

プラスチック脈管注入法から微細血管鑄型法への展開と応用について

岡田 成賛

明治国際医療大学 基礎教養講座

要 旨 脈管系の観察方法の一つとしてプラスチック脈管注入法がある。この観察方法は、血管内に液状のプラスチックを注入し、プラスチック重合後、周囲組織を化学的に腐食する。注入したプラスチックは脈管の形状を維持しながら残り、複雑な血管の走行、枝分かれ、他の血管との連結など、当該血管の全貌を把握することが出来る、非常に優れた研究方法である。この観察法は肉眼解剖学的に脈管系の研究方法として発展を遂げ、特定動脈の走行と分枝、そして分布領域の比較解剖学的な立体的観察を可能とし、系統進化的な考察が行える。

本総説では、プラスチック脈管注入法の開発の経緯（歴史）について説明し、その変遷と光学顕微鏡的観察の限界から、走査電子顕微鏡への応用と、マイクロレベルでの血管構築の観察を可能とした微細血管鑄型法への移行を説明する。各組織の血管構築について今まで私が研究した論文の内容を中心に、毛細血管レベルの血管構築の素晴らしさと、その合目的な規則性、そして微細血管構築での比較解剖学的な考察と、電子顕微鏡レベルでの興味ある結果を述べる。また血管新生に関しては、正常な成長発育における血管新生 (Vasculogenesis) と、病理学的な条件下における血管新生 (Angiogenesis) について、その違いと血管新生の近年の知見について述べる。その他、特殊な樹脂鑄型作成方法としてリンパ節内のリンパシステムと皮質骨内の管腔構造（中心管、骨小腔と骨細管）について紹介する。最後にこの観察法のこれからの研究の可能性と展望について述べ、脈管系の研究をしている研究者の一助となれば幸いである。

Key words プラスチック注入法 plastic injection method, 脈管鑄型 vascular cast, 血管分布 blood supply, 微細血管構築 microvascular architecture, 走査電子顕微鏡 SEM

1. はじめに

「循環器」とは？心臓は血液を全身に送り出すポンプの役割を果たし、心臓から送り出された血液は動脈を通り、全身の組織に分布している毛細血管に流れ、その後静脈に流入して心臓に戻る。この様に血液は循環しており「循環器」と命名される。

この血液循環説を初めて唱えたのは、イギリスの

ウィリアム・ハーベイ (William Harvey 1578-1657) です。それまではガレノスの説「肝臓で発生した血液は各部まで移動するが、そこで消費されるため、循環することはない」が、信じられていた。ハーベイは1628年に血液循環説の論文「動物における血液と心臓の運動について」を発表し、「血液は心臓から出て、動脈経由で身体の各部を経て、静脈経由で再び心臓へ戻る」と唱えて、血流は一方向性に流れ「心臓から遠ざかる血流の血管」を動脈とし、「心臓に向かう血流の血管」を静脈と定義した。しかしハーベ

*連絡先：〒629-0392 京都府南丹市日吉町
明治国際医療大学 基礎医学講座
E-mail: s_okada@meiji-u.ac.jp

イは毛細血管の概念はなく、1661年イタリアのマルチェロ・マルピギー (Marcello Malpighi 1628-1694, 腎臓のマルピギー小体の命名者) が毛細血管を発見して、血液の閉鎖循環が確立する。

ヒトの体中には血管が張り巡らされて、血液が流れている。血液の量は、一般的に体重の13分の1(約7.7%)である。そして心臓から拍出された血液が体内を巡り、再び心臓に戻って来るまでの行程は約10万kmで、体内を1周する時間は30秒から1分。口径が3cmの大動脈では毎秒1mのスピードで血液が流れ、毛細血管の口径は $5\mu\text{m}$ から $10\mu\text{m}$ である。目で見える血管は全体の5%で、残りは毛細血管で構成されている。たとえば最も細い絹糸(50番手)の10万kmの重さは200kgとなり、管腔形態を保ちながら細胞で構成される血管の驚異的な構造に感嘆する。心臓は1日約10万回収縮し、1回に拍出される血液量は40-50mlで1分間に約50、一生の内に15万トンの血液を駆出し続ける強靱なポンプである。

この様に特徴的な循環器の形態を研究する1方法として「プラスチック脈管注入法」があり、私は50年以上この方法を用いて各組織の血管構築について研究を行ってきた。長年プラスチック脈管注入法を用いて研究した者として、その開発の経緯(歴史)と変遷、微細血管鑄型法への発展を説明し、私が今日までかかわってきた研究を中心として各組織の微細血管構築の特徴的な形態を紹介し、この方法の将

来的な応用や展望、そしてこれからの研究者に対する少しの助言になればと考え、研究成果を総説として以下のような項目で記載する。

- ① プラスチック脈管注入法とは
- ② プラスチック脈管注入法開発の経緯
- ③ プラスチック脈管注入法の変遷と微細血管鑄型法への発展
- ④ 自身がかかわった研究の掲載論文を中心に各組織の微細血管構築の特徴的な形態
 - a. 各組織の微細血管構築
 - b. 血管新生
 - 発生学的成長発育下での脈管形成 (Vasculogenesis)
 - 病理学的条件下での新生血管形成 (Angiogenesis)
 - c. 特殊な樹脂鑄型法
- ⑤ プラスチック脈管注入法の研究の展望

① プラスチック脈管注入法とは

古くから体内の血管の走向、分枝や分布領域を観察する為に、血管内に朱や墨汁を注入しておき、それを目当てに血管を剖出する方法が用いられてきた。この方法は周囲組織と血管(細動脈と細静脈レベル)との関係を肉眼解剖学的に明らかにすることが出来る。

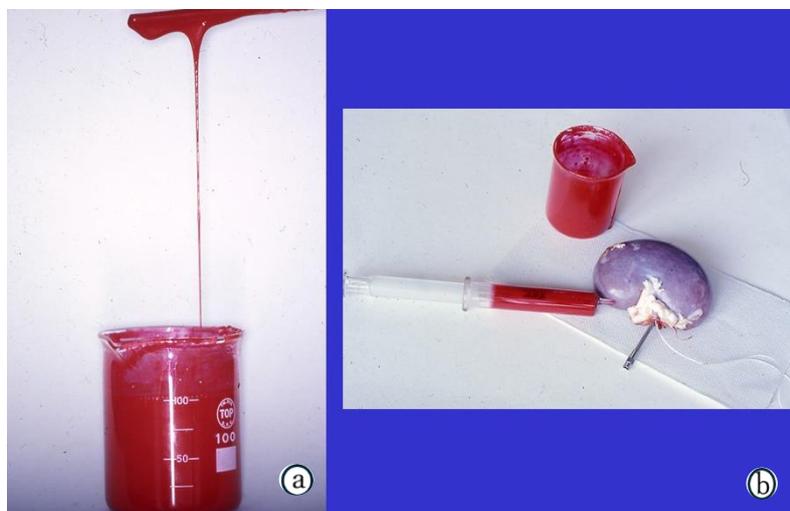


図1 プラスチック脈管注入法

低粘度のMMA (a) を動脈にカニューレを挿入し、MMAを注入し (b)、重合する。

更に微細な毛細血管を観察するには、色素を注入した血管の連続組織切片を作成し、その切片を一方向から順に追って顕微鏡で観察し、二次元的な画像を組み上げて三次元的な像に構築する (Reconstruction, CT 画像と同様)。この方法は血管と周囲組織との関連性を把握できる利点があるが、欠点としては特別な根気と努力が必要で、しかも成果の全貌を写真などで第三者示すことは、非常に困難である。

プラスチック脈管注入法は、血管内に流状のプラスチックを注入し (図 1)、プラスチック硬化後プラスチックを侵襲しない薬品を使用して、周囲組織を化学的に腐食すれば、注入したプラスチックは元の形状を維持しながら残り、複雑な血管の走行、枝分かれ、他の血管との連結など、一目瞭然に当該血管の全貌を把握することが出来る (図 2)、非常に優れた研究方法である。

プラスチック脈管注入法は、レジン注入法、樹脂注入法など色々な呼称で呼ばれているが、本文ではプラスチック注入法と記載する。また出来上がった鋳型標本はプラスチック鋳型標本、血管鋳型標本、樹脂鋳型標本、微細血管鋳型標本などあり、英語表記でも Plastic casts, Corrosion casts, microvascular corrosion casting などがあるが、本文

では一般には樹脂鋳型 (標本) を使用し、毛細血管レベルでは微細血管鋳型 (標本) の両方を使用する。

② プラスチック脈管注入法開発の経緯 (歴史)

プラスチック注入法を開発したのは、私の大学院時代の指導教授である太田義邦先生である。初めて樹脂鋳型を観たのは大学 3 年生の時で、それ以来この標本の魅力に取り付かれ、大学時代に時間があれば解剖学講座に行つて標本作成の手伝いをし、卒業後は当然のごとく大学院生として解剖学講座に在籍した。その時に太田先生から 1952 年プラスチック注入法の論文を作成するまでの多くの開発に係る逸話をお聞きしたので、その一部を紹介したい。

太田先生が解剖学教室に入室した時 (1949 年) の教授は、京都大学医学部解剖学教室から赴任された谷口義之先生で、実験発生学を中心に研究を行っていました。谷口先生は、教室員に対して積極的に研究課題を提案したり、研究の助言をしたりすることはなく、研究に関しては関心が薄かった (後に太田先生は、この様な状況があったからプラスチック注入法を思いついたと、谷口先生に感謝していた。)。この様な状況の中、太田先生は大学の帰り (1951 年)

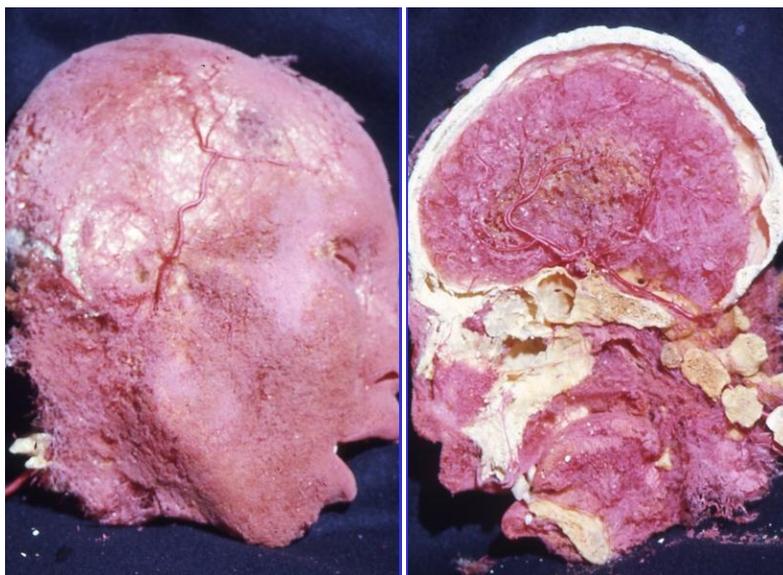


図 2 ヒト頭部の樹脂鋳型標本
1970 年日本万国博覧会 (JEXPO70) にて展示

京都大丸百貨店の隣にある米国進駐軍の資料館「クルーガー図書館」で医学関係の書棚で何気なく手に取った“American Journal of Pathology”の中に、Liebow et. al 病理学者による肺の気管樹や肝臓の脈管のプラスチック（樹脂）鑄型標本の見事なカラー写真を見て、立体的な造形に感動したと言われた。またその当時のカラー写真印刷は大変珍しく、高価であった。それから太田先生は、Liebow を中心とした樹脂鑄型標本の業績を調べるために、クルーガー図書館に足しげく通い、この方法を研究手法として確立する事は出来ないかと、日々調査・開発に励んでいた。それは Liebow et. al が用いていたプラスチック注入法は、塩化ビニールと醋酸ビニールの共重合体を用いて、注入後の硬化は溶剤の蒸発に依っていた。この出来上がった粗大血管の樹脂鑄型標本は陳列して美しく博物館の標本であって、研究用の標本としては細い血管の部分は非常に壊れやすく保存性や再現性に乏しく、研究標本として観察困難なものであった。

太田先生は歯科医学出身で、自身も床用樹脂になじみが深く、手元にあるメチル・メタアクリレート樹脂（MMA）を注入して重合させれば、もっと良い標本が作成できると確信していた。当時の標本作成の目的は、①微細血管にも注入可能であること（粘度調整）、②鑄型標本の細かい部分が折れにくいこと（弾力性）、③重合体の太い部分で重合収縮が生じないこと（不変性）、④室温で重合・効果ができること（簡易性）」であったが、その解決策として①低粘度の中間重合体の調整、②適切な可塑性、③直径 2-3 μm のポリマー粒子の作成、④重合促進剤の選択などで、この為大阪工業試験場や京都大学高分子化学研究所におとずれ、多くの実験を行い解決することが出来た。

粘度調整したプラスチックを目的とする動脈にカニューレを挿入し、プラスチックを注入して重合させる。（図 1）樹脂鑄型標本は、ホルマリン固定浸漬標本として周囲組織と血管分布の関連性を観察する剖出標本とする。また強酸性や強塩基性の溶液に侵されにくいプラスチックの特性を利用して、5-10%の水酸化ナトリウム溶液に浸漬して、周囲軟組織を腐食し、洗浄してトリミングを行って、深部の脈管の走行と分

枝形態・分布様相を観察する血管鑄型標本として作成した。（図 2）更に組織標本としては、樹脂鑄型標本を固定し、セロイジン切片を作成して、あらゆる染色を施して作成することが出来た。そして 1952 年に「New improved method for injection of acrylic resin」の論文を発表した¹⁾。

論文発表直後から国内外から別冊の請求が殺到し、歯科医学領域よりも一般医学の基礎と臨床方面からの問い合わせが極めて多くあり、谷口先生も感動していたと語られた。このプラスチック注入法の MMA の開発者として研究仲間間で有名となり、特許申請をするように周りの研究者から勧められたが、当時は今日のように産学官連携研究プログラムの様な考え方は無く、逆に基礎医学を研究している学者が直接産業界と提携する事は、良い事だと思われなかった時代であり、谷口先生からの助言もあって特許申請はされなかった。太田先生から「あの時、特許申請をしていたら億万長者になっていたな」と冗談交じりで聞いていたが、後に京都大学霊長類研究所と共同研究をした時に、霊長研の先生から「太田教授といえば、億万長者を放った人ですね」と言われ驚いたことを覚えている。（実際、大日本インキ(株)は MMA をベースとした“Mercox”を販売する）

③ プラスチック脈管注入法の変遷と微細血管鑄型法への発展

通常プラスチック注入法の研究は、赤色の色素（Cromophtal red）でプラスチックを着色し（図 1）、ヒト並びに数種の哺乳動物の脈管について立体的観察を行い、比較解剖学的に考察して多くの論文を派出していた。また動脈注入のプラスチックに赤色、静脈注入のプラスチックに青色（Chromphthal blue）を着色して、動静脈の判別法として考案され、他に墨汁とプラスチックの連合注入法（静脈系に墨汁、動脈と毛細血管にプラスチックを満たす）などの改良方法が考案された。

しかし 1970 年代に入ると光学顕微鏡による毛細血管の樹脂鑄型標本の写真撮影は、焦点深度の限界に達していた。その時に登場するのが走査電子顕微鏡の二

次電子を用いた形態観察法で、これを樹脂鑄型の観察に応用する方法である。毛細血管の樹脂鑄型に金属の蒸着を行い、毛細血管レベルの立体的観察が走査電子顕微鏡で可能となり、時代は微細血管鑄型法へと発展していく。

私が1979年大阪歯科大学大学院生として解剖学講座に在籍した時には、従来のプラスチック注入法を改良して、既に微細血管鑄型法は確立されており、当時の助教授の時岡孝夫先生と講師の奥田仁志先生を中心に、走査電子顕微鏡を用いた研究論文が発表されていた。しかし走査電子顕微鏡による微細血管鑄型観察法に関しては論文を作成しておらず、1971年に村上の論文²⁾で世界中に微細血管鑄型法が知られる事になり、世界中の研究者が微細血管鑄型法を用いて多くの研究論文が作成された。当時私が海外での発表時に1952年のプラスチック注入法を用いて走査電子顕微鏡で観察した発表をすると、多くの研究者から怪訝な顔で「何故、1952年のプラスチック注入法を用いているのか」とよく質問され、悔しい思いをした。それから大いに遅れた感があったが、1990年に「Plastic injection method for preparing microvascular corrosion casts for SEM and its practical

application.」³⁾が発表された。*これ以後「微細血管鑄型法」に関する詳細は、共同研究者であるウィーン大学のAharinejad教授とザルツブルグ大学のLametschwandter教授の共著「Microvascular corrosion casting in Scanning Electron Microscopy」(1992年)⁴⁾が発刊され、樹脂の成分と性状、注入法、そして各組織の微細血管鑄型法を用いた研究業績が、記載されている。

④ 自身かかわった研究の掲載論文を中心に各組織の微細血管構築の特徴的な形態

私の掲載論文(表1)をすべて紹介する事は、紙面制限上困難であるので、その中でも代表的なものを取り上げて以下の順番に記載し、その他は写真のみ掲載する。

最初に a. 正常な各組織の微細血管構築について紹介し、次に b. 血管新生の形態について一発生的成長発育下での脈管形成(Vasculogenesis)と一病理学的条件下での新生血管形成(Angiogenesis)について、最後に c. 特殊な樹脂鑄型法を紹介したい。

今まで観察した組織の血管構築と動物種について、下の表(表1)にまとめてみる。

表1 観察項目とその観察資料

a. 正常な各組織の微細血管構築

舌乳頭(観察した動物種は項目で記載する)(図3~11)

霊長類	ヒト科
真猿類	類人猿
	狭鼻猿類
	広鼻猿類
	原猿類
食虫目	コウベモグラ, スンクス
有袋類	コモンオポサム
網膜(図12~15)	ニホンザル
嗅球(図16, 17)	ニホンザル, リスザル
神経線維, 神経節(図18, 19), 神経叢	
	三叉神経節
	ニホンザル
	脊髄神経節
	ニホンザル
	腕神経叢
	ニホンザル
洞毛(図20)	ネコ
耳下腺管(図21)	ネコ
ラセン状肝静脈(図22)	イヌ
歯科組織(歯髄, エナメル器)	カイウサギ

b. 血管新生の形態—発生的成長発育下での脈管形成 (Vasculogenesis) (図 23) と病理学的条件下での新生血管形成 (Angiogenesis) (図 24)

1. 発生的成長発育下での脈管形成

舌乳頭 (胎生期から出生期) (図25)	ラット
舌乳頭と口蓋粘膜 (胎生期からは離乳期)	ラット

2. 病理学的条件下での新生血管形成 (Angiogenesis)

骨折治癒 (図26, 27)	ラット
神経移植 (図28)	カイウサギ
糖尿病細小血管症	ラット
抜歯窩治癒	イヌ
生活歯髄切断法	イヌ
骨欠損, 骨移植	カイウサギ, ラット

c. 特殊な樹脂鑄型法 (図 24)

リンパ節 (図29, 30)	ラット
皮質骨内の管腔構造 (図31)	ラット

a. 正常な各組織の微細血管構築

1. 舌乳頭の微細血管構築^{5~12)}

咀嚼運動は、多数の器官の総合的な働きによって営まれている。口唇・歯・歯周組織・顎骨・舌・唾液腺などの諸器官が、神経支配により統合・調和された動きを、円滑に行われている。またこれら咀嚼器官の構成要素は、棲息領域、棲息様式、摂取様式や摂取食物に関連して、多種多様な形態を示す。中でも「舌」に関しては、哺乳動物の舌背に糸状乳頭・茸状乳頭・葉状乳頭・有郭乳頭の4種類の舌乳頭が分布し、これらを比較解剖学的に観察すると、1枚の舌からその生物の特徴的形態・その系統進化・適応能力と特殊な機能など、多くの解剖学的特徴が引き出される。

1951年 Kutuzov and Sicher⁽⁵⁾ が初めて舌乳頭の立体的観察を報告し、以後走査電子顕微鏡の応用により多くの報告がされて、また系統進化的な考察が行われている。私も舌乳頭の研究は、長年にわたり多くの種類の哺乳動物を実験材料として観察してきた。特に下の表(表2)にある霊長類の貴重な資料は、京都大学霊長類研究所との共同研究で得ることが出来た。

