

〔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

1. 松果体領域の免疫細胞および松果体と癌との関連

加 地 隆¹⁾, 加 地 暉²⁾

要 旨

1. 松果体と細胞免疫学の研究史等の短い説明の後、星野らによるランゲルハンス細胞の電顕的研究とSteinmanの樹状細胞研究を紹介した。2. 松果体領域のリンパ小節に関するAbeらによる最初の系統的論文に続く一連の研究について説明した。3. 松果体と癌および対癌生体防衛における松果体の役割：1) 1967年の剖検癌患者での松果体サイズ増大報告に続き、同様または減少の報告もあった。メラトニン(MEL)とその代謝産物の血中、尿中レベルにも両方向性の結果が報告された。2) 1977年の第1回松果体と癌国際会議で、松果体が腫瘍発生過程に関与する神経内分泌因子の1つと認識され、研究が急激に活性化された。1982年にTamarkinらはエストロゲン受容体陽性乳癌患者の夜間血中MELの低レベルを報告し、1986年にBlaskとHillはMELの乳癌細胞へのin vitroでの抑制作用を報告した。Lissoniらは1986年に血中MELレベルが日中でも高い幾つかの癌症例を発見し、続いて松果体が免疫機能に促進作用を及ぼすとの基礎研究結果に基づきMEL投与の臨床研究を開始、一部の癌患者に有効との結果を1988年に報告した。3) 1988年の第2回国際会議では、Quayが分子生物学的腫瘍学におけるメチル基移転機序と松果体の関与について発表した。Kachi Tらは、松果体-副腎髄質関連の実験結果とその腫瘍成長への影響について発表し、また同年の別の国際会議では、癌や種々の疾患剖検例での松果体サイズや癌患者のビデオパピログラフィーによる対光反射の検査結果等について発表した。

キーワード：樹状細胞 頭蓋内リンパ組織 癌患者 メラトニン 交感神経-副腎髄質系

I. はじめに

本総説では、松果体と免疫機序との関係 および松果体を中心とする神経内分泌系と癌の関係—特に癌の発現・発達に及ぼす松果体や副腎髄質などのホルモン性影響や癌治療におけるメラトニンの意義—等について展望・概説する。これらは松果体研究の中でも重要な問題であり、すでに多くの総説的書物が出版されてきている。従って膨大な数の文献の網羅的列挙は避け、また免疫学という高度に専門化した分野における議論・考察などは専門家に委ねることとする。ここでは基礎医学とくに形態学の立場で、また歴史的観点を加味し、樹状細胞や松果体領域のリンパ小節などに関する著者らと関係者の研究紹介をまじえつつ、問題提起を行ないながら、著者らのこの問題に対する長年の研究成果をまとめてみたい。そのようにして松果体-免疫-癌とその関連分野

の研究に対する理解を深め、今後の発展に資することが本総説の目的である。

A. 松果体研究の背景

1943年にBargmannによる松果体形態学に関する総説が同一著者による胸腺に関する総説と同一書物中に出版され¹⁾、1954年にはKitayとAltschuleによる松果体の生理学と癌関連を含む病理学・臨床医学に関する総説が出版された²⁾。その後1950年代後半から1960年代に、Lernerらによるメラトニンの発見(総説³⁾参照)、Kappersによる松果体の交感神経支配⁴⁾、Axelrod(1970年ノーベル賞受賞者)、WurtmanやQuayらを中心とする松果体ホルモンとしてのメラトニン、メラトニンがセロトニンからN-アセチルセロトニンを介してメチル化酵素によって合成されること、セロトニンやメラトニンなどの日内リズム、明暗環境との関連およびその交感神経性調

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)

節機序などの研究と多くの著作により、松果体研究は盛んな興隆期を迎えた^{3, 4, 5, 6)}。本総説との関係では松果体間質における肥満細胞、リンパ球、大食細胞などの散発的な観察記録は残されていた^{1, 6, 7)}が、とり松果体間質または被膜近辺のリンパ球集積記録⁷⁾以外には詳細な研究はなかった。また松果体は血液-脳関門を欠く脳室周囲器官の一員と見なされている⁵⁾。

1970年代末から1980年代に入って、松果体研究は病理学や臨床医学研究者達による腫瘍との関連研究、Vollrathによる“The Pineal Organ”⁸⁾、Axelrod、Fraschiniらの編集による“The Pineal Organ and Its Endocrine Role”⁹⁾、Reiterの編集による総説集Pineal Research Reviews (vol. 1-7, 1983年-1989年)、ReiterとQuayの編集によるJournal of Pineal Researchの発刊(1984年~現在)等々多数の出版が相次ぎ、新たな発展の時期を迎えた。その中でメラトニンの分子レベルでの作用機序に関係するメラトニン受容体も、1978年のCohenらの報告¹⁰⁾以後各種の受容体が発見されて行った^{11, 12)}。水溶性のセロトニンに対し脂溶性であるメラトニンの受容体として、核外受容体の他にステロイドホルモンやビタミンAと同様に核内受容体¹³⁾が末梢性細胞に存在することが、CarlbergとWiesenbergによって1995年に報告された¹⁴⁾。

B. 免疫学的研究の背景

液性免疫の研究が主体であった免疫学は、Burnetらによる免疫理論—クローン選択説(1959年)が革命的概念となり、Medawarらの研究により免疫学的寛容の概念や移植免疫が細胞免疫に属することなどが認識されるようになった(両者は1960年にノーベル賞受賞)(専門書^{15, 16)}の歴史の項を参照)。また胸腺の重要性が明らかにされ、T細胞(胸腺(Thymus)由来リンパ球)とB細胞(哺乳動物では骨髄(Bone marrow)由来リンパ球)の2型のリンパ球など種々の免疫担当細胞の存在および免疫細胞の調節物質と調節機序の研究など^{15, 16, 17)}、さらにGowansとKnight(1964年)により開かれたリンパ球再循環—リンパ球が血液からリンパ器官への帰還(homing)とまた血液へと戻ることをくり返す—分野の研究^{18, 19, 20)}などが相まって、巨大な学問領域へと発展した。

○幾つかの関係項目の説明

①オピオイドとその受容体：モルヒネの鎮痛作用などの機序の問題から1970年代に大きく発展したこれらの研究(Snyderの著書²¹⁾参照)は、1970年代終わりから1980年代にかけて神経内分泌系と免疫系との間の相互作用の研究へとさらに大きく展開された^{21, 22, 23, 24)}。

②免疫学の細胞化学的研究：1973年頃にOldらは大食細胞がTNF(腫瘍壊死因子)を分泌することを発見した。

大食細胞はまたIL-1やコロニー形成刺激因子などのサイトカインを分泌し、T細胞がインターフェロンを分泌することも解明された²⁵⁾。1977-83年にはSmithらがT細胞増殖因子のIL-2を発見、またその生物学的、生化学的性状さらにホルモン様因子により制御される免疫応答の機序を解明した²⁶⁾。

〈*補足：IL(インターロイキン)は白血球により分泌され、細胞間信号伝達に関わる物質として1979年に命名された。サイトカインは細胞で産生され、局所性に分泌・作用して他の細胞の分化・増殖・機能などに影響するが、微量に分泌され短時間で不活化される蛋白。特に免疫担当細胞間の情報伝達に重要で、癌免疫とも重要な関わりがある。〉

