

# マウスの視神経および視交叉における神経線維構築に関する電子顕微鏡的研究

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/2297/8653">http://hdl.handle.net/2297/8653</a>

## マウスの視神経および視交叉における神経線維構築に 関する電子顕微鏡的研究

金沢大学大学院医学研究科解剖学第一講座（主任：本陣良平教授）

坂 戸 俊 一

(昭和52年1月10日受付)

本論文の一部は、昭和51年5月、日本電子顕微鏡学会第32回学術講演会において発表した。

視神経を構成している神経線維の数をかぞえようとする試みは、1876年、Krause<sup>1)</sup>によって、ヒト視神経についてはじめて行なわれた。その後、数多くの試みがなされてきたが、光学顕微鏡（以下「光顕」と略記）の分解能では、視神経に含まれる極めて細い神経線維までを十分にかぞえることはできなかった。たとえば、Brueschら<sup>2)</sup>は33種にのぼる脊椎動物の視神経について、有髄および無髄神経線維の数を計測し報告しているが、最近の電子顕微鏡（以下「電顕」と略記）を用いた計測では、Brueschら<sup>2)</sup>の報じた値が、実際の数よりかなり少ないことが示されている<sup>3)-9)</sup>。特に無髄神経線維に関する報告には、これらの研究者間に齟齬が著しい<sup>3)5)-8)</sup>。しかも哺乳動物に関しては、Brueschら<sup>2)</sup>の報告を含めて、一般にその視神経は、無髄神経線維を含まないとする報告が多い<sup>10)-12)</sup>。元来無髄神経線維は極めて細いうえに、個々の線維が近接して位置する場合、それが十分染色されたとしても、これを光顕下に認知して、その数をかぞえることは、光顕の分解能の限界から考えて、不可能である。したがって、過去の光顕による無髄神経線維に関する報告は、にわかには信じ難い。一方、飛躍的な分解能の改良を実現した電顕の出現によって、哺乳動物の視神経内にも少数ではあるが髄鞘を持たない神経軸索の存在が報告されている<sup>4)9)13)14)</sup>。しかし電顕による観察の場合、試料を広い範囲にわたって検索することは容易でない。視神経の横断面も、その全像を単一の切片で電顕観察することは甚だ困難である。このため過去の報告では、部分的なサンプリングを行なって、視神経の一部について線維数を計測し、面積比に

よって視神経全体の線維数を算出、推測する方法がとられた。しかし、Donovan<sup>12)</sup>、Pottsら<sup>15)</sup>の報告にみられるように、視神経内における神経線維の分布は均一とはいえないので、この方法では、サンプリング誤差を除くことができない。正確な線維数を知るためには、全線維をかぞえることが望ましく、またこれによってのみ視神経の部位による神経線維の質的ならびに量的差異の正確な知見を得ることができる。

今回の研究では、小さな視神経を試料とするために、哺乳動物としては最も小さい部類に属するマウスを実験動物として選び、その視神経の横断面全範囲を電顕で観察し、神経線維の数と直径を計測した。また視神経に続く視交叉およびその近傍の視覚伝導路についても、電顕による定量的検索を試みた。

視交叉より中枢側では、視覚線維は複雑な経路に分かれ、脳内の各部に分布する。これらの経路についての研究は数多く行なわれているが、その複雑さのゆえに、これらの各経路を構成する神経線維の数に触れた研究はほとんどみあたらない。しかし、視覚系の構造と機能を、より正確に理解するためには、その構成線維数を知ることは極めて重要であると思われる。今回は、光による視床下部内分泌活性の調節に重要な役割を果たしていると考えられ、最近注目を集めている網膜視床下部路 (retinohypothalamic projection)<sup>16)17)</sup>と、齧歯類で特に発達している副視索の下束 (inferior fasciculus of the accessory optic system)<sup>18)</sup>の線維構築について研究を行なった。このためには、これらの線維と、これらと近接または混在して走る交叉性および非交叉性視神経線維、Meynert 交連、Gudden

Electron Microscopic Studies on the Nerve Fiber Architectonic in the Optic Nerve and Chiasma of the Mouse. Shun-ichi Sakato, Department of Anatomy (Director: Prof. R. Honjin), School of Medicine, Kanazawa University.

交連, 視交叉上束 (fasciculus suprachiasmaticus)<sup>19)</sup>などを区分せねばならない。この目的を果たすため, 著者は, 両側または一側眼球剔出による視神経線維の変性実験を行ない, これの光顕および電顕検索によって研究を進めた。

### 材料と方法

実験材料として, 純系 KH-1 種成熟雄性マウス (*Mus musculus*) の視神経, 視交叉および視索を用いた。正常マウスのほか, 右側眼球剔出後 1~14日, 30日, 60日および90日, 両側眼球剔出後14日および30日を経過したマウスにつき, 次の術式にしたがって試料の採取を行なった。まずペントバルビタールの腹腔内注射による麻酔を施し, 低温室 (0~5℃) にて, 頭蓋を開き, 頭蓋底に向け pH 7.4, 浸透圧約350m osmol に調製した Dalton<sup>20)</sup>の重クロム酸カリウム-四酸化オスミウム混合固定液を注入, その後直ちに, 両側視神経, 視交叉, 両側視索を視床下部の一部とともに一塊として取り出す。ついで, 取り出した組織塊を同じ固定液中で, 視神経, 視交叉, 視索の各部に分けるが, その際, 視神経端および視索端を斜めに切断することにより, それらの左右上下のオリエンテーションをつけた。分けられた試料は新たに同質の固定液中に投入され, 4℃, 2時間固定, アルコールシリーズにて脱水, プロピレンオキサイドを介して Epon 812 に包埋された。

LKB 4800 ultratome にて, 視神経および視交叉について, その長軸に直角または平行方向に薄切を行なった。視交叉の場合は, 前頭面あるいは水平面にそれぞれ平行な方向に薄切を行なった。いずれの場合でも, まず, 光顕による観察のための厚さ約 1 μm の準超薄切片を作製し, 0.1% トルイジンブルー水溶液で染色した。ついで超薄切片の作製にうつり, 光顕下に銀色を呈する適当な超薄切片を選び, これを支持膜を張った単孔 (φ0.5mm) のグリッドに載せ, 酢酸ウランと鉛の二重染色を施した。電子顕微鏡は日立 HU-12および H-500 型を使用した。

視神経中に存在する神経線維数の計測は, 2例の正常マウスから得られた視神経の横断切片を用い, その横断面の各部を連続視野的に電顕にて写真撮影, 得られた各部の写真をつなぎ合わせて完全な横断面像を作成し, これについて行なった。2例のうちの第1例については, 図1に示したように, 横断面を, 四分円を呈する内・外・背・腹側の4部に分ち, さらに各部を中心部・内側中間部・外側中間部・周辺部に分け, 全体をほぼ同一の面積を持った計16の区画に区分し,

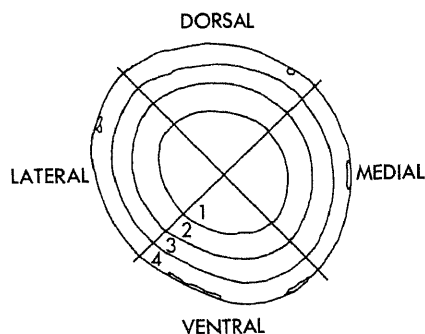


図1 視神経横断面の区画法を示す模式図

垂直方向から各45°傾斜した2本の直交線により, 背側 (dorsal), 腹側 (ventral), 内側 (medial) および外側 (lateral) の4個の四分円に分ける。つぎに3本のほぼ同心性の円弧により, 各四分円をさらに中心部(1), 内側中間部(2), 外側中間部(3)および周辺部(4)に分け, 全体で, ほぼ同一の面積をもつ16の小区画に区分する。

各小区画に含まれる神経線維の数および直径を計測し, その分布を各小区画について比較した。神経線維の直径の測定には, 神経線維の刺激伝導速度が, その神経線維の髄鞘をも含めた全直径に比例するという報告<sup>21) 22)</sup>にもとづき, 髄鞘を含めた線維直径を測定した。楕円形の断面を持つものは, 幾何学的考慮にもとづき, その短径のみを測定した。極めて少数ではあるが, 変形のはなはだしい線維があったが, その場合には最大径と最小径を測定し, その平均値をとった。正常マウス第2例の視神経横断面については, 神経線維数の計測のみを行なった。