舌の血管構築の基本形態としては、左右の舌動脈から派出された細動脈は舌腱膜を貫いて、舌背粘膜固有層で細動脈網を形成し、これは細静脈網と複雑に入り組み、ヒトとニホンザルでは固有層の血管網は緻密で、多数の動静脈吻合が形成される。この血管網から各乳頭に向けて分枝が派出され、乳頭内に特徴的な毛細血管網が形成される。(図3)

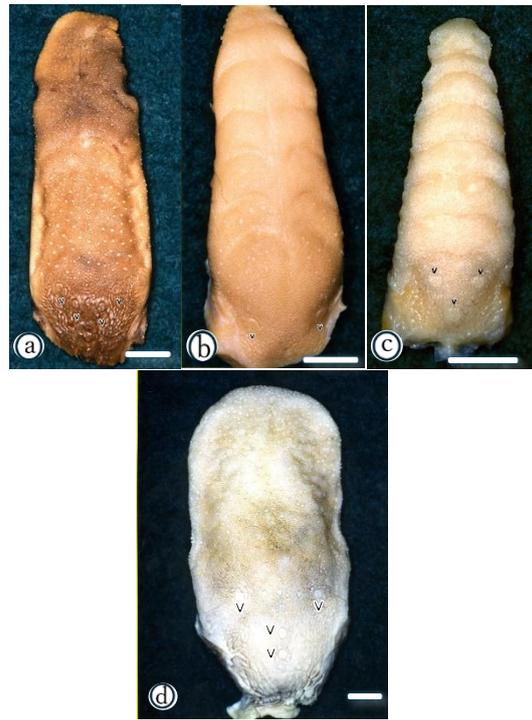
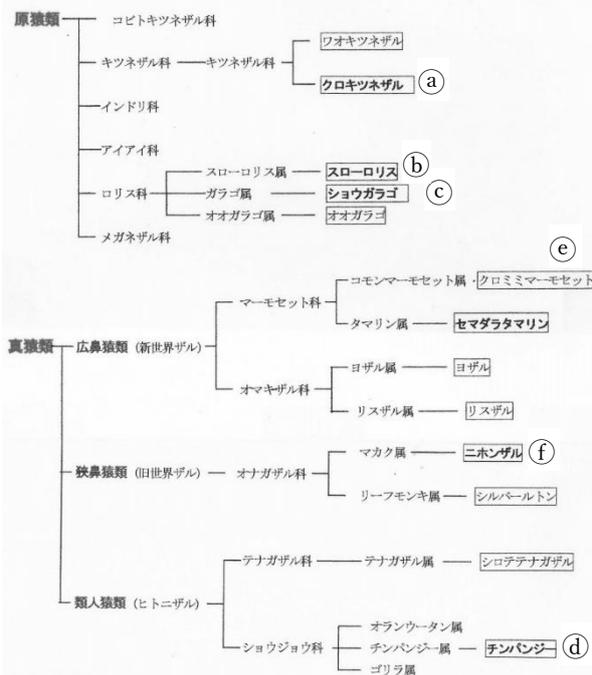
舌乳頭の基本的な微細形態は、糸状乳頭は円錐状の突起が環状配列を示し(図4)、茸状乳頭は球状または円柱状を呈している(図5)。有郭乳頭は舌分界溝周辺に巨大なドーム型の半円形で、その周囲を堤状の郭壁が取り囲んでいる(図6)。葉状乳頭は舌縁後方あり、前頭断面上に幅広い堤状の乳頭葉が前後的に配列している(図7)。表3. に各種霊長類の舌乳頭の外形とCTC (Connective Tissue Core, 結合織芯: 上皮剝離をした真皮乳頭) と比較解剖学的考察を掲載する。

これら舌乳頭の微細血管構築は、同じ動物種であっても部位的形態差がみられるが、その基本的な形態は、糸状乳頭では上皮下毛細血管網から環状配列をする毛細血管ループが派出される。ヒトにおいては糸状乳

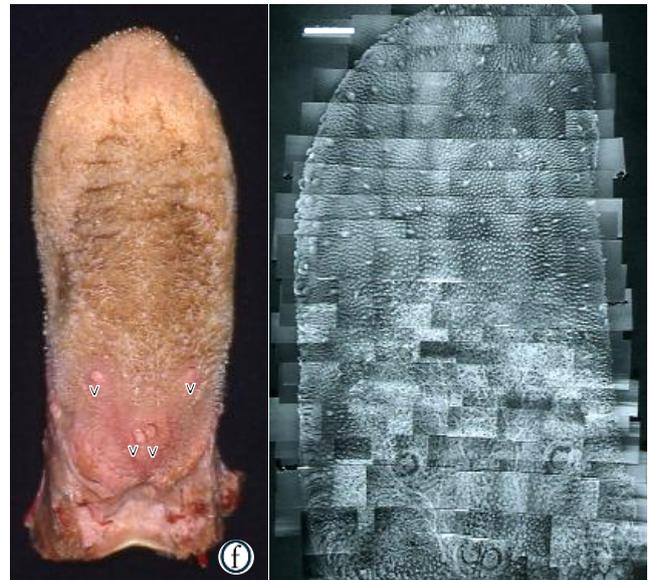
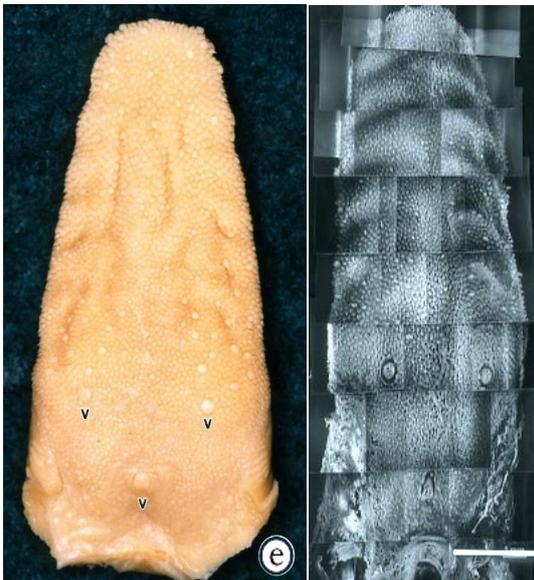
頭の血管構築が最も複雑で、環状配列の毛細血管ループが2重3重に配列し、この環状配列の中心にもループが形成されて、毛細血管ループの先端が2~3回ねじれた複雑な形態を示す(図4). 真猿類狭鼻猿のニホンザルでは部位的形態差が著しく、舌尖部では環状配列の毛細血管ループを示すが、舌根部では単一の大型円錐形の乳頭内毛細血管網を形成する. 舌根部においては台状の上皮下毛細血管網から4~6本の小型で単純なヘアーピン型毛細血管ループが集合する. 真猿

類広鼻猿のリスザル, マーモセットでは糸状乳頭は環状配列の数が減少し, 単純な毛細血管ループが分布する. また部位的形態差は以下の霊長類には認められない. 原猿類では糸状乳頭に分布する毛細血管は, 小さく不規則な環状配列の単純な毛細血管ループが分布していた. 食虫目モグラ, スンクスは, 糸状乳頭の環状配列は認められず, 分布する毛細血管ループはヘアーピン型ではなく, 円形の単純な形態を示す(図8). 有袋目コモンオポッサムの糸状乳頭は, 霊長目同様に

表 2 京都大学霊長類研究所から提供された観察資料



V: 有郭乳頭



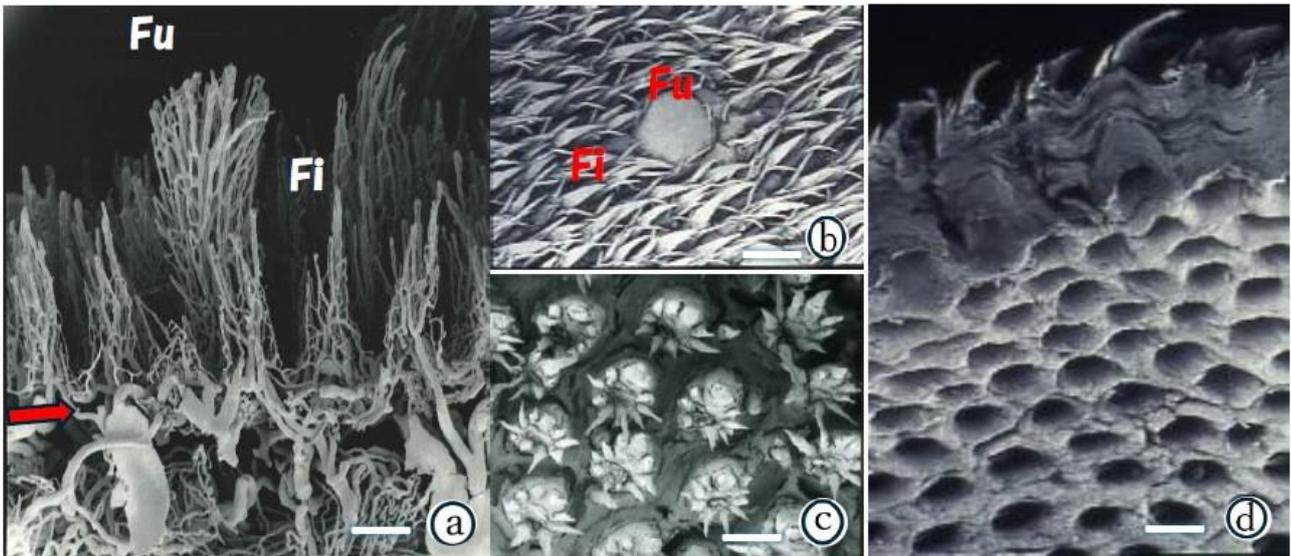


図3 ニホンザル舌乳頭の走査電顕 (SEM) 像—舌体部

- a. 微細血管鋳型標本 Bar=50 μ m
 上皮毛細血管網 (⇒) から各乳頭に向けて特徴的な毛細血管網が形成される. Fu: 茸状乳頭 Fi: 糸状乳頭
- b. 舌背表面の SEM 像 Bar=100 μ m
- c. 上皮剥離標本, 結合織芯の SEM 像 Bar=50 μ m
- d. 上皮剥離標本, 上皮層の SEM 像 Bar=50 μ m

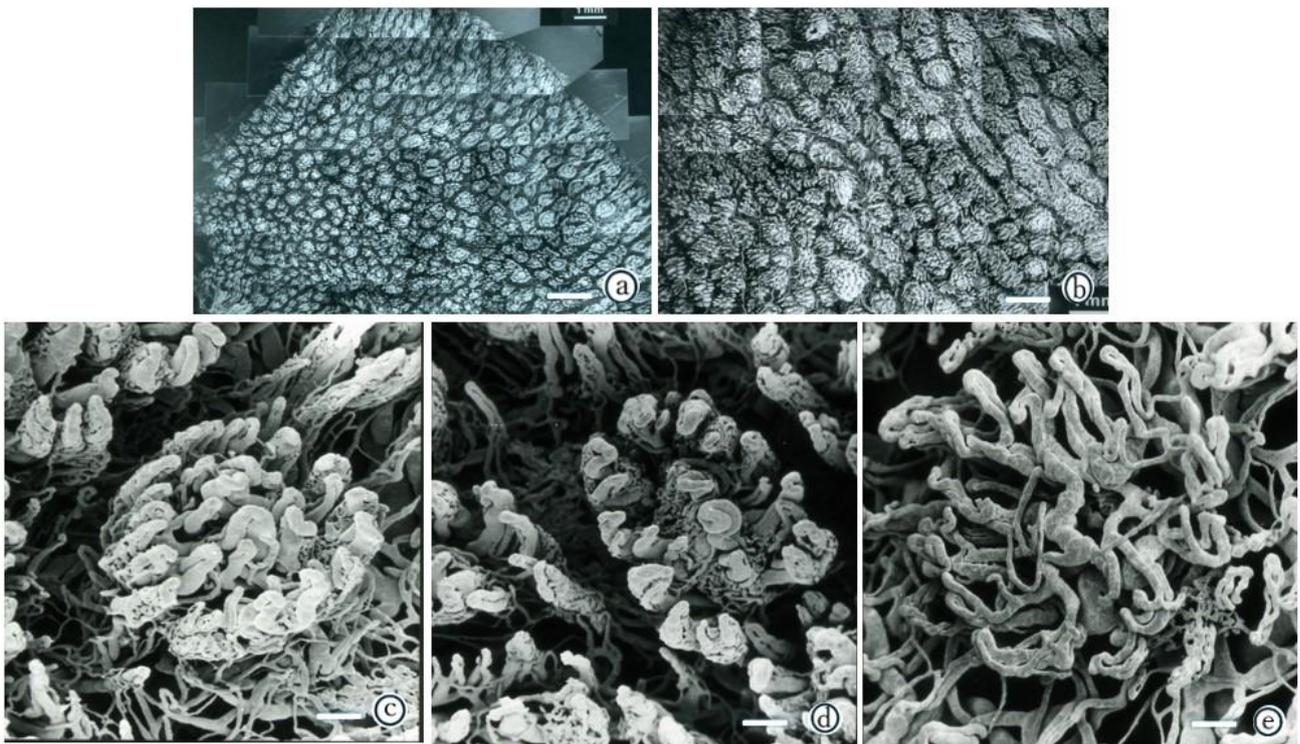


図4 ヒト糸状乳頭の微細血管鋳型標本 SEM 像

- a. 舌尖部全体 Bar=1mm b. 舌体部全体 Bar=1mm
- c. 舌尖部糸状乳頭 Bar=30 μ m d. 舌体部糸状乳頭 Bar=30 μ m
- e. 舌根部糸状乳頭 Bar=30 μ m
- 糸状乳頭の微細血管構築は, 部位的に機能に準じた形態を示す.

環状配列を示すが, 舌体部においては齧歯目の舌にみられる Giant conical papilla が存在するのが特徴

的である.

茸状乳頭では, 形態およびその微細血管構築の種差

表 3

霊長類舌乳頭の比較解剖学的観察

種別	項目	舌の外形	舌正中溝	糸状乳頭の外形	糸状乳頭のCTC	茸状乳頭の外形	茸状乳頭のCTC	有郭乳頭の数と位置	有郭乳頭の外形とCTC	茸状乳頭数と外形	茸状乳頭のCTC	比較解剖学的考察
原	ワササ	細長い	ナシ	環状配列 15-17本の針状乳頭 大きさに差はなし	脊の低い円柱状のCTCが 円盤台の上に環状配列	脊の高い円柱形	キノコ状 上面に15-17個の輪凹		円形 大きい不規則 舌根部にアリ	円柱形から円盤突起に 移行 (15個)	CTCは不明瞭	有郭乳頭は全て舌根部に存在し、糸状乳頭は存在するが、そのCTCは発達が悪く、本当の集状乳頭は環状。
	カササ	細長い へつ型	ナシ	環状配列 15-17本の針状乳頭 大きさに差はなし	脊の低い円柱状のCTCが 円盤台の上に環状配列	脊の高い円柱形	キノコ状 上面に15-17個の輪凹		円形 大きい不規則 舌根部にアリ	円柱形から円盤突起に 移行 (15個)	CTCは不明瞭	有郭乳頭は全て舌根部に存在し、糸状乳頭は存在するが、そのCTCは発達が悪く、本当の集状乳頭は環状。
類	ゴ	細長い 二角形	正中溝アリ	環状配列 咽頭側：巨大な乳頭 舌尖側：小さな2個の針状乳頭	咽頭側：台状隆起 舌尖側：小さな2個の突起	脊の低い円柱形	円柱形 上面：2-3個の輪凹 側面：上下に走るヒダ		円形 大きい不規則 舌根部にアリ	円柱形から円盤突起に 移行 (15個)	CTCは不明瞭	有郭乳頭は全て舌根部に存在し、糸状乳頭は存在するが、そのCTCは発達が悪く、本当の集状乳頭は環状。
	サ	細長い 二角形 (舌正中溝起)	ナシ	環状配列 咽頭側：巨大な1本の乳頭 舌尖側：2個の小さな乳頭	CTCは不明瞭 環状配列	脊の低い円柱形	円柱形 上面：2-3個の輪凹 側面：上下に走るヒダ		円形 大きい不規則 舌根部にアリ	円柱形から円盤突起に 移行 (15個)	CTCは不明瞭	有郭乳頭は全て舌根部に存在し、糸状乳頭は存在するが、そのCTCは発達が悪く、本当の集状乳頭は環状。
真	ゴ	三角形	不明瞭	環状配列 10個の針状乳頭 大きさに差はなし	円盤形のCTCが環状配列	舌尖部：環状 舌体部：低い円柱形	円柱形 上面の6個の輪凹 側面にヒダ		外側：円形 正中：楕円形	円柱形 偏位的 (7個)	CTCの発達 上面も側面も悪い	広鼻類の糸状乳頭は大きさに差がなく、針状乳頭が環状に配列しているのが特徴的である。
	サ	三角形 扁平	不明瞭	環状配列 8-9本の針状乳頭 大きさに差はなし	8-9本の脊の低い円柱突起が 舌尖側に開くように配列	舌尖部：球形 舌体部：低い円柱形	脊の低い円柱形 上面に7個の輪凹		外側：円形 正中：楕円形 (8個)	円柱形 不規則 (16-17個)	CTCの発達は 大・中・小 不規則 (8個)	3本の長軸に沿った ヒダ状
狭	ゴ	へつ型	不明瞭	環状配列 咽頭側：2-3個の乳頭 舌尖側：4個の小さい乳頭	円柱台の上に円盤形のCTCが 環状配列	舌尖部：球形 舌体部：円柱形	脊の低い円柱形 上面・側面とも多数の 二次乳頭		円形 上面・側面に多数の二次乳頭	円柱形 不規則 (10個)	上面に5-7本の長軸に 走るヒダ	糸状乳頭は偏位的に形態差があり有郭乳頭と集状乳頭は発達差、そのCTCも偏位的である。
	サ	へつ型 扁平	不明瞭	環状配列 咽頭側：1つの巨大な乳頭 舌尖側：4個の小さい乳頭	咽頭側に大きな円盤形のCTC 舌尖側には小さな突起状の CTCが環状に配列	舌尖部：球形 舌体部：円柱形	脊の低い円柱形 上面側面とも多数の 二次乳頭		円形 上面・側面に多数の二次乳頭	円柱形 不規則 (11個)	上面に4-6本長軸に 走るヒダ	糸状乳頭は高隆よりも唇縁側に近い外形を示すが、CTCはニホンザルに似る。 有郭乳頭は他の真類と差はないが集状乳頭は狭鼻類よりも発達が悪い。
類	ゴ	へつ型 扁平	不明瞭	環状配列 咽頭側：2個の大きい乳頭 舌尖側：4個の小さい乳頭	咽頭側には大きな突起状の CTCが環状に配列	舌尖部：球形 舌体部：円柱形	脊の低い円柱形 上面側面とも多数の 二次乳頭		円形 上面・側面に多数の二次乳頭	円柱形 不規則 (10個)	上面に5-7本の長軸に 走るヒダ	糸状乳頭と茸状乳頭は霊長類の中で最も複雑で、偏位的形態も著しい。有郭乳頭のCTCはニホンザルに似る。集状乳頭は発達しているが、上面のCTCは発達が悪い。
	サ	へつ型 扁平	不明瞭	環状配列 咽頭側：2個の大きい乳頭 舌尖側：4個の小さい乳頭	咽頭側には大きな突起状の CTCが環状に配列	舌尖部：球形 舌体部：円柱形	脊の低い円柱形 上面側面とも多数の 二次乳頭		円形 上面・側面に多数の二次乳頭	円柱形 不規則 (10個)	上面に5-7本の長軸に 走るヒダ	糸状乳頭と茸状乳頭は霊長類の中で最も複雑で、偏位的形態も著しい。有郭乳頭のCTCはニホンザルに似る。集状乳頭は発達しているが、上面のCTCは発達が悪い。
ヒ	ゴ	へつ型 扁平	不明瞭	環状配列 咽頭側：2個の大きい乳頭 舌尖側：4個の小さい乳頭	咽頭側には大きな突起状の CTCが環状に配列	舌尖部：球形 舌体部：円柱形	脊の低い円柱形 上面側面とも多数の 二次乳頭		円形 上面・側面に多数の二次乳頭	円柱形 不規則 (10個)	上面に5-7本の長軸に 走るヒダ	糸状乳頭と茸状乳頭は霊長類の中で最も複雑で、偏位的形態も著しい。有郭乳頭のCTCはニホンザルに似る。集状乳頭は発達しているが、上面のCTCは発達が悪い。

