

細胞学から組織学へ

——下垂体前葉における cell to cell interaction の存在——

屋 代 隆

1. はじめに

最近, molecular biology に代表される医学・生物学の進歩にはめざましいものがある。多くの研究者の興味は生体を構成する各種細胞の遺伝子発現機構に向けられ, もはやあらゆる細胞における DNA map が完成されたと言っても過言ではない。

個々の細胞レベルにおける各種調節機構はある程度解明され, また解明されつつあるが, 無数の細胞から構成される組織がいかに個々の細胞から成り立ち, どのように機能を果たしているのか, その本態はほとんど検討されていない。例えば, クッパー細胞, 内皮細胞および肝細胞から構成される肝臓は数多くの小葉が集まって組織を構築している。個々の肝細胞の機能は, 主に細胞培養を用いた手法によって各種タンパクの合成機序が明らかにされつつあるが, 小葉内の大部分を占める肝細胞が全て同様な生理的機能を果たしているか否かといった単純な問題に答は出ていない。さらに, 正常肝を部分切除した場合, 肝細胞は活発に細胞分裂をくり返して再生してゆき, 切除前の大きさまで回復を示すが, 決してそれ以上大きくはならない。これは何故か? この単純な問題にも答えはない。つまり, 細胞個々の研究に焦点を合わせれば合わせるほど, それから構成される組織の本態から遠ざかる結果となってしまう。

TSH, LH/FSH, ACTH, GH, PRL (prolactin) 分泌細胞と1種類の無顆粒細胞から構成される下垂体前葉も組織としての本態はほとんど知ら

れていない。生体内の内分泌機構を control する上で最も重要な臓器である下垂体前葉の研究は古くからなされ、視床下部—下垂体—末梢系における位置づけとしての機能は一応解明されたと言っても過言ではない。

しかし、詳しくは後述するように、視床下部—下垂体—末梢系とは何の関係もない異なったホルモン分泌細胞同志が互いに相い接して存在することから示唆される cell to cell interaction (細胞間相互作用) の存在に関するような組織としての下垂体学はまさにこれからの研究課題であろう。

本稿は、新しい観点に立った組織学としての下垂体学を、数年来 cell to cell interaction の存在の解明からアプローチしようとしている著者らのデータを示しながら考察するものである。なお、これらのデータは文献等で既に発表済みであるので、詳しくはそれらを参照されたい。

2. 各種下垂体前葉細胞による組織構築

— in vivo での観察 —

下垂体前葉は5種類のホルモン分泌細胞と1種類の無顆粒細胞から構成される。これらの各種細胞は前葉内に均一に散在するのではなく、局在性があり、局所的には特徴ある組織構築がみられる。例えば、① 中央部に pseudolumen をもちながら数個の follicular cells は cluster を形成している、② 比較的大きな gonadotrophs はその周囲を prolactin 細胞で取り囲まれている (Nakane, 1970; Horvath et al., 1977), ③ ACTH 細胞はしばしば GH 細胞に接して存在する (Nakane, 1970; Nagata et al., 1980) 等である。さらに、物質交換の可能性を示唆する gap junction の存在が報告され (Fletcher et al., 1975; Abraham et al., 1979), 特定の細胞が隣接して存在する傾向と相まって cell to cell interaction の存在が推測されるようになった。

Figs. 2~4 は Wistar-Imamichi 系60日齢雄ラットの正常下垂体各種前葉細胞の電子顕微鏡像である。Fig. 2 に示すように無顆粒細胞である

Table 1 60日齢雄ラットにおける異種細胞間の親和性

	GH cell	PRL cell	ACTH cell	TSH cell	LH/FSH cell
GH cell		(#)	(##)	(#)	(±)
PRL cell			(#)	(#)	(##)
ACTH cell				(-)	(-)
TSH cell					(±)
LH/FSH cell					

folliculo-stellate cells は細胞間にしばしば desmosome や intermediate junction 等の cell junctions を有しながら、中央部に pseudolumen を形成して小集団をなしている。孤立して存在するこの種の細胞はほとんど観察されない。また、大、小の分泌顆粒を含有する LH/FSH 細胞 (gonadotrophs) の周りにはしばしば PRL 細胞を確認することができる (Fig. 3)。Fig. 4 は GH 細胞と ACTH 細胞の同様な位置関係を示している。

TSH, LH/FSH, ACTH, PRL, GH 細胞からなる下垂体前葉であるが、前葉内における細胞の出現頻度が高ければ、他の細胞と相接して存在する確率が高くなるのは当然である。この問題点を考察する為に、正常下垂体から光顕用ブロックを作成し、同一切片を異なる 2 種の抗血清を第 1 抗体として免疫組織化学的に二重染色を行い、異種細胞間の位置的親和性を検

