

〔総 説〕

## 松果体と免疫機序と癌との関連についての研究—歴史的展望

### 3. 副腎、腎-心血管系、分子生物学と関連して

加 地 隆<sup>1)</sup>, 加 地 暉<sup>2)</sup>

#### 要 旨

最初に松果体ホルモンのメラトニンは副腎髄質オピオイドペプチド免疫反応性を増加させ、副腎髄質はメチルコラントレン誘発肉腫の発生・成長に抑制効果を及ぼすという著者らの動物実験結果を、次にメラトニンの高分泌レベルが乳癌の低発生率と一致するというコホート研究結果を紹介した。ヒト遺伝子が解読された1991-2003年には「自然免疫とToll様受容体を介する細胞感覚機能の関連性」と「免疫抑制機能を持ち、対癌免疫を抑制し得る制御性Tリンパ球」が発見された。一方、SARS流行に関する研究で、コロナウイルスの感染過程に血管壁のアンギオテンシン変換酵素分子が受容体として関与することが発見された。この分子が関わる身体機序と松果体機能との関係は古くからの大問題であり、その歴史は松果体の生体防御機能における役割を理解する上で有意義と思われた。故に松果体ホルモンと水・電解質代謝、暑さへの順応など腎-心臓-血管系制御機序との関係に関する古くからの研究、およびより新しいメラトニン受容体、自律中枢、脳室周囲器官、脳の水分含量等に関する研究結果を通覧した。これらの研究から、Kチャネル、アクアポリンおよびメラトニン膜レセプターの分子構造解明のような新発見が続いた。痛みとその遺伝子、特にGCH1等のBH4関連分子機序、更に制御性Tリンパ球の機能調節、免疫細胞と遺伝子の関連研究、制御性Tリンパ球に関する分子生物学的研究の新しい進歩にも言及した。

キーワード：アンギオテンシン SARS コロナウイルス NO 痛み 制御性Tリンパ球

#### A. はじめに

本総説の前2編<sup>1,2)</sup>では脳内の内分泌腺である松果体に関し、癌や種々の感染症に対する生体防御機構の一環としての免疫機序との関連について一部を述べた。また第2編においては松果体とアミン内分泌細胞、とくに副腎髄質について、メチオニンエンケファリン(met-ENK)などのオピオイドペプチドやBH4、およびそれらと免疫・癌との関連を含めて述べた。免疫学も腫瘍学も膨大な研究分野であり、ここでは前2編と同様に特に著者らが過去に何らかの研究上の関わりをもった問題を中心に述べさせて頂きたい。

著者らは1993年の日本解剖学会総会や1995年のメラトニンに関する国際シンポジウムにおいて「副腎髄質と松果体は腫瘍抑制性器官か？」という問題について、弘前大学での共同研究による初期の実験結果と共に発表し

た<sup>3,4)</sup>。ただし、この問題提起はあくまでも医学的形態生理学の立場からのものであり、ホルモンの臨床薬理学的応用に関しては専門家による注意深い検討と配慮が必要であろう。ともあれ、メチルコラントレンによる肉腫誘発におよぼす副腎髄質の抑制作用の研究は、その後柳澤によって進められ、髄質組織の除去および移植やアドレナリンの効果が認められた(1996, 2005年)<sup>5,6)</sup>。一方、副腎髄質のmet-ENK量が日内暗期で増加、松果体除去頭蓋内対照手術でさらに増加、連続照明で減少すること、この照明効果はメラトニン投与により消失し、むしろ増加する明瞭な変化を示すことが、木村によりゴールデンハムスターを用いることによって明示された(1996年)<sup>7)</sup>。

met-ENKの癌免疫療法に関する研究はin vitroでの実験も含めて盛んに行われている<sup>8,9)</sup>。met-ENK自体は循環中では不安定である一方、プロエンケファリンAが

1) 〒036-8228 青森県弘前市樹木4-1-21

2) 東北女子大学家政学部健康栄養学科 (〒036-8530 青森県弘前市清原1-1-16)

ヒトの血液中や髄液中に検出されている<sup>10)</sup>。従って、副腎髄質（および下垂体前葉や脳）由来のエンケファリン前駆物質が機能的意義をもつことはあり得ると考えられる。実際にMelanderら（2015年）は、血中met-ENK前駆ペプチドが低レベルの女性では、高レベルの女性に比べて後の乳癌発生率が高いことを報告している<sup>11)</sup>。

このように大人数のヒトを被験者とした癌に対する予防医学的観点からの研究が近年盛んに行われており、メラトニンと乳癌の発生頻度との間の関連を調べた先駆的研究論文も幾つかある。その中から、著者らによる中年期のメラトニン作用（2006年）<sup>12)</sup> および第1編<sup>1)</sup>で述べた乳癌に対するメラトニンの抑制効果についての研究<sup>13, 14)</sup>に関連するSchernhammerらの2008年論文<sup>15)</sup>の要約を以下に述べる：「閉経後の女性3966人のコホート研究：メラトニン代謝産物の夜間尿中排泄量を測定・追跡調査し、メラトニン測定値が最高値側の992人では40人なのに対して最低値側の992人では56人と、メラトニン高値側で乳癌がより低頻度に発生した。結論—夜間の血中メラトニンレベルと浸潤性乳癌発生の間には有意の逆相関関係がある。」

一方、医学・生物学の分野では、1991年から2003年までにヒトの遺伝子解読という大きな出来事があり、関連して免疫学にも大きな発見と進歩があった。その1つは「Toll-様受容体（Toll-like receptor（略称TLR））の発見と細胞の感覚機能の自然免疫における役割の解明」であった。古くからグラム陰性細菌細胞壁構成成分のリポ多糖は内毒素として哺乳動物体内で発熱、ショックその他の症状を起こす物質として知られてきた。一方、1996年にHoffmannとLemaitreらはショウジョウバエのToll遺伝子がカビ（真菌）の感染防御に重要であることを発見した<sup>16)</sup>。翌年にMedzhitovとJanewayらはヒトのTLRmRNAが主にリンパ組織で発現することを報告<sup>17)</sup>。1998年にBeutlerとPoltorakらはTLR4遺伝子変異マウスを用いて、リポ多糖がマウス大食細胞のToll様受容体（TLR4）によって認識されることを解明した<sup>18)</sup>。その後の研究で、TLRはリガンドとの結合によって大食細胞内に強い活性化刺激を伝達し、生体防御の初期反応に重要であることが解明された<sup>19, 20, 21)</sup>。2011年にホフマンとボイトラーはこの研究により、第1編で紹介した樹状細胞研究者のシュタインマンと共にノーベル賞を受けた。また1995年、2001年には、坂口らが自己免疫、腫瘍免疫、移植免疫とも関係する「制御性Tリンパ球（略称Regulatory T cell、T-reg細胞）を発見した<sup>22, 23)</sup>。T-reg細胞は免疫反応に対し抑制作用を及ぼす重要なリンパ球とみなされた。さらにX染色体に関係するヒトのX-linked

syndromeがFOX P3の変異で起こる<sup>24)</sup>こと、T-reg細胞の発達に転写因子Fox p3が重要<sup>25)</sup>であることなども解明され、T-reg細胞の分子的基盤と癌治療など様々な応用研究<sup>26)</sup>も含めて国際的に高く評価された。

## ○コロナウイルス感染症と関係して

2002-3年にコロナウイルス感染の大流行があり、この呼吸器疾患は重症急性呼吸器症候群（Severe acute respiratory syndrome, SARS）、その病原ウイルスはSARS-CoVと呼ばれた<sup>27)</sup>。さらに2019年の終わり頃から再びコロナウイルス（SARS-CoV-2と命名）感染の大流行が起こり、世界中に莫大な数の死者を出すなど、この問題の解決は医学関係者にとって急を要する重大課題となった。

### 1. アンギオテンシン\*変換酵素（Angiotensin converting enzyme, ACE）とSARS-CoV

ACE1と2についての研究経緯などを含む若干の説明は、図（ボックス）1を参照されたい。ACE2はSARS-CoVのスパイク蛋白質との結合力が強く、そのヒトや動物体内への侵入時に実際上の受容体となっていることが明らかにされた。ACE2は微小血管で産生されるため、微小血管分布の最も多い肺や小腸（および心臓・肝臓・腎臓）などにこのウイルス受容体が多く、それらの近辺でウイルス増殖の可能性が高いと考えられ、とくに肺胞に感染が広がれば肺水腫や急性肺不全などの重篤な病変が起こると考えられている。

2. 近年 癌治療とも関連して問題になっているサイトカインストームという免疫関連の有害現象<sup>34)</sup>または過度の炎症反応<sup>35)</sup>が、コロナウイルス感染の重篤性にも一部関与する可能性が推測され、検査成績から必要と見なされる症例では免疫抑制剤（糖質ステロイド）の使用が認められている<sup>35)</sup>。また癌治療の際のサイトカインストームに対しては、心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）が防止効果を及ぼすことも報告されている<sup>36)</sup>。しかし、この問題についてはまだ研究・議論中であり、ここでは文献紹介にとどめる。