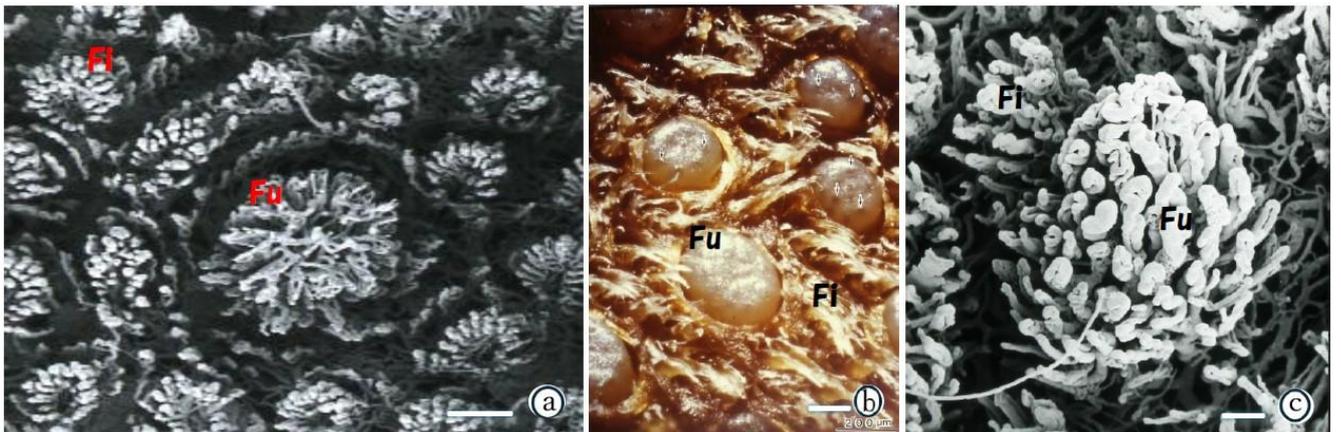


図5 茸状乳頭 (Fu) と糸状乳頭 (Fi) の微細血管鋳型標本と Light scanning camera 像

- a. ニホンザル舌体部, 茸状乳頭の微細血管鋳型標本 SEM 像 Bar=200 μm
- b. ヒト舌尖部の Light scanning camera 像, 矢印は味蕾を示す Bar=200 μm
- c. ヒト舌体部, 茸状乳頭の微細血管鋳型標本 SEM 像 Bar=50 μm

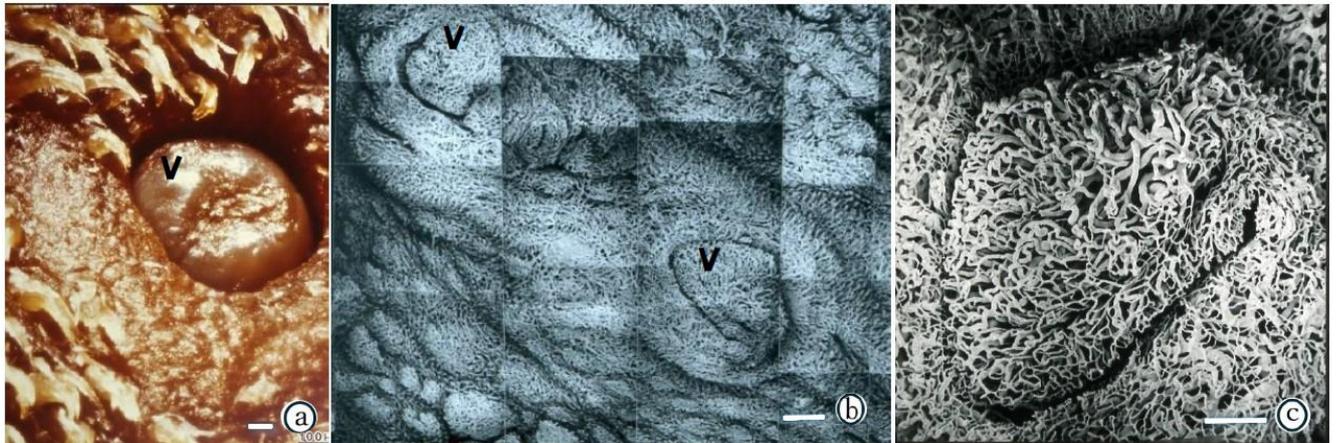


図6 ヒト有郭乳頭 (V) の微細血管鋳型標本と Light scanning camera 像

- a. ヒト舌根部, 有郭乳頭と糸状乳頭 Light scanning camera 像 Bar=100 μm
- b. ヒト舌根部, 微細血管鋳型標本 SEM 像 Bar=200 μm
- c. ヒト舌体部, 有郭乳頭の微細血管鋳型標本 SEM 像 Bar=100 μm

は少なく類似しており、上面が平らな球状または円柱状示し、毛細血管も同様にカゴ状の乳頭内毛細血管網を形成する。ヒトではより複雑で乳頭内毛細血管網から二次乳頭に向けて、毛細血管ループが派出されていた(図5)。食虫目では茸状乳頭は発達が悪く、細長い円筒状の毛細血管網が分布しているが(図8)、有袋類のオポッサムにおいては、霊長目同様のカゴ状の形態が見られた(図9)。

有郭乳頭では、全般的にドーム型の乳頭内毛細血管網が分布し、種差は乳頭の数と毛細血管網の網目の密度に違いがみられ、特にヒトとニホンザルにおいては密であった。またヒトの有郭乳頭では舌乳頭だけでなく乳頭郭の毛細血管網も発達していた(図6)。食虫目と有袋目では有郭乳頭は発達が悪く(食虫目は2個、有袋目は3個)、単純な毛細血管網が分布していた(図8, 9)。

葉状乳頭はヒトにおいて最も発達しており、真猿類広鼻猿以下では極端に数が減少し、痕跡程度で認められない種があった。微細血管構築は基本的には上皮化毛細血管網が稜状に隆起した形態であり、ヒトにおい

ては更に乳頭内毛細血管網から二次乳頭に向けて、毛細血管ループが派出されていた(図7)。食虫目の葉状乳頭は痕跡的であるが、有袋目では特徴的な形態を有して、その微細血管構築も他に観られないユニークな形態を示す(図9)。

以上のように舌乳頭の微細血管構築を比較解剖学的に観察して、各動物種の持つ特徴的な形態が棲息領域、棲息様式、摂取様式や摂取食物に関連して多種多様性の形態を獲得ことが理解して頂けたと思う。当初、私が舌乳頭の微細血管構築の研究を始めた頃、毛細血管の造形の美しさに魅了され、夢中になって走査電子顕微鏡で写真を撮り続け、比較解剖学的な試みは、到底考えていなかった。京都大学霊長類研究所との共同研究で多種多様な霊長類の観察と資料の提供を受けて観察するうちに、微細血管構築においても同様の系統進化的な相違があることに気付き、比較解剖学的な考えと移行し始めた。今までは肉眼解剖学的な脈管の比較解剖学的な形態差が系統進化の証となっていたが、同部位の微細血管構築においても同様の証と捉えることが出来た(図10)。

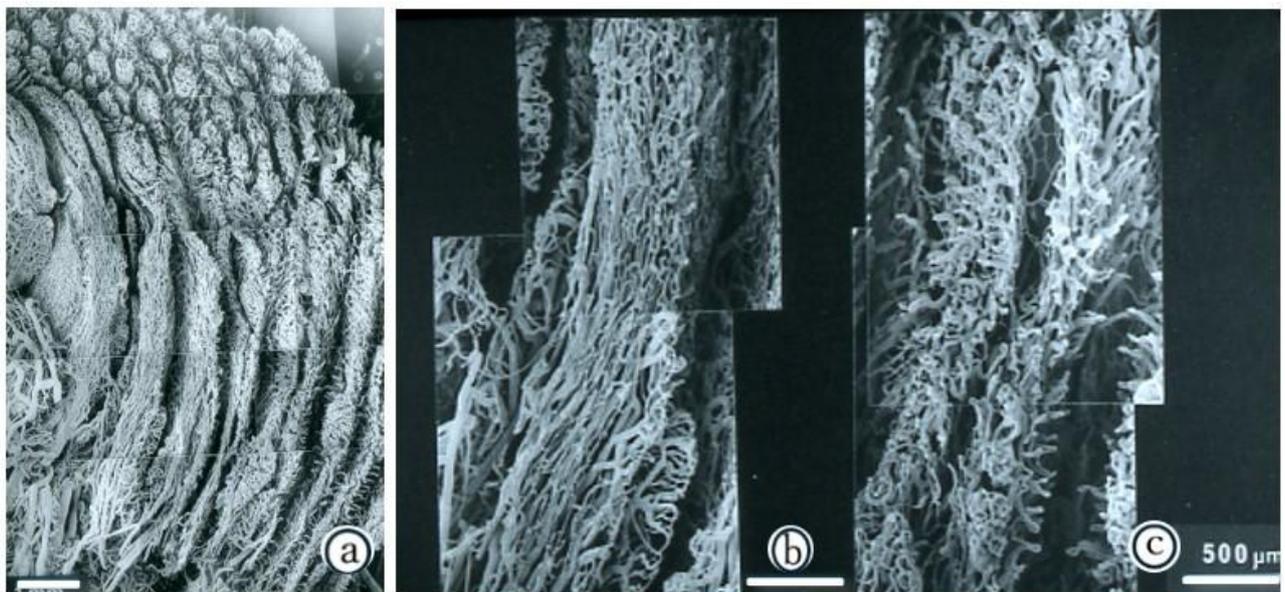


図7 ヒト葉状乳頭 (Fo) の微細血管鋳型標本 SEM 像 Bar=500 μ m

- a. ヒト舌縁後方部, 微細血管鋳型標本 SEM 像
- b. ヒト葉状乳頭, 稜状毛細血管網 SEM 像
- c. ヒト葉状乳頭, 稜状毛細血管網から派出される毛細血管ループ SEM 像

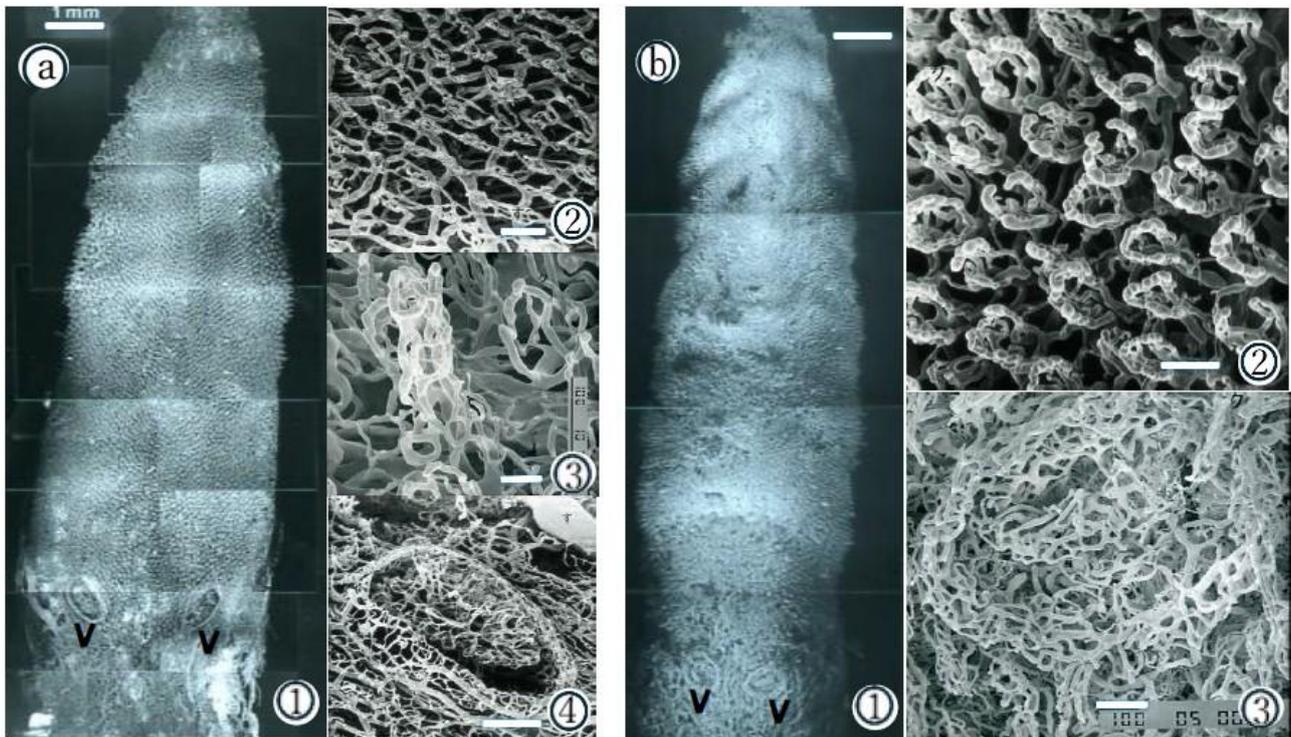


図8 食虫目コウベモグラ (a) とスinks (b) 舌乳頭の微細血管鑄型標本 SEM 像

- a. コウベモグラ V:有郭乳頭
 ①舌全体像 Bar=1mm ②糸状乳頭 Bar=10 μ m
 ③茸状乳頭 Bar=30 μ m ④有郭乳頭 Bar=100 μ m
- b. スinks V:有郭乳頭
 ①舌全体像 Bar=1mm ②糸状乳頭 Bar=10 μ m
 ③有郭乳頭 Bar=100 μ m

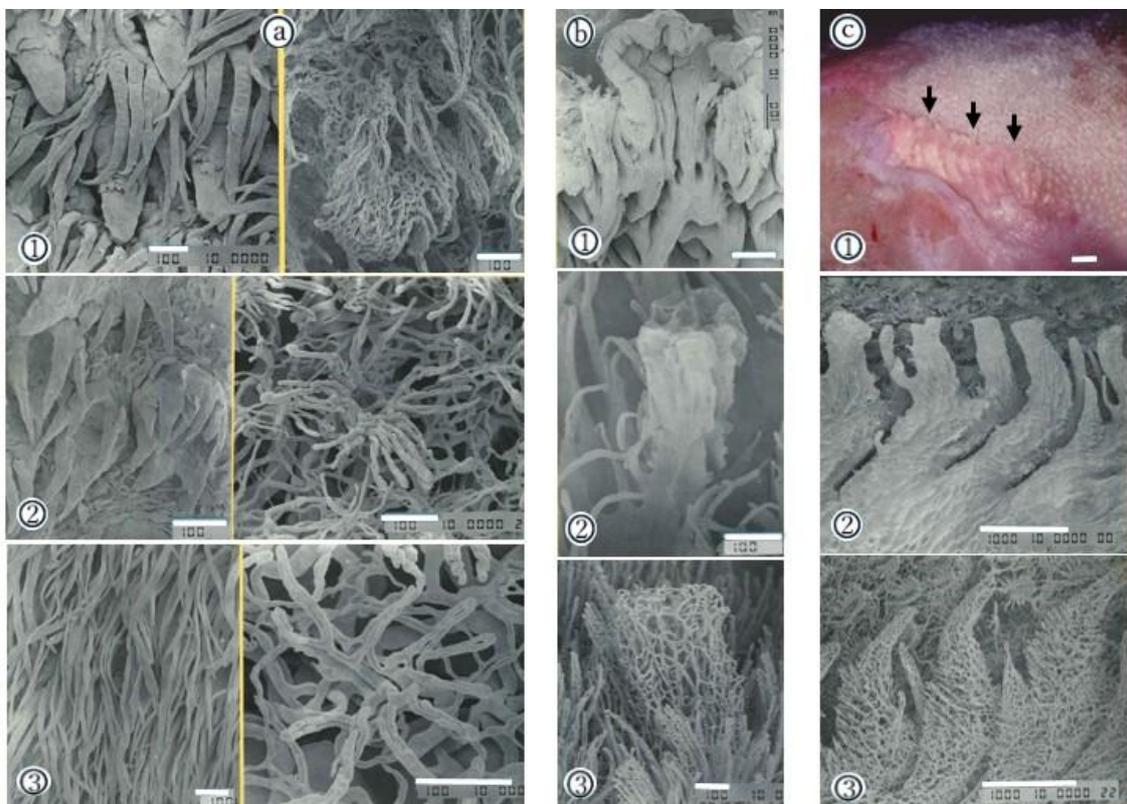


図9 有袋目コモンオップサム舌乳頭のSEM像とLight scanning camera像

- a. 糸状乳頭 ①舌尖部 ②舌体部 ③舌根部
 毛細血管ループが環状配列 Bar=100 μ m
- b. 茸状乳頭 ①上皮剥離標本・上皮層 ③上皮剥離標本・結合織芯
 カゴ状の毛細血管網 Bar=100 μ m
- c. 葉状乳頭 ①外観 ②上皮剥離標本・結合織芯 ③微細血管鑄型標本
 特徴的な突起を有し、微細血管構築も突起状の毛細血管網がみられる Bar=100 μ m

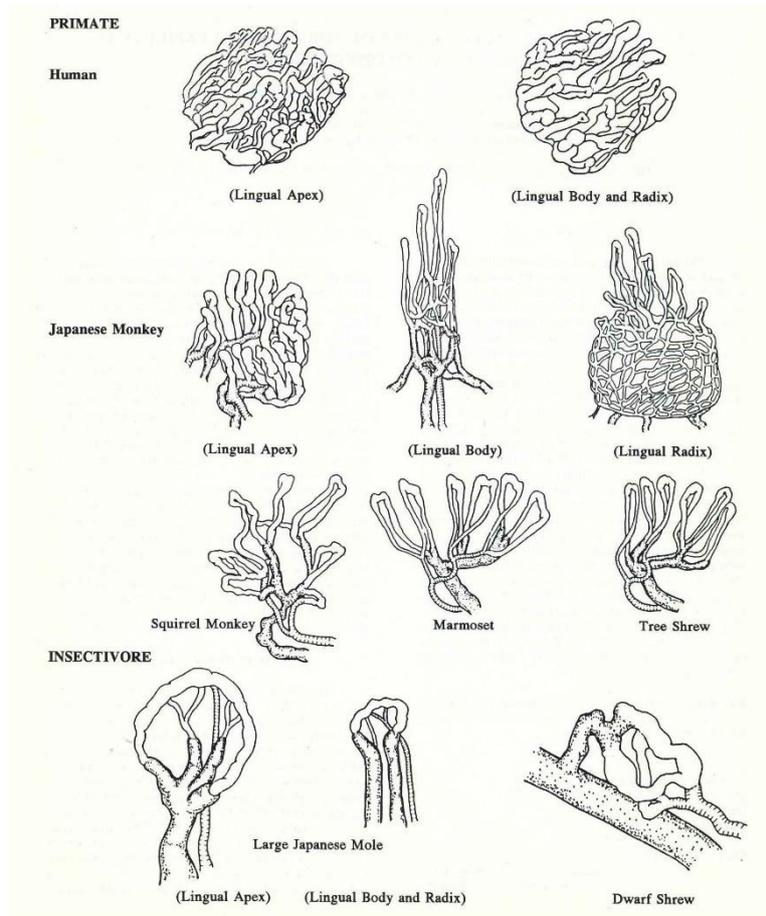


図 10 霊長目と食虫目の糸状乳頭に分布する微細血管構築の模式図

2. 網膜の微細血管構築(ニホンザル)^{13, 14)}

この研究は微細血管鋳型法の特徴を生かし、樹脂鋳型標本でないとは出来ない研究である。それは網膜の同一鋳型標本を前方(硝子体側)からと後方(脈絡膜側)から走査電子顕微鏡で観察できたこと(図 11)。また前方から見てお椀型を呈している網膜の微細血管鋳型標本の全体像を、走査電子顕微鏡の焦点深度の限界を調整しつつ、多くの部分に分けて撮影した画像を組み上げて網膜全体の鋳型標本の写真を完成した(図 11)。更に観察部位を 4 か所(視神経乳頭部: 視神経接合部(図 11)、黄斑部、赤道部、鋸状縁部)に観察し、それぞれの部位に特徴的な血管構築を著した。

ニホンザルの網膜中心動脈は内頸動脈の枝の眼動脈から派出され、視神経の中央を直線的に眼球に向かって走行し、強膜篩板を通過して視神経乳頭で放射状に第 1 動脈枝を派出する。伴走する網膜中心静脈の網膜内静脈枝は、動脈枝と伴走しないで、ともに視神経線維層内を走行する(図 12)。細動脈は深部に向けて

