

## 【原 著】

## マウス松果体細胞の加齢変化

—電子顕微鏡像とその形態計測\*—

長谷川 章 雄\*\*

## まえがき

松果体は、第三脳室の背側壁に存在する小器官であり、哺乳類においては主に上頸神経節よりの交感神経節後繊維の支配を受けるといふ点で<sup>10)</sup>、脳内においてもきわめて特異な存在といえる。系統発生的観点から見ても、松果体は進化の各過程で光受容器、内分泌器、神経組織など複数の機能的および形態学的要素を種々の割合にあわせもつ器官であることが明らかにされており、その変遷は多くの形態学者の研究対象とされてきている<sup>20,21,27,28)</sup>。哺乳類の松果体は神経性入力を得てメラトニンなどの活性物質の分泌に変換する neuroendocrine transducer としての位置づけがなされている。すなわち、脳内に存在し、神経系と密接な関係にある内分泌器ということができる。

近年、主に生理学の分野で、生体の各種機能の概日リズムを支配する“生体時計”の局在に関心がもたれ、もし生体リズムの発生の源が局在するという仮説が妥当だとすれば、松果体が脳の視交叉上核などとともその一部を形成しているのではないかと考えられている。われわれがその研究に従事する加齢現象は、おそらく sub-cellular, cellular, supercellular などの多くのレベルにわたって相互に作用しあって進行する複雑な過程であるが<sup>24)</sup>、松果体細胞が系統発生的に光受容細胞から内分泌細胞へと変化してきた細胞であるという事実との関係において、松果体の加齢変化を研究することは重要であろう。また松果体が日周リズムに関係する器官であることも、その加齢変化に対する興味を喚起したので、今回マウスを使用した動物実験を行なった。

実験の計画にあたっては、電子顕微鏡像の加齢変化を観察し、同時に二、三のパラメーターを使用して変化をある程度定量化して把握できるように努めた。

## I. 材料および方法

月齢3(25±1g 体重)、5(32±4g)、8(39±2g)、14(40±3g)、18(39±4g)、24(38±5g)の雄 C57BL/6Crj 各4ないし5頭を1980年および1981年10月午前11時から12時30分の間に断頭して、松果体を取り出した。実験動物は、午前8時より午後8時は明、午後8時より午前8時は暗(12時間:12時間)の照明条件で、室温25°Cに調節された老人研老化動物開発施設において飼育されたものである。取り出された松果体はただちに2%パラホルム0.5% グルタルアルデヒド溶液(Karnovsky)に浸潤して固定した。Poly/Bed 812に包埋し、比較的被膜に近い部位の切片をウラニウム鉛二重染色後、200番メッシュの適当な穴一つを選び、全面を2,100~3,300倍で撮影した(日本電子 JEOL-100B, 日立 H-600)。その後、グレーティングにより calibration を行なった。各検体ごとに得られた写真(約25枚)を貼り合わせて再構成した。再構築像を薄紙(DUPONT 社マイラー)にトレースした線画を形態計測した。そのさい KONTRON DIGIPLAN で得たデータをソード社 M203 コンピュータに RS-232C インターフェースを介して接続して、蓄積と統計処理を行なった。

計測にあたっては、松果体の断面像に現われる全構成要素を以下の八つに分類し、それぞれについて面積を計測した。

- Area 1: 松果体実質細胞の細胞質。
- Area 2: 松果体実質細胞の核。
- Area 3: 松果体実質細胞の核小体。
- Area 4: 小型の間質細胞(neuroglia)の細胞質。
- Area 5: 小型の間質細胞の核。
- Area 6: 小型の間質細胞の核小体。
- Area 7: 血管および血管周囲域(P.V.S.)。

1983年11月7日受稿

\* Age-related changes of mouse pinealocytes: Electron microscopy and morphometry.

\*\* (財)東京都老人総合研究所臨床病理学部(〒173 東京都板橋区栄町35-2) Akio HASEGAWA, M.D.: Department of Clinical Pathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology (research fellow), 35-2 Sakae-chō, Itabashi-ku, Tokyo, 173 Japan.

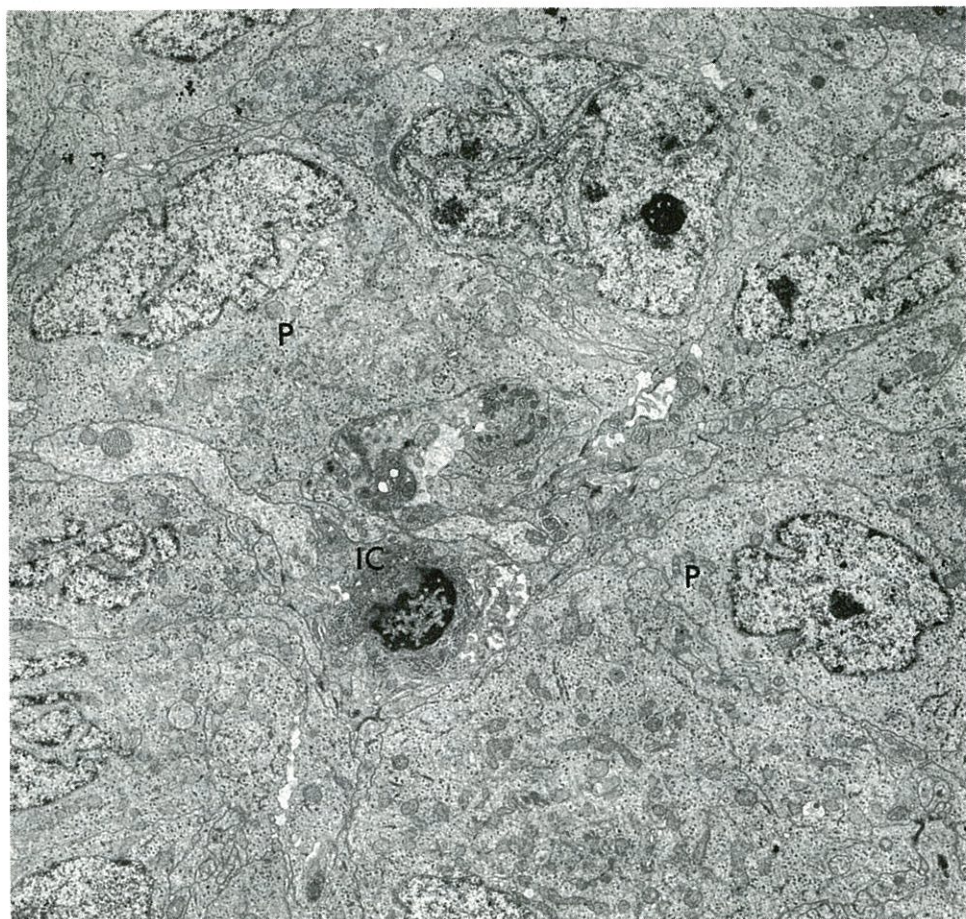


図1 3か月マウス松果体の低倍率像(原倍率×2,000)。中央部の間質組織とその周囲に充実に配列する松果体実質細胞(P)。IC: interstitial cell。

