

## ラット坐骨神経切断後の近位側有髄神経線維の 経時的形態変化についての実験的研究

新潟大学整形外科学教室（主任：田島達也教授）

成澤弘子

Experimental Study on Morphological Changes of Proximal Segment of  
Severed Sciatic Nerve of Rats at Different Time Lapses

Hiroko NARISAWA

*Department of Orthopedic Surgery, Niigata University School of Medicine*  
(Director: Prof. Tatsuya TAJIMA)

Morphological changes of proximal segment of severed rats' sciatic nerves at different time lapses after its severance at the sciatic notch together with difference in morphological changes between motor (anterior root) and sensory (posterior root) fibers were investigated with the following method and following results were obtained.

### METHOD

Left sciatic nerve of twenty five rats was severed and ligated at the proximal portion of the sciatic notch. At two weeks, one month, two months, three months and six months after the severance, bilateral sciatic nerves were harvested from the severed level to the anterior and posterior root level.

Morphological changes were investigated at three levels, i. e. 15-20 mm proximal to the severed level (level 1), just distal to the posterior root ganglion (level 2) and just proximal to the posterior root ganglion (level 3). Level 1 comprises motor and sensory fibers, level 2 and 3 comprise separate motor nerve fiber (anterior root) area and sensory nerve fiber (posterior root) area.

With the particle size analyzer, histogram of fiber diameters was made and mean diameter was calculated.

### RESULTS

1. At 15-20 mm proximal to the severed level (level 1) of the left sciatic nerve, axonal atrophy with myelin cleft, myelin crenation, infolded loops of myelin and redundant loops of myelin was observed. Besides, there were a few fibers

Reprint requests to: Hiroko NARISAWA,  
Department of Orthopedic Surgery,  
Niigata University School of Medicine,  
Niigata City, 951 JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部整形外科学教室

成澤弘子

which presented so-called indirect Wallerian degeneration and the histogram of fiber diameter shifted toward the side of smaller diameter.

2. At the anterior root level (level 2 and 3), motor fibers of anterior root showed slight degree of myelin crenation and their mean diameter was 80%–90% of that of the control with its histogram preserving two peaks as in the unaffected anterior root.
3. At level 2 and 3, i. e. distal and proximal to the posterior root ganglion, many sensory nerve fibers showed myelin infolding and redundant loops of myelin with marked increase of small-sized fibers with resultant decrease of mean diameter to 60–70% of that of the control and the histogram of sensory nerve diameters shifted markedly toward the side of smaller diameter.

Key words: axonal degeneration, retrograde degeneration, peripheral nerve  
軸索変性, 逆行変性, 末梢神経

## I. 目 的

臨床経験上, 切断された末梢神経の長期放置例における神経縫合の成績は必ずしも良好ではない. この原因としては, 切断遠位側における Waller 変性とその後の Schwann 管の萎縮, 筋組織や感覚受容器における脱神経萎縮の進行などの要因だけでなく, 切断近位側の変化も重要な要因であるとする報告がなされている<sup>1)2)</sup>. この場合の neuron における短期的な逆行変性については組織学的, 生化学的研究が多数報告されている<sup>3)–17)</sup>. 一方, 切断された末梢神経の遠位側有髄神経線維の変化である Waller 変性についてもその変化の病態が明らかにされている<sup>18)19)</sup>. しかし neuron と連続性を保っている近位側有髄神経線維の変化については未だ不明の点が多い. 一般に切断近位側有髄神経線維の逆行変性としては, Ranvier 絞輪で2–3絞輪近位までは Waller 変性と同様な変化が起こるとされているが<sup>20)21)</sup>, それより近位では Waller 変性は起こらず神経再生能力も長期間保たれているとされている<sup>22)</sup>. これに対し Waller 変性とは異なる変化が生じ, 断裂レベルより近位の神経伝導速度が低下し, 神経直径も低下するとする報告<sup>23)–33)</sup>もある. しかし, その変化の本質については明らかにされておらず, また運動神経線維と知覚神経線維とでその変化の差異を形態学的に明らかにしたものはない.

本研究においては, 切断された末梢神経の近位側有髄神経線維の経時的変化の組織学的検討と, さらに近位側における運動神経線維と知覚神経線維間の変化の差異を

明らかにすることを目的とした.

## II. 材料および方法

体重 250–300g Wister 系ラット25匹の両側坐骨神経を用いた.

ネブタール腹腔内麻酔を行った後, 左側の坐骨神経を坐骨切痕部で結紮し切断した. 自然再生を妨げる目的で切断遠位端も結紮し筋外に引き出して固定した. 対側はコントロールとして温存した (Fig. 1).

