

魚類の尾部下垂体研究とその医学貢献

The urophysis and the caudal neurosecretory system of fishes, its contribution to medicine

新潟生命歯学部 岡 俊 哉

Shunya OKA¹

¹The Nippon Dental University, School of Life Dentistry at Niigata
1-8 Hamauracho, Chuo-ku, Niigata 951-8580, JAPAN

Abstract: A swelling similar to that of the human hypophysis occurs in the caudal spinal cord of teleost fish. This is referred to as the “urophysis” and forms the caudal neurosecretory system together with neurosecretory cells (Dahlgren cells) located upstream of the urophysis and the fiber path from the cells. The details of the function of this system is still unknown, and study of the urophysis in fishes has declined. Amazingly, it was found that urotensin II, a peptide hormone isolated and purified from the fish urophysis, was expressing also in humans, as a potent vasoconstrictor. Recently, research on peptide hormones isolated from the urophysis has been actively performed for development of new drugs for human medicine. In this paper, this elusive fish urophysis and the caudal neurosecretory system will be discussed, and a new idea regarding the function of this system will be proposed.

Key words: caudal neurosecretory system, fish, Dahlgren cell, urophysis, urotensin,

(2019年3月2日 受理)

1. はじめに

真骨魚類の脊髄末端には尾部下垂体と呼ばれる膨隆部が存在し、脳下垂体に類似した神経血管器官を形成している^{1, 2)}。尾部下垂体の知名度は非常に低く、多くの方は初めて耳にする言葉であると思う。尾部下垂体のやや頭方の脊髄尾部には神経分泌細胞（Dahlgren細胞）が存在し（図1）、その繊維路の終末部が膨大化して尾部下垂体を形成しており、これらを統合して魚類特有の神経分泌系の一つである尾部神経分泌系が構成されている³⁾。真骨魚類の脊髄尾部に膨らみのあることは1800年代の論文⁴⁾にも記されており、発見から長い年月を経ているにもかかわらずその詳細な機能は現在でも確立されていない。尾部下垂体研究は、その明確な機能が不明なまま衰退していった。この、知る人ぞ知る魚類の尾部下垂体研究が衰退する一方で、尾部下垂体より抽出精製されたペプチドホルモンであるウロテンシンII⁵⁾がヒトにも存在していることが判明し⁶⁾、循環器学や創薬領



図1 イワナの尾部神経分泌細胞 UT-I免疫染色
免疫染色陽性を示すDahlgren (D) 細胞から伸びた線維が腹側部で束になり後方の尾部下垂体で終末している。大部分の細胞にはUT-I/UT-IIが共在する。

域といった医学分野において大きな注目を集めるに至った⁷⁻¹⁰⁾。本稿では、(1) 内外を代表する比較内分泌学の世界的研究者たちがこぞって解明を進めた尾部下垂体-尾部神経分泌系の研究史を振り返り、(2) 筆者が1990年代に尾部神経分泌系に関する未解明の問題を形態学的観点から明らかにし、機能解明の手がかりをつかむことを目的として行った研究を総括するとともに、(3) 尾部下垂体研究が医学分野で注目されるようになった経緯をまとめ、(4) あらためて筆者自らの研

究成果と最新の知見を併せて考察し、尾部下垂体－尾部神経分泌系の機能について新たな仮説を提唱したい。

2. 魚類尾部下垂体研究史

魚類の脊椎尾部に膨らみのあることは魚類解剖学の分野では随分と以前から知られていた。この事実、Arsaky⁴⁾ など1800年代の論文にも記載されていることから明らかである。これらが脊椎から生じた脳下垂体類似の器官であることを真骨魚類を用いて明らかにしたのはFavaroであり、ipofsi caudale (caudal hypophysis=尾部下垂体) と命名したのは1926年であった¹¹⁾。その一方でDahlgren (1914) はエイの脊椎尾部に大型の細胞が多数存在していることを確認し¹²⁾、続いてSpeidelは軟骨魚類と硬骨魚類の脊椎尾部にある細胞は大型の神経分泌細胞であるとしてDahlgren (D) 細胞と名付けた^{13, 14)}。尾部下垂体とD細胞の両者は別々に研究されていたが、これを視床下部下垂体系と同じ概念で統一したのは日本人学者の榎並仁であった。Enami (1955) は、神経分泌細胞であるD細胞の軸索が脊椎後方の末端付近まで伸び、集合して神経血液器官である尾部下垂体を形成することをウナギで明らかにし、尾部下垂体とD細胞が一体の「尾部神経分泌系」として機能していることを初めて報告した³⁾。尾部下垂体は尾部神経分泌系に包括される神経血液器官だったのである。その後、尾部下垂体はurophysisと呼ばれるようになった。尾部神経分泌系を持つ魚種でも終末部に尾部下垂体という膨らみを形成しない種類が存在することもわかってきた。以降、尾部神経分泌系に関する比較解剖とその機能を解明するための生理学的、薬理学的な研究が多くなされるようになった。

