

# An Ultrastructural and Immunohistochemical Study of Folliculo-Stellate Cells in Human Pituitary Adenomas

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Tachibana, Osamu メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.24517/00017872">https://doi.org/10.24517/00017872</a>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



下垂体腺腫における濾胞星細胞の光顕的、  
電顕的ならびに免疫組織学的研究

金沢大学医学部脳神経外科学講座（主任：山下純宏教授）

立 花 修

（平成3年10月8日受付）

p. 1056 Fig. 1.	誤	Fig. 1. Double-immunoenzymatic labelling of the normal adenohypophysis. Some folliculo-stellate (FS) cells are stained with <u>anti-glial fibrillary acidic protein (GFAP)</u> antibodies as shown by diaminobenzidine (DAB) (brown staining), while other FS cells are immunostained with anti-keratin antibodies as shown by 4-chloro-1-naphthol (blue-violet staining). ×300.
	正	Fig. 1. Double-immunoenzymatic labelling of the normal adenohypophysis. Some folliculo-stellate (FS) cells are stained with <u>anti-keratin</u> antibodies as shown by diaminobenzidine (DAB) (brown staining), while other FS cells are immunostained with <u>anti-glial fibrillary acidic protein</u> antibodies as shown by 4-chloro-1-naphthol (blue-violet staining). ×300.
p. 1058 Fig. 3.	誤	Fig. 3. Double-immunoenzymatic labelling of a non-functioning pituitary adenoma. There are grossly two types of FS cells: one is positive for <u>anti-GFAP</u> antibodies as shown by DAB (brown staining, small arrow head) while the other is positive for <u>anti-keratin</u> antibodies as shown by 4-chloro-1-naphthol (blue-violet staining, large arrow head). A few FS cells (arrow) are double stained with both anti-GFAP antibodies and anti-keratin antibodies. ×300.
	正	Fig. 3. Double-immunoenzymatic labelling of a non-functioning pituitary adenoma. There are grossly two types of FS cells: one is positive for <u>anti-keratin</u> antibodies as shown by DAB (brown staining, small arrow head) while the other is positive for <u>anti-GFAP</u> antibodies as shown by 4-chloro-1-naphthol (blue-violet staining, large arrow head). A few FS cells (arrow) are double stained with both anti-GFAP antibodies and anti-keratin antibodies. ×300.

## 下垂体腺腫における濾胞星細胞の光顕的、 電顕的ならびに免疫組織学的研究

金沢大学医学部脳神経外科学講座 (主任: 山下純宏教授)

立 花 修

(平成3年10月8日受付)

濾胞星細胞 (folliculo-stellate cell) は下垂体前葉における6番目の細胞として、1957年、Farquharにより発見されたが、その由来や機能については不明な点が多い。本論文においては、ヒトの正常下垂体5例と下垂体腺腫102例を対象として、光顕的、電顕的ならびに免疫組織化学的な検索を行い、濾胞星細胞の由来や機能について考察した。免疫組織化学的検索にはS-100蛋白や各種の中間径フィラメント蛋白に対する抗体を用いた。その結果、正常の下垂体前葉においては、濾胞星細胞は全細胞の2~5%を占めた。一方、下垂体腺腫においては、102例中22例に濾胞星細胞がみられたが、うち4例では濾胞星細胞が全細胞の20%以上を占めていた。濾胞星細胞は、S-100蛋白やglial fibrillary acidic protein (GFAP) やケラチンに対する抗体に陽性を示したが、特に抗ビメンチン抗体に最も強い反応を示した。GFAPとケラチンに対する免疫2重染色を行うと、濾胞星細胞は抗GFAP抗体に陽性の群と、抗ケラチン抗体に陽性の群に大別された。電顕的には、濾胞星細胞は星型の胞体と、楕円形の核を持ち、胞体内には多数のフリーリボソームと中間径フィラメントが分布していたが、分泌顆粒はみられなかった。濾胞星細胞は3~7個の細胞が接着し、濾胞をとり囲み、濾胞に向かい多数の微絨毛と少数の繊毛を出していた。濾胞は主として顆粒状ないし無定形の物質であり、一部には壊死細胞の残渣もみられた。隣接した濾胞星細胞間には、デスマゾームや接着帯などの各種の細胞間接着装置が発達していた。また、濾胞星細胞と腺腫細胞との間には、ヘミデスマゾームに似た接着装置がみられた。この接着装置は従来記載されていないが、1) 接着斑は濾胞星細胞側のみに存在する、2) 細胞内線維は接着斑に向かい平行に集束する、3) 濾胞星細胞と腺腫細胞の細胞膜は約25nmの間隔で互いに平行に走行し、その間隙は均一な物質で満たされている、ことなどが特徴的であった。以上より、濾胞星細胞には、抗GFAP抗体に陽性で神経外胚葉由来のものと、抗ケラチン抗体に陽性で口腔粘膜由来のものとの両者が存在することが推定された。また、濾胞星細胞は壊死に陥った腺腫細胞の細胞残渣を隔離しているものと推定された。

---

**Key words** folliculo-stellate cell, immunohistochemistry, pituitary adenoma, intermediate filament

---

下垂体前葉には6種類の細胞が存在し、そのうち5種類は分泌顆粒を有する腺細胞であることはよく知られている。第6番目の細胞は、膠質様物質を含む濾胞をとり囲む様に分布しており、分泌顆粒を持たず、腺

細胞とは著しく形態学的特徴を異にする。この細胞は1957年、Farquharによりラットの下垂体前葉において発見され、“濾胞細胞 (follicular cell)”として記載されたが、星型を呈するため、後年“星細胞 (stellate

---

Abbreviations: DAB, diaminobenzidine; EM, electron microscopy; GFAP, glial fibrillary acidic protein; HE, hematoxylin-eosin; PAS, periodic acid-Schiff; PRL, prolactin; GH, growth hormone; ACTH, adrenocorticotrophic hormone; TSH, thyroid stimulating hormone; FS, folliculo-stellate

cell)”とも言われた<sup>2)</sup>。近年に至り、Vila-Porcile が提唱した“濾胞星細胞 (folliculo-stellate cell)”と言う名称が汎用されている<sup>3)</sup>。濾胞星細胞はヒトの正常下垂体前葉細胞の約3～5%を占めるが<sup>4)</sup>、下垂体腺腫において多数の濾胞星細胞がみられたという報告はわずかしかない<sup>5,6)</sup>。これは、通常のヘマトキシリン-エオジン (hematoxylin-eosin, HE) 染色による光顕的観察では濾胞星細胞を同定することは困難であるためと思われる<sup>7)</sup>。しかし、1980年、Nakajimaら<sup>8)</sup>が濾胞星細胞は免疫組織化学的に抗 S-100 蛋白抗体に陽性であることを報告して以来、光顕的にも濾胞星細胞を同定することが容易になった。その後、濾胞星細胞は抗 glial fibrillary acidic protein (GFAP) 抗体にも陽性を呈することより<sup>9)</sup>、神経外胚葉由来であることが示唆された。本研究においては、濾胞星細胞の由来と機能を知るために、正常下垂体および下垂体腺腫に対し、光顕的、電顕的検索、ならびに抗中間径フィラメント蛋白抗体を用いた免疫組織化学的検索を行った。

#### 対象および方法

1970年から1986年にかけて、死後早期の剖検時に採取した正常下垂体5例と、手術時に採取した下垂体腺腫102例を検索の対象とした。剖検例の内訳は、脳出血1例、脳腫瘍2例、脳挫傷1例および脳梗塞1例で、25歳から46歳の男性2例と女性3例である。一方、下垂体腺腫の内訳は、プロラクチン (prolactin,

PRL) 産生腺腫18例、成長ホルモン (growth hormone, GH) 産生腺腫24例、副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 産生腺腫5例、甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone, TSH) 産生腺腫1例および非機能性下垂体腺腫54例で、15歳から82歳の男性56例と女性46例である。