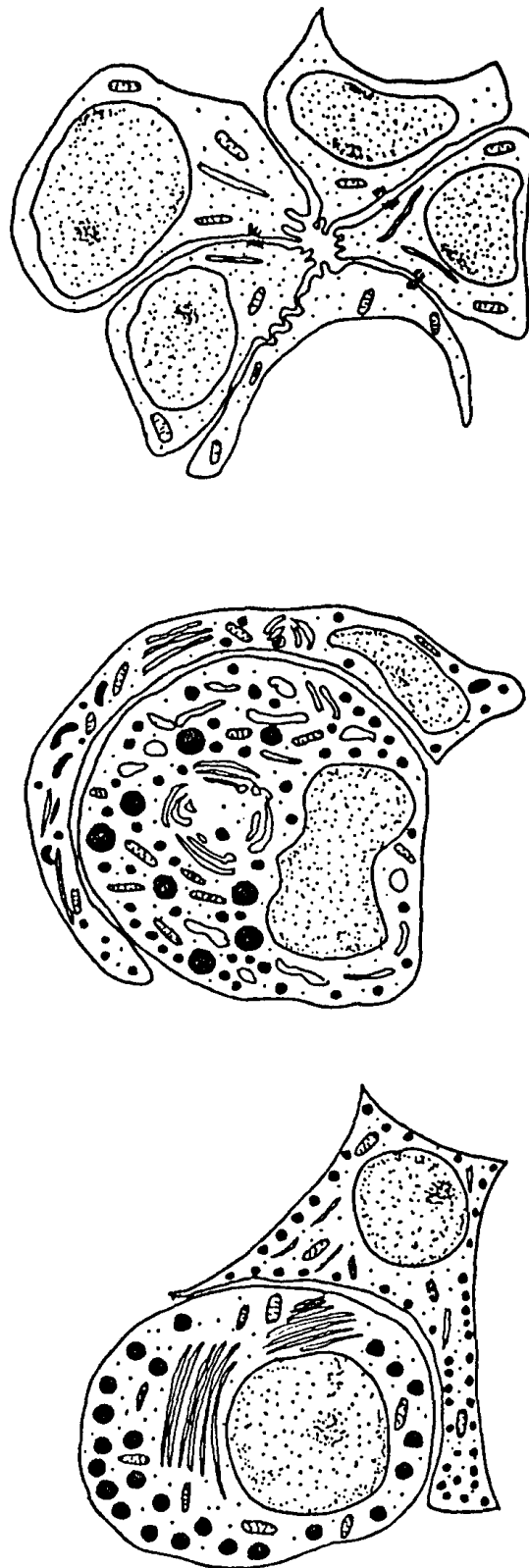


Fig. 1 同種および異種細胞間の位置的親和性を示すシェーマ。分泌顆粒をもたない follicular cells (folliculo-stellate cells) (a), LH/FSH 細胞と PRL 細胞(b), および GH 細胞と ACTH 細胞(c)の位置的親和性を示す。

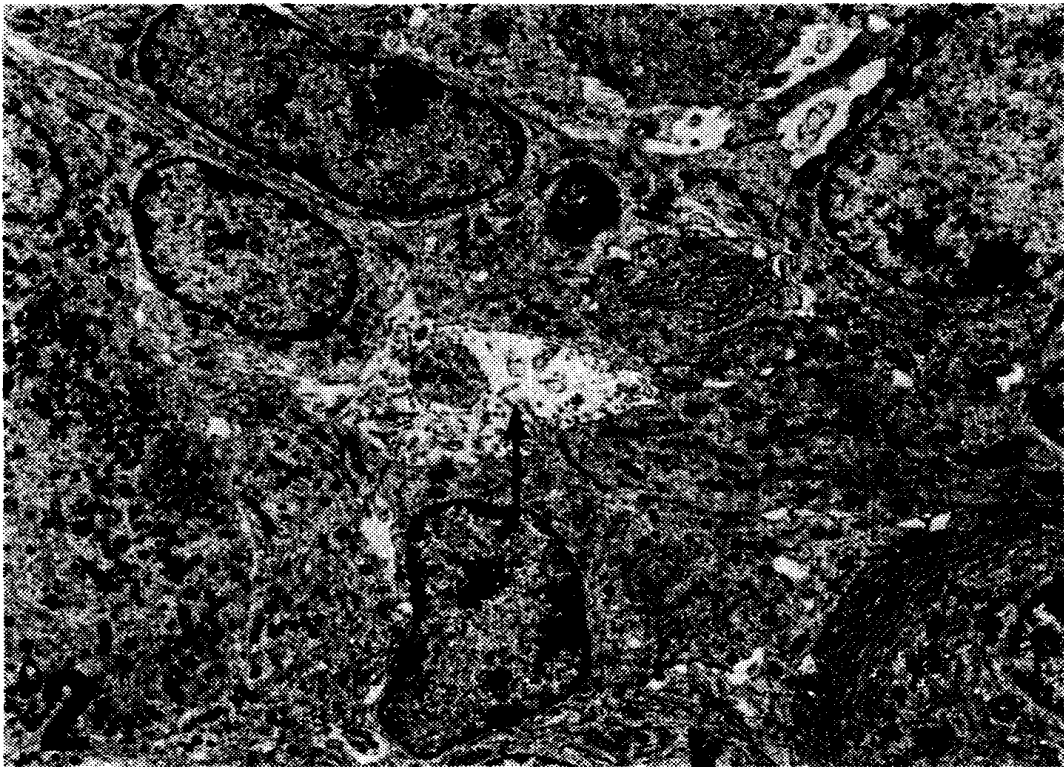


Fig. 2 follicular cells の小集団。矢印で示すように中心部に pseudolumen を形成して、数個の細胞が集まっているのが観察される。×4800