尾部神経分泌系は硬骨魚綱条鰭亜綱および軟骨魚綱板鰓目のみ、すなわち世間一般に認知される「魚」が属する真骨魚類と、サメやエイに代表される板鰓類に存在している。真骨魚では一般に脊椎の最末端部付近にD細胞が散在し、そこから出た長い軸索が束となって脊椎の最末端部付近にある終末部が毛細血管とともに尾部下垂体を形成している。真骨魚の尾部下垂体の形状は魚種によって大きく異なっており、カツオ・マグロのように遊泳力の強い魚で大きく発達している一方で、ヨウジウオ、マンボウのように遊泳に尾を用いない魚種では尾部神経分泌系自体が存在しないと言われている¹⁾。一方、板鰓類では脊椎の後方に広範

囲にわたって巨大なD細胞が散在している。軸索は短く、その外側を走行する毛細血管に接しており、尾部下垂体というべき膨らみは存在しないという特徴をもつ。ヤツメウナギやヌタウナギなどの円口類には尾部神経分泌系が無く、軟骨魚類の中でもギンザメに代表される全頭類には見つからない。両生類では有尾類、無尾類、幼生・成体のいずれにも存在しないことがわかっている。

これらの形態学的な研究と並行して尾部下垂体－尾部神経分泌系の機能探索に関する研究も行われた。尾部下垂体の摘除実験¹⁵⁾、組織学的観察¹⁶⁾、電気生理学および薬理学的研究¹⁷⁾の結果、硬骨魚類の浸透圧調節に関与しているという考えが支持された¹⁸⁾。1960年代の後半に入ると尾部下垂体抽出物を用いた実験により、尾部下垂体に含まれる物質は浸透圧調節に関与しているとの仮説がほぼ間違いのない事実とされるに至った¹⁹⁾。

1970年代以降は尾部下垂体に含まれる生理活性物質の抽出と同定に注力された。尾部下垂体活性物質はウロテンシン (UT) と称され、当初はIからIVの4種類の存在が予想されていた²⁰⁾。UT-Iは哺乳類や鳥類に対し血圧降下作用を持つホルモンであり、UT-IIは魚類に対し血圧上昇および平滑筋収縮作用を併せ持つホルモンであることが次第に絞り込まれた。UT-IIIはNa⁺の取り込みや排出に作用する物質とされていたものの²¹⁾、その後の同定・精製には至らなかった。UT-I、UT-IIの活性と重複していたものを独立した活性物質と仮定していた可能性があるとして筆者は考えている。UT-IVは一部の魚種にのみ存在するアルギニンバソトシン様物質と考えられた。尾部下垂体由来の活性物質として最初に取り出されたのはUTではなくアセチルコリン様物質であった。尾部下垂体には脳の100倍も含有され、淡水魚では海水魚の10倍も多い事が報告されている²²⁾。UT-IおよびUT-IIはペプチドホルモンとして徐々にその実態が明らかになり、全アミノ酸配列の解明に着手されていた。UT-IIはハゼの仲間である*Gillichthys mirabilis*より、アメリカのBern博士 (比較内分泌学研究の世界的大御所; 2012年没) のグループが1980年に単離・精製して構造決定した⁵⁾。続いて市川友行博士 (世界的比較内分泌学者小林英司博士 (2013年没) 門下で日本を代表する尾部下垂体研究の先駆者、1998年没) が日本のコイから3種類のUT-II²³⁾、カナダのLederis博士 (Bern博士の門下) はサッカー (ヌメリゴイ科) から2種類のUT-II²⁴⁾を精製して構造決定した。UT-IIは哺乳類のソマトスタチンと類似構造を持ち12アミノ酸

