

〔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

2. アミン内分泌細胞、神経免疫調整と細胞内機序

加 地 隆¹⁾, 加 地 暉²⁾

要 旨

本総説は発癌の機序とGタンパク質共役受容体と松果体-副腎髄質関連に関する一般的説明から始めた。アミンホルモンの説明後、メラトニンとアドレナリンの合成・代謝酵素とBH4やミトコンドリアとの関係について、さらにペプチドホルモンに関する簡単な歴史および内因性オピオイドとその作用(瞳孔対光反射を含む)について説明した。自験例として松果体・副腎髄質と侵害刺激との関係—内因性オピオイドの存在と実験的変化—について述べた。次にメラトニンのcGMPとcAMPを介する作用機序の解明経緯、そして免疫細胞との関係についても簡潔に言及後、本総説の1つの焦点であるBH4について詳述した。生体アミン合成酵素反応における補因子としてのBH4の役割に関しては、Kaufmanらによる1950年代からの長い基礎研究があった。1970年代後半のQuayらによる視床下部、松果体、副腎髄質に関する一連の研究とも連動し、1980年にはFukushimaらがそれらの部位におけるBH4の高濃度を、1979年にはZieglerらが癌被験者全員で血中BH4の高レベルを報告した。またZieglerの1990年の総説については、造血組織や免疫反応におけるBH4の重要性の解明過程を詳述した。1990-1年のBH4とNO生成との関係の発見、そしてナチュラルキラー細胞とその日内リズムおよびメラトニンやアドレナリンによる影響にも簡潔に言及した。

キーワード：副腎髄質 内因性オピオイド ミトコンドリア BH4 環状ヌクレオチド

A. はじめに

この論文は昨年発表した総説¹⁾の続編である。本編の開始にあたり、基本的事項や語句の説明および本研究と関係し前編では不十分であった研究の経緯などについての若干の補足説明をさせていただく。

近年、癌患者についてその一部に免疫治療の有効性が確認されるとともに、治療効果をさらに高め、自己免疫反応を含む副作用を抑えること^{2,3)}、また一方で癌患者には高率に痛みが生じる⁴⁾ため、痛みを軽減する必要性^{5,6)}も求められ、癌の早期発見の重要性も指摘されている⁷⁾。これらの問題や発癌の機序等とも関連して、モノアミンホルモン、ペプチドホルモン、サイトカインおよび神経・内分泌・免疫細胞間ネットワークやセカンドメッセンジャー等の細胞内調節機序に関する基礎的知識・理解が必要とされている(図1(ボックス)、表1を参照)。

ここではとくに著者らの専門分野である松果体と副腎髄質の腺細胞の微細構造と機能、および免疫機序や痛みとの関連性について、若干の生化学的検討をも加えて説明・考察してみたい。中でも前編で言及した癌患者の全被検者で血中レベルの上昇が報告され、その後大きく発展したテトラヒドロピオプテリン(BH4*)関連分野の研究について詳述する。また、細胞内構造の中ではミトコンドリアに1つの重点が置かれている。著者ら自身1986年にサンフランシスコでの第1回国際神経内分泌学会で、松果体除去動物の副腎髄質アドレナリン細胞における開口分泌とミトコンドリアの量的変化について発表している²³⁾。この好氣的エネルギー産生部位の小器官は活性酸素種などにも関係して酸素生物学においても重要であり、また生体アミンの合成・代謝、Ca⁺⁺の恒常性や固有の遺伝子などを含む様々な新機能が明らかにされつつある注目の構造物である²⁴⁾。

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)

* 脚注：BH₄が元来の略記だが、本総説では近年多用されるBH4を用いた。

図1 (ボックス). 発癌の機序とGタンパク質共役受容体と松果体・副腎髄質

1970年代の中頃までに発癌の機序に関する考え方の大きな変革があった。発癌物質は変異原として作用し、原癌遺伝子を癌遺伝子に突然変異させるという理論が主要な考え方となり、さらに癌抑制遺伝子が発見された。そして多くの場合 原癌遺伝子は正常の増殖制御遺伝子であることがわかり、さらに成長または増殖因子による情報伝達に「Gタンパク質共役受容体」が関与し、この制御機序の破たんが癌を起こす可能性が考えられた^{8, 9, 10)}。また副腎髄質との関連では、先の総説¹¹⁾で述べたように VHL癌抑制遺伝子の変異によりノルアドレナリン産生性副腎髄質腫瘍が起こることも解明された¹²⁾。

癌とホルモンとの関係については、日本においても1990年に国立がんセンター所長らによる「癌の発生・増殖・進展過程にホルモンが影響を与えること、またホルモン・増殖因子・サイトカインなどに関する細胞内シグナル伝達機構、ホルモンの産生機構と生体内ホルモン相互作用などの研究の進展について」の記述があり¹³⁾、また同研究所からの最近の書物には、「癌の遺伝子レベルの研究および癌に対する制御機構の中に、遺伝子に傷を負った異常な細胞に対する免疫的な排除も含まれる」などの記述も含まれている¹⁴⁾。実際、日本における癌免疫研究の歴史は古い^{15, 16)}。

松果体細胞は系統発生的に光(感覚)情報を直接受容する「感覚-分泌変換器」から進化して、哺乳動物では交感神経性情報を内分泌性情報に変換する「神経-内分泌変換器」になったとみなされる。哺乳動物ではメラトニン合成は脳や腸管などの例外を除いては松果体に限局するが、松果体のメラトニン合成・分泌は光環境との関係が深く、中枢時計の視交叉上核と連動して夜間に増加する日内変動を示す特徴をもつと考えられている¹⁷⁾。そして上述の「Gタンパク質共役受容体」を介して作用する信号の中に、光、メラトニン、アドレナリンも含まれる⁹⁾。なおGタンパク質はGuanine Nucleotide結合タンパク質の略で、GTPまたはGDPと結合し活性のON/OFFを行なって細胞内情報伝達に関与する。

メラトニンとメラノーマの関係についても注目すべき結果が報告されているが、ここではアミン-免疫機序関係が主題であるため、若干数の文献^{18, 19, 20)}紹介のみにとどめる。

表1. アミン分泌性内分泌細胞と神経細胞

アミングループ	アミンと産生・分泌細胞
インドールアミン:	メラトニン・セロトニン—松果体細胞、消化管底粒細胞 セロトニン—脳・脊髄内セロトニン作動性神経細胞
カテコールアミン:	アドレナリン・ノルアドレナリン・ドーパミン—副腎髄質細胞 ノルアドレナリン—交感神経節細胞 脳・脊髄内ノルアドレナリン作動性神経細胞 ドーパミン—視床下部神経内分泌細胞 ^a 脳内ドーパミン作動性神経細胞 ^b 頸動脈小体I型グロームス細胞 ^c