③樹状細胞：1991年にSteinmanは樹状細胞に関する次のような主要内容を含む総説を発表した。樹状細胞はMHC拘束性T細胞の活性化、移植臓器の拒絶やT細胞依存性抗体の形成のような幾つかの免疫反応を開始させる機能を有する系において、組織での抗原の捕捉、リンパ組織への移動、および抗原特異的T細胞の活性化といった免疫原性の幾つかの構成成分を媒介するために特殊化している²⁷⁾。特筆すべきことに、この細胞はT細胞に腫瘍の断片を提示するので、癌の免疫療法においても重要な意味をもつ²⁸⁾。彼らの論文には樹状細胞に対する癌免疫の障害になる癌細胞側からの回避・抵抗機序に関する記述もある。その後の免疫学の進歩の中で、Steinmanは樹状細胞に関する研究で2011年にノーベル賞を受けた。この樹状細胞は後述するように発見者の名前にちなんでLangerhans細胞と呼ばれる細胞が起源になっている。

〈*MHC(major histocompatibility gene complex、主要組織適合遺伝子複合体)：クラスIとIIがあって、クラスIは全身のほとんどの細胞に常時発現する。ただし感染細胞では、クラスI分子に結合するペプチドには、ヒトとウイルスの蛋白に由来するペプチドが混在する。IIは特殊な細胞、とくにB細胞、大食細胞、小膠細胞、樹状細胞にのみ発現する。これらの細胞は(プロフェッショナル)抗原提示細胞と呼ばれる^{16, 17)}。〉

C. 本論文に関連する著者らおよび関係者による研究

Axelrodらがノーベル賞を受けた直前の1968年に、著者らは北大医学部組織学教室(主任：伊藤隆教授)で研究生生活を開始した。当時教室では、教授がBargmann教授の下に留学したこともあり、主に胸腺・リンパ組織系や松果体を含む神経内分泌系の細胞組織学、および性差、年齢変動などが中心的研究主題であった。著者らはその一環として、阿部(後の同教室教授)や松嶋(後の旭川医大教授)らとの共著で、マウス松果体領域におけるリンパ小節に関する研究論文を発表²⁹⁾、また松果体細

胞の大きさとグリコゲン量に見られる日内リズムおよび連続照明や交感神経節除去の影響に関する計量組織学的研究（総説³⁰ 参照）、そして新生仔期エストロゲン投与による精巣・精巣上体における自己免疫性機序を示唆する炎症性病変の発現に関する研究^{31, 32}などの論文も発表した。

星野（著者らの入門当時の助教授）は、米国留学から帰国後の北大歯学部教授から名大医学部教授時代に、Langerhans細胞やBirbeck顆粒に関する先駆的研究を行った^{33, 34, 35}。

○Langerhans細胞と免疫—星野と小林の1980年論文³⁵に関連して（図1, 2）

哺乳動物表皮の主成分は角質産生細胞であるが、その他にも少数の細胞が混在する。それらの中に位置的にメラニン産生細胞よりも表在性で、塩化金に染まる樹枝状の形態を呈する神経細胞様の細胞をベルリンの医学生であったPaul Langerhansが1868年に発見した³⁶。しかし

ながらその細胞の機能的意義は長い間謎で、その解明の突破口となったのが、英国のBirbeckら（1961年）によるLangerhans細胞内の特異な形状の顆粒（Birbeck顆粒）の発見であった³⁷。この特異顆粒は新しく研究に導入された電子顕微鏡によって発見された。続いて電顕的研究の発展とともに、この特異顆粒をもつ樹枝状細胞が皮膚以外の部位、とくに重要なことに免疫組織に頻繁に見出されるようになった。この点において免疫組織の組織学的、電顕的研究のパイオニアであった星野教授と共同研究者らが特筆すべき貢献をした。その後1985年に、SchulerとSteinmanは「表皮のLangerhans細胞はin vitroで強力な免疫刺激性の樹状細胞に成熟する」という論文を発表した³⁸。Langerhans細胞に関する機能的、病理学的、臨床的研究は近年においても着実に進行してきている³⁹。

〈*樹状細胞の成熟・分化—BanchereauとSteinmanの総説^{28, 40}を参考に簡略化して表1に示した。Steinmanら

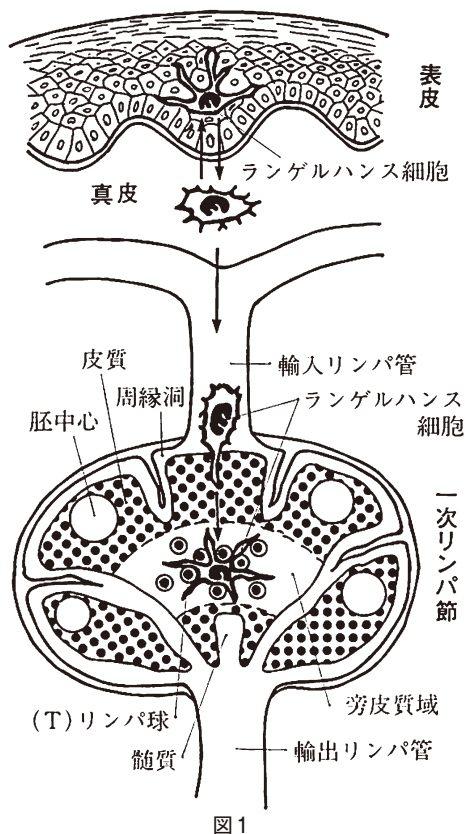


図1

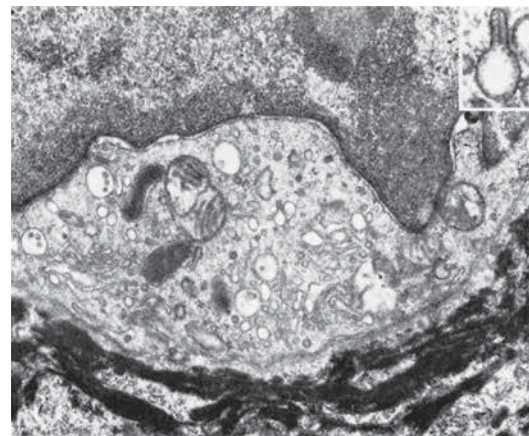


図2

- 図1. ランゲルハンス細胞の動態図。
 図2. 表皮のランゲルハンス細胞。写真下方のケラチノサイトにみられるような暗い張原線維を含まないので細胞質は明るくみえる。写真上方のランゲルハンス細胞の核は表面凹凸に富み、細胞質には特異なラケット状の顆粒（ランゲルハンス細胞顆粒またはBirbeck顆粒とよぶ）を含む。
 図1, 2は星野洗名大名誉教授とニューサイエンス社のご好意による許可を得て細胞誌中の原図から掲載した。

図1, 2：星野らによるランゲルハンス細胞の免疫組織内分布とBirbeck顆粒の模式図³⁵

表1. 樹状細胞の成熟・分化

未熟樹状細胞	Birbeck顆粒(+)	移動能—高	MHC II—細胞内に多
	抗原捕捉受容体—豊富	エンドサイトーシス—多	T細胞刺激機能(-)
成熟樹状細胞	抗原捕捉装置→(-)	エンドサイトーシス→少	
	MHC II→細胞表面に多	T細胞刺激機能→増加	

によると、免疫学的監視機能を担って体内を循環するランゲルハンス細胞あるいは未熟な抗原捕捉樹状細胞は抗原との出会いに刺激され、短時間のうちに何百という遺伝子の変更改が起り、構造的分子生物学的特徴が異なりT細胞刺激性性質を有する成熟樹状細胞に分化する^{28,40)}。