残基からなるドデカペプチドであり、S-S結合のループを形成している。UT-IはLederis博士がサッカーで²⁵⁾、市川博士が日本のコイで²⁶⁾、ともに1982年に完全一次構造が決定・報告された。UT-Iは哺乳類の副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRF)と類似構造をもっており、魚類ではCRFの同定がなされていないことから、UT-Iは魚類のCRFと言う研究者もあり²⁵⁾、類似構造に由来して活性も重複していた。さらにUT-IIが最初に単離生成された*Gillichthys*からはUT-Iを精製することができなかったことも、UT-Iが魚類のCRFであるという一つの論拠となったようである。またUT-Iは哺乳類では血圧降下作用を示したが、魚類では逆に上昇するなど作用がまちまちであった。UT-IIは平滑筋収縮および血圧上昇作用物質として定義された。UT-I、UT-IIの生理活性は作用器官や動物種によって異なったり、拮抗的であったり²⁷⁾ 協調的であるなど、ホルモンの活性からその詳細な機能を絞り込むことが出来ず、尾部下垂体-尾部神経分泌系の機能解明は混迷したままであった²⁾。尾部下垂体ホルモンの完全一次構造が決定されたことによりUT-IおよびUT-IIに対する抗体が作成された。抗体作成により、組織内のペプチドホルモンの局在を特異的に検出する組織学的実験手法の一つである免疫染色が可能となった。1980年代以降は尾部下垂体-尾部神経分泌系の研究にも免疫組織化学・免疫細胞化学が活発に行われ、UT-I/UT-IIの局在やその変化が調べられた²⁸⁻³²⁾。筆者はサッカーのUT-Iに対する抗体^{29, 30)}、*Gillichthys*のUT-IIに対する抗体²⁸⁾を入手し、免疫組織化学的な手法を用いて尾部下垂体の研究に参入することとなった。

3. 筆者の尾部下垂体研究

筆者が尾部下垂体-尾部神経分泌系の研究に携わっていたのは1988年から2001年までである。2001年に学位論文として纏まるまでの原著論文6篇をもとに、学位論文の各章の内容と果たした意義を振り返りたい。

前述の通り、真骨魚類の尾部下垂体からは、UT-IとUT-IIの2種類のペプチドホルモンが単離同定されている^{5, 23-26)}。UT-I、UT-IIの生理活性の解析から尾部神経分泌系の役割として、浸透圧調節、血圧調節、ストレス調節など多数の主張がなされてきたが、いずれも確立されていなかった²⁾。筆者の尾部下垂体-尾部神経分泌系研究では、残されていた不明な点を形態学的観点から明らかに

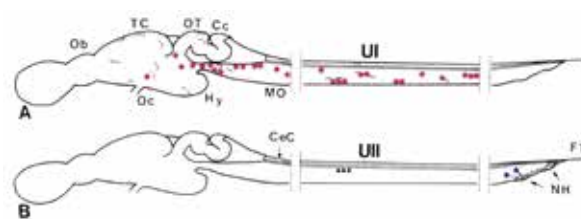


図2 ポリプテルスの尾部神経分泌系の模式図

A, UT-I抗体陽性細胞の脳及び脊髄の分布 (赤)。

B, UT-II抗体陽性D細胞 (青) および尾部下垂体 (NH)、

▲, UT-II陽性髄液接触ニューロン CeC; 脊髄中心管

し、機能解明の手がかりを得ることを目的として、主に免疫組織化学的手法を用いて検索を行った。筆者学位論文第I章では、系統発生的観点から特に知見の乏しい魚種、軟骨類(シロチョウザメ)³³⁾と腕鰭類(ポリプテルス)³⁴⁾を取りあげ、真骨類や板鰓類と比較した。シロチョウザメではUT-I/UT-II陽性D細胞が脊髄後部に比較的広く分布し、軸索終末は尾部下垂体を形成せずに脊髄末端付近の血管に終末していた。また、UT-I/UT-IIは多くの細胞で共在していた。通常はazan等の酸性色素で好染するD細胞がアルデヒドフクシンなどの塩基性色素で好染するという特徴をもっていた。D細胞の大きさは様々であり、その軸索は腹側部の神経血液器官で終末していた。すなわちシロチョウザメの尾部神経分泌系では尾部下垂体を形成しておらず、D細胞の分布範囲は比較的広く細胞も大型であるなど、板鰓類と真骨類の中間的な特徴を示し、系統発生的な位置を反映していると考察された。

腕鰭類(ポリプテルス)は特殊な硬骨魚類として知られ、*Polypterus*は「多くの(Poly)ひれ(pterus)」という意味である。背中に小離鰭(しょうりき)と呼ばれる背びれが10枚前後、尾びれの位置にまで並ぶという特異な形態を持っている。系統発生的には条鰭類で最も古く分岐したグループとされ、古代魚として愛好家の人気も高い。胸鰭は付け根に筋肉が発達し、四足動物の腕のようになっている点、鰓が肺のようにガス交換を行い、鰓呼吸と並行して空気呼吸をする点などから肺魚やシーラカンスといった肉鰭類に近縁とする見解もある。尾部下垂体およびD細胞の存在も明らかにされていないことからその詳細を調べてみたのである³⁴⁾。ポリプテルスでは、脊髄の最後端にUT-II陽性を示すD細胞と顕微鏡レベルの小さな尾部下垂体がいわゆる尾部神経分泌系を構成しており、これらはUT-IIのみに陽性を示しUT-I陽性反応はみられなかった。一方、UT-I陽性細胞