Area 8: 松果体実質細胞の細胞質であるが、複雑に絡みあって個々ではトレース困難な部分。

得られた成績は、図の中には平均±標準誤差( $\bar{X} \pm SEM$ )で表示し、差の有意性は一元列分散分析とStudentのt検定で判定した。

## II. 成績

### 1. マウス松果体細胞の電子顕微鏡像

マウス松果体は薄い線維性被膜に包まれた充実性組織であり、松果体実質細胞で構成される実質(parenchyma)がその大部分を占め、実質間に毛細血管および血管周囲域からなる間質(interstitial tissue)が介在してくる。松果体実質細胞(pinealocyte)は、核、細胞質ともに明るい細胞であるが、おそらく固定時のアーティファクトによると思われる細胞質濃度の微妙な違いが存在している。他に実質細胞のあいだに、核、細胞質ともに暗い小型の細胞が少数認められ、それは従来 neuroglia, ある

いは interstitial cell などと呼称されてきた細胞に該当するものであり、比較的血管周囲域に隣接した領域に多く分布する(図1)。

松果体実質細胞の細胞質内に観察される微細構造物としては、外径約110 nmの有芯小胞(dense core vesicle)、ゴルジ装置、“9+0”型繊毛、rootlet fiber、シナプスリボン、ミトコンドリア、リボゾームなどが挙げられ、加齢後はいわゆるリボフスチン(age pigment)が目立つようになる。

