

# Structure and Innervation of the Esophagus 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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/7752">http://hdl.handle.net/2297/7752</a>

## マウスの食道の構造と神経支配

金沢大学医学部解剖学第一講座 (主任: 本陣良平教授)

野村 泰三

(昭和59年10月18日受付)

マウス食道の構造と神経支配を、組織化学的ならびに電顕観察により検索した。組織化学的方法によると、固有筋層内の骨格筋線維の運動終板における神経終末は、アセチルコリンエステラーゼ活性陽性である。これらのアセチルコリンエステラーゼ活性陽性の運動終板における終末は、迷走神経切断後消失する。カテコールアミン陽性シナプス終末と、アセチルコリンエステラーゼ活性陽性シナプス終末の両者が、正常な筋層間神経叢内の神経細胞上に見い出される。筋層間神経叢内のカテコールアミン蛍光陽性終末は、交感神経節切除後、消失し、アセチルコリンエステラーゼ活性陽性終末は、迷走神経切断後、消失する。固有筋層、粘膜筋板および動脈壁における平滑筋線維間の神経網は、カテコールアミン陽性の瘤状線維ならびにアセチルコリンエステラーゼ活性陽性の瘤状線維の両者を含んでいる。そのカテコールアミン陽性線維は交感神経節切除後、消失するが、アセチルコリンエステラーゼ活性陽性線維は迷走神経切断後、変化しない。

電顕観察において、運動終板の軸索終末は、多数の無顆粒性シナプス小胞を有する。この軸索終末は、迷走神経切断後、変性に陥る。筋層間神経叢内の局所神経細胞の細胞体ならびに突起上には、2種の密接シナプス終末が見い出される。すなわち、小顆粒性シナプス小胞を有するA型と、小顆粒性シナプス小胞を含まず無顆粒性シナプス小胞を含むB型である。A型シナプス終末は交感神経節切除後変性に陥るのに対し、B型シナプス終末は迷走神経切断後変性に陥る。このことは、A型が交感神経節由来のアドレナリン作動性神経線維のシナプス終末に相当し、B型が迷走神経由来のコリン作動性神経線維のシナプス終末に相当することを示している。平滑筋線維間の神経網に見い出される瘤状腫大は、多数のシナプス小胞を含む軸索腫大部として現れる。その軸索腫大部は、シュワン鞘を一部欠き、平滑筋線維間の組織腔に直接面し、 $0.1\sim 1.0\mu\text{m}$ の比較的広い間隙をもつ遠距離シナプスを形成する。その軸索腫大部は、2型に分類される。すなわち、小顆粒性シナプス小胞を有するI型終末と、無顆粒性シナプス小胞を有するII型終末である。I型は、交感神経節切除後、変性に陥るが、II型は、交感神経節切除あるいは迷走神経切断後のいずれの場合にも、変性を示さない。このことは、I型が交感神経節由来のアドレナリン作動性神経線維のシナプス終末に相当し、II型が筋層間神経叢内の局所神経細胞に由来するシナプス終末に相当することを示している。

**Key words** esophagus, adrenergic nerve fibers, cholinergic nerve fibers, myenteric plexus, mouse

食道の機能は、咽頭から食物を蠕動運動によって胃へ輸送するにあるが、その神経支配は、古くから、迷走神経の枝を介する中枢との反射によってなされるとされてきた<sup>1)~3)</sup>。アカラジヤや食道けいれん症は、この運動機能が障害された食道疾患として知られ<sup>4)~6)</sup>、食道壁の筋の構造とその神経支配は臨床的にも関心を集めている。

食道壁の筋に関しては、食道の上端部と下端部がそ

れぞれ括約作用を示すことが生理学的ならびに薬理学的実験や臨床的検査で認められることから、それぞれの部位に上食道括約筋<sup>7)</sup>と下食道括約筋<sup>8)9)</sup>の存在が示唆されてきている。しかし、その構造の詳細はまだまだ明確ではない。また、食道の固有筋層と粘膜筋板に関する電子顕微鏡(電顕)観察に基づく報告は、わずかに Gruber<sup>10)</sup>と Samarasinghe<sup>11)</sup>の固有筋層に関する断片的な報告をみるにすぎない。

Abbreviation: FGS, formaldehyde-glutaraldehyde-sucrose

食道壁の骨格筋の神経支配に関しては、筋層間神経叢の神経細胞が関与していないとする説<sup>12)</sup>と、関与しているとする説<sup>13)</sup>とが対立している。また、壁内平滑筋に対する交感神経支配については、筋層間神経叢の神経細胞にシナプスを形成し、この神経細胞を介して間接的に支配するとの説<sup>16)19)</sup>、節後線維が平滑筋に分布して直接支配するとの説<sup>16)17)</sup>、およびこれら両支配様式が共に存在するとの説<sup>18)19)</sup>にわかれている。

一方、食道壁内の求心性神経終末に関しては、Andrew<sup>20)</sup>と Iggo<sup>21)</sup>が、上喉頭神経と迷走神経に含まれている神経線維に対する電気生理学的検索に基づいて、その存在を示唆した。また、各種の神経染色法により可視光顕微鏡(光顕)下に上皮内<sup>22)~24)</sup>、粘膜下層<sup>25)26)</sup>、固有筋層内<sup>25)</sup>および筋層間<sup>27)</sup>に自由終末や終末小体が見い出され、さらに筋紡錘<sup>24)</sup>の存在も報告されてきている。しかし、これらの求心性終末に関する電顕検索に基づく報告はいまだこれをみない。

以上の点を考慮し、著者は、マウス食道について、その微構造ならびに神経支配を光顕ならびに電顕によって解明しようと考えた。この目的のため外部から食道に達する神経、ならびに食道壁の神経叢の分布走路を神経染色を施した連続切片の再構築法によって検索し、ついで、壁内神経要素の微構造を神経染色法、組織化学的検索法、および電顕観察によって検索した。また、食道に分布する神経の由来、走路および終末の性格を確認するため、各種の侵襲による神経変性実験を行なった。

## 材料および方法

### I. 実験動物

純系成熟KH-1種マウス(*Mus wagneri* var. *albula*)を実験動物として用いた。

### II. 光顕再構築法

食道の形態を検索するため、食道を周囲の諸臓器組織の一部を付したまま取り出し、10%ホルマリンに固定、パラフィンに包埋、横断連続切片とし、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。また、食道に分布する外来神経の走行を検索するため、周囲の諸神経ならびに諸臓器組織を含めて、食道を咽頭尾側端部および胃噴門部と共に取り出し、本陣写真銀法<sup>28)</sup>(写真銀法)による固定・染色を施し、横断連続切片を作製した。この方法によると、神経細胞体および神経線維軸索が褐色ないし黒色に特異的に染色される。

### III. 組織化学的検索法

食道の神経要素の組織化学的的特性の検索は、次の方法によった。

#### 1. カテコールアミン検出法

カテコールアミン蛍光検出のためのホルムアルデヒド・グルタルアルデヒド・ショ糖(formaldehyde-glutaraldehyde-sucrose, FGS)固定法<sup>29)</sup>を用いた。この方法によると組織中のカテコールアミンは黄緑色の蛍光を発する。

#### 2. アセチルコリンエステラーゼ活性検出法

アセチルコリンエステラーゼ活性検出のためのルベアン酸増強法<sup>30)</sup>を用いた。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黒色に特異的に検出される。

#### 3. 写真銀法<sup>28)</sup>

#### 4. オスミウム髄鞘染色法

3と4は神経要素確認のための対照として使用した。

## IV. 電子顕微鏡検索法

食道の電顕検索には、食道を取り出し、25%グルタルアルデヒド0.1ml・0.2Mリン酸緩衝液(pH 7.4)5ml・ショ糖0.4g・2%オスミウム酸5mlからなる固定液に4°Cで2時間浸漬固定し、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した。同時に約1μmの切片を作り、トルイジンブルー染色<sup>31)</sup>を施し、光顕検索による組織部位の同定の試料とした。薄切片には酢酸ウラニルと鉛の二重染色<sup>32)</sup>を施し、HU-12型あるいはH-500型電顕によって観察した。上記アルデヒド固定法のほか、食道壁内神経終末の検索には、Tranzerらの重クロム酸固定法<sup>33)</sup>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極めて電子密度大な物質として検出される。

## V. 神経切断および神経節切除実験法

食道支配神経の起源検索を目的とする二次変性実験のため、実体顕微鏡を用いて、下記4種の神経・神経節の切断あるいは切除実験を行なった。手術に際して、チオペンタール腹腔内注射(0.1mg/g)による麻酔を施した。手術後、16, 24時間, 2, 4, 7日間経過したマウスから、食道を採り、正常な場合と同様に試料を処置し、術後の変化を検索した。

#### 1. 上頸神経節の切除

上頸神経節切除は、内頸動脈と頸長筋との間を広げて、上頸神経節を確認して切除した。

#### 2. 中頸神経節ならびに星状神経節の切除

中頸神経節ならびに星状神経節切除は、胸骨柄を正中で切断し、切断部を左右に広げ縦隔の前上部を露出させた後、左側についてのみ行なった。まず、鎖骨下動脈の腹側面に位置する中頸神経節を確認して切除し、つづいて、総頸動脈の起始部と頸長筋との間を広げ胸管と頸長筋との間に位置する星状神経節を確認し

て切除した。

3. 腹腔神経節ならびに上腸間膜動脈神経節の切除

腹腔神経節ならびに上腸間膜動脈神経節切除は、開腹し、腹腔動脈ならびに上腸間膜動脈の起始部に位置する腹腔神経節と上腸間膜動脈神経節を確認し、それらを切除した。

4. 迷走神経の切断

迷走神経切断は、顎二腹筋の後腹と胸鎖乳突筋とが交叉する部位のやや内側に位置する迷走神経の起始部を確認し、これを切断した。

成 績

1. マウスの食道の一般的構造と食道に至る神経の走路

1. マウスの食道の一般的構造

マウスの食道は径1~1.5 mm, 全長約4 cmで, その吻側端は咽頭結節と輪状軟骨との間で咽頭に移行し, 尾側端は背臥位では第1腰椎の左方約5 mmの部位で胃の噴門に接続する。食道頸部は長さ約1 cmで, 第1胸椎の部位で胸郭上口から縦隔背部に進入して, 食道胸部となる。食道胸部は長さ約2 cmで, 第10胸椎の部位で横隔膜の食道裂孔に至る。この間, 第2胸椎の部位で気管分岐部ならびに左気管支の背側を通過し, わずかに右方に移動し, 以後, 脊柱の正中に沿って尾方へ走り, 食道裂孔を通り, 腹腔に入って食道腹部となる。食道腹部は長さ約1 cmで, 弧を描いてやや左方へ走り, 胃の噴門に達する。

マウスの食道の栄養を供給する動脈としては, 左・右の上食道動脈および前・後の下食道動脈がある。上食道動脈は, 上甲状腺動脈から分岐し, 食道と気管との間を尾方へ走り, 食道の気管分岐部の高さにまで達する。その間, 上食道動脈は, 所々で食道と気管, さらに気管支へ枝を出す。前下食道動脈は, 固有肝動脈から分岐し, 横隔膜の食道裂孔のやや尾方で食道の腹側面に達し, 吻側枝と尾側枝の2枝に分かれ, それぞれ食道の腹側面に沿って走る。吻側枝は気管分岐部の高さにまで達し, 尾側枝は噴門の近くにまで達する。後下食道動脈は, 左胃動脈から2本分岐する。その1本は食道腹部の吻側2/3と食道胸部の背側面に沿って吻側方へ走り, 気管分岐部の近くにまで達する。他の1本は食道腹部の尾側1/3の背側面に沿って尾方へ走り, 噴門の近くにまで達する。上記の前・後下食道動脈は食道壁に沿って走る間に, 所々で食道壁内へ枝を出す。

2. 食道に至る各種神経の走路

写真銀法を施した連続切片の描画再構築法によって得た神経分布の結果を図1に示す。

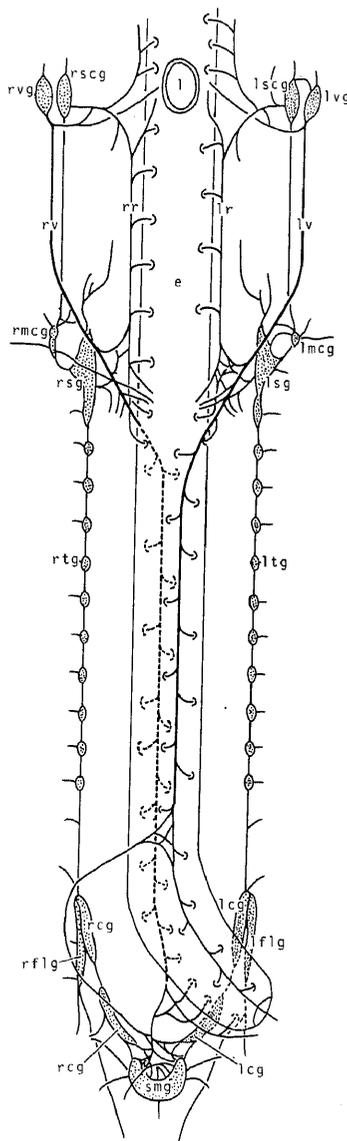


Fig. 1. Diagrammatic representation of the ventral view of the nerve branches supplied to the esophagus, and their topographical relation to the vagus nerve and the sympathetic ganglia. e, esophagus; l, inlet of the larynx; lcg, left coeliac ganglion; lflg, left first lumbar ganglion; lmcg, left middle cervical ganglion; lr, left recurrent nerve; lscg, left superior cervical ganglion; lsg, left stellate ganglion; ltg, left thoracic ganglia; lv, left vagus nerve; lvg, left vagal ganglion; smg, superior mesenteric ganglion; rcg, right coeliac ganglion; rflg, right first lumbar ganglion; rmcg, right middle cervical ganglion; rr, right recurrent nerve; rscg, right superior cervical ganglion; rsg, right stellate ganglion; rtg, right thoracic ganglia; rv, right vagus nerve; rvg, right vagal ganglion.

