

# マウス鼻粘膜嗅部の拡がりと微構造,ならびにZnSO<sub>4</sub>溶液点鼻によるその変性と再生について

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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8809">http://hdl.handle.net/2297/8809</a>

# マウス鼻粘膜嗅部の拡がりと微構造, ならびに ZnSO<sub>4</sub>溶液点鼻によるその変性と 再生について

金沢大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科学講座 (主任: 梅田良三教授)  
金沢大学大学院医学研究科解剖学第1講座 (主任: 本陣良平教授)

上 出 文 博

(昭和54年12月14日受付)

本論文の一部は第18回日本鼻副鼻腔学会, および第27回日本耳鼻咽喉科学会中部地方部会連合会において発表した。

喫煙その他環境刺激物の気道に対する影響, 特にこれらによる嗅覚障害が, 最近臨床に注目されている。嗅覚障害を論ずるに当たって, 嗅覚器の構造に関する基礎的研究に乏しく<sup>1)2)</sup>, そのため未解決な点が多々ある。すなわち, 嗅細胞の再生に関する Blastema Zelle<sup>3)</sup>の存否, 嗅腺 (Bowman 腺) の嗅上皮再生への関与の有無などがそれである。著者は, これらの諸問題解明のため, まずマウス鼻腔について, 連続切片の可視光顕微鏡 (以下「光顕」と略記) 再構築観察を行ない, 嗅上皮の鼻腔内における分布を明らかにし, ついで正常な嗅上皮, ついで 1% ZnSO<sub>4</sub> 溶液の片側鼻腔点鼻後に見られる嗅上皮の変性ならびに再生の過程を光顕及び電子顕微鏡 (以下「電顕」と略記) で観察した。

## 材料および方法

研究材料として, 純系成熟 KH-1 種マウス (*Mus wagneri* var. *albula*) を用いた。

鼻腔の形態, 特に嗅上皮の拡がりを連続切片の光顕再構築法によって検するため, 切断した頭部を, 70% ethanol 75ml・formalin 20ml・氷酢酸 5ml の混液で2日間浸漬固定し, Plank-Rychlo 液で脱灰, 5%硫酸ナトリウム溶液にて中和, ethanol 系列で脱水後, celloidin に包埋, 25 $\mu$  の薄切片とし, 1) hematoxylin-eosin 染色 (以下「HE 染色」と略記) 2) periodic acid Schiff 染色 (以下「PAS 染色」と略記) を施した連続切片を作成した。

連続切片再構築法によるもののほか, 嗅上皮の拡が

りを肉眼的に識別する方法として, マウスを仰臥位に固定, 開胸して心室より 1% 硝酸ナトリウム溶液を 1ml 注入し, 頸静脈より汚血しながら, 10ml の Tyrode 液を徐々に注入し, マウスの体が白くなったとき, 墨汁 1.5ml を急速に注入した。断頭した後, 上記と同様の固定・脱灰を行ない, 肉眼的観察を行なった後, 連続切片を作製し, HE 染色, PAS 染色を施行した。

ZnSO<sub>4</sub> 溶液点鼻実験に当たっては, マウスを仰臥位にして頭部を固定し, 片側鼻腔にのみ注意深く 1% ZnSO<sub>4</sub> 溶液 0.1ml を約 25 滴点鼻し, ZnSO<sub>4</sub> 溶液を十分嗅上皮に作用させるため, 10 分間仰臥位のままにした。点鼻は麻酔下では行ないやすいが, 窒息によって死亡する例が多い。そのため, すべて無麻酔で行なった。この場合点鼻液を吹き出す場合もあったが, 頭部固定を嚴重にすることによって, 十分目的を達することができた。嗅上皮の変性, 再生過程を経時的に観察するため, 点鼻の後, 12 時間, 1 日, 2 日, 3 日, 5 日, 7 日, 10 日, 20 日, 40 日, 80 日, 120 日間動物を生存させ, 光顕観察及び電顕観察の試料を採取した。

対照として, 蒸留水の点鼻を同様の操作で行なった。また ZnSO<sub>4</sub> 溶液による変性効果を確かめるため, 0.1% と 5% の ZnSO<sub>4</sub> 溶液の点鼻, また 1% ZnSO<sub>4</sub> 溶液の頻回点鼻 (30 分間隔に 2 回・3 回・5 回) を施行し, 比較検討した。

電顕観察のための試料は, 無麻酔でマウスを固定し, 鼻骨をとりはずし, 25% glutaraldehyde 1ml・8

The Distribution and Fine Structure of the Olfactory Epithelium of the Mouse and its Degeneration and Regeneration Following Intranasal ZnSO<sub>4</sub> Irrigation. **Michihiro Kamide**, Department of Otorhinolaryngology (Director: Prof. R. Umeda), Department of Anatomy (Director: Prof. R. Honjin), School of Medicine, Kanazawa University.

% paraformaldehyde 6ml・0.2M 磷酸緩衝液 8ml・Tyrode液 10ml からなる前固定液を、前鼻孔及びとりはずした鼻骨部より注入し、ついで鼻粘膜を採取した。ついで採取した試料を上記固定液と2% OsO<sub>4</sub> 溶液との等量混液にて、4℃で2時間、後固定し、ethanol 系列で脱水、Epon 812 に包埋した。脱水中に uranyl acetate で塊染色を施した。

切片の作製はガラスナイフを用い、LKB 4800 A Ultratome によって超薄切片を作り、uranyl acetate とクエン酸鉛との二重染色を施し、HU-12 型及び H-500 型電顕により、直接倍率 3,000-10,000 倍で観察した。

## 成 績

### I. マウスの正常鼻腔構造

#### 1. 鼻腔を構成する骨と鼻甲介

マウス鼻腔の構成はヒトのものより複雑で、特に篩骨迷路の形が複雑である(図1)。鼻腔前半部の上壁を構成する1対の鼻骨は、鼻腔内に下方へ向って鼻骨鼻介を出す。外側壁は大部分を1対の前上顎骨が占め、前上顎骨に付着して、前後に長い舟状の独立した小さな骨が鼻腔内に突出し、その外側の付着部は2つに分

れ、前方では鼻涙管を挟んでいる。この小骨は顎骨鼻介と名付けられ、ヒトの下鼻甲介に相当する。鼻腔後半部では、上壁に前頭骨ついで篩骨、側壁に上顎骨、外側壁に篩骨が位置する。篩骨は複雑な鼻甲介を形成し、後上壁に篩板が位置し、鼻腔は盲端を形成する。鼻中隔前半部は、上方に鼻骨、下方に前上顎骨があり、前上顎骨は Jacobson 器を容れる隆まりを中隔下方に形成する。鼻骨と前上顎骨の間には鼻中隔軟骨がある。中隔後半部は、上方に篩骨鉛直板、下方に鋤骨があり、鼻中隔軟骨を挟むように存在するが、鼻腔の中程で一旦鼻底を離れ、上顎骨との間に鼻中隔窓を形成する。鋤骨は中隔窓の後方で左右に分れ、嗅室の床を形成する。

鼻腔前半部にある鼻骨鼻介と、舟状に前後に長い顎骨鼻介は、比較的判定しやすいが、鼻腔後半部に存在する篩骨鼻介は複雑で、便宜上、Kelemen<sup>4)</sup>の記述に従って内側に存在する内鼻介と、内鼻介の陰に隠れて外側に位置する外鼻介とに区分する。内鼻介は上方から下方へ第 I, II, III, IV の内鼻介からなり、第 II 内鼻介は前方で2個に分岐しているため、前方のものを II, 後方のものを II' として区分する。外鼻介は上下に位置する第 1, 2 外鼻介からなる。ここに述べた第 I 内鼻

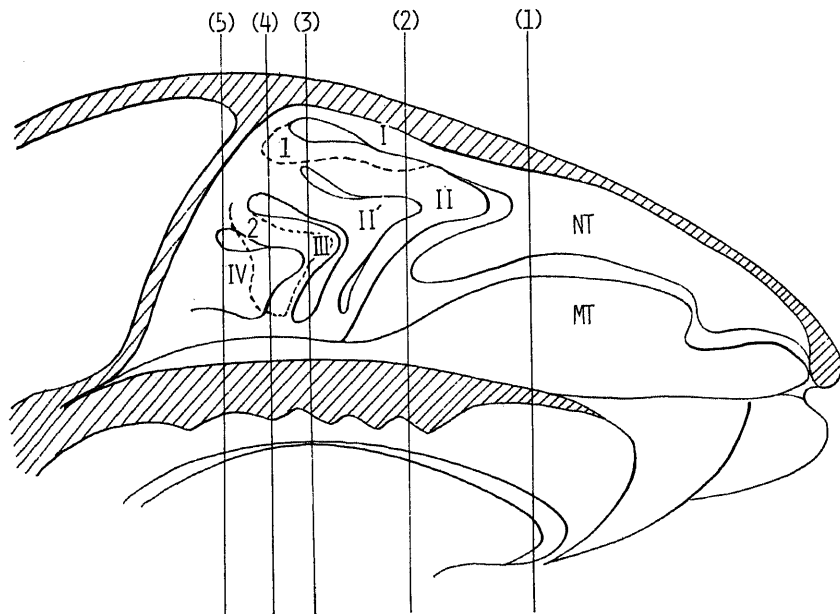


図1 マウス左鼻腔外側壁における鼻甲介を示す模式図

NT: 鼻骨鼻介, MT: 顎骨鼻介, I~IV: 第 I~IV 内鼻介 (実線で示す), 1~2: 第 1~2 外鼻介 (破線で示す)。

(1)~(5) は写真 1~5 の前頭断の部位を示す。

介を、長岡<sup>2)</sup>は鼻骨鼻介と呼んでいるが、この鼻介の基盤をなす骨は篩骨の突起であることが、今回の連続切片検索で明らかとなったので、本来の鼻骨鼻介とは区別すべきである(図1, 写真1~5)。

