

Fine StruCture, Origin, and Distribution Density of the Autonomic Nerve Endings in the Thyroid Gland of the Mouse

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7761

マウスの甲状腺内の自律神経終末の微構造, 由来, および分布密度

金沢大学医学部解剖学第一講座 (主任: 本陣良平教授)

加 茂 淳

(昭和59年12月28日受付)

マウスの甲状腺内の自律神経終末の微構造, 由来, および分布密度を, 光顕ならびに電顕観察によって研究した。無髄神経線維は, 甲状腺内で, 濾胞間神経叢および動脈周囲神経叢を形成する。組織化学的検索によると, 正常な神経支配下にある甲状腺の濾胞間ならびに動脈周囲神経叢は, 共にカテコールアミン陽性の瘤状線維と, アセチルコリンエステラーゼ活性陽性の瘤状線維を含んでいる。カテコールアミン陽性線維の大部分は, 上頸神経節切除後に消失する。これに対し, 腺の尾側部に分布するカテコールアミン陽性線維の一部は, 中頸および星状神経節切除後に消失する。アセチルコリンエステラーゼ活性陽性線維のすべてが, 傍甲状腺神経節切除後に消失する。しかるに, アセチルコリンエステラーゼ活性陽性線維の少数が, 上喉頭神経切断後に消失する。電顕観察によって, 無髄神経線維の軸索の瘤状部は, 多数のシナプス小胞を含む軸索の腫大部であることが判明した。軸索腫大部は, 局所的に Schwann 細胞鞘を欠き, 濾胞の腺細胞や動脈の平滑筋細胞に対し, 幅 0.1 から 1.0 μm の比較的広い距離をへだてられて面する遠距離シナプスである。腫大部は 2 型に区分される。すなわち, 小顆粒性シナプス小胞を有する I 型シナプス終末と, 無顆粒性シナプス小胞を有する II 型シナプス終末とである。I 型の大部分は上頸神経節切除後に変性に陥る。これに対し, 腺の尾側部に分布する I 型の一部は, 中頸および星状神経節切除後に変性する。また II 型のすべてが傍甲状腺神経節切除後に変性に陥り, II 型の少数が上喉頭神経切断後に変性に陥る。以上の知見は, I 型が上頸神経節・中頸神経節・星状神経節に由来するアドレナリン作動性神経線維のシナプス終末であり, II 型が傍甲状腺神経節および迷走神経節に由来するコリン作動性神経線維のシナプス終末であることを示している。I 型と II 型の比は, 濾胞間神経叢中では 3 : 7 であり, 動脈周囲神経叢中では 7 : 3 であった。傍甲状腺神経節中の神経終末は, 強いアセチルコリンエステラーゼ活性を示し, 多数の無顆粒性シナプス小胞を有する。この終末は軸索細胞体シナプスあるいは軸索樹状突起シナプスの形の密接シナプスである。この終末は迷走神経核に由来する節前性のコリン作動性神経線維の終末である。

Key words thyroid gland, adrenergic nerve fiber, cholinergic nerve fiber, parathyroid ganglion, mouse

前世紀から今世紀の初期にかけて, 甲状腺機能亢進症の患者に, しばしば眼球突出が合併し, 頸部交感神経を刺激すると, 眼球突出がおこることから, 甲状腺の機能が交感神経によって支配されると主張された。しかし, 頸部交感神経幹に対する電気刺激あるいは切断による生理学的実験結果は, 交感神経による甲状腺の分泌調節を肯定する Rahe ら¹⁾, Cannon ら²⁾⁻⁵⁾, Heney⁶⁾⁷⁾らと, これに反して交感神経の分泌調節を否

定する Wiener⁸⁾, Van Dyke⁹⁾, Crawford ら¹⁰⁾, Vogt¹¹⁾らとが対立し, 意見の一致を見るに到らなかった。一方, 副交感神経の甲状腺に対する作用も, 迷走神経の電気刺激あるいは切断による生理学的実験によって検索されたが, その結果も, 副交感神経による甲状腺分泌調節を肯定する Rahe ら¹⁾と, これを否定する Wiener⁸⁾, Crawford ら¹⁰⁾とが鋭く対立した。

その後, 下垂体から分泌される甲状腺刺激ホルモン

Abbreviations: FGS, formaldehyde-glutaraldehyde-sucrose; Type I, Type I synaptic nerve ending; Type II, Type II synaptic nerve ending.

が、甲状腺の機能調節に重要な役割を演じていることが、Thurston¹²⁾、De Robertis¹³⁾、Gersh¹⁴⁾、Dziemian¹⁵⁾らによって明らかにされると、Pieper¹⁶⁾、Friedgood¹⁷⁾、Brock¹⁸⁾の報告に見られるように、学界において一時期、甲状腺に対する神経の作用を全く否定する見解が優位に立つに到った。しかし Söderberg¹⁹⁾²⁰⁾、Ishii²¹⁾は、甲状腺刺激ホルモンの甲状腺に対する刺激作用に加うるに、なお甲状腺に対して神経支配の存在することを主張して譲らなかった。

Ericson²²⁾と Melander²³⁾は、多量のサイロキシンを投与して甲状腺刺激ホルモンの影響を除外した条件下で、各種の交感神経作動薬物が、甲状腺濾胞細胞のコロイド滴形成を促し、血中の放射性ヨウ素値を増加させることを明らかにした。また Yamashita²⁴⁾は、甲状腺の組織片を培養基中に取り出すことによって下垂体からの影響を除外し、この組織片にアセチルコリンを作用させると、組織片の環状3', 5'グアノシンリン酸 (cyclic 3,5-guanosine monophosphate) 含有量が増加することを証明した。これらの実験によって、甲状腺の機能調節における自律神経系の役割の重要性が、近年再認識されるようになった。

神経の構造的見地からする甲状腺の神経支配に関しては、古く von Cyon²⁵⁾、Rhinehart²⁶⁾、Nonidez²⁷⁾、Holmgren²⁸⁾によって、鍍銀法やメチレンブルー染色法による組織学的検索がなされ、甲状腺には、頸部交感神経幹、上喉頭神経、および反回神経から供給された神経線維が、濾胞間および動脈周囲に神経網を形成していることが知られている。近年、組織化学的方法を用いて、甲状腺の神経網に、カテコールアミン蛍光を示す神経線維が存在することが、Melander^{29)~32)}によって指摘され、またアセチルコリンエステラーゼ活性を示す神経線維の存在が、Amenta³³⁾と Van Sande³⁴⁾によって報告された。しかし、これら2種の神経線維の微構造、由来、および分布密度に関する詳細は、いまだ明確ではない。また、甲状腺内に神経節が存在することが、Peremeschko³⁵⁾、Nonidez³⁶⁾³⁷⁾、Ahfen³⁸⁾によって報告されているが、Andersson³⁹⁾、Rhinehart²⁶⁾、Holmgren²⁸⁾は、その存在を否定している。現在のところ、甲状腺の内部あるいはその近傍における神経節の存否すらも定見がなく、これの甲状腺神経支配に対する意義は全く不明といつてよい。

著者は、マウスの甲状腺に分布する神経の走路を明らかにするため、神経染色を施した連続切片を、再構築法によって検索した。ついで、腺内の神経要素の微構造を明らかにするため、神経染色、組織化学的方法、および電子顕微鏡観察によって検索した。さらに、甲

状腺を支配する神経線維の由来、走路、終末の特色を確認するため、各種の侵襲による神経変性実験を行った。

材料および方法

実験動物として、成熟した純系KH-1種マウス (*Mus wagneri* var. *albula*) を用い、以下に記するような各種の方法によって検索を実施した。

I. 光学顕微鏡による検索法

1. 実体顕微鏡による神経枝の観察

外部から甲状腺に入る各種神経枝の走行を、実体顕微鏡下に観察するため、マウスを背位に固定し、頸部の皮膚を切除し、注意深く甲状腺を露出し、組織を固定するとともに乾燥を防止するため、観察部に1%酢酸を塗布して、甲状腺に分布する神経枝の走行を観察記録した。

2. 神経線維軸索の走行の描画再構築法

甲状腺を、上頸神経節、迷走神経、喉頭、気管、およびこれらの背後にある組織と共に一括して取り出し、本陣写真銀法 (photographic silver staining)⁴⁰⁾によって15 μ mの連続切片とし、各切片における神経枝の位置を紙上に投影記録し、描画再構築法によって、外部から甲状腺に到る神経枝の走路を追跡するとともに、甲状腺内における神経線維軸索の分布と終末を検索した。この鍍銀法によると、神経線維の軸索が、黒色ないし褐色に特異的に染色される。

3. 神経髄鞘染色法

有髄神経線維の髄鞘の染色は、オスミウム髄鞘染色法⁴¹⁾によった。この方法によると、髄鞘は黒色に染色される。

II. 組織化学的検索法

1. カテコールアミン蛍光検索

Furness⁴²⁾のFaglu法のNakamura⁴³⁾による改良法であるホルムアルデヒド・グルタルアルデヒド・シュークロース (formaldehyde-glutaraldehyde-sucrose, FGS) 固定法によった。この方法によると、組織中のカテコールアミンは、黄緑色に輝いた蛍光を発する。同時に濾胞細胞内の水解小体が弱い黄色の蛍光を発するが、この蛍光はカテコールアミンの蛍光とは容易に識別できる。

2. アセチルコリンエステラーゼ活性検索

Karnovsky⁴⁴⁾のチオコリン法を改良したNakamura⁴⁵⁾によるルベア酸増強法 (rubeanic-acid-enhancement method) を使用した。この方法によると、アセチルコリンエステラーゼ活性陽性部位が、特異的に黒色に検出される。

III. 電子顕微鏡による検索法

腺内の神経終末部の電顕検索には、Tranzerら⁴⁾の重クロム酸固定法を用いた。この方法によると、神経組織中のカテコールアミン含有物が、きわめて電子密度大な物質として検出される。甲状腺の吻側、中央、および尾側の各部位から腺組織の薄片を採り、上記の固定法によって固定後、エタノール系列で脱水、エポック 812 に包埋、LKB 2088 ウルトロトームによって薄切片を作製、酢酸ウラニル・鉛二重染色法⁴⁾を施し、HU-12 型あるいは H-500 型電子顕微鏡によって写真撮影を行なった。電顕検索用の薄切片の作製と同時に、約 1 μm の切片を作り、大和⁴⁾の方法に従ってトルイジンブルー染色を施し、光顕観察による組織部位の同定に用いた。

IV. 神経線維二次変性実験法

甲状腺を支配する神経線維の起源と終末の検索を目的とする二次変性実験のため、チオペンタールの腹腔内注射 (0.1 mg/g) による麻酔下に、実体顕微鏡を用いて、次に記するような種々の神経切断あるいは神経節切除実験を行なった。手術後、16, 24 時間、2, 4, 7 日を経たマウスの、手術側の甲状腺葉の、吻側部・中央部・尾側部から、それぞれ腺組織の薄片を採り、以下正常なマウスの場合と同様に試料を処理し、術後の変化を検索した。また手術側の傍甲状腺神経節についても、同様に術後の変化を検索した。

1. 上頸神経節の切除

内頸動脈と頸長筋の間を広げて、上頸神経節を確認して、これを切除した。

2. 外頸動脈神経の切断

内頸動脈と頸長筋の間を広げて、上頸神経節を確認し、その尾内側部から発する外頸動脈神経を、その起始部で切断した。

3. 中頸神経節および星状神経節の切除

胸骨柄を正中で切断し、切断した部位を左右に広げて縦隔の前上部を露出させた後、まず鎖骨下動脈の腹側面に位置する中頸神経節を切除し、次に総頸動脈の起始部と頸長筋の間を広げ、胸管と頸長筋の間に位置する星状神経節を確認して、これを切除した。

4. 反回神経および上食道動脈神経末梢部の切断

気管の外側壁に沿って走る反回神経と、これに並行して走る上食道動脈神経の末梢部とを、上食道動脈と共に、胸骨柄の吻側の部位で切断した。

5. 傍甲状腺神経節切除および上食道動脈神経の切除

上喉頭神経が甲状腺の吻側端を横切る部位に存在する傍甲状腺神経節を切除した。本来は、この神経節のみを切除する実験を行いたかったのであるが、傍甲状腺神経節の切除の際に、すぐ近くを走る上食道動脈神

経を必ず傷つけるので、上記の神経節と神経を、実体顕微鏡下に確認して、同時に切除切断した。

6. 上喉頭神経の切断

上喉頭神経が迷走神経から分枝してまもない部位で、これを切断した。

成 績

1. 実体顕微鏡および光顕再構築法による所見

実体顕微鏡による観察、ならびに写真銀法を施した連続切片の光顕再構築観察によって、甲状腺周辺に分布する神経および神経節の走路と位置を追求した。その結果を図 1 に示す。

上頸神経節 (scg) は、長径約 2 mm、短径約 1 mm の

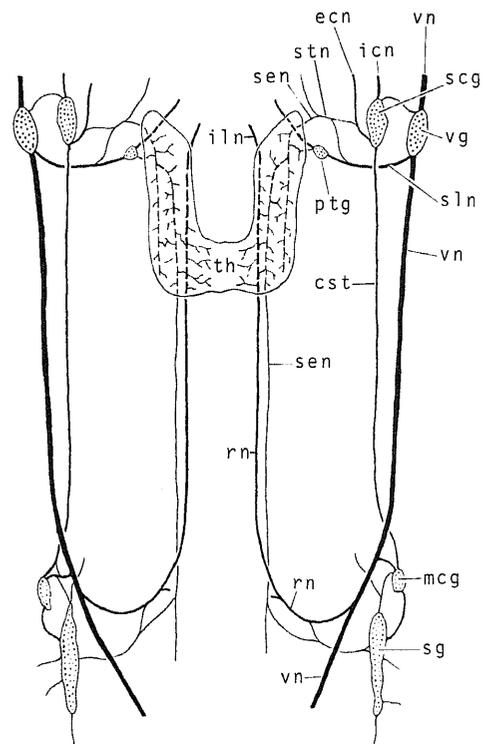


Fig. 1. Diagrammatic representation of the ventral view of the nerve branches supplied to the thyroid gland of the mouse. Symbols: cst, cervical sympathetic trunk; ecn, external carotid nerve; icn, internal carotid nerve; iln, inferior laryngeal nerve; mcg, middle cervical ganglion; ptg, parathyroid ganglion; rn, recurrent nerve; scg, superior cervical ganglion; sen, superior esophageal nerve; sg, stellate ganglion; sln, superior laryngeal nerve; stn, superior thyroid nerve; th, thyroid gland; vg, vagal ganglion; vn, vagus nerve.

