

# 神経線維の電子顕微鏡所見

## 第IV報 Ranvier 氏絞輪の微細構造について

金沢大学医学部第一解剖学教室(主任 本陣良平教授)

本 陣 良 平  
高 橋 暁  
西 正 美

(昭和36年12月4日受付)

有髄神経線維の絞輪構造 (node, Schnürring) は, Ranvier (1872) によつて初めて発見されて以後, 可視光顕微鏡による多数の検索がなされ (Nemiloff, 1910; Nageotte, 1911; Ramón y Cajal, 1928; Stöhr, 1928; Nagel, 1936; Zeiger & Harders, 1951; Bejdl, 1952; Hess & Young, 1952; Sulzmann, 1956 等), また近年 Bandmann & Kipfer (1953) による位相差顕微鏡検索, Müller-Mohnssen (1956) による偏光顕微鏡検索がなされている. しかし絞輪部の微細構造上の諸問題は, 可視光顕微鏡分解能の限界を超えるものが多く, 論議は憶測の域を脱し得なかつた. 電子顕微鏡の発達とともに, この部の微細構造の解明は, Hess & Lansing (1953), Honjin (1955, 1957 a, b, c), Uzman & Nogueira-Graf (1957), Robertson (1959), Uzman & Villegas (1960) 等によつて進められた (本陣, 1961の綜説参照). しかしなお不明の点が少なくない. 著者等は以前の研究に引続き, 最近さらにこの部を電子顕微鏡によつて検索し, 知見を得たのでここに報告する.

### 材 料 と 方 法

材料は成熟トノサマガエル (*Rana nigromaculata nigromaculata*) の坐骨神経を使用した. 注意深く神経を露出し, 約 1mm の長さの小片を切り取り, 直ちに固定液に投ずる. 固定液は veronal-acetate 緩衝液で修正した 1% 中性  $\text{OsO}_4$  液および 0.6%  $\text{KMnO}_4$  液 (ともに pH 7.42) を用い, 2~3°C の氷室内で 3~4 時間固定, 1 時間水洗, 順次高濃度の ethanol を通して脱水, catalyst として 2% の割合に benzoyl peroxide を混じた methacrylate 樹脂 (*n*-butyl methacrylate 8 容と methyl methacrylate 2

容の混液) に浸し, 次にこの液とともに gelatine capsule に移し, 56°C 24 時間加熱重合包埋した. 薄切片の作製は JUM-5 型 ultramicrotome により, glass knife を使用して薄切し, 干渉色により約 200 Å の切片を選び, HU-9 型および HU-11 型電子顕微鏡 (加速電圧 50~75 k.v., 対物 lens の aperture 20~30  $\mu$ ) で, 直接倍率 5,000~20,000 倍で速かに撮影し, 引伸し陽面を作製した. 微細構造の計測は, 原板を投影拡大して行なつた.

### 所 見

新鮮な坐骨神経線維を, 可視光顕微鏡下一見してわかることであるが, 絞輪部の括れは, 細い線維より太い線維において著しい. 電子顕微鏡で観察すると, この括れは, 単に局所で鞘構造が欠除または菲薄であるがためによるのみならず, 軸索それ自身もまた髄鞘を有しない絞輪部で細くなつていくことが示される (写真 1, 2). 10 $\mu$  径以上の大径線維では, 絞輪部における軸索の径は, 絞輪間部の径の約 1/2 を示している. 絞輪部における軸索の狭小は, 神経線維が細くなると, 段々不著明となるが, 極めて細い有髄線維においても, 軸索は絞輪部で多少とも細くなつていく (写真 6). このような絞輪部の軸索の狭小は, 髄鞘の末端部が位置する軸索の部で著しく, 髄鞘に覆れない絞輪の中央部では, やや軸索が拡張している (写真 1, 2, 図 1, 2). この傾向は太い線維において特に著しい. 小径線維においては, このような拡張はほとんど見られない (写真 6). 髄鞘に覆れない軸索の部の長さは, 神経線維の太さと関係があり, 10~15 $\mu$  径の大径線維では短く (約 0.5 $\mu$ ), 小径線維では逆に比較的長く, 2 $\mu$  以上を示す.