## 2. 鼻粘膜嗅部の形態と拡がり

### 1) 光顕所見

マウスの固有鼻腔に開く副鼻腔は、繊毛柱状上皮で被われているが、固有鼻腔は、鼻前庭部が扁平上皮、呼吸部が繊毛柱状上皮、嗅部が多列の感覚上皮で被われている。

鼻粘膜嗅部は嗅上皮と粘膜固有層からなり、上皮層は嗅細胞、支持細胞、基底細胞から構成され、その厚さは40~60 $\mu$ である。HE染色ならびにPAS染色による光顕観察に基づき、嗅部は次に述べる特徴を示すことで呼吸部と識別される。i) 上皮表面に存する粘液層が、嗅部においては呼吸部に比して厚い。ただし境界部に近い呼吸部では、粘液層が幅50~100 $\mu$ にわたってやや厚い。ii) 嗅部の上皮層(厚さ40~60 $\mu$ )は呼吸部の上皮層(10~20 $\mu$ )より厚い。iii) 呼吸部では多数の繊毛が光顕のレベルで認められる。iv) 嗅部にはPAS染色陽性の杯細胞が見られない。v) 嗅上皮の固有層内にはBowman腺がある。ただし辺縁の部分では、幅20~30 $\mu$ にわたって呼吸部に及んでいる。vi) Bowman腺の導管が嗅部の上皮を貫いている(写真6・7)。両者の性格を備えているような中間帯は見られない。

### 2) 電顕所見

#### i) 嗅細胞

嗅細胞の自由表面には、支持細胞の遊離面より鼻腔内へ約1.5~2.5 $\mu$ の長さの嗅小胞が突出している。嗅小胞の先端は半球状で、表面から直角に15~25本の嗅繊毛が出る(写真8)。嗅繊毛の構造は、一般の繊毛と基本的に同一で、繊毛内部には20本のmicrotubulesがいわゆる「2+9 pattern」を示して存在するが、繊毛の末梢部にゆくにしたがって先細りとなり、microtubulesの数が減少してゆく(写真8)。嗅小胞内には、繊毛の基底小体、微細小管、小胞を含むが、これらの間の細胞質の電子密度は小で、明るく見える(写真8)。

嗅小胞と核の間は電子密度小な、嗅細胞の樹状突起で、内部に長軸方向に並ぶmitochondriaと微細小管がある。またしばしばmultivesicular bodyがある。Frish<sup>9)</sup>が述べているような、嗅細胞同志が互いに隣接する像は見られなかった。縦断面では嗅細胞は2つの支持細胞によって囲まれているように見える。嗅細胞と支持細胞の相互接触面の、細胞遊離面に近い部位に

は、tight junction (zonula occludens), intermediary junction (zonula adherens), desmosome (macula adherens)の3つの型の細胞接着が見られる。しかし上皮表面に平行な薄切片で観察すると、数本の嗅細胞樹状突起が、同一の支持細胞内に取り込まれ、樹状突起を囲む支持細胞の細胞膜は、結合膜によって支持細胞の外側の細胞膜と結合している。両細胞の関係は、あたかも末梢無髄神経線維の軸索がSchwann細胞に包み込まれる<sup>9)</sup>関係に極めて類似している(写真9)。

核は嗅上皮のほぼ中央層の大部分を占め、円形で大きい。したがって核周囲の細胞質は狭くなっている。核の直下にはmitochondriaの集合が見られ、それより中枢側では細胞質が急激に細くなり軸索となる。軸索は固有層で大きな集合となり、それぞれの軸索の断面には3~5本の神経細管が見られる。

#### ii) 支持細胞

核は卵円形で大きく、嗅細胞の核よりも上皮内の浅層に位置する。表面から多数の微繊毛がいろいろな方向に出る。微繊毛と嗅細胞の嗅繊毛とは、自由面から約5 $\mu$ の高さまで網状に絡み合って存在し(写真8)、Naessen<sup>7)</sup>がモルモットで述べているような、微繊毛の層と繊毛の末梢部の層との2つに分れることはない。また微繊毛の分岐像や、他の微繊毛との融合像は見られない。

自由表面に近い細胞質には、滑面小胞体とmitochondriaが豊富に存在し、全体に細胞質は電子密度は大で暗調である。mitochondriaは長軸方向に並ぶものが多いが、方向の一定していないものもあり、密度の大な豊富な基質を有する。分泌顆粒については、認めたという報告<sup>5)~7)</sup>と、認めなかったという報告<sup>10)~11)</sup>の両者があるが、今回の研究では、核上部の細胞質内に、電子密度小な、比較的大きな分泌胞が認められた(写真9)。核上部の細胞質には粗面小胞体も見られる。

#### iii) 基底細胞

細胞質は一般に電子密度が大で、mitochondriaや滑面小胞体を含み、細長い突起を嗅細胞及び支持細胞の間に出している。突起の周囲には細胞間隙も見られ、短い微繊毛が少数出ている。

Blastema Zelle<sup>3)</sup>と思われる細胞や上述の3つの細胞に該当しない第4の細胞は嗅上皮内には認められなかった。

#### iv) 固有層

嗅部固有層の基底膜に近い所では、数本から十数本の軸索からなる細い嗅神経束が見られ、深い所では数



百本以上の軸索を含む太い嗅神経束が見られる。個々の軸索の横断面には、内部に数本の神経細管が見られる(写真10)。

静脈は呼吸部におけるような太いものは見られず、基底膜に近い所に時々見られるにすぎない。

Bowman 腺は固有層全体に広がり、Bowman 腺細胞の細胞質には粗面小胞体がよく発達し、分泌顆粒も多く見られる。また同心円状に層状に積み重なった膜状構造物の集合も所々に見られる(写真11)。

### 3) 肉眼所見

墨汁注入を施したマウス頭部の矢状断についての肉眼所見は、鼻中隔面においても、鼻中隔を取り除いた鼻腔外側壁においても、鼻腔の後上部が白く、前下部が黒く見える(写真12・13)。この標本の連続切片を作製し、HE染色、PAS染色を施したところ、嗅部では固有層深部に点在する血管の一部に墨汁が入っているにすぎず(写真14)、これに反し呼吸部では、固有層浅層によく発達している静脈叢に、多量の墨汁が入っているのが認められた(写真15)。このとき上皮の厚さは、白い部が40~60 $\mu$ であるのに対し、黒い部が10~20 $\mu$ であった。このことは、肉眼的に白く見える部分が嗅部であり、黒く見える部分が呼吸部であることを示している(写真16)。

つぎにAdams<sup>9)</sup>や長岡<sup>2)</sup>がマウスの嗅上皮の拡がりを調べたのと同様に、墨汁を注入しないマウス鼻腔の前頭断の連続切片の再構築によって、嗅上皮と呼吸上皮の境界を繋ぎ、嗅上皮の拡がりを調べたところ、上述の墨汁注入による肉眼所見と一致した(図2, A, B)。

以上の嗅上皮の拡がりに関する知見を要約すると、嗅上皮の最前端はJacobson器前1/3の鼻腔天蓋に現われ、後方にゆくに従い中隔面、外側面をそれぞれ次第に下方に拡がり、顎骨鼻介には嗅上皮は見られない

が、鼻骨鼻介は後半部で上方の一部が嗅上皮で被われる。鼻腔後方の嗅室では、嗅上皮がほとんどを占めるようになる。第III、IV内鼻介と第2外鼻介それぞれの外側部と鼻底には繊毛上皮が存在し、前頭断面がすべて嗅上皮で被われることはない。各篩骨鼻介両面における嗅上皮の出現は、前上方より始まり、後下方に拡がり、鼻中隔に面する方が先に現われる。嗅上皮はまた常に連続しており、島状に孤立している嗅上皮は認められない。

### 3. Jacobson器とJacobson神経、その他

Jacobson器(Vomeronasal器)は、鼻中隔の前部左右で、鼻底に近く前後に走る長さ3~4mmの1対の盲管である。マウスでは鼻口蓋管に開口せず、鼻中隔前方で鼻底に開口する。形態学的に嗅上皮に類似している点があるとの報告<sup>19)20)</sup>があるが、今回の光顕検索では、Jacobson器の上皮は内側部が外側部に比して厚く、最上層には楕円形の核があり、深層には球形の大きな核がある。しかし繊毛を欠き、PAS染色陰性で粘膜固有層には、Bowman腺に相当する腺がない。わずかにJacobson器内側粘膜上皮は厚さにおいて嗅上皮に類似しているが、典型的な嗅上皮の像は見い出せない。Jacobson器内側部から、Jacobson神経が起り、鼻中隔軟骨に沿って中隔粘膜の深部を5~6本の太い束となって後上方に走る、この神経はその走行中、嗅神経束と合流することなく、篩板の中央部を抜けて、太い束のまま嗅脳に向かう。