II. 観察結果, 発展と考察

A. 松果体領域のリンパ組織

正常動物における松果体近辺での免疫細胞に関する正確・系統的な記録は上述のように1970年以前にはなく、また脳炎、髄膜炎や自己免疫疾患などのない健康人の脳にはリンパ球が存在しないと一般的に考えられていた^{41,42)}。図3と表2に示すように、1971年に初めてマウスで計量組織学的、3次元、逐齡的に検索した論文がAbeら³⁾により報告された。この観察の特徴的な点はリンパ球の集積が松果体内ばかりでなく、松果体茎部後側の細静脈周囲に最も高頻度に存在すること、また生後早期には見られないが加齢とともにその量が増加して成熟動物では一般的に存在することなどであった。この研究はその後、Quayがその著書の中で松果体の主に間質の肥満細胞、組織球（大食細胞）の存在と白血球浸潤について簡単に言及した⁶⁾のみで当初は大きな反響はなかったが、1981年にUedeらがラットで松果体領域のリンパ球を免疫組織化学的に調べてTリンパ球が存在することを証明、またその逐齡的变化を報告した⁴³⁾。さらに1990年代に

なって免疫機序の細胞化学的研究と連動した松果体と癌-免疫関連の病理学的研究の進展とともに、にわかになら注目されるに至った。その引き金となったのは1993年に発表されたPedersenとMcNultyらの論文であった⁴⁴⁾。彼らはラット松果体の間質細胞を大食細胞/小膠細胞(microglia)のマーカーのMRC OX-42とED1、およびMRC OX-6(MHCクラスII抗原を認識)を用いて調べ、MHCクラスII抗原を発現する細胞はOX-42免疫陽性細胞と同様の分布と形態学的特徴を示すことを明らかにした。このことはそれらの細胞が抗原提示細胞としての役割をもつことを暗示していた。ちなみに、彼らはそれらの細胞と自己免疫性松果体炎やブドウ膜炎などの関連についても言及している。またS-抗原は特異的網膜・松果体蛋白⁴⁵⁾として実験的自己免疫性ブドウ膜炎と松果体炎のよく確立された免疫原である。また松果体腫瘍の剖検例でリンパ球の浸潤が観察されており、リンパ球が腫瘍の発達を抑制する可能性も考察された記録がある⁵⁾。従って、自己免疫性松果体炎や実験的松果体腫瘍での樹状細胞を含む各種免疫細胞の動態なども興味深い問題であろう。表に見るようにその後はさらに細菌感染を含む実験病理学的研究も行われた。

以上のように松果体領域に各種の免疫細胞の存在が報告されたが、Birbeck顆粒をもつLangerhans細胞の有無などに関する研究報告はなく、また1993年以後の松果体内大食細胞関連の論文でも大食細胞と小膠細胞の識別が不明瞭であった。2011年のKettenmannらによ

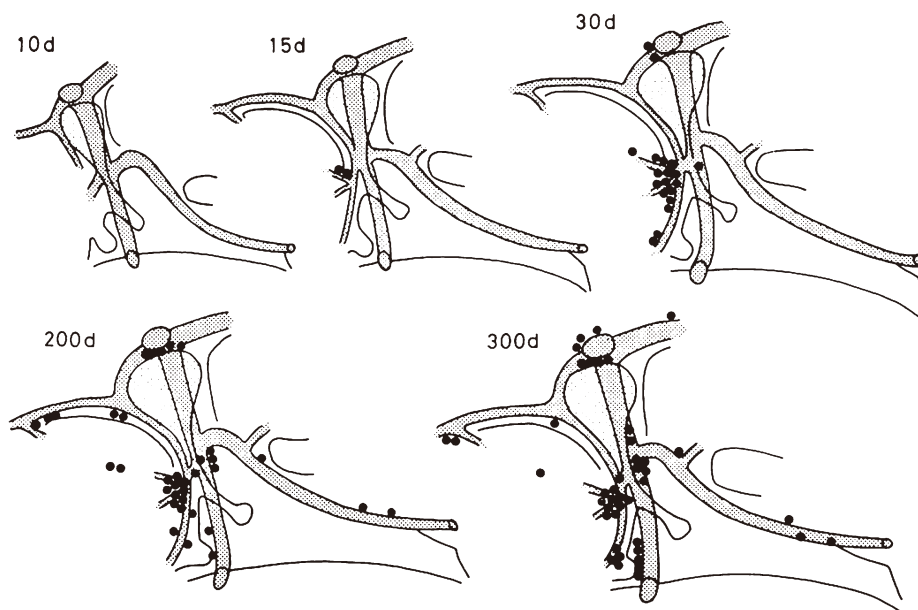


図3. Abeらによるマウス松果体領域のリンパ小節の図²⁹⁾

種々の齡期でのリンパ組織の位置の模式図。黒点はリンパ球の結節状集積をあらわし、静脈との関連が示されている。阿部 北大名誉教授のご好意により日本組織細胞化学会の許可を得て、Arch histol jap誌の論文中原図から掲載した。

表2. 松果体領域内の免疫細胞の存在 — 正常および*実験病理学的研究

年	著者	動物と内容
1971	Abeら ²⁹⁾	マウス リンパ小節、静脈との関連 3次元、計量的解析と逐齡変動
1974	Quay ⁶⁾	著書内で松果体間質の肥満細胞、大食細胞の存在などに言及
1981	Uedeら ⁴³⁾	ラット 松果体内リンパ球がTリンパ球の選択的集積であることの免疫組織化学的証明
1993	Pedersenら ⁴⁴⁾	ラット 松果体内大食細胞/小膠細胞の免疫組織化学的、電顕的特徴の記述とクラスII主要組織適合抗原複合体発現の証明
1996	Satoら ⁴⁶⁾	ラット 松果体内クラスII主要組織適合抗原複合体分子の発達性変化 *肝障害を起こす四塩化炭素皮下投与による増加
1997	Kaurら ⁴⁷⁾	ラット 生後各期の松果体内大食細胞/小膠細胞の免疫組織化学的およびトレーサーを用いた研究
1999	TsaiとMcNulty ⁴⁸⁾	ラット 松果体におけるインターロイキン-1βの発現
2001	Tsaiら ⁴⁹⁾	ラット 松果体の構造と機能に及ぼすサイトカインの効果への小膠細胞の仲介的関与
2003	Jiang-Shiehら ⁵⁰⁾	ラット 大食細胞/小膠細胞の松果体内配置
2005	Jiang-Shiehら ⁵¹⁾	ラット 松果体内間質性グリアと松果体細胞 *グラム陽性と陰性細菌細胞壁構成成分を投与され後の反応性変化
2006	Møllerら ⁵²⁾	マウス 松果体血管周囲の食細胞は抗原提示細胞

*下腺 実験病理学的研究

る総説⁵³⁾などを契機に小膠細胞に関する認識も深められているので、今後 両者の識別を含め、十分な基礎的検討に基づく研究の進展が期待される。

一方、松果体に腔洞や神経膠斑の出現することがヒト⁵⁴⁾や正常マウス⁵⁵⁾で知られており、老化した細胞の処理機能との関連、あるいは腫瘍⁵⁾や自己免疫性疾患⁴⁵⁾との関連、さらには近年注目されている共生微生物¹⁷⁾との関連なども考慮する必要がある。また最近の話題に関しては、松果体領域の免疫細胞と松果体の関係についてのMarkusらによる実験病理学的総説⁵⁶⁾、また白血球細胞の血管に沿う脳への浸潤や癌免疫治療用のT細胞の帰還に関する論文^{57,58)}なども参考にされたい。