毛細血管を派出し、視神経線維層から内網状層にかけて毛細血管網を形成する。網膜の毛細血管網は部位によって形態が異なり、基本的には 2 層構造を呈して、浅層(硝子体側)の毛細血管網は視神経線維層から視神経細胞層に分布し、深層(脈絡膜側)の毛細血管網は内網状層から外網状層にかけて分布する。浅層の網は平面的で、深層の網は起伏に富んでいる(図 12)。

視神経乳頭部の毛細血管は視神経内毛細血管と連続しているが、網膜視部の毛細血管網と視神経内毛細血管網の形態が全く異なっており、両者の境界には強膜篩板があり、篩板通過時に毛細血管網は 3 分の 2 に減少する。毛細血管も篩板通過時は口径が細くなり直線的に走行して、通過後は急激に口径が太くなり視神経線維に沿ってラセン走行をする(図 11)。この視神経接合部の血管分布は非常に临床上重要で、国際学会発表時に多くの眼科医から質問を受けた。私の発表で改めて認識されたのは、視神経接合部の血管分布は非常に乏しいということ、そして乳頭周囲の脈絡膜血管

と前部視神経内毛細血管とは明らかに吻合は認められないこと。この接合部における細小血管障害が、眼圧正常緑内障の大きな原因と考えられている。実際、「Scanning Microscopy」の雑誌の表紙に掲載されたのもこの部分の毛細血管網であることから、関心度の高さが分かる(図 11)。

視神経乳頭周囲の毛細血管網は多層構築となり、黄斑周囲では毛細血管は毛細血管輪を形成し、中心窩は無血管領域で、網膜の厚みが減少し窩を形成する(図 13)。よって中心窩では光を遮断する色素(赤血球)が存在しないのでより鮮明な画像が形成される(図 13)。黄斑から赤道付近までは浅深 2 層の毛細血管網が形成され、浅層の動脈枝周囲には幅 $30\mu\text{m}$ の無血管帯(CFZ: Capillary free zone)が存在し(図 14)、深層の毛細血管網には存在しない。この所見は同一標本を 2 方向から観察して判明できるもので、また毛細血管網から静脈への流入は必ず後方から行われていた(図 12)。赤道から鋸状縁までの毛細血管網は 1 層

の経線方向に長い粗い網目(約 $150\mu\text{m}$)を形成し(図 12)、鋸状縁においては、毛細血管ループを形成し、それより前方の部位に網膜中心動脈からの血液供給は見られない(図 14)。

網膜の特徴的な微細血管構築を、理解して頂いたと思う。この毛細血管網は網膜の名前の由来でもあり、临床上非常に重要な構造物で眼底検査や眼底出血による網膜剥離は、この毛細血管の細小血管症が原因である。また網膜の中でユニークな構造として黄斑がある。黄斑は、黄褐色に見えるため黄斑と呼ばれ、黄斑の中央部は網膜が 0.05mm 程度と薄くすり鉢状に凹んでいる。この凹みは中心窩と呼ばれ、組織学的には網膜を構成する細胞層が一部欠如しているのと、無血管領域であるために厚みが減少している事による(図 13)。系統進化的に黄斑の存在は魚類からその発生は見られるが、ハッキリと黄斑としての存在を確認できるのは霊長類以上の哺乳類である。

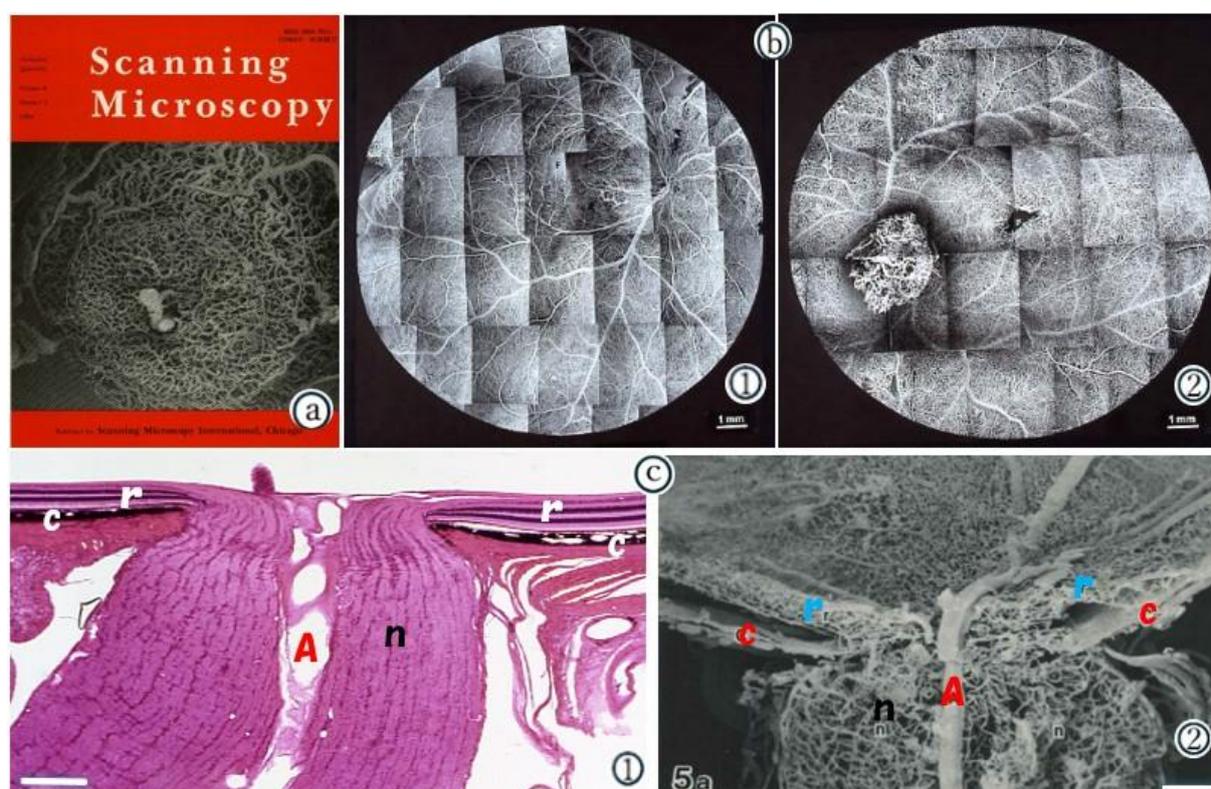


図 11 ニホンザル網膜の微細血管鋳型標本と組織標本

- a. 「Scanning Microscopy」の表紙に掲載された視神経接合部の微細血管鋳型
- b. 網膜全体の同一微細血管鋳型標本
 - ①前方観(硝子体側) ②後方観(脈絡膜側) Bar=1mm
- d. 視神経接合部 Bar=1mm
 - ①矢状断組織切片(H-E染色) ②同部位の微細血管鋳型標本

矢印: 強膜筋板 r: 網膜 c: 脈絡膜
n: 視神経 A: 網膜中心動脈

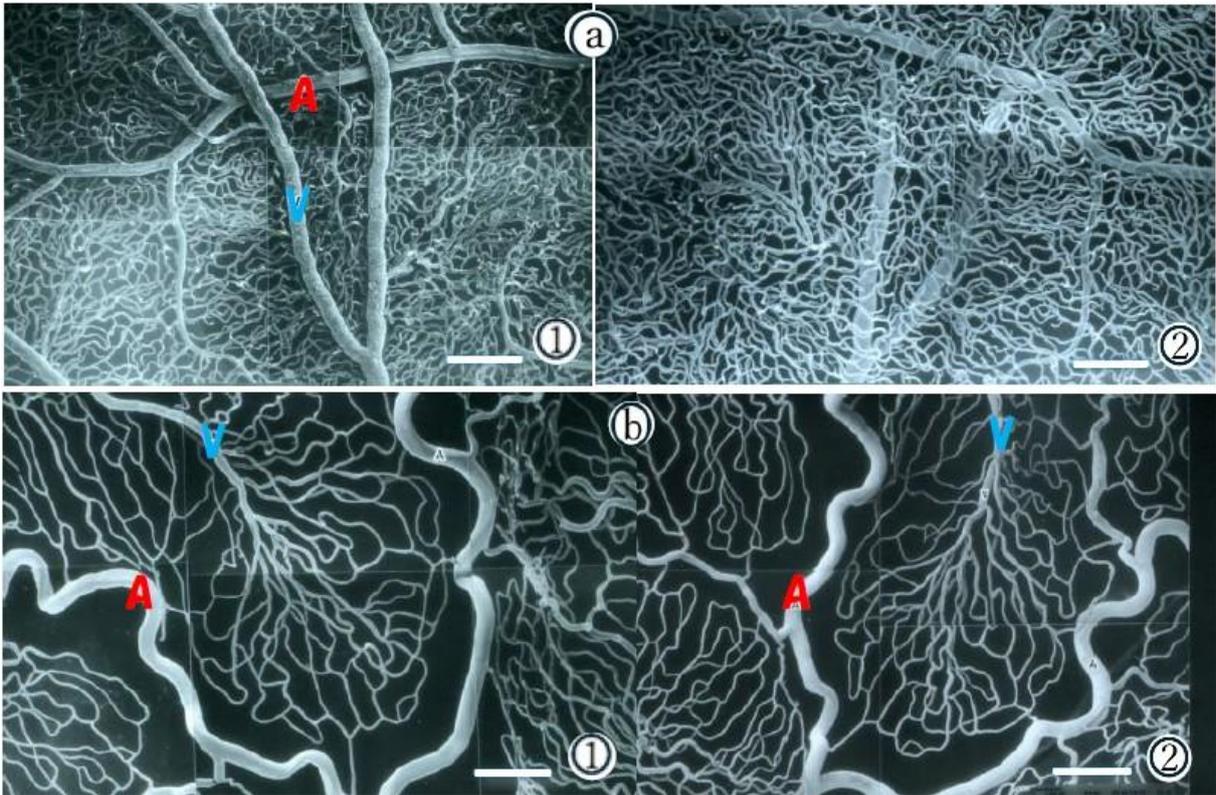


図 12 網膜の微細血管鋳型標本

- a. 毛細血管 2 層構造部 ①前方観 (硝子体側) ②後方観 (脈絡膜側)
 細動脈(A)と細静脈(V)は浅層(硝子体側)を走行し、深層には毛細血管網が密に分布する. Bar=100 μm
- b. 毛細血管 1 層構造部 ①前方観 (硝子体側) ②後方観 (脈絡膜側)
 毛細血管は細静脈(V)の後方(脈絡膜側)から流入する.
 A: 細動脈 Bar=80 μm

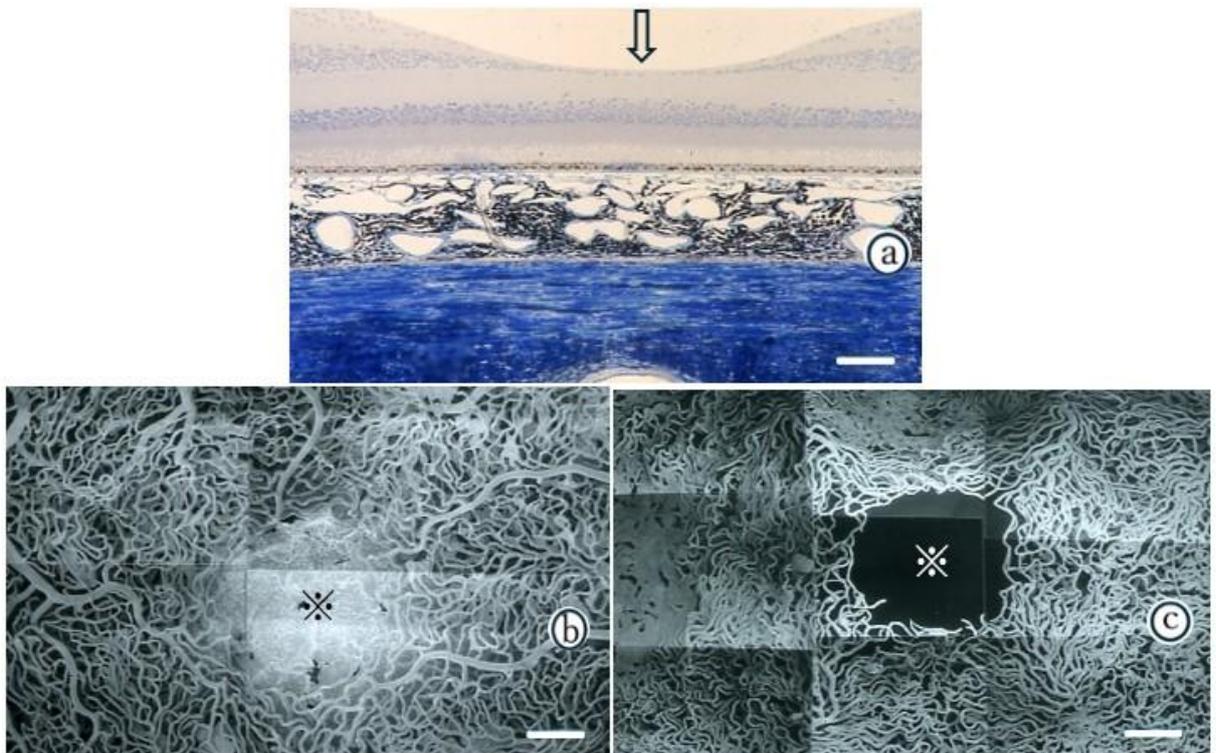


図 13 黄斑部 Bar=50 μm

- a. 組織切片 (トルイジンブルー染色) ↓: 中心窩
- b. 黄斑周囲の微細血管鋳型標本 ①前方観 (硝子体側) ②後方観 (脈絡膜側)
 黄斑周囲に毛細血管輪を形成し、中心窩は無血管領域 (※)

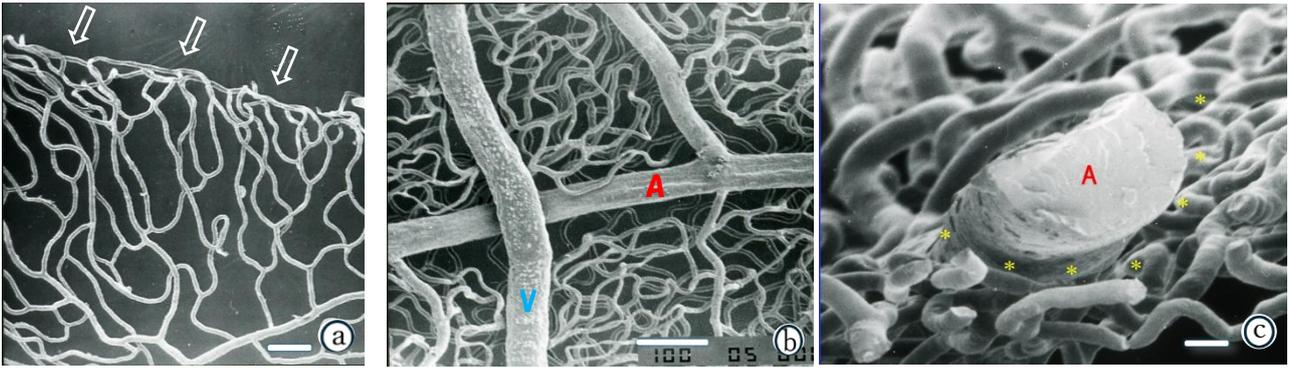


図 14 鋸状縁部 (a) と Capillary free zone (b, c)

- 鋸状縁に沿って毛細血管ループ(ψ)を形成し、それより前方に網膜中心動脈からの血液供給はない。Bar=80 μm
- 網膜に分布する細動脈(A)と細静脈(V) Bar=100 μm
細静脈は細動脈の前方を交差し、細動脈周囲の一定の幅に毛細血管が存在しない。
- 細動脈の断面(A)とその周囲のCapillary free zone(*) Bar=80 μm
Capillary free zoneの幅は、15~20 μm

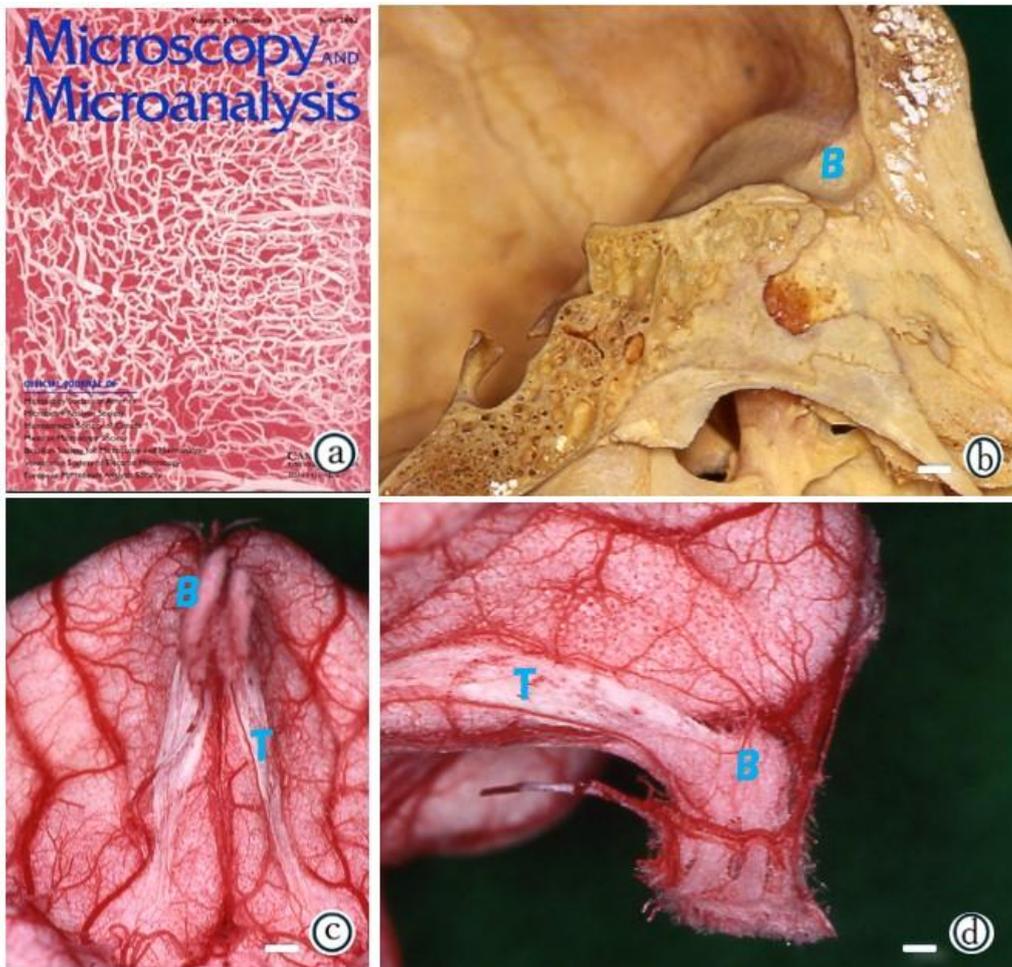


図 15 嗅球の微細血管構築

- 「Microscopy and Microanalysis」の表紙に掲載される。
- ニホンザル頭蓋骨嗅球部の矢状断面 Bar=1mm
B: 嗅球部
- 嗅球の微細血管鑄型標本 下方から見る Bar=1mm
- 嗅球の微細血管鑄型標本 側方から見る Bar=1mm
B: 嗅球 T: 嗅索

3. 嗅球の微細血管構築(ニホンザル, リスザル)^{15~17)}

嗅球を研究目的とした理由は, 嗅球は網膜同様に脳の直接的な突出部であると認識されており, それらの微細血管構築が末梢神経系とは違う中枢神経組織と同様の形態を示すのか, また嗅球から出る脳神経 I 番の嗅神経と網膜に至る脳神経 II 番の視神経は, 末梢神経線維の血管構築と異なっているのかを観察した. 網膜と視神経に関しては, 上記に述べたように網膜は末梢神経組織とは異なった形態をしており, 視神経においても末梢神経線維の血管構築と異なっていた.

(末梢神経線維と神経節, 神経叢に関しては次に述べる) それで嗅球と嗅神経においても同様の所見が得られるのか研究した.

