

〔総 説〕

松果体研究史、考察と発展

1. 1954年まで

加 地 隆¹⁾

要 旨

紀元前300年頃から、1954年迄の松果体研究史を概説した。19世紀からの形態学的研究により、松果体構造の 下等脊椎動物での嚢状、光受容性感覚器様構造から、哺乳類での充実性、腺様構造への系統発生的変化が明らかにされた。一方、1898年の症例報告から始まって生殖器の発達抑制作用を中心とする松果体の内分泌機能が研究された。1917年には哺乳動物松果体が両生類の皮膚に退色を起こす物質を含むことが発見され、後のメラトニンの発見につながった。Kitay と Altschule は 1954年の総説で松果体の生理学に関する広汎な文献を総括し、生殖器の発達と機能に及ぼす影響を含む内分泌機能に関して、多くの実験的証拠を基に客観的に説明した。松果体外の研究分野では、明暗環境や季節が生殖器の発達や機能に影響を及ぼすという研究が進行していた。1954年の総説の後に松果体研究がこれらの研究と連結し、大きな発展が生まれた。

キーワード：比較形態学、明暗環境、内分泌、生殖、発達

〈内容〉

- I. はじめに
- II. 松果体研究の源流（1）：紀元前300年頃から18世紀まで
- III. 松果体研究の源流（2）：19世紀以後の比較形態学的研究
松果体の形態・構造と系統発生—感覚器官（爬虫類以下の脊椎動物）と腺様器官（哺乳動物）
- IV. 内分泌腺としての松果体—最初の手がかり
- V. 両生類の皮膚に退色を起こす松果体物質
- VI. 松果体機能に関する実験的研究およびKitayとAltschuleの総説
- VII. 明暗環境・季節または交感神経が生殖腺に及ぼす影響

I. はじめに

松果体は脳内の正中線上にあってヒトでは「松かさ」に似た形の小指の先端ほどの小さな器官（*）で、間脳の中の視床上部の一部をなす（図1）。ヒトを含む哺乳動物では、現在ではメラトニンというホルモンを分泌する内分泌腺であることが判っているが、その本態は今な

お不明の部分が多い。私は約40年間にわたる私自身の松果体とその関連分野の研究をふり返り、その内容について説明したいと考えているが、その際 松果体関連分野全体における、あるいは松果体研究史におけるそれらの位置づけについても考慮しつつ、できるだけそれらの全体像の中に投影する形をとりたい。そしてその過程で、松果体関連分野の未来の研究に向けての何らかの指針になるような手がかりでも得られればとも思っている。

そこでまず18世紀までの松果体研究の源流について簡潔に述べた後、主に解剖学者や動物学者による各種の動物での松果体の認識がなされ、松果体を「第3の眼」とする考え方が生まれた19世紀から、松果体の近代的研究の1つの頂点となった1968-9年頃までを中心に手短かに概説する。1968年はワートマン、アクセルロード³⁴⁾とケリーがメラトニンの松果体ホルモンとしての地位を確立した記念碑的な著作である“The Pineal”⁴⁶⁾を出版した年である。また翌1969年は近代的松果体研究のもう1人の主役・開拓者であるクエイによる“The role of the pineal gland in environmental adaptation”³⁵⁾が出版された年である。これらの年はまた私の研究開始の時期でもある。加えて幾つかの点、とくに私の関連分