視交叉における神経線維の構築については, 視交叉の水平面または前頭面における連続切片中にて, 変性実験後の各種の時期について, 変性神経線維, あるいは正常神経線維を追跡することによって比較検討した。

### 所 見

#### I. 正常視神経中の神経線維総数および線維直径の分布

マウスの視神経は, 眼球後端から視交叉前縁まで長さ約 5.7mm であり, そのうち 2.7mm は眼窩内に, 3.0mm は頭蓋腔内に存する。横断面の形は, 部分によっていくらか異なるが, 円形ないし卵円形で, その直径はおよそ 0.3~0.4mm である。写真1は正常マウス右側視神経横断面の第1例を示す。写真に示された横断面は, 視交叉から眼球へ向って 2.0mm の部位の

断面であり、写真上で、上が背側、下が腹側、右が内側、左が外側である。外周の輪郭はほぼ卵円形を呈し、その長軸の長さは約 $400\mu\text{m}$ 、短軸の長さは約 $360\mu\text{m}$ である。周囲を外側からクモ膜および軟膜によって取りまかれ、その軟膜中には2本の動脈および3本の静脈が見られる。このうち動脈は前大脳動脈より分岐し、視神経に沿って吻側へ走行する。静脈は視交叉周辺の静脈系を介して前下大脳静脈<sup>23)</sup>に合流する。軟膜のすぐ内側には、視神経の全周にわたって、星状膠細胞の細胞体およびその突起による障壁が形成されている。軟膜を構成する結合組織は視神経内部へ進入しない。血管も内部へ進入するのは、周囲の結合組織を伴わない毛細血管のみである。このため、マウスにおいては、他の動物の視神経でみられるような、結合組織による束分離はみられない。なお、網膜中心動脈は、眼球後端にごく近い部分で、視神経の腹側から斜めにその中に進入し、直ちに乳頭部に現われる。写真1に示された断面では、視神経線維束内に126個の細胞の核

が認められ、そのうち83個は稀突起膠細胞の核であり、35個は星状膠細胞の核で、残り8個は毛細血管内皮細胞の核である。視神経内の神経線維は、多数が群をなして星状膠細胞の突起に囲まれているため、横断面を一見すると、星状膠細胞により多数の小束に分けられているようにみえるが、これらの小束の大きさは大小種々であり、断面を連続切片によって追跡して観察すると、小束間の線維の移行も多く、星状膠細胞による束形成は不完全である。

視神経線維の大部分は有髄線維であるが、まれに、それらに混じって髄鞘を持たない軸索の存在が認められる。これらの髄鞘を持たない軸索は、その断面の形態、特に神経細管の存在により、膠細胞の突起と区分鑑別することができる。これらの軸索は、1個あるいは2~3個が集まって、膠細胞の突起の間に存在することが多いが(写真2)、また写真3のように、結合膜を持って膠細胞の突起中に巻き込まれているものもある。これらの髄鞘を持たない軸索の直径は、多くの場

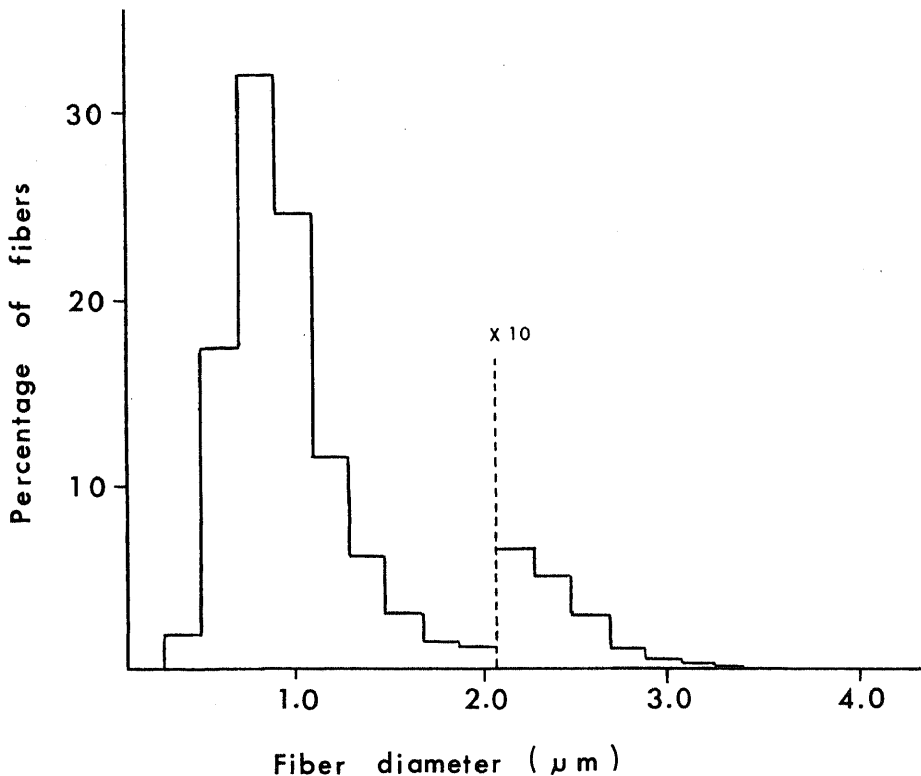


図2 視神経有髄線維の直径の分布を示すヒストグラム  
横軸は線維直径、縦軸は百分率を示す。ただし縦軸のスケールは、 $2.1\mu\text{m}$ 以上の部分では10倍に拡大してある。

合0.2~0.5 $\mu\text{m}$ である。その数は、写真1で807個が数えられ(全視神経線維の約1.2%),部分的な分布の不均一性はあるが、ほぼ全断面中に散在する。視神経横断面の第2例では、切片がやや厚かったため、無髄線維の数の計測は行なわなかった。

有髄神経線維は、写真1で示した第1例では、総数64,746本(全視神経線維の98.8%)が数えられた。そのうち、Ranvier 絞輪部およびその付近の横断面と思われるものは約1,300本(全有髄線維の約2%)であった。視神経の縦断面の電顕所見でみると、一般に有髄線維の軸索は、絞輪部では絞輪間部より径を増大するので、一般に極めて細い無髄線維の横断像から、絞輪部の横断像を区分することができる。なお、第2

例で、有髄線維の総数に関してのみ計測したが、その結果は60,916本であった。

有髄神経線維の直径を、第1例について詳細に計測すると、髄鞘をも含めた線維直径は最小の線維で0.3 $\mu\text{m}$ 、最大の線維で4.2 $\mu\text{m}$ を算した。各々の神経線維をその直径により、0.2 $\mu\text{m}$ ごとの階級に分け、ヒストグラムとしたものが図2である。図に示されたように、分布は単峰性で、0.7~0.9 $\mu\text{m}$ の階級を中心として、それより径の小さい方向へ向かっては、急な傾斜で線維の頻度は減少し、大きい方向へ向かっては、それよりゆるやかに減少する。全線維の直径の平均値は0.96 $\mu\text{m}$ であり、その標準偏差は0.35 $\mu\text{m}$ である。表1に、断面全体、および各区画ごとの線維直径の分布

表1 マウス視神経の横断面各部における有髄神経線維の直径の分布(%),線維数,線維平均直径および標準偏差

線維直径 ( $\mu\text{m}$ )	全断面	中心部	内側中間部	外側中間部	周辺部	背側部	腹側部	内側部	外側部
< 0.5	1.94	3.25	1.57	1.07	1.76	1.36	1.76	2.28	2.41
0.5—0.7	17.33	17.97	17.57	15.23	18.58	16.10	16.79	18.62	17.87
0.7—0.9	32.12	29.22	31.52	34.83	33.27	35.40	34.37	27.47	30.98
0.9—1.1	24.30	22.41	24.74	25.53	24.70	24.76	23.28	25.21	23.91
1.1—1.3	11.19	12.47	10.87	10.98	10.22	10.19	11.34	12.04	11.21
1.3—1.5	6.03	6.65	6.26	5.79	5.35	5.48	5.80	7.03	5.84
1.5—1.7	2.84	3.50	2.83	2.46	2.45	2.45	2.62	3.15	3.16
1.7—1.9	1.42	1.60	1.39	1.32	1.34	1.25	1.44	1.51	1.48
1.9—2.1	1.22	1.28	1.30	1.28	0.99	1.40	1.13	1.11	1.26
2.1—2.3	0.65	0.62	0.79	0.65	0.54	0.76	0.61	0.56	0.70
2.3—2.5	0.50	0.58	0.56	0.44	0.41	0.49	0.45	0.49	0.58
2.5—2.7	0.29	0.31	0.38	0.23	0.22	0.22	0.23	0.33	0.37
2.7—2.9	0.11	0.09	0.13	0.10	0.09	0.08	0.08	0.11	0.14
2.9—3.1	0.04	0.04	0.07	0.07	0.06	0.02	0.07	0.08	0.06
3.1—3.3	0.01	0.005	0.006	0.02	0.007	0.006	0.02	0.01	0.02
3.3—3.5	0.008	—	0.01	0.006	0.01	0.006	—	—	0.01
3.5—3.7	0.002	0.005	—	—	—	—	0.006	—	—
3.7—3.9	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3.9—4.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4.1 $\leq$	0.002	0.005	—	—	—	—	—	0.006	—
有髄神経線維数	64746	17623	16401	16150	14572	16339	16788	15840	15779
線維平均直径( $\mu\text{m}$ )	0.955	0.962	0.962	0.958	0.934	0.949	0.949	0.964	0.958
標準偏差( $\mu\text{m}$ )	0.354	0.369	0.363	0.342	0.337	0.342	0.345	0.361	0.368