以上に述べたことは松果体研究の古くからの大きな流れである「松果体と副腎皮質、水・電解質代謝、レニン-アンギオテンシン系との機能的関連」と関係する。またそのような両者と免疫系の三者間にも関連があるとすると、図（ボックス）2に示したように妥当性があると思われる。このように循環器系の調節に関与する分子がウイルス感染症の病理や生体防御機構にも関係するので、関連分野の情報をここで一括提示し、「松果体ホルモンは免疫系を含む生体防御または内外環境変化への

\*Angioの日本語呼称はアンギオともアンジオともされるが、ここではアンギオを用いる。

### 図 (ボックス) 1. アンギオテンシン変換酵素 (ACE) と SARS-CoV 感染

- 肝細胞などに由来する血中アンギオテンシノーゲンは、腎臓の糸球体傍細胞から血中に分泌されるレニンの作用によりアンギオテンシンIとなる。このペプチドは、主に小血管（最多部位は肺、次いで腸管）の内皮で産生されたACE1（短い細胞質内端部と細胞膜貫通部をもつ細胞外酵素）によって、アンギオテンシンIIに変換される。このペプチドは細動脈を収縮させ、ノルアドレナリンの4倍以上の強力な血圧上昇を起こし、他にもアルドステロン分泌促進などの多様な作用を介して腎糸球体濾過量を減少させる。脳に対しても、最後野には血圧上昇、脳弓下器官、終板器官には飲水反応などの効果を及ぼす。アンギオテンシンIIは半減期1-2分で、短時間後にはACE2（ACE1と同様の付属部分をもつ細胞外酵素）によって血管拡張作用と抗増殖作用をもつアンギオテンシンIIIに変換される<sup>28)</sup>。
- 1) SARS第1次流行直前の2002年にPenningerグループのCrackowerら<sup>29)</sup>による遺伝子関連論文が発表された。結果の要約：(1) ace2遺伝子が高血圧ラットのX染色体上に存在した。(2) マウスのace2を標的とする破壊により、重篤な心臓収縮障害、アンギオテンシンIIレベルの上昇、心臓の低酸素誘発遺伝子群発現増加や心臓の形態形成異常が起きた。結論としてace2は心機能の本質的制御役と見なされた。  
2) Harvard 大学Liらはコロナウイルスのスパイク蛋白質の機能的受容体がACE-2であることをNature誌に発表した<sup>30)</sup>。  
3) その後の研究<sup>31)</sup>をもとに、2005年にPenningerグループのKuba、Imai、Raoらは、ノックアウトマウスをも用いた遺伝子的実験方法により、特にSARS-CoVのスパイク蛋白質の注射がin vivoでの急性肺不全を悪化させること、その悪化がレニン-アンギオテンシン系経路の阻止により抑制され得ること等から、ACE2がSARS-CoVの侵入時受容体であり、肺水腫と急性肺不全に対する抑制性制御役であることを示し、SARS感染病理と重要な関連を有することを報告した<sup>32)</sup>。
- 2020年にWrappらは、ACE2との結合力はSARS-CoVに比較してSARS-CoV2で~10-20倍高いことを報告した<sup>33)</sup>。

### 図 (ボックス) 2. 松果体ホルモンと心臓 - 血管系と免疫の間の関連性

#### 1. 情報伝達機序のセカンドメッセンジャーにcGMPを用いる群

・生物学的活性物質名

- ①メラトニン（松果体ホルモン）<sup>38, 39)</sup>
- ②心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）<sup>40)</sup>
- ③NO<sup>41, 42)</sup> <sup>a</sup>
- ④アンギオテンシンII<sup>b</sup>
- ⑤リポ多糖（LPS）<sup>46)</sup> <sup>c</sup>、Phytohaemagglutinin（PHA）<sup>47)</sup> <sup>d</sup>

・群の属性：水・電解質代謝、循環器系や免疫系と関係がある。

<sup>a</sup> 気体であり、血管に対し弛緩・拡張作用を及ぼす。受容体のGuanylate cyclase中の鉄原子と結合することによってcGMPを増加させる。狭心症発作の治療薬<sup>43)</sup>としてニトログリセリンが使われていたが、その心臓血管拡張作用の有効成分がNOであった。また大食細胞はNOを使って細菌や癌細胞を殺す<sup>44)</sup>。神経系では直接または間接に神経伝達に関与する。末梢では非adrenergic、非cholinergicの伝達物質様、脳ではNMDA（N-methyl-D-aspartate）受容体に作用するグルタメート作用を仲介する。また脳卒中のような血管性発作後の過剰放出は神経損傷の主要部分を説明するらしい。NOの作用機序の詳細は文献<sup>45)</sup>を参照。痛みとの関係は後述する。<sup>b</sup> AT<sub>2</sub>受容体の活性化はNOの増加を介してcGMPを増加させる<sup>28)</sup>。

<sup>c</sup> グラム陰性細菌の表層成分 <sup>d</sup> 植物性凝集素 <sup>c, d</sup> 実験的にリンパ球の活性化を起こす。

#### 2. プロスタグランジン（主にPGE）<sup>28, 38, 39, 48)</sup>

- ・産生がメラトニンによって抑制され、メラトニンの作用機序の1つに含まれる。
- ・産生部位は血管と関係が深く、血小板や血液凝固に対する作用もある。
- ・脳内での産生は発熱とも関係して、体温調節に関与するとされる。
- ・作用が炎症の4徴候（発赤・発熱・腫脹・疼痛）とも関係が深く、防御反応と関係する。

対処にいかに関与するか？」という問題<sup>37)</sup>についての理解を深めることを目的として、本総説第3編をまとめさせて頂きたい。

### B. 松果体ホルモンと水・電解質代謝、 腎・循環器系との関連

#### a. 水・電解質代謝、腎・循環器系とホルモンの関係

図 (ボックス) 3に1960年代初期迄の研究史について概説した。詳細は専門書<sup>28, 48, 49)</sup>を参照されたい。

#### b. 水・電解質代謝、腎・循環器系と松果体との関係

松果体機能と医学的意義探究の歴史の中で特に関心を集めてきた問題として、松果体の交感神経支配の解明(Kappers, 1960)<sup>54)</sup>とも関わる水・電解質代謝、腎・循環器系との関連の問題が1950年代末頃からあった。メラトニンやセロトニンが松果体ホルモンとして認められる以前から、松果体にはアルドステロン産生促進作用をもつ脂溶性物質の存在あるいは松果体抽出物の血圧低下作用などが度々報告されていた(Farrelら, 1959)<sup>55)</sup>;総説: Kachi, 1987<sup>38)</sup>。アルドステロンは副腎皮質球状層(zona



glomerulosa) から分泌され、尿等の排泄物からのNa<sup>+</sup>再吸収および、腎尿細管でのK<sup>+</sup>とH<sup>+</sup>の排泄を起こすので、アルドステロン分泌促進性脂溶性松果体抽出物は‘adrenoglomerulotropin’<sup>55)</sup>とも呼ばれた。しかし否定的な報告もあり、またメラトニンや類似物質がその作用を

