

総説

松果体と胎生発達, Brachyury 遺伝子, 血糖調節機序との関連 形態生理学から病理学まで

加地 隆¹⁾ 加地 眸²⁾

抄録 母親の松果体が仔の胎生発達に及ぼす影響について、著者ら自身の研究結果との関連を中心に概説した。次の項目につき記述、解説した：1. 研究の糸口をなす基礎的実験データの集積から母親の松果体除去による胚発生異常の発見に至る経緯、続いて松果体ホルモンのセロトニンとメラトニンについてそれらの体内分布、個体発生や系統発生との関係など。2. 発生異常に関与する Brachyury 遺伝子、および発生・分化、ネズミおよび正常ヒトと腫瘍患者での発現とその遺伝子を治療標的とする研究との関連。3. 松果体と血糖調節機序または糖尿病との関連：1) 血糖調節機序と妊娠との関連：血糖調節ホルモンおよびプロラクチンと末梢性セロトニンについて。2) 糖尿病による胎生発達異常と母親の松果体除去誘発性胎生発達異常との関連：(1) 母親の糖尿病と胎生発達異常；(2) 免疫機能活性化による発達異常の減少。3) 松果体除去によって影響される血糖調節ホルモンと内分泌器官。

弘前医学 68 : 91—103, 2018

キーワード：セロトニン；メラトニン；原腸形成；系統発生；プロラクチン。

REVIEW

PINEAL RELATIONSHIPS TO EMBRYONAL DEVELOPMENT, BRACHYURY GENE AND BLOOD GLUCOSE REGULATORY MECHANISMS FROM MORPHOPHYSIOLOGY TO PATHOLOGY

Takashi Kachi¹⁾ and Hitomi Kachi²⁾

Abstract We surveyed the references relevant to the effects of mother's pineal gland on the prenatal development of pups, including our own results. Following items were described and interpreted: 1. Details of events from the accumulation of basic experimental data making clues to discovery of developmental abnormality in pups induced by mother's pinealectomy, and the distribution and relationships to ontogeny and phylogeny of the pineal hormones, i.e. serotonin and melatonin. 2. The Brachyury gene, which is involved in the developmental abnormality, and its relationships with the development or differentiation, the expression in murine and normal man and tumor patients, and researches in which the gene was used as the target of tumor therapy. 3. Pineal relationships to blood glucose regulatory mechanisms or diabetes mellitus: 1) The relationships between blood glucose regulatory mechanisms and pregnancy: On regulatory hormones of the blood glucose level, especially on prolactin and the peripheral serotonin. 2) The relationship between the developmental abnormality due to diabetes mellitus and that induced by maternal pinealectomy: (1) mother's diabetes mellitus and developmental abnormality; (2) reduction of developmental abnormality by the activation of immune functions. 3) blood glucose regulatory hormones and endocrine organs influenced by pinealectomy.

Hirosaki Med. J. 68 : 91—103, 2018

Key words: serotonin; melatonin; gastrulation; phylogeny; prolactin.

¹⁾ 〒036-8228 青森県弘前市樹木4-1-21
Jumoku 4-1-21, Hirosaki, Japan : 036-8228

別刷請求先：加地 隆
平成29年11月13日受付
平成29年11月30日受理

²⁾ 〒036-8530 青森県弘前市清原1-1-16
東北女子大学家政学部健康栄養学科
Kiyohara 1-1-16, Hirosaki, Japan : 036-8530
Tohoku Women's College, Health and Nutrition

I. はじめに

松果体の機能・医学的意義の研究については生後の動物に関するものが圧倒的に多く、母親の松果体が仔の胎生発達に及ぼす影響に関連する研究は非常に少なかった^{1,4)}。松果体と血糖値の調節に関与する内分泌腺との関係は古くからルーマニアの研究者ら⁵⁾を中心に高い関心を集めており、著者らも松果体・腸管・膵島・糖尿病関連の総説を1999年、2000年に発表している^{6,7)}。特に松果体と膵島および糖尿病に関しては、近年ドイツのPeschkeら⁸⁾による詳細な研究によって解明が著しく進んでいるので参照されたい。しかしながらPeschkeらの研究では、妊娠・胎生発達と松果体ホルモンとの関係については扱われていない。また、メラトニンの膵島に対する影響も、培養膵島に対するメラトニンの作用のような単純系での実験結果を中心としているので、複雑系—例えば膵島ホルモン以外の血糖調節機序を含む全体—の中の松果体の役割などについては、まだ検討の余地が残されている。

本総説においては、これまでの一連の総説と同様に、著者ら自身の研究結果が過去・現在の松果体研究全体の中でどのように位置づけられるかという立場を継続したい。そこでまず主題に関連する著者ら自身の研究経緯を中心に簡単に説明する。

形態生理学的研究

松果体除去が副腎髄質の機能的構造に及ぼす影響に関する1976年からの約20年間のラットでの研究を総括した先の総説で、松果体除去の影響はノルアドレナリン細胞よりも血糖調節に関係の深いアドレナリン細胞で明瞭であることを示した⁹⁾。本総説では、副腎髄質以外の血糖調節機序についても考察したい。

自律系に及ぼす松果体の作用

松果体・副腎髄質関連研究の一環として、1987年に「自律系に及ぼす松果体の作用」について総説¹⁰⁾を出版したが、最近腸管の自律神経系やクロム親性細胞の発生・遺伝学的、病理学的研究分野にセロトニンとも関連して大きな進歩があり、注目されている(後述)。

病理学的研究

松果体・副腎髄質関連の病理学的意義を追究中

に、チュービンゲン(ドイツ)での第2回「松果体と癌」国際ワークショップで、松果体と糖代謝、下垂体ホルモン、免疫機構、セロトニン性機序、日内リズムとの関係などの考察を含む中間報告を行った¹¹⁾。松果体・癌関連の問題は、その後「神経・免疫・内分泌機序」との脈絡で国際的に大きく発展し、「松果体と癌」に関する第3回国際会議の開催・出版¹²⁾へとつながった。これらの問題は、第II章以降でも考察する。

法医剖検例と病理剖検例での研究

ヒトの松果体を法医剖検例(松果体重量:大部分210mg以下)と病理剖検例で比較検討し¹³⁾、癌など幾つかの疾患で多数の松果体腫大例を見出した。また糖尿病の3例中2例で腫大(220mg以上)を認め、この観察も著者らの松果体・糖尿病関連への関心を高めた。

初期の臨床症例研究

序論の最後に3編の臨床研究論文を紹介する(表1を参照)¹⁴⁻¹⁶⁾。うち2編は、松果体・糖尿病関連研究の初期にインスリン抵抗性糖尿病と松果体の大きさとの間に明瞭な関連性を認めて、その後の発展に向けての確固とした基盤を形成したものである。これらの論文は遺伝学との関係や形態病理学的研究方法においても本総説の基調と共通している。