(%)、線維数、平均直径およびその標準偏差を示す。各区分間の比較を行なうと、次のことがいえる。まず、中心部においては、周辺部に比して平均直径、標準偏差ともに大である。すなわち、周辺部では線維の直径が比較的均一で、最頻値近くに集まっているのに対し、中心部では  $0.5\ \mu\text{m}$  以下の細い線維や  $1.1\ \mu\text{m}$  以上の太い線維の占める割合が周辺部に比べて大で、直径のばらつきの範囲が大である。つぎに、背側、腹側、内側および外側の各四分円の間の比較をすると、背側と腹側の間および内側と外側の間では、平均直径にはほとんど差が認められなかった（平均値の差の有意性の検定を行なうと、背側と腹側の間では  $t = 0$ 、内側と外側の間では  $t = 1.46$  であった）が、相隣る四分円の間では、外側と内側の四分円における平均直径が、腹側と背側の四分円におけるそれより大きいことが判明した。この差には統計学的に有意の差が認められ、 $t$  の値は、内側と腹側の間で  $3.79$ 、内側と背側の間で  $3.82$ 、外側と腹側の間で  $2.27$ 、外側と背側の間で  $2.27$  であった。

## II. 視交叉における神経線維の構築

視神経は、頭蓋腔内において、その全周を軟膜およびクモ膜に包まれているが、視交叉に近づくにしたがって、これらの膜構造のうち、視神経と視床下部の間を隔てていた部分がなくなり、視神経は視床下部に直接接触するようになる。しかしこの部分においては、視神経から視床下部へ直接進入する神経線維は認められない。

視交叉に達すると、それまで視神経を構成していた神経線維は、つぎの4種の経路をとる線維群に分かれる。1) 視交叉で交叉を行ない対側の視索へ入る線維。2) 非交叉性に同側の視索へ入る線維。3) 視交叉で交叉するが、対側の視索には入らず、中脳の medial terminal nucleus に走るとされている副視索の下束 (inferior fasciculus of the accessory optic system)<sup>18)</sup> を構成する線維。4) 視交叉の尾方端から視床下部に進入し、交叉性または非交叉性に視交叉上核に終る線維。この線維は一般に網膜視床下部路 (retinohypothalamic projection)<sup>16)</sup> と呼ばれている。

網膜由来の上記の諸神経線維群とは別に、視交叉周辺には、これらに接して次のような非網膜由来の神経線維束が走っている。5) Gudden 交連および Meynert 交連。これら両交連は一束となって視交叉の尾方および視索の内側をこれらに沿って走り、その線維の一部は視索中に混入する (写真4, 5)。6) 視交叉上束 (fasciculus suprachiasmaticus)<sup>19)</sup>。この線維束

は第三脳室底と視交叉の間の正中線付近をほぼ矢状方向に走行する (写真6)。

正常ならびに変性実験によって得られた試料の連続切片の光顕検索にもとづき、上記の6種類の線維の経路を追及した。図3はその結果を視交叉部における水平面で示した模式図である。

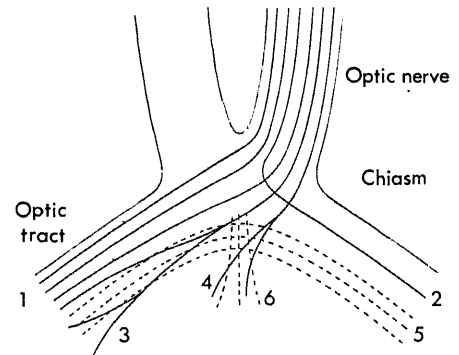


図3 視交叉内および視交叉周辺の神経線維束の経路を水平面に投射して示した模式図

実線は網膜由来の線維の経路を示し、破線は非網膜由来の線維の経路を示す。1は対側の視索へ入る交叉線維、2は同側の視索へ入る非交叉線維、3は交叉したのち副視索の下束を構成する線維、4は網膜視床下部路を構成する線維、5は Gudden および Meynert 交連、6は視交叉上束である。

### 1. 対側視索へ入る交叉線維

変性所見 (写真7~9)、写真7は視交叉の吻側部、8は中間部、9は尾方部の前頭面における断面を示し、いずれも術側から対側へ、変性した神経線維が移行する状態が示されている。この変性所見から明らかなように、マウスの視神経線維の大部分は交叉性であり、はじめ視神経の腹内側に位置した線維は、視交叉の吻側で交叉し、外側および背側に位置した線維は尾方で交叉する。写真7では、視神経の腹内側に位置した線維が交叉を開始したところを示され、写真8では、左右両側の線維が多数の束に分かれて背側から腹側へ向かって互いに縫うように交叉を行ない、対側の未だ交叉を行なっていない線維の腹側に至り、そこで視索に参加する様子が見られる。交叉に際してみられる上記の交叉線維束の個々が含む神経線維の数は、多いものから少ないものまで大きな差を示し、電顕像でこれを検すると、小さな束は約100本の線維から成り、大きな束は1,000本を越える線維を含んでいる。個々

の線維束の境界は明瞭であるが、線維束の間には、それらを隔てる特別な構造は認められない。ときとして、2つの交叉線維束の間に膠細胞の細胞体やその突起が存在することもあるが(写真11)、多くの境界部では、異なる線維束に属する神経線維が、互いにその髄鞘を直接している。写真12では、変性に陥った交叉線維と、正常な交叉線維とが、密接しているのが観察される。

視交叉の尾方部では線維構築は複雑である。写真9にみられるように、視交叉の尾方部では、大部分の線維が交叉を完了し、残余の線維は左右それぞれ内側に移行し、視交叉背側の正中部に中央隆起(median elevation)を形成する(矢印)。この中央隆起を形成する線維を、さらに尾方へ追跡すると、その大部分は交叉して対側の視索へ合流するが、一部の線維は、それらと視交叉本体との間に、Gudden および Meynert 交連の線維が割り込んでくるため、徐々に視交叉の本体からその背側に隔てられる結果となる(図4)。この背側へ隔てられた中央隆起を形成する線維は、対側視索への交叉線維のほか、副視索の下束および網膜視床下部路の線維を含む。Gudden および Meynert 交連によって視交叉本体から隔てられた後の、中央隆起に含まれる対側視索への交叉線維は、交叉した後、Meynert 交連の線維に混じて交連内を尾方へ走るが、その走路中所々で視索の線維に再合流する(図3)。

## 2. 同側視索へ入る非交叉線維

視交叉においては、同側視索へ入る非交叉線維による特殊な線維束の形成は認められない。個々の非交叉線維は、写真10の矢印に示されるように、その走路の途中、単独で交叉線維束から別れ、方向を変えて同側の視索へ向かう。非交叉線維の数を検するため、一侧眼球剔出7日後の術側の視索の横断面を、電顕像につ

き検索したところ、ほぼ全横断面にわたって散在する約200本の変性線維がかぞえられた。

## 3. 副視索の下束(inferior fasciculus of the accessory optic system)

副視索の下束は、中央隆起内を走って対側に交叉し、前記の中央隆起に属する対側視索への交叉線維とともに、Meynert 交連内を尾方へ走り、その後交連から別れ、視床下部の外腹側部を通る下束を形成する。電顕像で下束に属する線維を計測して約50本を算した。