もつ可能性も示唆され、未解決問題として残された(総説<sup>38, 56, 57, 58, 59)</sup>参照)。

この問題に関する多角的・実証的研究はその後長年にわたり継続された。概略は表1と図(ボックス)3と4を参照されたい。

表1. 松果体と水・電解質・循環器系との関係—初期の研究から

年	著者と報告内容
1923	Walter <sup>60)</sup> : 病理解剖学的研究。松果体細胞の肥大は脳腫瘍や循環器疾患症例のような脳圧症候群に導く頭蓋内循環障害と関連していた。
1959	Farrel <sup>55)</sup> : イヌ松果体の脂質性抽出物投与によるアルドステロンの分泌増加を認め、松果体から副腎皮質球状層刺激ホルモン (glomerulotropin) が分泌されるとした。
1961	Panagiotis と Hungerford <sup>61)</sup> : 食塩欠乏食飼育ラットの松果体脂質滴量が著明に減少し、副腎皮質球状層 (zona glomerulosa) が拡大することを認めたが、松果体除去は球状層の拡大を阻止しなかった。
1965	Quay <sup>62)</sup> : Na欠乏食飼育ラットで、松果体除去が脳のK量を減少*させた。
1965	Clementiら <sup>63)</sup> : アルドステロンまたはレセルピン投与により松果体交感神経終末小胞内の顆粒が著減・枯渇した。
1968	Wurtman, Axelrod と Kelly <sup>64)</sup> : “The Pineal” を出版 <sup>a)</sup> 。
1969	Antón-Tay と Wurtman <sup>65)</sup> : ラット 全身投与メラトニン- <sup>3</sup> Hの取り込みは脳内では視床下部で最高、次が延髄-橋。脳室内投与では視床下部で最高、次が中脳だった。
1969	Quay <sup>66)</sup> : 環境適応における松果体の役割に関する総説で、上記K量減少*効果が脳内では脳内のみ検出され、脳内他部位では検出されないことを強調。松果体ホルモンが関与する役割においてグリア細胞等が重要との仮説を提唱。他の研究者による松果体除去ラット視床下部の多数ニューロンの細胞核サイズ増加報告も紹介。
1973/74	Ulrichら <sup>67)</sup> 、1975, 1978 Nirら <sup>68, 69)</sup> : ラット 高温環境によるメラトニン合成酵素活性の低下を報告。Ulrichらの論文は「メラトニン合成は光と温度の両因子により異なる機序で調節される」との仮説を支持。
1974	Quay <sup>70)</sup> : “Pineal Chemistry” を出版 <sup>c)</sup> 。
1974-7	Suzuki Y と Ito T <sup>71)</sup> , Kachi T と Ito T <sup>72)</sup> : マウス モノアミン枯渇薬のレセルピン投与や交感神経節除去等が、松果体細胞や脈絡叢上皮細胞のグリコゲン増加を起し機能低下を示唆 <sup>d)</sup> 。
1976-7	Kachi と Quay: 米国 Wisconsin 大学近辺の自然環境での野生マウスを用いた研究。日内変動、日照時間の季節変動とは別に、厳しい寒さや暑さの時期にグリコゲン増加 (松果体機能低下を示唆) を認めた。同様の増加は後に33℃の実験室で飼育した日本産実験用 dd マウスでも確認。冬季には脈絡叢などでもグリコゲンが増加した。(厳冬期野生マウスでは冬眠と類似の torpor という状態になるという。)(この2峰性年内変動 <sup>e)</sup> の論文は1984年のJ. Pineal Res. 誌 創刊号に掲載された <sup>74)</sup> 。)
1977-9	Arendtら: Basle (バーゼル、スイス) でのヒトにおける血中メラトニンレベルの年内変動調査結果を報告 <sup>75, 76)</sup> f)。
1982	Harlowら <sup>78)</sup> : 松果体除去1年後のRichardson地リスは、酸素消費増、体温上昇、高温環境下での、死を含む、より大きなストレス徴候・症状を示した。

a 松果体に関する包括的な著書。Axelrodは1970年のノーベル賞を受賞。メラトニン-<sup>3</sup>Hをネコに投与して全身の組織分布を調べ、虹彩、副腎、腎臓などにその高濃度分布を認める<sup>b)</sup>など、本総説の内容とも関係する貴重な多くの記載が納められている。

b <sup>3</sup>H-melatonin取り込みレベルの概略は、①松果体 ②虹彩・卵巣 ③下垂体・交感神経幹 ④精巣・甲状腺・副腎・腎・子宮 ⑤膀胱・唾液腺・脾臓・心臓・皮膚・脳の前であった<sup>64)</sup>。その後、in vitroで<sup>125</sup>I-メラトニンを用いた方法により、詳細な研究が進められた。

c 松果体の化学に関するその詳細な著書の中で、松果体ホルモンの標的として、全身の中で脳、視床下部、脳幹内のグリア細胞-神経細胞、リズム性、代謝性および輸送性機序に一次的な影響を及ぼすというモデルを示している。また病理学的文献の中では、Walter論文<sup>60)</sup>の重要性を指摘している。

d 松果体細胞のグリコゲン量が機能活性を反映することなどから、デオキシグルコース法によるグルコース取り込み量の測定が松果体機能研究にも利用されるようになった<sup>73)</sup>。

e 著者のコメント: この自然状態下での年内変動の結果は、松果体活動が日内時間や明暗以外に、温度によっても明瞭な影響をうけることを示していた。従ってAdrenoglomerulotropinの実在性や血圧との関連性とは別に、暑さ(酷暑)への順応、水・電解質代謝や循環系を含む問題と松果体機能との関連の研究も有意義と考えられた。

f 著者のコメント: このヒトでの調査は、メラトニン分泌量年内変動研究の草創期の研究で、個人差が指摘されており、また酷暑の影響を調べた研究ではなく、小動物の結果との比較もできない。しかしArendtは1985年に各種哺乳動物のメラトニンリズムに関する詳細な総説を出版している<sup>77)</sup>。その後 ヒトのメラトニン分泌量は測定法等の種々の改良も行われている。医学的には、松果体ホルモンは明暗環境や時間生物学・医学ばかりでなく、「熱中症」問題や低体温医療などとの関連からの検討も有意義であろう。環境との関係を検討する場合には、松果体や副腎には大きな種差があり、また体サイズ、生態や調節機序の違いもあるので注意を要する。

### 図(ボックス) 3. 水・電解質代謝、腎・循環器系と化学伝達物質—研究の歴史

1. 1960年代初期迄<sup>49)</sup>：1898年にTigerstedtとBergmannがレニンを発見。1930-40年代に腎血管性高血圧モデル動物での実験が行われ、1939-40年に血漿中からアンギオテンシンが発見された。1940年代までの基礎的研究をもとに、1953年にはSimpsonとTaitらによりアルドステロンが発見された<sup>50)</sup>。次いで1955-6年にConnにより、熱帯のような暑さへの順応における塩分の体内保持なども関連して、原発性アルドステロン症の最初の症例が報告された<sup>51)</sup>。さらにアンギオテンシン変換酵素の発見、アンギオテンシンIは不活性で同IIが活性型であるなど腎・副腎と高血圧との明瞭な関係が解明され、1960年にはアンギオテンシンIIがアルドステロン分泌を促進することが証明された。
2. 心臓の内分泌機能：1950-60年代に心房細胞が内分泌細胞のように顆粒を含むことが発見され、1980年代に心筋細胞とくに心房細胞でホルモン性の利尿物質が産生・分泌されることが発見された。心房性ナトリウム利尿ペプチド(Atrial natriuretic peptide, ANP)と命名され、日本人研究者も重要な貢献をした。ANPは心筋細胞の伸展により放出され、末梢血管の拡張およびバゾプレシン、アルドステロンやカテコールアミンの分泌阻害などによるレニン-アンギオテンシン系の活性制御を含む様々な循環調節作用を有することが解明された(詳細はCantinとGenestの総説<sup>40)</sup>を参照されたい)。また最近、甲状腺傍小胞細胞から分泌されるホルモンのカルシトニン心房細胞が産生・傍分泌することが発見され、このホルモンと心房細胞さらには脳卒中との関連が追究されている<sup>52, 53)</sup>。

### 図(ボックス) 4. 松果体ホルモンと副腎、水・電解質代謝、循環系との関連研究と発展—とくにQuay、BanerjiとKachiのグループによる協同研究と関連して

1. 1979年頃からラットやハムスター副腎髄質腺細胞や神経終末の微細構造に及ぼす日内時間、頭蓋内対照手術と松果体除去の影響に関する論文を多数出版(総説<sup>79)</sup>を参照)。
2. 1982年Armstrongら<sup>58)</sup>とJohnson<sup>59)</sup>が図4の表題と関連する総説を出版。
3. 1983年Quay論文：ハムスターでのメラトニン30日間連日投与は、髄液を産生する脈絡叢上皮細胞におけるミトコンドリアや微絨毛などの機能関連構造サイズを増加させた<sup>80)</sup>。またハムスターやモルモットでのメラトニン大量長期間投与は眼球重量、眼房水や水晶体水分含量を増加させた。結果から、ヒトでメラトニンを大量・長期間投与する場合には、眼圧測定などによる副作用への注意が必要ともコメントしている<sup>81)</sup>。
4. 1986年BanerjiとQuay論文：ハムスター副腎髄質ドーパミン-β-水酸化酵素活性に対するメラトニンの抑制効果を報告<sup>82)</sup>。
5. 1987年Kachi：Pineal Research Reviews誌に総説「自律系に及ぼす松果体の作用」を出版<sup>38)</sup>。  
主要内容：松果体の各種自律機能への作用、松果体から自律系の各レベル(中枢・末梢・効果器)への影響や作用の特徴として協力的修飾作用仮説を提唱。セロトニン性機構、cGMP、PGEやCa<sup>++</sup>などを介する作用機序、さらにメラトニン受容体などに関するより多くのデータの必要性などについて論述。
6. 1988-90年以後、メラトニン受容体が<sup>14</sup>C-や<sup>125</sup>I-メラトニンを用いる改良法を用いて様々な動物種で検討され、動脈(Willisの大脳動脈輪、椎骨動脈や尾動脈)、脈絡叢や最後野<sup>83, 84, 85, 86)</sup>、およびヒトの腎臓<sup>87)</sup>などにも高密度に存在することが報告された<sup>8)</sup>。  
1997年出版の「情動とホルモン」内松果体ホルモンの章(加地隆担当)で、主題に関するメラトニン作用について、それまでのメラトニン受容体を含む様々な問題に関する論文が引用、考察された<sup>88)</sup>。
7. 1997年3月に浜松でメラトニン発見後40年記念アジア・太平洋会議が開催され、同年会議録が出版された。同年10月に弘前で医科学に関する第1回国際フォーラムが開催され、1998年に会議録「Dynamic Cells」が出版された<sup>79)</sup>。
8. 1997-2001年弘前大学Kachiグループの上記会議での報告を含む共同研究報告内容：脳の水分含量、最後野の毛細血管断面積やその特定部位の神経細胞の核サイズ、および副腎髄質腺細胞に節前神経線維を送る胸髄中間質外側核神経細胞の核サイズに及ぼす松果体除去効果または松果体依存性頭蓋内対照手術効果<sup>89, 90, 91)</sup>。
9. 1997年Gearyら：メラトニンはラット大脳動脈をKチャネルの修飾により直接収縮させることを報告<sup>92)</sup>。
10. 21世紀での進展：
  - 1) 2003年アグレはアクアポリン(水チャネル)の発見で、またマキノンはKチャネルの構造と機序の解明で、ノーベル化学賞を受賞し、関連分野の研究が大きく発展した。
  - 2) 2019年StauchとJohanssonらのチームはXFEL(X-ray free electron laser)による研究で、メラトニン細胞膜受容体の3次元分子構造を初めて報告<sup>93, 94)</sup>。  
同年Kangらは、ヒト可溶性Guanylate cyclaseの分子構造を解明し、活性促進の分子機序を鉄原子との関係も含めて説明する論文を発表<sup>95)</sup>。

