

THE PINEAL GLAND

松 果 腺

位於哺乳類腦部中心的此一小器官之機能一直是一種秘密。最近的研究指出它是調節性腺活動的一種 “Biological Clock”

游祥修 摘譯自

Scientific American July 1965

松果體之機能從未被清楚的了解過。既然胸腺已被證明出具有建立人體免疫防衛力之功能，松果體乃成為哺乳類動物器官生理上的最後一個大奧密。此一奧密可能已接近答案——過去幾年來的研究顯示松果體是一個複雜而敏感的 “Biological clock” 可將環境四周之光線所產生之循環性神經活動轉變成內分泌（賀爾蒙）之訊號。種種跡象顯示松果體係參與調節性腺之某部分機能。

▲第四個神經內分泌傳導者 (A fourth Neuroendocrine Transducer)

直到最近，大部分之研究者都認為哺乳動物之松果體僅僅是一種原始感光器官之痕跡——某些冷血動物如青蛙所發現的「第三眼睛」。另有些研究者則注意到患了松果體瘤之小孩子有性早熟發育而提議松果體在哺乳類動物是屬一種腺體。但是當我們用 Standard endocrine tests 來決定其內分泌功能之可能性時，所得結果却往往差異甚大，以致無肯定結論得以證明。移除小母鼠之松果體常引致其卵巢之膨大，但其顯微構造並無顯著變化。大部分松果體切除後之動物均能生存，且無形態或機能上之重大變化。

在最近幾年來，很多注意力乃集中到如何找出參與腺機能控制之神經構造之位置。大家均認為需要某種特別的器官來將神經訊號轉導成內分泌訊號。為了達到此一目的，一個假說性的「神經內分泌傳導者」將需要兼具有神經及內分泌組織之某些特性。它應該對於由神經末梢局部放出之物質（叫神經液）產生反應，同時它應具有合成賀爾蒙，並將之釋放於血液循環之生化機械作用。

到目前為止，我們已知有三個這種「神經分泌

系統」被證實出來，他們是(1)下視丘——後垂體系統 (Hypothalamo-posterior pituitary system)，具有分泌抗利尿激素及 Oxytocin ——一種可於生產時引致子宮收縮之激素。(2)垂體釋出因素系統 (Pituitary-releasing Factor System)，亦位於下視丘，可分泌控制垂體機能之 Polypeptides。(3)腎髓質 (Adrenal Medulla)，隨着神經衝動之刺激而放出 Adrenaline 到血流中。

根據 Prof. Richard 及其他學院之研究者所做之最近研究心得表示松果體不再是舊有觀念所認為的一種腺體，而是一種第四神經內分泌傳導器官，是一種將進入之神經衝動轉變成外流之激素之一個腺體。

▲一個預言的公式化

早在1898年，一位德國醫師 Otto Heubner 發表一個性早熟並查出有松果體瘤之年青男孩子病例。在其後之50年中有很多其他之小孩帶有松果體瘤及性早熟之發育以及另一些具有延遲性發育之松果體瘤之病例相繼被發表出來。但是頗足奇怪且至今無法解說的，幾乎所有之性早熟之病例均發生在男孩子。

鑒於1954年發表之松果體瘤之文獻，Kitay 及其後一位哈佛醫學院之內分泌專家發現大部分之伴有性早熟之垂體瘤並非真正原發於松果體而是從其周圍組織來之瘤或是屬於畸胎瘤 (Teratoma)，然而伴隨延遲性性早熟之腫瘤則大部為真正之松果體瘤。

他作成了如下結論：性早熟之病例乃由於周圍組織之病變引致松果體機能減低所致，而小孩子之延遲性性發育而具真性松果體瘤者，則係由於松果

體機能增加而引起。由於此一松果體瘤與性腺機能發生了關係，乃引起了數以百計之研究計劃熱潮，用以來試驗「松果體是一種具有抑制生殖腺機能之腺體」之假說。但是這些早期之努力並未獲得多大之結果。另有些人在後期之研究認為人類之松果體在青春期之後即發生鈣化而變硬，此一松果體外形之改變導致了許多研究者認為此一組織已不復具有功能，因此更進一步阻礙了在此方面之研究（事實上據我們所測得的，此一鈣化與松果體機能並無關係）。

