

令和 6 年 6 月 2 日現在

機関番号：32702

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07249

研究課題名（和文）低酸素シグナルを感知する下垂体前葉細胞の同定と内分泌機能の制御機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of hypoxic signals involved in cellular functions in the anterior pituitary glands

研究代表者

藤原 研 (Fujiwara, Ken)

神奈川大学・理学部・教授

研究者番号：00382945

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,700,000円

研究成果の概要（和文）：下垂体前葉はホルモンを分泌し、成長、生殖、ストレス応答、エネルギー代謝を制御する重要な器官である。低酸素が下垂体前葉細胞の機能に影響するとの報告があるが、下垂体組織内での低酸素シグナルとその受容機構ならびに作用は不明である。そこで本研究では、ラット及び細胞株を用いて下垂体前葉細胞が局所的な低酸素シグナルをどのような細胞が受容し、どのように伝達され、低酸素がいかなる細胞機能を調節するかを解析した。下垂体前葉内には低酸素に応答する細胞が存在し、さらに低酸素は下垂体前葉細胞において様々な遺伝子発現を変化させることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

下垂体前葉細胞の機能は、視床下部や末梢臓器からのホルモンにより調節されている。さらに、前葉内での細胞間相互作用を介した細胞機能調節メカニズムも重要である。本研究は、局所的な低酸素が前葉細胞の機能を調節する新しい機構を提唱する。さらに、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、薬剤で制御できる腫瘍は限られている。多くの腫瘍組織は腫瘍細胞の代謝活動の亢進などにより組織内で酸素濃度勾配が生じ、低酸素シグナルが血管新生や腫瘍細胞の増殖を促進することが知られている。本研究を進展させることで、下垂体腫瘍における新たな創薬の標的の発掘と治療介入のポイントにつながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：The anterior pituitary is an important organ that secretes hormones regulating growth, reproduction, stress response, and energy metabolism. While previous reports suggest that hypoxia affects the function of anterior pituitary cells, the hypoxia signal and its receptor mechanisms within the pituitary tissue, as well as its effects, remain unclear. Therefore, in this study, we analyzed how anterior pituitary cells perceive and transmit local hypoxic signals and how hypoxia regulates cellular functions using rats and cell lines. Our study revealed the presence of hypoxia-responsive cells within the anterior pituitary and further demonstrated that hypoxia alters various gene expressions in anterior pituitary cells.

研究分野：内分泌学、組織学

キーワード：低酸素 下垂体前葉 遺伝子発現 局所環境 細胞間コミュニケーション

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

下垂体前葉は6種類のホルモン(GH, PRL, TSH, ACTH, LH, FSH)を分泌し、成長、生殖、恒常性の維持を制御する重要な内分泌腺である。下垂体前葉細胞の機能は、視床下部や末梢臓器からのホルモンにより調節されている。それらの機構に加え、我々は下垂体での産生される生理活性物質を長年研究し、局所での細胞間相互作用を介した細胞機能調節メカニズムを明らかにしてきた。これまで下垂体前葉細胞の機能調節因子として、前述のような調節ホルモンや局所で産生される分泌性因子が研究されてきた。しかし、依然として、それら生理活性物質による制御系だけでは下垂体前葉の機能調節の仕組みのすべては説明できない。例えば、ES細胞やiPS細胞から下垂体前葉細胞の誘導に成功しているが、誘導できるホルモン細胞の数、合成されるホルモン量、およびホルモン放出量のどれをみても生体組織のそれに比べ著しく悪い。その大きな要因として考えられるのが、これらの *in vitro* では再現できていない血管系の存在である。血管は、様々な生理活性物質を輸送することで下垂体細胞の機能を調節しているが、同時に局所での酸素濃度の調節も行っている。すなわち、生理的变化に対応して局所的に血流が制限されることや、特定の細胞の酸素消費量が亢進することで、局所的な低酸素環境の変化が生じる。我々はこれまでに、ラットの新生仔の下垂体前葉や下垂体腫瘍では、毛細血管の数や形、細胞の機能状態が著しく変化することを報告している。これらの形態学的データは、前葉内での血流や生理状態の変化に伴う、局所的な低酸素状態の発生を強く示唆している。一方、これまでに血流の障害による低酸素状態は、ヒツジ胎仔の下垂体前葉からの ACTH 分泌を促進することや、FSH 発現を増加する、などの報告がある。しかし、下垂体前葉における低酸素がシグナルとなる受容機構ならびに作用機序は不明である。