#### I. 光顕的観察

1. HE 染色および Periodic acid-Schiff (PAS) 染色  
正常下垂体および下垂体腺腫は、摘出後すみやかに3.7%中性緩衝ホルマリンにて固定した。型通りパラフィンに包埋した後、厚さ5μmの薄切薄片を作製し、HE染色とPAS染色を施した。

#### 2. 酵素抗体法の単染色

免疫組織化学的検索用に使用した抗体は、ウサギの抗 S-100 蛋白 (希釈倍率, 1/250), 抗 GFAP (1/300), 抗ケラチン (56KDと64KD, 1/400), 抗デスミン (1/50) ポリクローナル抗体, およびマウスの抗ビメンチン (1/10), 抗ニューロフィラメント (68KD, 1/50) モノクローナル抗体である。いずれも DAKO 社 (Santa Barbara, California, USA) より市販されているものを用いた。peroxidase-antiperoxidase 法により反応させ、diaminobenzidine (DAB) にて発色させた。以上の免疫組織化学的染色においては、1次抗体を正常ウサギ血清に置換したものを対照群とした。

#### 3. 酵素抗体法の2重染色

1次抗体として、抗ケラチンあるいは抗 S-100 蛋白

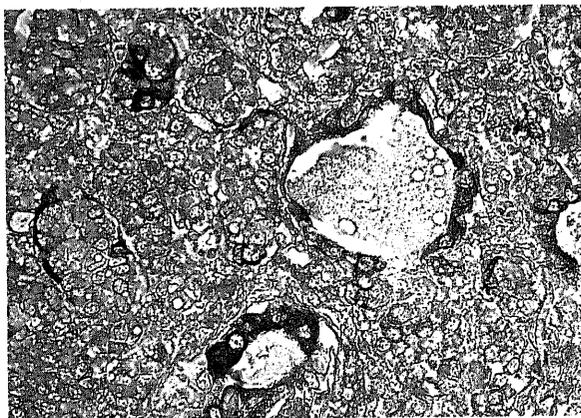


Fig. 1. Double-immunoenzymatic labelling of the normal adenohypophysis. Some folliculo-stellate (FS) cells are stained with anti-glial fibrillary acidic protein (GFAP) antibodies as shown by diaminobenzidine (DAB) (brown staining), while other FS cells are immunostained with anti-keratin antibodies as shown by 4-chloro-1-naphthol (blue-violet staining).  $\times 300$ .

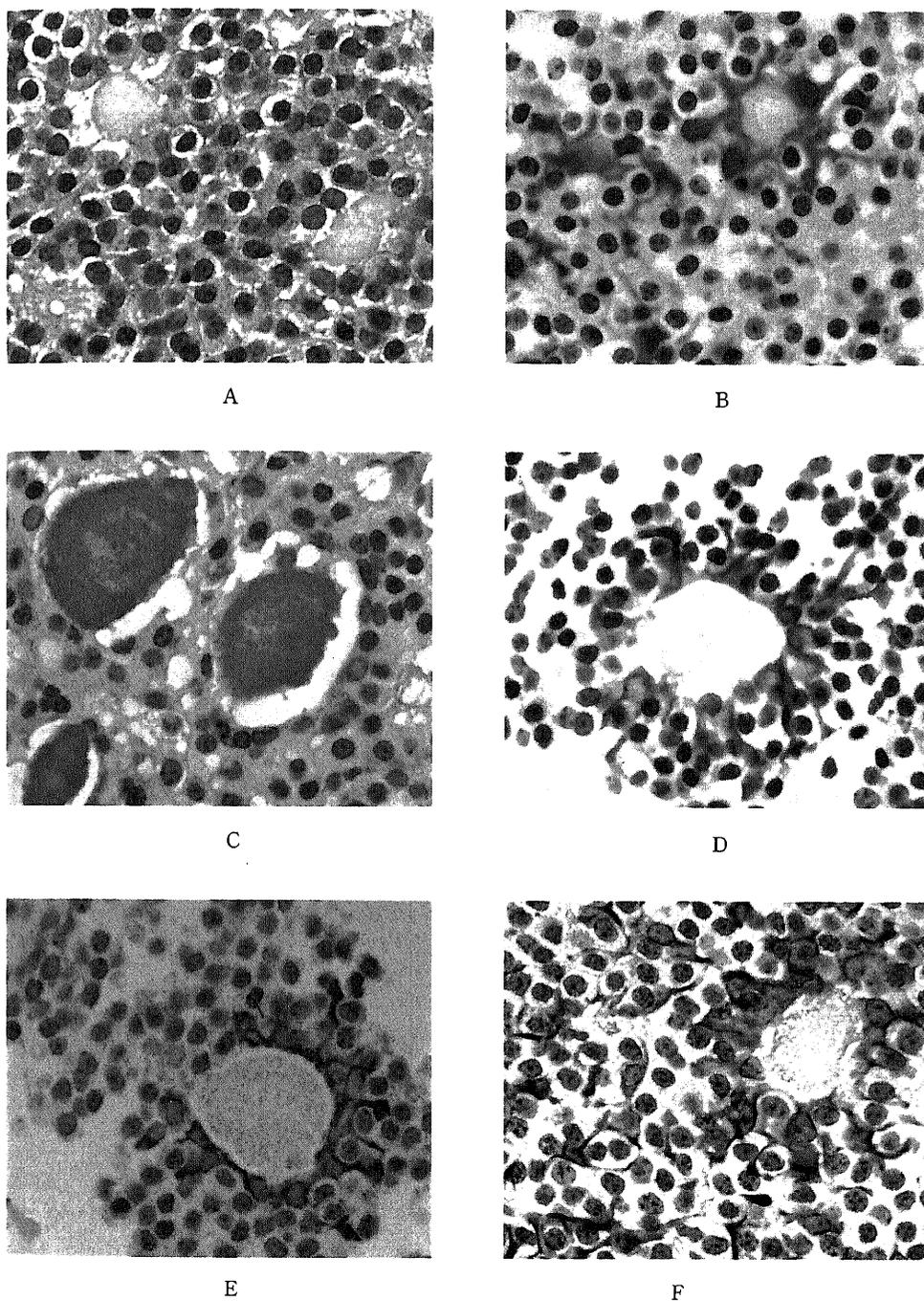


Fig. 2. A: Hematoxylin and eosin staining of a non-functioning pituitary adenoma. A number of follicles are seen among chromophobe adenoma cells, but it is impossible to distinguish FS cells from adenoma cells. B: Radicular cytoplasmic processes of FS cells in a non-functioning pituitary adenoma are immunostained with anti-S-100 protein antibodies. C: A number of PAS-positive follicles are seen among adenoma cells. D: FS cells are immunostained with anti-GFAP antibodies. E: FS cells are immunostained with anti-keratin antibodies. F: FS cells are immunostained with anti-vimentin antibodies. A-F,  $\times 460$ .

