

# 末梢神経に於ける無髓神経線維の電子顕微鏡観察

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導：青柳安誠教授）

近 江 達

〔原稿受付：昭和34年12月10日〕

## ELECTRON MICROSCOPY OF THE AXONAL FINE STRUCTURES AND WALLERIAN DEGENERATION IN UNMEDULLATED NERVE FIBERS

by

SUSUMU OHMI

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School  
(Director : Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

1. The axonal fine structures and Wallerian degeneration of unmedullated nerve fibers were studied on rabbit's sciatic nerve with electron microscope.

2. In unmedullated nerve fibers, two or more axons (about 0.27 to 1.4  $\mu$  in diameter) were situated in the pockets formed by a SCHWANN-cell surface, or enveloped in the SCHWANN-cell plasma membrane connected with the short mesaxon.

Such configurations of unmedullated axons were the same, in principle, as those revealed by GASSER and others<sup>2-4),9)</sup>.

3. In an unmedullated axon, finer (50 to 70 Å in diameter) and fewer axon-filaments were scattered in the slightly denser axoplasm than those of medullated axon. The most characteristic structures of unmedullated axon were profuse endoplasmic reticulum, appearing as vesicles and tubules filled with denser contents than axoplasm, and mitochondria showing striking morphological features.

These axonal structures to suggest a certain functional difference between unmedullated and medullated axon.

4. In Wallerian degeneration, mitochondria and endoplasmic reticulum began to degenerate in 24 hours after nerve section; axonfilaments and axoplasm between 24 and 48 hours after nerve section. As degenerated, contents of tubular endoplasmic reticulum and matrix of mitochondria became denser and granular. After disintegration of axons, intracellular spaces remained in the SCHWANN-cell and then were filled up gradually with the SCHWANN-cell cytoplasm. Ten days after nerve section, SCHWANN-cells came to form "BÜNGNERSCHES BAND".

最近、電子顕微鏡の利用によつて、これまで光学顕微鏡下では知り得なかつた無髄神経線維の構造は急速に明らかにされつつある。

著者は家兔の坐骨神経に於ける無髄神経線維を観察して、それがGasser<sup>3)</sup>, Robertson<sup>9)</sup>, Elfvin<sup>2)</sup> 等が認めたのと略々同様の構造をもつことを確認し、さらにその切断後、末梢側に生ずる二次変性 (Waller 変性) を追及して、無髄神経線維に於ても、原則的に有髄神経線維の二次変性<sup>5)</sup> に起ると同様の変化が進行することを認めた。

### 研究材料及び方法

1) 正常無髄神経線維観察の目的で、体重約 2 kg の家兔から採取した坐骨神経幹を、1% Osmium 酸の M/25 等張糖溶液 (磷酸緩衝液で pH7.2~7.4 としたもの) に氷室内で約 4 時間固定し、アルコール系列脱水後、Metachrylate に重合包埋した。

2) 二次変性観察の目的で、切断してから 24 時間後から 14 日後までの期間に、断端より約 1.5 cm 末梢側の神経幹を採取して、上記(1)の様に固定包埋した。

以上(1)(2)の神経片は何れも島津 Ultramicrotome, 日本 Ultramicrotome 等により超薄切片として、明石 Tronscope, 又は日立 HU-10 型電子顕微鏡で観察し、写真は直接倍率 1,500~10,000 で撮影した。

### 観察所見及び考按

#### 1. 無髄神経線維の構造

Ranson<sup>7), 8)</sup> は光学顕微鏡下で家兔の坐骨神経に於ける無髄神経線維が総数に於て有髄神経線維より多く、数本づつ集合し神経線維束として存在することを認めていたのであるが、電子顕微鏡像では、無髄神経線維は Schwann 細胞と無髄軸索とから構成されていて、1つの Schwann 細胞に軸索が 1 本だけ存在するものは少く、Ranson が記した様に、数本乃至 10 数本の軸索が認められるものが多い (写真 1, 2)。そして Gasser<sup>3)</sup>, 本陣<sup>4)</sup>, Robertson<sup>9)</sup>, Elfvin<sup>2)</sup> 等が観察した様に、それらの軸索は Schwann 細胞表面のポケット状のくぼみに嵌入しているか、又は完全に Schwann 細胞表面に包まれていて、その軸索 Schwann 膜と Schwann 細胞表面膜とは短い Mesaxon で連続しており (写真 2), Mesaxon の長さは Gasser が述べる様に  $1\mu$  以下である。