マウスの上顎洞はよく発達し、第1外鼻介前方附着部と第II内鼻介附着部前端の間の鼻腔外側壁に開口している。

中隔窓は第II内鼻介の付根の下部に存在し、左右の鼻腔を連絡している。終板は中隔窓の後方にあり、嗅室の底面を形成し大部分嗅上皮で被われている。

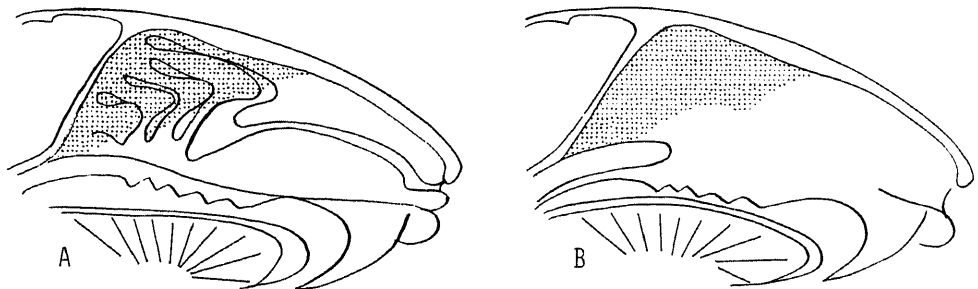


図2 マウス鼻腔嗅上皮の拡がり

A: 左鼻腔外側面, B: 左鼻中隔面, 点を付した部が嗅上皮

呼吸部の固有層には PAS 陽性の鼻腺があり、導管は主として鼻腔の前部及び Jacobson 器に開く。また上皮中に PAS 強陽性の杯細胞があり、杯細胞は呼吸上皮のみに存在するため、嗅上皮と呼吸上皮の識別に役立つ。嗅部の固有層には Bowman 腺が存在し、その腺細胞は PAS 弱陽性である。嗅上皮の支持細胞は分泌顆粒を有し、従来粘液を分泌すると考えられてきているが<sup>50)~51)</sup>、その PAS 反応は陰性である。電顕検索では、電子密度の小さな比較的大きな分泌胞を含むことは前述したとおりである。

鼻涙管は涙囊から始まり、上顎洞の外上方を通り、ついで下方に転じ、顎骨鼻介の内下方で鼻腔に開く。管腔は多列柱状上皮に被われ、繊毛は見られないが、所々に杯細胞がある。

第Ⅱ内鼻介前部のやや前方より始まり、ほぼ嗅室が終了するまでの鼻咽腔外側壁に、前後に長い1対のリンパ組織が存在する。表面は繊毛上皮で被われている。

鼻腔を栄養する動脈は前篩骨動脈、後篩骨動脈、蝶口蓋動脈のそれぞれの枝である。静脈系は呼吸部に豊富に発達し、特に顎骨鼻介に著明である。嗅部では静脈は少なくかつ細い。外側壁、各鼻甲介の静脈は篩骨静脈に集まり、それぞれ頭蓋内に入るが、背側粘膜のものは別に内鼻静脈によって、鼻骨と上顎骨との骨隙から鼻腔外に導出される。

すでに述べた嗅神経と Jacobson 神経のほか、鼻粘膜深部を走行する三叉神経の枝が認められる。眼窩下神経内鼻枝は鼻骨と上顎骨の間から鼻腔内に入り、鼻腔外側壁前半部に分布する枝と、上顎洞の下方を回って鼻腔内に入り、鼻腔外側壁前下半部に分布する枝がある。一方鼻中隔では、前篩骨神経が篩板を抜けて中隔上半部に分布し、鼻口蓋神経が上顎骨、篩骨の間を通過して鼻腔内下方に入り、中隔下端を走って中隔下半部に分布する。

## Ⅱ. マウス嗅上皮の変性実験

### 1. 光顕所見

#### 1) 蒸留水点鼻による対照実験

点鼻後1日～10日で、点鼻側の鼻中隔の嗅部の一部に、上皮の配列に部分的乱れが見られ、表層の粘液の層が失われている(写真17・18)。そのほか著変は見られなかった。また Jacobson 器、鼻涙管、上顎洞にも異常所見は認められなかった。

#### 2) 1% ZnSO<sub>4</sub> 溶液点鼻による変性実験

##### i) 上皮の種類による初期の変化

嗅上皮は重層扁平上皮や繊毛呼吸上皮に比べて最も抵抗力が弱く、基底細胞を含めて剥離脱落することが多い(写真19)が、上皮の表面のみの変化(写真20)

や、基底細胞を残して剥離脱落するなど、変化の程度の弱い部位もある。これに反し鼻腔前半部の鼻底に存在する重層扁平上皮は、ほとんど影響を受けない。呼吸上皮は抵抗力があり、隣接する嗅上皮がほぼ剥離脱落していても、繊毛の脱落の程度にとどまっているのがしばしば見られる(写真21)。変化の強い場所では、呼吸上皮は剥離脱落するが、基底細胞層が残存することが多い。これらの変化は点鼻後3日までに見られ、5日以降、繊毛もそろったほぼ正常に近い呼吸上皮に復帰する。杯細胞も繊毛細胞と同様の運命をたどる。

##### ii) 部位による嗅上皮の変化の差異

点鼻した14匹で、嗅上皮の剥離脱落の程度を部位的に比較すると、a. 鼻中隔前方、b. 第Ⅰ内鼻介外側、c. 第Ⅱ内鼻介前半部で第Ⅱ'内鼻介と合する所より前方、d. 第Ⅲ・Ⅳ内鼻介前半部、e. 第1外鼻介内側で、特に中央部、f. 第2外鼻介前方外側などで変化が著明であった。無論個体差を認めるが、一般に嗅上皮は鼻腔の前下方の部で影響を受けやすく、後上方にゆくに従って影響を受けにくいことが判明した。鼻腔後半部にある嗅室は盲端になり、鼻甲介が極めて複雑なためであろう。

鼻中隔には中隔窓が存在し、左右鼻腔が連絡するため、反対側鼻腔も少なからず影響を受ける。無論、点鼻反対側では、影響を受ける範囲は狭いが、中隔窓に近い鼻中隔前方下部、第1・2外鼻介の中央部、第Ⅰ内鼻介の外側部などの嗅上皮が影響を受けやすい。

##### iii) Jacobson 器、鼻涙管、上顎洞の変化

点鼻後10日までは、点鼻側の Jacobson 器、鼻涙管、上顎洞それぞれの腔内の分泌物は反対側に比べて多いが、上皮の形態には異常を認めない。10日以降では、点鼻側も分泌物が減少し、左右差が認められなくなる。

##### iv) 嗅上皮の変化

###### a. ごく軽度の変化

上皮の外面にある分泌物の層が剥脱する表面に限局した変化で、点鼻後7日まで認められるが、10日以後には見られない(写真22)。この変化は鼻腔の後上部に見られることが多い。

###### b. 軽度の変化

上皮細胞の一部が脱落する変化で、鼻腔内には脱落した上皮片が見られ、上皮は核の配列が乱れ、表面には凹凸を生ずる(写真20)。この変化は、点鼻後7日までの鼻腔後上部によく見出され、20日には極めて少なくなり、40日以降ではほとんど見られない。

###### c. 中等度の変化

嗅細胞と支持細胞が剥離脱落し、基底細胞がほぼ1層をなして残存している変化である。この変化は、点

鼻後 2～5 日頃比較的広範に現われる。変性の度によって異なるが、3 日以後、比較的整然と配列する 1～2 層の細胞層が形成される（写真 23）。7 日以降になると、新生した細胞は次第に呼吸上皮のそれに似た繊毛上皮に変わり、この繊毛上皮が鼻腔の大部分を占めるようになる（写真 24）。その所々に、杯細胞が出現する。

#### d. 強度の変化

基底細胞を含めすべての上皮成分は剥離脱落し、さらに基底膜も部分的に破壊されている。この変化を示す部位は少なく、点鼻後 5 日までの間に見られる。時として 7～10 日後にも見られる。

#### v) 鼻腔内の反応産物の消退

点鼻後 3 日までは剥離上皮、分泌物の量が増加するが、その後鼻外に排泄されて減少し、7 日には剥離上皮は見られなくなる。しかしこの時期においても、点鼻側は反対側に比して分泌物が多い。分泌物も 10 日以後極めて少なくなる。

#### vi) 嗅神経束の変化

すでに述べたように、嗅上皮はその部位によって ZnSO<sub>4</sub> 溶液点鼻の影響度を異にするので、嗅神経の経時的変化を見るのに、篩板付近の嗅神経束を検索対象とすると、必ずしも正鵠を期しがたい。そこで、ほとんどすべての実験例で、嗅上皮の剥離脱落を生じた第 II・II' 内鼻介の嗅上皮に由来する嗅神経線維のみが集まる、第 II・II' 内鼻介の合した部に存する嗅神経束について経時的変化を観察した（写真 25）。

点鼻後 1 日では、第 II・II' 内鼻介の合した骨が囲む固有層深部には、嗅神経束が密に配列しているが（写真 26）、2～3 日で、神経束は萎縮し、固有層全体が疎になり、神経束間に空隙が生じ、神経束の構造が不鮮明となる（写真 27）。5 日以降になると、嗅神経束は著しく萎縮し、Schwann 細胞からなる索状物を見るにすぎない（写真 28）。80 日以降になると、嗅神経束はまったく見られず、もと嗅神経が存在していた部位の一部は、骨性組織で埋められている。

#### vii) Bowman 腺の変化と固有層の変化

嗅神経束の変性消失にすこし遅れて Bowman 腺も萎縮し、やがて消失する。そのために対側の正常な嗅部に比べて、固有層は著しく薄くなる。Bowman 腺の変化は 10 日以降に現われ、40 日以降顕著になる。

ただし嗅上皮の変化が軽度であった部位では、固有層内の嗅神経束も Bowman 腺も長く存在する。

#### viii) その他の変化

Jacobson 神経束は、嗅上皮が大きく変化しているにも拘わらず、ZnSO<sub>4</sub> 点鼻の影響を受けない（写真

23）。点鼻後 40 日以上経過し、嗅上皮が繊毛上皮に変化した所は、嗅神経、Bowman 腺とも消失するため、粘膜全体が薄くなるが、骨壁には逆に広範な石灰化がおこり肥厚する。

#### ix) ZnSO<sub>4</sub> 溶液の濃度差による変化

0.1%と 5%の ZnSO<sub>4</sub> 溶液を 1%溶液の場合と同じ方法で点鼻した。0.1%では、嗅上皮表面層だけ変化する 경우가多く、1%の際の変化分類のうち、極めて軽度の変化及び軽度の変化に一致する所見を得た。繊毛上皮に変わる部位は、鼻中隔前下方と各内鼻介前半部に局限していた。5%では、その効果は 1%溶液の場合とほぼ同様であった。

