

〔総 説〕

## 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

加 地 隆<sup>1)</sup>

#### 要 旨

松果体-発達関連の研究の一環として、松果体実質腫瘍について、正常松果体学と腫瘍病理学の複眼的視点からの概説・考察を試みた。1. 正常松果体：成熟哺乳動物の松果体に関して、系統発生的発達およびごく簡単な個体発生的知見を織りまぜ、肉眼・顕微鏡・電顕的構造とセロトニンやメラトニン関連の化学的機構およびメラトニン合成と分化の神経性調節を中心として概説した。松果体の特徴として、種差・個体差、またメラトニンの独特の作用機序、さらにニューロステロイドに関する新しい発展等についても言及した。松果体の分化と関連して、生後早期からのヒト血中メラトニンレベルにおける日内変動の発達と各種身体機能の発達との比較や、メラトニンと思春期・生殖機能、免疫機能、睡眠等との関係についての考察も行った。2. 松果体実質腫瘍：1) 実験腫瘍や腫瘍症例における分化と関連して、正常実験動物松果体に存在する松果体細胞の顆粒小胞、メラトニンやその他の分子との関連性および腫瘍特異的または病態生理学的変化との識別、2) 神経細胞-神経膠細胞性腫瘍との混合腫瘍や松果体細胞腫内における Homer-Wright 型ロゼット等の未分化細胞群の混在、3) 松果体細胞腫、中間分化型松果体実質腫瘍と松果体芽腫各々の特徴と互いの間の相違、4) 腫瘍型別、年齢別出現頻度と性差、および関連する正常松果体における実験成績、等について概説・考察した。

キーワード：系統発生、分化、メラトニン、顆粒小胞、性差

〈内容〉

- I. はじめに、そして問題点
- II. 系統発生的発達
- III. 成熟ヒトおよび哺乳動物の松果体
- IV. ヒトの生後発達とメラトニン—正常と異常
- V. 正常と腫瘍細胞における顆粒小胞・セロトニン・メラトニン
- VI. 松果体実質腫瘍の型、年齢別出現頻度と性差
- VII. おわりに

#### I. はじめに、そして問題点

松果体実質腫瘍はきわめて稀な腫瘍である。この腫瘍に関しては近年すでにすぐれた総説が幾編か出版されているが、この問題を正常松果体の研究者の視点から研究・考察することには何らかの意義が残されているように思われる。そこで先の総説<sup>70, 71)</sup>と同様に網羅的な

ことは避け、正常松果体との関連で著者にとって重要で興味深いと思われる限られた幾つかの問題点について、研究の流れ・経緯や著者自身および教室関係者の研究成績もまじえて独自の視点から考察・概説してみようと思う。そしてそのような正常の松果体学と腫瘍病理学の境界領域の探索、あるいは「対話」の中から、双方の学問領域における問題点や不明な点の解明に向けての何らかの手がかりまたは参考になる点が得られれば、そしてまた理解が深められたり、新しい問題点が浮かび上がるようなことでもあればと期待する。

松果体は神経系と感覚器系と内分泌系の3つの系にまたがる複雑な性質を持ち、謎に満ちた興味深い器官である。光受容細胞様起源をもつ松果体の系統発生的変化については先の総説<sup>70)</sup>で簡潔に説明したが、松果体腫瘍の構造の中にこの系統発生的根拠をもつ光受容性構造の反映が見られることは、多くの病理学者を魅了した問題である。先の総説では、メラトニンを分泌する内分泌腺

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)

としての松果体<sup>137, 184)</sup>という革新的概念の1950-60年代における成立経緯についても説明した。成熟哺乳動物の内分泌腺性松果体の概略は表1に示した。しかしながら松果体実質腫瘍に関しては、腫瘍細胞の発生源、分化や悪性度と関連する微細構造・分子・遺伝子レベルの特徴あるいは各腫瘍型のマーカー、また正常松果体関連の現象と腫瘍特異的あるいは病態生理学的な現象との識別等、まだ問題点が残されているように思われる。また正常の松果体においても、ニューロステロイドのようなメラトニン以外のホルモン性物質の出現が新たに注目されつつある<sup>47, 50, 170)</sup>。さらに、生後早期のヒト松果体からのメラトニン分泌とその異常が思春期あるいは他の発達過程とどのように関連するか、あるいはまた、松果体胚細胞腫瘍は古くから男児に多いとされてきたが、松果体実質腫瘍の発現頻度には腫瘍型と年齢に依存して女性で多い性差がある可能性が浮上してきており<sup>124)</sup>、これらも検討を要する点である。

## II. 系統発生的発達

### A. 形態・構造的な研究

1. Studnicka (1905) の総説とその後の研究：松果体は円口類（ヤツメウナギ）から爬虫類までは嚢状を呈し、ある種の動物では近傍に眼球様構造物（前頭器官あるいは頭頂眼）が存在する。そして鳥類松果体では構成細胞は嚢状、小胞密在性あるいは充実性の3つの異なる様式で存在する<sup>128, 141)</sup>。さらに哺乳類では著しく変化して、充実性、腺様の構造を呈するようになる。一般に下等脊椎動物では、松果体と傍松果体はともに光受容性の構造と機能を有する<sup>25, 26, 70, 94, 166, 176, 184)</sup>。

〈\*補足：1. 円口類のヌタウナギでは、成熟状態で松果体の分化がみられない<sup>26)</sup>。2. 1899年にトリの松果体と類似する組織学的構造をもつヒト松果体腫瘍の症例が報告されている（本総説第1部参照<sup>71)</sup>）

脚注 補足は以後（\*印）で、参考文献はS+数字で表示する。

2. 脊椎動物松果体の個体発生<sup>8, 26, 82, 85, 128, 165, 176)</sup>：松果体は間脳蓋の上方への膨出により形成され、発生の初期過程では一般に脳室に通じる内腔が存在する。成熟後哺乳類では楕円体状の体部とこれに連なる細い実質性の茎部とからなるが、ネズミ類などでは茎部が細長く体部が表在性、またヒトでは茎部が極めて短く体部が深在性である。一方、円口類、魚類、両生類、爬虫類では間脳上壁中に二つの突出が発現する。前方のものは傍松果体（または頭側器）、後方のものは松果体（または尾側器）と呼ばれる。鳥類<sup>142)</sup>や哺乳類でも発生初期には二部よりなり、ヒトでは前葉と後葉が区別される<sup>54, 118, 128)</sup>。

〈\*松果体腫瘍のWHO分類の中に近年新たに加えられた「乳頭状腫瘍」は、胎生期松果体の後葉に連なる交連下器官の特殊化上皮細胞と類似の性状を有する<sup>58)</sup>〉

3. Collin (1971)、CollinとOksche (1981) の電顕的・組織化学的研究：要約を表2に示す。Collin (1971) は結論の中で、松果体は“光-神経（感覚系列細胞群）-内分泌器官”であると示唆している。彼の結論は松果体実質腫瘍の分化を考える際、神経管由来の他の腫瘍との比較の上で重要と思われる。

〈\*KorfとOksche (1986) は、様々な種の網膜光受容細胞ならびに頭頂眼や前頭器官にセロトニン免疫反応性が証明されていないことに注意を喚起している〉

表 1. 成熟哺乳動物松果体 — 概略<sup>17, S7)</sup>

1.	哺乳動物松果体に含まれるセロトニン誘導体のメラトニンは両生類の皮膚に強い退色・透明化作用を及ぼすが、哺乳動物においても性機能等への多様な作用を有する <sup>145, 176, 184, S1)</sup> 。
2.	松果体細胞に取り込まれたトリプトファンは、水酸化酵素の作用で5-水酸化トリプトファンに、ついで脱炭酸酵素の作用でセロトニンに変化する。セロトニンはAANAT <sup>注1)</sup> の作用でN-アセチルセロトニンに、さらに最終段階酵素のHIOMT <sup>注2)</sup> の作用でメラトニンに変化する <sup>90, 137, 184)</sup> 。
3.	メラトニン合成・分泌を含む各種の活動は高振幅の概日リズムを示す。動物が昼行性か夜行性にかかわらずメラトニン分泌は夜間に最高になる <sup>89, 137)</sup> 。
4.	リズムの中核は視床下部の視交叉上核にあり、そこからの周期的刺激は室傍核經由で中枢神経内を下行し、さらに末梢神経の交感神経を介して松果体に伝えられる。松果体の直接的な光受容機能は失われるが、光は網膜で感受され、視交叉上核の活動を調節し、松果体に対して間接的影響を及ぼす <sup>89, 121, 122)</sup> 。・「中枢化」
5.	メラトニンの合成・分泌は上頸交感神経節の節後神経終末から放出されるノルアドレナリンによってβおよびα <sub>1</sub> 受容体を介して調節され、松果体は「神経-内分泌変換器官」の1つとみなされる。α <sub>1</sub> 受容体の刺激は細胞内Ca <sup>++</sup> レベルの上昇によってβ受容体効果（cAMPの増加による新しい蛋白の合成等）を増強（cAMPを著明に増加）し、メラトニン合成への最大効果を起こす <sup>84, 89, 94, 184)</sup> 。

脚注 1) AANAT : arylalkylamine N-acetyltransferase 2) HIOMT : hydroxyindole-O-methyltransferase

4. 神経支配：下等脊椎動物では感覚神経細胞経由で松果体から脳へ向かう求心性神経路が優位であるが、哺乳動物では画期的変化を示し<sup>83, 84)</sup>、松果体は上頰交感神経節由来の節後神経より成る遠心性神経路の豊富な支配をうける。この型の神経支配は魚類に始まり、両生類、爬虫類、鳥類へと徐々に発達し、他方 求心性神経路は徐々に消失する。

〈\* 1. 「哺乳動物松果体細胞における化学的活性の調節と分化に交感神経は重要な役割を果たす」：1) 著者らは、メラトニン合成と同様に<sup>91, 146)</sup>、成熟マウス松果体細胞におけるグリコゲン日内変動の存在および連続照明・交感神経性連絡遮断による阻止<sup>73, 75)</sup>、さらに交感神経終末が十分な発達を遂げる離乳期頃からその日内変動と光反応性が発現する<sup>63, 77)</sup> ことを見出した。2) 培養新生仔ラット松果体におけるノルアドレナリン投与あるいは交感神経細胞の併置が、光受容細胞性(オプシン様分子)や神経細胞性特徴(セロトニンと神経突起様の突起)<sup>1, 2)</sup>、および松果体細胞のシナプスリボン数<sup>113)</sup>の抑制を起こすこと、また、このシナプスリボン数の日内変動<sup>175)</sup>は生後発達の過程で離乳期頃から出現する<sup>88)</sup> ことを見出された。2. 「光受容関連分子・遺伝子の発達性・腫瘍性発現」：近年 松果体細胞の生後発達の過程で、光受容関連分子の発現と消失およびCRX(名称がcone-rod homeoboxに由来する、網膜や松果体細胞で選択的に発現する遺伝子)等の遺伝子関連機序の発現が報告され、この分野の研究が活況を呈している<sup>38, 39, 127)</sup>。BlackshawとSnyder

(1997)は、機能的光変換経路を再構成するためのすべての要素の遺伝子発現が新生仔ラットの大多数の松果体細胞に起きており、これらの遺伝子発現レベルの多くは発達の間劇的に低下するが、新生仔期では松果体自体が光感受性であるとの考えを述べている。また、βアドレナリン受容体とロドプシンの分子が共に膜7回貫通型構造をもつG蛋白共役受容体であるなど、興味深い展開が見られている<sup>130, 143)</sup>。さらに最近、CRX遺伝子の発現は松果体腫瘍患者でも調べられている<sup>154)</sup>〉