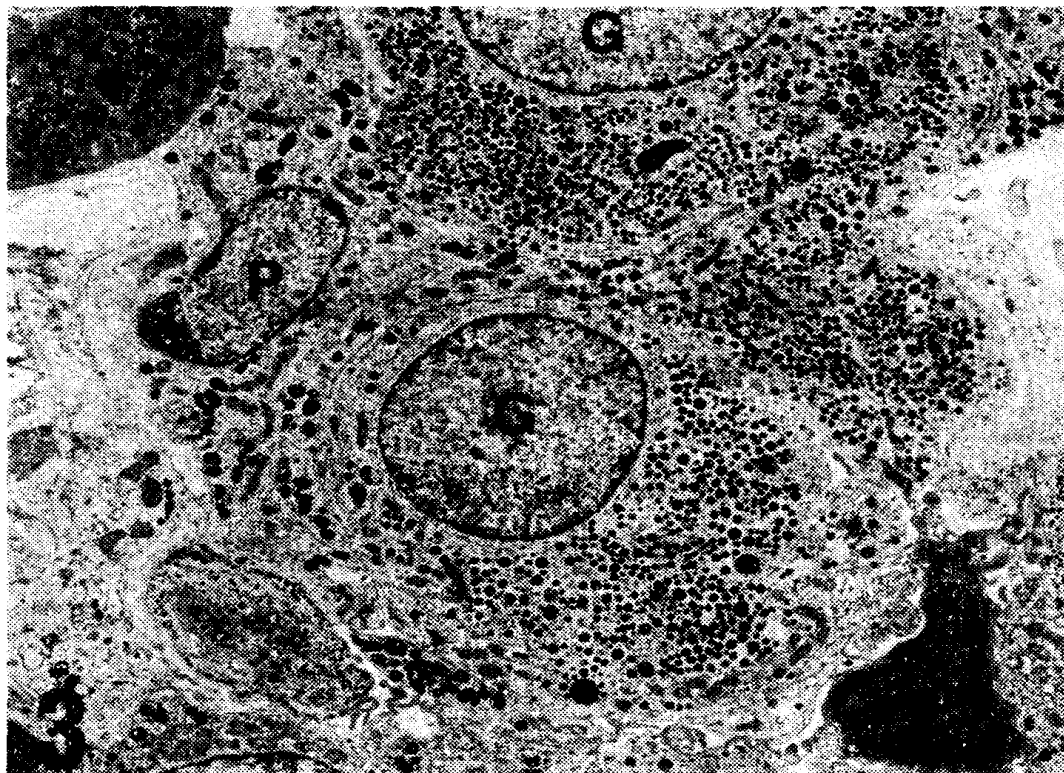


Fig. 3 LH/FSH 細胞 (G) はしばしばその周りを PRL 細胞 (P) で取り囲まれて存在する。PRL 細胞の細胞質には polymorphic な分泌顆粒が見られる。×4300

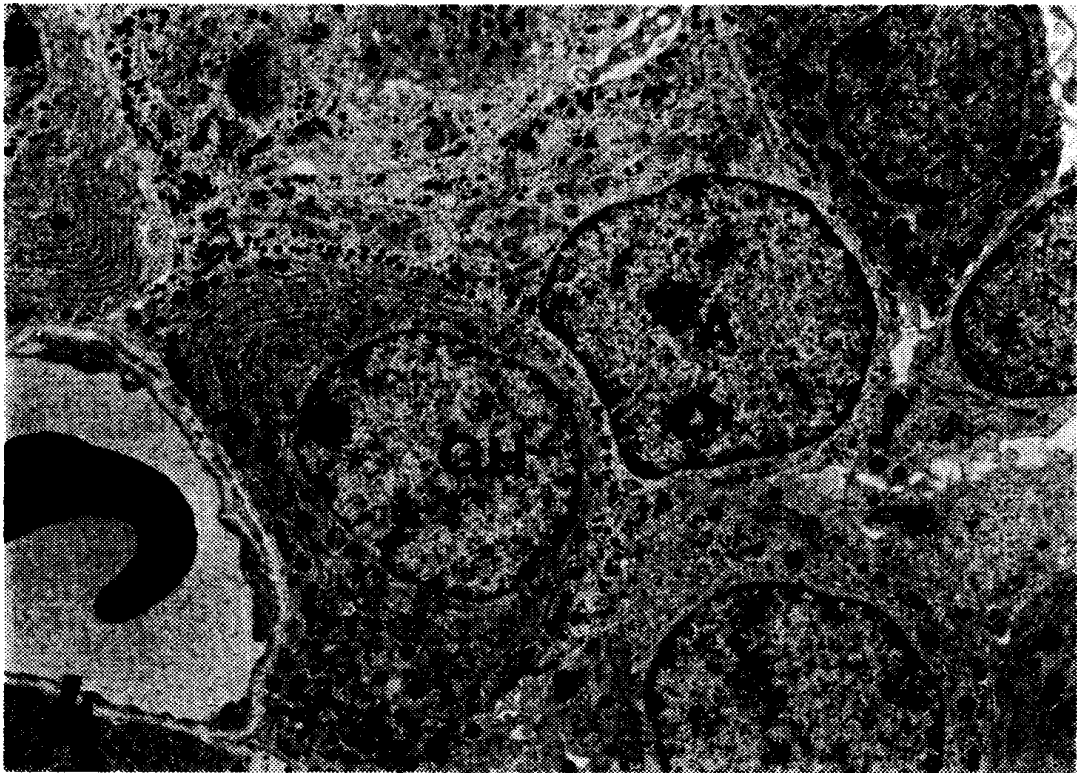


Fig. 4 GH 細胞 (GH) は ACTH 細胞 (A) と隣り合わせに存在する 1 例。×4600

討したのが table 1 である (Yashiro et al., 1985)。やはり, GH 細胞と ACTH 細胞, LH/FSH 細胞と PRL 細胞間の親和性が高いことが理解できる。

3. 静置初代培養された下垂体前葉細胞の 電子顕微鏡的観察

前葉細胞を各種酵素を用いて一度完全に disperse し, suspension の状態で数時間置くと細胞は plate 上に落ちていく。この時, 実質細胞は数コ～数10コの小さな aggregates を形成することが多い。培養開始48～72時間後, 完全に plate 上に付着した前葉細胞を電子顕微鏡で観察し, 各種細胞間の相互的位置関係について観察をした。特定の細胞同志の親和性がどの程度の強さであるかを調べようとしたわけである。