### 2. マウス松果体の加齢変化一定性的所見一

松果体実質細胞の形状には、加齢に伴って一定の変

図2 8か月マウスの松果体実質細胞(原倍率×6,000)。核にくびれこみがあるが、他の月齢のマウスに比べると円～楕円形に近い。

図3 24か月マウスの松果体実質細胞の核(原倍率×10,000)。核膜のくびれこみが著しく、不規則な形態となる。

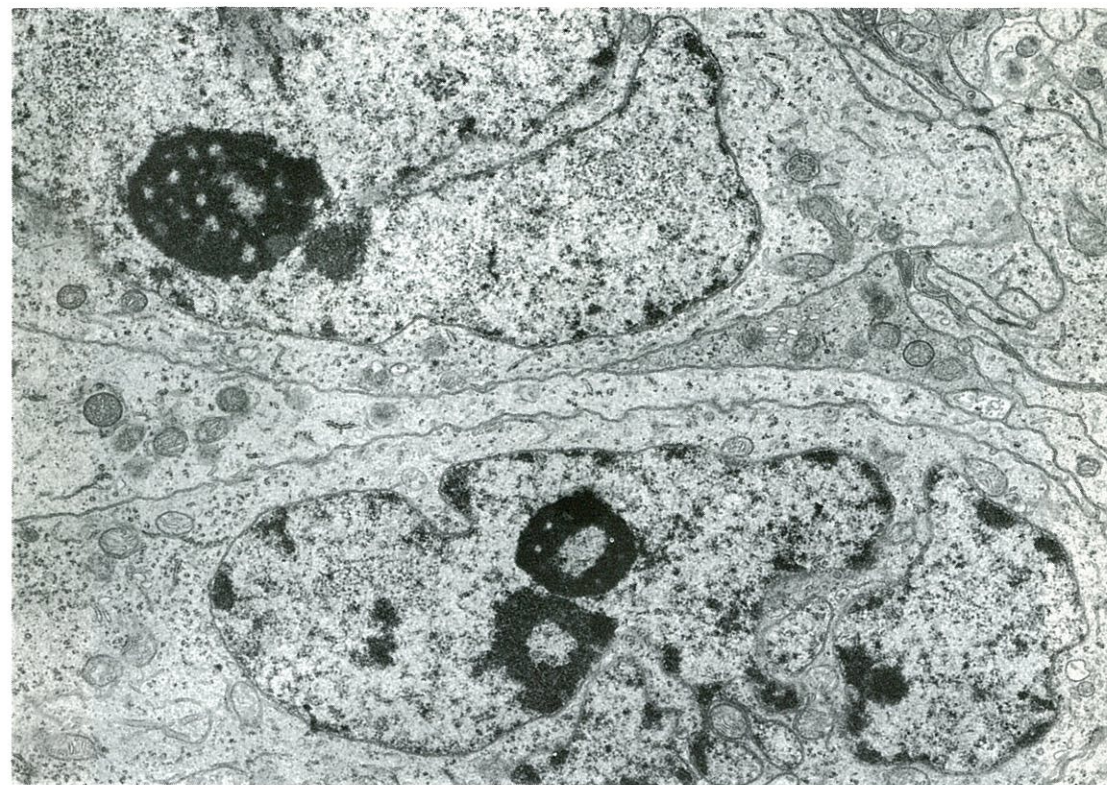


図2

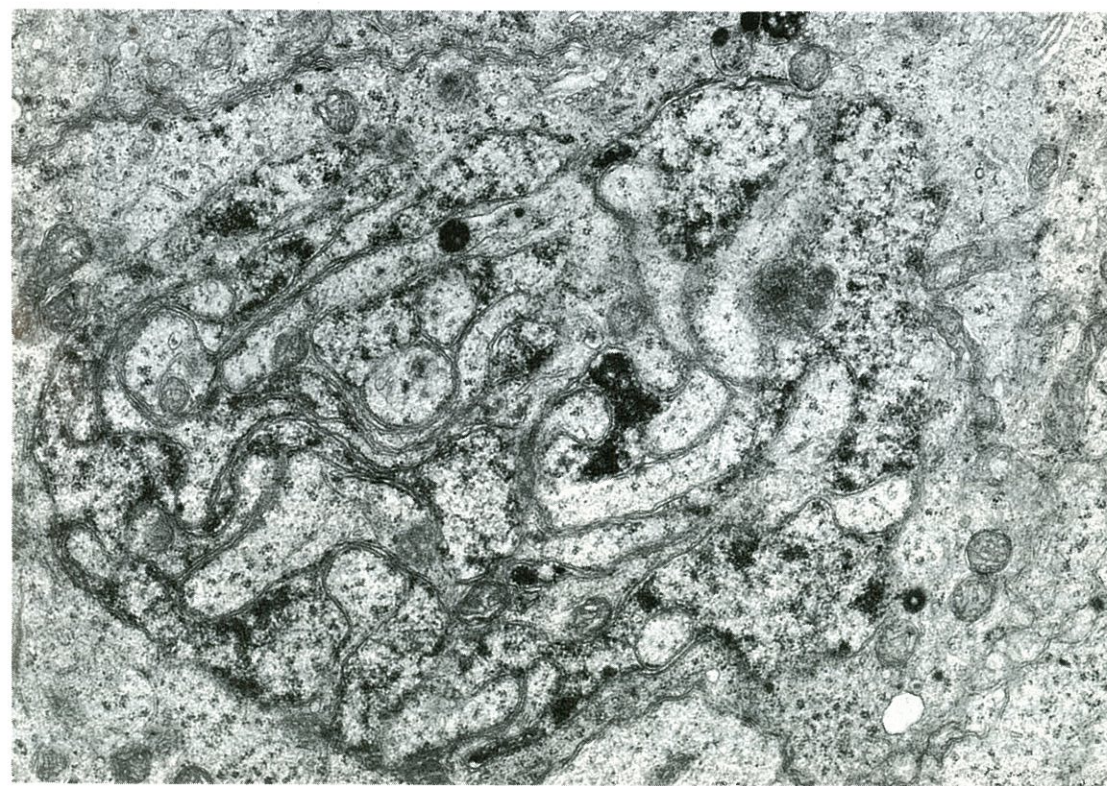


図3

化が認められた。5か月と8か月の細胞は24か月のものに比し、細胞質相互の境界がトレースしやすく、核は軽度のくびれこみ (invagination) をもつが、より円～楕円形に近く整っている (図2)。いっぽう、24か月の松果体細胞は多数の細胞質突起が複雑に絡みあって、後述する計測にあたって Area 8 が増加する。そしてその核の形態は、くびれが核膜全域に存在し、かつ深く、一見して“やせた”感じがある (図3)。また、ごく少数

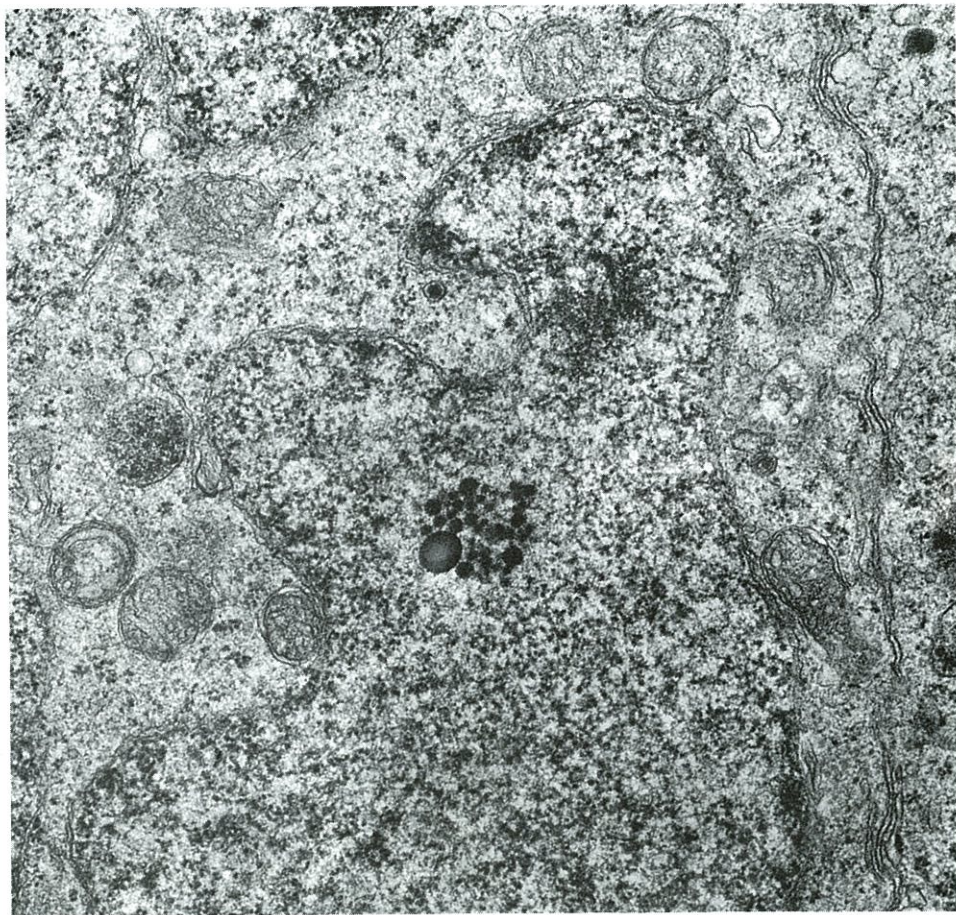


図4 核内への電子密な物質の沈着。24か月マウス。

の核内には脂肪様に見える電子密度の高い物質が沈着しているような所見 (図4) や、あるいは核膜の髄鞘様変化 (図5) などが観察され、著者が調べた範囲ではこれらは成書<sup>21)</sup>に記載がないものであった。

松果体細胞の細胞質に存在する高電子密度の粒状物質、いわゆるリポフスチン (age pigment) は、他臓器において見られるものと形態学的に差異はなく、14～18か月ごろから出現し、24か月においては顕著な存在とな

った (図6)。リポフスチンは、電顕では1層の膜に囲まれ、灰白のすりガラス様の基質と、そのなかの黒色粒状物質の凝集した部分よりなる。前者は脂質滴 (lipid droplet) と形態上違いはなく、それ単独でも存在するが、加齢後は後者の黒色の濃い部分が増加する。

細胞質に散在する直径約 110 nm の有芯小胞 (dense core vesicle) は、加齢に伴なってその数が著減するようには見えず、24か月においてもある程度視野を選べば小

胞が集まっている領域が観察できた (図7)。

“9+0”型繊毛 (cilium) は3か月齢に多く、マウスでは加齢後も稀ならず観察された。細胞質中の rootlet fiber (microtubular sheaves) は、約 70 nm の間隔の横紋を示す直線状あるいは彎曲した繊維束構造であり、その由来については cilia の基底体の付属物とされており<sup>12)</sup>、事実今回の観察にさいしても“9+0”型繊毛、ゴルジ装置としばしば近接して存在していた (図8)。この繊維

