

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

| | |
|-------|---|
| 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/2297/8680 |

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

金沢大学医学部解剖学第一講座 (主任: 本陣良平教授)

中 泉 裕 子

(昭和52年10月25日受付)

涙液の分泌に神経の作用が密接に関与していることは、角膜刺激や種々の精神感動などによって、涙液の分泌が急速に促進されることなどから、容易に推測できる。しかし涙液分泌の神経調節の詳細な機構については、なお不明確な点が多い。特に、中間神経由来の副交感神経と、頸部交感神経節由来の交感神経との、涙液分泌に対する役割については明確ではない。特に交感神経に関しては、これが涙液分泌に関与するとの説と関与しないとの説が対立している¹⁾。これらの両種の神経の、涙液分泌における役割を明らかにするためには、両種神経の涙腺内における終末分布様式を解明することが、何よりも肝要なことと考えられる。

涙腺内の神経支配については、1873年 Dogiel²⁾の検索以来、神経染色を施した標本の可視光顕微鏡 (以下「光顕」と略記) 検索によってかなりの数の報告がなされ、涙腺内には、腺房・導管・血管周囲に、無髄神経線維が豊富に存在することが指摘された。しかし腺内にみられる神経線維と神経終末の由来については、確定的な実証を得ないまま、種々の論議がなされてきた。その主な原因は、第1に、涙腺内の神経線維の大多数が無髄線維で、神経切断による神経線維の二次変性像を光顕で追跡することが、光顕の分解能の限界に陥られて、不可能に近かったことと、第2に、涙腺が眼窩内に存し、これを直接支配する神経を、選択的に切断することが、手術的に極めて困難であったためと考えられる。従って、外部から涙腺内にはいるいわゆる外来神経の個々に選択的な切断手術を施し、その後生起する涙腺内の神経線維ならびに神経終末の変性を、電子顕微鏡 (以下「電顕」と略記) で検索することによって、この問題の解明の糸口をつかむことが可

能であろう。しかし、このような研究は、今日までほとんどなされていない。僅かに、Ruskellのサルの涙腺についての報告を見るに過ぎない³⁾⁴⁾。彼女は上頸神経節または翼口蓋神経節の破壊または剔出後、涙腺内の神経線維を電顕で観察しているが、実験例が前者の場合2例、後者では僅かに1例にすぎず、しかも術後、試料採取までの時間が6~21日を経ている。無髄神経線維の軸索の変性は早く、3日で完全に変性に陥り、5日以後変性軸索は消失することが報ぜられている⁵⁾。したがってRuskellの所見では、傷害された軸索および終末は完全に消失し、変性像を確認したのものとはいわたく、その結果はにわかに信じ難い。

今回、著者は上記諸点を考慮し、支配神経の切断手術と連続切片作製の容易な試料として、マウス外涙腺を選び、まず正常な涙腺について、ついで導管伴行神経束の完全切断を行った涙腺について、その内部の神経線維、神経終末ならびに腺細胞の微細構造と、その神経切断による経時的な変性像を、神経染色法、コリンエステラーゼ活性検出法を施した連続切片として光顕観察を行ない、さらに進んで、これらを超薄切片の電顕観察により経時的に追究した。

材 料 と 方 法

実験動物としては、純系成熟KH-1種マウス (*Mus Wagneri* var. *albula*) を用い、その外涙腺およびこれに入る外涙腺導管周囲神経束を使用した。検索は正常試料のほか、下記のものについて行なった。

外涙腺およびこれに分布する神経の光顕標本の作製のための試料採取には、外涙腺とその導管を、その周囲の筋を含めて一括して取り出し、下記の染色法のた

Inneravation of the extraorbital lacrimal gland of the mouse, with special reference to the ultrastructure of the intraglandular nerve endings as well as the degenerative changes in the nerve endings and the glandular cells following section of the periductal nerve bundles. **Hiroko Nakaizumi**, Department of Anatomy (Director: Prof. R. Honjin), School of Medicine, Kanazawa University.

めの固定液に投じた。組織化学用ならびに電顕用試料の採取には、実体顕微鏡下で、目的とする組織の部分単離した。また下記の神経切断による変性実験を施した。

神経切断実験は、右外眼角から下顎へ向って鉛直方向に皮膚に切開を加え、実体顕微鏡下で外涙腺導管を露出し、外涙腺と内涙腺のほぼ中央部で注射針を外涙腺導管の下にくぐらせ、注射針を抜いた後、その孔に虹彩剪刃の刃の一方を入れて導管と共に神経束を切断した。切断によって、導管および導管周囲神経束の切断部の中枢端と末梢端の間に、ほぼ1mmの間隙が生ずる。切断実験後、12, 15, 18, 24, 36時間、2, 3, 4日間動物を生存させた後、試料を採取した。

光顕標本の作製法は、1) 神経軸索を染めるためのCajal 写真銀法の本陣変法⁶⁾(以下「CH法」と略記)、2) Karnovskyらのコリンエステラーゼ活性検出法⁷⁾(以下「ChE法」と略記)、3) 中村らの新鮮凍結切片の軸索染色法⁸⁾⁹⁾(以下「Axon法」と略記)、4) 髓鞘染色法⁸⁾¹⁰⁾(以下「My法」と略記)を行なった。このほかヘムアラウン・エオジン染色(以下「HE法」と略記)標本を作製し、特殊染色標本の対照とした。

HE法およびCH法標本は10 μ 連続切片とし、ChE法、Axon法およびMy法標本は、30~40 μ 連続切片とし、光顕で観察し、描画再構築法により、外涙腺へ分布する神経線維の走行および腺内の神経線維および終末の分布と構築を検した。さらに、外涙腺導管周囲神経束切断後の、CH法およびChE法標本につき、神経線維の二次変性像を追究し、導管に伴って腺に入る神経線維の腺内における末梢分布を調べた。

電顕標本の作製は、次のように行なった。25%グルタルデヒド0.5mlをTyrode液12mlで希釈した液¹¹⁾を、外涙腺およびその導管部の皮下に注射し、約10分後に試料をとり出し細片とする。この細片を、上記の混液と2%OsO₄水溶液との等量混合液中で、4°Cのもとで2.5時間固定し、蒸留水で洗滌後、順次高濃度の4°Cに冷やしたエタノール系列で脱水、室温にもどした後プロピレンオキサイドを使用し、Epon 812に包埋した¹²⁾。この間、40%および60%エタノールで脱水中に0.25%の割に加えた酢酸ウラニウムによる塊染色を施した。

切片の作製は、ガラスナイフを用い、LKB 4800 A Ultratomeによった。はじめに1~5 μ の切片を作り、0.1%トルイジンブルー染色法¹³⁾を施し、光顕による組織のorientationに供した。超薄切片はシートメッシュに載せた後、佐藤のクエン酸鉛染色法¹⁴⁾を施し、HU-12型電顕により、直接倍率3,000~15,000倍で

撮影し、拡大陽画を作製した。

所 見

1. 正常所見

1. マウス外涙腺の一般的構造

マウス涙腺は、下眼瞼の外眼角に位置する内涙腺と、耳下腺の前方に位置する外涙腺とからなっている。マウスの耳介前下方の皮膚を切開すると、直下に乳白色の小豆大の外涙腺を認める(図1)。外涙腺は側頭筋と咬筋の外面にまたがって存在し、大きさは約9×6×1mm、重量は約14mg、上下にはほぼ楕円形の扁平な弾力性のある組織で、被膜に覆われている。その内面や下方の腺門の部で、内方からの外頸動脈の分枝である涙腺動脈が腺内に入りこんでいる。涙腺動脈入口部よりやや上前方の部で導管が腺体を離れ、外眼角に向けて側頭筋の外面を前上走し、外眼角の近くの開口部の直前で内涙腺の導管と合流した後、結膜嚢に開口する。導管の長さは外涙腺の腺門から開口部まで約9mmである。

HE法標本でマウス外涙腺を観察すると(写真1)、涙腺は管状胞状腺で、その終末部は一層の腺細胞からなり、腺腔は比較的広い。細胞はエオジンに淡染し、そのやや基底部よりにヘムアラウンに濃染した核がある。腺細胞を包むようにして、腺細胞に比しやや濃染した筋上皮細胞が、腺細胞の外面に位置し、その突起は腺細胞の基底面を籠状に包んでいる。終末部の側面からやや扁平な細胞からなる短い介在部が発し、互いに吻合して、次第に細胞は立方状柱状となって導管を形成する。ついで導管は小葉間に出て、順次吻合して腺門に走る。外涙腺の腺門で多数の小導管は結合して太くなり、これらはさらに結合して大導管を形成し、側頭筋の筋腹の外側を腺門から外眼角に向けて走る。この部で導管の上皮は、二列上皮を呈する。疎性結合組織から成る小葉間結合組織中には、脈管と神経が存し、所々にリンパ球の集積像がみられる。

電顕による観察では、涙腺細胞はその核上部に著しく発達したGolgi装置がある。腺腔に近い位置に、限界膜に境されたほぼ球形の分泌顆粒が集積している。その量は個々の腺細胞によって、かなりの差が認められる。このような差は個々の細胞が異なった分泌周期にあるためと考えられる。分泌顆粒の限界膜の不著明なものや、隣接した分泌顆粒が互に融合している像もしばしば認められる。分泌顆粒の内部には、個々の分泌顆粒によって若干の差異はあるが、一般に電子密度小さな物質が均一に分布している。球形もしくは楕円形の小型のミトコンドリアがかなり豊富に細胞質全体に

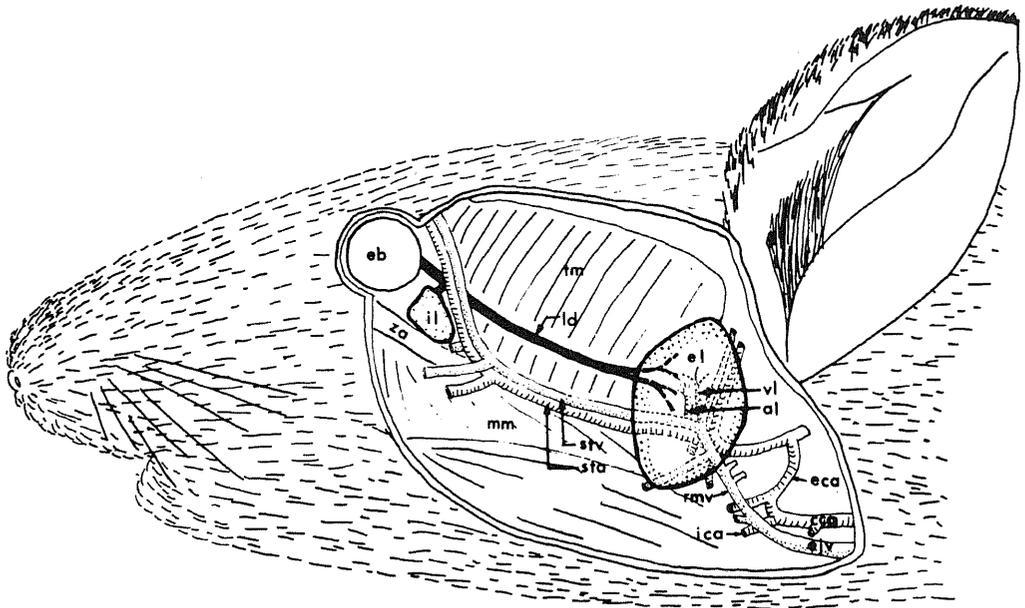


図1 マウス外涙腺とその導管および周囲の血管の位置的相関を示す模式図

al: 眼窩外涙腺への動脈枝, cca: 総頸動脈, eb: 眼球, eca: 外頸動脈, ejv: 外頸静脈, el: 眼窩外涙腺, ica: 内頸動脈, il: 眼窩内涙腺, ld: 眼窩外涙腺の導管, mm: 咬筋, rmv: 下顎後静脈, sta: 浅側頭動脈, stv: 浅側頭静脈, tm: 側頭筋, vl: 眼窩外涙腺の静脈枝, za: 頬骨弓。

散布している。腺腔に面する腺細胞遊離面には、細胞膜におおわれた小型の microvilli が認められる。腺房の外面に当る腺細胞の基底面（外表面）にも、少数の microvilli を認める。この種の microvilli は主に筋上皮細胞に覆われていない腺細胞外表面で認めたが、稀には筋上皮細胞に面する腺細胞外表にも存在している。筋上皮細胞は、腺細胞と基底膜を介せず約 200 Å の密度小な層を隔てて接しており、所々で腺細胞との間に細胞表面の嵌合も多い。まれに腺細胞と筋上皮細胞の両者間に desmosome (接着斑) 構造が認められる (写真 20)。筋上皮細胞の細胞質は多量の筋細線維で満たされ、dense body も多数見出される。また細胞質内に管状構造を認めるものもある。間質の毛細血管にはその内皮細胞に小孔構造を認める (写真 23)。導管の上皮は単層柱状上皮からなり、内腔面に少数の microvilli が認められ、導管上皮の細胞質内には電子密度の極めて大なるほぼ球形の顆粒が少数散在している。導管の介在部の上皮の外面には筋上皮細胞が存在する。

2. マウス外涙腺の神経支配

1) 外涙腺に分布する外来神経の走行と線維構築

外涙腺に分布する神経は、外涙腺導管に伴行する神経束と、動脈に伴行する神経束の、両者から由来する。前者を導管周囲神経叢、後者を動脈周囲神経叢と呼ぶ。外涙腺導管に伴う神経束は、いわゆる涙腺神経に相当するものと考えられ、動脈に伴う神経束に比して、はるかに強大で、個々の神経束の直径も、前者が平均約 22 μ 、後者が平均約 8 μ と、直径で前者が後者の約 3 倍を示す。したがって、全体として外涙腺に分布する神経の大部分は、外涙腺導管に伴って腺に入る (図 1)。

i) 導管周囲神経叢

CH 法による神経軸索染色を施した連続切片標本の光顕検索によって精査すると、神経束が導管とほぼ平行に、側頭筋上を同筋の筋線維の長軸方向にはほぼ直角に走り、腺門で導管の分枝にとまって分岐して、涙腺内に入る。導管周囲神経叢の神経束は、ほとんど無髄神経からなり、極めて少数の小径有髄線維を含んでいる (写真 2)。ChE 法で検すると、この神経叢には強いコリンエステラーゼ活性が認められる (写真 4)。薄切片の電顕像で導管周囲神経叢を検すると、外周を神経周膜につつまれ、多数の無髄線維と 2~3 本の有髄線維がみられる。無髄線維においては、軸索は

Schwann 細胞に囲まれ、軸索を直接囲む Schwann 膜と Schwann 細胞の外面の細胞膜とは、Schwann 細胞質内を横切る結合膜 (mesaxon) によって繋がれている。有髄線維では、板層構造をもった髓鞘が軸索の周囲を囲み、ラセン状の板層膜は、内方では内結合膜によって Schwann 膜に、外方では Schwann 細胞の細胞膜に連続している。有髄無髄いずれの線維においても、その被鞘である Schwann 細胞の外面に基底膜があり、その外側すなわち個々の神経線維の間には、多数の膠原線維がある。このような微細構造は、哺乳類一般末梢神経について従来記載されているそれと同様である¹⁵⁻²⁰⁾。今回の検索で気付いた二、三の特色を記すと、導管周囲神経叢内の無髄線維の軸索はところどころで膨大し、この膨大部に多数のシナプス小胞が集積している像にしばしば接する (写真 19)。集積しているシナプス小胞の種類は、1) 多数の径約 500 Å の無顆粒性小胞の集まったもの、2) 多数の無顆粒性小胞の集積中に 2~4 個の径約 1,000 Å の大顆粒性小胞を混するもの、3) 径約 500 Å の無顆粒性小胞と径約 1,000 Å の大顆粒性小胞のほかに、径 1,000 Å 以上の小胞体を混するもの、などが認められる。このように小胞が集まった膨大部と膨大部の間の軸索には、神経細管、神経細線維、ミトコンドリアのみが存し、全体として軸索は細くなっている。膨大部においても多くの場合 Schwann 鞘は完全にその外面を覆っているが、ときとして、軸索膨大部の一部に Schwann 鞘が欠如し、軸索が組織腔に直接露出している場合もある。

ii) 動脈周囲神経叢

浅側頭動脈から分岐して外涙腺に入る動脈枝に伴って、これとともに外涙腺内に達する神経束は、互いに分岐吻合して動脈枝の周囲に動脈周囲神経叢を形成する (写真 3)。動脈周囲神経叢内の、神経束は、導管周囲神経叢の神経束に比して細いが、その中に含まれる有髄神経線維の数はやや多い。動脈周囲神経叢の含む有髄神経線維の径は極めて細く、同時に検索した顔面神経の有髄神経線維の約 1/5 であった。ChE 法で検すると、この神経叢もコリンエステラーゼ活性が陽性であるが、導管周囲神経叢の活性に比べて、その活性度ははるかに弱い。電顕所見では、その無髄線維の軸索内に無顆粒性および小顆粒性小胞を含むものもあるが、導管周囲神経叢においてみられたような多数の小胞の集積はなく、膨大部の形成もない。

