

〔総 説〕

## 松果体と色素細胞についての考察 —とくに発達・腫瘍・Wnt信号と関連して

加 地 隆<sup>1)</sup>

### 要 旨

松果体と色素細胞について、特に発達、腫瘍、細胞分化機序と関連して概観・考察した。脊椎動物松果体は個体発生的に背側神経管に由来する脳内の正中線上の器官であり、系統発生的に下等脊椎動物における光受容器から哺乳動物における内分泌腺へと変化する。主な内容：1. 正常哺乳動物松果体に見られるメラニンやリポフスチン等の色素。2.1) 哺乳動物松果体の組織発生過程、特に神経上皮性要素と間葉性要素。2) ヒト胎生期における松果体原基からの多数のメラニン含有上皮性細胞の出現と、出生後におけるそれらの著減等の個体発生的変化。3.1) ナメクジウオ（頭索動物）やホヤ（尾索動物）における色素細胞と感覚系の関連性の存在。2) 爬虫類松果体における色素細胞の光顕的、電顕的観察報告。4. 背側神経管、神経堤、色素細胞等の発達関連機序、特にWnt信号の関与。5.1) 松果体部原発腫瘍における神経堤由来型と神経上皮由来型の2型のメラニン性腫瘍の存在。全例に色素細胞が、症例により軟骨や筋等も混在する松果体原基腫瘍と呼ばれる特殊型の存在。2) メラニン性胎児転位腫やメラニン性“原始”神経外胚葉性腫瘍等の腫瘍、及び松果体メラニン性腫瘍との比較。3) メラノーマ、松果体芽腫、髄芽腫とWNT信号経路との関連。結論：この研究領域は興味深く重要な問題に関連し、それらは部分的には解決されているが、全体像の解明は依然 追究中である。

キーワード：系統発生、個体発生、神経堤、感覚系、松果体原基腫瘍

〈内容〉

- I. はじめに、そして問題点
- II. ヒトおよび各種哺乳動物松果体における色素
- III. 松果体の色素細胞に関する個体発生的・系統発生的研究
- IV. 松果体と色素細胞と背側神経管・神経堤—とくにWnt信号関連機序
- V. 松果体部を中心とする頭頸部の色素細胞関連腫瘍
  - A. 松果体部
  - B. 松果体外—メラニン性神経外胚葉性腫瘍
  - C. メラニン性“原始”神経外胚葉性腫瘍 (PNET)
  - D. メラノーマ、松果体芽腫、髄芽腫とWNT信号経路
- VI. 総括

### I. はじめに、そして問題点

松果体と色素細胞（メラニン産生細胞）に関する諸問題が系統発生、個体発生、分子生物学や腫瘍等と関連して包括的に論じられた事はこれ迄にほとんどないので、この問題をそのように多角的に概観する事により、多少なりとも理解を深め発展につなげる事ができればと考え、本総説を企画した。

松果体は間脳の視床上部に属する正中線上の器官で、個体発生的に背側神経管に由来する<sup>5, 133)</sup>。系統発生的には下等脊椎動物では側眼と同様に光受容能を有する感覚器であるのに対して、哺乳動物ではメラトニンを分泌する内分泌腺である<sup>15, 16, 119, 158)</sup>。メラトニンには両生類皮膚の色素保有細胞 (melanophore) におけるメラニン顆粒を核周部に集合させ、皮膚に退色・透明化を起こす作用がある。当初、メラトニンにはヒトまたは哺乳動物の皮膚色や色素細胞に変化を起こす効果は見つからなかつ

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

たが、その後の研究で、皮膚の毛嚢におけるメラトニンの合成と受容体の存在、メラトニンの局所作用による皮膚のメラニン産生の抑制、さらにはメラトニンによるゲッ菌類メラノーマ細胞の増殖とメラニン産生の抑制が明らかにされる等の新展開が見られた<sup>67, 79, 139, 140, 141, 142</sup>。

一方 眼球には神経管上皮と神経堤に由来する色素細胞が各々特有の部位に分布するが、松果体にも系統発生・個体発生と関連して種々の量の色素細胞が存在する。正常哺乳動物において、メラニン産生細胞は眼球や松果体ばかりでなく全身の皮膚や脳内の黒質や青斑核等にも存在する。また、古くから眼球以外にも感覚機構と色素細胞との間には関連性のあることが指摘・議論されている<sup>145, 146</sup> (III章B.1を参照)。例えば、虹彩・皮膚の色素異常と難聴を伴う「ワールデンブルグ症候群」<sup>159</sup> も知られているが、内耳には耳プラコード由来の感覚細胞と一次感覚ニューロンに加えて、その発達障害が難聴の原因となる神経堤由来色素細胞が蝸牛管外壁の血管条に存在する<sup>43, 149</sup>。さらに後述のように、松果体や小脳虫部等の腫瘍において、極めて稀ではあるが色素細胞関連腫瘍や軟骨や筋細胞が出現する症例が報告され、それらの本態や互いの関連性についても盛んに議論されている。近年はまた色素細胞の発生学的・分子生物学的研究がWnt信号も含めて目覚ましい発展を遂げ、iPS細胞の臨床応用<sup>17</sup>とも関連して国際的な関心が高まっている。このように松果体と色素細胞についてはそれら自体に多様な関連性や問題点が存在するばかりでなく、多くの複雑で未知の領域とも連なっており、今この問題について考察する事は有意義と思われる。

## II. ヒトおよび各種哺乳動物松果体における色素

松果体における色素の存在については、Ogle (1899) が松果体メラノーマの症例を報告、Uemura (1917) がヒト胎児でメラニン含有松果体実質細胞を報告以来、比較的多くの組織学的観察記録が残されている (Bargmann (1943)、Quay (1965, 1974)、Vollrath (1981) の総説を参照)。Quast (1928, 1930) はヒトでリポフスチンが思春期頃に出現し 加齢とともに増加する事を報告した。Santamariaら (1956, 1958) はメラニンについて分光光度法を含む生化学的方法でも研究している。また、各種の動物<sup>85, 135, 136</sup>でも研究され、これらの色素の量にはかなりの個体差や種差がある<sup>118</sup>。メラニンとリポ蛋白 (リポフスチン) が松果体細胞に含まれる他に、大食細胞に鉄含有色素 (多分、大部分はヘモジデリン) の存在が報告され、メラニンを含む大食細胞もある<sup>152</sup>。メラニンは松果体の被膜や小葉間中隔の結合組織および軟膜にも存在する<sup>118</sup>。メラニンはチロジンからチロジナーゼに

よって酸化されて生成され、リポフスチンは一般に脂質およびリソゾームと関係する。この総説では色素としてはメラニンを中心に扱うが、ニューロメラニンを含むメラニンの生化学的詳細については文献<sup>139, 154</sup>を参照されたい。

## III. 松果体とその色素細胞に関する個体発生的、系統発生的研究

### A. 個体発生

色素細胞関連腫瘍の問題とも関連するので、まず松果体の一般的発生過程について概説した後に色素細胞について述べる。

#### 1. 哺乳動物松果体の原基と松果体における間葉由来組織

松果体原基は間脳の上方向への膨出により形成されるが、その発生過程の概略は著者の総説<sup>56, 57</sup>に述べた (他の総説<sup>5, 64, 72</sup>も参照)。以下に本論文と関係する部分についての各著者の記述を簡略化意識して記述する。

• Kappers (1976) より：ラットで「囊状の松果体原基壁を形成する神経上皮性マトリックス層は増殖して小葉と偽小胞となる。まもなく松果体原基を囲む胎児性間葉 (他の論文<sup>91</sup>も参照) は神経上皮性誘導体の細胞索と偽小胞の間に進入する結合組織線維と血管をつくり出す。これらに沿って、血管、線維芽細胞および他の神経鞘芽細胞および時には肥満細胞や形質細胞のような間葉性要素が軟膜性被膜によって包まれるようになる器官原基内へと移動して行く」

• Krstic (1991) はヒトの松果体について、ラットとほぼ同様だが立体的解析結果を加えて記述した：「軟膜から変化した器官被膜は多数の血管と神経線維を含む中隔を松果体実質内に送る。発達の過程で、これらの中隔組織は分枝・吻合する不規則な索状あるいは屈曲した板状の配置、あるいは両者の混合性の配置を示す」 (Gladstone と Wakeley (1935) の論文も参照)

• Quay (1965) より：「正常哺乳動物の松果体には横紋筋線維が時に出現する。ウシで最も高頻度 (1/5) に報告されており、ウマでも報告がある。ラットでも極めて低頻度であるが出現し<sup>117</sup>、Kappers (1960) もこれを確認している」。

Kappers と Quay の報告内容は、本総説の焦点の1つである色素関連腫瘍の「松果体原基腫瘍」<sup>137</sup>の概念の誕生に関係するので少し詳しく述べる。Kappers (1960) は Quay (1965) の報告したこの筋線維について、「この筋は外胚葉性の松果体の部分に由来するものかもしれない。もしそうであれば、虹彩の外胚葉性平滑筋に対応するものかもしれない。もう1つの可能性、すなわち、進入して来た部分的には神経堤由来、また部分的には中

胚葉由来の軟膜性間葉要素から発達したという可能性は「もっと高い」との考えを述べている。Quay (1965) はこの横紋筋について、先祖返り (atavism)、つまり化石として残存する大型爬虫類の松果体または頭頂眼の付属装置として、頭頂孔内の外眼筋として機能していた可能性に言及している (他の文献<sup>73)</sup> も参照)。一方、Gilbert (2010) によると、顔面筋は多分2重の起源をもつようであり、顔面筋に対する神経堤由来細胞の関与は頭部中胚葉由来細胞との混合性である<sup>34)</sup>。このように頭部の間葉性構造の発生起源や機序についてはまだ不明な部分が多い。一般に細胞の運命は発生中の細胞自体の内的な傾向と環境性の影響のバランスにより決定されると考えられてきたが<sup>134)</sup>、最近では後者の影響の方が大きいとする考えも強い<sup>73,89)</sup>。また、「脳腫瘍取扱い規約 (2010)」<sup>97)</sup> によると、髄膜を中心に、稀に脳実質内にも、平滑筋や横紋筋性の腫瘍を含む種々の間葉系腫瘍が発生するという。