#### x) 1% ZnSO<sub>4</sub> 溶液点鼻回数による変化

加重効果を検するため、30 分間隔で 1% ZnSO<sub>4</sub> 点鼻を 2・3・5 回繰り返してみた。2 回点鼻では 1 回点鼻の時と所見は全く同じであり、3 回・5 回点鼻では、呼吸上皮、嗅神経束、Jacobson 器に対する影響は同じであるが、上顎洞粘膜の繊毛の脱落が一部見られ、嗅上皮に現われる変化は強度であった。またこの場合炎症細胞の浸潤が認められた。

## 2. 電顕所見

1% ZnSO<sub>4</sub> 溶液を点鼻した鼻粘膜嗅部には、組織の変性に続いて繊毛上皮化生がおこる。最も影響を受けやすく、しかも試料の採取が容易な鼻中隔中央部及び第 II 内鼻介先端の嗅上皮について、経時的に変化を調べた。

### 1) 点鼻後 12 時間

上記の部位の嗅上皮には、早くも中等度以上の強さの変化が観察される。多くの嗅上皮細胞は剥離脱落し、剥離していない細胞においても、細胞間隙が広く拡大し、剥離一步手前の状態にある。これらの細胞の核には核濃縮の像を示すものもある。mitochondria は膨化して球状を呈し、内部に電子密度大な小塊を含む。その他の細胞内小器官に広範な崩壊が認められ、細胞の種を同定し難い。嗅上皮が脱落した部には基底膜が露出し、複雑な凹凸を示し、所々で断裂している。基底膜下には約 1 $\mu$  の幅で膠原線維が著明に増殖している。固有層内の結合組織細胞の mitochondria には、球状の膨化と crista の配列の乱れや密度大な小塊の含有が認められ、しばしば細胞質に同心円状の層板構造物が出現している（写真 29）。固有層の動脈や毛細血管の微構造は比較的良好に保たれ、固有層内の嗅神経線維軸索の多くはなお神経細管を保持しているが、一部の軸索は暗調性変性、あるいは明調性変性<sup>21)</sup>に陥っている（写真 30）。

### 2) 点鼻後 1 日

嗅上皮の剥離脱落はさらに進み、剥離した上皮は鼻腔内に遊離し、核の濃縮の像も進行している。細胞質の変性は著しく細胞内小器官の同定はできない(写真31)。

上皮の剥離脱落面では、基底細胞が残存している場合には、基底細胞表面に短い微絨毛が疎に見られ、各々の細胞間隙にも微絨毛様の突起が観察される。基底膜の露出している例では、点鼻後12時間と同様に、基底膜の断裂や固有層の破壊も認められる(写真32)。

嗅神経束は12時間よりさらに変化が強く、多くの軸索が明調性及び暗調性変性に陥っている。しかし少数の軸索には依然として変化が認められない(写真33)。Jacobson 神経にも変化を認めない。

### 3) 点鼻後2日

剥離脱落した嗅上皮はまだ鼻腔内に見られ、核濃縮や崩壊がさらに進み、剥離上皮の細胞間隙に好中球やリンパ球が入り込んでいるのが見られる。上皮が剥離脱落した面に1層の扁平な細胞が出現する。この扁平な細胞の核は比較的大きく、chromatin 分布は一様で核小体も大きく、細胞質には free ribosome が多いが、小胞体は少なく、電子密度が大きく暗く見える。扁平な細胞の遊離面には、短い微絨毛が疎に観察される。隣接する扁平細胞間にも微絨毛が見られる(写真34)。所々の細胞相互間に desmosome による結合が見られる。扁平細胞の細胞間隙に、しばしば好中球やリンパ球が存在している。

基底膜は比較的良好に保たれているが、断裂も見られ、固有層の細胞は疎で空隙が多く、好中球、リンパ球、大食細胞が出現している。嗅神経束の軸索はさらに変性が進み、暗調性変性が著しい。Jacobson 神経束には変化は見られない。

### 4) 点鼻後3日

点鼻後2日で上皮の剥離面に出現した扁平細胞の1層は、3日に入ると上皮層の一部が2列となり、さらに多列を呈する部も現われる。表層の細胞の自由面の微絨毛は長くなり、数も増加し、隣接細胞との間の腔に伸びた微絨毛も長く複雑となる。表面の扁平な細胞は深部の細胞に比べて電子密度が大で、遊離面直下の細胞質は幅  $0.3\mu$  にわたって均質無構造である。深層の細胞は表層のものに比べて密度が小で、明るく見える。表層、深層の細胞は、ときに多量の mitochondria 及び free ribosome を含んでいる(写真35)。

これらの上皮下の基底膜と膠原線維はよく発達していて、断裂は認められない。固有層では、変性に陥った嗅神経の残骸が少なくなるとともに、膠原線維が増加し、lysosome 様の dense body を持った細胞が

出現する。

### 5) 点鼻後5日

上皮表面には、剥離した上皮の残骸や遊走細胞は見当らない。この段階での特徴は、上皮の多列絨毛上皮への化生が始まることである。すなわち、凹凸を示す上皮細胞面上に、短い絨毛と微絨毛が混在し(写真36)、核上部の細胞質には mitochondria、粗面小胞体が特によく発達し、核膜に深い湾入が見られる。また所々に分泌顆粒を含んだ杯細胞や基底膜に接した錐体形の基底細胞が出現する。固有層では電子密度の小さなおそらく Schwann 細胞と思われる細胞が増生し、嗅神経束の変性消失によって生じた空隙を埋めている。

Jacobson 神経束に変性を認めなかった。

### 6) 点鼻後7日

絨毛上皮に化生した上皮はその表面になお凹凸を示し、絨毛の分布も疎で、その間に微絨毛が混在している。表層の細胞は立方状ないし柱状を呈し、核上部の細胞質には free ribosome、mitochondria、粗面小胞体、Golgi 装置、まだ絨毛を伸ばしていない基底小胞体の集合が見られる(写真37)。これらの上皮細胞の遊離面に近い側壁では、細胞間に、tight junction、intermediary junction、desmosome の3つの型の細胞結合が見られる。深層の細胞は錐体形を呈し、正常嗅上皮の基底細胞に類似し、free ribosome と粗面小胞体はかなりあるが mitochondria に乏しい。

固有層には粗面小胞体の発達した結合組織性細胞が多く存し、Schwann 細胞とその突起の集団が見られる。しかしその中には軸索は見られない。

### 7) 点鼻後10日

この時期には上皮の再生過程がかなり進展している状態が見られる。再生過程には2途が観察される。第1は、凹凸を示す上皮細胞に、絨毛と微絨毛が形成される絨毛上皮化生の過程で、上皮が剥離した嗅上皮の部では、専らこの過程が進行する。その所見は、7日とほとんど同じである。第2は、嗅上皮の再生過程である。この種の再生過程は、上記の絨毛上皮化生が進行している部位と、点鼻によって変性をおこさなかった嗅上皮の部位との移行部に見られる。おそらく軽微な損傷を受けた嗅上皮に見られるもので、正常嗅上皮の嗅細胞と異なる点は、遊離面上に突出する嗅小胞を欠くか、嗅小胞が存しても嗅絨毛が少なく、しかも嗅絨毛の数に比べて基底小胞の数が多いことである(写真38)。支持細胞の核上部には、滑面小胞体の大きな集合が見られる。この部位では一時的に嗅上皮は傷害されるが、嗅細胞は生き残るものと思われる。

固有層の嗅神経束の断面では、正常な軸索の集合が

見られる他に, Schwann 細胞が肥大して, 変性消失した軸索のあった部分を埋めている像が見られる(写真 39).

#### 8) 点鼻後 20 日

多列繊毛上皮への化生はさらに進み, 繊毛は長く, 数も多い. 繊毛上皮細胞の間には多くの杯細胞が見られ, 中には先端が自由表面上に突出して, 粘液を分泌している像が見られる(写真 40).

#### 9) 点鼻後 40 日, 80 日, 120 日

すでに述べた嗅上皮変性後に生じた多列繊毛上皮への化生は, この期間保たれる(写真 41).

### 考 察

マウスの鼻腔とヒトの鼻腔を比較すると, その主な違いは篩骨部にある. ヒトの篩骨迷路は狭い開口部を持った蜂巢の集合を形づくり, マウスの篩骨迷路は多くの他の動物同様, 蜂巢の代りに篩骨鼻介を形成している. 篩骨鼻介は形が複雑であるが, Kelemen<sup>4)</sup>のラットでの図を参考にしながら, 著者は 4 つの内鼻介と 2 つの外鼻介を定めた. 各鼻甲介とも独立した鼻甲介であり, 各々別個に篩骨壁から起こる. 共通根を持つ第Ⅱ内鼻介と第Ⅱ'内鼻介は 1 つの鼻甲介として分類した. 鼻甲介の外形と位置だけで分類すると, 篩骨でできている第Ⅰ内鼻介を鼻骨鼻介と誤って定義することになる<sup>2)</sup>.