^a 下垂体前葉からのプロラクチン分泌を刺激 ^b パーキンソン病と関係

^c 血中酸素分圧の低下に感応してドーパミンを分泌

B. 松果体と副腎髄質

a. 概要

副腎は末梢性器官でありながら、髄質細胞は節前線維を介して脳・脊髄の自律中枢と連絡し、また皮質細胞は視床下部-下垂体系とホルモン性に連絡するなど、皮髄両部位とも中枢神経系と緊密な関連を有する。また副腎皮質・髄質とも日内リズムを示す。加えて皮質-髄質間にも連絡があり、アドレナリン合成酵素は副腎皮質からの血流を介する糖質ステロイドなどによるホルモン性調節も受ける。糖質ステロイドが免疫機能に抑制的に作用することはよく知られている。副腎髄質はキャノンの緊

急反応において全身の交感神経系の一部として、また皮質はセリエのストレス学説でも重要な位置を占める²¹⁾。その後さらに情動などの精神現象と感染や癌が起こりやすくなることとの関連性から、「精神-神経-免疫調整」という考え方も提唱されており^{25, 26)}、松果体-副腎関連は重要な医学的問題とも考えられるが、本総説ではアミンとペプチドに関して髄質を中心に扱う。なお副腎髄質除去後に血中アドレナリンレベルはほぼ消失するが、ノルアドレナリンは全身の交感神経末端から放出後に血中を循環するので血中レベルは著減しない²¹⁾。

アドレナリンの作用としては次の点を付記しておく。

1) 酸素消費の増加と基礎代謝率の亢進。2) 低血糖に反

応し、下垂体前葉・副腎皮質糖質ステロイド系とも関連して血糖上昇効果を及ぼす。3) 骨格筋と肝臓の血管を β_2 受容体を介して拡張させる。4) 心臓血管系と関係が深く、心臓の収縮力増強作用をもち、また心筋梗塞時に分泌が著増する^{21,27)}。

b. アミンの合成・代謝と細胞内部位

b-1. 松果体細胞

松果体細胞内でのメラトニン合成過程と部位およびセロトニン脱アミノ部位を図2に示す。先の総説¹⁷⁾で述べたようにヒトやラットでは松果体細胞は顆粒小胞をもたず、インドールアミン合成酵素は図2に見るように部分的にミトコンドリアに存在する点で特徴的である。また脂質滴を含有し、合成されたメラトニンの一部が脂質滴内に存在することもあり得ると考えられる。ラットでは松果体細胞脂質滴量の実験処置による変化が報告され、エネルギー代謝や機能との関連が推測されている^{29,31,32)}。松果体細胞ではミトコンドリアの膜面に呼吸関連酵素²⁴⁾に加えてインドールアミン関連酵素なども分布させる特殊な構造が発達している可能性も考えられ、種差やステロイドホルモンとの関連^{33,34)}も含めて実態解明が期待される。ミトコンドリアの構造に関する興味深い未解明

問題についてはここでは文献紹介にとどめる^{35,36)}。

メラトニン合成の律速酵素であるAANATの存在部位については、電顕化学的方法によりラット松果体細胞のミトコンドリア膜間隙とクリステ内腔に証明された³⁷⁾が、サイトゾルでの合成との量的比率は検討されていない。YangとNeff(1976)によると、脳ではサイトゾルとミトコンドリアの両方に検出され、ラット脳では約80%がサイトゾルにあったという³⁸⁾。近年メラトニンには強力な活性酸素捕捉作用があり、合成部位がミトコンドリアと関係することには意味があるとも考えられ^{39,40)}、研究中である。日内変動がないという違いはあるが、脳内でのこの問題の追究も大きく発展する可能性をはらんでいる。

・メラトニンの代謝経路

メラトニンは肝臓で、6-ヒドロキシメラトニンから硫酸(>グルクロン酸)抱合された後、尿中へ排出される。その尿中排泄量は癌患者のメラトニン分泌量の検査に利用されている。少量はその他の組織でピロール環開裂によりN-アセチル-5-メトキシキヌレナミンなどに代謝される^{41,42)}

b-2. 副腎髄質細胞

図3に見るように、髄質細胞のアドレナリン・ノルア

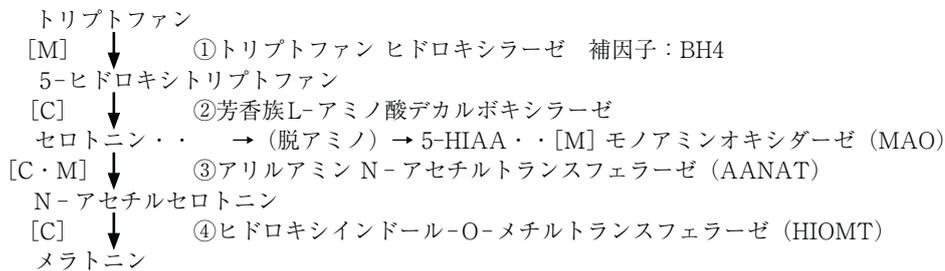


図2. 松果体細胞内メラトニン合成過程およびセロトニン脱アミノ過程、酵素と部位

[] 内のMはミトコンドリア、Cはサイトゾル AANATはメラトニン合成律速酵素
本図の内容はQuayとKachi²⁷⁾、Wurtman、AxelrodとKelly²⁸⁾、Quay²⁹⁾、Kleinら³⁰⁾の記載に基づく。

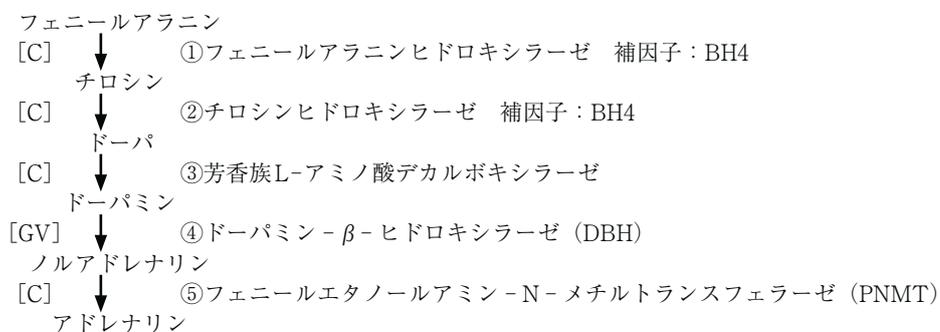


図3. 副腎髄質細胞内ドーパミン、ノルアドレナリン、アドレナリンの合成過程、酵素と部位

[] 内のCはサイトゾル、GVは顆粒小胞
本図の内容はBarrettら²¹⁾やQuayとKachi²⁷⁾の記載に基づく。

ドレナリン合成酵素はDBHのみが分泌顆粒小胞内にあって、アドレナリン合成メチル化酵素のPNMTなど他はすべてサイトゾルにあるが、両アミンは顆粒小胞内に貯蔵される。また、顆粒小胞にはアミンの他にペプチドホルモンなど種々の物質も含まれる⁴³⁾。

c. ペプチドホルモンとくに内因性オピオイドをめぐって

これは癌免疫や痛みとも関連する注目すべき問題なので若干の説明を加える。

c-1. 研究の経緯 (図4 (ボックス) を参照)

c-2. 副腎髄質のオピオイドペプチド

- エンケファリン様免疫反応性：1978年にスエーデンのSchultzbergらのグループが、新規開発の免疫組織化学的方法を用いて正常動物の副腎髄質細胞や神経終末内にエンケファリン様反応性を発見した⁵¹⁾。それを端緒に副腎髄質はアミンホルモンの他にオピオイドペプチドをも合成・分泌することが解明された。