1) 弘前医療福祉大学保健学部医療技術学科 解剖学（〒036-8102 弘前市小比内3-18-1）

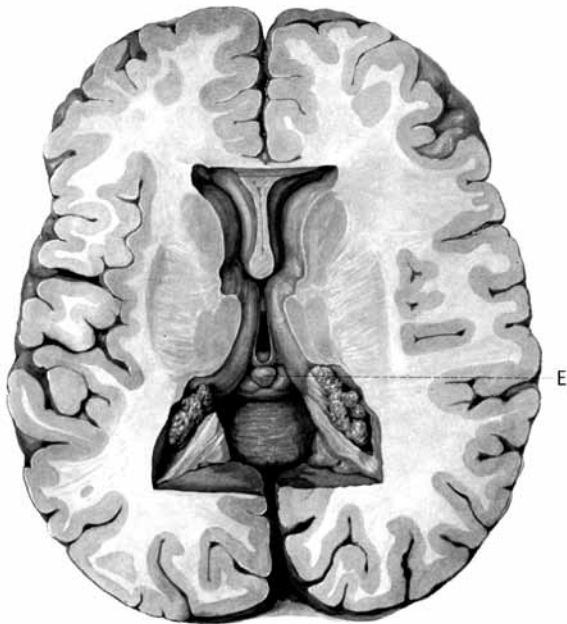


図1 水平断のヒトの脳(30才)
松果体(E)の位置と解剖学的関係を示す。
Bargmann W 著 "Die Epiphysis cerebri" (1943)³⁾から
出版社の好意による許可を得て掲載した。

野などに関しては 考察とその後の展開についても手短かに述べる。

私はこの総説において文献を網羅することを目的にしていない。そのような総説は松果体のそれぞれの研究分野で、またそれぞれの時代ですでに出版されているのでそれらを参照されたい。ここでは、松果体研究の長い流れの中で重要な大きな意味があったと私が考える比較的

少数の研究、とくに明暗環境 - 眼球 - 交感神経 - 松果体 - 生殖関連の問題、に焦点を当てながら、大筋をたどろうとした。従って、できるだけ基本的に重要な点については言及しようとしたが、取り上げ方が不十分な部分が多いと感じられる方々にはご容赦願いたい。いずれにしても、そのような松果体研究における重要な研究がどのような流れの中で、あるいは手がかりによって生まれたのか？それらの研究からどのような発展が生まれたのか？他の分野とどのような影響を及ぼし合ったのか？そしてまた、研究の過程で起こる試行錯誤・学説の対立・問題点、場合によっては挫折や長い停滞などといった陰の部分の現実をも含めて振り返り、今後の参考に供したい。

*補足：私どもの研究では、ヒトの松果体の大きさは特定の疾患例で著しく腫大することがあり、またヒトでも野生のマウスでも 厳しい寒冷環境下では縮小するが、通常温度環境で、また特別な疾患のためでなく突然死亡した日本人の場合、旭川医大の法医剖検例で調べたところでは、松果体の平均の重さは140mg、大きさは長径8mm、横径6mm、前後径4mm程度であった^{18,19)}。

脚注) アクセルロードは米国NIHの研究者。1970年、神経科学分野の業績でスウェーデンのvon Euler USや英国のKatz Bと共にノーベル医学・生理学賞を受賞した。

Ⅱ. 松果体研究の源流(1)：紀元前約300年から18世紀まで

この時代の歴史については簡略化して表1に示した(詳細は総説参照^{21, 23, 26, 31, 47)})。

表1. 18世紀までの松果体関連研究の簡略年表

紀元前300年頃	アレキサンドリアのヘロフィロス(約325-280B.C.)とエラシストラトス(約310-250B.C.)によりヒトの松果体が発見されたとされる。
紀元2世紀頃	ガレン ^{注1)} またはガレノス(約130-200A.D.)により松果体(Pineal ラテン語でConarium ^{注2)})の名称と位置が初めて記述されたとされる。彼は松果体が(リンパ)腺様で周囲の脳組織とは異なると見なした。
1543年	ベサリウスがヒトの松果体の現存する中で最も古い図を含む「ファブリカ」を出版した。
1628年	ハーベイが血液循環説を発表した。これがデカルトの考えに影響を与えたとされる。
1649年	デカルトが著書の中に、彼の考えたヒトの脳と神経系の機械的モデルにおいて松果体が脳に出入りする動物精気(アニマルスピリット)の方向と量を調節する重要なバルブ様の機能をもつという記述をした。(しかしこの考えは実験に基づいたものではなく、後に論駁・否定された。)
1779年	モルガーニ(イタリアの病理学者)は著書の中で、松果体の石灰化が常に精神病に伴われるとする考えには否定的との判断を示したが、松果体の石灰化が精神異常と関連するとされることが多いことに注意を喚起した。

脚注1) 松果体のすぐそばの大大脳静脈は今日でもガレンの静脈と呼ばれる。

脚注2) Conarium という語源は、松果体に入る神経の名称 Nervii conarii として現在まで残っている。

Ⅲ. 松果体研究の源流 (2) : 19世紀以後の 比較形態学的研究 松果体の形態・構造と系統発生—感覚器官 (爬虫類以下の脊椎動物)と腺様器官(哺乳動物)