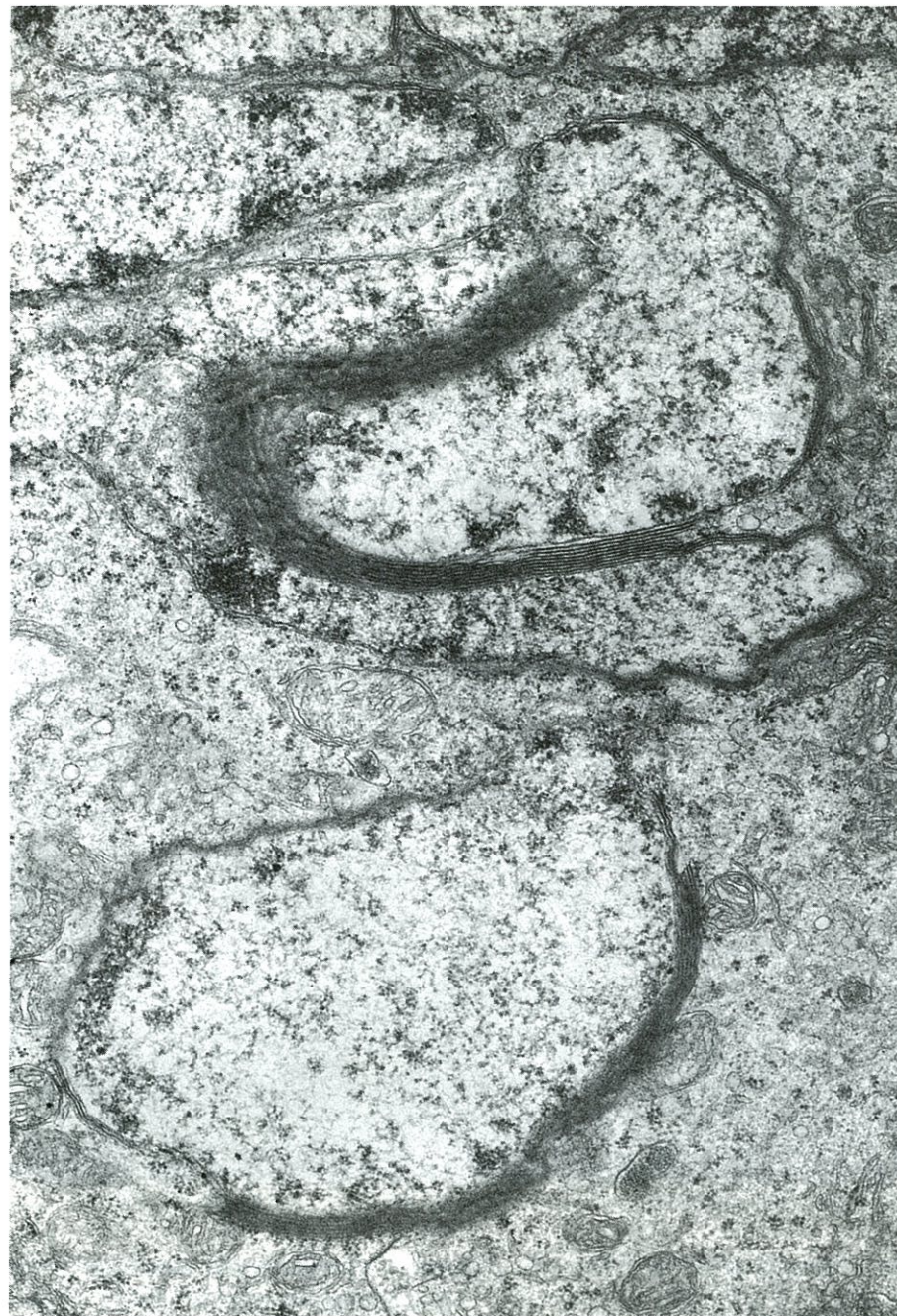


図5 核膜が層状に重なり重なり、髄鞘のように見えたる所見。24か月マウス松果体実質細胞 (原倍率 ×12,000)。

状構造は、3か月のマウスにおいて最も数多く、以降加齢とともに数が減少するが、24か月においても消失することはなかった。

24か月マウスにおいては、グリアフィラメントと思われる微細な繊維を細胞質に豊富に入れた細胞 (astrocyte?) を観察したが、この細胞にもリポフスチンが多数認められた (図9)。この細胞は、前述した小型の間質

細胞とは形態および細胞質の電子密度 (background) が異なっていた。

### 3. マウス松果体の加齢変化—形態計測—

図10は、各マウスの測定画面上の松果体実質細胞の核と細胞質の面積をそれぞれ合計し、その核:細胞質比 (N/C) と核:[細胞質-核]比 (N/C-N) を算出したさいの加齢に伴なう変化を示す。前者は  $\sum \text{area } 2 / \sum [\text{area}$

1+area 8] である。N:C 比および N:[C-N] 比は、低下の傾向を示すが、若い月齢群の偏差が大きく有意の差とはならない。

図11は、画像上で核を有する松果体実質細胞のみについて、その核と細胞質（傍核領域）の面積の平均値の変化を示す。各マウスごとに有核細胞約30~50個を計測し、その値の平均を求め、さらにそれをもとに各群の平均と標準誤差を算出して表示した。その結果、核および細胞質の大きさは、8か月と24か月の間で有意の差となった ( $P < 0.05$ )。すなわち、核周囲の細胞質の大きさは、5か月から13か月の間に拡大（肥大）し、さらに加