紡錘形を呈し、内頸動脈起始部の背側壁に接して存在する。上頸神経節は、その尾側端で頸部交感神経幹(cst)を受け、内側へ外頸動脈神経(ecn)、吻側へ内頸動脈神経(icn)を出す。上頸神経節と迷走神経節(vg)との間に交通枝が存在する。外頸動脈神経は、その起始部の近くで上甲状腺動脈に伴行する上甲状腺動脈神経(stn)を出す。上甲状腺動脈神経は、上喉頭神経から交通枝を受けた後、上行咽頭動脈に伴行して吻側方へ走る上行咽頭動脈神経と、上食道動脈に伴行して尾側方へ走る上食道動脈神経(sen)とに分岐する。上食道動脈神経は、後に述べる傍甲状腺神経節(ptg)からの神経枝と合流した後、上食道動脈の枝である甲状腺に入る動脈枝に伴行する神経枝を出す。その後、上食道動脈神経は甲状腺の背側で、気管と食道の間を反回神経(rn)と並んで尾側方へ走る。この際上食道動脈神経(sen)は所々で甲状腺内へ神経枝を送り、また、反回神経との間に交通枝が存在する。上食道動脈神経は食道と気管へも枝を送りつつ、さらに尾側方向へ走り、胸腔に進入すると、星状神経節からの交通枝を受け、心臓と気管支へ神経枝を送る。

中頸神経節(mcg)は、左側のものが径約0.3mmの球形を呈し、右側のものが長径1mm、短径0.4mmの紡錘形を呈し、いずれも交感神経幹が鎖骨下動脈の腹側を横切る部位に存在する。中頸神経節と迷走神経(vn)との間に交通枝が存在する。

星状神経節(sg)は、長径3mm、短径1mmの紡錘形を呈し、鎖骨下動脈の背側に位置する。星状神経節と中頸神経節とを結ぶ節間枝は、ヒトの場合と同様に鎖骨下ワナを作り、鎖骨下動脈の吻側を通るものと、尾側を通るものとがあり、前者は後者より細い。星状神経節は、迷走神経幹(vn)、反回神経、および上食道動脈神経に、それぞれ交通枝を送る。また星状神経節と、第7・8頸神経および第1・2胸神経との間に、交通枝が存在する。

ヒトの場合と異なり、マウスの迷走神経には上・下2個の神経節が無くて、1個の神経節が存在する。これを迷走神経節(vagal ganglion, vg)と呼ぶ。迷走神経節は径約1.5mmの球形を呈し、頸静脈孔の外頭蓋底側に位置する。迷走神経節はその吻側端で神経根を受け、尾側端から迷走神経(vn)を出す。前述したように、迷走神経節と上頸神経節との間に交通枝が存在する。迷走神経は迷走神経節からの起始部で上喉頭神経を分枝する。

上喉頭神経(sln)は内側へ走り、頸部交感神経幹の背側を横切った後、上甲状腺動脈神経へ交通枝を送る。その後、上喉頭神経は甲状腺の吻側端の背側を横切って喉頭へ走る。

傍甲状腺神経節(parathyroid ganglion, ptg)は、長径120 μ m、短径60 μ mの紡錘形を呈し、上喉頭神経が甲状腺の吻側端を横切る部位に、甲状腺に密接する上喉頭神経の小結節として存在する。すでに述べたように、傍甲状腺神経節から上食道動脈神経へ短い交通枝が出る。この交通枝の中ならびに上喉頭神経の神経束の中に、しばしば神経細胞が単独あるいは数個集まって存在している。

迷走神経(vn)は上喉頭神経を分枝した後尾側方へ走り、すでに述べたように中頸神経節と交通枝によって結合され、この交通枝よりやや尾側で反回神経(rn)を分枝する。反回神経は、左側では大動脈弓、右側では鎖骨下動脈の尾側を回って、これらの背側へ出て、吻側方向へ進む。この際、反回神経は星状神経節から交通枝を受ける。その後、反回神経は食道と気管の間を吻側方向に走りつつ、所々で食道と気管へ枝を送り、甲状腺の背側を通って、下喉頭神経(iln)として喉頭に達する。反回神経は甲状腺の背側を通る際に、甲状腺へ数本の枝を出す。またすでに述べたように、上食道動脈神経(sen)との間に交通枝を形成する。

以上の所見から甲状腺に進入する神経枝を総括すると、次のようである。すなわち、甲状腺の左葉と右葉のそれぞれに、外頸動脈神経(ecn)の末梢枝であ上食道動脈神経(sen)、上喉頭神経(sln)中に存在する傍甲状腺神経節(ptg)から腺に到る神経枝、および反回神経(rn)、交通枝を介して星状神経節および中頸神経節から発する神経線維を含む)の枝が進入する。

2. 写真銀法および髄鞘染色法による所見

1) 甲状腺内の神経網

甲状腺に進入する前記の神経から分かれた末梢の神経枝は、いずれも無髄神経線維のみからなり、髄鞘染色法を行なったが、甲状腺内に無髄神経線維は認められなかった。無髄神経線維からなる神経枝は、単独または動脈に伴行して分枝と吻合を重ねつつ腺内に広がり、甲状腺濾胞間ならびに動脈壁周囲に、細い神経束からなる神経網を形成する。これらを濾胞間神経網および動脈周囲神経網と呼ぶ。これらの神経網の細い神経束の中を走る無髄神経線維の軸索は、所々で瘤状の腫大を形成している(写真1)。

2) 傍甲状腺神経節

傍甲状腺神経節は、薄い神経周膜に包まれ、径15~30 μ mの多数の多極神経細胞を保有する。写真銀法で染色すると、神経細胞はすべて淡黄褐色に染まり、いわゆる嫌銀性細胞⁴⁹⁾に属する。消化管の筋層間神経叢にその存在が報告されている銀親和性の大きいいわゆる好銀性細胞⁴⁹⁾は、傍甲状腺神経節の中には見いだされなかった。神経細胞の間には、多数の無髄神経線維

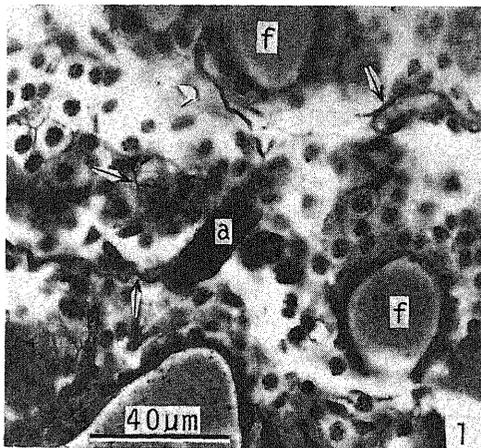


Photo 1. Fine nerve bundles (arrows) of unmyelinated nerve fibers located among the glandular follicles (f) and around the artery (a) of a normally innervated thyroid gland. Photographic silver staining, $\times 480$.

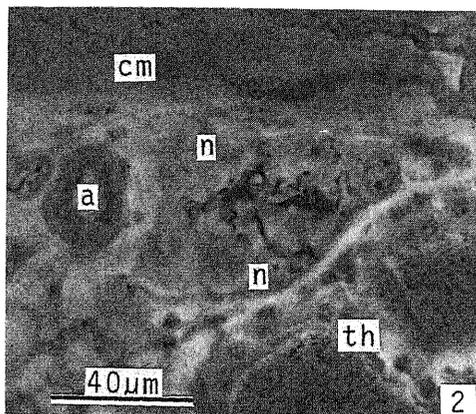


Photo 2. Parathyroid ganglion located between the thyroid gland (th) and the cricothyroid muscle (cm). The extrinsic axons form nerve endings around the nerve cells (n). a, artery. Photographic silver staining, $\times 480$.

と有髄神経線維が走り、これらの一部のものの軸索は、神経細胞の細胞体あるいは樹状突起の表面に、末端がボタン状に腫大した神経終末を形成している (写真 2)。

3. 組織化学的所見

1) カテコールアミン蛍光検出

甲状腺内の濾胞間神経網ならびに動脈周囲神経網の細い神経束には、黄緑色に輝くカテコールアミン蛍光陽性の神経線維の存在が認められた。カテコールアミン蛍光陽性の神経線維は、所々で瘤状の腫大を呈し、

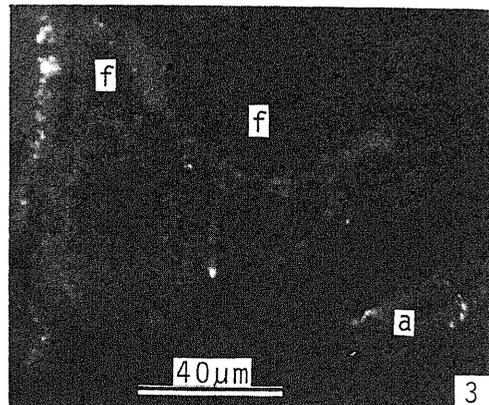


Photo 3. Catecholamine fluorescence-positive nerve axons in fine nerve bundles located among the follicles (f) and around the artery (a) of a normally innervated thyroid gland. Note the numerous varicosities located along the nerve axons showing a bright green catecholamine fluorescence. Lysosomes in the follicular cells show a weak yellow fluorescence. FGS method, $\times 480$.

蛍光はこの腫大部において特に著明であった (写真 3)。Schwann 細胞にはカテコールアミン蛍光が認められなかった。

傍甲状腺神経節内の神経細胞と、これに終わる神経終末には、両者共にカテコールアミン蛍光は全く認められなかった。

2) アセチルコリンエステラーゼ活性検出

濾胞間神経網ならびに動脈周囲神経網の細い神経束には、特異的に黒色に染まったアセチルコリンエステラーゼ活性陽性の神経線維の存在が認められた。アセチルコリンエステラーゼ活性陽性の神経線維は、所々で瘤状の腫大を呈し、この腫大部に特に強い酵素活性が認められた (写真 4)。Schwann 細胞にはアセチルコリンエステラーゼ活性が認められなかった。

傍甲状腺神経節内の神経細胞は、すべてがアセチルコリンエステラーゼ活性陽性を示し、神経細胞の間には、アセチルコリンエステラーゼ活性陽性の神経終末が多数見いだされた (写真 5)。

3) 両種の組織化学的所見の比較

上記の濾胞間ならびに動脈周囲神経網中に存在する、カテコールアミン蛍光陽性線維、ならびにアセチルコリンエステラーゼ活性陽性線維は、写真銀法で見いだされた瘤状腫大を有する無髄神経線維に相当する。甲状腺内におけるカテコールアミン蛍光陽性神経線維と、アセチルコリンエステラーゼ活性陽性神経線

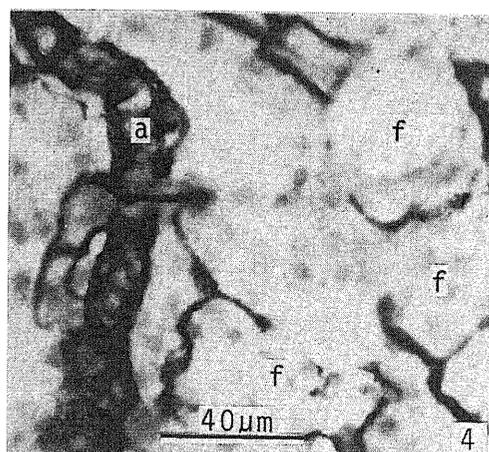


Photo 4. Acetylcholinesterase activity in the fine nerve bundles located among the follicles (f) and around the artery (a) of a normally innervated thyroid gland. Note the numerous varicosities located along the nerve axons. Rubanic acid-enhancement method, $\times 480$.