松果体研究の重要な源流の一つは、様々な動物種の松果体の構造を調べた比較形態学的、系統発生的研究である(総説参照^{23,47})。そのような研究の歴史をたどると、爬虫類の松果体では1805年のキュビエの報告にまでさかのぼることができる(総説参照³⁶)。そしてこれに続いて多くの研究報告がなされている。Köllikerは1850年に松果体の神経支配を哺乳動物で初めて記載し、スペインのカハール^{註1}(1904)は鍍銀染色により、マウスの松果体に自律神経線維を認めた(総説参照^{20,22})。キュビエの報告の百年後にStudnicka(1905)は、円口類から哺乳類までの各種脊椎動物松果体の形態・構造を調べたそれまでの研究成果を総括し、松果体は円口類から爬虫類までは嚢状を呈し、近傍には爬虫類では眼球様構造物(第3の眼、頭頂眼)が存在すること、さらに哺乳類では劇的に変化して、充実性、腺様の構造を呈するようになることを報告した(総説参照³²)。



図2 軟骨魚類の一種であるツノザメ(*Squalus acanthias*)の松果体における様々な形態の感覚細胞
原図はHolmgren(1918)¹⁵による。Van de Kamer JC(1965)⁴²の論文から出版社の好意による許可を得て部分掲載した。

引き続きカール・フォン・フリッシュ^{註2}(1911)^{43,45}はアブラハヤという魚の松果体に光を照射すると数秒間で体全体が暗い色に変化することを発見した(*)。Holmgren(1918)^{14,15}はこのような松果体の光に対する感受性を形態学的に裏付けるように、魚類や両生類での松果体あるいは松果体近傍の前頭器官に網膜の光受容細胞(錐体細胞)と似た細胞を光学顕微鏡で観察した(図2)(総説参照⁴²)。一方、カハールの研究室にいたオルテガ^{註3}(1922)¹⁶は、ヒトの松果体細胞を鍍銀染色で染め出し、図3に示すようにヒトの松果体細胞が網膜の光受容細胞とはまったく異なる形態学的特徴をもつことを示した(総説参照³)。なお1960年代から70年代にかけては、各種脊椎動物松果体の形態・構造は電子顕微鏡レベルでも追究された。その結果、松果体の系統発生の過程で両生類以下の脊椎動物松果体における光受容細胞(網膜の錐体細胞様細胞)は、爬虫類や鳥類の松果体では徐々に退格的になり、哺乳類では光受容細胞の形態学的特徴をもたない松果体細胞に変化することが、美しい模式図によって示されている(総説参照⁹)。

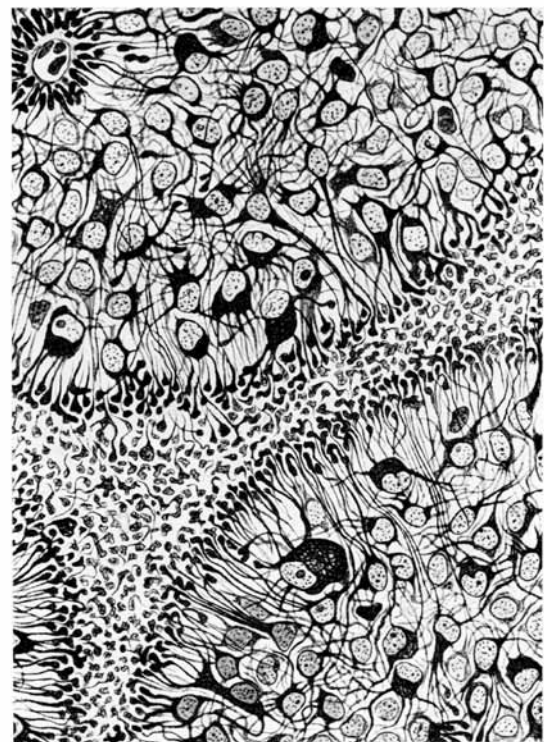


図3 ヒトの松果体 小葉の辺縁部における松果体細胞、その突起の終末は小葉間組織に達している。左上隅にある血管の周囲には松果体細胞の突起の終末が放射状に配列している。原図はHortega(1922)¹⁶による。Bargmann W著 "Die Epiphysis cerebri"(1943)³から出版社の好意による許可を得て掲載した。