#### B. メラトニン合成酵素(HIOMT、AANAT)の系統発生的変化

哺乳動物における初期の研究ではHIOMT活性は松果体はかなり限局しているとされたが、Quayは総説<sup>135, 137)</sup>において、多くの下等脊椎動物とくに両生類や魚類では、HIOMT活性は側眼の網膜で比較的高く 脳内の部位にも検出されること、また下等脊索動物や円口類では全身の組織に広く分布することを報告している。その後、メラトニンは単細胞生物や植物でも合成されることが明らかにされた<sup>48, 56)</sup>。また、AANATについてはKlein(2006)の総説を参照されたい。

〈\* 「旁分泌性メラトニンと内分泌性メラトニン」：哺乳動物では、メラトニンはリンパ球や腸上皮等の松果体以外の細胞においても合成・分泌されていることが明らかにされた(総説<sup>69, 74)</sup>)。しかし、松果体を除去すると日内各期の血中メラトニンレベルが低くなり、夜間にピークとなる日内変動が消失することが実験動物で示され<sup>3)</sup>、

表2. Collin (1971) および CollinとOksche (1981) の論文の要約

- 
- Collin (1971) 論文
    1. 松果体細胞の系統発生的起源は 感覚-分泌細胞 (sensori-secretory cell)
    2. 系統発生的発達の中に、【光受容細胞 (P) は '痕跡的光受容細胞 (RP)' に変化】  
その結果、松果体 "感覚" 細胞の脳への仲介神経細胞からの独立性は増加  
P: photoreceptor cells · · 無羊膜類、トカゲやカメの類で錐体様光受容細胞 R: rudimentary  
RP · · 爬虫類や鳥類で最も顕著 RPの特徴 · · 光受容性外節の退化とシナプス性小脚の形態変化
    3. 【RP は '松果体細胞 (Pi)' に変化】 · · ヘビ類と哺乳類
    4. P, RP, Pi の3つの細胞型が同じ種の松果体中に見出されることあり · · 「多重性」の概念  
3型の細胞と各中間型の細胞は感覚系列細胞群 (the cells of the sensory line, CSL) を形成
    5. (光受容能は脊椎動物において徐々に減少・消失することが他の研究者により実験的に証明された)
    6. P, RP, Piとも分泌活動(活性物質の合成・貯蔵)の徴候あり  
顆粒小胞 · · ゴルジ野に発現→基底突起のシナプス性または非シナプス性小脚終末部へ移動  
セロトニン · · すべての感覚系列細胞に多量または少量存在するらしい。  
魚類、トカゲ形類、哺乳動物—小胞内 トカゲのRP細胞—胞体中に遊離、または顆粒小胞内
    7. どの動物の松果体であれ感覚系列細胞群が機能決定に最も重要
  
  - CollinとOksche (1981) 論文—Collin (1971) 論文の松果体構成細胞に関する変更と追加
    - A. 受容体系列細胞群 cells of the receptor line (CRL) · · 1971年論文の感覚系列細胞群 (CSL) に相当
    - B. 上衣(支持または介在またはグリア)細胞系列 the ependymal supportive cell (ESC) line  
無羊膜類—上衣細胞性支持細胞または介在細胞は一般に特殊化した上衣性要素とみなされる。  
爬虫類・鳥類— 一部の特徴を除き無羊膜類と同様  
哺乳類—グリア細胞がこれに相当 松果体細胞を被覆、頂部なく、基底膜に結合するグリア境界膜を形成
-

ヒトでも松果体腫瘍の摘出後に同様の状態になることが確認された<sup>123, 125)</sup>。これらのことから 現在では、夜間に高レベルとなる循環血液中のメラトニンは松果体に由来し、他の細胞により合成・分泌されるメラトニンは旁分泌性のものと見なされている)

### C. 概日リズムの系統発生的変化

鳥類・爬虫類以下では松果体細胞に内在する時計機序があり<sup>29, 32, 89, 94)</sup>、一方、成熟哺乳動物では松果体細胞は視交叉上核にある中枢時計により交感神経を介する調節をうける<sup>121, 122)</sup> (表1)。メラトニン分泌調節の中枢化の意義については著者 (1997) や Klein (2006) らの考察を参照されたい。

## Ⅲ. 成熟ヒトおよび哺乳動物の松果体 (表1を参照)

### A. 形態・構造<sup>8, 84, 137, 176, 184)</sup>

松果体は間脳の視床上部の一部をなし 背側正中線上にある小さな器官で、その尾側には中脳を挟んで小脳がある。ヒト松果体の細胞・組織学的構造<sup>98)</sup> はここでは簡単にのみ述べる (組織学教科書を参照)。松果体は脳内にありながら、線維性結合組織によって囲まれる顕著ではない不規則な小葉構造を有する実質性器官である。松果体細胞はゴルフクラブ様終末膨大を示す銀好性の線維状突起を有し、視細胞とは異なり網膜神経細胞のアマクリン細胞様形態<sup>59)</sup> をもつ。松果体細胞の核は核球・核膜切痕・腎臓形 等の多形性を示す<sup>55, 165)</sup>。特徴的電顕的構造としてシナプスリボンが、また線維状突起の内部構造として微細管や中間径フィラメント (ニューロフィラメント) が観察されている。ミトコンドリア、脂肪滴、顆粒小胞については別に述べる。

神経膠細胞は長い突起を伸ばし、松果体細胞および血管周囲腔、中隔あるいは被膜に対する実質表面を不完全に囲む<sup>98, 155)</sup>。松果体細胞間の腔隙は細管系を形成し、血管周囲腔や被膜下の膠性境界膜の小孔を介して松果体を浸す髄液と連絡するという<sup>96, 98, 136)</sup>。神経膠細胞にはその分布において大別して2種類のものがあり<sup>176)</sup>、その他に化学的特徴によって様々な種類に分類されている<sup>163)</sup>。ヒトでは胎児松果体内に一過性に、また稀には松果体の近傍に、神経細胞の出現が記録されている<sup>8, 84, 119, 176)</sup>。

〈\* 1. Rio-Hortega (1933) 以来「小葉構造」は分化型松果体実質細胞腫にしばしば観察されてきた。しかし小葉構造を有する芽腫の例も報告され<sup>15, 112, 147)</sup>、また松果体細胞腫における小葉構造の存否についても一定していない<sup>15, 36, 59, 124)</sup>。腫瘍増殖に伴う血管新生や VEGF (血管内皮増殖因子) 等とも関連して、検討を要する点のようにも思われる。 2. 「核膜切痕」は松果体細胞に特有ではない。松果体の神経膠細胞<sup>8)</sup>、上衣細胞<sup>133)</sup>、視交叉上

核ニューロン<sup>172)</sup>、網膜アマクリン細胞<sup>59)</sup>、精巢のセロトリ細胞等にも存在する。 3. 神経支配には少数の手綱核経路等のももあるらしい<sup>84, 119)</sup>。 4. 「種差、系統差、個体差」: 爬虫類ではワニ、哺乳類ではクジラやアルマジロなど松果体のない動物の存在が知られている。このような大きな種差は松果体と下垂体との顕著な違いだといふ<sup>82, 128, 176)</sup>。自律神経支配はネズミでは交感神経性のみだが、サルやウサギ等では一部 副交感神経支配を含み、脳との連絡神経線維や血管およびその周囲のグリア性細胞の構造や配置等にも種差がある<sup>83, 84, 176)</sup>。ヒトにおいても形態学的に松果体の腔洞、石灰沈着や重量等には個人差がある<sup>72)</sup>。メラトニンの分泌量にも個体差や系統差が認められている (マウス<sup>42)</sup>、ラット<sup>9, 177)</sup>、ヒト<sup>12, 37)</sup>)

### B. 生化学と機能<sup>17, 89, 53, 57)</sup>

1. アミンの代謝経路 (総説<sup>90)</sup>): セロトニンは松果体細胞とグリア細胞のミトコンドリアにある MAO (モノアミン酸化酵素) によりヒドロキシインドール酢酸に変化する<sup>26)</sup>。血中メラトニンは肝臓で6-ヒドロキシメラトニンに変化し、尿中には硫酸塩またはグルクロン酸抱合体として排泄される。

2. 調節: メラトニン合成および各種機能的構造は主に交感神経による調節をうけるが、生殖関連ホルモンや他のホルモン等による修飾性の影響もうける (総説<sup>20, 21, 145)</sup>) (後述)。

3. 機能: 思春期や性機能との関係を発端に、多様な機能が明らかにされている<sup>67, 160, 176, 184)</sup> (各種総説を参照)。特に注目された明瞭な作用は日照時間と関連しての季節変動における役割である<sup>13, 144)</sup>。しかし著者らは、日照時間と関連しなくても明瞭な作用を有することを見出している。例えば、頭蓋内手術の自律系に及ぼす影響への関与<sup>67, 78, 79)</sup> や、思春期以外の特殊な年齢における雌性生殖機能への影響<sup>80, 81)</sup> である (後述)。

〈\* 1. 「血中メラトニンレベルと効果は必ずしも直線的に関係しない」: メラトニンは哺乳動物では両生類の皮膚色に対するような強い作用はもたず、また下垂体や性ホルモン等のような単独での強力な効果ももたないようである。しかし、メラトニンは概日リズム性に分泌され、年齢、日照時間や様々な環境要因の影響で分泌リズムパターンが変わり、また多目的に利用される<sup>13, 67, 144)</sup>。このように松果体ホルモンは、著者の考えでは標的機序との「協力的修飾的作用」<sup>67, 69)</sup> 等の独特な作用様式により、多くの場合は比較的弱い修飾作用であるが、場合によっては、例えば様々な生物学的タイミングや状況に対応・依存して、著しく効果を増強できる特徴的な役割を演ずるようである。従って、松果体ホルモンの作用の強さは、場合によってはホルモンレベル以上に受容体を含む標的側の感受性への依存度が高い可能性がある。初期の

表3. 28人の正常新生児、幼児の日中1200と夜間2400における3物質の血清濃度変化<sup>a, b, c</sup>

	セロトニン	N-アセチルセロトニン	メラトニン
0-1 か月	P<0.01 (夜間増加)	NS (夜間増加傾向)	NS
1-3 か月	P<0.01 ( )	NS (夜間増加傾向)	NS
3-9 か月	P<0.001 ( )	P<0.05 (夜間増加)	P<0.01 (夜間増加)

(セロトニン、メラトニンの各濃度は齢期各々の進行とともに有意に増加した)

<sup>a</sup> Attanasio, Rager と Gupta (1986) の表の要約      <sup>b</sup> すべての児に母乳は与えられていない  
<sup>c</sup> 濃度の単位：セロトニン (ng/ml)；N-アセチルセロトニン (ng/ml)；メラトニン (pg/ml)

頃には松果体ホルモンの作用は一般的抑制作用と考えられていたようであるが、現在では促進的に作用する例も少なからず示されており(例：生殖活動の季節変動<sup>13, 144</sup>、リンパ球<sup>51</sup>や脈絡叢への作用<sup>138</sup>等)、標的組織の状態により抑制・促進の両様に作用し得ると見なされるようになった<sup>67, 69</sup>。このような特性のため、松果体ホルモンの効果は必ずしも血中メラトニンレベルだけでは推定できない場合があることは注意を要する<sup>69</sup>。松果体ホルモンの思春期への影響を考える場合にもこの点を考慮する必要がある、また次に述べるようにメラトニン以外のホルモンの可能性を検討する必要も出てきている。