ラットは5匹ずつ5群に分け, 切断処置後2週, 1, 2, 3, 6カ月を経過した時点で, ネブタール腹腔内麻酔後グルタルアルデヒド・カコジル酸緩衝液で還流固定し, 手術用顕微鏡下に両側の坐骨神経をL5, L6後根神経節近位側まで一塊に採取した.

採取した神経は Fig. 1 で示す1–3のレベルで切り出し, グルタルアルデヒド・カコジル酸緩衝液で固定後, 1%オスミウム酸で後固定し, アルコール脱水を行いエポキシに包埋した. それぞれの標本から厚さ1 $\mu$ mの横断切片を切り出し, メチレンブルー・アズールII染色を行い組織形態計測用にした.

組織形態計測には画像解析装置 (オリンパス社, SPI-CCA) を用い, 100倍油浸像を入力し, 有髄神経直径の histogram, 平均直径を計測した. レベル1は運動神経と知覚神経の混合神経レベルであり, 無作為に5画面を抽出し計測結果をまとめた. レベル2は後根神経遠位端で背側枝が流入し神経節細胞が出現し始めるレベルで, 運動神経線維群と知覚神経線維群とが判別できるので,

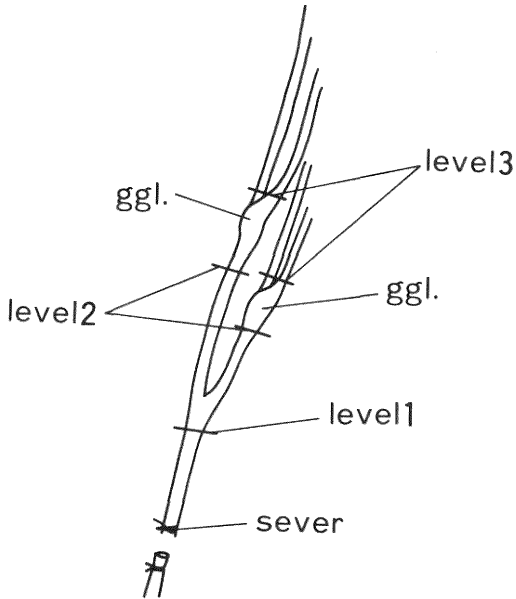


Fig. 1 Schematic drawing of experimental study.

Left sciatic nerve was severed at the proximal portion of the sciatic notch. Nerve specimens were harvested at three levels; i.e. at the lumbar plexus (level 1), at the distal end of posterior root ganglion (level 2) and at the proximal end of posterior root ganglion (level 3).

それぞれ3-5画面を抽出し計測結果をまとめた。レベル3は後根神経節近位端で前根と後根とが判別できるレベルであり、それぞれにつき同様に計測した。一部の標本についてはオートスキャンニングステージ (Nikon) を画像解析装置に連動させ、横断切片の全有髄神経数を計測した。

レベル2, 3では一部に大腿神経から交通枝や後枝から切断を免れた線維が含まれるが、その割合はわずかと考えられる。また前根では有髄の交感神経節前線維 (B線維) が含まれるが、これは直径が小さい集団として判別が可能であり、histogram や平均直径の計測領域に含めなかったが、神経線維総数の計測には含めた。また神経の採取や標本作成過程における artifact の強いものや、ほぼ直角の横断面が得られなかったものは計測から除外した。

### III. 結 果

#### A. 形態変化の特徴

レベル1においては、神経切断後ほとんどすべての線維に軸索断面や髄鞘断面の形態に著しい変化が認められた。すなわちいずれも円形度を失い、髄鞘は内方へくびれ、二重輪を示すものも出現した。これらは軸索流量が低下したため髄鞘が正常の円形形態を保てなくなった結