糖尿病の理解のために

成因分類

この点について著者らは専門家でないので、日本糖尿病学会委員会報告(国際標準化対応版, 2016-2017)¹⁷⁾に基づいて議論を進める。この分類によれば大きくI~IVの型に分類される。

I-1型とII-2型は周知の型であり、割愛させて頂く。

III. 1型・2型以外の特定の機序、疾患によるもので、A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの(2型あり)と、B. 他の疾患、条件(例: 内分泌疾患、膵外分泌疾患、遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いものなど)に伴うものがある。

IV. 妊娠糖尿病

妊娠中に発見される糖代謝異常

1. 妊娠糖尿病(GDM, Gestational Diabetes Mellitus)

表1 インスリン抵抗性糖尿病と松果体の関連性に関する症例報告

RabsonとMendenhall (1956) ¹⁴⁾	
遺伝性素因 (+)	[両親正常, 母の母—糖尿病 子供7人中3人(2姉妹・1弟) <u>当該病変・松果体腫大 (+)</u> 2人—一生後半年以内死亡 2人—正常]
Barnes, Palumbo, Hayles, Folgar (1974) ¹⁵⁾	
遺伝性素因 (+)	[姉妹 (両親がいとこ同士で正常 父方伯父といとこの1人が糖尿病) 第1例—当該病変 (+), 後に改善, 剖検 (-) 第2例—空腹時血糖値正常, 血漿インスリン非常に高値 剖検 (-)]
<*松果体との関連が論文中に記載>	
West, Lloyd, Turner (1975) ¹⁶⁾	
遺伝性素因 (+)	[第1例 (姉) — <u>当該病変・松果体腫大 (+)</u> , 膵臓硝子変性 第2例 (弟) — <u>当該病変 (+)</u> , 血清インスリンきわめて高値 剖検 (-)]
3 症例に共通するその他の一般的合併症: 皮膚と付属器や歯の異常および成熟・老化の加速傾向など	

- 2. 妊娠中の明らかな糖尿病
糖尿病が妊娠前から存在する
- 3. 糖尿病合併妊娠

病理学的な見方

八木橋の著書¹⁸⁾によると, 実際の患者では, 糖尿病はインスリン作用不足, 高血糖に基づく血管・神経病変を土台とした全身の機能的, 器質的障害と定義するのが妥当とされている。

II. 松果体ホルモンと胎生発達 — 腸管クロム親性細胞・膵島と関連して

A. 母親の松果体除去による胚発生異常
研究経緯 (表2, 3)

<*補足 T—Tail, 尾 Brachy — 短い ury — 尾 Brachyury — 短尾 (突然変異)
Brachyury 蛋白はTボックスファミリーに属する転写因子>
(補足は以後<*印>で表示する)

最初の手がかりは1969年の Baker と Quay¹⁹⁾ によるカエルを用いた生化学的実験結果であった。彼らは, メラトニン産生は個体発生早期の「原腸形成期」に始まり, セロトニン産生はそれよりもさらに早期に開始されることを報告した。また一方, 発生学の分野では「原腸形成期」は催奇形性要因に対して感受性が高い時期として古くから知られていた²⁰⁾。表2に示すように, Baker と Quay の報告に続いて Klein²¹⁾ は, 脂溶性のメラ

トニンは母体から胎仔 (胎児) へと胎盤を介して移行しうることをラットでの実験で示した。その後 Reppert と Schwartz²²⁾ はラット胎仔を用いた実験で, 胎生期視交叉上神経核には同調可能な (entrainable) 概日時計が存在し, 母親の概日システムが子宮内胎仔の体内時計の位相を環境照明状況に協調させるという結果を示した。一方, Quay の共同研究者の Lew²³⁾ は総説で, 妊娠中の松果体には「原腸形成期」を含む妊娠早期で活性増加を示す形態学的, 生化学的変化がおこるというラットやヒトでの実験結果を紹介している。

しかしながらそれらの報告の中に, 母親の松果体が胎仔の形態学的発達や障害に影響を及ぼすかどうかについての報告はなかった。著者らは Baker と Quay の報告の約35年後に, 彼らの報告が暗示していた [母親の松果体除去によって胚発生異常が実際に起こりうる] という偶発的に発見し, 彼らとその後続研究者らの結果とも符合する「原腸形成期に起こる個体発生過程に母親からのメラトニンが何らかの関連をもつ」ことを示す重要な実験結果を報告することができた (図1, 表3.1)²⁴⁻²⁶⁾。誕生時に見出された発生異常は, 尾の異常 (完全欠損2例, 痕跡的1例, 短尾1例) あるいは片側水腎症2例 (薄い壁を有し透明な液体がたまる単一の風船様囊 (sac) または嚢胞 (cyst), 腎低形成など), 片側腎低形成1例であった。発生頻度は正常・手術対照群: 0/1323; 松果体除去群: 7/1263 (Fisher's exact test: P <

表2 松果体ホルモンと出生前発達, 原腸形成期, Brachyury (T) 遺伝子, 膵島との関連

1969 Baker とQuay ¹⁹⁾	カエル メラトニン産生は原腸形成期に, セロトニン産生はそれより 早期に開始
1972 Klein ²¹⁾	脂溶性の ³ H 標識メラトニンは胎盤経由で母から胎仔へ移行
1981 Vollrath ⁴⁾	総説内で妊娠中の松果体機能について記述
1983 Reppert とSchwartz ²²⁾	生物時計に関する母親と胎児間の整合性
1987 Lew ²³⁾	妊娠中の松果体の形態学的, 生化学的变化に関する総説
1988 Alpertら ⁵⁴⁾	ラット 生後では膵島のβ-細胞のみがT抗原を発現
1990 Herrmannら ²⁷⁾	マウス 中胚葉形成に必要とされるT抗原のクローニング
1991 Herrmann ⁵¹⁾	Brachyury 遺伝子産物は体軸の編成に直接または間接に関与する. 遺伝子欠損は脊索形成不全を起こし, 神経管の発達にも間接的に 異常を起こし得る.
1994 Upchurchら ⁵⁵⁾	マウス T抗原は膵島の4つの主要(内分泌)ホルモン各1つを産生 する細胞によって発現・4つの中の幾つかまたはすべてのホルモン がつくられる早期の内分泌前駆細胞が存在すると推定
1997 Tamと Behringer ⁴⁶⁾	哺乳動物胚発生での原腸形成期前後の現象と機序に関する総説 突然変異マウスの研究から得られた'原腸形成'とボデイプラン形成に 必須の遺伝子活動に関する蓄積情報を系統的に提示 BrachyuryとWnt 3a 遺伝子の突然変異による尾側発達不全の文献, 中内胚葉が哺乳動物 ボデイプラン編成のための重要な信号源という新概念を紹介
1999 Wellsと Melton ⁴⁷⁾	総説 脊椎動物内胚葉の発達の4段階, 由来器官名, 前後のパターン形 成, 前腸・前中腸・中後腸の各分化関与転写因子, 前中腸の背側内胚葉 と脊索との関係, および膵発生との関係など. 膵臓と周囲器官, または 膵臓内での早期の上皮-間葉相互作用と内分泌性と外分泌性の細胞群へ の分化・区分けの問題を論述
2003 Fehlingら ⁴⁸⁾	マウス ES細胞研究に中胚葉性抗原, Brachyury, を標的とした緑色 蛍光蛋白(GFP)を使用 GFP発現に基づき, 発達中の中胚葉性前駆細胞 を神経上皮性潜在能力をもつ細胞群から分離 中胚葉の前段階から 血管芽細胞への中胚葉誘導とその特異化を追跡
2004 Kuboら ⁴⁹⁾	マウス ES細胞 前者と同様のGFPを使用 内胚葉細胞は中胚葉への 潜在能力をも示す中内胚葉のBrachyury+細胞集団から分化