○インターフェロン-γと免疫細胞および松果体のメラトニン産生との関連性

免疫細胞の機能的または病理学的意義と関連して、1988年にFinocchiaroらはT細胞から分泌されるインターフェロン-γがヒトでTリンパ球と大食細胞のメラトニン産生を増加させること⁵⁹⁾、ついでReiterらのグループはラットで、インターフェロン-γが培養松果体のメラトニン産生に対して修飾効果を及ぼすことを報告した⁶⁰⁾。

○松果体由来モノアミンと免疫細胞機能および髄液内の松果体ホルモン

以前から毛細血管後細静脈はヒスタミンやセロトニンなどの作用で血管の透過性が亢進する部位として、また白血球が血液から組織へ遊出し易い部位として知られて

いた⁵⁴⁾。松果体内毛細血管周囲腔には肥満細胞が出現するが、松果体細胞から分泌されたセロトニンが近隣の毛細血管後細静脈に作用して免疫細胞などの血管外への遊出を起こすこともあり得ると考えられる。また髄液中のメラトニンについては、GC/MS法とラジオイムノアッセイ法などの異なる測定法と動物(ヒト、サル、ヒツジ)を用いて種々の条件下での変化が調べられている^{61,62,63,64)}。松果体からのメラトニンとセロトニンの分泌調節機序は異なる⁶⁵⁾が、GC/MS法によるサル髄液中のセロトニン量は、夜間に増加する日内変動パターンや個体差がある点でメラトニン量と共通しており、両アミンとも松果体に由来すると推定されている⁶⁶⁾。髄液を囲む組織と免疫細胞⁸⁾に関する研究は、神経免疫学、病理学や臨床応用とも関連して興味深い研究分野と思われる。

○免疫細胞のアミン合成と脳内アミン

免疫細胞のアミノ酸取り込みやアミン合成と関連して、活性化したT細胞群が血中メラトニンレベルに影響するほどのT細胞内メラトニン合成を起こし得る⁶⁷⁾こと、またT細胞活性化に対するブレーキ作用をもつとされるPD-1分子の欠損マウスで、活性化したT細胞が細胞内にトリプトファンやチロシンを多量に取り込み、脳のセロトニンやドーパミン含量にも影響を及ぼす⁶⁸⁾という重要な実験結果も最近報告されている。免疫細胞のメラトニンの産生と受容体については癌免疫との関係で本総説後編で詳述する。

B. 「松果体と癌」および「対癌生体防衛機序における松果体の役割」—1988年迄の研究

「松果体と癌」については、松果体以外の癌と松果体に関する最初の報告以後の研究について述べる。また「対癌生体防衛機序」の問題については、国際的に知名度の高い研究者達による研究を中心に、著者ら自身の研究報告も加えて簡潔に述べる。

a. 初期の研究 (表3)

1963年に米国ガルベストンのRhodinはラットを用いて、Walker 256肉腫移植後の生存日数が松果体除去群で対照群よりも短く、転移が多いことを報告した⁶⁹⁾。1967年には米国スローン-ケッタリング研究所のDas Guptaと

英国のTerezがハムスターで、メラノーマ (M Mel No.1) を皮下移植した場合、松果体除去群で対照群よりも腫瘍が大きく、転移が広汎というRhodinと同様の結果を報告した⁷⁰⁾。

一方、剖検例でもRhodinとOverallが1967年に癌患者で松果体が増大することを初めて報告した⁷¹⁾。これに対し1970年に英国のTappとBlumfieldは、45-90歳の147人の剖検癌患者で松果体が縮小するという相反する結果を報告した⁷²⁾。1972年には米国のHadjuらが275人の剖検癌患者で松果体の肉眼的、組織学的検査を行い、31例 (主に小児と青年期) で増大した松果体内に腔隙、グリオオーシス、Rosenthal fibersを観察した。また31例中24

表3. 松果体と癌関連の報告、国際学術集会

年	著者	内容
1963	Rodin ⁶⁹⁾	松果体除去ラットは対照ラットに比べ肉腫移植後の生存日数が短縮、転移が広汎
1967	Das GuptaとTerz ⁷⁰⁾	松果体除去ハムスターは対照ハムスターよりも移植メラノーマのサイズが増大、転移が広汎
1967	RodinとOverall ⁷²⁾	剖検癌患者で松果体サイズが増大
1970	TappとBlumfield ⁷³⁾	45-90才、147人の癌患者 松果体サイズが有意に縮小
1972	Hadjuら ⁷⁴⁾	275人の癌患者 肉眼と組織学的検査 31患者 (主に小児と青年期) で増大した松果体内に腔隙、グリオオーシス、Rosenthal Fibersを観察 24/31症例は顆粒球性またはリンパ球性白血病
1977	Lapin	The Pineal Gland and Cancer 第1回国際ワークショップを開催
1978	Cohen ⁷⁵⁾	「メラトニン分泌低下はヒト乳癌の発達を促進する」との仮説を発表
1980	Tapp ⁷⁶⁾	500人の患者 松果体サイズと組織学的検査 悪性腫瘍例でサイズ縮小傾向 乳癌やメラノーマ症例で肉腫症例に比べサイズ増大
1980	Ebels ⁸⁰⁾	総説で癌患者血中BH4 (MAO関連物質) の高レベルに言及
1981	LapinとFrowein ⁸¹⁾	ラット 成長中の腫瘍サイズと松果体メラトニンレベルの間に逆相関関係
1982	Tamarkinら ⁸²⁾	エストロゲン受容体陽性乳癌患者で夜間血中メラトニンが低値 腫瘍の受容体濃度とメラトニンピーク値の間に有意の関連性
1985	WurtzmanとWaldhauser	Melatonin in Humans 国際会議を開催
1986	BlaskとHill ⁸³⁾	生理的濃度メラトニンのホルモン感受性MCFヒト乳癌培養細胞に対する直接的抑制効果の証明 (上記会議録中に掲載)
1986	Lissoniら ⁸⁴⁾	癌患者の血中メラトニンレベル—日内明期でも高値
1987	*Rosenbergら ⁸⁵⁾	進行癌患者へのLAK細胞+IL-2治療の有効性などを報告
1988	Lissoniら ⁸⁶⁾	癌患者へのメラトニン治療を開始
1988	Gupta, AttanasioとReiter	The Pineal Gland and Cancer 第2回国際ワークショップを開催
1989	Kachiら ⁹⁵⁾	国際内分泌学会衛星シンポジウムで、松果体-癌関連を含む総説を発表 X線CTや剖検例での松果体サイズ増大例や癌患者でのビデオパピログラフィーによる瞳孔対光反射異常など

*松果体とは無関係だが、その後のメラトニンによる癌治療の参考のために掲載した。

例は顆粒球性またはリンパ球性白血病であった⁷³⁾。1976年に米国のRelkinは著書の中で、「癌患者に見られた松果体のそれらの変性変化は、新生物をある程度制御することができるメラトニンのような物質を分泌しようとして努力して 慢性的に活性が亢進した腺の最終結果と考えられる」と述べている⁷⁴⁾。これに対して1978年に米国ベセスダのCohenらはそれまでの様々な研究結果に基づき、「メラトニン分泌のような松果体機能の低下はヒトでの乳癌の発達を促進するかもしれない」との仮説をLancetに発表した⁷⁵⁾。一方1980年にTappは500人の剖検患者で松果体サイズと組織学的変化を調べ、癌腫症例でサイズの縮小傾向、乳癌やメラノーマ症例で肉腫症例に比べてサイズの増大を報告した⁷⁶⁾。