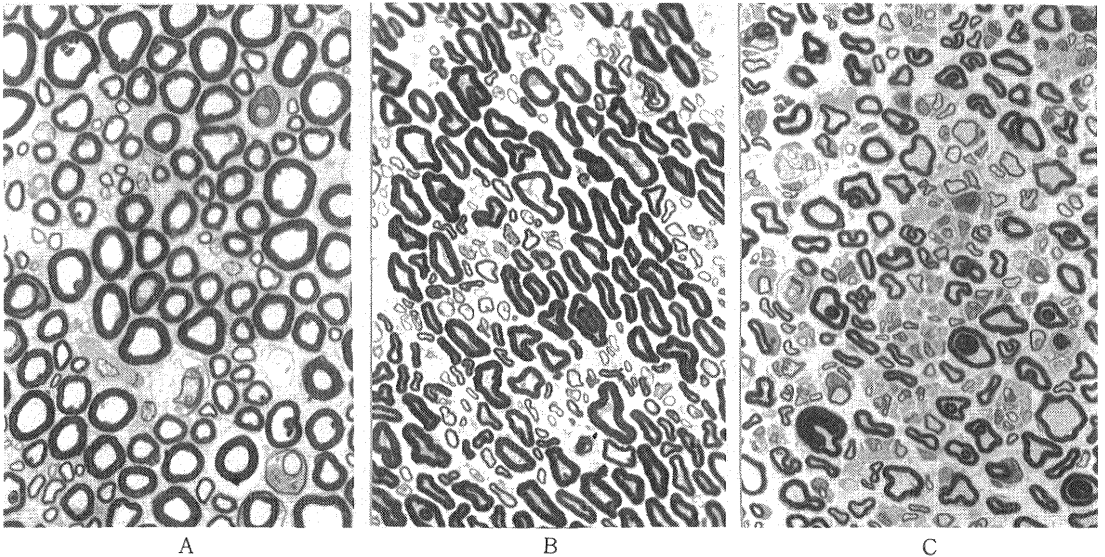


Fig. 2 Morphological change of rats' sciatic nerve at level 1 after its severance at the level of the sciatic notch.

A: control, B: one month after severance, C: three months after severance. B and C show decrease of fiber size, increase of the number of Schwann cell and many groups of small-sized fibers. . (×250)

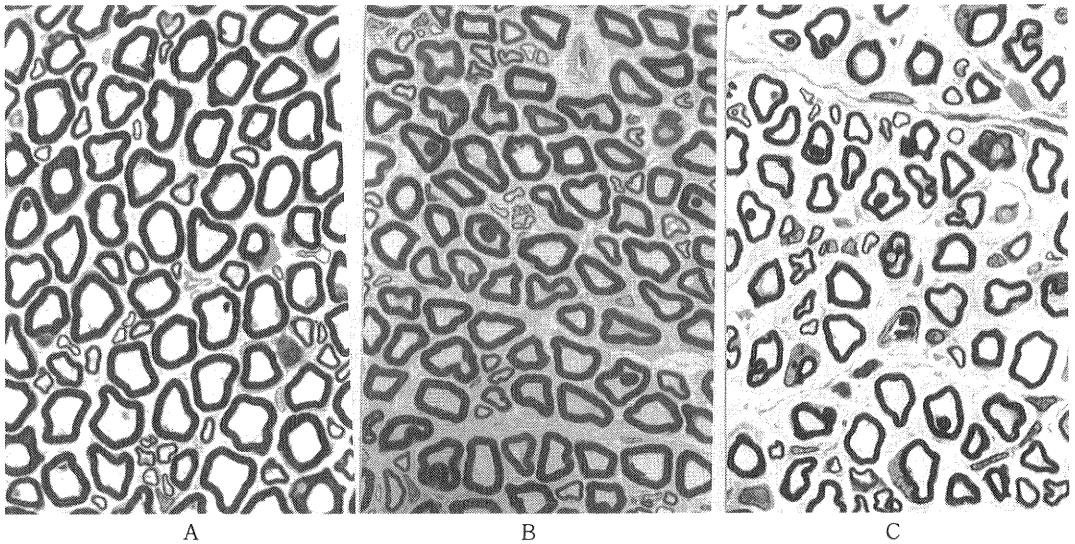


Fig. 3 Morphological change of rats' sciatic nerve at level 2 (motor fiber area) after its severance at the level of the sciatic notch.

A: control, B: one month after severance, C: three months after severance. B shows slight decrease of fiber size, C Shows obvious decrease of fiber size, myelin crenation and infolding of myelin. ( $\times 250$ )