この様に Schwann 細胞と軸索とが無髄神経線維を構成しているのだが、豊富な Schwann 細胞質が認め

られるものよりも (写真 2), 横断面の殆んど全てを軸索が占めているものが多く、その様な場合には、軸索間を埋めている Schwann 細胞質は極めて薄い electron dense な層板状となつているために、一見、軸索同志が Schwann 細胞質の介在なしに直接相接しているかの様に観えることがある (写真 1, 5, 6)。

また無髄軸索は直径  $1.4\sim 0.27\mu$  で、 $1\mu$  以下のものが大部分であるが、この軸索の大きさはこれまでに報告された無髄軸索の大きさと同様である [例えば猫の伏在神経の無髄軸索は直径  $0.3\sim 1.35\mu$  (Gasser<sup>3)</sup>), 猫の脾神経中のそれは  $0.3\sim 1.3\mu$  (Elfvin<sup>2)</sup>) である。]

#### 2. 無髄軸索の微細構造

無髄軸索の軸索漿中には多くの Axonfilament (約  $50\sim 70\text{\AA}$  径) があり、その間に Endoplasmic reticulum や Mitochondria が認められるのだが、有髄神経線維の軸索に比較すると、軸索漿がやや dense で、Axonfilament もより少数で繊細である (写真 5)。

それよりも有髄線維の軸索と一層著明に異なる所見は、Endoplasmic reticulum がより多く、しかも大きささまざまの液胞 (写真 5 の V), 又は小管状 (写真 5 の T) や環状 (写真 5 の L) 等をなしていることであつて、それらの Endoplasmic reticulum の内腔は軸索漿よりやや dense である。

また Mitochondria にも特長があつて、その外膜は有髄線維軸索のそれより Density が低くより繊細で、Cristae は小管状をなして、しかもその基質には Axonfilament の様な構造や、軸索漿中にみられる様な液胞が存在していることがある。だから無髄軸索の Mitochondria は環状をなした Endoplasmic reticulum の様なところもあつて、可成り特殊な分化を思わせる。

そしてこの Mitochondria や Endoplasmic reticulum 等の構造は、Elfvin<sup>2)</sup> が猫の脾神経の無髄軸索に発見して、その Noradrenalin に関係しているのではないかと想像した Vesiculated axon granule に幾分類似した点があるので、その機能とか、それが存在する無髄軸索が自律神経系に属するものか否かといった問題も大いに興味を惹くところであつて、今後の追求に値すると思われる。

何れにしても、以上の液胞状、小管状等の Endoplasmic reticulum や Mitochondria 等是有髄線維には認められぬものであるから、無髄線維軸索と有髄線維軸索との機能上の相違があるとすれば、それはこれらの無髄軸索特有の Endoplasmic reticulum 等に基づく

と考えられるのである。

### 3. 二次変性 (Waller 変性)

切断後24時間以内に Mitochondria の基質や Endoplasmic reticulum の内腔は顆粒化し始めるか、又は明靱化して空胞状となり始めるが、大部分の Axonfilament には著明な変化はない。切断24~48時間後から Axonfilament は短切して、その断片は次第にからみあつて集塊を形成してゆく。同時にこの頃から軸索内水腫が起り、軸索漿の Density が低下して非常に明るくなり、最後に軸索膜又は軸索 Schwann 膜が破壊して、完全に軸索は崩壊する(写真3, 4, 6)。その結果、軸索のあつた箇所には多数の細胞内腔が生ずるが(写真3, 4)、次第に Schwann 細胞質はこの内腔を埋め、また胞体に変形して Schwann 細胞は元の長紡錘形に復し、切断後10日目頃には互に前後に連つて Büngner-sches Band を形成するのである。