2) 涙腺内神経叢と神経終末

i) 涙腺内神経叢

上記のように、導管周囲神経叢と動脈周囲神経叢の 2 系統の神経叢が外涙腺に達するが、これら 2 種の神

経叢内の神経束は、腺内においてそれぞれ分枝吻合を重ね、腺内の導管周囲および動脈周囲に、それぞれ神経叢を形成しつつ深部に進み、導管および動脈の分枝に伴って、腺終末部に達する。腺内の導管に伴って腺に分布する神経束には、強いコリンエステラーゼ活性が認められる (写真 4)。腺内の動脈に伴って走る神経束にも、コリンエステラーゼ活性を認めるが (写真 5)、その活性の強度は導管に伴う神経束のそれに比してはるかに弱い。導管周囲および動脈周囲の両神経叢間には、所々でその神経束間に吻合がみられる (写真 6)。注目すべきことは導管周囲神経叢のみならず、動脈周囲神経叢にも弱いコリンエステラーゼ活性が認められることである (写真 6)。導管周囲神経叢は分岐を重ねるとともに、一部は動脈周囲神経叢の枝とも吻合し腺房周囲に腺房周囲神経叢を形成する (写真 4)。腺房周囲神経叢を構成する神経線維にもコリンエステラーゼ活性が認められる。

導管周囲神経叢および動脈周囲神経叢の神経束内に存する少数の小径有髄線維は、腺内に入るが、その大部分は腺門近くで髓鞘を脱するが、一部の少数の有髄線維は導管または血管に沿って更に深部に進み、小葉間にまで達している (写真 7)。

上に述べた涙腺内神経叢の電子顕微鏡的構造は、原則として、上記の外涙腺に達する導管周囲神経叢および動脈周囲神経叢のそれに一致する。ただ神経束の構成が小さい点が異なるにすぎない。

ii) 自律神経終末

腺房の周囲には、上記のように、微細な神経線維からなる腺房周囲神経叢が存在する。CH 標本で検すると、腺房間には、網目状に走る細い神経線維を認め、神経線維の走路に沿って、所々に Schwann 細胞の核が認められ、またこのような細い神経線維の軸索には、その走行中の所々に瘤状の腫大が認められる (写真 8)。軸索の瘤状腫大は、脈管に沿って走る神経線維にも認められる。

腺房周囲神経叢およびこれから末梢に進む神経線維の末梢部を、薄切片として電顕によって精査した。特に腺房を構成する腺細胞の周囲、腺房間の結合組織、脈管壁およびその周囲における神経終末に注目した。その結果、軸索が腫大し、その周囲の Schwann 細胞の被鞘の一部または全部を欠き、かつ内に多数のシナプス小胞 (synaptic vesicles) を含み、神経終末と考えられる構造が所々に見出された。これらの神経終末は、その内に多かれ少なかれ各種のシナプス小胞の集積、ミトコンドリア、神経細線維、神経細管などを含み、限界膜の所々が電子密度が大となって肥厚し、いわゆ

るシナプス前膜を形成している。またこれに対する腺細胞の細胞膜も不著明ながらわずかに電子密度が大となり、いわゆるシナプス後膜の特徴を具備している。これらはその微構造及び腺細胞ならびに筋細胞との位置的相関から、自律神経終末と考えられるものである。この種の神経終末は、その中に含まれるシナプス小胞の種類および数によって、次の6型に区分された。すなわち、A型)多数の径約500Åの無顆粒性小胞のみを含むもの(写真21,24)、B型)多数の径約500Åの小顆粒性小胞のみからなるもの(写真26)、C型)多数の径約500Åの無顆粒性小胞と、少数の径約1,000Åの大顆粒性小胞を含むもの(写真25)、D型)径約500Åの無顆粒性小胞と、径約500Åの小顆粒性小胞を含むもの(写真26の挿入写真)、E型)径約500Åの無顆粒性小胞、径約1,000Åの大顆粒性小胞および径約1,000Å以上の小胞体を含むもの(写真22)、F型)径約500Åの無顆粒性小胞、径約500Åの小顆粒性小胞および径約1,000Åの大顆粒性小胞の3種を含むもの(写真20)。以上A~Fの6型の自律神経終末を模式図として図2に示す。

一方、これらの神経終末を、その周囲の腺細胞・筋上皮細胞・脈管の筋細胞などとの位置的相関や腺房間

の組織腔内における終末の位置などの相異から、次の6型に区分した。すなわち、1型)腺細胞基底部の細胞膜の陥凹部と筋上皮細胞との間に存在するもの(写真21)、2型)腺細胞基底部の外面の陥凹部に存在するもの(写真24)、3型)一腺房の隣接する2個の腺細胞の間に存在するもの(写真22)、この型の終末は隣接する2個の腺細胞の側壁にはさまれて存在するもので、その位置は細胞側壁の基底端から腺腔に面する部まで種々の位置にあり、ときとして腺腔に一部露出しているものも認められた。4型)一腺房の隣接する2個の腺細胞の基底部にこれら2腺細胞と筋上皮細胞との間に存在するもの(写真20)、5型)隣接する腺房間の組織間隙に存在するもの(写真25)、6型)動脈の平滑筋の外側に存在するもの(写真26)。第1型から第6型の知見を図3に模式図として示した。

以上のように、神経終末はその位置的区分によって、1~6型に分類されるが、そのうち1型、2型、3型および4型は、その大部分が、先に述べたシナプス小胞の種類と数に基づく分類のA型、C型およびE型に属する。4型に属する2例はいずれもC型であったが、1例はE型を示した。5型の大部分はC型に属するが、少数A型を示すものも認められた。また6型の大部分

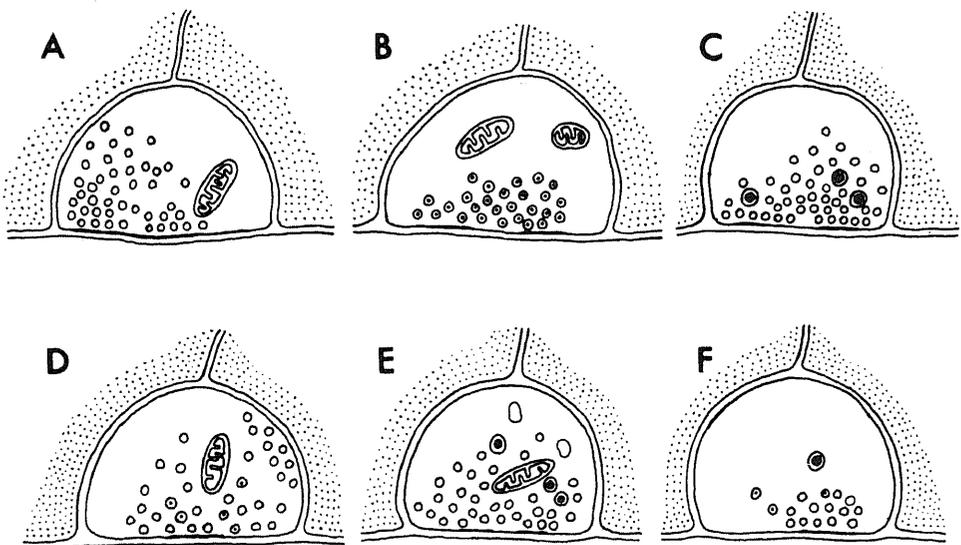


図2 外涙腺内の神経終末のそれが含むシナプス小胞の種類による分類

A : 多数の径約500Åの無顆粒性小胞のみを含むもの(A型)、B : 多数の径約500Åの小顆粒性小胞のみを含むもの(B型)、C : 多数の径約500Åの無顆粒性小胞と少数の径約1000Åの大顆粒性小胞を含むもの(C型)、D : 径約500Åの無顆粒性小胞と径約500Åの小顆粒性小胞を含むもの(D型)、E : 径約500Åの無顆粒性小胞、径約1000Åの大顆粒性小胞および径約1000Åの小胞体を含むもの(E型)、F : 径約500Åの無顆粒性小胞、径約500Åの小顆粒性小胞および径約1000Åの大顆粒性小胞を含むもの(F型)。

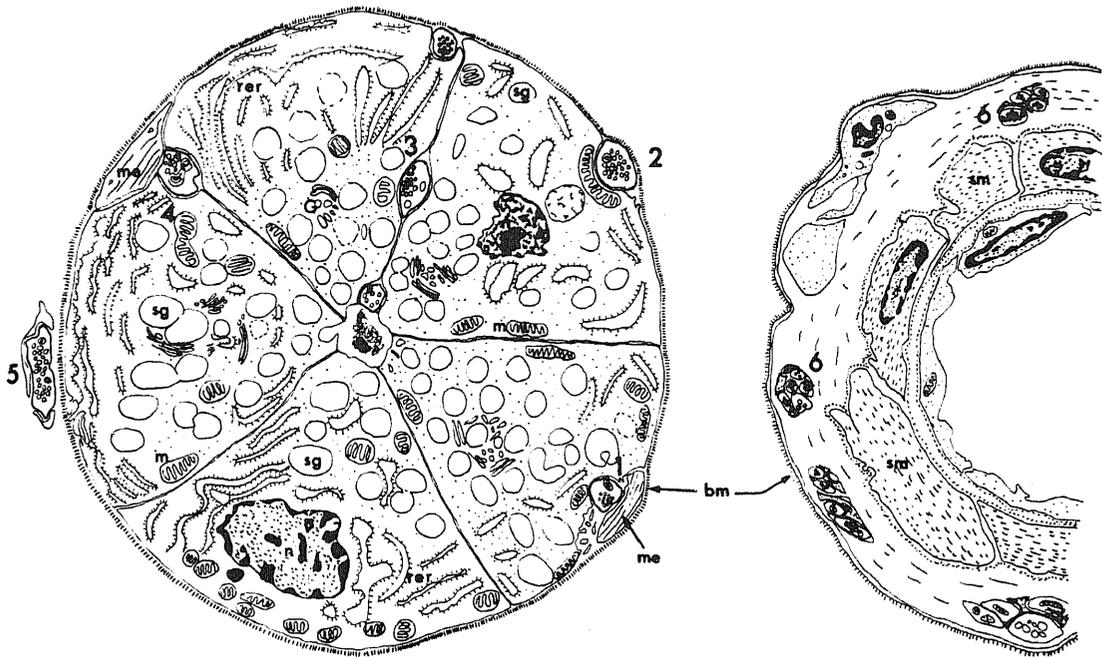


図3 外涙腺内の神経終末の存在部位による分類

1: 腺細胞基底部の細胞膜の凹みと筋上皮細胞との間に存在するもの(1型), 2: 腺細胞基底部の凹みに存在するもの(2型), 3: 一つの腺房の隣接する2個の腺細胞間に存在するもの(3型), 4: 一つの腺房の隣接する2個の腺細胞と筋上皮細胞との間に存在するもの(4型), 5: 腺房間の組織間隙に存在するもの(5型), 6: 動脈の平滑筋層の外側に存在するもの(6型).

bm: 基底膜, G: ゴルジ装置, m: ミトコンドリア, me: 筋上皮細胞, n: 核, rer: 粗面小胞体, sg: 分泌顆粒, sm: 平滑筋線維.

は小顆粒性小胞を含むB型またはD型に属し, 1例がF型であった.

1~4型に属する神経終末と腺細胞とは, 100~250 Åの狭い間隙をもって接し, 神経終末と腺細胞との間に, 基底膜の介在は認められなかった(図3). また5型の神経終末では, 腺房間の組織間隙に終末があり, 腺房に面する側では, その表面にSchwann細胞の被鞘を欠き, 腫大した終末内部に多数の小胞を含み, 終末は腺房の外側から600~7000 Åの距離はなれて存在し, いわゆる遠距離シナプス(Synapse auf Distanz)²¹⁾²²⁾²³⁾の構造を呈する. この終末の場合には, 神経終末と腺細胞との間に基底膜の介在を認める(写真25). 6型に属する神経終末は, 軸索の終末部がSchwann細胞の被鞘の一部またはその全部を脱し, 腺房に存した終末とは異なって, 神経終末と動脈の平滑筋細胞の間隙は広く隔たり, 間隔のもっとも狭いもので約1,000 Å, 広いもので8,000 Åに達する. この種の終末は, いわゆる遠距離シナプス(Synapse auf

Distanz)の典型的なものに属する(写真26).

iii) 求心性終末

導管に伴う神経束および動脈に伴う神経束中に, 少数ながら認められた小径有髄線維は腺内に入り, 腺門部および小葉間で髄鞘を脱し, その部の導管および血管の周囲の結合組織内に, 分岐性の求心性遊離終末を形成する(写真9). 終末小体を有する求心性終末は見当らなかった. 電顕検索によって, この種の終末の像を追求したが, 数が極めて少ないためか, 果し得なかった.

外涙腺内における神経細胞の存否を確かめるために, 今回作製した光顕検索のためのすべての連続切片について精査したが, マウス外涙腺内に, 小神経節あるいは神経細胞を見出し得なかった.

