

感覚神経終末の形態 —共焦点レーザーと電子顕微鏡による解析

†熊本 賢三・榎原 智美

明治鍼灸大学・医学教育研究センター・解剖学ユニット

要旨：皮膚には身体外部からの刺激を受容するため多種多様な形態を呈する感覚神経終末が分布する。感覚神経終末のうち圧や振動刺激を受容するものを機械受容器といい、ネコの手指の有毛部には5種類分布する。すなわち、毛盤（Merkel細胞神経複合体の集合体）、単純終末、Ruffini終末、柵状終末およびPacini小体である。構造や生理学的特性についてよく知られているPacini小体を除く4つの受容器について、共焦点レーザー顕微鏡画像の立体構築像と電子顕微鏡画像を用いてこれらの構造を詳細に解説した。今後は、感覚神経終末の形態と機能を統合して解明するために、単一求心性一次ニューロンの電気生理学的特性とトレーサーにより標識された軸索終末の形態を詳細に追究したい。

1. はじめに

皮膚は身体外部からの機械刺激（触、圧、振動など）、温度刺激および侵害刺激などを受容するため多種多様な形態をした感覚神経終末が分布する。感覚神経終末を構造に基づいて分類すると①単一の有節性終末となり、末端が特殊な形態をした終末に分化することなく真皮や表皮内に分布する自由神経終末 free nerve endings^{1,2)}、②毛根周囲を取り巻く柵状終末 palisade endings³⁻⁵⁾（肥厚した軸索終末が一定方向にフォーク状に配列する槍形終末 lanceolate endings^{4,6)}が集合したもの）、被膜を有する終末は③毛包内にあり、軸索が分岐を繰り返す、十数本の軸索終末が一群となり分布する Ruffini 終末 Ruffini endings⁷⁻⁹⁾、④軸索終末の周囲に終末シュワン細胞が層板を形成する単純小体 simple corpuscles^{10,11)}、不連続な被膜を有する Meissner 小体 Meissner's corpuscles^{5,12-14)}あるいは外棍（層板）を有する Pacini 小体 Pacinian corpuscles^{5,15-18)}、そして特殊な細胞と連携するものとして、⑤軸索終末の肥厚部が Merkel 細胞と接合する Merkel 細胞神経複合体 Merkel cell-neurite complexes¹⁹⁻²¹⁾の5つとなる。

これらの感覚神経終末のなかで触や振動刺激などを受容するものを総称して機械受容器といい、自由神経終末以外の特殊な形態を示すものがこれに相当する。有髓線維が髓鞘を失って無髓となった部分を軸索終末といい、周囲を終末シュワン鞘

（終末シュワン細胞の細胞質突起）に被われており、この機械受容器の共通した軸索終末の超微形態的特徴は槍形終末に示される^{4,5,7,22)}。すなわち、軸索は扁平で長く、周囲を半円状に終末シュワン鞘に被われ、横断面は楕円形で、軸索の長軸の両端の終末シュワン鞘間からは axonal spine が出る²³⁾（Fig.1a）。この構造は Ruffini 終末、柵状終末、単純小体、Meissner 小体および Pacini 小体に共通して見られる構造であり、axonal spine は受容した機械的刺激の電気変換に関与していると考えられている⁵⁾。さらに、軸索周囲に層板を形成する単純小体、Meissner 小体および Pacini 小体では、層板に強い非特異性 cholinesterase 反応が認められている²³⁻²⁶⁾（Fig.1b）。

機械受容器は太い有髓神経線維である group II (A β)により支配され、その性質は刺激に対する順応の速さにより速順応性受容器 (rapidly adapting receptors: RA receptors)と遅順応性受容器 (slowly adapting receptors: SA receptors)とに分けられ²⁷⁾、Meissner 小体、柵状終末、Pacini 小体は前者に、Merkel細胞神経複合体、Ruffini 終末は後者に分類される。後者はさらに発射パターン、頻度および受容野の大きさの相違などからタイプ I と II に分類され、Merkel細胞神経複合体はタイプ I SA、Ruffini 終末はタイプ II SA に分類される。しかし、有髓性線維の group III (A δ)

Key Words：機械受容器 mechanoreceptors, 皮膚 skin, 共焦点レーザー走査顕微鏡 confocal scanning laser microscope, 電子顕微鏡 electron microscope, ネコ cat