Electron Microscopy of Nerve Fibers. IV. On the Fine Structure of the Node of Ranvier. Ryohei Honjin, Akira Takahashi and Masami Nishi, Department of Anatomy (Director: Prof. R. Honjin), School of Medicine, University of Kanazawa.

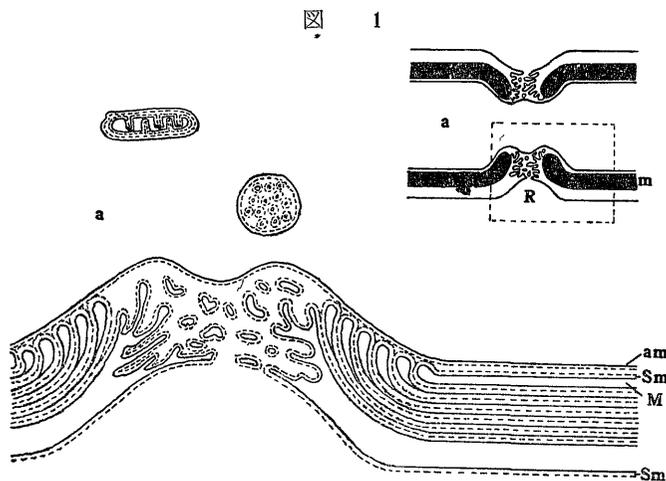
軸索内の微細構造は、 $\text{OsO}_4$  固定の場合 (写真 1~5) と  $\text{KMnO}_4$  固定の場合 (写真 6) とを比較すると、著しい差が認められる。 $\text{OsO}_4$  固定の場合には、すでに報告したように (Honjin, 1955, 1957 a, b, c), 軸索の縦軸に沿って走る径約  $100 \text{ \AA}$  の神経細線維 (neurofilaments)・細管状の薄膜からなり、その外面に小顆粒を付す endoplasmic reticulum・細長い mitochondria が恒常存在する。これらの微細構造の存在とその特徴は、最近の電子顕微鏡による他の研究者の結果と一致する (Fernández-Morán, 1952; Hess & Lansing, 1953)。絞輪部ではこれらの構造がやや密に配列し、ために絞輪部の軸索は、絞輪間部のそれより電子密度がやや大に見える。 $\text{KMnO}_4$  固定の場合には、mitochondria と endoplasmic reticulum の薄膜構造はよく保持されるが、小顆粒と神経細線維の影像是明確に現われない (写真 6)。以上のほか絞輪部軸索内、特にその中央で拡大した部に (写真 2), 内部に微細な小胞を含む限界膜に囲まれた小球状体 (spherical body) を見出した。内部の微細小胞は径約  $500 \text{ \AA}$  で限界膜を有し、1 個の小球状体に断面で数個ないし十数個存し、さらにその外面を限界膜で囲まれ、その径は  $0.3 \sim 0.4 \mu$  である。小球状体の数は薄切片で 1~2 個認められ、認められない場合もある。おそらく絞輪部に数個存在するものであろう。軸索膜は軸索の外

面を包み、絞輪部においても間断なく連続延長している。

髓鞘は絞輪部で完全に中断されている。髓鞘の詳細な organization は、すでに報告したとおりであるが (Honjin, 1955, 1957 a, b, c; Honjin, Nakamura & Imura 1959),  $\text{OsO}_4$  固定の場合、明層 (light zone) と暗層 (dark zone) とが交互にならんだ板層構造を呈し、暗層が示す周期線 (period line) に対して、明層の中央にこれより細い密度やや大な周期間線 (inter-period line) が存する。周期線 (暗層) は Schwann 氏細胞の細胞限界膜の内側 (細胞質側) の電子密度大な層に由来し、周期間線は Schwann 氏細胞の細胞限界膜の外側の密度やや大な層に由来し、髓鞘として限界膜が巻込まれる際に形成せられたものである。 $\text{KMnO}_4$  固定の材料では、髓鞘の周期間線は著しく判然と現われる。

写真 3~5 は、写真 2 の髓鞘の絞輪端を、強拡大にしたもので、薄膜構造の相互関係を模式化して示したのが図 2 である。絞輪端では、髓鞘の個々の板層膜は、絞輪に近づくと、内側に位置するものから順次軸索膜の表面に接近してこれに達し、一種の mesaxon 様の形を示す。別な表現をすれば、個々の板層膜は絞輪端で神経線維の中心側に曲り、順次軸索表面に達している。この場合、軸索表面に接する部で、薄膜が係