上頸神経節 (lscg, rscg) は、長径約 2 mm, 短径約 1 mm の紡錘形を呈し、その尾方端で頸部の交感神経幹を受け、内側へ外頸動脈神経、吻側へ内頸動脈神経を出す。上頸神経節と迷走神経節 (lv, rv, マウスでは、ヒトの場合と異なり迷走神経の上神経節と下神経節の区別がなく、1 個の迷走神経節を形成している) との間に 1~2 本の交通枝が存在する。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枝を出す。この神経枝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する神経束と、上食道動脈に伴行する神経束とに分岐する。上食道動脈に伴行する神経束は尾方へ走る際、所々で食道頸部と気管へ枝を送り、胸腔に進入すると星状神経節 (lsg, rsg) からの交通枝を受け、心臓と気管支へも枝を送る。

中頸神経節 (lmcg, rmcg) は、径 0.3~0.5 mm の球形ないし紡錘形を呈し、外側へ腕神経叢への枝と鎖骨下動脈に伴行する枝とを出す。中頸神経節と迷走神経 (lv, rv) との間に 1 本の交通枝が存在する。

星状神経節 (lsg, rsg) は、長径約 3 mm, 短径約 1 mm の紡錘形を呈する。星状神経節と中頸神経節とを結ぶ節間枝には、鎖骨下動脈の腹側を通るものと背側を通るものがあり、前者は太く、後者は細く、鎖骨下ワナを形成している。星状神経節は、椎骨動脈に伴行する枝、反回神経 (lr, rr) への細い交通枝、迷走神経幹への交通枝、下食道動脈伴行神経への交通枝、および気管支への神経枝を出す。胸部の交感神経幹は、星状神経節のほか、径 0.3~0.5 mm の 10 個の交感神経節とこれらとを連結する節間枝とからなる。

腹腔神経節 (lca, rca) は左右とも、長径約 1.5 mm, 短径約 0.5 mm の紡錘形の 2 個の神経節が長さ約 0.7 mm の神経束でつながれた形を呈し、第 2 腰椎の外側で横隔膜の内側脚の腹側に接して存在する。それら 2 個の神経節のうち吻側に位置するものは、その吻側端で長い節間枝により胸部の交感神経幹と連結しており、また、その吻側部は第 1 腰交感神経節 (lflg, rflg) の吻側部と合している。ヒトでみられる大・小内臓神経に相当する独立した神経束はマウスでは認められなかった。腹腔神経節の尾側に位置するものは、外側へ副腎への枝、内側へ腹腔動脈ならびに上腸間膜動脈に伴行する枝、尾方へ上腸間膜動脈神経節 (smg) への交通枝を出す。上腸間膜動脈神経節は左右の長さ約 4 mm の馬蹄形を呈し、その吻側端で腹腔神経節からの交通枝を受け、外側へ副腎・腎への枝、内側へ上腸間膜動脈および腹腔動脈に伴行する枝を出す。

腹腔神経節ならびに上腸間膜動脈神経節から発して腹腔動脈に伴行する神経枝は、動脈の分枝に伴って末梢へ走る。固有肝動脈に伴行する神経束は、肝へ細枝

を出したのち、固有肝動脈から分枝する前下食道動脈に伴行して食道胸部ならびに食道腹部の腹側面に沿って走り、所々で食道へ枝を送る。左胃動脈に伴行する神経束は、左胃動脈から分枝する後下食道動脈に伴行する神経束のほか、単独で食道へ進入する小神経束を分枝する。前者は後下食道動脈に伴行して食道腹部ならびに食道胸部の背側面に沿って走り、所々で食道へ枝を送る。後者は食道腹部の噴門に近い部位でその背側面から進入する。

迷走神経節 (lv, rv) は径約 1.5 mm の球形を呈し、頸静脈孔の外頸蓋底側に存在する。すでに述べたように、迷走神経と上頸神経節との間に交通枝が存在する。迷走神経はその起始部で上喉頭神経を分岐する。上喉頭神経は、内側へ走り、頸部の交感神経幹の腹側を横切った後、上甲状腺動脈に伴行する神経枝に交通枝を送った後喉頭へ去る。上甲状腺動脈に伴行する神経枝は、すでに述べたように、食道・甲状腺・咽頭などに分布する。

迷走神経 (lv, rv) は上喉頭神経を分岐した後、頸部を尾方へ走り、右側では鎖骨下動脈、左側では大動脈弓の腹側を通って縦隔へ進入する。その際、すでに述べたように、迷走神経は、中頸神経節と交通枝により結合されている。また、その結合部よりやや尾方で反回神経 (lr, rr) を分岐する。反回神経は、左では大動脈弓、右では鎖骨下動脈の尾側から背側に回る。その際、反回神経は星状神経節から交通枝を受け、尾方へ小枝を出す。つづいて、反回神経は食道と気管の間を吻側方へ走りつつ、所々で食道と気管へ枝を送り、下喉頭神経として喉頭へ去る。反回神経が尾方へ出した小枝は、食道と気管の間を走りつつ、食道と気管へ枝を送り、気管分岐部にまで達する。

迷走神経の本幹は反回神経を分岐した後、心底と気管支へ枝を出す。また、この部位で迷走神経と星状神経節との間に交通枝が見出される。その時、迷走神経は気管支の背側を横切って、右では食道の背側面に、左では食道の腹側面に至り、それぞれ後迷走神経幹、前迷走神経幹となって尾方へ走る。

後迷走神経幹は、食道の背側面に沿って尾方へ走りつつ所々で食道に枝を出し噴門に達し、後胃枝として胃へ去る。また、後迷走神経幹は、食道裂孔を通過した後、腹腔枝を出す。腹腔枝は左胃動脈に沿って腹腔動脈の起始部に達する。前迷走神経幹は、食道の腹側面に沿って尾方へ走りつつ所々で食道に枝を出し、噴門に達し、前胃枝として胃へ去る。また、前迷走神経幹は、食道裂孔を通過した後、肝枝を出す。肝枝は、前下食道動脈に沿って走り、固有肝動脈に達すると小枝を肝に送る。その後、肝枝は固有肝動脈に沿って逆

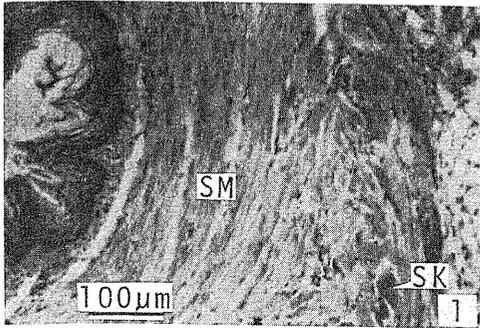


Photo 1. Transverse section of the caudal part of the mouse esophagus. The inner layer of the muscularis externa is thickened, owing to the increase in volume of the smooth muscle fibers (SM). The skeletal muscle fibers (SK) are seen in the outer layer of the muscularis externa. Hematoxylin-eosin stain;  $\times 100$ .

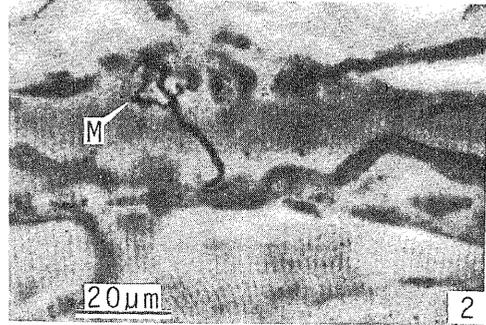


Photo 2. Motor end-plate (M) on a skeletal muscle fiber in the outer muscle layer of esophagus. Photographic silver stain;  $\times 640$ .

行し、腹腔動脈の起始部に達する。

腹腔動脈ならびに上腸間膜動脈のそれぞれの起始部は、約2mmの間隔で接近している。そこへ、すでに述べたように、左右の腹腔神経節、上腸間膜動脈神経節、後迷走神経幹の腹腔枝、および前迷走神経幹の肝枝から多数の神経束が集まり、それらが分岐吻合して腹腔神経叢を形成している。

以上の所見から、食道壁に進入する神経枝を次のように総括する。食道頸部、ならびに胸郭上口部から気管分岐部までの食道胸部には、左・右の上食道動脈に伴行する神経束の食道への枝と、左・右の反回神経の食道枝とが進入する。気管分岐部から食道裂孔までの食道胸部と食道腹部には、前・後の下食道動脈に伴行する神経束の食道への枝と、前・後の迷走神経幹の食道枝とが進入する。食道壁に進入する神経枝は、食道の外膜あるいは漿膜内で分岐しつつ広がり、単独あるいは動脈に伴行して筋層に進入する。

動脈に伴行あるいは単独で食道壁に進入した神経束は、途中で分岐してその神経線維は筋層間神経叢内の神経細胞の突起と混合して、内・外両筋層間に筋層間神経叢を形成する。筋層間神経叢の所々に1~5個の小型の神経細胞からなる小神経節がある。小神経節は食道頸部では数が少なく、食道腹部では数が多い。外部から進入した神経束および筋層間神経叢から多数の神経枝が外筋層・内筋層・粘膜下層にのび、さらに粘膜筋板および固有層に達する。これらの小神経束中に含まれる小径有髄線維の多くは内・外両筋層の骨格筋に運動終板を形成して終わり、一部の有髄線維は筋層間神経叢中の神経細胞に終末を作って終わる。また、内・外両筋層、および粘膜筋板の平滑筋、ならびに動

脈壁に小神経束からなる神経網を形成する。粘膜下層および粘膜固有層内の神経叢の形成は弱い。

## II. マウスの食道ならびに食道壁内神経要素の微構造

### 1. 光顕所見

#### 1) マウスの食道の構造

上皮は厚さ約30 $\mu\text{m}$ の重層扁平上皮で、角化が認められた。粘膜固有層には膠原線維が比較的密に分布し、毛細血管が見られる。粘膜筋板は縦走または斜走する平滑筋線維からなり、食道頸部では薄く1~2層の平滑筋線維からなるが、尾方に進むにつれて厚くなり、食道腹部では3~5層の平滑筋線維からなり、厚さ約10 $\mu\text{m}$ に達する。粘膜下層は厚さ約25 $\mu\text{m}$ で膠原線維の分布がやや疎で、小動・静脈と小神経束を通す。マウスでは食道噴門腺や食道腺は見られなかった。

固有筋層としては、食道の吻側端部では、下咽頭収縮筋に続く横走する骨格筋層が、甲状軟骨の左右の下角間に走り、食道の背側壁に位置して上食道括約筋を形成している。この部分の腹側壁は筋層を欠いている。吻側端部以外の食道壁では、その固有筋層が、互いに交叉してラセン状に食道を取り巻き、いずれも厚さ70~80 $\mu\text{m}$ の内・外2層の筋層を形成している。内筋層ならびに外筋層は、食道のほぼ全長にわたって、いずれも5~7層の骨格筋線維と、その間に散在する少数の平滑筋線維とからなる。ただし、食道腹部では、平滑筋線維の数が増し、特に噴門に近い部分の内筋層は、少量の骨格筋と多量の平滑筋とが混合して著しく肥厚し、下食道括約筋を形成している(写真1)。

#### 2) 壁内神経要素の構造ならびに組織化学的特性

組織化学所見の対照となる写真銀法と髄鞘染色法の検索結果を述べる。すでに述べたように食道に進入する神経束は小径有髄線維と、無髄神経線維とからなる。多くの小径有髄線維は内・外筋層を構成する骨格筋線維に対して運動終板を形成している(写真2)。一部の

小径有髄線維は筋層間神経叢内で髄鞘を脱し、分岐して次第に細くなり、神経細胞の突起の近くに瘤状に腫大した終末を形成している(写真3)。筋層間神経叢に存在する小神経節は、径15~30 $\mu$ mの多極神経細胞とそれを包む外套細胞とからなる。神経細胞は、写真銀法ではすべて淡黄褐色を呈する嫌銀性細胞に属し、胃・小腸・虫垂・結腸・直腸などで報告されている銀親和性の大な好銀性細胞<sup>34)</sup>に属するものは見いだされなかった。無髄線維は、内・外両筋層および粘膜筋板の平滑筋細胞の間に軸索の小束からなる神経網を形成する(写真4, 5)。また、動脈に伴行する無髄線維の束は脈管周囲に神経網を形成する(写真6)。これらの無髄神経からなる神経網においては、その軸索は走路の所々で瘤状腫大を示す。また、この種の神経網には筋層間神経叢内の神経細胞の突起が合流する。なお、マウスでは、粘膜下層内に神経節を含む粘膜下神経叢の形成を見ない。

カテコールアミン蛍光検出法によると、蛍光は筋層

間神経叢、内・外固有筋層、および粘膜筋板の神経網、ならびに動脈壁の神経網に陽性であった。筋層間神経叢では局所の神経細胞に終わる神経終末の一部のものに強い陽性が示された(写真7)。また、固有筋層、粘

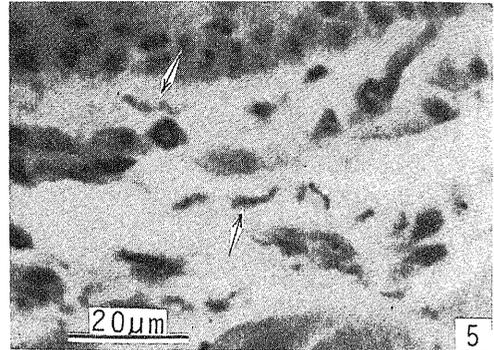


Photo 5. Fine nerve bundles (arrow) composed of unmyelinated nerve fibers on the inner and outer surfaces of the muscularis mucosae. Photographic silver stain;  $\times 800$ .

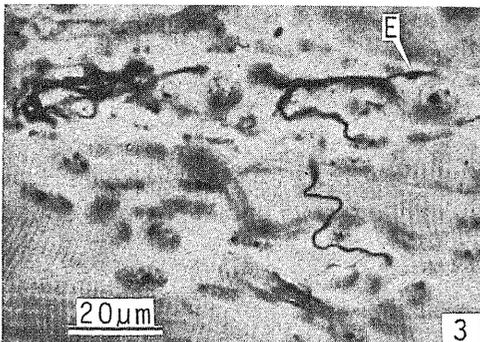


Photo 3. Myenteric plexus containing nerve cells. An axonal ending (E) situated on the nerve cell is seen. Photographic silver stain;  $\times 640$ .