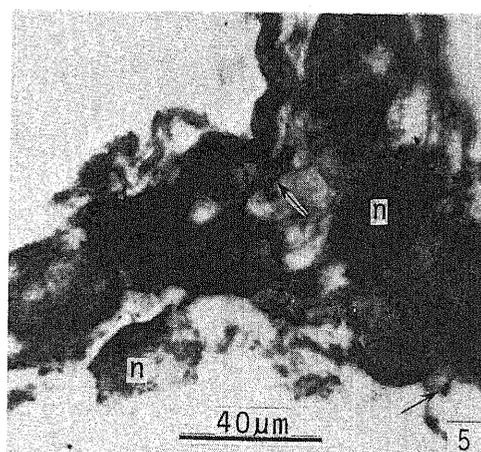


Photo 5. Acetylcholinesterase activity in the parathyroid ganglion. The nerve cells (n) and the nerve endings (arrow) show strong acetylcholinesterase activity. Rubanic acid-enhancement method, $\times 480$.

維の分布密度を比較すると、濾胞間神経網では後者が前者より分布密度が大であり、動脈周囲神経網では前者が後者より分布密度が大であった。

また、傍甲状腺神経節の神経細胞およびこれに終るボタン状の神経終末は、アセチルコリンエステラーゼ活性陽性を示したが、カテコールアミン蛍光陰性であった。

4. 電子顕微鏡所見

1) 甲状腺内の神経網

濾胞間神経網ならびに動脈周囲神経網を構成する細い神経束は、Schwann細胞に包まれた1~数本の無髄神経線維軸索からなる。軸索は径 $0.15\sim 0.5\mu\text{m}$ である。軸索は所々で拡張し、径 $0.6\sim 1.2\mu\text{m}$ の腫大部を形成し、腫大部はその一側でSchwann細胞の被鞘を脱して、神経束の外面に露出している(写真6, 7)。露出している部位は、その外面に厚さ約 10nm の基底膜が存在している。この軸索の腫大部は、すでに述べた写真銀法、カテコールアミン蛍光検出法、あるいはアセチルコリンエステラーゼ活性検出法によって、光顕下に認められた軸索の瘤状の腫大に一致する。

無髄神経線維軸索の腫大部は、その内部に多数のシナプス小胞とミトコンドリアを含み、すでに述べたように、Schwann細胞の被鞘を一部失って、組織腔に直接面しているが、このように組織腔に露出した腫大部は、濾胞上皮細胞あるいは動脈壁の平滑筋細胞と相対して位置している。しかし軸索の腫大部と、濾胞上皮細胞あるいは平滑筋細胞との間には、 $0.1\sim 1.0\mu\text{m}$ 、あ

るいはこれを超える組織腔が存在している(写真6, 7)。組織腔には疎に配列した膠原細線維が存在している。細い神経束における軸索腫大部の構造には、濾胞間神経網と動脈周囲神経網との間に、基本的な差異は見られない。軸索腫大部が濾胞細胞や平滑筋細胞に密接する所見に接しなかった。

以上に述べた甲状腺内の神経網に存在する無髄神経線維軸索の腫大部の微構造特徴は、Jabonero⁵⁰⁾が光顕所見から仮説として提案しHonjinら⁵¹⁾が電顕検索に基づいて、消化管の平滑筋層の無髄軸索において、その内部にシナプス小胞を確認して、その存在を実証した遠距離シナプス(distant synapse, plexiforme Synapse auf Distanz)に一致する。また今回、甲状腺内の神経網の無髄神経線維軸索に見いだされた上記の遠距離シナプスは、最近、瞼板筋⁵²⁾、眼窩筋⁵³⁾、Harder腺⁵⁴⁾、耳下腺⁵⁵⁾などにおいて、腺細胞や平滑筋細胞の近傍において見いだされた遠距離シナプスによく似た微構造を示す。しかし、甲状腺内の遠距離シナプスでは、軸索腫大部の外面を限界するシナプス前膜に、少数例で局所的なわずかの肥厚を見るほか、特殊な分化した構造を認めなかった。

軸索腫大部の内部に存在するシナプス小胞は、Richardson⁵⁶⁾とHonjinら⁵¹⁾の分類に従って、小顆粒性小胞(small granular synaptic vesicle)、大顆粒性小胞(large granular synaptic vesicle)、および無顆粒性小胞(agranular synaptic vesicle)の3種に区分される。小顆粒性小胞は径約 50nm で、中心に電子密

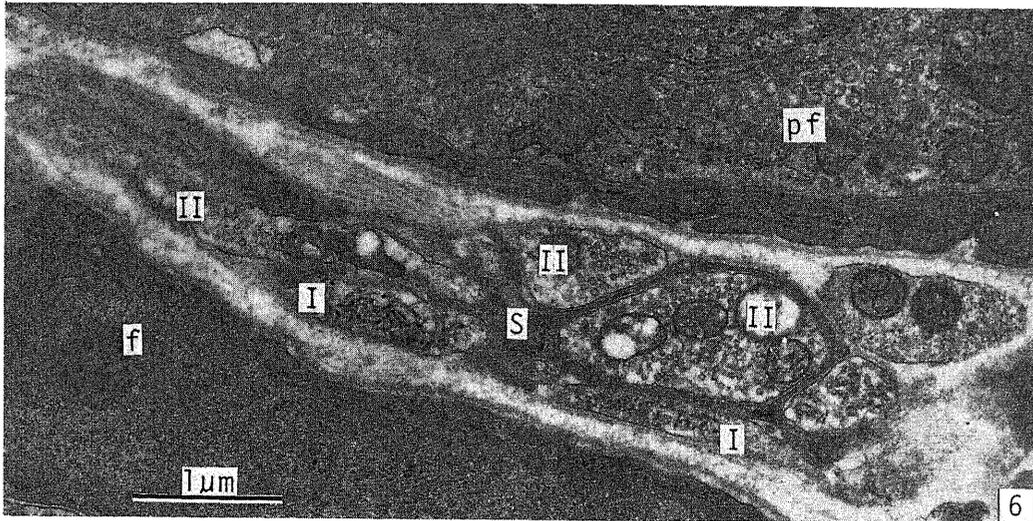


Photo 6. Type I (I) and Type II (II) axonal expansions in the interfollicular nerve bundle of a normally innervated thyroid gland. They lack a Schwann cell sheath (S) on the side facing the tissue space. Type I contains many small granular synaptic vesicles and several agranular synaptic vesicles. Type II contains many agranular synaptic vesicles. f, follicular cell; pt, parafollicular cell. $\times 20,000$.

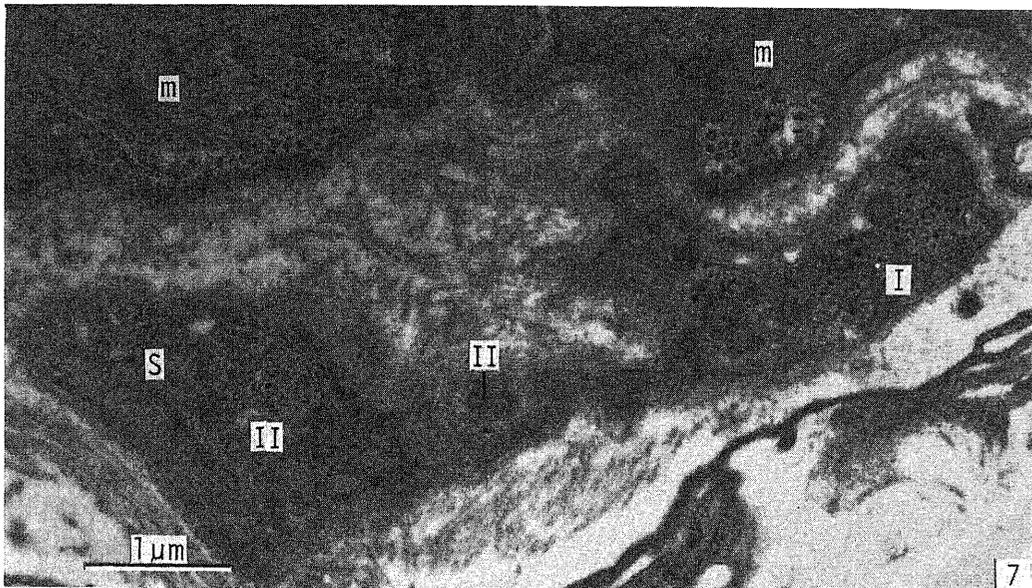


Photo 7. Type I (I) and Type II (II) axonal expansions in the periarterial nerve bundle located near the smooth muscle cells (m) of the arterial wall of a normally innervated thyroid gland. They lack a Schwann cell sheath (S) on the side facing the tissue space. Type I contains many small granular synaptic vesicles and several agranular synaptic vesicles. Type II contains many agranular synaptic vesicles. $\times 20,000$.

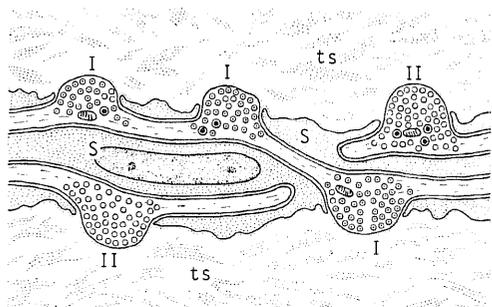


Fig. 2. Diagrammatic representation of a longitudinal section of a fine nerve bundle in the interfollicular or periarterial nerve plexus of the thyroid gland. The unmyelinated axons have numerous expansions which contain many synaptic vesicles and lack a Schwann cell sheath (S) on the side facing the tissue space (ts). The axonal expansions can be divided into two different types: Type I axonal expansions (I) having small granular synaptic vesicles and a few agranular or large granular synaptic vesicles, and Type II axonal expansions (II) having agranular synaptic vesicles and sometimes, a few large granular synaptic vesicles.

度大なカテコールアミン陽性の1個の小さな顆粒を含んでいる。大顆粒性小胞は径約100 nmで、やや大きな密度大な1個の顆粒を含んでいる。無顆粒性小胞は、径約50 nmで、内部に顆粒を含んでいない。甲状腺内の神経網に存在する上記の軸索の腫大したシナプス終末は、その内部に含まれているシナプス小胞の種類によって、I型シナプス終末（I型終末、Type I）とII型シナプス終末（II型終末、Type II）の2種に区分される。I型終末は常に小顆粒性小胞を有し、そのほかしばしば少数の無顆粒性小胞や大顆粒性小胞をも含んでいる。II型終末は常に多数の無顆粒性小胞を有し、ときにこれに加えるに少数の大顆粒性小胞をも含んでいる。II型終末は小顆粒性小胞を有しない（6, 7, 図2）

電顕検索において一般によく使用されるアルデヒド固定法で固定すると、神経組織の膜構造や線維構造は比較的良く保持されるが、小顆粒性小胞内の小顆粒は小さく現われ、しばしば小胞の限界膜に接着して位置するように固定される。そのため、小顆粒性小胞と無顆粒性小胞との鑑別が、ときとして困難である。これに反し、今回使用した重クロム酸固定法を行なうと、神経組織一般の微構造の保存がやや低下するが、カテコールアミンを含む小顆粒性小胞の顆粒は良く固定され、きわめて電子密度大に現われ、シナプス小胞の種類を鑑別にすこぶる便利である。

以上述べたように、甲状腺内の神経網に見いだされたI型終末およびII型終末は、共に無髄神経線維軸索が所々に腫大し、腫大した部位でSchwann細胞の被鞘を局部的に欠き、組織腔に面して露出した微構造を示す。シナプスの形態分類によれば、I型・II型終末ともに、軸索の途中に形成された小腫大の形の終末で、いわゆる通過シナプス(en passant synapse)に属し、また両型ともに、濾胞細胞や動脈壁の平滑筋細胞から0.1~1.0 μm離れて、組織腔内に位置する遠距離シナプス(distant synapse)に属する。またI型・II型の両終末は、濾胞間神経網においても(写真6)、動脈周囲神経網においても(写真7)存在する。注目すべきことは、神経網の細い神経束において、I型終末とII型終末がしばしば同一の1個のSchwann細胞に支持され、相並んで存在していることである(図2)。被支配細胞に対して10~20 nmのシナプス隙をもって密接しているいわゆる密接シナプス(contact synapse)を、濾胞細胞や平滑筋細胞の周辺に捜したが、これを見いだすことができなかった。

甲状腺内の各神経網におけるI型終末とII型終末の分布密度をしらべるため、無作意的に、濾胞間神経網内の終末106例と、動脈周囲神経網内の終末76例について、I型とII型の別を検索した。その結果、濾胞間神経網内の終末106例中、I型終末が34例(32%)、II型終末が72例(68%)であり、これに対して、動脈周囲神経網内の終末76例中、I型終末が50例(66%)、II型終末が26例(34%)であった。簡略に言えば、I型終末とII型終末の比は、濾胞間神経網では約3:7であり、動脈周囲神経網では約7:3であった。