2. 「トリ松果体はニューロステロイド産生能をもつ」：以前からステロイドホルモンの中樞神経系における調節作用が知られており、また神経系のステロイド産生能が哺乳動物をはじめ他の脊椎動物でも見出されている(総説<sup>30</sup>)。最近、松果体細胞における活発なニューロステロイド産生能が鳥類(ニワトリ・ウズラ)で概日時計および光刺激と関連する遺伝子解析により初めて証明され、脳の発達等への影響も報告されている<sup>47, 50, 170</sup>。古くから各種哺乳動物松果体細胞には脂肪滴が含まれること<sup>66, 137, 176, 187</sup>、またステロイド産生細胞に特徴的な細管状のクリステをもつミトコンドリアの存在も認められている<sup>110, 176</sup>ので、哺乳動物松果体細胞におけるニューロステロイド産生能もあり得ることのように思われる。また久留島と著者ら(1997, 2009)はラットにおいて、頭蓋内手術は副腎髄質細胞に対し松果体依存性の明瞭な作用を及ぼすが<sup>78</sup>、奇妙なことに手術後に血中メラトニンレベルの平均値や日内変動には著明な変化はなく、松果体細胞における脂肪滴量の著明な減少とミトコンドリア体積の増加傾向が起ることを報告した<sup>100, 101</sup>。この頭蓋内手術効果は松果体細胞のニューロステロイド産生変化と何らかの関連を有するかもしれない。哺乳動物松果体でのニューロステロイド研究の進展が期待される)

#### IV. ヒトの生後発達とメラトニン—正常と異常

内分泌腺として分化した松果体の特徴として現時点で確立されているのはメラトニンの合成・分泌なので、これと本総説の主題である発達・思春期との関連について概説する。

##### A. 血中メラトニンとその概日リズムの生後発達

1. Waldhauserら(1984, 1991)やAttanasioら(1985)は、感度の良い測定法であるラジオイムノアッセイ(RIA)法を用い、生後において夜間のメラトニン大量分泌が減少するのは思春期に限らず幼児期に始まるという成績を報告した。

2. 表3に示したように、Attanasioら(1986)の成績によると、セロトニンレベルの日内変動は生後の最初の1か月間ですでに認められ、生後9か月迄存続する。メラトニンレベルの日内変動は生後2か月迄は認められないが、生後3~9か月で夜間のレベルが著しく増加して有意の日内変動が認められた。

以上の成績から、松果体の機能的分化は最初に予想されていた思春期頃よりも早期の、生後3~9か月頃である可能性が浮かび上がった。そこで松果体におけるこのような分化の意義を知る手がかりを得るため、生後3~9か月頃に発達・進行する体内過程を調べ、以下に簡潔に示した(詳細は参考文献<sup>54, 56, 58</sup>を参照)。

##### B. メラトニン概日リズムの発現齢期に関連する各種発達過程

1. 脳幹レベルの発達と関連して原始反射の大部分が消失、立ち直り反射が一部見られ始める。 2. 全睡眠時間は出生後徐々に連続的に減少するのに対して、夜間の睡眠時間は3か月以後1年迄の間に急速に増加し、4~6か月迄に睡眠脳波は成人パターン(REM睡眠と4段階のnon-REM睡眠)を示すようになる<sup>54</sup>。睡眠は自律神経系と密接に関係し、成長ホルモンとも関係する。 3. 免疫機能は3~4か月までは血中免疫グロブリン応答が不良で(生後4か月頃：生理的低γグロブリン血症)、そ

の後 増加期に入る<sup>58)</sup>。 4. やや遅れて離乳開始や歯の生え始めの齢となる。

〈\* 1. 「メラトニンと免疫機能」：リンパ球はメラトニン産生能とメラトニン受容体をもつことが証明されており、従ってリンパ球からの旁分泌性および松果体から血液経由のメラトニンによる2重の影響をうけるらしい。ヌタウナギには脾臓・胸腺が存在せず、松果体も存在しないのに対し、ヤツメウナギには脾臓・胸腺が不完全だが存在し、松果体も存在する<sup>26, 87)</sup>。その他にも松果体とリンパ球との関連（メラトニンの免疫促進性効果）を示す多くの報告がある<sup>17, 51)</sup>。 2. 「メラトニンと睡眠」の関係は総説を参照されたい<sup>17, 24, 67)</sup>。不眠症小児等へのメラトニン治療も試みられている<sup>22, 164, 171, 173, 56)</sup>。 3. 生後3~9か月で好発する疾患（ウエスト症候群=点頭てんかん）も知られている<sup>56)</sup>。 4. 脂溶性のメラトニンは胎盤を通過し、母乳を介して児（仔）にも移行する）

### C. 思春期発現時期の異常症例とメラトニン

次に古くからの問題であるヒトの思春期発来時期異常とメラトニンとの関連について簡潔に述べる。血中メラトニンレベルの測定で、Attanasioら（1983）は夜間の増加は特発性思春期早発症の5人の小児で同齡対照小児よりも低いこと、Lowら（1989）も異なる原因の思春期早発症の小児（17人）の53%で真夜中のメラトニンレベルが同齡の小児の30%未満レベルであったこと、またWaldhauserら（1991）は中枢性思春期早発症の1-5才の小児で夜間の値が低いことを、各々認めている。尿中メラトニン代謝産物の量を多数例で測定した最近の研究でも同様の結果が得られている<sup>28)</sup>。しかし、対照群とは差がないと云う成績も報告されている<sup>31)</sup>。一方、Puig-Domingoら（1992）は 日内多時点でメラトニンが高値を示し、視床下部性性腺機能低下（思春期遅発症）を併発する症例を報告、Luboshitzkyら（1995）も多数男児症例での同様の成績ならびにテストステロンによるメラトニン分泌抑制効果を報告している。動物実験での成績も併せ考えると松果体からのメラトニンと思春期発現の間には何らかの関連性があるとする考え方が有力であるが、不明瞭な部分も残っている。

〈\* 血中メラトニンレベルが異常に高く、性腺機能低下症を併発する成人の症例も報告されている<sup>11, 18, 108)</sup>〉

## V. 正常と腫瘍細胞における顆粒小胞・セロトニン・メラトニン

### A. 松果体細胞の顆粒小胞とセロトニン・メラトニン

1. 初期の電顕的研究：内分泌腺細胞の電顕的研究の進歩と共に、多くの腺細胞には多量の分泌顆粒（顆粒含有小胞=顆粒小胞）が含まれることが明らかにされた。

Wolfe（1965）はラット松果体細胞を観察し、通常の内分泌細胞に見られる顆粒小胞が存在しないことから、細胞によってはホルモン性物質が必ずしも膜内に封入されない場合もあるのではないかと結論している。これに対してItoとMatsushima（1968）は、マウス松果体細胞には顆粒小胞が、とくにその突起の終末膨大部に多数密在すること、そして血管周囲腔における松果体細胞の突起終末と交感神経終末とが明瞭に識別されることを初めて報告した。ほぼ同時に、SheridanとReiter（1968）もハムスターで松果体細胞の突起終末に顆粒小胞が密在することを報告している。一方、松果体実質腫瘍の最初の電顕的研究論文でNielsenとWilson（1975）は、生理学的には松果体にメラトニンとその合成酵素の存在が証明されているにもかかわらず、彼らの観察した松果体腫瘍細胞には顆粒小胞がほとんど存在しないことに困惑の意を表明している。

2. 松果体細胞における顆粒小胞数の日内変動に関する計量的研究：著者はマウス松果体細胞の顆粒小胞数の計量的電顕的測定結果を、1976年の日本解剖学会では日内変動について<sup>65)</sup>、翌1977年の留学中には米国解剖学会で日内変動と連続照明の影響について報告した。松果体細胞内の総顆粒小胞数は日内明中~後期で多く、夜間の暗期で減少した。さらにメラトニンとの違いを決定づけるように連続照明はこの夜間の減少を阻止した。またゴルジ装置周囲の顆粒小胞数のピークは明中期にあった。正式論文は帰国後 J Anat 誌に掲載された<sup>66)</sup>。BensonとKrasovich（1977）は同じ米国解剖学会で同じマウス松果体細胞における顆粒小胞数の日内変動に関する口演を他の実験成績を含め著者の直後に行い、同年にCell & Tissue Res 誌に論文発表している。なお後に知ったことであるが、Romijnら（1976）もウサギの松果体細胞でゴルジ装置周囲の顆粒小胞数の日内変動を報告していた。これらの結果は顆粒小胞数がメラトニン量ではなく、セロトニン量の変動パターンと類似することを示していた。なお著者らが用いた顆粒小胞数の計測方法はモニター法を応用した大視野での電顕的計測法で、松果体細胞内の総顆粒小胞数の推定にはより系統的で信頼できる日本独自の方法であった。

### B. 実験的松果体腫瘍におけるHIOMT活性と顆粒小胞<sup>140, 174)</sup>

同じ頃Quayら（1977）は、ハムスターでのウイルス誘発性実験的松果体腫瘍に関する重要な論文を発表した。腫瘍は基本的には均一なのだが、〔分化した腫瘍の中に低分化度細胞群の非常に小さな部分があり、その低分化度細胞群が腫瘍塊全体に一樣に分布していた〕。（※〔 〕内 後述）。腫瘍のHIOMT活性は正常ハムスター松果体の活性よりもかなり低く（平均で16-17%）、また、各腫

瘍のHIOMT活性レベルは電顕所見による細胞学的分化と最もよく関連していた。未分化腫瘍の個体と松果体細胞腫型の個体があり、未分化腫瘍では大部分の腫瘍細胞は胞体・細胞小器官・突起が少ない小型細胞から成っていた。高分化度の松果体細胞腫では細胞の大きさがより不均一で、胞状で核膜切痕を含む多形核等の特徴を示し、細胞に顆粒小胞が高密度に存在する場合でも、HIOMT活性はより高いレベルを示さなかった。また、極度の腫瘍化に際して減少する酵素は一般に成熟型の酵素である傾向があるとの文献的記述についても言及されている。

・AとBの研究結果から、顆粒小胞数がメラトニン合成または含量とは直接関係しないことが明瞭になった。しかし、ヒトの胎生期の松果体細胞にはすでに顆粒小胞およびセロトニンが存在し<sup>54, 95, 118, 129)</sup>、また生後早期のメラトニン日内リズムが存在しない時期にセロトニン日内リズムは存在するので、セロトニンおよび顆粒小胞は発達のある段階とくに生後早期迄は松果体の主なホルモンと貯蔵部位である可能性は残されている。

〈※「癌の幹細胞説」と関連して：〔 〕内の低分化度の細胞群は幹細胞と関連する比較的未分化の細胞群かもしれない。ヒトの松果体細胞腫においても、分化した細胞群と比較的未分化な細胞群とが同じ腫瘍組織内に混在するという同様の現象が、古くはRussel (1944)を始め、多くの研究者によって観察されている。すなわち、Homer-Wright ロゼット<sup>27, 51, 156, 157)</sup>、Homer-WrightとFlexner-Wintersteiner 両型のロゼット<sup>116)</sup>、あるいは中間分化型腫瘍にHomer-Wright ロゼット<sup>59, 60, 124)</sup>、各々の出現を認めた場合等が報告されている。また、同一の松果体内に互いに独立した松果体細胞腫と松果体芽種の部分が共存することも報告されている<sup>116)</sup>。これらの未分化細胞群と「癌の幹細胞説」<sup>52, 510)</sup>との関連についての議論は神経幹細胞抗原 (CD133) 発現の検討を含め癌研究の専門家に委ねたい。(癌の幹細胞関連については最近のNature誌-洞察-にもMeachamとMorrison (2013)等による一連の総説が掲載されている)