抗体に反応させ、DABで発色の後、0.1M グリシン塩酸緩衝液 pH 2.2 にて洗浄した。次に、2次抗体として抗 GFAP 抗体を反応させ、4-クロロ-1-ナフトールで発色させた。

## II. 電顕的観察

### 1. 通常電顕

標本を1-2 mm 大に切り出し、2.5% グルタルアルデヒドで2時間固定した後、1% 四酸化オスミウムでさらに1時間固定した。型通り脱水した後、酸化プロピレンで置換し、エボン812に包埋した。ウルトラーム NOVA (LKB 製作所, Bromma, Sweden) にて超薄切片を作製し、酢酸ウラニールと鉛の2重染色を施して、電子顕微鏡 H-600 型 (日立製作所, 東京) で観察した。

### 2. 免疫電顕

下垂体腺腫の小組織片を4% パラホルムアルデヒドにて4時間固定した後、凍結包埋し厚さ4-6 μm の凍結切片を作製した。切片上にて S-100 蛋白, GFAP, ビメンチンおよびケラチンに対する抗体を4°C で6時間反応させた後、0.5% グルタルアルデヒドにて10分間再固定し、DAB-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> を室温で10分間反

応させた。さらに、2% 四酸化オスミウムで1時間、後固定した後、エボン812に包埋し、超薄切片を無染色の状態を観察した。

## 成 績

### I. 正常下垂体前葉

#### 1. 光顕的所見

HE 染色では腺細胞と区別し濾胞星細胞を同定することは不可能であり、PAS 染色では濾胞内容は染色されたが濾胞星細胞は染色されなかった。しかし、抗 S-100 蛋白抗体を用いた免疫組織化学的染色では、正常下垂体前葉細胞の2~5%にあたる濾胞星細胞が陽性を示した。濾胞星細胞は星型で細長い突起を有し、通常3~7個の細胞が濾胞構造を呈していた。免疫組織化学的2重染色においては、濾胞星細胞は抗 GFAP 抗体に陽性の群と、抗ケラチン抗体に陽性の群の2種類に大別された(図1)。抗ビメンチン抗体に対しては、濾胞星細胞と内皮細胞が陽性であったが、抗デスミン抗体と抗ニューロフィラメント抗体にはいずれの前葉細胞も反応を示さなかった。

#### 2. 電顕的所見

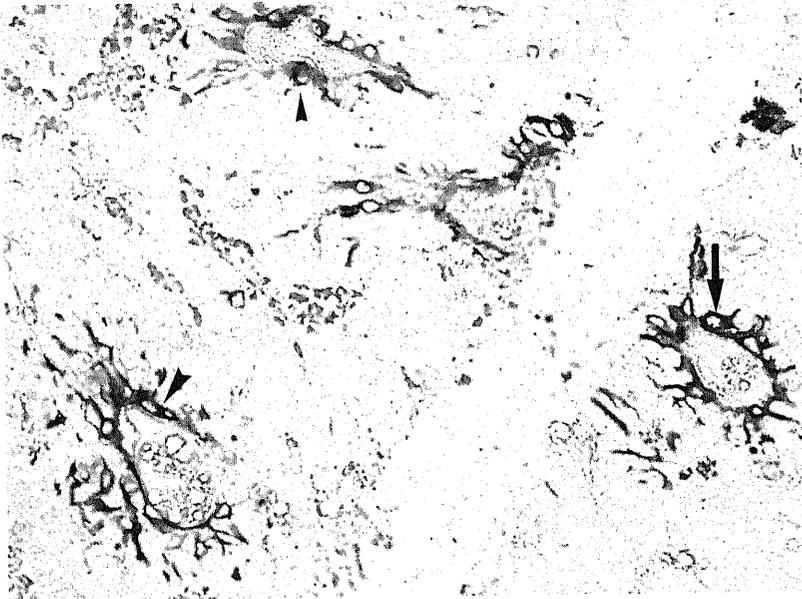


Fig. 3. Double-immunoenzymatic labelling of a non-functioning pituitary adenoma. There are grossly two types of FS cells: one is positive for anti-GFAP antibodies as shown by DAB (brown staining, small arrow head) while the other is positive for anti-keratin antibodies as shown by 4-chloro-1-naphthol (blue-violet staining, large arrow head). A few FS cells (arrow) are double stained with both anti-GFAP antibodies and anti-keratin antibodies.  $\times 300$ .

濾胞星細胞の核は不規則な形を呈し、核の辺縁部にはヘテロクロマチンの集積がみられた。胞体は比較的中間径フィラメントに富んでいたが、分泌顆粒はみられなかった。細胞質突起は発達しており、細胞間には多数の接着装置がみられた。

## II. 下垂体腺腫

### 1. 光顕的所見

下垂体腺腫102例中22例に抗 S-100 蛋白抗体に陽性の濾胞星細胞がみられた。すなわち、PRL 産生腺腫は

18例中2例に、GH 産生腺腫は24例中8例に、ACTH 産生腺腫は5例中1例に、また、非機能性下垂体腺腫は54例中11例において濾胞星細胞がみられた。なかでも、非機能性下垂体腺腫の4例においては、濾胞星細胞が腫瘍構成細胞の20%以上を占めていた。HE 染色では、これら4例のうち2例は嫌色素性腺腫であり、他の2例は好酸性と嫌色素性の混合腺腫であったが、腺腫細胞と濾胞星細胞の区別はできなかった(図2-A)。抗 S-100 蛋白抗体に対する濾胞星細胞の陽性部

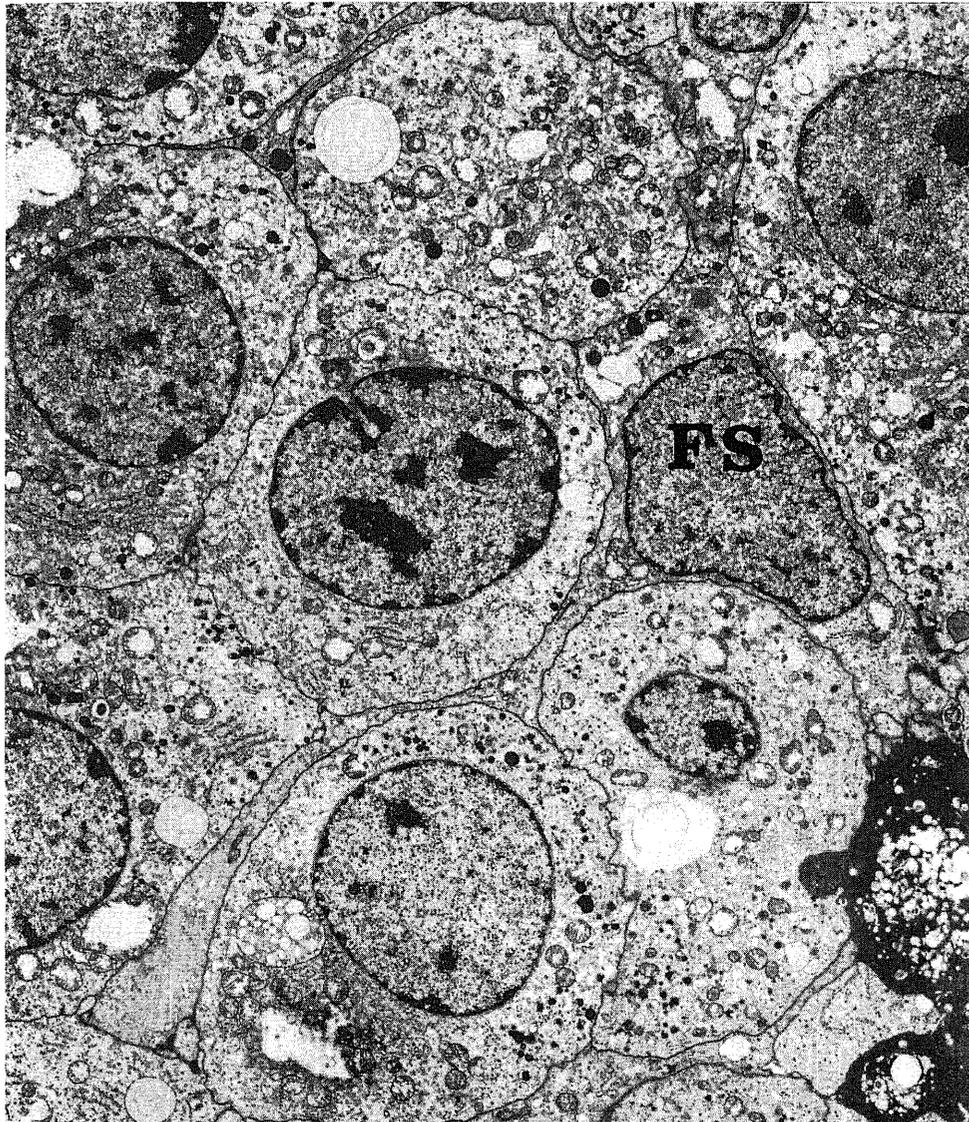


Fig. 4. FS cells (FS) in a non-functioning adenoma. The nucleus is irregular with a marginal accumulation of heterochromatin and the cytoplasm extends slender processes. EM  $\times 5,000$ .