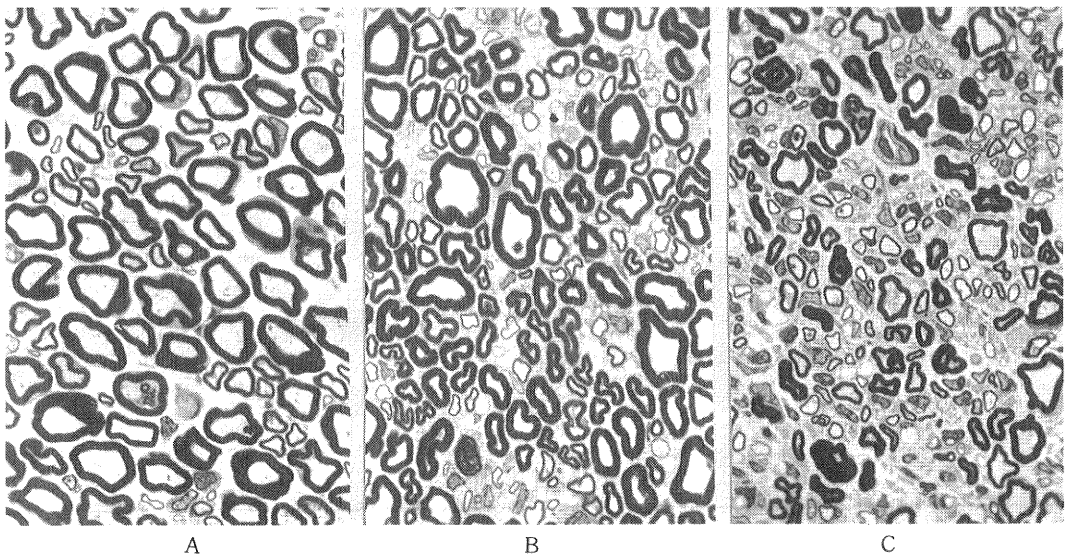


Fig. 4 Morphological change of rats' sciatic nerve at level 2 (sensory fiber area) after its severance at the level of the sciatic notch.

A: Control, B: One months after severance, C: Three months after severance. B and C show severe atrophy of the fibers, myelin crenation, infolding of myelin and increase of small-sized fibers and Schwann cells. ( $\times 250$ )

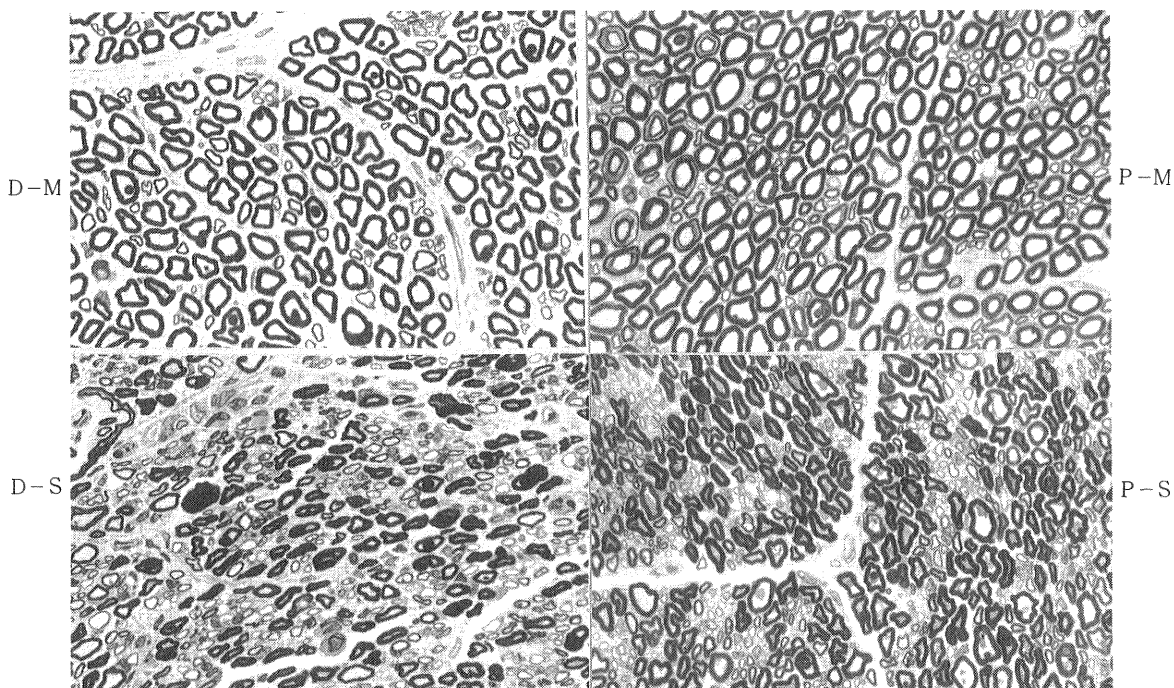


Fig. 5 Morphological difference of rats' sciatic nerve at level 2 as compared to that at level 3, three months after its severance at the level of the sciatic notch.

D-M: Motor fibers at level 2 (i.e. distal to the posterior root ganglion). P-M: Motor fibers at level 3 (i.e. proximal to the posterior root ganglion). D-S: Sensory fibers at level 2 (i.e. distal to the posterior root ganglion). P-S: Sensory fibers at level 3 (i.e. proximal to the posterior root ganglion). ( $\times 150$ )

果生じた変化と推測された。

同レベルの一部の線維では Waller 変性様の変化である髄鞘の細分化や消化途上の変化を示す線維も認められたが、その割合はわずかであり 1 横断面に 3-4 本程度であった。

切断長期例においては横断面に小径線維の小集団が出現し、萎縮し濃染した線維群と混在してモザイク状の分布を示した。

レベル 2, 3 において、運動神経線維領域には太い  $\alpha$ -運動神経線維と細かい  $\gamma$ -運動神経線維とが含まれる。切断後はいずれの線維にも髄鞘に軽度のくびれが認められ、長期経過例では直径の低下も明らかであった。