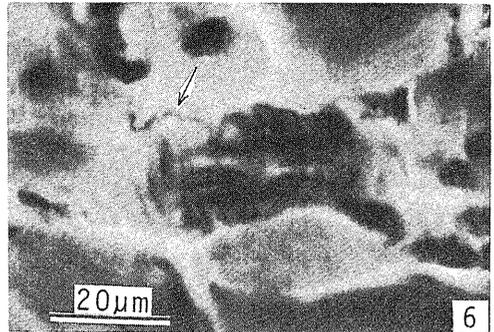


Photo 6. Fine nerve bundles (arrow) composed of unmyelinated nerve fibers located around the artery running in the outer muscle layer. Photographic silver stain;  $\times 800$ .

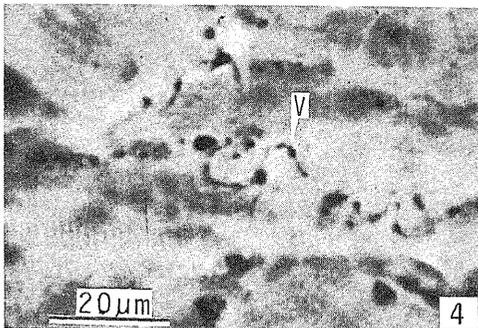


Photo 4. Fine nerve bundles composed of unmyelinated nerve fibers among the smooth muscle fibers of the inner muscle layer. Note the axonal varicosities (V). Photographic silver stain;  $\times 800$ .

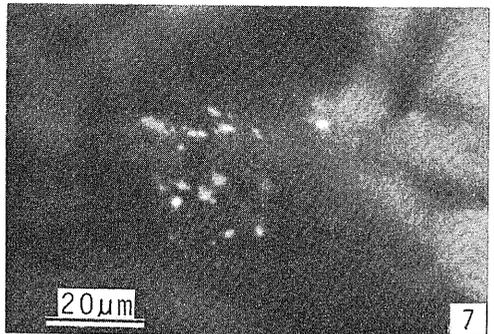


Photo 7. Catecholamine fluorescence-positive nerve endings located around the nerve cells in the myenteric plexus. FGS method;  $\times 640$ .

膜筋板および動脈壁の神経網における蛍光は強い陽性で、特に軸索の瘤状の腫大部には強い蛍光が観察された(写真8, 9)。カテコールアミン蛍光は、Schwann細胞、筋層間神経叢内の神経細胞、および外套細胞には検出されなかった。

アセチルコリンエステラーゼ活性検出法によると、骨格筋の運動終板、筋層間神経叢の神経細胞およびこれに終わる一部の神経終末(写真10)、ならびに固有筋層・粘膜筋板・動脈壁の平滑筋線維の間の神経網に酵素活性が陽性であった。神経網においては軸索の瘤状腫大部に特に活性が強陽性であった(写真11)。

平滑筋線維間の神経網におけるアセチルコリンエステラーゼ活性陽性線維の分布密度は、同じ部位におけ

るカテコールアミン蛍光陽性線維の分布密度に比し大であった。ただし、動脈壁の神経網においてはアセチルコリンエステラーゼ活性陽性線維の分布密度はカテコールアミン蛍光陽性線維のそれより小であった。

以上の写真銀法ならびに組織化学所見を比較すると、食道の骨格筋に終わる運動終板はアセチルコリン作動性であり、筋層間神経叢内の神経細胞の大部分はコリン作動性ニューロンに属し、この筋層間神経叢内の神経節中の神経細胞には、カテコールアミンを含む神経終末と、アセチルコリンを含む神経終末の、両種の終末が終わっていることを示している。また、内・外固有筋層や粘膜筋板ならびに動脈壁の神経網は、アドレナリン作動性神経線維と、アセチルコリン作動性神

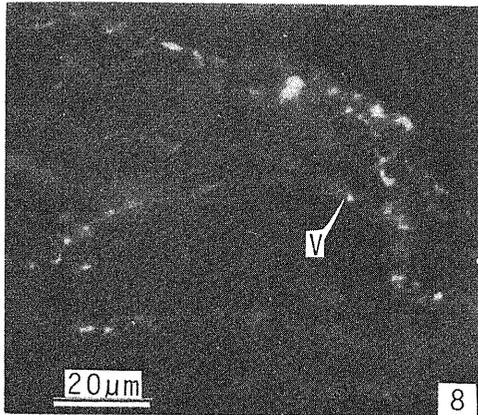


Photo 8. Catecholamine fluorescence-positive nerve axons in the fine nerve bundle located among the smooth muscle fibers in the inner muscle layer. Note the numerous varicosities (V) along the nerve axons. FGS method;  $\times 640$ .

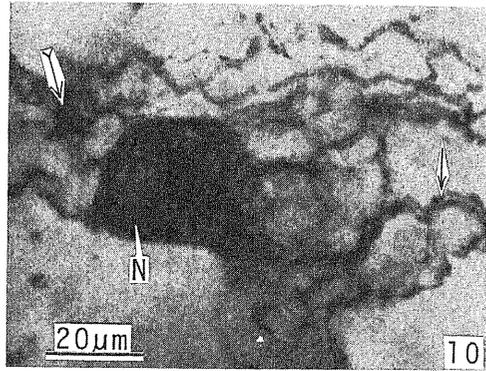


Photo 10. Acetylcholinesterase activity of the fine nerve bundles (arrow) and the nerve ending (tailed arrow) in the myenteric plexus. The nerve cell (N) also shows acetylcholinesterase activity. Rubenic acid-enhancement method;  $\times 640$ .

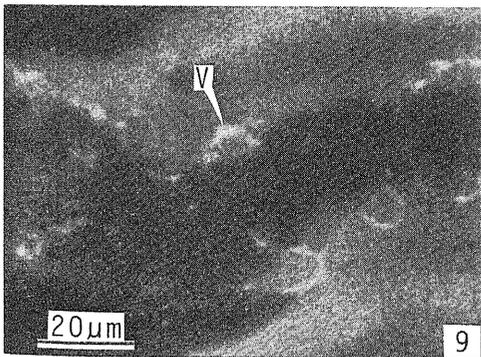


Photo 9. Catecholamine fluorescence-positive nerve axons in the fine nerve bundle located around the artery running in the outer muscle layer. Note the numerous varicosities (V) along the nerve axons. FGS method;  $\times 640$ .

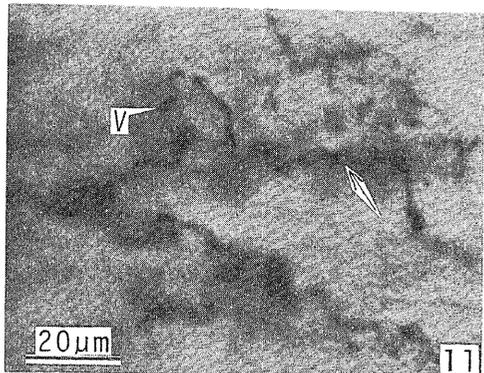


Photo 11. Acetylcholinesterase activity of the fine nerve bundles (arrow) located among the smooth muscle fibers in the inner muscle layer. Note the varicosities (V) along the axons. Rubenic acid-enhancement method;  $\times 640$ .

経線維の、両種を含んでいることを示している。

## 2. 電顕所見

### 1) マウスの食道の微細構造

#### i) 粘膜および粘膜下層

マウス食道上皮は、角質層が著明なほかは、従来報告のあるヒトの食道上皮に類似し、細胞内には張原線維やケラトヒアリン顆粒がよく発達し、細胞間に嵌合とデスモゾームが観察される。角質層は細胞の死骸の集積層からなる。粘膜固有層には、多量の膠原細線維、少量の弾性線維、および線維細胞が見られる。粘膜下層には血管が多いが一般に線維成分は疎である。

#### ii) 粘膜筋板および固有筋層

粘膜筋板は1~5層の平滑筋線維と少量の疎性結合

組織とからなる。固有筋層には骨格筋線維と平滑筋線維が混在し、筋線維間に脈管・神経・膠原細線維を含む組織腔がある。

骨格筋線維は、径5~20 $\mu\text{m}$ で、多数の径0.6~1.2 $\mu\text{m}$ の筋原線維を含み、細胞膜下の所々に核を有する。ミトコンドリアおよび筋小胞体が筋原線維間に分布しているが、いずれもその分布は疎である。骨格筋線維どうしは、その側面では通常幅約0.2 $\mu\text{m}$ 以上の組織腔をもって互いに隔てられている(写真12)。

粘膜筋板および内・外固有筋層の平滑筋線維はほぼ同様な微構造を示す。平滑筋線維は、その核の両極近くの細胞質内に、ミトコンドリア、粗面小胞体、およびGolgi装置を含む。その他の部分の細胞質は多量の

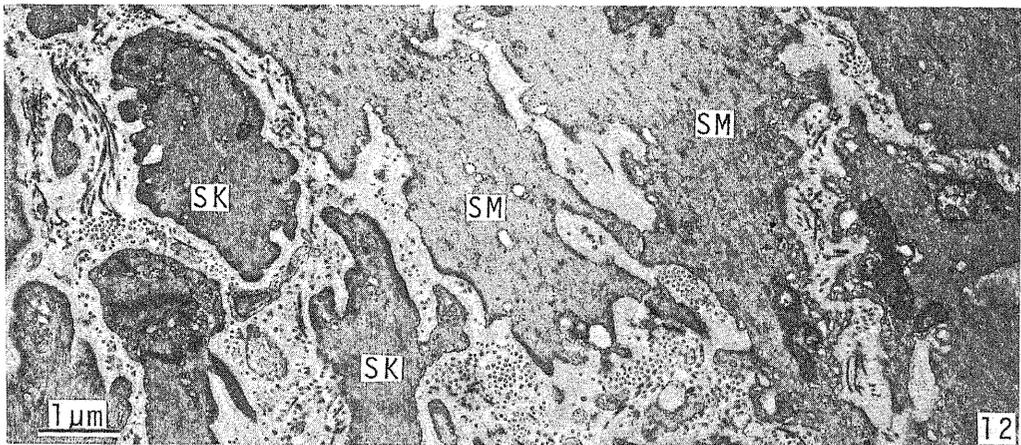


Photo 12. Skeletal muscle fibers (SK) and smooth muscle fibers (SM) in the outer muscle layer.  $\times 11,000$ .

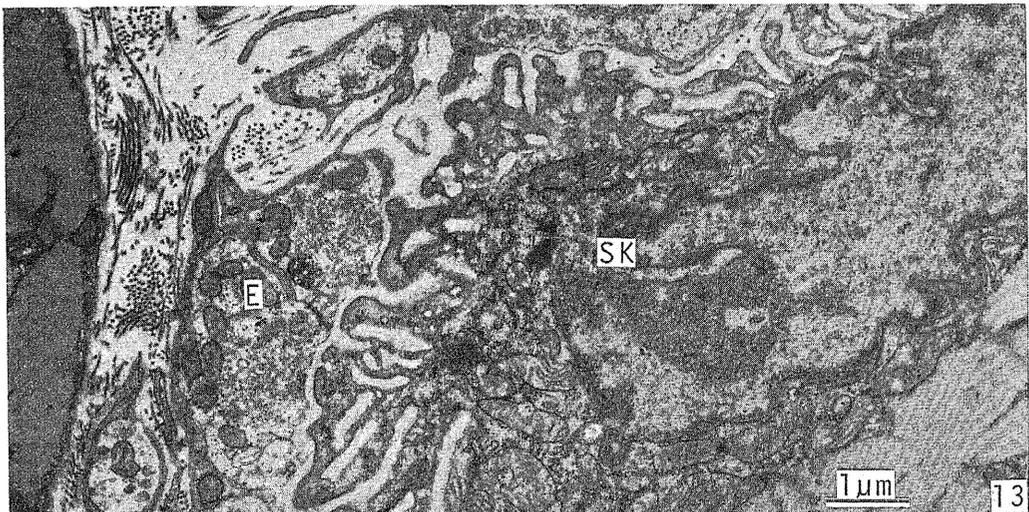


Photo 13. Motor end-plate on a skeletal muscle fiber (SK) in the outer muscle layer. Note the numerous agranular synaptic vesicles in the axonal ending (E).  $\times 11,000$ .

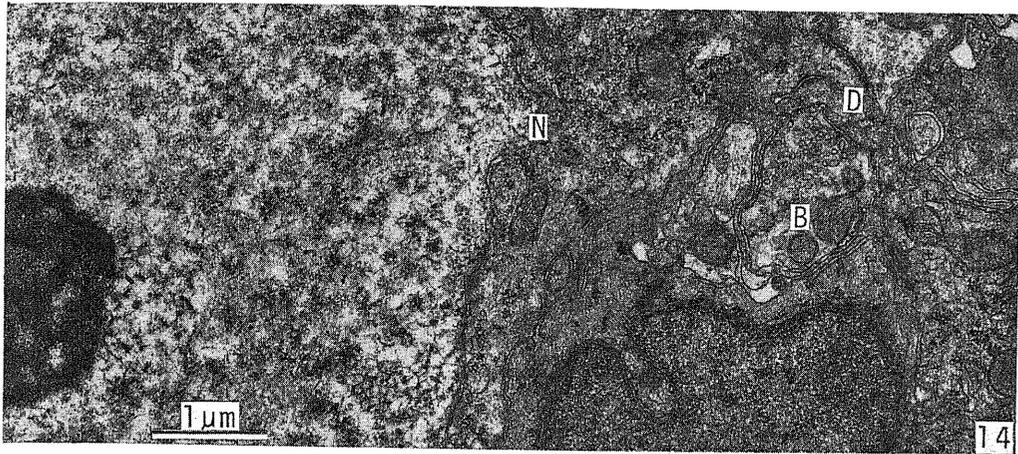


Photo 14. A nerve cell (N) in the myenteric plexus and a Type B synaptic nerve ending (B). The Type B ending, containing many agranular synaptic vesicles, comes into contact with a dendrite (D).  $\times 15,400$ .

