

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：32202  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2014～2016  
課題番号：26460281  
研究課題名(和文)下垂体前葉内で産生される新規分泌因子を介した細胞間コミュニケーションの解析

研究課題名(英文)The role of cell-to-cell interaction via humoral factors in the anterior pituitary gland

研究代表者  
藤原 研 (FUJIWARA, Ken)  
自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：00382945  
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：下垂体前葉には5種類のホルモン産生細胞が存在し、さらに非ホルモン産生性の濾胞星状細胞がこれらの細胞を取り囲むように存在する。濾胞星状細胞はパラクライン因子を介してホルモン産生細胞の細胞機能を制御すると考えられている。しかし、その制御機構は十分には解明されていない。本研究では濾胞星状細胞が新たに産生するパラクライン因子の同定を試みた。その結果、細胞成長因子や脂溶性ビタミンに属する生理活性物質が同定され、それらは新たな前葉細胞の機能調節因子として働くことが分かった。

研究成果の概要(英文)：The anterior pituitary gland is composed of five types of hormone-producing cells and folliculostellate cells, which do not produce hormones. Folliculostellate cells encircle hormone-producing cells by cytoplasmic processes and control the functions of these cells via humoral factors. However, the folliculostellate cell-mediated cell-to-cell interactions are not fully understood. In this study, we found several bioactive substances including growth factors, cytokines, and vitamin, which were produced in folliculostellate cells. Furthermore, we showed that these molecules play important roles in the pituitary development, tissue formation, and hormone secretion. The data obtained from this project suggested that these molecules function as novel paracrine signaling molecules in the anterior pituitary gland.

研究分野：内分泌学

キーワード：下垂体前葉 細胞間相互作用 サイトカイン 成長因子 ホルモン パラクライン

## 1. 研究開始当初の背景

下垂体前葉は成長、生殖、代謝、免疫にかかわる6種類のホルモン(ACTH, GH, PRL, TSH, LH, FSH)を産生する5種類のホルモン産生細胞と、非ホルモン産生性の濾胞星状細胞より構成される。濾胞星状細胞は60年以上前に電子顕微鏡により濾胞腔の周囲に存在する無顆粒性細胞として同定され、支持細胞の一種と考えられた[Rinehart et al., 1953]。濾胞星状細胞はホルモン産生細胞を取り囲むようにしてネットワークを形成することから、ホルモン産生細胞の機能に何らかの役割を果たすと考えられてきた。

最近の研究から、非ホルモン産生細胞である濾胞星状細胞は、葉内における局所環境の調節のために特に重要であると考えられるようになってきた。実際にこの細胞は成長因子(bFGF, VEGF, IL6など)[Denef, 2008]や、申請者によりレチノイン酸を合成・分泌することが報告されている[Fujiwara et al. 2007, 2008]。しかし、これまでは濾胞星状細胞を下垂体から純粋に単離することができず、その機能解析が十分には進まなかった。近年、S100タンパク質のプロモーターを用いたGFPトランスジェニックラットが作出され[Itakura et al., 2007]、正常な濾胞星状細胞を生きのまま単離することや観察することが可能となった。この動物は濾胞星状細胞の研究にとって画期的であり、この動物を用いることで濾胞星状細胞の機能解析が飛躍的に進むものと期待される。申請者はこのラットをいち早く導入し、最近、濾胞星状細胞をセルソーターで分取することに成功した。そこで、この系を用いDNAマイクロアレイ解析により特異的発現遺伝子を網羅的に解析した。そして、申請者は濾胞星状細胞に特異的に発現する骨形成タンパク質、トランスフォーミング成長因子、オピオイド関連ペプチド、ケモカイン、Wntファミリーなどに属する分泌因子63遺伝子を見出した。しかし、これらの分泌因子の機能は不明である。

## 2. 研究の目的

上記の背景およびこれまでの研究成果を基に、本研究は濾胞星状細胞のホルモン産生細胞におけるホルモン分泌、細胞分化、増殖などに対する新たな役割を明らかにすることを最終的な目標とする。具体的には、濾胞星状細胞で特異的に発現する生理活性物質に注目し、3年間の研究期間内で以下のことを明らかにする。