- 副腎髄質細胞の分泌顆粒小胞内容：小胞内にはアドレナリンのようなカテコールアミンの他にエンケファリンやその前駆ペプチドも含まれ、分泌刺激が来るとそれらの分子は開口分泌によって一斉に血中に放出される。血中エンケファリンは主に副腎髄質由来^{21, 52)}で、短時間で分解される⁵³⁾が、前駆ペプチドの血中滞留時間は長いことが後に判った。

d. 松果体と副腎髄質とオピオイド・痛みとの関係

オピオイドペプチドの発見後、1987年までの約10年間に「松果体内分泌機能とオピオイド・痛みとの関連性」について幅広く研究が推進された。以下1～3に分けて述べる。

d-1. 松果体除去手術 (PX) と頭蓋内対照手術 (SPX) と副腎髄質—著者らの研究を中心として

著者らは1976年以来Quay研究グループに所属し、「松果体が視床下部、副腎髄質に及ぼす影響—日内時間と関係して」に関する研究を行なった^{54, 55, 56, 57)}。主著者の前総説⁵⁸⁾で示したように、髄質構造に対してPX動物では見られないSPXの日内リズム抑制性効果が、最初髄質細胞上の神経終末シナプス小胞数で観察され⁵⁷⁾、ついで髄質細胞の核小体の大きさなど種々の形態計測でも確認された^{58, 59)}。また後には逆に、SPXにより粗面小胞体の大型化やエンケファリン様免疫反応性の増加、PXにより粗面小胞体の小型化やエンケファリン様免疫反応性の減少も見出された^{60, 61, 62)}。検討の結果、この頭蓋内手術は三叉神経支配をうける髄膜の切開を含むことが要注意点と考えられ、SPX効果の少なくとも一部は痛み(侵害)刺激によって松果体依存性に誘発される可能性が示唆された。またSPXによる松果体自体の変化としては、脂質滴量の減少と血中メラトニンレベルの撒布度の増加が観察され、痛み(侵害)刺激状況下でのメラトニンの非常警報的‘拍動性分泌信号’様式も可能性の1つと想定された⁶³⁾。一方、GorrayとQuay(1978)も糖尿病ラットの血糖値に類似の松果体依存性SPX効果を見出した⁶⁴⁾。これらの予想外の特異なSPX効果に関する報告については、その起源はWurtmanら(1959)の下垂体関係の論文⁶⁵⁾にまでさかのぼり興味深い今後の課題と考える。なおSPX自体は熟練者が行えば動物の術中・術後死亡例はなく、動物は術後すぐに活発に自発運動する。またSPXや類似の頭蓋内手術後のラットでは松果体やその近傍に炎症性細胞浸潤などの病変は見られていない^{63, 66)}。

図4 (ボックス). ペプチドホルモンとオピオイドペプチド

1. 神経細胞が分泌物を血液中に放出する神経内分泌現象(例えば下垂体後葉ホルモンは視床下部神経細胞の突起の終末から分泌される)は、大発見であった。続いて1969年に視床下部神経細胞から下垂体門脈中に分泌されて前葉ホルモン分泌を調節するペプチドホルモンがGuilleminら⁴⁴⁾とSchallyら⁴⁵⁾によって同定され、大きなインパクトを与えた。

2. 1970年代には植物由来鎮痛薬のモルヒネに対する受容体が動物体内に存在すること⁴⁶⁾、ついでモルヒネ様物質の動物体内での存在(内因性オピオイドペプチド)も発見された⁴⁷⁾。

3. 次に下垂体前葉ホルモンの副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)研究から、ペプチドホルモンはその前駆物質の巨大分子がまず合成され、ついでそれが分解されてより小型のACTH、メラニン細胞刺激ホルモン(MSH)、エンドルフィンやエンケファリンなどができることが解明された⁴⁸⁾。

4. 続いてオピオイド受容体が脳・脊髄や前編で述べたように免疫細胞にも発見され、このペプチドは生理学的にも医学的にも重要とされた。しかし一方で、モルヒネには有害作用もあることが古くからよく知られ、使用には厳重な注意が必要とされる。文献を参照^{4, 49, 50)}。

d-2. 松果体内分泌機能とオピオイド・痛みとの関連性
(図5 (ボックス) を参照)

d-3. 副腎髄質細胞の分泌顆粒に関する Winkler らの総説
(1986)⁷⁰⁾

この頃、副腎髄質のとくに分子レベルの膨大な数の報告がなされた。その中から、ここではとくに Winkler ら (1986) の総説「副腎髄質細胞内クロム親性顆粒に関する分子レベルの研究」から注目すべき次の2つの記載について引用する。1) ウシ副腎髄質クロム親性単一顆粒小胞内の主要化合物分子の相対的な数：カテコールアミン—300万、クロモグラニンA—5千、クロモグラニンB—80、エンケファリン含有ペプチド—4千、DBH (膜+可溶)—350、フリーのエンケファリン—260。2) ラットでクロム親性細胞の培養または除神経のように分泌刺激を欠く状態は、プレプロエンケファリンメッセンジャーRNAの合成増加と最終的にエンケファリンの高レベルを引き起こすという多くの報告がある⁷⁰⁾。

・著者らのコメント：2) は上記d-1 で述べた著者らの実験結果—SPXによる副腎髄質神経終末の活動低下と髄質細胞のエンケファリン含量増加—との関連性が示唆され、興味深い。

以上の松果体と副腎髄質関連の研究に加えて、脳と免疫系の間の双方向性連絡、および社会心理学的因子が感染や腫瘍への反応を修飾しうるなどという多くの記録・報告がある (Riley (1981)²⁵⁾, 小森と野村 (1997)²⁶⁾, Plotnikoff ら (1986)⁴⁹⁾ の文献を参照)。

e. 癌患者における瞳孔対光反射異常の機序について一仮説

本総説前編¹⁾で、著者らのグループが見出した癌患者ビデオパピログラフィー検査による‘0.5秒間光刺激によ

る縮瞳後の散瞳遅れ’現象について述べた。その研究の基礎には「松果体の自律系に対する作用」の総説⁵⁹⁾があり、その総説での自律系構成成分としては末梢神経性・中枢神経性構成成分や副腎髄質のような内分泌細胞が含まれていた。