〈\*「正常成熟動物松果体における未分化細胞群の混在」：著者は、マウス松果体茎部の近位部細胞群が動物の成熟後も未分化状態を維持し、加齢とともに徐々にグリコゲン量の日内変動や連続照明に対する反応等の分化細胞の特徴を発現し、機能的予備層と見なされることを報告した<sup>64, 77)</sup>。Kappers (1960)もラット松果体で茎部の細胞群が松果体芽細胞かもしれないと述べている〉

### C. 松果体細胞の顆粒小胞についてのその後の研究

1. 顆粒の化学的組成 (総説<sup>26, 133)</sup>)：動物実験の結果、セロトニン<sup>62)</sup>と蛋白<sup>61)</sup>が含まれること、また電顕細胞化学的にゴルジ小胞や顆粒小胞、明小胞等に糖蛋白の存在<sup>97)</sup>が明らかにされ、<sup>3</sup>H標識フコースを用いて松果体にお

ける糖蛋白の合成・分泌<sup>104)</sup>の所見が示された。さらに免疫ゴールド法によって、ヒト松果体細胞腫の顆粒小胞内に糖蛋白のクロモグラニンAの存在が証明された(正常のヒトでは(-))<sup>59)</sup>。

〈\*クロモグラニンAは最初 副腎髄質クロム親性顆粒内の蛋白として同定された<sup>139)</sup>〉

2. 種差：松果体細胞の顆粒小胞はマウス、ハムスター、マレーシアラット、golden moleなどでは多数含まれるが、正常のヒトやラットなど多くの哺乳動物では少量、あるいはほとんど含まれない(総説<sup>132, 133)</sup>)。

3. 1979年にHerrickとRubinsteinはヒトの松果体細胞腫の中に顆粒小胞を多数含有する症例を報告した。Hassounら(1983)も同様の4症例を報告、続いてJouvetら(1994)は同様の5-6症例を中間型松果体実質腫瘍症例に見出し、このような腫瘍型を神経内分泌性分化型と仮定した。Jouvetらは松果体細胞腫を神経光受容体性分化型、神経内分泌性分化型、移行型の3重型に分類してその起源を考察しているが、実際の発現機序は不明である。副腎髄質クロム親性顆粒の分子組成等の研究によると、顆粒は多種類の分子より成り、またそれらの量的比率は動物のおかれた状態で変化する(例：後根神経節細胞におけるペプチドや受容体の神経損傷誘発性変化<sup>53)</sup>、副腎髄質細胞における頭蓋内対照手術と松果体除去後のエンケファリン量の変化<sup>79)</sup>)。また松果体実質腫瘍の場合は、血管新生等のような増殖癌細胞の性質による一次的影響あるいは頭蓋内圧変化等の二次的影響の可能性が考えられる。さらに、脳腫瘍による頭蓋内圧亢進等の病的変化は松果体細胞の大きさや生化学的活性に影響を及ぼすことも知られている<sup>137, 181)</sup>ので、腫瘍細胞に含まれる顆粒小胞の内容と正常細胞のものとの異同の検討も必要ではなからうか？

### D. 「メラトニンまたはその合成酵素は分化型松果体実質腫瘍のマーカーとなり得るか？」

松果体ホルモンがメラトニンであるならば、腫瘍型をメラトニン合成・分泌レベルから診断するのが論理的・实际的という考えのもとに、近年はRIA法で測定した血中メラトニンレベルやHIOMTを松果体細胞腫の腫瘍マーカーとして取り上げようとする試みがなされるようになった。

初期の試みとして、松果体腫瘍患者の日内6時点における血中メラトニンレベルが各々対照群の値よりも高いという1症例報告とそれに関する誌上討論がBMJ誌(1978)に掲載された<sup>7)</sup>(Barberら対ArendtとTapp)。一方、Kennawayら(1979)の測定した松果体芽腫の1症例と腫瘍型名不明の松果体腫瘍の1症例では、日内6時点でのメラトニンは検出不能の低レベルであった。80年代以後になってVorkapicら(1987)、Grimoldiら(1998)、Leston

表4. 松果体実質腫瘍の型別発生頻度：年齢変動と性差

A. HerrickとRubinstein (1979)	40例 (自験例28例+他の報告例12例)
B. Nakazatoら(2007)	松果体芽腫 93例；中間分化型松果体細胞腫 58例；松果体細胞腫 72例
1. 共通結果	松果体芽腫：0-9才で際立って多い 以後急激に減少 40才以後は非常に少ない 分化型の腫瘍：0-9才では非常に少ない
2. A.	松果体細胞腫：20-69才で多い 神経細胞性分化を含む混合腫瘍では全例が30才以上
B. <sup>a</sup>	松果体芽腫：性差がほとんどない 中間分化型松果体細胞腫：女性で僅かに多い 男性 <sup>b</sup> —1位：15-24才 2位：30-39才、40-49才 (14才以前、50才以後で低頻度) 女性 <sup>b</sup> —1位：60-69才 2位：10-19才、20-29才、30-39才 (5位：50-59才) 松果体細胞腫：齢期間で大差ないが、男性1位：30-39才 女性1位：10-19才；2位：50-59才 ・両分化型で、男性は思春期以後中年期迄の1峰性、女性は思春期頃と中年期以後の2峰性(?)

<sup>a</sup> 論文中の表より：大部分10才間隔で比較、例数は棒グラフからの推定値

<sup>b</sup> 発生頻度の年齢別順位

ら(2009)による本格的研究が行なわれた。Kennawayらおよび後続の3グループの結果を要約すると、1)「松果体芽腫」では多くの場合 日内各期でメラトニン分泌は著しく抑えられた。2)「松果体細胞腫」では、多くの場合はほぼ正常と同様の分泌パターンを示し<sup>43, 103, 178)</sup>、メラトニンが昼夜とも分泌亢進を示す症例はなかった。しかし、昼夜ともあるいは夜間に分泌が亢進するという報告も散見され<sup>7, 43, 111)</sup>、また分泌が抑制される場合<sup>103)</sup>もあるので、確かな結論を得るには更なる検討が必要であろう。またⅢ・Ⅳ章等で述べたように、血中メラトニンレベルには正常人にも発達性変化や個人差、さらには加齢に伴う変化もある<sup>69, 139)</sup>ので注意を要する。

〈\*「松果体胚腫」の多くの症例では血中メラトニンレベルの日内各期における著しい低下が報告されている<sup>43, 103, 123)</sup>。しかし、Wurtmanら(1966)の胚腫細胞メラトニン分泌説は、Tapp(1978)(文献7を参照)やGrimoldiら(1998)によって稀に起こり得ると支持されている。後者の症例ではメラトニンの昼夜の高レベルは電顕的に顆粒小胞と中間径フィラメントの集積を伴っていた。なお、Lestonら(2009)は実質腫瘍以外の多数の松果体部腫瘍症例についてもメラトニンレベルの測定を行なっている〉

一方、培養細胞によるセロトニン、メラトニンの合成能<sup>35)</sup>、および腫瘍細胞のAANAT, HIOMTとそれらの遺伝子発現等<sup>34, 169)</sup>についても研究が進行中である。

## Ⅵ. 松果体実質腫瘍の型、年齢別出現頻度と性差

### A. 松果体実質腫瘍の分類

松果体実質腫瘍が髄芽腫様の「松果体芽腫」と「松果体細胞腫」に分類された経緯については第1部で述べた<sup>71)</sup>。RusselとRubinsteinは1959年に「松果体細胞性ロゼット」を松果体細胞腫の特徴として初めて教科書に記載した。Boritら(1980)も松果体芽腫(a)と松果体細胞腫(b)は明

瞭に分離して定義できるものであると述べている。すなわち、〔①発現齢：a.若年；b.成人 ②進行速度：a.速い；b.緩徐 ③病期：a.短；b.長 ④拡大：a.浸潤性；b.圧迫性 ⑤髄液中への拡散：a.一般的；b.稀 ⑥胞体突起：a.少数；b.多数 ⑦ロゼットの型：a.Homer-Wright型；b.松果体細胞性 ⑧組織学的異形：a.微妙・捉え難い；b.明瞭・顕著。また多核巨細胞の出現は両腫瘍型に見られる〕。

〈\*1.「巨細胞」：類似の細胞をBorit以外の研究者<sup>36, 60, 124, 157)</sup>も報告している。その正体は一般的には神経上皮由来の腫瘍性細胞と考えられているようである<sup>15, 55)</sup>。しかし、胚腫組織にはリンパ球<sup>71)</sup>、また正常松果体の間質にはマクロファージ-ミクログリア系列の細胞(ラット<sup>131)</sup>、マウス<sup>120)</sup>)が存在することが確認されているので、この巨細胞がマクロファージ性細胞であるか否か、また血管新生やVEGF産生等の病態生理学的意義<sup>510)</sup>を有するか否かは検討を要する点であろう。2.松果体実質腫瘍が神経(節)細胞-神経膠細胞性分化傾向をもつかどうかは、古くからの問題点であった<sup>150)</sup>。この点に関して、混合性腫瘍の存在<sup>149, 150)</sup>に根拠をもつ「松果体実質腫瘍は多様なグリア性、神経細胞性分化への潜在能力をもつ」というRubinsteinの仮説<sup>149)</sup>は、その後多くの研究者により支持されている<sup>14, 15, 19, 27, 36, 51, 52, 59, 60, 93, 116, 124, 157)</sup>。松果体腫瘍に混在する「神経節細胞様腫瘍細胞や正常のヒト胎生期に見られる神経細胞の発生起源」は不明である。感覚神経節性細胞とも考えられているが、自律神経節性細胞の可能性等も否定できない(Ⅲ. A<sup>8, 84, 119, 150)</sup>を参照)。3.松果体の系統発生と関連する感覚細胞性分化に関しては、1970年代にネズミやヒト松果体の正常の発達過程で、電顕的に「光受容性構造」が観察された<sup>23, 99, 186)</sup>。これに続いてHerrickとRubinstein(1979)、Klein KTら(1979)、StefankoとManchor(1979)らは松果体芽腫において網膜芽腫<sup>167)</sup>と同様の光受容細胞へ向かう分化を

報告、その後の多くの症例報告を導いた (II. Aの補足も参照)。 4. 多様な潜在性分化能の原因や機序等は解明されていない)

一方、90年代以降になって腫瘍細胞の行動 (浸潤性や髄液性播種等) や患者の予後を考慮に入れた組織学的分類の再評価が行なわれ、松果体芽種と松果体細胞腫の間に「中間分化型松果体実質腫瘍」という新しい中間的な分化度、形態を示す型が分類された。これらはSchildら (1993)、Fauchonら (2000)、Jouvetら (2000) 等による多数症例の綿密な調査研究によるものであり、WHOの4段階分類における段階ⅡとⅢに該当する<sup>124, 55)</sup>。そして中間型をさらに細胞分裂頻度とニューロフィラメントを根拠に予後の違いによる2段階に分類する試みがなされている<sup>33, 36, 60)</sup>。

分化型松果体細胞腫については以上の研究によって輪郭がある程度明確にされた。

(\* 1. 中間分化型松果体実質腫瘍 (または松果体芽腫) と松果体細胞腫とのシナプトフィジン等による免疫組織化学的鑑別については否定的な成績がある<sup>19, 60, 124, 168)</sup>。腫瘍細胞の詳細な電顕所見については専門家にゆずる。 2. 中間分化型松果体実質腫瘍の分類: 正常動物の個体発生的研究で明らかにされた多段階分化の概念と符合する部分があることは興味深い)

#### B. 統計成績 (表4)

松果体実質腫瘍の型別、年齢別出現頻度と性差に関するHerrickとRubinstein (1979) およびNakazatoら (2007) の統計成績を、表現様式を変え、また一部著者の見解を加えて表4に示した。