1) 分泌性因子および受容体発現細胞を *in situ hybridization* 法や免疫組織学を用いて同定する。

2) 前葉ホルモンの合成・分泌が変動する生理条件の変化での発現動態を解析する。

3) ホルモン産生細胞への作用(ホルモン合成、分泌、細胞増殖など)を明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1) 実験動物: Wistar系ラット(SLCより購入)及びS100タンパク質(以下、S100b)プロモーター下でGFPを発現する遺伝子改変ラット(S100b-GFP TGラット: 埼玉大学井上金治教授より供与を受け自家繁殖)を用いた。また、各発生段階の胎仔は雌雄を交配させて腔内に精子を確認した日を胎生0.5日(E0.5d)とした。

(2) 分泌性因子の発現細胞の同定: ラット下垂体前葉からRNAを抽出し、オリゴ(dT)20プライマーと逆転写酵素を用いてcDNAを作製した。目的の遺伝子特異的プライマーを用いてPCRを行い、PCR産物をベクターに組み込み、大腸菌に形質転換し、遺伝子断片をクローニングした。得られたプラスミドから *in vitro* transcriptionによりDIGラベルしたアンチセンスまたはセンスcRNAプローブを合成した。4%パラフォルムアルデヒド固定したラット下垂体凍結切片で、作製したDIGラベルcRNAプローブを用いて *in situ hybridization* 法を行った。

(3) 分泌性因子の下垂体前葉細胞に対する作用の解析: Wistar系雄ラット(60日齢)の下垂体前葉を酵素処理し、単離細胞を得た。細胞を10%牛胎児血清を含む培地で3日間培養した。その後、刺激因子を添加して24時間培養した。培養後、細胞を回収してリアルタイムPCR法を用いて遺伝子発現量を解析した。また、DNAマイクロアレイ解析を行い(受託解析)変動遺伝子の探索を行った。さらに、培養液中へのホルモン分泌はELISAを用いて測定した。また、分泌性因子による細胞内シグナル伝達は各種阻害剤や免疫細胞化学的手法を用いて解析した。

## 4. 研究成果

(1) ミッドカイン(Mdk)、プレイオトロフィン(Ptn)の発現動態: ヘパリン結合性成長因子であるMdkとPtn発現細胞を *in situ hybridization* により同定することに成功した。Mdkは胎生の腺性下垂体および神経性下垂体原基で強く発現しており、Ptnは神経性下垂体原基で発現していることが分かった。両因子は下垂体の形成に関与すると考えられた。さらに、Mdkは成体下垂体前葉の濾胞星状細胞で発現し、その受容体であるPtprz1はホルモン産生細胞(GH細胞、ACTH細胞)で発現していることが明らかとなり、Mdkは濾胞星状細胞の新たなパラクライン因子としてホルモン産生細胞の細胞機能を調節することが示唆された。

(2) トランスフォーミング成長因子(TGF)の機能解析: S100b-GFP TGラットを用いて、セルソーターにより濾胞星状細胞を除き、単離細胞を三次元培養法を用いて培養したところ、不正形な細胞塊を形成し、周皮細胞が減少し、周皮細胞におけるI型・III型コラ

ーゲン発現が減弱することを発見した。また、電子顕微鏡により、この細胞塊ではコラーゲン線維の発達が著しく悪いことを明らかにした。さらに、TGF $\beta$  2を培養液に添加するとコラーゲン発現が増加した。また、濾胞星状細胞を含む細胞塊でも TGF $\beta$  受容体阻害剤によりコラーゲン合成が減少した。これらの結果から、濾胞星状細胞が産生する TGF $\beta$  2が周皮細胞のコラーゲン合成を促進することが分かった。

(3)レチノイン酸の機能解析：下垂体前葉初代培養細胞でレチノイン酸により発現が増減する遺伝子を DNA マイクロアレイ解析により同定した。それらレチノイン酸応答遺伝子の中から成長ホルモン産生細胞の機能に関わる成長ホルモン放出ホルモン受容体 (Ghrh-r) とグレリン受容体 (Ghs-r) の遺伝子発現に対するレチノイン酸の効果を解析した。その結果、レチノイン酸はレチノイン酸受容体 (RAR と RXR) を介して、それら遺伝子発現を促進することが分かった。更に、ラット下垂体前葉初代培養細胞を用いて、Ghrh-r と Ghs-r のそれぞれのリガンドである GHRH とグレリンによる成長ホルモン分泌におけるレチノイン酸の効果を検討した。その結果、レチノイン酸は GHRH やグレリンによる成長ホルモン促進作用を増強することが分かった。