これらの変化を有髄神経線維の二次変性<sup>5)</sup>に比較すると、無髄軸索の変性は有髄神経線維のそれより早く始まり、且つ急速に進行すると云える。

特に注目すべきことは、有髄線維の軸索の二次変性では Endoplasmic reticulum や Mitochondria は空胞化するものも可成り多いのだが<sup>5)</sup>、無髄線維の場合には、小液胞状の Endoplasmic reticulum は空胞化するが、Mitochondria と小管状及び環状の Endoplasmic reticulum は内腔の Density が次第に増加して顆粒状となり electron opaque な塊状となつてゆくことである(写真6)。この事実は、両者の内腔には各々違つた性質の物質が存在していることを示すものであり、従つて、無髄神経線維軸索の Endoplasmic reticulum や Mitochondria は有髄線維のそれとは、前項に述べた様な形態上の相違だけではなく、異つた機能を有すると考えてよいだろう。

次に、有髄神経線維の二次変性では Schwann 細胞核の著しい増大と分裂が起るのだが<sup>5)</sup>、無髄神経線維の場合には Schwann 細胞核の変化は余り著明でない。

二次変性に於ける Schwann 細胞核のその様な変化は、既に述べた様に<sup>5)</sup>、Schwann 細胞質の増殖をはかるために生ずるものであつて、それ等は Schwann 細胞内腔の広さに比例すると考えられるので、無髄神経線維の二次変性で Schwann 細胞核の変化が著明でないのは、軸索が非常に繊細で、その崩壊後に残される Schwann 細胞内腔も亦小さいためであろう。

## 綜 括

家兎の坐骨神経に於ける無髄神経線維の正常構造とその二次変性 (Waller 変性) を電子顕微鏡で観察して次の所見及び結論を得た。

1. 無髄神経線維に於いては、概ね数本乃至10数本の直径 0.27~1.4 $\mu$  の軸索が Schwann 細胞表面のポケット内に存在するか、又は Schwann 細胞の表面で完全に包まれていて短い Mesaxon が認められる。

2. 無髄神経線維の軸索の微細構造は有髄線維のそれに比較すると可成り異つた点がある。即ち軸索漿はやや dense で、Axonfilament もより繊細で(50~70Å 径)少数であり、豊富な Endoplasmic reticulum は dense な内容をもつ液胞又は小管状を呈していて、Mitochondria にも明らかな形態学的特長が認められる。

この様な Mitochondria や Endoplasmic reticulum は有髄神経線維では観察できないものであつて、無髄神経線維と有髄神経線維との両軸索に機能上の相違があるとすれば、それは無髄軸索特有のこれらの構造に基くものであろう。

3. 二次変性 (Waller 変性) では、切断24時間内に Mitochondria や Endoplasmic reticulum が変性し始め、24~48時間後に Axonfilament と軸索漿が変性する。その頃から軸索膜又は軸索 Schwann 膜が破壊して、多数の Schwann 細胞内腔が生ずるが、この細胞内腔は次第に Schwann 細胞質で埋められ、切断10日目頃には Schwann 細胞が前後に連つて、Büngner-sches Band が形成される。

本研究に際して終始御教示を賜つた木村忠司助教授に対し深甚なる感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) Cajal, R. Y.: Degeneration and regeneration of the nervous system. Oxford University Press, 1, 1928.
- 2) Elfvin, L. G.: The ultrastructure of unmyelinated fibers in the splenic nerve of the cat. J. Ultrastructure Research, 1, 428, 1958.
- 3) Gasser, H. S.: Comparison of the structure, as revealed with the electron microscope, and the physiology of the unmyelinated fibers in the skin nerves and in the olfactory nerves. Exp. C. Res., Supp, 1, 5, 3, 1958.
- 4) 本陣良平: ノイロンの微細構造。細胞化学シンポジウム, 5, 109, 1957.
- 5) 近江達: 末梢神経 2 次変性の電子顕微鏡的研究

- 究. 日外宝, 28, 1396, 1959.
- 6) Palay, S. L. and Palade, G. E.: The fine structure of neurons. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 1, 69, 1955.
- 7) Ranson, S. W.: Degeneration and regeneration on nerve fibers. *J. Comp. Neur.*, 22, 487, 1912.
- 8) Ranson, S. W.: Non-medullated nerve fibers in the spinal nerves. *Am. J. Anat.*, 12, 67, 1911~1912.
- 9) Robertson, J. D.: Structural alterations in nerve fibers produced by hypotonic and hypertonic solutions. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 4, 349, 1958.