・性差: Fauchonら (2000) によると、過去の研究者によるWHO分類での実質細胞腫瘍の出現頻度は年齢や腫瘍型を考慮しないで合計すると男/女78/74で、また76自験症例での結果は各腫瘍型の合計で男/女30/46であったという。表4に示すように、Nakazatoら (2007) はより多くの症例での年齢別成績を報告した。著者にとって興味深いのは次の2点である: 1) 松果体芽腫症例では性差がないが、中間分化型症例では僅かながら女性で多い性差がある。2) 両分化型の症例を併せると、発生頻度の年齢変動は男性では思春期後から中年期にかけて多い1峰性なのに対し、女性では思春期前後と中年期以後の2峰性に見える (著者の仮説的見解)。今後のとくに両分化型腫瘍におけるより多くの例数での統計結果に注目したい。

#### C. 生殖機能・年齢・性差と関連する正常松果体の研究 (表5)

分化型松果体実質腫瘍の発生頻度に年齢と関連する性差が示唆されたが、これは種々の興味深い問題点との接点でもあるので、関連する正常松果体の構造・化学・機能

等の研究成績を参考資料として表5に示した。

## VII. おわりに

19世紀から百年以上にわたって続けられてきた正常の松果体学と腫瘍病理学との間の実り多い交流が、本総説を含む一連の総説<sup>70, 71)</sup>の中で振り返られている。1950-60年代に、松果体は網膜-脳-交感神経を介し、明暗と関連してメラトニンを分泌する内分泌腺であるという概念が確立された。60年前後から70年代にかけて、松果体におけるセロトニン・メラトニン関連の化学的活性および各種の構造は著明な日内リズムを示し光刺激によって抑制されることが明らかにされ、さらにそれらの生後発達に伴う変化が追究された。著者も教室の先達らとともに形態学の面からこの国際的研究に参加した。一方19世紀からの系統発生的研究は電顕等の新しい手法でうけつがれ、下等脊椎動物においては光受容細胞が、さらに初期発達段階の哺乳動物松果体細胞においても痕跡的光受容構造が見出された。これらの研究が混然となって哺乳動物松果体の機能的・形態学的分化に関する革命的意識変革が起こり、「多段階分化」の可能性が浮上した。これらの正常松果体学の進歩は70年代にヒトの松果体腫瘍学に強いインパクトを与え、そしてその余波は80年代以後世界中に広がり、松果体実質腫瘍という稀な腫瘍の症例数増加や正常および松果体腫瘍患者のRIA法による血中メラトニンレベルの測定の普及、そして松果体芽腫と松果体細胞腫に加えて中間分化型松果体実質腫瘍という新しい腫瘍型の分類等の明瞭な現実的成果をもたらしつつ、今日に至っている。

第I章で挙げられた問題点の中で、正常松果体学と腫瘍学に共通する重要な点の一つは分化の問題と考えられる。腫瘍関係では松果体実質腫瘍組織におけるグリア性、神経細胞性分化傾向の存在、光受容性分化を示す細胞の存在、分化型腫瘍における幹細胞との関連を示唆する未分化細胞群の混在等について述べた。一方正常松果体関連では、主として松果体細胞におけるセロトニン・メラトニン関連の化学的活性、グリコゲン、顆粒小胞や光変換関連機構、および神経支配、さらには免疫機構との関連等について系統発生・個体発生とも関連して述べた。松果体のない動物種もあり、種差や個体差はその特徴の一つである。研究成果の一部は各種腫瘍組織に見られる腫瘍細胞の分化度、発生機序や起源の解釈等にも取り入れられており、また一部は腫瘍マーカーへの応用も試行されている。顆粒小胞については、メラトニンは含まず、セロトニンやクロムグラニンAを含み、数量には種差があり、正常の成人ではほとんどないが、多量に含む実質腫瘍の症例報告がある等の研究経緯にも言

表5. 生殖機能・年齢・性差と関連する松果体および他の構造・化学・機能

内 容	関連文献
1. 生殖機能・性差と松果体	
1) 思春期発現時期に対する松果体除去とメラトニン投与の影響	<u>Wurtmanら、1968</u>
2) 性周期に伴うラット松果体化学物質レベルの変化： セロトニン、メラトニン、脂質等	<u>Quay、1974</u> ； <u>Cardinali、1981</u>
3) 性差 ラット（思春期後）肝臓メラトニン代謝酵素活性・♀>♂	WeinbergとGasparini、1982
4) 加齢に伴う血中メラトニンとテストステロンレベルの変化	<u>QuayとKachi、1995</u>
2. 著者の所属教室の研究	
1) マウスの松果体体積：性腺除去後の増加・♀（+）、♂（±）	ItoとMatsushima、1968
2) マウス松果体細胞グリコゲンレベルの性周期に伴う変化	Kachiら、1973
3) 松果体除去（生後35日）→♀ラット生殖機能に対し年齢関連性影響（+）	Kachiら、2004、2006
① 生後3か月頃の初回出産でのみ出産仔数増加（+） （副腎皮質網状層（マウスX層）、DHEAS等と関連の可能性示唆）	
② 若齢期で性周期への効果（-）	
③ 中年期での性周期閉止遅延（+）（←メラトニンにより阻止）	
3. 松果体における生殖ホルモン受容体	
1) 松果体の性ステロイド受容体に関する1970年代の一連の先駆的研究	<u>Cardinali、1981、1984</u>
2) ヒト松果体細胞：アンドロゲンまたはエストロゲン受容体（+） （思春期前児童—細胞質 成人—核内） LHまたはFSH受容体（+）	Luboshitzkyら、1997
3) 雌性ラット松果体細胞：エストロゲン受容体 $\alpha(-)$ 、 $\beta(+)$ エストロゲン受容体 $\alpha(+)$ 、 $\beta(+)$	Shughrueら、1997 Sanchezら、2004
4. エストロゲン	
1) 発癌性（+）	<u>Weinberg、2007</u>
2) 2型のエストロゲン受容体（ $\alpha$ ・ $\beta$ ）の発見	Kuyperら、1996 <u>Gustaffson、1999</u>
3) エストロゲン受容体遺伝子ノックアウトによる発癌誘発	Gustaffsonら、2010a、b
5. $\alpha$ -フェトプロテイン（AFP）（エストロゲン結合能をもつ糖蛋白）	<u>Mizejewski、2004</u>
1) ヒトやラット 血中濃度—胎生期に高く、生後（離乳期頃）急激に減少	*
2) AFP遺伝子ノックアウトマウス→視床下部—下垂体系の排卵誘発機能障害	Gabantら、2002
* Masseyeffら、1975；Germainら、1978；Meijs-RoelofsとKramer、1979	<u>下線：総説</u>

及した。今後 微細構造・分子・遺伝子レベルでの研究・解析が、様々な動物種での正常細胞、腫瘍細胞そして培養細胞において、網膜や脳組織また系統発生・個体発生とも関連して一層進められるであろう。他方、松果体実質腫瘍においては一般的な腫瘍性変化と、VEGF等のような腫瘍で誘発される病態生理学的変化との識別も今後明確にされる必要がある。

一方、松果体ホルモンは松果体腫瘍症例の研究から始まった思春期や性機能への作用を発端に、多様な作用を有することが明らかにされている。メラトニンは、下垂体ホルモンや性ホルモン等程には強力な作用をもたないが、特徴として日内リズム性に夜間に分泌され、各種の生物学的タイミングとも関連し、また標的組織との協力により修飾性の作用を及ぼすことが多いと考えられている。メラトニンの日内リズム性分泌は当初考えられていた以上に生後の早い時期に始まり、またメラトニンは胎

盤や母乳を介して児（仔）に移行するため、その思春期以前の発達に及ぼす影響が注目され始めている。松果体におけるニューロステロイドの産生は、最近 トリで発見されたばかりであるが、発達との関係もあり、今後哺乳動物も含め活発に全貌解明が進むであろう。性ホルモンと松果体と神経系間の神経内分泌学的研究は、発達、発癌、腫瘍の年齢別出現頻度や性差およびニューロステロイド等とも関連し、新しい発展の時期を迎えつつある。

この総説では、主として松果体とその腫瘍についての理解を深めるための概説を行なったが、そればかりでなく過去の研究の経緯や今後検討を要する課題、研究の手がかりやヒントになりそうな点、あるいは疑問点や興味深い未知の点等についても述べた。松果体の基礎的研究のさらなる発展を期待して稿を終える。

## 謝 辞

病理学関係の問題についてはPCL Sapporo 所長 藤田昌宏博士と同顧問 佐藤利宏博士、小児の発達関係の問題については元札幌市衛生研究所 所長、現慈啓会老人保健施設 施設長 藤田晃三博士に御多忙の中、貴重な御助言をいただいた。ここに深く感謝の意を表したい。

(受理日 平成26年2月19日)

## 引用文献

1. Araki M, Tokunaga F: Norepinephrine suppresses both photoreceptor and neuron-like properties expressed by cultured rat pineal glands. *Cell Differ Dev* 31:129-135, 1990.
2. Araki M: Cellular mechanism for norepinephrine suppression of pineal photoreceptor-like cell differentiation in rat pineal cultures. *Dev Biol* 149: 440-447, 1992.
3. Arendt J: Mammalian pineal rhythms. *Pineal Res Rev* 3: 161-213, 1985.
4. Attanasio A, Rager K, Gupta D: Ontogeny of circadian rhythmicity for melatonin, serotonin, and N-acetylserotonin in humans. *J Pineal Res* 3: 251-256, 1986.
5. Attanasio A, Borrelli P, Gupta D: Circadian rhythms in serum melatonin from infancy to adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 388-390, 1985.
6. Attanasio A, Borrelli P, Marini R et al: Serum melatonin in children with early and delayed puberty. *Neuroendocrinol Lett* 5: 387-392, 1983.
7. Barber SG, Smith JA, Hughes RC: Melatonin as a tumour marker in a patient with pineal tumour. *BMJ* 29 July, p328, 1978. 誌上討論: Arendt J, pp635-636; Tapp E, p636, 26 August, 1978. Barber SG, p896, 23 September, 1978.
8. Bargmann W: *Die Epiphysis cerebri*. Springer, Berlin, pp309-502, 1943.
9. Barassin S, Saboureaux M, Kalsbeek A et al: Interindividual differences in the pattern of melatonin secretion of the Wistar rat. *J Pineal Res* 27: 193-201, 1999.
10. Benson B, Krasovich M: Circadian rhythm in the number of granulated vesicles in the pinealocytes of mice. Effect of sympathectomy and melatonin treatment. *Cell Tissue Res*, 184: 499-506, 1977.
11. Berga SL, Mortola JF, Yen SSC: Amplification of nocturnal melatonin secretion in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 66: 242-244, 1988.
12. Bergiannaki J-D, Soldatos CR, Paparrigopoulos TJ et al: Low and high melatonin excretors among healthy individuals. *J Pineal Res* 18: 159-164, 1995.
13. Bittman EL: The role of rhythms in the response to melatonin. In: *Photoperiodism, melatonin and the pineal*. Ciba Symposium 117. Evered D & Clark S, eds. Pitman, London, pp149-169, 1985.
14. Borit A, Blackwood W: Pineocytoma with astrocytomatous differentiation. *J Neuropathol Exp Neurol* 38: 253-258, 1979.
15. Borit A, Blackwood W, Mair WGP: The separation of pineocytoma from pineoblastoma. *Cancer* 45: 1408-1418, 1980.
16. Blackshaw S, Snyder SH: Developmental expression pattern of phototransduction components in mammalian pineal implies a light-sensing function. *J Neurosci* 17: 8074-8082, 1997.
17. Brzezinski A: Melatonin in humans. *N Eng J Med* 336: 186-195, 1997.
18. Brzezinski A, Lynch HJ, Seibel MM et al: The circadian rhythm of plasma melatonin during the normal menstrual cycle and in amenorrheic women. *J Clin Endocrinol Metab* 66: 891-895, 1988.
19. Burger PC, Scheithauer BW: Tumors of pineal region. In: *Tumors of the central nervous system. AFIP Atlas of tumor pathology: Fourth series, Fascicle 7*, pp295-308, 2007.
20. Cardinali DP: Hormonal effects on the pineal gland. In: *The Pineal Gland*. RJ Reiter, ed. CRC Press, Boca Raton, Florida. Vol 1: 243-272, 1981.
21. Cardinali DP: Neural-hormonal integrative mechanisms in the pineal gland and superior cervical ganglia. In: *The Pineal Gland*. Reiter RJ, ed. Raven Press, New York, pp83-107, 1984.
22. Carr R, Wasdel MB, Hamilton D, et al: Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. *J Pineal Res* 43: 351-359, 2007.
23. Clabough JW: Cytological aspects of pineal development in rats and hamsters. *Am J Anat* 137: 215-230, 1973.
24. Claustra B, Brun J, Chazot G: The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 9: 11-24, 2005.
25. Collin J-P: Differentiation and regression of the cells of the sensory line in the epiphysis cerebri. In: *The Pineal*