嗅上皮の拡がりを調べ, 確実に嗅上皮である場所を選定することは, 嗅上皮の微細構造や, その変性, 再生について研究するに当たって必要なことである. 古くから嗅上皮は特有の色調を呈し, ヒトやサルでは明るい黄色, その他の動物では暗黄色または褐色を呈し, 薄桃色の呼吸上皮とは肉眼的に識別できるとされている<sup>9)</sup>が, 実際には難しい. 肉眼的に嗅上皮と呼吸上皮を識別する方法は, 今までに報告が少なく, わずかに Naessen<sup>22)</sup>が, 1.5% Osmic acid の冷却液で固定後, 70% ethanol の中に浸し, operation または stereo-microscope での入射光線による検査で, 両者の境界を知り得たと報告し, Bojsen-Møller<sup>23)</sup>が PAS 染色による whole mount preparation によって, 両者を明確に識別できたと報じたにすぎない. 著者はこれらを追試したが, 明確な識別をなすことができなかった. 今回著者が案出した墨汁注入の方法は, 簡単な操作で, 嗅上皮と呼吸上皮の識別が明確に行なえる. 著者の方法で呼吸上皮の部位が黒く見えるのは, この部の粘膜固有層に限局して豊富な静脈が存在し, しか

も呼吸上皮が薄い(10~20 $\mu$ )のために外部から透して墨の色が見え, これに反して嗅上皮の部では, 固有層に血管が少なく, しかも深部に位置し, 嗅上皮が厚く(40~60 $\mu$ ), そのため白く見えるのである.

嗅上皮の拡がりを知る方法としては, 上記の肉眼的な方法の他に, 光顕観察連続切片再構築による方法がある<sup>1)2)24)~26)</sup>. この方法は分布を知るのにより正確であるが, 変性再生その他実験的研究, 特に電顕の検索には応用が困難である. 著者は HE 及び PAS 染色を施した連続切片再構築によって, 嗅上皮の拡がりを検し, 上記の肉眼的な方法とこの連続切片による光顕法が全く一致することを確かめた. したがって著者の墨汁注入による肉眼法は実用的見地から極めて便利である. つぎにこの連続切片再構築法の検索過程で見出した重要な知見を述べたい. 従来の報告<sup>1)2)18)23)27)</sup>では, 嗅上皮と呼吸上皮の間に境界帯が存在するとか, 鳥状に嗅上皮が点在し, 呼吸上皮と嗅上皮が混在するとの説があったが, 今回の連続切片による観察では, 一部の研究者<sup>28)29)</sup>の結果と同様に, 境界帯や混在を見出しえなかった.

嗅上皮の電顕による観察は, 今日までに, マウスで Frish<sup>5)</sup>, Graziadei<sup>7)</sup>, Matulionis<sup>30)31)</sup>, Seifert<sup>32)</sup>, ラットで Andres<sup>3)</sup>, Kratzing<sup>18)</sup>, 古田<sup>33)</sup>, モルモットで Naessen<sup>7)28)</sup>, 神田<sup>34)</sup>, Arstila<sup>35)36)</sup>, 安武<sup>37)</sup>, 兎で Naessen<sup>28)</sup>, 安武<sup>37)</sup>, 大月<sup>38)</sup>, Yamamoto<sup>39)</sup>, ヒトで Naessen<sup>7)28)</sup>, 神田<sup>34)</sup>, 犬で Andres<sup>3)</sup>, 岡野<sup>12)40)41)</sup>, 猫で古田<sup>42)</sup>, モグラで Meinel<sup>16)</sup>, 蝙蝠で Yamamoto<sup>39)</sup>など, 多くの報告がある. 彼らの電顕観察によると, 動物の種類を問わず, 嗅上皮は嗅細胞, 支持細胞, 基底細胞の 3 つの型の細胞によって構成されるが, 中には上記のいずれにも属さない第 4 の型の細胞の存在を主張する報告もある<sup>31)21)8)41)43)</sup>. 今回の観察では第 4 の型に相当する細胞を見なかった. 安武<sup>37)</sup>, 古田<sup>42)</sup>は支持細胞からの微絨毛の分枝の存在を主張し, また安武<sup>37)</sup>は 2 本の嗅繊毛が 1 本に融合している像を示しているが, 他の多くの報告では, 嗅繊毛や微絨毛同志間の融合や分枝の所見を示していない. 今回の著者の観察結果でも, 嗅繊毛や微絨毛は 1 本 1 本が独立して見られ, 分枝も融合も認められなかった.

嗅上皮の電顕像の報告が多いのに比べて, 嗅細胞と支持細胞との相互関係について述べている報告は少ない. 両者の位置関係については, 遊離面に垂直な縦断面での観察所見から, 嗅細胞と支持細胞は交互に配列する, または嗅細胞は 2 個の支持細胞によって挟まれると言った表現が多く使われている. しかしながら, 今回検索において遊離面に平行な切片で観察すると,

数本の嗅細胞樹状突起が同一の支持細胞内に包み込まれ、樹状突起を囲む支持細胞の細胞膜は、結合膜によって支持細胞の外側の細胞膜と結合していることが見出された。このような両細胞の関係は、あたかも末梢無髄神経線維の軸索が Schwann 細胞に包み込まれる関係に極めて類似している。このような嗅細胞と支持細胞の関係は、僅かに Farbman<sup>19)</sup>が山椒魚で、Breipohl<sup>44)</sup>が魚とマウスで、安武<sup>37)</sup>がモルモットと兎で述べているにすぎない。このような位置関係について、Breipohl<sup>44)</sup>は、樹状突起は全長支持細胞に取り囲まれず、核上部だけであることから、樹状突起の活動的な貫通によるものと考えているが、元来神経学的には、嗅細胞の核上部は、知覚第1ノイロンの末梢突起に相当し、しかも末梢無髄神経線維に見られるような結合膜が見られることは、支持細胞が Schwann 細胞の性格を持つことを示している。いずれにしても数個の嗅細胞樹状突起が同一の支持細胞に取り囲まれている。Frish<sup>9)</sup>, Yamamoto<sup>9)</sup>, 岡野<sup>12)</sup>, Farbman<sup>19)</sup>, Arstila<sup>39)</sup>, Graziadei<sup>40)</sup>は、樹状突起が支持細胞を介することなく、並置すると述べているが、そのような並置構成は皮相的な推測といわねばならない。

Jacobson 器内側の上皮は、電気生理学的に<sup>46)</sup>、形態学的に<sup>19)20)</sup>嗅上皮に類似していると言われ、長岡<sup>2)</sup>はこれを嗅上皮の一部として図示している。しかしながら、光顕的には、Jacobson 器内側上皮からおこる Jacobson 神経が嗅神経と合流することなく、全く独立した別の経路を経て嗅脳後方へ向うこと、またその固有層に Bowman 腺に相当する腺が存在しないこと、さらに電顕的にも、その上皮細胞表面に嗅小胞に相当する構造物を有せず、単に微絨毛に被われていることなどは、この上皮を嗅上皮の一部とするには疑問が残る。

Jacobson 器の良く発達した動物では、これが鼻口蓋管に開口することが報ぜられている<sup>20)</sup>が、マウスの鼻口蓋管は Jacobson 器の鼻腔開口部より約 2 mm 尾側に存在する。マウスの Jacobson 器に関しては、従来これが鼻口蓋管と合流せず、単独に鼻腔底で鼻前部に開口すると報ぜられている<sup>147)</sup>。おそらく、マウスでは鼻腔が前方に延びたために、鼻口蓋管の鼻腔側が前方へ大きく漏斗状に引き延ばされ、そのために Jacobson 器の開口部は前方へ移動し、あたかも鼻腔に開口しているようになったものと推測される。

1% ZnSO<sub>4</sub> 溶液を点鼻したマウスの嗅上皮の運命を、今回の光顕と電顕による経時的観察の結果から考按すると、点鼻以前に嗅上皮であった部位は、点鼻後 40 日以降の判定で嗅上皮が再生されるか、絨毛上皮

に化生するかいずれかの運命をたどることが明確となった。すなわち、嗅細胞に生じた傷害が、その絨毛に限局するか、あるいは樹状突起の先端の一部に限局するような軽微な変化に止まる時は、もとの状態の嗅上皮に再生することが可能と考えられる。今回の観察で、点鼻後嗅上皮に凹凸を生ずるが、嗅上皮の構成を持った多列の上皮が比較的早期から見られ、しかもその後その部の凹凸が徐々に修復され、40 日以降には凹凸が見られなくなることは、嗅上皮が完全に一度剥離脱落した後、再生してきたとは考え難い。Harding<sup>19)</sup>も小さな島状に厚くなった 40~60 $\mu$  の典型的な多列様上皮は、嗅上皮の再生の初期徴候であるとしている。つまり極めて表層までの変化であれば、少なくとも 40 日までには正常状態に再生が完了するものと思われる。点鼻後 10 日の電顕像に見られた、充分遊離面に突出していない嗅小胞の像は、再生過程の途上にある嗅細胞の像と考えられる。蒸留水の点鼻の後、嗅上皮の一部で見られた表面の変化が、10 日後に回復しているのは、この場合変化が極めて軽微で 10 日ですでに完全に再生していることを示すものである。

一方 ZnSO<sub>4</sub> 点鼻による傷害が激甚で嗅細胞や支持細胞が死滅し、剥離脱落してしまった部位では、嗅上皮に再生することなく、絨毛上皮に化生する。この場合基底細胞の有無を問わず、絨毛上皮化生が生ずる。しかも一旦絨毛上皮に化生したならば、それ以降に嗅上皮に再生することはないと考えられる。嗅上皮が変性に続いて再生するという報告は多く、Mulaney<sup>29)</sup>, Smith<sup>48)</sup>, Schultz<sup>49)</sup>, Moulton<sup>50)</sup>, Matulionis<sup>50)51)</sup>は、Bowman 腺由来の細胞から再生することを、Kratzing<sup>18)</sup>, Thornhill<sup>52)</sup>, Graziadei<sup>14)17)53)54)</sup>, Hardng<sup>55)</sup>は、基底細胞から再生することを、Andres<sup>3)</sup>, 飯泉<sup>56)</sup>は嗅上皮に Blastema Zelle が存在し、この細胞から再生することを、Yamamoto<sup>39)</sup>は間細胞から再生することを報告している。一方、嗅上皮は再生することなく、絨毛上皮に化生すると、Ichikawa<sup>57)</sup>, Takagi<sup>58)</sup>, 副島<sup>59)</sup>は報告している。嗅上皮が再生するかしないかは、変性を起こさせた方法にも問題があり、実験に使った動物によっても様々である。