2. 研究の目的

このような背景から、我々は、「下垂体前葉の局所で低酸素状態が起こり、低酸素がシグナルとなり細胞の機能を調節する」との仮説を考えるに至った。本研究は、下垂体前葉細胞が局所的な低酸素シグナルをどのような細胞が受容し、どのように伝達され、低酸素がいかなる内分泌機能を調節するかを明らかにする。本研究は、局所的な「低酸素」が前葉細胞の機能を調節する新しい機構を提唱するものであり、これまでの主軸であった脳や末梢組織からのホルモンや、前葉内で産生される生理活性物質による機能調節の理解をさらに総合的なものとする。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、薬剤で制御できる腫瘍は限られている。多くの腫瘍組織は腫瘍細胞の代謝活動の亢進などにより組織内で酸素濃度勾配が生じ、低酸素シグナルが血管新生や腫瘍細胞の増殖を促進することが知られている。下垂体腫瘍においても血管系の発達が見られることから、局所的な低酸素シグナルが腫瘍形成の成因の一つとなる可能性がある。本研究により低酸素シグナルの分子メカニズムが解明されれば、下垂体腫瘍における低酸素シグナルの研究へと発展させ、新たな創薬の標的の発掘と治療介入のポイントにつながることを期待される。低酸素状態で下垂体前葉の機能に変化が起きるが、そのメカニズムは全く不明である。本研究は、今後の発展研究の基盤となる。そのため、低酸素応答細胞の組織学的解析、低酸素シグナルを介する細胞間相互作用、低酸素シグナルによる細胞機能調節、についての課題を重点的に行うことを計画した。

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。動物を用いた実験計画は、神奈川大学動物実験委員会の承認を得て実施した。

(2) 下垂体における低酸素応答細胞の検出：Pimonidazole は生きた細胞の中に取り込まれて、低酸素状態では還元されてタンパク質のチオール基に結合する性質を持つ。そのため、動物に pimonidazole を投与し、一定時間後に組織を固定し、組織切片に抗 pimonidazole 抗体を用いて免疫組織化学を行うことで低酸素状態にある細胞を検出することができる。そこで、まず、成体雄ラットに投与する pimonidazole 溶液を濃度と投与後のインキュベーション時間、組織の固定法及び免疫組織化学の至適条件検討を行った。条件検討には、低酸素状態が分かっている小腸の上皮組織を用いた。そして、得られた実験条件で、下垂体における低酸素応答細胞の検出を行った。

(3) 低酸素応答細胞の細胞同定：各細胞種のマーカー分子や分泌性因子、受容体などの機能分子の mRNA を *in situ hybridization* (ISH) 法により検出する系を確立した。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。

(4)下垂体前葉細胞に対する低酸素刺激の効果の解析：下垂体前葉細胞株として、ラットのエストロゲン誘導プロラクチノーマから樹立された MtT/SM 細胞を用いた。この細胞は成長ホルモンとプロラクチンを産生する内分泌細胞である。また、正常な下垂体前葉細胞を用いた実験には、成獣雄ラットの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 5% CO₂ インキュベーターで 2 日間培養した。その後、対照群は通常の大気酸素環境で、低酸素群はマルチガスインキュベーター(タイテック社)で 10% O₂ 濃度環境を作り、それぞれ 24 時間培養した。

(5)発現遺伝子解析：細胞から RNA を抽出し、逆転写反応により cDNA を合成した。通常酸素濃度と低酸素濃度で培養した細胞の発現遺伝子の比較には、RNA-seq 解析を用いた。RNA-seq は日本ジーンウィズ社に受託し、得られたデータから低酸素暴露により有意に増減した遺伝子を抽出した。また、変動遺伝子の Gene Ontology (GO) term 解析もおこなった。さらに、RNA-seq 解析で発現変動が認められた遺伝子については、SYBER Green を用いたりリアルタイム PCR 法により定量解析した。