このように爬虫類までの松果体には、直接に光を感受し神経線維によって情報を脳に伝達する構造が見られるのだが、哺乳動物になるとがらりと変わってそのような光受容細胞や松果体から脳に向かう神経線維は見られなくなるのである²²⁾。これは実に不思議な謎で、そしてまた松果体の機能という問題解決への重要な手がかりであると思われる。松果体の形態・構造が進化に伴って著明な変化を示すという事実は、さらに現在に至るまで松果体の研究に大きな影響を与え続けている。

*補足：シャラーは松果体以外に間脳の光感受性をも証明³⁸⁾、さらにこの研究に関連して視床下部に神経分泌細胞を発見した(総説参照^{39,45)})。また、彼は「光-神経-内分泌」(“photo-neuro-endocrine”)という言葉をはじめて用いた³⁹⁾。Benoit と Assenmacher (1959)⁴⁾もアヒルの視床下部に光感受性を認めた。近年では網膜の神経節細胞にも光受容機能が証明され^{5,11,33,34)}、注目されている。

脚注1) カハールはゴルジとともに1900年に第1回のノーベル医学・生理学賞を受賞した。

脚注2) カール・フォン・フリッシュは1973年のノーベル医学・生理学賞受賞者で、ミツバチのダンスの研究でも有名。

脚注3) オルテガはミクログリアの発見者でもある。

Ⅲ. 内分泌腺としての松果体—最初の手がかり(表2)

19世紀の終りに、臨床医学・病理学の方面から松果体機能に関して大きなインパクトを与えた報告があった。1898年にドイツのHeubner¹³⁾は、思春期の早期発来を

示し剖検によって松果体腫瘍を有することが見出された4才の少年の症例を初めて報告した。1907年にMarburgはこのような症例を思春期早発症(Pubertas praecox)と名づけ、この松果体腫瘍と性の早熟の間の関係を説明するために、1907～1913年に「松果体は思春期の早期発来を抑制するホルモンを分泌する」という仮説を発表した²⁷⁻²⁹⁾。松果体腫瘍は松果体の機能不全を起こす結果、その思春期発来抑制ホルモンの分泌低下を来し、そのため思春期の早期発来を引き起こすという考えである。しかしながら、その後視床下部が性腺の発達と機能を刺激する中枢として重要であることが実験的に証明され、視床下部と下垂体との機能的関係が良く知られるようになった。これに伴い、松果体腫瘍によって誘発される思春期早発症も視床下部への圧迫刺激によるものという考えが次第に優勢になり、やがて主な関心は視床下部-下垂体-性腺系へと移って行った。しかしながら、松果体ホルモンが生殖器の発達と機能に及ぼす影響については多方面からの研究が引き続き行われ、再度脚光を浴びる時が来る。

Ⅳ. 両生類の皮膚に退色を起こす松果体物質(表2)

もう一つの重要な実験事実が米国の研究者達によって発見された。すなわちMcCordとAllen(1917)³⁰⁾は哺乳動物の松果体には両生類(オタマジャクシ)の皮膚に退色・透明化を起こす物質が含まれていることを報告し