Blastema Zelle や間細胞は今回著者が使用したマウスにおいては、これらの存在は認められなかった。したがって Blastema Zelle や間細胞の存在とその再生への関与はすこぶる疑問である。Harding<sup>19)</sup>も、いわゆる stem cell については謎で、明らかにし難いと述べている。また嗅上皮が Bowman 腺由来の細胞や基底細胞から再生することを示唆する所見に接しな

かった。

繊毛上皮への化生における繊毛細胞の由来は、経時的観察からだけでは明確にすることは困難であるが、剥離上皮のあとに、時期的に多少の遅速はあるが、扁平な細胞が出現しこれが多列上皮化し、続いてその表層細胞に繊毛の分化が現われ、しかも、20日以後実験前の正常な呼吸上皮と全く区別し難い繊毛上皮に変化することは、扁平細胞が近傍の呼吸上皮の部分から、この部に移動して脱落部を被覆したものと推測する。また嗅上皮剥離脱落の際には、その下部固有層内にあった Bowman 腺は完全に退化消失するので、Bowman 腺細胞からの繊毛上皮の再生は考え難い。

Smith<sup>49)</sup>は嗅上皮変性後固有層が疎化するの、嗅神経線維の消失によるものと述べ、副島<sup>50)</sup>は神経の変性は嗅神経束から嗅球まで及ぶと述べている。今回の実験でも電顕では、点鼻後12時間において既に中泉<sup>21)</sup>の報告した暗調性変性と明調性変性の混在した変性が見られ、点鼻後3日からはほとんどの軸索が消失し、その後嗅神経軸索の再生所見は得られなかった。これらのことは ZnSO<sub>4</sub> 溶液点鼻の影響を最も受けやすい第Ⅱ・Ⅱ'内鼻介の合した所での観察で、このとき影響を受けなかった嗅上皮からの嗅神経が集まってくる鼻腔天蓋や篩板では、なお一部の嗅神経が変性することなしに残存しているのが観察された。Mulaney<sup>29)</sup>は嗅上皮の変性後、30日の実験期間を通じて、兎の嗅粘膜固有層の神経要素に変化を生じなかったと報じているが、すこぶる疑わしい。これは観察地点の選択を誤ったものと推測され、変性しなかった嗅上皮由来の神経束を見たものであろう。

嗅上皮変性後の Bowman 腺の変化に関して、副島<sup>50)</sup>は嗅腺は嗅上皮の保護器であり、嗅細胞の無い上皮下に嗅腺は独立して存在せず、萎縮すると言っている。今回の実験でも、繊毛上皮化生した上皮の固有層の嗅神経束の変性消失に伴って、点鼻後10日以降になると Bowman 腺が退化消失するのが観察された。

## 結 論

マウス嗅上皮の微構造とその鼻腔内の拡がり、ならびに1% ZnSO<sub>4</sub> 溶液点鼻後の嗅上皮の経時的変化を可視光顕微鏡と電子顕微鏡で観察し、次の結果を得た。

1. 複雑な構成を示す鼻甲介を鼻腔壁の骨の構成に従って、顎骨鼻介、鼻骨鼻介、4つの内鼻介、2つの外鼻介に区分した。

2. 鼻粘膜嗅部と呼吸部は、1) 粘液層の厚さ、2) 上皮層の厚さ、3) 繊毛の有無、4) 杯細胞の有無、5) Bowman 腺及び Bowman 腺管の有無によって、光顕

で容易に識別でき、これに基づいて両者の分布域を確定した。両者の性格を備えている中間帯は存在しない。

3. 墨汁を心室より注入することによって、肉眼的に嗅上皮(白色)と呼吸上皮(黒色)を識別することができる。嗅上皮は鼻腔の後上方に拡がり、嗅室の大部分を占めるが、第Ⅲ・Ⅳ内鼻介、第2外鼻介それぞれの外側と鼻底の一部は繊毛上皮で被われている。

4. 嗅細胞と支持細胞の関係は、あたかも末梢無髄神経線維の軸索が Schwann 細胞に包み込まれるのに類似し、数本の嗅細胞樹状突起が1個の支持細胞に包み込まれる。

5. Jacobson 器は鼻中隔の前方、鼻底近くに存在する1対の盲管であり、開口部は狭い。内側粘膜は厚く、形態学的には嗅上皮に類似しているが、微構造上これと異なる。

6. 蒸留水の点鼻では、物理的な影響のため、一部の嗅上皮は表面の可逆的な軽微な変化を受けるが、速やかに再生する。

7. 1% ZnSO<sub>4</sub> 溶液点鼻によって、嗅上皮は種々の程度の影響を受ける。軽微な変化で、嗅細胞や支持細胞が生き残れば嗅上皮は再生するが、嗅細胞や支持細胞が脱落すれば、基底細胞の有無にかかわらず、繊毛上皮に化生する。

8. 繊毛上皮化生への段階は、点鼻後2日になって1層の扁平な細胞によって被われ、3日に多列となり、5日から繊毛が現われ始める。

9. 嗅上皮が剥離脱落した場合、嗅神経束は点鼻後12時間で、すでに明調性変性と暗調性変性の混在した変性を示し、経時的に変性は進行し、3日からは見られなくなる。Bowman 腺は点鼻後10日以降退化し、20日には萎縮像を示す。

稿を終るにあたって、御指導を賜った梅田良三教授、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。本研究に際していろいろ御協力いただいた解剖学教室の山下利夫助教授、宮下鎮憲技官に深謝いたします。また電子顕微鏡室の西村竹治郎、増村幸治、山口稔毅の諸氏に厚くお礼を申し上げます。

## 文 献

- 1) Adams, D. : Olfactory and non-olfactory epithelia in the nasal cavity of the mouse, *Peromyscus*. *Am. J. Anat.*, **133**, 37-50(1972).
- 2) 長岡 稔郎 : マウス嗅上皮の拡がりについて。十全医学会誌, **65**, 1-20(1960).
- 3) Andres, K. H. : Differenzierung und Regeneration von Zinneszellen in der Regio

- olfactoria. *Naturwissenschaften*, **52**, 500(1965).
- 4) **Kelemen, G. & Sargent, F.** : Nonexperimental pathologic nasal findings in laboratory rats. *Arch. Otolaryngol.*, **44**, 24-42(1946).
- 5) **Frisch, D.** : Ultrastructure of mouse olfactory mucosa. *Am. J. Anat.*, **121**, 87-120(1967).
- 6) 本陣良平 : 新組織学, 第1版, 187~199頁, 東京, 医学書院, (1962).
- 7) **Naessen, R.** : The "Receptor Surface" of the olfactory organ (epithelium) of man and guinea pig. A descriptive and experimental study. *Acta Otolaryngol.*, **71**, 335-348(1971).
- 8) **Yamamoto, T., Tonosaki, A. & Kurosawa, T.** : Electron microscope studies on the olfactory epithelium in frogs. *Acta anat. Nippon*, **40**, 342-353(1965).
- 9) 高木貞敬 : 嗅覚受容の分子機構. 別冊蛋白質, 核酸, 酵素, 19~31頁, 東京, 共立出版, (1977).
- 10) **Takagi, S. F. & Okano, M.** : An electrophysiological and electronmicroscopical study of the secretion in the olfactory epithelium. *Gunma Symp. Endocrinol.*, **11**, 3-14(1974).
- 11) **Altner, H., Müller, W. & Brachner, I.** : The ultrastructure of the vomeronasal organ in reptila. *Z. Zellforsch. mikrosk. Anat.*, **105**, 107-122(1970).
- 12) 岡野真臣・月瀬 東・須川章夫 : 新生仔イヌ嗅上皮の微細構造・日本大学農獣医学部学術研究報告, **30**, 113~129 (1973).
- 13) **Harding, J. W., Graziadei, P. P. C., Montigraziadei, G. A. & Margolis, F. L.** : Denervation of primary olfactory pathway in mice. V. Long-term effect of intranasal ZnSO<sub>4</sub> irrigation on behavior, biochemistry and morphology. *Brain Res.*, **140**, 271-285 (1978).
- 14) **Graziadei, P. P. C. & Metcalf, J. F.** : Autoradiographic and ultrastructural observations on the frog's olfactory mucosa. *Z. Zellforsch. mikrosk. Anat.*, **116**, 305-318 (1971).
- 15) **Farbman, A. I. & Gesteland, R. C.** : Fine structure of olfactory epithelium in the mud puppy, *Necturus maculosus*. *Am. J. Anat.*, **139**, 227-244 (1974).
- 16) **Meinel, W. & Erhardt, H.** : Apical protuberances of supporting cells in the regio olfactoria of the mole, *Talpa europaea*, Linnaeus, 1758 (Insectivora, Talpidae). *Cell Tiss. Res.*, **193**, 175-178 (1978).
- 17) **Graziadei, P. P. C. & Graziadei, A. M.** : Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. I. Morphological aspects of differentiation and structural organization of the olfactory sensory neurons. *J. Neurocytol.*, **8**, 1-18 (1979).
- 18) **Kratzing, J. E.** : The olfactory apparatus of the bandicoot (*Isodon macrourus*) : fine structure and presence of a septal olfactory organ. *J. Anat.*, **125**, 601-613 (1978).
- 19) **Barber, P. C. & Raisman G.** : Cell division in the vomeronasal organ of the adult mouse. *Brain Res.*, **141**, 57-66 (1978).
- 20) **Kratzing, J.** : The structure of the vomeronasal organ in the sheep. *J. Anat.*, **108**, 247-260 (1971).
- 21) 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**, 564~581 (1977).
- 22) **Naessen, R.** : The identification and topographical localisation of the olfactory epithelium in man and other mammals. *Acta Otolaryngol.*, **70**, 51-57 (1970).
- 23) **Bojsen-Møller, F.** : Demonstration of Terminalis, Olfactory, Trigeminal and perivascular nervus in the rat nasal septum. *J. comp. Neurol.*, **159**, 245-256 (1975).
- 24) 梅田千弘 : モルモット鼻腔の形態ならびに嗅上皮の拡がり. 十全医会誌, **65**, 402~421 (1960).
- 25) 宮下 清 : 犬鼻腔の解剖ならびに嗅上皮の拡がり, 十全医会誌, **67**, 167~186 (1961).
- 26) 伏田 宏 : 家兎鼻腔の解剖並びに嗅上皮の拡がりについて, 十全医会誌, **65**, 308~327 (1960).
- 27) **Moulton, D. G. & Beidler, L. M.** : Structure and function in the peripheral olfactory system. *Physiol. Rev.*, **47**, 1-52 (1967).
- 28) **Naessen, R.** : An enquiry on the morphological characteristics and possible changes with age in the olfactory region of man. *Acta Otolaryngol.*, **71**, 49-62 (1971).
- 29) **Mulvaney, B. D. & Heist, H. E.** : Regeneration of rabbit olfactory epithelium.