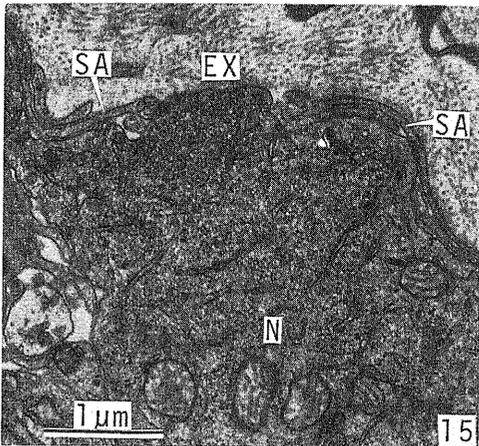


Photo 15. Exposed cell area (EX) of a nerve cell (N) in the myenteric plexus lacking the covering of the processes of a satellite cell (SA). Note the accumulation of agranular vesicles in the cytoplasm just beneath the exposed cell surface.  $\times 16,000$ .

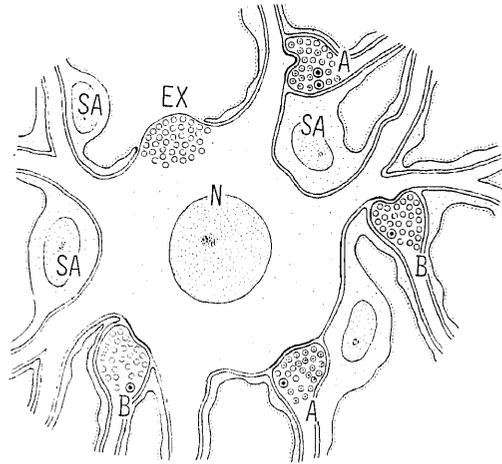


Fig. 2. Diagrammatic representation of the synaptic relationship in the nerve cell (N) of the myenteric plexus of the esophagus. Many agranular vesicles accumulate in the exposed area (EX) of the nerve cell body lacking the covering of the processes of a satellite cell (SA). The extrinsic nerve axons form both the axo-somatic synaptic endings and the axo-dendritic synaptic endings. Two types of axo-somatic synaptic nerve endings, Type A (A) and Type B (B) are seen. Similarly, two types of axo-dendritic synaptic nerve endings, Type A (A) and Type B (B) are seen. Type A always has small granular synaptic vesicles, and usually a few agranular or large granular synaptic vesicles. Type B always has many agranular synaptic vesicles, and sometimes a few large granular synaptic vesicles.

筋細線維で占められている。平滑筋細胞の表層部は、表層部やこれに属する小窩の密集している小窩密集領域と、小窩を欠く小窩欠落領域とがあるが、その分布は眼窩筋<sup>25)</sup>におけるような規則性を欠く。平滑筋線維相互間には  $900 \sim 4,000 \text{ \AA}$  の隔たりを認め、しばしば互いに入り組み、断面で波状を呈する。平滑筋線維間の上記の組織腔には、膠原線維と少量の弾性線維のほか、毛細血管ならびに小神経束が存在する (写真 12)。

## 2) 食道壁内神経要素の微細構造

### i) 骨格筋線維の運動終板

小径有髄線維の多くは、それが形成する運動終板か

ら、かなり隔たった部位で髓鞘を失う。その終末軸索は腫大して径 $1\sim 2.5\mu\text{m}$ となり、筋線維の表面の陥凹部にはまり込み、両者の細胞膜は約 $500\text{\AA}$ のシナプス隙を隔てて相対する(写真13)。後シナプス側の膜は多数のヒダ状の湾入を示し、接合ヒダを形成する。接合ヒダの湾入部とシナプス隙には、基底膜がはいり込んでいる。終末軸索内には、多数の無顆粒性シナプス小胞、少数の大顆粒性シナプス小胞、およびミトコンドリアがあり、シナプス小胞はシナプス前膜の肥厚部に向かって集積している。シナプス後膜にも肥厚がみられる。終末軸索の組織腔側の面は Schwann 細胞によっておおわれている。

#### ii) 筋層間神経叢内の神経細胞とこれに終わる神経終末

筋層間神経叢内の小神経節に含まれる神経細胞は典型的な末梢自律神経節の神経細胞の微構造を呈する。すなわち核は球形を呈し、その染色質の分散は比較的均等で、径約 $2\mu\text{m}$ の球形の核小体を $1\sim 2$ 個含んでいる。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。Golgi 装置の近傍にしばしば大顆粒性小胞が見い出される。細胞質内の所々に、ときとして限界膜で囲まれた断面不整形の水解小体が散見される。樹状突起はその内部に、遊離リボソームや管状の粗面小胞体を含んでいる(写真14)。一般に細胞体の外面は、外套細胞の扁平な細胞質突起によっておおわれているが、ときとして、神経細胞体の一部局所が外套細胞の被鞘を欠き、組織腔に露出している。このような部分の細胞膜直下の細胞質内には、無顆粒性小胞が多数集積している(写真15、図2)。

筋層間神経叢の神経節中の神経細胞の細胞体あるいは樹状突起の外面には、軸索終末が密接し、軸索細胞体シナプスあるいは軸索樹状突起シナプスを作って終わっている(写真16, 17, 18, 19)。これらのシナプスにおいては、相接する膜は肥厚して、その間に密度小さな幅約 $200\text{\AA}$ のシナプス隙がある。シナプス膜の肥厚は、シナプス後膜がシナプス前膜より著明であった。シナプスを形成する軸索終末は、内部に多数のシナプス小胞とミトコンドリアを含んでいる。シナプス小胞は、Richardson<sup>36)</sup>と Honjin ら<sup>37)</sup>の分類に従って、小顆粒性小胞、大顆粒性小胞、および無顆粒性小胞の3種に区分される。小顆粒性小胞は径約 $500\text{\AA}$ で、中心に電子密度大な顆粒を1個含んでいる。大顆粒性小胞は径約 $1,000\text{\AA}$ で、やや大きな顆粒を有する。無顆粒性小胞は径約 $500\text{\AA}$ で、顆粒を含んでいない。シナプス終末はそれが含むシナプス小胞の種類により、A型とB型の2種に区分される。A型終末は、多少とも小顆粒性小胞を含み、そのほかしばしば無顆粒性小胞と大顆粒性

小胞をも含んでいる。B型終末は、多数の無顆粒性小胞を含み、ときとして大顆粒性小胞をも含んでいるが、小顆粒性小胞を含まない。シナプス終末の局所ノイロンにおける終末部位の観点からすると、A型終末においてもB型終末においても、軸索細胞体シナプスと軸索樹状突起シナプスの両種が見い出された(図2)。A型とB型の比は $1:20$ で、これらのシナプス終末はB型に属するものが圧倒的に多かった。また、両種を合算しての、軸索細胞体シナプスと軸索樹状突起シナプスの出現頻度は約 $1:6$ で後者が前者よりはるかに出現率が大きであった。なお、連続切片の観察で、A型終末とB型終末が同一の樹状突起に対してシナプスを形成している所見に遭遇した。また、A型終末で多数の大顆粒性小胞を含むものも見い出された(写真20)。

#### iii) 固有筋層と粘膜筋板の平滑筋および動脈壁に分布している神経線維とその終末

固有筋層と粘膜筋板の平滑筋線維の間、ならびに動脈壁の周囲に広がる神経網は、 $1\sim$ 数本の無髓軸索(径 $0.15\sim 0.5\mu\text{m}$ )が Schwann 細胞に包まれた小神経束からなる。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、しばしばその部分で Schwann 細胞の被鞘を脱して外面に露出している。この軸索の腫大部は、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り光顕下に認められた軸索の瘤状の腫大に相当する。

無髓神経軸索の瘤状腫大部は、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、Schwann 細胞の被鞘を一部失って、平滑筋組織の組織腔に直接面している。このような組織腔に露出した腫大部は、平滑筋線維に相対して位置しているが、両者の間には $500\text{\AA}$ 以上(多くの場合 $0.1\sim 1.0\mu\text{m}$ )の組織間隙が存在している。通常、腫大部の表面には基底膜が存在し、腫大部と平滑筋線維の間には膠原細線維を含む組織腔が介在している。軸索腫大部が平滑筋線維に密接する所見には接しなかった。以上の無髓軸索腫大部の微構造特徴は、すでに他の消化管の平滑筋で観察されたいわゆる遠距離シナプス(Synapse auf Distanz)<sup>37)38)</sup>に相当する。しかし、軸索腫大部の外面を限るシナプス前膜には、少数例でわずかに局所的肥厚を見るほか、特殊な分化した構造は認められなかった。

上記の無髓軸索腫大部すなわち無髓神経軸索の終末に存在するシナプス小胞は、すでに述べた分類に従って<sup>36)37)</sup>、小顆粒性小胞、大顆粒性小胞、および無顆粒性小胞の3種に区分される。軸索腫大部は、それが含むシナプス小胞の種類によってI型とII型の2種に区分される(写真21, 22)。I型は、多少とも小顆粒性小胞を有し、そのほかしばしば無顆粒性小胞と大顆粒性

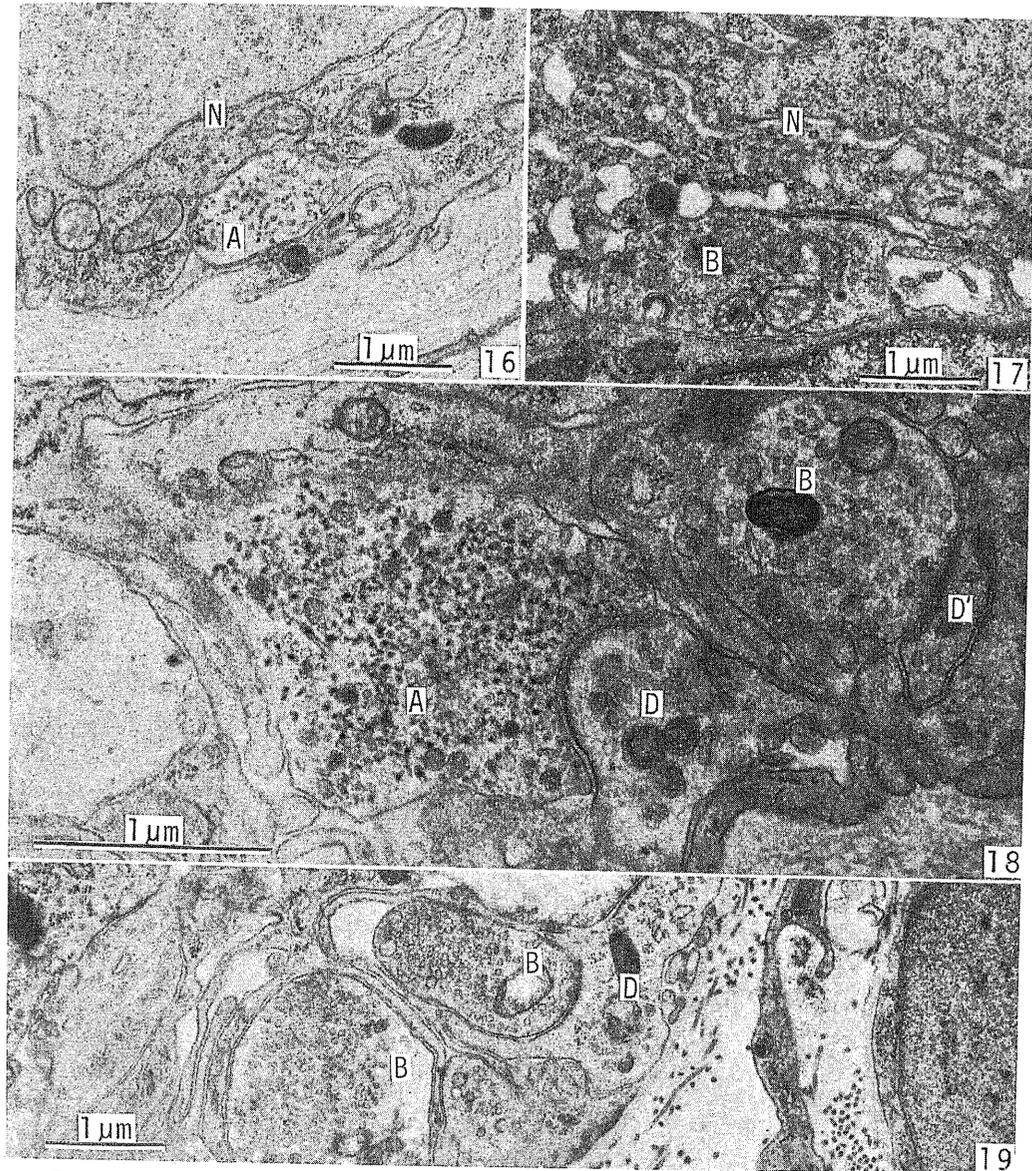


Photo 16. An axo-somatic Type A synaptic nerve ending (A) located on the nerve cell body (N) in the myenteric plexus. The nerve ending contains many small granular synaptic vesicles and a few agranular and large granular synaptic vesicles.  $\times 16,000$ .

Photo 17. An axo-somatic Type B synaptic nerve ending (B) located on the nerve cell body (N) in the myenteric plexus. The nerve ending has many agranular synaptic vesicles and a few large granular synaptic vesicles.  $\times 16,000$ .

Photo 18. Axo-dendritic Type A (A) and Type B (B) synaptic nerve endings in the myenteric plexus. The Type A ending contains many small granular synaptic vesicles and a few agranular and large granular synaptic vesicles. This nerve ending makes synaptic contact with a dendrite (D). The thickening of the postsynaptic membrane is seen. The Type B ending contains many granular synaptic vesicles and makes synaptic contact with a dendrite (D').  $\times 32,000$ .

Photo 19. Two axo-dendritic Type B synaptic nerve endings (B). The nerve endings contain many agranular synaptic vesicles and a few large granular synaptic vesicles. They come into contact with a dendrite (D), showing the thickening of the postsynaptic membrane.  $\times 16,000$ .