II. 導管周囲神経叢の神経束切断後の変化

1. 末梢側の神経束における二次変性

導管に伴行して外涙腺に達する全神経束を切断した後, 切断部より末梢側の神経線維は, 有髄, 無髄とも

にすべて二次変性に陥る。

CH法による光顕検索では、切断後12時間では、著明な変化はほとんど認められない。術後15時間では、無髄神経線維は微細な蛇行を示し、その走行が乱れてくる。術後18時間になると、線維の走行の乱れはさらに著明になり、Schwann細胞はやや膨大し、線維の一部は数珠状、あるいは不規則棍棒状、顆粒状の断裂を示す(写真10)。この時小径有髄神経線維に著変を認めない。術後24時間では、変性に陥った無髄線維の軸索の断裂片はその数が著減する。おそらく断裂片が更に微細となり、銀による染色性を減ずるためと考えられる。Schwann細胞は更に腫大する(写真11)。術後2日では、有髄線維にも崩壊が現われ、髄鞘は断裂崩壊している。無髄線維は完全に崩壊し、腫大したSchwann細胞の核のみが認められる(写真12)。術後4日では、Schwann細胞は更に腫大して境界不鮮明となり、神経束全体が一見無構造に染色され、いわゆるBüngnerの束の構造を示し、束内に肥大したSchwann細胞核が散在しているのが認められるにすぎない(写真13)。コリンエステラーゼ活性は、切断後も末梢部で陽性で、術後3日目のChE法の検索では、神経線維の存在した部位に相当して、なお強い活性が検出された(写真14)。

超薄切片の電顕検索では、切断部より末梢側において、まず無髄神経線維の軸索に変性が現われ、やや遅れて有髄線維が変性に陥る。

無髄線維の変性について述べると、最初の変性変化は、軸索内のミトコンドリアと神経細管に現われる。導管周囲神経叢の神経束切断後12時間では、ミトコンドリアが球状に膨大し、電子密度が増大する。神経細管も電子密度が増大し、やや腫大する。この時期において、個々の軸索の変性に、かなりの遅速がみられる(写真27)。術後15時間では、神経細線維に小顆粒状断裂が認められ、神経細管はさらに腫大し、その一部は離断して小胞の列と化している。変性の早い軸索では、軸索中に電子密度の大きな不規則塊状の変性産物を不均一に充満したもの(便宜上この変化を「暗調化変性」と名づける)、腫大した軸索中に雲状に変性物質が散在し、全体として軸索が拡張し明調を呈するもの(便宜上この変化を「明調化変性」と名づける)の2様の変性像が認められる(写真28)。軸索膜はその一部に断裂が現われている。神経束中の軸索には、上記2様形態の変性を示すもののほか、神経細管がなおよく保持されているものもあるが、このような軸索でも、その軸索膜に凹凸を生じている。術後18時間では、さらに変性が進み、ほとんどすべての線維が変性

に陥る。縦断像で見ると、素直な円柱状の軸索はほとんど見られず、軸索が所々で瘤状に腫大し、さらに大小種々の球状の腫大が算盤玉のように連なっている像がみられる(写真29)。これは1本の軸索に多数の腫大部とその間の縊れ部が生じ、やがて縊れ部で断裂して、球状空胞に変化するものと推測される。この球状空胞の内容は、電子密度が極めて小で明調を呈し、内に極めて少量の雲状変性物質をわずかに含んだ明調化変性を示すものから、ミトコンドリア、神経細管、神経細線維などの変性産物を充満した暗調化変性を示すものまで、種々の段階のものが認められる。明調化変性と暗調化変性は2種の変性過程を示すものではなく、一本の変性した無髄線維軸索の場所による差異である。この時期では、明調化変性を示している軸索も、暗調化変性を示している軸索も、共に軸索膜の断裂が著しくなり、特に暗調化変性を示すものでは、軸索膜が完全に消失し、結合膜(mesaxon)も消失し、変性物質はSchwann細胞質内に密度大な物質塊(dense body)の形で存在する。隣接した変性軸索が融合して出来たと推測されるクローバ状の断面を示す変性軸索も認められる。此の期にみられるミトコンドリアは、腫大球形を呈し、そのクリスタは乱れ、その一部が崩壊して内部が濃淡不規則な電子密度を呈するもの、一様な密度大な物質に化したものなど種々である。この変性時期では、Schwann細胞はやや腫大し、細胞質にリボゾムの増加が見られる。また細胞質内に、軸索の変性産物由来と思われる明調な小胞の集積が出現する(写真30)。術後24時間になると、軸索の変性はさらにすすみ、Schwann細胞の細胞質は、明調化変性あるいは暗調化変性に陥った軸索の変性物質とdense bodyが混在した多彩な像を呈する(写真31,32)。Schwann細胞は著しく腫大するとともに、細胞質内に粗面小胞体の増加とGolgi装置の増大が現われる。Schwann細胞はその外面に突起を形成し、突起は神経束の縦方向に伸長する(写真40)。突起中には径200Å前後の細管構造とミトコンドリアが認められる。このSchwann細胞の突起は一見、正常軸索に酷似しているが、軸索に比してやや全般的に電子密度が大である。術後36時間になると、Schwann細胞の細胞質内に、大小多数の空胞が出現する(写真33)。この種の変性空胞の存在部位は、本来軸索が存在した部からSchwann細胞質の辺縁部位に移行する部に多く、軸索変性産物から変性空胞への移行過程が観察される。変性空胞の大きさは大小種々で、その内容も多様で、明調なもの、電子密度大な小胞または膜状の構造物をもつもの、不定形の物質を含むものなど、区々である。

術後2日では、Schwann細胞内の変性空胞は減少し始め、同時に、一層の境界膜を有し、内に電子密度中等度の微細顆粒状物質の充満した小体が出現する(写真34)。術後4日になると、変性空胞ならびに微細顆粒状物質を含む小体はしだいに減少し、増大したSchwann細胞内に細管構造・微細線維およびリボソームが増加し、しばしば細胞質内にcoated vesiclesが認められる。同時に神経束の縦方向へのSchwann細胞の突起は著しくその数を増す(写真35)。無髄神経線維二次変性の過程の模式図を図4に示す。

導管周囲神経叢の神経束切断後、腺門および腺内の有髄神経線維に現われる二次変性の微構造的変化の推移については、Honjinら²⁴⁾、山田²⁵⁾、羽岡¹⁰⁾の報告とは一致する結果を得た。すなわち、有髄線維の変性は、無髄線維の変性よりややおくれて、術後15時間から軸索の変性が認められる。まず軸索内の神経細管・ミトコンドリア・神経細線維は変性に陥り、顆粒状の崩壊産物と化し、軸索は全体として明調化変性、まれに暗調化変性に陥る。髄鞘は術後18時間で、外翻内翻の変形を示す(写真30)。術後24時間でも、変形した髄鞘の板層構造はなおよく保たれているものもある

が、一部に崩壊を示すものも認められる。この時期では、軸索・Schwann膜の軸索内への剥離が認められる。術後36時間では、髄鞘の崩壊は周期間線部における髄鞘膜剥離、疎化myelinの形成、巻込体やミエリン滴(myelin droplet)の出現など、各種の崩壊過程が認められる(写真40)。術後2日、4日では、髄鞘融解が見られ、髄鞘の崩壊はさらに進む。以上の髄鞘変性過程は、ほぼ高橋²⁶⁾、Honjin & Takahashi²⁷⁾、本陣²⁸⁾らの各種末梢神経における二次変性の知見に一致する。

2. 外涙腺内の神経終末の二次変性像

CH法によって軸索を染めた標本の光顕所見では、導管周囲神経束切断後12時間で、腺内の末梢部腺房附近の小神経束を構成する無髄線維軸索の多くのものが、微細な粒子が数珠状に連なっているような外観を呈する。しかしこのような変化を示す軸索の間に、ほとんど変化のないと思われる軸索が少数混在している。15時間後では、無髄線維の走行は紆曲を示し、軸索の微細顆粒状ないし棍棒状の断裂像が認められる。18時間後では、Schwann細胞は腫大し、軸索の顆粒状ないし棍棒状の変性はさらに進行する。24時間後では、ほとんどの軸索が顆粒状に断裂し、次第に銀への

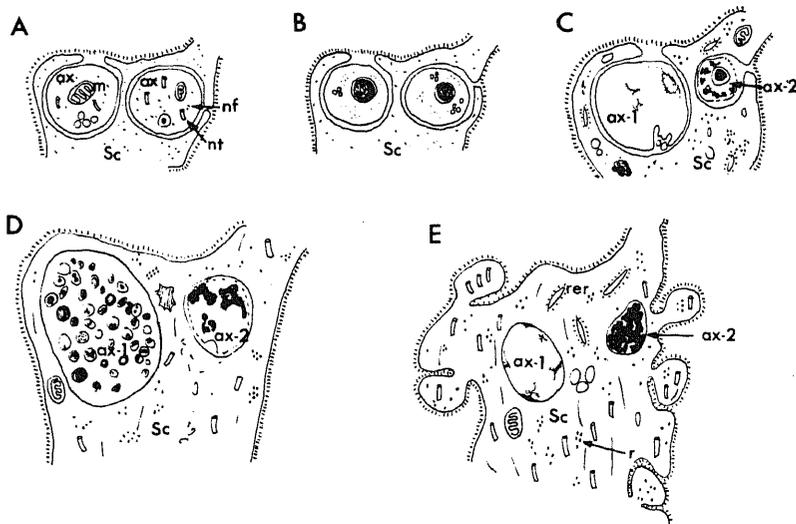


図4 導管周囲神経束切断後の末梢側神経線維の経時的微構造変化を示す模式図

A : 正常. B : 15時間後. ミトコンドリアの球状化と電子密度の増大, 神経線維の小顆粒状断裂, 神経細管の電子密度の増大と腫大を示す. C : 24時間後. 全ての軸索は変性に陥り, Schwann細胞は腫大し, 粗面小胞体が増加する. D : 36時間後. 軸索-Schwann膜の間に小胞形成を認める. 軸索膜は断裂崩壊している. E : 4日後. 変性産物は次第に減少し, Schwann細胞質内に細管構造, 微細線維, リボソームが増加し, 縦方向に走る多数の突起を出す.

ax : 軸索, ax-1 : 軸索の明調化変性, ax-2 : 軸索の暗調化変性, m : ミトコンドリア, nf : 神経細線維, nt : 神経細管, rer : 粗面小胞体, Sc : Schwann細胞.

親和性が失われ、赤褐色を呈するようになり、つづいて不明瞭となる。変性経時のこの段階でも、正常と思われる無髄軸索が毛細血管周囲に認められた(写真15)。術後2日、4日では、軸索はほとんど崩壊し、肥大した Schwann 細胞が束をなしているのが認められるのみとなるが、動脈周囲または間質に、正常と思われる無髄軸索が少数認められた(写真16,17)。

ChE 法を施した標本の光顕検査では、切断実験後3日、末梢部の神経線維の存在部位に相当して、棍棒状ないし顆粒状のコリンエステラーゼ活性の陽性部位がみられ(写真14)、また血管に沿った細い神経束に、やや弱いがコリンエステラーゼ活性が認められた(写真18)。

電顕検査による神経終末ならびに終末近傍の無髄線維の変性の所見では、12時間で、終末軸索内のミトコンドリアに球状化と電子密度の増大が認められ、神経細管、神経細線維はほとんど崩壊して雲状の崩壊物質に変化している。シナプス小胞は塊状に凝集し、腫大したミトコンドリアと混在している(写真36)。術後15時間では、腺房内および周囲のほとんどすべての終末軸索が変性に陥る(写真37)。神経線維の縦断像では、明調化変性または暗調化変性を示す大小種々の軸索の膨大部が、算盤玉のように連なっているのがみられる。軸索膜の一部は断裂し、このとき Schwann 細胞内に多数の空胞の集積が認められる。また一部の終末軸索内には、電子密度が極めて大な細顆粒状変性産物が雲状に集積しているのが認められた。術後18時間では、終末軸索の外面を限界していたシナプス前膜を含めたシナプス膜がほとんど消失し、神経終末の電子密度大な変性産物が、涙腺腺細胞内に取り込まれたと推測される像に接した(写真38)。術後24時間では、もはや神経終末はその形骸を止めず、わずかに神経終末の存在していたと考えられる部位に、電子密度大な不整形の小体を認めるに過ぎない(写真39)。以上終末部における術後の変性の経過は、腺門および腺間質における無髄線維軸索における変化に比して、やや速い経過を示す。各種の腺内神経終末のうち、腺細胞に密接して終る神経終末および腺房の近くに終る神経終末(前記終末分類の1~5型)は、導管周囲神経束の切断後すべて変性に陥った。この際、腺房間の神経線維では、Schwann 細胞が腫大し、その細胞質内に細管構造、微細線維およびリボゾームが増加している。術後36時間では、腺胞に神経終末と確認し得る様な構造は認められなかった。この時期に、小葉間結合組織中の神経束において、正常な軸索と変性に陥った軸索の両者が、同一の腫大した Schwann 細胞内に認められ

た(写真41)。なお、術後12時間で、腺細胞に接して位置する変性に陥った第3型の終末において、腺細胞と神経終末との間に、desmosome 様の構造が認められた。

小葉内の動脈周囲の神経束には、腫大した Schwann 細胞中に、正常な軸索と、変性した軸索の両者が共に含まれている像が認められた(写真41,43)。術後4日において、動脈あるいは毛細血管の近傍に、前記終末分類の6型に属する正常な神経終末が認められ(写真42)。これらの終末は、前記終末分類の小顆粒性小胞を有するB型およびF型に属している。術後18時間で、涙腺間質の毛細血管の内皮細胞において、内に不定形の密度大な物質を含む細胞質内空胞が生じ、これが血管腔に向って膨隆している像に接した(写真44)。

3. 外涙腺腺房の変化

外涙腺導管周囲神経叢の神経束切断後、外涙腺腺細胞に出現する変化は、光顕所見では、術後12時間および15時間では、著変を認めないが、術後24時間では、腺房周囲の組織腔に浮腫を認め、腺細胞が萎縮している。術後2日および4日では、核に紡錘形または不定形を示すものが現われ、一部の腺細胞に細胞間の境界のはっきりしないものもみられる。導管は導管上皮細胞が萎縮したため、腺腔が拡大した像を示す。

電顕所見では、術後12時間で、腺細胞の分泌顆粒が、本来の滑らかな球形の輪郭を失ない、表面に凹凸の多い不整な球形または楕円形を呈し、分泌顆粒の限界膜が一部崩壊し、隣接する顆粒が融合して、「だるま型」や「クローバ型」を示すものが認められる。核やミトコンドリアには変化はみられないが、時間を経るに従って粗面小胞体はその内腔が拡大し、腺細胞基底部の粗面小胞体において、正常状態でみられる分泌顆粒よりはるかに電子密度大な顆粒が、粗面小胞体の腔壁からラケット状に内腔に突出している像に接した(写真46)。また、腺腔側の細胞質において、上記の変形した分泌顆粒間に、限界膜につつまれた球形のやや小型の暗調な顆粒(暗調顆粒)が出現している(写真45)。通常の分泌顆粒の限界膜はやがて消失し、顆粒の融合はさらに進行し、多数の分泌顆粒がブドーの房状に融合し、大きな不整形の塊を形成するに到る。暗調顆粒は個々の大きさが大となる。粗面小胞体は内腔がさらに拡大し、ミトコンドリアは膨大し、クリスタの破壊したものが多く、術後24時間では、均一に分布していた分泌顆粒の内容が、不均一となって雲状を呈する。しかし一部にはなお層板状の粗面小胞体も存在する。腺細胞は全体として萎縮をはじめ、隣接腺細胞間なら

びに筋上皮細胞間に間隙が生ずる。同時に腺細胞は隣接腺細胞間、筋上皮細胞間および、基底面遊離面に、多数の microvilli を形成する。術後 36 時間では、融合した分泌顆粒の限界が次第に不著明となり、暗調顆粒はさらに数が増加する（写真 47）。術後 2 日では、暗調顆粒はその数が減少し、分泌顆粒は腺細胞の基底面まで広く分散している。また基底面に空胞が出現している。術後 4 日になると、さらにこのような空胞が増加する。

筋上皮細胞には、術後 24 時間から萎縮が現われ、腺細胞との間に間隙を生ずる。

考 按

1. マウス外涙腺の微構造について

マウス外涙腺の構造に関する系統的な検索は、今日まで報告がない。同種のラットの涙腺に関しては、秋山²⁹⁾による、ルーベおよび双眼拡大鏡による解剖学的報告がある。著者のマウスに関する今回の知見は、ほぼこれに一致するが、ラットの場合、腺門が内側にあると秋山が記しているのに対し、マウスの場合腺門が腺体の内外側にあり、ここから腺の導管と共に動脈が腺内に入り、神経軸索染色の連続切片の再構築法によって、導管および動脈に伴行して、導管周囲神経叢および動脈周囲神経叢が腺内に進入することを確かめた。また同時に行なった実体顕微鏡観察と、神経染色標本所見との対比から、導管周囲神経叢が、ヒトの三叉神経の第 1 枝眼神経に属する涙腺神経に相当する神経束に相当し、動脈周囲神経叢が、浅側頭動脈周囲の交感神経線維から連続するもので、主として上頭神経節由来の交感神経線維からなることが判明した。

涙腺の導管の微細構造に関しては、光顕ならびに電顕所見から、Alexander ら³⁰⁾は、ラット涙腺の導管を、介在部、葉間導管、外分泌管に区分し、Alexander ら³⁰⁾および市川と中島³¹⁾は、介在部から末梢部腺房にわたって、筋上皮細胞の存在を指摘している。今回の著者の検したマウス外涙腺においても、介在部と腺房の外側に、筋上皮細胞の存在が確認された。