2) 傍甲状腺神経節

傍甲状腺神経節は、外面に1~3層の扁平な周膜細胞からなる神経周膜があり、その内部に外套細胞に包まれた神経細胞体と無髄および有髄の神経線維がある。これらの中には膠原細線維が疎に分布している。

神経細胞の核はほぼ球形で、1~2個の核小体を含む。核膜の所々に核孔がある。神経細胞の細胞質は、粗面小胞体、Golgi装置、およびミトコンドリアに富む。粗面小胞体は層板状、ときに胞状の断面を示す。Golgi装置の近傍に稀に大顆粒性小胞が見いだされる。細胞質の所々に、限界膜に囲まれ、内部に電子密度大な顆粒状ないし不整形の物質を含む水解小体が存在する。水解小体は径約0.5~1 μmの不整形の断面を示す。樹状突起はその内部に、遊離リソソーム、管状の粗面小胞体、およびミトコンドリアを含んでいる(写真8)。

神経細胞の細胞体と樹状突起には、外部から神経節内に進入した神経線維の軸索が、小腫大の形の神経終

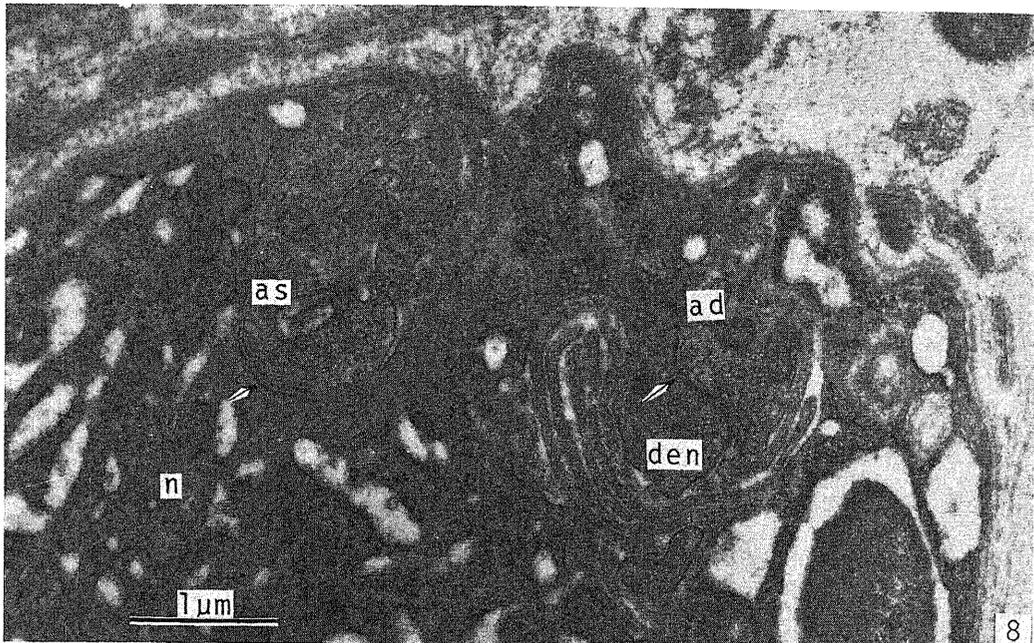


Photo 8. Axo-somatic (as) and axo-dendritic (ad) synaptic endings in the parathyroid ganglion of a normally innervated mouse. The synaptic endings of both types contain many agranular synaptic vesicles. Arrows indicate the thickening of the synaptic membranes. n, nerve cell body; den, dendrite of the nerve cell. $\times 20,000$.

末を形成して、いわゆる密接シナプス (contact synapse) を作っている。傍甲状腺神経節内における neuron 間のシナプスには、次の 2 種が区分される。第 1 は、外来神経線維の軸索が Schwann 細胞の被鞘を失ない、神経細胞と外套細胞の間に進入し、小腫大をもって神経細胞体の表面の凹所にシナプスを形成するもので、いわゆる軸索細胞体シナプス (axo-somatic synapse) に属する。第 2 は、軸索の小腫大が樹状突起にシナプスを形成するもので、いわゆる軸索樹状突起シナプス (axo-dendritic synapse) に属する。これらは光顕検索に見られたボタン状神経終末に相当する。両種のシナプスともに、上記のように密接シナプスの構造をもち、シナプス前膜とシナプス後膜とは密に接し、これらに間にわずかに幅約 20 nm の密度小なシナプス隙を見るにすぎない。シナプス前膜およびシナプス後膜は肥厚して密度が大となっている。シナプス膜の肥厚は、シナプス前膜よりもシナプス後膜においてより著明である。軸索細胞体シナプスにおいても、また軸索樹状突起シナプスにおいても、その腫大した軸索終末内には、多数の無顆粒性小胞と、ときとして少数の大顆粒性小胞が見いだされる (写真 8, 図 3)。傍甲状腺神経節中に、小顆粒性小胞を保有するシナプス終末を見いだすことができなかつた。

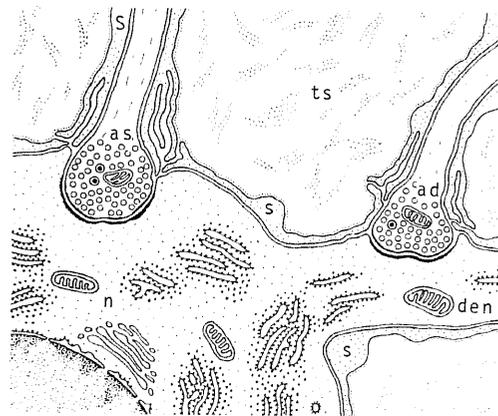


Fig. 3. Diagrammatic representation of synaptic nerve endings located in the parathyroid ganglion. The nerve endings appear as contact synapses coming into close contact with the ganglionic neuron. The synapses show the thickening of the synaptic membranes, and contain many agranular synaptic vesicles and sometimes, a few large granular synaptic vesicles. They can be classified into two types: axo-somatic synapse (as) and axo-dendritic synapse (ad). d, dendrite of the nerve cell; ts, tissue space; n, nerve cell body; S, Schwann cell; s, satellite cell.

外套細胞は、扁平な核を有し、その菲薄な細胞体は神経細胞の外表面を、10~20 nm の密度小さな層を介して、密に覆っている。外套細胞の細胞質は細線維に富むが、細胞内小器官に乏しい。

III. 二次変性実験所見

1. 上頸神経節切除後の変化

写真銀法で検索すると、術後 16 時間ころから、濾胞間神経網および動脈周囲神経網において、一部の無髄神経線維軸索の輪郭が粗雑となり、その染色調が変化して、赤褐色を帯びるようになる。次いで多数の無髄軸索がその染色性を減じ、小顆粒に断裂する。切除 4 日以後には、正常な構造を保っている無髄軸索の数が著しく減ずる。Schwann 細胞はその核と細胞質が肥大して神経束内に並び、いわゆる Büngner 束を形成する。しかしこの時点においても、二次変性に陥った軸索の変性産物を含む小神経束内に、黒色に濃染して所々に瘤状腫大をもつ正常な無髄軸索が、なお多数残存している。写真銀法で傍甲状腺神経節を観察したが、術後 16 時間から 2 日の間に、節内の神経細胞およびこれに終わるボタン状の神経終末に、変化を認めなかった。

カテコールアミン蛍光を観察すると、正常な神経支配下において濾胞間および動脈周囲神経網に検出された黄緑色の蛍光は、術後 16 時間で著しく減弱し、24 時間以後、術側の甲状腺葉の吻側部および中央部では、完全に消失した(写真 9)。しかし尾側部では、術後 7 日を経ても、カテコールアミン蛍光陽性の神経線維が、正常に比してその数は減ずるが、なお濾胞間ならびに動脈周囲神経網に残存していた。傍甲状腺神経節内の神経細胞および神経終末には変化が認められず、正常の場合と同様に蛍光は陰性であった。

アセチルコリンエステラーゼ活性を、術後 16 時間から 7 日にわたって観察したが、濾胞間および動脈周囲神経網における活性陽性線維に、術後全く変化が認められなかった。傍甲状腺神経節内の神経細胞と神経終末は強い酵素活性を示し、正常なものに比べて変化が認められなかった。

電顕観察によると、術後 16 時間ころから、濾胞間ならびに動脈周囲神経網内の多数の軸索とその腫大部すなわち神経終末が、暗調化ならびに明調化変性^{52)53)57)~59)}に陥る。すなわち、暗調化変性においては、軸索あるいは神経終末内に、変形したシナプス小胞・ミトコンドリア・神経細管・神経細線維などが雑然と集合し、これらの間を電子密度大な基質が埋めている。明調化変性においては、軸索あるいは神経終末が著しく拡張し、電子密度が小となった基質中に、上記の小器官の断片が散在している。

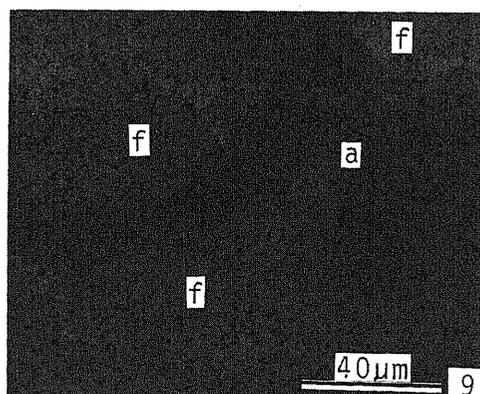


Photo 9. Catecholamine fluorescence test in the rostral portion of the operated side of a denervated thyroid gland, 24 hr after superior cervical ganglionectomy. Note the complete disappearance of the bright green catecholamine fluorescence in the interfollicular and periarterial nerve plexuses. The yellow fluorescence of the lysosomes remains in the follicular cells. f, thyroid follicule; a, artery. FGS method, $\times 480$.

術後 24 時間で、甲状腺の神経網中の多数の軸索とその神経終末が、上記 2 様の二次変性に陥り、さらに軸索膜は断裂し、ミトコンドリアやシナプス小胞は崩壊し、不規則塊状の変性産物と化する。このような二次変性像は、濾胞間神経網の細い神経束においても(写真 10, 11)、また動脈周囲神経網の細い神経束においても(写真 12)認められた。このような神経束においては、変性産物は封入体として Schwann 細胞の細胞質内に取り込まれている。注目すべきことは、上記のような変性産物が存在する細い神経束中に、同時に健全な II 型終末の存在が観察されることである。しばしば同一の Schwann 細胞が、一方では変性に陥った軸索や神経終末の変性産物を細胞質内に含み、他方では正常な II 型終末を保持している(写真 10~12)。術後 4 日を経ると、変性産物は著しく減少し、Schwann 細胞はこのとき細長い多数の突起を伸ばしている。術後 7 日では、Schwann 細胞内の変性産物はほとんど消失する。

術側甲状腺葉の吻側部と中央部では、術後 7 日を経ても、濾胞間ならびに動脈周囲神経網中に、なお多数の II 型終末が、正常な微構造を保って健全に残存している。しかし I 型終末は全く消失する。尾側部においてはこれと異なり、術後多数の軸索と神経終末が変性に陥るが、少数の I 型終末と多数の II 型終末が残存しているのが認められた。

傍甲状腺神経節の神経細胞および神経終末には、術

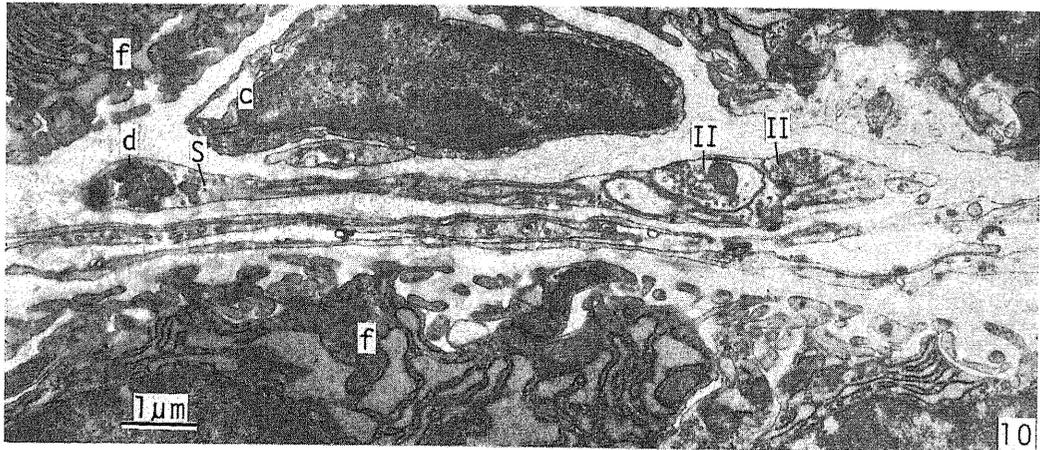


Photo 10. Degenerating axon (d) in the Schwann cell (S) and surviving Type II axonal expansions (II) in a fine nerve bundle in a longitudinal section located among the follicular cells (f) in the rostral portion of the operated side of a denervated thyroid gland, 24 hr after superior cervical ganglionectomy. Many agranular synaptic vesicles are seen in the surviving axonal expansions. c, blood capillary. $\times 10,000$.