### C. 痛み関連遺伝子、BH4 関連分子機序と 制御性Tリンパ球機能調節

痛みは医学・医療において多くの領域にまたがる大きな問題であるため、詳細は専門家に委ねるが、先に述べた「副腎髄質の内因性モルヒネ様物質の量が頭蓋内手術や松果体ホルモン（メラトニン）の影響で著明に変化する」という著者ら自身の研究結果によって痛みとの関連が生じたため、専門書等を参考に手短かに説明・考察させて頂く。

まず痛みの特徴的性質に関する Sherrington の解説 (1947年)<sup>96)</sup> を、米国ガルバストンの Willis と Coggeshall の著書 (1978年) から引用・略述する：「1) 痛みとよばれる感覚的経験に加えて、痛みの強い刺激は自律反応の他に、屈曲反射のような体性運動反応を含む行動的結果をも引き起こす。2) 痛み反応を起こすと言われる刺激は侵害 (noxious) と言われ、損傷の前兆を感じさせ、あるいは実際に傷害を起こす。3) 痛みに対する反応としての屈曲反射は、脊髄を横断した場合にはそのレベル以下で強く起こる。」<sup>97)</sup> このように、侵害刺激が脳・脊髄

を含む複雑な影響を生体に起こすことは古くから認識されていた (尾山<sup>98)</sup> と横田<sup>99)</sup> の著書も参照)。

一方、Levi-Montalcini は神経組織の発生に関する実験的研究および癌研究とも関係して神経成長因子を発見し<sup>100)</sup>、上皮成長因子を発見した Cohen と共に 1986 年のノーベル賞を受けた。これらの研究は、胎生・生後の発達および内部および外部環境の変化に対応して起こる正常組織の動的変化にも関連すると考えられ、大きなインパクトを与えた。1991 年には Barres が J. Neuroscience 誌にグリア細胞 (神経膠細胞) の新しい役割に関する総説を発表し、脳・脊髄を構成する細胞種の中でグリア細胞は神経細胞が通常有する興奮性をもたないけれども、従来考えられてきた以上に脳機能に活発に関与するという多くの論文を紹介して、神経生物学者はこのような神経細胞-グリア細胞間の信号の意義を再考する必要があると主張した。そして、遺伝子操作研究法の開発により、グリア性の神経伝達物質受容体または他の信号分子が欠損した遺伝子変異動物を使って、研究の進展が期待されると述べた<sup>101)</sup>。

ロンドンの解剖学者であった Woolf は 1983 年に、また

#### 図 (ボックス) 5. 痛みの臨床と関連遺伝子およびBH4 関連分子機序—免疫とも関連して

- 2002年 Costigan と Befort ら：ラット 高密度オリゴヌクレオチドマイクロアレイ法を用い、末梢神経切断3日後の脊髄後根神経節内遺伝子発現を検討。変化した遺伝子の機能的分類から、①組織の細胞要素の再構成、②GCH1<sup>a</sup>を含む免疫および炎症細胞発現遺伝子の活性化、③神経伝達関与遺伝子の下方制御が示唆された。
- 2006年 Tegeder (JW Goethe 大学、ドイツ) と Costigan ら (Harvard 大学) らの協同研究：
  - ラット in situ hybridization 法と定量 RT-PCR 法による解析。
    - 末梢神経障害性疼痛の実験モデルである神経部分損傷処置<sup>b</sup>による実験⇒GCH1 がPTS<sup>c</sup>、SPR<sup>d</sup>に比べて顕著 (6倍以上) に増加。②GCH1 の抑制は神経障害性疼痛、炎症性疼痛を抑制。③SPR の阻害は疼痛を抑制。
    - ヒトでの研究 ①GCH1 遺伝子をコードする遺伝子多型が異なる疼痛フェノタイプと関連するという仮説を設定。②GCH1 遺伝子の特定ハプロタイプ<sup>e</sup>保持者 (検査成人168人中人頻度15.4%) は、持続性神経根性腰痛症に対する椎間板切除後の痛みの軽さと有意に関連した。このハプロタイプをホモにもつ被験者は実験的痛みの感じ方が軽度であった。このハプロタイプキャリアーからの末梢血から分離後に Epstein-Barr ウイルスで不死化した白血球では、GCH1 の forskolin (細胞内cAMP濃度増加物質) 刺激による誘導が対照群よりも低かった。結論：BH4 は痛みの感度と慢性化の内因性制御因子であり、GCH1 の遺伝子多型<sup>f</sup>はこれらの特徴のマーカーである<sup>106)</sup>。
- 2008年 Tegeder I, Woolf L ら：ドイツ、フランクフルトにおけるヒトでの研究で前報を支持する結果であった。
  - 前報の結果を確認し、さらにこの痛みに対する防御は主に痛覚過敏状態で発揮されることをつけ加えた。2) リポ多糖刺激による白血球内GCH1、BH4 と iNOS の発現増加は特定のGCH1 ハプロタイプをホモにもつ人で低く、GCH1 遺伝子ハプロタイプがピオプテリン経路の制御に関与することを証明した<sup>107)</sup>。
- 2013年に Kim らは、韓国人におけるある種のGCH1 遺伝子ハプロタイプが、線維筋痛症への罹患性およびその痛み感受性に抵抗性をもつ可能性を示す結果を報告。またNOが線維筋痛症における痛み感受性の原因と示唆した<sup>108)</sup>。  
2014年の Belfer らによるアフリカの鎌状赤血球貧血症患者の痛みへの罹患性に関する関連論文<sup>109)</sup> も参照されたい。

a GTP cyclohydrolase I (GCH1) はBH4 合成律速酵素。

b spared nerve injury model—長期間の疼痛過敏性がおこる処置

c ピルボイル-テトラヒドロプテリンシンターゼ d セピアプテリンレダクターゼ

e ハプロタイプはいずれかの片親に由来する遺伝子の組合せを指す。

f 遺伝子多型という用語は、遺伝子を構成しているDNA配列の個体差を意味し、集団内で1%以上の頻度の場合に用いられることが多い。



Coggeshallらとの共著で1992年に、神経組織の可塑性に関する論文をNature誌に発表した<sup>102, 103)</sup>。Woolfはその後、米国(Massachusetts General HospitalとHarvard大学麻酔と救急処置科、神経可塑性研究グループ)へ移り、教授として1999年にLancet誌に神経障害性疼痛に関する優れた総説を発表<sup>104)</sup>、続いて同グループは一連の遺伝子関連論文を発表した。その主要論文の概要および他の研究室からの関連研究結果を図(ボックス)5に示した。

侵害刺激とNOとの関係については別に表2に示した。

一方、2000年にThönyらは本総説第2編で詳述したBH4に関し、遺伝子治療をも視野に入れた生化学的、臨床医学的観点からの大規模な総説を発表している<sup>121)</sup>。著者らの研究との関係では、成長因子のNGFやEGFはBH4の必須の協力下に褐色細胞腫の増殖を促進する<sup>124)</sup>こと、また研究途上の問題としてBH4がNOに対する自衛因子またはNO合成経路を介する一般的な神経防御因子であることなどについても言及している。

2015年にHungらは、台湾全住民対象の統計分析結果において鉄欠乏性貧血と癌発生の間における有意の関連性という注目すべき結果を報告した<sup>125)</sup>。

これ迄述べてきたように、癌の発生に際してT細胞の活性変化が関係する可能性が想定されており、また多様なタイプのT細胞の存在も知られている。そして2013年

のMacIverらの総説<sup>126)</sup>に見るように、近年T細胞の様々なタイプや機能的状態などと代謝の関係を探究する研究も進んでいる。総説<sup>126)</sup>の簡略化した内容を以下に述べる：「1) T細胞の活性化は、病原体に対する防御のため、および他の免疫細胞の作用を適切に調和させるために、T細胞の代謝を劇的に変化させる。2) 免疫細胞の機能と代謝を調節する経路は互いに密に連鎖しており、細胞とシステムの両レベルでの細胞代謝の変化は特異的なT細胞機能を促進または抑制する。3) 免疫学的な病因を壊滅させるために利用されるかもしれない臨床関連問題および治療的介入の可能性を強調し、目立たせるために、T細胞の発達・分化、活性化、および機能における細胞代謝の役割を議論している。」詳細は次編で述べる。