表2. 松果体または明暗環境・交感神経が生殖器に影響を及ぼすことの解明経緯

年	著者	内容
松果体→生殖器		
1898	Heubner ¹³⁾	思春期早期発来を示す男児の松果体腫瘍の症例を報告
1907-13	Marburg ²⁷⁻²⁹⁾	松果体は思春期早期発来を抑制するホルモンを分泌するとの仮説を提唱
1926	Izawa ¹⁷⁾	ラット 生後20日での松果体除去は生後85日での精巣・精囊(雄性)、卵巣・子宮(雌性)重量を増加
1943	片桐 ²⁴⁾	ラット 松果体除去は膻スメアの発情期を増加、非発情期を減少
1951	Simonnetら ^{40,41)}	ラット 生後22日での松果体除去は雌性では自発膻開口齢期を早め、生後2か月での卵巣重量を増加、雄性では生後2か月と3か月での精巣・精囊重量を増加
1954	Kitay ²⁵⁾	ラット 生後26日での松果体除去は生後50日での卵巣・子宮重量を増加
明暗環境→生殖器		
明暗環境→眼球→生殖器(1937)		
1925	Rowan ³⁷⁾	トリ(<i>Junco hyemalis</i>) 秋(10月)からの日照時間延長実験により光環境が生殖腺の発達と機能を調節することを報告
1932	Bissonette ⁶⁾	フェレット 秋(10月)からの人為的連日照明延長は発情期の開始時期を早期化
1937	Browman ⁸⁾ ; HemmingsenとKrarup ¹²⁾	ラット 連続照明は眼球を介して膻スメアの連続発情を誘発
1941	Fiske ¹⁰⁾	ラット 連続照明は自発膻開口齢期を早期化、その後は膻スメアの発情期を増加
明暗環境→交感神経→生殖器		
1954	Abramsら ¹⁾	フェレット 秋からの連日照明延長による発情期開始早期化を上頸神経節除去が阻止

た。この現象は自然環境における暗がりでの皮膚の退色・透明化反応と似た反応であった。後述のように約40年という長い年月の後、イェール大学のラーナーらはこの物質の化学構造を明らかにした。

V. 松果体機能に関する実験的研究およびKitayとAltschuleの総説(表2)

前述のようにHeubnerやMarburgの研究の後、生殖機能との関係も含め地味な基礎的研究が続けられた。Izawa¹⁷⁾は1920年代に生後20日すなわち離乳期に松果体を除去したラットについて多くの実験を行ない、成熟しつつあるラットの生殖腺・副性器重量は松果体除去により増加するという成績を報告した。このことは1950年代にSimonnetとThieblot(1951)⁴⁰⁾やKitay(1954)²⁵⁾によって重ねて厳密に追試され、確認された。さらにSimonnetらは自発陰開口齢期も松果体除去により早まることを認めた⁴¹⁾。一方、片桐(1943)²⁴⁾はラットの陰スミアで性周期を調べ、松果体除去が発情期を増加、非発情期を減少させることを報告した。

1954年に、ハーバード大学のKitayとAltschule²⁶⁾は世界中の膨大な数の松果体機能関係の文献に関する総説を1冊の本にまとめて出版し、その後の松果体研究の目ざましい発展に大きく貢献した。この本では思春期との関係についても詳述されており、Marburgの仮説を支持する有力な証拠の一つとして、思春期の早期発来を起こすのは松果体の実質性腫瘍よりも非実質性腫瘍の方が多という統計結果が示された。つまり、視床下部への圧迫刺激が思春期早発症を起こすのであれば、実質性腫瘍でも同様の影響があるはずであり、そうではないのは松果体の非実質性細胞の増殖により性腺抑制物質を分泌する実質細胞が圧迫され機能障害を起こした結果、性腺の発達が促進されるという論理である。また、Izawa、SimonnetらやKitayの生殖器の発達に及ぼす松果体除去の影響に関する実験成績が詳細に紹介され、松果体ホルモンが生殖器の発達を遅らせる効果をもつことを強く支持、印象付け、後のメラトニンによる実験を誘導した。

一方、この総説では、下垂体や甲状腺を含む他の内分泌腺に対する作用などの生理学的研究および臨床との関係についても多くの研究報告が引用された。また1930～40年頃から研究されていた癌との関係についても多数の論文が引用され、そのほとんどが松果体除去は腫瘍の発育を促進し、松果体の抽出物は腫瘍の発育を抑制することを示した。精神疾患の松果体抽出物による治療成績については、統合失調症(Schizophrenia)に最も多く用いられ、有効であったという多くの報告があったと述べられているが、後の研究では否定的な報告もある(総説参照³⁵⁾)(*)。この本の中には松果体自体の形態

学的研究も含めて日本人の研究者による多くの論文が引用されており、彼らの松果体研究における重要な貢献がうかがえる。

*補足：後の研究で、メラトニンをヒトに静注すると催眠作用があり、被験者のほとんどが夢を見、また覚醒中にも約半数が幻覚を見たという報告がある²⁾。このように、モルガーニやAltschuleらの指摘した松果体と精神疾患との関連については、一概には否定できない側面もあるように思われる。