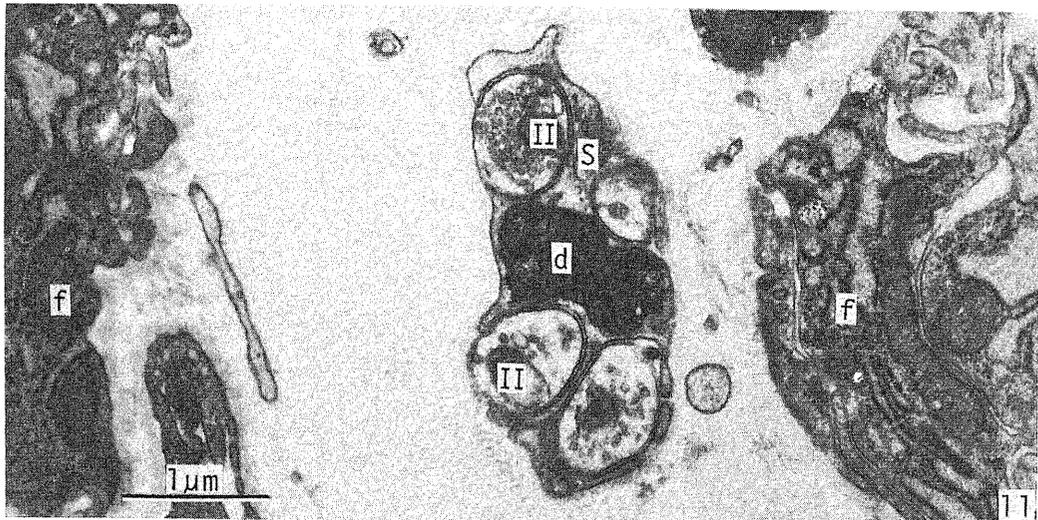


Photo 11. Degenerating axon (d) in the Schwann cell (S) and surviving Type II axonal expansions (II) in a fine nerve bundle in a transverse section located among follicular cells (f) in the middle portion of the operated side of a denervated thyroid gland, 24 hr after superior cervical ganglionectomy. Many agranular synaptic vesicles are seen in the surviving axonal expansions. $\times 20,000$.

後全く変化を認めなかった。

2. 外頸動脈神経切断後の変化

術後の変化は、上頸神経節切除後の所見にほぼ一致し、大差を認めなかった。重複するようであるが、要点を次に述べる。

写真銀法によると、濾胞間および動脈周囲神経網中の瘤状腫大を有する無髄軸索のかなり多数が変性消失

する。しかし術後7日を経ても、健全な無髄軸索が多数なお残存している。

カテコールアミン蛍光陽性線維は、術側甲状腺葉の吻側部と中央部では、術後すべて消失した。尾側部では陽性線維が著しく減少するが、その少数が術後7日を経ても残存している。

アセチルコリンエステラーゼ活性検出法では、甲状

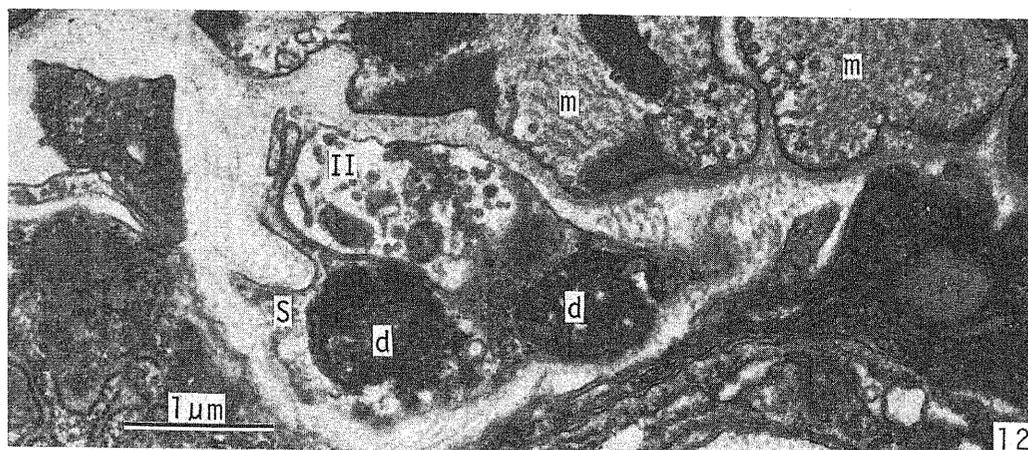


Photo 12. Degenerating axons (d) in the Schwann cell (S) and a surviving Type II axonal expansion (II) in the fine nerve bundle located near the smooth muscle cells (m) of the arterial wall in the rostral portion of the operated side of a denervated thyroid gland, 24 hr after superior cervical ganglionectomy. Many agranular synaptic vesicles are seen in the surviving axonal expansions. $\times 20,000$.

腺内の神経網および傍甲状腺神経節のいずれにおいても、術後全く変化が認められなかった。

電顕観察では、術側甲状腺葉の吻側部と中央部の神経網において、術後 I 型終末はすべて変性に陥るが、II 型終末は健全に残存している。しかし尾側部では、術後多数の終末が変性するが、少数の I 型終末と多数の II 型終末が残存した。傍甲状腺神経節には変化が認められなかった。

3. 中頸神経節および星状神経節切除後の変化

写真銀法では、術側甲状腺葉の尾側部においてのみ、濾胞間ならびに動脈周囲の神経網内の少数の無髓軸索が、術後 16 時間から 2 日の間に、二次変性像を示した。傍甲状腺神経節には全く変化が認められなかった。

カテコールアミン蛍光検出法によると、術後 24 時間以後、尾側部においてのみ、蛍光陽性線維の減少が認められ、吻側部および中央部には変化が見られなかった。

アセチルコリンエステラーゼ活性は、腺内の神経網と傍甲状腺神経節のいずれにおいても、術後全く変化が認められなかった。

電顕観察においては、吻側部および中央部の神経網には変化が見られなかった。尾側部の神経網においてのみ、少数ながら軸索および神経終末の二次変性像が見いだされたが、大多数の I 型および II 型終末は、正常な微構造を保って残存した。傍甲状腺神経節には術後全く変化を見なかった。

4. 反回神経および上食道動脈神経末梢部切断後の変化

反回神経および上食道動脈神経切断後の所見は、中頸・星状神経節切除後の所見に一致する。重複するが、要点だけを述べる。

写真銀法では、術側の尾側部の神経網内の少数の無髓軸索が、二次変性に陥る。吻側部と中央部には変性像を認めなかった。カテコールアミン蛍光陽性線維は、尾側部の神経網において減少を示したが、吻側部と中央部には変化が見られなかった。アセチルコリンエステラーゼ活性は、腺内の神経網と傍甲状腺神経節のいずれにおいても、変化が認められなかった。

電顕観察においては、術側の吻側部および中央部の神経網中の I 型および II 型終末のいずれにも変化が見えなかった。尾側部の神経網においてのみ、少数ながら軸索および神経終末の変性像が認められたが、大多数の I 型および II 型終末は、正常な微構造を保って残存していた。

5. 傍甲状腺神経節切除および上食道動脈神経切断後の変化

写真銀法の所見では、術後 16 時間から 2 日の間に、術側甲状腺葉の濾胞間および動脈周囲神経網内のほとんどすべての軸索が二次変性に陥る。二次変性に陥った軸索を中枢側に追索すると、これらが上食道動脈神経および傍甲状腺神経節からの神経枝に由来することが判明した。軸索の変性産物は術後 7 日までに消失する。しかし術側甲状腺葉の尾側部においては、術後 7 日を経ても、少数の健全な無髓軸索が変性に陥ることなく残存する。

カテコールアミン蛍光検索によると、術側腺内の神

神経網に分布する蛍光陽性線維のほとんどすべてが、術後24時間以後消失する。しかし腺の尾側部においてのみ、少数の蛍光陽性線維が術後7日を経ても残存する。

アセチルコリンエステラーゼ活性検索によると、術側甲状腺葉内の神経網に分布する酵素活性陽性線維が、術後16時間ころから活性の減弱を示し始め、術後7日までに活性を消失した(写真13)。

電顕観察によると、術側の濾胞間ならびに動脈周囲

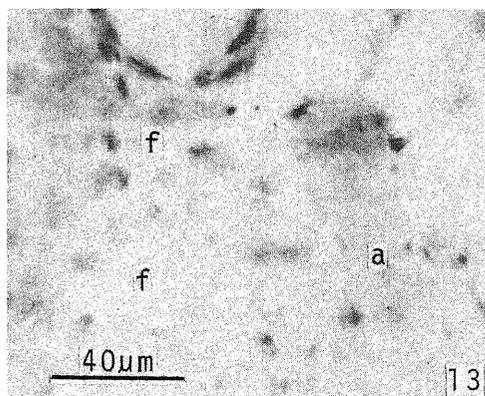


Photo 13. Acetylcholinesterase activity test in the middle portion of the operated side of a denervated thyroid gland, 7 days after parathyroid ganglionectomy and superior esophageal neurectomy. Note the complete disappearance of acetylcholinesterase activity in the interfollicular and periarterial nerve plexuses. f, thyroid follicle; a, artery. Rubenic acid-enhancement method, $\times 480$.

神経網のほとんどすべての軸索とその神経終末(I型・II型ともに)が、術後24時間に二次変性に陥り(写真14, 15)、術後7日までに消失する。しかし術側尾側部の神経網では、術後24時間で、変性に陥った軸索や神経終末の間に、健全な少数のI型終末が残存しているのが認められ(写真16, 17)、これは術後7日を経ても正常な微構造を保っていた。

6. 上喉頭神経切断後の変化

写真銀法によると、術側の濾胞間および動脈周囲神経網内の無髄軸索の一部が、術後16時間から2日の間に二次変性像を示した。傍甲状腺神経節においては、神経細胞に終わっているボタン状の神経終末が、術後16時間から2日の間に二次変性像を示し、術後7日までに消失した。

カテコールアミン蛍光検出法では、甲状腺に分布する蛍光陽性線維に、術後全く変化を認めなかった。

アセチルコリンエステラーゼ活性検出法によると、術側の濾胞間および動脈周囲神経網の酵素活性陽性線維に、術後わずかに減少の傾向が認められたが、術後7日を経ても多数の活性陽性の線維が存在した。傍甲状腺神経節においては、神経細胞の酵素活性が術後やや減弱する。神経細胞に終わっているボタン状の神経終末の酵素活性は、術後24時間で減弱し、7日までに消失した。

電顕観察では、術後24時間に、術側の濾胞間および動脈周囲神経網内の少数の無髄軸索とその神経終末が、二次変性像を示した。しかし、多数の無髄軸索とI型ならびにII型終末が、正常な微構造を保持して残存していた(写真18, 19)。また傍甲状腺神経節の神経

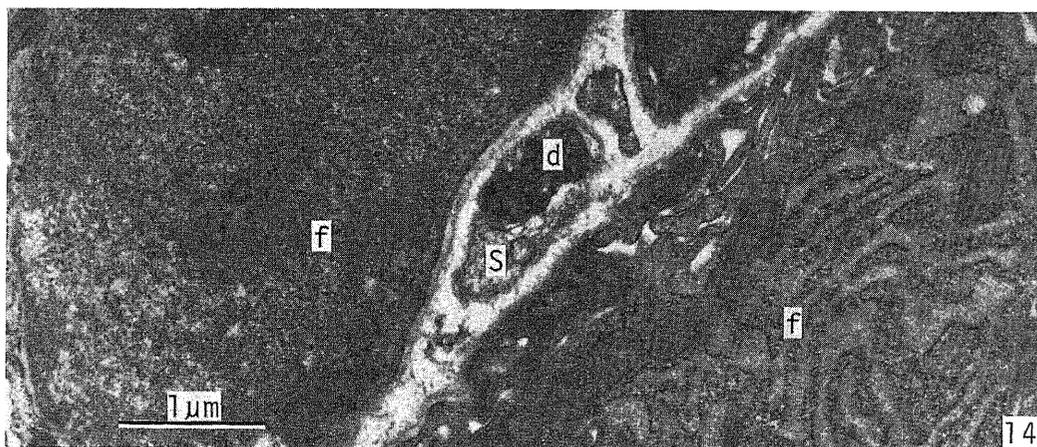


Photo 14. Degenerating axon (d) in the Schwann cell (S) of a fine nerve bundle located among follicular cells (f) in the rostral portion of the operated side of a denervated thyroid gland, 24 hr after parathyroid ganglionectomy and superior esophageal neurectomy. No surviving axonal expansions is found in the fine nerve bundle. $\times 20,000$.