- Am. J. Anat., **131**, 241-252 (1971).
- 30) **Matulionis, D. H.** : Ultrastructural study of mouse olfactory epithelium following destruction by ZnSO<sub>4</sub> and its subsequent regeneration. Am. J. Anat., **142**, 67-89 (1975).
- 31) **Matulionis, D. H.** : Ultrastructure of olfactory epithelia in mice after smoke exposure. Ann. Otol., **83**, 192-201 (1974).
- 32) **Seifert, K. & Ule, G.** : Die Ultrastruktur der Riechschleimhaut der neugeborenen und jugendlichen weissen Maus. Z. Zellforsch. mikrosk. Anat., **76**, 147-169 (1967).
- 33) 古田三成・市谷章久・深沢三男・岡野真臣・月瀬 東・須川幸夫 : 新生ラット嗅粘膜の微細構造・日本大学農獣医学部学術研究報告, **32**, 202 ~ 212 (1975).
- 34) 神田 敬・北村 武・飯泉 修・金子敏郎・結束 温 : 嗅粘膜構造の電顕による最近の研究. 耳鼻臨, **67**, 527 ~ 539 (1974).
- 35) **Arstila, A. & Wersäll, J.** : The ultrastructure of the olfactory epithelium of the guinea pig. Acta Otolaryngol., **64**, 187-204 (1967).
- 36) **Arstila, A. & Wersäll, J.** : Neomycine-induced changes in the ultrastructure of the olfactory epithelium of the guinea pig. Acta Otolaryngol., **64**, 298-312 (1967).
- 37) 安武正作 : 嗅粘膜上皮微細構造の電子顕微鏡的研究. 久留米医誌, **22**, 1279 ~ 1301 (1959).
- 38) 大月裕之介 : 家兔嗅部粘膜上皮組織の電子顕微鏡的細細構造の研究. 四国医誌, **21**, 757 ~ 770 (1965).
- 39) **Yamamoto, M.** : An electron microscopic study of the olfactory mucosa in the bat and rabbit. Arch. Histol. Jpn., **38**, 359-412 (1976).
- 40) 岡野真臣・月瀬 東・須川章夫 : 新生仔イヌの嗅上皮基底部の微細構造について. 日本獣医誌, **34**, 302 (1972).
- 41) **Okano, M., Weber, A. F. & Frommes, S. P.** : Electron microscopic studies of the distal border of the canine olfactory epithelium. J. Ultrastruct. Res., **17**, 487-502 (1967).
- 42) 古田三成・月瀬 東・岡野真臣・須川章夫 : 新生仔ネコ嗅粘膜の微細構造. 日本大学農獣医学部学術研究報告, **31**, 229 ~ 240 (1974).
- 43) 岡野真臣 : 嗅上皮の微細構造と機能. 解剖誌, **47**, 99 (1972).
- 44) **Breipohl, W., Laugwitz, H. J. & Bornfeld, N.** : Topological relations between the dendrites of olfactory sensory cells and sustentacular cells in different vertebrates. An ultrastructural study. J. Anat., **117**, 89-94 (1974).
- 45) **Graziadei, P. P. C.** : Topological relations between olfactory neurons. Z. Zellforsch. mikrosk. Anat., **118**, 449-466 (1971).
- 46) **Graziadei, P. P. C. & Tucker, D.** : Vomeronasal receptors in turtles. Z. Zellforsch. mikrosk. Anat., **105**, 498-514 (1970).
- 47) 森 芳博 : 二十日鼠の鼻腔壁構造の局所図. 1. 上皮の厚さと構造に関して. 日録録, **15**, 249 ~ 261 (1958).
- 48) **Smith, C. G.** : Regeneration of sensory olfactory epithelium and nerves in adult frogs. Anat. Rec., **109**, 661-671 (1951).
- 49) **Schultz, E. W.** : Repair of the olfactory mucosa with special reference to regeneration of olfactory cells (Sensory neurons). Am. J. Pathol., **37**, 1-19 (1960).
- 50) **Moulton, D. G.** : Dynamics of cell populations in the olfactory epithelium. Ann. NY Acad. Sci., **237**, 52-61 (1974).
- 51) **Matulionis, D. H.** : Light and electron microscopic study of the degeneration and early regeneration of olfactory epithelium in the mouse. Am. J. Anat., **145**, 79-100 (1976).
- 52) **Thornhill, R. A.** : Cell division in the olfactory epithelium of the lamprey, *Lampera fluvialtilis*. Z. Zellforsch. mikrosk. Anat., **109**, 147-157 (1970).
- 53) **Graziadei, P. P. C.** : Cell dynamics in the olfactory mucosa. Tissue Cell, **5**, 113-131 (1973).
- 54) **Graziadei, P. P. C. & Dehan, R. S.** : Neuronal regeneration in frog olfactory system. J. Cell Biol., **59**, 525-530 (1973).
- 55) **Harding, J., Graziadei, P. P. C., Montgraziadei, G. A. & Margolis, F. L.** : Denervation in the primary olfactory pathway of mice. IV. Biochemical and morphological evidence for neuronal replacement following nerve section. Brain Res., **132**, 11-28 (1977).
- 56) 飯泉 修・神田 敬・北村 武・金子敏郎 : 嗅粘膜の再生について. 日耳鼻, **80**, 1147 ~ 1148

(1977).

57) Ichikawa, M. & Ueda, K. : Fine structure of the olfactory epithelium in the gold fish, *Carassius auratus*. A study of retrograde degeneration. Cell Tiss. Res., **183**, 445-455 (1977).

58) Takagi, S. & Yajima, T. : Electrical activity and histological change in the degenerating olfactory epithelium. J. Gen. Physiol., **48**, 559-569 (1965).

59) 副島 昇 : 実験鼻炎に於ける嗅神部の病理組織学的変化に就て, 大日耳鼻, **48**, 1241 ~ 1269 (1942).

### 写真説明

#### Plate I

写真1. Jacobson器(J)中程, 図1の(1)の方向での前頭断. 顎骨鼻介(MT)の根部には管腔の広い鼻涙管(ND)が見られる. Jacobson器内側上皮は外側に比べて厚い. 鼻腔天蓋のみ嗅上皮に被われる. NT: 鼻骨鼻介. HE染色.  $\times 10$ .

写真2. 鼻中隔窓前端, 図1の(2)の方向での前頭断. 第I, II, II'内鼻介(I, II, II')と第1外鼻介(1)が出現する. 上顎洞(MS)は大きく, 分泌腺が豊富である. 鼻底, 外側壁を除いてほとんど嗅上皮に被われる. L: リンパ組織. HE染色.  $\times 10$ .

写真3. 鼻中隔窓後端, 図1の(3)の方向での前頭断. 第III内鼻介(III)と第2外鼻介(2)が出現する. 鼻底と第III内鼻介外側, 第1,2外鼻介(1,2)外側を除いてすべて嗅上皮に被われる. MS: 上顎洞. L: リンパ組織. HE染色.  $\times 10$ .

写真4. 嗅室中央部, 図1の(4)の方向での前頭断. 第I内鼻介(I)は不明瞭になり, 第II, II'内鼻介は合して(II+II'), 茸状になる. 第III, IV内鼻介(III, IV), 第2外鼻介(2)のそれぞれの外側と鼻底を除いて, すべて嗅上皮に被われる. L: リンパ組織. HE染色.  $\times 10$ .

写真5. 嗅室後方, 図1の(5)の方向での前頭断. 第III内鼻介(III)は上方で繋がり, 第IV内鼻介(IV)のみ見られる. 鼻底と第IV内鼻介外側を除いて, 嗅上皮に被われる. HE染色.  $\times 10$ .

写真6. 嗅上皮, 呼吸上皮境界部(矢印). 右側は嗅上皮で厚く, 繊毛は見られない. II: 第II内鼻介. NS: 鼻中隔. JN: Jacobson神経. HE染色.  $\times 300$ .

写真7. 嗅上皮, 呼吸上皮境界部(矢印). 右側は嗅上

皮で, 固有層にBowman腺(B)が存在する. II: 第II内鼻介. NS: 鼻中隔. B: Bowman腺. PAS染色.  $\times 300$ .

#### Plate II

写真8. 嗅上皮表層縦断像. 嗅小胞(OV)からの嗅繊毛(OC)と支持細胞(S)からの微繊毛(M)とは絡み合っているが, 分岐や融合は認められない. OD: 嗅細胞樹状突起.  $\times 15,000$ .