位は、核および胞体の両者であった (図 2-B). 濾胞は PAS 染色に陽性であった (図 2-C). 濾胞星細胞は GFAP (図 2-D) やケラチン (図 2-E), ビメンチン (図 2-F) に対する抗体に陽性反応を呈し、その細胞質突起は濾胞から周囲の腺腫細胞の間隙へ放射していた. ケラチンと GFAP に対する抗体を用いた免疫組織化学的 2 重染色では、濾胞星細胞は抗 GFAP 抗体か抗ケラチン抗体のいずれかに陽性の 2 群に大別されたが、一部には、両者共に陽性の細胞もみられた (図 3).

## 2. 電顕的所見

### 1) 透過電顕

濾胞星細胞は細長い星型を呈し、数個の細胞がロゼットを形成し濾胞をとり囲んでいた. 核は不整な楕円形を呈し、辺縁部にはヘテロクロマチンの集積がみられた (図 4). 胞体内には多数の中間径フィラメントとフリーリボソームがみられたが、分泌顆粒は認められなかった (図 5). 濾胞星細胞は濾胞に向かい多数の微絨毛 (図 6) と少数の繊毛 (図 7) を出していた. 濾胞は主として顆粒状あるいは無定形物質から成り、一

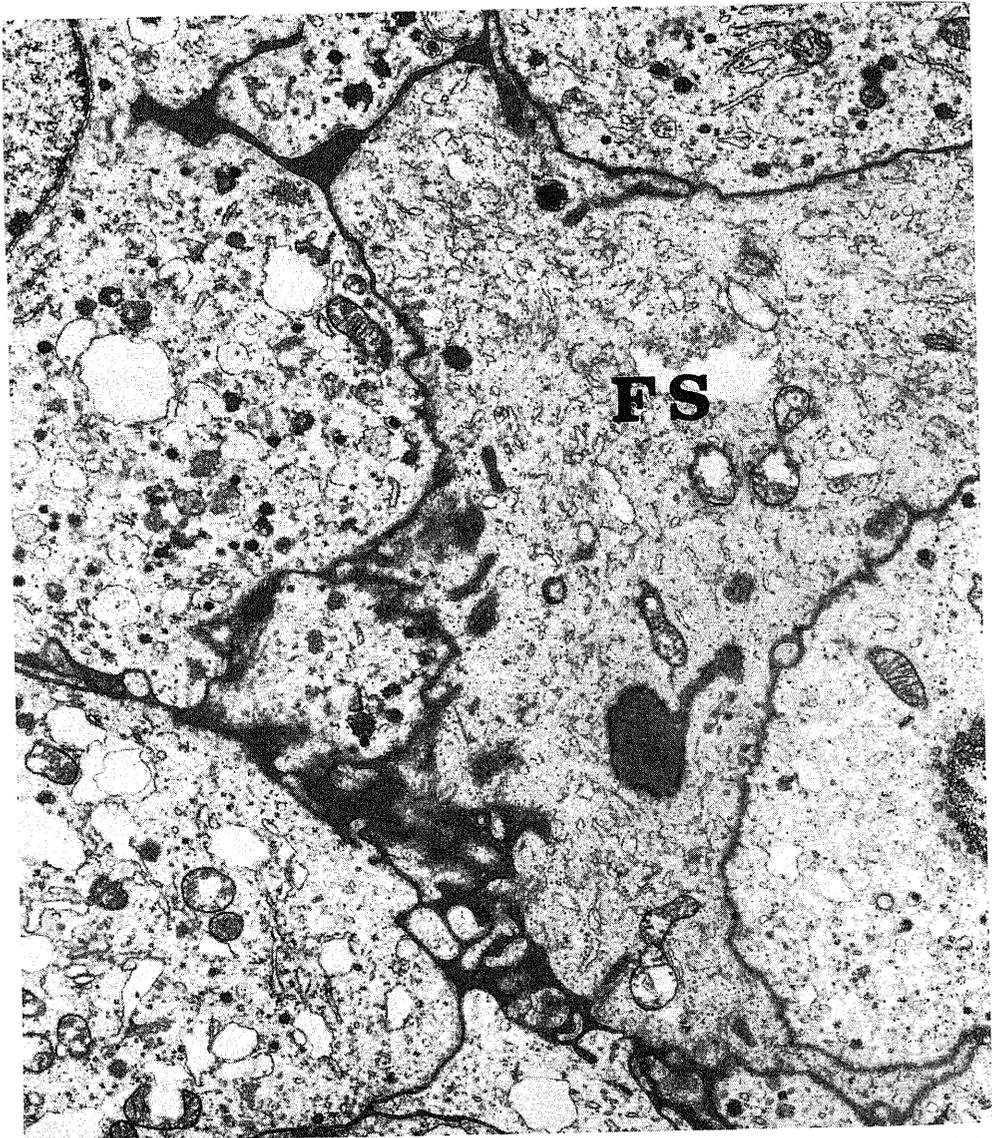


Fig. 5. FS cells (FS) in a non-functioning adenoma. The cytoplasm is abundant in intermediate filaments. EM  $\times 10,000$ .

部には壊死細胞の残渣と思われる顆粒状物質もみられた(図8)。濾胞星細胞の濾胞面には基底膜は認められなかった。隣接する濾胞星細胞間には細胞間接着装置が発達しており、多数の密着帯やデスモゾーム、接着帯などがみられた(図9)。濾胞星細胞と腺腫細胞との間では、少数ながら、現在までに記載されたことのない、ヘミデスモゾームに類似した接着装置がみられ

た(図10, 図11)。この細胞間接着装置は、(1)接着斑が濾胞星細胞側のみに存在する、(2)細胞内線維は接着斑に向かい平行に集束する、(3)相接する細胞膜は約25nmの間隙を保ちつつ、互いに平行に走行し、その間隙は均一な物質で満たされている、ことなどが特徴的であった。