蹄状に翻転し、内部に少量の Schwann 氏細胞質につながる space を含んでいる。この部を髓鞘小輪 (myelin loop) と呼ぶ。小輪の大きさは線維によりまたその存在する部位によつてかなりの差がある。写真 6 は小径線維の例であるが、この場合両側にそれぞれ 3 個の髓鞘小輪の断面が見える。大径線維では髓鞘の絞輪端における板層膜の屈曲が著明であるが (図 1), 小径線維では不著明である (写真 6)。図 1, 2 には、髓鞘の周期線 (実線) と周期間線 (点線) と、髓鞘小輪との相関が示されている。絞輪端では、個々の髓鞘小輪が互いに密接し、またこれらは軸索膜とも密接し、絞輪間部でみられた軸索膜と Schwann 膜との間に存する  $100 \sim 150 \text{ \AA}$  の gap はほとんど認め難い。すなわち絞輪部では、軸索は髓鞘の端部によつて強く緊縛されている。また髓鞘の絞輪端部で



大径有髓神経線維の Ranvier 氏絞輪部の縦断面の模式図。右上の図の点線で囲んだ部を、下方に拡大して示した。a, 軸索; am, 軸索膜; m, 髓鞘; M, Mauthner 氏層; R, Ranvier 氏絞輪; Sm, Schwann 氏細胞の限界膜。髓鞘内の周期線を実線、周期間線を点線で示した。髓鞘板層膜は絞輪部で内側に曲り、軸索膜の外面に達し、翻転して再び髓鞘内にかえる。翻転部で膜は髓鞘小輪を形成する。Schwann 氏細胞は、絞輪部において多数の指状の絞輪突起を形成する。絞輪部の軸索内に mitochondria および小球状体の存在を示す。

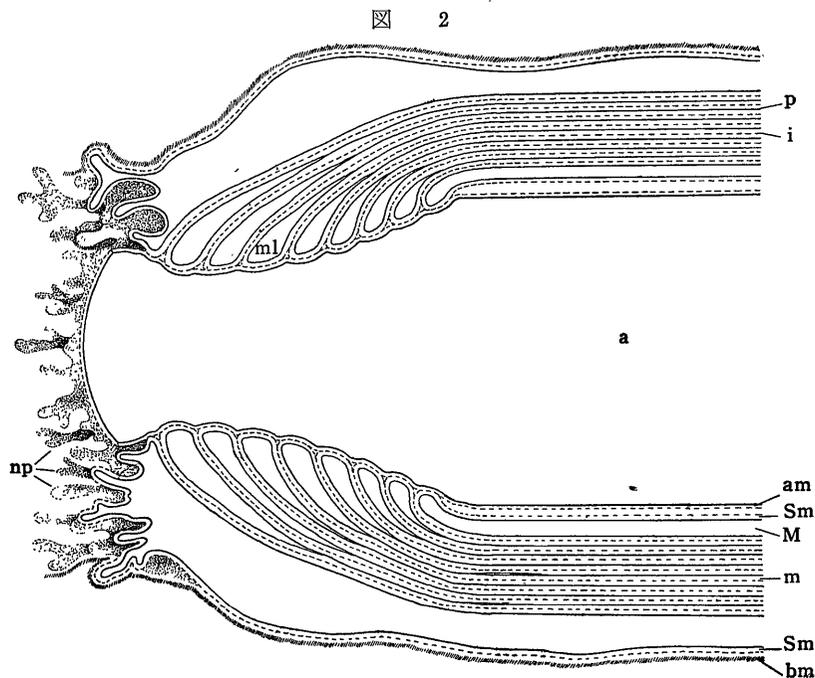
は、太い線維の絞輪間部の髄鞘と軸索-Schwann 膜との間に存した Mauthner 氏層に相当するものは存在しない。

Schwann 氏細胞は絞輪部で、多数の偽足状ないし指状の小突起を形成する。その太さは約 500 Å で、多数群がつてあるため、全体として Louis 王朝期の襟環飾の状を呈すると考えられる。したがって絞輪部の軸索は、両側 2 個の Schwann 氏細胞の多数の絞輪突起 (nodal process) によつてゆるく囲まれている。絞輪突起は大径の線維では多いが(写 1, 2), 小径線維では少なく不著明である(写真 6)。したがって軸索