## 4. 網膜視床下部路(retinohypothalamic projection)

中央隆起を構成する線維のうち、副視索の下束が分かれた後、正中付近に残った線維は、さらに尾方へ進み、視床下部に入り、視交叉上核に達する。この線維群は網膜視床下部路(retinohypothalamic projection)と呼ばれ、これに属する線維の数を、この線維束が視交叉を離れて視床下部へ入る部分の横断切片についてかぞえた。ここで、網膜視床下部路に属する線維と、視交叉上束(fasciculus suprachiasmaticus)に属する線維との鑑別が問題となる。写真6にみられるように、視交叉上束は視交叉の背側に接して存在し、また図3でそれぞれ4および6の経路として示されるように、網膜視床下部路と視交叉上束はほぼ同一の方向に走行する。しかし、眼球剔出後、網膜由来の線維は選択的に変性に陥るので、一侧あるいは両側の眼球を剔出後、目を追って変性線維の出現およびその消失を観察することにより、両者の存在部位を識別することができた。写真13は、一侧の眼球を剔出90日後の、視交叉後端からわずかに尾方へ離れた部分の視床下部の前頭断面の電顕像で、破線で囲まれた範囲の線維は、残存眼球から由来する網膜視床下部路に属する線維である。この電顕像についての計測により、約1,200本の線維がかぞえられた。これらの線維の大部分は、直径が $1\mu\text{m}$ 以下である。これに対比して、剔出眼球由来の網膜視床下部路の線維は、すでにその大部分が変性消失している。写真13において、破線で囲まれた範囲より上方にみられる有髄線維の断面は、視交叉上束に属する線維である。

ここに注目すべきことは、視交叉上束に属する線維の髄鞘(写真14)が、網膜視床下部路のそれ(写真15)に比べて、比較的薄くみえることである。そこで、視交叉上束の線維、網膜視床下部路の線維、および視神経の有髄線維について、無作為にそれぞれ300本の線維をとり、電顕像で線維の軸索の直径 $d$ および髄鞘を含めた線維直径 $D$ を計測した。図5はこれらの線維について $d/D$ の値を計算して、線維直径 $D$ に対してプロットしたものである。実線は視交叉上束の線維、破線

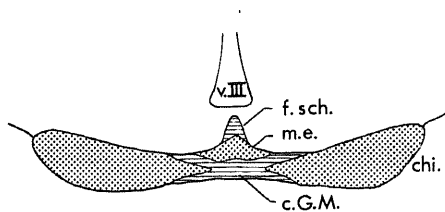


図4 視交叉尾方部の前頭断面を示す模式図

点の打たれた部分は網膜由来の線維、横線の部分は非網膜由来の線維の占める部位を示す。視交叉の中央隆起(m.e.)が、Gudden および Meynert 交連の線維(c.G.M.)により、視交叉本体(chi.)から、その背側へ隔てられたところを示す。v.IIIは第三脳室、f.sch.は視交叉上束を示す。

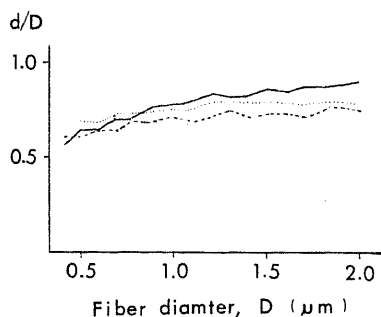


図5 d/DとDの関係を示す図

横軸は髄鞘を含む線維直径D, 縦軸は軸索の直径dと線維直径Dとの比d/Dの値を示す。実線は視交叉上束, 破線は網膜視床下部路, 点線は視神経のそれぞれから無作為に300本の神経線維を抽出し, d/Dを計算し, 各直径Dごとに平均をとり, その値をDに対してプロットしたものである。

は網膜視床下部路の線維, 点線は視神経の線維から得られた値を示す。視神経の線維および網膜視床下部路の線維では, 線維直径に対するd/Dの値の変動が比較的少ないのに比して, 視交叉上束の線維では, 線維直径が大きくなるにつれて, d/Dの値も一方的に大となる。このことは, 視交叉上束に属する線維では, 線維直径の大小にかかわらず, 髄鞘の厚さがほぼ一定であることを示している。

#### 考 按

##### 1. 視神経中の神経線維数および線維直径の分布

正常マウス2例につき, 一本の視神経に含まれる有髄神経線維の数を, その電顕像についてかぞえ, それぞれ64,746本および60,916本という結果を得た。両者の差は約6%であり, 平均をとると62,831本となる。マウス視神経に含まれる神経線維の数に関しては, Gyllenstenら<sup>24)</sup>の黒マウスの光顕所見にもとづく報告があり, それによると, 生後2カ月で43,940本, 4カ月で59,390本, 7カ月では50,740本であったという。彼らの報じた値は, 今回得られた値より少ないが, これは, 実験に使われたマウスの系統が異なることにもよると思われるが, 実験方法の違いを無視することはできない。すなわち, 彼らの実験では, 線維数の計測は光顕写真上で行なわれ, そのため, 細い線維の数え漏れがあるものと考えられる。また彼らは全断面ではなく, 部分的なサンプリングにより線維数の算出を行っており, サンプリング誤差の影響も除外できない。

マウス以外の動物と比較してみると, ラットで117,000本という報告があるが<sup>4)</sup>, これは今回の実験の平均62,831本の1.8倍となる。ラットの視神経の横断面の面積が, マウスのそれの約2倍であることから考えて, 妥当な値であると思われる。しかし, ヒト視神経と比べてみると, その断面積は約10mm<sup>2</sup>で, マウスの視神経の断面積0.12mm<sup>2</sup>に比して, 80倍以上である。にもかかわらず, 線維数は約120万本で<sup>25)</sup>, 僅かに20倍に満たない。視神経線維の平均直径は, 今回の実験のマウスで0.96μmを示し, ヒトでは約1μmで<sup>26)</sup>, 両者の間にはほとんど差を認めないので, 視神経の断面積に対する線維数の比の違いは, ヒトの場合, 視神経中に多量の結合組織を含むことによると考えられる。マウスでは, まったく結合組織を含まない。

哺乳動物の視神経中における無髄神経線維の存在については, 現在のところ否定的な報告が多いが<sup>10)~12)</sup>, これらは主として光顕による検索にもとづくもので, 電顕的には髄鞘を持たない軸索の存在が確認されている<sup>4)9)13)14)</sup>。これらを直ちに無髄神経線維とすることにはなお異論があるが<sup>27)</sup>, 今回, 著者が見出した無髄線維軸索は, 内部に神経細管を含み, 明らかに膠細胞の突起とは異なり, これを鑑別することは可能である。また, これらに有髄線維のRanvier絞輪部の断面とするには余りにも細い。さらに縦断所見で検すると, 視神経内の有髄線維の軸索の直径は, Ranvier絞輪部では絞輪間部より太く, 周囲の膠細胞との位置相関からも, 無髄線維軸索と, 有髄線維のRanvier絞輪部との判別は可能である。ただし, 無髄線維の数は非常に少なく, 全線維数の1.2%に過ぎなかった。

視神経有髄線維の線維直径スペクトラムは, 多くの研究者により, 種々の動物について調べられている<sup>4)~6)8)9)11)~15)24)28)</sup>。それぞれの研究において使用された実験方法が著しく異なるため, これらの結果を直ちに比較することは当を得ないが, この多種多様な動物の種類にかかわらず, 線維直径スペクトラムに大きな相違は認められない。すなわち, いずれにおいても単峰性の分布を示し, その最頻値は, 動物によって多少の違いはあるが, 髄鞘を含む線維直径で測定した場合, ほぼ1μm前後を示している。著者の今回の結果もこの範囲内にある。

視神経の同一横断面内の各部分における, 有髄線維直径のスペクトラムの違いについては, Donovan<sup>12)</sup>が, ネコ視神経の断面を同心円状に区分することにより, 各部分で分布に差があることを見出している。彼女によると, 周辺部では, 中心部に比べ細い線維が多いという。今回の著者の実験では, 彼女の実験より同



心円状の区分が1つ多く、また、サンプリングではなく全線維による分布を検しているが、ほぼ同様の結果が得られた。ただし、今回の実験では、中心部においては、単に平均直径が大きだけでなく、非常に細い線維も多く含まれ、中心部では、相対的に線維の直径のばらつきが大きいという結果が得られた。Donovan<sup>12)</sup>は光顕により検索を行っており、これらごく細い線維については所見が得られなかったものと考えられる。背側、腹側、内側および外側の分割については、最近、網膜を区分するのにこの形の分割が使われ、網膜局所と視神経局所との相関が論ぜられているので<sup>29) 30)</sup>、著者も視神経でこの分割にしたがって視神経の断面を検し、背側および腹側の四分円と、内側および外側の四分円との間に差異の存在の結果を得たが、その意義に関しては明らかでない。