在1918年時，一位瑞典解剖學家在其以普通顯微鏡檢查 Frog 及 dogfish 之 Pineal region 時，很驚異的發現到松果體包含有清晰的感覺細胞。牠們很像網膜上之錐體細胞 (Cone Cell)，同時並與神經細胞相接觸。根據此些觀察，他主張松果體可能具有 Photoreceptor 之功能或可謂為冷血脊椎動物之 “third eye”。在最近五年來，此一假說終於藉着電子生理學研究而被確定：德國之 Eberhardt Dödt 及其同事證明了 Frog 之松果體是一種波長之辨別者，(discriminator) 它可將某些種波長之光能轉變成大小不同之神經衝動。1929年 Johns Hopkins University 之 Carey P. McCord 及 Floyd P. Allen 觀察到，假將牛的松果體浸劑滴入蝌蚪正在游泳之 Media 中，則此些蝌蚪之皮膚立即褪色成更淡的顏色。

以上乃最近五、六年前所得到的關於松果體之知識，即：1) 它表現是一種青蛙的 Photoreceptor

- 2) 多少與老鼠及人類之性機能有關。
(至少在那些有松果腺瘤之人)。
- 3) 含有使蝌蚪之色素細胞褪色之因素
(至少在牛之松果體如此)。

▲Melatonin 之發現

之後在1958年耶魯大學醫學院之 Lerner 及其同事，終於在牛之松果體內證明出唯一無二之化合物叫 Melatonin。皮膚科兼生化學專家 Lerner 志趣於證明牛之松果體浸劑內所含有之能使青蛙皮膚漂白之物質。他和他的同事們乃由二十多萬條牛中提出純粹之松果體浸劑並試驗其對於一片片切下來之青蛙皮膚之光線反射率之改變情形。經過四年之努力，他們終於分離並證明出此漂白劑是一種新的生化學化合物——一種 Methoxylated indole。此新化合物之所以叫 Melatonin 乃因其對於含 Melanin 色素之細胞產生作用之故。它對

於兩棲類動物之皮膚可使其細胞內之 Melanin 顆粒收聚起來而使皮膚顏色淡化之作用。

經過對於各種之哺乳類作更進一步之研究，乃確定認為只有松果體才具有合成 Melatonin 之作用。(在兩棲類及若干鳥類，少量之 Melatonin 亦可由腦及眼睛製造出來)。另外生化方面之研究發現松果體含有所有需要使血流中得來之氨基酸前驅物 5-hydroxytryptophan 變作 Melatonin 之生化機械作用。他們同時發現到循環血液中之 Melatonin 很快就在肝臟被代謝形成 6-hydroxymelatonin。

▲松果體之解剖學

正當這些松果體之生化研究進展聲中，松果體之解剖學亦在荷蘭之神經解剖學家 Kappers 及一些美國電子顯微專家們之研究下獲得重大之進步。在1961年 Kappers 發表在老鼠之松果體中之神經連繫之仔細研究，他明白的指出，雖然此一器官在胚胎發展上淵源於腦部，然而它却在出生後立即失去所有之神經連繫。因此，沒有「由腦部來之導路」俾供神經消息通路之解剖學根據。

後來之電子顯微研究，顯示在松果體內有很多之交感神經末梢確實直接終止於松果體細胞而非如一般器官之終止於血管或平滑肌細胞內。關於內分泌構造，在哺乳類松果體內之神經構造表現與腎髓質最為相似。

同時，其他之電子顯微家們之研究，發現兩棲類之松果體細胞含有對光敏感之元素，此元素事實上與視網膜 (retina) 上之 Cone Cells 無法分辨，但在哺乳類動物則不含此些元素。到了1962年我們可以更有把握的說，哺乳類之松果體並不單純為青蛙「第三眼睛」之痕蹟，因為此「痕蹟」已經進行過顯著之解剖學進行性變化。

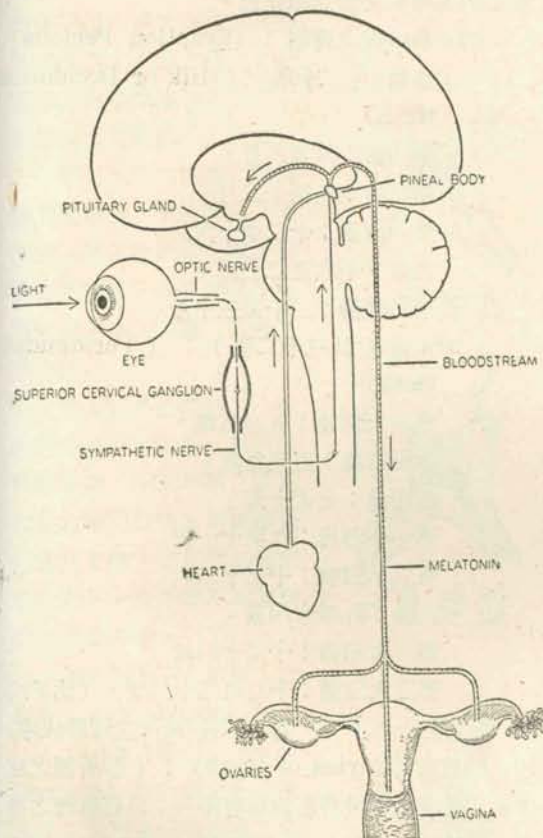
▲Melatonin 假說

1961年 Virginia 之 Fiske 報告說，將老鼠暴露於環境光照下幾週，會引致其松果體重量之減少。她興趣於研究關於長期暴露老鼠於光線下而引致其生殖腺機能變化之機理 (例如，繼續不斷之光線照射增加卵巢之重量並加速 Estrus cycle)。