用いた動物は in vivo の観察と同様 Wistar-Imamichi 系60日齢雄ラ

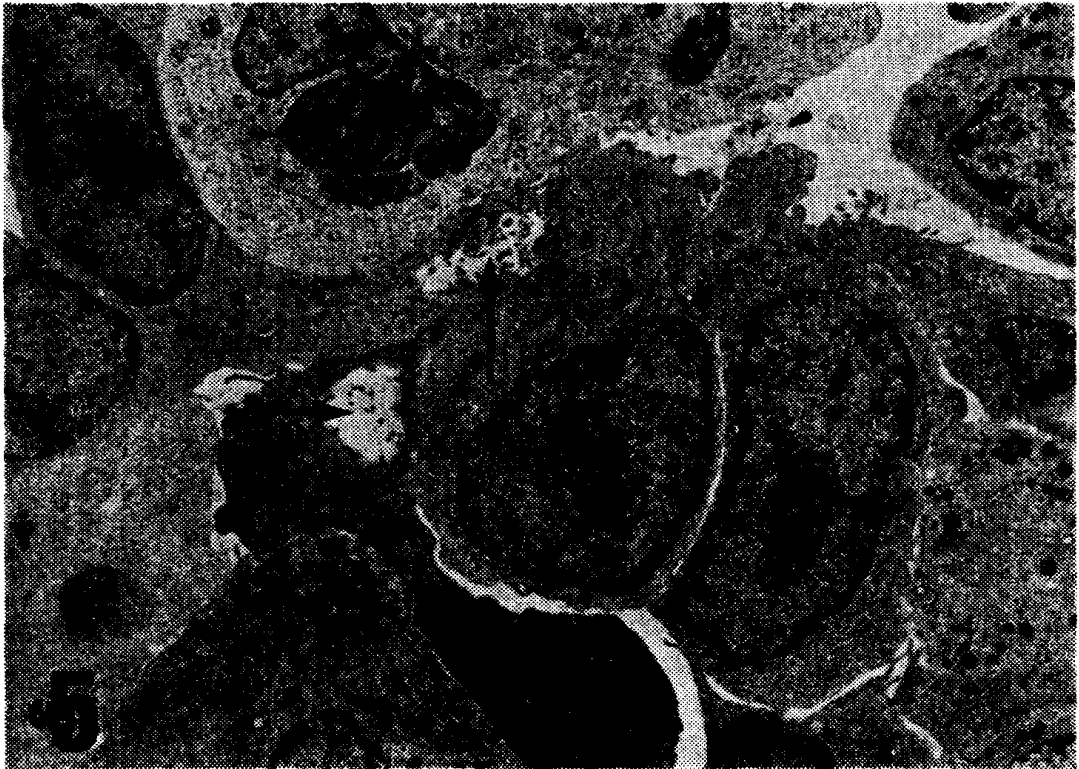


Fig. 5 静置初代培養された下垂体前葉細胞。disperseされた細胞が、小さな cell aggregates をつくる。矢印は再構築された follicular cells による小集団の中の pseudolumen を示す。
×5100