同じレベルの知覚神経線維には筋からの求心性線維である Ia, Ib, II, III 線維や皮膚神経からの A $\alpha$ , A $\beta$ , A $\delta$  など種類の異なる線維が含まれているため、対照側においてもこれを反映し種々の直径の線維が認められた。切断後の変化は著しく、切断後 1 カ月以後では軸索

や髄鞘の断面の変形、直径の低下、Schwann 細胞の増加、さらに小径線維が小集団を形成して増加している所見が認められた。

レベル 2 および 3 ではほぼ同様の所見がみられたが、特に知覚神経線維ではレベル 2 における節後線維の変化がレベル 3 における節前線維の変化より大きかった。

#### B. 直径の histogram の変化

混合神経であるレベル 1 では、対照側で 2 峰性の pattern を示すのに対し切断後 2 週で小径線維側への移動傾向がみられ、1 カ月以後では小径線維側に peak を持つ 1 峰性の pattern となった。形態学的に小径線維の小集団が認められたことを考慮すると、このような histogram の推移は単に全体の線維直径が小径線維側に移動したのではなく、新たな小径線維の出現による影響を受けたものと推測された。

レベル 2, 3 の運動神経線維では前述した 2 種類の線維を反映し明らかな 2 峰性の histogram を示したが、

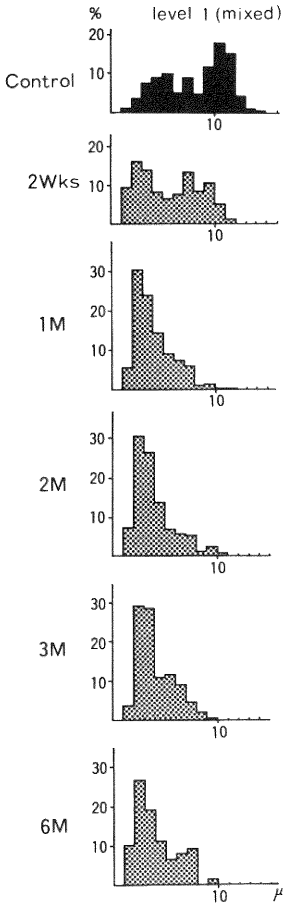


Fig. 6 Histogram of sciatic nerve fiber diameter at different time lapses at the level of the lumbar plexus (level 1) after its severance at the level of the sciatic notch. The histogram shifted toward the side of smaller diameter.

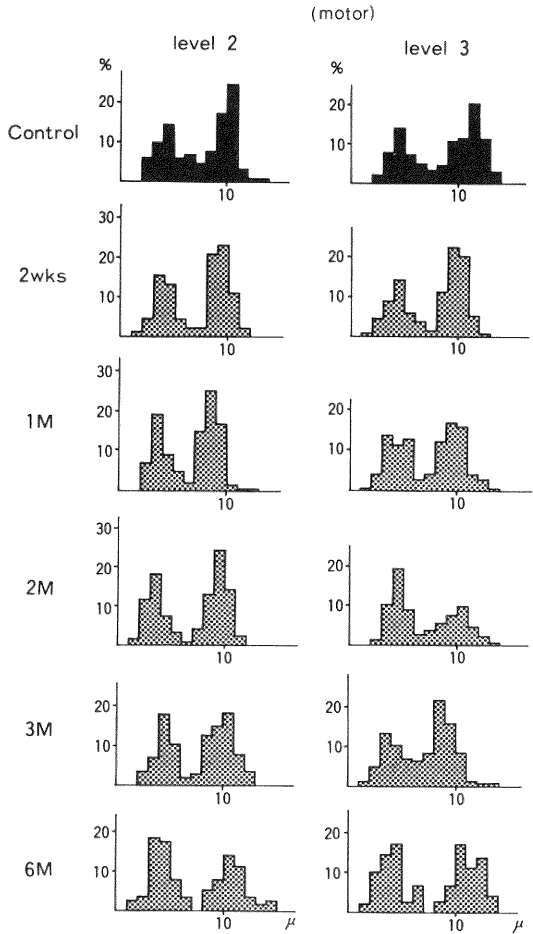


Fig. 7 Histogram of motor nerve fiber diameter at different time lapses at the level of the posterior root ganglion (level 2 and 3) after its severance at the level of the sciatic notch. The histogram preserved two peaks as in the control.