専門書によると、瞳孔への光照射は視蓋前域の興奮性ニューロンを介し、中脳水道周囲灰白質のエディンガー・ウエストファル (縮瞳) 核への局所回路を介して縮瞳反射を起こす^{71, 72)}。一方オピオイド受容体は、痛みとの関係では中脳水道周囲灰白質と脊髄後角の膠様質を含む部位、また知覚や情動に関係する視床や扁桃核のような脳内部位に高密度に存在することが注目され^{4, 50)}、その機序の解明はその後の研究によってさらに進められた^{21, 73)}。そして2008年にLarsonは、縮瞳核は侵害刺激に影響され、オピオイド受容体を有する抑制性ニューロンとも接続し、そのオピオイド性入力に「脱抑制」性調整機序によって光による縮瞳効果を増強するというヒトでの重要な研究結果を報告した⁷⁴⁾。この結果から、「癌浸潤による侵害刺激はオピオイド受容体陽性ニューロンを介する機序によって、癌患者の瞳孔対光反射における‘縮瞳後の散瞳遅れ’現象をひき起こすという仮説を提唱したい。実際の機序の解明には更なる研究が必要である。

C. アミン内分泌細胞、神経細胞、免疫細胞の 活性や作用に関わる細胞内機序

a. サイクリック AMP (cAMP) とサイクリック GMP (cGMP)

a-1. 1950-60年代にサザーランドらの研究により、アドレナリンの肝細胞グリコゲン分解作用は、まずアドレナリンが肝細胞膜上の受容体に結合し、2次的なアデニル酸シクラーゼの活性化によるcAMPの細胞内増加を介

図5 (ボックス). 松果体内分泌機能とオピオイド・痛みとの関連性

主題に関する先駆的研究の中から2つの論文について簡潔に述べる (詳細はFraschiniらの総説⁶⁷⁾を参照)。

1. Lakin ら (1981) : 明暗周期下で飼育した雄性マウスで、痛みの感じ方を熱板法によるジャンプ迄の時間で測定した。結果：1) 痛みに対する反応時間は夜間に増加。オピオイド拮抗薬のナロキソンは反応時間の夜間増加を阻止。2) 松果体除去はモルヒネの夜間鎮痛効果を阻止。3) 明中期メラトニン投与は20-100分迄の各時点で鎮痛効果あり。4) モルヒネとメラトニンには同様の鎮痛効果あり。ナロキソンはメラトニンの鎮痛効果を阻止。

結論：明暗環境由来の情報は松果体からのメラトニンを介して疼痛感受性を制御し、メラトニンは放出後、中枢神経系の他の部位に作用する⁶⁸⁾。

・著者らのコメント：Lakin らは痛みの感じ方をジャンプ迄の時間で測定する古典的な熱板法を用いたが、彼らの開拓者的研究はその後の関連分野の発展に貢献した。

2. Lissoni ら (1986) : メチオニン-エンケファリン類似化合物FK33-824の健常人志願者への投与によりメラトニン放出は増加した⁶⁹⁾。

して起こるといふ機序が解明された。以来cAMPのような細胞内セカンドメッセンジャーによるホルモン作用機序の関連研究が盛んになった。その後グアニル酸シクラーゼとcGMPを利用する類似の仕組みも知られるようになり、研究の結果1つの細胞の機能調節においてcAMPとcGMPが対立的に作用する場合と、両者の作用が無関係の場合もあることが知られるようになった。(本総説では1つの焦点がcAMP、cGMPとBH4関連機序に置かれている。松果体ホルモンには他にPGE、Ca⁺⁺、Calmodulinなどを介する機序もあるが、その詳細は他の総説^{59,75}を参照されたい。)

a-2. メラトニン作用と各種細胞・組織内cGMP・cAMP含量

1) 1958-60年のメラトニンの発見に際し、MoriとLernerは、カエルから剥離した皮膚をリング液内に置き、顕微鏡下でMSHを作用させて皮膚色を黒化させ、メラトニンがこの反応を阻止する現象をメラトニンの生物学的定量に用いた⁷⁶。2) その後研究者の関心はメラトニン作用の細胞内機序へと移り、1969年にAbeらは、カエルの皮膚色素細胞に対するMSH作用—cAMP増加—にメラトニンが拮抗的に作用することを報告した⁷⁷。また冬に毛色が白くなるシベリアハムスター皮膚(毛包)のメラニン産生に対し、メラトニンが同様の機序で抑制作用を及ぼすことも報告された⁷⁸。(両報告ともin vitro実験。)

3) 1975年以後、cGMP・cAMP含量に及ぼすメラトニン投与の広範囲の細胞・組織への影響の、主にin vitroでの実験結果が報告された。(in vivo研究はメラトニンが大槽内か経口投与された髄液測定のみ。)ラット、ウサギやヒトで、単球⁷⁹、髄液^{80,81}、視床下部^{82,83}、下垂体前葉、甲状腺、肝臓、小腸、生殖腺⁸⁴などに対するメラトニン効果は一般にcGMP量増加性であった。一方cAMP量に対するメラトニン効果は減少性または無効果だった(詳細は総説⁵⁹参照)。

ちなみにcGMPとcAMP量の変化の意義に関しては、マウス脾臓のBとTリンパ球の増殖(DNA合成)に対しcGMPは促進性、cAMPは抑制性に作用⁸⁵し、また制御性Tリンパ球の機能に対してはcAMPが促進性に関与する⁸⁶ことが報告されている。

b. テトラヒドロピオプテリン (BH4)

BH4の生化学については要点のみを簡潔に述べる。詳細は文献を参照されたい^{87,88,89}。ピラジン環とピリミジン環から構成されるプテリンは、環構造に炭素以外の元素である窒素を含む複素環式化合物というグループの中のプテリジン類に属する。(プテリジンとプテリンは時に同義語的に用いられる。)

b-1. BH4研究は1958年の米国NIHのKaufmanの発見に

由来し⁹⁰、1974年頃迄にフェニールアラニンからチロシン、チロシンからドーパ、またトリプトファンから5-ヒドロキシトリプトファンへの酵素的変化においてBH4が「補因子」であり、芳香族アミノ酸と関係が深く、情報伝達物質の合成に關与するという魅力的な結論に至った(図2,3)^{87,91}。

b-2. 1976-80年頃：著者所属のQuay研究グループが松果体と視床下部、副腎髄質、血糖値関係の研究論文^{54,55,56,57,64}を連続発表中の頃の1980年に、FukushimaとNixonはBH4が松果体、副腎髄質、視床下部、肝臓に高濃度で含まれるという結果を報告した⁹²。また1978年には、米国La Jollaでのシンポジウムにおける「癌患者の全被験者でBH4血中レベルが増加する」というZieglerとKokolisの重要報告⁹³があり、その後のBH4と癌や免疫細胞との関連研究の大きな発展へと導いた。