以上の問題とも関連して2018年にCroninらは、遺伝子操作動物を用いた実験を行ない、1) GCH1遺伝子欠損マウスは、Treg細胞が関与・媒介する自己免疫疾患とアレルギー性疾患から保護されること、2) GCH1遺伝子過剰発現マウスは、CD4<sup>+</sup>T細胞とCD8<sup>+</sup>T細胞の活性化を増強、乳癌の増殖を抑制、抗腫瘍免疫を駆動・活性化することを報告した<sup>127)</sup>。また、2019年にWeinbergらは、ミトコンドリアの代謝亢進がTreg細胞の特徴であることに基づいて実験を行ない、ミトコンドリア複合体IIIのリスク鉄硫黄タンパク質遺伝子ノックアウトマウスでは、Treg細胞の抑制機能が失われることを発見

表2. 侵害刺激への反応とNO

年	著者	動物または培養細胞と報告内容
1992	Haleyら	ラット 電気生理学的研究。急性電気刺激や慢性化学的侵害刺激による単一後角ニューロンの反応がNO抑制薬により抑制。末梢と中枢の侵害受容へのNOの関与を示唆 <sup>112)</sup> 。
1992	Mellerら	ラット NOは神経障害性疼痛モデルでの温度性痛覚過敏を媒介する <sup>113)</sup> 。
1992	Morrisら	生後12-18日ラット in vitroで後根神経節をnitroprusside(Fe(CN) <sub>5</sub> NO) <sup>-</sup> で刺激した時、cGMPレベルがニューロンを密に被覆するグリア細胞である衛星細胞で選択的に増加。知覚神経節でNOがニューロンと衛星細胞間の信号系として作用することを示唆 <sup>114)</sup> 。
1992	Vergeら	ラット 末梢神経切断後の後根神経節—in situ hybridization法でNOS (nitric oxide synthase) 活性著増、神経ペプチドのgalanin, vasoactive intestinal polypeptide, neuropeptide Yも同様に著増 <sup>115)</sup> 。
1994	Hökfelt	末梢神経切断後の一次感覚ニューロン内神経ペプチド関連の可塑性に関する総説で、痛覚へのNOの関与に関する言及あり <sup>116)</sup> 。
1994	Mellerら	ラット 脊髄内侵害受容性処理と痛覚過敏において、グリア細胞に発現されるiNOS (induced nitric oxide synthase) がその役割をもつ <sup>117)</sup> 。
1995	ZhanとSnyder	神経系におけるNOに関する詳細な総説。NOが神経伝達物質様作用をもち、その過剰放出が脳卒中後の神経損傷の主要部分を説明するらしいとした <sup>118)</sup> 。
1997	Watkinsら	ラット フォルマリン皮下注射誘発痛覚過敏状態で脊髄下行信号により始動する機序に、脊髄のグリア細胞が重要な役割を演ずることを実験的に証明 <sup>119)</sup> 。
1999	Choら	ラット BH4の合成阻止が一過性脳虚血後の神経細胞を防御する <sup>120)</sup> 。
2000	Thönyら	BH4に関する生化学的、臨床医学的観点からの総説を出版(本文参照) <sup>121)</sup> 。
2003	Lehnardtら	C.C3H-Tlr4 <sup>lps-d</sup> とBALB/cJ (wild type) マウス 中枢神経のミクログリア細胞内でTLR4 (Toll様受容体4)を介して関与する自然免疫機序の活性化が、神経変性や神経障害性の痛みに関与する <sup>122)</sup> 。
2005	Tangaら	同上 <sup>123)</sup>

した。これら幾つかの結果から、免疫調節遺伝子の発現や抑制機能維持のためにはミトコンドリア電子伝達系の複合体IIIが必要と結論した<sup>128)</sup>。

なお2011年以後に、Wernerら<sup>129)</sup>およびLatremoliereら<sup>130, 131)</sup>によるBH4関連の詳細な総説や論文が出版されているが、生化学的、臨床生化学的観点からのもので、著者らの専門外分野であり文献紹介にとどめる。

終りにあたり、関連する多くの優れた論文を引用できなかったことを深謝する。また本編ではコロナウイルス流行の関係で、松果体ホルモンと免疫細胞との関係についての論述を十分にできなかった。その問題については別の機会に述べさせて頂きたい。

## 謝 辞

「図(ボックス)5. 痛みの臨床と関連遺伝子」に関する専門用語等の記述に関し、弘前大学教授(大学院医学研究科分子生体防御学講座)の伊東健博士に、ご多忙の中、貴重なご助言を頂いた。ここに深甚な感謝の意を表したい。

責任範囲: 加地隆の責任範囲は本論文の全般にわたる。加地眸は主に免疫学、病理学、栄養学関係の問題点・疑問点につき随時情報収集と議論に参加、貢献した。

本研究には、利益相反に関して申告すべき内容は含まれていない。

## 文 献

1. 加地 隆、加地 眸. 松果体と免疫機序と癌との関連についての研究—歴史的展望 1. 松果体領域の免疫細胞および松果体と癌との関連. 弘前医療福祉大学紀要. 10: 1-13. 2019.
2. 加地 隆、加地 眸. 松果体と免疫機序と癌との関連についての研究—歴史的展望 2. アミン内分泌細胞、神経免疫調整と細胞内機序. 弘前医療福祉大学弘前医療福祉大学短期大学部紀要. 1: 1-12. 2020.
3. 加地 隆、柳澤道朗、木村尚正、小泉十三男、鈴木孝夫、工藤一. 副腎髄質と松果体は腫瘍抑制性器官か? 日本解剖学雑誌. 68: 661. 1993.
4. Kachi T, Takahashi G, Suzuki T, Kimura N, Yanagisawa M, Kajihara S, Kudo H. Relationship between pineal gland and adrenal medulla. *Frontiers of hormone research*. Series Editor, Grossman AB, London. Volume editors: Tang PL, Pang SF, Reiter RJ. 51-59. Karger, Basel, Freiburg, Paris, London, New York, New Delhi, Bangkok, Singapore, Tokyo, Sydney. 1996.

5. 柳澤道朗. メチルコラントレンによる肉腫誘発におよぼす副腎髄質の抑制作用. 学位論文 3月. 1996.
6. Yanagisawa M, Kachi T. Inhibitory effects of adrenomedullary hormone on the induction and growth of fibrosarcoma by methylcholanthrene. *Neuroendocrinology Letters*. 26: 113-120. 2005.
7. 木村尚正、加地隆. ゴールデンハムスター副腎髄質のメチオニン-エンケファリン様免疫反応性に及ぼす日内時間、頭蓋内手術、松果体ホルモンの影響. 弘前医学. 48: 139-147. 1996.
8. Li W, Chen W, Herberman RB, Plotnikoff NP, Youkilis G, Griffin N, Wang E, Lu C, Shan F. Immunotherapy of cancer via mediation of cytotoxic T lymphocytes by methionine enkephalin (MENK). *Cancer Letters*. 344: 212-22. 2014.
9. Li X, Meng Y, Plotnikoff NP, Youkilis G, Griffin N, Wang E, Lu C, Shan F. Methionine enkephalin (MENK) inhibits regulating growth through regulating CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells (T regs) in mice. *Cancer Biology and Therapy*. 16: 450-9. 2015.
10. Ernst A, Köhrle J, Bergmann A. Proenkephalin A 119-159, a stable proenkephalin A precursor fragment identified in human circulation. *Peptides*. 27: 1835-1840. 2006.
11. Melander O, Ortho-Melander M, Manjer J, Svensson T, Almgren P, Nilsson PM, Engström G, Hedblad B, Borgquist S, Hartmann O, Struck J, Bergmann A, Belting M. Stable peptide of the endogenous opioid enkephalin precursor and breast cancer risk. *Journal of Clinical Oncology*. 33: 2632-2638. 2015.
12. Kachi T, Tanaka D, Watanabe S, Suzuki R, Tonosaki Y, Fujieda H. Physiological pineal effects on female reproductive function of laboratory rats: Prenatal development of pups, litter size and estrous cycle in middle age. *Chronobiology International*. 23: 289-300. 2006.
13. Tamarkin L, Danforth D, Lichter A, DeMoss E, Cohen M, Chabner B, Lippman M. Decreased nocturnal plasma melatonin peak in patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Science*. 216: 1003-1005. 1982.
14. Blask DE, Hill SM. Effects of melatonin on cancer: studies on MCF-7 human breast cancer cells in culture. *Journal of Neural Transmission (Supplement)*. 21: 433-449. 1986.
15. Schernhammer ES, Berrino F, Krogh V, Secreto G, Micheli A, Venturelli E, Sieri S, Sempos CT, Cavalleri A, Schünemann HJ, Strano S, Muti P. Urinary