## 2. 視交叉における神経線維の構築

マウスにおいては、視神経線維の大部分は交叉性であり、一部は非交叉である。マウスの視交叉における線維交叉の様式は、カイウサギ<sup>30)</sup>、シロネズミ<sup>31)</sup>の場合と同様、視神経の腹側および内側に位置する線維ほど視交叉の吻側で交叉し、また、交叉線維の流れは背側から腹側へと向かう。マウスにおいては、これら交叉線維の経路はほとんど直線に近く、ヒトなどでみられるように、途中で著明なループをつくる<sup>32)</sup>ことはない。

非交叉で同側の視索へ入る線維は非常に少なく、視神経中の総線維数の約0.3%に過ぎなかった。Guilleryら<sup>33)</sup>は、アルビノ系マウスで、ほぼ同程度の数の非交叉線維をみているが、彼らによると、これら非交叉線維は、同側視索の前下部を局在して走行するという。しかし、今回の観察では、非交叉線維は局在することなく、視索全体に散在するのが認められた。今回の著者の所見は、山鳥ら<sup>31)</sup>のラットにおける知見に一致する。

副視索 (accessory optic system) については、古くから研究されてきたが、最近、いくつかの模式図が発表されている<sup>18) 34) -36)</sup>。一般に副視索はいくつかの神経路と神経核とから成るとされているが、動物の種の違いによる差異が著しく、齧歯類ではよく発達しているのに反し、動物が高等になるにしたがって退化するといわれている<sup>35) 37) -40)</sup>。今回問題となる下束 (inferior fasciculus, あるいは前部副視神経路, anterior accessory optic tract と呼ばれる) はマウス<sup>41)</sup>、ラット<sup>18)</sup>、ウサギ<sup>42)</sup>において視交叉直後で視索から分かれることが報告されている。この線維束は、視交叉の近くではMeynert交連の線維に混じて走行

し、またその走行途中に視索との間で線維のやり取りを行なうため、その経路は判然としない。著者が今回、これが尾方へ走った部位で、一側眼球剔出後に現われる変性線維の数として数えたところでは、50本余りの線維より構成されていることが認められた。

網膜から直接視床下部に至る視神経線維連絡として、網膜視床下部路 (retinohypothalamic projection) が存するか否かは、久しく議論の対象となってきたが<sup>43)</sup>、最近、オートラジオグラフィなどの研究手段を用いて、ラットにおけるその存在が確認されてから<sup>16)</sup>、多種の動物でその存在が肯定されている<sup>17) 44) -52)</sup>。網膜視床下部路は視交叉の正中部尾方端から視床下部へ入り、両側の視交叉上核に達するとされている。Masonら<sup>50)</sup>は、ラットで、コバルト沈澱法を用いて視神経線維を追跡、視交叉上核付近を検索することによって、網膜視床下部路に参加する線維は、視神経線維の0.1%以下であると報告している。今回の著者の電顕による検索では、網膜視床下部路に属する線維は一側で約1,200本を算した。この数は、全視神経線維の数の1.9%に相当する。またこれらは大部分が1  $\mu\text{m}$  以下の細い線維であることが明らかとなった。Masonらの計測は、光顕によるものであり、かなりの数の線維を数え漏らしたものである。

今回の検索において、網膜視床下部路との鑑別が問題となった第三脳室底と視交叉との間を矢状方向に走る非網膜由来の有髄神経線維束は、フクロネズミ<sup>53)</sup>やラット<sup>19)</sup>において、視交叉上束 (fasciculus suprachiasmaticus) と呼ばれた線維束と相同のものと考えられる。この有髄線維束は、視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus)、内側視床前核 (medial preoptic nucleus)、視床前室周核 (preoptic periventricular nucleus) などから起こり、尾方へ走って、一部は交叉性あるいは非交叉性に、Meynert交連に合流するといわれている。今回の電顕検索によって、この線維束に属する有髄神経線維において、線維の直径の大小にかかわらず、その髄鞘の厚さがほぼ一定であるという事象が見出された。すなわち、軸索の直径  $d$  と、髄鞘を含めた線維直径  $D$  との比  $d/D$  を計算すると、線維直径  $D$  が大きくなるにつれて  $d/D$  の値が大となるという結果が得られた。神経系一般を通覧すると、 $D$  と  $d/D$  との間には、特定の相関関係はみられない<sup>54) -56)</sup>。また、理論的には、有髄線維の刺激伝導度は、 $d/D$  が0.6から0.7の間の値をとるとき最大となり、この結果は、生理学的実験値とよく一致する<sup>22) 57)</sup>。今回マウスの視交叉上束の神経線維にみられた、髄鞘の厚さに関する知見は、この上記の一般法則からはずれている。

マウス視交叉上束の上記の知見と類似の結果は、わずかにアオガエルの視神経について得られているにすぎない<sup>58)</sup>。このような構造的特性の生理学的意義に関しては断言を避けたい。

### 結 論

マウス視神経および視交叉の正常試料および眼球剥出による変性実験試料を、光学顕微鏡および電子顕微鏡で検索し、つぎの結果を得た。

1. 正常視神経2例につき、その横断薄切片を作製し、視神経の全像を単一切片で電顕撮影し、つなぎ合わせ写真にもとづいて、その構成全神経線維の数を検した。第1例では、有髄神経線維64,746本、無髄神経線維807本をかぞえ、第2例では有髄神経線維のみを検し60,916本をかぞえた。
2. 第1例につき、有髄神経線維の直径を計測し、そのヒストグラムを作成したところ線維直径は0.3 $\mu$ mから4.2 $\mu$ mの範囲に広がり、径0.7~0.9 $\mu$ mの線維が最も多く、全体として単峰性の分布を示した。
3. 視神経の横断面の中心部と周辺部とで、有髄神経線維直径の分布に差が認められた。周辺部では線維の径が比較的均一で、平均直径は他の部に比べて小さく、これに反し中心部では、直径の平均値が大きく、線維の径のばらつきが大であった。
4. 視交叉において、視神経線維は、対側視索に走る交叉線維、同側視索に走る非交叉線維、副視索の下束 (inferior fasciculus of the accessory optic system) および網膜視床下部路 (retinohypothalamic projection) を構成する線維の4経路に分かれる。
5. 大部分の視神経線維は交叉後、対側の視索へ入る。視神経の腹内側に位置した線維は視交叉の吻側で交叉を行ない、背側および外側に位置した線維は尾方で交叉を行なう。交叉線維は多数の小束に分かれて背側から腹側の方向に進み、未だ交叉を行っていない線維の腹側に視索を形成する。
6. 非交叉で同側視索へ入る線維は極めて少なく、約200本がかぞえられ、これは全視神経線維の約0.3%に相当する。
7. 副視索の下束は、交叉後、視索の内側で独自の線維束を形成して尾方へ向かうが、これに参加する線維は約50本であった。
8. 網膜視床下部路は、正中線付近で視交叉の尾方端を離れて視床下部へ入り、同側および対側の視交叉上核に達する。これに属する有髄線維は、一側約1200本で、線維の直径は大部分が1 $\mu$ m以下であった。

9. 第三脳室底と視交叉の間には、網膜視床下部路の背側に接して、視交叉上束 (fasciculus suprachiasmaticus) が走っているが、この神経線維束に属する有髄線維では、線維の径の大小にかかわらず、その髄鞘の厚さがほぼ一定であった。

稿を終るに臨み、本研究に終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師本陣良平教授に深甚なる謝意を捧げます。