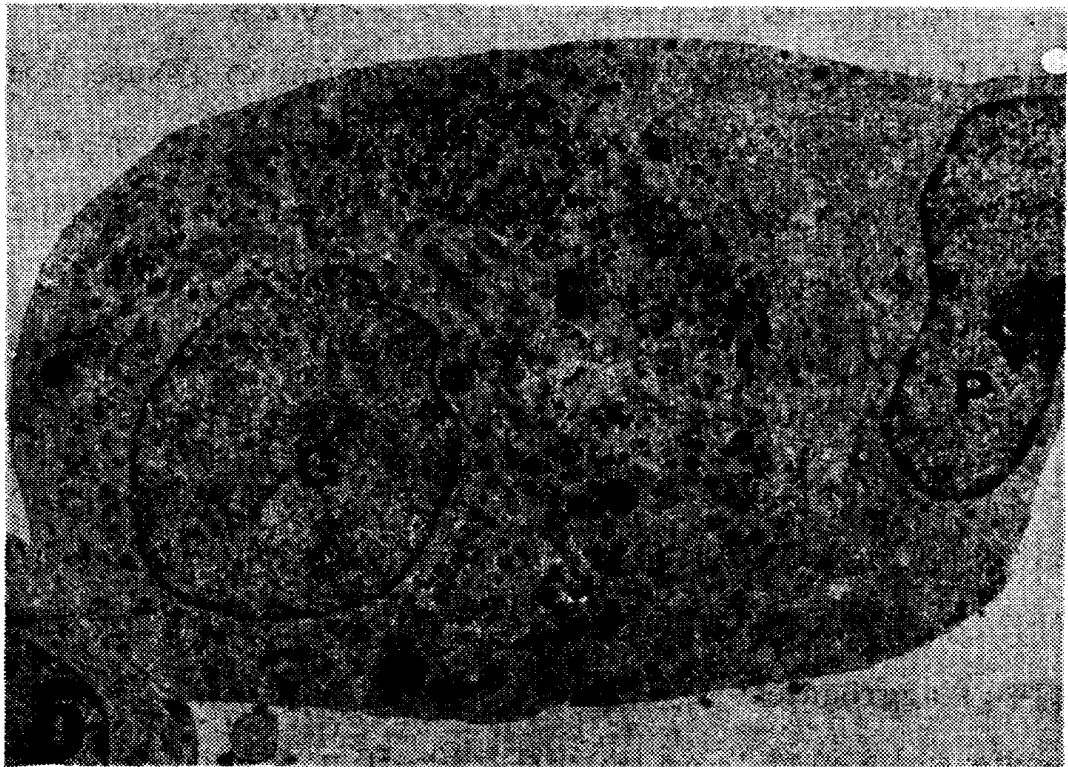


Fig. 6 LH/FSH 細胞 (G) と PRL 細胞 (P) 間の親和性の改復を示す。
×5800

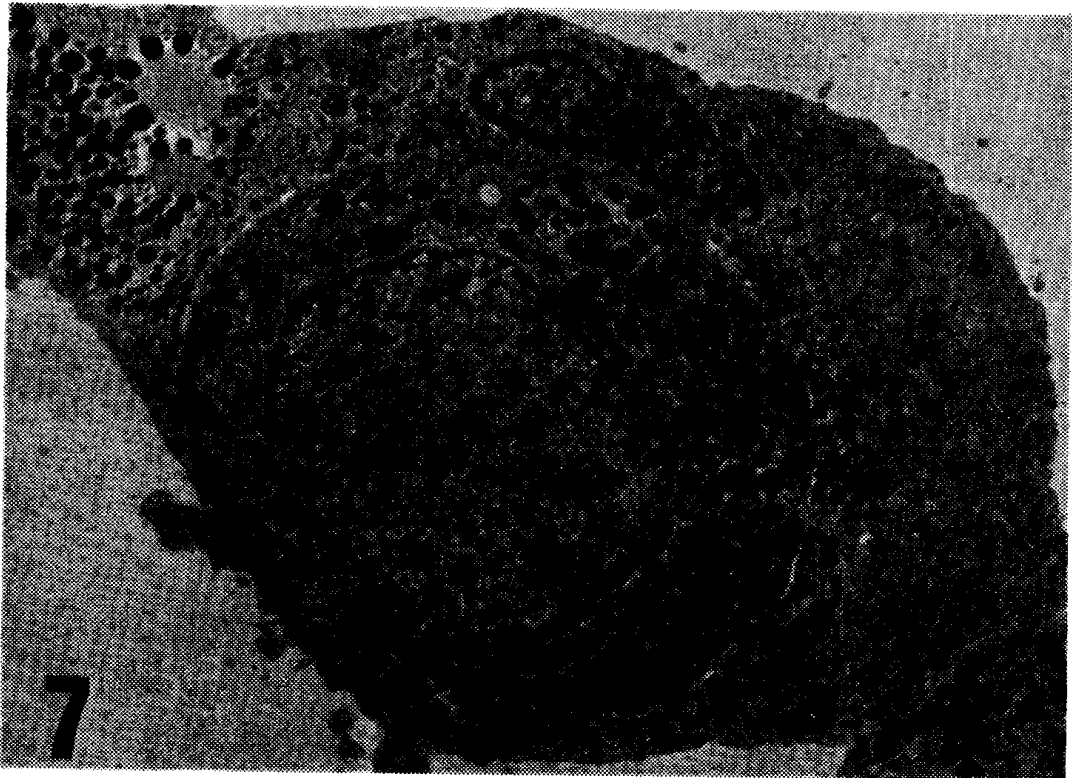


Fig. 7 GH 細胞 (GH) と ACTH 細胞 (A) 間の親和性の改復を示す。×8700

ットで、下垂体摘出後、まず 0.1% トリプシンと 0.2% コラゲナーゼを含む CMF-Hanks 液で 37°C, 15 分間、次に 5 μ g/ml の DNase と同量のトリプシンインヒビターを加えて 5 分インキュベーションを行った。その後 0.03% EDTA を含む CMF-Hanks 液でインキュベートし dispersion を行った。disperse された細胞は 10% 牛胎児血清を含む Medium 199 で培養を行なった。細胞数は 5 \times 10⁵ cells/ml/well である。培養 48 ないしは 72 時間後に 1% グルタルアルデヒドと 1% 四酸化オスミウムで固定し、エポンアララダイトに包埋した。

その結果を Figs. 5~7 に示している。suspension の状態から plate 上に付着した細胞は単独で観察されることは少なく、数コ以上の細胞が小さな扁平の aggregates を形成していることが多かった。最も大きな aggregate でも細胞数は平面上の観察で 40~50 コであり、多くの場合は 10 コ程度であった。電子顕微鏡による観察では両者に特記すべき差はみら

れなかった。細胞は無顆粒細胞である follicular cells を含む実質細胞のみで、fibroblast もほとんど観察されなかった。

各種ホルモン分泌細胞の微細構造は、prolactin 細胞以外は in vivo の状態と大きな差は見られなかったが、以下のような違いも確認された。①全ての種類の細胞に分泌顆粒の減少傾向が観察された。②in vivo では見られない lipid droplets が細胞質にしばしば見られた。③in vivo で円ないしは楕円形を呈することの多い GH 細胞が、時おり不整あるいは長形の細胞形を示した。この傾向は他の細胞にも見られたが、GH 細胞で最も顕著であった。

一方、prolactin 細胞は著明な変化を示した。in vivo では不整な細胞形も長形を呈し大型になった。粗面小胞体は異常に発達し、parallel array を示しながら細胞質全体を占める像がしばしば観察された。良く発達した Golgi 装置の中に分泌顆粒の新生像が観察されたが、顆粒数は少なかつた。しかも、in vivo で見られるような polymorphic な顆粒は見られず、径も小さく、200nm 前後ないしはそれ以下の円形を呈することが多かつた。

follicular cells は5～6コで集団を形成し、中央に microvilli を出しながら小腔を作っている像が見られた (Fig. 5)。cluster は in vivo と近似した像を示していたが、細胞間の junctional complex の発達は悪く、tight junction や intermediate junction が時おり観察される程度であった。実質細胞同志の位置関係については、大小2種類の分泌顆粒をもつ典型的な gonadotrophs の周囲に prolactin 細胞が接している像が見られた (Fig. 6)。さらに全ての GH 細胞に ACTH 細胞が纏絡していたわけではなかったが、200nm 前後の小さな分泌顆粒を細胞周囲にもつ不整形ないしは三日月型の ACTH 細胞が GH 細胞を取り囲んで接している像が見られた。これらの実質細胞間には出現頻度は高くないが desmosome が観察された。