†連絡先：〒629-0392 京都府船井郡日吉町保野田ヒノ谷6
Tel: 0771-72-1181(内線261) Fax: 0771-72-0326

明治鍼灸大学・医学教育研究センター・解剖学ユニット
E-mail: k_kumamoto@meiji-u.ac.jp

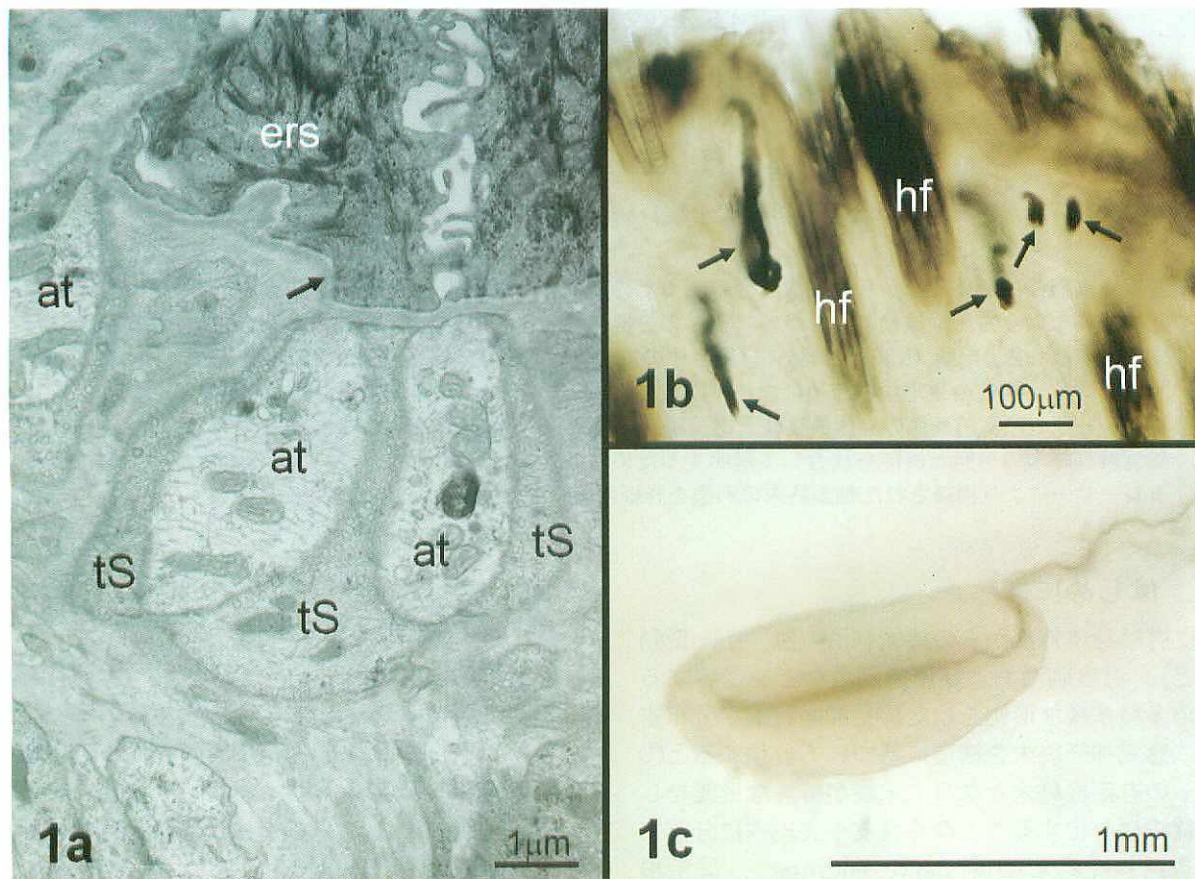


Fig. 1. 1a: 柵状終末を形成する槍形終末の電子顕微鏡写真. 毛の外根鞘(ers)は表皮基底層の続きで、細胞は電子密度が高く、ケラチノサイトと同様にtonofibrilが多数分布し、外層は基底膜から続く厚い膜(矢印. glassy membrane)となる。柵状終末は外根鞘の外側にある結合組織性毛包内に分布する。写真では槍形終末は横断され、軸索終末とそれを半円状に被う終末シュワン鞘より形成され、軸索終末から出るaxonal spineがglassy membraneに接している。終末シュワン鞘の膜には小さな丸い凹みであるカベオラが粟粒のように多数分布する。1b: 非特異性cholinesterase反応を示す単純終末(矢印)が真皮上層に分布する。1c: ネコの腸間膜より摘出したPacini小体。固定された腸間膜より小体を摘出し、osmic acidで後固定してグリセリンで透徹して周囲の脂肪組織を除去した。有髄線維が小体内に入り、髄鞘を失い、軸索終末を形成する。at: axon terminal, ers: external root sheath, hf: hair follicle, tS: terminal Schwann sheath

または無髄性線維のgroup IV(C)に属する自由神経終末には、RAとされる機械受容器またはSAである温度や侵害受容器として働くものがあり、柵状終末¹¹⁾にはRAとSAの両者の性質があり、RAであるPacini小体にも超微形態に相違はないが、SAとして働くものがある²⁹⁾とされている。

皮膚では機械受容器は一定領域に数種のものが階層的に分布して、異なる種類の外刺激を弁別している。例えば指や手掌の無毛部の皮膚ではMerkel細胞神経複合体、Meissner小体そしてPacini小体が表皮・表皮下、真皮乳頭層そして真皮網状層から皮下組織に分布し、有毛部ではMerkel細胞神経複合体(毛盤を形成する場合もある)、単純小体、Ruffini終末そして柵状終末が分布する(Fig. 2a, b, 4a)。Meissner小体やPacini小体は主として無毛部に分布し、その構造は鍍銀

法²⁹⁾や電子顕微鏡によりこれまで精力的に研究され、特にPacini小体は腸間膜にも分布するため単離が容易であり(Fig. 1c)、電気生理学的にも最もよく解析されている³⁰⁾。ここではネコの手の有毛部に分布する毛盤のMerkel細胞神経複合体、柵状終末、単純終末およびRuffini終末について解説する。なお、本解説で使用した図の一部は脳の科学「共焦点顕微鏡でみる皮膚機械受容器の立体構造」³¹⁾より引用した。

II. Merkel細胞神経複合体 Merkel cell-neurite complexes

Merkel細胞神経複合体は、有毛部では多数のものが集合して毛の間や毛軸を取り巻くように毛盤^{20, 32, 33)}を形成し、無毛部では表皮基底層に多くは散在性に分布し、両者とも軸索終末は基底側から

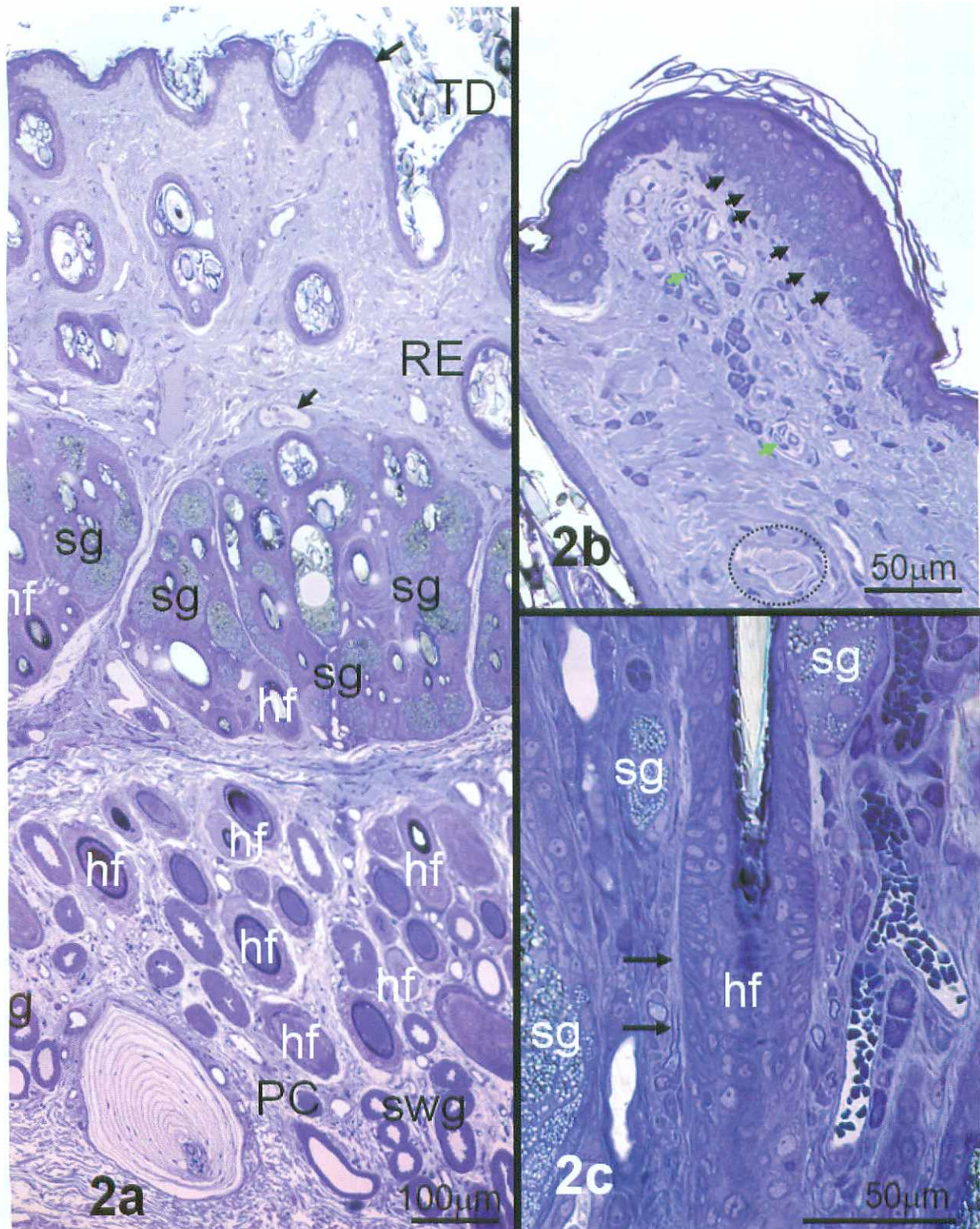


Fig. 2. 毛盤, 単純終末, Ruffini終末, 柵状終末およびPacini小体の樹脂薄切標本 (厚さ $1\mu\text{m}$, トルイジンプルー染色). 2a: 表皮が丸く突き出した表皮基底部にMerkel細胞神経複合体が集団となり, 毛盤を形成し, その下方の真皮下層にRuffini終末があり, 毛包腺(sg)の集団を抜けると汗腺終末(swg)に囲まれてPacini小体が位置する. 2b: 毛盤の表皮基底層にはMerkel細胞(黒矢印)が多数観察され, 直下の真皮には毛細血管と有髄神経線維(緑矢印)が認められる. 少し離れた真皮には横断された単純終末(破線の円内)が位置する. 2c: 毛包腺(sg)の直下に柵状終末が縦断されている. 柵状終末の基部には横断された有髄線維があり, その上方には有髄線維が髄鞘を失って無髄の軸索終末となり, 毛包に平行に上行している(矢印). 毛包の上部では毛根が斜断され, 柵状終末の外側には赤血球の詰まった毛細血管が観察される. hf: hair follicle, PC: Pacinian corpuscle, RE: Ruffini ending, sg: sebaceous gland, swg: sweat gland, TD: touch dome