切断後もこの pattern に大きな変化は認められなかった。

同じレベルの知覚神経では、対照側ではゆるやかな2峰性の分布を示したが切断後2週で小径線維側への移動がみられ、レベル2の3カ月以後では小径線維に peak を持つ1峰性の pattern となった。この変化もレベル1におけると同様小径線維の出現の影響を受けたものと推測された。知覚神経ではレベル3の変化はレベル2の変化ほど顕著でなかった。

### C. 平均直径の経時的変化

レベル2における運動神経線維と知覚神経線維の平均直径を対照側との%で示すと、それぞれ切断後2週で99.9%、92.5%、1カ月で89.6%、82.9%、2カ月で91.4%、77.9%、3カ月で81.9%、59.8%、6カ月で76.9%、60.5%であった。いずれも知覚神経線維の平均直径の低下が運動神経線維のそれより大きく、paired T検定では1カ月以後で両者に有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。

レベル3における運動神経線維と知覚神経線維の変化

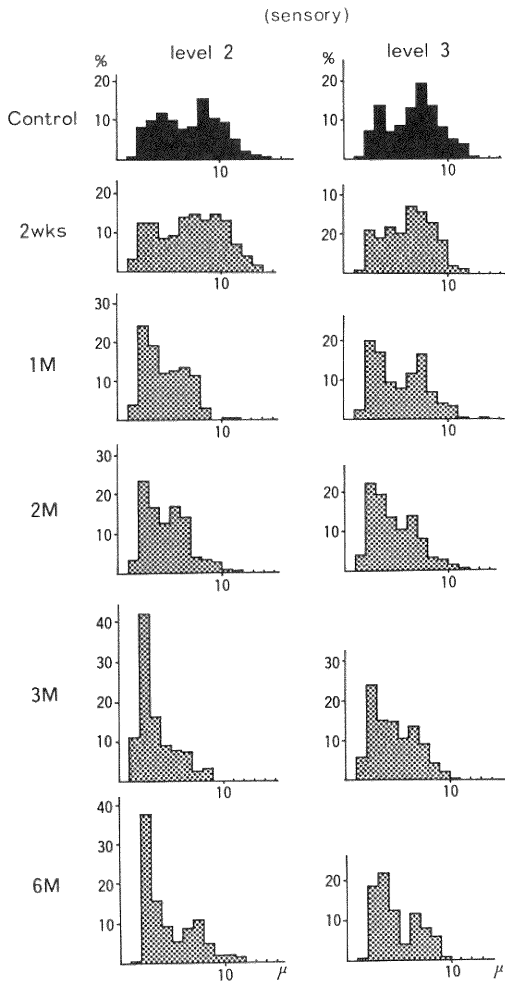


Fig. 8 Histogram of sensory nerve fiber diameter at different time lapses at the level of the posterior root ganglion (level 2 and 3) after its severance at the level of the sciatic notch. The histogram showed marked shift toward the side of smaller diameter.

は、それぞれ切断後2週で98.3%、94.7%、1カ月で92.6%、84.2%、2カ月で94.4%、80.2%、3カ月で81.5%、74.3%、6カ月で86.7%、74.6%であった。いずれも知覚神経線維の平均直径の低下が運動神経線維のそれより大きかったが、T検定では両者に有意差は認められなかった。

#### D. 有髄神経総数の変化

知覚神経領域における小径線維の出現が、既存の神経

の萎縮によるものではなく新たに出現した線維であることを明らかにするため、切断後3カ月の一部の標本について横断面における全有髄神経数を計測し左右の比較を行った。レベル2の知覚神経では、切断側は対照側の170~200%と大きく増加していたが、レベル3では120~130%と軽度の増加であった。運動神経では大きな差異はみられなかった。

## IV. 考 察

### A. 坐骨神経切断部より近位の混合神経レベルにおける形態学的変化の検討

末梢神経切断後の遠位部の変化については Waller の記載にもとづき、いわゆる Waller 変性がおこり、その process は約1カ月で完成すると考えられている<sup>18)</sup>。

本論文では、切断部より近位側で断裂後も neuron と連続性を保つ有髄神経の形態学的変化について検討した。

末梢神経線維における切断レベルより近位のいわゆる逆行変性については切断近位端部の軸索の球状化や棒状化、糸粒体の集積、酸化酵素や acid phosphatase 活性の増加が知られている<sup>18)</sup>。Blümcke<sup>21)</sup>は、これらの変化は Ranvier の絞輪で2~3節近位までみられるとしており、Cajal<sup>20)</sup>は0.2~0.4mm 近位まで、時に2mm 以上近位までみられるとしているが、これより近位における有髄神経では髄鞘の崩壊はおこらず、軸索や髄鞘の萎縮が進行するとする報告が多い。