### 文 献

- 1) Krause, W. : Handbuch der menschlichen Anatomie, Bd. 1, Hahn, Hannover, 1876. 文献2)より引用.
- 2) Bruesch, S. R. & Arey, L. B. : J. Comp. Neurol., 77, 631 (1942).
- 3) Maturana, H. R. : Nature, 183, 1406 (1959).
- 4) Forrester, J. & Peters, A. : Nature, 214, 245 (1967).
- 5) Binggeli, R. L. & Paule, W. J. : J. Comp. Neurol., 137, 1 (1969).
- 6) O'Flaherty, J. J. : J. Comp. Neurol., 143, 17 (1971).
- 7) Tapp, R. L. : J. Comp. Neurol., 150, 239 (1973).
- 8) Tapp, R. L. : J. Comp. Neurol., 153, 267 (1974).
- 9) Hughes, A. & Wässle, H. : J. Comp. Neurol., 169, 171 (1976).
- 10) Gyllensten, L. & Malmfors, T. : J. Embryol. exp. Morphol., 11, 255 (1963).
- 11) Ogden, T. E. & Miller, R. F. : Vision Res., 6, 485 (1966).
- 12) Donovan, A. : J. Anat., 101, 1 (1967).
- 13) 由利嘉章 : 日眼会誌, 63, 2673 (1959).
- 14) 山本隆朗 : 日眼会誌, 69, 1527 (1965).
- 15) Potts, A. M., Hodges, D., Shelman, C. B., Fritz, K. J., Levy, N. S. & Mangnall, Y. : Invest. Ophthalmol., 11, 989 (1972).
- 16) Moore, R. Y. & Lenn, N. J. : J. Comp. Neurol., 146, 1 (1972).
- 17) Hendrickson, A. E., Wagoner, N. & Cowan, W. M. : Z. Zellforsch., 135, 1 (1972).
- 18) Hayhow, W. R., Webb, C. & Jervie, A. : J. Comp. Neurol., 115, 187 (1960).
- 19) Tsang, Y. -C. : J. Comp. Neurol., 72, 535

- (1940).
- 20) Dalton, A. J. : *Anat. Rec.*, 121, 281 (1955).
- 21) Rushton, W. A. H. : *J. Physiol.*, 115, 101 (1951).
- 22) Goldman, L. & Albus, J. S. : *Biophys. J.*, 8, 596 (1968).
- 23) 奥村隆彦 : 十全医会誌, 64, 512 (1960).
- 24) Gyllenstein, L., Malmfors, T. & Norrlin-Gretive, M. -L. : *J. Comp. Neurol.*, 128, 413 (1966).
- 25) Potts, A. M., Hodges, D., Shelman, C. B., Fritz, K. J., Levy, N. S. & Mangnall, Y. : *Invest. Ophthalmol.*, 11, 980 (1972).
- 26) Hogan, M. J., Alvarado, J. A. & Weddell, J. E. : *Histology of the Human Eye*, p.587, Philadelphia, Saunders, 1971.
- 27) Cohen, A. I. : *Invest. Ophthalmol.*, 6, 294 (1967).
- 28) Gaze, R. M. & Peters, A. : *Quart. J. exp. Physiol.*, 46, 299 (1961).
- 29) Yamadori, T. : 10th. Internat. Cong. Anat. Kyoto Symp. Nerv. Syst., 39 (1975).
- 30) 大木庸男 : 解剖誌, 43, 255 (1968).
- 31) 山鳥 崇・今村義典・人見正浩 : 弘前医学, 25, 261 (1973).
- 32) Polyak, S. : *The Vertebrate Visual System*, p.323, Chicago, Univ. Chicago 1957.
- 33) Guillery, R. W., Scott, G. L., Cattanaeh, B. M. & Deol, M. S. : *Science*, 179, 1014 (1973).
- 34) Hayhow, W. R. : *J. Comp. Neurol.*, 126, 653 (1966).
- 35) Tigges, J. & Tigges, M. : *J. Comp. Neurol.*, 137, 59 (1969).
- 36) Schober, Von W. : *Anat. Anz.*, 137, 257 (1975).
- 37) Hayhow, W. R. : *J. Comp. Neurol.*, 113, 281 (1959).
- 38) Campos-Ortega, J. A. : *Brain Res.*, 19, 306 (1970).
- 39) Giolli, R. A. : *J. Comp. Neurol.*, 121, 89 (1963).
- 40) Tigges, J. & O'Steen, W. K. : *Brain Res.*, 79, 489 (1974).
- 41) Renzi, De C., Magni, F., Rossi, G. F. & Strata, P. : *Arch. Ital. Biol.*, 97, 156 (1959).
- 42) Giolli, R. A. & Guthrie, M. D. : *J. Comp. Neurol.*, 136, 99 (1969).
- 43) Sousa-Pinto, A. & Castro-Correia, J. : *Exp. Brain Res.*, 11, 515 (1970).
- 44) Moore, R. Y. : *Brain Res.*, 49, 403 (1973).
- 45) Eichler, V. B. & Moore, R. Y. : *Acta Anat.*, 89, 359 (1974).
- 46) Hartwig, H. G. : *Cell Tiss. Res.*, 153, 89 (1974).
- 47) Conrad, C. D. & Stumpf, W. E. : *Cell Tiss. Res.*, 155, 283 (1974).
- 48) Dräger, U. C. : *Brain Res.*, 82, 284 (1974).
- 49) Mason, C. A. : *Brain Res.*, 85, 287 (1975).
- 50) Mason, C. A. & Lincoln, D. W. : *Cell Tiss. Res.*, 168, 117 (1976).
- 51) Bons, N. : *Cell Tiss. Res.*, 168, 343 (1976).
- 52) Wenisch, H. J. C. : *Cell Tiss. Res.*, 167, 547 (1976).
- 53) Loo, Y. T. : *J. Comp. Neurol.*, 52, 1 (1931).
- 54) Friede, R. L. & Samorajski, T. : *J. Comp. Neurol.*, 130, 223 (1967).
- 55) Schnepf, P. & Schnepf, G. : *Z. Zellforsch.*, 119, 99 (1971).
- 56) Waxman, S. G. : *J. Neurol. Sci.*, 26, 395 (1975).
- 57) Smith, R. S. & Koles, Z. J. : *Amer. J. Physiol.*, 219, 1256 (1970).
- 58) Bishop, G. H., Clare, M. H. & Landau, W. M. : *Int. J. Neurosci.*, 2, 69 (1971).

## 写真説明

写真1 正常マウス視神経第1例の横断面像。61枚の電顕写真のつなぎ写真である。上が背側, 下が腹側, 右が内側, 左が外側である。×320。

写真2 膠細胞の突起の間に囲まれた無髄神経軸索(矢印)。×20,000。

写真3 結合膜をもって膠細胞の突起の中に取り込まれた軸索(矢印)。×20,000。

写真4 両側眼球剔出14日後の視索の横断面の光顕像。網膜由来の線維はすべて変性に陥っている。矢印の部

に横断面を示す正常な有髄線維群は、Gudden および Meynert 交連であり、その右の縦断線維群は大脳脚である。×175。

写真5 写真4の枠内を拡大した像。視索との境界部において、正常な Guddn および Meynert 交連の線維の一部が、変性に陥った視索の線維の間に混入している。×600。

写真6 両側眼球剔除14日後の視交叉尾部部の前頭断面の光顕像。網膜由来の視交叉の線維はすべて変性に陥っているが、視交叉上束の線維(矢印の付近)は変性を示さない。×480。

写真7 一側眼球剔除14日後の視交叉吻側部の前頭断面光顕像。視神経の腹内側に位置した線維が交叉を開始している。左側に見える視神経の線維は変性に陥っており、右側は正常である。×60。

写真8 写真7と同じ試料の視交叉中間部前頭断面の光顕像。交叉線維がいくつかの小束に分かれて背側から腹側に向かい交叉を行なっている。対側の未だ交叉していない線維の腹外側に視索が形成されはじめている。×60。

写真9 写真7, 8と同じ試料の視交叉尾部部の前頭断面の光顕像。視交叉における線維交叉はほとんど完了し、残余の線維は、左右それぞれ正中付近に集まり、視交叉背側部に中央隆起を形成している(矢印)。×60。

写真10 正常視交叉の水平断面の光顕像。矢印で示した線維は、同側の交叉線維の束(I)から離れ、方向を

変え、対側からの交叉線維の束(C)に混じて同側視索へと向かう。×800。

写真11 一側眼球剔除8日後の視交叉の前頭断面の電顕像。左右両側からの交叉線維束の間に星状膠細胞および稀突起膠細胞がみられる。右側の線維束は正常、左側の線維束は変性に陥っている。×4000。

写真12 写真11と同じ試料の、視交叉における変性線維束と正常線維束の境界部の電顕像。左の変性線維の髄鞘と右の正常線維の髄鞘とが互いに、介在する組織なしに直接接触している。×25,000。

写真13 一側眼球剔除90日後の試料について、網膜視床下部路の線維束が視交叉から離れ、視床下部へ進入した部分で作製した視床下部の前頭断面のつなぎ合わせ電顕写真。剔除眼球から由来する神経線維は、大部分が変性、消失しており、破線で囲んだ部分に残在眼球から由来する正常な網膜視床下部路の線維の断面がみられる。写真の下方を横に走るのはMeynert 交連で、破線の囲みより上に見える線維は、視交叉上束に属する線維である。×430。