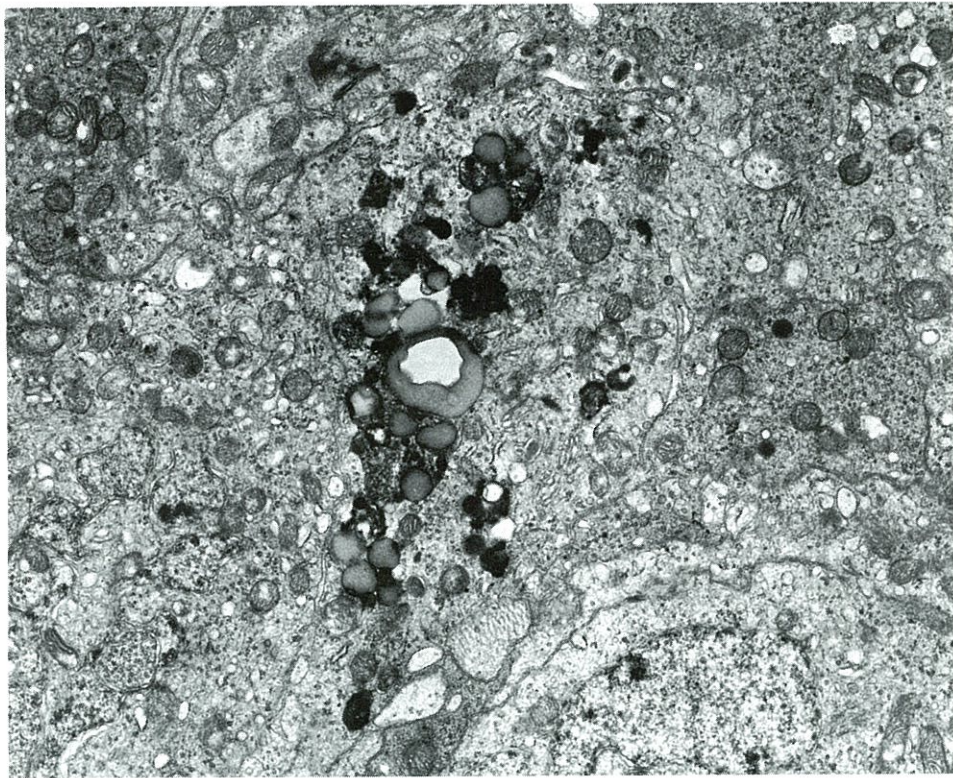


図6 松果体実質細胞内のリポフスチン沈着。24か月マウス（原倍率 ×5,000）。

齢が進むと縮小した水準となった。

### III. 考 按

一般に松果体は「魂の座」（デカルト）としてその存在が知られていたが、近代的な生理生化学の進歩に伴ってその生体時計機能や性腺抑制作用などを指向した具体的な研究がなされてきている。加齢に伴う松果体の機能と形態の変化についても、動物実験とヒト剖検材料の検索に基づいて、すでにいくつかの報告がなされている。

今回の成績によれば、松果体実質細胞の主として傍核領域からなる細胞質部の面積（area 2 を中を含む area 1）が、young adult および adult の時期に該当する5か月から13か月ほどの間に拡大（肥大）する。これは、その時期に松果体細胞の機能がたかまることを示唆し、生殖行動を中心とする生体の諸活動が活発化しているこの時期に、性腺、副腎皮質、甲状腺などに対する生理的抑制作用をもつ松果体も肥大（hypertrophy）することによってその機能をたかめると考えられる。すなわち、このようにして松果体と各種内分泌器の間の機能的バランスが保たれているのだとすれば、生体制御の観点から

見ても合目的であろう。Bostelmann (1969) は、ラット松果体細胞が思春期以降大型化し、ミトコンドリア、滑面小胞体、リボゾーム、ゴルジ器が増加すると報告しており、性成熟後の生理機能の変化と形態学的に認められるアーキテクチャの変化を結びつけて考えるのにさほどの無理はないと考えられる。

マウスの14か月齢後は、核周囲の細胞質はより縮小した水準になり、いっぽう細胞質突起の複雑に絡みあった領域（area 8）はかえって増加し、ゆえに図10に示すように核：細胞質比は低下の傾向を示すのであろう。



図7 松果体実質細胞内の有芯小胞。24か月マウス（原倍率 ×10,000）。

Cassano ら (1961) もラット松果体細胞の N/C 値は加齢により低下すると報告している。齧歯類松果体細胞はその細胞質突起 (cytoplasmic process) を複雑に絡み合わせており、同一細胞の細胞質に占める傍核領域と突起部の間の比率は加齢により微妙に変化しているのかもしれない。

核の形態は、加齢に伴ない深く複雑なくびれこみを示すようになり、今回の計測では8か月から24か月にかけ核面積の減少が有意となった。ただし、数値上は減少傾向があるが、図3に示すような不規則な形態をとるた

めの測定上の誤差が入っていることも予想される。このくびれこみの増加は代謝活性の変化を反映しているとの見方 (Johnson, 1980) はもっともであるが、厳密には形態学以外の手法を用いた検索を待つ必要がある。松果体細胞の核のくびれこみが加齢とともに増える点については Johnson (1980) によって、また他の神経系細胞についての同様の所見については Field と Peat (1971) によってすでに報告がある。