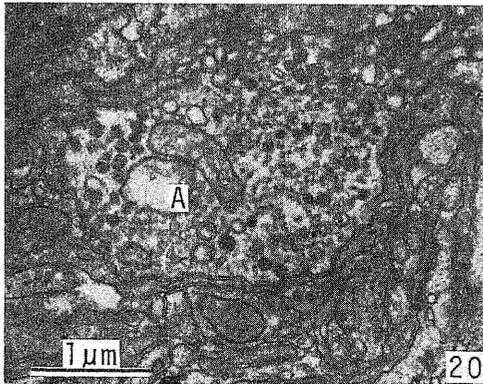


Photo 20. A Type A synaptic nerve ending (A) in the myenteric plexus. It contains many large granular synaptic vesicles in addition to many small granular and agranular synaptic vesicles.  $\times 16,000$ .

小胞をも含んでいる。II型は、多数の無顆粒性小胞を含み、ときとして大顆粒性小胞をも含んでいるが、小顆粒性小胞を含まない。今回、神経終末の検索に用いた重クロム酸固定法は、神経組織の一般的な微構造保存がやや低下するが、小顆粒性小胞の顆粒を良く固定し、鑑別に便利であった(図3)。

粘膜筋板について、I型とII型の両神経終末の分布密度を検索した。このため、粘膜筋板の種々の部分から96枚の電顕写真を、直接倍率5,000倍で撮影し、それに現われた終末の数、種類、筋面積当りの出現率を検索した。筋の薄切片の被検視野の総面積は $2.3 \times 10^4 \mu^2$ で、見いだされた神経終末の数は76例であった。そのうち22例がI型に属し、54例がII型に属した。これらの実測値を筋の単位面積当りの値に換算すると、I型終末の分布密度は $8/10^4 \mu^2$ であり、II型終末の分布

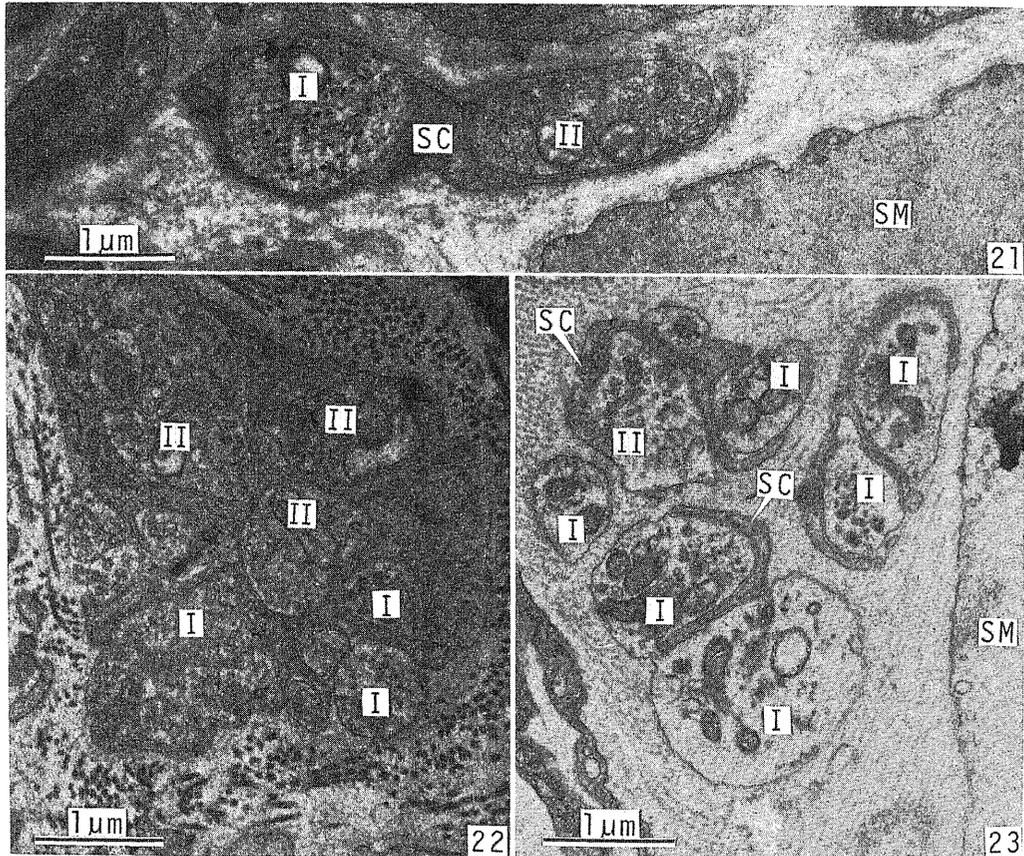


Photo 21 to 23. Type I (I) and Type II (II) axonal expansions in fine nerve bundles located among the smooth muscle fibers (SM) in a normally innervated esophagus. Photo 21 is a fine nerve bundle located in the muscularis interna. Photo 22 is a fine nerve bundle located in the muscularis mucosae. Photo 23 is a fine nerve bundle located near the arterial wall. These axonal expansions lack a Schwann cell sheath (SC) 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.  $\times 17,500$ .

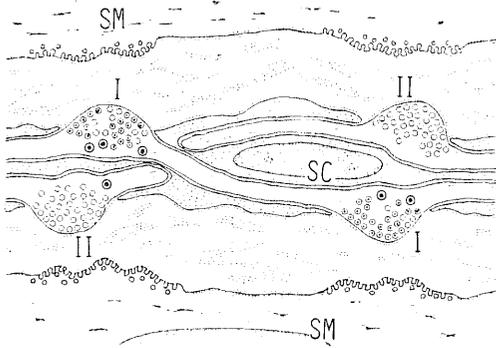


Fig. 3. Diagrammatic representation of the fine nerve bundles among the smooth muscle fibers (SM) in the esophagus. The unmyelinated axons have numerous expansions which contain many synaptic vesicles and lack a Schwann cell (SC) sheath on the side facing the tissue space. The axonal expansions can be divided into two types: Type I (I), those having small granular synaptic vesicles and a few agranular or large granular synaptic vesicles; and Type II (II), those having many agranular synaptic vesicles and sometimes, a few large granular synaptic vesicles.

密度は  $20/10^4 \mu^2$  であった。また、粘膜筋板における I 型と II 型の比は約 3 : 7 であった。

内筋層および外筋層内の I 型と II 型の両神経終末の分布密度を検索すると I 型と II 型の比は約 1 : 1 であった (写真 21)。

動脈壁における I 型と II 型の比は約 4 : 1 であった (写真 23)。

すでに述べた運動終板、筋層間神経叢内の密接シナプス (A 型・B 型)、および平滑筋線維間の遠距離シナプス (I 型・II 型) のほか、1 例ではあるが、平滑筋線維に密接して終わる特異な著しく太い軸索終末に遭遇した (写真 24)。この種の軸索終末の径は約  $2 \mu\text{m}$  で、平滑筋線維束を取り囲むように小突起をのぼし、平滑筋紡錘の断面をおもわせる。その内部は明調で、径約  $0.2 \mu\text{m}$  の杆状のミトコンドリア、滑面小胞体、および神経細線維を含んでいる。軸索終末とその小突起は、大部分 Schwann 鞘を欠き、基底膜でおおわれているにすぎない。軸索終末とその小突起は所々で平滑筋線維に約  $200 \text{ \AA}$  の細隙をもって密接している。この軸索終末の一部をおおう Schwann 鞘は、同時に小さな I 型軸索腫大部をも包み込んでいる。この大型終末と I 型終末の間は、約  $200 \text{ \AA}$  の細隙をもって密接してい

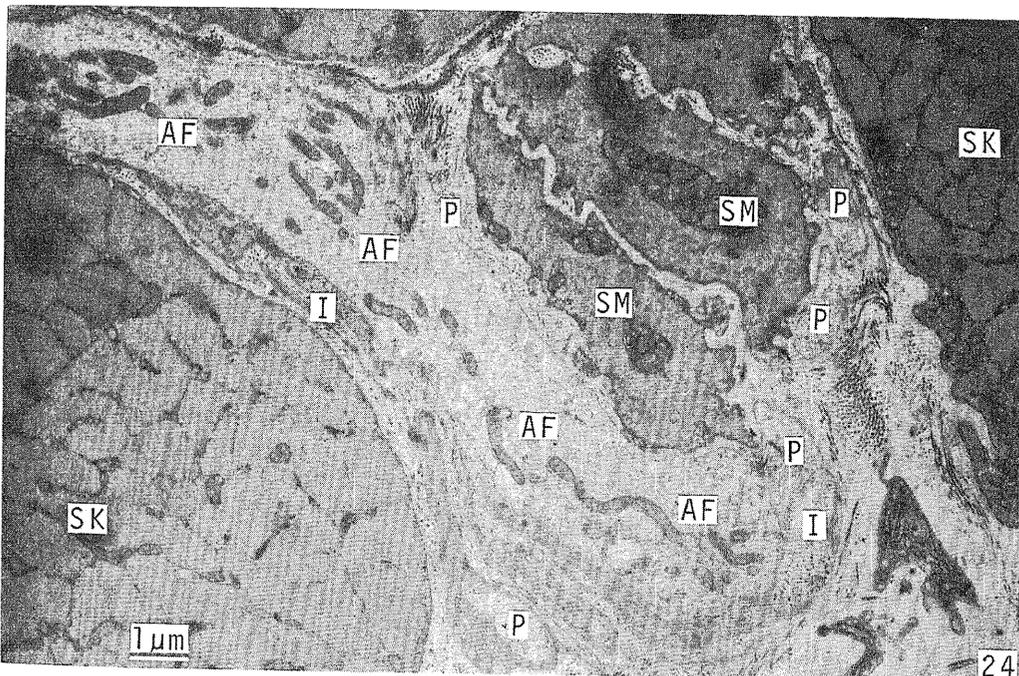


Photo 24. An afferent nerve ending (AF) and its small processes (P) surrounding the smooth muscle fibers (SM) in the outer muscle layer. Type I axonal expansions (I) come into contact with the afferent nerve ending. SK, skeletal muscle fiber.  $\times 8,000$ .

る。しかし、その軸索終末間の密接部には、細胞膜の肥厚が認められなかった。

### III. マウスの食道に分布する神経終末の各種神経切断後の変化

#### 1. 上頸神経節切除後の変化

上頸神経節切除後 16 時間から 7 日にわたって経時的に食道を、写真銀法、カテコールアミン蛍光検出法、アセチルコリンエステラーゼ活性検出法、および電顕観察によって検索した。

写真銀法によると、両側の上頸神経節切除後、食道頸部の筋層間神経叢、および内外の固有筋層・粘膜筋板・動脈壁の神経網において、術後 16 時間ごろから、一部の無髄線維軸索が、その表面がやや粗雑となり、染色性が赤褐色を呈するようになり、やがてそれらの無髄軸索は、その染色性を減じて、小顆粒に断裂し、消失する。しかし、術後 7 日を経ても、なお多数の表面平滑な健全な無髄線維軸索が残存する。また、内・外筋層に分布する有髄線維とその運動終板、および筋層間神経叢内の有髄線維と神経細胞には、術後著明な変化が認められなかった。食道胸部と腹部では、いずれの神経要素にも、術後変化が認められなかった。右側あるいは左側のみ上頸神経節を切除した場合は、上記の両側切除の場合に比し、二次変性を呈する領域が、術側に限局する傾向を示す。

カテコールアミン蛍光検出法によると、食道頸部の筋層間神経叢、および内外の固有筋層・粘膜筋板・動脈壁の神経網に正常時に検出されたカテコールアミン蛍光陽性線維が、術後 24 時間以後、減少ないし消失した。この変化は食道頸部の吻側端部において特に著しかった。上頸神経節切除後、カテコールアミン蛍光の消失ないし減少する範囲を図 4 で示した。この所見は、食道壁に分布するアドレナリン作動性神経線維のうち、食道頸部に分布するものの大部分が、上頸神経節に由来することを示している。

アセチルコリンエステラーゼ活性を、術後 16 時間から 7 日にわたって検索したが、食道壁内神経要素が示す活性の強さや分布密度には、術後著明な変化を認めなかった。

電顕観察においては、両側上頸神経節切除後、食道頸部の筋層間神経叢内の A 型神経終末と、内外の固有筋層・粘膜筋板・動脈壁の神経網の I 型終末が二次変性に陥る。すなわち、一部の無髄軸索とこれらの軸索終末は、術後 16 時間ごろより暗調化変性あるいは明調化変性<sup>39)</sup>に陥り、術後 24 時間以後完全に崩壊し、不規則塊状の変性産物と化する。変性産物は、術後 2 日になると Schwann 細胞内に封入体状となって残るが、術後 7 日では完全に消失する。しかし、この時期にお

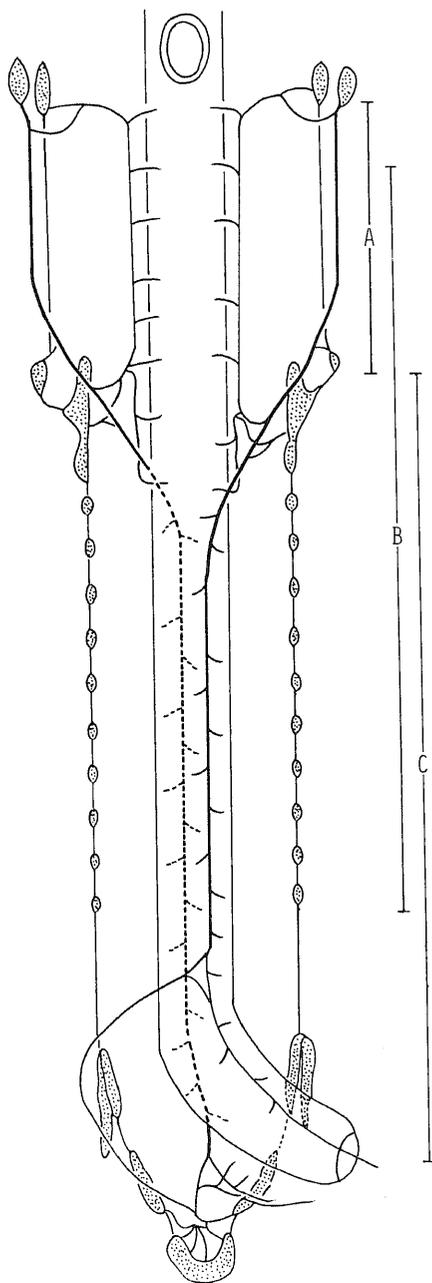


Fig. 4. Diagrammatic representation of the esophageal regions innervated with the various sympathetic ganglia, based on degeneration experiments by ganglionectomy. A: Region innervated by the superior cervical ganglion. B: Region innervated by the middle cervical and stellate ganglia. C: Region innervated by the lower thoracic sympathetic ganglia or the coeliac and superior mesenteric ganglia. Note considerable overlapping among these innervated regions.