## 2) 免疫電顕

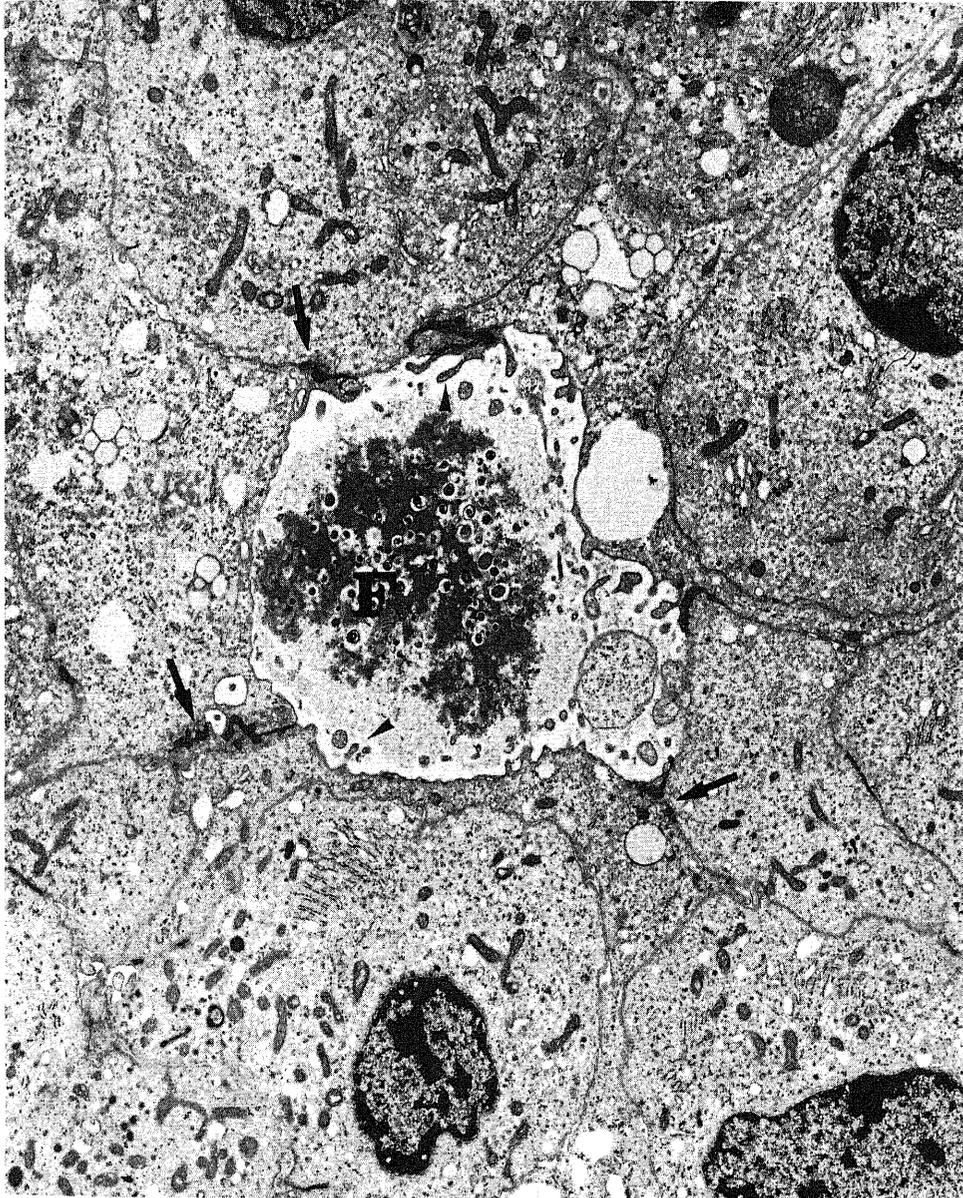


Fig. 6. FS cells projecting many microvilli (arrow heads) toward the follicle (F) are connected to each other by junctional complexes (arrows). EM  $\times 8,000$ .

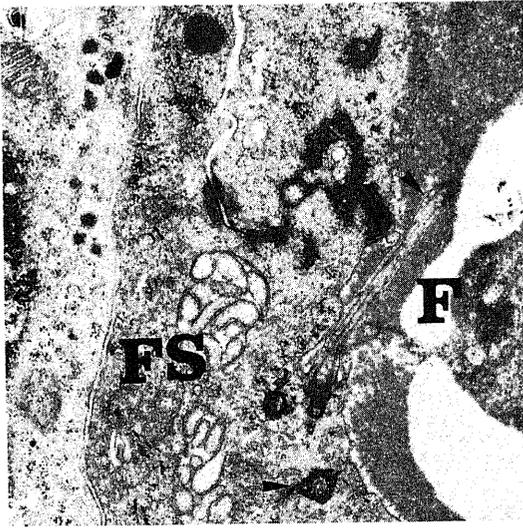


Fig. 7. FS cells (FS) are projecting a few cilia (arrow head) toward the follicle (F). EM  $\times 8,000$ .

濾胞星細胞は S-100 蛋白, GFAP, ビメンチン, およびケラチンに対する抗体のいずれに対しても陽性所見を示した. 抗 S-100 蛋白抗体に対する反応産物は核および胞体内に, 瀰漫性にみられた. 一方, GFAP, ビメンチンおよびケラチンに対する抗体の反応産物は胞体内に瀰漫性にみられた (図12). 抗 GFAP 抗体に陽性の濾胞星細胞と, 抗ケラチン抗体に陽性の濾胞星細胞との間には超微形態上の差異や染色性の差異はみられなかった.

#### 考 察

濾胞星細胞は, 1957年 Farquhar により, ラットの下垂体前葉において電顕的に初めて観察され<sup>9)</sup>, さらに, 1969年 Bergland と Torack によりヒト下垂体腺腫において確認された<sup>9)</sup>. 濾胞星細胞の微細構造上の特徴としては以下の6点が上げられている. すなわち, (1)濾胞をとり囲む星型の細胞である. (2)細胞内器官は少ない. (3)分泌顆粒は認められない. (4)細胞間接着装

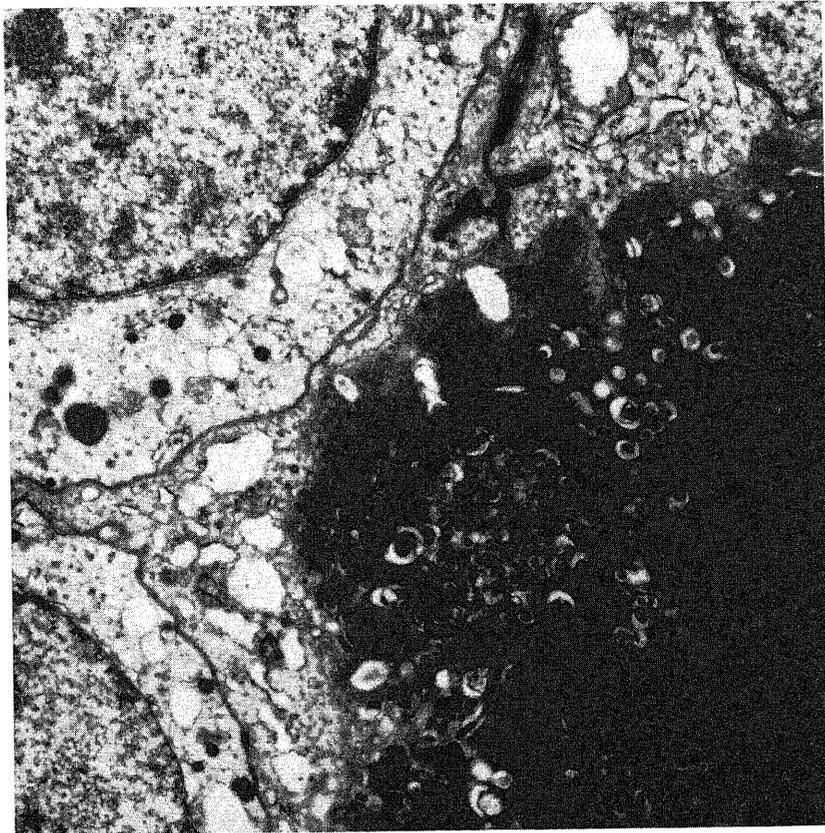


Fig. 8. The follicle contains abundant fine granular material intermingled with cell debris. EM  $\times 6,000$ .

置が発達している。(5)胞体内には多数の中間径フィラメントが分布する。(6)濾胞に向かい多数の微絨毛と少数の繊毛を出す、などである。その後、濾胞星細胞は免疫組織化学的に抗 S-100 蛋白抗体<sup>9)</sup>や抗 GFAP 抗

体<sup>9)</sup>に反応するため、光顕的にも同定し得ることが報告された。しかし、濾胞星細胞はヒト正常下垂体前葉細胞のわずか3~5%を占めるにすぎず<sup>49)</sup>、また、濾胞星細胞が多数確認された下垂体腺腫は、これまで10