涙腺腺房の腺細胞に関しては、Ito & Shibasaki³²⁾がヒトの涙腺の光顕所見で、大顆粒をもった K 細胞と、少数の小顆粒をもった G 細胞の 2 種の腺細胞を区分したが、Kühnel³³⁾はさらに、G 細胞がアルシアン青やトリジン青に染まるに反し、K 細胞はその基底面が好塩基性で、核上部に PAS 反応陽性の物質が存在すると報告し、電顕検索においても、これら 2 型の細胞を区分し得るとした。しかし小林³⁴⁾³⁵⁾のヒト涙腺の電顕検索によると、腺房には、細胞質に網眼を有しない腺

細胞、小胞体の著明な腺細胞、小胞体の発育が低下もしくは向上しつつある腺細胞、網眼を多数有する腺細胞の 4 種の腺細胞が観察され、彼はこれら 4 種の細胞が、同一種の腺細胞の分泌周期を表現しているものと考えた。また柴崎と馬原³⁶⁾ならびに Egeberg & Jensen³⁷⁾は、腺細胞に 2 型を区分し得なかった。ラットの涙腺腺細胞に関して、Scott & Pease³⁸⁾は涙腺の腺細胞に電顕的に 2 種の分泌顆粒を認めたとしたが、Ichikawa & Nakajima³⁹⁾は、同じラットの材料で、電顕的に唯一種の分泌顆粒しか認めなかったと述べている。今回の著者のマウス涙腺の知見では、薄膜に囲まれた 1 種の分泌顆粒が認められ、これはおそらく Golgi 装置に由来すると考えられ、腺細胞に 2 種の区分を見出しえなかった。

涙腺の筋上皮細胞については、これが腺房と介在部に存し、腺細胞あるいは介在部上皮と、基底膜との間に位置することが、種々の動物において電顕検索によって確認されている^{38,40,41,33,37,42)}。今回の検索においても、腺房の腺細胞および介在部の上皮の外側に、光顕的にエオジンに濃染する扁平な細胞があり、電顕的にこの細胞の細胞質内に、平行に走る微細線維が観察され、この微構造は、従来筋上皮細胞と呼ばれた細胞の微構造に一致する。今回著者は、腺細胞と筋上皮細胞との間に、desmosome 構造の存在を見出したが、このことは、筋上皮細胞の収縮が直ちに腺細胞に機械的作用を及ぼすことを示すもので、涙液の分泌に重要な役割を演ずることを示すものである。

2. 外涙腺に分布する外来神経および外涙腺内神経叢

ヒトの涙腺の神経支配に関しては、一般に、交感、副交感、知覚の各神経線維が、これに関与するとされている⁴³⁾。Mitchell⁴⁴⁾によると、涙腺の分泌神経路の副交感節前線維は、橋の上唾液核からおこり、中間神経の中を末梢方向に走り、顔面神経膝でこれから離れ、大錐体神経中に入り、交感神経系の上頭神経節に発する内頭動脈神経の枝である深錐体神経の交感節後線維と共に、翼突管神経を構成し、翼口蓋神経節に入る。大錐体神経に由来する副交感節前線維は、翼口蓋神経節の神経細胞に、シナプスを形成して終止する。翼口蓋神経節の神経細胞から発する副交感節後線維は、翼口蓋神経中を逆行して、上頭神経の枝である頬骨神経に入り、さらにこれと眼神経の枝である涙腺神経との間にある交感枝（頬骨神経との交通枝）を介して、涙腺神経の中に入り、その末梢枝として涙腺に達する。涙腺に達する交感神経節後線維は、上記の深錐体神経に由来し、翼口蓋神経節を通過して、副交感節後線維

に伴行して涙腺に達するものも考えられるが、大部分の交感節後線維は、内頸動脈神経叢の枝として、浅側頸動脈から分枝して涙腺に分布する動脈枝に伴行して、これと共に涙腺に入る。知覚神経線維は眼神経に由来し、涙腺神経内を涙腺に達するという。

マウスの場合、外涙腺に入る神経は、導管に伴う数条の神経束からなる導管周囲神経叢と、内頸動脈神経叢由来で動脈に伴行して腺に入る動脈周囲神経叢とからなる。今回の光顕ならびに電顕による検索の結果によると、前者は後者よりはるかに強力で、構成線維の数では、前者は後者の約 100 倍を超える。また導管周囲神経叢の神経束に含まれる神経線維は、ほとんど大部分が無髓線維からなり、極めて少数の小径有髓線維を含むことが明らかとなった。このことは最近 Ruskell⁴⁵⁾によるサルの例と一致する。問題は導管周囲神経叢に交感節後線維がどれほど含まれているかであるが、最近教室の山下⁴⁶⁾は、マウスで上頸神経節剔出後、導管周囲神経叢を電顕で検し、軸索がほとんど変性に陥らないことを報じているから、導管周囲神経叢中の神経束に見られる無髓軸索は、ほとんどが翼口蓋神経節由来の副交感節後線維に属すると考えられる。今回検したコリンエステラーゼ活性の組織化学的所見において、導管周囲神経叢に強い活性がみられることも、このことを支持する所見である。マウスの導管周囲神経叢中の無髓線維は、ヒトの場合の涙腺神経の無髓線維に相当するものであるが、マウスの場合、翼口蓋神経節に発する無髓線維は、上頸神経や眼神経との吻合が不著明で、翼口蓋神経節から導管に沿って直接涙腺に走るものが多い。この点は、最近 Ruskell⁴⁵⁾が報告したサルの例に似ている。

動脈周囲神経叢中の神経束もまた、その線維の大多数は無髓線維で、少数が有髓線維であった。この無髓線維の大部分が交感神経節後線維であることは疑いないが、その数は導管周囲神経叢中の無髓線維よりはるかに少ない。コリンエステラーゼ活性も導管周囲のものに比してはるかに弱い。主として交感神経節後線維からなる動脈周囲神経叢に、弱いがコリンエステラーゼ活性が陽性にできることは、一見奇異に感ぜられるかも知れない。しかし Koelle⁴⁷⁾がつとにアドレナリン作動性神経線維や知覚神経線維が弱いコリンエステラーゼ活性を示すことを指摘し、また今回著者が同時に検した上頸神経節からの直接分枝である頸動脈神経叢の無髓線維にも、弱いコリンエステラーゼ活性が認められたので、上記の知見は異とするに足らない。

両神経叢中に存した極めて少数の有髓線維は、いずれの叢のものも小径有髓線維であった。連続切片の光

顕検索によって、外涙腺全部にわたって、その内部に節後ノイロンの起始細胞に相当すべき神経細胞あるいは小神経節を捜したが、神経細胞を見出すことはできなかった。このことはこの種の小径有髓線維が、自律神経の節前線維ではなく、求心路に属する線維であることを示している。CH 染色標本および My 染色法によって、小径有髓線維が、腺門あるいは小葉間結合組織内で、髓鞘を脱したのち、樹枝状の遊離終末を形成する知見が、今回の検索で得られたが、これはおそらく内臓求心路の末梢終末であろう。

導管周囲神経叢内の無髓線維軸索のところどころに見出された膨大部は、従来光顕所見において瘤状腫大 (varicosity) と呼ばれたもので、今回の電顕検索で、これが軸索の局所的な膨大部で、内部に各種のシナプス小胞を含むことが明らかとなった。これはあるいは軸索内を輸送中のシナプス小胞とも考えられるが、注目すべきことは、この種の膨大部の一部が、その全周あるいは一側で、Schwann 細胞の被鞘を欠き、組織腔に直接露出していることで、この部は自律神経系の末梢部の小神経束に見出される、いわゆる遠距離シナプス (Synapse auf Distanz)²²⁾に相当するものであろう。

腺内の神経叢の構造は、腺門部に続いて導管周囲神経叢と動脈周囲神経叢に大別され、その構造も腺門部に似ているが、小葉間結合組織内で、これらの神経叢の神経束は分枝し、また一部相互に吻合して末梢に進む。末梢部では細い神経束間に、神経線維の離合集聚が繰り返され、連続切片観察をもってしても、個々の神経線維の追跡は容易でない。しかしコリンエステラーゼの組織化学的方法によると、一般に腺房間の神経叢が活性が大で、小動脈および毛細血管伴行の神経束では、活性が小であった。腺房間では小径有髓線維はもはや見られず、無髓線維のみが存在し、このことは電顕所見でも確認された。涙腺内の神経束の網目における線維構築に関して、加藤⁴⁸⁾⁴⁹⁾は銀染色による結果として種々の形成を挙げているが、著者のマウスの場合は、加藤⁴⁹⁾のヒトの例におけるほど複雑ではないが、線維交錯の状態は原則として一致していた。

3. 神経終末

Dogiel²⁾はウサギのモルモットの涙腺の神経をメチレン青で染色して光顕で検し、無髓線維の軸索が、血管、導管および小葉の周囲に神経線維の網を形成し、個々の腺房の周りに神経線維の網を形成し、個々の腺房の周りにはそれを囲む神経網があり、これから細い神経線維が基底膜を破って腺細胞間に終末網を形成し、その経路の途中で所々に瘤状の腫大を形成していると述べている。しかし彼はどのようなわけか、神経網

はすべての腺細胞の周囲に形成されているが、終末はないと結論している。Boeke⁵⁰⁾は銀染色標本の光顕所見にもとづき、涙腺内に達した遠心性線維は、腺房の外面に sympathische Grundplexus を形成し、これからおこる Periterminalnetzwerk が腺細胞の細胞体内に進入して、これと直接に結合していると述べた。その後加藤⁴⁸⁾⁴⁹⁾は、ヒトおよびラットの涙腺の銀染色検索によって、Dogiel の記述に近似した軸索の終末形態を見出している。しかし彼女は、無髄線維の軸索が腺房の腺細胞の間には入らないとし、腺房に入る軸索を、基底膜の部で髄鞘を失なった有髄線維由来の求心性の線維の終末と考えた。

一方組織化学的証明法によって、涙腺内の神経分布を検した報告がある。Ehinger⁵¹⁾は、カテコラミンを証明する組織化学的検索によって、サルスの涙腺について、アドレナリン作動性神経線維が、腺房間には存在するが、腺房内には存在しないと報告している。最近塚原と谷島⁵²⁾は、光顕ならびに電顕組織化学によってヒトの涙腺を検し、カテコラミン活性が動脈壁に局在し、腺房内には存在せず、筋上皮細胞にアドレナリン作動性神経が達しているか否か不明であると報告している。彼等はまた、コリンエステラーゼ活性が腺葉を囲んでみられ、無顆粒性小胞を含む無髄線維軸索に、この酵素の活性が局在するが、筋上皮細胞および腺細胞内には活性は認められないと報告している。著者の今回の検索では、腺房基底膜の外面に存する微細な神経線維束に、コリンエステラーゼの活性をみたので、腺房を囲む無髄線維網に多数の副交感性線維が存することは明瞭であるが、組織化学的反応の色が最末梢単一線維では弱いため、個々の腺細胞の間の終末までは、組織化学的方法では追求できなかった。

上記の Dogiel²⁾、Boeke⁵⁰⁾、加藤⁴⁸⁾⁴⁹⁾らの染色標本光顕所見の結果に示される差異は、研究に使用した動物の種の差によるというよりは、切片の厚いことと、軸索染色の不安定性によるもので、終末部の構造との由来は当然電顕の優れた分解能によって解決さるべきであろう。ラットの涙腺の電顕観察によって Scott & Pease³⁸⁾は、被鞘を失なった軸索の終末が、腺細胞と基底膜の間および腺細胞相互の間に存在することを報告している。しかし彼等は筋上皮細胞に終る神経終末はみられなかったと報告している。しかし市川と中島³¹⁾³⁹⁾は、同じラット涙腺で、腺房間の結合組織腔に無髄線維を見出したが、腺房細胞に直接する神経軸索や終末を見なかったとし、上記の Scott らの知見に反対している。山内⁵³⁾、Yamauchi & Burnstock⁴¹⁾⁵⁴⁾はヒツジ涙腺を検し、被鞘を失なった軸索が、筋上皮細胞の陥凹

部および腺上皮細胞の間に、200 Å の間隙を隔てて位置し、その内部にシナプス小胞を含むものと含まないものとがあることを報告している。Ruskell⁵⁵⁾⁵⁶⁾はサルおよびヒトの涙腺で、腺房内と腺房間に被鞘を失なった軸索を認め、前者を非アドレナリン作動性、後者をアドレナリン作動性終末であると想像した。

今回の著者の電顕所見によると、被鞘を失なって腺房に達した神経軸索は、腺細胞相互の間あるいは腺細胞と筋上皮細胞または基底膜の間を走り、その走路中の所々で腫大したいわゆる瘤状腫大 (varicosity) を呈し、腫大部にシナプス小胞を含み、腺房に対していわゆる多重支配 (multi-innervation) を呈するものと考えられる。腺房と腺房の間の結合組織内および動脈壁の筋細胞の近傍にもシナプス小胞を含む神経終末が存し、この場合は神経終末と被支配細胞との間にかなり広い間隙が存し、いわゆる遠距離シナプス (Synapse auf Distanz) を形成していると考えられる。著者が見出した涙腺内の神経終末の一部は、Dogiel²⁾が光顕検索で指摘した終末網に相当するもので、すでに述べたように、電顕的にその位置から6型に区分され、そのうち第1・2・3・4型の4種は腺房内に存するもので、腺細胞や筋上皮細胞との間には、約200 Åのシナプス間隙を見るにすぎない。しかもそのすべてにおいてではないが、写真20にみられるように、終末軸索の限界膜およびこれに対する腺細胞の細胞膜が、局部的に肥厚して電子密度が大となり、シナプス間隙をはさむいわゆるシナプス前膜とシナプス後膜の構造を呈している。また写真24に示されるように、筋上皮細胞に直接していない終末部に、シナプス小胞が多数集っている。これらの知見は、これら終末神経軸索がその走路上所々で腫大して、いわゆる多重支配型の終末を形成して、直接腺上皮細胞および筋上皮細胞を支配していることを示すものである。Ruskell⁵⁵⁾は腺細胞間に軸索を見出したが、neuro-effector junctions は見られなかったとし、また Yamauchi & Burnstock⁴¹⁾は、腺房内の神経終末が腺細胞を直接機能的に支配するものではなく、腺細胞の間を通過して筋細胞に達する経路にすぎないと推測しているが、彼等のこの推測には上記の理由から賛成しがたい。なお今回の検索によって、腺胞内に位置する上記の4型のほか、内部にシナプス小胞を含む終末が、腺胞間の結合組織内(第5型)と、動脈壁(第6型)とに見出された。

これらの神経終末は、その中に含まれるシナプス小胞の種類から、すでに述べたようにA～Fの6型に区分された。E型に見られた径1000 Å以上の大きな小胞

は、その数も少なく、細胞質内にしばしば含まれる小胞体に似た構造をもつので、これが興奮伝達に直接関与するとするのは疑わしい。従来のシナプスの電顕所見から有意義と思われるものは、径約 500 Å の無顆粒性小胞、小顆粒を含む径約 500 Å の小顆粒性小胞、大きな顆粒を含む大顆粒性小胞の 3 者である。これらのシナプス小胞を、コリン作動性およびアドレナリン作動性の見地から、その生理的意義を考察することにする。

無顆粒性シナプス小胞は、早くから各種のシナプス終末に見出され⁵⁶⁾、終末軸索内に無顆粒性小胞のみを含む運動終板部にコリンエステラーゼ活性が強陽性であるという所見に基づき⁵⁷⁾、アセチルコリンに関係があることが指摘され⁵⁸⁾、今日まで多くの研究者によって賛同を得ている。