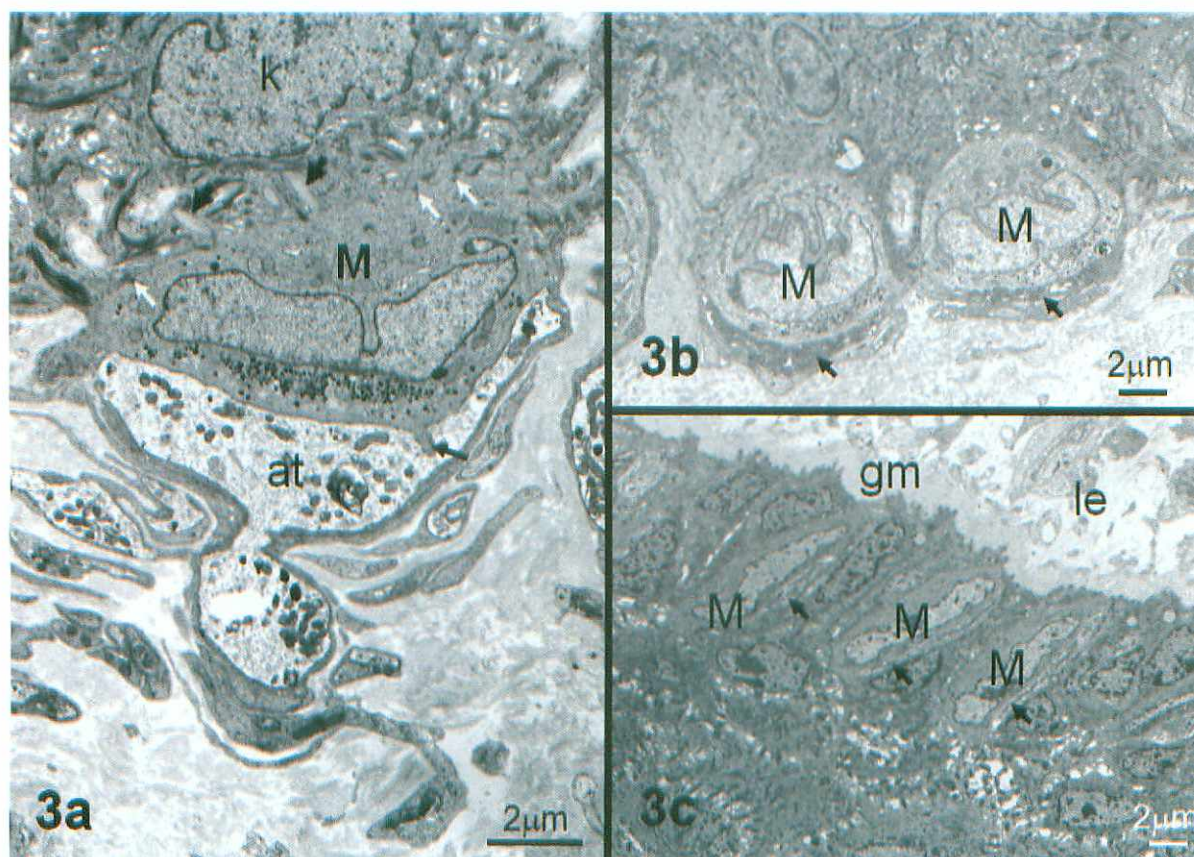


Fig. 3. Merkel細胞神経複合体の電子顕微鏡写真. 3a: 無毛部の表皮基底層に見られるもので、Merkel細胞は軸索終末側に顆粒を集積させ、突起(黒矢印)を角質細胞と軸索終末内に出している。Merkel細胞とケラチノサイトはdesmosomes(白矢印)によりつながれる。3b: 動物の顔面部にあるヒゲ(洞毛)の毛包開口部周囲に分布するMerkel細胞神経複合体で、細胞は球状を呈し、軸索終末(矢印)は外側より接する。3c: 洞毛の外根鞘に鱗状に並ぶMerkel細胞。有髄線維は髄鞘を脱ぎ、基底膜を貫いて外根鞘内に進入し、分枝して一定領域の扁平なMerkel細胞を数珠繋ぎに支配する。at: axon terminal, gm: grassy membrane, le: lanceolate ending, M: Merkel cell

Merkel細胞に接する。この細胞は分葉した核をもち、表面から細胞質突起を基底細胞やシュワン細胞に出し、神経終末側の細胞質に多数の暗調な直径70~100nmの有芯顆粒(Merkel顆粒)が集積し、Merkel細胞とケラチノサイトとの間にはdesmosomesが発達している(Fig.3a)。Merkel細胞は分布する場所により形状が異なり、表皮基底層では楕円形、洞毛開口部周辺では円形そして洞毛内では扁平に近い長楕円形となっている³⁴⁾(Fig.3)が、その基本的構造は変わらない。軸索終末膨大部には機械受容終末としての特徴を示すようにミトコンドリアが豊かに含まれ、Merkel細胞の有芯顆粒には様々な化学物質が含まれている。Merkel細胞が有芯顆粒をもち、顆粒内には種々の化学物質が存在することが免疫組織科学的に確認され、接触する神経終末にミトコンドリアが集積する構造からシナプスと考えられたが、形態的に有芯顆粒から軸索終末への伝達物質の放出は確認されていない。しかし、Haeberleら

(2004)³⁵⁾は、毛盤のMerkel細胞を精製し、presynaptic proteinsであるpiccolo, Rab3C, vesicular glutamate transporter 2そしてcholecystokinin 26.33の免疫陽性反応を認め、さらに Ca^{2+} imagingによりL-とPQ-type voltage-gated Ca^{2+} channelsを有することを明らかにしてMerkel細胞が興奮性の細胞であり、触感度を形づくるために神経伝達物質を放出するのではないかと考えている。一方、軸索終末の膜上に免疫組織化学的に伸展受容体とされるdegenerin/epithelial Na^{+} channelファミリーが確認され^{36,37)}、軸索終末自身が機械受容器として考えられている。また、立花らは哺乳類の口腔粘膜にあるMerkel細胞が軸索終末と接触せず、分泌顆粒の位置や開口放出像があることから神経分泌細胞ではないかと考えている³⁷⁾。

Merkel細胞の機能については機械刺激変換器、機械受容ニューロンの感度調節、ケラチノサイトの発達や神経支配に影響するなど様々なことが示唆されており、その機能解明については今後の研