0.007)であった。以上の観察結果とは別に、松果体除去母ラットの胎仔についての胎生末期での観察では、無尾と鎖肛(渡邊と加地, 未発表)の併発(1例)も見出された。

関連論文を含めた詳細については、原因遺伝子との関わりもあり、松果体ホルモンおよびBrachyury 遺伝子と発生・分化との関連について説明した後に述べる。

B. セロトニンとメラトニンについての補足説明 セロトニンとメラトニン

セロトニンはトリプトファンを原料とする生体アミンで、メラトニンの前駆物質である^{1, 2)}。

①

セロトニン→N-アセチルセロトニン→メラトニン

①N-acetyltransferase

②

②Hydroxyindole-O-methyltransferase (HIOMT)
<* Axelrod が von Euler や Katz と共に1970年度ノーベル賞を受賞した際の著書¹⁾ やシンポジウム記録²⁾ の中には、今日までなお影響を及ぼすOwman²⁾ やQuay^{1, 2, 3)} らによる重要なアイデアや実験結果の記載がある。>

生物界におけるセロトニンとメラトニンの分布古くから関心がもたれ、単細胞から各種の動植物を含め広く存在することが知られている^{19, 28)}。脊索動物や脊椎動物の円口類では体内の広範囲に分布すること、そして進化の過程で次第に限局してきたことが明らかにされている。ただし、ヒトやサルなどでは網膜ではメラトニンは合成されないらしい²⁸⁾。

表3 胚発生遺伝子 Brachyury のネズミとヒトでの発現

1. ネズミでの実験：母親の松果体除去と胎生発達異常に関連可能な遺伝子	
2004a,b*	Kachiら ²⁴⁾ (b* 国際解剖学会(日本)で発表 ²⁵⁾ ラット 母親の松果体除去は無尾・短尾, 腎嚢胞・腎形成不全を誘発
2005**	Kachiら (** 第10回ヨーロッパ松果体と生物リズム学会(ドイツ)で発表) 同上 例数増加による統計学的有意性の増強など 実験3群総動物数: 2586例 関連可能な遺伝子として Brachyury ²⁷⁾ などを推測(2006年に論文出版 ²⁶⁾)
2. ヒト Brachyury 遺伝子—正常胎生・生後発達, 腫瘍細胞での発現と癌治療標的	
1) 脊索とその腫瘍および癌免疫治療	
2006	Romeo と Hogendoorn ⁵⁸⁾ J Pathol の同じ号での Vujovic らの論文(次項)と関連した‘招待意見’として, 脊索と軟骨および両者の腫瘍の鑑別などにつき Brachyury との関連で論述
2006	Vujovic ら ⁵⁹⁾ Brachyury が胎児の脊索および53例すべての脊索腫で発現
2007	Palena ら ⁶⁰⁾ Brachyury を新奇な腫瘍抗原として同定. さらに癌転移との関連性を想定した. 逆転写-PCR 分析によりその発現を小腸, 胃, 腎, 膀胱, 子宮, 卵巣, 精巣, および肺, 結腸, 前立腺癌由来腫瘍細胞株で認めたが, 大部分の正常組織では認められなかった. Brachyury を T-細胞介達性癌免疫治療に対する標的候補と提案・主張した.
2) 正常では稀だが腫瘍細胞では出現する成熟動物細胞内遺伝子・分子・微細構造と化学療法	
2014	加地 総説内記述 ³⁸⁾ 正常ラットやヒトの松果体細胞には顆粒小胞がほとんど見られないにもかかわらず, ヒト松果体腫瘍細胞には顆粒小胞 ⁶¹⁾ が正常マウス ⁶²⁾ などのように多量に出現する場合がある.
2015	加地 総説内記述 ⁶³⁾ 腫瘍の場合, 胎児転移腫 (progonoma) のようにその動物種の生活史の中では現れないが, その動物の先祖の形態には現れる段階への回帰現象—先祖返り—がおこることがある ⁶⁴⁾ .
2015	Miettinen ら ⁶⁵⁾ (Palena らの研究グループ) 核内 Brachyury 発現 (ヒト剖検5229例の免疫組織化学的研究) —正常組織では精細管内の稀な細胞にのみ存在 脊索腫 (全例+), 胎児性癌 (74%+) 精上皮腫 (45%+), 小細胞肺癌 (41%+)
2015	Xu ら ⁶⁶⁾ 115例の非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者組織標本で癌組織での Brachyury の発現率は近隣の正常肺組織よりも有意に高い Brachyury の阻害は NSCLC 細胞のシスプラチンに対する感受性増加を起こす.

哺乳動物における分布

セロトニン: 1) 脳内におけるセロトニン作動性ニューロン²⁹⁾ 2) 松果体³⁾ 3) 腸管上皮由来細胞 (腸管クロム親性細胞や睪島など)^{29, 30, 31, 32)} (※) 4) 胎盤と胎児 (仔) 組織^{33, 34)}
メラトニン: 1) 松果体³⁾ 2) 腸管クロム親性細胞^{35, 36, 37)} 3) リンパ球他^{12, 28)}

< *種差などの詳細は省略 >

※血中メラトニンレベルに対する食物, リンパ球や腸管上皮由来のメラトニンの関与についての議論もあった. しかし先の総説^{7, 38)}で述べたように,
1) 血中メラトニンレベルの夜間のピークは, そ

れが松果体除去により消失するという動物実験結果から, 松果体由来のメラトニンによるものであることが証明された. 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報告された; 2) ヒトで, 血中セロトニンレベルの日内変動は生後1か月ですでに認められるが, メラトニンレベルの日内変動が認められるのはそれよりも遅く, 生後3~9か月であるという結果が示された; 3) Raikhlin ら³⁵⁾: ヒトの虫垂粘膜上皮抽出物がメラトニン様物質を含むこと, 多量のクロム親性細胞を含むウサギの腸管粘膜がメラトニンを含むことを発見した; 4) Quay と Ma³⁶⁾: ラットの十二指

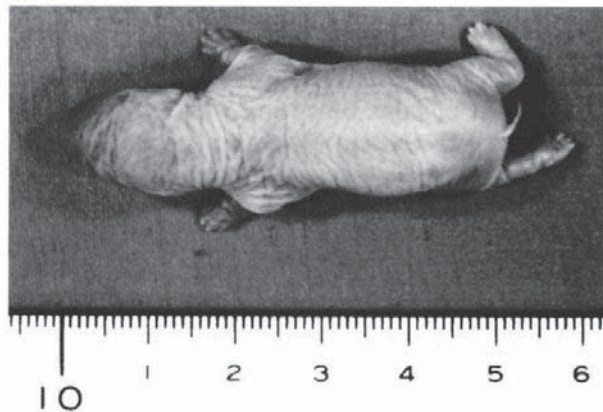


図1 松果体除去母ラットからの痕跡的糸状の尾(長さ6 mm)を有する死産仔.
Anat Sci Int 誌の論文²⁴⁾中の原因より解剖学会の許可を得て転載した.