b-3. 1980年代にBH4生合成経路の解明が進んだ。経路を単純化すると、BH4はグアノシン3リン酸(GTP)から合成され、BH4合成酵素は第一段階がGTPシクロヒドロラーゼ(GTP-CH)で律速酵素であり、第2段階酵素は6-ピルボイル-テトラヒドロプテリンシクターゼ(PTS)、最終段階酵素はセピアプテリンレダクターゼ(SR)であることがわかった^{88,89}。

b-4. 1990年にZieglerは自身の論文を含む当該分野の紹介、とくに医学的応用研究の進展状況を総括する総説を発表した^{88,94}。主な内容：1)造血および細胞性免疫活性化時のプテリジンの合成増加と診断的利用。2)IL-2信号伝達におけるBH4の修飾機能に関する実験結果。2)-1. ラット骨髄と脾臓におけるピオプテリン濃度は副腎などの神経伝達物質高度産生組織と同等に高い。2)-2. 骨髄と脾臓での血液細胞産生においてコロニー刺激因子または成長因子により調節される造血系細胞の増殖・分化に関し、ピオプテリン濃度は血液細胞分化の進行とともに低下した。一方骨髄移植患者ではその濃度は移植後数時間で急速に増加した。2)-3. 活性化T細胞由来インターフェロン(IFN)- γ は大食細胞のGTPとGTP-CH活性を増加させ、ネズミでは単球内BH4を増加させるらしい。T細胞内でBH4合成に導く酵素の中では、GTP-CHとSRだけがレクチン刺激によって活性化される。休止中の末梢血単核細胞がレクチンで活性化される場合には、ヒトではプテリジン合成過程は未分化のリンパ芽球調節に参加するらしく、ゆっくり進む。これに加えて、前感作されたT細胞の場合にはIL-2誘発性ピオプテリン合成によってさらに一過性のプテリン蓄積が誘発され得る。2)-4. ネズミの細胞傷害性T細胞クローンにおけるIL-2の取り込み、およびIL-2に暴露中のIL-2受容体陽性T細胞におけるDNA合成の進行に対し、BH4は促進性修飾効果を及ぼす。Zieglerは最後に「神経内分泌組

織は造血・免疫系関連を含む種々の成長因子を合成でき、それらの因子に対する受容体は神経系と免疫系の両者に共通する。プテリジンも神経系と免疫系の間を連結する更なる候補物質らしい」と述べている。

b-5. 1990年前後にBH4がアルギニンから一酸化窒素(NO)を生成する酵素の補因子でもあることが解明された。それまでの研究で大食細胞の殺菌・抗癌作用が大食細胞内のNO生成によることが解明されていた⁹⁵⁾。1989年にはKwonらがネズミの大食細胞によるNO生成の補因子がBH4であると報告した⁹⁶⁾。しかし1991年のDuchとSmithによる総説では、大食細胞内アルギニンからのNO生成におけるBH4の役割はヒトでは否定的とされ、疑問点とされた⁸⁹⁾。一方1990年にはブタ⁹⁷⁾とラット⁹⁸⁾、1991年にはヒト⁹⁹⁾で、神経組織の小脳におけるNOの生成が発見され、ブタとヒトではBH4を補因子とすることから、BH4関連研究はさらに大きな発展をとげることになった。その後のBH4と痛みとの関係を含む興味深い発展については続編で述べる。

D. ナチュラルキラー (natural killer, NK) 細胞

NK細胞は1970年代に発見された多数の顆粒をもつ大型のリンパ球様細胞で、前処置なしに細胞傷害性を示す自然免疫系の細胞である。1978年にHalbergらのグループがヒトで血中NK細胞活性の日内変動を初めて報告し¹⁰⁰⁾、1979年にはFernandesらがラットで脾臓NK細胞によるリンパ腫細胞破壊活性の日内変動を報告した¹⁰¹⁾。1986年にLissoniとHalbergらは協同で、ヒトでの血中NK細胞活性に及ぼすメラトニンの影響を調べ、日内時間依存性に刺激と抑制の両様の効果を認めた¹⁰²⁾。1988年にAngeliらは、健康男性成人で18:00にメラトニンを投与して循環血中NK細胞の数と活性に及ぼす影響を調べた。1または10mgメラトニン単独投与は2、4、6、14各時間後で効果が不明瞭だったが、IFN- γ 依存性効果には有意の増加効果を及ぼした。20、40、60日間のメラトニン慢性投与は単独でも有意の増加効果を及ぼした¹⁰³⁾。他方1987年にTønnesenらは、健康な志願者でアドレナリンがNK細胞の有力な刺激・活性化因子であるとの結果を報告した¹⁰⁴⁾。

責任分担：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。

(受理日 令和元年12月20日)

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. ウオルコック JD. がん免疫療法の新アプローチ. 日経サイエンス. 1月号: 68-75. 2015.
3. 岡 三喜男. 免疫腫瘍学. 133-141. 東京: 中外医学社. 2017.
4. 横田 敏勝. 臨床医のための痛みのメカニズム(第2版). 71-83, 237-243. 東京: 南江堂. 1997.
5. Weiss RA. Some conclusions and prospects. In: Introduction to the cellular and molecular biology of cancer. Franks LM, Teich N, editors. 411-419. Oxford, New York, Tokyo. Oxford University Press. 1986.
6. 丹羽 英智. 麻酔のがん進行への影響. 麻酔科医のための悪性腫瘍手術と周術期管理. 廣田 和美編. 21. 東京: 克誠堂. 2016.
7. 国立がん研究センター研究所編. 「がん」はなぜできるのか そのメカニズムからゲノム医療まで. 195-201. ブルーバックス. 東京: 講談社. 2018.
8. Teich NM. Oncogenes and cancer. In: Introduction to the cellular and molecular biology of cancer. Franks LM, Teich N, editors. 200-228. Oxford, New York, Tokyo. Oxford University Press. 1986.
9. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biochemistry (7th edition). 入村達郎, 岡山博人, 清水孝雄監訳. 東京化学同人. 478-495. 2013. 原書: 2012.
10. Weinberg RA. The biology of cancer (2nd edition). 武藤誠, 青木正博訳. 東京: 南江堂. 103-274. 2017. 原書: 2014.
11. 加地隆. 正常, 手術対照, 松果体除去ラット副腎髄質の計量細胞学的研究—とくに日内時間およびアドレナリン細胞・ノルアドレナリン細胞間差異との関連 2. 考察, とくに核, 支持細胞と分化について. 弘前医療福祉大学紀要. 8: 1-14, 2017.
12. Pacak K, Timmers HJLM, Eisenhofer G: Chapter 109. Pheochromocytoma. In: Endocrinology. Adult and Pediatric (6th ed). Vol II. Jameson JL, De Groot LJ, editors. 1998-1999. Philadelphia, PA: Saunders. 2010.
13. 中釜齊. はじめに. 国立がん研究センター研究所編. 「がん」はなぜできるのか そのメカニズムからゲノム医療まで. ブルーバックス. 東京: 講談社. 2018.
14. 高山昭三, 山口建. 序文. no. 32 癌とホルモン. 図説臨床 [癌] シリーズ. 東京: メジカルビュー社. 1990.
15. Takeda K. Immunology of Cancer. Hokkaido university