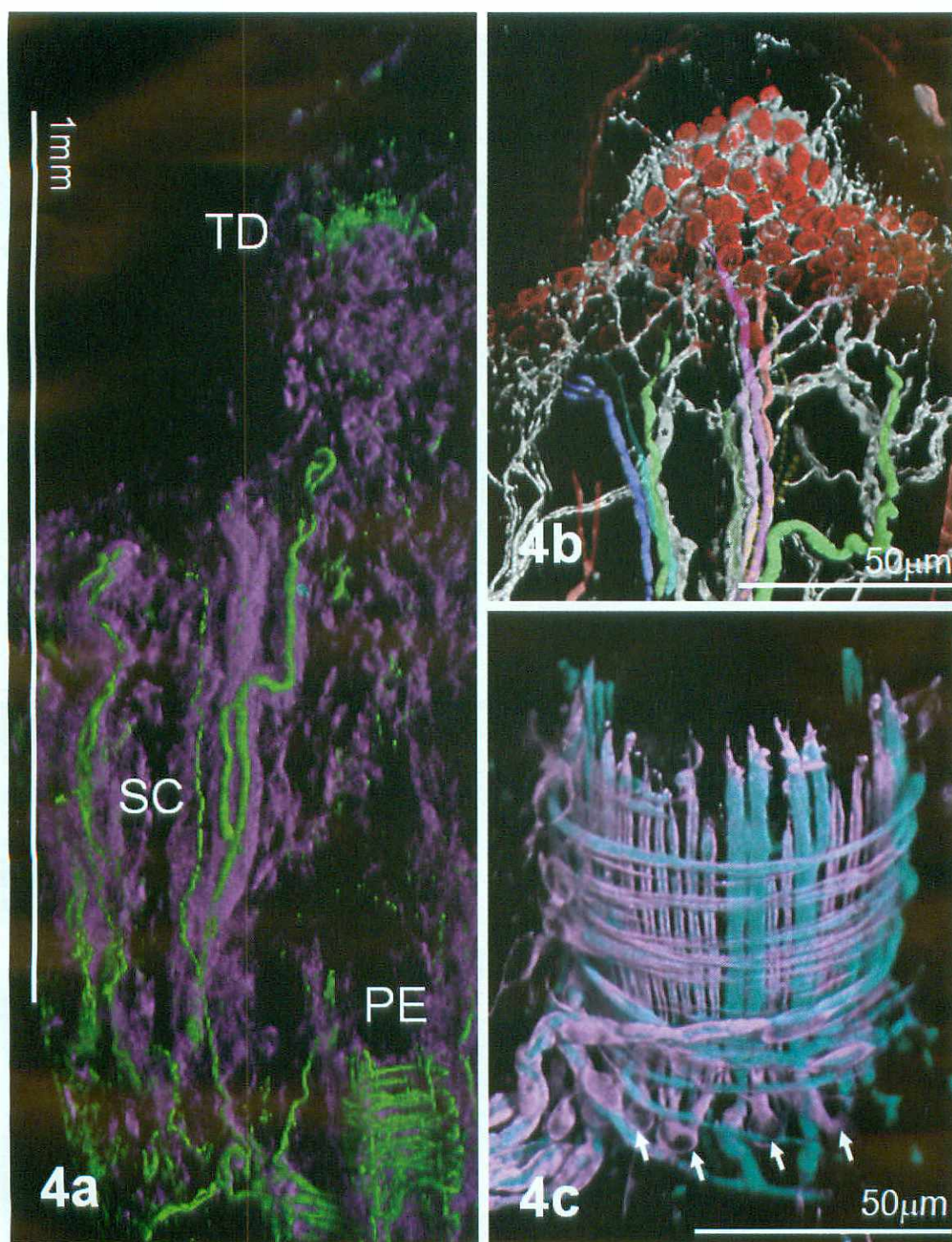


Fig. 4. 毛盤、単純終末および柵状終末の立体構築共焦点画像。4a：神経線維はneurofilament 200(NF200)抗体を用いて免疫染色され(緑)、毛盤では神経線維と終末が複雑に絡み合い、2つある単純小体のうち右側では軸索終末は太く、分岐をしながらもほぼまっすぐに走行し、左側では細い軸索終末がコイル状に曲がりくねっている。柵状終末は縦に半断され、縦走と横走線維が毛包周囲を包んでいる。4b：毛盤でMerkel細胞はケラチン抗体(赤)、神経線維はNF200抗体により免疫染色され、毛盤全体は花束様の外観を呈している。1本の幹神経線維から分岐する線維は共焦点画像を丹念に観察して着色してあり、それぞれの神経線維はグループ化されたMerkel細胞と終末を形成する。4c：神経線維をNF200抗体(青)、終末Schwann細胞をS100抗体(桃)で免疫染色した柵状終末、終末の基部に束になって進入する有髄線維があり、上に向く槍形終末(内柵状線維)とこれらを取り囲むように横走する外輪状線維とがある。太い槍形終末を被う終末シュワン細胞は薄いため、この倍率の画像では表示されないが、細いものでは桃色の終末シュワン鞘の間からaxonal spineに相当する軸索終末が見える。槍形終末を被う終末シュワン細胞(矢印)は柵状終末の基部に位置している。