合組織細線維は絞輪突起の間には進入しない。

## 考 按

前の報告に述べたように (Honjin, Nakamura & Imura 1959), 実験的神経切断による Waller 氏変性早期の電子顕微鏡像には、興奮伝導がなおほとんど正常に保持される術後 2~5 日の間に、軸索内の神経細線維・mitochondria・endoplasmic reticulum が完全に崩壊することが示された。このことは、これらの軸索内構造が直接興奮伝導に関係がなく、軸索膜が重要な役割を占めることを示すもので、電氣的に活性のな



有髓神経線維の Ranvier 氏絞輪部の縦断の模式図。左が絞輪部である。a, 軸索; am, 軸索膜; bm, 基底膜; i, 髄鞘の周期間線; m, 髄鞘; ml, 髄鞘小輪; M, Mauthner 氏層; np, Schwann 氏細胞の絞輪突起; p, 髄鞘の周期線; Sm, Schwann 氏細胞の限界膜。髄鞘を構成する単位膜が、絞輪部で軸索膜に達し、髄鞘小輪を形成して翻転し、再び髄鞘板層膜として髄鞘内にかえる状を示す。絞輪突起の部はやや立体的に示した。

膜は絞輪部で鞘構造が不完全で、外界からの物質は容易に軸索膜表面に達し得る。かかる間隙は、大径線維では小で、小径線維では大である。Schwann 氏細胞の外側の限界膜は、以上の絞輪突起の外側の限界膜を形成した後、髄鞘最末端に位置する髄鞘小輪の先端に達し、その外面に沿つて髄鞘の最外層の薄膜に連続する。Schwann 氏細胞の外面に存する基底膜 (basement membrane) は、絞輪部では絞輪突起の外側に来り、次の髄鞘節の外面に移行する。絞輪突起の間隙にはやや電子密度大な物質がある。神経内髄鞘の結

い髄鞘に被覆される有髓神経線維の場合、髄鞘のない Ranvier 氏絞輪部の軸索膜が、重要な意味をもつことを示すものである。生理学の立場から、有髓線維の示す跳躍伝導機能 (electrosaltatory conduction mechanism) を理解するうえに、この部の微細構造の解明は極めて重要である (Lillie, 1925; Tasaki, 1939, 1955; Huxley & Stämpfli, 1949; Hodler, Stämpfli & Tasaki, 1952)。このように考えると、今回の電子顕微鏡所見で、重要な点を 2 つ指摘し得る。その第 1 は髄鞘がその絞輪端において、個々の板層膜が、その内

側のものから次々と翻転して、軸索膜に密接して髄鞘小輪を形成し、この部にいわゆる軸索-Schwann 膜内に存する gap に相当するものが認められず、軸索はこの部で髄鞘の絞輪端によつて外面から緊縛され、軸索と髄鞘との間に隙間がないことである。第 2 は絞輪部で Schwann 氏細胞は完全に中断され、ここに多数の絞輪突起を形成し、これが髄鞘を欠く軸索膜の部分の外側に位置するが、絞輪突起は軸索膜に直接せず、しかも互いに疎に配列し、その間にかなり大きな隙間があり、軸索膜はこの部で、基底膜の成分を除けば、外界の体液の存する組織腔に直ちに面することである。すなわち髄鞘の末端部では髄鞘と軸索との間に gap がなく、絞輪部では鞘構造に大きな gap が存するわけで、このことは活動電流が伝わる間、軸索と外界との間に電気が流れるのは、髄鞘のない絞輪部の軸索膜に限局することを示すもので、この部の絞輪突起間に大きな gap が存することは、電気抵抗が小であることを暗示している。絞輪部の軸索内に見出された小球状体は、Robertson (1959) が示した multivesicular bodies に相当するものであろう。小球状体内の小胞は、neuron の synapsis 部に見出される synaptic vesicles を想起せしめるが、現段階ではその機能的意義は判然としなない。