小顆粒性シナプス小胞に関しては、遠心分離または電顕検索によって、副腎髄質、交感神経、頸動脈球などから分離された薄膜に囲まれた球体中に、密度大な中心顆粒のあることが報ぜられ⁵⁹⁻⁶²⁾、これがアドレナリン作動性の伝達物質に関係ありとされ、各種の神経終末に電顕的に証明され⁶³⁻⁷³⁾、その一部は薬理学的にアドレナリン作動性物質を含むことが証明され、小顆粒性小胞がカテコラミンを貯蔵している小胞であるとされている⁷⁴⁾⁷⁵⁾。

大顆粒性シナプス小胞は、消化器の Auerbach 神経叢の神経節内の神経終末において見出され²²⁾²³⁾、はじめは小顆粒性小胞と共に、単に顆粒性小胞の名のもとに総括されたが⁷²⁾²⁵⁾、その後間脳の神経分泌を行なうノイロンに見出され、神経分泌物あるいは ATP の局在部などの説がとなえられ⁷⁶⁾、最近 Klein & Thureson-Klein⁷⁷⁾ は、ウシの内臓神経から分離したタンパク質分画の研究に基づき、大顆粒性小胞から小顆粒性小胞が形成されるとの説を提出している。また Pappas⁷⁸⁾ は、組織培養によって形成された運動終板の軸索終末部に、大顆粒性小胞の存在を見出し、これが特殊な栄養的作用を持つと想像している。大顆粒性小胞は、現在のところその性格がなお明確でない。著者の今回の所見では、大顆粒性小胞は、C, E, F 型に見出された。すなわち無顆粒性小胞のみを多数含む終末にも、小顆粒性小胞を含む終末にも、ともに大顆粒性小胞が共存していた。この知見は Ruskell⁹⁾ の知見と一致している。

著者の今回の検索で、腺房内に位置する終末 (第 1, 2, 3, 4 型) は、終末が含むシナプス小胞の種類による分類の A, C, E 型に属し、これらはそのシナプス小胞が、多数の無顆粒性小胞のみからなるか、これを主成

分として加うるに少数の大顆粒性小胞を含むもので、上記各種シナプス小胞の生理的意義から明らかなように、コリン作動性の終末と考えられる。腺房間の結合組織中に存在する第 5 型終末は、A 型あるいは C 型に属し、これも主として無顆粒性小胞を含み、小顆粒性小胞を含まず、コリン作動性終末と推測される。ただ動脈の筋層の外面に位置する第 6 型終末は、B, D, F 型に属し、この種の終末はいずれも多かれ少なかれ小顆粒性小胞を含み、これらの終末がアドレナリン作動性の終末であることを示している。Ruskell⁹⁾ もまた、涙腺内動脈壁に、小顆粒性小胞と大顆粒性小胞を含む終末を見出し、これを交感神経終末と断じている。第 5, 6 型の終末は、すでに述べたように、被支配細胞との間に 1100 Å 以上の間隙があり、このような終末は腸管の平滑筋や固有層にも見られるところで²³⁾⁶⁶⁾、いわゆる遠距離シナプス (Synapse auf distanz) に属するものである。

涙腺の求心性神経終末に関しては、今日まで僅かに加藤⁴⁸⁾⁴⁹⁾ の報告をみるに過ぎない。しかし彼女が求心性終末とみなしたものは、今日からみると極めて疑わしい。彼女によると、有髄線維はその末梢で腺上皮の底あるいは固有膜に終るものと、上皮内に入るものがあり、これが求心性の終末であるとしているが、彼女が記したこれら神経終末は、著者が今回光顕ならびに電顕検索で明示した腺房内の自律神経終末の一部にほかならない。著者が検したマウスの外涙腺では、小径有髄線維由来の樹枝状分岐を示す求心性神経終末は極めて少なく、腺門部と小葉間の結合組織内に存在するにすぎない。

以上のように、外涙腺内の神経終末、特に自律神経終末の各型は、その終末軸索内のシナプス小胞の性格から、大略の帰属を推測することが可能であるが、さらにこれを確定するものは、導管周囲神経束の切断後の神経終末の変性所見である。

導管周囲神経束切断後、神経線維はその末梢側が変性に陥るが、この間コリン作動性神経は、なおそのコリンエステラーゼ活性を強く保持しているのが観察された。変性神経線維がなお強いコリンエステラーゼ活性を保持することは、すでに早く Williams⁷⁹⁾ が指摘したところである。変性過程における軸索の変化、髄鞘の変形と崩壊過程、Schwann 細胞の増殖などの所見は、すでに報ぜられているところに一致する⁵⁾¹⁰⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾⁸⁰⁾。今回の検索で明らかになったことは、無髄神経線維の変性が、従来報告された以上に早いことで、軸索内のミトコンドリアに切断 12 時間前後に早くも腫大が現われ、軸索は数珠状に変形して、明調化

もしくは暗調化変化を経て、18時間で断裂をはじめ、24時間で完全に崩壊することである。このことは腺内深く進入した軸索においても全く同時に観察され、分布は導管周囲神経叢とその延長である腺房周囲神経叢内の大部分の無髄線維に及ぶ。しかしこの時動脈に伴行する神経束中の無髄線維のほとんど大部分は正常に残存し、これが動脈伴行の交感節後線維に属することを示している。

外涙腺神経終末の変性は、無髄軸索の変性とほぼ同時あるいはこれよりやや早期に変性に陥るが、その分布は、上記腺内神経終末の6型の内、第1,2,3,4,5型のほとんどすべてが、導管周囲神経叢切断後変性に陥った。しかし第6型の動脈平滑筋外側の終末は正常に残存するのが認められた。導管周囲神経叢中の無髄線維は、今回のコリンエステラーゼ活性所見からみても、大部分がコリン作動性線維であり、またすでに述べたように上頭神経節由来の交感神経節後線維を含まないのであるから⁴⁰⁾、上記の腺房内に位置する第1,2,3,4型の終末および腺房周囲の第5型終末(A,C,E型終末)は、翼口蓋神経節から発する副交感性無髄線維の終末であることは今や明確である。また動脈周囲に位置する第6型終末(B,D,F型終末)は、頸動脈神経叢から動脈に伴行して腺に進入する交感性無髄線維の終末と考えられる。この知見はRuskell⁽⁴⁵⁾⁽⁸¹⁾の上頭節および翼口蓋神経節切除実験の知見からも支持されるであろう。

なお切断実験の際に、小葉間結合組織内の小神経束において、同一のSchwann細胞中に、変性に陥った軸索と正常な軸索とが、同時に見出されたが、これは由来の異なる軸索が、末梢では神経束の分岐吻合によって交錯するのみならず、同一のSchwann細胞に被鞘支持されることを示すもので、つとにHonjin⁽⁸²⁾が光顕所見から予見したように、自律神経系はその末梢部の終末に近い部分において、Schwann細胞とそれに包まれて走る多数の軸索からなるa large syncytial neural terminal netを形成していることを示すものである。

以上のように腺細胞及び筋上皮細胞に、副交感節後線維の終末がシナプスを作って終っているのだから、涙腺実質は当然これによって支配調節されている。導管周囲神経叢切断後15～18時間で、腺房内の神経終末は完全に変性に陥る。つまり神経切断後、神経支配の中断と、神経性調節の混乱がおこるわけである。しかし腺細胞の微構造に現われる変化は意外に遅く、術後12時間で分泌顆粒の融合や暗調顆粒の出現を見、以後腺細胞および筋上皮細胞の萎縮がおこる。このこ

とはまた間接的ではあるが、導管周囲神経叢の無髄線維が、腺細胞に対し刺激的作用をもつことを示すものである。

結 論

正常ならびに導管伴行神経束切断後のマウス外涙腺を、可視光顕微鏡ならびに電子顕微鏡によって観察し、外涙腺の神経支配、特に神経終末の微細構造と、導管伴行神経束切断後の神経終末と腺細胞の変化を調べ、次の結果を得た。

1. 外涙腺に分布する神経は、外涙腺導管に伴う神経束と動脈に伴う神経束の両者から由来し、前者は後者に比して、神経束の数が多く、かつ個々の神経束の直径も後者の約3倍太く、全体として外涙腺に分布する神経の大部分は外涙腺導管に伴って腺に入っている。両種の神経束とともに、ほとんど無髄神経からなり、少数の小径有髄線維を含んでいる。

2. 腺門に達した径路を異にする2種の神経束はそれぞれ分枝を重ね、導管周囲神経叢および動脈周囲神経叢を形成し、導管および動脈の分枝に伴って末梢へ走り、腺房間および動脈周囲に神経叢を形成する。導管および動脈周囲両神経叢間には神経束の吻合による神経線維の交通がある。

3. 導管周囲神経叢には、強いコリンエステラーゼ活性が認められるが、動脈周囲神経叢は、導管周囲神経叢のそれに比して、はるかに弱いコリンエステラーゼ活性を示す。

4. 電顕観察で、外涙腺腺胞の腺細胞相互の間、腺細胞の筋上皮細胞間、涙腺細胞の基底側表面、腺房周囲結合組織内、動脈周囲などに、シナプス小胞を含む神経終末が認められた。この終末を、その存在部位により、第1～6型に分類した。またシナプス小胞の種類によってこれらをA～F型に分類し、両種の分類間の相互の関連を調べた。

5. マウス外涙腺内には、神経細胞は認められなかった。

6. 腺門部導管周囲の結合組織内に、小径有髄神経に由来する、分岐性の求心性遊離終末が認められた。

7. 外涙腺の導管周囲神経束を切断すると、腺胞内の神経終末(第1,2,3,4型)および腺胞間の結合組織内の終末(第5型)は変性に陥るが、動脈の平滑筋の外側に位置する終末(第6型)は変性を示さなかった。第1～5型の終末はA,C,E型に属し、多数の無顆粒性シナプス小胞のみか、あるいはこれに加うるに少数の大顆粒性シナプス小胞を含み、副交感神経節後線維の終末である。第6型の終末は多少にかかわらず小顆粒性

シナプス小胞を含み、交感神経節後線維の終末である。

8. 神経切断実験例において、外涙腺の小葉間結合組織内を走る無髄神経束内で、変性軸索と正常軸索が、1個の Schwann 細胞内に同時に包まれている像に接した。

9. 外涙腺導管周囲神経束切断後、外涙腺細胞に、分泌顆粒および粗面小胞体の変化・腺細胞基底部のミクロビリー形成・腺細胞と筋上皮細胞の萎縮などの変化が認められた。

稿を終るにあたって、研究の御指導と御校閲を賜った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、いろいろ御協力いただきました神経情報研究施設物性部門の中村俊雄教授に感謝いたします。なお標本作製について御協力いただきました解剖学教室の宮下鎮憲、電子顕微鏡室の西村竹治郎・増村幸吉・山口稔毅の諸氏に厚くお礼を申し上げます。

文 献

- 1) Duke-Elder, S. & Wyban, K. C. : The lacrimal apparatus. In : System of Ophthalmology vol. 11, edited by S. Duke-Elder, London, Henry Kimpton, 564 (1961).
- 2) Dogiel, A. S. : Arch. Microsc. Anat., 42, 632 (1893).
- 3) Ruskell, G. L. : Z. Zellforsch., 83, 321 (1967).
- 4) Ruskell, G. L. : Z. Zellforsch., 94, 261 (1969).
- 5) 本陣良平 : 第19回日本医学会総会誌, 928 (1975).
- 6) Honjin, R. : Cytol. Neurol. Stud., 9, 1 (1951).
- 7) Karnovsky, M. J. & Root, L. : J. Histochem. Cytochem., 12, 219 (1964).
- 8) 中村俊雄・室野 繁・本陣良平 : 解剖誌, 42, 2 (1967).
- 9) Namba, T., Nakamura, T. & Grob, D. : Am. J. Clin. Pathol., 47, 74 (1967).
- 10) 羽岡直樹 : 十全医会誌, 84, 135 (1975).
- 11) Franke, W. W., Krien, S. & Brown, Jr. R. M. : Histochemie, 19, 162 (1969).
- 12) Luft, J. H. : J. Biophys. Biochem. Cytol., 9, 409A (1961).
- 13) 大和一夫 : 十全医会誌, 60, 510 (1958).
- 14) 佐藤泰山 : J. Electron Microsc. Tokyo, 17, 158 (1968).
- 15) 本陣良平 : 細胞化学シンポジウム, 5, 109 (1957).
- 16) 本陣良平 : 生体の化学, 8, 110 (1957).
- 17) 本陣良平 : 脳と神経, 12, 5 (1960).
- 18) 本陣良平 : 最新医学, 16, 857 (1961).
- 19) 本陣良平 : 総合臨床, 20, 172 (1971).
- 20) 本陣良平 : 細胞, 3, 6 (1971).
- 21) Jabonero, V. : Acta Neuroveg. Wien, 19, 276 (1959).
- 22) Honjin, R., Takahashi, A. & Tasaki, Y. : Okajimas Folia. Anat. Jap., 40, 409 (1965).
- 23) 本陣良平・高橋 暁 : 細胞化学シンポジウム, 16, 59 (1966).
- 24) Honjin, R., Nakamura, T. & Imura, M. : Okajimas Folia. Anat. Jap. 33, 131 (1959).
- 25) 山田光興 : 十全医会誌, 79, 214 (1970).
- 26) 高橋 暁 : 十全医会誌, 67, 433 (1961).
- 27) Honjin, R. & Takahashi, A. : J. Electron Microsc. Tokyo, 11, 139 (1962).
- 28) 本陣良平 : 蛋白質・核酸・酵素, 22, 441 (1977).
- 29) 秋山一男 : 日眼会誌, 65, 1718 (1961).
- 30) Alexander, J. H., Young, J. A. & van Lennep, E. W. : Z. Zellforsch., 89, 550 (1968).
- 31) 市川 厚・中島泰子 : 解剖誌, 35, 附 V-8 (1960).
- 32) Ito, T. & Shibasaki, S. : Arch. Histol. Jap., 25, 117 (1964).
- 33) Kühnel, W. : Z. Zellforsch., 89, 550 (1968).
- 34) 小林守治 : 日眼会誌, 62, 230 (1958).
- 35) 小林守治 : 日眼会誌, 62, 2208 (1958).
- 36) 柴崎 晋・馬原嘉彦 : 解剖誌, 39, 63 (1964).
- 37) Egeberg, J. & Jensen, O. A. : Acta Ophthalmol., 47, 400 (1969).
- 38) Scott, B. L. & Pease, D. C. : Am. J. Anat. 104, 115 (1959).
- 39) Ichikawa, A. & Nakajima, Y. : Tohoku J. exp. Med., 77, 136 (1962).
- 40) Leeson, C. R. : Anat. Rec., 137, 45 (1960).
- 41) Yamauchi, A. & Burnstock, G. : J. Cell Biol., 34, 917 (1967).
- 42) Leeson, T. S. & Leeson, C. R. : Am. J. Anat., 132, 133 (1971).
- 43) 吳 建・沖中重雄 : 自律神経系, 克誠堂, 東京, (1944).
- 44) Mitchell, G. A. G. : Anatomy of the Autonomic Nervous System. Livingstone, Edinburgh & London, (1953).