は脊髄末端以外の中樞神経系に広く分布していた。広義に知られている尾部神経分泌系ではUT-IとUT-IIが同一のD細胞に共在しているが、ポリプテルスの場合は共在どころかUT-IとUT-II産生細胞の分布域が全く異なっていた。UT-I陽性細胞の分布は板鰓類などと同様な原始的尾部神経分泌系の様相を示したが、UT-IIのそれは真骨類の尾部下垂体様組織を形成しているなど、中間的な特徴を示した³⁴⁾。(図2)以上の結果から、原始硬骨魚の尾部神経分泌系は、真骨魚類以外では比較的原始的な形態をとどめていることが明らかになった。

第II章ではシロサケを用い、尾部下垂体－尾部神経分泌系の個体発生を調べた³⁵⁾。D細胞の前駆細胞とみられる神経芽細胞が40日胚(孵化7日前)の神経管後部側板に初めて確認され、D細胞が脊髄上皮に由来することが強く示唆された。UT-I、UT-II陽性細胞は孵化直前の個体で初めて認められたが、尾部下垂体の分化には孵化後3ヶ月を要した。これらの結果は尾部下垂体の形成以前にD細胞が分泌活動を開始している可能性を示唆していた。

第III章では広塩性魚であるイワナを材料とし、海水に順応させ飼育した群と、淡水飼育した群を比較し、海水への浸透圧調整の際に尾部神経分泌系に生ずる変化を免疫組織化学的に調べた³⁶⁾。海水適応に際して慢性的なUT-I、UT-IIの免疫反応の変化を期待したが実験群と対照群には明瞭な違いが得られず、本系の浸透圧調節作用について明確な結論を得ることはできなかった。

第IV章では、数種魚類の尾部脊髄を比較観察してD細胞に対するペプチド作動性神経支配の可能性を検討した³⁷⁾。調べた多くの魚種において、NPY、P物質、およびFMRFアミド-免疫陽性繊維の投射が認められ、これらの物質がD細胞の機能調節に関与していることが示唆された。シロサケ尾部神経分泌系の個体発生を追跡した結果、D細胞への神経支配は孵化後まもない段階で始まることが示唆された³⁸⁾。

以上、筆者の行った組織学的研究により初めて明らかになった様々な事実からは、尾部下垂体－尾部神経分泌系が浸透圧調節に関して明確に関与していることを示す結果は得られなかった。これらは尾部下垂体－尾部神経分泌系が浸透圧調節以外にも多機能的な役割を果たしている可能性を示唆するものと考察された。

4. 尾部下垂体研究・医学分野への発展

1990年代以降になると魚類尾部下垂体の機能を決定付ける画期的な新知見が出ないまま、研究も下火となっていった。その中で1998年、UT-IIの前駆体遺伝子が尾部下垂体－尾部神経分泌系を持たないカエルとヒトでクローニングされてから新展開を迎えることになった⁶⁾。1999年にAmesらがホ乳類のオーファン受容体(リガンドが同定されていない受容体＝孤児受容体)GPR-14の生理活性ペプチドをスクリーニングする際に、魚類のUT-IIが特異的作用を示すことを発見し、ヒトUT-IIをクローニングしたのである⁷⁾。更にUT-IIはエンドセリンIを大きく超える最強の血管収縮作用を示したことから一気に注目が集まった^{7, 39)}。UT-IIをサルに静脈投与すると末梢動脈の著明な収縮から循環虚脱が生じた³⁹⁾。心臓では心筋収縮力の顕著な抑制が起こることから病態生理学的な面から注目を集め、さらに研究が推し進められた。UT-IIの血中濃度が心不全⁹⁾、腎不全⁴⁰⁾、2型糖尿病^{41, 42)}で有意な増加が認められることが次々と判明したことからUT-IIは病理学的な側面からも注目を集めた⁴³⁾。現在は慢性疾患への応用を目指し、医薬品としてのUT-IIの非ペプチド性アゴニストおよびアンタゴニストの開発が進められている⁴⁴⁾。