腸と結腸に HIOMT 活性を証明した.

<*Hall³⁹⁾によると, 細胞内セロトニンには前駆物質から合成されたものと細胞膜のトランスポーターを介して細胞外から取り込まれたものがある.>

セロトニン

個体発生との関連

成熟動物では神経伝達物質やホルモンであるセロトニンが, ヒトなどの哺乳動物でも胎生発達, 例えば原腸形成期に続く左右差の決定に関与する²⁰⁾. セロトニントランスポーター mRNA は, ラットの神経堤細胞や神経堤由来細胞に発現して細胞の移住や形態形成, あるいは感覚性神経節細胞や神経上皮性細胞に発現して発達調節的役割に関与するかもしれないとされた³⁹⁾. 重要なことに, セロトニンは胎仔の脳の発達にも関与し, また母体由来ではなく胎盤で産生され, 胎仔血中に放出されることが近年発見された^{33, 34)}.

系統発生との関連

基本的事項

脊椎動物が円口類のような無顎類から有顎(または顎口)類に進化した過程で, より大きな動物の捕食やより速い運動などの生活様式の変化にとともに, 体形や体構造の大きな変化(顎, 歯や対ヒレの出現など)があったとされている^{40, 41)}.

最近の重要な論文

円口類のヤツメウナギでは, 神経堤から移住する細胞は多種類の細胞(色素細胞, 軟骨細胞, 感覚ニューロン, シュワン細胞)に分化するが, 有

顎類には存在する顎などや交感神経節, 迷走神経由来神経堤性腸管神経節が存在せず, 腸管神経節は体幹部神経堤由来である. また成熟動物は, セロトニン産生ニューロンと少数のカテコールアミンニューロン性の神経節含有神経叢を含む単純な腸管神経系をもつ⁴²⁾.

哺乳動物では, 腸管の副交感神経には迷走神経由来ニューロンの他に, シュワン細胞前駆細胞群が生後腸管壁内でニューロンに分化したものによる2次的な寄与が混在する. 後者の前駆細胞群は多分体幹部神経管由来で, 神経線維に付随し遅れて移住してくる^{42, 43, 44, 45)}. マウス結腸では20%以下のニューロンがこのカルレチニン含有ニューロンで, 腸管神経系の発達にはシュワン細胞前駆細胞群における Ret 遺伝子(GFAP 陽性細胞由来の神経栄養因子の信号に対する受容体遺伝子)の存在が重要であり, その欠失は結腸の腸管ニューロン数の減少を起こす⁴⁵⁾.

<*GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) は星状グリアとシュワン細胞の標識分子>

Ⅲ. Brachyury (T) 遺伝子

Brachyury 遺伝子と発生・分化(表2, 3)

発現と経過

Brachyury 遺伝子は‘原腸形成期’に発現する. 問題点の1つは, 内胚葉と中胚葉の細胞が中内胚葉(mesendodermal)という両能性細胞群から分化するという考え方で, 胞胚期の終りに中内胚

葉細胞群が出現し, Brachyury 遺伝子がこの過程に関与するとの説がある⁴⁶⁾. 内胚葉や膵臓については Wells と Melton の総説⁴⁷⁾を参照されたい. Fehling ら⁴⁸⁾の説明を引用すると, マウス胚子において中胚葉は原腸形成の過程で上胚盤葉から発生する. 原腸形成の開始時, 胚子後部内の上胚盤葉の細胞は, '上皮-間葉移行性変化'をうけ, 中胚葉を産する原始線条という一過性構造を形成する. 新しく形成された中胚葉は原始線条から移動し, 外側と前方に去り, 種々の集団へとパターン化される. Herrmannら^{27, 50)}によると, "Brachyury は発生しようとする中胚葉に発現し, これらの細胞が誘導体組織へのパターン化・特異化をうける時に下方調節される (down regulated)".

機能的意義

Brachyury 遺伝子は脊索の形成に関与する. また, 体幹部神経上皮 (神経管) の発達は脊索からの影響をうける^{51, 52)}ので, 先に述べた腸管自律神経系の発達も, 脊索すなわち Brachyury 遺伝子からの間接的影響をうける.

ES 細胞から膵島細胞への分化・誘導における Brachyury 遺伝子の関与

基本事項⁵³⁾

膵島の主要ホルモンは, 大部分を形成するβ(B)細胞によって産生されるインスリン, α(AまたはA₂)細胞によって産生されるグルカゴン, δ(DまたはA₁)細胞によって産生されるソマトスタチン, F細胞によって産生される pancreatic polypeptide (PP) である.

より新しい細胞系譜研究

遺伝形質転換または遺伝子導入 (外来遺伝子を発生の初期に導入する) 動物実験法が用いられ, 4つの主要内分泌ホルモンの1つに対するプロモーターが, 修飾遺伝子または毒素を駆動するために使われた^{54, 55)}.

Le Douarin と Kalcheim⁵³⁾による著書の紹介 内胚葉から分化する膵島細胞, 腸管クロム親性細胞は糖代謝に関係し, これらの細胞の発生起源については古くから活発な議論がなされ, 本研究とも密接な関わりがある. 以下にこの問題に関する著名な研究者, Le Douarin と Kalcheim⁵³⁾の著書からの記述・解説を紹介する.

※神経堤と内分泌細胞の間の発達の関係 多くの

分泌性タンパクが内分泌性膵臓細胞および神経伝達または修飾物質としてニューロンによって共通に産生されることから, これらの細胞は共通の発生起源をもつという Pearse による APUD 細胞「仮説」³⁰⁾ <*Fujita によるパラニューロン「仮説」⁵⁶⁾も参照>が提唱され, 大きな影響を及ぼした.

初期の研究結果

神経堤細胞は膵島の形成には寄与しないため, 胃腸管上皮の内分泌または旁分泌細胞が神経上皮性起源に由来する可能性は除外しなければならなかった (表2の総説⁴⁷⁾も参照).