この考えに反し、切断後近位側の neuron では Nissle の記載した細胞体の膨化、核の偏在、Nissle 小体の消失に代表される変化が生じ、やがて一部の neuron は死滅する場合があるとされている<sup>7)8)15)16)17)</sup>。このためこのような変化を生じた neuron と連続する、末梢部の断端部より近位の有髄神経においても Waller 変性と同様の変化が観察されるとの報告もなされている。この変化は遠位部の変化と区別するため「間接 Waller 変性」“indirect Wallerian degeneration”<sup>34)</sup>または「二次 Waller 変性」“secondary Wallerian degeneration”<sup>35)</sup>といわれており、中枢神経領域においてこの「間接 Waller 変性」は、Nauta 法などの変性染色により伝導路の解明に大きな役割をはたしている。

しかし、逆行変性で neuron が死滅する割合は、実験動物の種類や年齢、損傷レベル、伝導路の差異により6~83%<sup>7)8)15)16)17)</sup>と報告者により大きな差があるうえに、末梢神経領域における報告は少なく<sup>15)</sup>、また神

**Table 1** Changes of mean diameters of motor and sensory fibers of rats' sciatic nerve at the level of 2 and 3 (i.e. distal and proximal to posterior root ganglion) at different time lapses after its severance at the sciatic notch. Each value is the average  $\pm$  S.D. (% of control)

		2 weeks	1 month	2 months	3 months	6 months
level 2	motor	99.9 $\pm$ 6.8	89.6 $\pm$ 10.0	91.4 $\pm$ 6.2	81.9 $\pm$ 3.8	76.9 $\pm$ 8.8
	sensory	92.5 $\pm$ 11.3	82.9 $\pm$ 10.0	77.9 $\pm$ 2.5	59.8 $\pm$ 2.9	60.5 $\pm$ 3.2
sample number		n = 6	n = 8	n = 4	n = 4	n = 8

		2 weeks	1 month	2 months	3 months	6 months
level 3	motor	98.3 $\pm$ 7.3	92.6 $\pm$ 6.4	94.4 $\pm$ 9.4	81.5 $\pm$ 7.6	86.7 $\pm$ 5.2
	sensory	94.7 $\pm$ 4.7	84.2 $\pm$ 8.0	80.2 $\pm$ 5.8	74.3 $\pm$ 3.6	74.6 $\pm$ 2.5
sample number		n = 6	n = 8	n = 4	n = 4	n = 8

**Table 2** Total number of myelinated fibers at level 2 and level 3 at three months after severance

		right (control side)	left (severed side)	L/R (%)
level 2	motor	1,689	1,342	79.5
		1,917	2,235	116.6
	sensory	7,479	15,176	202.9
		6,196	10,801	174.3

		right (control side)	left (severed side)	L/R (%)
level 3	motor	1,746	2,119	121.4
		1,734	1,855	107.0
	sensory	4,818	5,895	122.4
		5,117	6,789	132.7

経細胞死と軸索数との関係については明確な報告はみあたらない。

本実験ではラットの坐骨神経を用いて恒久的な軸索切断モデルを作製し、切断部より近位における経時的形態学的変化の観察を行った。その結果、直径の histogram は経時的に小径線維側に偏位する傾向がみられ、とくに長期経過例では小径線維の増加が著しく認められた。

さらに形態学的に詳細な検討を行うと、軸索流量の低下に起因する変化と推測される髄鞘の内方へのくびれや二重輪形成を認め、いわゆる Waller 変性とは異なり分節化や細分化をきたさない。直径は低下するが軸索と髄鞘との関係はある程度維持されており、萎縮状態と考

えられる線維が大多数を占めている。

しかし、一部の線維には切断1カ月後から Waller 変性様の変化が認められた。この変化は、上述した neuron が死滅した結果のいわゆる「間接 Waller 変性」である可能性と、切断部からの直接的な逆行変性である可能性とが考えられるが、変性像の出現数が各横断切片で数個程度と少ないことと観察レベルが切断部から 15 mm 以上離れていることから、前者による可能性が高いと推定した。