5. 尾部下垂体の機能

それでは魚類における尾部下垂体－尾部神経分泌系の役割は何であろうか。尾部神経分泌系が多機能性を持っていることは、UT-I、UT-IIそれぞれの生理活性や局在が示しており、その中に浸透圧調節があることは揺るぎないと思われる。その一方で、尾部下垂体はカツオ、マグロのように尾が二叉型で遊泳力の強い魚種で発達が著しく、これらには脊椎尾部の椎体ごとに尾部下垂体が複数存在する例もある⁴⁵⁾。さらに遊泳のために尾を用いないタツノオトシゴ、ヨウジウオ、尾部が退化し舵の役割のみのマンボウ、クサビフグには尾部下垂体は見られない^{45, 46)}。これらの事実と尾部の運動筋の発達状態などから尾部の運動との関連を示唆した古い論文がある⁴⁷⁾。発表当初(1967)から現在まで尾部下垂体と運動との関わりを唱えた研究者は他にみあたらず、発表から50年以上も完全に無視され続けている。しかしながら、筆者の中では運動説が浮上してきている。CRFファミリーペプチドとしてのUT-Iは運動制御に

関わっているという知見は以前からあり、多様な生理活性の中の一つの可能性としては議論されていた⁴⁸⁾。そして最近になりUT-IIにはニジマスへの運動活性化作用があるという新知見⁴⁹⁾が出た。

筆者は魚類の①個体発生学的観点、および②系統発生学的観点から運動説を支持する仮説を持っている。①個体発生過程ではシロサケの場合、卵黄嚢が吸収され遊泳運動を開始する浮上期になって尾部下垂体の予定域に強いUTの免疫陽性反応が見られ、遊泳力が増して降海する時期になると尾部下垂体が形成される。この2つの結果は両方とも尾部の活発な運動と符合する³⁵⁾。さらにはシロサケ尾部の活発な運動は淡水から海水への移動という浸透圧の劇的な変化に遭遇するため、浸透圧調節も必須となる。②系統発生的な観点から尾部の血液循環をみていくなれば頭腎（間腎）の循環に主静脈が関わる進化段階の魚類に尾部神経分泌系が存在している。尾部下垂体の血管系は尾動脈→体節動脈→尾部下垂体→体節静脈→尾静脈→腎門脈の順となる。硬骨魚類では尾静脈の主流は腎臓には分枝せず、後主静脈に向かい、血液は静脈洞に戻る。軟骨魚類では尾静脈が左右に分岐して腎臓に入り腎門脈を形成している。循環先に後大静脈が出来てステロイド産成組織とカテコールアミン産生組織が集塊をなす両生類以上の進化段階になると尾部神経分泌系が無くなる。つまり心臓、腎臓を標的器官として直接的な血管分布を持つ硬骨魚に尾部下垂体が発達している。UT-IIは心筋の収縮力を保持し、心保護作用を持つこと⁵⁰⁾、腎臓の血行動態を改善し腎保護作用を持つこと⁴⁰⁾から「UT-IIが尾部の活発ないしは急激な運動に対応した血流制御に関わっており、UT-Iは拮抗的な活性によりUT-IIを制御している」と考えると系統発生学的見地からも説明がつく。結局、①個体発生、②系統発生の両視点からの考察は前述のすべての知見と符合してしまうのである。

尾部下垂体－尾部神経分泌系の機能を運動との関わりで解決できたとしても、大きな謎はまだ残されている。1980年代に明らかになった、UT-II陽性髄液接触ニューロンの存在意義と機能についてである^{51, 52)}。尾部では多くの細胞で共在しているUT-Iとは共在せず、UT-II抗体のみに陽性を示す脳脊髄液接触ニューロンが、第三脳室から脊髄尾部までの脊髄中心管上衣細胞にみられるという報告が多数あり、筆者もシロチョウザメ³³⁾、シロサケ³⁵⁾、イワナ³⁶⁾、ポリプテルス³⁴⁾（図2）で確認し報告している。脊髄中心管を介した脳と脊髄

の情報伝達が推測されたものの、続報も途絶えており未だに解明されていない。鳥類ではオプシン5というロドプシン類が脳室に突起を伸ばす髄液接触ニューロンで発現していることが確認され、鳥類の光周性を制御する脳深部光受容器として働いている事が証明された⁵³⁾。対する魚類のUT-II陽性髄液接触ニューロンはどのような役割を果たしているのか大変興味深いところではあるがUT-IIの生理活性と考え併せても整合性のある仮説すら見当たらない状況である。

6. 結論

近年の基礎研究ではアフリカツメガエルの硝子軟骨細胞にUT受容体が発現しているという報告があり⁵⁴⁾、筆者も着目している。しかしながら、UT受容体の局在とその機能が明確に結びつけられるような知見は得られておらず、これもまた尾部神経分泌系の多機能性を顕す一例である可能性が高い。最新の知見と合わせて考察してみても、尾部下垂体－尾部神経分泌系は尾部の活発な運動と関係しているという自らの仮説の方が核心に迫っているのではないかと感じている。