写真14 視交叉上束の神経線維の横断面の電顕像。線維の直径の大小にかかわらず、髄鞘の厚さにはほとんど差異がない。×10,000。

写真15 網膜視床下部路の神経線維の横断面の電顕像。線維の直径が大となるにしたがって、髄鞘の厚さも大となっている。×10,000。

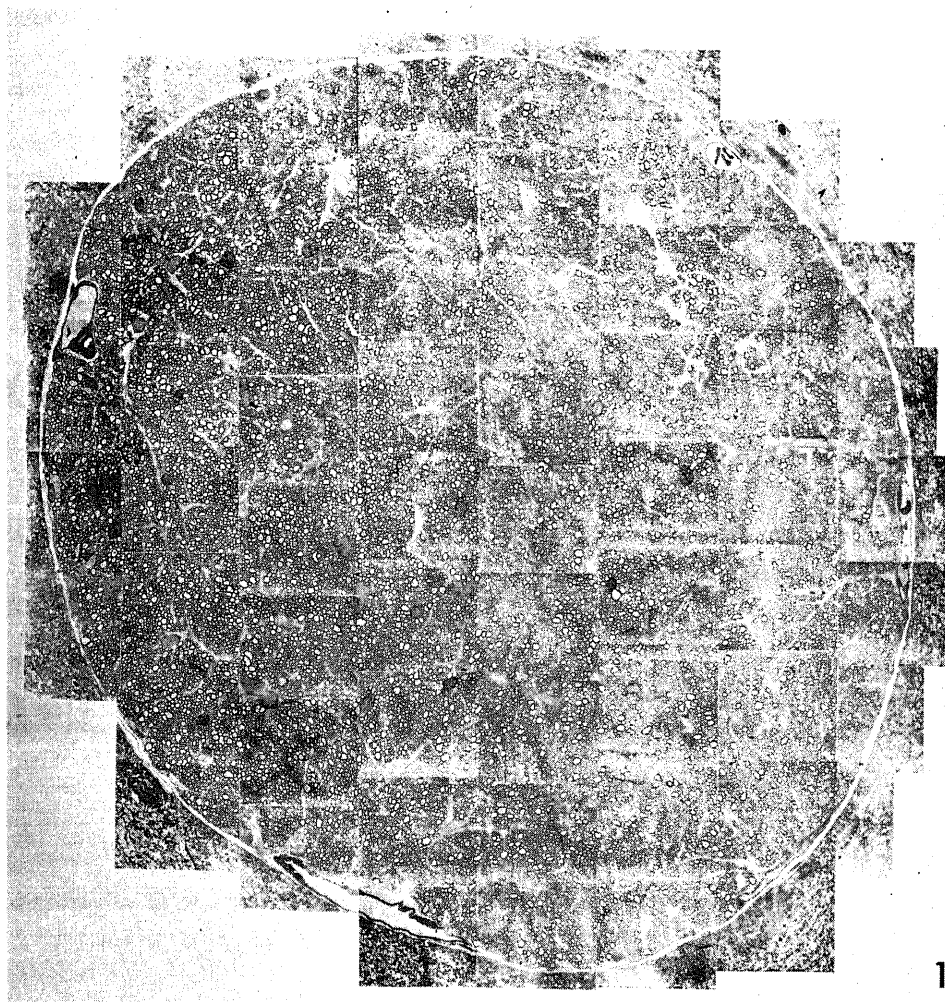
## Abstract

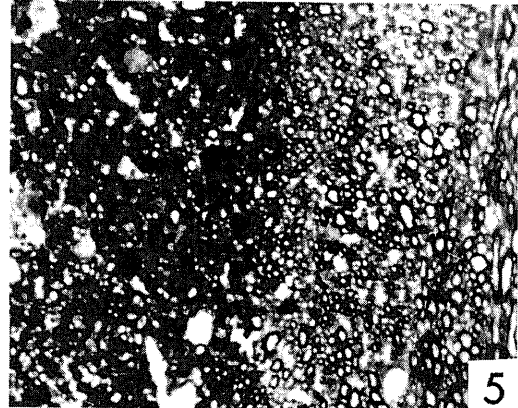
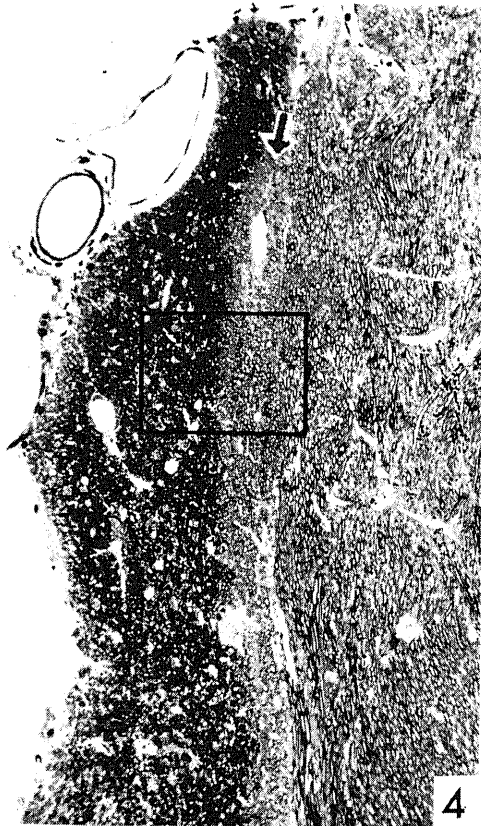
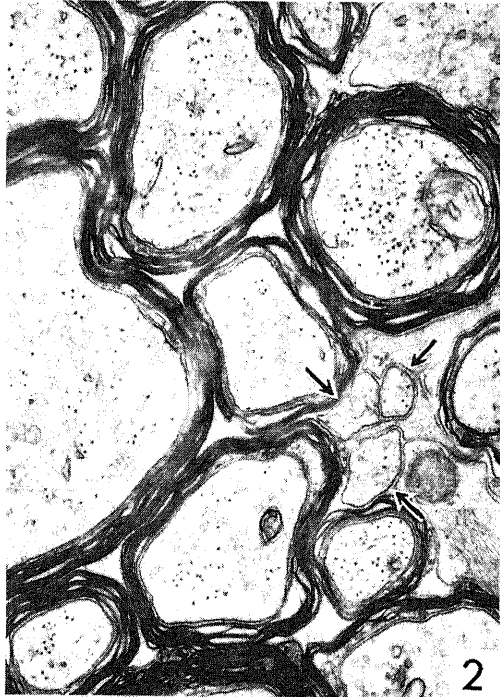
The nerve fiber composition in the optic nerve of the mouse was examined on electron micrographs of whole transverse sections of the optic nerve. The number of myelinated nerve fibers is 64,746. The diameter of the myelinated nerve fibers ranges from 0.3  $\mu\text{m}$  to 4.2  $\mu\text{m}$ , and its mean value is 0.96  $\mu\text{m}$ . The frequency distribution of the fiber diameter is unimodal. As to the distribution of the nerve fibers, there is found a regional heterogeneity of the fiber size. The fiber size is relatively small and uniform in the peripheral region of the nerve, whereas it is dispersed over a fairly wide range in the central region. Unmyelinated nerve fibers having a diameter of about 0.2-0.5  $\mu\text{m}$  are found scattering among the myelinated nerve fibers, and their number is 807.

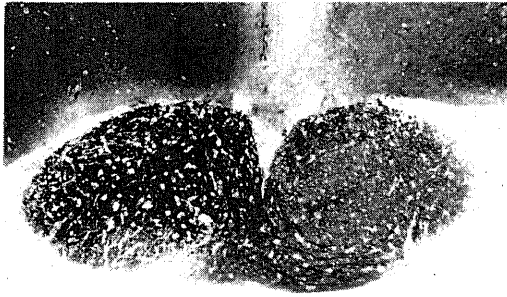
The course of the optic fibers passing through the chiasma was studied in normal materials and in degenerated ones following unilateral or bilateral eye enucleation. The optic fibers take four courses in the chiasma. The majority of the optic fibers decussate and enter the contra-lateral optic tract. Nondecussating fibers entering the ipsilateral optic tract are about 200 in number. About 50 nerve fibers constituting the inferior fasciculus of the accessory optic system leave the chiasma

and run caudally through the ventro-lateral part of the hypothalamus. The nerve fibers of the retinohypothalamic projection leave the caudal edge of the chiasma near the midline and enter the hypothalamus. The number of them is about 1200. This corresponds to 1.8 % of the total optic fibers. The fasciculus suprachiasmaticus runs between the chiasma and the floor of the third ventricle. In the optic fibers, the thickness of the myelin sheath becomes thicker in proportion to the diameter of the fiber, as seen in other parts of the nervous system, while in the fasciculus suprachiasmaticus, the nerve fibers have a uniform thickness of the myelin sheath regardless of the fiber diameter.