### EXPLANATION OF ELECTRON MICROGRAPHS

**Fig 1 and 1')** Oblique section of normal unmedullated nerve fibers. The axons (Ax) are situated in the pockets formed by the SWANN-cell surface, or enveloped in the SWANN-cell plasma membrane (SM) connected with the outer SCHWANN-cell surface by the short mesaxon (MA). SC: SCHWANN-cell cytoplasm. CF: Collagen fibril. ( $\times 11,000$ )

**Fig. 2 and 2')** Oblique section of normal unmedullated nerve fibers. The axons (Ax) are enveloped in the SCHWANN-cell plasma membrane (SM). The axon-SCHWANN membrane (ASM) is connected with the outer SCHWANN-cell surface by the mesaxon(MA). ( $\times 29,400$ )

**Fig 3 and 3')** Oblique section of a medullated and unmedullated nerve fibers undergoing Wallerian degeneration 48 hours after nerve section.

In the unmedullated nerve fiber, the SCHWANN-cell contains the large intracellular space (IS<sub>1</sub>), in which many axonal degeneration products are dispersed. At  $\times$ , the surrounding cytoplasm (SC) has become indistinct by destruction of the axon-SCHWANN membrane. Another small intracellular space (IS<sub>2</sub>) is remained connected with the mesaxon (MA). Ax: Axon. AF: Axonfilament. MS: Myelin sheath. CF: Collagen fibril. D: Opaque body. ( $\times 13,000$ )

**Fig. 4)** Oblique section of a degenerated unmedullated nerve fiber 48 hours after nerve section. The large intracellular space (IS) lies in the SCHWANN-cell. SC: SCHWANN-cell cytoplasm. ( $\times 6,000$ )

**Fig. 5)** Oblique section of two normal unmedullated nerve fibers. Among the axon-Schwann membranes (ASM) spreads the thin lamellar SCHWANN-cell cytoplasm (SC). Axonfilaments (AF) are less dense, finer (50~70 Å in diameter) and fewer in number than those in medullated nerve fiber. Endoplasmic reticulum appear as vesicles (V), tubules (T) and loops (L) with more or less denser contents than axoplasm. Mitochondria (M) have finer and slightly less dense mitochondrial membrane than that in medullated axon; the cristae are similar to vesicles and tubules seen in the axoplasm; in the matrix lie vesicles and axonfilament-like formations. AM: Axon membrane.

These endoplasmic reticulum and mitochondria are characteristic axonal structures of unmedullated nerve fiber. ( $\times 56,950$ )