- 6-sulfatoxymelatonin levels and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*. 100: 898–905. 2008.
16. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart J-M, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene *Cassette spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell*. 86: 973–983. 1996.
  17. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 388: 394–397. 1997.
  18. Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu M-Y, Van Huffel C, Du X, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C, Freudenberg MA, Ricciardi-Castagnoli P, Layton B, Beutler B. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice. Mutations in *Tlr4* gene. *Science*. 282: 2085–8. 1998.
  19. Beutler B, Poltorak A. The gateway to endotoxin response: how LPS was identified as TLR4, and its role in innate immunity. *Drug Metabolism and Disposition*. 29: 474–8. 2001.
  20. 小安重夫. 免疫システムの発見史. In: 標準免疫学. 3版. 谷口克監修, 宮坂昌之・小安重夫編. 10–12. 東京. 医学書院. 2013.
  21. 審良静男, 黒崎知博. 新しい免疫入門. 自然免疫から自然炎症まで. ブルーバックス. 東京: 講談社. 2014.
  22. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Ito M, Toda M. Immunological self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor  $\alpha$ -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *The Journal of Immunology*. 155: 1151–64. 1995.
  23. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Shimizu J, Yamazaki S, Sakihama T, Itoh M, Kuniyasu Y, Nomura T, Toda M, Takahashi T. Immunologic tolerance maintained by CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunological Reviews*. 182: 18–32. 2001.
  24. Bennet C, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, Kelly TE, Saulsbury FT, Chance PF, Ochs HD. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nature Genetics*. 27: 20–21. 2001.
  25. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 299: 1057–1061. 2003.
  26. 坂口志文. 制御性T細胞と腫瘍免疫. *がん*と免疫. *がん免疫療法のメカニズム解明と臨床への展開*. 坂口志文と西川博嘉編. 95–101. 東京. 南山堂. 2015.
  27. Cyranoski D. Profile of a killer virus. *Nature*. 581: 22–26. 2020.
  28. Barrett KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan JX-J. Ganong's review of medical physiology. 26<sup>th</sup> ed. 29–31. 575–587. 594. 625–626. 685–696. McGraw Hill, New York, Chicago, San Francisco, Athens, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, Singapore, Sydney, Toronto. 2019.
  29. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE, Oliveira-dos-Santos AJ, Da Costa J, Zhang L, Pei Y, Scholey J, Ferrario CM, Manoukian AS, Chappell MC, Backx PH, Yagil Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 417: 822–828. 2002.
  30. Li W, Moore MJ, Vasilleva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 426: 450–454. 2003.
  31. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guen B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leon-Poi H, Crackower MA, Fuakamizu A, Hui C, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 436: 112–116. 2005.
  32. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Medicine*. 11: 875–879. 2005.
  33. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 367: 1260–1263. 2020.
  34. 岡 三喜男. 読んで見てわかる免疫腫瘍学. 133–141. 東京. 中外医学社. 2017.
  35. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 395: 1033–1034. 2020.
  36. Staedtke V, Bai R-Y, Kim K, Darvas M, Davila ML, Riggins GJ, Rothman PB, Papadopoulos N, Kinzler KW,

- Vogelstein B, Zhou S. Disruption of a self-amplifying catecholamine loop reduces cytokine release syndrome. *Nature*. 564: 273–277. 2018.
37. Kachi T. Pineal structures and functions in mammalian body mechanisms coping with exogenous and endogenous changes. *Hirosaki Medical Journal*. 59 (Supplement): S262-S277. 2007.
  38. Kachi T. Pineal actions on the autonomic system. *Pineal Research Reviews*. 5: 217–263. 1987.
  39. Vanecek J. Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiological Reviews*. 78: 687–721. 1998.
  40. カンティンM、ジュネJ. 内分泌器官としての心臓. (松尾壽之訳) サイエンス. 4月号: 90–97. 1986.
  41. シュナイダー SH、プレット DS. 生理活性物質としての一酸化窒素NO. 日経サイエンス. 7月号: 48–57. 1992.
  42. Zhan J, Snyder SH. Nitric oxide in the nervous system. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 35: 213–233. 1995.
  43. Umans JG, Levi R. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure. *Annual Review of Physiology*. 57: 771–790. 1995.
  44. Stuehr DJ, Nathan CF. Nitric oxide. A macrophage product responsible for cytostasis and respiratory inhibition in tumor target cells. *Journal of Experimental Medicine*. 169: 1543–1555. 1989.
  45. Kang Y, Liu R, Wu J-X, Chen L. Structural insights into the mechanism of human soluble guanylate cyclase. *Nature*. 574: 206–210. 2019.
  46. Hadden JW, Hadden EM, Haddox MK, Goldberg ND. Guanosine 3':5'-cyclic monophosphate: a possible intracellular mediator of mitogenic influences in lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 69: 3024–3027. 1972.
  47. Diamantstein T, Ulmer A. The antagonistic action of cyclic GMP and cyclic AMP on proliferation of B and T lymphocytes. *Immunology*. 28: 113–119. 1975.
  48. Pocock G, Richards CD, Richards DA. オックスフォード生理学. 岡野栄之、鯉淵典之、植村慶一監訳. 823–836. 東京:丸善出版. 2016. (原書4版. 2013.)
  49. 日和田邦男. レニン・アンジオテンシン系研究の主要年代一覽. 日和田邦男、萩原俊男、猿田享男 編. レニン・アンジオテンシン系と高血圧. 20–23頁. 東京:先端医学社. 1998.
  50. Simpson SA, Tait JF, Bush IE. Secretion of a salt-retaining hormone by the mammalian adrenal cortex. *The Lancet*. 260: 226–228. 1952.
  51. Conn JW. Presidential address. Part I. Painting background. Part II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 45: 3–17. 1955.
  52. Moreira LM, Takawale A, Hulsurkar M, Menassa DA, Antanaviciute A, Lahiri SK, Mehta N, Evans N, Psarros C, Robinson P, Sparrow AJ, Gillis M-A, Ashley N, Naud P, Barallobre-Barreiro J, Theofilatos K, Lee A, Norris M, Clarke MV, Russel PK, Casadei B, Bhattacharya S, Zajac JD, Davey RA, Sirois M, Mead A, Simmons A, Mayr M, Sayeed R, Krasopoulos G, Redwood C, Channon KM, Tardif J-C, Wehrens XHT, Nattel S, Reilly S. Paracrine signaling by cardiac calcitonin controls atrial fibrogenesis and arrhythmia. *Nature*. 587: 460–465. 2020.
  53. #28. 既出 Barrett KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan JX-J. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 26<sup>th</sup> ed. 694–695. 2019.
  54. Kappers JA. The development, topographical relations and innervation of the epiphysis cerebri in the albino rat. *Zeitschrift für Zellforschung*. 52: 163–215. 1960.
  55. Farrell G. Glomerulotropic activity of an acetone extract of pineal tissue. *Endocrinology*. 65: 239–241. 1959.
  56. Wurtman RJ, Axelrod J, Kelly DE. The pineal. 61–63. 156–158. New York, London: Academic Press. 1968.
  57. Vollrath L. The pineal organ. XI. Functional Aspects. 237–318. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 1981.
  58. Armstrong S, Ng KT, Coleman GJ. Influence of the pineal gland on brain-behavior relationships. In: *The pineal gland. Volume III. Extra-reproductive effects*. Reiter RJ, ed. 81–106. Boca Raton, Florida. CRC Press. 1982.
  59. Johnson LY. The pineal gland as a modulator of the adrenal and thyroid axes. In: *The pineal gland. Volume III. Extra-reproductive effects*. Reiter RJ, ed. 107–152. Boca Raton, Florida. CRC Press. 1982.
  60. Walter FK. Weitere Untersuchungen zur Pathologie und Physiologie der Zirbeldrüse. *Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie*. 83: 411–463. 1923.
  61. Panagiotis NM, Hungerford GF. Response of the pineal and adrenal glands to sodium restriction. *Endocrinology*. 69: 217–224. 1961.
  62. Quay WB. Experimental evidence for pineal participation in homeostasis of brain composition. In: Kappers JA, Schädé JP, editors. *Progress in brain research, volume 10. Structure and function of the epiphysis cerebri*. 646–653. Amsterdam, London, New York: Elsevier. 1965.
  63. Clementi F, Fraschini F, Müller E, Zanoboni A. The