- medical library series. Vol. 2. Sapporo, Japan: Hokkaido University School of Medicine. 1969.
16. 小林博. 免疫腫瘍学入門. 東京: 蟹書房. 1981.
 17. 加地隆. 松果体腫瘍と発達・思春期 2. 正常松果体との関連における松果体実質腫瘍についての考察. 弘前医療福祉大学紀要. 5: 1–18, 2014.
 18. El-Domeiri AA, Das Gupta TK. Reversal by melatonin of the effect of pinealectomy on tumor growth. *Cancer Research*. 33: 2830–2833, 1973.
 19. Narita T. Effect of melatonin on B16 melanoma growth. In: *The pineal gland and cancer*. Gupta D, Attanasio A, Reiter RJ, editors. 345–354. London, Tübingen: Brain Research Promotion. 1988.
 20. Feuer GM & Kerenyi NA. Role of the pineal gland in the development of malignant melanoma. *Neurochemistry International*. 14: 265–273, 1989.
 21. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL: ギャノン生理学. 169–173, 321–322, 370, 401–407, 750. 岡田泰伸監訳. 2014. 東京: 丸善出版. 原書24版. 2012.
 22. 加地隆, 加地眸. 松果体と胎生発達, Brachyury 遺伝子, 血糖調節機序との関連 形態生理学から病理学まで 弘前医学. 68: 91–103, 2018.
 23. Kachi T, Banerji TK, Quay WB. Pinealectomy-induced numerical increase in mitochondria and exocytosis in perivascular compartments in adrenomedullary adrenaline cells. Abstracts of the 1st international congress of neuroendocrinology. 80. San Francisco, California, July 9–11, 1986.
 24. Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Bretscher A, Ploegh H, Amon A, Martin KC. *Molecular Cell Biology* (8th edition). 520–559. New York: W.H. Freeman. 2016.
 25. Riley V: Psychoneuroendocrine influences on immunocompetence and neoplasia. *Science* 212: 1100–1109, 1981.
 26. 小森照久, 野村純一. 情動と免疫. 伊藤眞次, 熊谷朗, 出村博 編. 情動とホルモン. 89–104. 東京: 中山書店. 1997.
 27. Quay WB, Kachi T. Amine-secreting endocrines. In: *Hormones and aging*. Timiras PS, Quay WD, Vernadakis A, editors. 67–84. Boca Raton, New York, London, Tokyo: CRC Press. 1995.
 28. Wurtman RJ, Axelrod J, Kelly DE. *The pineal*. 47–106. New York, London: Academic Press. 1968.
 29. Quay WB. Pineal chemistry in cellular and physiological mechanisms. 63–102. Springfield, IL: Charles C. Thomas. 1974.
 30. Klein DC, Auerbach DA, Namboodiri MAA, Wheeler GHT. Indole metabolism in the mammalian pineal gland. In: *Chapter 7. Volume 1. Anatomy and Biochemistry. The pineal gland*. Reiter RJ, editor. 199–227. Boca Raton, Florida. CRC Press. 1981.
 31. Quay WB. General biochemistry of the pineal gland of mammals. In: *Chapter 7. Volume 1. Anatomy and Biochemistry. The pineal gland*. Reiter RJ, editor. 173–198. Boca Raton, Florida: CRC Press. 1981.
 32. Vollrath L. *The pineal organ*. 79–83. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 1981.
 33. Hatori M, Hirota T, Iitsuka M, Kurabayashi N, Haraguchi S, Kokame K, Sato R, Nakai A, Miyata T, Tsutsui K, Fukada Y. Light-dependent and circadian clock-regulated activation of sterol regulatory element-binding protein, X-box-binding protein 1, and heat shock factor pathways. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*. 108: 4864–4869. 2011.
 34. Haraguchi S, Hara S, Ubuka T, Mita M, Tsutsui K. Possible role of pineal allopregnanolone in Purkinje cell survival. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*. 109: 21110–21115. 2012.
 35. 松嶋少二. 生後各期のマウス松果体細胞における糸粒体の形態変化の電子顕微鏡的観察. 北海道医学雑誌. 46: 496–501. 1971.
 36. Vollrath L. *The pineal organ*. 131–136. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 1981
 37. Kerényi NA, Sótonyi P, Somogyi E. Localizing acetyl-serotonin transferase by electron microscopy. *Histochemistry*. 46: 77–80. 1975.
 38. Yang Y-HT, Neff NH. Brain N-acetyltransferase: substrate specificity; distribution and comparison with enzyme activity from other tissues. *Neuropharmacology*. 15: 561–564. 1976.
 39. Tan D-X, Manchester LC, Liu X, Rosales-Corral S, Acuna-Castroviejo D, Reiter RJ. Mitochondria and chloroplasts as the original sites of melatonin synthesis: a hypothesis related to melatonin's primary function and evolution in eukaryotes. *Journal of Pineal Research*. 54: 127–138. 2012.
 40. Pacini N, Borziani F. Oncostatic-cytoprotective effect of melatonin and other bioactive molecules: a common target in mitochondrial respiration. *International Journal of Molecular Sciences*. 17: 341–366. 2016.
 41. Hirata F, Hayaishi O, Tokuyama T, Seno S. In vitro and in vivo formation of two new metabolites of melatonin. *Journal of Biological Chemistry*. 249: 1611–1613, 1974.