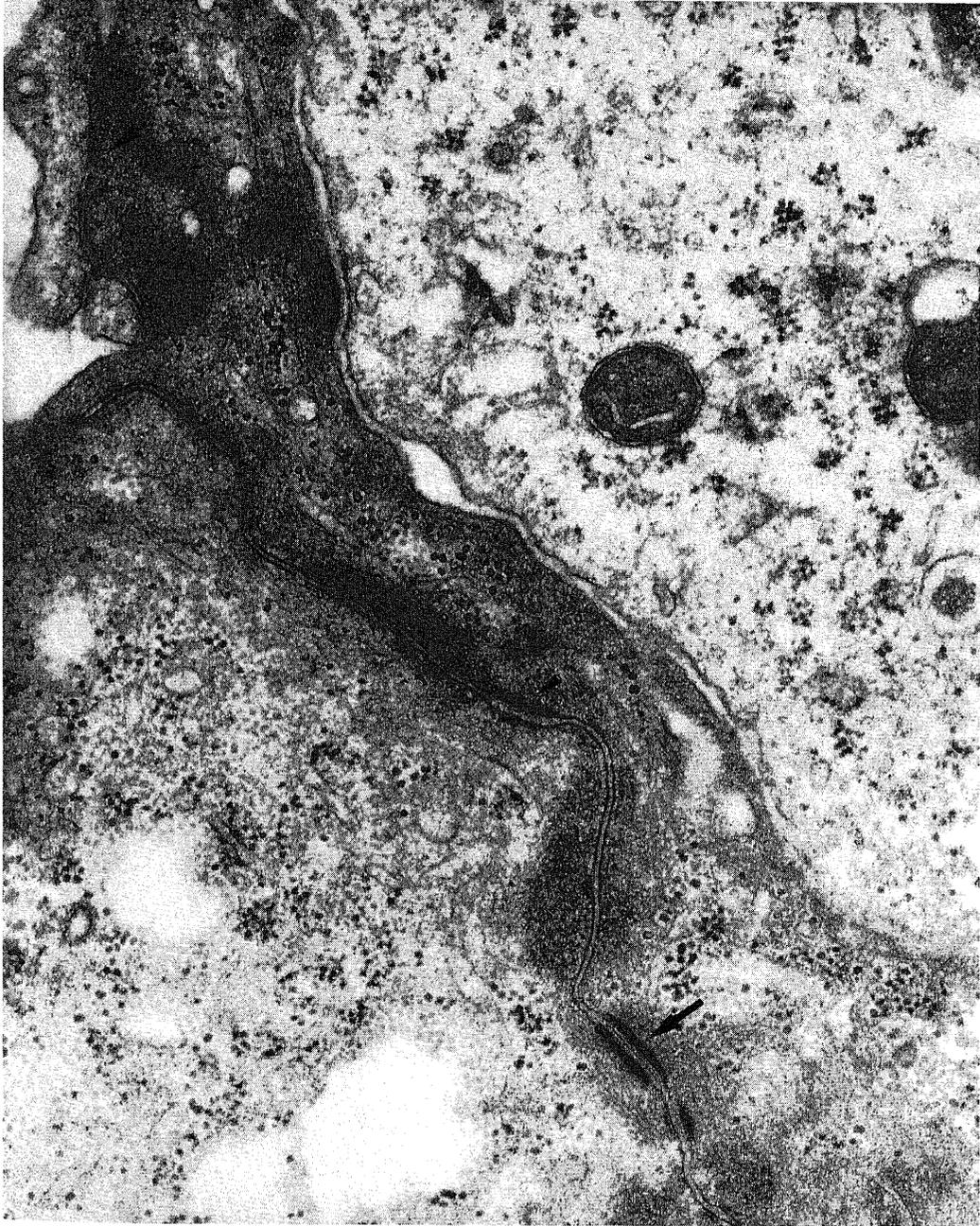


Fig. 9. Junctional complex connecting FS cells comprise desmosomes (arrow), intermediate junctions (small arrow head), and tight junctions (large arrow head). EM  $\times 5,000$ .

例ならずしか報告されていないため<sup>24,27</sup>, その由来や機能については不明な点が多い。

下垂体は口腔粘膜上皮に由来する腺性下垂体と、間脳底の突起に由来する神経性下垂体の、互いに由来を異にする組織が胎生2ヶ月目に合体して出来た器官である。腺性下垂体は隆起部と前葉と中間部の三部に分けられ、神経性下垂体は漏斗部と後葉に分けられる。

そのため、下垂体前葉に存在する濾胞星細胞の由来については、(1)下垂体前葉の幹細胞で ACTH 産生細胞、(2)胎生期原始前葉細胞、(3)未文明細胞 (ambiguous cell)、(4)ラトケ嚢胞、(5)ラトケ嚢周辺上皮細胞 (epithelial cells lining the Rathke's pouch)、などの口腔粘膜由来であるという説<sup>11,12,13</sup>が有力であった。しかし、近年、免疫組織化学的研究により、濾胞星細胞



Fig.10. There are a series of "hemidesmosomal junctions" (arrows) between FS cells (FS) and adjacent adenoma cells (G). EM  $\times 20,000$ .

は神経外胚葉由来であるという、全く対照的な説<sup>98,99</sup>が提唱された。

幹細胞説は、濾胞星細胞が ACTH 産生細胞と同様に星型を呈しており、両者の微細構造が似ているというのがその根拠である。しかし、濾胞星細胞が ACTH を産生するという仮説は、濾胞星細胞が電顕的に分泌顆粒を持たず、免疫組織化学的にも抗 ACTH 抗体に陰性であることから否定的である。また、濾胞星細胞が胎生期原始前葉細胞であるとの仮説も、胎生期原始前葉細胞には細胞間接着装置や微絨毛が少ないという点で受け入れ難い。未文明細胞は円形あるいは卵円形を呈しているため、星型の濾胞星細胞とは明らかに異なる。ラトケ嚢胞は通常、血管に富んだ結合織性の基質と、繊毛細胞、非繊毛上皮細胞および、粘液細胞の3種類の上皮細胞とから成るので、濾胞星細胞とは異質のものであることは明らかである。

ラトケ嚢周边上皮細胞は腔を取り囲み、微絨毛を内腔に向かい出し、胞体内には多数のフリーリボソームを有し、ゴルジ小体や細胞間接着装置が発達している、また、免疫組織化学的にも抗 GFAP 抗体や抗ケラチン抗体に陽性のことがあり、一部には両者に陽性の細胞もみられ<sup>10</sup>、濾胞星細胞にきわめて似ている。しかし、ヒトではラトケ嚢周边上皮細胞は下垂体中間葉に分布するのに対し、濾胞星細胞は下垂体前葉に分布しており、ラトケ嚢周边上皮細胞の形は扁平であるのに対して、濾胞星細胞は星型であるという明らかな差異がある。

一方、濾胞星細胞が神経外胚葉由来であるという説の根拠は、濾胞星細胞が免疫組織化学的に抗 S-100 蛋白抗体<sup>9</sup>や、抗 GFAP 抗体<sup>9</sup>に陽性であるということにある。近年、濾胞星細胞については多数の免疫組織化学的研究がなされているが、本研究で示した如く、



Fig.11. Cytoplasmic filaments (arrows) are assembling in parallel to the attachment plaque of "hemidesmosomal junctions". EM  $\times 40,000$ .

濾胞星細胞が上皮性抗原であるケラチンに陽性であるとの報告は今までに Kasper ら<sup>15)</sup>のものしかない。ケラチンは上皮性組織にみられる中間径フィラメントで、多数のポリペプチドから成る。そのため、40~70kD の異なった分子量の、10数種類のケラチンが存在する<sup>16)</sup>。下垂体前葉細胞や腺腫細胞にみられるケラチンは 40~56kD の低分子量群であり、56kD と 64kD よりなる高分子量群のケラチンはみられない<sup>17)18)</sup>。

本研究においては、正常下垂体前葉においても下垂体腺腫においても、濾胞星細胞は抗 GFAP 抗体に陽性を示すものと、抗ケラチン(高分子量群)抗体に陽性を示すものの2種類が存在することが明らかとなった。下垂体は口腔粘膜上皮に由来する腺性下垂体と、間脳底の突起に由来する神経性下垂体の、由来の異なる組織が合体して出来た器官である。したがって、濾胞星細胞に抗 S-100 蛋白抗体や抗 GFAP 抗体に陽性で神経外胚葉に由来すると思われるものと、抗ケラチン抗体に陽性で上皮性つまり口腔粘膜に由来すると思われるものの両者が存在することは発生上不思議なことではない。従来報告では、GFAP とケラチンが同一の細胞に認められることはきわめて稀であるが<sup>19)20)</sup>、本研究においては両者共に陽性である濾胞星