TD:touch dome, SC:simple corpuscle, PE:palisade ending 4a, cは文献31, 4bは文献40より引用

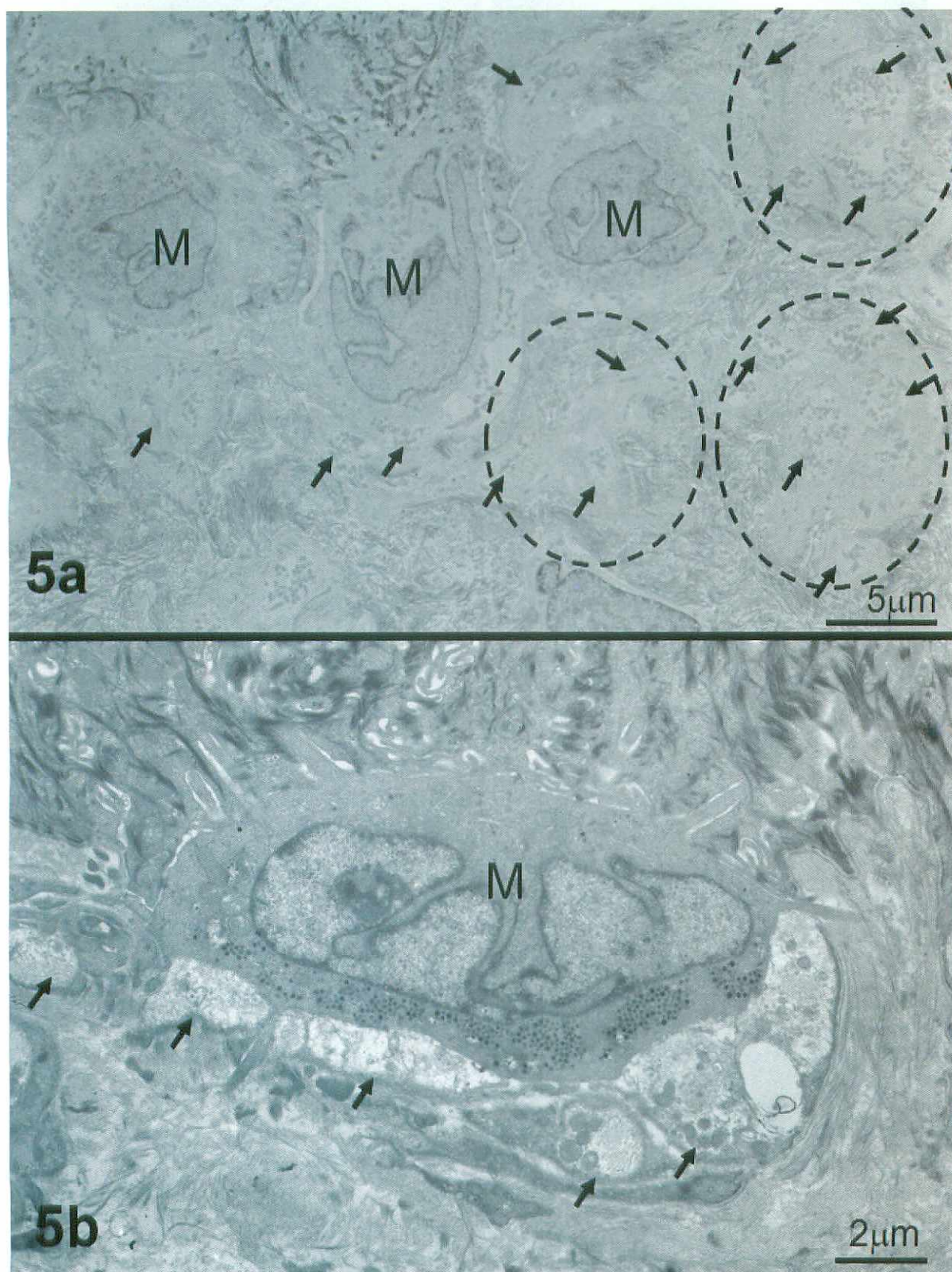


Fig. 5. 毛盤のMerkel細胞神経複合体の電子顕微鏡写真. 5a: 共焦点レーザー顕微鏡にて走査後の組織を再包埋し、表皮と並行に超薄切した標本. 破線の円はMerkel細胞(M)が存在した場所を示しており、軸索終末(矢印)はパッチワーク状に組み合わさり細胞と接している. 終末間隙を埋める細い黒い線様構造物はcollagen fiberである. 5b: 表皮基底部のMerkel細胞(M)で、4つの軸索終末(矢印)が接している. 軸索終末の外側に見られる細い線状構造物はcollagen fiberで、Merkel細胞神経複合体をセラチノサイトの方へハンモック状につり上げている. M: Merkel cell

究の進展が待たれる。

毛盤では一本の有髄線維から分岐した軸索終末が分岐して多数のMerkel細胞を支配していることが報告されていた³⁹⁾が、神経線維と軸索終末の分岐や分布に関して明らかにされていなかった。われわれは、ネコの皮膚組織に免疫組織化学を施し、共焦点レーザー顕微鏡で精査にとらえと共に、電子顕微鏡により毛盤の神経支配様式を解明した^{39,40)}。その結果、毛盤では一本の有髄線維は数回の分岐を繰り返してから軸索終末となり、それらは整然と並んだ領域のグループ化されたMerkel細胞を支配していた (Fig.4b)。軸索は髄鞘を失ってから終末シュワン細胞により連携され、軸索終末として基底膜を通り抜け膨大する。従来、Merkel細胞に接触する神経終末膨大部は杯様の形態を呈し細胞を載せていると考えられていたが (Fig.3a)、Merkel細胞にはいくつかの軸

索終末が膨大して接触する軸索終末のパッチワーク様構造が観察された (Fig.5a,b)。すなわち、Merkel細胞と接触する神経終末膨大部は細胞1つにつき数個あり、それらから送られる求心性入力1本の有髄神経に集約されることになる。神経生理学的には、それぞれの膨大部での刺激受容にごくわずかな時間差が生じ、神経インパルスは間断なく衝突せずに伝達されるため、Merkel細胞神経複合体や毛盤では遅順応性反応を示すと考えられる。

Ⅲ. 単純小体 Simple corpuscles

軸索終末が内棍層板に被われ、被膜を有する小型の卵型あるいは円筒形の小体で、基本的な形はPacini小体と類似しているが神経周膜に由来する外棍層板を持たない。単純小体は毛盤近隣の真皮に散在性に分布し、その先端は表皮下に至り、内

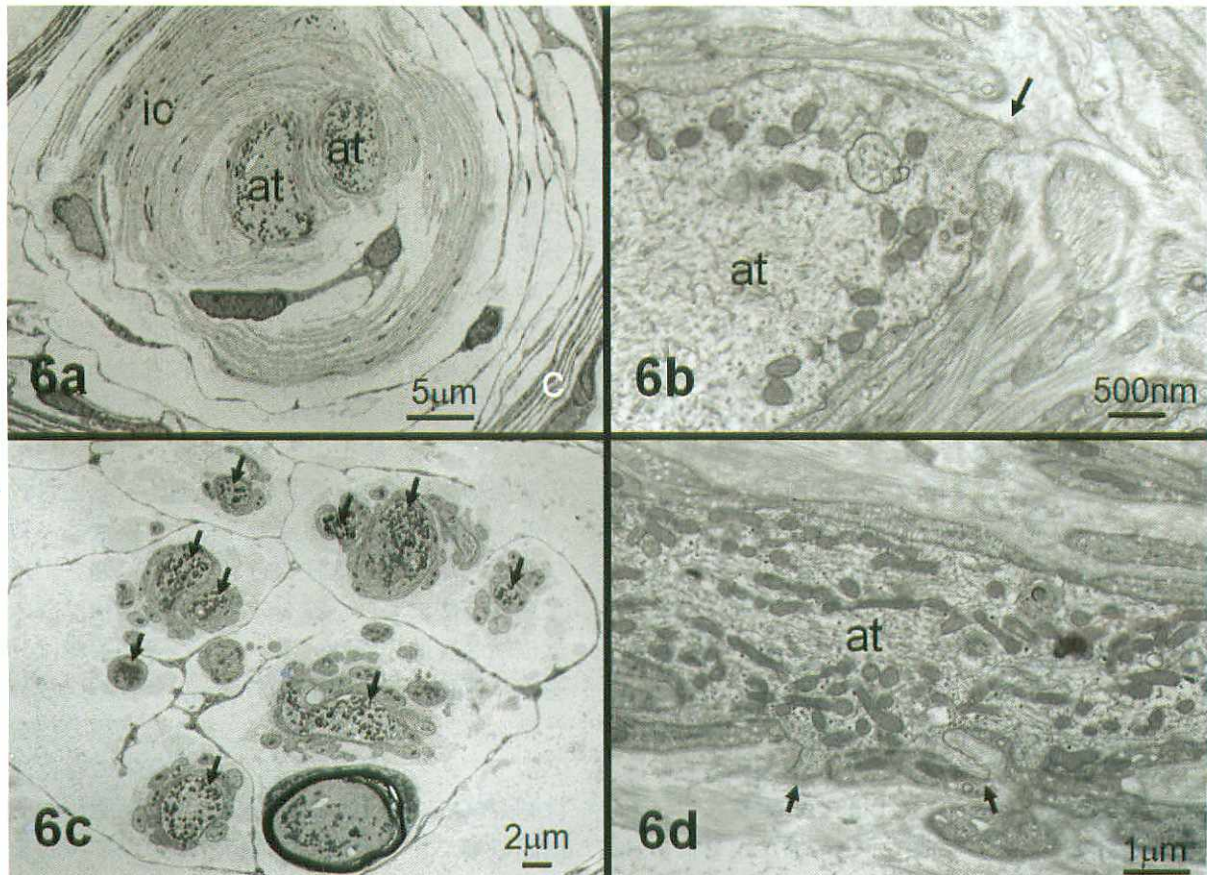


Fig. 6. 単純終末(a, b)とRuffini終末(c, d)の電子顕微鏡写真。6a：2本の軸索終末の周囲を内棍層板が取り巻き、層板細胞も観察され、被膜は層状の結合組織より成る。6b：軸索終末の辺縁部にはミトコンドリアが並び、層板の間から伸び出すaxonal spine(矢印)はcollagen fiberと接触している。層板は終末シュワン細胞に由来するもので、細胞膜にはカベオラが認められる。6c：終末の中央部の横断面で、被膜内は多数の小部屋に結合組織で分けられ、それぞれの部屋には軸索終末と終末シュワン鞘あるいは有髄線維が入っている。これらの構造物の周囲は密なcollagen fiberで充たされる。6d：軸索終末の縦断面で、軸索内にミトコンドリアは密に分布し、周囲は1層の終末シュワン鞘に被われている。所々で終末シュワン鞘の隙間からaxonal spine(矢印)が伸びだし、collagen fiberと接している。