いても、なお多数の無髄軸索とB型およびII型終末は、正常な微構造を保って残存している。術後24時間から2日の間に、同一の外套細胞あるいはSchwann細胞内に囲まれて正常なB型終末あるいはII型終末と変性終末とが同時に存在する所見にしばしば遭遇した(写真25, 26, 27)。

このことは、上頸神経節切除により食道頸部におけるA型神経終末およびI型神経終末の大部分のものが二次変性に陥ることを意味する。前述の組織化学所見をも考慮すると、食道頸部に分布する無髄神経線維のうち、A型終末とI型終末を形成するものの大部分が、上頸神経節に由来するアドレナリン作動性の交感



Photo 25. Degenerating axon (DG) and surviving Type B nerve ending (B) in the myenteric plexus of the cervical part of denervated esophagus, 24 hr after superior cervical ganglionectomy.  $\times 17,500$ .

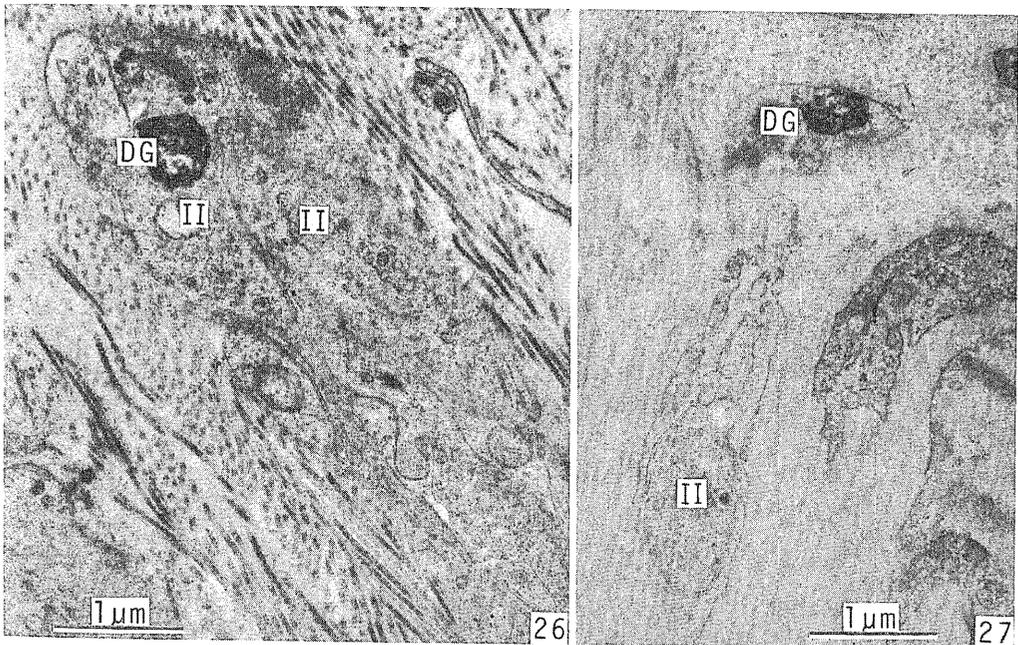


Photo 26. Degenerating axon (DG) and surviving Type II axonal expansions (II) in the fine nerve bundle located among the smooth muscle fiber in the outer muscle layer of the cervical part of the denervated esophagus, 24 hr after superior cervical ganglionectomy.  $\times 17,500$ .

Photo 27. Degenerating axon (DG) and surviving Type II axonal expansion (II) in the fine nerve bundle located around the artery in the inner muscle layer of the cervical part of the denervated esophagus, 24 hr after superior cervical ganglionectomy.  $\times 17,500$ .

神経節後線維に属することを示している。

## 2. 中頸神経節ならびに星状神経節切除後の変化

左側の中頸神経節ならびに星状神経節を切除した後、上記と同様に神経要素の変化を検索した。その結果は、カテコールアミン蛍光の減少と同時に、A型およびI型終末の変性および、B型およびII型終末の残存がみられた。このような変化の生起する領域は、食道頸部の吻側端部を除く領域の左側と食道胸部腹側壁に局限して発現した。これらの二次変性所見は、食道胸部に著明で、食道頸部においては胸部より少なかった。またこのとき、アセチルコリンエステラーゼ活性には変化が認められなかった。以上の所見から、食道壁に分布するアドレナリン作動性神経線維のうち、食道頸部に分布するものの一部と食道胸部に分布するものの大部分とは、中頸神経節ないし星状神経節に由来するか、あるいはこれらを経由しその終末がA型およびI型であることを示している。この実験において、カテコールアミン活性の減弱する範囲を図4に示す。

## 3. 腹腔神経節ならびに上腸間膜動脈神経節切除後の変化

両側の腹腔神経節ならびに上腸間膜動脈神経節を切除した場合には、二次変性を示す領域が食道胸部と食道腹部に移り、二次変性所見は食道胸部より食道腹部でより著明であった。すなわち、食道腹部では、術後

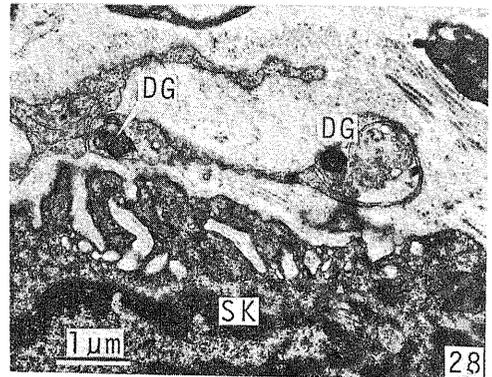


Photo 28. Degenerating axonal ending (DG) at the motor end-plate located on the skeletal muscle fiber (SK) in the outer muscle layer of the cervical part of the denervated esophagus, 24 hr after cervical vagotomy.  $\times 10,000$ .

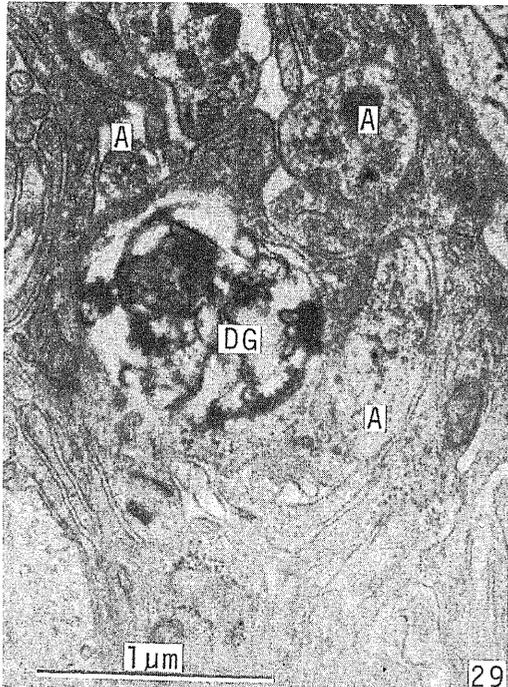


Photo 29. Degenerating synaptic nerve ending (DG) and surviving Type A nerve endings (A) located in the myenteric plexus of the cervical part of the denervated esophagus, 24 hr after cervical vagotomy.  $\times 32,000$ .



Photo 30. Surviving Type A nerve ending (A) located in the myenteric plexus of the cervical part of the denervated esophagus, 24 hr after cervical vagotomy.  $\times 17,500$ .

24時間以後、カテコールアミン蛍光陽性線維が完全に消失し、A型およびI型神経終末がすべて変性に陥り消失した。しかし、B型およびII型神経終末は健全に残存した。以上の所見から、食道壁に分布するアドレナリン作動性神経線維のうち、食道胸部に分布するものの一部と、食道腹部に分布するものすべてが、腹腔神経節ないし上腸間膜動脈神経節に由来するか、あるいは胸部の交感幹神経節に発してこれら神経節を経由すると考えられる。今回の実験ではそのいずれであるかを明確にし得なかった。この実験後、カテコールアミン蛍光の変化の及ぶ範囲を図4に示す。

#### 4. 迷走神経切断後の変化

写真銀法標本においては、左側迷走神経起始部切断後、食道頸部では左側ならびにそれに隣接する右側の一部の領域、食道胸部と食道腹部では腹側ならびにそれに隣接する背側の一部の領域において、変化が現われた。すなわち、骨格筋線維における運動終板とこれに達する有髄線維、ならびに筋層間神経叢にいたる一部の神経線維において、術後16時間から2日に染色性の低下や小顆粒への断裂などの二次変性像が現われ、術後7日までに消失した。右側迷走神経起始部切断の場合には、上記と同様の二次変性所見が、食道頸部では右側ならびにそれに隣接する左側の一部の領域、食道胸部と食道腹部では背側ならびにそれに隣接する腹側の一部の領域で認められた。しかし、筋層間神経叢内の神経細胞には、術後全く変化が見られなかった。

カテコールアミン蛍光検出法では、食道壁に分布する蛍光陽性線維に、術後7日を経ても全く変化を認めなかった。しかし、アセチルコリンエステラーゼ活性検出法によると、運動終板と、一部の筋層間神経叢内の終末において、アセチルコリンエステラーゼ活性が減少ないし消失した。しかし、固有筋層・粘膜筋板・動脈壁の神経網におけるアセチルコリンエステラーゼ活性には、術後著明な変化が見られなかった。

電顕観察においては、左側あるいは右側の迷走神経起始部切断により、上記のアセチルコリンエステラーゼ活性の消失した食道領域に一致して、運動終板、筋層間神経叢内の一部の終末に変性が認められた。しかし、この時A型終末は残存した(写真28, 29, 30)。しかし、内外の固有筋層・粘膜筋板・動脈壁の神経網中の無髄線維軸索とその終末であるI型およびII型終末には変化を認めなかった。また、筋層間神経叢内の神経細胞にも、術後変化を見出し得なかった。以上の写真銀法、組織化学、および電顕所見は、運動終板、筋層間神経叢内のB型終末は迷走神経に由来することを示している。

## 考 察

### I. 食道壁の構造

#### 1. 食道固有筋層の構造、特に上食道括約筋と下食道括約筋について

食道上端部が食道内への食物塊の進入に伴い強い収縮反射を示すことは、ヒト、ヒツジ、イヌなどで食道内圧計や筋電図計を用いて明らかにされている<sup>7)</sup>。この括約作用をつかさどるものとして上食道括約筋の存在が示唆され、その筋の収縮により嚥下時に食道から咽頭への食物塊の逆流が防がれていると考えられている<sup>7)</sup>。また、食物塊が食道の蠕動運動によって食道の下端部にまで運ばれてくると、食道下端部は弛緩して食物塊を通過させ、その後、一定の収縮状態を継続することが、ヒト、サル、イヌ、フクロネズミなどで食道内圧計、筋電図計あるいはX線連続撮影などによって明らかにされてきている<sup>6)8)9)</sup>。この括約機能を営む筋として下食道括約筋が想定されている<sup>6)8)9)</sup>。しかし、これら2種の括約筋の構造はなお明確とはいえない。

今回の連続切片の光顕再構築観察によると、マウスの食道上端部は、その横断面が背側に凸な三日月形を呈し、腹側壁は筋層を欠き輪状軟骨体に接している。背側壁には下咽頭収縮筋に連なる骨格筋がみられる。この筋は横走り、左右の甲状軟骨に付着している。また、甲状軟骨下角と輪状軟骨弓との間には左右の輪状甲状筋が存在する。これらの所見から、この横走筋と輪状甲状筋の収縮により、左右の甲状軟骨下角が支点となって横走筋と輪状軟骨体とが食道上端部を背腹方向に強く圧迫すると推測される。すなわち、マウスの場合、食道上端部を取り巻く上記の筋と軟骨部分が上部食道における括約作用をなすものと考えられる。

食道の固有筋層の構成に関しては、ラット、イヌ、ヒツジ、ウサギ、モルモットなどでは、食道の全長にわたって、ほとんど全部が骨格筋からなり、平滑筋は極めて乏しいと報告されている<sup>40)</sup>。今回の著者のマウスの検索においても平滑筋は少なかった。固有筋層の筋線維の走行に関しては、内・外の筋層は互いに交叉しつつラセン状に食道を取り巻く走行を示すことが、ラット<sup>10)</sup>、イヌ<sup>24)</sup>などで報告されている。今回検索したマウスにおいても、内・外筋層に交叉ラセン走行が認められた。しかし、食道尾側端部は、Samarasinghe<sup>11)</sup>がすでにマウスで指摘したように、多量の平滑筋が含まれている。また、この部分の固有筋層が内輪外縦の走行を示し、内輪筋層が著しく肥厚して、下食道括約筋を形成していることが今回の検索により明らかとなった。

#### 2. 食道固有筋層ならびに粘膜筋板の微細構造

Gruber<sup>10)</sup>はラットの食道固有筋層の骨格筋線維が通常の骨格筋線維とほぼ同様な微構造をもつことを報告した。ついで、Samarasinghe<sup>11)</sup>はマウスで、固有筋層内の骨格筋線維のほか平滑筋線維の微細構造をも明らかにした。彼らの得た所見と今回の著者の所見はほぼ一致している。

食道の粘膜筋板が縦走する平滑筋線維からなることは、一般によく知られているが、その超微構造に関する報告は、いまだこれを見ない。今回の電顕観察では、平滑筋線維の間の所々に細い縦走する弾性線維の存在が見出された。これらの弾性線維はしばしば平滑筋線維に接近して位置し、粘膜筋板全体が、収縮能と弾力性を兼ね備えた膜として機能することを示している。