顆粒を有する5種類のホルモン分泌細胞と無顆粒の follicular cells からなる下垂体前葉は小葉構造を示し、各小葉は基底膜を含む結合組織によって囲まれている (Vila-Porcile, 1972)。小葉の細胞には同種の細胞が集まって特定の組織を構築する同種親和性と特定の親和関係を示す異種の細胞が隣接する2つの特徴が認められる。前者が cluster を作る follicular cells である。

バラバラに分離された follicular cells は2~3時間後には同じ細胞同志が集まり cluster を再構築する。しかも、細胞数は5~10前後と in vivo と変わらず、さらに microvilli も pseudolumen の中に観察された。microvilli は単離された follicular cells にも培養中の同細胞にも見られるところから、細胞としての極性を持ち、その極性を維持しながら濾胞の再構築を行なうものと考えられる。

同様に、甲状腺の濾胞上皮細胞も follicle を再構築させる (Lissitzky et al., 1971)。極性を正しく回復させるためには TSH (Fayet et al., 1971; Inoue et al., 1980) や cAMP (Wind et al., 1975) の添加が必須であることが解っている。甲状腺の場合、濾胞細胞が follicle を形成することは、thyroglobin を合成し、いったん濾胞内に貯めこみ、必要に応じて再吸収・加水分解されて T_3 , T_4 として血中に放出するという機能発現に必須である。しかし、下垂体前葉の follicular cells に関してはその機能はほとんど不明である。古くから、ACTH 分泌に関与する (Bergland et al., 1969) とか、食作用をもつ細胞である (Fukuda et al., 1977) とか、stem cell である (Yoshimura et al., 1977) とか、さらにはグリア細胞と関連がある (Nakazima et al., 1980) 等と論議されてきたが、いずれもそれらの仮説を実証するまでには到っていない。甲状腺と同様に follicle を形成することがその細胞としての機能を果たす上で重要であるのかどうか、その可能性が検索されている。又、pseudolumen がラトケ遺残腔と通じているという報告もあり (Yoshimura et al., 1977),

follicular cells の network が1つの小葉の機能的調節を行なっているとする考え方もある。

3. cell to cell interaction の生理作用

ソマトスタチンは14のアミノ酸よりなるペプチドである。視床下部ではソマトスタチンニューロンとして存在し、消化管においてはいわゆる“消化管ホルモン”として他の内分泌細胞のホルモン分泌能を低下させるという興味深い作用がある。また、このホルモンは血流を介さずに paracrine 様の作用機構を示す代表として知られ、特に膵臓のランゲルハンス氏島ではD細胞から分泌され、グルカゴンやインシュリンの放出を抑制する (Koerker et al., 1974) ことが示唆されている。さらにランゲルハンス氏島内の形態的局在を観察すると、他の3種類のホルモン産生細胞を取り囲むように存在しており、cell to cell interaction の生理作用の代表的モデルとされている。

下垂体前葉においても、前述したような cell to cell interaction の存在を示唆するような局所形態的親和性が見られることから、これを直接証明しようとの試みがなされている。Denef らのグループは LH/FSH 細胞と PRL 細胞間の相互作用の解明に活発な研究を続けている。彼らは unit gravity sedimentation 法で前葉細胞を分別し、さらにこれらの細胞群を gyratory shaking させ aggregates を形成させた。この aggre-

Table 2 下垂体前葉細胞の cell aggregates における ^3H -thymidine の取りこみ

	total cells (a)	labelled cells (b)	labelled immuno-reactive PRL cells (c)	b/a (%)	c/a (%)	c/b (%)
Control	34,367	626	126	1.82	0.366	20.1
LH-RH	36,336	695	116	1.91	0.316	16.5

gates を superfusion system にのせ、LH-RH 等の刺激による反応を調べた結果、gonadotrophs の分泌する humoral factor が prolactin 細胞の活動を亢進させ (Denef et al., 1983), さらに gonadotrophs 中のアンギオテンシンIIがメッセンジャーとして存在するのではないかと推測している (Denef et al., 1985; Schramme et al., 1983)。

著者らは Denef らの研究に注目し、LH/FSH 細胞と PRL 細胞にホルモン分泌に関する相互作用が存在するならば、当然、細胞の増殖にも何らかの影響があるであろうという仮説の下に以下のような実験を行なった。

2. の実験と同じ条件で作成した cell suspension を用い、回転培養を行なった。培養液を回転させ suspension の時間を長くすると、より大きな aggregates を形成することがわかった (屋代他, 1988)。この比較的大きな aggregates の LH/FSH 細胞を LH-RH で刺激し、これに対して隣接する PRL 細胞の反応を ^3H -thymidine の取り込みで調べたわけである。

酵素処理で disperse された下垂体前葉細胞を、PRL 細胞の増殖に直接影響を与えると考えられる estrogen を透析法で処理した10%牛胎児血清を含む培養液を用い細胞数 $5 \times 10^5/\text{cells/ml}$, 容量 10ml/bottle にて suspension culture flasks 中で 80rpm/分, 4日間培養を行なった。