- 45) Ruskell, G. L. : J. Anat. London, 109, 229 (1971).
- 46) 山下利夫 : 未公表.
- 47) Koelle, G. B. : J. Pharmacol. exp. Therap., 114, 167 (1955).
- 48) 加藤淑子 : 日眼会誌, 61, 2264 (1957).
- 49) Kato, Y. : Jap. J. Ophthalmol, 2, 103 (1958).
- 50) Boeke, J. : Z. mikrs-anat. Forsch., 35, 551 (1934).
- 51) Ehinger, B. : Invest. Ophthalmol., 5, 42 (1966).
- 52) 塚原重雄・谷島輝雄 : 日眼会誌, 77, 712 (1973).
- 53) 山内昭雄 : 解剖誌, 44, 131 (1969).
- 54) Yamauchi, A. & Burnstock, G. : Septième Cong. Internat. Micros. Electron, Grenoble, 1970 Vol. 111, 721 (1970).
- 55) Ruskell, G. L. : J. Anat. London, 103, 65 (1968).
- 56) De Robertis, E. D. P. & Bennett, H. S. : J. Biophys. Biochem. Cytol., 1, 47 (1955).
- 57) Couteaux, R. : Internat. Rev. Cytol., 4, 335 (1955).
- 58) De Robertis, E. D. P. : Internat. Rev. Cytol., 8, 61 (1959).
- 59) Blaschko, H., Hagen, P. & Welch, A. D. : J. Physiol. London, 129, 27 (1955).
- 60) Schümann, H. J. : Arch. exp. Pathol. Pharmacol., 234, 17 (1958).
- 61) von Euler, U. S. : Acta Physiol. Scand., 43, 155 (1958).
- 62) Ross, L. L. : J. Biophysic. Biochem. Cytol., 6, 253 (1959).
- 63) De Robertis, E. D. P. & Iraldi, A. P. : J. Biophysic. Biochem. Cytol., 10, 361 (1961).
- 64) Gray, E. G. & Young, J. Z. : J. Cell Biol., 21, 87 (1964).
- 65) Hager, H. & Tafuri, W. L. : Arch. Psychiat. Z. ges. Neurol., 199, 437 (1959).
- 66) Honjin, R., Takahashi, A., Simasaki, S. & Maruyama, H. : J. Electr. Micr., 14, 43 (1965).
- 67) Richardson, K. C. : J. Anat. London, 96, 427 (1962).
- 68) Richardson, K. C. : Am. J. Anat., 114, 173 (1964).
- 69) Szentagothai, J. : Acta Neuroveg. Wien, 26, 338 (1964).
- 70) Taxi, J. M. : Acta Neuroveg. Wien, 26, 360 (1964).
- 71) Hökfelt, T. : Acta Physiol. Scand., 69, 125 (1967).
- 72) 大石博司 : 十全医会誌, 77, 468 (1969).
- 73) Tomlinson, D. R. : J. Physiol. London, 245, 727 (1975).
- 74) Wolff, D. E., Potter, L. T., Richardson, K. C. & Axelrod, J. : Science, N. Y. 138, 440 (1962).
- 75) Bondareff, W. & Gordon, B. : J. pharmac. exp. Ther., 153, 42 (1966).
- 76) 佐野 豊 : 神経解剖学, 53頁, 南山堂, 東京, (1973).
- 77) Klein, R. & Thureson-Klein, Å. : J. Ultrastruc. Res., 34, 473 (1971).
- 78) Pappas, G. D., Peterson, E. R., Masurovsky, E. B. & Crain, S. M. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 183, 33 (1971).
- 79) Williams, T. H. : J. Anat. London, 97, 625 (1963).
- 80) 本陣良平 : 蛋白質・核酸・酵素, 22, 441 (1977).
- 81) Ruskell, G. L. : Cell Tiss. Res., 158, 121 (1975).
- 82) Honjin, R. : J. Comp. Neurol., 104, 331 (1956).

写真説明

写真1～8は光顕写真, 写真19～45は電顕写真, スケールの長さは1 μ を示す.

Plate 1

- 写真1 外涙腺の腺房. 腺細胞を籠状に包むようにして上皮細胞(矢印)が存在する. その胞体は腺細胞のそれに比し濃染している. HE染色.
×660.
- 写真2 外涙腺導管と導管周囲神経叢. 導管周囲神経叢には, 少数の小径有髄線維(矢印)が含まれている. My法. ×660.
- 写真3 外涙腺に向う動脈と動脈に伴って外涙腺に向う神経叢(矢印). CH法. ×660.
- 写真4 外涙腺腺門部の導管(写真の左)および腺房(写真の右)に伴行する神経叢. 導管に伴って涙腺に達する神経叢に強いコリンエステラーゼ

活性が認められる(小型矢印). また腺小葉にも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(大型矢印). ChE法. × 165.

写真5 腺門部の動脈に伴行する神経叢. コリンエステラーゼ活性陽性の神経線維が動脈周囲を叢状に取り巻いて走っているのが認められる. この神経線維のコリンエステラーゼ活性は, 外涙腺導管周囲のものよりはるかに弱い. ChE法. × 165.

写真6 外涙腺腺門部の導管と動脈枝に伴行する神経叢. 矢印は血管に伴って外涙腺に達する神経線維で, これは導管に伴って外涙腺に達する神経線維に比して, コリンエステラーゼ活性が弱い. ChE法. × 165.

写真7 外涙腺の小葉間結合組織内に見られた有髄神経線維(矢印). My法. × 1,070.

写真8 外涙腺腺房周囲の神経線維の終末枝の分布像. 矢印は瘤状腫大を示す. Axon法. × 1,070.

Plate II

写真9 外涙腺腺門部結合組織内に見られた分岐状終末(矢印). Axon法. × 660.

写真10 導管周囲神経叢切断後18時間の腺門部導管周囲神経束. 神経線維の走行の乱れ(小型白矢印), 数珠状, 棍棒状, 顆粒状の断裂(小型黒矢印)などの変化がみられる. 有髄神経線維(大型黒矢印)には, この時期で著変は認められない. CH法. × 1,070.

写真11 導管周囲神経叢切断後24時間の腺門部導管周囲神経束. 矢印は変性に陥った神経線維束を示し, 神経軸索は不鮮明となっている. CH法. × 660.

写真12 導管周囲神経叢切断後2日の腺門部の神経束. 神経線維は崩壊し(小型黒矢印), 腫大したSchwann細胞(大型黒矢印)が認められる. CH法. × 1,070.

写真13 導管周囲神経叢切断後4日の腺門部神経束. 変性に陥った神経線維束は, 全体として染色性変じてやや赤褐色に染まり, その内部に, 腫大したSchwann細胞の核(矢印)が認められる. CH法. × 1,070.

写真14 導管周囲神経叢切断後3日の腺門部神経束(小型黒矢印). 変性に陥った神経線維は, なお強いコリンエステラーゼ活性を示し, 棍棒状, 紡錘状ないし数珠状の正常所見にはみられない

活性部位(大型矢印)がみられる. ChE法. × 165.

写真15 導管周囲神経叢切断後24時間の外涙腺腺房周囲神経叢. 変性に陥った神経網の間に, 毛細血管に沿って走る正常な神経線維(矢印)が認められる. CH法. × 1,070.

写真16 導管周囲神経叢切断後2日の外涙腺腺門部神経束. 変性に陥った神経線維束の中に正常神経線維(矢印)が認められる. CH法. × 660.

写真17 導管周囲神経叢切断後4日の外涙腺小葉内動脈に伴行する神経束. 正常神経線維(矢印)が動脈に沿って走っているのが認められる. CH法. × 660.

写真18 導管周囲神経叢切断後3日の外涙腺小葉内動脈に伴行する小神経束. コリンエステラーゼ活性の強い細い神経線維(矢印)が血管に沿って走っているのが認められる. ChE法. × 165.

Plate III

写真19 正常な外涙腺導管周囲神経叢の神経束の斜断像. 一部の無髄神経の軸索内に, 径500 Åの無顆粒性小胞の集積と, その近くに少数の径1000 Åの大顆粒性小胞の存在が認められる(矢印). × 25,500.

写真20 外涙腺の2個の腺細胞と筋上皮細胞間に終る神経終末. 小型白矢印は4E型神経終末を示す. 黒矢印の部にシナプス前膜および後膜の電子密度の増大が認められる. シナプス後膜に接近して腺細胞のミトコンドリアが位置する. 筋上皮細胞と腺細胞間にdesmosome構造(大型白矢印)がみられる. × 17,000.

写真21 腺細胞基底部分と筋上皮細胞の間に終る1A型に属する神経終末(矢印). × 8,500.

写真22 隣接腺細胞間に位置する神経終末(矢印). これは3E型の神経終末に属する. × 6,800.

写真23 小葉間結合組織の毛細血管の近傍を走る神経束. 軸索内に無顆粒性小胞の集積と, 少数の大顆粒性小胞が認められる. 毛細血管の内皮細胞に小孔構造(矢印)が認められる. × 9,600.

写真24 腺細胞基底部分に終る神経終末(矢印). この終末は2A型に属し, 神経終末と腺細胞間に基底膜の介在は認められない. × 13,600.

Plate IV

- 写真 25 涙腺細胞に近接して位置する 5C 型に属する神経終末。内部に多数のシナプス小胞が充満し、涙腺細胞に面する神経軸索は Schwann 細胞の被鞘を欠いている。シナプス間隙には、基底膜と少数の膠原線維が介在していることに注意。× 17,000.
- 写真 26 小葉間結合組織中を走る小動脈の壁の近くに位置する 6B 型に属する神経終末 (矢印)。神経終末内に顆粒性シナプス小胞およびミトコンドリアが認められる。神経終末と動脈壁の平滑筋との間には大きな間隙があり、その中に多数の膠原線維が存在している。× 6,000. 左上方の挿入写真は、同じく小動脈壁の近くに位置する 6D 型の神経終末を示す (矢印)。× 9,600.
- 写真 27 導管周囲神経叢切断後 12 時間の腺門附近の導管周囲神経束。大部分の無髄神経軸索には、ほとんど変化が認められないが、一部の無髄線維に軸索形質の明調化、ミトコンドリアの電子密度の増大と球状化がみられる (矢印)。× 5,100.
- 写真 28 導管周囲神経叢切断後 15 時間の腺門附近の導管周囲神経束の横断像。無髄線維の軸索は多彩な変化を示し、大多数のものは軸索内に神経細管の増加が認められ、全体として電子密度の増大が認められる。一部の軸索は拡張し明調化変性を呈し、神経細管の腫大断裂がみられる (小型白矢印)。また一部の軸索は暗調化変性を呈し、軸索内に電子密度のきわめて大な顆粒が不規則に集まっている (大型白矢印)。下方の有髄線維の軸索にも神経細管や神経細線維の断裂を伴う明調化変性が認められる。× 9,600.
- 写真 29 導管周囲神経叢切断後 18 時間の腺門附近神経束の縦断像。無髄線維の軸索は局所的に腫大し、明調化変性を示し、軸索の球状断裂が数珠状配列を呈している (矢印)。× 8,500.

Plate V

- 写真 30 導管周囲神経叢切断後 18 時間の腺門附近の神経束。無髄線維の軸索は腫大明調化変性に陥り、Schwann 細胞はやや腫大し、リボゾームの増加が認められる。Schwann 細胞の細胞質内に変性産物由来と考えられる明調な小胞の集まりが認められる (矢印)。写真左の有髄神経の髄鞘は、外翻あるいは内翻を示し、変形を呈している。× 13,600.

- 写真 31 導管周囲神経叢切断後 24 時間の腺門附近の神経束。明調化変性を示す腫大軸索と暗調化変性を示す軸索とが認められる。矢印は、Schwann 細胞が新たな突起を形成している部位を示す。Schwann 細胞内に細管構造が増加していることに注意。× 13,600.
- 写真 32 導管周囲神経叢切断後 24 時間の腺門附近の神経束。すべての無髄線維軸索が明調化あるいは暗調化の種々の過程を示して変性に陥り、多彩な変性像を示している。× 6,800.
- 写真 33 導管周囲神経叢切断後 36 時間の腺門附近の神経束。軸索膜が消失し、変性軸索由来と考えられる大小多数の空胞が、Schwann 細胞の細胞質内に散在している。× 13,600.
- 写真 34 導管周囲神経叢切断後 2 日の腺門付近の神経束。Schwann 細胞の細胞質内に軸索の変性産物由来と考えられるきわめて微細な小胞状ないし顆粒状の物質 (矢印) が認められる。× 8,500.

Plate VI

- 写真 35 導管周囲神経叢切断後 4 日の腺門付近神経束。少数の明調化変性を示す無髄線維軸索が Schwann 細胞の細胞質内に散在して認められる。黒い矢印は隣接する Schwann 細胞の突起との境界を示す。Schwann 細胞突起間のデスマゾーム様構造を小型白矢印で、coated vesicle を大型白矢印で示す。× 8,500.
- 写真 36 導管周囲神経叢切断後 12 時間の腺細胞基底面外面に位置する終末。神経終末は変性に陥り、ミトコンドリアは球状に腫大して電子密度が大となり、シナプス小胞は塊状に凝集している。× 13,600.
- 写真 37 導管周囲神経叢切断後 15 時間の腺胞と腺胞の間に位置する無髄線維。写真右側が導管 (大型白矢印) で、黒い矢印は導管壁の筋上皮細胞を示す。導管に近接して走る神経線維の軸索 (小型白矢印) は、明調化変性を示し、小胞が散在し、球形化したミトコンドリアが認められる。× 13,600.
- 写真 38 導管周囲神経叢切断後 18 時間の変性に陥った腺細胞間に位置する神経終末 (矢印)。終末軸索は暗調化変性を呈し、軸索膜は崩壊し、腺細胞内に取りこまれている像を示す。× 9,600.
- 写真 39 導管周囲神経叢切断後 24 時間の外涙腺腺

房。神経終末由来の変性産物と考えられる電子密度大な不整形の小体(矢印)が腺細胞にとりこまれている。×9,600.

Plate VII

- 写真40 導管周囲神経叢切断後36時間の腺小葉間結合組織内の神経線維束。軸索の変性産物はほとんど消失し、崩壊した髓鞘(小型白矢印)、発達したSchwann細胞および多数の新生したSchwann細胞突起(大型白矢印)などの断面がみられる。写真上方に変性に陥った有髓神経線維がみられる。×13,600.
- 写真41 導管周囲神経叢切断後36時間の外涙腺内の小葉間結合組織中の神経束。腫大したSchwann細胞内にリボゾームや細管状構造の増加が認められる。正常な軸索(矢印)と変性に陥った軸索の両者が同一のSchwann細胞内に認められる。×8,500.
- 写真42 導管周囲神経叢切断後4日の、腺内動脈近傍に位置する正常な神経終末(矢印)。×20,400.
- 写真43 導管周囲神経叢切断後4日の外涙腺結合組織内の細静脈に伴行する神経束。矢印は伴行

して走る正常な無髓神経線維を示す。×13,600.

Plate VIII

- 写真44 導管周囲神経叢切断後18時間の外涙腺内毛細血管。内皮細胞内に大きな空胞(矢印)がみられ、その内に不定形の電子密度大な物質がみとめられる。×9,600.
- 写真45 導管周囲神経叢切断後12時間の外涙腺腺房。腺細胞間に位置する3型に属する神経終末(小型白矢印)は明調変性に陥っている。この神経終末と腺細胞との間に desmosome 様構造(黒矢印)がみとめられる。腺細胞内に限界膜につつまれた球形のやや小型の暗調な顆粒(暗調顆粒)(大型白矢印)が出現している。×9,600.
- 写真46 導管周囲神経叢切断後12時間の外涙腺腺房。矢印は粗面小胞体の内腔に電子密度大な顆粒が、ラケット状に突出している像を示す。×6,800.
- 写真47 導管周囲神経叢切断後36時間の外涙腺腺房。この時期では、暗調顆粒(矢印)が、さらにその数を増している。×5,100.

Abstract

The innervation of the extraorbital lacrimal gland of the mouse was studied by light and electron microscopy. The normal fine structure of the extrinsic nerve branches for the gland and the intraglandular nerve endings, as well as the degenerative changes in the nerve endings and the glandular cells following section of the periductal nerve bundles were studied. The results obtained were summarized as follows.

The extraorbital lacrimal gland is innervated by both the periductal and periarterial nerve bundles. These nerve bundles are composed of many unmyelinated fibers and a few myelinated fibers.

In the hilus of the gland, the nerve bundles form a periductal nerve plexus and a periarterial nerve plexus. The periductal plexus shows a strong cholinesterase activity, while the periarterial plexus shows only a very weak activity.