その後の研究結果 (表2)

Alpert ら⁵⁴⁾は, 胎生期には膵島の大部分の内分泌細胞がT抗原を発現し, 一方 生後では, β細胞のみがT抗原を発現することを見出した. また Upchurch ら⁵⁵⁾は, T抗原が4つの主要 (内分泌) ホルモンの各1つを産生する細胞の各々で発現することを見出した. これらの結果から, 4つの中の幾つかまたはすべてのホルモンがつけられるものになる内分泌前駆細胞が存在すると考えられた.

結論

上記の「仮説」はカルシトニン産生細胞や頸動脈小体I型細胞については確認できたが, 腸管とその付属構造物に関しては容認されなかった.

この結論に関する2つの見解

Andrewによると, APUD細胞およびその腫瘍 (APUDomas) の発生起源に求められた素因は, 前駆細胞型群間の '発生的関連' というよりはむしろ '生化学的関連' であるかもしれない⁵⁷⁾. また Le Douarin と Kalcheim によると, 遺伝子活動の共有は直系的・線状に関連した細胞型間に限局されるものではない.

本総説著者らの感想を述べると, これらの見解は今なお広い賛同を得てはいないかも知れないが, ヒト遺伝子解読と関連したエピジェネティックな調節機序を念頭に置けば, 現代的解釈により近いようにも思われる.

胚発生遺伝子 Brachyury のネズミとヒトでの発現 (表3)

ラット松果体の胎生, 生後発達と老化への影響および遺伝子 (表3.1)

著者らは1999年に開始した実験結果の第1報を, まず2004年に Anat Sci Int 誌²⁴⁾に, 第2報

を同年日本での国際解剖学会で²⁵⁾, 引き続き第3報を2005年にドイツでの松果体関係の国際学会で発表した²⁶⁾. 発表の骨子は, 松果体ホルモンの作用は胎生時代には「母親の松果体除去による胚発生異常の誘発」として, 生後発達の初回妊娠時には「松果体除去による出産仔数の増加」として, 閉経期には「松果体除去による性周期閉止—閉経一時期の遅れの誘発とメラトニン投与による抑制」としてそれぞれ明瞭に認められることであった. これらの生理的レベルの松果体ホルモンに対する感受性亢進期は, 個体の一生の間に松果体ホルモンの作用に対して開かれた‘3つの窓’と比喩的に解釈された. また第3報では, 松果体除去誘発性発生異常の関連遺伝子として, データベース検索により Brachyury (T), Wnt などを想定した^{27, 47, 50)}.

遺伝子のヒト正常胎児・成人および各種腫瘍細胞での発現 (表3.2)

先の総説では, Wnt 遺伝子は胎生期のみならず動物の生後, 成熟後にも活動することに言及した³⁸⁾. 従って Brachyury 遺伝子も, 胎生期ばかりでなく生理的あるいは病理的な特殊条件下では, 生後あるいは成熟後に発現することはあり得ることであった.

脊索とその腫瘍および癌免疫治療

著者らの報告に続く2006~7年に, 脊索腫を含む幾つかの種類腫瘍や腫瘍細胞株で Brachyury 遺伝子が高率に検出されることが相次いで報告された^{59, 60)}. ただし正常成人の組織では精細管の稀な細胞でのみ標識され, 調べられた他の広範な組織の大部分では標識されなかった.

ヒト胎児・成人と各種腫瘍細胞での発現および治療標的 (表3.2)

著者らの2014年, 2015年の総説と同年または1年後に, Palena グループの Miettinen らが5229例を用いた研究報告⁶⁵⁾を, Xu らは Brachyury と癌の化学療法感受性の関係に関する報告⁶⁶⁾を行っている.

IV. 松果体 - 血糖調節機序 - 糖尿病

血糖調節機序—妊娠と関連して

この問題は主に生化学・生理学・臨床医学の専

門家の領域であるのでごく簡単に記述し, ここでは本総説との関係でとくに注意を要する点, および妊娠と関連して近年注目されているプロラクチンとセロトニンについてのみ若干補足的に解説する.

血糖値調節ホルモン^{29, 31)}

一般に血糖値を低下させる唯一のホルモンはインスリンであり, 他のホルモンは上昇させる.

また, 上昇ホルモンのうちグルカゴン, アドレナリン, 成長ホルモン, 糖質コルチコイドは主に肝臓に作用し, 甲状腺ホルモンは主に腸管からのグルコース吸収機序に作用するとされる.

妊娠との関連で注目されているプロラクチン^{67, 68, 69)}

プロラクチンは妊娠・授乳期に特徴的な, 例えば乳腺の発達や授乳のような機能と関連する. そして, 作用としてはインスリン抵抗性と胎児へのグルコースの移動, β 細胞群の拡大, 食欲の増進, 脂肪の蓄積 (妊娠中) と授乳中にはその動員に関与する. その結果, 膵臓ランゲルハンス島に作用して妊娠糖尿病を防止するという良い面を有する反面, プロラクチンには発癌のプロモーターとして作用するなどの悪い面もあることが論じられている.

末梢性セロトニン—Martin らの総説³²⁾より

大部分は腸管クロム親性細胞に由来し, 血中セロトニンは糖尿病や肥満症で増加する. 作用としては日常の食物, 腸管マイクロバイオームと代謝の間の信号連鎖を提供する. グルコースのような腸管内消化栄養物に対する反応における腸管クロム親性細胞に対する急性刺激は, セロトニン放出を増加させる. 慢性的な飢餓状態に対する反応では, 循環セロトニンは血中グルコースレベルを増加させ, そしてそれによる肝臓の糖新生と脂肪細胞内の脂肪分解 (遊離脂肪酸とグリセロールの供給) を介してエネルギー利用能を増加させ, より長期間の過程に対して作用するらしい.

糖尿病による胚発生異常—母親の松果体除去による胚発生異常との関連性

母親の糖尿病 (高血糖) と胚発生異常

興味深いことに Sadler の Medical Embryology²⁰⁾によると, 松果体を除去した母親からの出産仔に起こると同様の奇形 (尾側退行) が糖尿病の母親

からの出産児にも見られる。胎児の最尾側部における中胚葉は、下肢、泌尿生殖器系（中間中胚葉）および腰仙骨の形成にあずかる。従って、糖尿病によってこれらの部分の中胚葉形成が異常に不十分な個体は種々の程度の障害（下半身の低形成と融合いわゆる「人魚体奇形」、椎骨の異常、腎形成不全、鎖肛や生殖器の形成異常など）を示す。糖尿病による奇形はインスリンに関係するものではなく、高血糖によるものであるという。

<*Plankらおよび関連する一連の研究^{70, 71}は妊娠糖尿病の遺伝子・細胞レベルでの成因との脈絡で重要であるが、現時点で松果体との関連性は不明である。>