嗅覚は原始的な感覚であって, 両生類から哺乳類ま

で生活の基本的な感覚として重要なものである. 哺乳類の中でも霊長類は樹上生活に適した結果, 視覚が重要な感覚器となり嗅覚が次第に退化したと考えられている. この進化の過程で眼球は前方移動を行い, 眼窩間に位置する鼻腔, 嗅球などの嗅覚器に関連する組織に多様な変化をもたらした. 特にヒトは眼球が最も前方に移動し視神経交差角が最も小さく, 嗅球は他の動物に比較して小さく, ヘラ状で厚みが無く, 存在位置も眼窩間から前頭蓋底に押し上げられており, 退化した形態を示している. これが「人類は匂いを捨てた動物」と言われる所以である.

嗅球に分布する動脈は, 前大脳動脈または前交通動脈から左右 1 本ずつ派出され, 嗅覚と並走して嗅索内に毛細血管を派出した後, 嗅球周囲に静脈と共に密な

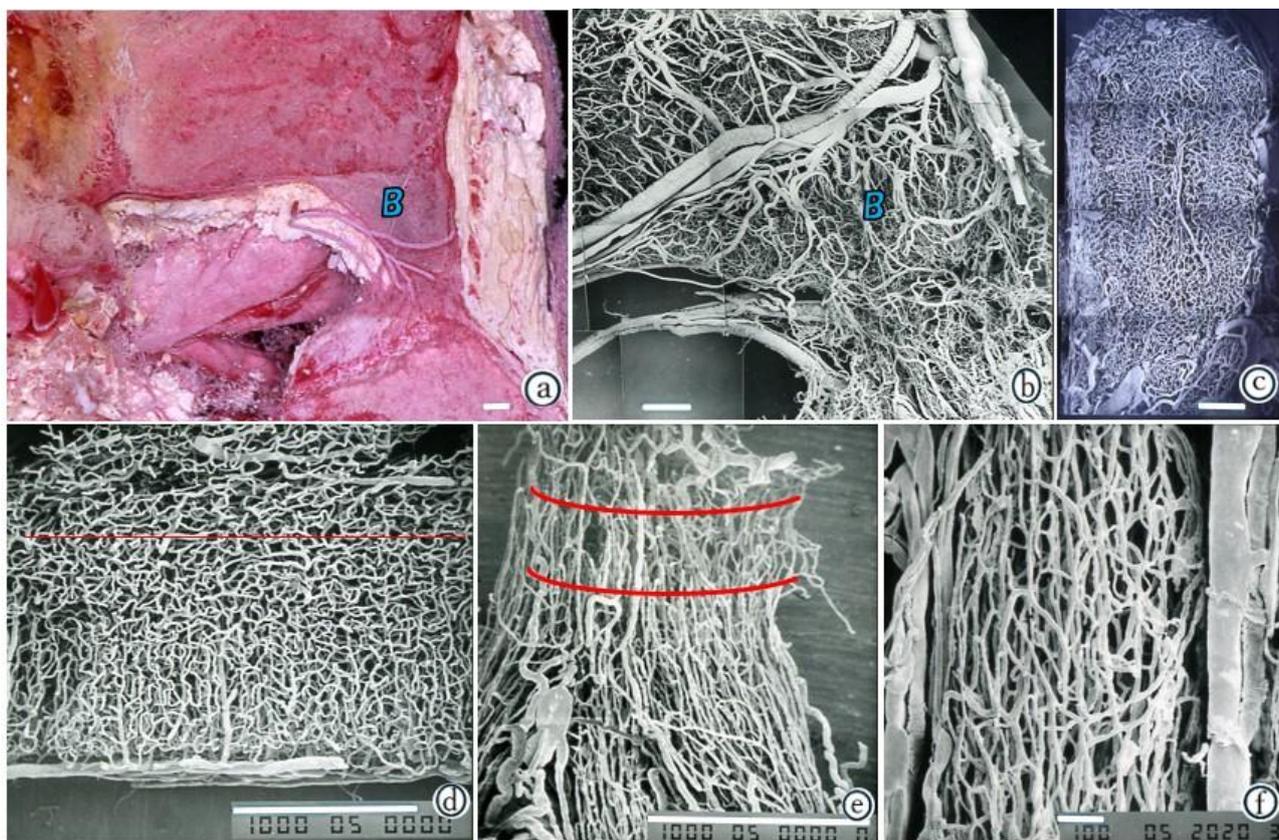


図 16 嗅球の微細血管鋳型標本

- 嗅球の矢状断面 Bar=1mm
- 同上の SEM 像 Bar=1mm
B: 嗅球
- 嗅球の水平断面 SEM 像 Bar=1mm
- 嗅球の水平断面拡大図 (SEM 像) — 赤線より上方が髄質 Bar=1000 μm(1mm)
- 篩骨篩板通過時の微細血管鋳型標本 SEM 像 Bar=1000 μm(1mm)
篩骨篩板部 (2本の赤線の間) では毛細血管は, 口径を減じ直線的に走行する.
- 嗅神経の微細血管鋳型標本 SEM 像 Bar=100 μm
神経束外血管系と神経束内血管系が明瞭に観られる.

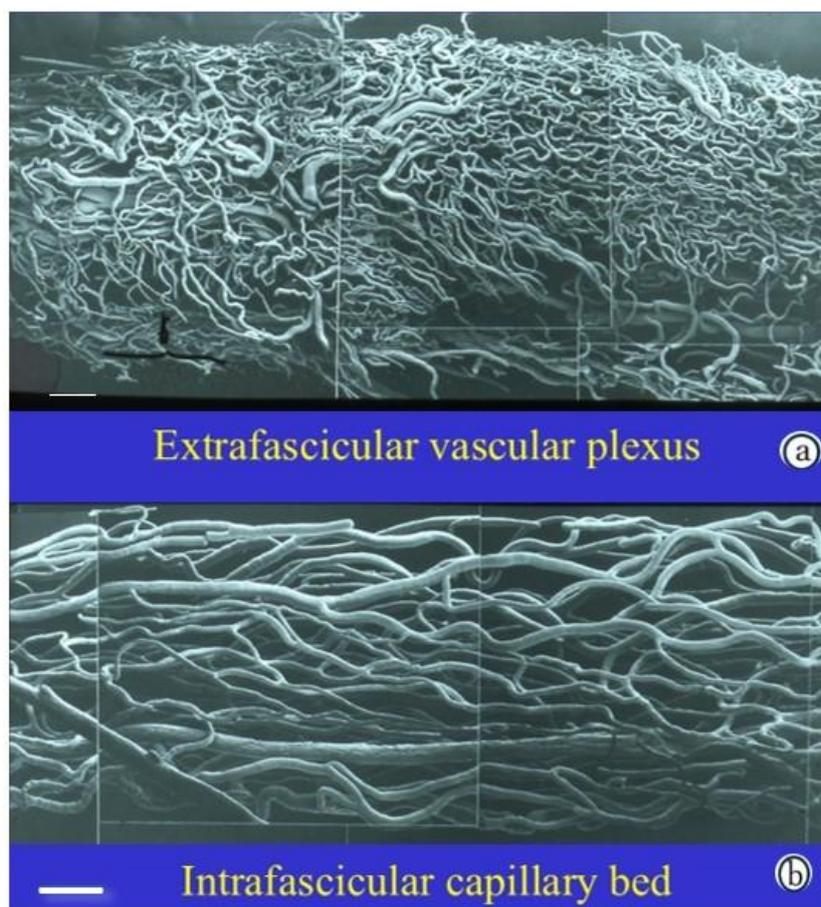


図 17 神経線維の微細血管構築 Bar=100 μ m

- 神経束外血管系一口径が細くて密な毛細血管網が分布する。
- 神経束内血管系一口径が太くラセン状に縦走し、粗い毛細血管網を形成する。

血管網を形成する。嗅索内の毛細血管は口径が太く (10~15 μ m), ラセン走行して隣接の毛細血管との吻合は少なく粗い網を形成しながら, 嗅球内の毛細血管網に連続する (図 15, 16)。嗅球での動脈枝は皮質動脈と髄質動脈に分かれ, 皮質動脈は表層から直角に毛細血管を派出し二層の毛細血管網を形成する。浅層の毛細血管網はハシゴ状を呈し, 深層の毛細血管網は密な網目を形成していた (図 16)。髄質動脈は皮質の深層に枝を派出し, 髄質内に口径の太い疎な毛細血管網を形成する (図 16)。嗅球周囲にある発達した静脈網は, 上方では大脳皮質表層の静脈網と連続し, 下方では鼻粘膜静脈叢に連続していた。鼻粘膜の嗅神経には末梢神経線維の神経束内血管と同様のラセン状毛細血管と網目構造の神経束外血管が分布していた (図 16)。また嗅球内毛細血管網は嗅神経の神経束内血管と連続していたが, 篩骨篩板通過時には口径を減じ直

線的な走行を示す (図 16)。

嗅索, 嗅球, 嗅神経と三か所の微細血管構築を観察して, 不等皮質の嗅球と嗅索では網膜同様に特徴的な血管構築が見られ, 特に嗅球の血管構築は大脳皮質の類似しており, 「脳の直接的な突出部である」事が微細血管構築的にも明らかとなり, その写真が「Microscopy and Microanalysis」雑誌の表紙を飾ることになった (図 15)。

4. 神経線維, 神経節, 神経叢の微細血管構築^{18, 19)}

網膜と嗅球の項目で記載したように中枢神経組織と末梢神経組織の微細血管構築の相違について明らかにしないと, 血管構築の観点から両者の判別が困難となる。そこで末梢神経組織の坐骨神経の微細血管構築と三叉神経節と脊髄神経節の血管構築を研究した。また末梢神経線維の特徴的な血管構築が, 神経損傷神

経移植術後の微細血管の形態変化において、神経組織独自の特徴ある血管修復過程が観察された。

神経線維の血管構築は 2 種類の血管系で構成されて、それは神経束の外側と内側での血管系で、外側にある血管系を神経束外血管系と呼び、内側にある血管系を神経束内血管系と呼ぶ。これらを構成する血管の様相は異なっており、神経束外血管系は口径の細い（約 $5\mu\text{m}$ ）毛細血管が密な網目の毛細血管網を形成する（図 17）。またこの毛細血管は周囲組織に分布する細動脈から高頻度に供給されている。一方神経束内血管系は、口径の太い（約 $9\mu\text{m}$ ）の毛細血管が神経線維の長軸方向に緩やかなラセンを描きながら縦走し、離接の毛細血管と吻合しながら粗い網目の毛細血管網を形成する（図 17）。周囲の細動脈からの毛細血管の供給は分節的である。この神経線維に分布する両血

管系の吻合は少なく、血管鋳型標本において両血管系の分離は容易である。神経叢においては神経根、神経束が吻合しても神経束内血管系は神経線維が交わる事がないと同様に、それぞれの毛細血管の上下的、前后的な位置は保持されている。一方神経束外血管系の毛細血管は隣接の神経束の外血管系と連続的に吻合して、密な毛細血管網を形成している。そして神経叢において易損性が見られる部位がほぼ一定部位であることは、微細血管構築的には神経叢に伴走する動脈の血管供給の間隔と本数の部位的な違いが影響し、毛細血管の分布密度が低い部位は易損性を示し、損傷時においても治癒能力の低く、臨床的に注意すべき部位である。

神経節においては偽単極神経細胞で構成される三叉神経節と脊髄神経節の血管構築を研究した。特に三

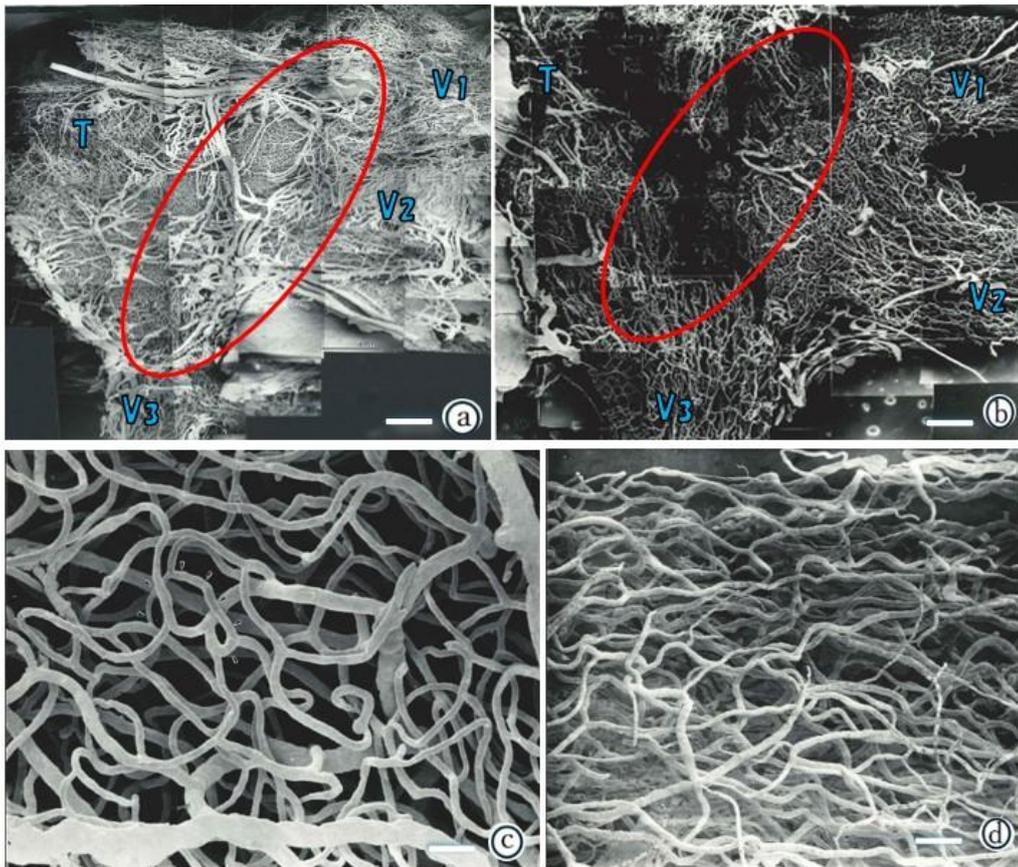


図 18 三叉神経節の微細血管鋳型標本

- 三叉神経節の外側観 SEM 像 Bar=1mm
- 三叉神経節の縦断像 SEM 像 Bar=1 mm
T：三叉神経 赤線で囲まれた部位は三叉神経節
V1：眼神経 V2：上顎神経 V3：下顎神経
- 三叉神経節内毛細血管網 Bar=20 μm
1つの網目に1~2個の神経細胞を囲む。
- 上顎神経に分布する神経束内血管系の拡大図 Bar=20 μm

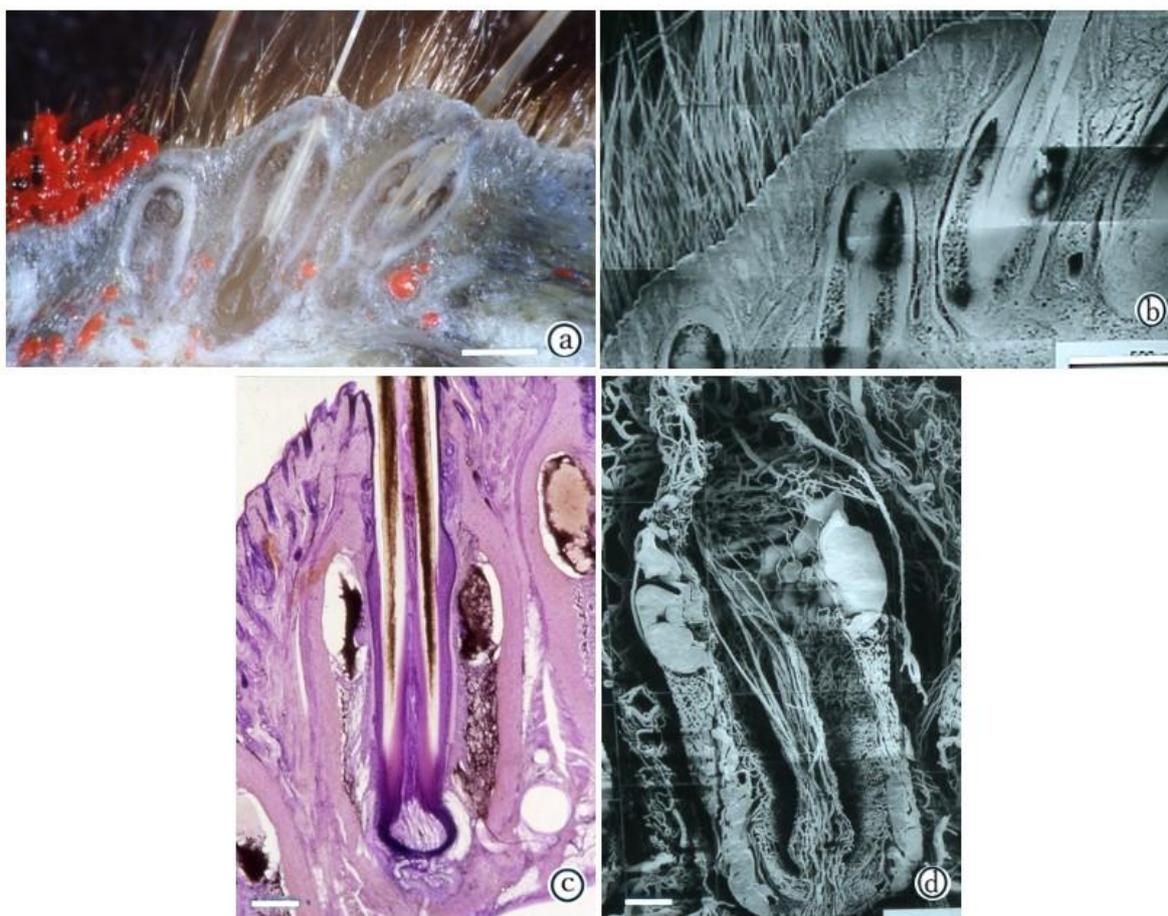


図 19 ネコ洞毛の微細血管構築

- a. 洞毛の断面図 墨汁—樹脂二重注入標本 Bar=500 μ m
 b. 洞毛の断面図 SEM 像 Bar=500 μ m
 c. 洞毛の断面図 墨汁注入組織切片 (H-E 染色) Bar=300 μ m
 d. 洞毛の断面図の拡大像 Bar=300 μ m

又神経節はその位置と血管分布が動物種によって異なり、系統発生的にまた個体発生的にも重要な要となる組織である。観察に用いた試料は食虫目コウバメガラと数種の霊長類を観察し、その血管鋳型標本では肉眼的観察より、食虫目から霊長目への系統的かつ比較解剖学的考察を行った。三叉神経節の動脈分布は食虫目ではアブミ骨動脈から派出されていたが、霊長目ではアブミ骨動脈の消失に伴い顎動脈からの血液供給の確立と、内頸動脈と外頸動脈の完全分離により三叉神経節への動脈分布が内頸動脈主体へと移動する。また三叉神経節の位置も蝶形骨大翼から側頭骨錐体前面へと中枢側に移動する。三叉神経節の微細血管構築においては三叉神経と三叉神経節とそれからの3枝の周囲には、神経束外血管による動脈網と静脈網が分布し、それから多くの毛細血管が派出されて密な毛細血管網がそれらを覆うように形成されていた(図18)。

神経束内血管系においては、三叉神経根と3つの神経枝には長軸方向に緩やかにラセン走行する口径の太い毛細血管が隣接す毛細血管と吻合が少なく、粗い網目を形成する(図18)。三叉神経節内では密な毛細血管網が形成され1つの網目に1~2個の神経細胞を囲むように立体的な網目構造を呈し、より効率よく安定した血液供給を行う血管構築が形成された(図18)。脊髄神経節では同様の偽単極神経細胞で構成されている神経節なので、三叉神経節同様の微細血管構築が観察された。今後は異なった神経細胞で構成されている神経節の微細血管構築を研究したい。

その他の正常な各組織の微細血管構築に関しては、ネコの洞毛^{20,21)}(図19)、ネコの耳下腺管²²⁾(図20)、イヌの肝臓にみられる特異的なラセン状肝静脈²³⁾(図21)、そして歯科領域の組織(歯髄、エナメル器)^{24~27)}について研究したが、これらについては