現在筆者は基礎研究を通じた歯科医学貢献という命題を研究の中心に置いており、ようやく成果もでてきている⁵⁵⁻⁵⁹⁾。尾部下垂体研究が歯科医学にも関わって来るならば前述の推測を検証する機会も出てくると思うのだが、はたしてその時は巡ってくるのであろうか。

いずれにしても、発見から200年以上も経過していながら、その明確な機能が確立されていない尾部下垂体－尾部神経分泌系は、いまだにとらえどころのない魚類特有の神経分泌系のままである。本流の自然科学的研究が衰退するなかで尾部下垂体研究が医学分野での貢献に繋がった点は非常に興味深いものであり、魚のしっぽとヒトの医薬品という取り合わせの妙には何とも不思議な気持ちにさせられている。

文献

- 1) Bern HA, Takasugi N. The caudal neurosecretory system of fishes. General and comparative endocrinology 1962; 2: 96-110.
- 2) Bern HA. The elusive urophysis—twenty-five years in pursuit of caudal neurohormones. American zoologist 1985; 25: 763-770.

- 3) Enami M. Studies in neurosecretion. II. Caudal neurosecretory system in the eel (*Anguilla japonica*) . Gunma J Med Sci 1955; 4 : 23-26.
- 4) Arsaky A. De piscium cerebro et medulla spinali: dissertatio inauguralis quam consensu illustris facultatis medicae Halensis: Typis Hendelianis; 1813.
- 5) Pearson D, Shively JE, Clark BR, Geschwind II, Barkley M, Nishioka RS, et al. Urotensin II: a somatostatin-like peptide in the caudal neurosecretory system of fishes. Proceedings of the National Academy of Sciences 1980; 77: 5021-5024.
- 6) Coulouarn Y, Lihmann I, Jegou S, Anouar Y, Tostivint H, Beauvillain JC, et al. Cloning of the cDNA encoding the urotensin II precursor in frog and human reveals intense expression of the urotensin II gene in motoneurons of the spinal cord. Proceedings of the National Academy of Sciences 1998; 95: 15803-15808.
- 7) Ames RS, Sarau HM, Chambers JK, Willette RN, Aiyar NV, Romanic AM, et al. Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14. Nature 1999; 401: 282.
- 8) Cheung BM, Leung R, Man YB, Wong LY. Plasma concentration of urotensin II is raised in hypertension. Journal of hypertension 2004; 22: 1341-1344.
- 9) Richards AM, Nicholls MG, Lainchbury JG, Fisher S, Yandle TG. Plasma urotensin II in heart failure. The Lancet 2002; 360: 545-546.
- 10) Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Satoh F, Ito S, et al. Role of urotensin II in patients on dialysis. The Lancet 2001; 358: 810-811.
- 11) Favaro G. Contributi allo studio morfologico dell'ipofisi caudale (rigonfiamento caudale della midolla spinale) dei Teleostei. Mem. R. Accad. Naz. Lincei, Cl. 1925; 1 : 6 .
- 12) Dahlgren U. The electric motor nerve centers in the skates (Rajidae) Science 1914; 40: 862-863.
- 13) Speidel CC. Gland cells of internal secretion in the spinal cord of skates. Papers Dpt Marine Biol Carnegie Inst Wash 1919; 13: 1 -31.
- 14) Speidel CC. Further comparative studies in other fishes of cells that are homologous to the large irregular glandular cells in the spinal cord of the skates. Journal of Comparative Neurology 1922; 34: 303-317.
- 15) Enami M, Miyashita S, Imai K. Studies in neurosecretion IX. Possibility of occurrence of a sodium regulating hormone in the caudal neurosecretory system of teleosts. Endocrinologia Japonica 1956; 3 : 280-290.
- 16) Sano Y, Hartmann F. On dissection experiments on the caudal neurosecretory system of *Tinca vulgaris* (with reference to Reisner's fiber) . Zeitschrift fur Zellforschung und mikroskopische Anatomie (Vienna, Austria : 1948) 1959; 50: 415-424.
- 17) Yagi K, Bern HA. Electrophysiologic indications of the osmoregulatory role of the teleost urophysis. Science 1963; 142: 491-493.
- 18) Fridberg G, Bern HA. The urophysis and the caudal neurosecretory system of fishes. Biological Reviews 1968; 43: 175-199.
- 19) Lacanilao F. The urophysial hydrosmotic factor of fishes: II. Chromatographic and pharmacologic indications of similarity to arginine vasotocin. General and Comparative Endocrinology 1972; 19: 413-420.
- 20) Bern H, Lederis K. A reference preparation for the study of active substances in the caudal neurosecretory system of teleosts. The Journal of endocrinology 1969; 45: Suppl: xi-xii.
- 21) Lederis K. Chemical Properties and the Physiological and Pharmacological Actions of Urophysial Peptides. American Zoologist 1977; 17: 823-832.
- 22) Ichikawa T. Acetylcholine in the urophysis of several species of teleosts. General and comparative endocrinology 1978; 35: 226-233.
- 23) Ichikawa T, Lederis K, Kobayashi H. Primary structures of multiple forms of urotensin II in the urophysis of the carp, *Cyprinus carpio*. General and comparative endocrinology 1984; 55: 133-141.
- 24) McMaster D, Lederis K. Isolation and amino acid sequence of two urotensin II peptides from *Catostomus commersoni* urophyses. Peptides 1983; 4 : 367-373.
- 25) Lederis K, Letter A, McMaster D, Moore G, Schlesinger D. Complete amino acid sequence of urotensin I, a hypotensive and corticotropin-releasing neuropeptide from *Catostomus*. Science 1982; 218: 162-165.
- 26) Ichikawa T, McMaster D, Lederis K, Kobayashi H. Isolation and amino acid sequence of urotensin I, a vasoactive and ACTH-releasing neuropeptide, from the carp (*Cyprinus carpio*) urophysis. Peptides 1982; 3 : 859-867.
- 27) Marshall WS, Bern HA. Active chloride transport by the skin of a marine teleost is stimulated by urotensin I and inhibited by urotensin II. General and Comparative Endocrinology 1981; 43: 484-491.
- 28) Larson BA, Bern HA, Lin RJ, Nishioka RS. A double sequential immunofluorescence method demonstrating the co-localization of urotensins I and II in the caudal neurosecretory system of the teleost, *Gillichthys mirabilis*. Cell and Tissue Research 1987; 247: 233-239.
- 29) Fisher AWF, Wong K, Gill V, Lederis K. Immunocytochemical localization of urotensin I neurons in the caudal neurosecretory system of the white sucker (*Catostomus*