個体発生を終了した後の松果体細胞の有糸分裂活性については、一般にきわめて低いものと考えられており、

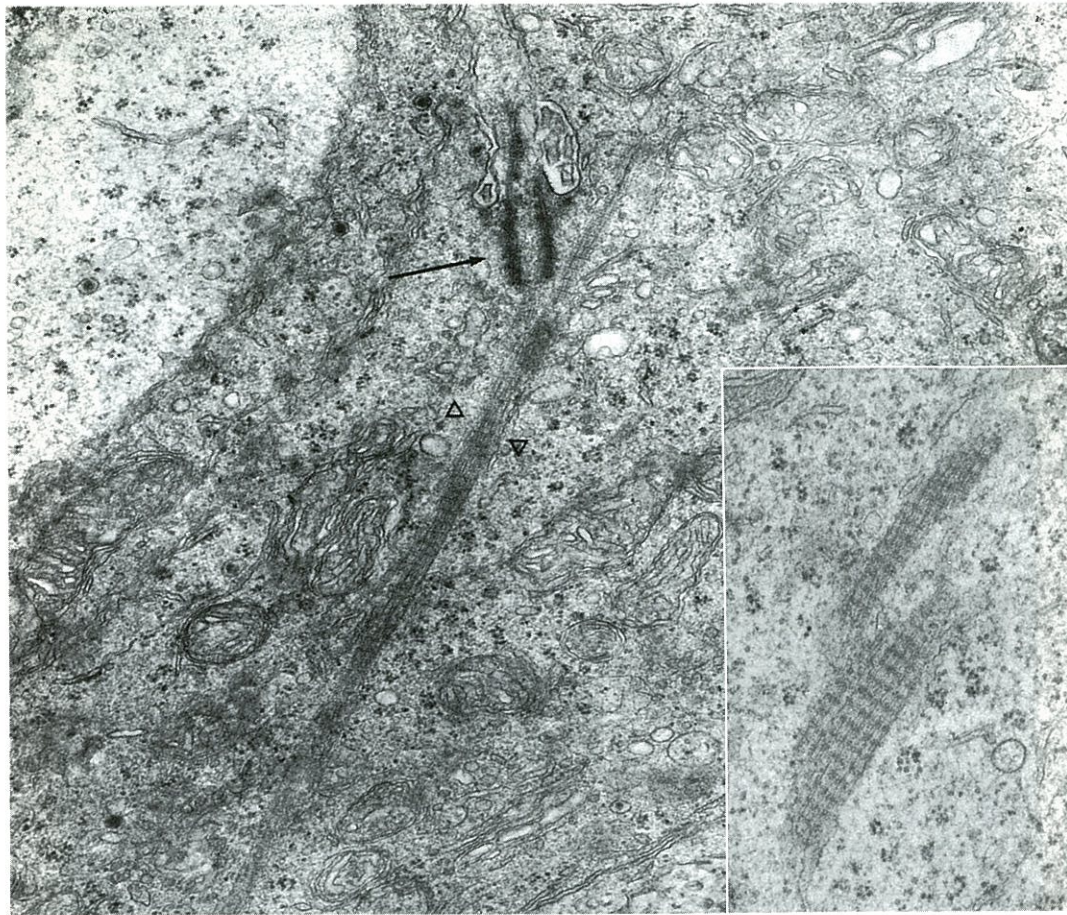


図8 松果体実質細胞中の“9+0”型繊毛(↑)と rootlet fiber (▷ ◁)。24か月マウス(原倍率 ×12,000)。挿入は、他部位での rootlet fiber の拡大であり、70 nm 間隔での横紋を示す。

16週のマウスを用いた定量的観察によれば、mitotic index は 0.008 (metaphase & anaphase/1,000 cells) で、コルヒチン処理後は 0.098 に上昇したとの報告がある(Quay ら, 1957a)。また、<sup>3</sup>H-thymidine の取込みも出生直後から漸次低下していく(Wallace, 1969)。今回の検索では、再構成した画像の上で1,037個の有核松果体細胞を観察したが、はっきりした有糸分裂像には遭遇しなかった。松果体の機能に影響を与える各種の照明条件においても、核の大きさは有意に変化しないとの成績もあり(Quay, 1963)、通常松果体細胞の核の代謝活性は安定した、“facultative proliferative”な状態にあると考えられる。

加齢と関連した報告としては、ラットの核の大きさが age-dependent であるとしたものがあり、それによれば1,000日齢ラットの松果体細胞の核の大きさは190日齢ラットのそれに比して顕著に大きかったという(Cassano

ら, 1961)。今回の観察によれば、加齢に伴って核のくびれこみが高度になっているにもかかわらず、計測された面積は比較的一定であったが、もし核の外周の輪郭のみを見れば核の大きさが増大するように見える(とくに光学顕微鏡では)可能性も確かにある。

細胞質の脂肪および色素(リポフスチン)は加齢に伴ってはっきりと増加した。ヒト松果体では、リポフスチン色素は思春期以降現われ、加齢とともに増えるとされる(Vollrath, 1981)。その他、馬・豚・羊(Mikami, 1951)、ラット(Bostelmann, 1965; Bondareff, 1965)などでも松果体へのリポフスチンの出現が記載されている。また、脂肪(lipid content)自体もヒト松果体では age-dependent であるとの報告がある(Quay, 1957b, c)。リポフスチンの分布については、動物の種類、脳内における部位、あるいは病的過程の有無などにより違いがあるとされるが、加齢後のマウス松果体のリポフスチ

ンの量は比較的多いものと思われる。

松果体の産生分泌する生理活性物質であるメラトニンは、その含有量および合成酵素活性、とくに serotonin N-acetyltransferase (NAT) 活性に、夜高く昼低いという顕著な日周変動があり<sup>6)</sup>、それらの指標の加齢に伴う変化についても近年報告があいついでいる。Reiter らは、月齢2か月と18か月の雌シリアハムスターの松果体