42. 服部敦彦. メラトニンとエイジング. 比較生理生化学. 34: 2-11. 2017.
43. カーマイケル SW, ウィンクラー H. クロム親和性細胞の生合成・分泌機構. サイエンス. 10月号: 46-58. 1985.
44. Burgus R, Dunn TF, Desderio D, Guillemin R. Molecular structure of the hypothalamic hypophysiotropic factor of ovine origin: mass spectrometry demonstration of the PCA-His-Pro-NH₂ sequence. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences.* 269: 1870-1873. 1969.
45. Bøller J, Enzmann F, Folkers K, Bowers CY, Schally AV. The identity of chemical and hormonal properties of the thyrotropin releasing hormone and pyroglutamyl-histidyl-proline amide. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 37: 705-710. 1969.
46. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science.* 179: 1011-1014. 1973.
47. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature.* 258: 577-579. 1975.
48. Nakanishi S, Inoue A, Kita T, Nakamura M, Chang ACY, Cohen SN, Numa S. Nucleotide sequence of cloned DNA for bovine adrenal preproenkephalin. *Nature.* 278: 423-427. 1979.
49. Plotnikoff NP, Faith RE, Murgo AJ, and Good RA, editors. *Enkephalins and endorphins. Stress and the immune System.* New York and London: Plenum Press. 1986.
50. Snyder SH. SA ライブラリー 5. 脳と薬物. 28-59. 佐久間 昭訳. 東京: 東京化学同人. 1990.
51. Schultzberg M, Lundberg JM, Hökfelt T, Terenius L, Brandt J, Elde RP, Goldstein M. Enkephalin-like immunoreactivity in gland cells and nerve terminals of the adrenal medulla. *Neuroscience.* 3: 1169-1186. 1978.
52. Norman AW, Litwack G. *Hormones.* 479. Orland, Florida: Academic Press. 1987.
53. Roda LG, Roscetti G, Possenti R, Venturelli F, Vita F. Control mechanisms in the enzyme hydrolysis of adrenal-released enkephalins. In: *Enkephalins and endorphins. Stress and the immune system.* Editors: Plotnikoff NP, Faith RE, Murgo AJ, and Good RA. Enkephalins and endorphins. Stress and the immune system. 17-33. New York: Plenum Press. 1986.
54. Meyer DC, Quay WB. Effects of continuous light and darkness, and of pinealectomy, adrenalectomy and gonadectomy on uptake of ³H-serotonin by the suprachiasmatic nuclear region of male rats. *Neuroendocrinology.* 22: 231-239. 1976.
55. Banerji TK, Quay WB. Adrenal dopamine-β-hydroxylase activity: 24-hour rhythmicity and evidence for pineal control. *Experientia.* 32: 253-255. 1976.
56. Banerji TK, Quay WB, Kachi T. Hypothalamic dopamine β-hydroxylase activity: fluctuations with time of day and their modifications by intracranial surgery, adrenalectomy, and pinealectomy. *Neurochemical Research.* 3: 281-293. 1978.
57. Kachi T, Banerji TK, Quay WB. Daily rhythmic changes in synaptic vesicle contents of nerve endings on adrenomedullary adrenaline cells, and their modification by pinealectomy and sham operations. *Neuroendocrinology.* 28: 201-211. 1979.
58. 加地隆. 正常, 手術対照, 松果体除去ラット副腎髄質の計量細胞学的研究—とくに日内時間およびアドレナリン細胞・ノルアドレナリン細胞間差異との関連 1. 分析・統合結果を中心として 弘前医療福祉大学紀要. 7: 1-16. 2016.
59. Kachi T. Pineal actions on the autonomic system. *Pineal Research Reviews.* 5: 217-263, 1987.
60. Kachi T, Takahashi G, Banerji TK, Quay WB. Rough endoplasmic reticulum in the adrenaline and noradrenaline cells of the adrenal medulla: Effects of intracranial surgery and pinealectomy. *Journal of Pineal Research.* 12: 89-95. 1992.
61. Kachi T, Takahashi G, Suzuki T, Kimura N, Banerji TK, Quay WB. Effects of pineal and intracranial surgery on the adrenal medulla: Quantitative morphological and immunohistochemical studies. In: *Melatonin and the Pineal Gland. From Basic Science to Clinical Applications.* Touitou Y, Arendt J, and Pévet P, editors. 277-280. Amsterdam: Excerpta Medica. 1993.
62. 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.
63. Kurushima M, Takahashi G, Suzuki T, Hashimoto S, Honma K, Kachi T. Effects of intracranial surgery on lipid droplets, on other structures, and on melatonin secretion. *Anatomical Science International.* 84: 17-26, 2009.
64. Gorray KC, Quay WB. Effects of pinealectomy and of sham-pinealectomy on blood glucose levels in the alloxan-diabetic rat. *Hormone and Metabolic Research.*

- 10: 389–392, 1978.
65. Wurtman RJ, Altschule MD, Holmgren U. Effects of pinealectomy and of a bovine pineal extract in rats. *American Journal of Physiology*. 197: 108–110. 1959.
 66. Quay WB. Effects of cutting nervi conarii and tentorium cerebelli on pineal composition and activity shifting following reversal of photoperiod. *Physiology and Behavior*. 6: 681–688. 1971.
 67. Fraschini F, Esposti D, Esposti G, Lissoni P, Lucini V, Cattaneo G. Clinical and experimental data on the relationships between pineal endocrine function and the opioid system. *Advances in Pineal Research*. 2: 171–180. 1987.
 68. Lakin ML, Miller CH, Stott ML, Winter WD. Involvement of the pineal gland and melatonin in analgesia. *Life Sciences*. 29: 2543–2551. 1981.
 69. Lissoni P, Esposti D, Esposti G, Mauri R, Resentini M, Morabito F, Fumagalli P, Santagostino A, Delitala G, Fraschini F. A clinical study on the relationship between the pineal gland and the opioid system. *Journal of Neural Transmission*. 65: 63–73. 1986.
 70. Winkler H, Apps DK, Fisher-Colbrie R: The molecular function of adrenal chromaffin granules: established facts and unsolved topics. *Neuroscience*. 18: 261–290. 1986.
 71. Loewy AD. Autonomic control of the eye. Central regulation of autonomic functions. In: Loewy AD and Spyer KM, editors. 268–285. Oxford, New York, Toronto: Oxford University Press. 1990.
 72. 正村和彦. 瞳孔の生物学と神経学. 79–106. 弘前: 弘前大学出版会. 2008.
 73. Yaksh TL, Wallace MS. 第18章 オピオイド, 鎮痛および疼痛管理. *グッドマン・ギルマン 薬理書[上]* (12版). 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄, 監訳. 601–619. 東京: 廣川書店. 2013.(原書: 2011.)
 74. Larson MD. Mechanisms of opioid-induced pupillary effects. *Clinical Neurophysiology*. 119: 1358–1364. 2008.
 75. Vanecek J. Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiological Reviews*. 78: 687–721. 1998.
 76. Mori W, Lerner AB. A microscopic bioassay for melatonin. *Endocrinology*. 67: 443–450. 1960.
 77. Abe K, Robinson GA, Liddle GW, Butcher RW, Nicholson WE, Baird CE. Role of cyclic AMP in mediating the effects of MSH, norepinephrine, and melatonin on frog skin color. *Endocrinology*. 85: 674–682. 1969.
 78. Weatherhead B, Logan A. Interaction of alpha-melanocyte-stimulating hormone, melatonin, cyclic AMP, and cyclic GMP in the control of melanogenesis in hair follicle melanocytes in vitro. *Journal of Endocrinology*. 90: 89–96. 1981.
 79. Sandler JA, Clyman RI, Manganillo VC, Vaughan M. The effect of serotonin (5-hydroxytryptamine) and derivatives on guanosine 3', 5'-monophosphate in human monocytes. *Journal of Clinical Investigation*. 55: 431–435. 1975.
 80. Rudman D. Injection of melatonin into cisterna magna increases concentration of 3', 5' cyclic guanosine monophosphate in cerebrospinal fluid. *Neuroendocrinology*. 20: 235–242. 1976.
 81. Young SN, Gauthier S, Kiely ME, Lal S, Brown GM. Effect of oral melatonin administration on melatonin, 5-hydroxyindoleacetic acid, indoleacetic acid, and cyclic nucleotides in human using cerebrospinal fluid. *Neuroendocrinology*. 39: 87–92. 1984.
 82. Vacas MI, Keller Sarmiento MI, Cardinali DP. Melatonin increases cGMP and decreases cAMP levels in rat medial basal hypothalamus in vitro. *Brain Research*. 225: 207–211. 1981.
 83. Morguenstern EA, Vacas MI, Keller Sarmiento MI, Cardinali DP. Pineal-related changes in cyclic AMP levels of rat medial basal hypothalamus. *Experientia* 40: 223–224. 1984.
 84. Vesely DL. Melatonin enhances guanylate cyclase activity in a variety of tissues. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 35: 55–58. 1981.
 85. 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.
 86. Bopp T, Becker C, Klein M, Klein-Heßling S, Palmetshofer A, Serfling E, Heib V, Becker M, Kubach J, Schmitt S, Stoll S, Schild H, Staeger MS, Stassen M, Jonuleit H, Schmitt E. Cyclic adenosine monophosphate is a key component of regulatory T cell-mediated suppression. *J Exp Med*. 204: 1303–1310. 2007.
 87. Kaufman S, Fisher DB. Pterin-requiring aromatic amino acid hydroxylases. Chapter 8. In: *Molecular mechanisms of oxygen activation*. Hayaishi O, editor. 285–369. New York, San Francisco, London: Academic Press. 1974.
 88. Ziegler I: Production of pteridines during hematopoiesis and T-lymphocyte: potential participation in the control of cytokine signal transmission. *Medical Research Reviews*. 10: 95–114. 1990.
 89. Duch DS, Smith GK: Biosynthesis and function of tetrahydrobiopterin. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2: 411–423. 1991.