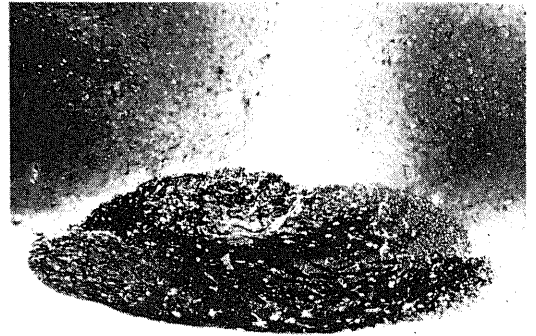
---



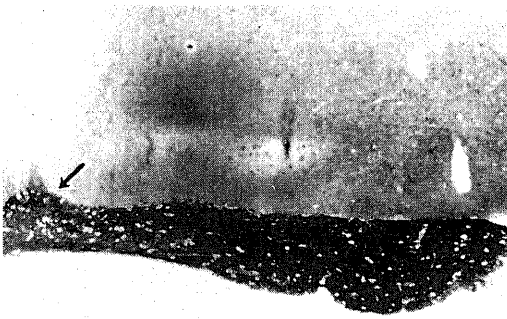




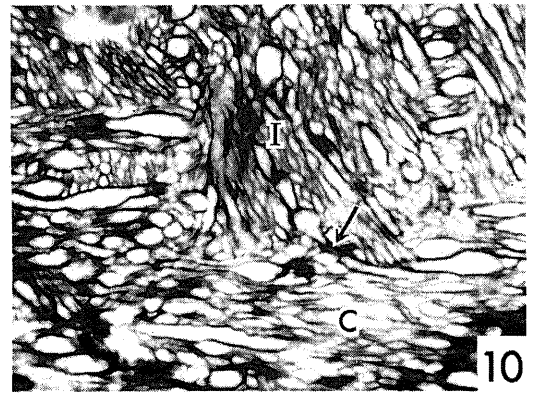
7



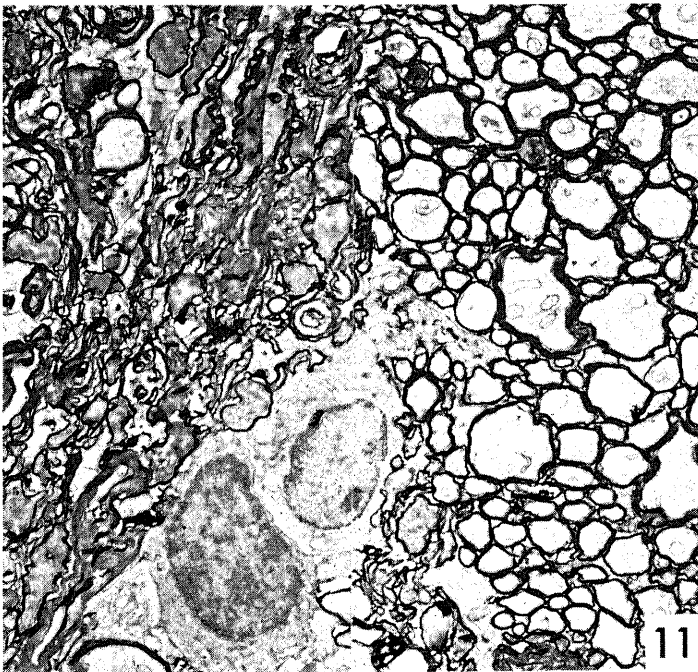
8



9



10

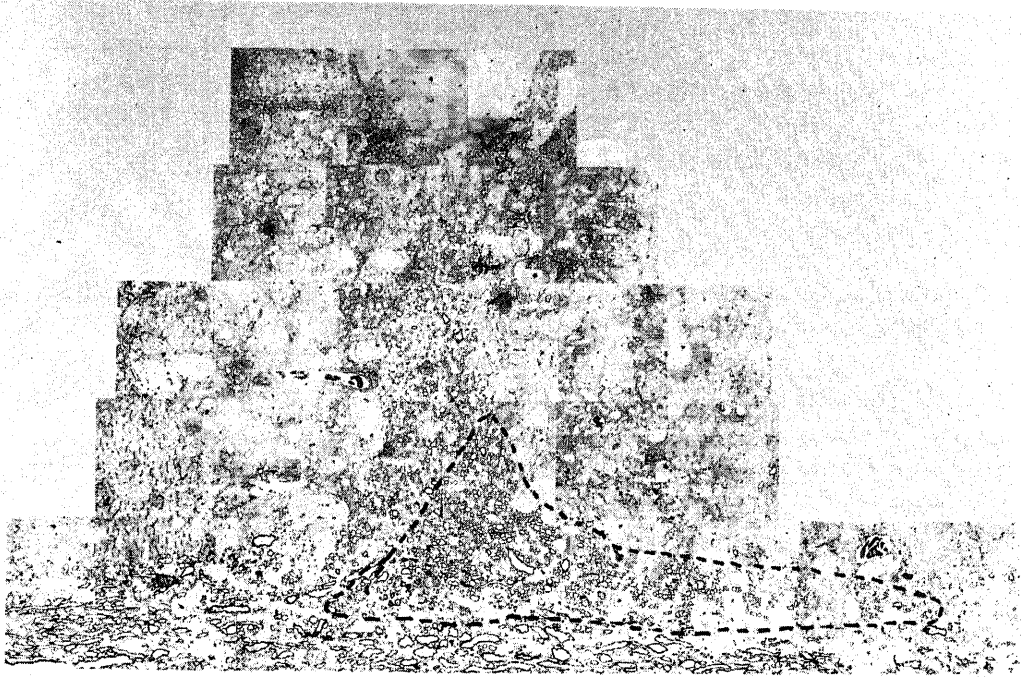


11

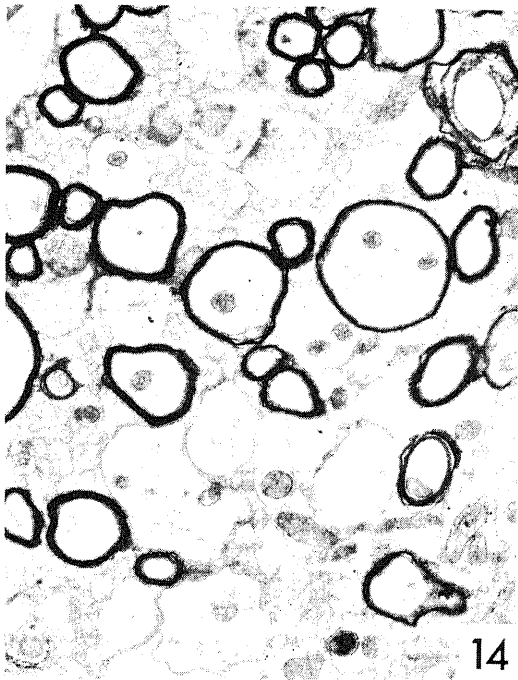


12

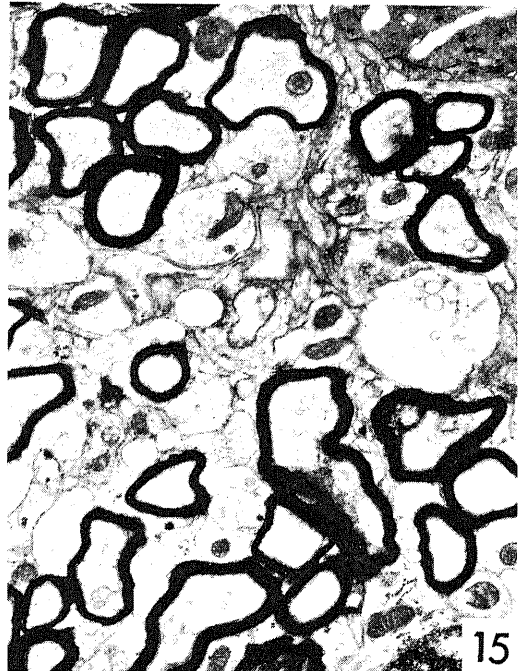




13



14



15