細胞が、少数ながら一部の下垂体腺腫において認められた。中間径フィラメント蛋白のアミノ酸配列は、互いに類似しており、3個の非らせん構造ドメインの間にはさまれた $\alpha$ ヘリックスに富む2個のらせん構造ドメインは、特にホモロジーが高いことが知られている<sup>21)</sup>。したがって、抗 GFAP 抗体がケラチンと、あるいは抗ケラチン抗体が GFAP と交叉反応をおこした可能性は完全には否定出来ない。

本研究においては、抗ビメンチン抗体に対しても最も多くの濾胞星細胞が陽性を示した。ビメンチンは間葉系細胞の特異抗原であり、線維芽細胞やクモ膜細胞、髄膜腫細胞、平滑筋細胞などに存在するとされている。通常、上皮細胞にはビメンチンは認められないが、唾液腺混合腺腫の異形性筋上皮細胞においてはビメンチンがみられたとの報告がある<sup>22)</sup>。濾胞星細胞においては、Höfler ら<sup>9)</sup>が GFAP とビメンチンが同一細胞に存在することを示した。同一細胞において、2種類の中間系フィラメントが存在する時、その一方はビメンチンであると言われている<sup>23)24)</sup>。本研究において、濾胞星細胞が抗ビメンチン抗体に陽性を示したことより、濾胞星細胞は2種類の中間系フィラメントを有していることが示唆された。

濾胞星細胞の機能については、以下の如く幾つかの仮説が提唱されている。すなわち、(1)前葉細胞の幹細胞であるとする説<sup>25)</sup>、(2)支持細胞であるとする説<sup>26)</sup>、(3)イオン輸送に関与するという説<sup>27)</sup>、(4)腺細胞のホルモン分泌を補助するという説<sup>28)</sup>、(5)食作用を有するという説<sup>29)</sup>、(6)血管内皮細胞成長因子を産生し血管増生に関与するという説<sup>30)</sup>、(7)線維芽細胞成長因子を産生するという説<sup>31)</sup>などである。本研究においては、濾胞星細胞が多数みられた下垂体腺腫の4例はいずれも非機能性であり、ホルモン産生細胞との関係は否定的であった。また、これらの4例は、組織学的に血管増生はみられず、少なくとも下垂体腺腫においては濾胞星細胞と血管増生とは関係が無いように思えた。本研究においては、濾胞星細胞の超微形態上の特徴として、(1)濾胞星細胞がとり囲む濾胞内容物は、壊死細胞の残渣と顆粒状物質であり、(2)濾胞星細胞と腺腫細胞の間にはヘミデスマゾーム様の接着装置がみられた。腺細胞は、それ自身のホルモン顆粒を分解し得る蛋白分解酵素を有しているため、壊死に陥った腺細胞が腺細胞間に分布すると、正常の腺細胞が分泌したホルモン顆粒が分解されるおそれがある。したがって、濾胞星細胞は、壊死に陥った腺細胞や腺腫細胞が放出する蛋白分解酵素を他の細胞と接触しないように、細胞残渣を隔離しているものと推定された。

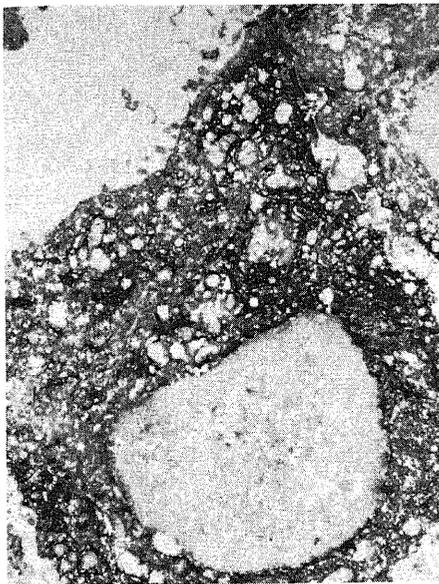


Fig.12. A non-functioning adenoma treated with anti-GFAP antiserum. Immunoreaction products are confined to the perinuclear cytoplasm of a FS cell. EM  $\times 6,000$ .

## 結 論

剖検時に採取されたヒト正常下垂体、および手術時に採取されたヒト下垂体腺腫における濾胞星細胞について、光顕的、電顕的ならびに免疫組織化学的な検索を行い、その由来と機能について考察した。

1. 濾胞星細胞は抗 GFAP 抗体に陽性の細胞群と抗ケラチン抗体に陽性の細胞群の2種類に大別された。

2. 濾胞星細胞は濾胞をとり囲み、濾胞内には無定形物質と、壊死細胞の残渣と思われる顆粒状物質が認められた。

3. 濾胞星細胞と腺腫細胞との間にはヘミデスモゾーム様の細胞間接着装置が認められた。

以上の所見は、濾胞星細胞が神経外胚葉由来と口腔粘膜由来の両者の細胞群よりなり、壊死に陥った腺腫細胞をとり囲み周囲の細胞から隔離する機能を有することを示唆する。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました恩師山下純宏教授に深謝致します。また、直接の御指導をいただきました山崎哲盛助教授に厚く感謝の意を表します。さらに、多大なる御協力を頂きました金沢大学脳神経外科学教室の諸先生ならびに今村明子文部技官に感謝致します。

なお、本研究の内容は第28回、第29回日本神経病理学会、第47回日本脳神経外科学会総会、および第11回国際神経病理学会において発表した。

## 文 献

- 1) Farquhar, M. G.: Corticotrophs of the rat adenohypophysis as revealed by electron microscopy. *Anat. Rec.*, **127**, 291 (1957).
- 2) Fukuda, T.: Agranular stellate cells (so-called follicular cells) in human fetal and adult adenohypophysis and in pituitary adenoma. *Virchows Arch. [A.]*, **359**, 19-30 (1973).
- 3) Vila-Porcile, E.: Le réseau des cellules folliculo-stellaires et les follicules de l'adénohypophyse du rat (pars distalis). *Z. Zellforsch.*, **129**, 328-369 (1972).
- 4) Bergland, R. M. & Torack, R. M.: An ultrastructural study of follicular cells in the human anterior pituitary. *Am. J. Pathol.*, **57**, 273-286 (1969).
- 5) Höfler, H., Walter, G. F. & Denk, H.: Immunohistochemistry of folliculo-stellate cells in normal human adenohypophyses and in pituitary

adenomas. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **65**, 35-40 (1984).

6) Iwaki, T., Kondo, A., Takeshita, I., Nakagaki, H., Kitamura, K. & Tateishi, J.: Proliferating potential of folliculo-stellate cells in human pituitary adenomas. Immunohistochemical and electron microscopic analysis. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **71**, 233-242 (1986).

7) Yagishita, S., Itoh, Y., Nakajima, S., Suzuki, N., Hirata, K. & Yamashita, T.: Folliculo-stellate cell adenoma of the pituitary. A light and electron microscopic study. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **62**, 340-344 (1984).

8) Nakajima, T., Yamaguchi, H. & Takahashi, K.: S-100 protein in folliculo-stellate cells of the rat anterior pituitary lobe. *Brain Res.*, **191**, 523-531 (1980).

9) Velasco, M. E., Roesmann, U. & Gambetti, P.: The presence of glial fibrillary acidic protein in the human pituitary gland. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **41**, 150-163 (1982).

10) Horvath, E., Kovacs, K., Penz, G. & Ezrin, C.: Origin, possible function and the fate of follicular cells in the anterior lobe of the human pituitary. An electron microscopic study. *Am. J. Pathol.*, **77**, 199-206 (1974).

11) Kurosumi, K.: Functioning classification of the cell types in the anterior pituitary gland accomplished by electron microscopy. *Arch. Histol. Jpn.*, **29**, 324-362 (1968).