- Gland. Wolstenholm GEW & Knight J, eds. Churchill Livingstone, Edinburgh & London, pp79–125, 1971.
26. Collin J-P, Oksche A: Structural and functional relationships in the nonmammalian pineal organ. In: *The pineal organ*. Vol 1. Anatomy and Biochemistry. Reiter RJ, ed. CRC Press, Boca Raton, Florida, pp1–25, 1981.
  27. De Girolami U, Fèvre-Montange M, Seilhean D, Jouvét A: Pathology of tumors of the pineal region. *Rev Neurol* 164: 882–895, 2008.
  28. De Holanda FS, Tufik S, Bignotto M, et al.: Evaluation of melatonin on the precocious puberty: a pilot study. *Gynecol Endocrinol* 27: 519–523, 2011.
  29. Deguchi T: Endogenous oscillator and photoreceptor for serotonin N-acetyltransferase rhythm in chicken pineal gland. In: *Vertebrate Circadian Systems*. J Aschoff, S Daan, & G Groos, eds. Springer, Berlin, Heidelberg, pp164–172, 1982.
  30. Do Rego JL, Seong JY, Burel et al: Regulation of neurosteroid biosynthesis by neurotransmitters and neuropeptides. *Front Endocrinol (Lausanne)* 3: 4. Jan 24, 2012. doi: 10.3389/fendo.2012.00004.
  31. Ehrenkranz JR, Tamarkin L, Comite F, et al.: Daily rhythm of plasma melatonin in normal and precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 55: 307–310, 1982.
  32. Falcón J, Bégay V, Thibault C et al: Rhythmic regulation of melatonin production by photoreceptor cells from pineal organ and retina. *Adv Pineal Res* 8: 259–270, 1994.
  33. Fauchon F, Jouvét A, Paquis P, et al: Parenchymal pineal tumors: a clinicopathological study of 76 cases. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 46: 959–968, 2000.
  34. Fèvre-Montange M, Champier J, Szathmari A et al: Microarray analysis reveals differential gene expression patterns in tumors of the pineal region. *J Neuropathol Exp Neurol* 65: 675–684, 2006.
  35. Fèvre-Montange M, Champier J, Szathmari A et al: Histological features and expression of enzymes implicated in melatonin synthesis in pineal parenchymal tumours and in cultured tumoural pineal cells. *Neuropath Appl Neuro* 34: 296–305, 2008.
  36. Fèvre-Montange M, Vasiljevic A, Champier J, Jouvét A: Histopathology of tumors of the pineal region. *Future Oncol* 6: 791–809, 2010.
  37. Follenius M, Weibel L, Brandenberger G: Distinct modes of melatonin secretion in normal men. *J Pineal Res* 18: 135–140, 1995.
  38. Freund CL, Gregory-Evans CY, Furukawa T, et al.: Cone-rod dystrophy due to mutations in a novel photoreceptor-specific homeobox gene (CRX) essential for maintenance of the photoreceptor. *Cell* 91: 543–553, 1997.
  39. Furukawa T, Morrow E, Li T et al: Retinopathy and attenuated circadian entrainment in Crx-deficient mice. *Nat Genet* 23: 466–470, 1999.
  40. Gabant P, Forrester L, Nichols J et al: Alpha-fetoprotein, the major fetal serum protein, is not essential for embryonic development but is required for female fertility. *PNAS* 99: 12865–12870, 2002.
  41. Germain BJ, Campbell PS, Anderson JN: Role of the serum estrogen-binding protein in the control of tissue estradiol levels during postnatal development of the female rat. *Endocrinology* 103: 1401–1410, 1978.
  42. Goto M, Oshima I, Tomita T, Ebihara S: Melatonin content of the pineal gland in different mouse strains. *J Pineal Res* 7: 195–204, 1989.
  43. Grimoldi N, Tomei G, Stankov B, et al: Neuroendocrine, immunochemical, and ultrastructural study of pineal region tumors. *J Pineal Res* 25: 147–158, 1998.
  44. Gustafsson J-Å: Estrogen receptor  $\beta$ — a new dimension in estrogen mechanism of action. *J Endocrinol* 163: 379–383, 1999.
  45. Gustafsson J-Å, Fan X, Cheng G et al: Pituitary and ovarian tumors in aging female ER $\beta$ -/- mice result from unopposed proliferative actions of ER $\alpha$ . *Endocrine Journal* 57 Suppl 2 (Symposium): S263–4, 2010.
  46. Gustafsson J-Å, M Warner, A Strom, J Hartman: Targetting of estrogen receptor beta as a future cancer treatment. *Endocrine Journal* 57 Suppl 2 (Symposium): S321, 2010.
  47. Haraguchi S, Hara S, Ubuka T, Mita M, Tsutsui K: Possible role of pineal allopregnanolone in Purkinje cell survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 109: 21110–21115, 2012.
  48. Hardeland R, Balzer I, Fuhrberg B, Behrmann G: Melatonin in unicellular organisms and plants. In: *Melatonin: a universal photoperiodic signal with diverse actions*. Tang PL, Pang SF & Reiter RJ, eds. Krger, Basel, pp1–6, 1996.
  49. Hassoun J, Gambarelli D, Peragut JC, Toga M: Specific ultrastructural markers of human pinealomas. A study of four cases. *Acta Neuropathol (Berl)* 62: 31–40, 1983.
  50. Hatori M, Hirota T, Iitsuka M, et al.: Light-dependent and circadian clock-regulated activation of sterol regulatory element-binding protein, X-box-binding protein 1, and heat shock factor pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 108: 4864–4869, 2011.
  51. Herrick MK, Rubinstein LJ: The cytological differen-

- tiating potential of pineal parenchymal neoplasms (true pinealomas). A clinicopathological study of 28 tumours. *Brain* 102: 289–320, 1979.
52. Hirato J, Nakazato Y: Pathology of pineal tumors. *J Neuro-Oncol* 54: 239–249, 2001.
  53. Hökfelt T, Xu Z, Xu Z-QD, et al: Plasticity in expression of neuronal messenger molecules: mechanisms and functional aspects. In: *Dynamic Cells*. Yagihashi S, Kachi T & Wakui M, eds. Elsevier, Amsterdam, pp1–15, 1998.
  54. Hülsemann M: Development of the innervation in the human pineal organ. Light and electron microscopic investigations. *Z Zellforsch* 115: 396–415, 1971.
  55. Ito T, Matsushima S: A quantitative morphological study of the postnatal development of the pineal body of the mouse. *Anat Rec* 159: 447–452, 1967.
  56. Ito T, Matsushima S: Effects of gonadectomy and hypophysectomy on the pineal body in the mouse: A quantitative morphological study. *Anat Rec* 162: 479–482, 1968.
  57. Ito T, Matsushima S: Electron microscopic observations on the mouse pineal, with particular emphasis on its secretory nature. *Arch Histol Jap* 30: 1–15, 1968.
  58. Jouvét A, Fauchon F, Liberski P, et al.: Papillary tumor of the pineal region. *Am J Surg Pathol* 27: 505–512, 2003.
  59. Jouvét A, Fèvre-Montange M, Besançon R et al: Structural and ultrastructural characteristics of human pineal gland, and pineal parenchymal tumors. *Acta Neuropathol* 88: 334–348, 1994.
  60. Jouvét A, Saint-Pierre G, Fauchon F et al: Pineal parenchymal tumors: a correlation of histological features with prognosis in 66 cases. *Brain Pathol* 10: 49–60, 2000.
  61. Juillard MT: The proteinaceous content and possible physiological significance of dense-cored vesicles in hamster and mouse pinealocytes. *Ann Biol Anim Biophys* 19: 413–428, 1979.
  62. Juillard MT, Collin JP: Pools of serotonin in the pineal gland of the mouse. The mammalian pinealocyte as a component of the diffuse neuroendocrine system. *Cell Tissue Res* 213: 273–291, 1980.
  63. 加地隆：マウス松果体におけるグリコゲン量の日内リズムおよび光刺激に対する反応性の逐齡的觀察 学位論文 道医誌 48: 152–164、1973.
  64. 加地隆：生後各期におけるマウス松果体のグリコゲン量の部位差 解剖誌 50: 51、1975.
  65. 加地隆：マウス松果体細胞における顆粒小胞数の日内変動—計量的電子顕微鏡的觀察 解剖誌 51: 459、1976.
  66. Kachi T: Demonstration of circadian rhythm in granular vesicle number in pinealocytes of mice and the effect of light: semiquantitative electron microscopic study. *J Anat* 129: 603–614, 1979.
  67. Kachi T: Pineal actions on the autonomic system. *Pineal Res Rev* 5: 217–263, 1987.
  68. 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、pp223–248、1997.
  69. Kachi T: Pineal structures and functions in mammalian body mechanisms coping with exogenous and endogenous changes. *Hirosaki Med J* 59 (Suppl): S262-S277, 2007.
  70. 加地隆：松果体研究史、考察と発展 1. 1954年まで 2. 1954年から1969年まで 弘前医療福祉大学紀要 3: 1–18、2012.
  71. 加地隆：松果体腫瘍と発達・思春期 1. 種々の型の松果体腫瘍、とくに胚細胞腫瘍 弘前医療福祉大学紀要 4: 1–12、2013.
  72. Kachi T, Fujita M, Kanda K, et al.: Static and dynamic morphological studies of human pineal gland in neoplastic and systemic neurodegenerative disease cases and medico-legal autopsy cases. *Adv Pineal Res* 3: 277–282, 1989.
  73. Kachi T, Ito T: Neural control of glycogen content and its diurnal rhythm in mouse pineal cell. *Am J Physiol* 232: E584–589, 1977.
  74. Kachi T, Kurushima M: Pineal-digestive organ relations: physiological and pathophysiological significance of melatonin in the digestive system. *Hirosaki Med J* 51: 93–108, 2000.
  75. Kachi T, Matsushima S, Ito T: Diurnal changes in glycogen content in the pineal cells of the mouse: A quantitative histochemical study. *Z Zellforsch* 118: 310–314, 1971.
  76. Kachi T, Matsushima S, Ito T: Diurnal variations in pineal glycogen content during the estrous cycle in female mice. *Arch histol jap* 35: 153–159, 1973.
  77. 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.
  78. Kachi T, Suzuki T, Kimura N et al: Pineal effects on adrenal medulla, area postrema and brain water content in relation to intracranial surgery. *Biol Signals* 6: 255–263, 1997.
  79. Kachi T, Takahashi G, Suzuki T, et al: Dynamic and versatile structures of adrenal medulla, related to pineal and surgery. In: *Dynamic Cells*. Yagihashi S, Kachi T & Wakui M, eds. Elsevier, Amsterdam, pp47–58, 1998.