松果体と癌の関連に関する病理学的研究の流れに呼応して、1977年にはオーストリアの病理学者であるLapinがウィーンで、「松果体と癌」に関する第1回国際ワークショップを開催した。LapinとEbelsによるその総括の要旨は以下の通りである：松果体は腫瘍の成長における神経内分泌性制御機序に関する研究のモデルと見なされる。また腫瘍の発現と発達に関する松果体の役割は非常に重要で、腫瘍過程との関連で研究される神経内分泌因子の中に松果体活動が含まれるべきである⁷⁷⁾。

癌患者のメラトニンレベルについては、1980年にRaikhlinらが血中で高い⁷⁸⁾、1981年にはBartschらが尿中で低い⁷⁹⁾という相反する結果を報告した。一方Ebelsは1980年の総説で、チロシンとトリプトファンの水酸化酵素の補酵素であるテトラヒドロピオプテリン(BH4)血中レベルがすべての癌患者で非常に高いことなどを報告⁸⁰⁾、また1981年にLapinとFroweinは、ラットで移植腫瘍サイズと松果体メラトニン含量が逆相関関係を示すことを報告した⁸¹⁾。1982年にはベセスダのTamarkinらが上述のCohenらの仮説と関連して、乳癌患者で血中メラトニンレベルの日内変動を調べ、腫瘍がエストロゲン受容体陽性の場合には夜間のメラトニンピーク値が対照群よりもずっと低く、患者のメラトニンピーク値と腫瘍のエストロゲン受容体濃度との間に有意の相関を認めた⁸²⁾。

b. 1980年代中期以後の研究

担癌個体松果体の病態生理学的意義に関する初期の研究に続き、1980年代中期から松果体-癌関係に関する国際的研究が一気に活性化された。

1. 1985年にウィーンで「ヒトにおけるメラトニン」の国際会議が開かれた。その1986年出版の会議録の中でBlaskとHillは、生理的濃度のメラトニンが培養MCF-7ヒト乳癌細胞(エストロゲンとプロラクチン受容体をもつ)の成長に対して直接に抑制性効果を及ぼすこと、またMCF-7細胞増殖に対するエストラジオールおよび/またはプロラクチン誘発性刺激をメラトニンが抑制する

こと、そしてこのメラトニン効果は血清の存在に依存するかもしれないことを報告した⁸³⁾。

2. ミラノのLissoniとFraschiniらのグループの研究(Lissoniらのグループは癌患者に対するメラトニンによる治療研究を最も長期間継続した)：1) 1986年の研究報告：癌患者の血中メラトニンレベルと日内変動を調べ、癌の種類に関わらずレベルが正常という型と高い型を認めた。幾つかの例では日内明期でも高かったが、化学療法後は明瞭に低下した⁸⁴⁾。

〈*癌免疫治療：丁度その頃Rosenbergらは、LAK細胞とIL-2の併用または高用量IL-2単独治療が進行癌患者の一部に著効をもたらすことを報告した。この論文ではまた、治療効果をさらに高め副作用を抑える今後の試みが必要とも述べられた⁸⁵⁾。〉

2) 1988年論文⁸⁶⁾ 第1部：癌免疫治療とも関連して松果体が免疫系の調節に関与する可能性を文献的に検討した。その結果、松果体が胸腺の成長および免疫機能に促進的に作用する一方、松果体除去は胸腺を萎縮させ、免疫機能を抑制すること、またメラトニンが顆粒球/単球系に直接的に作用する可能性も考えられた^{87, 88, 89, 90, 91)}。先行研究ですでに神経内分泌系と免疫機能との関連が証明されていたことから、癌患者でのメラトニンと免疫系との関係、あるいはメラトニンをを用いた対癌治療、についての一連の臨床的研究を開始した。しかし最初の検討でB細胞とT細胞の総数やヘルパーT、サプレッサーT両細胞に関する計測値に癌や転移などによる差はなかった⁸⁶⁾。第2部：通常の抗癌治療に無効の進行癌患者8人へのメラトニン20mg 2か月間投与の効果を検討したが、B、T3、T4、T8細胞の計測値に変化はなかった。1例だけT4対T8比率が治療後に低下し、病状の安定化が得られたが、他の7例では癌は進行を続けた。従って、癌患者のリンパ球に対するメラトニンの明瞭な有効性は認められなかった。しかし進行癌患者の病状改善には有効だった⁸⁶⁾。

3. 1988年 第2回「松果体と癌」国際ワークショップ

チュービンゲン(ドイツ)で臨床医学、病理学、免疫学、生理学、細胞組織学の研究者達が参加した会議が開催され、Lapinが開会講演を行った。Quayは分子生物学的腫瘍学におけるメチル基移転機序と松果体の寄与に関する講演を行い関心を集めた⁹²⁾。この機序はDNAのメチル化あるいはメラトニンやアドレナリンなどの合成に関与する。Kachi Tは前年に「自律系に及ぼす松果体の作用」という題名の総説⁹³⁾を発表しており、その流れで「松果体-副腎髄質関連：腫瘍発育に影響を及ぼすホルモン性機序」という題名で、実験動物での副腎髄質に対する松果体除去の影響に関する計量組織学的・電顕的観察結果—とくにアドレナリン細胞やその核小体サイ

ズ、開口分泌や細胞分裂頻度に対する促進性影響—を報告し、松果体-副腎髄質関連が腫瘍発育に影響を及ぼす可能性についての考察も発表した⁹⁴⁾。

4. 1988年 国際内分泌学会松果体衛星シンポジウム

香港でのこのシンポジウムで、Kachi Tらは旭川医大での松果体に関する研究結果の総括を発表した⁹⁵⁾。内容は以下の通り：1) 正常人松果体の系統的検索はきわめて少なく、北海道ではまったく研究報告がなかった。法医剖検例：異常なストレスのない成人の松果体重量は80～210mgで、これを松果体サイズの対照値とした。2) 病理剖検例：次の疾患で松果体サイズの増大と光顕的に松果体細胞の肥大が認められた。・癌（増大5/37例）（急性骨髄性白血病—313mg、胃癌—263mg、225mg、膵臓癌—237mg、上顎洞癌—234mg）および法医剖検例における良性腫瘍（1/1例）（卵巣奇形腫—335mg）。松果体転移例（988mg）は除外。臨床的にもX線CTにより悪性リンパ腫1例を含む7人の成人癌患者で松果体が腫大。・神経変性疾患—別論文で論じる。・糖尿病（2/3例）。他の症例38例では松果体サイズの増大はなかった。3) ビデオパピログラフィーによる瞳孔対光反射検査⁹⁶⁾の結果：40-79才の8人の術前癌患者と7人の非癌対照人で調べ、癌患者では瞳孔サイズが光刺激後の最小状態から回復する時間経過に統計学的に有意の異常な遅延があった。癌摘出手術後にはこの回復遅延現象は消失した^{95,96)}。〈*その後の発展・考察：1. 癌患者で松果体サイズの増大が起こり得ることは、ミラノのグループもX線CTなどの臨床研究で同様の結果を確認した⁹⁷⁾。2. 癌患者での瞳孔対光反射の研究は、最初メラトニンの自律神経系に及ぼす影響という着想から始められたが、その後癌患者で必ずしもメラトニン分泌が増加するとは限らないことが明らかにされた。すべての癌患者で増加するとされたBH₄⁸⁰⁾との関連、あるいは悪液質⁹⁸⁾と関連する可能性、また2018年のノーベル賞受賞などでも話題になった癌細胞と対癌防衛機序との間に介在する癌免疫阻害性の様々な機序^{99,100,101)}が関与する可能性もある。癌患者の瞳孔対光反射異常に関する実際の機序の解明は、今後の研究に期待したい。〉