- commersoni*) . Cell and Tissue Research 1984; 235: 19-23.
- 30) Yulis CR, Lederis K, Wong K-L, Fisher AWF. Localization of urotensin I- and corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in the central nervous system of *Catostomus commersoni*. Peptides 1986; 7: 79-86.
 - 31) Yamada C, Owada K, Ichikawa T, Iwanaga T, Hideshi K. Immunohistochemical Localization of Urotensins I and II in the Caudal Neurosecretory Neurons of the Carp *Cyprinus carpio* and the Sharks *Heterodontus japonicus* and *Cephaloscyllium umbratile*. Archivum histologicum japonicum 1986; 49: 39-44.
 - 32) Yamada C, Yamada S, Ichikawa T, Kobayashi H. Immunohistochemical localization of urotensin I and other neuropeptides in the caudal neurosecretory system of three species of teleosts and two species of elasmobranchs. Cell and Tissue Research 1986; 244: 687-690.
 - 33) Oka S, Honma Y, Iwanaga T, Fujita T. Immunohistochemical demonstration of urotensins I and II in the caudal neurosecretory system of the white sturgeon, *Acipenser transmontanus* Richardson. Biomed Res 1989; 10: 329-340.
 - 34) Oka S, Chiba A, Honma Y. Immunohistochemical Distribution of Urotensins I and II in the Central Nervous System of the Senegal Bichir, *Polypterus senegalus*. Zoological science 1995; 12: 311-315.
 - 35) Oka S, Chiba A, Honma Y, Iwanaga T, Fujita T. Development of the caudal neurosecretory system of the chum salmon, *Oncorhynchus keta*, as revealed by immunohistochemistry for urotensins I and II. Cell and Tissue Research 1993; 272: 221-226.
 - 36) Oka S, Honma Y, Iwanaga T, Fujita T. Immunohistochemical demonstration of urotensins I and II in the caudal neurosecretory system of the Japanese charr, *Salvelinus leucomaenis*, retained in sea water. Japanese Journal of Ichthyology 1990; 36: 432-438.
 - 37) Oka S, Chiba A, Honma Y. Structures immunoreactive with porcine NPY in the caudal neurosecretory system of several fishes and cyclostomes. Zoological science 1997; 14: 665-669.
 - 38) Oka S, Chiba A, Honma Y. Ontogenetic development of the caudal neurosecretory system in the chum salmon, *Oncorhynchus keta*, with regard to its ultrastructural changes and with relation to neuropeptide Y-immunoreactive fibers. Zoological science 2000; 17: 103-109.
 - 39) Douglas SA, Dhanak D, Johns DG. From 'gills to pills': urotensin-II as a regulator of mammalian cardiorenal function. Trends in Pharmacological Sciences 2004; 25: 76-85.
 - 40) Ravani P, Tripepi G, Pecchini P, Mallamaci F, Malberti F, Zoccali C. Urotensin II is an inverse predictor of death and fatal cardiovascular events in chronic kidney disease. Kidney international 2008; 73: 95-101.
 - 41) Suguro T, Watanabe T, Ban Y, Kodate S, Misaki A, Hirano T, et al. Increased human urotensin II levels are correlated with carotid atherosclerosis in essential hypertension. American journal of hypertension 2007; 20: 211-217.
 - 42) Totshune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Ito S, Murakami O. Increased plasma urotensin II levels in patients with diabetes mellitus. Clinical Science 2003; 104: 1 - 5 .
 - 43) Ong KL, Lam KS, Cheung BM. Urotensin II: its function in health and its role in disease. Cardiovascular drugs and therapy 2005; 19: 65-75.
 - 44) Vaudry H, Leprince J, Chatenet D, Fournier A, Lambert DG, Le Mével J-C, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCII. Urotensin II, Urotensin II-Related Peptide, and Their Receptor: From Structure to Function. Pharmacological Reviews 2015; 67: 214-258.
 - 45) 浜名, 耕二 . 魚類の Neurophysis spinalis caudalis について . 京都府立医科大学雑誌 1962; 71:
 - 46) 榎並仁 . 神経分泌序説 : 協同医書出版社 ; 1957.
 - 47) Honma Y, Tamura E. Studies on Japanese chars of the genus *Salvelinus*: IV. The caudal neurosecretory system of the Nikkô-iwana, *Salvelinus leucomaenis pluvius* (Hilgendorf) . General and Comparative Endocrinology 1967; 9: 1 - 9 .
 - 48) Lovejoy DA, Balment RJ. Evolution and Physiology of the Corticotropin-Releasing Factor (CRF) Family of Neuropeptides in Vertebrates. General and Comparative Endocrinology 1999; 115: 1 -22.
 - 49) Vanegas G, Leprince J, Lancien F, Mimassi N, Vaudry H, Le Mével J-C. Divergent cardio-ventilatory and locomotor effects of centrally and peripherally administered urotensin II and urotensin II-related peptides in trout. Frontiers in neuroscience 2015; 9: 142-142.
 - 50) Carmine Z, Mallamaci F. Urotensin II: a cardiovascular and renal update. Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2008; 17: 199-204.
 - 51) Yulis CR, Lederis K. Extraurophyseal distribution of urotensin II immunoreactive neuronal perikarya and their processes. Proceedings of the National Academy of Sciences 1986; 83: 7079-7083.
 - 52) Yulis CR, Lederis K. Occurrence of an anterior spinal, cerebrospinal fluid-contacting, urotensin II neuronal system in various fish species. General and Comparative Endocrinology 1988; 70: 301-311.
 - 53) Nakane Y, Ikegami K, Ono H, Yamamoto N, Yoshida S, Hirunagi K, et al. A mammalian neural tissue opsin (Opsin 5) is a deep brain photoreceptor in birds. Proceedings of the National Academy of Sciences 2010; 107: 15264-15268.
 - 54) Konno N, Fujii Y, Imae H, Kaiya H, Mukuda T, Miyazato