VI. 明暗環境・季節または交感神経が生殖腺に及ぼす影響(表2) (明暗環境・季節が交感神経・松果体を介して生殖腺に影響を及ぼすことへの序章)

オルテガらの形態学的研究によって示されたように、哺乳動物松果体には爬虫類以下の脊椎動物とは異なり光受容細胞らしい細胞が存在しない。しかしながら、まことに興味深い経過をたどって光が哺乳動物においても松果体の構造と機能に密接に関連していることが解明された。これらの研究は松果体学ばかりでなく、環境生理学や内分泌学・神経内分泌学の発展にも大きな影響を与えた。以下にその経緯をたどる。

日本では昔から、春によい声で鳴く鳥を日照時間が短くなる秋から毎日自然の日内明期よりも長時間人為的に灯りに曝すことによって、冬期間に良い声で鳴かせることが行なわれていた。これと関連して、1925年にカナダの動物学者のRowan³⁷⁾は、トリ(*Junco hyemalis*)の生殖腺の発達と萎縮に注目し、秋から次第に日照時間を長くすることによって通常は萎縮する冬期に生殖腺を刺激・発達させることに成功し、秋から冬にかけての生殖腺の抑制が光環境(日照時間の短縮)によって調節されていることを実験的に証明した。また、Bissonette(1932)⁶⁾は毎年1回発情期を迎えるフェレットを用い、秋から冬にかけて連日日照時間を延長することによってその発情期の開始時期を早めることに成功した。また、Browman(1937)⁸⁾およびHemmingsenとKrarup(1937)¹²⁾らは成熟ラットの陰スミアを連日調べ、連続照明飼育がしばしば数日から数週間におよぶ発情期の延長(連続発情)を引き起こすことを見出した。これらの光-発情効果は、眼球除去あるいは視神経切断動物では現れないので眼球を介すると見なされた^{7,8)}。Fiske(1941)¹⁰⁾はラットを連続照明飼育すると自発陰開口齢期の早期化(性の早熟)が起こること、そしてやはり連続発情が起こることを報告した。Abrams¹⁾(1954)は、フェレットを秋から冬にかけて連日照明時間を延長(午後4時半～10時半)して飼育すると、対照群では1月22日までに完全に発情状態に入るが、上頸交感神経節除去群では6月中

旬まで非発情状態のままであったことを報告した。しかし、Abramsらのこの論文は発表後10年間、松果体の交感神経支配に関するカップース(1960)²⁰⁾の論文が発表されるまで、松果体研究者の間では注目されなかった。

一方、Heubner、Marburg以来の長年の研究から松果体ホルモンには性機能に対する抑制効果があるという可能性が考えられていたので、これら2つ、すなわち松果体・性機能と光環境・性機能との間に関連性があるのではないかと考えた研究者がいた。つまり、長期間にわたる日内照明時間の延長や連続照明によって松果体機能が抑制され、これが性の早熟あるいは連続発情状態を誘発するという仮説が考えられた。そしてそのような仮説を実験的に検討する中で、光は松果体の構造と機能に対し抑制的な作用を及ぼし、逆に暗黒環境は松果体機能を亢進させるという最初の手がかりが得られた。本総説「2. 1954年から1969年まで」に続く。

(受理日 平成23年9月26日)