写真9. 嗅上皮表層水平断. 6個の嗅細胞樹状突起(OD)が同一の支持細胞(S)に包み込まれている. 支持細胞には大きな分泌胞(SV)が多数存在する.  $\times 7,500$ .

写真10. 嗅神経束横断像. 各々の軸索には数本の神経細管を認める. SN: Schwann細胞の核.  $\times 17,000$ .

写真11. 嗅粘膜固有層. Bowman腺には分泌顆粒(SG)が著明である.  $\times 6,000$ .

#### Plate III

写真12. 墨汁注入後の右鼻中隔面. 後上部は白く, 前下部は黒く見える.  $\times 5$ .

写真13. 墨汁注入後の左鼻腔外側面. 各篩骨鼻介(ET)は白く, 顎骨鼻介(MT)と鼻骨鼻介(NT)は黒く見える.  $\times 5$ .

写真14. 墨汁注入後の第IV内鼻介. 嗅部の固有層には墨汁の入っている血管が点在する(矢印). HE染色.  $\times 300$ .

写真15. 墨汁注入後の鼻中隔. 呼吸部固有層の静脈叢に多量の墨汁が認められる. HE染色.  $\times 1,200$ .

写真16. 墨汁注入後の嗅部, 呼吸部の境界. 境界(矢印)の左側は呼吸部で固有層に墨汁が多量に認められるが, 右側の嗅部には1か所のみ墨汁が認められる. HE染色.  $\times 1,200$ .

写真17. 蒸留水点鼻後1日の鼻中隔. 左鼻腔の嗅上皮では, 表層の核の配列に乱れが存在する. 右鼻腔には変化は認められない. 嗅神経束(ON)には, 両側ともに変化を認めない. HE染色.  $\times 300$ .

写真18. 蒸留水点鼻後1日の鼻中隔. 写真17の強拡大. 表層の核の配列に乱れが存在する. HE染色.  $\times 1,200$ .

#### Plate IV

写真19. 1%  $ZnSO_4$  点鼻後1日の第II内鼻介.  $ZnSO_4$ の最も影響を受けやすい部位であり, 基底細胞を含めて嗅上皮は完全に剥離している. OE: 剥離した嗅上皮. HE染色.  $\times 300$ .

写真20. 1%  $ZnSO_4$  点鼻後1日の鼻中隔. 嗅上皮表

面のみの軽微な変化。上皮には凹凸が見られ、固有層の変化は軽度である。ON: 嗅神経束。HE 染色。× 300。

写真 21. 1% ZnSO<sub>4</sub> 点鼻後 2 日の第 IV 内鼻介。内側の嗅部は上皮が剥離脱落しているが、外側の呼吸部には変化はほとんど見られない。HE 染色。× 300。

写真 22. 1% ZnSO<sub>4</sub> 点鼻後 12 時間の鼻中隔。嗅上皮ごく表層のみの変化で、上皮には凹凸があるが、固有層には変化を認めない。ON: 嗅神経束。HE 染色。× 300。

写真 23. 1% ZnSO<sub>4</sub> 点鼻後 3 日の鼻中隔。整然と配列する 2 層の細胞層が存在する。固有層の Jacobson 神経 (JN) には変化を認めない。HE 染色。× 300。

写真 24. 1% ZnSO<sub>4</sub> 点鼻後 40 日の鼻中隔。繊毛上皮に化生し、杯細胞 (矢印) も存在する。固有層は薄い。HE 染色。× 1,200。

#### Plate V

写真 25. 第 II, II' 内鼻介の合した部位での正常嗅神経束 (ON)。嗅神経束は密につまっている。HE 染色。× 300。

写真 26. 1% ZnSO<sub>4</sub> 点鼻後 1 日の第 II, II' 内鼻介の合した部位。嗅神経束 (ON) はまだ比較的密につまっている。HE 染色。× 300。

写真 27. 1% ZnSO<sub>4</sub> 点鼻後 2 日の第 II, II' 内鼻介の合した部位。嗅神経束 (ON) には変化が見られ、各神経束間に空隙が存在する。HE 染色。× 300。

写真 28. 1% ZnSO<sub>4</sub> 点鼻後 10 日の第 II, II' 内鼻介の合した部位。嗅神経は変性消失し、ほとんど空隙に変わっている。HE 染色。× 300。

写真 29. 1% ZnSO<sub>4</sub> 点鼻後 12 時間の嗅上皮剥離面。基底膜 (BM) 面での上皮剥離がおり、基底膜下には膠原線維 (CF) が著明に発達し、同心円状の層板構造物 (MS) が認められる。× 9,000。

#### Plate VI

写真 30. 1% ZnSO<sub>4</sub> 点鼻後 12 時間。嗅部固有層の嗅神経束。ほとんどの軸索に変化を認めないが、一部の軸索に明調性変性 (CD), 暗調性変性 (DD) を認める。× 10,200。

写真 31. 1% ZnSO<sub>4</sub> 点鼻後 1 日の剥離嗅上皮。変性

が進み細胞内小器官の同定はできない。× 5,100。

写真 32. 1% ZnSO<sub>4</sub> 点鼻後 1 日の嗅上皮剥離面。嗅上皮は剥離し、基底膜 (BM) が露出している。固有層の破壊が認められる。× 6,000。

写真 33. 1% ZnSO<sub>4</sub> 点鼻後 1 日。嗅部固有層の嗅神経束。明調性変性 (CD), 暗調性変性 (DD) が進行しているが、一部変化を示さない軸索 (矢印) が存在する。× 10,200。

#### Plate VII

写真 34. 1% ZnSO<sub>4</sub> 点鼻後 2 日の嗅上皮剥離面。剥離面は 1 層の扁平細胞 (SC) に被われ、表面と細胞間隙に微絨毛が見られる。× 4,500。

写真 35. 1% ZnSO<sub>4</sub> 点鼻後 3 日の嗅上皮剥離面。2 列の細胞に被われ、表面と細胞間隙には微絨毛が認められる。これらの細胞は電子密度大で暗調である。BM: 基底膜。× 6,000。

写真 36. 1% ZnSO<sub>4</sub> 点鼻後 5 日。もと嗅上皮であった部位における繊毛上皮化生。繊毛と微絨毛が混在している。上皮表面は強い凹凸が認められる。× 5,100。

写真 37. 1% ZnSO<sub>4</sub> 点鼻後 7 日。もと嗅上皮の存在した部位における繊毛上皮化生。繊毛の数は少なく、表面に凹凸が認められる。× 13,600。

#### Plate VIII

写真 38. 1% ZnSO<sub>4</sub> 点鼻後 10 日。軽微な損傷を受けた後の嗅上皮の再生。遊離表面上に突出していない嗅細胞樹状突起 (OD) が見られ、内部には基底小体 (BB) が多数認められる。× 10,500。

写真 39. 1% ZnSO<sub>4</sub> 点鼻後 10 日。軽微な損傷を受けた嗅上皮直下の固有層の嗅神経束。変性した嗅神経束部を埋める Schwann 細胞 (SC) と残存した嗅神経軸索 (ON) が斑になっている。SN: Schwann 細胞の核。× 10,200。

写真 40. 1% ZnSO<sub>4</sub> 点鼻後 20 日。もと嗅上皮のあった部における繊毛上皮化生。杯細胞 (GC) も出現する。× 4,500。

写真 41. 1% ZnSO<sub>4</sub> 点鼻後 80 日。もと嗅上皮のあった部における繊毛上皮化生。繊毛は長く、数が多い。× 7,200。

**Distribution and Fine Structure of the Olfactory Epithelium of the Mouse and its Degeneration and Regeneration Following Intranasal  $ZnSO_4$  Irrigation**—Michihiro Kamide, Department of Otorhinolaryngology, Department of Anatomy, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan. *J. Juzen Med. Soc.*, 89, 1—23 (1980).

**Abstract** The distribution and fine structure of the olfactory epithelium of the mouse and its degeneration and regeneration following nasal irrigation with a 1% aqueous solution of zinc sulfate were studied by light and electron microscopy.

The olfactory region can be distinguished light-microscopically from the respiratory region by the following characteristics: (1) the greater thickness of the mucous layer, (2) the greater thickness of the epithelium, (3) the absence of cilia and goblet cells, and (4) the existence of Bowman's glands in the lamina propria. The transition from the olfactory region to the respiratory region is abrupt. When India ink is infused into the venous system, the olfactory region can be also distinguished macroscopically from the respiratory region which changes in colour from white to black, owing to much India ink in the rich venous plexus. The olfactory epithelium covers the posterosuperior region of both the ethmoturbinates and the nasal septum.

Electron microscopy reveals that several olfactory cell dendrites are surrounded by a supporting cell, located in its deep recesses. The receptor cells are usually insulated from each other in this manner on the epithelial surface.

By zinc sulfate treatment to the olfactory region damage of varying degrees, from the slight damage limited only to the cilia or small superficial layer of the receptor cells in the olfactory epithelium to the severe damage reaching the basal cells of the epithelium, is done. When the slight damage is done, the olfactory epithelium survives. While the whole cell layer of the epithelium including or excluding the basal cells is destroyed, the olfactory epithelium never regenerates. Two days after the treatment, a simple squamous epithelium appears in the denuded area. Three days after, this epithelium differentiates into a thin stratified squamous epithelium, and finally into a ciliated stratified columnal epithelium in five to seven days. Following the degeneration of receptor cells and the metaplasia from the olfactory epithelium to the ciliated respiratory epithelium in the former olfactory region, the olfactory nerve and the Bowman's glands in its lamina propria undergo degeneration to disappear and the bone of the nasal septum and ethmoturbinates increase its thickness with extensive calcification.