- M, et al. Urotensin II receptor (UTR) exists in hyaline chondrocytes: a study of peripheral distribution of UTR in the African clawed frog, *Xenopus laevis*. Gen Comp Endocrinol 2013; 185: 44-56.
- 55) Kameda T, Ohkuma K, Oka S. Polytetrafluoroethylene (PTFE) : A resin material for possible use in dental prostheses and devices. Dental Materials Journal 2018; 38 (1) , 136-142.
- 56) Kameda T, Oka S, Morozumi Y, Terada K, Toyama A, Ohkuma K, et al. Intraoral electric potential via oral bacterial power generation —A novel mechanism of biofilm formation. Dental Materials Journal 2017; 36 (6) , 822-833.
- 57) Oka S. Potential synergistic effects of a mixture of mineral trioxide aggregate (MTA) cement and *Bacillus subtilis* in dental caries treatment. Odontology 2018; 106: 46-55.
- 58) Oka S, Sasagawa I, Ishiyama M. Histochemical and immunohistochemical examination of odontoblasts (petroblasts) in petrodentine formation of lungfish. Archives of Oral Biology 2017; 83: 222-229.
- 59) Sasagawa I, Ishiyama M, Yokosuka H, Mikami M, Oka S, Shimokawa H, Uchida T. Immunolocalization of enamel matrix protein-like proteins in the tooth enameloid of spotted gar, *Lepisosteus oculatus*, an actinopterygian bony fish Connective Tissue Research, 2019. in press.
- <https://doi.org/10.1080/03008207.2018.1506446>