## 2. ヒト松果体の胎生期および生後早期の分化—「モザイクパターン」の形成と消失 (表1)

• 光顕的研究: Krabbe (1916) は、松果体原基を構成する分裂能の盛んな小型細胞の分化は胎生6か月頃に始まるとした (総説参照: 加地, 2013)。GlobusとSilbert (1931) によると、松果体は胎生5.5か月では原始的腺様構造を呈し、大小の細管状構造の構成細胞は各々円柱上皮と立方上皮で、それら上皮性細胞群は全体として暗調細胞塊として明調の間葉性網工を背景に際立って見える。実質細胞塊への血管進入期の6.5か月では、小型細胞性の細胞索は進入血管周囲の少数の明調細胞を取り囲み、「モザイクパターン」の前駆的構造を形成する。「モザイクパターン」は8.5か月では明瞭となり、生後3週末に最高度になる。胎生後期における「モザイクパターン」の発現はDoolingら (1979) やPapaszozomenos (1983) 等によっても観察されている。

表 1. ヒト松果体の胎生期・生後早期における発達性変化—メラニンとモザイクパターン

年	著者と内容
1. 1917	Uemura 〈光顕〉 胎生6か月 (頭殿長 23cm) 複数の孤立性の細胞にメラニン色素を観察
2. 1931	GlobusとSilbert 〈光顕〉 「モザイクパターン」 胎生6.5か月 前駆的構造出現 胎生8.5か月 明瞭化 生後3週末 最高度
3. 1968	KerényとSarkar 〈光顕〉 「モザイクパターン」 生後数日間 見られない 生後3週末 一様に出現 生後6か月迄、最高度に保存 生後9か月迄にはほぼ完全消失
4. 1971	Hülseman 〈電顕〉 胎生150日 (頭殿長 197mm) 松果体辺縁部 (遠位端) のグリア細胞にメラニン小体を観察
5. 1974	Møller 〈電顕〉 胎生2か月未満~4.5か月 (頭殿長 30~178mm) 松果体細胞の突起内にメラニン顆粒を観察 <sup>a</sup>
6. 1979	Doolingら [胎児、乳児120例] 〈光顕〉 約90%の107例に色素上皮細胞 (+) 胎生14週 小葉中心腔上皮細胞に部分的に色素 (+) 胎生34週 より複雑な形の小葉内細管または小胞上皮細胞にしばしば色素 (+) 胎生末期 「モザイクパターン」あり 色素の量に個体差あり、減少傾向
7. 1983	Papaszozomenos [胎生24週から生後91才までの115剖検例] 〈光顕、免疫組織化学〉 ヒト松果体のGFAP (グリア線維性酸性タンパク質) 免疫反応性 胎生24週—松果体内の主に血管周囲に時に点状に (+) 胎生32週—星状膠細胞とその弱染性突起の網工が「モザイクパターン」内の分化した明調域によく形成 →その後さらに明瞭化
8. 1987	Minら [胎生末期~生後早期] 〈光顕、免疫組織化学〉 I型細胞 <sup>b</sup> : 小型濃染核細胞 しばしばメラニン (+) <sup>c</sup> 、S-100 (+)、NSE (-)、GFAP (-) 出生時 多数 生後3か月迄に著減 <sup>d</sup> 、メラニン (-) II型細胞: 大型明調細胞 メラニン (-)、S-100 (-)、NSE (+)、GFAP (-) 出生後 細胞数徐々に増加 1才以後では成人の松果体と同様の組織像

〈光顕〉: 光顕的研究 〈電顕〉: 電顕的研究

<sup>a</sup> 本文参照 <sup>b</sup> メラニン (+) 細胞はS-100 (+) であった。S-100タンパクはカルシウム結合性タンパクで、脳 (グリア細胞と神経細胞)、末梢神経のシュワン細胞、成熟動物の松果体や副腎髄質の支持細胞等に存在。NSE (neuron-specific enolase) は神経内分泌細胞のマーカーとされる解糖系酵素。S-100 (+)、NSE (-)、GFAP (-) 細胞は未発達「神経性細胞」とされる。 <sup>c</sup> 幾つかの細胞は発達中の網膜様のロゼットを形成

<sup>d</sup> 少数の残存S-100 (+) 細胞は多分支持細胞

一方 Kerény と Sarkar (1968) は、「モザイクパターン」は生後数日間は見られないが生後3週末迄に一樣に出現し、生後6か月迄最高度によく保存される事、そしてその後生後9か月迄に小型濃染核細胞は減少して「モザイクパターン」はほぼ完全に消失する事を報告した。これらの出生後変化もまた Min ら (1987) によって関連成績が示されている。

- 電顕的研究：Møller (1974) は胎生4.5か月以前の胎児松果体を電顕的に観察し、松果体細胞に中心微細管のない9+0パターンの繊毛（一般の繊毛は9+2パターン）の存在を観察し、Kurumado と Mori (1977) も4か月（頭殿長63mm）胎児で同様の観察を報告した。9+0パターンの繊毛は光受容細胞の結合繊毛に存在する<sup>16, 156</sup>）ので、これが松果体細胞の分化の初期徴候であるとする、その時期は古典的方法で推定されたよりもかなり早期であり、また腫瘍の発生源の問題とも関連して重要である。
- ヒト松果体メラニン含有細胞

Uemura (1917) によるメラニン含有細胞の観察報告は、Hülsemann (1971) と Møller (1974) による電顕的研究により再確認された。Hülsemann は胎生150日（頭殿長197mm）頃にメラニン小体が松果体辺縁部（遠位端）グリア細胞内に存在すると報告した（B. 爬虫類と表2.を参照）。Møller は、胎生4.5か月以前の松果体細胞の突起内に稀にメラニン顆粒を見出したが、これらの齢期ではグリア細胞の明瞭な分化はないので、メラニン顆粒が存在する突起は松果体細胞のものであると主張した。Best ら (1973) はグリア細胞性腫瘍のメラニン産生に関して信頼すべき記録が残されていないと指摘しており、これが Møller の主張に影響したのかもしれない。いずれにしても、このようにグリア細胞の同定方法や分化の時期等に課題が残された。

一方、Dooling ら (1979) は胎児の松果体を光顕的に観察し、胎生14週から42週の時期に多数のメラニン含有上皮性細胞が出現するという重要な事実を報告した。また、Papasozomenos (1983) は免疫染色によるGFAPとS-100タンパクの反応性から、胎生24週にグリア細胞性分化が起こり始めるとした。この時期は上述の血管進入期にほぼ一致する（IV. Bの色素細胞由来因子に関する部分の記述を参照）。続いて Min ら (1987) は、メラニン含有細胞を多数含むS-100陽性\*、GFAP陰性、NSE陰性のI型細胞は新生児期には数が多いが、生後1年迄に著しく減少し、反対にメラニンを含まないS-100陰性、NSE陽性のII型細胞は出生後徐々に増加する事を報告した。血中メラトニンレベルの概日リズムは生後3か月以後に出現するという成績<sup>2</sup>（総説<sup>57</sup>も参照）を併せ考えると、このII型細胞はメラトニン合成・分泌の概日リズムを示す成熟型に分化した松果体細胞である事が示唆

される。このようにメラニン色素は胎生早～中期以後の松果体における神経上皮性細胞内に見出され、新生児期でもI型細胞に多量に含まれるが、生後3か月を越えた齢期では著しく減少する。

一般にラットやマウスはヒトよりも未熟な状態で生まれてくると云われている。例えば松果体の交感神経線維による支配は、ラットでは生後第1週の間にかかる<sup>64, 118</sup>）のに対して、ヒトでは胎生5か月頃に起こる<sup>46</sup>）。しかし対照的に、メラトニン産生の概日リズムが発現するのはヒトでもラット等でも同様に生後の離乳期頃である。この事は、松果体細胞の分化に対しては受精後の期間ばかりでなく、Kerény と Sarkar (1968) が主張したように出生後の期間も重要な関与を有する事を示しており、興味深い。

〈\* Kleinert (1991) は、4才の少年の脳幹と脊髄における原発性メラニン芽腫の症例で、約50%の細胞がS-100陽性であったと報告した〉

脚注 補足は以後〈\*印〉で表示する。

## B. 系統発生

1. 感覚系細胞と色素細胞の関連—頭索動物と尾索動物分類学上 脊椎動物と同じ脊索動物群に属する<sup>73</sup>）が椎骨をもたない頭索動物のナメクジウオ（Amphioxus）と尾索動物のホヤ（Ascidians）について述べる。ナメクジウオ光受容器（感覚器）のHesse器官（杯状眼：脳胞を除く神経索全体にある）および前方眼（神経索前端的脳胞にある）において、感覚細胞と色素細胞の組合せが存在する（総説<sup>163</sup>）を参照）。系統発生的に脊椎動物の姉妹群とされる尾索動物のホヤでは、神経管の背面に沿う色素細胞の帯状分布が存在する。ホヤにおいて背側神経管により誘導される感覚性色素細胞および中枢神経系に軸索を送る外胚葉性一次ニューロンが存在する事は、脊椎動物感覚系の太古における進化的起源の証拠になると見なされる<sup>36</sup>）。

〈\*カエル皮膚における光感受性色素保有細胞のもつメラノプシン<sup>114</sup>）が、哺乳動物網膜の光感受性神経節細胞に存在して概日リズム調節や瞳孔の対光反射等に関与する事が発見され注目された<sup>39</sup>）〉

### 2. 下等脊椎動物松果体におけるメラニン色素

円口類から爬虫類迄の幾種類かの下等脊椎動物で、松果体複合体部にメラニン色素が時に明瞭に分布する事が示されている<sup>118, 119, 156, 157</sup>）。Van de Kamer (1965) は総説中の図で一般的な西洋トカゲ（*Sceloporus occidentalis*）頭頂眼における色素上皮細胞と光受容細胞内の色素顆粒を示した。また Collin (1971)、Collin と Oksche (1981) は総説中の電顕模式図で、成熟トカゲ（壁トカゲ、*Lacerta*

*muralis*) 松果体の感覚上皮 (光受容細胞) または鳥 (カササギ, *Pica pica*) 松果体の痕跡的光受容細胞に混在する支持細胞様細胞内に色素顆粒を示した。この細胞は光受容細胞または痕跡的光受容細胞とは異なり、内腔側に外節や内節構造をもたず細胞小器官も乏しく、上衣支持細胞系譜細胞群に分類された細胞<sup>16)</sup>と見なされる。

### 3. 松果体の受容体系譜細胞と色素細胞一発達早期におけるヒトと下等脊椎動物との間の類似性

ヘッケルは「高等脊椎動物はその発生初期に下等な群の動物に似る」、「個体発生は系統発生を繰り返す」と主張したが、ローマーはこれは少し言い過ぎとして、次のような表現の方が適切としている。すなわち、「成体では非常に異なる様々な器官や構造が発生初期には互いに似ている。そしてそれは進化によって変わった事を示す強い証拠となる」(Romer, 1959)。