80. Kachi T, Tanaka D, Watanabe S et al: Increased incidence of spontaneous malformations in pups and increased litter size from pinealectomized dams. *Anat Sci Int* 79: 62–71, 2004.
81. Kachi T, Tanaka D, Watanabe S et al: Physiological pineal effects on female reproductive function of laboratory rats: prenatal development of pups, litter size and estrous cycle in middle age. *Chronobiol Int* 23: 289–300, 2006.
82. Kappers JA: The development, topographical and innervations of the epiphysis cerebri in the albino rat. *Z Zellforsch* 52: 163–215, 1960.
83. Kappers JA: Survey of the innervation of the epiphysis cerebri and the accessory pineal organs of vertebrates. *Prog Brain Res* 10: 87–153, 1965.
84. Kappers JA: Innervation of the vertebrate pineal organ. In: *The Pineal Gland and Its Endocrine Role*. Axelrod J, Fraschini F & Velo GP, eds. Plenum Press, New York, pp87–112, 1983.
85. Kelly DE: Developmental aspects of amphibian pineal systems. In: *The Pineal Gland*. Wolstenholm GEW & Knight J, eds. Churchill Livingstone, Edinburgh & London, pp53–77, 1971.
86. Kennaway DJ, McCulloch G, Matthews CD, Seamark RF: Plasma melatonin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, and corticoids in two patients with pinealoma. *J Clin Endocrinol Metab* 49: 144–145, 1979.
87. 菊池浩吉, 森道夫: 細胞免疫学概論. 医科免疫学(第2版). 菊池浩吉編. 南江堂、東京、17–72頁. 1982.
88. King TS, Dougherty WJ: Neonatal development of circadian rhythm in “synaptic” ribbon numbers in the rat pinealocyte. *Am J Anat* 157: 335–343, 1980.
89. Klein DC: Evolution of the vertebrate pineal gland: the AANAT hypothesis. *Chronobiol Int* 23: 5–20, 2006.
90. Klein DC, Auerbach DA, Namboodiri MAA, Wheler GHT: Indole metabolism in the mammalian pineal gland. In: *The pineal organ. Vol 1 Anatomy and Biochemistry*. Reiter RJ, ed. CRC Press, Boca Raton, Florida, pp199–227, 1981.
91. Klein DC, Namboodiri MAA, Auerbach DA: The melatonin rhythm generating system: Developmental aspects. *Life Sci* 28: 1975–1986, 1981.
92. Kline KT, Damjanov I, Katz SM, Schmidek H: Pineoblastoma: an electron microscopic study. *Cancer* 44: 1692–1699, 1979.
93. Koide O, Watanabe Y, Sato K: A pathological survey of intracranial germinoma and pinealoma in Japan. *Cancer* 45: 2119–2130, 1980.
94. Korf H-W: Evolution and regulation of neurosecretory cells. In: *Dynamic cells: Cell biology of the 21<sup>st</sup> century*. Yagihashi S, Kachi T, Wakui M, eds. Elsevier, Amsterdam, pp77–83, 1998.
95. Korf H-W, Oksche A: Photoneuroendocrine aspects of the pineal gland: phylogeny and ontogeny. In: *The Pineal Gland during Development: From Fetus to Adult*. Gupta D & Reiter RJ, eds. Croom Helm, London & Sydney, pp1–13, 1986.
96. Krstić RV: Scanning electron microscope observations in the canaliculi in the rat pineal gland. *Experientia (Basel)*, 31: 1072–1073, 1975.
97. Krstić RV: Ultracytochemistry of the synaptic ribbons in the rat pineal organ. *Cell Tiss Res* 168: 135–143, 1976.
98. Krstić RV: *Human Microscopic Anatomy*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp272–275, 1991.
99. Kurumado K, Mori W: Synaptic ribbon in the human pinealocyte. *Acta Path Jap* 26: 381–384, 1976.
100. 久留島徹大、加地隆、橋本聡子、本間研一：血中メラトニン濃度と松果体脂質含量に関する比較的研究：日内時間と種々の頭蓋内手術の影響. *解剖誌* 72: 341, 1997.
101. Kurushima M, Takahashi G, Suzuki T et al: Effects of intracranial surgery on lipid droplets, on other structures, and on melatonin secretion. *Anat Sci Int* 84: 17–26, 2009.
102. Kuyper GGJM, Enmark E, Pelto-Huikko M et al: Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *PNAS* 93: 5925–5930, 1996.
103. Leston J, Mottolese C, Champier J et al: Contribution of the daily melatonin profile to diagnosis of tumors of the pineal region. *J Neurooncol* 93: 387–394, 2009.
104. Lott IT, Quarles RH, Klein DC: Biosynthesis and release of glycoproteins by pineal gland in organ culture. *Biochim Biophys Acta* 264: 144–151, 1972.
105. Low LCK, Cheung PT, Cao DR et al: Plasma melatonin concentrations in patients with precocious thelarche or precocious puberty. *Adv Pineal Res* 3: 287–290, 1989.
106. Luboshitzky R, Dharan M, Goldman D et al: Immunohistochemical localization of gonadotropin and gonadal steroid receptors in human pineal glands. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 977–981, 1997.
107. Luboshitzky R, Lavi S, Thuma I, Lavie P: Increased nocturnal melatonin secretion in male with hypogonadotropic hypogonadism and delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 2144–2148, 1995.
108. Luboshitzky R, Shen-Orr Z, Ishai A, Lavie P: Melatonin

- hypersecretion in male patients with adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 108: 142–5, 2000.
109. Masseyeff et al.: Evolution of  $\alpha$ -fetoprotein serum levels throughout life in humans and rats, and during pregnancy in the rat. *Ann NY Acad Sci* 259:17–28, 1975.
  110. 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 道医誌46: 496–501, 1971.
  111. Mander M, Marcol W, Bierzynska-Macyszyn G, Kluczevska E: Pineal cysts in childhood. *Childs Nerv Syst* 19: 750–755, 2003.
  112. McGovern VJ: Tumours of the epiphysis cerebri. *J Pathol* 61: 1–9, 1949.
  113. McNulty JA, Madsen TM, Tsai S-Y et al: Regulation of synaptic ribbons in the rat pineal gland explants by norepinephrine and sympathetic neurons in a co-culture model. *Cell Tissue Res* 283: 59–66, 1996.
  114. Meacham CE, Morrison SJ: Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature* 501: 328–337, 2013.
  115. Meijs-Roelofs HMA, Kramer P: Maturation of the inhibitory feedback action of oestrogen on follicle-stimulating hormone secretion in the immature female rat: a role for alpha-foetoprotein. *J Endocr* 81:199–208, 1979.
  116. Mena H, Rushing EJ, Ribas JL et al: Tumors of pineal parenchymal cells: a correlation of histological features, including nucleolar organizer regions, with survival in 35 cases. *Hum Pathol* 26: 20–30, 1995.
  117. Mizejewski GJ: Biological roles of alpha-fetoprotein during pregnancy and perinatal development. *Exp Biol Med* 229: 439–463, 2004.
  118. Møller M: The ultrastructure of the human fetal pineal gland. I. Cell types and blood vessels. *Cell Tissue Res* 152: 13–30, 1974.
  119. Møller M: Presence of a pineal nerve (Nervus pinealis) in the human fetus: a light and electron microscopical study of the innervation of the pineal gland. *Brain Res* 154: 1–12, 1978.
  120. Møller M, Rath MF, Klein DC: The perivascular phagocyte of the mouse pineal gland: an antigen-presenting cell. *Chronobiol Int* 23: 393–401, 2006.
  121. Moore RY: Neural control of the pineal gland. *Behav Brain Res* 73: 125–130, 1996.
  122. Moore RY, Klein DC: Visual pathways and the central neural control of a circadian rhythm in pineal serotonin N-acetyltransferase activity. *Brain Res* 71: 17–33, 1974.
  123. Murata J, Sawamura Y, Ikeda J et al: Twenty-four hour rhythm of melatonin in patients with a history of pineal and/or hypothalamo-neurohypophyseal germinoma. *J Pineal Res* 25: 159–166, 1998.
  124. Nakazato Y, Jouvet A, Scheithauer BW: Tumours of the pineal region. In: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD & Cavenee WK, eds. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, pp122–127, 2007.
  125. Neuwelt EA, Lewy AJ: Disappearance of plasma melatonin after removal of a neoplastic pineal gland. *N Engl J Med* 308: 1132–1135, 1983.
  126. Nielsen SL, Wilson CB: Ultrastructure of a "pineocytoma". *J Neuropath exp Neurol* 34: 148–158, 1975.
  127. Nishida A, Furukawa A, Koike C, et al.: Otx2 homeobox gene controls retinal photoreceptor cell fate and pineal gland development. *Nat Neurosci* 6: 1255–1263, 2003.
  128. Oksche A: Survey of the development and comparative morphology of the pineal organ. *Prog Brain Res* 10: 3–29, 1965.
  129. Olson L, Boréus LO, Seiger Å: Histochemical demonstration and mapping of 5-hydroxytryptamine – and catecholamine – containing neuron systems in the human fetal brain. *Z Anat Entwickl-Gesch* 139: 259–282, 1973.
  130. Palczewski K, Kumasaka T, Hori T, et al.: Crystal structure of rhodopsin: a G protein-coupled receptor. *Science* 289: 739–745, 2000.
  131. 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.
  132. Pévet P: Ultrastructure of the mammalian pinealocytes. In: *The Pineal Gland*. RJ Reiter, ed. CRC Press, Boca Raton, Florida. Vol 1: 121–154, 1981.
  133. Pévet P: Anatomy of the pineal gland of mammals. In: *The Pineal Gland*. Relkin R, ed. Elsevier Biomedical, New York, Amsterdam, Oxford, pp1–75, 1983.
  134. Puig-Domingo M, Webb SM, Serrano M-A, et al.: Melatonin-related hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 327: 1356–1359, 1992.
  135. Quay WB: Comparative physiology of serotonin and melatonin. *Adv Pharmacol* 6: 283–297, 1968.
  136. Quay WB: Pineal canaliculi: demonstration, twenty-four-hour rhythmicity and experimental modification. *Amer J Anat* 139:81–94, 1974.
  137. Quay WB: *Pineal Chemistry in Cellular and Physiological Mechanisms*. Charles C Thomas, Springfield, Illinois,

- USA. 1974.
138. 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, & Velo GP, eds. Plenum Press, New York and London, pp349–360, 1983.
  139. Quay WB, Kachi T: Amine-secreting endocrines. In: *Hormones and Aging*. Timiras PS, Quay WB & Vernadakis A, eds. CRC Press, Boca Raton, pp67–84, 1995.
  140. Quay WB, Ma Y-H, Varakis JN et al: Modification of hydroxyindole-O-methyltransferase activity in experimental pineocytomas induced in hamsters by a human Papovavirus (JC). *J Natl Cancer Inst* 58: 123–127, 1977.
  141. Quay WB, Renzoni A: Comparative and experimental studies of pineal structure and cytology in passeriform birds. *Riv Biol* 56: 363–407, 1963.
  142. Quay WB, Renzoni A: The diencephalic relations and variably bipartite structure of the avian pineal complex. *Riv Biol* 60: 9–75, 1967.
  143. Rasmussen SG, Choi HJ, Rosenbaum DM, et al.: Crystal structure of the human  $\beta_2$ -adrenergic G-protein-coupled receptor. *Nature* 450:383–387, 2007.
  144. Reiter RJ: Melatonin as the hormone which mediates the effects of the pineal gland on neuroendocrine-reproductive axis of the Syrian hamster. In: *The Pineal Gland and its Endocrine Role*. Axelrod J, Fraschini F, & Velo GP, eds. Plenum Press, New York and London, pp317–330, 1983.
  145. Reiter RJ, Richardson BA, King TS: The pineal gland and its indole products: their importance in the control of reproduction in mammals. In: *The Pineal Gland*. Relkin R, ed. Elsevier Biomedical, New York, Amsterdam, Oxford, pp151–199, 1983.
  146. Reppert SM: Maternal melatonin: a source of melatonin for the immature mammal. In: *Melatonin Rhythm Generating System. Developmental Aspects*. Klein DC, ed. Karger, Basel, pp182–192, 1982.
  147. Río-Hortega P del: The microscopic anatomy of tumours of the central and peripheral nervous systems. 英訳: Charles C Thomas, Springfield, Illinois, pp18–26, 1962. (Original 1933–34)
  148. Romijn HJ, Mud MT, Wolters PS: Diurnal variations in number of Golgi-dense core vesicles in light pinealocytes of the rabbit. *J Neural Transm* 38: 231–237, 1976.
  149. Rubinstein LJ: Cytogenesis and differentiation of primitive central neuroepithelial tumors. *J Neuropath Exp Neur* 31: 7–26, 1972.
  150. Rubinstein LJ, Okazaki H: Gangliomatous differentiation in a pineocytoma. *J Pathol* 102: 27–32, 1970.
  151. Russel DS: The pinealoma: Its relationship to teratoma. *J Pathol Bacteriol* 56: 145–150, 1944.
  152. Russel DS, Rubinstein LJ: *Pathology of tumours of the nervous system* (4<sup>th</sup> ed). Williams & Wilkins, Baltimore, 1977.
  153. Sánchez JJ, Abreu P, González-Hernández T et al: Estrogen modulation of adrenoceptor responsiveness in the female rat pineal gland: differential expression of intracellular estrogen receptors. *J Pineal Res* 37: 26–35, 2004.
  154. Santagata S, Maire CL, Idbaih A, et al.: CRX is a diagnostic marker of retinal and pineal lineage tumors. *PLoS One* 4(11): e7932. Nov 20, 2009. doi: 0.1371/journal.pone.0007932.
  155. Scharenberg K, Liss L: The histologic structure of the human pineal body. In: *Prog Brain Res Vol 10. Structure and function of the epiphysis cerebri*. Kappers A & Schadé JP, eds. Elsevier, Amsterdam, pp193–217, 1965.
  156. Scheithauer BW: Pathobiology of the pineal gland with emphasis on parenchymal tumors. *Brain Tumor Pathol* 16: 1–9, 1999.
  157. Schild SE, Scheithauer BW, Schomberg PJ et al: Pineal parenchymal tumors. Clinical, pathologic, and therapeutic aspects. *Cancer* 72: 870–880, 1993.
  158. Sheridan MN, Reiter RJ: The fine structure of the hamster pineal gland. *Am J Anat* 122: 357–376, 1968.
  159. Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I: Comparative distribution of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 388: 507–525, 1997.
  160. Srinivasan V, Spence WD, Pandi-Perumal SR et al: Melatonin and human reproduction: Shedding light on the darkness hormone. *Gynecol Endocrinol* 25: 779–785, 2009.
  161. Stefanko SZ, Manschot WA: Pineoblastoma with retinoblastomatous differentiation. *Brain* 102: 321–332, 1979.
  162. Studnička FK: Die Parietalorgane. In: *Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie*. Oettel A, ed. Vol 5, Fischer, Jena, pp1–254, 1905.
  163. Suzuki T, Takahashi G, Kachi T: Supporting cells or glial cells in the adrenal medulla and pineal gland. In: *Dynamic Cells. Cell Biology of the 21<sup>st</sup> Century*. Yagihashi S, Kachi T & Wakui M, eds. Elsevier, Amsterdam, pp71–76, 1998.
  164. Szeinberg A, Borodkin K, Dagan Y: Melatonin treatment in adolescents with delayed sleep phase syndrome. *Clin*

- Pediatr 45: 809–818, 2006.
165. 戸荏近太郎：内分泌系、松果体 脊椎動物発生学 久米又三編、第12章。培風館、東京、481–483頁、1966.
  166. Tonosaki A, Mori K: Immunological kinship between retinal and pineal photoreceptor cells in Lamprey (*Lampetra japonica*). In: Dynamic Cells. Cell Biology of the 21<sup>st</sup> Century. Yagihashi S, Kachi T & Wakui M, eds. Elsevier, Amsterdam, pp77–83, 1998.
  167. T's'o MOM, Zimmerman LE, Fine BS: The nature of retinoblastoma. I. Photoreceptor differentiation: a clinical and histopathologic study. Am J Ophthalmol 69: 339–359, 1970.
  168. Tsumanuma I, Tanaka R, Washiyama K: Clinicopathological study of pineal parenchymal tumors: correlation between histopathological features, proliferative potential, and prognosis. Brain Tumor Pathol 16: 61–68, 1999.
  169. Tsumanuma I, Tanaka R, Ichikawa T et al: Demonstration of hydroxyindole -O-methyltransferase (HIOMT) mRNA expression in pineal parenchymal tumors: Histochemical in situ hybridization. J Pineal Res 28: 203–209, 2000.
  170. Tsutsui K, Haraguchi S, Hatori M et al: Biosynthesis and biological actions of pineal neurosteroids in domestic birds. Neuroendocrinology 98: 97–105, 2013.
  171. Turek FW, Gillette MU: Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists. Sleep Med 5: 523–532, 2004.
  172. Van den Pol AN: The suprachiasmatic nucleus: morphological and cytochemical substrates for cellular interaction. In: Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock. Klein DC, Moore RY & Reppert SM, eds. Oxford Univ Press, New York, Oxford, pp17–50, 1991.
  173. Van Geijlswijk IM, Mol RH, Egberts TCG, Smits MG: Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. Psychopharmacology 216: 111–120, 2011.
  174. Varakis JN, ZuRhein GM: Experimental pineocytoma of the Syrian hamster induced by a human Papovavirus (JC). A light and electron microscopic study. Acta neuropath (Berl) 35: 243–264, 1976.
  175. Vollrath L: Synaptic ribbons of the mammalian pineal gland: circadian changes. Z Zellforsch 145: 171–183, 1973.
  176. Vollrath L: The Pineal Organ. Springer, Berlin. 1981.
  177. Vollrath L, Huesgen A, Seidel A et al: Serotonin and melatonin contents in the pineal glands from different stocks and strains of laboratory rats. Z Versuchstierkd 32: 57–63, 1989.
  178. Vorkapic P, Waldhauser F, Bruckner R et al: Serum melatonin levels: a new neurodiagnostic tool in pineal region tumors? Neurosurgery 21: 817–824, 1987.
  179. Waldhauser F, Boepple PA, Schemper M et al: Serum melatonin in central precocious puberty is lower than in age-matched prepubertal children. J Clin Endocrinol Metab 73: 793–796, 1991.
  180. Waldhauser F, Weiszenbacher G, Frisch H et al: Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. Lancet 1: 362–365, 1984.
  181. Walter FK: Weitere Untersuchungen zur Pathologie und Physiologie der Zirbeldrüse. Z Neur 83: 411–463, 1923.
  182. Weinberg U, Gasparini FJ: Ontogeny of melatonin metabolism in the rat. In: Melatonin Rhythm Generating System. Developmental Aspects. DC Klein, ed. S. Karger, Basel, pp193–203, 1982.
  183. Wolfe DE: The epiphyseal cell: an electron-microscopic study of its intercellular relationships and intracellular morphology in the pineal body of the albino rat. Prog Brain Res 10: 332–376, 1965
  184. Wurtman RJ, Axelrod J, Kelly DE: The Pineal. Academic Press, New York, London, 1968.
  185. Wurtman RJ, Kammer H: Melatonin synthesis by an ectopic pinealoma. N Engl J Med 274: 1233–1237, 1966.
  186. Zimmerman BL, Tso MOM: Morphological evidence of photoreceptor differentiation of pinealocytes in the neonatal rat. J Cell Biol 66: 60–75, 1975.
  187. Zweens J: Alterations of the pineal lipid content in the rat under hormonal influences. Prog Brain Res 10: 540–551, 1965.

#### 参考文献

- S1. Bartsch C, Bartsch H, Blask DE et al, eds: The Pineal Gland and Cancer. Neuroimmunoendocrine Mechanisms in Malignancy. Springer, Berlin. 2001.
- S2. 深山正久編：腫瘍病理学。文光堂、東京。2008.
- S3. 飯郷雅之：メラトニン研究の歴史。時間生物学 17: 23–34, 2011.
- S4. Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF et al: Nelson Textbook of Pediatrics (19<sup>th</sup> ed). Elsevier, Saunders, Philadelphia. 2011.
- S5. 日本脳神経外科学会・日本病理学会編：臨床・病理脳腫瘍取扱い規約（第3版）。金原出版、東京。2010.
- S6. 三池輝久・山寺博史監修、メラトニン研究会編：メラトニン研究の最近の進歩。星和書店、東京。2004.

- S7. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM: Associates, Sunderland, Massachusetts. 1998.  
Williams Textbook of Endocrinology (12<sup>th</sup> ed). Elsevier, Saunders, Philadelphia. 2011.
- S8. 森川昭廣、内山聖、原寿郎編:標準小児科学(第6版). 医学書院、東京. 2006.
- S9. Rodieck RW: The First Steps in Seeing. Sinauer Associates, Sunderland, Massachusetts. 1998.
- S10. Weinberg RA: がんの生物学. 武藤誠、青木正博訳. 南江堂、東京. 2008 (原書2007)

---

## **Pineal tumors — development and puberty**

### **2. Study of pineal parenchymal tumors in relation to normal pineal organs**

**Takashi Kachi**

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

#### **Abstract**

As part of this research on the relation between the pineal organ and the developmental processes of the body, a brief survey and discussion of pineal parenchymal tumors from the double-faceted viewpoint of normal pinealology and the tumor pathology were attempted. 1. Normal pineal organs: Concerning pineal organs of normal adult mammals, macroscopic, light-microscopic and electron-microscopic structures, chemical mechanisms relating to serotonin and melatonin, and the neural control of melatonin synthesis and cell differentiation, were summarized, after mentioning the phylogenetic development, with a brief glance at the ontogenetic development. As characteristics of the pineal gland, the differences in species and individuals, the unique action mechanisms of melatonin, and the new developments of neurosteroids were mentioned. In relation to the pineal differentiation, developmental changes of daily rhythms in the blood melatonin level from the early postnatal period and their comparison with those of different body functions, and also relations between melatonin and puberty-reproductive functions, immune functions, sleep, etc. were discussed. 2. Pineal parenchymal tumors. The following problems were surveyed and discussed: 1) Relating to tumor cell differentiation in experimental tumors and tumors in patient cases, the relationships with granular vesicles, melatonin and other molecules that exist in normal pinealocytes, and discrimination of normal cell-related changes from tumor-specific and pathophysiological changes; 2) tumors mixed with neuronal-neuroglial tumors and coexistence of undifferentiated cells, such as Homer-Wright type rosettes, and differentiated cells in tumors; 3) characteristics of pineocytomas, pineal parenchymal tumors of intermediate differentiation, and pineoblastomas, and the differences between them; 4) changes in tumor frequencies depending on tumor-type and age, their possible sex differences, and relating experimental results in normal pineals, etc.

Key words : phylogeny ; differentiation ; melatonin ; granular vesicle ; sex difference