出来上った数10ヶの長径数百 μm の aggregates を MEM(minimum essential medium) で洗浄, 対照群と実験群の2つに分けた。それぞれ estrogen free の10%牛胎児血清を含む MEM 2ml 中に、実験群には $5 \mu\text{Ci/ml}$ の ^3H -thymidine と $1 \mu\text{g/ml}$ の LH-RH を添加し、 CO_2 インキュベーターで5時間培養した。5時間後、aggregates を 800rpm, 3分間の遠沈で集め、それぞれを昇汞ホルマリンで 4°C , 15分間固定した。定法通りにパラフィンブロックとし、これより $2 \mu\text{m}$ の切片を作成し、第1抗体に抗マウスプロラクチン家兎血清を用い、ABC法で免疫染色を行

なった。発色には DAB (diamino benzidine) を用い、その後 Sakura NR-M₂ を用いてオートラジオグラフィーを行なった。4°C で4日間露光した後、コニドール X を用い 20°C、4 分間現像処理し、ヘマトキシリンで counter stain を行ない、封入した。対照群および実験群より免疫反応陽性の細胞を無作為に 35,000 前後抽出し、その中でラベルされた細胞をカウントした。

prolactin 抗体に対する免疫反応性は良く、aggregates を集めて再びインキュベーションした後でも変化はなかった。反応は細胞質全体や細胞質の一部に見られるもの等さまざまで、その形も楕円、長形、不整形と多様であった。

³H-thymidine のグレインは核上に強くみられ、prolactin 抗体反応陽性細胞とそうでない細胞の両者に認められ、非特異的な back ground の反応は少なかった。ラベルされた全細胞数とその中の反応陽性 prolactin 細胞数を table 2 に示した。全細胞中の標識率では対照群が 1.82%、実験群が 1.91% とほとんど差はみられなかったが、標識された prolactin 細胞の割合は 0.366% から 0.316% と変化した。また、標識細胞中の prolactin 細胞も 20.1% から 16.5% に減少した。LH/FSH 細胞が prolactin 細胞の増殖に与える影響を ³H-thymidine の uptake で検討したこの実験は LH/FSH 細胞が LH-RH により刺激され、prolactin 細胞の増殖を間接的に抑制することを示した。すなわち、prolactin 細胞はカウントした全細胞中での割合では 15%、さらに標識された全細胞中での割合でも約 18% 減少した。gonadotrophs の標識率が LH-RH によって上昇した事により、prolactin 細胞の標識率が相対的に下がったとも考えられる。しかし、gonadotrophs の増殖が LH-RH によって刺激されるか否かは、現在のところ相い反する考え方があり、全下垂体細胞の中で圧倒的に数の多い prolactin 細胞に相対的に影響を与える程 gonadotrophs が増殖するとは考えにくい。prolactin 細胞には LH-RH の receptor は見い出されて

おらず、この増殖抑制はやはり gonadotrophs を介しての作用と考える方が妥当であろう。

隣り合う異種の前葉細胞同志の interaction の作用機序には2通りあり、1つは gap junction を介して他の細胞へ物質を送ることによるものと、他は paracrine というホルモンないしはそれに類する factor を分泌し receptor を介する方法である。本実験における情報伝達手段は、特定細胞同志の位置的親和性から推察すると、paracrine によるより gap junction によると想定した方がより合目的であるかもしれない。さらに、gap junction は分子量 400~1000 前後の物質を通すことが示唆されており、細胞内代謝に深く関与していることはまちがいない (Loewenstein, 1981)。gap junction は follicular cells 間に in vivo, in vitro において極めてしばしば観察されており、また in vivo の下垂体実質細胞にも見られるという報告 (Fletcher et al., 1975; Abraham et al., 1979) や in vitro の系においても存在するという報告 (Wilfinger et al., 1984) もある。

以上のような実験結果より、下垂体前葉細胞間 interaction の情報伝達手段には follicular cell にみられた gap junction によるものと、おそらくは他の実質細胞を制御しているものと思われる paracrine によるものと、その双方の作用機構とが同時に存在するものと考えられる。

5. まとめにかえて

“細胞社会学”という言葉がある。個人が社会の最とも基本的な構成成分であり、この個人の集団が社会である。一方、生物を構成する基本は細胞であり、細胞は個々の立場を主張しながら各組織を構成しているわけである (広沢, 1985)。

人間ひとりひとりの機能を医学生理学的に思考すれば、全く同一の存在と言えるかもしれないが、それぞれの行動様式や思想様式に variety が

あることは“個性”という言葉の实在で表現できる。細胞もまたしかりである。赤血球のような特殊に変化した細胞以外は、たとえ神経細胞であろうと、他の数限りない種類の細胞と同様に核、粗面小胞体、ゴルジ装置、ミトコンドリア等の細胞内小器官を有し、ATP というエネルギーを産生し細胞内呼吸を行なうと同時に、それぞれの存在目的に合した各種のタンパクを核内から出される mRNA の司令の下に合成している。このような機能は全ての細胞において同一であり、何らの個性もない。しかし、社会の中の個人のように、その行動様式には variety があり、その variety の存在ゆえに組織の機能が成立しているわけである。しかも、同種および異種細胞間における cell to cell interaction に見られるように、相手に何らかの情報を送り、また逆に相手から情報を得て、その個性は機能しているわけである。

医学・生物学の一般常識でいえば、PRL 細胞は PRL 細胞以外の何ものでもなく、何らの個性の生まれる余地はない。しかし、同一個体の前葉内においても、未熟な細胞から成熟した細胞まで各種同時に観察されることは事実である。さらに、それぞれの PRL 細胞の前葉内におかれた環境が全く同一であると考えるのは無理であろう。ある細胞は機能の高い状態にある LH/FSH 細胞と接して存在し、ある細胞は低い機能状態にある同細胞と接しているかもしれない。全く同一の遺伝子発現機構を有する細胞であっても、周囲から受ける環境変化によって大いにその細胞自身の個性を発揮する可能性がでてくるわけである。