在同一時候著者之一的 Wurtman 亦正在研究由於投予牛之松果體浸劑而減少卵巢重量及降慢 Estrus cycle 之情況。

我們很快就證實 Fiske 之發現，同時我們也能證明「暴露母鼠於繼續之光線和移除牠們之松果

體對於其卵巢之重量有着相似但非加添 (additive effect) 之作用。由這些試驗猜測，可能光線刺激老鼠之卵巢機能之一個方法，乃是由於抑制一種在松果體浸劑中發現之 Inhibitor 之作用。我們之實驗發現，當注射少量 (1-10 μ Per day) 之 Melatonin 於鼠體中，如自其成熟期以前即開始打，一直繼續1個月，則其 Estrus cycle 將被遲緩。同時其卵巢減重正如對此動物給予松果體浸劑之處理然。



SUGGESTED PATHWAY by which light influences the estrus cycle in the rat

在以後之研究中，我們發現此種 Melatonin 之作用是具有化學之特殊性，它既不受 N-acetyl serotonin 即 Melatonin 之 immediate precursor，也不受 6-hydroxymelatonin (即 melatonin 代謝之主要成分)，所作用。

由以上之研究，我們假定 Melatonin 是一種哺乳類激素，因為它是唯一從松果體製造出來而分泌於血液中，並且作用於遠方之 target organ (陰道及可能卵巢)。

我們雖無法找到 Melatonin 真正作用在性腺的那一個部位，但其遲緩 Estrus cycle 顯然可以藉着作用於調節性腺之神經內分泌機構之數個地方

之一而產生；包括腦，腦下垂體，卵巢或陰道本身。當 Medatonin 被標以放射線原子並將之注射入貓體中，它乃被上述器官所吸收並具選擇性特別地將之集中於卵巢內。

後來 Dr. McIsaac 等人證實了 Melatonin 對於 Estrus Cycle 之作用。並且證明出松果腺具有一種作用類似之 Pineal Methoxy indole 即 Methoxytryphol 這事實顯示出可能松果體浸劑中包含有一大族之激素，即 Methoxy indoles。所有這些激素都共同具有此一事實即他們只能由哺乳類動物核果體中發現之 Methoxylating enzyme 而合成。

當老鼠之松果體被測定其製造 Melatonin 之能力時，我們很失望地發現老鼠之 Melatonin 形成酵素 (hydroxy indole-o-methyl transferase) 或簡稱 HIOMT) 之活力遠比大部分其他種動物者要低得多。後來這個疑難才被解除，因為正常健康的動物 Melatonin 的合成之速率限制是受着 HIOMT 來操縱的。在明瞭了繼續暴露於光線下可減少松果體重量及其中之 RNA 與蛋白質之後，我們之第二步工作則要探討光線照射有些什麼可能影響到 HIOMT 之活動並因而波及於 Melatonin 之合成？

當老鼠被暴露於一定之光線下一兩天之後牠們之松果體中之 Melatonin 合成率則降低至將其放置於完全黑暗下時之五分之一。由於此一光線照射之效應可被一些干預蛋白質合成之製劑所中斷。故顯示光線係確實地影響到酵素蛋白質本身之合成率。

致於光如何傳達而入於老鼠之松果體？推測有三條可能之途徑；即

1) 光線穿過頭骨而直接作用於松果體。然而此一假說已因瞎了眼之老鼠完全喪失其由光反應而改變 HIOMT 活動之能力的實驗而被否決；因此光線必需首先被網膜接收而非直接作用於松果體上。

2) 光線改變循環血液中激素之含量。也許可能是藉着作用於腦下垂體而此一激素乃連帶地影響到松果體內之酵素的活力。

此一假設亦因着移除各種內分泌器官 (包括腦下垂體及卵巢)，並不干涉到 Pineal HIOMT 對光反應之實驗證實而被否認。

3) 光之訊號經由神經而傳抵松果體。很幸運地，Kappers 已經證明了老鼠松果體之神經連接乃來自交感神經系統。我們發現假如移除 Superior Cervical Ganglion 以中斷到松果體去之交

(轉39頁)