12) Dubois, P. & Girod, C.: Observation au microscope électronique d'un reliquant de la fente hypophysaire chez le hamster dore adulte. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, **164**, 157-160 (1970).

13) Yoshimura, F. & Harumiya, K.: Electron microscopy of the anterior lobe of the pituitary in normal and castrated rat. *Endocrinol. Jpn.*, **12**, 119-152 (1965).

14) Kasper, M. & Karsten, U.: Coexpression of cytokeratin and vimentin in Rathke's cysts of human pituitary gland. *Cell Tissue Res.*, **253**, 419-424 (1988).

15) Kasper, M., Stosiek, P., van Muijen, G. N. P. & Moll, R.: Cell type heterogeneity of intermediate filament expression in epithelia of the human pituitary gland. *Histochemistry*, **93**, 93-103 (1989).

- 16) Moll, R., Franke, W. W., Schiller, D. L., Geiger, B. & Krepler, R.: The catalog of human cytokeratins. Patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell*, **31**, 11-24 (1982).
- 17) Höfler, H., Denk, H. & Walter, G. F.: Immunohistochemical demonstration of cytokeratins in endocrine cells of the human pituitary gland and in pituitary adenomas. *Virchows Arch.[A.]*, **404**, 359-368 (1984).
- 18) Ironside, J. W., Royds, J. A., Jefferson, A. A. & Timperley, W. R.: Immunolocalization of cytokeratins in the normal and neoplastic human pituitary gland. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **50**, 57-65 (1987).
- 19) Budka, H.: Non-gliar specificities of immunocytochemistry for the glial fibrillary acidic protein (GFAP). *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **72**, 43-54 (1986).
- 20) Franko, M. C., Gibbs, C. J. Jr, Rhoades, D. A. & Gajdusek, D. C.: Monoclonal antibody analysis of keratin expression in the central nervous system. *Neurobiology*, **84**, 3482-3485 (1987).
- 21) Eng, L. F.: Glial fibrillary acidic protein (GFAP): the major protein of glial intermediate filaments in differentiated astrocytes. *J. Neuroimmunol.*, **8**, 203-214 (1985).
- 22) Pruss, R. M., Mirsky, R. & Raff, M. C.: All cases of intermediate filaments share a common antigenic determinant defined by a monoclonal antibodies. *Cell*, **27**, 419-428 (1981).
- 23) Steinert, P. M., Rice, R. H., Roop, D. R., Trus, B. L. & Steven, A. C.: Complete amino acid sequence of a mouse epidermal keratin subunit and implications for the structure of intermediate filaments. *Nature*, **302**, 794-800 (1983).
- 24) Cocchia, D., Michetti, F. & Donato, R.: Immunochemical and immunocytochemical localization of S-100 antigen in normal human skin. *Nature*, **294**, 85-87 (1981).
- 25) Takahashi, K., Yamaguchi, H., Ishizeki, J., Nakajima, T. & Nakazato, Y.: Immunohistochemical and immunoelectron microscopic localization of S-100 protein in the interdigitating reticulum cells of the human lymph node. *Virchows Arch.[Cell Pathol.]*, **37**, 150-163 (1981).
- 26) Molin, S.-O., Rosengren, L., Haglid, K., Baudier, J. & Hamberger, A.: Differential localization of brain-specific S-100 and its subunits in rat salivary glands. *J. Histochem. Cytochem.*, **32**, 805-814 (1984).
- 27) Caselitz, J., Osborn, M., Seifert, G. & Weber, K.: Intermediate-sized proteins (prekeratin, vimentin, desmin) in the normal parotid gland tumours: Immunofluorescence study. *Virchows Arch.[A.]*, **393**, 273-286 (1981).
- 28) LaRocca, P. J. & Rheinwald, J. G.: Coexpression of simple epithelial keratins and vimentin by human mesothelium and mesothelioma in vivo and in culture. *Cancer Res.*, **44**, 2991-2999 (1984).
- 29) Schnitzer, J., Franke, W. W. & Schachner, M.: Immunocytochemical demonstration of vimentin in astrocytes and ependymal cells of developing and adult mouse nervous system. *J. Cell Biol.*, **90**, 435-447 (1981).
- 30) 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. Jpn.*, **24**, 435-449 (1977).
- 31) Kagayama, M.: The follicular cell in the pars distalis of the dog pituitary gland: and electron microscopic study. *Endocrinology*, **77**, 1053-1060 (1965).
- 32) Ferrara, N., Fujii, D. K., Goldsmith, P. C., Widdicombs, J. H. & Weiner, R. I.: Transport epithelial characteristics of cultured bovine pituitary follicular cells. *Am. J. Physiol.*, **252**, E304-312 (1987).
- 33) Shiotani, Y.: An electron microscopic study on stellate cells in the rabbit adenohypophysis under various endocrine conditions. *Cell Tissue Res.*, **213**, 237-246 (1981).
- 34) Stokreef, J. C., Reifel, C. W. & Shin, S. H.: A possible phagocytic role for folliculo-stellate cells of anterior pituitary following estrogen withdrawal from primed male rats. *Cell Tissue Res.*, **243**, 255-261 (1986).
- 35) Gospodarowicz, D., Abraham, J. A. & Schilling, J.: Isolation and characterization of a vascular endothelial cell mitogen produced by pituitary derived folliculo-stellate cells. *Biochemistr-*

y, 86, 7311-7315 (1989).

36) Ferrara, N., Schweigerer, L., Neufeld, G., Mitchel, R. & Gospodarowicz, D.: Pituitary

follicular cells produce basic fibroblast growth factor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 84, 5773-5777 (1987).

**An Ultrastructural and Immunohistochemical Study of Folliculo-Stellate Cells in Human Pituitary Adenomas** Osamu Tachibana, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., **100**, 1055—1069 (1991)

**Key words** folliculo-stellate cell, immunohistochemistry, pituitary adenoma, intermediate filament

**Abstract**

Folliculo-stellate (FS) cells were studied in 102 human pituitary adenomas by electron microscopy and immunohistochemistry using antibodies to S-100 protein and intermediate filament protein. In most pituitary adenomas, few S-100 protein positive FS cells were found in four of the 54 cases of nonfunctioning adenomas. From among glial fibrillary acidic protein (GFAP), keratin and vimentin, FS cells showed the greatest affinity to anti-vimentin antibodies. Stains for desmin or neurofilaments were always negative. Double staining for GFAP and keratin demonstrated a small number of double-labelled cells, but two types of FS cells were usually positive for either GFAP or keratin. Accordingly, FS cells were grossly subdivided into two types: GFAP-positive cells which might be neuroectodermal or glial in origin and keratin-positive cells which might be of oral ectodermal origin. Ultrastructurally, the follicles contained an abundance of fine granular material intermingled with some cell debris and were surrounded by FS cells. The nuclei of FS cells were ovoid or triangular with a marginal accumulation of heterochromatin. The cytoplasm contained numerous intermediate filaments and free ribosomes but no hormonal granules. There were many microvilli and a few cilia extending the follicles. However, there was no basal lamina at the luminal surface of FS cells. The latter were connected to each other by junctional complexes such as desmosomes, tight junctions or intermediate junctions. In one of the four cases, a new type of intercellular junction was found between FS cells and surrounding adenoma cells. This junction was characterized by 1) the presence of plasmalemmal attachment plaques only in FS cells, 2) the cytoplasmic filaments assembling in parallel to the attachment plaques, 3) the parallel plasma membranes being separated by the intercellular amorphous material and, 4) an intercellular space of approximately 25 nm in width. They were similar to hemidesmosomes which are usually seen at the basal epithelium toward the connective tissue. These hemidesmosomal junctions appear to form between quite different types of cells: one is FS cells with numerous cytoplasmic filaments and the other is surrounding adenoma cells with scarce filaments. The follicles demonstrated ultrastructurally that they contained abundant fine granular material intermingled with cell debris. It is conceivable that FS cells contribute to isolate cell debris from the surrounding adenoma cells.