謝 辞

名古屋大学名誉教授の星野洸博士にはLangerhans細胞の貴重な電顕写真と動態図をご提供下さり、また深い学識に基づく鋭いご指摘、ご教示をいただいた。北海道大学名誉教授の阿部和厚博士にも、伊藤教室での共著論文中の先生らしい特徴的な図のご提供を快諾下さり、またご多忙中にも関わらず本総説に目を通され、免疫細胞・組織についての貴重なご助言をいただいた。両先生

には、長年にわたる変わらぬご温情に深く感謝する。

(受理日 平成31年2月5日)

文 献

- 1) Bargmann W. Die Epiphysis cerebri. In: Möllendorff W v. Hrsg. Hdb Mikrosk Anat Mensch, Bd 6. 309-502. Berlin: Springer. 1943
- 2) Kitay JI, Altschule MD. The pineal gland. A review of the physiologic literature. Cambridge, Mass: Harvard Univ Press. 1954
- 3) 加地隆. 松果体研究史、考察と発展 2. 1954年から1969年まで. 弘前医療福祉大紀要. 3: 9-18, 2012
- 4) Kappers JA. Survey of the innervation of the epiphysis cerebri and the accessory pineal organ of vertebrates. In: Kappers JA, Schädé JP, editors. Prog Brain Res, vol 10. Structure and function of the epiphysis cerebri. 87-153. Amsterdam, London, New York: Elsevier. 1965
- 5) Wurtman RJ, Axelrod J, Kelly DE. The pineal. New York, London: Academic Press. 1968
- 6) Quay WB. Pineal chemistry in cellular and physiological mechanisms. 4, 325. Springfield, IL: Charles C. Thomas. 1974
- 7) Quay WB. Histological structure and cytology of the pineal organ in birds and mammals. In: Kappers JA, Schädé JP, editors. Prog Brain Res, vol 10. Structure and function of the epiphysis cerebri. 49-84. Amsterdam, London, New York: Elsevier. 1965
- 8) Vollrath L. The pineal organ. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 1981
- 9) Axelrod J, Fraschini F, Velo GP, eds. The pineal gland and its endocrine role. New York: Plenum Press, published in cooperation with NATO scientific affairs division. 1983
- 10) Cohen M, Roselle D, Chabner B, Schmidt TJ, Lippman M. Evidence for a cytoplasmic melatonin receptor. Nature. 274: 894-895, 1978
- 11) 海老澤尚: メラトニン受容体. 生物時計の分子生物学. 海老原史樹文, 深田吉孝編. 96-103. 東京: シュプリンガー. 1999
- 12) Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. Endocrine. 27: 101-110, 2005
- 13) Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Bretscher A, Ploegh H, Amon A, Martin KC. Molecular Cell Biology (8th ed.) 400-404. New York: W.H. Freeman. 2016
- 14) Carlberg C, Wiesenberg I. The orphan receptor family

- RZR/ROR, melatonin and 5-lipoxygenase: An unexpected relationship. *J Pineal Res.* 18: 171–178, 1995
- 15) 菊地浩吉編. 医科免疫学. 2版. 1–16. 東京:南江堂. 1981
 - 16) 標準免疫学. 谷口克監修, 宮坂昌之, 小安重夫編. 第3版. 東京:医学書院. 2013
 - 17) Parham P. エッセンシャル免疫学 (英文:The immune system). 第3版. 笹月健彦, 監訳. 東京:メディカル・サイエンス・インターナショナル. 2016
 - 18) Gowans JL, Knight EJ. The route of re-circulation of lymphocytes in the rat. *Proc R Soc London Ser B.* 159: 257–282, 1964
 - 19) Butcher EC, Picker LJ. Lymphocyte homing and homeostasis. *Science.* 272: 60–66, 1996
 - 20) Rosen SD. Ligands for L-selectin: homing, inflammation, and beyond. *Annu Rev Immunol.* 22: 129–156, 2004
 - 21) Snyder SH. Brainstorming. The science and politics of opiate research. 98–134, 154–157. Cambridge, Massachusetts, London: Harvard Univ Press; 1989.
 - 22) Wybran J, Appelboom T, Famaey J-P, Govaerts A. Suggestive evidence for receptors for morphine and methionine-enkephalin on normal human blood T lymphocytes. *J Immunol.* 123: 1068–1070, 1979
 - 23) Plotnikoff NP, Miller GC. Enkephalins as immunomodulators. *Int J Immunopharmac.* 5: 437–441, 1983
 - 24) Blalock JE. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol Rev.* 69:1–32, 1989
 - 25) Old LJ. ガン壊死因子TNFの働き. 日経サイエンス. 7月号: 18–27, 1988
 - 26) Smith KA. インターロイキン2の発見と応用. サイエンス. 5月号: 16–25, 1990
 - 27) Steinman RM. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu Rev Immunol.* 9: 271–296, 1991
 - 28) Steinman RM, Banchereau J. Taking dendritic cells into medicine. *Nature.* 449: 419–426, 2007
 - 29) Abe K, Matsushima S, Kachi T, Ito T. Lymphoid tissue in the pineal region of the mouse: a histological and histometrical study. *Arch histol jap.* 33: 263–271, 1971
 - 30) Kachi T. Pineal structures and functions in mammalian body mechanisms coping with exogenous and endogenous changes. *Hirosaki Med J.* 59 (Suppl.): S262–277, 2007
 - 31) 加地隆, 加地眸. 新生仔期にエストロゲンを投与したマウスにおける精巢上体および精巢の変化. 解剖誌. 48: 202–211, 1973
 - 32) 加地眸. 新生仔期エストロゲン投与マウスにおける精巢上体および精巢の形態学的変化に関する実験的研究. 学位論文. 北海道医誌. 49: 289–301, 1974
 - 33) Hoshino T, Kukita A, Sato S. Cells containing Birbeck granules (Langerhans cell granules) in the human thymus. *J Electron Microsc.* 19: 271–276, 1970
 - 34) 星野洸, 小林身哉. ランゲルハンス細胞 (Birbeck顆粒含有細胞) について. 国際歯科ジャーナル. 3: 67–77, 1976
 - 35) 星野洸, 小林身哉. ランゲルハンス細胞と免疫. 細胞. 12: 132–140, 1980
 - 36) Langerhans P. Ueber die Nerven der menschlichen Haut. *Virchows Arch Pathol Anat.* 44: 325–338, 1868
 - 37) Birbeck MS, Breathnach AS, Everall JD. An electron microscope study of basal melanocytes and high-level clear cells (Langerhans cells) in vitiligo. *J Invest Dermatol.* 37:51–64, 1961
 - 38) Schuler G, Steinman RM. Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells in vitro. *J Exp Med.* 161: 526–546, 1985
 - 39) Romani N, Clausen BE, Stoitzner P. Langerhans cells and more: langerin-expressing dendritic cell subsets in the skin. *Immunol Rev.* 234:120–141, 2010
 - 40) Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature.* 392:245–252, 1998
 - 41) Fontana A, Frei K, Bodmer S, Hofer E. Immune-mediated encephalitis: on the role of antigen-presenting cells in brain tissue. *Immunol Rev.* 100: 185–201, 1987
 - 42) 広川勝彦. 免疫系の神経系に及ぼす効果. In: 広川勝彦. 編. 神経・内分泌・免疫系のクロストーク. 老化と免疫機能調節系. 13–18. 東京:学会事務センター. 1993
 - 43) Uede T, Ishii Y, Matsuura A, Shimogawara I, Kikuchi K. Immunohistochemical study of lymphocytes in rat pineal gland: selective accumulation of T lymphocytes. *Anat Rec.* 199: 239–247, 1981
 - 44) Pedersen EB, Fox LM, Castro AJ, McNulty JA. Immunocytochemical and electron-microscopic characterization of macrophage/microglia cells and expression of class II major histocompatibility complex in the pineal gland of the rat. *Cell Tissue Res.* 272: 257–265, 1993
 - 45) Korf H-W, Møller M, Gery I, Zigler JS, Klein DC. Immunocytochemical demonstration of retinal S-antigen in the pineal organ of four mammalian species. *Cell Tissue Res.* 239: 81–85, 1985
 - 46) Sato T, Kaneko M, Hama A, Kusakari T, Fujieda H. Expression of class II MHC molecules in the rat pineal gland during development and effects of treatment with