さらにいま一つ重要なことは、髄鞘を欠く軸索の絞輪部が、大径線維では短く、小径線維では逆に長いことである。しかもこの部の外側に位置する Schwann 氏細胞の絞輪突起は、Robertson (1959) もいうように、大径線維では多く、小径線維では少なく、極めて疎である。このことは、絞輪部軸索膜が外界に露呈する面積は、神経線維の太さとは逆に、大径線維に小で、小径線維に大であることを示している。生理学の知見によると、小径有髄線維は大径有髄線維よりも、電気刺激の閾値が高いことが知られている。電気刺激閾値のかかる差異は何によるのであるか？ 軸索の太い大径線維は、小さな小径線維に比して、挿入された 2 つの刺激電極間を走る刺激電流の大きな割合を通し得る。このことは確かに閾値に差異があることの大原因の一つであろう。しかし絞輪部で外界に露呈される軸索膜の面積は、大径線維は小径線維より小である。したがつてこの部の軸索膜をとおり軸索と外界との間に電流が流れる際に、この部の軸索膜を横切る電流密度 (current density) は、小径線維にあつては大径線維におけるよりも小である。このことがおそらく刺激閾値が神経線維の太さによつて差を示すことの大原因であろう。

発生期の カエル坐骨神経について、Uzman & No-

gueira-Graf (1957) は、髄鞘形成時の絞輪部の微細構造について報告している。彼等の所見は、今回著者等が見た絞輪端における髄鞘板層膜の構造の形成過程を明らかにしたものである。電顕検索の進歩により、すでに所見に述べたように、過去における Nemiloff (1910) 等と Stöhr (1928) 等との間に存した、Schwann 氏細胞の絞輪部における中断説と連続説との対立は、今や解消した。また古くは Ramón y Cajal (1928) 最近では Bejdl (1952), Bandmann & Kipfer (1953) 等によつて、絞輪部に存在を主張せられた、いわゆる cementing disc による輪状構造は、極めて空想的な所説であり、その本態は上記のように絞輪突起の形で存することが明らかとなつた。

## 結 論

中性  $\text{OsO}_4$  ならびに  $\text{KMnO}_4$  固定の成熟トノサマガエル坐骨神経の薄切片について、神経線維の Ranvier 氏絞輪部を電子顕微鏡によつて検し、次の結果を得た。

1. 絞輪部では軸索は多少とも細くなり、この傾向は大径線維に著しく、絞輪間部における  $\frac{1}{3}$  を示すものがある。大径線維では、絞輪部軸索の中央がやや拡張している。
2. 軸索の髄鞘に覆れない部分の長さは、大径線維で小で (約  $0.5\mu$ )、小径線維では大である ( $2\mu$  以上)。
3. 絞輪部の軸索内に、その内部に多数の小胞を含み、外面を薄膜で限界された小球状体 (spherical body) が存在する。
4. 髄鞘の個々の板層膜は、髄鞘の絞輪端で線維の中心側に彎曲し、軸索膜の外面に達し、ここで翻転して再び髄鞘内へかえる。翻転部に髄鞘小輪 (myelin loop) を形成する。髄鞘小輪は軸索膜に密着し、軸索を緊縛している。この部には、他の部に見られるような軸索膜と Schwann 膜間の gap は存在しない。
5. Schwann 氏細胞は、絞輪部において、多数の偽足状の小さな絞輪突起 (nodal process) を形成する。絞輪突起の間にはかなり大きな隙間が存し、この部で軸索膜は外界に直接面する。
6. 髄鞘に覆れない絞輪部の軸索膜の面積は、大径線維に小で、小径線維に大である。このことは神経線維の太細の差によつて認められる刺激閾値の差と関連があると考えられる。