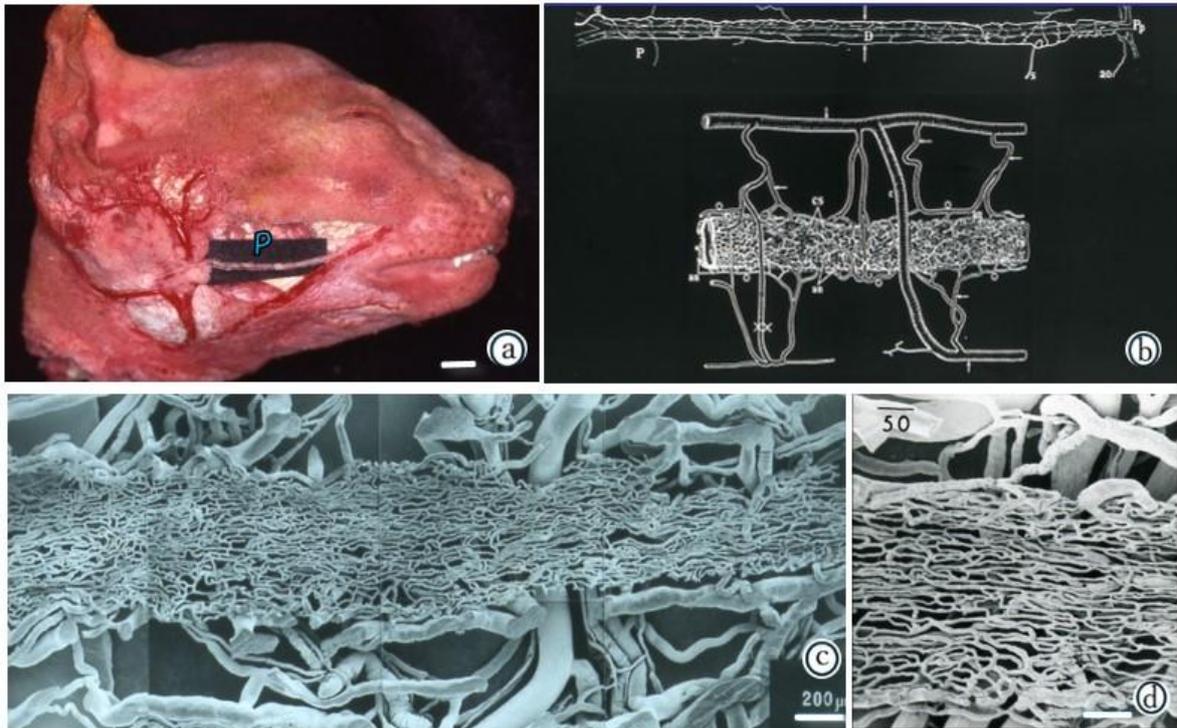


図20 ネコ耳下腺管の微細血管構築

- ネコ頭部樹脂鑄型標本 耳下腺管 (P) を剖出 Bar=1mm
- ネコ耳下腺管の微細血管構築の模式図
- 耳下腺管に分布する毛細血管網 SEM像弱拡大 Bar=200 μ m
- 耳下腺管に分布する毛細血管網 SEM像強拡大 Bar=100 μ m

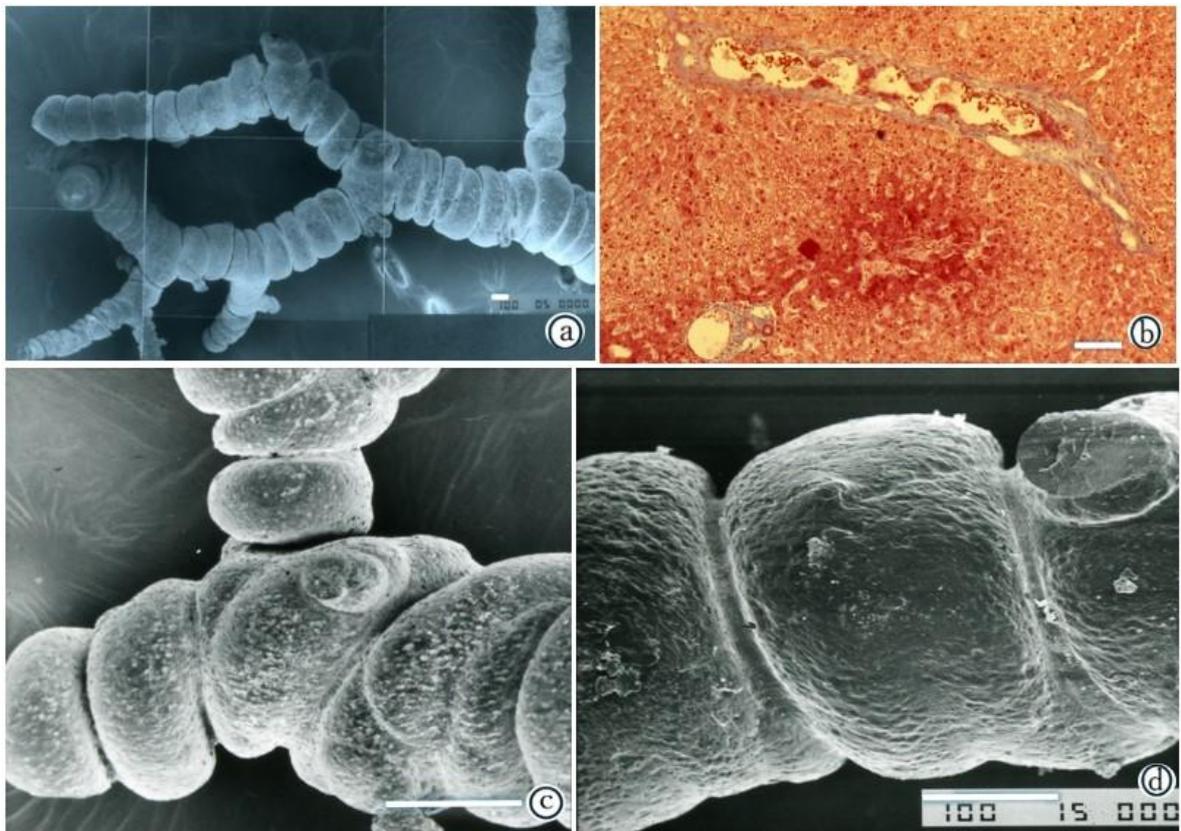


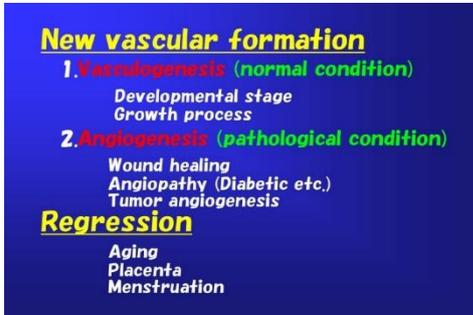
図21 イヌ肝臓内のラセン状肝静脈 Bar=100 μ m

- ラセン状肝静脈の全体像 SEM像弱拡大
- ラセン状肝静脈の組織切片 (アザン染色)
- ラセン状肝静脈のSEM像強拡大
- ラセン状肝静脈のSEM像強拡大

一部写真のみ掲載する。

b. 血管新生の形態^{28~45)}: 発生学的成長発育下での脈管形成 (Vasculogenesis) (図 22) と病理学的条件下での新生血管形成 (Angiogenesis) (挿入図㉞)

㉞



新生血管形成には 2 種類の形態がある。一つは発生・成長過程でみられる生理学的条件下での脈管形成 (Vasculogenesis) と (図 22), もう一つは創傷治癒の過程でみられる病理学的条件下での新生血管形成 (Angiogenesis) である (図 23)。この二つ血管形成の違いは、血管形成の場の細胞外環境 (細胞外マトリックス) の規則性 (安定性) の差である。

1. 脈管形成 (Vasculogenesis) では、発育過程において細胞外環境の規則性により必然的に細胞内の細胞骨格や小器官の働きに方向性がある。その形成過程は、個体発生期において血管の前駆細胞が互いに癒合する事により形成された原始血管叢から初期の管腔形成 (tube formation) ができ、その原始的な管腔から発芽型血管新生 (sprouting) や嵌入型血管新生が

行われ、次に血管の増殖 (proliferation) が起こって、正常な発育過程が進行する (図 22)。細胞的には血管内皮細胞と傍血管細胞であるペリサイトと協働して自律的な挙動が始まり、細胞外環境や周囲組織環境とのクロストークを介して、その挙動が集団として統御され発芽 (図 22, 24)、血管の伸長 (elongation) と分岐 (branching)、管腔形成、そして血管径の成長 (enlargement) などそれぞれの形態形成を行い周囲組織の酸素や栄養素の組織要求性に応じて最小限のリモデリングを行い、組織全体に十分な血流を効率的に配分できる最適な血管構築を作り上げる。発芽的血管形成は血管 (壁) 内腔圧による血管壁伸展と血管外環境 (細胞外マトリックス) からの力学的な制御を受け、発芽部位は必然的に決められて発芽型血管新生が進行する (図 22, 24)。

この脈管形成 (Vasculogenesis) 過程は、微細血管鑄型標本を用いて立体的に観察した。胎生期から出生期を経て離乳期に至るまでのラット舌乳頭 (図 24) と口蓋に分布する毛細血管の発生と成長について、原始的な上皮下毛細血管網から発芽、血管の伸長、毛細血管ループの形成と血管径の成長を観察した。一連の脈管形成は無駄なく規則的で、発芽部位は必然的に決められて発芽的血管形成が進行していることが理解できる (図 24)。

2. 創傷治癒過程における新生血管形成 (Angiogenesis) においては、全く逆で血管形成過程において規則性は認められず、これは細胞外環境の状況がダメージを受け

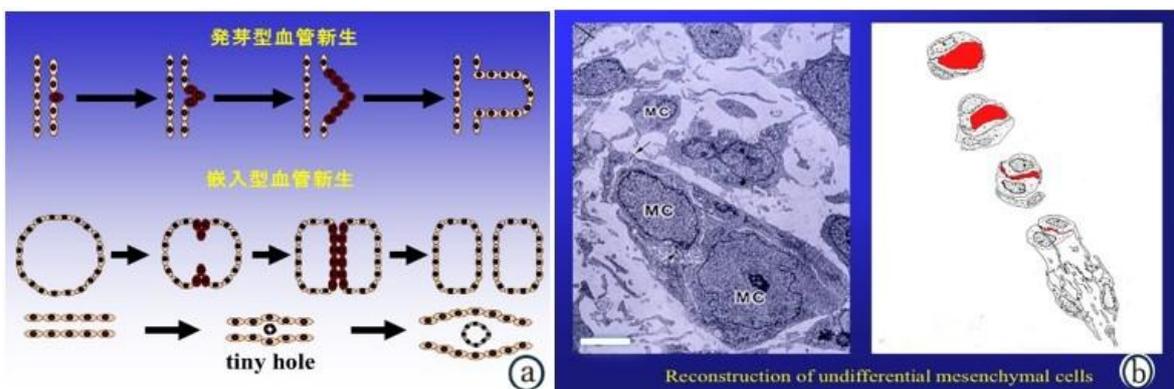


図 22 血管新生

- a. 二種類の血管新生の模式図
b. 透過電子顕微鏡超薄切片による未分化間葉細胞 Reconstruction (再構築) Bar=3 μm

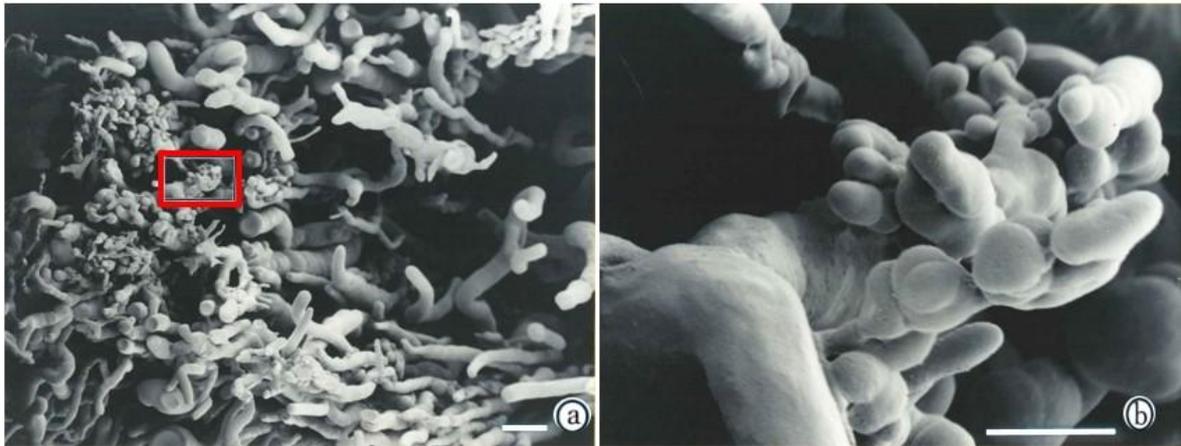


図 23 創傷治癒過程の新生血管形成 (Angiogenesis) Bar=10 μ m

- a. 創傷治癒における新生血管形成の微細血管鋳型標本 SEM 像
 多くの新生血管形成の血管芽が創傷部に向けて伸長している。
 b. a. の赤枠部分の拡大図 不規則な血管芽 (発芽型血管新生) が観られる。

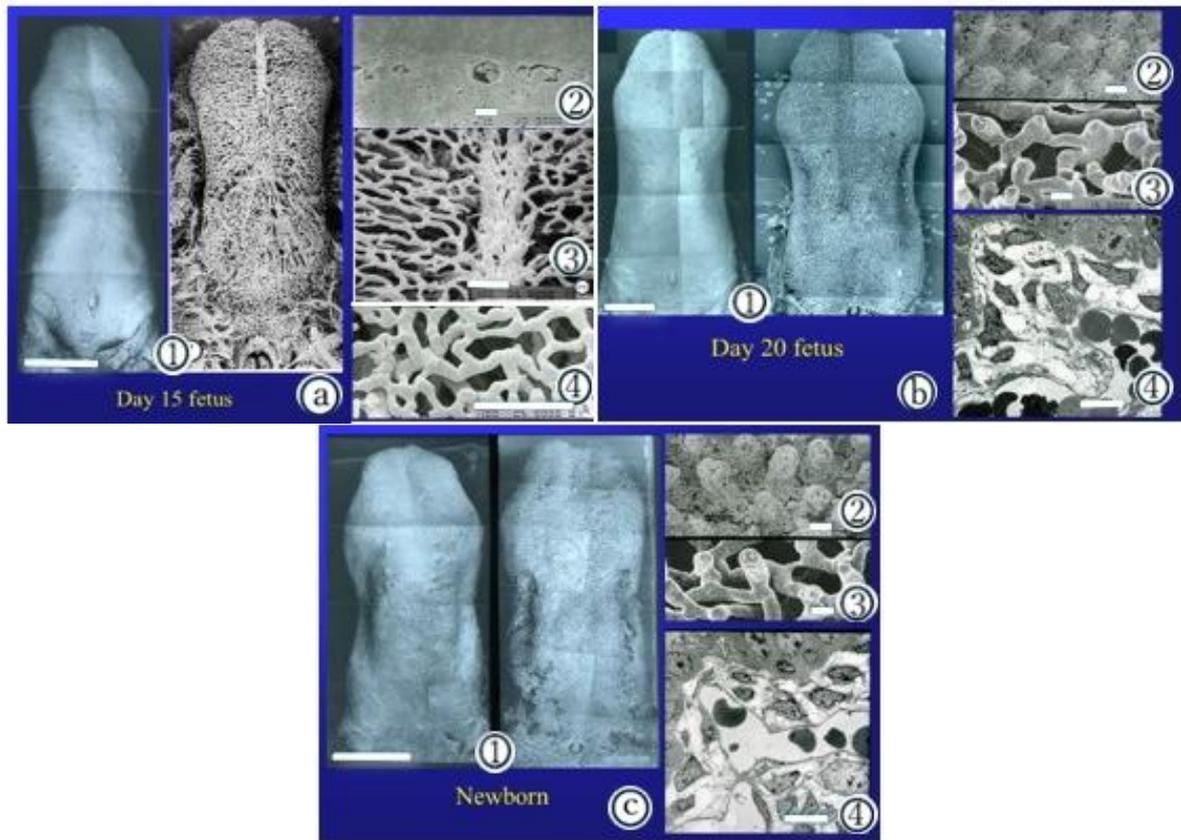
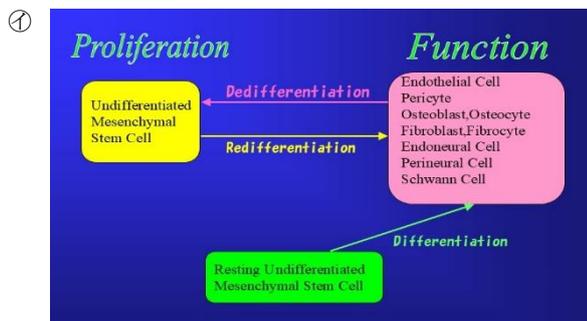


図 24 ラット舌乳頭にみられる脈管形成 (Vasculogenesis)

- a. 胎生 15 日
 ①舌全体像とその微細血管鋳型標本 Bar=1mm ②舌背の断面像 Bar=10 μ m
 ③上皮下毛細血管網 Bar=100 μ m ④毛細血管網の拡大図—血管芽は観られない. Bar=100 μ m
 b. 胎生 20 日
 ①舌全体像とその微細血管鋳型標本 Bar=1mm ②舌背の結合織芯 Bar=10 μ m ③上皮下毛細血管網からの血管芽 Bar=10 μ m ④血管芽の透過電顕像 Bar=10 μ m
 c. 新生児
 ①舌全体像とその微細血管鋳型標本 Bar=2mm ②舌背の結合織芯 Bar=10 μ m ③上皮下毛細血管網からの血管芽 Bar=10 μ m ④血管芽の透過電顕像 Bar=10 μ m

た組織の細胞構成, 創傷種類と程度などに依って全く異なった新生血管形成の様相を呈する (図 23). 創傷治癒の研究においては, 実験資料のレベル化が必要で, かつ完全治癒する過程を観る必要があり, 実験方法も非常に重要な要素となる. 創傷治癒の一般的な治癒過程は, 出血→止血→血餅形成→肉芽組織形成→幹細胞, 間葉系細胞出現→組織再構築の順に進んでいくが, 一連の過程の中での新生血管形成の進行と役割は, 完全治癒遂行に重要なものである. 新生血管形成過程での血管内皮前駆細胞は, 既存の細胞が脱分化 (Dedifferentiation) した未分化間葉幹細胞から再分化 (Redifferentiation) した血管内皮細胞や休止期の未分化間葉幹細胞が活性化して血管内皮細胞に分化 (Differentiation) する (挿入図④).



この血管内皮前駆細胞は激しく動き回り, 細胞突起の

伸長と吻合・退縮を繰り返し, 血管形成の場を探して管腔形成を試み, その中で合目的な管腔 (当該組織を構成する細胞の形態と組織要求性に適合した) だけが残存し, この試行錯誤の選択 (選別) を繰り返す事に依り, 最も利便的な血管を残していく (図 23). これは不合理で無駄の多い作業であるが, 無秩序な環境下においてある意味, 合目的で最良の過程でもある. この新生血管形成の過程は, リモデリングを繰り返し, 最終的に元の血管構築へと整理されていく. 臨床的には, 無駄に見える過程を如何に最小限に留める方法を考えないといけない. それは損傷した組織の安定化をできるだけ早く整えることで, 血管周囲の細胞外環境を安定させ, 規則的な環境を作り上げることが新生血管形成を促すことになる.