免疫機能の活性化による奇形発生の抑制^{72, 73, 74}

この現象の機序として、Brachyury発現低下による免疫細胞の産生不全が起こりうる^{48, 49}が、他にも母親由来の影響による胎仔組織におけるアポトーシス、遺伝子発現調節異常や胎盤の関与など様々な機序が近年活発に研究されつつある⁷⁴。*松果体を含む神経・内分泌系と免疫系との重要な関係は上述のように1970年代から2000年頃迄に癌との関連で盛んに検討された^{12, 75-77}。著者らは松果体・副腎関連の研究中に、頭蓋内（松果体除去対照）手術という異常な状態下で、多分メラトニン以外の松果体ホルモンが関与して、副腎髄質アミン産生細胞がペプチド（免疫機能促進性に作用するエンケファリン）を多量に産生するように変化することを見出した⁹。癌とエンケファリンの関連については最近も報告がある⁷⁸。また周産期胸腺と松果体ホルモンとの関係についても報告がある⁷⁹。

松果体除去により影響をうける血糖値調節ホルモンと内分泌器官

この問題については、すでに序論で述べたように50年代から主にラット・マウスを用いた多数の原著論文と総説が報告されており^{1, 2, 4, 5, 8, 80, 81}、また本論文の主要な論点からはずれるので、ここでは調べられた主な項目だけを列記するにとどめたい。松果体除去により増加する項目は下垂体・性腺・副性器・甲状腺重量、甲状腺ホルモン・アルドステロン・コルチコステロン・インスリンレベル、耐糖能、成長ホルモン・ソマトメジン産生・分泌などであった。

<*1. 松果体ホルモンの分泌・作用は種々の生体リズム的因子に影響されるが、そのような観点からの分析は本総説の枠を大幅にこえるので、ここでは控えたい。2. プロラクチンに対する松果体除去の影響は未解明。妊娠母羊へのメラトニン皮下埋め込みによる持続的作用は胎児プロラクチンレベルの低下を起こす⁸²。3. 薬用高レベルのメラトニンで見られる明瞭な効果が必ずしも生理的作用ではないことには注意を要する（例えば抗酸化作用¹⁰）。>

V. おわりに

本総説の主著者（加地隆）はこれまで松果体関連分野の研究について、歴史的観点から連続的に総説^{9, 38, 63, 83, 84, 85}を出版してきた。しかしその主たる関心は歴史自体にあるのではなく、「ある研究主題・分野が、最初にどのようなきっかけ・糸口あるいは手がかりによって始まり、どのような経緯で姿・形をあらわし発展したのか」という点にある。そのような理由で本総説を含む一連の総説においても、あつかう研究報告は各研究分野のオリジナルなものを中心にしたと考えてきた。また研究方法的にも著者らの専門分野である個体発生・系統発生・時間生物学を含む形態学を中心とし、専門外の領域については簡略にとどめ、各分野の専門家にゆだねる方針にしてきた。

研究発展の過程をふり返ってみて、基礎となる堅固な観察・実験結果あるいはそのような集積事実から導き出された独創的なアイデアあるいは仮説、そしてさらにそれらの研究報告に関する国際的会合による批判的チェック、意見交換、情報提供などの重要性を再認識した。結論として、本総説は松果体の形態生理学的、病理学的・臨床医学的意義、中でもとくにセロトニンやメラトニンのような松果体ホルモンと個体発生、系統発生、Brachyury 遺伝子、血糖や免疫系調節機序などとの関連の理解・解明に役立つものと考えている。

謝 辞

弘前大学大学院医学研究科分子病態病理学講座特任教授, 千葉市額田医学生物学的研究所所長 八木橋操六博士には, ご多忙にも関わらず本総説に目を通され, 深い学識と経験に基づくまことに卓越したご指導をいただいた。長年にわたる変わらぬご温情に深く感謝する。また弘前大学大学院医学研究科内分泌代謝内科学講座准教授 蔭山和則博士には, ご多忙中のところを血糖調節機序に関する貴重なご助言をいただき, 深く感謝する。

多くの研究者の方々の貴重な原著論文を引用できなかったことを深謝する。

引用文献

- 1) Wurtman RJ, Axelrod J, Kelly DE. The pineal. New York, London: Academic Press; 1968. p.60 (Axelrod J), p.133 (Quay WB).
- 2) Wolstenholme GEW, Knight J. editors. The pineal gland. Edinburgh, London: Churchill Livingstone; 1971. p.35-52. (Axelrod J), p.279-301 (Motta M, Schiaffini O, Piva F, Martini L), p.361-77. (General discussion by Owman C, et al), p.379-89. (Summary by Wurtman RJ)
- 3) Quay WB. Pineal chemistry. Springfield, Illinois, USA: Charles C Thomas; 1974. p.3-20, p.137-200.
- 4) Vollrath L. The pineal organ. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1981. p.301-4 (pregnancy), p.274-312 (endocrine organs).
- 5) Milcu SM, Nanu-Ionescu L, Milcu I. The effect of pinealectomy on plasma insulin in rats. In: Wolstenholme GEW, Knight J. editors. The pineal gland. Edinburgh, London: Churchill Livingstone; 1971.p.345-77.
- 6) Kachi T, Suzuki T, Yanagisawa M, Kimura N, Irie T. Pineal-gut relations. *Hirosaki Med J.*1999; 51 (Suppl):S209-S213.
- 7) Kachi T, Kurushima M. Pineal-digestive organ relations:physiological and pathophysiological significance of melatonin in the digestive system. *Hirosaki Med J.* 2000;51:93-108.
- 8) Peschke E, Bähr I, Mühlbauer E. Experimental and clinical aspects of melatonin and clock genes in diabetes. *J Pineal Res.* 2015;59:1-23.
- 9) 加地隆. 正常, 手術対照, 松果体除去ラット副腎髄質の計量細胞学的研究—とくに日内時間およびアドレナリン細胞・ノルアドレナリン細胞間差異との関連 1. 分析・統合結果を中心として. 弘前医療福祉大紀要. 2016;7:1-16.
- 10) Kachi T. Pineal actions on the autonomic system. *Pineal Res Rev.* 1987;5:217-263.
- 11) Kachi T, Banerji TK, Quay WB. Pineal-adrenomedullary relations: hormonal mechanisms affecting tumor growth. In: Gupta D, Attanasio A, Reiter RJ, editors. *The pineal gland and cancer.* London, Tübingen: Brain Res Promotion. 1988. p.333-44.
- 12) Bartsch C, Bartsch H, Blask DE, Cardinali DP, Hrushesky WJM, Mecke D. editors. *The pineal gland and cancer. Neuroimmunoendocrine mechanisms in malignancy.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2001.p.365-416.
- 13) Kachi T, Fujita M, Kanda M, Hamada K, Ueno T, Takei H, Yahara O, et al. Static and dynamic morphological studies of human pineal gland in neoplastic and systemic neurodegenerative disease cases and medico-legal autopsy cases. In: Reiter RJ, Pang SF. editors. *Adv Pineal Res.* 3. London, Paris: John Libbey; 1989. P.277-82.
- 14) Rabson SM, Mendenhall EN. Familial hypertrophy of pineal body, hyperplasia of adrenal cortex and diabetes mellitus; Report of 3 cases. *Am J Clin Pathol.* 1956;26:283-90.
- 15) Barnes ND, Palumbo PJ, Hayles AB, Folgar H. Insulin resistance, skin changes, and virilization: A recessively inherited syndrome possibly due to pineal gland dysfunction. *Diabetologia.* 1974;10:285-9.
- 16) West RJ, Lloyd JK, Turner WML. Familial insulin-resistant diabetes, multiple somatic anomalies, and pineal hyperplasia. *Arch Dis Child.* 1975;50:703-8.
- 17) 日本糖尿病学会編・著. *糖尿病治療ガイド2016-2017.* 東京: 文光堂; 2016. p.13-5,93-5.
- 18) 八木橋操六. *臨床医のための糖尿病病理.* 東京: 診断と治療社; 2004.p.2-7.