(6)下垂体腫瘍における低酸素応答の解析：下垂体腫瘍モデルとして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ラットの皮下に移植して誘発したプロラクチン産生腫瘍を用いた。本実験は、基盤研究 C (17K08517) でおこなった RNA-seq 解析により得られたデータを再解析した。

4. 研究成果

(1)常に低酸素に曝されている消化管上皮細胞を指標として、免疫組織化学で pimonidazole 陽性細胞を検出する形を確立できた。この条件で下垂体を解析したところ、前葉に pimonidazole 陽性細胞が検出された。Pimonidazole 陽性細胞は正常動物では少なく、前葉に散在して存在していた。今後、各種生理条件の変化で低酸素応答細胞の数や分布が変化するかを解析する必要がある。低酸素応答細胞の細胞同定をするために各細胞種のマーカー分子や分泌性因子、受容体などの機能分子の mRNA を in situ hybridization (ISH) 法を行ったが、細胞同定には至らなかった。引き続き低酸素応答細胞の同定を行う必要がある。

(2)低酸素条件下で培養した下垂体前葉細胞でどのような遺伝子の発現が変動するのかを明らかにした。まず、MtT/SM 細胞で低酸素応答分子である HIF-1 が発現しているか否かを RT-PCR 法を用いて確認した。通常酸素濃度および 10%酸素濃度で培養したいずれでも HIF-1 が発現していることが確かめられた。続いて、上記の酸素濃度条件下で MtT/SM 細胞を培養したのち、それぞれの酸素濃度で発現する遺伝子を RNA-seq 解析で比較した。その結果、10%酸素濃度で培養することで通常酸素濃度培養よりも 2 倍以上有意に増加するもしくは減少する遺伝子は、それぞれ 176 個、71 個が同定できた。Gene Ontology (GO) term から見ると、これら遺伝子の中には低酸素に応答している遺伝子が含まれており、MtT/SM は 10%酸素濃度を低酸素状態として感知し、各種遺伝子発現を変化させることが分かった。また、発現が変動した遺伝子には「ホルモン応答」や「細胞増殖の調節」に関わる GO term が付いた遺伝子が含まれていた。さらに、MtT/SM 細胞で用いた条件で、ラット下垂体前葉の初代培養細胞 10%酸素濃度で培養することで通常酸素濃度培養よりも 2 倍以上有意に増加するもしくは減少する遺伝子を同定することに成功した。続いて、発現遺伝子解析プロファイルから増加もしくは減少したトップ 20 個の遺伝子を選び RT-PCR を行ったところ、著しく発現が高い遺伝子を同定できた。それら遺伝子のうちコードするタンパク質に対する抗体が入手できるものについては、抗体を購入して免疫組織化学をおこなった。また、PCR 産物から遺伝子断片をクローニングして RNA プローブを作製し、in situ hybridization を行うことを計画した。しかし、免疫組織化学は様々な条件検討を行ったが陽性反応を検出することができなかった。また、in situ hybridization では遺伝子断片のクローニング及びプローブ作製に手間取り、プローブはすべての遺伝子について完了したが、発現細胞の検出には至らなかった。引き続き、低酸素で応答した遺伝子を発現する細胞の同定を行う必要がある。