実験的な創傷治癒の研究は, 「骨折治癒」 (図 25) において, 骨膜における仮骨の形成に伴う新生血管形成と骨折部の新生血管形成の様相の違いが観察された. また「末梢神経移植術」 (図 26, 27) では神経束外血管系と神経束内血管系における新生血管形成に全く異なったパターンが観察された. 「糖尿病最小血管症」, 「抜歯窩治癒」, 「生活歯髓切断法」, 「骨欠損」と, 既存の組織の形態的特徴によって全く異なった新生血管形成が観られ, 臨床分野の先生方と共同研究を行っ

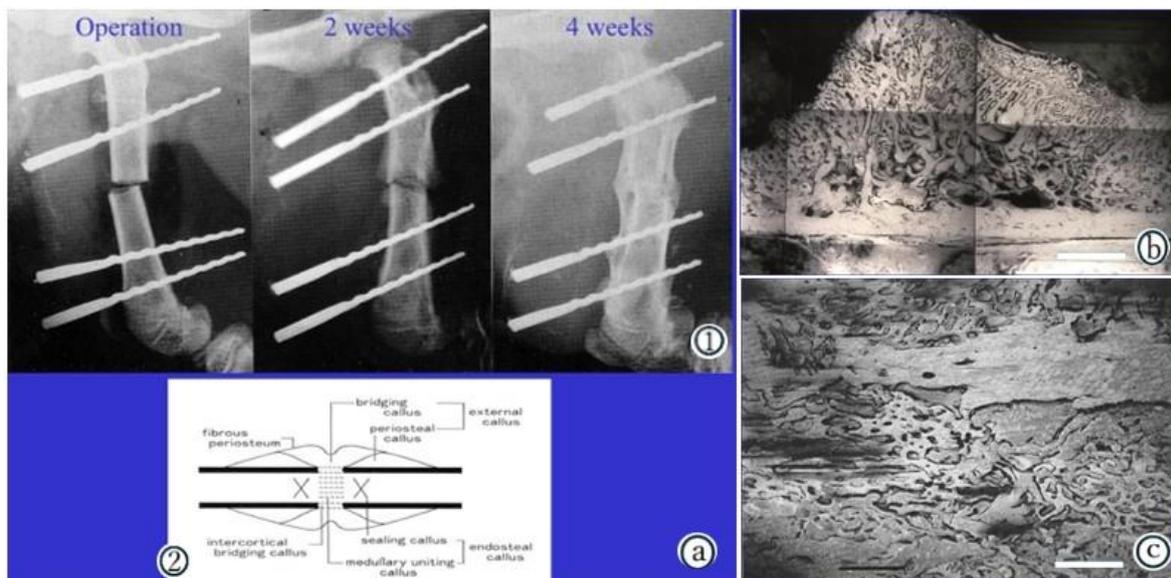


図 25 骨折治癒過程の微細血管構築の変化

- a. ①骨折実験モデルの術直後, 術後 2 週間, 術後 4 週間の X 線写真
 ②骨折治癒の模式図
 b. 術後 4 週間の仮骨部の微細血管構築 Bar = 500 μ m
 c. 術後 4 週間の骨折部の微細血管構築 Bar = 500 μ m

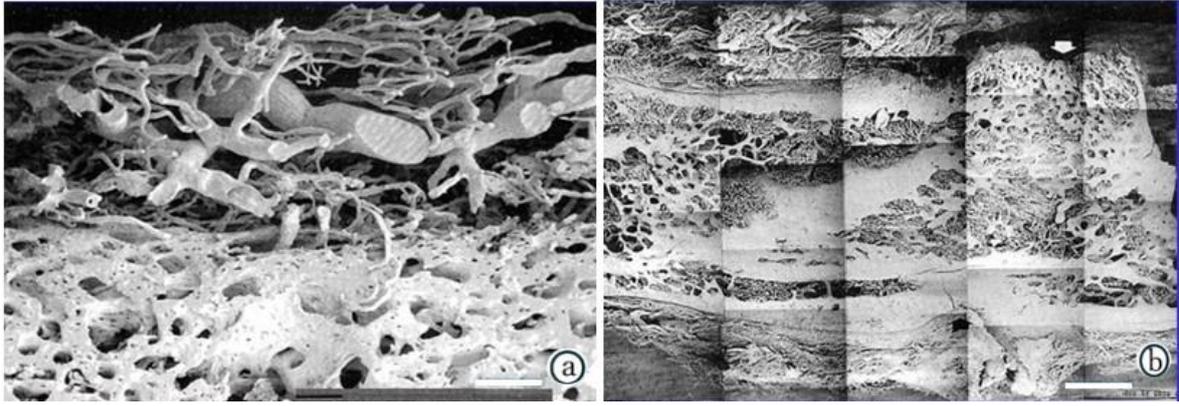


図 26 術後 6 週間の微細血管構築
 a. 骨膜部 Bar=100 μm b. 骨折部 Bar=500 μm

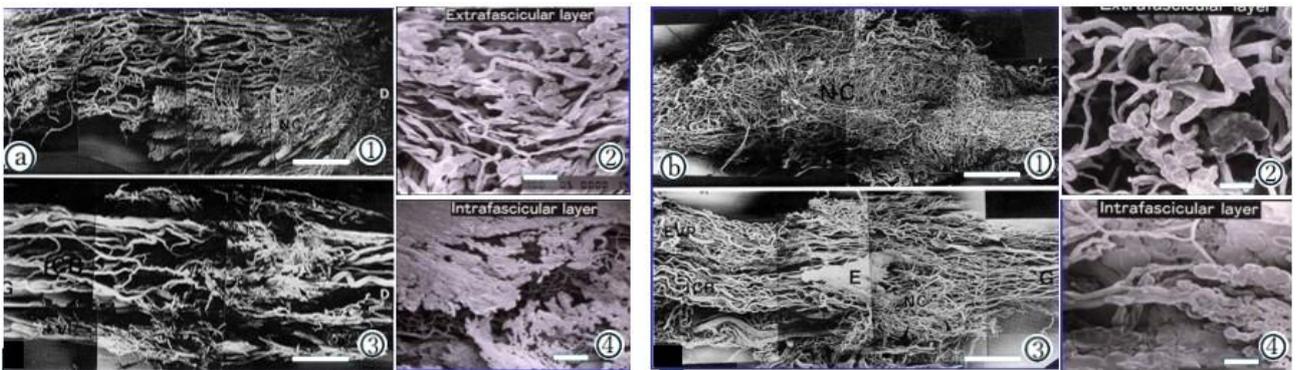


図 27 末梢神経自家移植術後の微細血管構築の変化
 a. 移植後 1 週間
 ①神経束外血管系 Bar=500 μm ②神経束外血管の新生血管 Bar=100 μm
 ③神経束内血管系 Bar=500 μm ④神経束内血管の新生血管 Bar=100 μm
 b. 移植後 3 週間
 ①神経束外血管系 Bar=500 μm ②神経束外血管の新生血管 Bar=100 μm
 ③神経束内血管系 Bar=500 μm ④神経束内血管の新生血管 Bar=100 μm

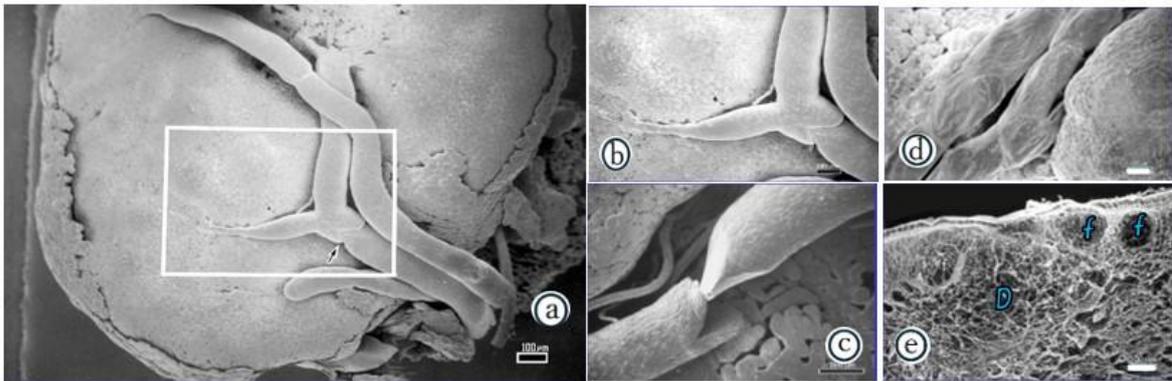


図 28 ラット顎下リンパ節の微細鋳型標本とアルカリ消化法標本 Bar=100 μm
 a. リンパ節全体の微細鋳型標本 輸入リンパ管からリンパ節に樹脂が注入
 b. a. の白枠の拡大図 輸入リンパ管からリンパ節の辺縁洞に樹脂が流入
 c. 輸入リンパ管の弁の部分のマニプレーターで分離
 d. 輸出リンパ管 輸入リンパ管と比較して弁の発達が悪い
 e. リンパ節内の細網線維 アルカリ消化法
 D: Deep cortex unit f: リンパ小節

て、多数の貴重な所見・知見を得ることが出来た。特に末梢神経移植術の研究においては、移植片 (graft)

の母床 (host) への生着は移植片内部への栄養とガスの拡散と代謝物の輸送を促進する事が、移植片の生存

と維持に重要な役割をしている。神経束外血管系と神経束内血管系は、それぞれ特徴的な血管構築を示し、末梢神経移植片の血管網がどのような過程で血行が再開し、連続して行くのかを観察する事に時間を忘れて

研究した。また色々な条件下での神経移植術における移植部での血管形成と微細血管構築の変化も研究対象として興味深かった(図 26, 27)。このような創傷治癒の血管形成の中で代表的な無秩序な新生血管の発芽

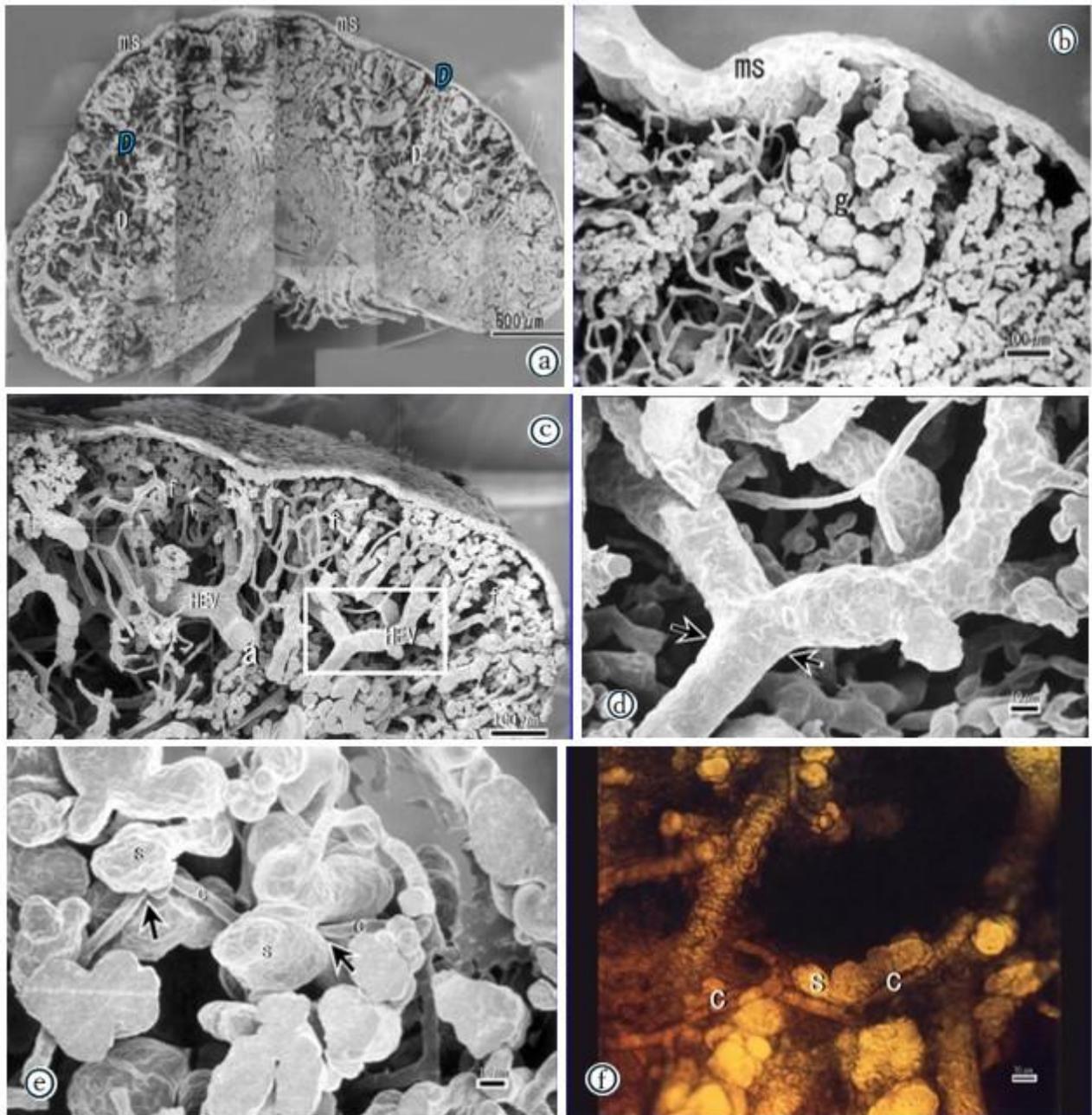


図 29 嗅球の微細血管鋳型標本

- a. リンパ管—血管二重注入法 Bar=500 μ m
ms : 辺縁洞 D : Deep cortex unit
- b. リンパ小節部の拡大図 Bar=100 μ m
ms : 辺縁洞 g : 胚中心
- c. High Endothelial Venule (HEV) の弱拡大 Bar=100 μ m
f : リンパ小節 a : 動脈
- d. HEV の拡大 内皮細胞の圧痕は矢印の部分で髄質に入り、消失する。
Bar=10 μ m
- e. リンパ小節周囲のリンパ洞 (s) と毛細血管 (c) の微細鋳型標本
Bar=10 μ m
- f. 同一標本の共焦点レーザー顕微鏡像 Bar=10 μ m
リンパ洞 (s) と毛細血管 (c) は連絡しない。

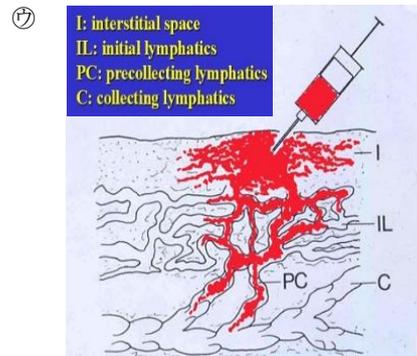
(血管芽)を示し(図23), これらが最終的に元の血管構築になる過程を研究した. この脈管形成とは異なった不規則な形態は, 規則的なものを見るよりも新鮮さがあって, この組織ではどのような過程で新生血管が形成され治癒していくのかを観察するのが, 楽しくてそれを見て共同研究者と何度も感動することが出来た. これからの研究者には, より多くの組織の損傷に対する治癒過程での血管構築の変化について観察して頂き, 如何にして迅速に新生血管形成と血行再開を行える条件を考え, 臨床の場で大いに役立たせて頂きたい. もう一つこれからの研究者にお願いしたいのは, 「腫瘍の血管形成」である. 私自身非常に興味があったが, 共同研究の機会を得ることが出来なかったので, 今でも観察したいと考えている. 国際学会の場で腫瘍の新生血管の発表を見る度に, 今まで観察した創傷治癒における新生血管と全く別の, 何か恐ろしくぐらいの様相を示している, 微細血管構築の立場からも悪性の形態を示していると感じる.

c. 特殊なプラスチック(樹脂)鋳型法^{46~48)}

最後に少し変わった樹脂鋳型標本の研究を紹介したい. 一つはリンパ節の樹脂鋳型標本であり(図28, 29), もう一つは皮質骨内の管腔構造(中心管:ハーバース管, 骨小腔と骨細管)(図30)と骨粗鬆症の樹脂鋳型標本である.

1990年の国際走査電子顕微鏡学会において, 我々が集うcorrosion castingの部会でドイツ, カッセル大学のAnton Castenholz教授の発表を聞いて, 衝撃を受けた事を今でも鮮明に覚えている. 先生は組織間隙から毛細リンパ管へ樹脂注入鋳型の研究発表をされた. リンパ管の研究は以前から多くの注入材料を用いて行われていた. 特に日本において墨汁を使用した研究は世界的に有名で, 墨汁の粒子が細かく容易に毛細リンパ管に流入するからである. 京都大学の木原卓三郎先生は, 足立文太郎先生の後を引き継ぎ「日本人の脈管系」のリンパ系を執筆し, その中で「脈管外通路」の存在を唱えた. その通路は1. 前毛細リンパ管通路, 2. 傍リンパ管通路, 3. 傍細静脈通路からなり, そこから毛細リンパ管に流れると説いた.

Castenholz教授はそれを見事に樹脂鋳型で立体的に観察し発表した. 私は直ぐにCastenholz教授に注入法の教えを請いにカッセル大学に共同研究を申し込み, 注入方法を伝授して頂き「顎下リンパ節」の論文を作成する事が出来た. この論文のユニークなところは, 舌の組織間隙に強圧の樹脂を注入し(挿入図㊦),



組織間隙から毛細リンパ管→集合リンパ管→輸入リンパ管→顎下リンパ節へ, そしてその輸出リンパ管まで樹脂を注入した(図28). リンパ節内のリンパ洞と毛細血管の関係については, 先程の組織間隙からの樹脂注入と動脈からの樹脂注入の二重注入法を行った(図29). それぞれの樹脂には異なった蛍光材料を混入し, 同一の微細血管鋳型標本を共焦点レーザー顕微鏡と走査電子顕微鏡で観察した(図29). またアルカリ消化法を用いて細網線維の構築を観察し, 細網線維, リンパ洞と毛細血管の三者の関連を観察した(図28). この研究ではリンパ節内のDeep cortex unitの立体的構築(図28, 29)とリンパ節内にみられるHEV(High endothelial venule)が観察でき(図29), 興味ある所見を得た.

もう一つの特殊なプラスチック(樹脂)鋳型法は, 皮質骨内の管腔構造(中心管, 骨小腔と骨細管)の樹脂鋳型標本で, 皮質骨内の細管構造に樹脂を注入するのではなく, 弱塩基性の溶液で皮質骨内の軟組織を除去したのち, 脱脂洗浄を行って, 樹脂溶液に長時間標本を浸漬して細管構造内部まで樹脂が浸透していくのを待って重合した. 重合した標本を切断し, 切断面に露出した骨組織を弱酸性の溶液で溶かし樹脂だけを残して観察した.(図30)

硬組織の中の軟組織を取り出し, 走査電顕で観察す

るのは非常に困難で, artifact の危険性がある. 実際発表された論文に掲載されている皮質骨の骨小腔内にある骨細胞と骨細管内にある細胞突起の形態を見て, 骨の研磨標本を光学顕微鏡で観察した形態と比較すると大いに差を感じた. そこで樹脂を使って皮質骨内管腔構造の鋳型が出来ないかと考え, この方法を考案した. 結果は, 想定以上の素晴らしい構造形態を提示してくれた. 次に加齢的にこの管腔構造の変化に研究の焦点を当て, 幼少期から成人期, そして老年期に至る変化を観察し, 論文にまとめた (図 30). 次に行うのはやはり骨粗鬆症における皮質骨内管腔構造の変化である. 通常, 骨粗鬆症においては, 肉眼的に海綿骨内骨梁の減少している写真を示して, 骨構造の脆弱性を説明しているものが散見される. 骨粗鬆症は骨塩量の低下と骨質の低下が合併した疾患であるので, 形態的には骨質の低下は皮質骨の骨質の低下を見るべきである. 皮質骨の骨質を観察するには, 骨内部の管腔構造の変化を観察する必要があると考える.

この皮質骨内の管腔構造は, 全身の骨において, それぞれ部位において特異的な機能や荷重に対応するような構造を呈すると考える. これから研究は, この方法を用いて各部位の正常構造の皮質骨内管腔構造と, また病的条件下での皮質骨内管腔構造を観察して頂きたい.