終りに写真撮影に協力された野田慶吉・西村竹治郎両氏に感謝する。

## 文 献

- 1) Bandmann, H. J. & Kipfer, K. : Z. Anat. Entw., 117, 470 (1953). 2) Bejdl, W. : Acta. Anat. (Basel), 15, 281 (1952). 3) Fernández-Morán, H. : Exp. Cell Res., 3, 282 (1952). 4) Hess, A. & Lansing, A. : Anat. Rec., 117, 175 (1953). 5) Hess, A. & Young, J. Z. : Proc. Roy. Soc. B, 140, 302 (1952). 6) Hodler, J., Stämpfli, R. & Tasaki, I. : Am. J. Physiol., 170, 375 (1952). 7) Honjin, R. : Okajima. Folia Anat. Jap., 27, 179 (1955). 8) 本陣良平 : 細胞化学シンポジウム, 5, 109 (1957a). 9) Honjin, R. : Okajima. Folia Anat. Jap., 30, 257 (1957 b). 10) 本陣良平 : 綜合医学, 14, 673 (1957 c). 11) 本陣良平 : 最新医学, 16, 857 (1961). 12) Honjin, R., Nakamura, T. & Imura, M. : Okajima. Folia Anat. Jap., 33, 131 (1959). 13) Huxley, A. F. & Stämpfli, R. : J. Physiol., 108, 315 (1949). 14) Lillie, R. S. : J. Gen. Physiol., 7, 473 (1925). 15) Müller-Mohnsen, H. : Z. Zellforsch. 49, 287 (1959). 16) Nagel, A. : Z. mikros. — anat. Forsch., 39, 415 (1936). 17) Nageotte, J. : Arch. mikros. Anat., 77, 245 (1911). 18) Nemiloff, A. : Arch. mikros. Anat., 76, 329 (1910). 19) Ramón y Cajal, S. : Degeneration and regeneration of the nervous system. I, Oxford University Press, London (1928). 20) Ranvier, L. : C. r. Soc. Biol., Paris, 75, 178 (1872). 21) Robertson, J. D. : Z. Zellforsch., 50, 553 (1959). 22) Stöhr, jr. Ph. : Die peripherische Nervenfasern. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, herausgeg. von W. v. Möllendorff, IV/1, 143, Springer, Berlin (1928). 23) Sulzmann, R. : Z. Zellforsch., 44, 87, (1956). 24) Tasaki, I. : Am. J. Physiol., 127, 211 (1939). 25) Tasaki, I. : Am. J. Physiol., 181, 639 (1955). 26) Uzman, B. G. & Nogueira-Graf, G. : J. Biophys. and Biochem. Cytol., 3, 586 (1957). 27) Uzman, B. G. & Villegas, G. M. : J. Biophys. and Biochem. Cytol., 7, 761 (1960). 28) Zeiger, K. & Harders, H. : Z. Zellforsch., 36, 62 (1951).

## Abstract

The fine structure of the node of Ranvier has been studied with the electron microscope in some thin sections of the sciatic nerve of the adult frog, *Rana nigromaculata nigromaculata*. The materials were fixed in 1 per cent OsO<sub>4</sub> and 0.6 per cent KMnO<sub>4</sub> amended with veronal-acetate buffer (pH 7.42). The results obtained are summarized as follows:

1. The axon of the myelinated fibers is more or less narrowed near the termination of the myelin sheath at nodes. This feature is remarkable in the large fibers, in which the axon is reduced in the node to about one-third of its total diameter. The nodal axon of the large fibers bulges slightly in its central part.

2. The length of the unmyelinated nodal axon is relatively shorter in the large fibers (about 0.5 $\mu$ ) than in the small ones (2 $\mu$  or more).

3. In the nodal axoplasm there is found a small spherical body which contains many small round vesicles in itself and is bounded by a limiting membrane.

4. In the termination of the myelin sheath at nodes, each lamellar membrane of myelin separates in its period line to form a small membraneous loop, myelin loop, which contains Schwann cytoplasm in its interior and lies on the outer surface of the axolemma membrane roughly perpendicular to the fiber axis in the juxtaterminal myelin region. Many myelin loops strictly envelop the axolemma membrane standing side by side. There is found no gap between the axolemma membrane and the myelin loops.

5. The Schwann cells form many small finger-like processes of about 500Å in diameter in the node, nodal processes, which are much more numerous in the large fibers than in the small ones. The nodal axon is surrounded by many nodal processes of the two Schwann cells, but there is a gap of considerable width between the nodal processes. This indicates

that the axolemma membrane is directly exposed to the outside in the nodal region.

6. A relatively small proportion of axolemma membrane is exposed to the outside in the large fibers than in the small ones, while the large fibers have a lower threshold for electrical stimulation than the small ones. The current density across the nodal axolemma membrane may be much higher in the large fibers than in the small ones. This may be a factor of consequence which gives rise to differences in threshold.

