究会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤原 研、Fujianti Casmad、屋代 隆
2. 発表標題 ラット下垂体前葉細胞に対するBMP-6の作用
3. 学会等名 第32回日本下垂体研究会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塚田岳大、磯和幸延、吉田彩舟、舎人勢奈、紀藤圭治、堀口幸太郎、藤原 研、屋代 隆、加藤たか子、加藤幸雄
2. 発表標題 TtT/GF細胞におけるTGF β の作用：SILACを用いた大規模プロテオーム解析
3. 学会等名 第44回日本神経内分泌学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤原 研
2. 発表標題 下垂体前葉内の細胞間相互作用の解析 新たなautocrine/paracrine因子について
3. 学会等名 第44回日本神経内分泌学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	屋代 隆 (Yashiro Takashi) (80119859)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	削除：平成30年3月12日
研究 分担者	東 森生 (Azuma Morio) (90709643)	自治医科大学・医学部・講師 (32202)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------