- pineal gland and the control of electrolyte balance and of gonadotropic secretion: Functional and morphological observations. In: Kappers JA, Schadé JP, editors. Progress in brain research, volume 10. Structure and function of the epiphysis cerebri. 585–603. Amsterdam, London, New York: Elsevier. 1965.
- 64a. Wurtman RJ, Axelrod J, Kelly DE. The pineal. New York, London: Academic Press. 1968.
- 64b. Wurtman RJ, Axelrod J, Potter R. The uptake of H<sup>3</sup>-melatonin in endocrine and nervous tissues and the effects of constant light exposure. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 143: 314–318. 1964.
65. Antón-Tay, Wurtman RJ. Regional uptake of <sup>3</sup>H-melatonin from blood or cerebrospinal fluid by rat brain. Nature. 221: 474–475. 1969.
66. Quay WB. The role of the pineal gland in environmental adaptation. In: Physiology and pathology of adaptation mechanisms. Edited by Bajusz E. 508–550. Oxford and New York: Pergamon Press. 1969.
67. Ulrich R, Yuwiler A, Wetterberg L, Klein D. Effects of light and temperature on the pineal gland in suckling rats. Neuroendocrinology. 13: 255–263. 1973/74.
68. Nir I, Hirschmann N., Sulman FG. The effect of heat on rat pineal hydroxyindole-O-methyl transferase activity. Experientia (Basel). 31: 867–868. 1975.
69. Nir I, Hirschmann N. Pineal N-acetyltransferase depression in rats exposed to heat. Experientia (Basel). 34: 1645–1646. 1978.
70. Quay WB. Pineal chemistry in cellular and physiological mechanisms. 329–332. Springfield, IL: Charles C. Thomas. 1974.
71. Suzuki Y, Ito T. Reserpine-induced glycogen accumulation in the epithelial cells of the mouse choroid plexus. Brain Research. 70: 113–122. 1974.
72. Kachi T, Ito T. Neural control of glycogen content and its diurnal rhythm in mouse pineal cell. American Journal of Physiology. 232: E584–E589. 1977.
73. Reppert SM, Schwartz WJ. Maternal coordination of the fetal biological clock in utero. Science. 220: 969–971. 1983.
74. Kachi T, Quay WB. Seasonal changes in glycogen level and size of pinealocytes of the white-footed mouse, *Peromyscus leucopus*: a semiquantitative histochemical study. Journal of Pineal Research. 1: 163–174. 1984.
75. Arendt J, Wirz-Justice A, Bradtke J. Annual rhythm of serum melatonin in man. Neuroscience Letters. 7: 327–330. 1977.
76. Arendt J, Wirz-Justice A, Bradtke J, Kornemark M. Long-term studies on immunoreactive human melatonin. Annals of Clinical Biochemistry. 16: 307–312. 1979.
77. Arendt J. Mammalian pineal rhythms. Pineal Research Reviews. 3: 161–213. 1985.
78. Harlow HJ, Darnell DK, Phillips JA. Pinealectomy in ground squirrels: effects on behavioral and physiological response to heat stress. Physiology and Behavior. 28: 501–504. 1982.
79. Kachi T, Takahashi G, Suzuki T, Kimura N, Kajihara S, Kurushima M, Yamauchi T, Irie T. Dynamic and versatile structures of adrenal medulla, related to pineal and surgery. In: Dynamic cells: Cell Biology of the 21<sup>st</sup> Century. S. Yagihashi, T. Kachi and M. Wakui, editors. 47–58. Amsterdam, Lausanne, New York, Oxford, Shannon, Singapore, Tokyo. Elsevier. 1998.
80. Quay WB. Actions of the pineal gland and melatonin on the secretion of cerebrospinal fluid. In: The Pineal Gland and Its Endocrine Role. Axelrod J, Fraschini F and Velo GP, editors. 349–360. New York. Plenum Press, 1983.
81. Quay WB. Humoral interrelations of the pineal gland with lateral eyes and orbital glands. In: 同上. 395–416.
82. Banerji TK, Quay WB. Effects of melatonin on adrenomedullary dopamine-beta-hydroxylase activity in golden hamsters: evidence for pineal and dose dependencies. Journal of Pineal Research. 3: 397–404. 1986.
83. Wiever DR, Rivkees SA, Reppert SM. Localization and characterization of melatonin receptors in rodent brain by in vitro autoradiography. Journal of Neuroscience. 9: 2581–2590. 1989.
84. Williams LM. Melatonin-binding sites in the rat brain and pituitary mapped by in-vitro autoradiography. Journal of Molecular Endocrinology. 3: 71–75. 1989.
85. Viswanathan M, Laitinen JT, Saavedra JM. Expression of melatonin receptors in arteries involved in thermoregulation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 87: 6200–6203. 1990.
86. Stankov B, Capsoni S, Lucini V, Fauteck J, Gatti S, Gridelli B, Biella G, Cozzi B, Fraschini F. Autoradiographic localization of putative melatonin receptors in the brains of two Old World primates: *Ceropithecus aethiops* and *Papio ursinus*. Neuroscience. 52: 459–468. 1993.
87. Song Y, Lee PJP, Chan CWY, Brown GM, Pang SF. Recent advances in renal melatonin receptors. In: Tang PL, Pang SF, Reiter RJ, editors. 115–122. Melatonin: A Universal Photoperiodic Signal with Diverse Actions.



- Frontiers of Hormone Research, vol 21. Basel, Freiburg, Paris, London, New York, New Delhi, Singapore, Tokyo, Sydney. Karger, 1996.
88. 加地隆:松果体ホルモン. In: 情動とホルモン. 伊藤眞次、熊谷朗、出村博編. 223–248. 東京:中山書店. 1997.
  89. Kachi T, Takahashi G, Suzuki T, Kimura N, Kajihara S, Kurushima M, Yamauchi T, Irie T, Kudou H, Saito Y, Hashimoto S, Honma K. Pineal effects on adrenal medulla, area postrema and brain water content in relation to intracranial surgery. *Biological Signals*. 6: 255–63. 1997.
  90. Kudou H, Kachi T, Suzuki T, Saito Y. Effects of pinealectomy and sham-surgery on the area postrema in rats: a quantitative histological study with special reference to capillaries and neuronal cell nuclei. *Archives of Histology and Cytology*. 64: 139–148. 2001.
  91. 入江伴幸、加地隆. ラット胸髄側角および前角における神経細胞核の計量組織学的研究—頭蓋内手術、松果体除去および連続照明の影響. *弘前医学*. 51: 15–26. 1999.
  92. Geary GG, Krause DN, Duckles SP. Melatonin directly constricts rat cerebral arteries through modulation of potassium channels. *American Journal of Physiology*. 273: H1530-H1536. 1997.
  93. Stauch B, Johansson LC, McCorvy JD, Patel N, Han GW, Huang X-P, Gati C, Batyuk A, Slocum ST, Ishchenko A, Brehm W, White TA, Michaelian N, Madsen C, Zhu L, Grant TD, Grandner JM, Shiriaeva A, Olsen RHD, Tribo AR, Yous S, Stevens RC, Weierstall U, Katritch V, Roth BL, Liu W, Cherezov V. Structural basis of ligand recognition at the human MT<sub>1</sub> melatonin receptor. *Nature*. 569: 284–288. 2019.
  94. Johansson LC, Stauch B, McCorvy JD, Han GW, Patel N, Huang X-P, Batyuk A, Gati C, Slocum ST, Li C, Grandner JM, Hao S, Olsen RH, Tribo AR, Zaare S, Zhu L, Zatsépin NA, Weierstall U, Yous S, Stevens R, Liu W, Roth BL, Katritch V, Cherezov V. XFEL structures of the human MT<sub>2</sub> melatonin receptor reveal the basis of subtype selectivity. *Nature*. 569: 289–292. 2019.
  95. Kang Y, Liu R, Wu J-X, Chen L. Structural insights into the mechanism of human soluble guanylate cyclase. *Nature*. 574: 206–210. 2019.
  96. Sherrington CS. *The integrative action of the nervous system*. Yale University Press, New Haven. 2<sup>nd</sup> ed. 1947 (1<sup>st</sup> ed. 1906).
  97. Willis WD, Coggeshall RE. Sensory mechanisms of the spinal cord. 382–420. Plenum Press, New York & London, 1978.
  98. 尾山 力. 痛みとのたたかい—現代医学の到達点—. 岩波新書 東京:岩波書店. 1990.
  99. 横田 敏勝. 臨床医のための痛みのメカニズム(第2版). 東京:南江堂. 1997.
  100. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science*. 237: 1154–1162. 1987.
  101. Barres BA. New roles for glia. *The Journal of Neuroscience*. 11: 3685–3694. 1991.
  102. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*. 306: 686–691. 1983.
  103. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature*. 355: 75–78. 1992.
  104. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*. 353: 1959–1964. 1999.
  105. Costigan M, Befort K, Karchewski L, Griffin RS, D’Urso D, Allchorne A, Sitarski J, Mannion JW, Pratt RE, Woolf CJ. Replicate high-density rat genome oligonucleotide microarrays reveal hundreds of regulated genes in the dorsal root ganglion after peripheral nerve injury. *Bio Medical Central Science*. 3: 16–33. 2002.
  106. Tegeder I, Costigan M, Griffin RS, Abele A, Belfer I, Schmidt H, Ehnert C, Nejm J, Marian C, Scholz J, Wu T, Allchorne A, Diatchenko L, Binshtok AM, Goldman D, Adolph J, Sama S, Atlas SJ, Carlezon WA, Parsegian A, Lötsch J, Fillingim RB, Maixner W, Geisslinger G, Max MB, Woolf CJ. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nature Medicine*. 12: 1269–1277. 2006.
  107. Tegeder I, Adolf J, Schmidt H, Woolf CJ, Geisslinger G, Lötsch J. Reduced hyperalgesia in homozygous carriers of a GTP cyclohydrolase 1 haplotype. *European Journal of Pain*. 12: 1069–1077. 2008.
  108. Kim S-K, Kim S-H, Nah S-S, Lee JH, Hong S-J, Kim H-S, Lee H-S, Kim HA, Joung CI, Bae J, Choe J-Y, Lee S-S. Association of guanosine triphosphate cyclohydrolase 1 gene polymorphisms with fibromyalgia syndrome in a Korean population. *The Journal of Rheumatology*. 40: 316–322. 2014.
  109. Belfer I, Youngblood V, Darban DS, Wang Z, Diaw L, Freeman L, Desai K, Dizon M, Allen D, Cunningham C, Channon KM, Milton J, Hartley SW, Nolan V, Kato GJ, Steinberg MH, Goldman D, Taylor JG 6<sup>th</sup>. A GCH1 haplotype confers sex-specific susceptibility to pain crises