引用文献

1. Abrams ME, Marshall WA, & Thomson APD: Effect of cervical sympathectomy on the onset of oestrus in ferrets. *Nature* 174: 311, 1954.
2. Antón-Tay F, Diaz JL & Fernández-Guardiola A: On the effect of melatonin upon human brain: Its possible therapeutic implications. *Life Sci* 10: 841-850, 1971.
3. Bargmann W: Die Epiphysis cerebri. In: *Hdb Mikrosk Anat Mensch*, Bd VI, 4 Hrsg Möllendorff W v. 309-502. Berlin: Springer. 1943.
4. Benoit J & Assenmacher I: The control by visible radiations of the gonadotropic activity of the duck hypophysis. *Rec Progr Horm Res* 15: 143-164, 1959.
5. Berson DM, Dunn FA, & Takao M: Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* 295: 1070-1073, 2002.
6. Bissonette TH: Modification of mammalian sexual cycles; Reactions of ferrets (*Putorius vulgaris*) of both sexes to electric light added after dark in November and December. *Proc Roy Soc B110*: 322-336, 1932.
7. Bissonette TH: The avenue of reception of sexually stimulating light in ferrets. *Anat Rec (Suppl)* 64: 89-90, 1935.
8. Browman LB: Light and its relation to activity and estrus rhythms in the albino rat. *J Exp Zool* 75: 375-388, 1937.
9. Collin JP: Differentiation and regression of the cells of the sensory line in the epiphysis cerebri. In: "The Pineal Gland" Ed by Wolstenholme GEW & Knight J. 79-125. Edinburgh & London: Churchill Livingstone. 1971.
10. Fiske VM: Effect of light on sexual maturation, estrous cycles, and anterior pituitary of the rat. *Endocrinology* 29: 187-196, 1941.
11. Hattar S, Liao H-W, Takao M, Berson DM, & Yau K-W: Melanopsin-containing retinal ganglion cells: Architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science* 295: 1065-1070, 2002.
12. Hemmingsen AM & Krarup NB: Rhythmic diurnal variations in the oestrous phenomena of the rat and their susceptibility to light and dark. *Kgl Danske Videnskab Selskab, Biol Medd XIII*, 7, 1937.
13. Heubner O: Tumor der Glandula pinealis. *Dtsch med Wschr* 24 (part 2) : 214-215, 1898.
14. Holmgren N: Zur Kenntnis der Parietalorgane von *Rana temporaria*. *Ark Zool* 11/24, 1-13, 1918a .
15. Holmgren N: Zum Bau der Epiphyse von *Squalus acanthias*. *Ark Zool* 11/23, 1-28, 1918b .
16. Hortege P del Rio: Constitución histological de la glándula pineal. *Arch de Neurobiol* 3: 359-389, 1922.
17. Izawa Y: The effect of pinealectomy at 20 days of age on the growth of the reproductive system of the male and female albino rat. *Tr Soc path jap* 16: 72-78, 1926.
18. Kachi T & Quay WB: Seasonal changes in glycogen level and size of pinealocytes of the white-footed mouse, *Peromyscus leucopus*: A semiquantitative histochemical study. *J Pineal Res* 1: 163-174, 1984.
19. 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 neurodegenerative disease cases and medico-legal autopsy cases. In: *Advances in Pineal Research Vol 3*. Ed. by Reiter RJ & Pang SF. 277-282. London & Paris: John Libbey. 1989.
20. Kappers JA: The development, topographical and innervations of the epiphysis cerebri in the albino