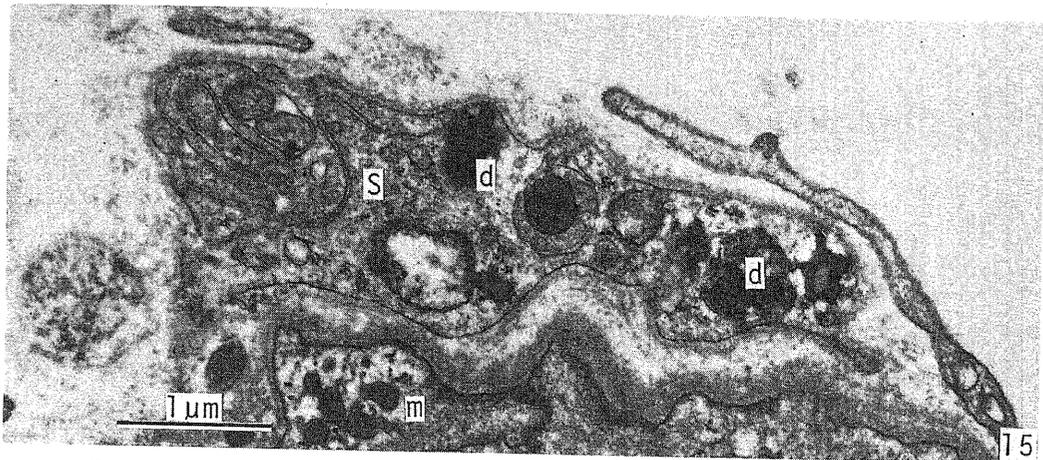


Photo 15. Degenerating axons (d) in the Schwann cell (S) of a fine nerve bundle located near the smooth muscle cells (m) of the arteriolar wall in the middle portion of the operated side of a denervated thyroid gland, 24 hr after parathyroid ganglionectomy and superior esophageal neurectomy. No surviving axonal expansions is found in the fine nerve bundle. $\times 20,000$.

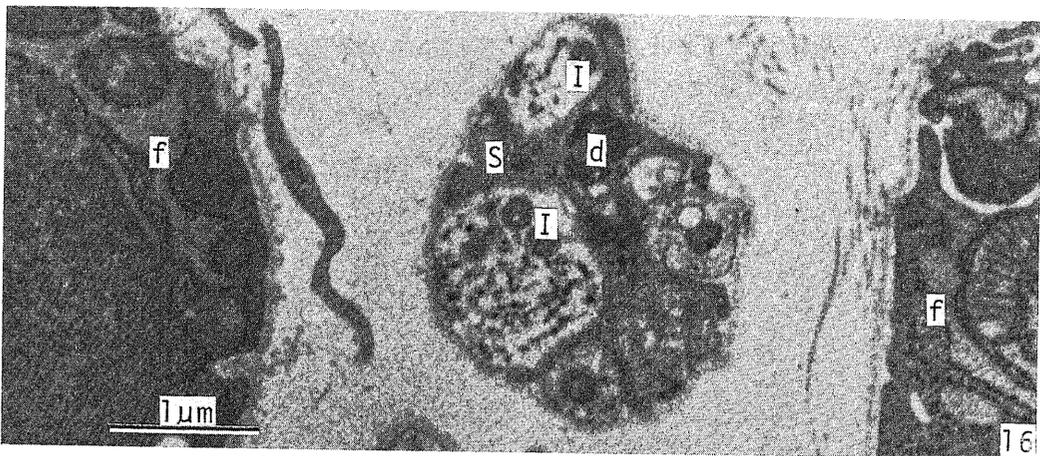


Photo 16. Degenerating axon (d) in the Schwann cell (S) and surviving Type I axonal expansions (I) in a fine nerve bundle located among follicular cells (f) in the caudal portion of the operated side of a denervated thyroid gland, 24 hr after parathyroid ganglionectomy and superior esophageal neurectomy. $\times 20,000$.

細胞に終わっている神経終末は、術後24時間で、軸索細胞体シナプスと軸索樹状突起シナプスの別を問わず、いずれもすべて二次変性に陥り、(写真20)、術後7日までに消失した。

考 察

Melander²⁹⁾は、ウシの甲状腺で、初めてカテコロールアミン蛍光陽性の神経線維が、濾胞間と血管周囲に分布していることを報告した。その後Melander³⁰⁾³¹⁾は、同様の所見を、マウス、ヒツジ、ハムスター、

イヌ、ブタの甲状腺で確認した。Melander³⁰⁾は電顕オートラジオグラフィーによっても、トリチウム・ノルアドレナリン陽性の神経終末の存在を、濾胞間ならびに血管周囲の神経網に見いだした。一方Amenta³³⁾はヒトの甲状腺で、アセチルコリンエステラーゼ活性陽性線維が、濾胞間ならびに血管周囲に分布していることを見だし、Melander³²⁾とVan Sande³⁴⁾も、それぞれマウスとヒトの甲状腺で、同様な所見をえた。

今回の検索において著者はまず、実体顕微鏡による

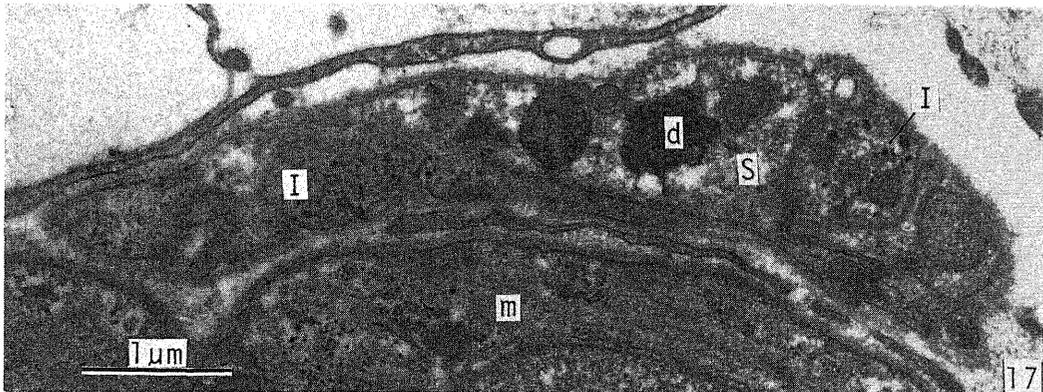


Photo 17. Degenerating axons (d) in the Schwann cell (S) and surviving Type I axonal expansions (I) in a fine nerve bundle located near the smooth muscle cells (m) in the caudal portion of the operated side of a denervated thyroid gland, 24 hr after parathyroid ganglionectomy and superior esophageal neurectomy. $\times 20,000$.

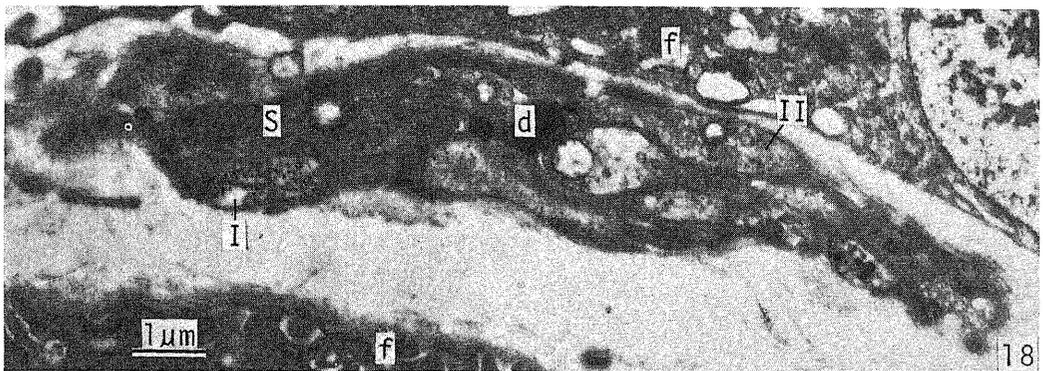


Photo 18. Degenerating axon (d) in the Schwann cell (S) and surviving Type I (I) and Type II (II) axonal expansions in a fine nerve bundle located among follicular cells (f) in the middle portion of the operated side of a denervated thyroid gland, 24 hr after superior laryngeal neurectomy. $\times 10,000$.

観察と、軸索染色を施した連続切片の描画再構築法との併用によって、甲状腺周囲における神経ならびに神経節の局所解剖学的構成を検索し、甲状腺に直接進入する神経枝としては、上食道動脈神経（外頸動脈神経の末梢枝）の細枝、傍甲状腺神経節から腺に入る神経枝、反回神経から腺に入る細枝があることを明らかにした。

さらに、上記の神経枝の神経線維が甲状腺に進入し、濾胞間神経網と動脈周囲神経網を形成し、神経網を構成する細い神経束の中を走る無髄神経線維軸索が、所々で瘤状の腫大を形成することが、写真銀法による軸索染色によって明らかにされた。濾胞間ならびに動脈周囲神経網には、カテコールアミン蛍光陽性線維とアセチルコリンエステラーゼ活性陽性線維が証明さ

れ、両者ともにその走行中に瘤状の腫大が存在する。瘤状腫大部では、蛍光あるいは酵素活性が特に強い。このことは、甲状腺内の神経網中の細い神経束の中を、カテコールアミン蛍光陽性のアドレナリン作動性線維と、アセチルコリンエステラーゼ活性陽性のコリン作動性線維とが、相伴って走っていることを示している。

薄切片の電顕観察は、上記の写真銀法や組織化学的検索に見いだされた軸索の瘤状腫大部が、局所的に Schwann 細胞の被鞘を欠く軸索の腫大部で、これと濾胞細胞や動脈壁の平滑筋細胞の間に、幅 $0.1\sim 1.0\ \mu\text{m}$ の組織腔が介在し、この軸索腫大部がいわゆる遠距離シナプス⁵⁰⁾⁵¹⁾の構造を呈し、また軸索の走行の所々でシナプス終末を形成するいわゆる通過シナプスであることを示している。これらのシナプス終末は、その内

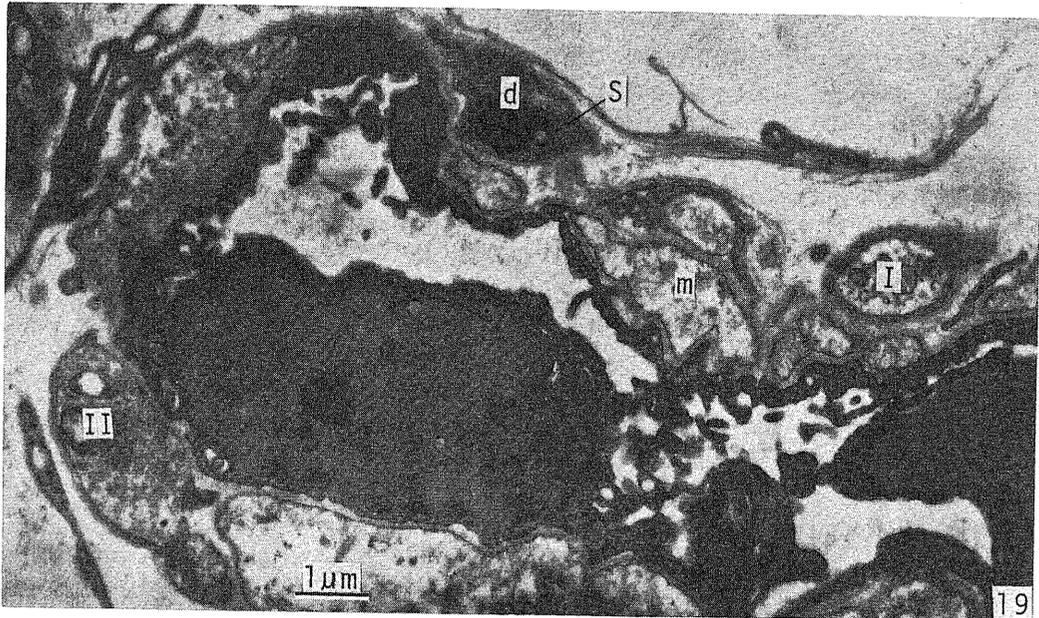


Photo 19. Degenerating axon (d) in the Schwann cell (S) and surviving Type I (I) and Type II (II) axonal expansions in fine nerve bundles located near the smooth muscle cells (m) of the arterial wall in the rostral portion of the operated side of a denervated thyroid gland, 24 hr after superior laryngeal neurectomy. $\times 10,000$.

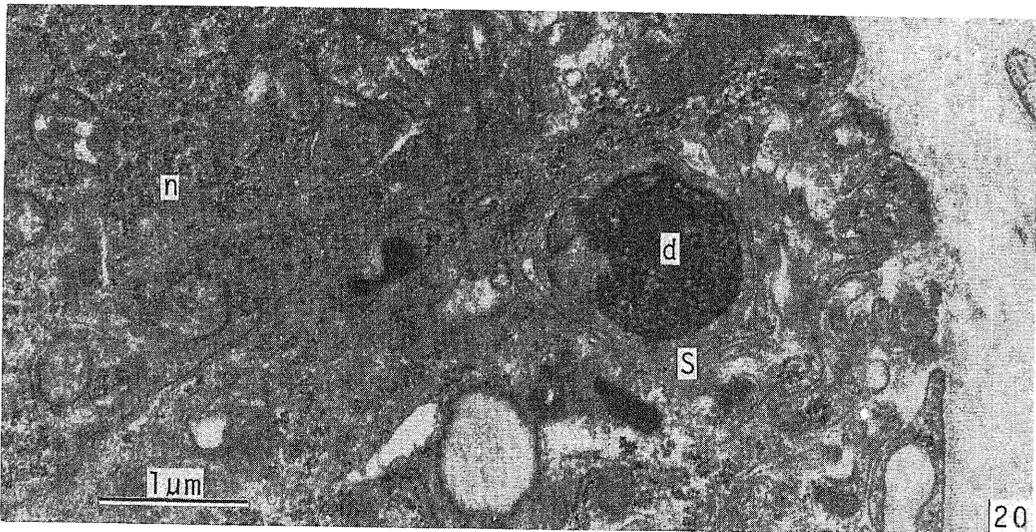


Photo 20. Degeneration of the axo-somatic nerve ending (d) in the Schwann cell (S) of a parathyroid ganglion, 24 hr after superior laryngeal neurectomy. n, nerve cell body. $\times 20,000$.