at:axon terminal, c:capsule, ic:inner core (lamella) 6a, cは文献31より引用

根が単一で直線的なもの、分岐するもの、あるいは複雑に絡みあうものまで様々で、関節包、口腔粘膜、洞毛、皮膚や性器などに認められる。軸索終末がコイル状にねじれているものは *coiled simple corpuscles*⁴¹⁾ と呼ばれ、鍍銀法で Golgi-Mazzoni 小体といわれる多くのものがこれに相当すると考えられる。共焦点画像では小体の内根内に 1~3 本の軸索分岐が密接に束ねられて走行し、複雑に絡み合った風船細工のように見える。内根内で軸索が分岐することは Pacini 小体でも認められ、分岐した軸索は交通することはない (Fig. 4a, 6a)。

電子顕微鏡で横断面を観察すると、層状をなす被膜は神経線維を包む神経周膜と連なり、内根は太く、円形や楕円形を呈し、軸索終末の辺縁部にはミトコンドリアが豊富に認められ、軸索終末から内根層板の間隙に axonal spine が突出している (Fig. 6a, b)。内根と被膜の間にある層板および内根層板により作られる間隙は膠原線維により充たされている。層板細胞は半円状を呈し、ミトコンドリアや粗面小胞体を含み、細胞膜には Pacini 小体の内根層板に見られるタコ壺状構造 (カベオラ *caveolae*) が認められる (Fig. 6b)。

IV. 柵状終末 *palisade endings*

槍形終末は一本の有髄線維が松の若芽のように分岐後、脱髄して細長く延びた軸索終末となるもので、太い毛軸周囲の毛包に分布して、多くの機械受容器の基本的な構造となっている。柵状終末は槍形終末が集合して剛毛 (*guard hair*) や軟毛 (*vellus hair*) の毛包周囲を柵状に取り巻いたもので、縦走する槍形終末と樽の箍 (たが) のように横走する線維とからなる。ネコでは剛毛の周囲を軟毛が取り囲むように林立して 1 つのグループを形成しており、柵状終末は剛毛で良く発達している (Fig. 2a, c)。共焦点画像では、毛包に沿って上行してきた有髄線維束は毛包腺の下部で髄鞘を脱ぎ多数の軸索終末となり、毛包周囲を終末シュワン細胞の突起に挟まれて毛軸に平行にあたかも柵のように上行する内柵状線維と、この線維を箍のように外側から取り巻き輪走する外輪状線維とが明瞭に観察される。内柵状線維を構成する軸索終末の太さは一定せず、太いものと細いものが混在し、軸索終末の配列も一定ではない (Fig. 4a, c)。これらの軸索終末はシュワン鞘の間隙から axonal spine を外根鞘の基底膜に延ばして接しており、

その働きは外根鞘、つまりは毛軸や膠原線維の動きを感受するものと考えられている (Fig. 1a, 4c)。柵状終末に至る有髄神経線維は 4~5 本観察され (Fig. 4c)、終末の大きさによりその数が異なることはこれまでに報告⁴²⁾されている。

微細構造を観察すると、軸索終末内にはミトコンドリア、様々な大きさや形状をした小胞、神経細線維などが認められ、軸索終末を被う終末シュワン鞘の細胞膜には多数のカベオラが並び細胞外に開口し、周囲には基底膜が認められる (Fig. 1a)。軸索終末を囲む終末シュワン細胞の細胞体は柵状終末の基部にあり、鞘の足のように突起を数本の軸索終末に向けて延ばしている (Fig. 4c)。

柵状終末は一般的には速順応性受容器と考えられているが、毛の動的な速い動きと皮膚の持続的な動きに内柵状線維と外輪状線維とがそれぞれ対応し、柵状終末は速順応性と遅順応性の両者の性質を持つとも考えられている¹¹⁾。

V. Ruffini 終末 *Ruffini endings*

皮下組織、関節包、靱帯などの膠原線維の密な領域に分布する終末で、結合組織性被膜に包まれる細長い円柱状または紡錘形を呈し、神経線維が分岐を繰り返して多数の樹状の軸索終末を形成している。これまで終末の組織図とされているのは Ruffini (1893)⁷⁾ や Chambers ら (1972)⁹⁾ が描いたもので、長楕円形の終末の中央から有髄神経が進入し、終末内の膠原線維束に多数の軸索終末が纏絡 (てんらく) し、終末の両端は被膜を欠き、終末内の膠原線維は真皮の膠原線維と連絡するとされている。われわれが共焦点でとらえた終末は、被膜に包まれた細長い円柱状を呈し、毛包間を上行して真皮上層までいたるもので、有髄神経は終末の近位端から進入する。1本の太い有髄線維は分岐を繰り返して、やがて終末シュワン細胞に被われた軸索終末となるその様は、あたかも稲の穂を見るようである (Fig. 7)。ルフィニ終末の遠位端では軸索終末は肥大し、終末シュワン細胞体とその周囲に集まり、これらを支持するように突起を延ばしている。

この終末の微細構造はゴルジ腱装置と類似しているとされており⁵⁾、終末内は結合組織性隔壁により小部屋に分けられ、それぞれの部屋には有髄線維あるいは軸索終末と終末シュワン細胞とが入り、軸索終末周囲には多数の膠原線維がある。この構造は我々が観察したネコの指先の皮膚ヒダに

分布する終末にも同様である (Fig.6c). 有髄線維が髄鞘を失い無髄の軸索終末になるところで大きく膨大し、そこには多数のミトコンドリアが含まれ、周囲は多層の終末シュワン鞘により被われる。軸索終末のaxonal spineは終末シュワン鞘の間隙から基底膜に被われて伸び出し、膠原線維と接する (Fig.6d). 終末の近位端は神経周膜に被われて有髄神経が進入し、遠位端は被膜で閉じられて、終末は連続した被膜に包まれる。これまでRuffini終末は真皮に分布し、終末内の膠原線維が真皮と交通するため真皮に加えられる圧を受容すると考えられていたが、われわれが観察した終末は連続した被膜に包まれ、真皮内の膠原線維と連絡が無く、また、終末は狭い毛包間を走行することから真皮に加えられた圧ばかりでなく毛の大きな動きもとらえると考えている。また、被膜を持たない歯根膜に分布する歯根膜Ruffini終末については、詳細な総論⁴³⁻⁴⁵⁾があるのでそれを参照されたい。

おわりに

皮膚に分布する感覚神経終末は自由神経終末からPacini小体まで実に様々な形態を呈している。すなわち、感覚神経終末は受容する特殊な感覚に合わせて分化し、特有の形態を呈することにより刺激をより精査に受容すると考えられる。一方、終末の中心的な構成要素がイオンチャネルであり、軸索終末に位置するイオンチャネルが刺激をとらえると考え、機械受容器のみならず自由神経終末に機械受容器あるいは痛み・温度受容器としての機能があることも理解できる。特に、ヒトの有毛部では自由神経終末、Merkel細胞神経複合体およびRuffini終末が分布するだけでMeissner小体やPacini小体は認められないため、自由神経終末がいくつかの機能を担うことが推察される。感覚神経終末の形態は特異に分化するが、刺激を受容するのは様々な種類のイオンチャネルが膜上にある軸索終末であり、終末シュワン細胞や神経