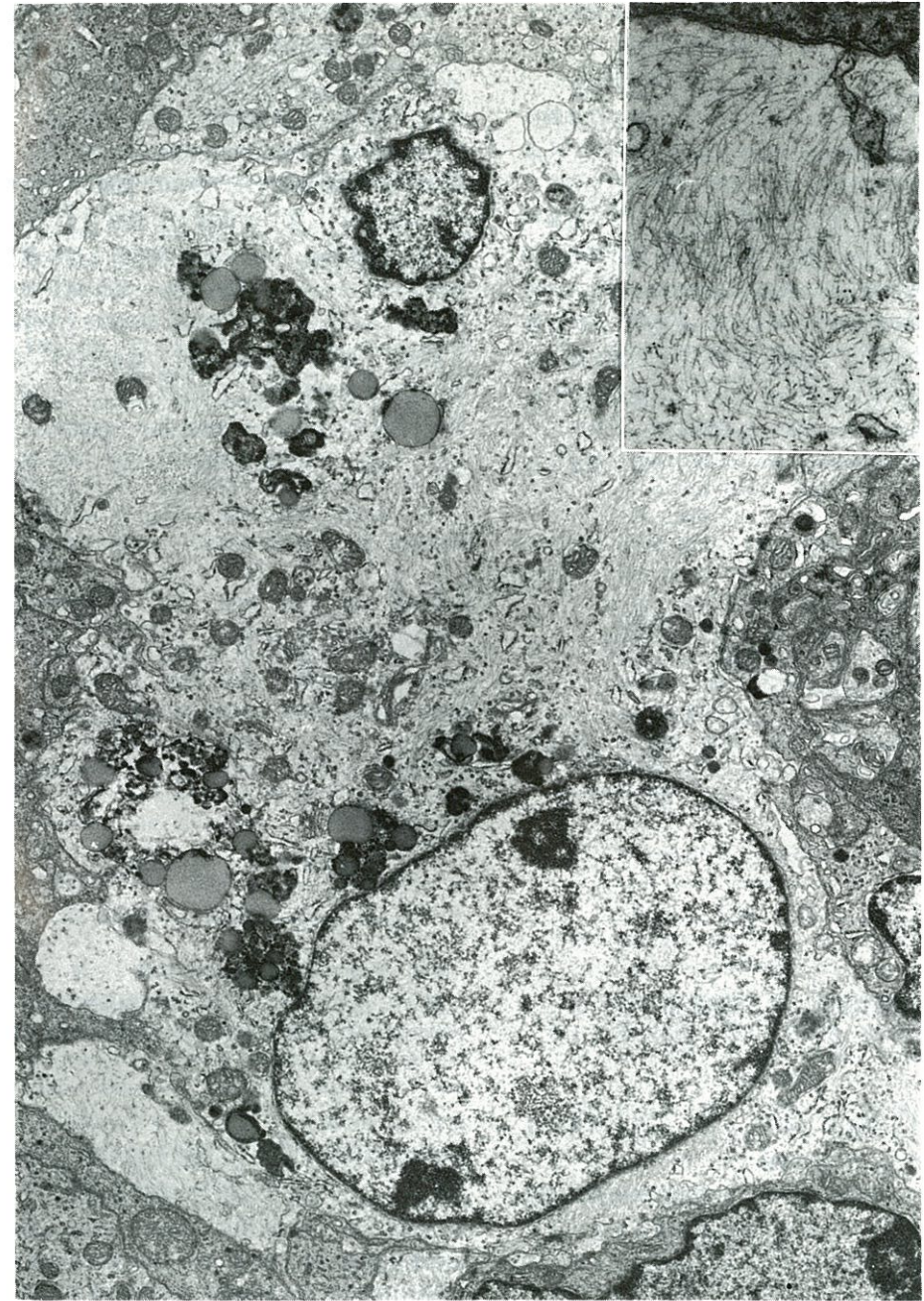


図9 24か月マウス松果体細胞において観察された、繊細なフィラメントを充満した稀な細胞。リポフスチンを多数持つ。挿入は細胞質の拡大を示す。

のメラトニン含有量の24時間リズムを測り、その結果として、2か月齢では夜昼8倍の変化があったが、18か月齢では夜間における上昇が欠如していたことを報告している。なおそのさいもメラトニン含有量の昼間値(baseline)については、加齢に伴う低下は有意ではなかったという。彼らは同様の結果を雌ラットについても報告している(Reiter ら, 1980, 1981)。これは、松果体の

ホルモン産生能力が加齢に伴ない低下することを支持する報告であるが、他方各種の酵素活性は加齢に伴ない低下しないというヒトに関する成績 (Wurtman ら, 1964) が以前は注目されたことがあり、一般には加齢により劇的に活性が低下するという考え方についていくぶん抵抗もあると思われる。

電子顕微鏡的には、松果体細胞中にはホルモン分泌や伝達物質 (transmitter) 放出に関与する内分泌および神経内分泌系微細構造物が数種ある。そのうち今回の実験で選んだ正午の時点のマウスにもっとも目立つ直径 110 nm の有芯小胞は、加齢に伴ないむしろ数が増えているような印象があり、24か月においても観察するのにさして苦労はなかった。Allen ら (1982) も、“おそらく分泌果粒と思われる dense core vesicle” の数は増加する

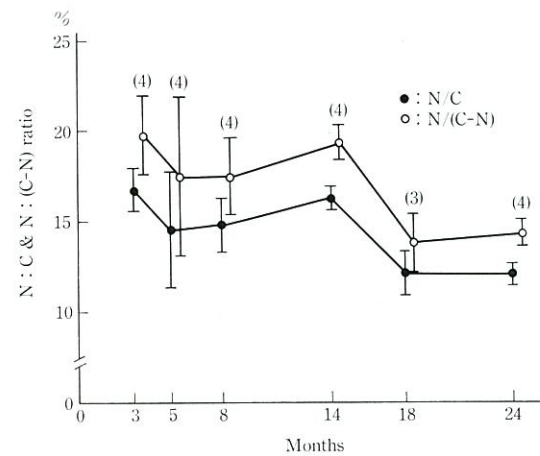


図 10 松果体実質細胞の核：細胞質比 (N/C) および核：[細胞質-核] 比 (N/C-N) の加齢に伴ない変化。

と記載しており、直径など明らかでないが同じ所見を見ていると思われる。今回の実験では、正午近くのマウスを使ったため日周変動のパターンの変化については判断できないが、メラトニン産生・分泌の機構のあるステップを反映している可能性はある。もし老化により夜間メラトニン含有量が上昇しなくなるとしたら、そこには、1) 神経伝達物質にたいする松果体細胞の膜の反応性の低下 (receptor の欠陥)、2) メラトニン合成前駆体の欠如、3) 合成酵素の活性低下、4) メラトニン放出の障害など多くの機序が想定でき、機能的にメラトニンの量が減少する一方で、形態上分泌果粒の数が増加することもありえぬことではないだろう。果粒の数の計量は、納得できる方法が考え出せなかったため、今回は施行しなかった。

哺乳類松果体細胞には、しばしば sensory cilia が認められ、電子顕微鏡的に特有の“9+0”型の軸糸配列を呈する<sup>4,11,20</sup>。この構造物の存在は、シナプスリボンとともに、哺乳類の松果体細胞が photoreceptor cell 由来であることを示す証拠の一つに挙げられている。マウス松果体の電子顕微鏡像では、“9+0”型繊毛, rootlet fiber, ゴルジ装置がしばしば近接して観察された (図 8)。“9+0”型繊毛は、ラットでは加齢とともに減るとされるが<sup>23</sup>、マウスでは加齢後もさほど数が減少するようには見えなかった。また、rootlet fiber は3か月齢において最も多く見られ、加齢とともに減少するが、24か月においてもなお消失することはなかった。ひとたび rootlet fiber が形成された後、加齢によりその数がいかに変化するかについての定量的実験はまだない<sup>21</sup>。哺乳類松果

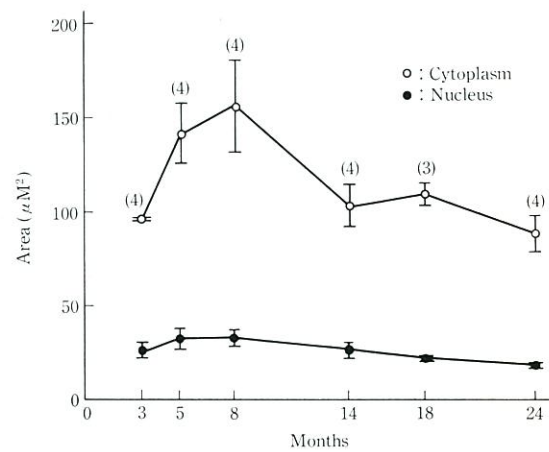


図 11 松果体実質の、核を含む細胞質部について、その核および細胞質の大きさの加齢に伴ない変化を示す。

体のこれらの構造が、はたして下等脊椎動物における光受容細胞の外節を形成する過程を遺残的に示すにすぎないのか、あるいはいまだ有用な機能を保持しているのか不明であるが、24か月齢のマウスでも相当な数が残っている像を観察していると、むしろ“遺残”とは何をもって判断しうるのかに懐疑的にならざるをえない。

#### 文 献

- Allen, D.J., Didio, L.J.A., Gentry, E.R., Ohtani, O.: The aged rat pineal gland as revealed in SEM and TEM. *Age*, 5: 119-126, 1982.
- Bondareff, W.: Electron microscopic study of the pineal body in aged rats. *J. Geront.*, 20: 321-327, 1965.