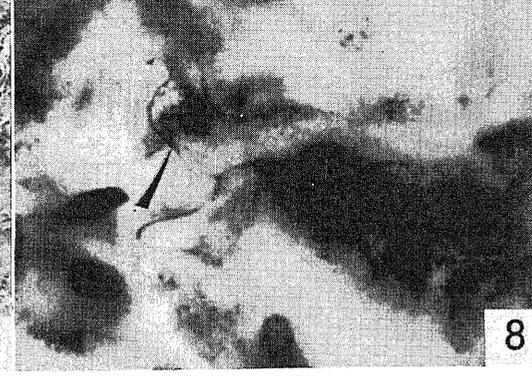
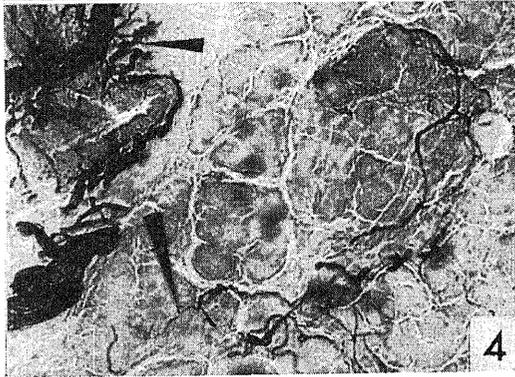
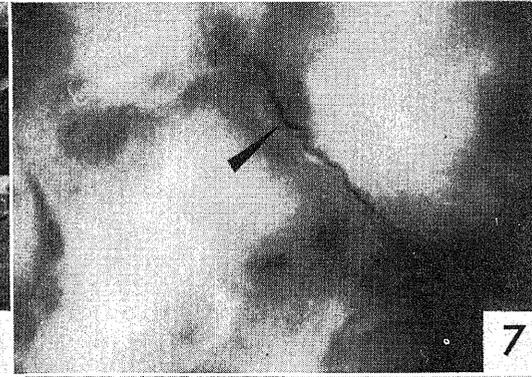
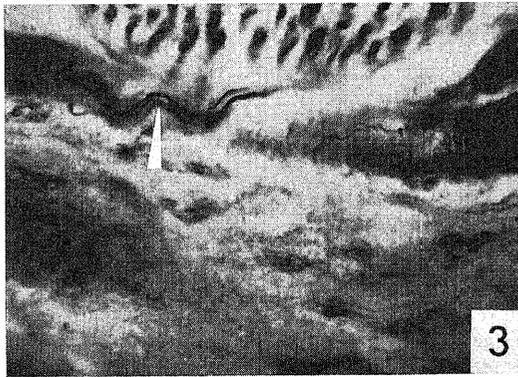
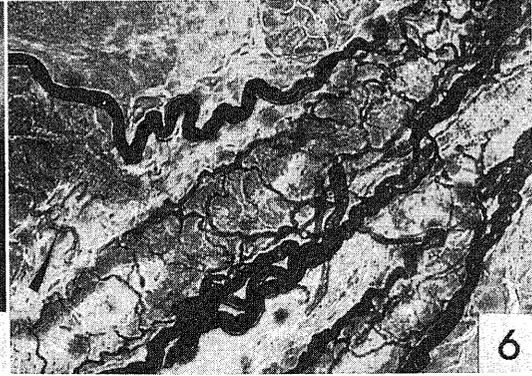
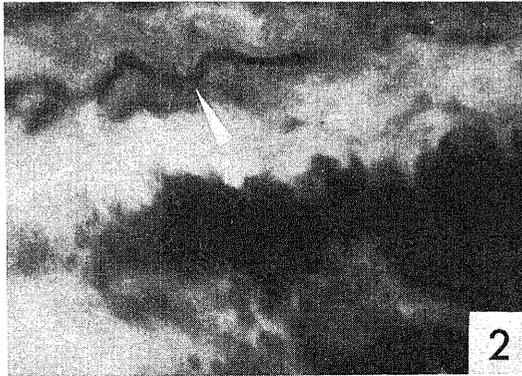
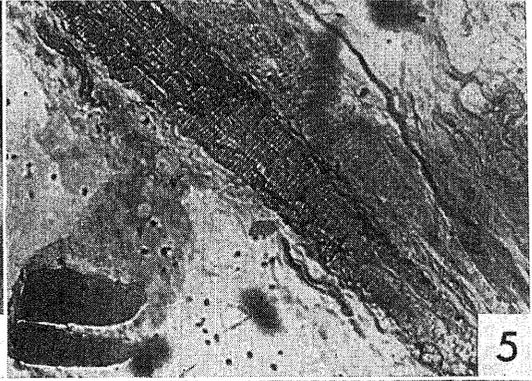
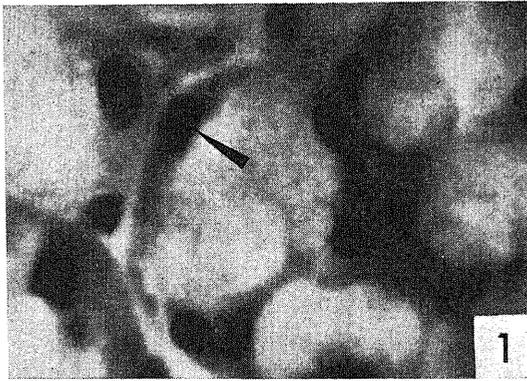
Many nerve endings are found between the glandular cells of the acinus, between the glandular cell and the myoepithelial cell, between the glandular cell and the basement membrane, in the connective tissue between the acini, and at the outer surface of the artery. The nerve endings located in the acinus and the interacinal connective tissue contain only many agranular synaptic vesicles, or those and a few large granular synaptic vesicles. These nerve endings undergo degeneration after section of the periductal nerve bundles. They belong to the nerve endings of the parasympathetic

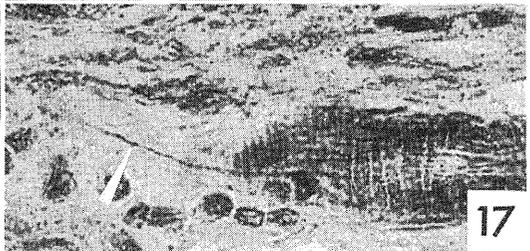
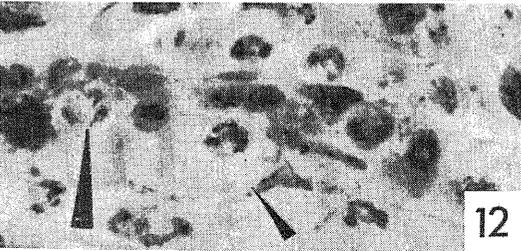
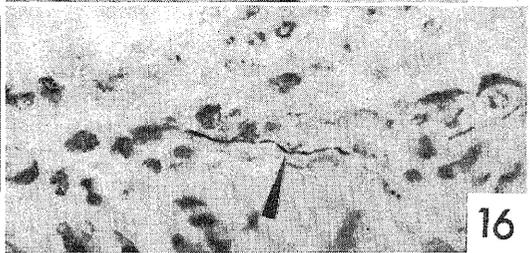
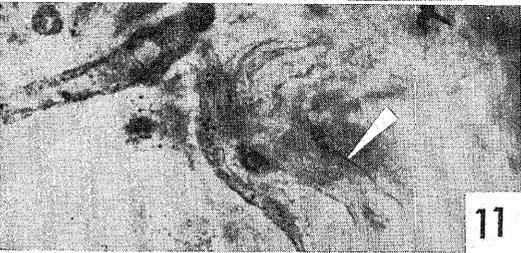
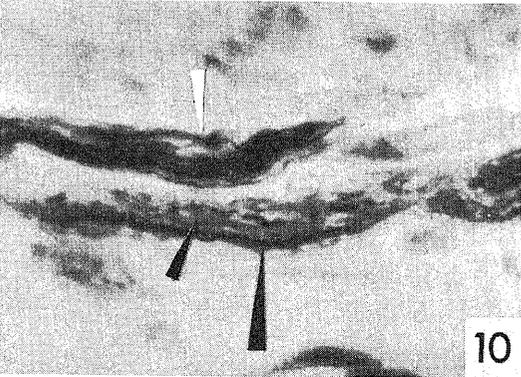
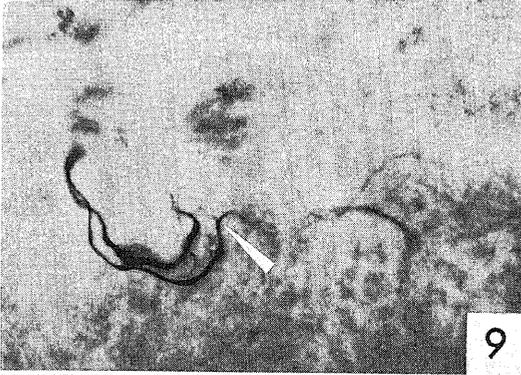
postganglionic fiber originated from the pterygopalatine ganglion. The nerve endings located at the outer surface of the artery contain small granular synaptic vesicles which are characteristic of the sympathetic postganglionic endings. They show no degenerative changes after section of the periductal nerve bundles.

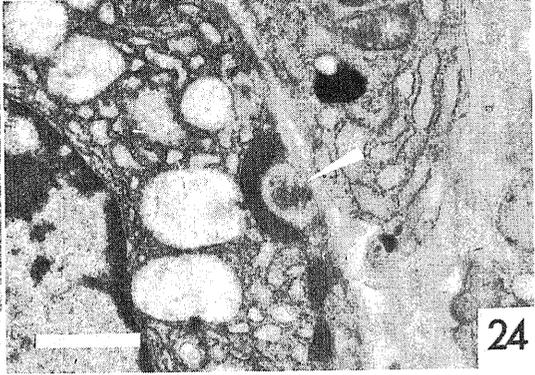
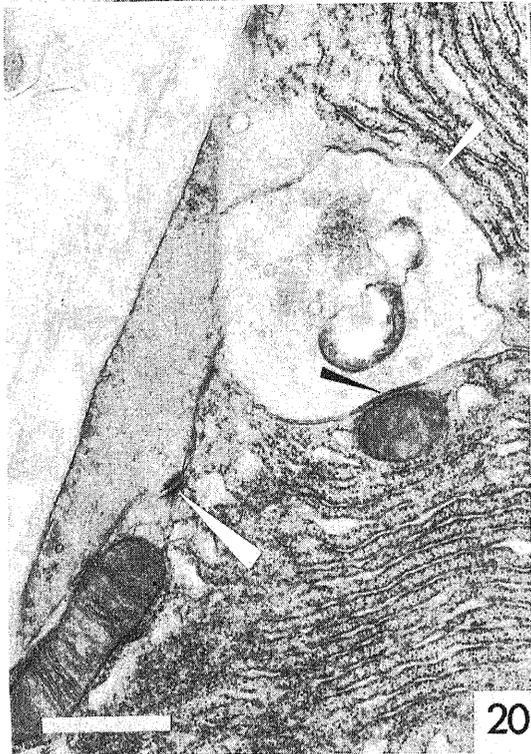
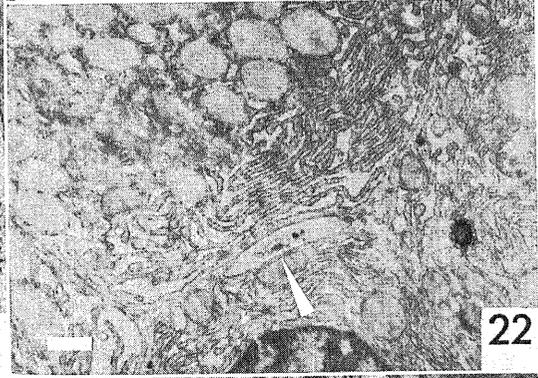
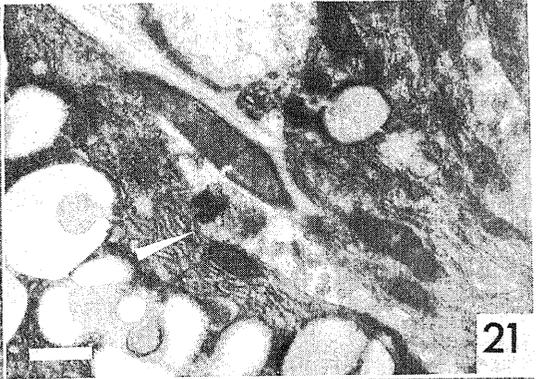
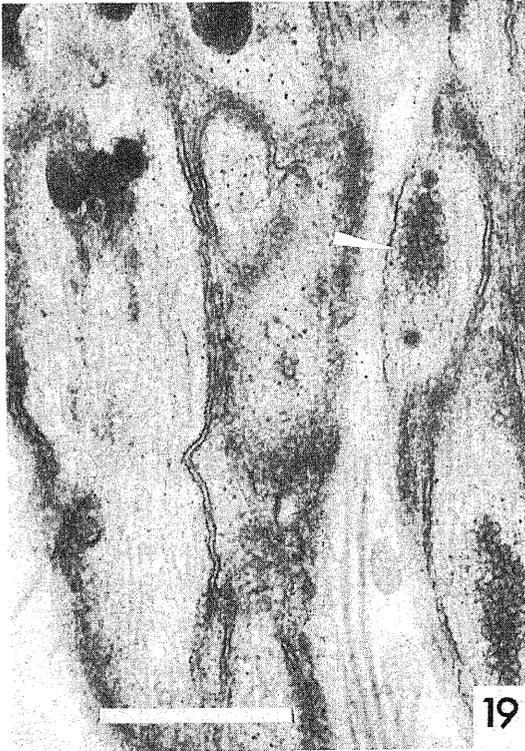
There are seen no nerve cell bodies in the interior of the extraorbital lacrimal gland. In the connective tissue near the glandular hilus, there is seen a arborized free nerve ending formed by the small myelinated fiber. This belongs to the afferent nerve ending.

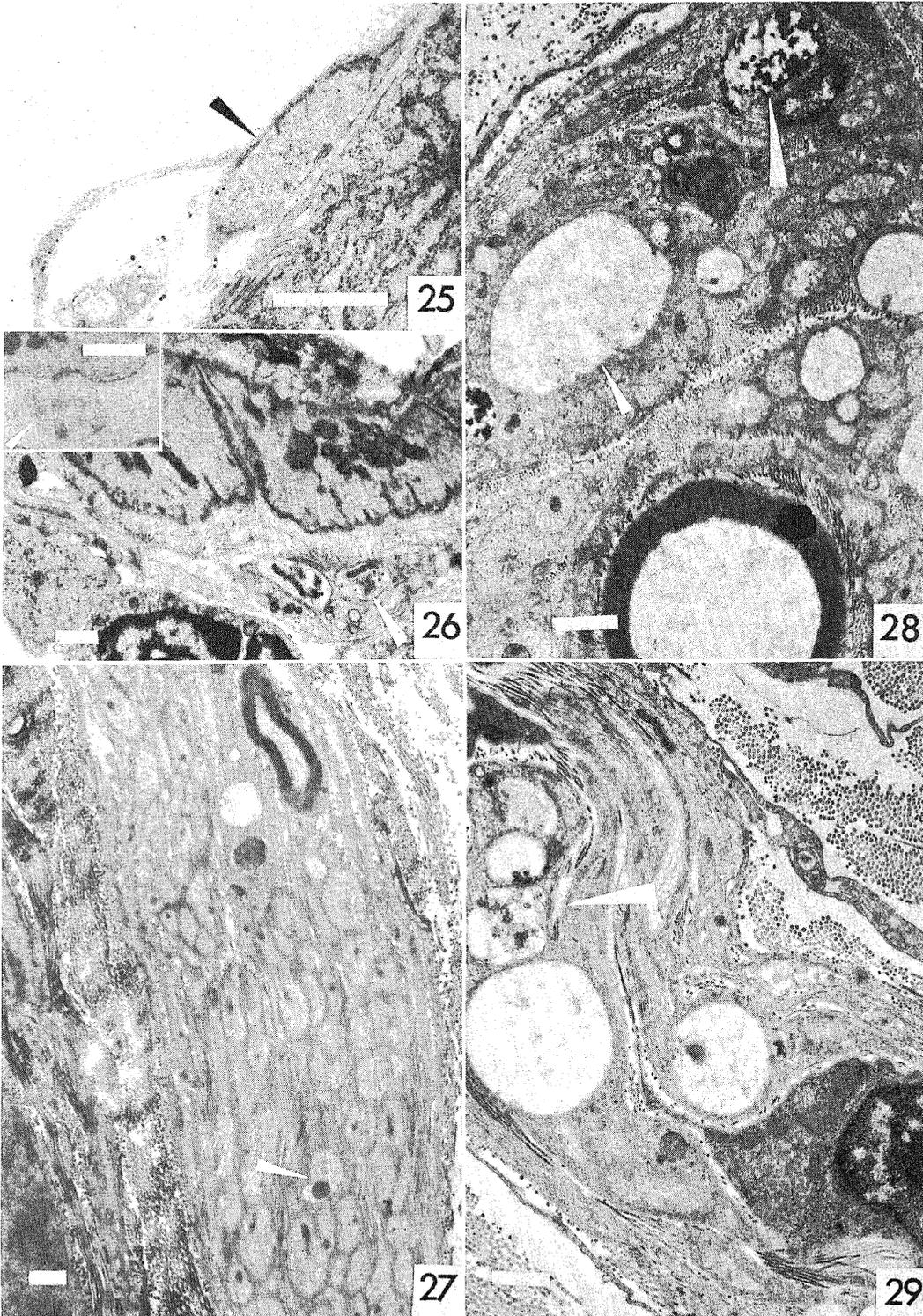
In a fine nerve bundle in the interlobular connective tissue of the gland 36 hours after nerve section, there is seen a Schwann cell which holds both the normal axon and the degenerated axon.