- carbon tetrachloride. *Cell Tissue Res.* 284: 65–76, 1996
- 47) Kaur C, Wu CH, Ling EA. Immunohistochemical and tracer studies of macrophages/microglia in the pineal gland of postnatal rats. *J Pineal Res.* 22: 137–144, 1997
 - 48) Tsai S-Y, McNulty JA. Interleukin-1 β expression in the pineal gland of the rat. *J Pineal Res.* 27: 42–48, 1999
 - 49) Tsai S-Y, O'Brien TE, McNulty JA. Microglia play a role in mediating the effects of cytokines on the structure and function of the rat pineal gland. *Cell Tissue Res.* 303: 423–431, 2001
 - 50) Jiang-Shieh YF, Wu CH, Chang ML, Shieh JY, Wen CY. Regional heterogeneity in immunoreactive macrophage/microglia in the rat pineal gland. *J Pineal Res.* 35: 45–53, 2003
 - 51) Jiang-Shieh YF, Wu CH, Chien HF, Wei IH, Chang ML, Shieh JY, Wen CY. Reactive changes of interstitial glia and pinealocytes in the rat pineal gland challenged with cell wall components from gram-positive and -negative bacteria. *J Pineal Res.* 38: 17–26, 2005
 - 52) Møller M, Rath MF, Klein DC. The perivascular phagocyte of the mouse pineal gland: an antigen-presenting cell. *Chronobiol Int.* 23: 393–401, 2006
 - 53) Kettenmann H, Hanisch U-K, Noda M, Verkhratsky A. Physiology of microglia. *Physiol Rev.* 91: 461–553, 2011
 - 54) 伊藤隆：組織学（19版）. 阿部和厚改訂. 179–180. 東京：南山堂. 2008
 - 55) Kachi T, Matsushima S, Ito T. Postnatal observations on the diurnal rhythm and the light-responsiveness in the pineal glycogen content in mice. *Anat Rec.* 183: 39–46. 1975
 - 56) Markus RP, Fernandes PA, Kinker GS, da Silveira Cruz-Machado S, Marçola M. Immune-pineal axis—acute inflammatory responses coordinate melatonin synthesis by pinealocytes and phagocytes. *Br J Pharmacol.* 175: 3239–3250. 2017
 - 57) Yao H, Price TT, Cantelli G, Ngo B, Warner MJ, Olivere L, Ridge SM, Jablonski EM, Therrien J, Tannheimer S, McCall CM, Chenn A, Sipkins DA. Leukemia hijacks a neural mechanism to invade the central nervous system. *Nature.* 560: 55–60. 2018
 - 58) Samaha H, Pignata A, Fousek K, Ren J, Lam FW, Stossi F, Dubrulle J, Salsman VS, Krishnan S, Hong S-H, Baker ML, Shree A, Gad AZ, Shum T, Fukumura D, Byrd TT, Mukherjee M, Marrelli SP, Orange JS, Joseph SK, Sorensen PH, Taylor MD, Hegde M, Mamonkin M, Jain RK, El-Naggar S, Ahmed N. A homing system targets therapeutic T cells to brain cancer. *Nature.* 561: 331–337. 2018
 - 59) Finocchiaro LM, Arzt ES, Fernández-Castelo S, Criscuolo M, Finkielman S, Nahmod V. Serotonin and melatonin synthesis in peripheral blood mononuclear cells: stimulation by interferon-gamma as part of an immunomodulatory pathway. *J Interf Res.* 8: 705–716. 1988.
 - 60) Reiter RJ. New aspects concerning the regulation of pineal indoleamine metabolism: implications for neuroimmunology. In: Fraschini F & Reiter RJ, editors. *Role of melatonin and pineal peptides in neuroimmunomodulation.* 57–66. Plenum Press, New York, 1991
 - 61) Wilson BW, Snedden W, Silman RE, Smith I, Mullen P. A gas chromatography-mass spectrometry method for the quantitative analysis of melatonin in plasma and cerebrospinal fluid. *Anal Biochem Biochem.* 81: 283–291. 1977
 - 62) Arendt J, Wetterberg L, Heyden T, Sizonenko PC, Paunier L. Radioimmunoassay of melatonin: human serum and cerebrospinal fluid. *Horm Res.* 8: 65–75. 1977
 - 63) Rollag MD, Morgan RJ, Niswender GD. Route of melatonin secretion in sheep. *Endocrinology.* 102: 1–8. 1978
 - 64) Wurtman RJ, Waldhauser F, Lieberman HR. The secretion and effects of melatonin in humans. The pineal gland and its endocrine role. In: Axelrod J, Fraschini F, Velo GP, editors. 551–573. New York: Plenum Press, published in cooperation with NATO scientific affairs division. 1983
 - 65) Aloyo VJ, Walker RE. Alpha-adrenergic control of serotonin release from rat pineal glands. *Neuroendocrinology.* 48: 61–66. 1988
 - 66) Taylor PL, Garrick NA, Burns RS, Tamarkin L, Murphy DL, Markey SP. Diurnal rhythm of serotonin in monkey cerebrospinal fluid. *Life Sci.* 31: 1993–1999. 1982
 - 67) Carrillo-Vico A, Calvo JR, Abreu P, Lardone PJ, García-Mauriño S, Reiter RJ, Guerrero JM. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB J.* 18: 537–539. 2004
 - 68) Miyajima M, Zhang B, Sugiura Y, Sonomura K, Guerrini M, Tsutsui Y, Maruya M, Vogelzang A, Chamoto K, Honda K, Hikida T, Ito S, Qin H, Sanuki R, Suzuki K, Furukawa T, Ishihama Y, Matsuda F, Suematsu M, Honjo T, Fagarasan S. Metabolic shift induced by systemic activation of T cells in PD-1-deficient mice perturbs brain monoamines and emotional behavior. *Nature*