(3)下垂体前葉細胞を低酸素濃度で培養したことで発現が変動した遺伝子について、下垂体腫瘍との関連を解析した。プロラクチノーマモデルラットでのトランスクリプトーム解析データを使って再解析したところ、正常細胞で低酸素により発現変動した遺伝子のうちでプロラクチノーマでも発現変動する遺伝子があることが分かった。今後、それら遺伝子を発現している細胞の同定、組織にける血管との関係、機能について明らかにする必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 7件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 HORIGUCHI Kotaro, TSUTSUI Yuto, FUJIWARA Ken, TSUKADA Takehiro, NAKAKURA Takashi, YOSHIDA Saishu, HASEGAWA Rumi, TAKIGAMI Shu | 4. 巻 69 |
| 2. 論文標題 Fluctuation of CD9/SOX2-positive cell populations during the turnover of GH- and TSH-producing cells in the adult anterior pituitary gland | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development | 6. 最初と最後の頁 308 ~ 316 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2023-023 | 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 石田 睦、藤原 研 | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 ラット下垂体前葉細胞におけるC型ナトリウム利尿ペプチドおよびその受容体の発現調節におけるエストロゲンの効果 | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 日本下垂体研究会誌 | 6. 最初と最後の頁 9-10 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 魏 亜男、藤原 研 | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 ラット下垂体における細胞性レチノール結合タンパク質の組織学的解析 | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 日本下垂体研究会誌 | 6. 最初と最後の頁 10-11 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 藤原 研、藤原葉子、東 森生、大野伸彦 | 4. 巻 なし |
| 2. 論文標題 組織細胞化学のための試料作製法の基本 | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 組織細胞化学2023 | 6. 最初と最後の頁 41-51 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| 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, Tsukada Takehiro, Nakakura Takashi, Yoshida Saishu, Hasegawa Rumi, Takigami Shu | 4. 巻 388 |
| 2. 論文標題 The multiciliated cells in Rathke's cleft express CYP26A1 and respond to retinoic acid in the pituitary | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Cell and Tissue Research | 6. 最初と最後の頁 583 ~ 594 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00441-022-03614-z | 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, YURINO Hideaki, KOBAYASHI Masaaki, NISHIMURA Naoto, YANO Kentaro, FUJIWARA Ken, HASHIMOTO Shin-ichi, KATO Takako, KATO Yukio | 4. 巻 68 |
| 2. 論文標題 Expression and localization of tight junction-related proteins in adult rat pituitary stem/progenitor cell niches | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development | 6. 最初と最後の頁 225 ~ 231 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2021-150 | 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 Fujiwara Ken, Fujiwara Yoko, Horiguchi Kotaro | 4. 巻 33 |
| 2. 論文標題 Expression of Retinaldehyde Dehydrogenase in the Pituitary Primordium of Rats | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Science Journal of Kanagawa University | 6. 最初と最後の頁 95 ~ 102 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| 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 Shahnaij Mohammad, Iyori Mitsuhiro, Mizukami Hiroaki, Kajino Mayu, Yamagoshi Iroha, Syafira Intan, Yusuf Yenni, Fujiwara Ken, Yamamoto Daisuke S., Kato Hiroto, Ohno Nobuhiko, Yoshida Shigeto | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Liver-Directed AAV8 Booster Vaccine Expressing Plasmodium falciparum Antigen Following Adenovirus Vaccine Priming Elicits Sterile Protection in a Murine Model | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Immunology | 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) 10.3389/fimmu.2021.612910 | 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, Fujiwara Ken, Takeda Yoshito, Nakakura Takashi, Tsukada Takehiro, Yoshida Saishu, Hasegawa Rumi, Takigami Shu, Ohsako Shunji | 4. 巻 385 |
| 2. 論文標題 CD9-positive cells in the intermediate lobe of the pituitary gland are important supplier for prolactin-producing cells in the anterior lobe | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Cell and Tissue Research | 6. 最初と最後の頁 713 ~ 726 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00441-021-03460-5 | 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, Poh Rebecca Wan-Yan, Fujiwara Ken | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 Insight into the Characteristics of Novel Desmin-Immunopositive Perivascular Cells of the Anterior Pituitary Gland Using Transmission and Focused Ion Beam Scanning Electron Microscopy | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 1 ~ 11 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22168630 | 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 Horiguchi K., Fujiwara K., Tsukada T., Nakakura T., Yoshida S., Hasegawa R., Takigami S., Ohsako S. | 4. 巻 156 |
| 2. 論文標題 CD9-positive cells in the intermediate lobe migrate into the anterior lobe to supply endocrine cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Histochemistry and Cell Biology | 6. 最初と最後の頁 301 ~ 313 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-021-02009-5 | 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 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 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 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 - |