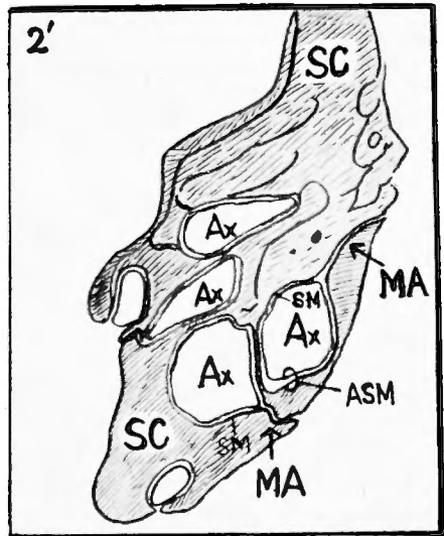
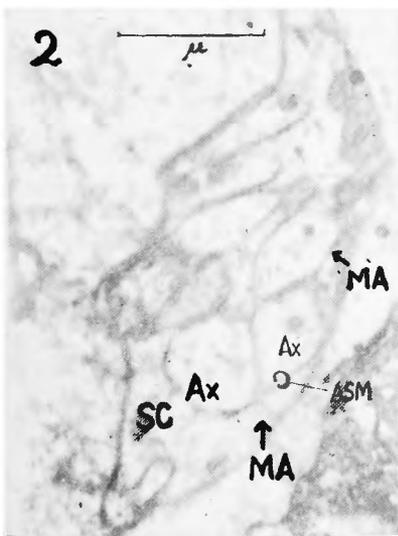
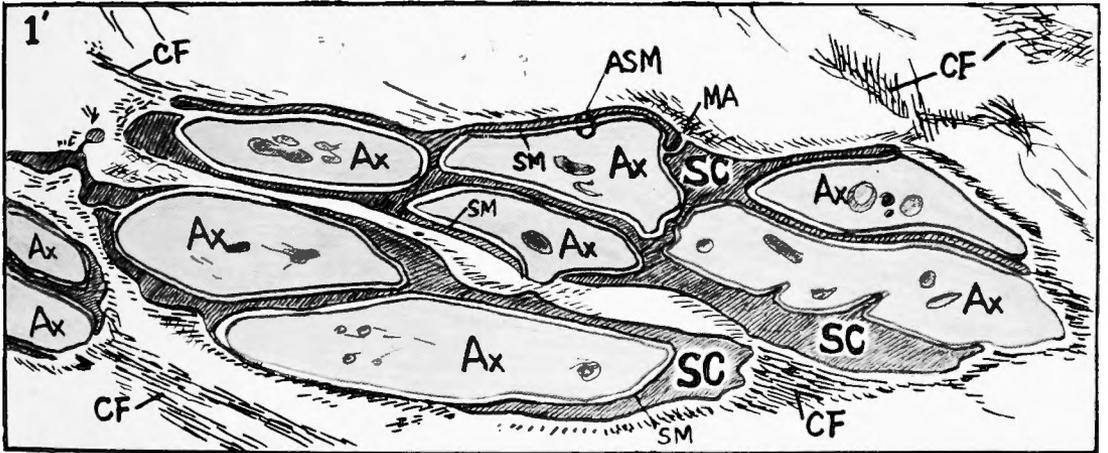
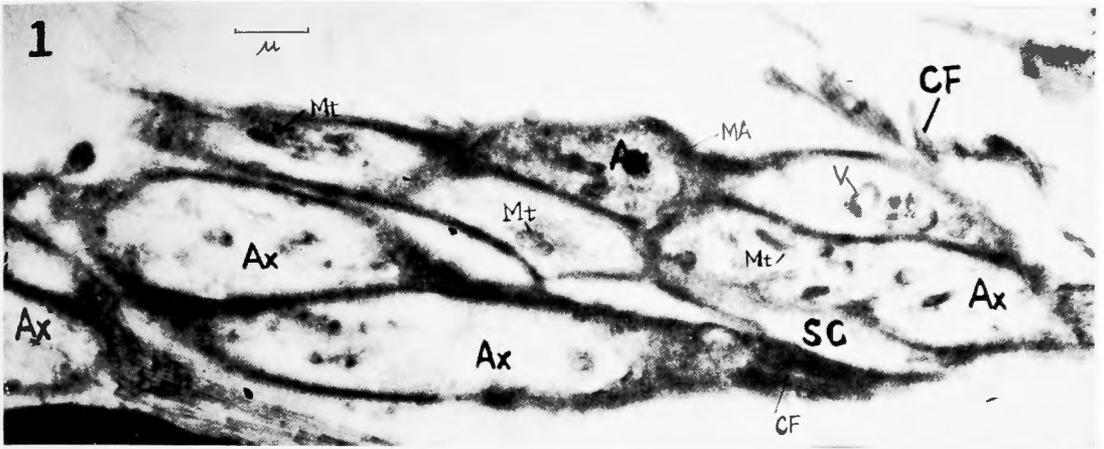
**Fig. 6)** Oblique section of a degenerated unmedullated nerve fiber. In the axon, axonfilaments are segmented and agglomerated into small granules; mitochondria (M) and endoplasmic reticulum (T, L) are degenerating into dense globules (D); dense contents of small vesicles are become light; vacuolar spaces are appearing in the axoplasm as indicated by arrows (V). ASM: Axon-Schwann membrane. BM: Basement membrane. SC: SCHWANN-cell cytoplasm. ( $\times 42,3000$ )