(4) 骨形成タンパク質 6 (BMP6) の機能解析：In situ hybridization 法および免疫組織化学により前葉内の濾胞星状細胞の一部が BMP6 mRNA を発現していることを明らかにした。リアルタイム PCR 法を用いて前葉における BMP 受容体発現を解析したところ、I 型受容体では Acvr1 と Bmpr1a が、II 型受容体では Acvr2a と Bmpr2 が主に発現していることが分かった。更に、単離したラット下垂体前葉細胞の初代培養細胞に BMP6 を処理すると、BMP 受容体のシグナル分子である SMAD がリン酸化されて核内に移行することが分かった。これらのことから BMP6 は前葉内の新たなパラクライン因子として働く可能性が考えられた。現在、その機能解析を進めている。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 13 件)

Maliza R, Fujiwara K, Azuma M, Kikuchi M, Yashiro T. Effect of retinoic acid on midkine gene expression in rat anterior pituitary cells. *Endocr J*. 査読有 2017 Apr 7. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0006.

Tofrizal A, Fujiwara K, Azuma M, Kikuchi M, Jindatip D, Yashiro T,

Yamada S. Tissue inhibitors of metalloproteinase-expressing cells in human anterior pituitary and pituitary adenoma. *Med Mol Morphol*. 査読有 2017 Mar 28. doi: 10.1007/s00795-017-0155-x.

Syaidah R, Tsukada T, Azuma M, Horiguchi K, Fujiwara K, Kikuchi M, Yashiro T. Fibromodulin Expression in Folliculostellate Cells and Pericytes Is Promoted by TGF $\beta$  Signaling in Rat Anterior Pituitary Gland. *Acta Histochem Cytochem*. 査読有 2016; 49: 171-179. doi: 10.1267/ahc.16021.

Fujiwara K, Yatabe M, Tofrizal A, Jindatip D, Yashiro T, Nagai R. Identification of M2 macrophages in anterior pituitary glands of normal rats and rats with estrogen-induced prolactinoma. *Cell Tissue Res*. 査読有 2017; 368: 371-378. doi: 10.1007/s00441-016-2564-x.

Horiguchi K, Yako H, Yoshida S, Fujiwara K, Tsukada T, Kanno N, Ueharu H, Nishihara H, Kato T, Yashiro T, Kato Y. S100 $\beta$ -Positive Cells of Mesenchymal Origin Reside in the Anterior Lobe of the Embryonic Pituitary Gland. *PLoS One*. 査読有 2016; 11(10):e0163981. doi: 10.1371/journal.pone.0163981.

Tofrizal A, Fujiwara K, Yashiro T, Yamada S. Alterations of collagen-producing cells in human pituitary adenomas. *Med Mol Morphol*. 査読有 2016; 49: 224-232. doi: 10.1007/s00795-016-0140-9

Maliza R, Fujiwara K, Tsukada T, Azuma M, Kikuchi M, Yashiro T. Effects of retinoic acid on growth hormone-releasing hormone receptor, growth hormone secretagogue receptor gene expression and growth hormone secretion in rat anterior pituitary cells. *Endocr J*. 査読有 2016; 63: 555-61. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0086.

Tsukada T, Azuma M, Horiguchi K, Fujiwara K, Kouki T, Kikuchi M, Yashiro T. Folliculostellate cell interacts with pericyte via TGF $\beta$ 2 in rat anterior pituitary. *J Endocrinol*. 査読有 2016; 229: 159-70. doi: 10.1530/JOE-16-0033.

Azuma M, Tofrizal A, Maliza R, Batchuluun K, Ramadhani D, Syaidah R, Tsukada T, Fujiwara K, Kikuchi M, Horiguchi K, Yashiro T. Maintenance of the Extracellular Matrix in Rat Anterior Pituitary Gland: Identification of Cells Expressing

Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. *Acta Histochem Cytochem.* 査読有 2015; 48: 185-92. doi: 10.1267/ahc.15020.

Horiguchi K, Fujiwara K, Tsukada T, Yoshida S, Higuchi M, Tateno K, Hasegawa R, Takigami S, Ohsako S, Yashiro T, Kato T, Kato Y. CXCL10/CXCR3 signaling mediates inhibitory action by interferon-gamma on CRF-stimulated adrenocorticotrophic hormone (ACTH) release. *Cell Tissue Res.* 査読有 2016; 364: 395-404. doi: 10.1007/s00441-015-2317-2.