- Bostelmann, W.: Submikroskopische und enzymhistochemische Veränderungen der Ratten-zirbeldrüse während der Pubertät. *Acta biol. med. germ.*, 22: 151-157, 1969.
- Bucana, D., Nadakavukaren, M.J., and Frehn, J.L.: Novel features of hamster pinealocyte ultrastructure. *Tissue and Cell*, 6: 85-93, 1974.
- Cassano, C., Torsoli, A., Peruzzi, A.D., and De Martino, C.: Studi su l'epifisi. *Indagini nell'animale da esperimento e nell'uomo. Folia endocr. (Pisa)*, 14: 755-790, 1961.
- Deguchi, T., and Axelrod, J.: Control of circadian change of serotonin N-acetyltransferase activity in pineal organ by the beta-adrenergic receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 69: 2574-2550, 1972.
- Field, E.J., and Peat, A.: Intranuclear inclusions in neurons and glia. A study in the aging mouse. *Gerontologia*, 17: 129-138, 1971.
- Johnson, J.E. Jr.: Fine structural effects of hypophysectomy on the aging rat pineal gland. *Gerontology*, 26: 206-216, 1980.
- Johnson, J.E. Jr.: Fine structural alterations in the aging rat pineal gland. *Exp. Aging Res.*, 6: 189-211, 1980.
- Kappers, J.A.: The development, topographical relations and innervation of the epiphysis cerebri in the albino rat. *Z. Zellforsch.*, 52: 163-215, 1960.
- Karasek, M.: The cilia in the white rat pineal gland. *J. Microscopic*, 9: 1103-1104, 1970.
- 林 槐三：繊毛の微細構造とその形成。細胞, 4: 2-16, 1972.
- Mikami, S.: Cytological and histochemical studies of the pineal bodies of domestic animals. *Tohoku J. Agricult. Res.*, 2: 41-48, 1951.
- Reiter, R.J., Richardson, B.A., Johnson, L.Y., Ferguson, B.N., and Dinh, D.T.: Pineal melatonin rhythm: Reduction in aging syrian hamsters. *Science*, 210: 1372-1373, 1980.
- Reiter, R.J., Craft, C.M., Johnson, J.E. Jr., King, T.S., Richardson, B.A., Vaughan, G.M., Vaughan, M.K.: Age-associated reduction in nocturnal pineal melatonin levels in female rats. *Endocrinology*, 109: 1295-1297, 1981.
- Quay, W.B., and Levine, B.E.: Pineal growth and mitotic activity in the rat and the effect of colchicine and sex hormone. *Anat. Rec.*, 129: 65-77, 1957a.
- Quay, W.B.: Cytochemistry of pineal lipids in rat and man and their changes with age. *Anat. Rec.*, 127: 351, 1957b.
- Quay, W.B.: Cytochemistry of pineal lipids in rat and man. *J. Histochem. Cytochem.*, 5: 145-153, 1957c.
- Quay, W.B.: Cytologic and metabolic parameters of pineal inhibition by continuous light in the rat (*Rattus norvegicus*). *Z. Zellforsch.*, 60: 479-490, 1963.
- Studnička, F.K.: Parietalorgane. In *Lehrbuch der Vergleichenden mikroskopischen Anatomie des Wirbeltiere. Teil V.A.*, ed. by Oettel, Jena, Fischer, 1905.
- Vollrath, L.: The pineal organ. *Handbuch der mikroskopischen Anatomie der Menschen. VI/7*, Springer-Verlag, Berlin, 1981.
- Wallace, R.B., Altmann, J., and Das, G.D.: An autoradiographic and morphological investigation of the postnatal development of the pineal body. *Amer. J. Anat.*, 126: 175-183, 1969.
- Wolfe, D.E.: The epiphyseal cell: an electron-microscopic study of its intercellular relationships and intracellular morphology in the pineal body of the albino rat. In *Progress in Brain Research*, vol. 10, ed. by Kappers, J.A. and Schade, J.P., Elsevier, Amsterdam, 1965, pp. 332-386.
- Wright, B.E., and Davison, P.F.: Mechanisms of development and aging (Guest editorial). *Mech. Aging Dev.*, 12: 213-219, 1980.
- Wurtman, R.J., Axelrod, J., and Barchas, J.D.: Age and enzyme activity in the human pineal. *J. Clin. Endocr.*, 24: 299-301, 1964.
- Zimmerman, B.L., and Tso, M.O.: Morphologic evidence of photoreceptor differentiation of pinealocytes in the neonatal rat. *J. Cell Biol.*, 66: 60-75, 1975.
- 齋止勝磨, 森 直: 松果体の系統発生。医学のあゆみ, 94: 227-239, 1975.
- 和氣健二郎: 松果体—その系統発生的考察—。神経研究の進歩, 23: 762-772, 1979.

#### Summary

Age-related changes of mouse pinealocytes: Electron microscopy and morphometry

Akio Hasegawa, M.D.\*

An electron microscopic and morphometrical study of the pineal parenchymal cells (pinealocytes) in 3, 5, 8, 14, 18, 24-month-old male mice demonstrated the following results;

\* Department of Clinical Pathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology (research fellow), 35-2 Sakae-chō, Itabashi-ku Tokyo, 173 Japan.

1) An increase of nuclear invaginations in older mice.

2) An increase of interdigitations of cytoplasmic processes, resulting in irregularity of the cytoplasmic outlines.

3) A prominent increase in number of age pigments (so-called "lipofuscin") in 24-month-old mice.

4) A tendency of decrease in nuclear : cyto-

plasmic ratios in the aging process.

5) A significant decrease in transectional areas of perinuclear cytoplasm between 8 months and 24 months ( $p < 0.05$ ).

These results indicate that the pinealocytes show hypertrophy during the young adult and adult life (5 to 13 months), and also show some typical age-associated findings in the aging mice.

(Received: November 7, 1983)