⑤ プラスチック脈管注入法の研究の展望

以上, 私がこれまで走査電子顕微鏡を用いた微細血管鋳型の研究の一部と, この研究方法の変法について記載した. 正常構造の血管構築においては, まだまだ多くの組織の血管構築が観察されずに残っており, 研究課題としては無尽蔵にある. 肉眼的にも電子顕微鏡レベル的にも管腔形態の構造は, 脈管系に限らず多く組織での構造が未解決のまま存在している. 例えば皮質骨内の管腔構造に関して下顎骨について観察したが, 他の骨において, また同一の骨であってもその

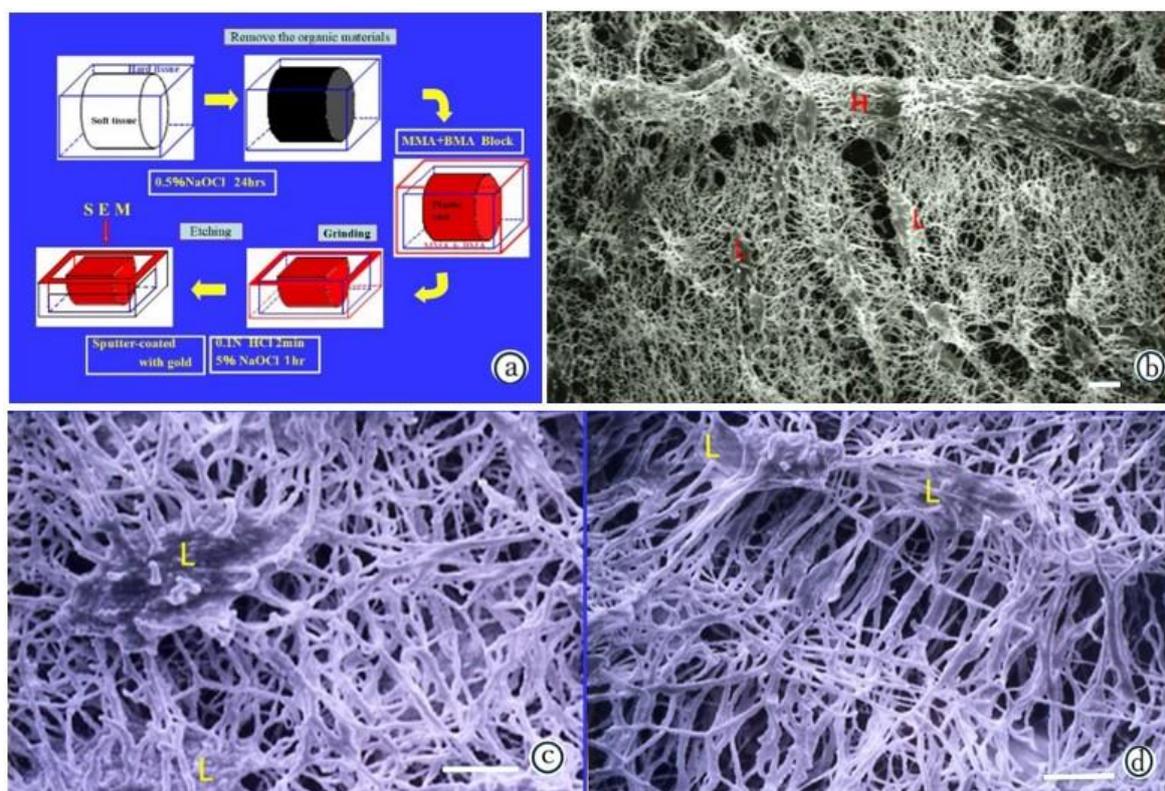


図 30 ラット下顎骨の皮質骨内管腔構造の微細鋳型標本 Bar=10 μ m

- 皮質骨内管腔構造の微細鋳型標本の作成模式図
- 皮質骨内管腔構造の微細鋳型標本の弱拡大
H: 中心管 (ハーバース管) L: 骨小腔
- 下顎骨体部皮質骨内の管腔構造
- 下顎骨下縁部皮質骨内の管腔構造

部位によって形態的相違があり研究課題としてする必要がある。皮質骨内の管腔構造は、加齢的な変化や卵巣摘出ラットの骨粗鬆症モデルの実験資料と組み合わせると、更に研究課題として広がっていく。基礎医学の分野に限らず、臨床の場においても多くの先生方から術後の血管構築の変化に関して質問を受けるが、その様な研究がされていないのが現状であり、返答に困ることがしばしばである。多くの種類の創傷治癒過程における微細血管構築の変化と治癒に向けての血行の再開は、術式の成功を左右する重要な要素である。糖尿病などの全身的な細小血管症を伴う疾患の臓器の血管構築とか、その様な条件下での創傷治癒過程など、まだまだ解明されていない。また腫瘍においては、各組織における新生血管形成は病態の進行や治療方法において重要な要素であるにもかかわらず、その血管構築の形態変化の研究論文が少なく、まだまだ不明な点が多くある。

これからの研究者の皆さんには、このプラスチック脈管注入法と微細血管鑄型法を、色々な分野で抱えている疑問や問題点を解決する一つ研究方法として認識し活用して、探求心を膨らませて、多くの研究論文を作成して頂きたい。

II. おわりに

プラスチック脈管注入法の開発とその発展、そして肉眼レベルの樹脂鑄型から微細血管鑄型法への移行と、その業績について私の研究論文を中心に紹介させて頂いた。大学時代に樹脂鑄型を初めて見た時から約半世紀以上の間、はまったら魅力から抜け出せない迷宮の様に微細血管鑄型法を用いて研究を続け、またこの方法を用いて世界中の多くの研究者と共同研究を行うことが出来、微細血管鑄型法は私の人生を決定付けたものと言っても過言ではない。今でも学術雑誌で樹脂鑄型を用いた論文を見つけると、時間を忘れて読み耽っている。

1930年代後半に走査透過型電子顕微鏡(STEM)がマンフレート・アルデンヌによって、1940年代前半に現在の走査電子顕微鏡(SEM)の原型がウラジミール・ツ

ヴォルキンによって開発された。電子顕微鏡の改良・開発は著しく発展をとげ、研究分野へと応用も多岐にわたって行なわれた。1980年代前半において樹脂鑄型の観察に走査電子顕微鏡が応用され、瞬く間に世界中の研究者に浸透し、多くの微細血管構築に関する論文が発表された。太田先生がこの観察法を開発した当時は、肉眼的な脈管の剖出方法として考案された。私自身も解剖学講座に在籍していた当初は「ラットの顔面動脈」の論文を作成し、外頸動脈系と内頸動脈系の系統進化的な観察に興味を持ち、膨大な量の文献を読み漁っていた。しかし時代は電子顕微鏡の発達により、研究方法が変わり、それに伴い研究内容も変換していった。丁度、私が在籍した時期からプラスチック脈管注入法の研究方法としての変換期に遭遇し、自然に周りから押されるように微細血管鑄型法へと研究方法が移っていった。研究分野においても1990年代からはアナログからデジタルの時代へと移行し始め、観察画像の写真技術においても印画紙からデジタル画像(画素)へと変換し、写真の切り貼り画像も長時間かけてみんなで作成した全体像も、パソコンの画面上で容易に作成する事が可能となった。現在では、マイクロアンギオグラフィーを用いたCT画像の解析度が飛躍的に向上し、毛細血管レベルまで確認することが出来、血管構築の画像が立体的に、そして一つの画像解析から全方向的に画像を観察でき、血管構築の詳細を観察する事が可能となりつつある。今のレベルでは微細血管鑄型ほどの詳細で広範囲な画像は得ることが出来ないが、いずれ改良され微細血管鑄型を追い越す鮮明な画像を得られる事は、それほど遠くないと考える。研究分野における研究機器の発展と開発は、日々目覚ましいものがある。研究者がその研究機器の活用方法を習得し、その機能を最大限発揮して研究することに必死になっている感が見受ける。重要なのは研究課題の決定であり、研究者が目の前にある資料に対して疑問に思い、それに対する探究心があって研究が成り立っていることを忘れないでほしい。

太田義邦先生は、発生学を研究していた恩師谷口義之先生から「ヒトは中胚葉ように人生を送りなさい」と、言われたとよく口癖のように私に言われた。これ

は人生の long span において必要とされるときに中胚葉から生まれた間葉系細胞が、既に分化した細胞から脱分化して未分化間葉細胞となり、目的に適した新しい細胞へと再分化し、組織を形成する。この様な細胞は普段は増殖しないが、必要とされるときに再生する“条件再生系”と呼ばれる。つまり、この細胞は必要とされるときに応じて、自分の役割を変え、新しい組織を作り出すことができる。このことを、先生は「中胚葉のような人生」と表現されたのです。この言葉を現在太田先生と同様の年になって思うのは、成長期にみられる規則的な過程は vasculogenesis であって、そして人生の山あり谷あり多くの出来事に遭遇し、それらに対応するのが不規則な angiogenesis である。その両者の立役者は中胚葉から生まれた間葉系細胞であり、既存の細胞が脱分化・再分化して、目的に適した新しい細胞となって、臨機応変に対応しながら人生を過ごしている。よってヒトは中胚葉系のキャラクターを保有しており、これが太田先生の言う「個人としてのヒト」であり、「社会のヒトの生き方」であると考えている。

この総説で私の研究活動は終わるのではなく、まだまだ研究途中の課題が山積しており、これらを論文作成し、研究に協力して頂いた多くの研究者に業績として応える義務があると考えている。

本稿を、私の尊敬する恩師、太田義邦先生に捧げます。

太田義邦先生は、私の学問の道を照らし続けてくださいました。先生の深い知識と優れた指導は、私が研究を進める上での礎となり、また先生の多大なご指導とご支援を受けて現在まで樹脂鑄型標本を用いた研究が出来た事、国際学会での発表や海外の大学との共同研究に対して全面的に支援して頂いた事、そして多くの国の研究者と親交を深めることが出来ました。

残念ながら、先生は今この世にはおられません、先生から受けた教えと啓示は、私の心に深く刻まれています。この本稿は、その感謝の気持ちを表すとともに、先生への永遠の敬意を込めて捧げるものです。深く感謝申し上げます。

謝辞：本総説の作成にあたり、写真の整理と本文の校正に尽力して頂いた、明治国際医療大学・附属図書館 司書 佐々木ひろ美様に心より感謝を述べたい。

文献

1. Taniguchi Y , Ohta Y ,Tajiri S: New improved method for injection of acrylic resin. Okajimas Folia Anat. Jpn, 24 (4) :259-267, 1952.
 2. Murakami T: Application of the scanning electron microscopy to the study of the fine distribution of the blood vessels. Arch Histol Jpn, 32 (5) :445-457, 1971.
 3. Ohta Y ,Okuda H ,Suwa F ,Okada S, et al.: Plastic Injection Method for Preparing Microvascular Corrosion Casts for SEM and its Practical Application. Okajimas Folia Anat. Jpn, 66(6):301-312, 1990.
 4. S.H. Aharinejad, A.Lametschwandtner : Microvascular Corrosion Casting in Scanning Electron Microscopy, Springer-Verlag Wien New York, 1992.
- [舌乳頭]
5. Kutuzov H, Sicher H : The filiform and conical papillae of the papillae of the tongue in the white rat. Anat Rec, 110 (3):275-288, 1951.
 6. 三井博晶：ニホンザル (*Macaca fuscata fuscata*) 舌乳頭の走査電顕観察, 霊長類研究: 6 (1):8-17, 1990.
 7. Okada S, Ohta Y, Nakamura M, et al.: SEM-studies of the Lingual Papillae of the Japanese Monkey (*Macaca fuscata fuscata*). "PRIMATOLOGY TODAY" XIIIth Congress of the International Primatological Society, Elsevier Science, 585-586, 1991.
 8. Nakamura M, Okada S: Microvascular architecture of the lingual papillae in the Japan

- ese monkey (*Macaca fuscata fuscata*). *Okajimas Folia Anat Jpn*, 69 (4) : 183-198, 1992.
9. Okada S, Ohta Y, Matsukawa N, et al.: Microvascular architecture of the filiform papillae in primates and insectivores. *Scan Microsc*, 7 (1) :305-312, 1993.
10. Matsukawa N, Okada S: Microvasculature of the Lingual Papillae in Primates and Insectivores -Fungiform Vallate and Foliate Papillae-. *Okajimas Folia Anat Jpn*, 71 (4) :259-278, 1994.
11. 岡田成賛, 太田義邦: 原猿類の舌乳頭について. *霊長類研究所年報*, 29:128, 1999.
12. Okada S, Schraufnagel D.E. : Scanning Electron Microscopic Structure of the Lingual Papillae of the Common Opossum (*Didelphis marsupialis*). *Microsc. Microanal*, 11 (4) : 319-332, 2005.
- [網膜]
13. Okada S, Ohta Y: Microvascular pattern of the retina in Japanese monkey (*Macaca fuscata fuscata*). *Scan Microsc*, 8 (2) :415-427, 1994.
14. Okada S, Ohta Y: Microvascular Architecture of the Retina in Japanese Monkey (*Macaca fuscata fuscata*). *Anthropol Society*, 102 (Suppl):139-154, 1994.
- [嗅球]
15. 岡田成賛, 太田義邦: ニホンザル嗅球の微細血管構築. *霊長類研究所年報*, 27:91, 1997.
16. 岡田成賛, 諏訪文彦, 太田義邦: リスザル嗅覚器に微細血管構築について. *霊長類研究所年報*, 28:87, 1998.
17. Okada S, Schraufnagel D.E. : Microvasculature of the Olfactory Organ in the Japanese Monkey (*Macaca fuscata fuscata*). *Microscopy and Microanalysis*, 8 (3) :159-169, 2002.
- [神経節, 神経叢]
18. 太田義邦, 岡田成賛: 霊長類の脊髄・神経根および神経線維における微細血管構築—アクリル樹脂注入法による—. *霊長類研究所年報*, 25:112-113, 1995.
19. 堂埜秀文, 玉井和夫, 平沢泰介ら: 腕神経叢微細血管分布に関する研究. *骨・関節・靭帯*, 9 (2) : 183-188, 1996.
- [洞毛]
20. Ikeda M, Okada S: Fine Structure of the Sinus Hair (*Pillus labialis maxillaris*) and its Microvascular Architecture in the Cat. *Okajimas Folia Anat Jpn*, 67 (5) : 365-380, 1990.
21. 太田義邦, 諏訪文彦, 岡田成賛: ニホンザル (*Macaca fuscata fuscata*) 洞毛の微細血管構築について. *霊長類研究所年報*, 23:66-67, 1993.
- [耳下腺管]
22. Masu M, Okada S: Ultrastructure and Microvasculature of the Parotid Duct in the Cat. *Okajimas Folia Anat Jpn*, 71 (1) : 35-50, 1994.
- [ラセン状肝静脈]
23. Okada S, Ohta Y: Spiral structures in the wall of the hepatic venous system in the dog. *Scanning Microscopy*, 10 (3) :851-858, 1996.
- [歯科組織]
24. Okada S: Ultrastructure of the Enamel Organ of the Upper Major Incisor of the Rabbit. *Okajimas Folia Anat Jpn*, 60 (4) : 269-294, 1983.
25. Okada S, Ohta Y, Tokioka T, et al.: Microvascular Patterns of the Dental Pulp of the Upper Major Incisor of the Rabbit. *Okajimas Folia Anat Jpn*, 63 (5) : 255-264, 1986.
26. Okada S, Ohta Y, Nishimura K, et al.: Microvascular Architecture of the Enamel Organ of the Upper Major Incisor in the Rabbit. *Okajimas Folia Anat Jpn*, 67 (4) : 231-242, 1990.

27. Ohta Y, Okada S, Toda I, et al.: Scanning Electron Microscopic Studies of the Oral mucosa and its Microvasculature: A Review of the Platine Mucosa and its Microvascular Architecture in Mammals. *Scanning Microscopy*, 6 (2) :463-474, 1992.
- [血管新生の形態について]
28. Nakao Y, Hirasawa Y, Okada S, et al.: Correlation Between the Callus Formation and Microvascular Regeneration During the Fracture Healing Process of Rat's Femur. *Microcirculation annual*, 127-128, 1991.
29. 中尾洋子, 平澤泰介, 岡田成賛ら:骨折治癒過程における微細血管構築の変化について. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌, 34 (3) : 1069-1072, 1991.
30. 中尾洋子, 平澤泰介, 岡田成賛ら:骨折治癒過程における仮骨形成と微小血管構築の再生について. 日本整形外科学会雑誌, 66 (7) : 742-752, 1992.
31. 中尾洋子, 榊田喜三郎, 平澤泰介ら:末梢神経自家移植時における微細血管構築の再生について. 日本手の外科学会雑誌, 5 (1) : 40-45, 1988.
32. 中尾洋子, 榊田喜三郎, 平澤泰介ら:末梢神経自家移植時における神経周膜の再生について. 日本手の外科学会雑誌, 4 (1) : 46-50, 1987.
33. 中尾洋子, 岡田成賛, 勝見泰和ら:末梢神経自家移植後における神経束の微細血管系の形態変化について. 神経組織の成長・再生・移植, 1 (1) : 5-6, 1989.
34. 中尾洋子, 榊田喜三郎, 平澤泰介ら:末梢神経自家移植術後における神経束の微細血管系の形態変化について. 日本整形外科学会雑誌, 64 (4) : 217-228, 1990 .
35. Okada S, Ohta Y, Matsukawa N, et al.: Microvascular Changes during the Healing Process of the Peripheral Nerve Autograft in Rabbit Sciatic Nerve. *Microcirculation annual*, 49-50, 1990.
36. 柴田節子, 勝見泰和, 平澤泰介ら:末梢神経自家移植後の微細血管構築について (第2報). 日本手の外科学会雑誌, 7 (1) :64-69, 1990.
37. 柴田節子, 中尾洋子, 平澤泰介ら:末梢神経自家移植後の微細血管構築について(第2報). 神経組織の成長・再生・移植, 3 (1) : 46-47, 1991.
38. 太田義邦, 奥田仁志, 諏訪文彦ら:プラスチック脈管注入法による顎・顔面領域の微細血管構築—その基本像と歯科臨床領域への応用, 歯界展望, 79 (5) : 1226, 1992.
39. Okada S. Ohta Y. Yoshida S: Developmental Map of the Connective Tissue Core and Microvasculature of the Filiform Papillae in Postnatal Rats. *Dentistry in Japan*, 31:9-16, 1994.
40. 中嶋正博, 岡田成賛:下顎骨部分切除後の治癒過程における微細血管構築について. 口腔外科学会雑誌, 40 (10) : 1049-1057, 1994.
41. Shibata S, Hojo T, Okuda Y, et al.: Revascularization of Peripheral Nerve Graft in Various Treatments. *Proceeding of the 6th congress of the international federation of societies for surgery of the hand*, 499-503, 1995.
42. Okada S. Aharinejad S.H. : Vasculogenesis demonstrated in the palate of fetal and growing rats. *The 6th World Congress for Microcirculation, Munich*, 887-891, 1996.
43. 43. Okada S. Aharinejad S.H. : Lingual papillae of the growing rat as a model of vasculogenesis. *Anatomical Record*, 247 (2) :253-260, 1997.
44. Maniatis NA, Shinin V, Schraufnagel DE, et al.: Increased pulmonary vascular resistance and defective pulmonary artery filling in caveolin-1^{-/-} mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 294 (5) :865-873, 2008.
45. 西山功一:血管新生研究の新展開—血流による血管内皮細胞動態の生体力学的制御機構—. 解

剖誌, 99 (1) :15-18, 2024.

[特殊な樹脂鑄型法]

46. Okada S, Albrecht R.M, Aharinejad S.H. , et al. : Structural Aspects of the Lymphocyte Traffic in rat Submandibular Lymph Node. Microscopy and Microanalysis , 8 (2) :116-133, 2002.
47. Okada S, Iwaku F, Yoshida S, et al. : Micro structural Changes of the Compact Bone in the Mandible of Aging Rats using Plastic Casting Method. Proceeding of Microscopy & Microanalysis, 5 (S2): 1200-1201, 1999.
48. Okada S, Yoshida S, Ashrarafi S.H, et al. : The Canalicular Structure of Compact Bone in the Rat at Different Ages. Microscopy and Microanalysis, 8(2):104-115, 2002.

Development and application of the plastic vascular injection method to microvascular corrosion castings

Shigenori Okada

Department of Basic medical science, Meiji University of Integrative Medicine

Abstract

The plastic vascular injection method is one of the methods for observing the vascular system. In this method, the plastic is injected into the blood vessel, and after the plastic polymerizations, the surrounding tissue is chemically corroded. The injected plastic remains while maintaining the shape of the blood vessel, and it is an excellent research method that allows the whole feature of the blood vessel to be clearly understood for the complex course, branching, and connections with other blood vessels. This method has developed for a macroscopic studying of the vascular system, making it possible to three-dimensionally observe the course and branching of specific arteries and their distribution areas, and to conduct phylogenetic and evolutionary considerations.

In this review, we will explain the history of the development of the plastic vascular injection method and explain the transition to the microvascular casting method, which allows observation of microvascular architecture in the microscopic world using a scanning electron microscope (SEM) due to the limitations of optical microscopic observation. Based mainly on my papers I have researched so far on the microvascular architecture of some normal tissues, we will discuss the wonderful vascular architecture at the capillary level, its purposeful regularity, comparative anatomical considerations of microvascular architecture, and interesting results at the electron microscope level. Regarding angiogenesis, we will introduce the differences between vasculogenesis in normal growth and angiogenesis under pathological conditions, as well as recent findings on angiogenesis. In addition, we will introduce the lymphatic system in lymph nodes and the canalicular structures (central canal, bone lacunae and bone canaliculi) of compact bone as a special resin casting method. Finally, we will discuss the future possibilities and prospects for research on this microvascular corrosion casting method, and hope that it will be of help to researchers studying the vascular system.