Horiguchi K, Fujiwara K, Tsukada T, Yako H, Tateno K, Hasegawa R, Takigami S, Ohsako S, Yashiro T, Kato T, Kato Y. Expression of Slug in S100B-protein-positive cells of postnatal developing rat anterior pituitary gland. *Cell Tissue Res.* 査読有 2016; 363: 513-24. doi: 10.1007/s00441-015-2256-y.

Fujiwara K, Horiguchi K, Maliza R, Tofrizal A, Batchuluun K, Ramadhani D, Syaidah R, Tsukada T, Azuma M, Kikuchi M, Yashiro T. Expression of the heparin-binding growth factor midkine and its receptor, Ptpz1, in adult rat pituitary. *Cell Tissue Res.* 査読有 2015; 359: 909-14. doi: 10.1007/s00441-014-2073-8.

Fujiwara K, Maliza R, Tofrizal A, Batchuluun K, Ramadhani D, Tsukada T, Azuma M, Horiguchi K, Kikuchi M, Yashiro T. In situ hybridization analysis of the temporospatial expression of the midkine/pleiotrophin family in rat embryonic pituitary gland. *Cell Tissue Res.* 査読有 2014; 357: 337-44. doi: 10.1007/s00441-014-1875-z.

〔学会発表〕(計 44 件)

藤原 研、屋代 隆、下垂体前葉内の細胞間相互作用を介した生体機能調節メカニズム、第 122 回日本解剖学会総会・全国学術集会 2017 年 3 月 30 日、長崎大学(長崎県長崎市)

堀口幸太郎、藤原 研、塚田岳大、屋代 隆、他、下垂体前葉内濾胞星状細胞が発現する CD 抗原の探索。第 122 回日本解剖学会総会・全国学術集会、2017 年 3 月 29 日、長崎大学(長崎県長崎市)

塚田岳大、藤原 研、屋代 隆、他、TGFb は下垂体由来株化細胞 TtT/GF をペリサ

イトに誘導する、第 16 回日本再生医療学会総会、2017 年 3 月 7 日、仙台国際センター(宮城県仙台市)

Alimuddin Tofrizal, Ken Fujiwara, Takashi Yashiro, Shozo Yamada, Tissue inhibitor matrix-metalloproteinase (TIMP)-expressing cells in human anterior pituitary gland; normal pituitary and pituitary adenomas, 第 27 回日本間脳下垂体腫瘍学会(東京都千代田区)

塚田岳大、藤原 研、屋代 隆、他、下垂体由来株化細胞 TtT/GF の分化能の検討と TGFb の関与、第 41 回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム 2016 年 12 月 10 日、北里大学相模原キャンパス(神奈川県相模原市)

東 森生、塚田岳大、藤原 研、菊地元史、屋代 隆、胎生ラット下垂体における basal cell adhesion molecule (BCAM) の発現、第 41 回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム、2016 年 12 月 10 日、北里大学相模原キャンパス(神奈川県相模原市)  
西原大翔、藤原 研、屋代 隆、他、レチノイン酸シグナルによる下垂体特異的転写因子 Prop1 の転写制御機構の解析、第 39 回日本分子生物学会年会、2016 年 11 月 30 日、北里大学相模原キャンパス(神奈川県横浜市)

藤原 研、Rita Maliza、東 森生、屋代 隆、成体ラット下垂体前葉における bone morphogenetic protein-6 (BMP6) 発現細胞の同定、第 43 回日本神経内分泌学会学術集会、2016 年 10 月 14 日、アクトシティ浜松コンgresセンター(静岡県浜松市)

西原大翔、吉田彩舟、藤原 研、加藤たか子、屋代 隆、加藤幸雄、レチノイン酸シグナルによる転写因子 Prop1 の転写制御機構の解析、第 109 回日本繁殖生物学会、2016 年 9 月 13 日、麻布大学(神奈川県相模原市)

Hiroto Nishihara, Ken Fujiwara, Takashi Yashiro, 他, Regulatory of pituitary specific transcription factor *Prop1* by retinoic acid signaling, The International Symposium on the Pituitary Gland and Related Systems,