〔学会発表〕 計35件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 堀口幸太郎、藤原 研、塚田岳大、中倉 敬、吉田彩舟、長谷川瑠美、瀧上 周 |
| 2. 発表標題 成体ラット下垂体前葉組織幹細胞の血管内皮細胞分化メカニズム |
| 3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 佐藤貴弘、大石佳苗、藤原 研、児島将康 |
| 2. 発表標題 自然発生矮小変異マウスの内分泌学的特性に関する研究 |
| 3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 石田 睦、藤原 研 |
| 2. 発表標題 ラット下垂体前葉細胞における C型ナトリウム利尿ペプチドおよびその受容体の発現調節におけるエストロゲンの効果 |
| 3. 学会等名 第37回日本下垂体研究会学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 魏 亜男、藤原 研 |
| 2. 発表標題 ラット下垂体における細胞性レチノール結合タンパク質の組織学的解析 |
| 3. 学会等名 第37回日本下垂体研究会学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 堀口幸太郎、藤原 研、塚田岳大、中倉 敬、吉田彩舟、長谷川瑠美、瀧上周 |
| 2. 発表標題 Pit1系譜ホルモン産生細胞増加時におけるCD9/SOX2陽性細胞の関与 |
| 3. 学会等名 第37回日本下垂体研究会学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤原 研 |
| 2. 発表標題 下垂体前葉細胞の細胞間の連携 - 濾胞星状細胞の役割 - |
| 3. 学会等名 第37回日本下垂体研究会学術集会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 藤原 研 |
| 2. 発表標題 組織細胞化学のための試料作製法の基本 |
| 3. 学会等名 第48回組織細胞化学講習会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 藤原 研 |
| 2. 発表標題 ラット下垂体前葉の濾胞星状細胞に発現するGPCRの解析 |
| 3. 学会等名 第14回ペプチド・ホルモン研究会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 藤原 研 |
| 2. 発表標題 ペプチド・ホルモン研究の未来 |
| 3. 学会等名 第14回ペプチド・ホルモン研究会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 堀口幸太郎、藤原 研、塚田岳大、中倉 敬、吉田彩舟、東 森生、長谷川瑠美、瀧上 周 |
| 2. 発表標題 プロラクチン産生細胞増加時におけるCD9/SOX2陽性細胞の関与 |
| 3. 学会等名 第49回日本神経内分泌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 堀口幸太郎、藤原 研、塚田岳大、中倉 敬、吉田彩舟、長谷川瑠美、瀧上 周 |
| 2. 発表標題 成体ラット下垂体前葉内の血管内皮細胞供給へのCD9/SOX2陽性細胞の関与 |
| 3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 峯 萌葉、藤原 研 |
| 2. 発表標題 ラット下垂体におけるサイロスティムリン サブユニット (Gpa2) 発現細胞の同定 |
| 3. 学会等名 第36回日本下垂体研究会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 堀口幸太郎、藤原 研、塚田岳大、中倉 敬、吉田彩舟、長谷川瑠美、瀧上 周 |
| 2. 発表標題 ラット下垂体中葉側のCD9陽性細胞は前葉へ移動する |
| 3. 学会等名 第36回日本下垂体研究会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 伊澤和人、許 瑾、石田 睦、藤原葉子、矢田部 恵、大野伸彦、藤原 研 |
| 2. 発表標題 ラット新生仔下垂体における新規濾胞星状細胞マーカー分子Aldolase Cの発現様式 |
| 3. 学会等名 第36回日本下垂体研究会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 藤原 研、矢田部 恵、藤原葉子、堀口幸太郎、塚田岳大、大野伸彦 |
| 2. 発表標題 マウス下垂体前葉の濾胞星状細胞の新規マーカー分子Aldolase Cの同定 |
| 3. 学会等名 第63回日本組織細胞化学会総会・学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 堀口幸太郎、藤原 研、塚田岳大、中倉 敬、吉田彩舟、長谷川瑠美、瀧上 周 |
| 2. 発表標題 ラット下垂体中葉側のMarginal Cell LayerにおけるTetraspanin 1の発現 |
| 3. 学会等名 第48回日本神経内分泌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 石田 睦、藤原 研 |