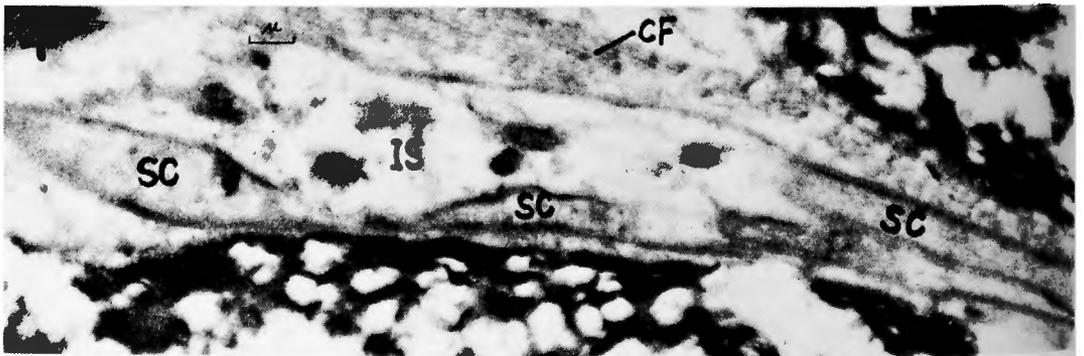
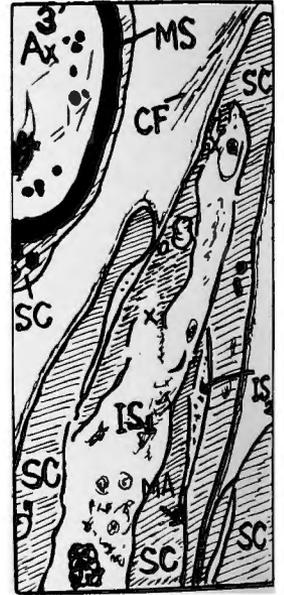
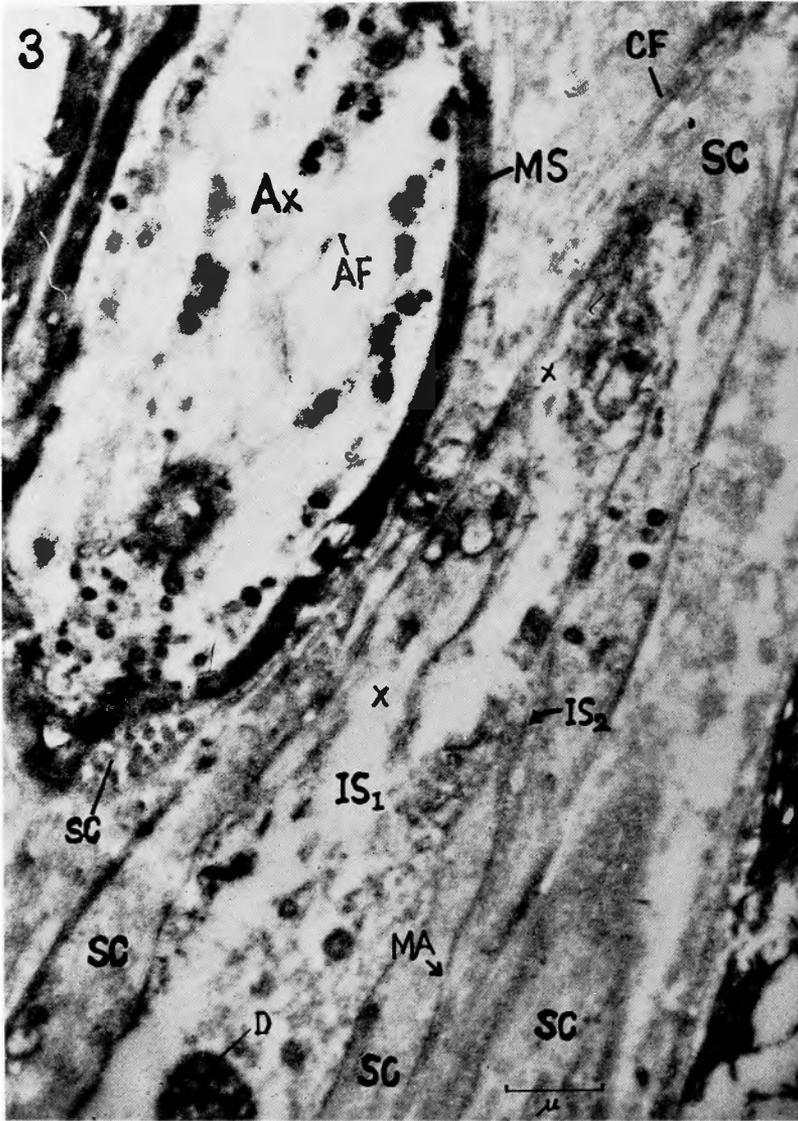
### 電子顕微鏡写真の説明