2016年9月2日, Hawaii (USA)  
Rita Maliza, Ken Fujiwara, Mario Azuma, Takashi Yashiro, Retinoic acid stimulates expression of midkine in the anterior pituitary gland of rat, The International Symposium on the Pituitary Gland and Related Systems, 2016年9月2日, Hawaii (USA)  
Ken Fujiwara, Rita Maliza, Morio Azuma, Takashi Yashiro, Identification of bone morphogenetic protein 6-expressing cells in the anterior pituitary gland of adult rats, The International Symposium on the Pituitary Gland and Related Systems, 2016年9月2日, Hawaii (USA)  
藤原 研, 塚田岳大, 屋代 隆, 他, 下垂体前葉の機能的組織構築と幹細胞の維持に関わる細胞間相互作用, 第89回日本内分泌学会学術総会, 2016年4月22日, 京都国際会館(京都府京都市)  
Rita Maliza, Ken Fujiwara, Takehiro Tsukada, Tom Kouki, Takashi Yashiro, Retinoic acid promotes GHRH- and ghrelin-mediated growth hormone release from rat anterior pituitary cells, 第121回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2016年3月30日, ビッグパレットふくしま(福島県郡山市)  
矢田部 恵, 藤原 研, 屋代 隆, 他, エストロゲン誘発プロラクチノーマモデルラットの下垂体前葉におけるM2マクロファージの同定, 第19回日本内分泌病理学会学術総会, 2015年10月25日, アバンセ(佐賀県佐賀市)  
藤原 研, 下垂体前葉内の細胞間相互作用の解明を目指して 濾胞星状細胞が産生する分泌性因子の同定, 第6回ペプチド・ホルモン研究会, 2015年10月17日, 金沢大学臨海実験施設(石川県鳳珠郡)  
塚田岳大, 藤原 研, 屋代 隆, ラット下垂体前葉における周皮細胞のコラーゲン合成とTGF $\beta$ 2の関与, 第56回日本組織細胞化学会 総会・学術集会 2015年10月4日, 関西医科大学(大阪府枚方市)

堀口幸太郎, 藤原 研, 塚田岳大, 屋代 隆, 他, 下垂体前葉組織発達におけるS100 $\beta$ 陽性細胞の挙動, 第42回日本神経内分泌学会学術集会, 2015年9月19日, 仙台市戦災復興記念館(宮城県仙台市)

Rita Maliza, Ken Fujiwara, Takashi Yashiro, Retinoic acid regulates Ghrhr and Ghnr expression in rat anterior pituitary cells, 第42回日本神経内分泌学会学術集会, 2015年9月19日, 仙台市戦災復興記念館(宮城県仙台市)  
藤原 研, Rita Maliza, 屋代 隆, ラットを用いたプロラクチノーマ形成過程におけるミッドカイン、プレイオトロフィンの発現動態, 第42回日本神経内分泌学会学術集会, 2015年9月19日, 仙台市戦災復興記念館(宮城県仙台市)

⑳ Rita Maliza, Ken Fujiwara, Takashi Yashiro, 他, Gene expression analysis of folliculostellate cells in 'transitional zone' of anterior pituitary gland of rat – special relevance to circadian rhythm –, 第30回日本下垂体研究会学術集会, 2015年8月5日, 黒部市宇奈月温泉国際会館セレネ(富山県黒部市)

㉑ 堀口幸太郎, 藤原 研, 塚田岳大, 屋代 隆, 他, 下垂体前葉の生後発達におけるS100 陽性細胞の挙動とその制御機構の解明, 第30回日本下垂体研究会学術集会, 2015年8月5日, 黒部市宇奈月温泉国際会館セレネ(富山県黒部市)

㉒ 堀口幸太郎, 藤原 研, 塚田岳大, 屋代 隆, 他, 下垂体前葉内S100タンパク質陽性細胞から分泌されるケモカインCXCL10はCRF刺激性ACTH分泌を抑制する, 第88回日本内分泌学会学術総会, 2015年4月23日, ホテルニューオータニ(東京都千代田区)

㉓ 藤原 研, Rita Maliza, 矢田部 恵, 幸喜 富, 屋代 隆, エストロゲン誘発プロラクチノーマモデルラットにおけるヘパリン結合性成長因子;midkine/pleiotrophinファミリーの発現, 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会, 第92回日本生理学会大会合同大会, 神戸国際会議場, 2015年3月22日(兵庫県神戸市)