| 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）発現細胞およびその受容体NPRB発現細胞の同定 |
| 3. 学会等名 第48回日本神経内分泌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 峯 萌葉、藤原 研 |
| 2. 発表標題 ラット下垂体前葉における新規糖タンパク質ホルモンthyrostimulin サブユニット（Gpa2）発現細胞の組織学的解析 |
| 3. 学会等名 第48回日本神経内分泌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 石田 睦、藤原 研 |
| 2. 発表標題 In situ hybridization法を用いた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とその受容体NPR-B発現細胞の解析 |
| 3. 学会等名 第13回ペプチド・ホルモン研究会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 峯 萌葉、藤原 研 |
| 2. 発表標題 新規糖タンパク質ホルモン thyrostimulin の サブユニット (Gpa2) はラット下垂体前葉の濾胞星状細胞で発現する |
| 3. 学会等名 第13回ペプチド・ホルモン研究会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 藤原 研、石田 睦、許 瑾、藤原葉子、矢田部 恵、大野伸彦 |
| 2. 発表標題 ラット生後発生過程における下垂体前葉濾胞星状細胞の組織解析 |
| 3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 堀口 幸太郎、藤原 研、塚田 岳大、中倉 敬、吉田 彩舟、長谷川 瑠美、瀧上 周 |
| 2. 発表標題 下垂体内ラトケ遺残腔に存在する線毛細胞の観察 |
| 3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 堀口幸太郎、藤原 研、塚田岳大、中倉 敬、吉田彩舟、長谷川瑠美、瀧上 周、大迫俊二 |
| 2. 発表標題 マウス下垂体前葉におけるCD9/CD81/SOX2陽性細胞の同定と幹細胞性の解析 |
| 3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤原 研、伊澤和人、峯萌葉、石田睦、藤原葉子、堀口幸太郎、塚田岳大、大野伸彦 |
| 2. 発表標題 ラット及びマウスの濾胞星状細胞の新規マーカー分子の同定 |
| 3. 学会等名 第35回日本下垂体研究会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 吉田彩舟、中倉 敬、藤原 研、河村明良、吉田清嗣 |
| 2. 発表標題 一次繊毛を介した下垂体の発生制御機構の解析 |
| 3. 学会等名 第35回日本下垂体研究会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 堀口幸太郎、藤原 研、塚田岳大、中倉 敬、吉田彩舟、長谷川瑠美、瀧上 周 |
| 2. 発表標題 ラット下垂体中葉側Marginal Cell LayerにおけるCD9/CD81/S100 /SOX2陽性細胞の機能 |
| 3. 学会等名 第35回日本下垂体研究会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 堀口幸太郎、藤原 研、塚田岳大、中倉 敬、吉田彩舟、長谷川瑠美、瀧上 周 |
| 2. 発表標題 妊娠、泌乳期におけるラット下垂体前葉内プロラクチン産生細胞の増殖機構の解明 |
| 3. 学会等名 第114回日本繁殖生物学会大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 堀口幸太郎、藤原 研、塚田岳大、中倉 敬、吉田彩舟、長谷川瑠美、瀧上 周 |
| 2. 発表標題 ラット下垂体中葉側Marginal Cell Layer細胞によるホルモン産生細胞供給の可能性 |
| 3. 学会等名 第47回日本神経内分泌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 堀口幸太郎、藤原 研、塚田岳大、中倉 敬、吉田彩舟、長谷川瑠美、瀧上 周 |
| 2. 発表標題 ラット下垂体中葉側Marginal Cell Layerの幹前駆細胞は前葉側へ移動し、ホルモン産生細胞供給を担う |
| 3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 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 |

〔図書〕 計1件

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 平田 結喜緒 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 診断と治療社 | 5. 総ページ数 346 |
| 3. 書名 下垂体疾患診療マニュアル 改訂第3版 (担当ページ p284-285) | |

〔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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|