## II. 食道の神経支配

### 1. 骨格筋線維に対する遠心性神経支配

食道固有筋層の骨格筋線維が、一般の骨格筋線維にみられる運動終板に類似した神経終末を有することは、メチレンブルー染色法を用いた Irwin<sup>12)</sup>や写真銀法を用いた泉<sup>13)</sup>により初めて指摘された。その後、Gruber<sup>10)</sup>はアセチルコリンエステラーゼ活性の強さと分布様式の点でも、電顕像における微構造特徴の点でも、食道壁の骨格筋線維に終わる神経終末が、運動終板の特徴を備えていることを明らかにした。今回の著者の所見もこれに一致した。

Irwin<sup>12)</sup>はメチレンブルー染色法による検索に基づき、食道の骨格筋線維が有髄線維の供給を受けていると報告している。これに対して Gruber<sup>10)</sup>と Samarasinghe<sup>11)</sup>は髄鞘染色法、組織化学法あるいは電顕観察に基づき、食道の骨格筋線維に対する運動終板は無髄神経線維に由来すると報じている。今回の連続切片の光顕再構築観察によると、食道の骨格筋線維に対する運動終板は小径有髄線維に由来するが、その小径有髄線維はその髄鞘を運動終板に達するはるか手前で失うことが認められた。同様の知見は、中村<sup>14)</sup>と福島<sup>15)</sup>も外眼筋で報告している。

### 2. 平滑筋線維に対する遠心性神経支配

Baumgarten ら<sup>16)</sup>は、カテコールアミン蛍光の組織化学的検出法により、サルならびにネコで、食道の粘膜筋板と動脈壁に蛍光陽性線維が分布していることを初めて報告した。その後、同様の所見は、Nishimura ら<sup>17)</sup>によりウサギで、Kamikawa ら<sup>18)</sup>によりモルモットで確認された。Kamikawa ら<sup>18)</sup>は、さらに単離した粘膜筋板を用いた薬理学的実験によっても、粘膜筋板がアドレナリン作動性神経の支配を受けていることを示した。今回の検索では、粘膜筋板と動脈壁のほか、固有筋層内の平滑筋の部分にもカテコールアミン蛍光

陽性線維が分布していることが明らかとなった。

一方、迷走神経の電気刺激や嚥下の際に、食道の粘膜筋板<sup>12)</sup>と固有筋層の平滑筋<sup>17)</sup>が示す収縮が、アトロピンによって阻害されることから、これらの筋にコリン作動性神経が分布していることが示唆された。今回、初めて組織化学的に食道壁内のこれらの筋ならびに動脈壁に、アセチルコリンエステラーゼ活性陽性の神経線維が分布していることが確認された。

さらに電顕観察によって、上記の各平滑筋に、小顆粒性シナプス小胞を含む I 型神経終末と、多数の無顆粒性シナプス小胞を含むが小顆粒性シナプス小胞を含まない II 型神経終末とが、共に分布していることが明らかにされた。また、頸部・胸部・腹部の各種の交感神経節を切除することにより、上記のカテコールアミン蛍光が消失し、同時に I 型終末のみが変性に陥ることが判明した。このことは、I 型終末が交感神経に属するアドレナリン作動性神経の終末であり、II 型終末がコリン作動性神経の終末であることを示している。

泉<sup>13)</sup>は写真銀法標本の光顕観察により、迷走神経切断後、食道筋層間神経叢の神経細胞に終わる終末が二次変性に陥ることを見出した。ついで、Köberle<sup>19)</sup>は、病理学的検索に基づき、Chagas 病における食道下部の拡張が、トリパノゾーマ感染による食道筋層間神経叢の神経細胞の破壊が原因であることを報告した。また、Bartlett<sup>20)</sup>は、迷走神経の電気刺激による食道粘膜筋板の収縮が、神経節遮断剤であるヘキサメトニウムによって阻害されることから、迷走神経による刺激が筋層間神経叢の神経細胞を介して粘膜筋板に作用することを示唆した。さらに、Gruber<sup>10)</sup>と Floyd<sup>21)</sup>は、食道筋層間神経叢の神経細胞がアセチルコリンエステラーゼ活性を示すことを報じている。これらの知見は、いずれも食道壁の平滑筋に分布する上記のコリン作動性神経線維が筋層間神経叢の神経細胞に由来することを示唆している。今回行なった迷走神経切断実験の結果は、泉<sup>13)</sup>の知見を再確認すると共に、筋層間神経叢の神経細胞にシナプスを形成していた B 型神経終末が、術後二次変性に陥ることを電顕レベルで確認した。また、この時、粘膜筋板・固有筋層平滑筋・動脈壁の各神経網内の II 型終末は、変性に陥ることなく正常な微構造を保っていることを明らかにした。この所見は食道壁の平滑筋に分布している II 型終末が、筋層間神経叢の神経細胞に由来することを強く示唆している。

Norberg<sup>14)</sup>はカテコールアミン蛍光検出法により、ラットとネコの小腸ならびに結腸で、その筋層間神経叢の神経細胞周囲に多数のカテコールアミン蛍光陽性線維が分布しているにもかかわらず、筋層内には陽性線維がほとんど見出されないと報告し、アドレナリ

ン作動性の交感神経節後線維は、腸の平滑筋に分布してこれを直接支配するのではなく、筋層間神経叢の神経細胞にシナプスを形成し、その神経細胞を介して間接的に腸平滑筋を支配すると考えた。Jacobowitz<sup>15)</sup>はサルで、同様の所見を確認し、Norberg<sup>14)</sup>の説を支持した。しかし、Hollandsら<sup>16)</sup>は、ラット、モルモットおよびウサギの小腸と結腸で追試した結果、筋層間神経叢にもカテコールアミン蛍光陽性線維は分布しているが、平滑筋にも多数の陽性線維が分布していることを認め、アドレナリン作動性線維は腸平滑筋を直接支配していると考え、Norberg<sup>14)</sup>の説に否定的な立場をとった。また、岡山<sup>50)</sup>がマウスの胃の写眞銀法標本の光顕観察により、内臓神経切断後、筋層間神経叢の神経細胞体周囲終末の一部のものが変性に陥ることを報告した。Honjinら<sup>51)</sup>はマウス胃の筋層間神経叢を電顕下で観察し、無顆粒性シナプス小胞を有する神経終末と、顆粒性シナプス小胞をもつ終末との2種の神経終末が同一の局所神経細胞の神経細胞体に密接に存在することを初めて見出した。また、Baumgartenら<sup>52)</sup>はヒト、サルおよびモルモットの結腸の筋層間神経叢で、神経細胞の細胞体ならびに樹状突起に、小顆粒性小胞を含む軸索終末が密接していることを見出した。ただし、Baumgartenら<sup>52)</sup>はそれらの密接部に膜の特別な分化は認められなかったと記載している。その後、Gabella<sup>53)</sup>はモルモットの回腸の筋層間神経叢のノイロンに、小顆粒性小胞を含む神経終末がシナプスを形成している像を報告している。同様の所見はCookら<sup>54)</sup>により、モルモットの胃や結腸でも確認された。Llewellyn-Smithら<sup>55)</sup>はモルモット回腸の筋層間神経叢、ならびに粘膜下神経叢内にアドレナリン作動性神経終末が存在することを、クロム親和反応、ドーパミン・ベータ・ハイドロキシラーゼの酵素抗体法による検出法、および5-ハイドロキシドーパミン反応により確認した。また、大崎ら<sup>56)</sup>は、ラット小腸で迷走神経を横隔膜直下で切断後、筋層間神経叢内にアドレナリン作動性神経終末が変性に陥ることなく残存することを確認した。食道に関しては、Lolovaら<sup>57)</sup>がネコで小顆粒性小胞を含む神経終末の軸索樹状突起シナプスと軸索細胞体シナプスが共にみられたと報じているが、それを示す明確な電顕写真を提示しなかった。また、アドレナリン作動性神経終末を特異的に破壊する6-ハイドロキシドーパミンを投与することにより、粟野ら<sup>58)</sup>とLlewellyn-Smithら<sup>59)</sup>は小腸で、Lolovaら<sup>57)</sup>は食道でその筋層間神経叢の神経細胞に終わる小顆粒性小胞を含む神経終末が変性に陥ることを明らかにした。今回の著者の実験検索においては、筋層間神経叢内の神経細胞体とその樹状突起の両者において、カテコー

ルアミン蛍光陽性で、電顕的に小顆粒性シナプス小胞を含むA型終末と、アセチルコリンエステラーゼ活性陽性で、電顕的に無顆粒性シナプス小胞を含むB型終末とが見い出され、前者は交感幹神経節切除によって変性し、後者は迷走神経切断後に変性することが確認された。この知見は食道の筋層間神経叢内の神経細胞が、迷走神経の支配下にあるのみならず、交感幹神経節内の神経細胞の神経作用を受けることを明確に示したものといえよう。

### 3. 食道壁内の求心性神経終末

Andrew<sup>20)</sup>は、ラットの上喉頭神経の個々の神経線維から、嚥下時に発生するインパルスを記録し、食道頸部に伸展受容終末が存在することを示唆した。また、Iggo<sup>21)</sup>はネコの迷走神経の個々の神経線維の中から、食道、胃および小腸への生食水注入による拡張刺激に反応してインパルスを発生するものを多数見出した。また、Clercら<sup>60,61)</sup>は食道固有筋層内に節状神経節ならびに脊髄神経節内の神経細胞に由来する受容終末の存在を、微小電極を用いた細胞内電位記録法により推測した。

一方、形態学の方野においても、Rodrigoら<sup>22)23)26)</sup>およびPedrosaら<sup>25)</sup>は、ヨウ化亜鉛オスミウム法による軸索染色標本の光顕観察に基づき、ネコならびにサルの食道の上皮、粘膜下層、固有筋層、筋層間のいずれの部位にも求心性終末が分布していると報告した。それらの求心性終末のうち、固有筋層のものは、平滑筋線維束内に終わっていると記載されている<sup>25)</sup>。また、Asaadら<sup>24)</sup>は、軸索鍍銀法によりイヌの食道で上皮内求心性終末と筋紡錘とを見出したと報じている。

今回の検索では、固有筋層内で平滑筋線維束を包むように突起を伸ばし、所々で平滑筋線維の表面に密接して終わる求心性と考えられる軸索終末が電顕下にとらえられた。この種の終末は、Honjin<sup>28)</sup>が気管支で指摘した平滑筋の筋紡錘と類似の求心性終末であろう。

## 結 論

食道の構造と神経支配を、正常ならびに諸神経切断後のマウス食道について、写眞銀法、カテコールアミン蛍光検出法、アセチルコリンエステラーゼ活性検出法、および電顕によって検索し、次の結果を得た。

1. マウス食道吻側端には、甲状軟骨の左右の下角を結ぶ骨格筋線維からなる上食道括約筋がある。固有筋層は、吻側端部と尾側端部を除き、ラセン状に取り巻く内・外2層の筋層からなる。両筋層はいずれも主に骨格筋線維からなり、少数の平滑筋線維を混ざる。尾側端部の内輪筋層は多量の平滑筋を含み、下食道括

約筋を形成している。

2. 食道は外来神経として、交感幹神経節および迷走神経由来の多数の神経枝を受けるが、その起始・走路を軸索染色連続切片再構築法によって明らかにした。

3. 固有筋層の骨格筋線維には、アセチルコリンエステラーゼ活性陽性の運動終板があり、これは迷走神経の小径有髄線維に由来する。

4. 筋層間神経叢の神経細胞はすべて嫌銀性、カテコールアミン蛍光陰性、アセチルコリンエステラーゼ活性陽性であった。この神経細胞体とその樹状突起に終わる2種のシナプスが存在する。A型はカテコールアミン蛍光陽性で小顆粒性小胞を含む終末で、交感幹神経節切除後変性し、B型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終末で、迷走神経切断後変性に陥る。A型終末とB型終末の比は1:20であった。

5. 固有筋層・粘膜筋板・動脈壁の平滑筋線維には、無髄神経線維の小束よりなる神経網が分布し、その無髄軸索は走路の所々で瘤状に腫大した遠距離シナプスを形成する。神経変性実験の結果、次のことが判明した。シナプスには2種類あり、I型はカテコールアミン蛍光陽性で小顆粒性小胞を含み、交感幹神経節に由来する。II型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み、局所の筋層間神経叢内の神経細胞に由来する。I型終末とII型終末の比は、固有筋層内で1:1、粘膜筋板で3:7、動脈壁では4:1である。

6. 固有筋層内に、平滑筋線維束を取り囲む終末を認めた。これは求心性の筋紡錘と考えられる。

## 謝 辞

稿を終えるにあたって、研究の御指導と御校閲を賜った恩師本陣良平教授に深甚なる感謝の意を表します。また本研究に際し、いろいろ御協力をいただきました解剖学教室の山下利夫助教授、宮下鎮憲枝官に感謝いたします。また電子顕微鏡室の西村竹治郎氏、山口稔毅氏、山口浩明氏に厚く御礼を申し上げます。

## 文 献

- 1) **Hwang, K.**: Mechanism of transportation of the content of the esophagus. *J. Appl. Physiol.*, **6**, 781-796 (1954).
- 2) **Longhi, E. H. & Jordan, P. H.**: Necessity of a bolus for propagation of primary peristalsis in the canine esophagus. *Am. J. Physiol.*, **220**, 609-612 (1971).
- 3) **Janssens, J., Valembos, P., Hellemans, J.,**

**Vantrappen, G. & Pelemans, W.**: Studies on the necessity of a bolus for the progression of secondary peristalsis in the canine esophagus. *Gastroenterology*, **67**, 245-251 (1974).