- Immunology. 18:1342–1352. 2017
- 69) Rodin AE. The growth and spread of Walker 256 carcinoma in pinealectomized rats. *Cancer Res.* 23: 1545–1548. 1963
 - 70) Das Gupta TK, Terz J. Influence of pineal gland on the growth and spread of melanoma in the hamster. *Cancer Res.* 27:1306–1311. 1967
 - 71) Rodin AE, Overall J. Statistical relationship of weight of the human pineal to age and malignancy. *Cancer.* 20: 1203–1214. 1967
 - 72) Tapp E, Blumfield M. The weight of the pineal gland in malignancy. *Br J Cancer.* 24: 67–70. 1970
 - 73) Hajdu SI, Porro RS, Lieberman PH, Foote FW Jr. Degeneration of the pineal gland of patients with cancer. *Cancer.* 29: 706–709. 1972
 - 74) Relkin R. The pineal. 78. Edinburgh and London: Eden Press, Churchill Livingstone. 1976
 - 75) Cohen M, Lippman M, Chabner B. Role of pineal gland in aetiology and treatment of breast cancer. *Lancet.* 1978-II, 814–816. 1978
 - 76) Tapp E. The human pineal gland in malignancy. *J Neural Transm.* 48: 119–129. 1980
 - 77) Lapin V, Ebels I. The role of the pineal gland in neuroendocrine control mechanisms of neoplastic growth. *J Neural Transm.* 50: 275–282. 1981
 - 78) Raikhlin NT, Kvetnoy IM, Tyurin ES. Melatonin in the blood serum of oncological patients. *Klin Med (Mosk).* 58: 77–79. 1980
 - 79) Bartsch C, Bartsch H, Jain AK, Laumas KR, Wetterberg L. Urinary melatonin levels in human breast cancer patients. *J Neural Transm.* 52: 281–294. 1981
 - 80) Ebels I. A survey of the location, isolation and identification of indoles, pteridines and some unknown active substances in sheep pineals. The possible significance of pteridines for the neuroendocrine control of neoplastic growth. *J Neural Transm.* 49: 87–105. 1980
 - 81) Lapin V, Frowein A. Effects of growing tumours on pineal melatonin levels in male rats. *J Neural Transm.* 52:123–136. 1981
 - 82) 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
 - 83) Blask DE, Hill SM. Effects of melatonin on cancer: studies on MCF-7 human breast cancer cells in culture. *J Neural Transm (Suppl).* 21: 433–449. 1986
 - 84) Lissoni P, Viviani S, Bajetta E, Buzzoni R, Barreca A, Mauri R, Resentini M, Morabito F, Esposti D, Esposti G, Frascini F. A clinical study of the pineal gland activity in oncologic patients. *Cancer.* 57: 837–842. 1986
 - 85) Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Chang AE, Avis FP, Leitman S, Linehan WM, Robertson CN, Lee RE, Rubin JT, Seipp CA, Simpson CG, White DE. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med.* 316: 889–897. 1987
 - 86) Lissoni P, Barni S, Tancini G, Crispino S, Paolorossi F, Cattaneo G, Lucini V, Mariani M, Esposti D, Esposti G, Frascini F. Relation between lymphocyte subpopulations and pineal function in patients with early or metastatic cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 521: 290–299. 1988
 - 87) Jankovic BD, Isakovic K, Petrovic S. Effect of pinealectomy on immune reactions in rat. *Immunology.* 18: 1–3. 1970
 - 88) Csaba G & Barath P. Morphological changes of thymus and the thyroid gland after postnatal extirpation of pineal body. *Endocrinol Exp (Bratisl).* 9: 59–67. 1975
 - 89) Belokrylov GA, Morozov VG, Khavinson VKH, Sofronov BN. Effect of low-molecular-weight extracts of heterologous thymus and pineal glands and hypothalamus on the immune response in mice. *Bull Exp Biol Med.* 81: 218–222. 1976
 - 90) Lissoni P, Marelli O, Mauri R, Resentini M, Franco P, Esposti D, Frascini F, Halberg F, Sothem RB, Cornélissen. Ultradian chronomodulation by melatonin of a placebo effect upon human killer cell activity. *Chronobiologia.* 13: 339–343. 1986
 - 91) Maestroni GJM, Conti A, Pierpaoli W. Role of the pineal gland in immunity: II. Melatonin enhances the antibody response via an opiate mechanism. *Clin Exp Immunol.* 68: 384–391. 1987
 - 92) Quay WB. Transmethylation mechanisms and pineal contributions in molecular oncology. The pineal gland and cancer. In: Gupta D, Attanasio A, Reiter RJ, editors. 65–76. London, Tübingen: Brain Research Promotion. 1988
 - 93) Kachi T. Pineal actions on the autonomic system. *Pineal Res Rev.* 5: 217–263. 1987
 - 94) Kachi T, Banerji TK, Quay WB. Pineal-adrenomedullary relations: hormonal mechanisms affecting tumor growth. In: The pineal gland and cancer. Gupta D, Attanasio A, Reiter RJ, editors. 333–344. London, Tübingen: Brain Research Promotion. 1988

- 95) Kachi T, Fujita M, Kanda M, Hamada K, Ueno T, Takei H, Yahara O, Tanii H, Ishibashi H, Terasawa K, Takatori T, Hikichi T, Yoshida A. Static and dynamic morphological studies of human pineal gland in neoplastic and systemic neuro-degenerative disease cases and medico-legal autopsy cases. In: *Adv Pineal Res. Vol.3.* Reiter RJ, Pang SF, editors. 277–282. London, Paris: John Libbey. 1989
- 96) 引地泰一, 吉田晃敏, 加地隆. 悪性腫瘍患者における瞳孔 dynamics (第1報). *あたらしい眼科.* 5: 1473–1475. 1988
- 97) Tagliabue M, Lissoni P, Barni S, Macchi I, Tancini G, Crispino S, Ferri L, Salvini E. A radiologic study by CT scan of pineal size in cancer patients: correlation to melatonin blood levels. *Tumori.* 75: 226–228. 1989
- 98) Beutler B, Cerami A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med.* 316: 379–385. 1987
- 99) Gabrilovich D. Mechanisms and functional significance of tumor-induced dendritic cell defects. *Nature Rev Immunol.* 4: 941–952. 2004
- 100) Wolchok JD: がん免疫療法の新アプローチ (英文: Cancer's Off Switch). *日経サイエンス.* 1月号: 68–75. 2015
- 101) Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 541: 321–330. 2017

**A study of the relationship between the pineal,
immune mechanisms and cancer — a historical survey**
**1. Immunocytes in the pineal region and the relationship
between the pineal and cancer**

Takashi Kachi ¹⁾ and Hitomi Kachi ²⁾

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

1. Following the brief explanation on research histories of pineal, cellular immunology, etc., EM studies on Langerhans cells by Hoshino and the dendritic cell research by Steinman were introduced. 2. The first systematic study on the lymphoid tissue in the pineal region by Abe et al and a series of following papers were presented and interpreted. 3. Pineal and cancer, and pineal roles in body's defense mechanisms: 1) Following a paper on pineal size increase in cancer autopsy cases in 1967, papers showing similar or decrease results were reported. Similar bidirectional changes were also reported in blood melatonin or urinary melatonin metabolite levels later. 2) At the first international meeting on the pineal gland and cancer in 1977, the pineal was recognized as one of the neuroendocrine factors that should be studied in relation to oncogenic processes, and thereafter the research activity was accelerated. In 1982, Tamarkin et al reported lower nocturnal plasma melatonin levels in estrogen receptor positive breast cancer patients. In 1986, Blask and Hill reported about in vitro suppressive effects of melatonin on breast cancer cells. Lissoni et al found high melatonin levels in part of cancer patients in 1986, and then based on research results that the pineal exerts facilitatory effects on immune functions, they started a clinical melatonin therapy and reported the effectiveness in part of patients in 1988. 3) In the second international meeting in 1988, Quay presented a paper on transmethylation mechanisms and pineal contributions in molecular oncology. Kachi et al reported about the pineal-adrenomedullary relation and its possible influence on tumor growth. At another international meeting in 1988, Kachi et al presented a paper on pineal sizes in cancer and various other disease autopsy cases, examination results on the pupillary light reflex using video-pupillography in cancer patients, etc.

Key words : dendritic cell ; intracranial lymphoid tissue ; cancer patient ; melatonin ;
sympatho-adrenomedullary system