90. Kaufman S. A new cofactor required for the enzymatic conversion of phenylalanine to tyrosine. *Journal of Biological Chemistry*. 230: 931–939. 1958.
91. Kaufman S. Aromatic Hydroxylations. Chapter 4. Oxygenases. Hayaishi O, editor. 129–180. New York, London: Academic Press. 1962.
92. Fukushima T, Nixon JC. Analysis of reduced forms of biopterin in biochemical tissues and fluids. *Analytical Biochemistry*. 102: 176–188. 1980.
93. Ziegler I, Kokolis N: In vivo metabolism of deuterio-L-phenylalanine and deuterio-L-tyrosine and levels of tetrahydrobiopterin in the blood of tumor bearing organisms. *Chemistry and Biology of Pteridines*. Kisliuk RL and Brown GM, editors. 165–170. New York-Amsterdam-Oxford: Elsevier/North-Holland, Inc. 1979.
94. Ziegler I, Schott K, Lübbert M, Herrmann F, Schwuléra U, Bacher A: Control of tetrahydrobiopterin synthesis in T lymphocytes by synergistic action of interferon- γ and interleukin-2. *Journal of Biological Chemistry*. 265: 17026–17030. 1990.
95. Snyder SH, Brecht DS. 生理活性物質としての一酸化窒素. *日経サイエンス*. 7月号: 48–57. 1992.
96. Kwon NS, Nathan CF, Stuehr DJ. Reduced biopterin as a cofactor in the generation of nitrogen oxides by murine macrophages. *Journal of Biological Chemistry*. 264: 20496–21501. 1989.
97. Mayer B, John M, Böhme E. Purification of a Ca^{++} /calmodulin-dependent nitric oxide synthase from porcine cerebellum. Cofactor-role of tetrahydrobiopterin. *FEBBS Letters*. 277: 215–219. 1990.
98. Brecht DS, Snyder SH. Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 87: 682–685. 1990.
99. Schmidt HHHW, Murad F. Purification and characterization of a human NO synthase. *Biochemistry and Biophysical Research Communications*. 181: 1372–1377. 1991.
100. Williams RM, Kraus LJ, Inbar M, Dubey DP, Yunis EJ, Halberg F. Circadian bioperiodicity of natural killer cell activity in human blood (individually assessed). In: *Chronopharmacology and Chronotherapeutics*. Walker CA, Winget CM and Soliman KFA, editors. 269–273. Tallahassee, Florida: Florida A & M University Foundation. 1981.
101. Fernandes G, Carandente F, Halberg E, Halberg F, Good RA. Circadian rhythm in lympholytic natural killer cell activity from spleens of Fischer rats. *Journal of Immunology*. 123: 622–629. 1979.
102. Lissoni P, Marelli O, Mauri R, Resentini M, Franco P, Esposti D, Esposti G, Frascini F, Halberg F, Sothorn RB, Cornélissen G. Ultradian chronomodulation by melatonin of a placebo effect upon human killer cell activity. *Chronobiologia*. 13: 339–343. 1986.
103. Angeli A, Gatti G, Sartori ML, Delponte D, Carignola R. Effect of exogenous melatonin on human natural killer (NK) cell activity. An approach to the immunomodulatory role of the pineal gland. In: *The pineal gland and cancer*. Gupta D, Attanasio A and Reiter RJ, editors. 145–156. London, Tübingen: Brain Research Promotion. 1988.
104. Tønnesen E, Christensen NJ, Brinkløv MM. Natural killer cell activity during cortisol and adrenaline infusion in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Investigation*. 17: 497–503. 1987.

**A study of the relationship between the pineal,
immune mechanisms and cancer — a historical survey**
**2. Amine-secreting endocrine cells, neuroimmunomodulation
and intracellular mechanisms**

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

This review was begun with the general interpretation of oncogenic mechanisms, G protein-coupled receptors and pineal-adrenomedullary relations. After an explanation of amine hormones, enzymes for synthesis and metabolism of melatonin and adrenaline and their relationship to BH4 and mitochondria, and furthermore, histories about peptide hormones, endogenous opioids and their effects (including those on the pupillary light reflex) were briefly explained. Our own experimental results on relations between the pineal and the adrenal medulla under nociceptive stimuli — the existence of endogenous opioids and changes that occurred under experimentation — were described. Next, after a brief mention of the history of findings on cGMP- and cAMP-related mechanisms related to the effects of melatonin in addition to their relationship to immunocytes, details on BH4 which is one of the focal points of this paper, were described. The role of BH4 as a cofactor required for the enzymic synthesis of biogenic amines was established by around 1974, after a long basic research effort from 1950s by Kaufman et al. Concurrently with a series of experimental neuroendocrinological studies on the hypothalamus, pineal and adrenal medulla by the Quay's group in the late 1970s, Fukushima and Nixon reported high levels of BH4 in those tissues in 1980. In 1979, Ziegler and Kokolis also reported high blood levels of BH4 in all cancer patients examined. Furthermore, in the review by Ziegler in 1990, the process by which the importance of BH4 in the hematopoietic tissue and immune responses was elucidated was described in detail. 1990-91 findings regarding the relationship between BH4 and NO synthesis were mentioned, as was a brief mention of natural killer cells, their circadian rhythm and the influences by melatonin and adrenaline.

Key words: adrenal medulla endogenous opioid mitochondria BH4 cyclic nucleotide