### 写真説明

#### Plate I

**写真 1, 2.** Ranvier 氏絞輪縦断像。軸索内には、神経細線維・mitochondria・endoplasmic reticulum が、他の部に比してやや密に存するほか、内に多数の小胞を含む小球状体が認められる。髄鞘を欠く軸索の中央部は僅かに拡張し、写真 2 には 2 個の小球状体が拡張した部に存する。髄鞘板層膜は絞輪端で内側に曲り、軸索膜の表面に達し、髄鞘小輪を形成している。Schwann 氏細胞は、絞輪部で多数の絞輪突起を作り、絞輪部には Schwann 氏細胞に覆れない軸索の部がある。Schwann 氏細胞の外表面を覆う基底膜は絞輪部の外表面に位置する。神経内膜鞘の結合組織細線維は、絞輪突起の間には進入していない。OsO<sub>4</sub> 固定、写真 1 は ×15,000。写真 2 は ×18,000。

#### Plate II

**写真 3.** 写真 2 の左上部髄鞘絞輪端の強拡大。髄鞘板層膜とこれによつて形成される髄鞘小輪に注意。写真の左は軸索である。OsO<sub>4</sub> 固定、×100,000。

**写真 4.** 写真 2 の右上部髄鞘絞輪端の強拡大。髄鞘板層膜中に大きな人工的な割目がみえるが、写真の左の軸索膜の外表面に髄鞘小輪の断面がみえる。OsO<sub>4</sub> 固定、×100,000。

**写真 5.** 写真 2 の左下部髄鞘絞輪端の強拡大。左下部に軸索の拡張部中にある小球状体の一部がみえる。髄鞘板層の末端に小輪が見える。OsO<sub>4</sub> 固定、×100,000。

**写真 6.** 小径有髄線維の絞輪部縦断像。軸索の髄鞘を有しない部はかなりの長く、上方から菲薄な髄鞘が下方に延びて、その末端でそれぞれ 3 個の髄鞘小輪を形成している。KMnO<sub>4</sub> 固定、×60,000。

Plate I

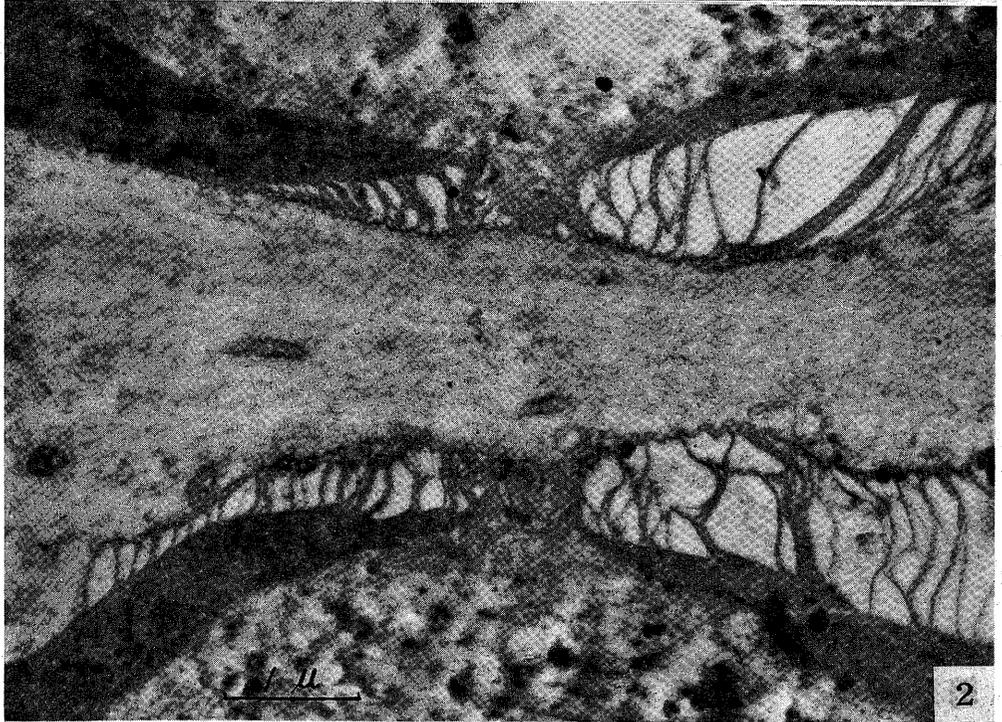


Plate II