- 19) Baker PC, Quay WB. 5-Hydroxytryptamine metabolism in early embryogenesis, and the development of brain and retinal tissues. A review. *Brain Res.* 1969;12:273-95.
- 20) Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 12ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York; 2012.p.55-9, 124-34.
- 21) Klein DC. Evidence for the placental transfer of ³H-acetyl-melatonin. *Nat New Biol.* 1972;237:117-8.
- 22) Reppert SM, Schwartz WJ. Maternal coordination of the fetal biological clock in utero. *Science.* 1983; 220:969-71.
- 23) Lew GM. Morphological and biochemical changes in the pineal gland in pregnancy. *Life Sci.* 1987;41: 2589-96.
- 24) Kachi T, Tanaka D, Watanabe S, Suzuki R, Tonosaki Y. Increased incidence of spontaneous malformations in pups an increased litter size from pinealectomized dams. *Anat Sci Int.* 2004;79: 62-71.
- 25) Kachi T, Watanabe S, Tonosaki Y, Tanaka D, Suzuki R. Pineal effects on fecundity, development and aging, including antimalformation effect from dams. Program of the 16th international congress of the IFAA, held in Kyoto, Japan 2004; p.95, P3-143.
- 26) Kachi T, Tanaka D, Watanabe S, Suzuki R, Tonosaki Y, Fujieda H. Physiological pineal effects on female reproductive function of laboratory rats: Prenatal development of pups, litter size and estrous cycle in middle age. *Chronobiol Int.* 2006;23:289-300.
- 27) Herrmann BG, Labeit S, Poustka A, King TR, Lehrach H. Cloning of the T gene required in mesoderm formation in the mouse. *Nature.* 1990; 343:617-22.
- 28) Klein DC. Evolution of the vertebrate pineal gland: the AANAT hypothesis. *Chronobiol Int.* 2006;23:5-20.
- 29) Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. *ギャノン生理学*. 原書24版. 岡田泰伸, 監訳. 東京: 丸善; 2014. p.157-80, 342-545.
- 30) Pearse AG. 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.* 1969;17:303-13.
- 31) Porock G, Richards CD & Richards DA. *オックスフォード生理学*. 原書4版. 岡野栄之, 鯉淵典之, 植村慶一, 監訳. 東京: 丸善; 2016. p.264-331.
- 32) Martin AM, Young RL, Leong L, Rogers GB, Spencer NJ, Jessup CF, Keating DJ. The diverse metabolic roles of peripheral serotonin. *Endocrinology.* 2017;158:1049-63.
- 33) McKay R. Remarkable role for the placenta. *Nature.* 2011;472:298-9 .
- 34) Bonnin A, Goeden N, Chen K, Wilson ML, King J, Shih JC, Blakely RD, et al. A transient placental source of serotonin for the fetal forebrain. *Nature* 2011;472:347-50.
- 35) Raikhlin NT, Kvetnoy IM, Tolkachev VN. Melatonin may be synthesized in enterochromaffin cells. *Nature* 1975;255:344-5.
- 36) Quay WB, Ma Y-H. Demonstration of gastrointestinal hydroxyindole-O-methyltransferase. *IRCS Med Sci.* 1976;4:563.
- 37) Bubenik GA, Brown GM, Grotta LJ. Immunohistological localization of melatonin in the rat digestive system. *Experientia.* 1977;33:662-3.
- 38) 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. 弘前医療福祉大紀要. 2014;5:1-18.
- 39) Hall BK. The neural crest and neural crest cells in vertebrate development and evolution. New York: Springer; 2009.p.284-6.
- 40) Romer AS. *脊椎動物の歴史*. 川島誠一郎訳. 東京: どうぶつ社; 1981.p.50-79.
- 41) 倉谷滋. *動物進化形態学*. 新版. 東京: 東京大学出版会; 2017.p.593-7.
- 42) Green SA, Uy BR, Bronner ME. Ancient evolutionary origin of vertebrate enteric neurons from trunk- derived neural crest. *Nature.* 2017; 544:88-91.
- 43) Dyachuk V, Furlan A, Shahidi MK, Giovenco M, Kaukua N, Konstantinidou C, Pachnis V, et al.