この議論と関連して、下等脊椎動物松果体に見られる網膜光受容細胞と部分的に類似した構造 (上述の9+0パターンの繊毛構造等) や分子レベルの現象が、ヒト<sup>74, 87)</sup>やゲッシ類<sup>13, 164)</sup>の胎児 (仔) や新生仔の松果体細胞においても実際に一過性に出現する事が報告された (総説<sup>57)</sup>も参照)。一方、上述のようにヒト胎児・新生児の松果体に多数のメラニン含有神経上皮性細胞が見出された<sup>23, 86)</sup>が、同じ頃にQuay (1979) は総説の中で、爬虫類胚の松果体におけるメラニンまたは色素含有細胞の出現に関する古い過去の報告を紹介している (表2を参照)。

上衣支持細胞系譜細胞群の下等脊椎動物から哺乳動物に至る系統発生の詳細には、不明な点が多く残されているように思われる。

## IV. 松果体と色素細胞と背側神経管・神経堤

### 一とくにWnt信号関連機序 (表3)

#### A. 著者らの研究

1. 松果体は背側神経管に由来し、副腎髄質は神経堤に由来する<sup>133)</sup>。著者らは1976年からの長年にわたる一連の論文の中で、松果体が副腎髄質の構造と概日リズムに対して、特に頭蓋内手術と関連して明瞭な影響を及ぼすことを明らかにした<sup>54, 58, 59)</sup>。

体幹 (脊髄) 部と頭 (脳) 部とでは、神経管形成と神経堤細胞移動の時間的關係、あるいは神経堤由来細胞の種類に違いがある。この事は後述の頭頸部の発達障害や腫瘍の問題等とも関連するので、ここで簡単に整理しておく<sup>28, 36, 77, 133, 134)</sup>。1) 神経管の形成に先立って神経外胚葉の両側の神経ひだが隆起し、次にそれらが正中部でゆ合する際、神経堤細胞は頭部では神経管が閉鎖する前に神経ひだから遊離して目的部位に移動するが、体幹部では神経管が閉鎖した後に遊離、移動する。2) 前頭骨・上顎骨等の頭蓋冠・顔面の骨格は頭部神経堤に由来する<sup>\*51, 91)</sup>。3) 交感神経-副腎髄質系は体幹部神経堤のみに由来する。副腎髄質はノルアドレナリン・アドレナリンを合成するが、松果体はセロトニン・メラトニンを合成する。しかし両者は共にアミン内分泌腺の一員<sup>108, 119, 121)</sup>である等の共通点ももつ。副腎髄質のクロム親性顆粒内にはカテコールアミンの他にクロモグラニンA等の蛋白やペプチド等も含まれる<sup>161)</sup>。クロモグラニンAは他の内分泌腺や神経組織、またヒト松果体細胞腫の顆粒小胞内にも含まれ<sup>53)</sup>、腫瘍病理学分野においても注目された。

表2. 発達中の爬虫類松果体複合体における色素細胞 — Quay (1979) の総説より

表番号	動物種	内容	著者 (発表年)
1. VII	ムカシトカゲ ( <i>Sphenodon</i> )	終期に向け、松果体の遠位端前腹側壁に色素性斑点が出現	Dendy (1899, 1911)
2. VI	グラススネーク (ヨーロッパヤマカガシ <i>Natrix natrix</i> )	新しい細胞型の '色素細胞' が松果体内に出現	Petit (1969)
3. V	アシナシトカゲ ( <i>Anguis fragilis</i> )	頭頂眼と松果体の両者を起源とする付属小胞が多量の色素を含有	Petit (1967)

<sup>a</sup> Stage J, L, R は胚 (embryo) の発達段階 — Petit (1967) の論文より

2. 一方表3. Aに示したように、著者らは1999年からの研究で、母ラットの松果体除去が低頻度ながら仔の尾や腎等の発達障害を誘発し得る事を発見した。そして同様の变化はBrachyury (T)<sup>42)</sup>、Pax-2<sup>112)</sup>、Wnt-3a<sup>150)</sup>、Wnt-4<sup>144)</sup>の各遺伝子欠損によっても誘発されるという事実から、松果体ホルモンが発達の過程でこれらの遺伝子発現に関与する可能性が示唆された。そこで試みとして3遺伝子の中から特にWnt遺伝子群に注目して、本章の主題と関連する他の研究者の実験成績について検討した。

Wnt信号経路に関する名称、化学、生理学的・病理学

的意義等の基本的事項の詳細は文献<sup>11, 31, 100, 124, 160)</sup>を参照されたい。WNTはヒトにおける表記。Wnt蛋白群は増殖・分化を制御して形態形成に関与する等、種々の発達上の決定において重要な信号分子中の主要な群の1つである。GSK (Glycogen synthase kinase) はリン酸化によるユビキチン化で $\beta$ -カテニン分解を促進するが、Wnt分子はFrizzled受容体と結合し、Dishevelledを介してGSK活性を抑制する。その結果 $\beta$ -カテニンの増加を起し、 $\beta$ -カテニンは核内に入りTcf/ Lef転写因子と会合して細胞増殖促進遺伝子を含むWnt反応性遺伝子群の発現を促進する (Tcf: T cell factor; Lef: lymphoid

表3. 松果体、色素細胞と背側神経管・神経堤—とくにWnt関連機序

- 
- A. 著者らの報告<sup>a</sup>と関連する研究
1. Wnt 遺伝子ノックアウト研究
    - Takadaら (1994) : Wnt-3a ノックアウトによる尾の発達障害
    - Starkら (1994) : Wnt-4 ノックアウトによる腎の発達障害
  2. Kachiら (2004, 2006) : 母ラットの松果体除去は仔の尾や腎等の胎生発達障害を誘発し得る
    - \* 松果体と Wnt 信号の関連についてのその後の研究報告 (B.6 と総説<sup>80)</sup> も参照)
    - Parkら (2011) : メラトニンは ERK/Wnt 信号経路を介して、破骨細胞性分化を促進する
    - Jeongら (2014) : メラトニンによる  $\beta$  カテニン活性化はプリオン誘発性神経細胞死を防止する
- B. 他の研究者の報告 — 色素細胞と関連して
1. 松果体<sup>a</sup> — 背側神経管正中部に由来
    - 下等脊椎動物で光受容器 → 哺乳動物で内分泌腺 胎生期に色素細胞多数 (+) (表2も参照)
  2. 脊髄<sup>a</sup>
    - 脊髄後角 (感覚系) — 背側神経管に由来
    - 後根神経節 (感覚系) — 背側神経管経由、神経堤に由来
    - Gilbert (2010)、Sadler (2012)、Sanesら (2012)、Mavor と Theveneau (2013) : 背側神経管と神経堤の分化に関する共通要素 — msx1, slug, snail; BMPs と Wnts
    - Takadaら (1994)、Ikeyaら (1997)、Dorskyら (1998)、Dunnら (2000)、Goding (2000)、Hall (2009) : Wnt シグナル → 背側神経管の発達に影響 神経堤細胞、色素細胞の増殖・分化に関与
      - \* 色素細胞の増殖および/または分化については Goding (2000) の記載を参照
  3. Takedaら (2000)、柴原ら (2001) : Wnt シグナル → 培養メラニン細胞 →  $\beta$  カテニン、LEF-1/TCF を介し MITF<sup>b</sup> の誘導を促進 Wnt シグナルはメラニン芽細胞の分化、増殖、生存維持に必要な等の総括
  4. Hariら (2002, 2012)、Leeら (2004)、Mavor と Theveneau (2013) : 神経堤細胞からの分化 調節因子
    - Wnt- $\beta$ カテニン関与 (+) — メラニン細胞<sup>b</sup> と感覚ニューロン
    - Wnt- $\beta$ カテニン関与 (-) — 平滑筋、骨、軟骨、グリア性細胞、副腎髄質クロム親性細胞
    - Krispinら (2010) : トリ 神経管内ですでに神経堤前駆細胞群が各誘導体毎の予定運命に従って並ぶ 背側神経管正中部からの移動順 — 交感神経節群が最初、感覚神経節群、色素細胞群は最後
      - \* 時間軸を考慮したマウスでの研究については Hariら (2012) の研究を参照
    - Mavor と Theveneau (2013) : 神経堤の形成、分化、移動について分子機序を含めて概説
  5. Ohtaら (2011) : Wnt-3, SCF, ET-3 → iPS 細胞からの色素細胞の分化誘導
  6. Helferら (2012) : 光周期に敏感な F344 ラットでの研究
    - 視床下部レチノイン酸活性レベル — 短日環境下でメラトニン作用により低下
    - 同様に Wnt/ $\beta$ カテニン経路等の構成成分 — 光周期性制御
    - 網膜色素上皮で発現する RPE65<sup>c</sup> の哺乳動物視床下部における存在の発見
- 

<sup>a</sup> 本文参照 <sup>b</sup> MITF (小眼球症関連転写因子) はメラノサイトと網膜色素上皮細胞の分化制御因子—メラニン合成系酵素遺伝子の転写を促進 <sup>c</sup> retinal pigment epithelium 65 下線は総説

enhancer factor)。通常は胞体内でつくられた $\beta$ -カテニン<sup>55</sup>はAPCおよびアキシンと複合体をつくり、GSKの補助のもとに急速に分解される。Wnt信号経路の異常は発癌の原因にもなる(後述)。APC(Adenomatous polyposis coli)は家族性大腸腺腫症の原因遺伝子として命名された。

## B. 他の研究者の研究(表3. B)

Wnt信号経路は背側神経管、神経堤、そして表内3、4、5に示したようにとくに色素細胞の分化機序との間に強い関連性を有する。興味深い事に、表内4に示すように最近の分子発生物学的研究で、神経堤細胞から各種細胞への分化におけるWnt- $\beta$ カテニン系の関与が、平滑筋細胞、軟骨・骨細胞、グリア細胞や副腎髄質細胞等に比べ色素細胞と感覚ニューロンの場合で明瞭であるという結論が出された<sup>82)</sup>。また、Krispinら(2010)は、トリの体幹部において神経堤前駆細胞群には神経管内での配置及びそこから移動に予定細胞種別に定められた順番があり、移動は最初が副腎髄質を含む交感神経節予定細胞、次にシュワン予定細胞、最後に感覚神経節と色素細胞の予定細胞の順に起こる事を見出した。これらの実験結果は、色素細胞と感覚ニューロンの強い関連性を支持していた。この結論が確かであるならば、古くからの色素細胞と感覚機構の形態学的関連性という観察やStowens(1957)の仮説(Ⅲ章B、V章B.1)は分子レベルでの根拠を得たことになろう。