- and altered endothelial function in adults with sickle cell anemia. *American Journal of Hematology*. 89: 187–193. 2014.
110. Hung N, Shen C-C, Hu Y-W, Hu L-Y, Yeh C-M, Teng C-J, Kuan A-S, Chen S-C, Chen T-J, Liu CJ. Risk of cancer in patients with iron deficiency anemia: a nationwide population-based study. *PLOS ONE* DOI: 10.1371/journal.pone.0119647 March 17, 2015.
  111. MacIver NJ, Michalek RD, Rathmell JC. Metabolic regulation of T lymphocytes. *Annual Review of Immunology*. 31: 259–283. 2013.
  112. Haley JE, Dickenson AH, Schachter M. Electrophysiological evidence for a role of nitric oxide in prolonged chemical nociception in the rat. *Neuropharmacology*. 31: 251–258. 1992.
  113. Meller ST, Pechman PS, Gebhart GF, Maves TJ. Nitric oxide mediates the thermal hyperalgesia produced in a model of neuropathic pain in the rat. *Neuroscience*. 50: 7–10. 1992.
  114. Morris R, Southam E, Braid DJ, Garthwaite J. Nitric oxide may act as a messenger between dorsal root ganglion neurons and their satellite cells. *Neuroscience Letters*. 137: 29–32. 1992.
  115. Verge VMK, Xu Z, Xu X-J, Wiesenfeld-Hallin, Hökfelt T. Marked increase in nitric oxide synthase mRNA in rat dorsal root ganglia after peripheral axotomy: *In situ* hybridization and functional studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 89: 11617–11621. 1992.
  116. Hökfelt T. Messenger plasticity in primary sensory neurons following axotomy and its functional implications. *Trends in Neurosciences*. 17: 22–29. 1994.
  117. Meller ST, Dykstra C, Grzybycki D, Murphy S, Gebhart GF. The possible role of glia in nociceptive processing and hyperalgesia in the spinal cord of the rat. *Neuropharmacology*. 33: 1471–1478. 1994.
  118. Zhang J, Snyder SH. Nitric oxide in the nervous system. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 35: 213–233. 1995.
  119. Watkins LR, Martin D, Ulrich P, Tracey KJ, Maier SF. Evidence for the involvement of spinal cord glia in subcutaneous formalin induced hyperalgesia in the rat. *Pain*. 71: 225–235. 1997.
  120. Cho S, Volpe BT, Bae Y, Hwang O, Choi HJ, Gal J, Park LCH, Chu CK, Du J, Joh TH. Blockade of tetrahydrobiopterin synthesis protects neurons after transient forebrain ischemia in rat: a novel role for the cofactor. *The Journal of Neuroscience*. 19: 878–889. 1999.
  121. Thöny B, Auerbach G, Blau N. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. *Biochemical Journal*. 347: 1–16. 2000.
  122. Lehnardt S, Massillon L, Follett P, Jensen FE, Ratan R, Rosenberg PA, Volpe JJ, Vartanian T. Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a Toll-like receptor 4-dependent pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 100: 8514–8519. 2003.
  123. Tanga FY, Nutile-McMenemy N, DeLeo JA. The CNS role of Toll-like receptor 4 in innate neuroimmunity and painful neuropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 102: 5856–5861. 2005.
  124. Anastasiadis PZ, Bezin L, Imerman BA, Kuhn DM, Louie MC, Levine RA. Tetrahydrobiopterin as a mediator of PC12 cell proliferation induced by EGF and NGF. *European Journal of Neuroscience*. 9: 1831–1837. 1997.
  125. Hung N, Shen CC, Hu YW, Hu LY, Yeh CM, Teng CJ, Kuan AS, Chen SC, Chen TJ, Liu CJ. Risk of cancer in patients with iron deficiency anemia: a nationwide population-based study. *PLoS One* DOI: 10.1371/journal.pone.0119647 March 17, 2015.
  126. MacIver NJ, Michalek RD, Rathmell JC. Metabolic regulation of T lymphocytes. *Annual Review of Immunology*. 31: 259–283. 2013.
  127. Cronin SJF, Seehus C, Weidinger A, Talbot S, Reissig S, Seifert M, Pierson Y, McNeill, Longhi MS, Turnes BL, Kreslavsky T, Kogler M, Hoffmann D, Ticevic M, Da Luz Scheffer D, Tortola L, Cikes D, Jais A, Rangachari M, Rao S, Paolino M, Novatchkova M, Aichinger M, Barrett L, Latremoliere A, Wirmsberger G, Lametschwandtner G, Busslinger M, Zicha S, Latini A, Robson SC, Waisman A, Andrews N, Costigan M, Channon KM, Weiss G, Kozlov AV, Tebbe M, Johnsson K, Woolf CJ, Penninger JM. The metabolite BH4 controls T cell proliferation in autoimmunity and cancer. *Nature*. 563: 564–568. 2018.
  128. Weinberg SE, Singer BD, Steinert EM, Martinez CA, Mehta MM, Martínez-Reyes I, Gao P, Helmin KA, Abdala-Valencia H, Sena LA, Schumacker PT, Turka LA, Chandel NS. Mitochondrial complex III is essential for suppressive function of regulatory T cells. *Nature*. 565: 495–9. 2019.
  129. Werner ER, Blau N, Thöny B. Tetrahydrobiopterin: biochemistry and pathophysiology. *Biochemical Journal*.

- 438: 397–414. 2011.
130. Latremoliere A, Costigan M. GCH1, BH4 and pain. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 12: 1728–1741. 2011.
131. Latremoliere A, Latini A, Andrews N, Cronin SJ, Fujita M, Gorska K, Hovius R, Romero C, Chuaiphichai S, Painter M, Miracca G, Babaniyi O, Remor AP, Duong K, Riva P, Barrett LB, Ferrirós N, Naylor A, Penninger JM, Tegeder I, Zhong J, Blagg J, Channon KM, Johnsson K, Costigan M, Woolf CJ. Reduction of neuropathic and inflammatory pain through inhibition of the tetrahydrobiopterin pathway. *Neuron*. 86: 1393–1406. 2015.



**A study of the relationship between the pineal,  
immune mechanisms and cancer — a historical survey**

**3. Relating to the adrenal gland, renal-cardiovascular system and molecular biology**

**Takashi Kachi <sup>1)</sup> and Hitomi Kachi <sup>2)</sup>**

1) Address for reprints: Jumoku 4-1-21, Hirosaki, Japan: 036-8228

2) Tohoku Women's College, Health and Nutrition, Kiyohara 1-1-16, Hirosaki, Japan: 036-8530

**Abstract**

First, we introduced our experimental results in animals which showed the pineal hormone melatonin enhanced adreno-medullary opioid peptide-like immunoreactivity, while the adrenal medulla has inhibitory effects on the induction and growth of methylcholanthrene-induced sarcomas. Then, the results of cohort studies were shown that the high secretion level of melatonin coincided with the low percent occurrence of mammary cancer. Between 1991 and 2003 when the human genome was decoded, important discoveries regarding “the relationship between the innate immunity and the cellular sensory function via Toll-like receptors” and “the regulatory T lymphocyte which has immune-suppressive functions and can suppress the antitumor mechanism” were made. On the other hand, through researches for infection mechanisms of SARS-coronaviruses, the participation of angiotensin-converting-enzyme molecules as the receptors for the viruses was found. The relationship between the body mechanisms with which these molecules are involved and pineal functions, has been a major problem for many years and its history seemed significant to understand pineal roles for the body's defence mechanisms. Therefore, research efforts concerning the relationship between the pineal hormone and the water-electrolyte metabolism and heat adaptation, and newer research results concerning melatonin receptors, autonomic centers, circumventricular organs and brain water content were historically surveyed. These researches were followed by the discoveries such as the molecular structures of K channels, aquaporins and melatonin membrane receptors. We also mentioned pain and pain-related genes, especially GCHI and other BH4-related molecular mechanisms. In addition, control of regulatory T lymphocyte functions, studies on the immune cell-gene relations, and new development of molecular biological researches on regulatory T lymphocytes were touched upon as well.

Key words: angiotensin SARS-CoV NO pain regulatory T lymphocyte