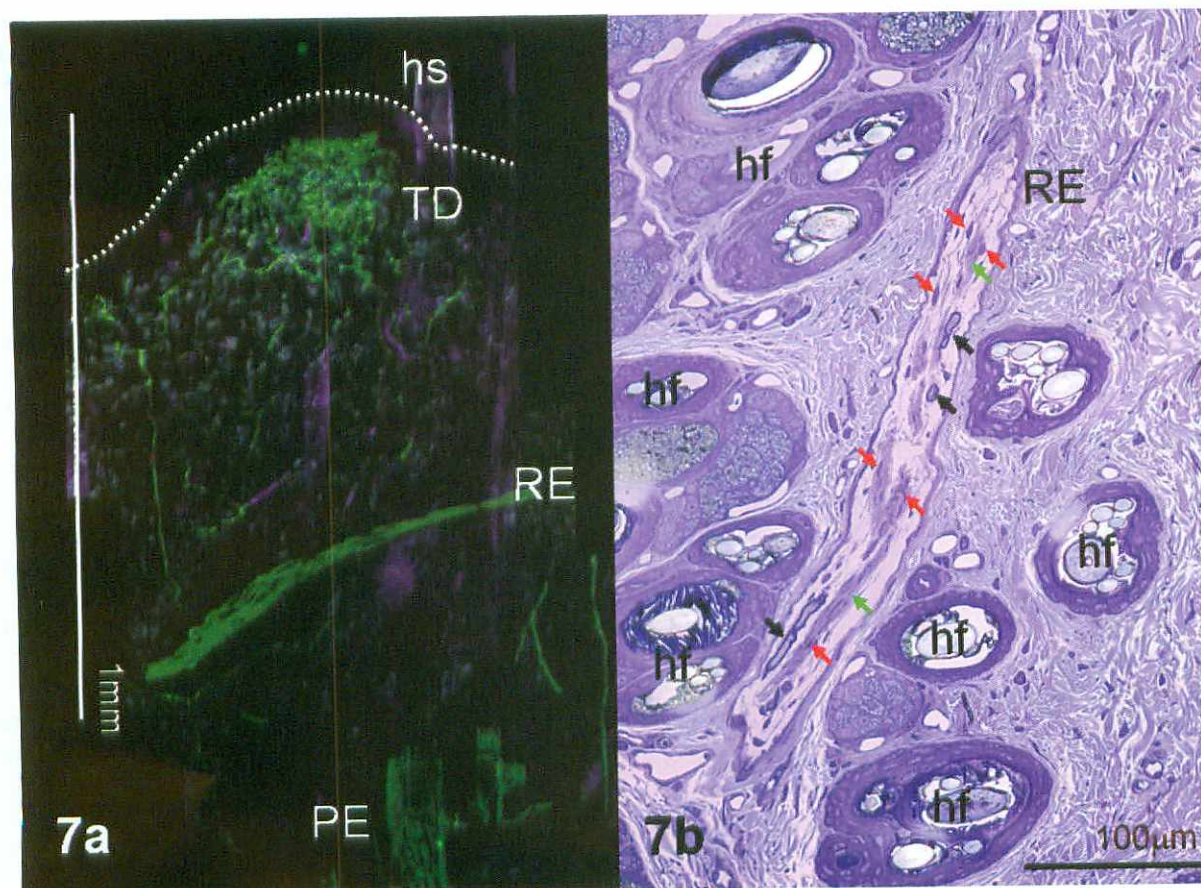


Fig. 7. 毛盤、Ruffini終末および柵状終末の立体構築共焦点画像(7a)と樹脂薄切標本(7b). 7a: 毛幹基部の表皮基底層に毛盤が形成され、神経線維(緑: NF200免疫陽性)が密に分布し、ほぼ毛包腺の高さでRuffini終末が神経線維(軸索終末)の束状として観察され、さらに下には柵状終末が分布する。破線は表皮上縁を示す。7b: 縦断Ruffini終末は毛包間を走行し、被膜に包まれ、有髄線維黒矢印)、軸索終末(緑矢印)および終末シュワン細胞(赤矢印)とその突起(鞘)が分布する。hf: hair follicle, HS: hair shaft, PE: palisade ending, RE: Ruffini ending, TD: touch dome

周膜に由来する構造物は、その刺激を変化させ、正確な方向などを把握する上で重要な役割を果たしている。例えば、Pacini小体では、200Hzをピークとする振動刺激の受容部位は内棍にある軸索終末であり、持続的に刺激を与えても外棍層板は順応を速やかに起こさせるため、小体は速順応性受容器として作用し、小体に加える刺激の方向を変えると発火状態が異なることから刺激の方向に対して感受性があるとされている³⁰⁾。しかし、研究が最も進んでいるPacini小体でさえ、軸索終末の末端構造、層板細胞の形態とその連携あるいは小体内の主軸索以外の軸索終末など解明すべき構造は多数残されている。受容機内の様々な要素が軸索終末の感覚受容に関与しており、複雑な感覚神経終末の構造をより精細に解明する必要がある。我々はこれまで様々な形態学的手法を用いて感覚神経終末の構造を追求してきたが^{31,34,39,40,46-52)}、複雑な構造を示す終末の構造解析ができるようになったのは共焦点レーザー顕微鏡を使用してからである。そして、共焦点画像と電子顕微鏡画像を合わせて観察することにより、構造解析がさらに進歩し、多くの新たな知見を得ている。しかし、終末の形態観察だけでは、その機能を解明することはできないため、現在、共同研究により後根神経節や三叉神経節の単一ニューロンの電気生理学的特性を同定し、トレーサー注入により標識された受容野内の神経線維および神経終末を形態学的に解析して、感覚神経終末の形態と機能の統合的解明に向けて邁進している。

参考文献

- 1) Hensel H: Cutaneous thermoreceptors. In: Handbook of Sensory Physiology. Vol. II. Somatosensory System. A. Iggo, ed pp.70-110, Springer, New York, 1973.
- 2) Krüger L, Perl ER and Sedivec MJ: Fine structure of myelinated mechanical nociceptor endings in cat hair skin. J Comp Neurol, 198; 137-154, 1981.
- 3) Andres KH and von Düring M: Morphology of cutaneous receptors. In: Handbook of Sensory Physiology. Vol. II. Somatosensory System. A. Iggo, ed pp.3-28, Springer, New York, 1973.
- 4) Munger BL and Halata Z: The sensory innervation of primate facial skin. I. Hairy skin. Brain Res, 286:45-80, 1983.
- 5) Munger BL and Ide C: The structure and function of cutaneous sensory receptors. Arch Histol Cytol, 51:1-34, 1988.
- 6) Rice FL and Munger BL: A comparative light microscopic analysis of the sensory innervation of the mystacial pad. II. The common fur between the vibrissae. J Comp Neurol, 252:186-205, 1986.
- 7) Ruffini A: Sur un nouvel organe nerveux terminal et sur la présence des corpuscules Golgi-Mazzoni dans le conjonctif sous-cutané de la pulpe des doigts de l'homme. Arch Ital Bio (Mém Acad Roy Lincei), 21:249-265, 1893.
- 8) Poláček P: Receptors of the joints. Their structure, variability and classification. Acta Med Univ Brunensis, 23:1-107, 1966.
- 9) Chambers MR, Andres KH, von Düring et al: The structure and function of the slowly adapting type II mechanoreceptor in hairy skin. Q J Exp Physiol Cong Med Sci, 57:417-45, 1972.
- 10) Poláček P and Halata Z: Development of simple encapsulated corpuscles in the nasolabial region of the cat. Ultrastructural study. Folia Morphol (Praha), 18:359-68, 1970.
- 11) Halata Z and Munger BL: The sensory innervation of primate facial skin. II. Vermilion border and mucosa of lip. Brain Res, 286:81-107, 1983.
- 12) Wagner R and Meissner M: Über den Vorhandensein bisher unbekannten eigentümlicher Tastkörperchen (Corpuscula tactus) in den Gefühlswärzchen der menschlichen Haut und über die Endausbreitung sensibler Nerven. Nachrichten von der Georg-August-Universität und der König Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen, 2:17-30, 1852.
- 13) Cauna N: Structure of digital touch corpuscles. Acta Anat (Basel), 32:1-23, 1958.
- 14) Pease DC and Pallie W: Electron microscopy of digital tactile corpuscles and small cutaneous nerves. J Ultrastruct Res, 2:352-65, 1959.
- 15) Pacini F: Nuovi organi scoperti nel corpo umano. Pistoja Tipografia Cino, 1840.
- 16) Quilliam TA and Sato M: The distribution of myelin on nerve fibres from Pacinian corpuscles. J Physiol, 129:167-76, 1955.
- 17) Nishi K, Oura C and Pallie W: Fine structure of Pacinian corpuscles in the mesentery of the cat. J Cell Biol, 43:539-52, 1969.
- 18) Spencer PS and Schaumburg HH: An ultrastructural study of the inner core of the Pacinian corpuscle. J Neurocytol, 2:217-235, 1973.
- 19) Merkel Fr.: Tastzellen und Tastkörperchen bei den Haustieren und beim Menschen. Wilhelm Roux's Arch f mikr Anat, 11:636-652, 1876.
- 20) Munger BL: The intraepidermal innervation of the snout skin of the opossum. A light and electron microscope study, with observations on the nature of Merkel's Tastzellen. J Cell Biol, 26:79-97, 1965.