部に存在するシナプス小胞の種類によって、常に小顆粒性小胞を有し、そのほかときとして少数の大顆粒性小胞や無顆粒性小胞を含む I 型終末と、多数の無顆粒性小胞を有し、ときに少数の大顆粒性小胞をも含む II

型終末とに区分された。

次に問題となるのは、I 型終末と II 型終末の神経学的機能と由来である。この問題を解明するために行った一連の二次変性実験の結果を考察する。

第1に、カテコールアミン蛍光陽性のアドレナリン作動性神経線維に関して所見を比較する。それぞれ個別に行なった上頸神経節切除実験と外頸動脈神経切断実験は、ほぼ同様な結果を示し、術後、術側甲状腺葉の大部分における神経網内のカテコールアミン蛍光陽性線維が変性消失するとともに、その分布域におけるI型終末がすべて二次変性に陥り、同時に、アセチルコリンエステラーゼ活性陽性線維とII型終末が、切除あるいは切断の影響を受けず、正常なまま残存した。この所見は、これらの実験において変性消失するI型終末が、上頸神経節に由来し、外頸動脈神経を経て甲状腺に達するカテコールアミン蛍光陽性の線維、すなわちアドレナリン作動性神経線維の終末であることを示している。

また上記の変性実験において、術側尾側部の神経網に、少数のカテコールアミン蛍光陽性線維と少数のI型終末が残存するが、これら残存した蛍光陽性線維およびI型終末は、中頸神経節あるいは星状神経節に由来するアドレナリン作動性神経線維とその終末である。このことは、中頸神経節と星状神経節の同時切除の結果によく示されている。すなわち、中頸・星状両神経節切除後、術側甲状腺葉の尾側部において、カテコールアミン蛍光陽性線維が減少し、少数の神経終末が変性に陥る。しかもこのとき、甲状腺内のアセチルコリンエステラーゼ活性陽性線維とII型終末は、何ら影響を受けなかった。この際変性に陥った神経終末は、中頸あるいは星状神経節に由来するアドレナリン作動性神経線維の終末、すなわちI型終末にほかならない。

また、反回神経と上食道動脈神経末梢部の同時切断実験において、術側甲状腺葉の尾側部の神経網に、中頸・星状両神経節切除後の結果とほぼ同様に、カテコールアミン蛍光陽性線維の減少と、少数の神経終末の変性を見たが、このことは、中頸あるいは星状神経節から甲状腺に向かうアドレナリン作動性神経線維が、反回神経あるいは上食道動脈神経（この場合は神経束内を逆行して）を経て、甲状腺尾側部に分布することを示している。

第2に、アセチルコリンエステラーゼ活性陽性のコリン作動性神経線維に関して所見を比較する。傍甲状腺神経節切除と上食道動脈神経切断とを同時に施すと、術側甲状腺葉の神経網において、ほとんどすべてのカテコールアミン蛍光陽性線維（尾側部の少数を除く）と、すべてのアセチルコリンエステラーゼ活性陽性線維の変性消失とともに、ほとんどすべてのI型終末（尾側部の少数を除く）と、すべてのII型終末とが二次変性に陥った。この二次変性実験所見のうち、カテコールアミン蛍光陽性線維とI型終末の変性消失

は、その腺内分布が、上頸神経節切除あるいは外頸動脈神経切断後に見られた変性消失分布と一致するので、上食道動脈神経の切断に起因することを示している。すなわち、甲状腺に分布する大部分のアドレナリン作動性神経線維が、上頸神経節から発し、外頸動脈神経・上甲状腺動脈神経を経て、さらにその枝である上食道動脈神経を通して、甲状腺に達することを示している。また、この二次変性実験所見のうち、アセチルコリンエステラーゼ活性陽性線維およびII型終末の変性消失は、傍甲状腺神経節切除に起因する。すなわち、甲状腺内の神経網中のII型終末の大部分が、傍甲状腺神経節から由来するアセチルコリンエステラーゼ活性陽性のコリン作動性神経線維の終末であることを示している。

ここで問題になるのは、甲状腺に分布するコリン作動性神経線維が、傍甲状腺神経節内の神経細胞のみから発するものか、それともさらに上位から来て神経節を単に通過するものが存在するかどうかの疑問である。この疑問には、上喉頭神経切断実験の所見が、明確な答を呈示している。すなわち、上喉頭神経切断後、甲状腺内の神経網には、カテコールアミン蛍光陽性線維に変化がなく、アセチルコリンエステラーゼ活性陽性線維は、わずかに減少の傾向を示したが、術後7日を経ても、なお多数の活性陽性線維が認められ、このとき、神経網中に少数の軸索とその神経終末の変性像が観察された。上喉頭神経の切断実験では、傍甲状腺神経節・上頸神経節・外頸動脈神経・上食道動脈神経が傷害されていないから、この実験の電顕観察に見いだされた甲状腺内における少数の軸索とその神経終末の変性所見は、傍甲状腺神経節より上位、おそらく迷走神経節内に存する神経細胞に発し、傍甲状腺神経節を通過して、甲状腺に達するコリン作動性の副交感神経節後線維が存在することを示している。

以上から、次のように述べることができよう。甲状腺に分布するカテコールアミン蛍光陽性のアドレナリン作動性神経線維は、その大部分が上頸神経節から発し、外頸動脈神経・上甲状腺動脈神経・上食道動脈神経を経て、甲状腺の全域特に吻側部および中央部に分布し、その一部は中頸神経節あるいは星状神経節から発し、反回神経あるいは上食道動脈神経を経て、甲状腺の尾側部に分布する。I型終末はこれらのアドレナリン作動性交感神経節後線維の終末である。これに対し、甲状腺に分布するアセチルコリンエステラーゼ活性陽性のコリン作動性神経線維は、その大部分が傍甲状腺神経節から発して、その末梢枝を経て甲状腺の全域に分布し、その一部は迷走神経節から発して、上喉頭神経を経て甲状腺に分布する。II型終末はこれらの

コリン作動性副交感神経節後線維の終末である。

正常所見において、I型終末とII型終末の比が、濾胞間神経網で約3:7、動脈周囲神経網で約7:3であった。この値は、濾胞間神経網において、アセチルコリンエステラーゼ活性陽性線維の分布密度が、カテコールアミン蛍光陽性線維の分布密度より大であり、動脈周囲神経網において、カテコールアミン蛍光陽性線維の分布密度が、アセチルコリンエステラーゼ活性陽性線維の分布密度より大であることと符合する。この知見は、濾胞細胞も動脈壁の平滑筋細胞も、ともにアドレナリン作動性神経線維とコリン作動性神経線維の二重支配を受けていることを示している。また、濾胞細胞の神経支配においては、コリン作動性神経の支配が優位であり、動脈壁の平滑筋細胞の神経支配においては、アドレナリン作動性神経の支配が優位にあることを示している。

次に傍甲状腺神経節に関する問題に移る。Peremeschko³⁶⁾は、ウサギ、イヌ、ブタの甲状腺の神経要素を鏡銀法で検索し、甲状腺に分布する神経束中に神経細胞が含まれていると報告した。しかし彼の報告には、神経細胞が存在した神経枝の名称が記述されていない。Andersson³⁹⁾、Rhinehart²⁶⁾、Holmgrenら³⁸⁾は、このような神経細胞の存在を否定したが、Nonidez³⁶⁾はイヌで、Ahrénら³⁹⁾はマウスで、それぞれ神経細胞の存在を報告している。

今回のマウスにおいて、甲状腺の吻側縁に接して、上喉頭神経中に傍甲状腺神経節が見いだされた。また神経節に近い部位の上喉頭神経中にも神経細胞が散在しているのが認められた。傍甲状腺神経節中の神経細胞ならびに上喉頭神経の神経束中に散在する神経細胞は、アセチルコリンエステラーゼ活性を示した。電顕観察によると、神経細胞の細胞体および樹状突起に、密接シナプスの存在が確認された。すなわち、多数の無顆粒性小胞と少数の大顆粒性小胞を保有する神経終末が、軸索細胞体シナプスあるいは軸索樹状突起シナプスを形成していた。上喉頭神経切断後、これらの神経終末はすべて変性に陥る。この所見は、傍甲状腺神経節の神経細胞が、迷走神経由来のコリン作動性節前線維を受ける節後ノイロンであり、末梢へコリン作動性の神経線維を送ることを示している。

結 論

甲状腺の神経支配を、正常ならびに各種の侵害による二次変性実験を施したマウスについて検索し、次の結果を得た。

1. 上食道動脈神経、傍甲状腺神経節、反回神経からの神経枝が甲状腺に進入し、無髄神経線維からなる

濾胞間神経網と動脈周囲神経網を形成する。無髄軸索はその走路に瘤状に腫大して神経終末を形成している。

2. 腺内の神経網は、カテコールアミン蛍光陽性線維とアセチルコリンエステラーゼ活性陽性線維からなり、いずれもその走路の所々に瘤状の腫大部を有する。濾胞間神経網では、後者が前者より多数分布し、動脈周囲神経網では、前者が後者より多数分布している。

3. 電顕で観察すると、上記の軸索の瘤状腫大部は、局所的にSchwann細胞の被鞘を欠き、内部に多数のシナプス小胞を含み、濾胞細胞や動脈壁の平滑筋細胞との間に、幅0.1~1.0 μmの組織腔が存し、いわゆる遠距離シナプスを呈する。この種の神経終末は、カテコールアミン陽性の小顆粒性小胞を常に有し、少数の無顆粒性小胞を有するI型終末と、多数の無顆粒性小胞と、ときに少数の大顆粒性小胞を有するII型終末とに区分される。

4. カテコールアミン蛍光陽性線維とI型終末は、その大部分が、上頸神経節・外頸動脈神経・上食道動脈神経の個々の切除あるいは切断の後変性消失し、腺の尾側部に分布する一部のものが、中頸・星状両神経節切除後変性消失する。アセチルコリンエステラーゼ活性陽性線維とII型終末は、その大部分が傍甲状腺神経節切除によって変性消失し、一部のものが上喉頭神経切断後、変性消失する。

5. I型終末はアドレナリン作動性の交感神経節後線維の終末であり、II型終末はコリン作動性の副交感神経節後線維の終末である。

6. I型終末とII型終末の数の比は、濾胞間神経網で3:7、動脈周囲神経網で7:3であった。

7. 傍甲状腺神経節が、甲状腺の吻側縁に接して上喉頭神経中に存し、その神経細胞はアセチルコリンエステラーゼ活性を示す。これらの神経細胞には、アセチルコリンエステラーゼ活性陽性で無顆粒性小胞を含む神経終末が、軸索細胞体シナプスあるいは軸索樹状突起シナプスの形の密接シナプスを形成している。この種の神経終末は、上喉頭神経切断後、すべて変性に陥る。

謝 辞

稿を終るにあたって、研究の御指導と御校閲を賜った恩師本陣良平教授に、深く感謝の意を表します。また本研究の遂行に御協力をいただいた解剖学教室の山下利夫助教授と宮下鎮憲技官に深謝します。また電子顕微鏡室の西村竹治郎・山口稔毅・山口浩明の各技官に、厚く御礼を申し上げます。