一組織内において協調性ある個性を発揮し合ってその組織を機能させるのが正常細胞であり、その協調性を全く欠くのが癌化した細胞である。今、細胞はいかにその個性を表現して組織を構築してゆくのか、細胞学から組織学への時代である。

引用文献

- 1) Nakane, P. K., Classifications of anterior pituitary cell types with immunoenzyme histochemistry, *J. Histchem. Cytochem.*, 18, 9-20, 1970.
- 2) Horvath, E., Kovacs, K. & Ezrin, C. : Junctional contact between lactotrophs and gonadotrophs in the rat pituitary. *IRCS Med. Sci.*, 5, 511, 1977.
- 3) Nagata, M., Mizunaga, A., Ema, S. & Yoshimura, F. : Various types of the pituitary folliculo-stellate cells involving the Siperstein's corticotroph in the normal rats. *Endocr. Jap.*, 27, 13-22, 1980.
- 4) Fletcher, W.H., Anderson, N.C. & Everett, J.W. : Intercellular communication in the rat anterior pituitary gland. *J. Cell Biol.*, 67, 469-476, 1975.
- 5) Abraham, M., Sandri, C. & Abert, K. : Freeze-etch study of teleostean pituitary. *Cell Tissue Res.*, 199, 397-407, 1979.
- 6) Suzuki, T., Yashiro, Y. & Miyshita, E. : Immunohistochemical study of topographical interrelationships among anterior pituitary cells in rats. *Acta Histochem. Cytochem.*, 18, 1985.
- 7) Vila-Porcile, E. : The network of the folliculo-stellate cells of the adenohypophysis of rat. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.*, 129, 328-369, 1972.
- 8) Lissitzky, S., Fayet, G., Giraud, A., Verrier, B. & Torresani, J. : Thyrotrophin-induced aggregation and reorganization into follicles of isolated porcine-thyroid cells. 1. Mechanism of action of thyrotrophin and metabolic properties. *Eur. J. Biochem.*, 24, 88-99, 1971.
- 9) Fayet, G., Michel-Bchet, M. & Lissitzky, S. : Thyrotrophin-induced aggregation and reorganization into follicles of isolated porcine-thyroid cells in culture. *Eur. J. Biochem.*, 24, 100-111, 1971.
- 10) Inoue, K., Horiuchi, R. & Kondo, Y. : Effect of thyrotrophin on cell orientation and follicle reconstruction in rotated suspension culture of hog thyroid cells. *Endocrinology*, 107, 1162-1168, 1980.
- 11) Winand, R. J. & Kohn, L. D. : Thyrotrophin effects on thyroid cells in culture. Effects of trypsin on the thyrotrophin receptor and on thyrotrophin-mediated cyclic 3', 5'-AMP changes. *J. Biol. Chem.*, 250, 6534-6540, 1975.
- 12) Bergland, R. M. & Torack, R. M. : An ultrastructural study of

- follicular cells in the human anterior pituitary. *Am. J. Pathol.*, 57, 273-297, 1969.
- 13) Fukuda, T.: Agranular stellate cells (so-called follicular cells) in human fetal and adult adenohypophysis and in pituitary adenoma, *Virchows Arch. Pathol. Anat.*, 359, 19-30, 1973.
 - 14) Yoshimura, F., Soji, T., Sato, S. & Yokoyama, M.: Development and differentiation of rat pituitary follicular cells under normal and some experimental conditions with special reference to an interpretation of renewal cell system. *Endocrinol. Jap.*, 24, 435-449, 1977.
 - 15) Nakazima, T., Yamaguchi, H. & Takahashi, K.: S 100 Protein in folliculo-stellate cells of the rat pituitary anterior lobe. *Brain Res.*, 191, 523-531, 1980.
 - 16) Koerker, D. J., Ruch, W., Chideckel, E., Palmer, J., Goodner, C. J., Ensink, J. & Gale, C. C.: Somatostatin: Hypothalamic inhibitor of the endocrine pancreas. *Science*, 184, 482-484, 1974.
 - 17) Denef, C. & Andries, M.: Evidence for paracrine interaction between gonadotrophs and lactotrophs in pituitary cell aggregates. *Endocrinology*, 112, 813-822, 1983.
 - 18) Denef, C. & Schamne, C.: Regulation of prolactin release by angiotensin. *Hormone R.*, 22, 135-141, 1985.
 - 19) Schramme, C. & Denef, C.: Stimulation of prolactin release by angiotensin II in superfused rat anterior pituitary cell aggregates. *Neuroendocrinology*, 36, 483-485, 1983.
 - 20) 屋代 隆, 服部淳彦, 新井基央, 宮下英子, 山下佳代子, 相原正記, 鈴木卓朗, 吉村不二夫: ラット下垂体前葉における細胞間相互作用の証明に関する形態学的アプローチ. 河野研研究年報, 38, 1988 in press.
 - 21) Loewenstein, W. R.: Junctional intercellular communication: the cell-to-cell membrane channel. *Physiol. Rev.*, 61, 829-913, 1981.
 - 22) Wilfinger, W. W., Larsen, W. J., Downs, T. R. & Wilbur, D. L.: An in vitro model for studies of intercellular communication in cultured rat anterior pituitary cells. *Tissue and Cell*, 16, 483-497, 1984.
 - 23) 広澤一成 監修: 「細胞社会学」 *Mebio*, 2, 12-23, 1985.