- 4) **Kramer, P. & Ingelfinger, F. J.**: II. Cardio-spasm, a generalized disorder of esophageal motility. *Am. J. Med.*, **7**, 174-179 (1949).
- 5) **Carveth, S. W., Schlegel, J. F., Code, C. F. & Ellis, F. H.**: Esophageal motility after vagotomy, phrenicotomy, myotomy, and myectomy in dogs. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **114**, 31-42 (1962).
- 6) **Binder, H. J., Bloom, D. L., Stern, H., Solitare, G. B., Thayer, W. R., Spiro, H. M. & Poindexter, E. R.**: The effect of cervical vagotomy on esophageal function in the monkey. *Surgery*, **64**, 1075-1083 (1968).
- 7) **Freiman, J. M., El-Sharkawy, T. Y. & Diamant, N. E.**: Effect of bilateral vagosympathetic nerve blockade on response of the dog upper esophageal sphincter (UES) to intraesophageal distention and acid. *Gastroenterology*, **81**, 78-84 (1981).
- 8) **Kravitz, J. J., Snape, W. J. & Cohen, S.**: Effect of thoracic vagotomy and vagal stimulation on esophageal function. *Am. J. Physiol.*, **234**, 359-364 (1978).
- 9) **Dodds, W. J., Dent, J., Hogan, W. J. & Arndorfer, R. C.**: Effect of atropine on esophageal motor function in humans. *Am. J. Physiol.*, **240**, 290-296 (1981).
- 10) **Gruber, H.**: Über Struktur und Innervation der quergestreiften Muskulatur des Oesophagus der Ratte. *Z. Zellforsch.*, **91**, 236-247 (1968).
- 11) **Samarasinghe, D. D.**: Some observations on the innervation of the striated muscle in the mouse oesophagus-an electron microscope study. *J. Anat.*, **112**, 173-184 (1972).
- 12) **Bartlet, A. L.**: The effect of vagal stimulation and eserine on isolated guinea-pig oesophagus. *Q. J. Exp. Physiol.*, **53**, 170-174 (1968).
- 13) **Gruber, H.**: Motor innervation of the striated oesophagus muscle. Part 1. Intramural distribution of the right and left vagus nerve in the rat oesophagus as revealed by the glycogen depletion technique. *J. Neurol. Sci.*, **36**, 41-53 (1978).
- 14) **Norberg, K. -A.**: Adrenergic innervation of the intestinal wall studied by fluorescence micro-

- scopy. *Neuropharmacology*, **3**, 379-382 (1964).
- 15) **Jacobowitz, D.**: Histochemical studies of the autonomic innervation of the gut. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **149**, 358-364 (1965).
- 16) **Hollands, B. C. S. & Vanov, S.**: Localization of catechol amines in visceral organs and ganglia of the rat, guinea-pig and rabbit. *Br. J. Pharmacol.*, **25**, 307-316 (1965).
- 17) **Gershon, M. D.**: Inhibition of gastrointestinal movement by sympathetic nerve stimulation: The site of action. *J. Physiol. (Lond.)*, **189**, 317-327 (1967).
- 18) **Baumgarten, H. G. & Lange, W.**: Adrenergic innervation of the oesophagus in the cat (*Felis domestica*) and rhesus monkey (*Macacus rhesus*). *Z. Zellforsch.*, **95**, 529-545 (1969).
- 19) **Gabella, G. & Costa, M.**: Adrenergic innervation of the intestinal smooth musculature. *Experientia*, **25**, 395-396 (1969).
- 20) **Andrew, B. L.**: The nervous control of the cervical oesophagus of the rat during swallowing. *J. Physiol. (Lond.)*, **134**, 729-740 (1956).
- 21) **Iggo, A.**: Gastro-intestinal tension receptors with unmyelinated afferent fibres in the vagus of the cat. *Q. J. Exp. Physiol.*, **3**, 130-143 (1956).
- 22) **Rodrigo, J., Hernández, C. J., Vidal, M. A. & Pedrosa, J. Á.**: Vegetative innervation of the esophagus. III. Intraepithelial endings. *Acta Anat. (Basel)*, **92**, 242-258 (1975).
- 23) **Rodrigo, J., Robles Chillida, E. M., Espinosa, F., De Felipe, J., Hernández, C. J., Arnedo, A. & Mayo, I.**: New contribution on the oesophageal mucous innervation in certain monkeys (Cercopithecidae). *Acta Anat. (Basel)*, **108**, 510-520 (1980).
- 24) **Asaad, K., Rahman, S. A., Nawar, N. N. Y. & Mikhail, Y.**: Intrinsic innervation of the oesophagus in dogs with special reference to the presence of muscle spindles. *Acta Anat. (Basel)*, **115**, 91-96 (1983).
- 25) **Pedrosa, J. Á., Hernández, C. J., Rodrigo, J. & Vidal, M. A.**: Vegetative innervation of the esophagus. IV. Endings in the tela submucosa and tunica muscularis. *Acta Anat. (Basel)*, **95**, 452-467 (1976).
- 26) **Rodrigo, J., Robles Chillida, E. M., De Felipe, J., Pérez Anton, J. A., Pedrosa, J. A. & Arnedo, A.**: Sensorivagal nature of oesophageal submucous layer nerve endings. Determination by surgical degeneration methods. *Acta Anat. (Basel)*, **108**, 540-550 (1980).
- 27) **Rodrigo, J., Hernández, C. J., Vidal, M. A. & Pedrosa, J. Á.**: Vegetative innervation of the esophagus. II. Intraganglionic laminar endings. *Acta Anat. (Basel)*, **92**, 79-100 (1975).
- 28) **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).
- 29) **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).
- 30) **Nakamura, T. & Torigoe, K.**: Simultaneous visualization of catecholamine fluorescence and cholinesterase activity in the peripheral autonomic nerve. *Acta Histochem. Cytochem.*, **12**, 569 (1979).
- 31) 大和一夫: Chromatolysisの電子顕微鏡的解析. 十全医会誌, **60**, 510-528 (1958).
- 32) 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).
- 33) **Tranzer, J. -P. & Richards, J. G.**: Ultrastructural cytochemistry of biogenic amines in nervous tissue: Methodologic improvements. *J. Histochem. Cytochem.*, **24**, 1178-1193 (1976).
- 34) **Honjin, R., Izumi, S. & Ôsugi, H.**: The distribution and morphology of argentophile and argentophobe nerve cells in the myenteric plexus of the digestive tube of the mouse. *J. Comp. Neurol.*, **111**, 291-319 (1959).
- 35) 田中広昌: マウス眼窩筋の構造と神経支配. 十全医会誌, **91**, 1-20 (1982).
- 36) **Richardson, K. C.**: The fine structure of autonomic nerve endings in smooth muscle of the rat vas deferens. *J. Anat.*, **96**, 427-442 (1962).
- 37) **Honjin, R., Takahashi, A. & Tasaki, Y.**: Electron microscopic studies of nerve endings in the mucous membrane of the human intestine. *Okajimas Folia Anat. Jpn.*, **40**, 409-427 (1965).
- 38) **Jabonero, V.**: Die plexiforme Synapse auf Distanz und die Bedeutung der sogenannten interkalären Zellen. *Acta neuroveg.*, **19**, 276-302 (1959).
- 39) 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).
- 40) **Gruber, H.**: Motor innervation of striated oesophageal muscle. Part 2. Characteristics of the oesophagomotor fibres in the rat studied by implanting the vagus nerve into a skeletal muscle. *J. Neurol. Sci.*, 36, 171-186 (1978).
- 41) **Irwin, D. A.**: The anatomy of Auerbach's plexus. *Am. J. Anat.*, 49, 141-166 (1931).
- 42) 泉 外美: 迷走神経内の遠心性神経線維の末梢分布に関する実験的研究. 十全医会誌, 59, 621-639 (1957).
- 43) 中村俊雄: マウス外眼筋の神経筋接合部と筋線維型の構造特性に関する組織化学的研究. 十全医会誌, 85, 526-545 (1976).
- 44) 福島達夫: マウス外眼筋の神経筋接合部と筋線維型の構造特性に関する電子顕微鏡的研究. 十全医会誌, 86, 434-465 (1977).
- 45) **Nishimura, T. & Takasu, T.**: The adrenergic innervation in the esophagus and respiratory tract of the rabbit. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*, 67, 444-452 (1969).
- 46) **Kamikawa, Y. & Shimo, Y.**: Cholinergic and adrenergic innervations of the muscularis mucosae in guinea-pig esophagus. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 238, 220-232 (1979).
- 47) **Dodds, W. J., Stef, J. J., Stewart, E. T., Hogan, W. J., Arndorfer, R. C. & Cohen, E. B.**: Responses of feline esophagus to cervical vagal stimulation. *Am. J. Physiol.*, 235, 63-73 (1978).
- 48) **Köberle, F.**: Enteromegaly and cardiomegaly in Chagas disease. *Gut*, 4, 399-405 (1963).
- 49) **Floyd, K.**: Cholinesterase activity in sheep oesophageal muscle. *J. Anat.*, 116, 357-373 (1973).
- 50) 岡山陽子: 胃の神経支配について. 十全医会誌, 70, 467-498 (1964).
- 51) **Honjin, R., Takahashi, A., Shimasaki, S. & Maruyama, H.**: Two types of synaptic nerve processes in the ganglia of Auerbach's plexus of mice, as revealed by electron microscopy. *J. Electron Microsc. (Tokyo)*, 14, 43-49 (1965).
- 52) **Baumgarten, H. G., Holstein, A. -F. & Owman, Ch.**: Auerbach's plexus of mammals and man: Electron microscopic identification of three different types of neuronal processes in myenteric ganglia of the large intestine from rhesus monkeys, guinea-pigs and man. *Z. Zellforsch.*, 106, 376-397 (1970).
- 53) **Gabella, G.**: Synapses of adrenergic fibres. *Experientia*, 27, 280-281 (1971).
- 54) **Cook, R. D. & Burnstock, G.**: The ultrastructure of Auerbach's plexus in the guinea-pig. I. Neuronal elements. *J. Neurocytol.*, 5, 171-194 (1976).
- 55) **Llewellyn-Smith, I. J., Wilson, A. J., Furness, J. B., Costa, M. & Rush, R. A.**: Ultrastructural identification of noradrenergic axons and their distribution within the enteric plexuses of the guinea-pig small intestine. *J. Neurocytol.*, 10, 331-352 (1981).
- 56) 大崎丈夫・栗野裕行: 小腸筋層間神経節における交感神経線維の態度. 解剖誌, 59, 389 (1984).
- 57) **Lolova, I., Petrov, I. & Papisova, M.**: Structure of the myenteric plexus in the sphincters of cat gastro-intestinal tract. VI. Axonal profiles, axonal varicosities, synapses and other membrane differentiations. *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.*, 6, 62-71 (1980).
- 58) 栗野裕行・大崎丈夫: Auerbach 神経叢における axon profile. 解剖誌, 54, 234-235 (1979).
- 59) **Lolova, I. & Petrov, I.**: Ultrastructural changes in myenteric ganglia in gastro-intestinal sphincters of cat and rat after chemical sympathectomy. *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.*, 7, 60-68 (1981).
- 60) **Clerc, N. & Mei, N.**: Vagal mechanoreceptors located in the lower oesophageal sphincter of the cat. *J. Physiol. (Lond.)*, 336, 487-498 (1983).
- 61) **Clerc, N. & Mei, N.**: Thoracic esophageal mechanoreceptors connected with fibers following sympathetic pathways. *Brain Res. Bull.*, 10, 1-7 (1983).
- 62) **Rodrigo, J., De Felipe, J., Robles-Chillida, E. M., Pérez Antón, J. A., Mayo, I. & Gómez, A.**: Sensory vagal nature and anatomical access paths to esophagus laminar nerve endings in myenteric ganglia. Determination by surgical degeneration methods. *Acta Anat. (Basel)*, 112, 47-57 (1982).

**Structure and Innervation of the Esophagus of the Mouse** Taizo Nomura, Department of Anatomy, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 – J. Juzen Med. Soc., **93**, 713–735 (1984)

**Key words:** Esophagus, Adrenergic nerve fibers, Cholinergic nerve fibers, Myenteric plexus, Mouse

#### Abstract

The structure and innervation of the mouse esophagus were studied by the use of histochemistry and electron microscopy. When studied after histochemical methods, the nerve endings located in the motor end-plate on the skeletal muscle fiber in the muscularis externa are found to be acetylcholinesterase-active. These acetylcholinesterase-active motor endings in the end-plate disappear after vagotomy. Both catecholamine-positive synaptic endings and acetylcholinesterase-active synaptic endings are found on the nerve cells in the normal myenteric plexus. The catecholamine-positive endings in the myenteric plexus disappear after sympathetic ganglionectomy and the acetylcholinesterase-active ending disappears after vagotomy. The fine nerve plexus among the smooth muscle fibers in the muscularis externa, the muscularis mucosae, and the arterial wall contains both catecholamine-positive varicose fibers and acetylcholinesterase-active varicose fibers. The catecholamine-positive fibers disappear after sympathetic ganglionectomy, while the acetylcholinesterase-active fibers show no change after vagotomy.

In electron micrographs, the axonal ending in the motor end-plate shows many agranular synaptic vesicles. This axonal ending undergoes degeneration after vagotomy. On the cell body and processes of the local nerve cells in the myenteric plexus, there are found two kinds of contact synaptic endings: Type A, those having small granular synaptic vesicles, and Type B, those having agranular synaptic vesicles instead of the small granular synaptic vesicles. Type A synaptic endings undergo degeneration after sympathetic ganglionectomy, while Type B synaptic endings undergo degeneration after vagotomy. This indicates that Type A corresponds to the synaptic ending of the adrenergic nerve fiber originating from the sympathetic ganglia, and Type B to the synaptic ending of the cholinergic nerve fiber derived from the vagus.

The varicosities found in the fine nerve plexus located among the smooth muscle fibers are revealed as expansions of axons containing many synaptic vesicles. The axonal expansions partly lack a Schwann sheath and directly face the tissue space found in the smooth muscle fibers to form a distant synapse having a relatively wide space, 0.1 to 1.0  $\mu\text{m}$  in width. The expansions can be classified into two types: Type I synaptic endings, those having small granular synaptic vesicles, and Type II synaptic endings, those having agranular synaptic vesicles. Type I undergoes degeneration after sympathetic ganglionectomy, while Type II shows no degeneration in either sympathetic ganglionectomy or vagotomy. This indicates that Type I corresponds to the sympathetic ending of the adrenergic nerve fiber originating from the sympathetic ganglia and Type II to the synaptic ending derived from the local nerve cells in the myenteric plexus.