- rat. *Z Zellforsch* 52: 163-215, 1960.
21. Kappers JA: Preface. In: *Prog Brain Res Vol 10 "Structure and function of the epiphysis cerebri"* Ed by Kappers JA & Schadé JP. VIII-XII. Amsterdam: Elsevier. 1965.
 22. Kappers JA: Survey of the innervation of the epiphysis cerebri and the accessory pineal organ of vertebrates. In: *Prog Brain Res Vol 10 "Structure and function of the epiphysis cerebri"* Ed by Kappers JA & Schadé JP. 87-153. Elsevier: Amsterdam. 1965.
 23. Kappers JA: A survey of advances in pineal research. In: *"The Pineal Gland" Vol 1 Anatomy and Biochemistry.* Ed by Reiter RJ. 1-25. Boca Raton, Florida: CRC Press. 1981.
 24. 片桐悦郎：松果腺に関する研究 松果腺脱落と性周期（其の1）。大阪医学会雑誌 42: 935-938, 1943.
 25. Kitay JI: Effects of pinealectomy on ovarian weight in immature rats. *Endocrinology* 54: 114-116, 1954.
 26. Kitay JI & Altschule MD: The pineal gland. A review of the physiological literature. Cambridge, Mass.: Harvard Univ Press. 1954.
 27. Marburg O: Zur Kenntnis der normalen und pathologischen Histologie der Zirbeldrüse. *Arb Wien Neurol Inst* 17:217-279, 1907.
 28. Marburg O: Die Adipositas cerebialis. *Wien Med Wschr* II:2617-2622, 1908.
 29. Marburg O: Die Klinik der Zirbeldrüsenerkrankung. *Ergeb Inn Med Kinderheik* 10:146-166, 1913.
 30. McCord CP & Allen FP: Evidences associating pineal gland function with alterations in pigmentation. *J Exp Zool* 23: 207-224, 1917.
 31. 小川鼎三：医学の歴史. 中公新書. 東京: 中央公論社. 1964.
 32. Oksche A: Survey of the development and comparative morphology of the pineal organ. *Progr Brain Res* 10: 3-29, 1965.
 33. Provencio I, Rodriguez IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD: A novel human opsin in the inner retina. *J Neurosci* 20: 600-605, 2000.
 34. Provencio P, Rollag MD, & Castrucci AM: Photoreceptive net in the mammalian retina. *Nature* 415: 493, 2002.
 35. Quay WB: The role of the pineal gland in environmental adaptation. In: "Physiology and pathology of adaptation mechanisms" Ed by Bajusz E. 508-550. Oxford & New York: Pergamon Press. 1969.
 36. Quay WB: The parietal eye-pineal complex. In: *Biology of the Reptilia. Vol 9: Neurology A, Chapter 5.* Ed by Gans C. 245-406. London: Academic Press. 1979.
 37. Rowan WC: Reaction of light and bird migration and developmental changes. *Nature* 115: 494-495, 1925.
 38. Scharrer E: Die Lichtempfindlichkeit blinder Elritzen. I. Untersuchungen über das Zwischenhirn der Fische. *Z vergl Physiol* 7: 1-38, 1928.
 39. Scharrer E: Photo-neuro-endocrine systems: General concepts. *Ann NY Acad Sci* 117: 13-22, 1964.
 40. Simonnet H & Thieblot L: Recherches expérimentales sur la physiologie de la glande pinéale. *Acta endocr Copenhagen* 7: 306-320, 1951.
 41. Simonnet H, Thieblot L & Melik T: Influence de l'épiphyse sur l'ovaire de la jeune rate. *Ann endocr* 12: 202-205, 1951.
 42. Van de Kamer JC: Histological structure and cytology of the pineal complex in fishes, amphibians and reptiles. *Progr Brain Res* 10: 30-48, 1965.
 43. Von Frisch K: Das Parietalorgan der Fische als funktionierendes Organ. *S-B Ges Morphol Physiol (München)*, 1911a.
 44. Von Frisch K: Beiträge zur Physiologie der Pigmentzellen in der Fischhaut. *Pflügers Arch* 138: 319-387, 1911b.
 45. フォン・フリッシュ K: ある生物学者の回想. 伊藤 智夫訳. 57-58. 東京: 法政大学出版局. 1969.
 46. Wurtman RJ, Axelrod J, & Kelly DE: *The Pineal.* New York & London: Academic Press. 1968.
 47. Zrenner C: Theories of pineal function from classical antiquity to 1900: A history. *Pineal Res Rev* 3: 1-40, 1985.

Pineal Research History, Discussion and Development

1. Until 1954

Takashi Kachi

Anatomy, Hirosaki University of Health and Welfare, 3-18-1 Sanpinai, Hirosaki 036-8102, Japan

Abstract

Pineal research history was briefly surveyed from about 300 BC to 1954. Morphological studies from the 19th century revealed phylogenetic changes in pineal structures, namely from the sense organ-like structures in lower vertebrates, which are sac-like and have photoreceptor-like cells, to the solid, gland-like structures in mammals. On the other hand, starting from a case report in 1898, pineal's endocrine functions mainly including inhibitory effects on the development of reproductive organs were studied. In 1917 the mammalian pineal tissue was found to contain a substance which bleached the skin of amphibians, and it was followed by the discovery of melatonin long afterward. In the review of 1954, Kitay & Altschule summarized a broad list of literatures on the pineal physiology, and objectively explained its endocrine functions including effects on the development and function of reproductive organs on the basis of abundant experimental evidence. In areas other than that of pineal research, researches that the light-dark environment and/or seasons influence the development and function of reproductive organs were progressing. In the next step of the review of 1954 pineal researches were interconnected with these and developed into a major breakthrough.

Key words: Comparative morphology, Light-dark environment, Endocrine,
Reproduction, Development