- Parasympathetic neurons originate from nerve-associated peripheral glial progenitors. *Science* 2014;345:82-7.
- 44) Espinosa-Medina I, Outin E, Picard CA, Chettouh Z, Dymecki S, Consalez GG, Coppola E, et al. Parasympathetic ganglia derive from Schwann cell precursors. *Science*. 2014;345:87-90.
- 45) Uesaka T, Nagashimada M, Enomoto H. Neuronal differentiation in Schwann cell lineage underlies postnatal neurogenesis in the enteric nervous system. *J Neurosci*. 2015;35:9879-88.
- 46) Tam PP, Behringer RR. Mouse gastrulation: the formation of a mammalian body plan. *Mech Dev*. 1997;68:3-25.
- 47) Wells JM, Melton DA. Vertebrate endoderm development. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1999;15:393-410.
- 48) Fehling HJ, Lacaud G, Kubo A, Kennedy M, Robertson S, Keller G, Kouskoff V. Tracking mesoderm induction and its specification to the hemangioblast during embryonic stem cell differentiation. *Development*. 2003;130:4217-27.
- 49) Kubo A, Shinozaki K, Shannon JM, Kouskoff V, Kennedy M, Woo S, Fehling HJ, et al. Development of definitive endoderm from embryonic stem cells in culture. *Development*. 2004;131:1651-62.
- 50) Wilkinson DG, Bhatt S, Herrmann BG. Expression pattern of the mouse *T* gene and its role in mesoderm formation. *Nature*. 1990;343:657-9.
- 51) Herrmann BG. Expression pattern of the *Brachyury* gene in whole-mount T^{Wis}/T^{Wis} mutant embryos. *Development*. 1991;113:913-7.
- 52) Kispert A, Herrmann BG. Immunohistochemical analysis of the *Brachyury* protein in wild-type and mutant mouse embryos. *Dev Biol*. 1994;161:179-93.
- 53) Le Douarin NM, Kalcheim C. *The neural crest*. 2nd ed. Cambridge, New York, Melbourne: Cambridge Univ Press; 1999.p.248-51.
- 54) Alpert S, Hanahan D, Teitelman G. Hybrid insulin genes reveal a developmental lineage for pancreatic endocrine cells and imply a relationship with neurons. *Cell*. 1988;53:295-308.
- 55) Upchurch BH, Aponte GW, Leiter AB. Expression of peptide YY in all four islet cell types in the developing mouse pancreas suggests a common peptide YY-producing progenitor. *Development*. 1994;120:245-52.
- 56) Fujita T. Concept of paraneurons. *Arch Histol Jpn*. 1977;40 Suppl:1-12. In: Kobayashi S, Chiba T. editors. *Paraneurons. New concepts on neuroendocrine relatives*.
- 57) Andrew A. APUD cells, apudomas and the neural crest. *S Afr Med J*. 1976;50:890-8.
- 58) Romeo S, Hogendoorn PCW. Brachyury and chordoma: the chondroid-chordoid dilemma resolved? *J Pathol*. 2006;209:143-6.
- 59) Vujovic S, Henderson S, Presneau N, Odell E, Jacques TS, Tirabosco R, Boshoff C, et al. *Brachyury*, a crucial regulator of notochordal development, is a novel biomarker for chordomas. *J Pathol*. 2006;209:157-165.
- 60) Palena C, Plev DE, Tsang KY, Fernando RI, Litzinger M, Krukovskaya LL, Baranova AV, et al. The human *T-Box* mesodermal transcription factor *Brachyury* is a candidate target for T-cell-mediated cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2471-8.
- 61) Herrick MK, Rubinstein LJ. The cytological differentiating potential of pineal parenchymal neoplasms (true pinealomas). A clinicopathological study of 28 tumours. *Brain*. 1979;102:289-320.
- 62) Kachi T. Demonstration of circadian rhythm in granular vesicle number in pinealocytes of mice and the effect of light: semi-quantitative electron microscopic study. *J Anat*. 1979;129:603-14.
- 63) 加地隆. 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. 弘前医療福祉大紀要. 2015;6:1-18.
- 64) Stowens D. A pigmented tumour of infancy: The melanotic progonoma. *J Pathol Bacteriol*. 1957; 73:43-51.
- 65) Miettinen M, Wang Z, Lasota J, Heery C, Schlom J, Palena C. *Brachyury* expression is consistent in chordoma, common in germ cell tumors and small cell carcinomas and rare in other carcinomas and sarcomas. An immunohistochemical study of 5229

- cases. *Am J Surg Pathol.* 2015;39:1305-12.
- 66) Xu K, Liu Y. Impact of Brachyury on epithelial-mesenchymal transitions and chemosensitivity in non-small cell lung cancer. *Mol Med Rep.* 2015; 12:995-1001.
- 67) Grattan DR. 60 years of neuroendocrinology: The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol.* 2015;226:T101-22.
- 68) Lopez Vicchi F, Becu-Villalobos D. Prolactin: The bright and the dark side. *Endocrinology.* 2017; 158:1556-9.
- 69) Luque GM, Lopez Vicchi F, Ornstein AM, Brie B, De Winne C, Fiore E, Perez-Millan MI, et al. Chronic hyperprolactinemia evoked by disruption of lactotrope dopamine D2 receptors impacts on liver and adipocyte genes related to glucose and insulin balance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016;311:E974-88.
- 70) Plank JL, Frist AY, LeGrone AW, Magnuson MA, Labosky PA. Loss of Foxd3 results in decreased β -cell proliferation and glucose intolerance during pregnancy. *Endocrinology.* 2011;152:4589-600.
- 71) Kim H, Toyofuku Y, Lynn FC, Chak E, Uchida T, Mizukami H, Fujitani Y, et al: Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nat Med.* 2010;16:804-8.
- 72) Torchinsky A, Toder V, Savion S, Shepshelovich J, Orenstein H, Fein A. Immunostimulation increases the resistance of mouse embryos to the teratogenic effect of diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1997;40:635-40.
- 73) Hrubec TC, Toops KA, Holladay SD. Modulation of diabetes-induced palate defects by maternal immune stimulation. *Anat Rec.* 2009;292:271-6.
- 74) Hrubec TC, Prater MR, Mallela MK, Gogal RM, Guo TL, Holladay SD. Diverse ability of maternal immune stimulation to reduce birth defects in mice exposed to teratogens: a review. *J Dev Orig Health Dis.* 2012;3:132-9.
- 75) Wybran J. Enkephalins and endorphins as modifiers of the immune system: present and future. *Fed Proc.* 1985;44:92-4.
- 76) Blalock JE, Smith EM. A complete regulatory loop between the immune and neuroendocrine systems. *Fed Proc.* 1985;44:108-11.
- 77) Plotnikoff NP, Murgu AJ, Miller GC, Corder CN, Faith RE. Enkephalins: immunomodulators. *Fed Proc.* 1985;44:118-22.
- 78) Melander O, Orho-Melander M, Manjer J, Svensson T, Almgren P, Nilsson PM, Engström G, et al. Stable peptide of the endogenous opioid enkephalin precursor and breast cancer risk. *J Clin Oncol.* 2015;33:2632-8.
- 79) Jimenez-Jorge S, Jimenez-Caliani AJ, Guerrero JM, Naranjo MC, Lardone PJ, Carrillo-Vico A, Osuna C, et al. Melatonin synthesis and melatonin-membrane receptor (MT1) expression during rat thymus development: role of the pineal gland. *J Pineal Res.* 2005;39:77-83.
- 80) Relkin R. Pineal-hormonal interactions. In: Relkin R, editor. *The pineal gland.* New York, Amsterdam, Oxford: Elsevier Biomedical;1983. p.225-45.
- 81) Nir I. Non-reproductive systems and the pineal gland. *J Neural Transm.* 1978; suppl 13:225-44.
- 82) Serón-Ferré M, Vergara M, Parraguez VH, Riquelme R, Llanos AJ. Fetal prolactin levels respond to a maternal melatonin implant. *Endocrinology.* 1989;125:400-3.
- 83) 加地隆. 松果体研究史, 考察と発展 1. 1954年まで. 弘前医療福祉大紀要. 2012;3:1-8.
- 84) 加地隆. 松果体研究史, 考察と発展 2. 1954年から1969年まで. 弘前医療福祉大紀要. 2012;3:9-18.
- 85) 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. 弘前医療福祉大紀要. 2013;4:1-12.
- 86) 加地隆. 正常, 手術対照, 松果体除去ラット副腎髄質の計量細胞学的研究—とくに日内時間およびアドレナリン細胞・ノルアドレナリン細胞間差異との関連 2. 考察, とくに核, 支持細胞と分化について. 弘前医療福祉大紀要. 2017;8:1-14.