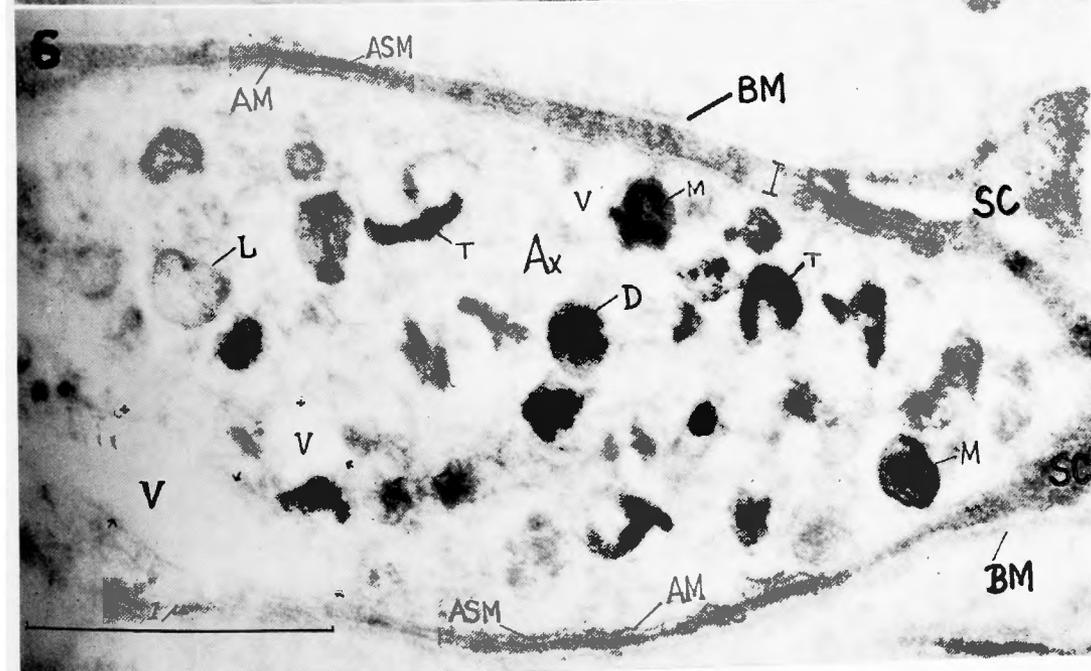
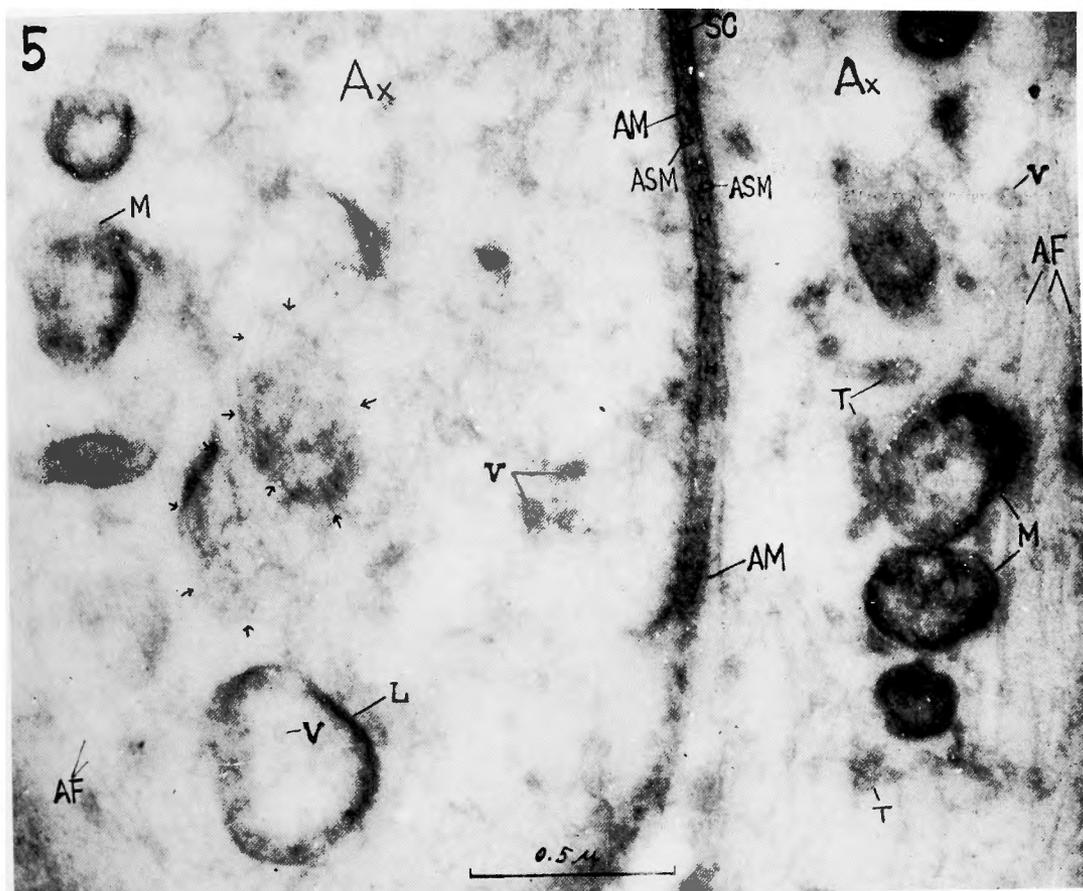
写真1, 図1') 正常無髄神経線維の斜断面像。無髄軸索(Ax)には Schwann 細胞(SC)の表面に出来たポケット状のくぼみに嵌入して、その一部が間質腔に面しているものと、全周を Schwann 細胞の表面膜(SM)で包まれていて、軸索 Schwann 膜(ASM)は短い Mesaxon(MA)によつて Schwann 細胞の外表面に連続しているものが視られる。そして神経線維表面