さらに近年、Wnt信号経路は胎生・生後発達過程ばかりでなく成体における生理的な細胞の交替や病的変化に対する修復のような動的過程、外部環境への適応性変化や各種の加齢性変化等においても役割を演じているらしい事が明らかにされている<sup>3, 10, 14, 19, 49, 78, 88, 109, 123, 162)</sup>。一方、色素細胞と関連して、Dawsonら(1999)は強い血管新生抑制作用をもつ色素上皮由来因子(PEDF)の存在を報告した。PEDFはVEGF等の血管増殖作用に対する拮抗物質として、腫瘍増殖や糖尿病性網膜症において病理学的、臨床的に重要な物質と考えられた。上述の色素上皮が出現する胎生期松果体や松果体腫瘍組織において、PEDFやVEGFは血管増殖と関連してどのような動態を示すのであろうか? いずれにしても、胎生期および生後の哺乳動物において、松果体からの調節因子またはホルモンがWnt信号経路及びその他の各種遺伝子発現機序に対してどのような影響を及ぼすかは興味深い問題と思われるが、表3に示したように、最近その方面の研究を前進させる論文が幾つか報告され始めている<sup>40, 50, 80, 106)</sup>。

〈\*頭蓋冠の発生と成長: Jiangら(2002)やMorriss-KayとWilkie(2005)は、神経堤由来の細胞と中胚葉由来の細胞

を鑑別する方法として、Wnt 1発現細胞のみで $\beta$ -ガラクトシダーゼが発現するようにしたトランスジェニックマウスを用いた研究を行なった。それによると、頭蓋冠のうち前頭骨は神経堤由来、頭頂骨と後頭骨は中胚葉由来であるが、両側頭頂骨間の狭い部と後頭骨の正中部は神経堤由来である。そして異なる発生起源をもつ骨が接する部分の成長は、脳の成長と連動する頭蓋腔拡大に関与すると云う。またMorriss-KayとWilkie(2005)は、魚類、両生類、爬虫類の多くの動物では頭蓋の成長は生涯続くのに対して、哺乳動物ではその成長期は性の成熟期頃に終ると指摘している。先の総説<sup>55, 57)</sup>で述べたように、松果体は脳と同様に系統発生的に哺乳動物で画期的な変化を遂げるので、脳の進化や哺乳動物における脳の個体発生的過程に松果体がどのように関与するかは極めて重要で魅力的な問題である)

## V. 松果体部を中心とする頭頸部色素細胞関連腫瘍(表4)

腫瘍性病変は、正常の細胞や組織に潜在する性質を時に顕在化し、研究の手がかりとなる事があるので、正常構造の研究者にも興味深い研究対象である。ここでは松果体部色素細胞性腫瘍、特に松果体原基腫瘍を中心に、メラニン性‘胎児転位腫’、メラニン性髄芽腫様神経上皮性腫瘍やメラニン性‘原始’神経外胚葉性腫瘍(PNET)等についても簡略に述べる。

### A. 松果体部

松果体部のメラニン産生を伴う原発性腫瘍には、表4のAに示したように大別して2種あり、髄膜に起こる神経堤由来色素細胞性腫瘍が多く(Greco Castroら(2001)の論文も参照)、神経上皮由来の色素細胞性腫瘍は稀で、70年代迄にBest(1973)及びHerrickとRubinstein(1979)により2例が報告されただけであった。日本人での症例等についてはSuzukiら(2001)の報告を参照されたい。

・Rubinstein(1981)は松果体芽腫とその潜在力について、「松果体芽腫は小脳髄芽腫に類似の細胞学的、生物学的特徴をもち、小児に好発する高度に悪性の原始神経上皮性腫瘍の未分化型である。この中に例外的に小脳髄芽腫の稀な例に似てメラニン色素が出現する事があると指摘されている」、更に「メラニン色素は様々な神経上皮腫内に時に現れる事が次第に認識されつつあり、この色素はヒト胎児松果体の幾つかの細胞に出現するため、特に意味があるかも知れない」と述べている(表4. C)。

### B. 松果体外—メラニン性神経外胚葉性腫瘍

初期の症例報告と概念を中心に述べる。1973年の時

点で松果体外のメラニン性神経外胚葉性腫瘍には2種が知られていた(表4. B-1、2)。

#### 1. メラニン性胎児転位腫 (progonoma)

小児に好発し、一般には良性だが、稀に悪性の症例もある<sup>20, 96)</sup>。

• Stowens (1957) : 1才未満の小児上顎に発生した良性の色素性腫瘍3症例を報告し、主要組織に3つの細胞型を認めた: 1) 管状腔内面を被う均一な単層の色素上皮細胞; 2) 不均一な小型で不規則な突起をもつ細胞; 3) 双極神経細胞に似る紡錘形の細胞。多数の既報症例を総

括し、また感覚細胞と色素細胞の連合等について考察した。以下はStowens論文からの「先祖返り」に関する記述の簡略化・意訳である: 「個体発生は系統発生をくり返す」という概念を形態と同様に発達性機能(オルガナイザー機能)に適用すると、理論的には起こり得る次のような腫瘍がある。つまり、その動物種の生活史の中では現れないが、その動物種の先祖の形態には現れる段階への回帰現象—感覚性神経上皮性発達への「先祖返り」—が胎生期に起こり、その結果としての組織出現過誤が原因で腫瘍が起こり得る。そしてそのような概念をもつ腫瘍に対し、胎児転位腫 (progonoma) (pro—以前;

表4. 松果体部を中心とする頭頸部色素細胞関連腫瘍

### A. 松果体部

#### 1. 神経堤由来色素細胞性腫瘍

Rubinoら(1993): Ogle(1899)以来1993年迄の松果体原発メラノーマの9症例の表を提示

Martin-Blondelら(2009): Rubino例を含む1990~2009年の7症例の表を提示 合計報告数15例

#### 2. 神経上皮由来色素細胞性腫瘍<sup>a</sup>

##### 1) メラニン性神経上皮腫と類似の腫瘍

Best(1973): メラニン産生を伴う髄芽腫様腫瘍・最初の報告

HerrickとRubinstein(1979): メラニン色素を伴う松果体芽腫

HuntとJohnson(1989): メラニン性神経節膠腫

Ogataら(1989): 松果体メラニン性神経外胚葉性腫瘍

##### 2) 松果体原基腫瘍 (Pineal anlage tumor)<sup>b</sup>

Schmidbauerら(1989): 原始的松果体腫瘍内の神経上皮性、外胚葉性間葉性分化に関する最初の報告  
“松果体原基腫瘍”と命名

Raisanenら(1990): 網膜芽腫様および網膜/毛様体上皮性分化を伴う原始的松果体腫瘍と表現

McGroganら(1992)、Gudinavicienaら(2005)、BernsとPearl(2006): 松果体原基腫瘍の症例報告

Olayaら(2010): 松果体原基腫瘍の症例とそれ迄の小児6例の表の報告 (下段は混在した細胞・組織と症例数)

[色素細胞+: 全6例] [筋+ 軟骨+: 2例] [筋+ 軟骨 -: 2例] [筋 - 軟骨+: 2例]

### B. 松果体外 メラニン性神経外胚葉性腫瘍<sup>c</sup>

#### 1. メラニン性胎児転位腫<sup>d</sup> (progonoma) ・ Stowensにより命名

Krompecher(1918): 最初の症例を報告

Stowens(1957): 小児上顎に好発する色素性腫瘍に関する1918年以来の24症例の表を提示

この腫瘍が感覚性神経外胚葉性発達への先祖返りの表現であると考察

BorelloとGorlin(1966): 50例以上の症例の表を提示 VMA尿中高排泄量 神経堤起源仮説

小児メラニン性神経外胚葉性腫瘍(MNTI)という名称を提唱

StowensとLin(1974): メラニン性胎児転位腫77症例の表を提示・総括 神経堤起源仮説を支持

Nakaら(1975): Ectomesenchymomaという名称を提唱

#### 2. メラニン性髄芽腫様神経上皮性腫瘍<sup>e</sup>

FowlerとSimpson(1962) 小脳虫部 小型未分化細胞+メラニン含有細胞を含む大型上皮性(細管・乳頭形成)

RubinsteinとNorthfield(1964) 小脳虫部と脳室 髄芽腫様細胞+メラニン含有細胞を含む上皮性(脈絡叢様)

Sungら(1973) 小脳の上記2例と同様の腫瘍 メラニン性髄芽腫—MNTIとは異なる事を考察

### C. 松果体と松果体外に共通する腫瘍型の検討経緯 メラニン性PNET<sup>b</sup>または神経上皮腫

Rubinstein(1981)の総説: 松果体芽腫<sup>e</sup>と潜在力について

Rorke(1983)、Rorkeら(1985)の総説: PNET<sup>e</sup>および色素細胞、間葉細胞を伴うPNETについて

Kalimoら(1987): 多分化能を有する色素性PNET<sup>e</sup>(色素性髄筋芽腫) 既報20症例の表を提示

\* Schmidbauerら(1989) → A-2-2)

<sup>a</sup> 報告者によって異なる名称 <sup>b</sup> 本文参照 <sup>c</sup> 初期の報告を中心に掲載 <sup>d</sup> 一般に良性 <sup>e</sup> 悪性

gonos—胚) という名称を提唱した。

• Borello と Gorlin (1966) : 小児の上顎に発生し、vanilmandelic acid (VMA) の尿中高排泄量と腫瘍摘出後の正常レベルへの復帰を示したメラニン性神経外胚葉性腫瘍 (melanotic neuroectodermic tumor of infancy (MNTI)) (メラニン性胎児転位腫、網膜原基腫瘍、メラニン性エナメル上皮腫) の 1 症例について報告し、神経堤起源仮説を提唱した。

• Stowens と Lin (1974) : それ迄の 77 症例を総括し、メラニン性胎児転位腫は大部分が上顎、次いで下顎や頭蓋冠に多く発現する事、組織学的には色素上皮細胞がすべての症例で見られる唯一の構成成分であり、電顕的に神経細線維を含む事、またセロトニン代謝産物の 5-HIAA の尿中排泄増加を示した 2 例が報告されている事、神経堤起源仮説が支持される事等を報告した。

ちなみに、Bolande (1974) が提唱した神経堤細胞の発達障害によって引き起こされる疾患や形態形成異常に対する概念、neurocristopathy の範疇にこの腫瘍も含まれている (Hall (2009) も参照)。

• その他、Naka ら (1975)、Nozicka と Spacek (1978)、Johnson ら (1983) の論文を参考にされたい。

## 2. メラニン性髄芽腫様神経上皮性腫瘍

小児で、Fowler と Simpson (1962) は小脳虫部に、Rubinstein と Northfield (1964) は小脳虫部と第 4 脳室に発生した悪性メラニン性髄芽腫様腫瘍症例を報告した。Sung ら (1973) は小脳の同様の症例を報告し、主な腫瘍細胞の形態学的特徴と悪性度からメラニン性胎児転位腫と鑑別して髄芽腫の 1 変型とした。

### C. メラニン性“原始”神経外胚葉性腫瘍 (PNET\*) または神経上皮腫

〈\* PNET : “primitive” neuroectodermal tumor〉

中枢神経系の松果体と松果体外に共通する腫瘍型が提唱され検討された。

• Rorke ら (1985) の総説 : 髄芽腫を原型とし、小脳虫部に最も高頻度に発現する一般的小児腫瘍である“原始”神経外胚葉性腫瘍の範疇に属する腫瘍群について考察した。基本的問題点の 1 つは、「この腫瘍群の起源細胞は、例えば小脳外顆粒細胞や松果体芽細胞のような神経系内の各部分に特有の細胞なのか? あるいは松果体を含む神経系のすべての部分に共通の原始的あるいは未分化な細胞なのか?」である。確実な科学的根拠の必要性を強調した上で、知見に基づいての彼らの意見を述べた:「小児で最も一般的に発現し、主に原始的または未分化な神経上皮性細胞より成る一群の中枢神経系腫瘍で、組織学的不均一性を示し、起源部位にかかわらず腫瘍性星状膠

細胞、稀突起膠細胞、上衣細胞、神経細胞、メラニン細胞、あるいは平滑筋、横紋筋のような間葉性細胞の特徴を示す細胞を時に含む腫瘍がある」、また松果体実質腫瘍の 2 型と種々の変型、およびメラニン含有細胞の混在にも言及した。そして、従来 松果体芽腫とされてきた型に対し“原始”外胚葉性腫瘍とする事を提唱、また、この腫瘍には網膜芽腫性分化を伴う変型も含まれる事をつけ加えた。

• Kalimo ら (1987) : 1) 筋そして/または色素細胞を伴う PNET 症例を詳細に検討し、発生部位はほぼ共通して小脳虫部だが、加えて第 4 脳室壁 (底部を含む) にも発生する\*事を見出した。2) PNET における筋線維の出現機序には諸説があり、最も広く受け入れられているのは、神経堤からの神経外胚葉性と間葉性の両成分が起源という説であるが、議論中という。

Kalimo らの引用した色素細胞を伴う他の症例は Banerjee と Kak (1973) と Duinkerke ら (1981) の報告による。

〈\* 上述の Rubinstein と Northfield (1964) の症例の発生部位と同様である。小脳虫部は独特の発達過程をたどる<sup>133, 134)</sup> 事もあり、髄芽腫あるいは PNET の発生機序を考える場合にも注意を要する (後述 : D. 分子機序)〉

Rubinstein (1981)、Rorke ら (1983, 1985)、Kalimo ら (1987) の論文に続いて 1989 年に、PNET 関連の腫瘍型が松果体部の腫瘍に存在するという報告が現れた。

• 「松果体原基腫瘍」(表内 A-2-2)

Schmidbauer ら (1989) は、広汎な神経上皮性分化を示し、メラニン性上皮形成、加えて外胚葉系間葉性 (ectomesenchymal) 分化を伴う不均一な原始的松果体腫瘍症例を見出し、松果体原基腫瘍 (Pineal anlage tumor) と命名、報告した。その後 2010 年迄に同様の 5 症例が報告されたが、その組織像は Rorke らの記述した PNET と極めて良く類似していた。すなわち、基本に神経上皮性、神経芽細胞性、網膜芽腫性あるいは松果体芽腫性変化があり、症例によっては上衣細胞性あるいはグリア神経細胞性成分 (GFAP, NFP, NeuN) を伴っていた。特徴的な事には全例に色素上皮が混在し、加えて症例によって異なる軟骨や筋\* (横紋筋または筋性紡錘形細胞) 等の混在があるという不均一性が見られたが、奇形腫で見られる内胚葉性分化はない。

〈\* Muller ら (1994) は松果体部の悪性横紋筋肉腫の最初の症例報告を行なった〉

しかし、松果体原基腫瘍は松果体芽腫の 1 亜型<sup>44, 95, 131)</sup> とも見なされ、また PNET にも少なくとも部分的には類似しており<sup>127)</sup>、どう分類すべきかは定まっていない。PNET の分類とも関連して、確実な科学的根拠を求めて染色体分析、分子生物学的方法や予後の問題を含め研究

が進行中である。Rorkeらの提案後、腫瘍分類変更の正当性を検証するために多くの研究が行なわれ、当初は全面的な変更には必ずしも賛同が得られなかった（関連論文<sup>66,93)</sup>を参照）が、現在のWHO分類には中枢神経系PNETおよびユーイング肉腫－末梢性PNETの名称が記載されている<sup>97)</sup>。一方、小児の小脳虫部に最も高頻度に出現する髄芽腫については、一部にテント下PNETとも呼ばれるが<sup>84)</sup>、詳細な検討が慎重に継続されている。Smithら（2012）によると、髄芽腫は近年では少なくとも4つの群に分類され、加えて非定型的奇形腫様ラブドイド腫瘍のような未分化腫瘍の有意義な観察が増加しつつあるという（表5も参照）。著者がここで便宜的に主な特徴から略記すると、4群の名称はi17q群（最高頻度）、WNT群、SHH群、MYC群となる。関連して、Olayaら（2010）は松果体原基腫瘍細胞でi17q（第17染色体長腕の同腕）やMYC遺伝子の増幅を、またChampierら（2005）は松果体芽腫等でWNT関連遺伝子のAPCLを調べた（表5）が、それぞれ髄芽腫と共通するという結果は得られなかったという。Rorkeら（1985）の考えた色素細胞や筋・軟骨細胞を含むPNETと松果体原基腫瘍、あるいはそれらメラニン関連腫瘍と髄芽腫各群との比較に関しては、最新の詳細な研究結果と専門家による解説を待ちたい。

#### D. メラノーマ、松果体芽腫、髄芽腫とWNT信号経路

メラノーマを含む種々の癌で突然変異による細胞内β-カテニンの増加が明らかにされており、原因には、

β-カテニンのリン酸化不全、またAPCの機能不全等によるβ-カテニンの異常蓄積等が挙げられている<sup>160)</sup>。本研究主題に関連するメラノーマ、松果体芽腫、小脳髄芽腫についての報告内容を表5に略記した。

## VI. 総括

1. 最初に本研究の背景、問題点および最近の進歩等について述べた。すなわち、1) 松果体は間脳背側正中線上の器官で、個体発生的に背側神経管由来だが神経堤とも関連し、色素細胞が存在する。また、系統発生的に下等脊椎動物での光受容器から哺乳動物での内分泌腺へと変化し、そのホルモンのメラトニンは両生類表皮の色素保有細胞への作用をもつ。2) 眼球等、松果体以外の部位における色素細胞の分布、3) 色素細胞関連の腫瘍や感覚器疾患に関する議論、4) 皮膚におけるメラトニンの産生と局所作用およびiPS細胞の臨床応用、等。

2. Ogle (1899)の松果体メラノーマ症例報告、Uemura (1917)によるヒト胎児松果体実質内メラニン含有細胞の記載以来蓄積された、各種動物松果体の色素細胞に関する多数の報告、および松果体における色素の種類（メラニンやリポフスチン等）や存在部位等について述べた。

3. 正常動物とくにヒト松果体の個体発生的研究

1) 一般的発生過程：松果体における神経上皮由来の実質と神経堤および/または中胚葉由来の軟膜や間質の発

表5. メラノーマ、松果体芽腫、髄芽腫とWNT信号経路

1. メラノーマ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adelaideら（1988）：ヒトの染色体上のhst発癌遺伝子とint2発癌遺伝子<sup>a</sup>の共通局在および両遺伝子のメラノーマ細胞における共増幅の存在</li> <li>Rubinfeldら（1997）：メラノーマ細胞27株中6株で遺伝子欠陥によるベータ-カテニンの安定化が存在</li> <li>Rimmら（1999）：悪性メラノーマでは核/胞体中のベータ-カテニンの活性化が高頻度</li> <li>他にも関連論文多数あり（Morin（1999）他）</li> </ul>
2. 松果体芽腫	<ul style="list-style-type: none"> <li>Champierら（2005）：WNT信号関連遺伝子APCL（APC様癌抑制遺伝子）が松果体芽腫・中間分化型松果体実質腫瘍で下方調節、髄芽腫で上方調節</li> </ul>
3. 小脳髄芽腫	<ul style="list-style-type: none"> <li>Huangら（2000）：小脳の散発性髄芽腫におけるWNT信号経路（APCとカテニン）遺伝子の変異</li> <li>Pomeroyら（2002）：99人の患者のDNAマイクロアレイ遺伝子発現データにより髄芽腫はPNET等の他の脳腫瘍とは分子的に異なる事を示した。またSHH信号経路の活性化を介する髄芽腫の発生の証拠を示した<sup>b</sup></li> <li>Thompsonら（2006）：小脳髄芽腫におけるWNT変異陽性群の存在を示した。5群に分類</li> <li>Parsonsら（2011）、Northcottら（2011）、Koolら（2012）（Smithら（2012）の総説も参照）：小児の髄芽腫を遺伝子解析および免疫組織化学的に4群（WNT群、SHH群、他2群）に分類</li> </ul>

<sup>a</sup> int は Wnt の旧名称

<sup>b</sup> Goodrichら（1997）：動物で Shh 受容体の突然変異は髄芽腫を発生させる事を報告

達性変化について概説し、筋細胞の存在と発生起源にも言及した。

2) 実質細胞：胎生早期に神経上皮から増殖性の高い小型細胞への変化が起こり、次いで光受容細胞性特徴の初期的変化が起こる。更に胎生後期から生後早期にかけて一過性に現れる大型明調の光受容細胞性特徴をもつ細胞型を経て、生後3か月頃に成熟型の松果体細胞への分化が起こる。またGFAP免疫陽性のグリア性細胞の特徴は胎生6か月頃から現われ始める。

3) 上皮性色素細胞：メラニン色素は胎生早～中期以後の松果体における多数の神経上皮性細胞内に見出され、新生児期でもI型細胞(S-100陽性、GFAP陰性、NSE陰性)に多量に含まれるが、血中メラトニンレベルの概日リズムが出現する生後3か月以後の年齢では著しく減少する。反対にメラニンを含まないII型細胞(S-100陰性、GFAP陰性、NSE陽性)は出生後徐々に増加する。この時期にI型細胞からII型細胞への移行・置き換わりが起こる事、II型細胞は概日リズム性メラトニン合成・分泌を行なう成熟型の細胞である事が示唆される。

#### 4. 系統発生的研究

1) 感覚系と色素細胞の連合が頭索動物のナメクジウオと尾索動物のホヤにおいて存在する。

2) 円口類から爬虫類迄の下等脊椎動物の松果体とその周辺構造に色素や色素細胞が存在する事、またカエル皮膚の光感受性色素保有細胞に含まれるメラノプシンが哺乳動物網膜光感受性神経節細胞に存在する事、また爬虫類胚の松果体における色素細胞の存在等について述べた。

5. 近年の活発な研究により、背側神経管、神経堤、および感覚系と色素細胞の分化に対し、他の因子と共にWnt信号経路が密接な関連性を有する事が解明された。Wnt信号経路は成体でも、細胞の入れ替わり、組織の修復や加齢性変化を含む各種の動的過程等において役割を演ずる事が報告されている。またWnt信号経路に対する松果体からの影響の研究結果も報告され始めている。

6. 松果体および他の頭頸部の色素細胞関連腫瘍について、発生起源を中心に研究経緯等を概説した。

1) 松果体部では、神経堤由来のものと、稀に神経上皮由来のものがある。特殊型として全例に色素細胞が、症例により軟骨や筋等も混在する松果体原基腫瘍が6例報告されている。

2) 松果体外では、①上顎に好発し一般に良性で神経堤由来説が有力なメラニン性胎児転位腫や、②小脳虫部に好発し悪性のメラニン性髄芽腫様神経上皮性腫瘍がある。

3) Rorkeら(1983、1985)の提唱した松果体を含む神経

系に共通する腫瘍としてのPNET、およびPNET組織に含まれる色素細胞や間葉成分の発生由来等について考察した。小脳における髄芽腫の再分類に関しては現在もお検討が継続状態にある。しかし、Rorkeらの提言はメラニン性PNETの興味深い類似型である「松果体原基腫瘍」の症例報告という有意義な結果をもたらした。

4) 上記腫瘍の分子生物学的機序について、特にWNT信号経路との関連から簡潔に述べた。今後、メラニン性PNET、メラニン性髄芽腫や松果体芽腫、松果体原基腫瘍等のより詳細な実体あるいは相互関係が、染色体分析、分子生物学的方法や予後等の確実な科学的根拠に基づいて解明される事を期待したい。

7. 松果体と色素細胞に関して広範囲に及ぶ多角的検討を加え、1) 感覚系と色素細胞との密接な関係が、驚嘆すべき事に太古の生物から哺乳動物に至る迄続き、更に発生の分子レベルの機序や腫瘍に迄その反映が及ぶという事、2) Wnt信号経路が松果体と色素細胞の問題に深い関連をもつ事等、幾つかの有意義な結論を得た。その他研究の糸口やヒントになりそうな点、興味深い未知の問題あるいは今後の検討を要する点、また新しい研究成果によって生じた新しい謎や腫瘍病理学的難問等についてもふれた。本総説がこの分野についてのより深い理解と研究の更なる発展に幾らかでも貢献できれば幸いである。

#### 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27年2月13日)

#### 引用文献

1. Adelaide J, Mattei MG, Marics I et al: Chromosomal localization of the hst oncogene and its co-amplification with the int.2 oncogene in a human melanoma. *Oncogene* 2:413-6, 1988
2. Attanasio A, Rager K, Gupta D: Ontogeny of circadian rhythmicity for melatonin, serotonin, and N-acetylserotonin in humans. *J Pineal Res* 3: 251-6, 1986
3. Austin TW, Solar GP, Ziegler FC et al: A role for the Wnt gene family in hematopoiesis: expansion of multilineage progenitor cells. *Blood* 89: 3624-3635, 1997
4. Banerjee AK, Kak VK: Teratoid tumour of the

- cerebellum. *J Path* 111: 285–7, 1973
5. Bargmann W: Die Epiphysis cerebri. *Hdb Mikrosk Anat Mensch*. Bd VI, 4. Hrsg Mllendorff W v. 309–502. Berlin: Springer. 1943
  6. Berns S, Pearl G: Review of pineal anlage tumor with divergent histology. *Arch Pathol Lab Med* 130:1233–5, 2006
  7. Best PV: A medulloblastoma-like tumour with melanin formation. *J Path* 110: 109–11, 1973
  8. Bolande RP: The neurocristopathies: A unifying concept of disease arising in neural crest maldevelopment. *Hum Pathol* 5: 409–29, 1974
  9. Borello ED, Gorlin RJ: Melanotic neuroectodermal tumor of infancy—a neoplasm of neural crest origin. Report of a case associated with high urinary excretion of vanilmandelic acid. *Cancer* 19: 196–206, 1966
  10. Brack AS, Conboy MJ, Roy S et al: Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. *Science* 317: 807–10, 2007
  11. Cadigan KM, Nusse R: Wnt signaling: a common theme in animal development. *Genes Dev* 11: 3286–305, 1997
  12. Champier J, Jouvét A, Rey C et al: Identification of differentially expressed genes in human pineal parenchymal tumors by microassay analysis. *Acta Neuropathol* 109: 306–13, 2005
  13. Clabough JW: Cytological aspects of pineal development in rats and hamsters. *Am J Anat* 137: 215–30, 1973
  14. Clevers H, Nusse R: Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and disease. *Cell* 149: 1192–205, 2012
  15. Collin J-P: Differentiation and regression of the cells of the sensory line in the epiphysis cerebri. *The Pineal Gland*. Wolstenholm GEW & Knight J, eds. 79–125. Edinburgh & London: Churchill Livingstone. 1971
  16. Collin J-P, Oksche A: Structural and functional relationships in the nonmammalian pineal gland. *The Pineal Gland*. Vol 1. Anatomy and Biochemistry. Reiter RJ, ed. 1–25. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1981
  17. Cyranoski D: Stem-cell tester. *Nature* 516: 318–9, 2014
  18. Dawson DW, Volpert OV, Gillis P, et al: Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis. *Science* 285: 245–8, 1999
  19. de Lau, Barker N, Low TY et al: *Lgr5* homologues associate with Wnt receptors and mediate R-spondin signalling. *Nature* 476: 293–7, 2011
  20. Dehner LP, Sibley RK, Sauk, Jr, JJ, et al: Malignant melanotic neuroectodermal tumor of infancy. A clinical, pathologic, ultrastructural and tissue culture study. *Cancer* 43: 1389–410, 1979
  21. Dendy A: On the development of the parietal eye and adjacent organs in *Sphenodon* (*Hatteria*). *Q J microsc Sci* 42: 111–53, 1899
  22. Dendy A: On the structure, development and morphological interpretation of the pineal organs and adjacent parts of the brain in the tuatara (*Sphenodon punctatus*). *Phil Trans R Soc Lond. Ser B* 201: 227–331, 1911.
  23. Dooling EC, Chi JG, Gilles FH: Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. Its histological similarities to fetal pineal gland. *Cancer* 39: 1535–41, 1977
  24. Dorsky RI, Moon RT, Raible DW: Control of neural crest cell fate by the Wnt signaling pathway. *Nature* 396: 370–3, 1998
  25. Duinkerke SJ, Sloof JL, Gabreëls FJM et al: Melanotic rhabdomyomedulloblastoma or teratoid tumor of the cerebellar vermis. *Clin Neurol Neurosurg* 83:29–33, 1981
  26. Dunn KJ, Williams BO, Li Y, Pavan WJ: Neural crest-directed gene transfer demonstrates Wnt1 role in melanocyte expansion and differentiation during mouse development. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:10050–5, 2000
  27. Fowler M, Simpson DA: A malignant melanin-forming tumour of the cerebellum. *J Path Bact* 84: 307–11, 1962
  28. Gilbert SF: *Developmental Biology* (9th ed). 333–90. Sunderland, Massachusetts, USA: Sinauer Associates, Inc. 2010
  29. Gladstone RJ, Wakeley CPG: Development and histogenesis of the human pineal organ. *J Anat* 69: 427–54, 1935
  30. Globus JH, Silbert S: Pinealomas. *Arch Neurol Psychiat* (Chicago) 25: 937–85, 1931
  31. Goding CR: Mitf from neural crest to melanoma: signal transduction and transcription in the melanocyte lineage. *Genes Dev* 14: 1712–28, 2000
  32. Goodrich LV, Milenković L, Higgins KM, Scott MP: Altered neural cell fates and medulloblastoma in mouse patched mutants. *Science* 277: 1109–13, 1997
  33. Greco Crasto S, Soffietti R et al: Primitive cerebral melanoma: case report and review of the literature. *Surg Neurol* 55: 163–8, 2001
  34. Grenier J, Teillet MA, Grifone R, et al: Relationship between neural crest cells and cranial mesoderm during head muscle development. *PLoS One* 4: e4381, 2009
  35. Gudnaviciene I, Pranys D, Zheng P, Kros JM: A 10-month-old boy with a large pineal tumor. *Brain Pathol* 15: 263–4, 267, 2005
  36. Hall BK: The Neural Crest and Neural Crest Cells in Vertebrate Development and Evolution. 12–4, 34–40,

- 63–6, 136, 269–93. Berlin: Springer. 2009
37. Hari L, Brault V, Kléber M et al: Lineage-specific requirements of  $\beta$ -catenin in neural crest development. *J Cell Biol* 159: 867–80, 2002
  38. Hari L, Miescher I, Shakhova O et al: Temporal control of neural crest lineage generation by Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Development* 139: 2107–17, 2012
  39. Hattar S, Lucas RJ, Mrosovsky N et al: Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. *Nature* 424: 76–81, 2003
  40. Helfer G, Ross AW, Russel L et al: Photoperiod regulates vitamin A and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in F344 rats. *Endocrinology* 153: 815–24, 2012
  41. Herrick MK, Rubinstein LJ: The cytological differentiating potential of pineal parenchymal neoplasms (true pinealomas). *Brain* 102: 289–320, 1979
  42. Herrmann BG, Labeit S, Poustka A et al: Cloning of the T gene required in mesoderm formation in the mouse. *Nature* 343: 617–22, 1990
  43. Hilding DA, Ginsberg RD: Pigmentation of the stria vascularis. The contribution of neural crest melanocytes. *Acta Otolaryngol* 84: 24–37, 1977
  44. Hirato J, Nakazato Y: Pathology of pineal region tumors. *J Neurooncol* 54: 239–49, 2001
  45. Huang H, Mahler-Araujo BM, Sankila A et al: APC mutations in sporadic medulloblastomas. *Am J Pathol* 156: 433–7, 2000
  46. Hülsemann M: Development of the innervation in the human pineal organ. Light and electron microscopic investigations. *Z Zellforsch* 115: 396–415, 1971
  47. Hunt SJ, Johnson PC: Melanotic ganglioglioma of the pineal region. *Acta Neuropathol* 79: 222–5, 1989
  48. Ikeya M, Lee SMK, Johnson JE et al: Wnt signaling required for expansion of neural crest and CNS progenitors. *Nature* 389: 966–70, 1997
  49. Inestrosa NC, Arenas E: Emerging roles of Wnts in the adult nervous system. *Nature Rev Neurosci* 11: 77–86, 2010
  50. Jeong J-K, Lee J-H, Moon J-H et al: Melatonin-mediated  $\beta$ -catenin activation protects neuron cells against prion protein-induced neurotoxicity. *J Pineal Res* 57: 427–34, 2014
  51. Jiang X, Iseki S, Maxson RE et al: Tissue origins and interactions in the mammalian skull vault. *Dev Biol* 241: 106–16, 2002
  52. Johnson RE, Scheithauer BW, Dahlin DC: Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. A review of seven cases. *Cancer* 52: 661–6, 1983
  53. Jouvét A, Fèvre-Montange M, Besançon R et al: Structural and ultrastructural characteristics of human pineal gland, and pineal parenchymal tumors. *Acta Neuropathol* 88: 334–48, 1994
  54. Kachi T: Pineal actions on the autonomic system. *Pineal Res Rev* 5: 217–63, 1987
  55. Kachi T: Pineal structures and functions in mammalian body mechanisms coping with exogenous and endogenous changes. *Hirosaki Med J* 59 (Suppl): S262–77, 2007
  56. 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
  57. 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
  58. 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: 201–11, 1979
  59. Kachi T, Banerji TK, Quay WB: Quantitative cytological analysis of functional changes in adrenomedullary chromaffin cells in normal, sham-operated, and pinealectomized rats in relation to time of day: I. Nucleolar size. *J Pineal Res* 1: 31–49, 1984
  60. 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
  61. 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
  62. Kalimo H, Paljärvi L, Ekfors T, Pelliniemi LJ: Pigmented primitive neuroectodermal tumor with multipotential differentiation in cerebellum (pigmented medulloblastoma). A case with light- and electron-microscopic, and immunohistochemical analysis. *Pediatr Neurosci* 13: 188–95, 1987
  63. Kappers JA: The development, topographical relations and innervation of the epiphysis cerebri in the albino rat. *Z Zellforsch* 52: 163–215, 1960
  64. Kappers JA: The mammalian pineal gland, a survey. *Acta Neurochir (Wien)* 34: 109–49, 1976

65. Kerényi NA, Sarkar K: The postnatal transformation of the pineal gland. *Acta Morphol Acad Sci Hung* 16: 223–36, 1968
66. Kleinert R: Immunohistochemical characterization of primitive neuroectodermal tumors and their possible relationship to the stepwise ontogenetic development of the central nervous system. 2. Tumor studies. *Acta Neuropathol* 82: 508–15, 1991
67. Kobayashi H, Kromminga A, Dunlop TW et al: A role of melatonin in neuroectodermal-mesenchymal interactions: the hair follicle synthesizes melatonin and expresses functional melatonin receptors. *FASEB J* 19: 1710–2, 2005
68. Kool M, Korshnov A, Remke M et al: Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, group 3, and group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 123: 473–84, 2012
69. Krabbe KH: Histologische und Embryologische Untersuchungen über die Zirbeldrüse des Menschen. *Anat Hefte*, No 1, Pt 163, 54: 190–319, 1916
70. Krispin S, Nitzan E, Kassem Y, Kalcheim C: Evidence for a dynamic spatiotemporal fate map and early fate restrictions of premigratory avian neural crest. *Development* 137: 585–95, 2010
71. Krompecher E: Zur Histogenese und Morphologie der Adamantinome und sonstiger Kiefergeschwülste. *Beitr Path Anat* 64: 165–97, 1918
72. Krstić RV: *Human Microscopic Anatomy*. 272–3. Berlin, Heidelberg: Springer. 1991
73. 倉谷滋: 動物進化形態学. 1–3, 125–6, 137–41, 323–33, 478頁. 東京大学出版会. 2004
74. Kurumado K, Mori W: A morphological study on the pineal gland of human embryo. *Acta Path Jap* 27: 527–31, 1977
76. Lee H-Y, Kléber M, Hari L et al: Instructive role of Wnt/ $\beta$ -catenin in sensory fate specification in neural crest stem cells. *Science* 303: 1020–3, 2004
77. Lieberman DE: *The Evolution of the Human Head*. 56–95. Cambridge, MA, London, England: Harvard University Press. 2011
78. Liu H, Fergusson MM, Castilho RM et al: Augmented Wnt signaling in a mammalian model of accelerated aging. *Science* 317: 803–6, 2007
79. Logan A, Weatherhead B: Post-tyrosinase inhibition of melanogenesis by melatonin in hair follicles *in vitro*. *J Invest Dermatol* 74: 47–50, 1980
80. Luchetti F, Canonico B, Bartolini D et al: Melatonin regulates mesenchymal stem cell differentiation: a review. *J Pineal Res* 56: 382–97, 2014
81. Martin-Blondel G, Rousseau A, Boch AL et al: Primary pineal melanoma with leptomeningeal spreading: case report and review of the literature. *Clin Neuropathol* 28: 387–94, 2009
82. Mayor R, Theveneau E: The neural crest. *Development* 140: 2247–51, 2013
83. McGrogan G, Rivel J, Vital C, Guerin J: A pineal tumour with features of “pineal anlage tumour”. *Acta Neurochir (Wien)* 117: 75–7, 1992
84. McHugh K, Huisman TAGM: *Imaging in paediatric oncology. Cancer in Children. Clinical management.* (6<sup>th</sup> ed) Stevens MCG, Caron HN & Biondi A, eds. 36–48. Oxford, New York: Oxford Univ Press. 2012
85. Mikami S: Cytological and histochemical studies of the pineal bodies of domestic animals. *Tohoku J Agric Res* 2:41–8, 1951
86. Min K-W, Seo IS, Song J: Postnatal evolution of the human pineal gland. An immunohistochemical study. *Lab Invest* 57: 724–8, 1987
87. Møller M: The ultrastructure of the human fetal pineal gland. I. Cell types and blood vessels. *Cell Tissue Res* 152: 13–30, 1974
88. Monroe DG, McGee-Lawrence ME, Oursler MJ, Westendorf JJ: Update on Wnt signaling in bone cell biology and bone disease. *Gene* 492: 1–18, 2012
89. Moore KL, Persaud V: *ムーア人体発生学* (第8版). 瀬口春道監訳. 74–8頁. 東京: 医歯薬出版. 2007
90. Morin PJ: Beta-catenin signaling and cancer. *Bioessays*. 21: 1021–30, 1999
91. Morriss-Kay GM, Wilkie AO: Growth of the normal skull vault and its alteration in craniosynostosis: insights from human genetics and experimental studies. *J Anat* 207: 637–53, 2005
92. Muller M, Hubbard SL, Provias J et al: Malignant rhabdoid tumour of the pineal region. *Can J Neurol Sci* 21: 273–7, 1994
93. 長嶋和郎: Primitive neuroectodermal tumor. *病理と臨床* 9:592–6, 1991
94. Naka A, Matsumoto S, Shirai T, Itoh T: Ganglioneuroblastoma associated with malignant mesenchymoma. *Cancer* 36: 1050–6, 1975
95. Nakazato Y, Jouvet A, Scheithauer BW: Tumours of the pineal region. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Louis DN, Ohgaki H,

- Wiesler OD & Cavenee WK, eds. 122–7. Lyon, France : International Agency for Research on Cancer. 2007
96. Navas Palacios J: Malignant melanotic neuroectodermal tumor. Light and electron microscopic study. *Cancer* 46: 529–36, 1980
  97. 日本脳神経外科学会・日本病理学会編：臨床・病理脳腫瘍取扱規約(第3版). 1–216頁. 東京：金原出版. 2010
  98. Northcott PA, Korshunov A, Witt H et al: Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol* 29: 1408–14, 2011
  99. Nožička Z, Špaček, J: Melanotic neuroectodermal tumor of infancy with highly differentiated neural component. Light and electron microscopic study. *Acta Neuropathol (Berl)* 44: 229–33, 1978
  100. Nusse R, Varmus HE: Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome. *Cell* 31: 99–109, 1982
  101. Ogata A, Fujioka Y, Nagashima K et al: Malignant melanotic neuroectodermal tumor arising from the pineal body. *Acta Neuropathol* 77: 654–8, 1989
  102. Ogle C: 1. Sarcoma of pineal body, with diffused melanotic sarcoma of the surface of cerebrum. 2. Tumor of pineal body in a boy. *Trans pathol Soc Lond* 50: 4–12, 1899
  103. Ohta S, Imaizumi Y, Okada Y et al: Generation of human melanocytes from induced pluripotent stem cells. *PLoS One* 6: e16182, 2011
  104. Olaya JE, Raghavan R, Totaro L, Zouros A: Pineal anlage tumor in a 5-month-old boy. Case report. *J Neurosurg Pediatrics* 5: 636–40, 2010
  105. Papasozomenos SCH: Glial fibrillary acidic (GFA) protein-containing cells in the human pineal gland. *J Neuropath Exp Neurol* 42: 391–408, 1983
  106. Park K-H, Kang JW, Lee E-M et al: Melatonin promotes osteoblastic differentiation through the BMP/ERK/Wnt signaling pathways. *J Pineal Res* 51: 187–94, 2011
  107. Parsons DW, Li M, Zhang X et al: The genetic landscape of the childhood cancer medulloblastoma. *Science* 331: 435–9, 2011
  108. Pearse AGE: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem* 17: 303–13, 1969
  109. Pederson L, Ruan M, Westendorf JJ et al: Regulation of bone formation by osteoclasts involves Wnt/BMP signaling and the chemokine sphingosine-1-phosphate. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 20764–9, 2008
  110. Petit A: Nouvelles observations sur la morphogénèse et l'histogénèse du complexe épiphysaire des lacertiliens. *Arch Anat Histol Embryol* 50:227–57, 1967
  111. Petit A: Ultrastructure, innervation et fonction de l'épiphyse de l'orvet (*Anguis fragilis* L.). *Z Zellforsch mikrosk Anat* 96: 437–65, 1969
  112. Phelps DE, Dressler GR: Aberrant expression of Pax-2 in Danforth's short tail (Sd) mice. *Dev Biol* 157: 251–8, 1993
  113. Pomeroy SL, Tamayo P, Gaasenbeek M et al: Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression. *Nature* 415: 436–42, 2002
  114. Proventio I, Jiang G, De Grip WJ et al: Melanopsin: An opsin in melanophores, brain, and eye. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 340–5, 1998
  115. Quast P: Zur Histologie der Zirbeldrüse des Menschen. *Anat Anz* 66: 65–70, 1928
  116. Quast P: Beiträge zur Histologie und Cytologie der normalen Zirbeldrüse des Menschen. I. Das Parenchymalpigment der Zirbeldrüse. Zugleich ein Beitrag zur Morphologie und Mikrochemie der Abnutzungspigmente. *Z mikr-anat Forsch* 23: 335–434, 1930
  117. Quay WB: Striated muscle in the mammalian pineal organ. *Anat Rec* 133: 57–64, 1959
  118. Quay WB: Histological structure and cytology of the pineal organ in birds and mammals. *Progr Brain Res* Vol 10: Structure and function of the epiphysis cerebri. Kappers JA & Schade JP, eds. 49–86. Amsterdam: Elsevier. 1965
  119. Quay WB: Pineal Chemistry. Springfield, Illinois, USA: Charles C Thomas. 1974
  120. Quay WB: The parietal eye-pineal complex. *Biology of the Reptilia*. Vol 9: Neurology A, Chapter 5. Gans C, ed. 245–406. London: Academic Press. 1979
  121. Quay WB, Kachi T: Amine-secreting endocrines. Hormones and Aging. Timiras PS, Quay WB & Vernadakis A, eds. 67–84. Boca Raton: CRC Press. 1995
  122. Raisanen J, Vogel H, Horoupien DS: Primitive pineal tumor with retinoblastomatous and retinal/ciliary epithelial differentiation: an immunohistochemical study. *J Neurooncol* 9: 165–70, 1990
  123. Reya T, O'Riordan M, Okamura R et al: Wnt signaling regulates B lymphocyte proliferation through a LEF-1 dependent mechanism. *Immunity* 13: 15–24, 2000
  124. Rijsewijk F, Schuermann M, Wagenaar E et al: The

- Drosophila homolog of the mouse mammary oncogene int-1 is identical to the segment polarity gene wingless. *Cell* 50: 649–57, 1987
125. Rimm DL, Caca K, Hu G et al: Frequent nuclear/cytoplasmic localization of beta/catenin without exon 3 mutations in malignant melanoma. *Am J Pathol* 154: 325–9, 1999
  126. Romer AS : 脊椎動物の歴史. 川島誠一郎訳. 24–5 頁. 東京 : 動物社. 1981
  127. Rorke LB: Presidential address: the cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 42: 1–15, 1983
  128. Rorke LB, Gilles FH, Davis RL, Becker LE: Revision of the world health organization classification of brain tumors for childhood brain tumors. *Cancer* 56: 1869–86, 1985
  129. Rubinfeld B, Robbins P, El-Gamil M et al: Stabilization of beta-catenin by genetic defects in melanoma cell lines. *Science* 275:1790–2, 1997
  130. Rubino GJ, King WA, Quinn B et al: Primary pineal melanoma: case report. *Neurosurgery* 33: 511–5, 1993
  131. Rubinstein LJ: Cytogenesis and differentiation of pineal neoplasms. *Hum Pathol* 12: 441–8, 1981
  132. Rubinstein LJ, Northfield DWC: The medulloblastoma and the so-called “arachnoidal cerebellar sarcoma”. A critical re-examination of a nosological problem. *Brain* 87: 379–412, 1964
  133. Sadler TW: Langman’s Medical Embryology (12<sup>th</sup> ed). 63–9, 260, 287–319. Philadelphia, Baltimore: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins. 2012
  134. Sanes DH, Reh TA, Harris WA: Development of the Nervous System (3<sup>rd</sup> ed). 23–104. Amsterdam: Elsevier, Academic Press. 2012
  135. Santamaria E: Melanin pigmentation in bovine pineal gland and its possible correlation with gonadal function. *Can J Biochem Physiol* 36: 227–35, 1958
  136. Santamaria E, Meyer-Arendt J: Identification of melanin in the bovine pineal gland. *Acta Histochem* 3: 1–5, 1956
  137. Schmidbauer M, Budka H, Pilz P: Neuroepithelial and ectomesenchymal differentiation in a primitive pineal tumor (“pineal anlage tumor”). *Clin Neuropathol* 8:7–10, 1989
  138. 柴原茂樹、武田和久、安元研一 : 色素細胞の分化を制御する転写因子MITF—多様な構造と機能—。色素細胞. 松本二郎、溝口昌子編. 79–90頁. 慶応大学出版会. 2001
  139. Slominski A, Fischer TW, Zmijewski MA et al: On the role of melatonin in skin physiology and pathology. *Endocrine* 27: 137–47, 2005
  140. Slominski A, Pruski D: Melatonin inhibits proliferation and melanogenesis in rodent melanoma cells. *Exp Cell Res* 206: 189–94, 1993
  141. Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J: Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev* 84: 1155–228, 2004
  142. Slominski A, Wortsman J, Tobin DJ: The cutaneous serotonergic/melatonergic system: securing a place under the sun. *FASEB J* 19: 176–94, 2005
  143. Smith S, Bourdeaut F, Saran F et al: Tumours of the central nervous system. *Cancer in Children. Clinical Management.* (6<sup>th</sup> ed) Stevens MCG, Caron HN & Biondi A, eds. 240–73. Oxford, New York: Oxford Univ Press. 2012
  144. Stark K, Vainio S, Vassileva G, McMahon AP: Epithelial transformation of metanephric mesenchyme in the developing kidney regulated by Wnt-4. *Nature* 372: 679–83, 1994
  145. Stowens D: A pigmented tumour of infancy: The melanotic progonoma. *J Path Bact* 73: 43–51, 1957
  146. Stowens D, Lin T-H: Melanotic progonoma of the brain. *Hum Pathol* 5: 105–13, 1974
  147. Sung JH, Mastri AR, Segal EL: Melanotic medulloblastoma of the cerebellum. *J Neuropathol Exp Neurol* 32: 437–45, 1973
  148. Suzuki T, Yasumoto Y, Kumami K et al: Primary pineal melanocytic tumor. Case report. *J Neurosurg* 94: 523–7, 2001
  149. 橘正芳: 感覚受容へのメラノサイトの関与—聴覚系での役割. 色素細胞. 松本二郎、溝口昌子編. 223–35 頁. 慶応大学出版会. 2001
  150. Takada S, Stark KL, Shea MJ et al: Wnt-3a regulates somite and tailbud formation in the mouse embryo. *Genes Dev* 8: 174–89, 1994
  151. Takeda K, Yasumoto K, Takada R et al: Induction of melanocyte-specific microphthalmia-associated transcription factor by Wnt-3a. *J Biol Chem* 275: 14013–6, 2000
  152. Tapp E, Huxley M: The histological appearance of the human pineal gland from puberty to old age. *J Pathol* 108: 137–44, 1972
  153. Thompson MC, Fuller C, Hogg TL et al: Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. *J Clin Oncol* 24: 1924–31, 2006

154. 塚本克彦：メラニン生合成を規定する3つの鍵酵素と関連蛋白. 色素細胞. 松本二郎、溝口昌子編. 51–62頁. 慶応大学出版会. 2001
155. Uemura S: Zur normalen und pathologischen Anatomie der Glandura pinealis des Menschen und einiger Haustiere. Frankfurt Z Path 20: 381–488, 1917
156. Van de Kamer JC: Histological structure and cytology of the pineal complex in fishes, amphibians and reptiles. Progr Brain Res 10: 30–48, 1965
157. Vigh-Teichmann I, Vigh B: CSF-contacting neurons and pinealocytes. The Pineal Gland. Current State of Pineal Research. Mess B, Rúzsás Cs, Tima L & Pévet P, eds. 71–88. Budapest: Akadémiai Kiadó. 1985
158. Vollrath L: The Pineal Organ. Berlin: Springer. 1981
159. Waardenburg PJ: A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows and nose root with pigmentary defects of the iris and head hair and with congenital deafness. Am J Hum Genet 3: 195–253, 1951
160. Weinberg RA: がんの生物学. 武藤誠、青木正博訳. 85, 145, 189–91, 236–41, 412頁. 東京：南江堂. 2008 (原書2007)
161. Winkler H, Apps DK, Fisher-Colbrrie, R: The molecular function of adrenal chromaffin granules: established facts and unsolved topics. Neuroscience 18: 261–90, 1986
162. Xu Y, Banerjee D, Huelsken, J et al: Deletion of beta-catenin impairs T cell development. Nat Immunol 4: 1177–1182, 2003
163. 安井金也、窪川かおる：ナメクジウオ 頭索動物の生物学. 77–8頁. 東京大学出版会. 2005
164. Zimmerman BL, Tso MOM: Morphologic evidence of photoreceptor differentiation of pinealocytes in the neonatal rat. J Cell Biol 66: 60–75, 1975

#### 参考文献

1. 菊池章編：生体システムとしてのWntシグナル・ネットワーク研究. 別冊・医学の歩み. 東京：医歯薬出版. 2011
2. 松本二郎、溝口昌子編：色素細胞. 慶応大学出版会. 2001

# **Study of the pineal organ and pigment cells, with special reference to development, tumor and Wnt signaling**

**Takashi Kachi**

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

## **Abstract**

Issues regarding the pineal organ and pigment cells were examined and discussed with special reference to development, tumor and cell differentiation mechanisms. The pineal organ in vertebrates is an organ on the mid line in the brain. It is ontogenetically derived from the dorsal neural tube, and changes phylogenetically from photoreceptor organs in lower vertebrates to endocrine glands in mammals. The main points are as follows: 1. Pigments such as melanin and lipofuscin seen in the normal pineal organ in mammals. 2. 1) The histogenetic process of the pineal in mammals, especially on the neuroepithelial and mesenchymal components and 2) ontogenetic changes such as the appearance of many melanin-containing epithelial cells and their marked decrease after birth. 3. 1) The existence of a relationship between pigment cells and the sensory system in amphioxus (cephalochordates) and ascidians (urochordates). 2) Reports on light microscopic and electron microscopic observations on pigment cells in the pineals of reptiles. 4. Reports on development-related mechanisms of the neural tube, the neural crest, pigment cells, etc., particularly with the involvement of the Wnt signaling. 5. 1) The existence of two types of pigment cell tumors, the neural crest-derived type and the neuroepithelial type, in primary tumors in the pineal region, as well as the existence of a special type called "pineal anlage tumor", in which pigment cells exist in all cases, and cartilage and/or muscle cells coexist depending on cases. 2) Tumors such as melanotic progonoma and melanotic "primitive" neuroepithelial tumor (PNET), and comparisons with pineal melanotic tumors. 3) The relationship between tumors such as melanoma, medulloblastoma and pineoblastoma, and Wnt-signaling pathways. Conclusion: This field of research involves interesting and important problems. Problems have been resolved partially, but clarification of the whole picture still remains to be explored.

Key words: phylogeny ; ontogeny ; neural crest ; sensory system ; pineal anlage tumor