㉔ Rita Maliza, Ken Fujiwara, Takashi

- Yashiro, Analysis of the effect of retinoic acid on anterior pituitary cell functions in adult rat, 第 120 回日本解剖学会総会・全国学術集会、第 92 回日本生理学会大会合同大会、神戸国際会議場、2015 年 3 月 22 日 (兵庫県神戸市)
- ②⑥ Morio Azuma, Khongorzul Batchuluun, Ken Fujiwara, Takehiro Tsukada, Motoshi Kikuchi, Takashi Yashiro, Identification of tissue inhibitors of metalloproteinases-expressing cells in rat anterior pituitary gland, 第 39 回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム、2014 年 11 月 8 日、岡崎コンファレンスセンター (愛知県岡崎市)
- ②⑦ Rita Maliza, Ken Fujiwara, Tom Kouki, Takashi Yashiro, Retinoic acid induces expression of growth hormone releasing hormone receptor and growth hormone secretagogue receptor in rat anterior pituitary cell, 第 18 回日本内分泌病理学会学術総会、2014 年 10 月 31 日、都道府県会館 (東京都千代田区)
- ②⑧ 藤原 研, Rita Maliza, 矢田部 恵, 屋代 隆, ラット下垂体におけるヘパリン結合性成長因子: プレイオトロフィンの発現動態、第 41 回日本神経内分泌学会学術集会、2014 年 10 月 31 日、都道府県会館 (東京都千代田区)
- ②⑨ 堀口幸太郎, 藤原 研, 塚田岳大, 屋代 隆, 他、下垂体前葉内 S100 タンパク質陽性細胞から分泌されるケモカイン CXCL10 の IFN- $\gamma$  による制御、第 41 回日本神経内分泌学会学術集会、2014 年 10 月 31 日、都道府県会館 (東京都千代田区)
- ③⑩ 塚田岳大, 藤原 研, 屋代 隆, ラット下垂体前葉における TGF $\beta$ 2 の作用と TGF $\beta$  受容体の組織内局在、第 55 回日本組織細胞化学会総会・学術集会、2014 年 9 月 27 日、松本市中央公民館 (長野県松本市)
- ③⑪ 堀口幸太郎, 藤原 研, 塚田岳大, 屋代 隆, 他、樹状細胞様 S100 タンパク質陽性細胞から分泌されるケモカイン CXCL10 の機能解析、第 29 回日本下垂体研究会学術集会、2014 年 8 月 8 日、八王子セミナーハウス (東京都八王子市)
- ③⑫ 塚田岳大, Ramadhani Dini, 藤原 研, 矢田部恵, 喜幸 富, 屋代 隆, ラット下垂体前葉における濾胞星状細胞と周皮細胞の相互作用: Transforming growth factor beta2 を介したコラーゲン合成、第 29 回日本下垂体研究会学術集会、2014 年 8 月 8 日、八王子セミナーハウス (東京都八王子市)
- ③⑬ Rita Maliza, Ken Fujiwara, Takashi Yashiro, Retinoic acid stimulated expression of growth hormone secretagogue receptor (GHS-R) in anterior pituitary cells of adult rat, 第 29 回日本下垂体研究会学術集会、2014 年 8 月 8 日、八王子セミナーハウス (東京都八王子市)
- ③⑭ Ken Fujiwara, Takashi Yashiro, 他 Expression of midkine/pleiotrophin family in the developing pituitary gland of rat, 16<sup>th</sup> International Congress of Endocrinology/The Endocrine Society's 95<sup>th</sup> Annual Meeting & Expo, ENDO 2014, 2014 年 6 月 23 日, Chicago (USA)
- 6 . 研究組織
- (1)研究代表者  
藤原 研 (FUJIWARA, Ken)  
自治医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 00382945
- (2)研究分担者  
屋代 隆 (YASHIRO, Takashi)  
自治医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 80119859
- 塚田岳大 (TSUKADA, Takehiro)  
自治医科大学・医学部・講師  
研究者番号: 50596210  
(平成 28 年 3 月 22 日より削除)
- (3)連携研究者  
喜幸 富 (KOUKI, Tomu)  
自治医科大学・医学部・客員研究員  
研究者番号: 70350436
- (4)研究協力者  
Rita Maliza