には夥しい Collagen fibril(CF)が存在している。Mt: Mitochondria. V: Endoplasmic reticulum. ( $\times 11,000$ )

写真2, 図2') 正常無髄線維の斜断面像。軸索は何れも Schwann細胞の表面膜(SM)で全周を包まれて、軸索 Schwann 膜(軸索膜と Schwann 細胞の表面膜とが形成する膜: ASM)は Mesaxon (MA)によつて







Schwann細胞外表面と連続している。(×29,400)

**写真3** 切断48時間後の変性した有髄神経線維(左上)と無髄神経線維(右側)の斜断面像。有髄線維ではMitochondriaが変性してdenseな球状となっている他は余り著明な変化はまだ現れていない。

無髄線維では軸索が崩壊したあとに巨大な細胞内腔(IS<sub>1</sub>)が残っていて、そこには軸索の変性産物である多数の大小さまざまな顆粒が観られ、それを囲むSchwann細胞質(SC)は所々(×)で細胞質表面が破壊して、細胞内腔との境界は不明瞭となっている。また他にも小細胞内腔(IS<sub>2</sub>)があつてMesaxon(MA)に連続している。MS:髄鞘。AF:Axonfilament。(×13,000)

**写真4** 切断48時間後の変性無髄神経線維の斜断面で、巨大な細胞内腔(IS)を包んでSchwann細胞質(SC)が観られる。(×6,000)

**写真5** 2つの正常無髄神経線維の斜断面像。2つの軸索(Ax)の軸索Schwann膜(ASM)の間には極めて薄い層板状となつたSchwann細胞質(SC)が認められる。Axonfilament(AF)は繊細で(50~70Å

径)、有髄軸索のそれより少数である。Endoplasmic reticulumは液泡(V)、小管(T)及び環状(L)等をなして、軸索漿よりdenseは内容をもつMitochondria(M)の外膜は有髄神経軸索のそれより繊細で、Cristaeは液泡又は小管状をなし、基質には軸索漿中の液泡(V)やAxonfilament(AF)様の構造が認められることがある。矢印で囲まれたelectron denseな部分には数箇の小液泡が認められ、Mitochondriaか或はEndoplasmic reticulumの一断面であろう。AM:軸索膜。(×56,950)

**写真6** 切断96時間後の変性無髄神経線維。軸索内(Ax)は正常軸索(写真5)に比べて粗糙となつていて明るい空胞状の部分(V)が所々に出来ている。Axonfilamentは短切し顆粒状に集合し始めており、Mitochondria(M)や小管状(T)、環状(L)のEndoplasmic reticulumは内腔のDensityが増加し顆粒化しつゝあり、全くelectron opaqueな球塊(D)となつたものも認められる。AM:軸索膜。ASM:軸索Schwann膜。SC:Schwann細胞質。BM:基底膜。(×42,300)