- 21) Kurosumi k, Kurosumu U and Inoue K: Morphological and morphometric studies with the electron microscope on the Merkel cells and associated nerve terminals of normal and denervated skin. *Arch Histol Jpn*, 42:243-61, 1979.
- 22) Munger BL and Ide C: The enigma of sensitivity in Pacinian corpuscles: a critical review and hypothesis of mechano-electric transduction. *Neurosci Res*, 5:1-15, 1987.
- 23) Hebb H and Hill KL: Pseudocholinesterase in pacinian corpuscles. *Nature*, 175:597, 1955.
- 24) Dubový R and Malinovsky L: Electron-microscopic localization of cholinesterase activity in Pacinian corpuscles of the cat mesentery. *Z Mikros-anat Forsch*, 96:802-816, 1982.
- 25) Ide C and Saito T: Electron microscopic cytochemistry of cholinesterase activity of mouse digital corpuscle. *Acta Histochem Cytochem*, 13:218-226, 1980.
- 26) Ide C and Saito T: Electron microscopic histochemistry of cholinesterase activity of Vater Pacini corpuscle. *Acta Histochem Cytochem*, 13:293-305, 1980.
- 27) Iggo A: Cutaneous receptors. In: *The Peripheral Nervous System*. JI Hubbard, ed. pp.347-404, Plenum, New York, 1974.
- 28) Sakada S, Sasaki T and Tazaki M: Slow-adapting responses of the Pacinian corpuscles of cat planta. *Brain Res*, 332:194-9, 1985.
- 29) 瀬戸八郎: 人の知覚. 医学書院, 東京, 1957.
- 30) Loewenstein WR: Mechanoelectric transduction in the Pacinian corpuscle. Initiation of sensory impulse in mechanoreceptors. In: *Handbook of Sensory Physiology, Vol. I. Principle of Receptor Physiology*. WR Loewenstein, ed pp.269-290, Springer New York, 1971.
- 31) 熊本賢三, 榎原智美: 共焦点顕微鏡でみる皮膚機械受容器の立体構造. *脳の科学*, 25:885-892, 2003.
- 32) Pinkus E: Über einen bisher unbekannten Nebenapparat am Haarsystem des Menschen: Haarscheiben. *Derm Zeitschrift*, 9:465-469, 1902.
- 33) Iggo A and Muir AR: The structure and function of a slowly adapting touch corpuscle in hairy skin. *J Physiol*, 200:763-96, 1969.
- 34) Ebara S, Kumamoto K, Matsuura T et al: Similarities and differences in the innervation of mystacial vibrissal follicle-sinus complexes in the rat and cat: a confocal microscopic study. *J Comp Neurol*, 449:103-19, 2002.
- 35) Haeberle H, Fujiwara M, Chuang J et al: Molecular profiling reveals synaptic release machinery in Merkel cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101:14503-14508, 2004.
- 36) Price MP, McIlwrath SL, Xie J et al: The DRASIC cation channel contributes to the detection of cutaneous touch and acid stimuli in mice. *Neuron*, 32:1071-83, 2000.
- 37) Drummond HA, Habboud FM, Welsh MJ: Localization of beta and gamma subunits of ENaC in sensory nerve endings in the rat foot pad. *Brain Res*, 884:1-12, 2000.
- 38) Tachibana Y, Yamamoto H, Takahashi, N et al: Polymorphism of Merkel cells in the rodent palatine mucosa: immunohistochemical and ultrastructural studies. *Arch Histol Cytol*, 60:379-89, 1996.
- 39) 榎原智美, 熊本賢三: 皮膚の神経終末の立体構造をつかむ. *顕微鏡*, 40 Supplement 1:1-6, 2007.
- 40) Ebara S, Kumamoto K, Baumann KI et al: Three-dimensional analysis of touch domes in the hairy skin of the cat paw reveals morphological substrates for complex sensory processing. *Neurosci Res*, 2008. (in printing)
- 41) Halata Z and Munger BL: The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. *Brain Res*, 371:205-30, 1986.
- 42) Weddell G, Taylor DA and Williams CM: Studies on the innervation of skin. III. The patterned arrangement of the spinal sensory nerves to the rabbit ear. *J Anat*, 89: 317-342, 1955.
- 43) Wakisaka S, Atsumi Y, Youn SH et al: Morphological and cytochemical characteristics of periodontal Ruffini ending under normal and regeneration processes. *Arch Histol Cytol*, 63:91-113, 2000.
- 44) 前田健康, 原田史子: 歯根膜ルフィニ神経終末の再生・発生過程. *Niigata Dent. J*, 33:1-15, 2003.
- 45) 前田健康, 大島勇人: 歯根膜ルフィニ神経終末の形態学的基础. *解剖学雑誌*, 73:119-134, 1998.
- 46) 榎原智美, 熊本賢三, 松浦忠夫: 哺乳動物洞毛におけるペプタイド陽性神経分布. *解剖学雑誌*, 67: 623-33, 1992.
- 47) Kumamoto K, Ebara S, Matsuura T: Noradrenergic fibers in the Pacinian corpuscles of the cat urinary bladder. *Acta Anat (Basel)*, 146:46-52, 1993.
- 48) Kumamoto K, Takai M, Kinoshita M et al: Distribution of pacinian corpuscles in the cat forefoot. *J Anat*, 182 :23-8, 1993.
- 49) Kumamoto K, Senuma H, Ebara S et al: Distribution of pacinian corpuscles in the hand of the monkey, *Macaca fuscata*. *J Anat*, 183:149-54, 1993.
- 50) Kumamoto K, Ebara S, Fukuda F et al: Immunohistochemistry of Grandry corpuscles in the oral mucosa of the duck bill: a light and electron-microscopic study. *Cell Tissue Res*, 280: 253-258, 1994.
- 51) Ebara S, Kumamoto K, Matsuura T et al: