

## 末梢神経縫合術に関する基礎的研究

特に神経結合部における再生初期の Schwann 細胞の役割について

金沢大学大学院医学研究科整形外科講座(主任 高瀬武平教授)

荒川 弥二郎

(昭和41年2月24日受付)

本論文の要旨は昭和40年10月9日第25回中部日本整形外科災害外科学会にて発表した。

末梢神経の変性および再生に関する研究は, Cajal (1928)<sup>5)</sup>, Nageotte (1932)<sup>22)</sup>, Young (1942)<sup>42)</sup>, Guth (1956)<sup>8)</sup> らにより概括綜説されているが, 今日未解決の問題がなお多く残されている。

臨床的に切断された末梢神経を縫合した場合, 通常縫合部には独特の肉芽組織即ち neural scar が形成される。中枢側より発生した再生軸索はこの neural scar を通り, 末梢側断端に到達し終末臓器に再生する。その際再生軸索が如何なる mechanism により目的物に向うかについて, 古来化学的物質によつて神経が牽引されるとする neurotropism 説 (Forssmann 1900<sup>7)</sup>, Cajal 1928<sup>5)</sup>) や, 神経線維における電位差が, その方向づけに影響を与えるとする galvanotropism 説 (Kappers 1917<sup>17)</sup>, Ingvar 1920<sup>16)</sup>) が唱えられていたが, Weiss (1934)<sup>32)</sup> は組織培養によつてこれらの仮説に対し反証を挙げ, 新たに contact guidance 説を主張した。即ち神経線維はその伸び行く基質中に, 何らかの足がかりとなる構造物がなければならぬことを証明した。今日なお neurotropism 説を暗示するような報告もあるが (Sunderland 1953<sup>29)</sup>), 大勢は contact guidance 説が神経線維の進行方向決定の最大因子として認められている。

それでは神経縫合術を施行した場合, 中枢側より発生した再生軸索は neural scar 中の如何なる組織に contact しながらか末梢側断端へ導かれるのであろうか。Denny-Brown (1946)<sup>6)</sup> は neural scar は neural fibroblast (以下「N. F.」と略記) 由来のもので, 再生軸索はこれに導かれると述べているが, 一方 Young (1942)<sup>42)</sup> は neural scar は両断端から発育する Schwann 細胞 (以下「S. C.」と略記) と N. F. とに由来し, 再生軸索の進行には S. C. が重要な役割

を果たすと述べた。かかる意見の相違を生ずる原因は, neural scar を構成する細胞群を in vivo では組織学的に鑑別することが極めて困難なためであろう。これに引きかえ in vitro においては神経組織の培養により生じた細胞を S. C. と N. F. とに容易に鑑別し得ると, Murray, Stout & Bradley (1940)<sup>19)</sup>, Murray & Stout (1942)<sup>20)</sup> らは述べている。

故に著者は変性または再生期にある切断神経の両断端部を培養し, 遊出する細胞群を Murray et al. の判定基準に従つて分類し, その成長様式及び細胞遊出度等を分析することにより, in vivo で neural scar を形成しつつある細胞群の状況を窺い知り得るであろうと考えた。更にまた再生軸索を導くものが S. C. であるとするならば, neural scar 中に S. C. から成る経路が再生軸索の侵入に先行して完成されているものなのか, 或いは両断端間に群在または散在性に遊出している S. C. が再生軸索の到達により再編成されて, 軸索の周囲に tube を形成するものなのかについての疑問を, 解明する上にも手がかりを得るであろうと考えた。

以上より著者はラット脛骨神経を用い, 切断後の両断端側神経片を経時的に培養観察すると共に, 一方 in vivo における変性及び再生の推移について組織学的に観察し, 両実験を比較検討することによつて, 神経縫合部に生ずる neural scar 中の S. C. が神経再生時に演ずる役割とその重要性を確認した。

## 〔1〕末梢神経片の組織培養に関する実験

## 1. 研究方法

## 1) 実験材料

幼若ラット (生後2週間前後) を使用し, ペントサ

Experimental Studies on the Peripheral Nerve Suture—The Part of Schwann Cells in Neural Scar. Yajiro Arakawa, Department of Orthopaedic Surgery (Director: Prof. B. Takase), School of Medicine, Kanazawa University.

ール麻酔のもとに無菌的に大腿中央部で坐骨神経を露出し、脛骨神経をその分岐部より約 5 mm 末梢側で切断した。この結果両断端側は収縮し約 3 mm の間隙を生じたが、特別の操作を施さず創部を閉鎖した。術後1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14日目に無菌的に両断端間の架橋部より中枢側及び末梢側を剝離し、架橋組織を除いて約 5 mm 宛剔出し、生理的食塩水に浸し実験材料に供した。なお比較対照のために正常神経をも培養に供した。

## 2) 実験方法

上記の神経片周囲に付着する脂肪、筋組織等を可及的に除去し、薄刃のカミソリ刃で約 1 mm<sup>3</sup> の大きさに細切した。短冊形薄片ガラス面上 (10×30 mm) に血漿塊 (雄若鶏へパリン加血漿を各 1 滴宛) の薄膜を作り基質とした。この短冊面上に上記神経片を 2 個宛載せ、組織片の定着を待つて角型小培養瓶に入れ、液性培地 (Morgan, Morton & Parker 199液80%に仔牛血清20%の割合に混合, pH 7.2~7.6) を各 1.5cc 宛入れ 37°C の孵卵器で静置培養した。

以上につき24時間毎に倒立顕微鏡で細胞遊出状態を観察しつつ培養を続け、4日目に短冊をとり出しメタ

ノール固定後、Jacobson 染色を施した。

## 2. 研究成績

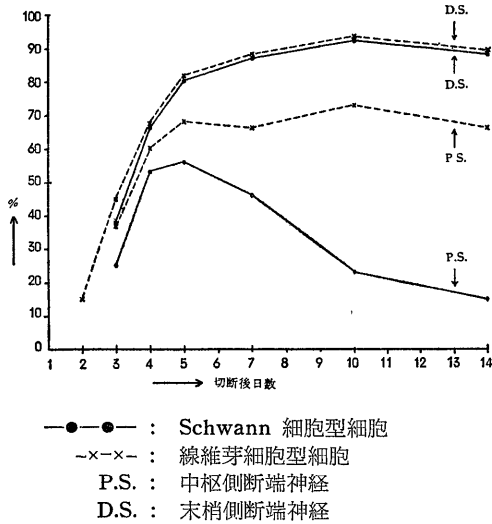
培養期間中24時間毎に倒立顕微鏡で個々の神経片を検し、細胞遊出を認めた時を初発期とし、切断後各期の中枢側断端神経及び末梢側断端神経についてその平均値を算出し、これを各神経の培養時における細胞遊出までの平均潜伏期とした。これによると表1に示す如く、正常神経、切断後1日の両断端側神経及び切断後2日の中枢側断端神経の全移植片には、培養4日間で細胞遊出の徴候なく、試みに培養を継続したが何ら細胞遊出を認めなかった。しかし中枢側では切断後3日以降の神経片、末梢側では切断後2日以降の神経片から約1~2日の潜伏期後、移植片周辺に細胞が現われ始める。このような各平均潜伏期の後に細胞遊出を認めた神経片を培養4日目に染色すると、後述する如き主として Schwann 細胞型の形態を有する細胞 (以下「S. 型細胞」と略記) と線維芽細胞型の形態を有する細胞 (Fibroblast-like cell. 以下「F.L. 細胞」と略記) が観察される。これら細胞遊出を認めた神経片の中で、S. 型細胞のみが単独に遊出する神経片はなく、S. 型細胞の遊出を認める神経片には必ず F.L. 細

表1 末梢神経片の培養成績

神経の状態 及び 使用部位	培養 神経 片数	S 出 せ る 細 神 經 片 遊 出 数	S 遊 出 率 (%)	F 出 せ る 細 神 經 片 遊 出 数	F 遊 出 率 (%)	細 始 均 潜 遊 出 の 期 開 平 (日)	S 型 細 胞 ま た は 紐 状 合 胞 体	F L 細 胞
正 常 神 經	50	0	0	0	0			
切断後1日 中枢側	30	0	0	0	0			
“ 末梢側	40	0	0	0	0			
切断後2日 中枢側	30	0	0	0	0			
“ 末梢側	40	0	0	6	15.0	2.2	—	±~+
切断後3日 中枢側	32	8	25.0	12	37.5	2.0	±	+
“ 末梢側	40	15	37.5	18	45.0	1.8	±	+
切断後4日 中枢側	30	16	53.3	18	60.0	1.6	+	+
“ 末梢側	42	28	66.7	28	66.7	1.4	+	+
切断後5日 中枢側	32	18	56.3	22	68.8	1.2	++	++
“ 末梢側	40	32	80.0	32	80.0	1.2	++	++
切断後7日 中枢側	30	14	46.7	20	66.7	1.3	+	++~++
“ 末梢側	46	40	87.0	40	87.0	1.2	++	++
切断後10日 中枢側	30	7	23.4	22	73.3	1.2	±	++~++
“ 末梢側	50	46	92.0	46	92.0	1.3	++	++
切断後14日 中枢側	30	5	15.0	20	66.7	1.3	±	++~++
“ 末梢側	48	46	88.5	46	88.5	1.2	++	++

註 ++: 極めて多数みられるもの。+: 中等度にみられるもの。  
±: 少数みられるもの。—: 全くみられないもの。

表2 細胞遊出度の比較



胞の遊出を随伴していた。しかし F.L. 細胞については必ずしも S. 型細胞と共に遊出するとは限らず、切断後 2 日の末梢側断端神経片の中で細胞遊出を認めた神経片には S. 型細胞の遊出はなくすべて F.L. 細胞のみであり、これと同様な現象が中枢側では切断後 3 日以降各期の神経片の一部に、末梢側でも切断後 3 日の神経片の一部に観察された。

そこで切断後各期中枢側断端神経及び末梢側断端神経について、S. 型細胞の遊出細胞数の多寡に拘らず S. 型細胞を認める神経片数の百分率を求め、これを切断後各期における各神経の S. 型細胞遊出率とした。F.L. 細胞についても同様な百分率を求め F.L. 細胞遊出率とした。表 1 及び表 2 によると S. 型細胞遊出率は中枢側断端神経では切断後 3 日には 25% であるが、切断後 4 日では約 30% の増加がみられ、切断後 5 日にかけてほぼ同じ遊出率を維持するが、以後漸進的に減少の傾向があり、切断後 14 日では 15% の遊出率を示すにすぎない。末梢側断端神経では切断後 3 日で 37% を示し、以後増加の経過を辿り、切断後 7 日以降のものではほぼ 90% 内外の遊出率を維持する。切断後 3 日以降各期中枢側断端神経の S. 型細胞遊出率と末梢側断端神経のそれとを比較すると、いずれの時期においても、末梢側断端神経の方が中枢側断端神経よりも高率を示している。

一方 F.L. 細胞遊出率は、中枢側では切断後 3 日以降各期の神経、及び末梢側では切断後 3 日の神経において、S. 型細胞遊出率より高率を示すが、特に切断後 10 日、14 日の中枢側断端神経において両者の格差は著明である。しかし切断後 4 日以降の末梢側断端神経で

は、両者の細胞遊出率は同値である。なお切断後 3 日以降各期における F.L. 細胞遊出率を、中枢側断端神経と末梢側断端神経で比較すると、S. 型細胞遊出率と同じくいずれの時期においても末梢側の方が高率を示している。

個々の神経片から遊出する細胞数の一般的傾向について述べるならば、切断後 2 日の末梢側断端神経片では、F.L. 細胞のみ現われるがその数は少なく (図 1-1)、切断後 3 日の両断端側断端神経片では、F.L. 細胞は比較的多くなるが、S. 型細胞は非常に少ない (図 1-2)。しかし切断後 4 日の両断端側断端神経片では、次第に両者の細胞とも多数みられようになるが、特に切断後 3 日の神経片に比べ S. 型細胞の遊出数がかなり増加する (図 1-3)。切断後 5 日になると、両断端側断端神経片から遊出する S. 型細胞及び F.L. 細胞共に著明な増加を示すようになる (図 1-4)。切断後 7 日以降になると、中枢側断端神経片から遊出する S. 型細胞数は次第に減少してくるが、F.L. 細胞には著明な減少はなくなかなり多数遊出する。一方末梢側断端神経片では切断後 7 日以後に及んでも、S. 型細胞数は減少することなく、F.L. 細胞と共にその数は相変らず多い。

細胞遊出率は細胞遊出を認めた神経片数の百分率であるから、この増減をもつて遊出細胞数の増減を評価することはできないが、細胞遊出率と上記した如き個々の神経片から遊出する細胞数の一般的傾向とを比較する時、S. 型細胞と F.L. 細胞の各々について、遊出率が高い神経ほどその神経の各神経片から遊出する細胞数は多い、という相関々係が認められた。

#### 培養細胞の特徴

**Schwann 細胞型細胞:** 遊出する細胞は多くの場合、その長軸を移植片の周縁に直角に向けて、即ち移植片を中心として放射状に発育する (図 1-2, 1-3, 1-4)。

1 個の標準型 S. 型細胞は F.L. 細胞と比較する時、小型の紡錘形細胞で細胞形質が緻密であり、核・原形質比が小さく核の部分が膨隆した形態を呈している。このほぼ原形質を満たす短楕円形ないし長楕円形核は、円形の 1~3 個主として 2 個の核小体を有している。胞体の形は核を容れている部分で最も幅が広く、両側へとなだらかに細くなり先端部で剣状に細くなり一般に双極性を呈するが、時には二叉状に分れたりするものもある (図 1-6)。

S. 型細胞の最も著しい特徴は縦にリボン状に配列し所謂紐状合胞体を形成することで、これら相前後する細胞間には光学顕微鏡の限界で間隙を認めることができない (図 1-2, ~, 1-7)。この紐状合胞体は S. 型細胞

胞の遊出を認めた神経片のすべてに観察された。

これら S. 型細胞の中には、しばしば 2 個の細胞核が原形質の長軸に垂直に相接触した外観を呈し核分裂の横裂像を思わせるものや (図1—6)、時には非常に稀ではあるが、2 個の細胞核が横に平行に並び核分裂の縦裂像の如き様相を呈するものも観察された (図1—7)。しかし有糸分裂の典型的な像は全く見当らなかつた。

線維芽細胞型細胞: F.L. 細胞と看做される細胞は核・原形質比が大きく、卵円形ないし円形の核を有している。核は常に細胞直径よりも相当小さいが、S. 型細胞核よりは大きい。核小体数は 1~7 個と変異の幅が広く、形も円形・楕円形・桿状・鉤状等種々である。細胞形質は豊富であるが形態は不定であり、中には大小の空胞が観察されるものもある。個々の細胞は所謂合胞体を形成せず、不定数の原形質突起を出し網工を形成する (図1—1, ~, 1—8)。なおこれら F.L. 細胞の中にはしばしば有糸核分裂像が観察された。

以上の両者の細胞共に Jacobson 染色で核は紅紫色に原形質は淡紫色に染色されるが、一般に F.L. 細胞では淡染するのに反し、S. 型細胞は核・原形質共にこれらの色素に濃染する傾向が認められた。

## 考 察

in vitro における末梢神経の S.C. に関する記載は Harrison (1907)<sup>9)</sup> が蛙神経原基を培養して以来、Ingebrigtsen (1916)<sup>15)</sup>, Murray et al. (1940)<sup>19)</sup>, Murray & Stout (1942)<sup>20)</sup>, Abercrombie & Johnson (1942)<sup>1)</sup>, Weiss (1944)<sup>38)</sup>, Weiss & Wang (1945)<sup>39)</sup>, Abercrombie et al. (1949)<sup>8)</sup>, 1959<sup>4)</sup> らの研究にみられるが、いずれも coverslip 法と各種の基質または培養液の組合せによるものである。著者は鶏血漿を基質として短冊形薄片ガラス面上に神経片を包埋し、合成培養液 (No. 199) と仔牛血清とからなる液性培地を用い、小培養瓶中で静置培養を行なった。本法は上記研究者が行なった方法に比べると、操作が容易簡便である上に培養液が入手しやすく、培養の継続も容易であり、且つ後述する如く S.C. と判定された細胞の特徴的な発育様式を充分發揮し得る長所があると思われる。

Murray et al. (1940)<sup>19)</sup> は組織培養におけるラッテ坐骨神経の S.C. の標準的な形態学的特徴を報告しているが、N.F. とは核・原形質比及び核小体数によつただけでも、しばしば区別し得ると述べている。Abercrombie & Johnson (1942)<sup>1)</sup> は S.C. の同定に関して、「大多数の S.C. を N.F. と鑑別するのは容

易であり、形が非常に延長した N.F. との鑑別に困難はあつても、かかる疑わしい細胞は非常に少ない。所が切断後の変性期間の長い神経片を培養した時には、典型的な S.C. と N.F. との他に両者の性質を有する細胞が多数みられる。」と述べている。また Weiss (1944)<sup>38)</sup> は血漿塊を用いた時には、遊出する S.C. と N.F. の形態に殆んど曖昧な点がなく区別し得ると述べている。著者が培養実験で S. 型細胞 (図1—2, ~, 1—7) 及び F.L. 細胞 (図1—1, ~, 1—8) として示した細胞は、諸家の述べている S.C. 及び N.F. の形態学的特徴を具備することから、各々 S.C. 及び N.F. とすることが妥当であると思われる。

また著者の培養方法において S. 型細胞は特有な紐状合胞体となつて成長することが示されたが、これは Ingebrigtsen (1916)<sup>15)</sup> が組織培養で初めて観察して以来、異なる培養方法と種々の動物及び人の末梢神経において、多くの研究者により報告されている。これらのことより in vitro では、変性初期或いは再生初期の神経から遊出する細胞群を S.C. と N.F. とに容易に区別することが可能であり、また S.C. は特徴的な発育様式、即ち紐状合胞体を形成しつつ発育することを知つた。

著者は正常神経片から S. 型細胞の遊出を観察することができなかつたが、これは Ingebrigtsen (1916)<sup>15)</sup>, Abercrombie & Johnson (1942)<sup>1)</sup> の所見と一致する。しかし Ingebrigtsen (1916)<sup>15)</sup> は切断後 5 日以降の末梢側神経片、Abercrombie & Johnson (1942)<sup>1)</sup> は切断後 2 日以降の両断端側神経片から S.C. の遊出を認め、著者の培養結果では切断後 3 日以降の両断端側神経片からこれを認めた。かかる所見の異なる原因は添加した培養液によるものと推察される。いずれにしても Nageotte (1910)<sup>21)</sup> が報告した如く、Waller 変性の第 1 段階には S.C. が増殖しないことは確実であり、生体内でも切断後 4 日より S.C. の増殖が始まることから (Cajal 1928<sup>5)</sup>, Abercrombie & Johnson 1946<sup>2)</sup>), S.C. は軸索と髄鞘の変性が生ずる一定期間、非活動的であり増殖し得ないものと推断される。

著者の培養実験では表 1 及び表 2 に示した如く、切断後 3 日の両断端側神経片より遊出し始めた S. 型細胞は、切断後 5 日のものに及ぶに従い増加の経過を辿り、末梢側では以後更に増加するのに反し、中枢側ではかなりの減少を示した。後述する実験 (2) — B) の所見から、次のような可能性は充分に考えられる。即ち培養に供した切断後 4 日以降の中枢側断端神経の Schwann tube は再生軸索によりほぼ完全に満たさ

れており(図 2B—3, 2B—4), 切断後 5 日に neural scar に侵入した再生軸索は切断後 10 日に前後して末梢側断端神経に達し, 末梢側断端神経の Schwann tube 中を進行しているということである(図 2B—9, 2B—11). Abercrombie et al. (1949)<sup>3)</sup> は部分的に再支配を受けた末梢神経片を培養し, これは再支配を受けていないものよりも S.C. の増殖がかなり減ずることを報告し, この理由として S.C. と再生軸索との間に specific adhesion が生じ, これが S.C. の移住を抑制するものであるとし, 更にこれは単なる adhesion によつて抑制されるものではなく, myelination の開始と関連があると推定している. Young (1942)<sup>42)</sup> は末梢側断端部における myelination は再生軸索が S.C. に定着後約 8 日目に始まり, それは末梢側に及ぶに従い再生軸索径の増大速度が遅くなる故, 遠心性に遅れてくると述べている. しかし中枢側断端部の逆行性変性を生じた領域における myelination の開始期については記載していない. 再生軸索が S.C. に定着してから myelination が開始されるまでの期間は, この領域においては末梢側断端部におけるよりも早いと考えられる. 何故なら両断端間隙の neural scar を通過し末梢側断端神経の Schwann tube に侵入した再生軸索は, neural scar の領域において圧縮されるために, その径の増大が抑制されるが(Weiss & Taylor 1944<sup>38)</sup>), 中枢側断端部の再生軸索はこの影響を受けないからである. このように神経再生時の S.C. の増殖または移住に関する問題は, myelination の開始期と関連があると推定されるが, しかし末梢神経には無髄神経も含まれていることから, myelination というよりも S.C. に付着した再生軸索の maturation (Weddell 1942<sup>31)</sup>, Young 1942<sup>42)</sup> の程度により, S.C. の増殖或いは移住は影響されると表現した方が適切であろうかと思われる.

なお F.L. 細胞の遊出度は S. 型細胞と異なり再支配に影響されないように思われるが, この所見については Abercrombie et al. (1949)<sup>3)</sup> も同様のことを述べている.

Waller 変性時の S.C. 増殖について, Cajal (1928)<sup>5)</sup>, Young (1942)<sup>42)</sup>, Rexed & Fredriksson (1956)<sup>27)</sup>, 竹内 (1956)<sup>30)</sup>, Abercrombie et al. (1959)<sup>4)</sup> は有糸分裂によると述べ, in vitro でも Weiss & Wang (1945)<sup>39)</sup> はこれを観察したと報告している. しかしこの有糸分裂像を実際に写真で示しているものは誰もいない. 一方 Masson (1932)<sup>18)</sup> は神経鞘腫の発生様式として S.C. の無糸分裂が盛んに行なわれる結果, 特徴的な核の配列を示すと考え, Murray et

al. (1940<sup>19)</sup>, 1942<sup>20)</sup> もまた培養条件下では無糸分裂の可能性を否定できないと述べていることは注目に値する. 著者は有糸分裂と断定できる S. 型細胞の分裂像を見出し得なかつたが, しばしば横裂像の如き外観を呈するものや(図 1—6), 稀に縦裂像の如き様相を呈するものも観察した(図 1—7). Murray et al (1940<sup>19)</sup>, 1942<sup>20)</sup> はかかる像をみて有糸分裂像であろうとしている. しかし S.C. は活潑なアメーバ運動を行ない(Harrison 1924<sup>11)</sup>, Speidel 1933<sup>28)</sup>, Nakai 1956<sup>23)</sup>), 約 4~18分に 1 回の割合で収縮することから(Pomerat 1959<sup>26)</sup>), これらの像はこの運動性によつて 2 個の細胞核が相接触した状態を示したものと解される. いずれにしろ S.C. の分裂方法が如何なるものかは今後残された課題である.

## (2) 末梢神経切断々端間の再生に関する実験

A) neural scar 構成細胞の態度に関する組織学的検索

### 1. 研究方法

#### 1) 実験材料

実験〔1〕と同じ処置を幼若ラット脛骨神経に施し, 術後 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14 日目に神経切断部を並列する腓骨神経を含めて周辺部軟部組織と共に剔出し, 直ちに次記固定液に投入した.

#### 2) 実験方法

固定・包埋: 80% アルコール 18 cc, フォルマリン 1 cc, 氷醋酸 1 cc の混合液中に被検材料 1 個宛入れ, 室温で 2 日間固定後パラフィン包埋し, 切片を作製した. この際両断端間隙に構築される組織について神経幹に平行な縦走方向の態度を検索するために, 4~6 μ の縦断切片とした.

染色: ヘマトキシリン・エオジン染色, Van Gieson 染色及び Masson's trichrome 染色を施した.

### 2. 研究成績

切断後 2~4 日: 切断後 2 日の両断端間隙には, フィブリン様物質と円形細胞主として組織球の浸潤とがみられる. 両断端を連結しているフィブリン様物質は, 腓骨神経を支持側としている側の極く狭い範囲では比較的明瞭な縦走方向の線状構造を示すが, これ以外の領域では網状構造を呈している. これらフィブリン様構造物の間隙の至る所に円形細胞がみられ, 特に末梢側断端辺縁に多く, また線状構造部よりも網状構造部に多い(図 2A—1).

切断後 3 日になると, 両断端辺縁近傍のフィブリン様物質の網状構造はほぼ縦走方向を示す線状構造に転ずる傾向がみられる. 両断端近傍のこれらの構造物に

沿つて、極く少数の主としてほぼ円形ないし不定形の核を有する紡錘形または不定形細胞と、稀にはほぼ楕円形の核を有する紡錘形細胞が点在しているのが認められる。なおこれらの遊出細胞及びファイブリン様構造物の間には多数の円形細胞浸潤を認める(図2A-2)。

切断後4日では、両断端から間隙へ遊出する細胞は増加し、特に中枢側断端近傍よりも末梢側断端近傍に著明であり比較的密な細胞増生が認められる。これらの細胞増生はほぼ楕円形の核を有する紡錘形細胞と、ほぼ円形ないし不定形の核を有する紡錘形または不定形細胞とからなり、一般に前者の細胞は両側へとただらかに細くなり、相隣れる細胞と連絡しつつこれらが相互に平行して、両断端間隙中心に向いほぼ規則性に配列する傾向があるが、後者の細胞にはこの傾向がなく、不規則性に散在または群在する。両断端間隙の中央部よりもやや中枢側に偏した領域では、未だ細胞増生は非常に少なくファイブリン様物質の網状構造が認められる。なお両断端側周囲の Epineurium 外側部にもまた、紡錘形細胞または不定形細胞の増生がみられる(図2A-3, 2A-4)。

切断後5~7日: 切断後5日になると、両断端間隙における細胞増生の程度及び範囲は前日の所見よりも増大し、これらの増生細胞により間隙は全体的に密に充填される。増生細胞は紡錘形細胞に富み、ほぼ楕円形の核は丁度魚群様外観を呈している。精検するとこれらの細胞形質は両側へとただらかに細くなり相隣れる細胞と紐状に連絡しつつ直線状に、時には波状を呈してほぼ平行に両断端より間隙の中央部に向つて走行している。両断端間隙のほぼ中枢側1/3に偏した領域、即ち両断端側より遊出する細胞の合流点と考えられる部位では、これら紐状に連なる細胞配列は漸次相繼れて波状を呈する傾向が強くなり、所によつては渦巻状を呈している。しかし腓骨神経に偏する側の極く狭い範囲では、両断端間隙を通じて紐状に連なる細胞は概して直線状をなして互に平行に縦走しているのが認められる。これら紐状に連なる細胞の核は一般に細く、長楕円形を呈するもの、1極または両極共に尖つたもの、比較的幅の広い楕円形を呈するもの等が交錯している。核小体数は通常1~2個みられる。なおこれらの細胞間隙にはほぼ円形ないし不定形の核を有する紡錘形または不定形細胞が不規則性に多数散在或いは群在し、就中両断端間隙のほぼ中枢側1/3に偏した領域に群在する傾向が認められる。これらの細胞核は1~5個の核小体を含んでいる。円形細胞もまたみられるが、前日の所見に比べると減少の傾向がみられる。なお両断端間隙の最外層に相当する部位には膠原線維

がかなり認められる他に、両断端間隙の細胞間にも一部認められる。以上のような構造の肉芽組織即ち neural scar によつて切断後5日に両断端はほぼ完全に連結される(図2A-5, ~, 2A-8)。

切断後7日になると neural scar の周囲は厚い結合織性組織で被われ、外界の組織と一見遮断されたかの如き外観を呈してくる。neural scar 内部の構造は切断後5日の所見と概して同様であるが、膠原線維が比較的多く認められるようになる他に、新生毛細血管が散見されるようになってくる。

切断後10~14日: この時期に及ぶと紐状に連なる細胞の原形質は全体的に細くなり、ほぼ楕円形の核が一定の間隔をもつて配列している。これらは両断端から間隙の中央部に向い、相互にはほぼ平行をなして直線状または波状に走行し、間隙のほぼ中枢側1/3に偏した部位では、波状走行が強くなり相繼れて交錯し不定の方向に分散しているが、腓骨神経に沿つた側の一部分では、間隙を通じてほぼ直線状または波状をなして走行している。なおこれら紐状に連なる細胞の周囲の至る所に膠原線維がみられ、膠原線維の間にはほぼ円形ないし不定形の核を有する細胞が認められる。膠原線維の走向は紐状に連なる細胞に平行するものもあれば、不規則な方向に交錯するものもあり一定していない。この時期に達すると、新生毛細血管もかなり増加してくるのが認められる(図2A-9, 2A-10)。

B) neural scar を通過する再生軸索の態度に関する組織学的検索

### 1. 研究方法

#### 1) 実験材料

実験(2)-A)と同様な操作後、被検材料を下記の固定液に投入し、軸索鍍銀染色を施した。

#### 2) 実験方法

①固定: 80%アルコール 20cc に蟻酸10滴を加えた固定液中に、被検材料を入れ 25°C に保ち 3日間置く。

②洗滌: 被検材料の余剰液を濾紙で吸収除去後、96%アルコール液中に24時間 25°C に保ち、その間に液を2回交換する。

③鍍銀: 被検材料の余剰液を吸収除去後、5%硝酸銀水溶液中に投入し、30°C にて5日間暗室に保存する。

④還元: 被検材料の余剰液を吸収除去後、還元液(ピロガロール 0.5 gr, 中性フォルマリン 1.0 cc, 蒸溜水 20 cc)中に 25°C に保ち、2日間保存する。

⑤水洗・脱水: 上記操作を経た被検材料を、蒸溜水中に室温で1時間放置し、還元液を洗滌後アルコール

脱水, ツェロイジン包埋し, 10~15 $\mu$  の連続縦断切片標本を作製した。

上記の操作を経た軸索は, 暗褐色ないし暗黒黄色に染色され, 淡黄色に染色されるその他の組織とは明確に区別される。

## 2. 研究成績

切断後2~4日: 切断後2日の中枢側神経には小範囲な逆行性変性像, 即ちその断端部に限局して軸索の断裂及び顆粒状崩壊物の点在が認められる。末梢側神経は大部分が Waller 変性に陥り, 軸索は断裂の経過を辿り多くの顆粒状崩壊物がみられるが, 中には未だ変性像を示さない軸索もある。

切断後3日では, 中枢側断端辺縁にまで延長する再生軸索も一部にみられるようになる。これらの多くは正常大或いは多少膨大した軸索で, 中にはこれらの軸索より細い側枝を出すものもわずかに認められる(図2B-1, 2B-2)。即ちこの時期の中枢側神経断端部では, 変性を終了し再生開始時の状態にあるものと看做される。末梢側神経では変性が進行し顆粒状崩壊物の集塊が至る所に認められる(図2B-1)。

中枢側断端辺縁に達した再生軸索は切断後4日に至っても未だ両断端間隙の neural scar に侵入しなくて, 断端辺縁に成長端が停滞した像を示している(図2B-3)。これらの軸索の径は種々であるが, 側枝或いは1本の軸索が多数に分岐して生じた細線維が次第に増加し, Schwann tube の中で相互に纏絡し集束を形成して走行している(図2B-4)。末梢側神経内では崩壊物の大部分が消失し, 代つて細胞増生を認めるようになってくる(図2B-3)。

切断後5~7日: 切断後5日で両断端間隙が完全に架橋組織で充填されると, 中枢側断端辺縁に達していた再生軸索は集束をなして neural scar に侵入し始める。これらの再生軸索は相互にほぼ平行に両断端間隙中央部に向つて進行するが, 中には一部侵入点附近において, 分岐するもの或いは分岐して他の Schwann tube より下降して来た線維と合流して集束を形成するものも認められる(図2B-5)。その際いずれの再生軸索も列状に配列した一連の細胞索に沿つて進行し, これらと無関係に走行するものは認められない。即ち再生軸索は索状に並ぶ細胞の長軸方向で, その形質膜に沿つてかまたは細胞形質の表面に沿つて進行している(図2B-6, 2B-7)。末梢側神経では崩壊物が殆んど認められなくなり, Schwann tube の細胞増殖も著明でその配列は明確になってくる(図2B-5)。

切断後7日になるに従つて, neural scar に侵入す

る再生軸索の数は増加してくるが, 末梢側断端に到達するものは未だみられない。neural scar 中をほぼ平行に進行して来た再生軸索は両断端間隙のほぼ中枢側1/3に偏した領域に至るに従つて, 複雑な走行をとるようになってくる。即ち実験〔2〕-A)の所見で述べた如く, この領域では紐状に連なる細胞が波状或いは渦巻状に乱れるが, 再生軸索も迂回屈曲した経路をとるようになってくる(図2B-8)。

切断後10~14日: 切断後10日に前後して, neural scar を通過した再生軸索は末梢側断端の Schwann tube 内へ多数侵入し始めている(図2B-9)。両断端間隙のほぼ中枢側1/3に偏した領域では, 上記した如く再生軸索は迂回屈曲し複雑な経路を示しているが(図2B-10), この領域より脱した再生線維束は再び相互に平行な走行をとるようになり, 末梢側断端に到達している(図2B-11)。ただ腓骨神経に偏した側を走行する一部の再生軸索はほぼ平行な縦走方向をなして, 中枢側断端より末梢側断端に達している(図2B-9)。この部位は実験〔2〕-A)の所見において示したように, 紐状に連なる細胞がほぼ直線状または波状を呈しつつ平行に走行して, 両断端を連結している領域に相当する。

末梢側断端に到達した再生軸索は, 末梢側神経の Schwann tube 内に侵入するが, 1本の Schwann tube 内には数本ないし10数本の線維が含まれているのが認められる。これらは分岐することなく集束を形成して, その tube 内を遠心性に進行している(図2B-14)。しかし末梢側神経の1本の Schwann tube に侵入しているこれらの線維は決して末梢側断端部において侵入する際に, 初めて集束を形成するものではなくて, 集束は既に neural scar を通過する間に完成されているものであり, 断端では集束のまま Schwann tube 内に移行している(図2B-12)。両断端間隙における再生軸索と細胞索との関係は切断後5日の所見において示したものと同様にいずれも密接であり, 再生軸索は一連の細胞索に沿つて進行しているのが認められる(図2B-13)。

## 考 察

組織培養実験で示したように, 切断後3日以降の両断端側神経から遊出する S 型細胞は所謂紐状合胞体を形成することにより特徴づけられる。果して生体内で切断された末梢神経を縫合した場合, そのような細胞が紐状合胞体を形成しつつ成長することによつて両断端を連結し, 更にこれが軸索の再生過程に重要な役割を演ずるのであろうか。

Cajal (1928)<sup>5)</sup> は neural scar 中で特に S.C. としての増殖を指摘せず、ただ N.F. が切断後 2 日以降から増殖し、3 日目よりそれらは種々の大きさの束となつて配列するようになると述べ、Denny-Brown (1946)<sup>6)</sup> は neural scar を形成する細胞は N.F. 由来のものであると主張している。これに対し Nageotte (1932)<sup>22)</sup> は neural scar 形成には両断端から生ずる S.C. が主役を演ずると述べ、Young (1942)<sup>42)</sup> は末梢側断端から結合組織を貫いて走行する細胞は S.C. であると報告している。著者の所見でも明らかに、neural scar 形成に遊出する細胞は Young (1942)<sup>42)</sup> のいう如く末梢側断端よりの細胞索が主体をなしているが、この場合中枢側より遊出する細胞索も忘れてはならない。このような細胞索、即ち実験 [2]—A) で示したように切断後 3 日以降の両断端側神経から間隙に遊出し紐状に連なる細胞は (図 2A—3, ~, 2A—10)、培養実験において切断後 3 日以降の両断端側神経から遊出し特徴的な所謂紐状合体を形成する細胞が (図 1—2, ~, 1—8)、S.C. と判定されたことから推定し、N.F. 由来よりも S.C. 由来のものと考えるのが妥当であろう。しかし N.F. は S.C. 索に随伴し、或いは S.C. 索の間隙にも散在しており (図 2A—3, ~, 2A—10)、これら N.F. もまた neural scar の構成に参与していることは明白である。

ここで両断端側神経から出るこれらの S.C. 索を導き合併させる基質が何であるかが問題である。Young et al. (1940)<sup>43)</sup> は末梢側断端から出る S.C. 索に対し、中枢側神経が誘導的に作用するのではないかと推定し実験を行なつたが、それを裏付ける根拠を何も得ていない。著者の実験 [2]—A) では両断端間隙に何ら特別の操作を施さなかつたが、術後 2 日目に間隙はフィブリン様構造物で架橋され (図 2A—1)、術後 3 日以降になるに従いそれらに沿つて両断端より細胞が遊出する状態を観察した (図 2A—2, 2A—3)。このように所謂 contact guidance という考え方は単に神経線維が或る物質、即ち S.C. に contact しつつ進行することを意味するだけでなく、この場合には S.C. も或る物質、即ちフィブリン様物質に contact しながら導かれることを意味するものと解釈したい。このフィブリン様物質が両断端を結合していればこそ、S.C. 索によつて両断端が連結されるのであつて、更に再生軸索も両断端間隙を渡ることができるのである。Weiss & Taylor (1943)<sup>36)</sup> もこのフィブリン物質の重要性を指摘し、組織培養で fibrous mat が細胞及び軸索の方向性を決定する因子であることを立証している (Weiss 1945)<sup>35)</sup>。

著者の実験でフィブリン様構造物に沿つて配列する一連の細胞索、及びこの細胞索に沿つて進行している再生軸索は、両断端間隙の中央部よりほぼ中枢側 1/3 に偏した領域以外では、ほぼ平行をなして直線状或いは波状に縦走しているのが観察された (図 2A—5, ~, 2A—10, 2B—9, 2B—11, ~, 2B—13)。両断端間隙のほぼ中枢側 1/3 に偏した領域は両断端から遊出する細胞群が合流する部位に相当するが、末梢側断端からの遊出細胞が中枢側断端からの遊出よりも旺盛で且つ多いために、合流部は neural scar の中央部より中枢側に偏するのである。この領域では一連の細胞索は相繼れて波状を呈する傾向が強くなり、所によつては渦巻状を呈し (図 2A—5, ~, 2A—10)、また一連の細胞索に contact しながら導かれる再生軸索もこの領域では複雑な迂回屈曲経路を示している (図 2B—8, ~, 2B—10)。Cajal (1928)<sup>5)</sup> は障害物が再生軸索の成長端の前に現われる時には再生軸索は迂回屈曲するものであると述べている。しかし上記した著者の所見から、再生軸索が迂回屈曲するのは、軸索が障害物に遭遇したために生じるのではなく、それに先行した一連の細胞索、即ち S.C. 由来の細胞索の迂回屈曲によるものであるといえる。

それではこの S.C. 由来の細胞索の迂回屈曲は何の作用によつて生じるのであろうか。神経再生の際に線維芽細胞は抑制的に作用すると一般に認められている (Weiss 1944)<sup>34)</sup>, Wiess & Taylor 1944)<sup>38)</sup>, 山田 1960)<sup>40)</sup>。両断端から成長する S.C. 索は N.F. の増殖を伴いつつ合流部で対側の S.C. 索を求めるが、しかしこの部位では周囲組織から侵入する線維芽細胞の増殖も加わり容易に対側の S.C. 索と結合することができない。その間これらの細胞の抵抗により S.C. 索は迂回屈曲した後に、対側の S.C. 索と合流するものと推定される。従つて合流部付近では、S.C. 索は複雑な走行を呈するものと考えられる。

neural scar における軸索の再生機序に関しては諸説があり一定していない。Harrison (1910)<sup>10)</sup> が組織培養で神経組織は他の組織がなくとも成長し得ると述べたことから、Cajal (1928)<sup>5)</sup> は再生初期において軸索は neural scar の細胞間隙を進行し後に S.C. に圍繞されるようになると述べ、Hentowa (1933)<sup>12)</sup>, Denny-Brown (1946)<sup>6)</sup> は、S.C. 索が両断端間隙を横切つて再生軸索を導くことを否定している。一方 Nageotte (1932)<sup>22)</sup> は神経組織は常に S.C. により支持され決して中胚葉性組織には接しないと主張し、最近 Nakai (1956)<sup>23)</sup>, Nakai & Kawasaki (1959)<sup>24)</sup>, 中井 (1959)<sup>25)</sup> は神経線維と S.C. とが特別の親和性を



有することを組織培養で実証している。即ち線維芽細胞、大喰細胞、死細胞、その他の異物等に神経線維が接触しても一時的であるが、S.C. とは密な結合を示し決して離れないことを観察している。また Holmes & Young (1942)<sup>13)</sup>、Weddell (1942)<sup>31)</sup> は再生初期の軸索は S.C. の表面に付着し、後に S.C. 形質の中に包囲されるようになると報告している。著者は切断後 5 日より中枢側の再生軸索が neural scar の中で一連の細胞索、即ち S.C. 索の表面に付着した様態を呈し進行しているのを観察したが (図 2B—6, 2B—7, 2B—13)、これは Holmes & Young (1942)<sup>13)</sup> らの報告と一致するものである。

以上より neural scar を通過し末梢側断端に到達する再生軸索はすべて S.C. 索に contact しつつ進行したものであり、従つて実験の全例において末梢側断端に再生軸索が満足に到達していることは、再生軸索を導く平滑な S.C. 索よりなる誘導路が、途中で渦巻状を呈する部位があろうとも、一連の連続性をもつて形成されていることを裏付けるものであると考える。

臨床上神経縫合術を施行した場合に、縫合部においては上記の如き機序により神経再生が行なわれるものと看做される。従つて両断端側より間隙に遊出する S.C. は両断端を架橋し、再生軸索を末梢側断端部に誘導するために最も重要である。著者の実験 [1] と [2]—A) とを比較することによつて、in vitro における切断後各期の中枢側断端神経及び末梢側断端神経の各 S.C. の遊出度は in vivo におけるそれらを反映しているといえる。Holmes & Young (1942)<sup>13)</sup> によれば、神経縫合時期は末梢側の S.C. の増殖程度から考え切断後 2~3 週後に行なうのがよいと述べ、Abercrombie & Johnson (1942)<sup>11)</sup> も切断後 10~20 日間変性させた末梢側断端神経を培養した結果、それらの神経片から遊出する S.C. が最も活動的であつたことから、縫合は切断後 25 日頃が最も好適であると主張している。しかし末梢側のみならず中枢側断端神経から切断後短期間に生じる S.C. の遊出も特に重要であると思われる。何故ならば著者の培養所見では、中枢側断端神経における S.C. の遊出度は再生軸索に再支配されることによつて直ちに抑制され、逆に S.C. に対し或いは再生軸索に対しても防害的に作用する N.F. が著明な増加を示しているからである。従つて縫合時期に関しては、未だ検討されるべき重要な問題が含まれているものとする。

## 結 語

幼若ラット脛骨神経を対象として、切断後 1~14 日に両断端側神経を剔出し、in vitro においてこれから遊出する細胞群の成長様式並びに細胞遊出度等を分析観察し、一方 in vivo における変性及び再生の推移について組織学的に検索し、両実験成績を比較検討した結果次の結論を得た。

1) in vitro では a) 血漿包埋法と液性培地の組合せにより静置培養した結果、主として Schwann 細胞型の細胞と線維芽細胞型の細胞との 2 群の細胞を識別することができる。b) 前者の細胞は切断後 3 日以降の両断端側神経から遊出し始め、その細胞遊出度は末梢側断端神経では切断後 7 日のものに及ぶに従い増加の経過を辿り、以後ほぼ一定の状態を維持するが、一方中枢側断端神経では切断後 5 日のものまで増加の経過を辿るが、以後次第に減少する。これらの細胞は特徴的な所謂紐状合胞体を形成しながら発育する。c) 後者の細胞は切断後 2 日以降の末梢側断端神経、切断後 3 日以降の中枢側断端神経から遊出し始め、その細胞遊出度は以後次第に増加し、減少の傾向はない。これらの細胞は不定数の原形質突起を出し網工を形成する。

2) in vivo では a) 両断端間隙は切断後 2 日でフィブリン様構造物で架橋され、切断後 3 日よりこれらに沿つて両断端より種々の形態を有する細胞が遊出する。それらの中で一般にほぼ楕円形核を有する紡錘形細胞は紐状に連なつて配列し、切断後 5 日には両断端はこれらの細胞によつて完全に連結される。b) 神経染色標本では、切断後 5 日で再生軸索は中枢側断端より neural scar に侵入し始め、一連の細胞索に沿つて進行する。再生軸索はこの細胞索の走行に従つて直線状、波状或いは迂回屈曲し、切断後 10 日前後に末梢側断端へ到達する。

3) 以上の両実験所見を比較考察し、生体内において両断端側より間隙に遊出する細胞索は Schwann 細胞由来のものとすることが妥当であり、これが間隙に最初架橋されたフィブリン様構造物に contact しつつ紐状に遊出配列し、更にこの Schwann 細胞索に contact しつつ再生軸索が末梢側断端に導かれることを証明した。これより neural scar の中には、再生軸索の到達に先行して既に Schwann 細胞索による誘導路が形成されていることを確認し、これが神経縫合術を施行する場合、神経再生に重要な役割を演ずるものであることを強調した。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜りました恩師高瀬武平教授、並びに直接御懇篤な御指導、御校閲下さいました野村進助教授に深甚な謝意を表します。また組織培養実験に際し、御助力戴きました当教室組織培養班の山崎安朗講師、布谷猛先輩始め諸学兄に感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) **Abercrombie, M. & Johnson, M. L.** : J. Exper. Biol., 19, 266 (1942).
- 2) **Abercrombie, M. & Johnson, M. L.** : J. Anat., 80, 37 (1946).
- 3) **Abercrombie, M., Johnson, M. L. & Thomas, G. A.** : Proc. Roy. Soc. B., 136, 448 (1949).
- 4) **Abercrombie, M., Evans, D. H. L. & Murray, J. G.** : J. Anat., 93, 9 (1959).
- 5) **Cajal, S. R. y.** : Degeneration and Regeneration of the Nervous System., Vol 1, Oxford University Press, London (1928).
- 6) **Denny-Brown, D.** : Arch. Neurol. Psychiat., 55, 171 (1946).
- 7) **Forssmann, J.** : Beitr. path. Anat., 27, 407 (1900).
- 8) **Guth, L.** : Physiol. Rev., 36, 441 (1956).
- 9) **Harrison, R. G.** : Anat. Rec., 1, 116 (1907).
- 10) **Harrison, R. G.** : J. Exper. Zool., 9, 787 (1910).
- 11) **Harrison, R. G.** : J. Comp. Neurol., 37, 123 (1924).
- 12) **Hantowa, F.** : Ztschr. ges. Neurol. u. Psychiat., 147, 791 (1933).
- 13) **Holmes, W. & Young, J. Z.** : J. Anat., 77, 63 (1942).
- 14) **堀田 進・大山昭夫** : 組織培養の基本と実際, 永井書店, 大阪, (1963).
- 15) **Ingebrigtsen, R.** : J. Exper. Med., 23, 251 (1916).
- 16) **Ingvar, S.** : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 17, 198 (1920).
- 17) **Kappers, C. U. A.** : J. Comp. Neurol., 27, 261 (1917).
- 18) **Masson, P.** : Amer. J. Path., 8, 367 (1932).
- 19) **Murray, M. R., Stout, A. P. & Bradley, C. F.** : Amer. J. Path., 16, 41 (1940).
- 20) **Murray, M. R. & Stout, A. P.** : Anat. Rec., 84, 275 (1942).
- 21) **Nageotte, J.** : (1910), cited by Nageotte, J. (22).
- 22) **Nageotte, J.** : Sheaths of the Peripheral Nerves : Nerve Degeneration and Regeneration, in Penfield, W. : Cytology and Cellular Pathology of the Nervous System, New York (1932).
- 23) **Nakai, J.** : Amer. J. Anat., 99, 81 (1956).
- 24) **Nakai, J. & Kawasaki, Y.** : Z. Zellforsch., 51, 108 (1959).
- 25) **中井準之助** : 日本の医学の1959年, 第15回日本医学会総会学術集会記録, 5, 573 (1959).
- 26) **Pomerat, C. M.** : Science., 130, 1759 (1959).
- 27) **Rexed, B. & Fredriksson, T.** : (1956), cited by Abercrombie et al. (4).
- 28) **Speidel, C. C.** : Amer. J. Anat., 52, 1 (1933).
- 29) **Sunderland, S.** : J. Comp. Neurol., 99, 481 (1953).
- 30) **竹内一郎** : 京府医大誌, 60, 243 (1956).
- 31) **Weddell, G.** : J. Anat., 77, 49 (1942).
- 32) **Weiss, P.** : J. Exper. Zool., 68, 393 (1934).
- 33) **Weiss, P.** : Anat. Rec., 88, 205 (1944).
- 34) **Weiss, P.** : J. Neurosurg., 1, 400 (1944).
- 35) **Weiss, P.** : J. Exper. Zool., 100, 353 (1945).
- 36) **Weiss, P. & Taylor, A. C.** : Arch. Surg., 47, 419 (1943).
- 37) **Weiss, P. & Taylor, A. C.** : J. Exper. Zool., 95, 233 (1944).
- 38) **Weiss, P. & Taylor, A. C.** : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 55, 77 (1944).
- 39) **Weiss, P. & Wang, H.** : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 58, 273 (1945).
- 40) **山田 浩** : 中部整災誌, 3, 1025 (1960).
- 41) **山田平弥 et al.** : 新しい組織学研究法, 医歯薬出版, 東京, (1956).
- 42) **Young, J. Z.** : Physiol. Rev., 22, 318 (1942).
- 43) **Young, J. Z., Holmes, W. & Sanders, F. K.** : Lancet., 2, 128 (1940).

## 附 図 説 明

図1—1～図1—8：培養実験〔1〕，培養4日目，**Jacobson** 染色標本

図2A—1～図2A—10：実験〔2〕—A)，**Van Gieson** 染色標本（図2A—1～図2A—8），**Masson's trichrome** 染色標本（図2A—9，図2A—10）

図2B—1～図2B—14：実験〔2〕—B)，軸索鍍銀染色標本

図2A—1～図2B—14では左方が中枢側（断端神経）右方が末梢側（断端神経）を示す。



図1—1：切断後2日の末梢側断端神経片から遊出する極く少数の線維芽細胞型細胞。×100

図1—2：切断後3日の末梢側断端神経片から遊出する少数の**Schwann**細胞型細胞（所謂紐状合胞体を形成）と，多数の線維芽細胞型細胞（網工を形成）。×100

図1—3：切断後4日の中枢側断端神経片から遊出する多数の**Schwann**細胞型細胞と線維芽細胞型細胞。×100

図1—4：切断後5日の末梢側断端神経片から遊出する極めて多数の**Schwann**細胞型細胞と線維芽細胞型細胞。×100

図1—5：**Schwann**細胞型細胞の所謂紐状合胞体と線維芽細胞型細胞。×400

図1—6：同上及び相接触して並ぶ**Schwann**細胞型の2個の細胞核（↓）。×400

図1—7：丁度縦裂したかの如く並ぶ**Schwann**細胞型の2個の細胞核。×400

図1—8：線維芽細胞型細胞の網工形成。×400

図2A—1：切断後2日，両断端間隙にみられるフィブリン様構造物と円形細胞浸潤。×100

図2A—2：切断後3日，末梢側断端辺縁から間隙のフィブリン様構造物に沿って遊出する極く少数の細胞群。×400

図2A—3：切断後4日，両断端間隙に遊出する多数の細胞群。×40

図2A—4：同上切片標本強拡大像，末梢側断端偏在部において紐状に連なる紡錘形細胞の配列状態。×

400

図2A—5：切断後5日，中枢側断端偏在部における橢円形核の魚群様配列。×100

図2A—6：同上切片標本強拡大像，紐状に連なる紡錘形細胞の配列状態。×400

図2A—7：切断後5日，末梢側断端偏在部における橢円形核の魚群様配列。×100

図2A—8：同上切片標本強拡大像，紐状に連なる紡錘形細胞の配列状態。×400

図2A—9：切断後10日，橢円形核のほぼ規則的な配列と膠原線維の出現。×100

図2A—10：同上切片標本強拡大像。×400

図2B—1：切断後3日，中枢側断端部の軸索再生状態と末梢側断端部の**Waller**変性像。×40

図2B—2：同上切片標本強拡大像，中枢側断端部における再生軸索の状況。×400

図2B—3：切断後4日，中枢側断端辺縁に到達した再生軸索と末梢側断端の**Waller**変性像。×40

図2B—4：同上切片標本強拡大像，中枢側断端部における再生軸索の状況。×40

図2B—5：切断後5日，両断端間の**neural scar**に侵入する再生軸索の状況。×40

図2B—6，図2B—7：同上切片標本強拡大像，**neural scar**における細胞索と再生軸索との関係。×1000

図2B—8：切断後7日，面断端間の**neural scar**における再生軸索の走行状態。×100

図2B—9：切断後10日，**neural scar**を通過し末梢側断端に到達した再生軸索の走行状態。×100

図2B—10：同上切片標本強拡大像，両断端間の中枢側1/3に偏した領域における再生軸索の走行状態。×200

図2B—11：切断後10日，**neural scar**と末梢側断端との移行部における再生軸索の走行状態。×100

図2B—12：同上切片標本強拡大像。×400

図2B—13：同上切片標本強拡大像，再生軸索と細胞索との関係。×1000

図2B—14：切断後10日，末梢側断端部の**Schwann tube**に侵入した再生軸索の状況。×400

## Abstract

The process of nerve regeneration was examined *in vitro* and *in vivo* by experiments with the tibial nerve of young rats.

In the tissue cultures of pieces of sectioned nerve stumps, the outwandering of two kinds of cells was found; the Schwann-type cells could be clearly distinguished from the fibroblast-type cells morphologically.

From the histological findings *in vivo*, the gap between the sectioned stumps is filled with the fibrin frame-work at first, then the spindle-shaped cells which sprang from the stumps increased along the fibrin frame-work, and connected the two stumps. The regenerating axons emerging from the central stump ran along the spindle-shaped cell strands, and penetrated the neural scar to reach the distal stump.

The spindle-shaped cells were probably regarded as Schwann's cells from the comparative standpoint of the observations *in vitro* and *in vivo*.

Thus it may be concluded that a guiding way of Schwann-cell cords has already been formed in the neural scar before the axons regenerated, so that the Schwann's cells play an important part to nerve regeneration when severed nerves are practically sutured.

---

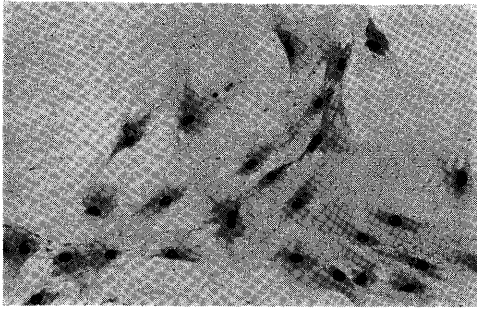


図 1-1

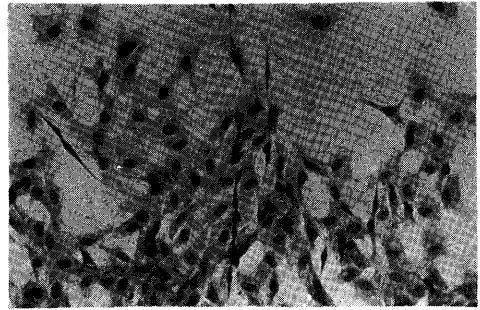


図 1-2



図 1-3

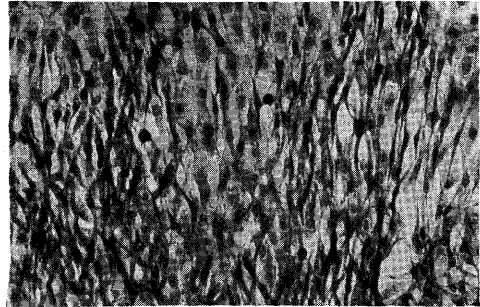


図 1-4

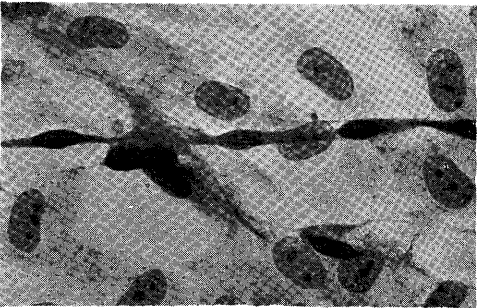


図 1-5

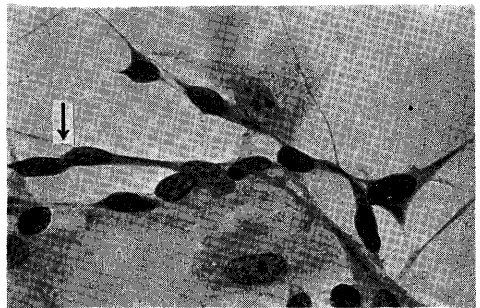


図 1-6

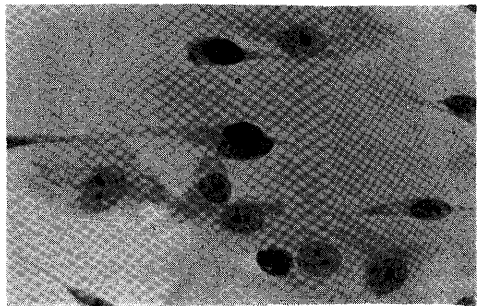


図 1-7



図 1-8

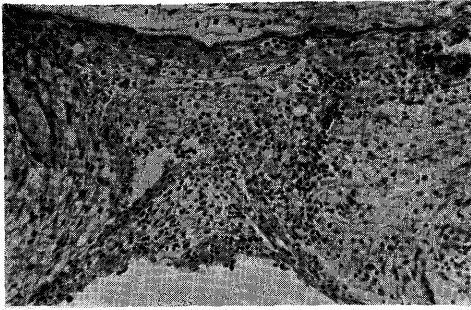


图 2A-1

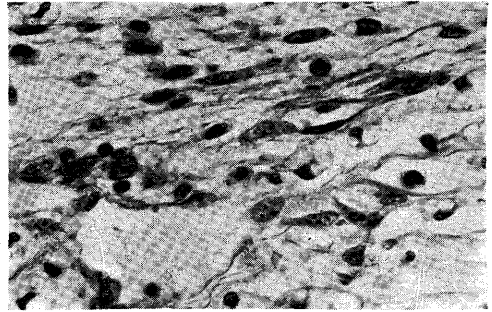


图 2A-2

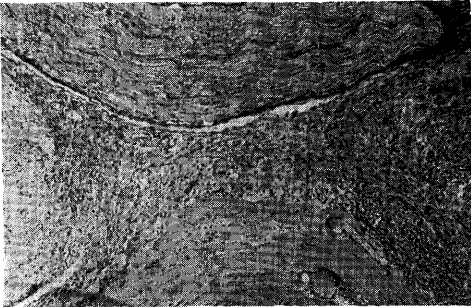


图 2A-3

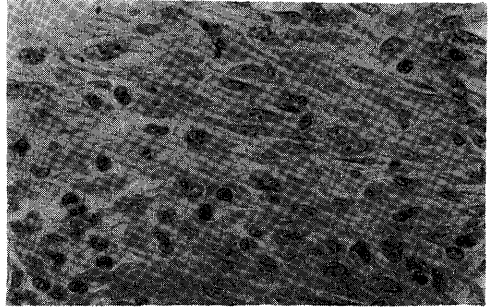


图 2A-4

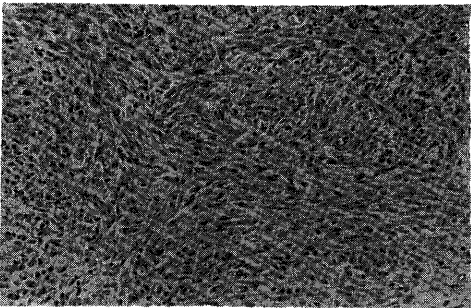


图 2A-5

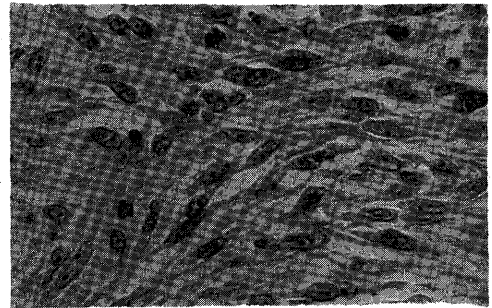


图 2A-6

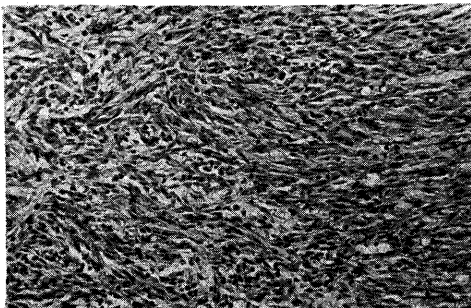


图 2A-7

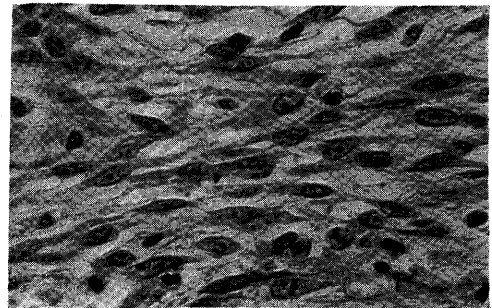


图 2A-8

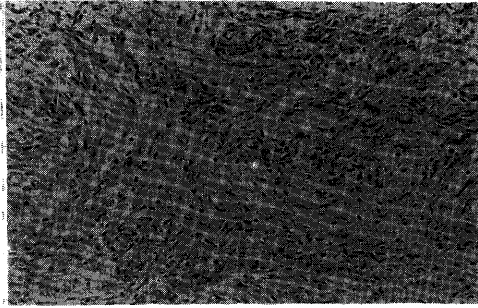


図 2A-9

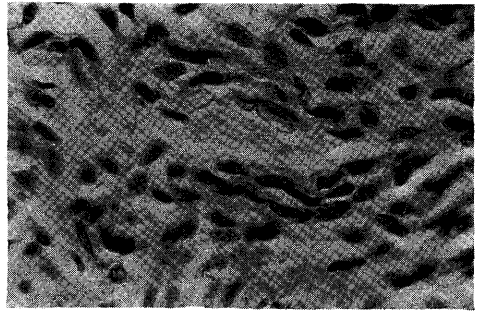


図 2A-10

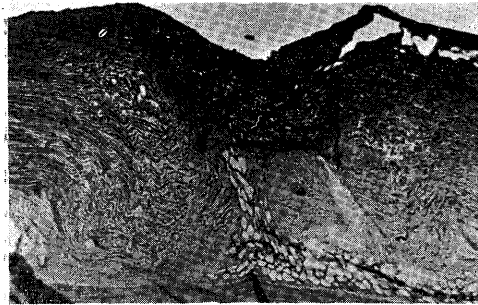


図 2B-1

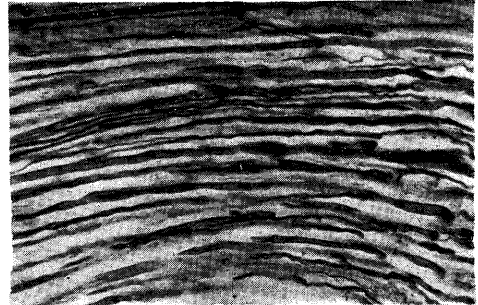


図 2B-2

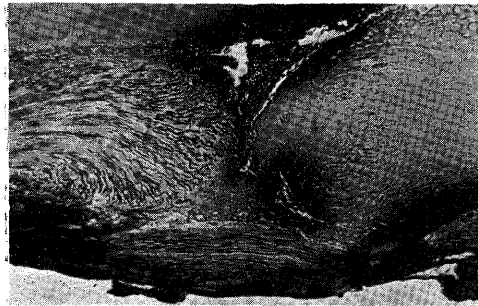


図 2B-3

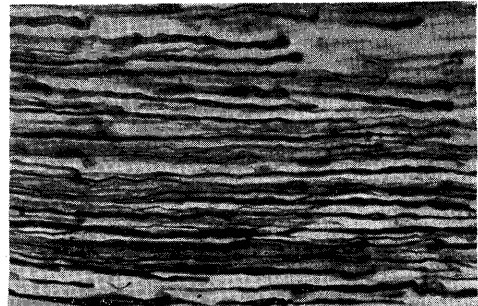


図 2B-4

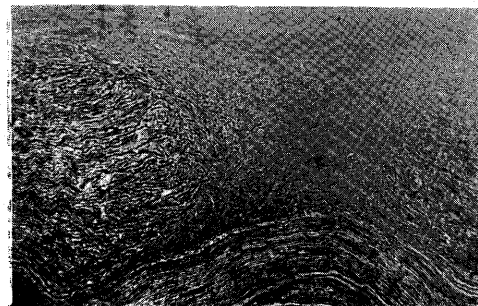
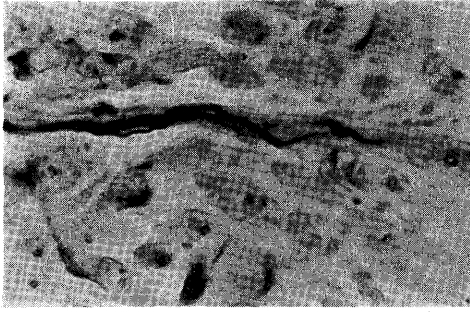


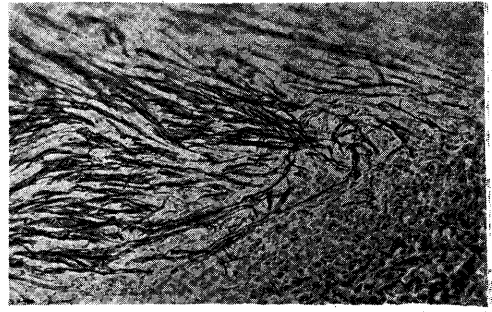
図 2B-5



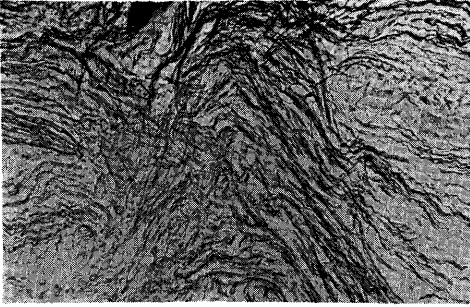
図 2B-6



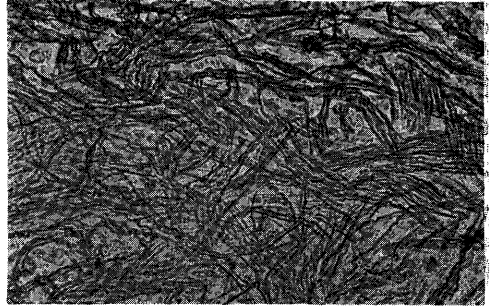
☒ 2B-7



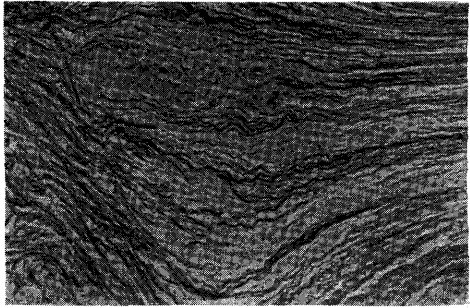
☒ 2B-8



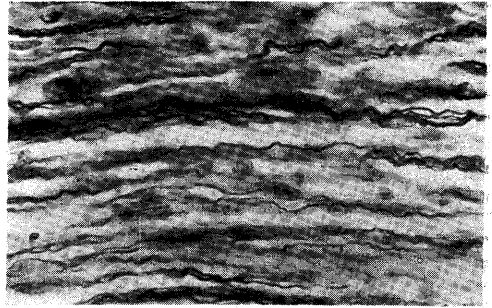
☒ 2B-9



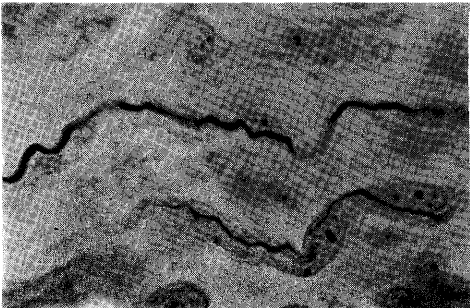
☒ 2B-10



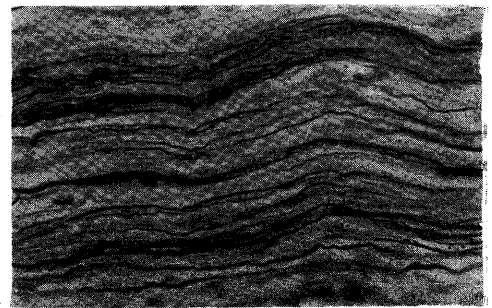
☒ 2B-11



☒ 2B-12



☒ 2B-13



☒ 2B-14