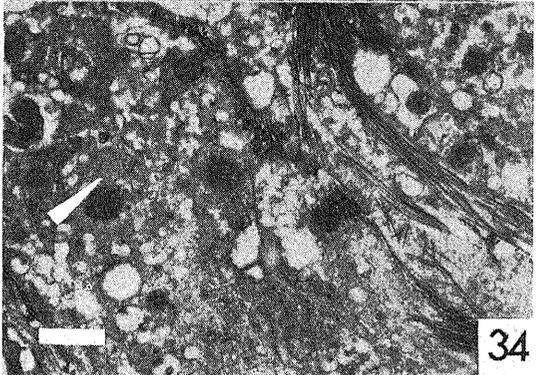
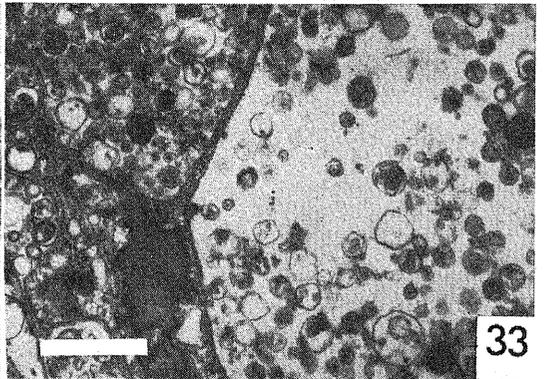
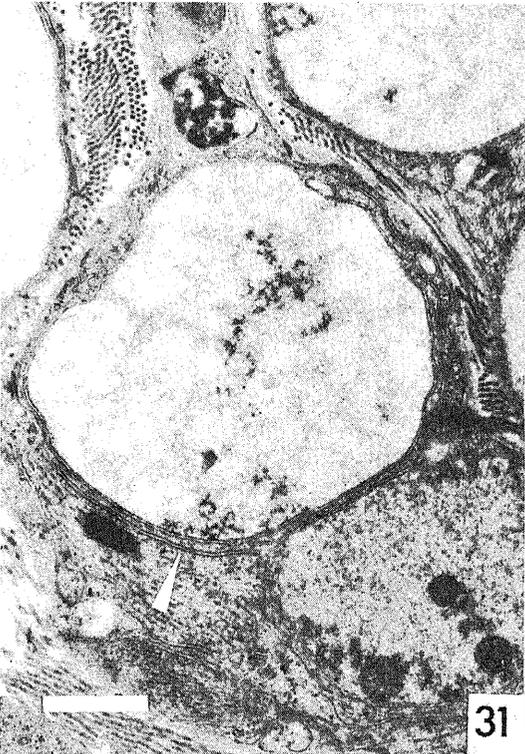
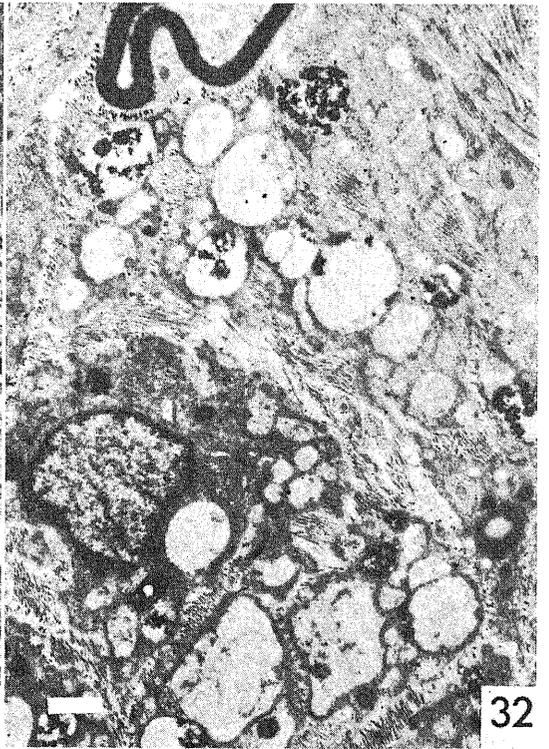
After nerve section, the glandular cell and the myoepithelial cell of the gland show several ultrastructural changes in the secretory granules, in the rough-surfaced endoplasmic reticulum, or in the cell membrane, then they undergo atrophy.

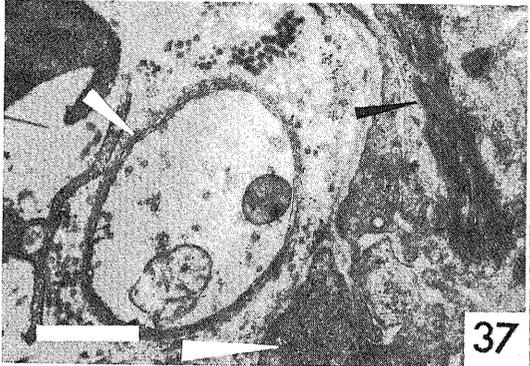
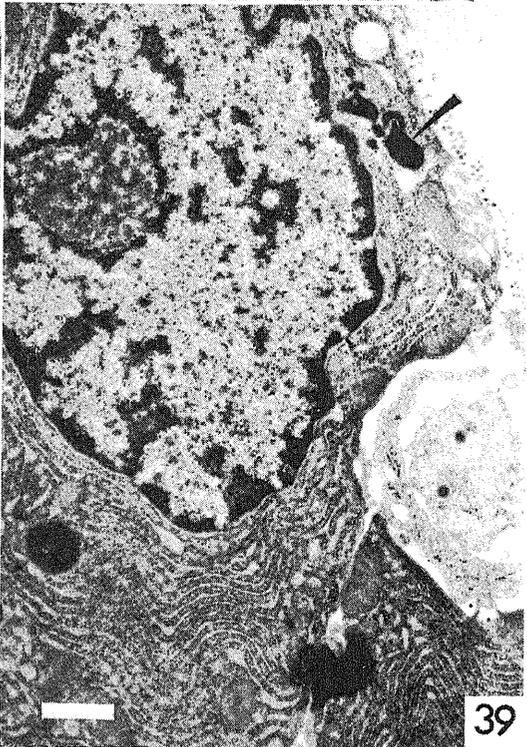
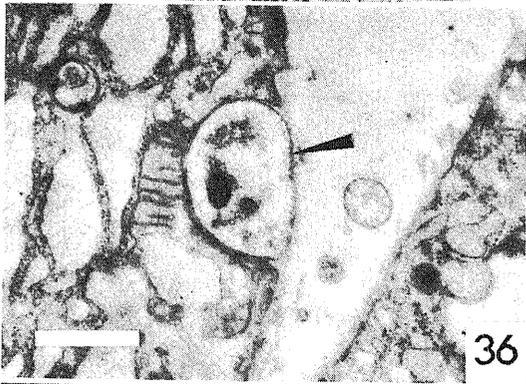


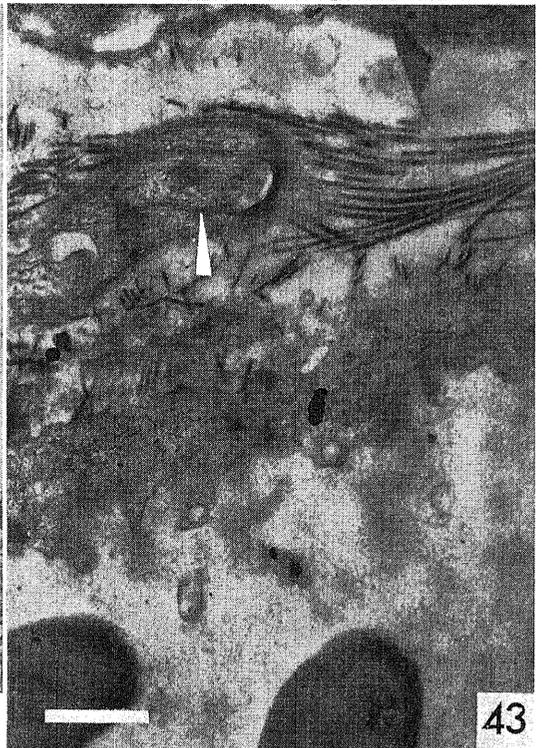
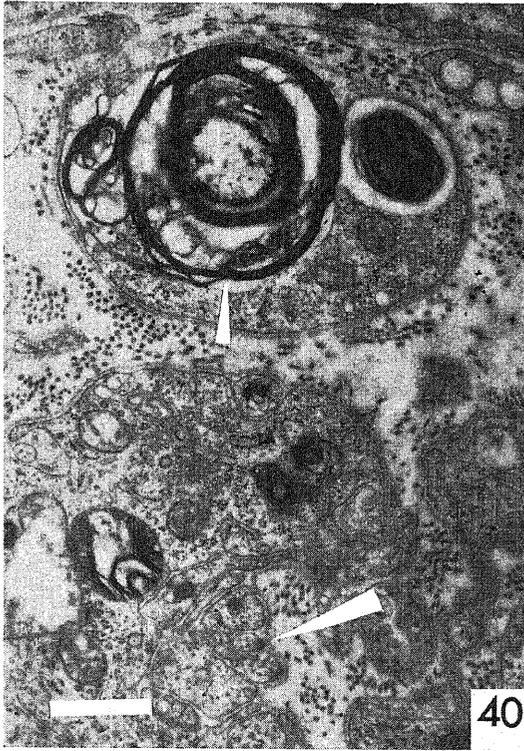


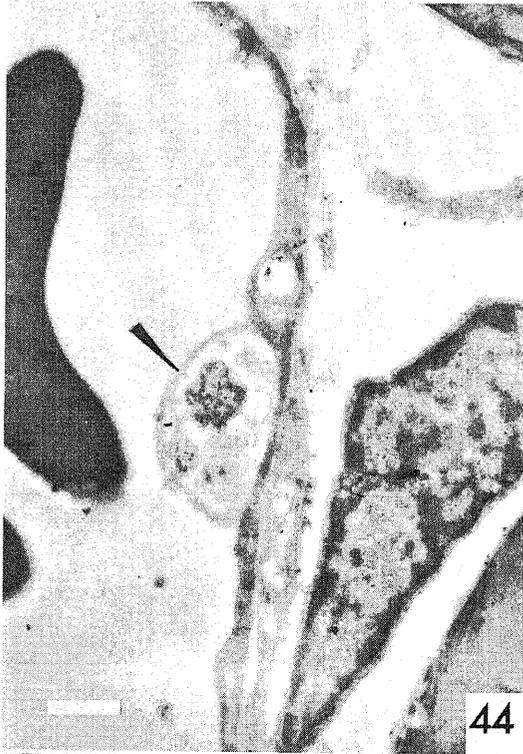




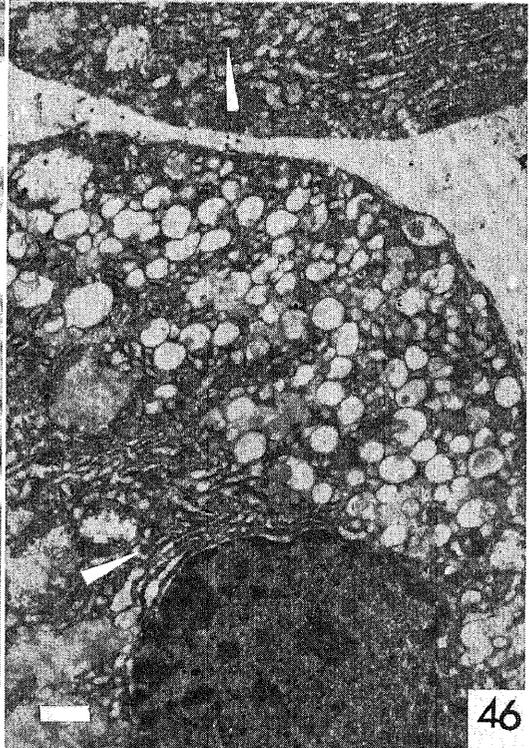




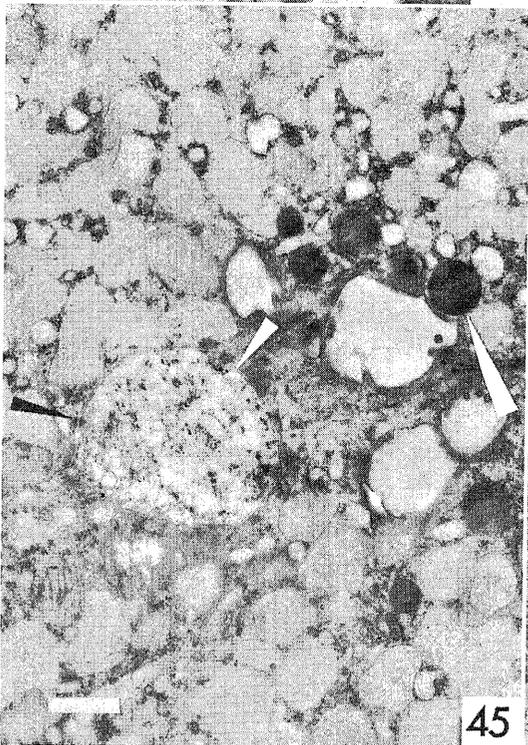




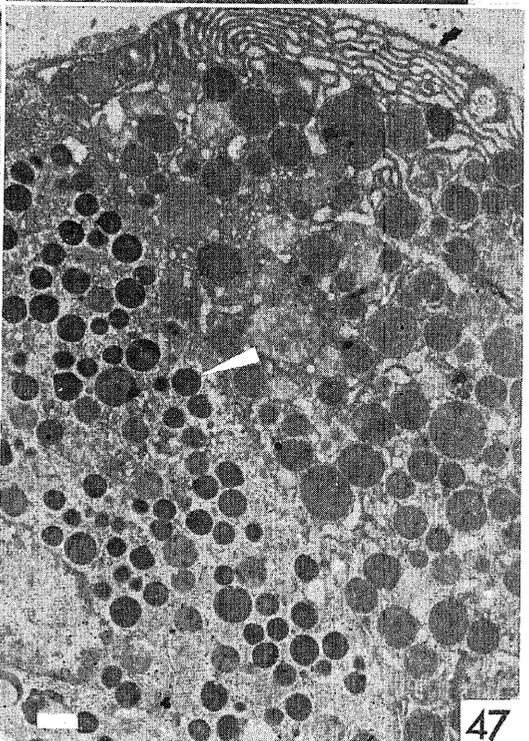
44



46



45



47