文 献

- 1) Rahe, J. M., Rogers, J., Fawcett, G. G. & Beebe, S. P.: The nerve control of the thyroid gland. *Am. J. Physiol.*, **34**, 72-80 (1914).
- 2) Cannon, W. B., Binger, C. A. L. & Fitz, R.: Experimental hyperthyroidism. *Am. J. Physiol.*, **36**, 363-364 (1915).
- 3) Cannon, W. B. & Fitz, R.: Further observations on over-activity of the cervical sympathetic. *Am. J. Physiol.*, **40**, 126 (1916).
- 4) Cannon, W. B. & Cattell, M.: Studies on the conditions of activity in endocrine glands. II. The secretory innervation of the thyroid gland. *Am. J. Physiol.*, **41**, 58-73 (1916).
- 5) Cannon, W. B. & Smith, P. E.: Studies on the conditions of activity in endocrine glands. IX. Further evidence of nervous control of thyroid secretion. *Am. J. Physiol.*, **60**, 476-495 (1922).
- 6) Haney, H. F.: The effect of stimulation of the cervical sympathetic trunk upon the respiratory metabolism of rabbits. *Am. J. Physiol.*, **101**, 49-50 (1932).
- 7) Heney, H. F.: The effect of stimulation of the cervical sympathetic trunk upon the energy metabolism of rabbits. *Am. J. Physiol.*, **102**, 249-257 (1932).
- 8) Wiener, H.: Über den Thyreoglobulingehalt der Schilddrüse nach experimentellen Eingriffen. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, **61**, 297-322 (1909).
- 9) Van Dyke, H. B.: A study of the distribution of iodine between cells and colloid in the thyroid gland. III. The effect of stimulation of the vago-sympathetic nerve on the distribution and concentration of iodine in the dog's thyroid gland. *Am. J. Physiol.*, **56**, 168-181 (1921).
- 10) Crawford, J. H. & Hartley, J. N. J.: The influence of the autonomic nervous system of the function of the thyroid gland. *J. Exp. Med.*, **42**, 179-193 (1925).
- 11) Vogt, M.: Zur Frage der nervösen Regulation der Schilddrüsentätigkeit. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, **162**, 129-149 (1931).
- 12) Thurston, E. W.: A comparison of hypertrophic changes in thyroid. *Arch. Pathol.*, **15**, 67-77 (1933).
- 13) De Robertis, E.: Intracellular colloid in the initial stages of thyroid activation. *Anat. Rec.*, **84**, 125-135 (1942).
- 14) Gersh, I. & Baker, R. F.: Total protein and organic iodine in the colloid of individual follicles of the thyroid gland of the rat. *J. Cell. Comp. Physiol.*, **21**, 213-227 (1943).
- 15) Dziemian, A. J.: Proteolytic activity of the thyroid gland. *J. Cell. Comp. Physiol.*, **21**, 339-345 (1943).
- 16) Pieper, W.: Die Wirkung von thyreotroper Substanz des Hypophysenvorderlappens auf die entnervte Schilddrüse. *Endocrinol.*, **14**, 8-12 (1934).
- 17) Friedgood, H. B. & Bevin, S.: Cervical sympathetic stimulation and basal metabolism. *Am. J. Physiol.*, **125**, 153-161 (1939).
- 18) Brock, S., Doty, G. E., Krasno, L. & Ivy, A. C.: Relation of cervical sympathetic nerves to activity of the thyroid. *Endocrinol.*, **27**, 504-510 (1940).
- 19) Söderberg, U.: Short term reactions in the thyroid gland, revealed by continuous measurement of blood flow, rate of uptake of radioactive iodine and rate of release of labelled hormones. *Acta Physiol. Scand.*, **42**, Suppl. 147, 1-113 (1958).
- 20) Söderberg, U.: Temporal characteristics of thyroid activity. *Physiol. Rev.*, **39**, 777-810 (1959).
- 21) Ishii, J., Shizume, K. & Okinaka, S.: Effect of stimulation of the vagus nerve on the thyroidal release of ¹³¹I-labeled hormones. *Endocrinol.*, **82**, 7-16 (1968).
- 22) Ericson, L. E., Melander, A., Owman, Ch. & Sundler, F.: Endocytosis of thyroglobulin and release of thyroid hormone in mice by catecholamines and 5-hydroxytryptamine. *Endocrinol.*, **87**, 915-923 (1970).
- 23) Melander, A., Westgren, U., Ericson, L. E. & Sundler, F.: Influence of the sympathetic nervous system on the secretion and metabolism of thyroid hormone. *Endocrinol.*, **101**, 1228-1237 (1977).
- 24) Yamashita, K. & Field, J. B.: Elevation of cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate levels in dog thyroid slices caused by acetylcholine and sodium fluoride. *J. Biol. Chem.*, **247**, 7062-7066 (1972).
- 25) Von Cyon, E.: Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und des Herzens. *Pflüger' Arch. Physiol.*, **70**, 126-280, Taf. II-VII (1898).
- 26) Rhinehart, D. A.: The nerves of the thyroid

- and parathyroid bodies. *Am. J. Anat.*, **13**, 91-102 (1912).
- 27) **Nonidez, J. F.**: Innervation of the thyroid gland. III. Distribution and termination of the nerve fibers in the dog. *Am. J. Anat.*, **57**, 135-169 (1935).
- 28) **Holmgren, H. & Naumann, B.**: A study of the nerves of the thyroid gland and their relationship to glandular function. *Acta Endocrinol.*, **3**, 215-235 (1949).
- 29) **Melander, A., Sundler, F. & Westgren, U.**: Intrathyroidal amines and the synthesis of thyroid hormone. *Endocrinol.*, **93**, 193-200 (1973).
- 30) **Melander, A., Ericson, L. E., Sundler, F. & Ingbar, S. H.**: Sympathetic innervation of the mouse thyroid and its significance in thyroid hormone secretion. *Endocrinol.*, **94**, 959-966 (1974).
- 31) **Melander, A., Sundler, F. & Westgren, U.**: Sympathetic innervation of the thyroid: variation with species and with age. *Endocrinol.*, **96**, 102-106 (1975).
- 32) **Melander, A. & Sundler, F.**: Presence and influence of cholinergic nerves in the mouse thyroid. *Endocrinol.*, **105**, 7-9 (1979).
- 33) **Amenta, F., Caporuscio, D., Ferrante, F., Porcelli, F. & Zomparelli, M.**: Cholinergic nerves in the thyroid gland. *Cell Tiss. Res.*, **195**, 367-370 (1978).
- 34) **Van Sande, J., Dumont, J. E., Melander, A. & Sundler, F.**: Presence and influence of cholinergic nerves in the human thyroid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **51**, 500-502 (1980).
- 35) **Peremeschko**: Ein Beitrag zum Bau der Schilddrüse. *Z. Wissensch. Zool.*, **17**, 279-290, Taf. XVI (1867).
- 36) **Nonidez, J. F.**: Innervation of the thyroid gland. I. The presence of ganglia in the thyroid of the dog. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **25**, 1175-1190 (1931).
- 37) **Nonidez, J. F.**: Innervation of the thyroid gland. II. Origin and course of the thyroid nerves in the dog. *Am. J. Anat.*, **48**, 299-329 (1931).
- 38) **Ahrén, B., Alumets, J., Ericsson, M., Fahrenkrug, J., Fahrenkrug, L., Håkanson, R., Hedner, P., Lorén, I., Melander, A., Rerup, C. & Sundler, F.**: VIP occurs in intrathyroidal nerves and stimulates thyroid hormone secretion. *Nature*, **287**, 343-345 (1980).
- 39) **Andersson, O. A.**: Zur Kenntniss der Morphologie der Schilddrüse. *Arch. Anat. Physiol. Anat. Abt. Jahrg.* **1894**, 177-224, Taf. VIII-XI (1894).
- 40) **Honjin, R.**: On the nerve supply of the lung of the mouse, with special reference to the structure of the peripheral vegetative nervous system. *J. Comp. Neurol.*, **105**, 587-626 (1956).
- 41) **羽岡直樹**: マウス頬筋の神経支配, 特に運動終板の超微構造とその顔面神経切断後の変化. *十全医会誌*, **84**, 135-158 (1975).
- 42) **Furness, J. B., Costa, M. & Wilson, A. J.**: Water-stable fluorophores, produced by reaction with aldehyde solutions, for the histochemical localization of catechol- and indolethylamines. *Histochemistry*, **52**, 159-170 (1977).
- 43) **Nakamura, T.**: Application of the Faglu method (Furness et al.) for the histochemical demonstration of catecholamine to the cryostat section method. *Acta Histochem. Cytochem.*, **12**, 182 (1979).
- 44) **Karnovsky, M. J. & Roots, L.**: A "direct-coloring" thiocholine method for cholinesterases. *J. Histochem. Cytochem.*, **12**, 219-221 (1964).
- 45) **Nakamura, T. & Torigoe, K.**: Simultaneous visualization of catecholamine fluorescence and cholinesterase activity in the peripheral autonomic nerve. *Acta Histochem. Cytochem.*, **12**, 569 (1979).
- 46) **Tranzer, J.-P. & Richards, G.**: Ultrastructural cytochemistry of biogenic amines in nervous tissue: Methodologic improvements. *J. Histochem. Cytochem.*, **24**, 1178-1193 (1976).
- 47) **佐藤泰山**: 超薄切片用鉛染色法の一改良法. *J. Electron Microsc. (Tokyo)*, **17**, 158-159 (1968).
- 48) **大和一夫**: Chromatolysisの電子顕微鏡的解析. *十全医会誌*, **60**, 510-528 (1958).
- 49) **Honjin, R., Izumi, S. & Osugi, H.**: The distribution and morphology of argentophile and argentophobe nerve cells in the myentric plexus of the digestive tube of the mouse: a quantitative study. *J. Comp. Neurol.*, **111**, 291-319 (1959).
- 50) **Jabonero, V.**: Die plexiforme Synapse auf Distanz und die Bedeutung der sogenannten interkalären Zellen. *Acta Neuroveg. (Wien)*, **19**, 276-302 (1959).
- 51) **Honjin, R., Takahashi, A. & Tasaki, Y.**: Electron microscopic studies of nerve endings in the mucous membrane of the human intestine.

- Okajimas Folia Anat. Jap., 40, 409-427 (1965).
- 52) Yamashita, T. & Honjin, R.: Fine structure, origin, and distribution density of the autonomic nerve endings in the tarsal muscles in the eyelid of the mouse. *Cell Tissue Res.*, 222, 459-465 (1982).
- 53) Yamashita, T., Takahashi, A., Tanaka, H. & Honjin, R.: Innervation of the orbital muscle of the mouse. *Okajimas Folia Anat. Jap.*, 58, 543-553 (1982).
- 54) 河地直人: マウス Harder 腺の構造と神経支配. 十全医会誌, 91, 744-763 (1982).
- 55) 井上正雄: マウス耳下腺の構造と神経支配. 十全医会誌, 93, 534-549 (1984).
- 56) Richardson, K. C.: The fine structure of autonomic nerve endings in smooth muscle of the rat vas deferens. *J. Anat. (Lond.)*, 96, 427-442 (1962).
- 57) 山田光興: 骨盤内臓神経と骨盤神経節の電子顕微鏡的研究. 十全医会誌, 79, 214-237 (1970).
- 58) 本陣良平: 末梢神経損傷, 形態学的立場より. 日医総会誌, 19, 925-928 (1975).
- 59) 中泉裕子: マウス外涙腺の神経支配, 特に腺内神経終末の超微構造と導管伴行神経束切断後の神経終末および腺細胞の変化について. 十全医会誌, 86, 686-713 (1977).

Fine Structure, Origin, and Distribution Density of the Autonomic Nerve Endings in the Thyroid Gland of the Mouse. Jun Kamo, Department of Anatomy, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 — *J. Juzen Med. Soc.*, 93, 868—889 (1984)

Key words: Thyroid gland, Adrenergic nerve fiber, Cholinergic nerve fiber, Parathyroid ganglion, Mouse

Abstract

The present study was pursued to examine the fine structure, origin, and distribution density of the autonomic nerve endings in the thyroid gland of the mouse by light and electron microscopy. The unmyelinated nerve fibers were found to form the interfollicular and periarterial plexus in the thyroid gland. When studied after histochemical methods, both the interfollicular and periarterial plexuses in the normal thyroid gland showed both catecholamine-positive and acetylcholinesterase-active varicose fibers. Most of the catecholamine-positive fibers disappeared after superior cervical ganglionectomy, while some of the catecholamine-positive fibers located in the caudal portion of the gland disappeared after middle cervical and stellate ganglionectomy. All acetylcholinesterase-active fibers disappeared after parathyroid ganglionectomy, while only a few acetylcholinesterase-active fibers disappeared after superior laryngeal neurectomy. In electron micrographs, the varicosities of the unmyelinated axons were shown to be axonal expansions containing numerous synaptic vesicles. The axonal expansions appeared as distant synapses partly lacking a Schwann cell sheath and facing the follicular cells and the smooth muscle cells of the artery at a relatively wide distance of 0.1 to 1.0 μm . The expansions could be classified into two types: Type I synaptic endings having small granular synaptic vesicles and Type II synaptic endings having agranular synaptic vesicles. Most of the Type I endings underwent degeneration after superior cervical ganglionectomy, while some Type I endings located in the caudal portion of the gland degenerated after middle cervical and stellate ganglionectomy. All of the Type II endings underwent degeneration after parathyroid ganglionectomy, while a few Type II endings underwent degeneration after superior laryngeal neurectomy. This indicates that Type I corresponds to the synaptic ending of the adrenergic fiber originating in the superior cervical, middle cervical and stellate ganglia, and Type II to the synaptic ending of the cholinergic nerve fibers derived from the parathyroid and vagal ganglia. The ratio of Type I to Type II in

number was 3:7 in the interfollicular plexus, and 7:3 in the periarterial plexus. The nerve endings in the parathyroid ganglion showed strong acetylcholinesterase activity and had many agranular synaptic vesicles. They represented contact synapses in the form of axo-somatic or axo-dendritic synaptic endings. They underwent degeneration after superior laryngeal neurectomy and corresponded to the synaptic endings of the presynaptic and cholinergic nerve fibers derived from the vagal nucleus.