また小径線維の著しい増加が観察されたことについては、上述したように一部の線維に「間接 Waller 変性」と推定される変化がみられたことから、これらの変性線



維が変性をまぬがれた線維に影響をおよぼし後者からの sprouting を生じせしめた可能性が考えられた。

### B. 坐骨神経切断部より近位における運動神経線維と知覚神経線維の形態学的変化の差異の検討

Hoffer ら<sup>30)</sup>は電気生理学的手法を用いて、末梢神経切断後の近位側有髄神経線維の変化を運動神経と知覚神経とに分けて計測した。すなわち、家兎の坐骨神経を切断後、切断近位端での電気刺激を前根および後根に設置した電極で導出し、monophasic compound action potential と根の impedance を測定し、これらから計算された electrical charge は神経の平均直径に相関することから運動神経および知覚神経の変化の差異を明らかにすることができる。その結果切断45日では両者に差異はなかったが、245日で運動神経は対照側の40%に、知覚神経は11%に低下していたと報告している。著者は切断近位側有髄神経線維の変化が後根神経節レベルにまで達することを確認し得たので、このレベルで運動神経線維と知覚神経線維の変化の差異を明らかにできると考えた。その結果、運動神経線維からなる前根では、切断後1カ月から平均直径の低下が明らかとなった。しかし、その後の低下の程度は軽度で健側の約80~90%程度を維持した。一方知覚神経線維からなる後根は神経節で細胞を介するので、神経節より近位の節前線維と遠位の節後線維とではその変化が異なる可能性が考えられた。その結果、神経節遠位端部の平均直径の低下は近位端部のそれより大きく、また両者とも運動神経における変化より大きかった。しかし節後線維と運動神経線維間では有意差が認められたが、節前線維と運動神経線維間では有意差が認められなかった。さらに、Hoffer らの報告と異なり変化の程度は対照側の70~60%程度にとどまった。

このように Hoffer らの結果と著者の結果で変化の程度が大きく異なった原因としては、電気生理学的であるか形態学的であるかによる方法の差異が一原因と考えられる。さらに Hoffer らの方法では切断端から前・後根レベルまでの全体的変化をとらえているので、平均直径の低下が著しい切断端に近いレベルの影響も含まれているのに対し、著者の方法では切断レベルから遠く neuron に近いレベルのみの計測であるため変化の程度が小さかったと考えられる。

Hoffer らは運動神経と知覚神経とで差異が生じた理由として、変化の主体を Waller 変性とは異なる直径の減少と髄鞘の厚さの減少とを主とする萎縮と考えているが、本研究では知覚神経にのみ小径線維数が著しく増

加していることが明らかとなっているので萎縮のみで説明がつかない。

一方 neuron は細胞分裂をしないとされており、また逆行変性で一部の neuron は死滅するとされていることから、小径線維の増加は後根神経節細胞数の増加による現象ではなく、「間接 Waller 変性」を生じなかった線維からの sprouting による推定せざるを得ない<sup>36)</sup>。しかし sprouting が生ずる部位やその mechanism については明らかにできなかった。

一方、運動神経線維において筋線維の近傍では、脱神経筋に対し残存した運動神経線維から sprouting が生ずる現象はよく知られている<sup>37)~43)</sup>が、損傷部から離れた近位レベルである前根では知覚神経線維にみられるような明らかな sprouting を示す結果は得られなかった。

このように、切断近位側の変化が運動神経線維と知覚神経線維とで大きな差異があることが判明したが、知覚神経で萎縮の程度が大きい理由としては、生理学的に知覚神経線維は afferent fiber であり、後根神経節細胞には synaps 形成をする線維はないので、二次 neuron からの synaps 形成や介在 neuron からの synaps 形成があり、軸索遠位が断裂しても電気的刺激を受け続けられる前角細胞に比べ、知覚受容器からの電気的刺激の消失の影響を大きくうける可能性があることが1つの要因と考えられる。

## V. ま と め

ラットの左側坐骨神経を坐骨切痕レベルで切断し断端に再生を生じない処置をほどこし、切断近位側有髄神経線維の形態学的変化を経時的に検討し以下の結果を得た。

1. 切断近位側の混合神経レベルではほぼすべての線維で直径が低下し、髄鞘の陥凹やくびれなどの所見が認められ萎縮状態を示したが、Waller 変性様の変化を示した線維はわずかであった。切断後1カ月以後では小径線維の小集団の出現が著明で、萎縮した線維と混在してモザイク状の分布を示した。Histogram では、2峰性の pattern から小径線維側に高い peak を持つ1峰性へ変化した。この変化は単なる萎縮による変化のみでなく、小径線維集団が出現していることから切断近位側のいずれかのレベルで sprouting が生じていることを示唆している。

2. 後根神経節レベルの前根運動神経線維では、切断後3カ月、6カ月においても平均直径は対照側の80~90%を維持した。対照側の直径の histogram は明らかな

2 峰性を示し、切断後もこの pattern に変化は認められなかった。

3. 後根神経節遠位端と近位端における後根知覚神経線維では、切断後ほぼすべての線維の著しい直径の低下が認められ、切断後3カ月、6カ月では平均直径は対照側の60~70%となった。髄鞘の陥凹やくびれも認められ萎縮状態を示した大多数の線維の他に少数ながら Waller 変性様変化を示す線維を認めた。切断後1カ月以後では Schwann 細胞の増加や小径線維の出現が認められ、histogram も切断後3カ月以後では小径線維側に peak を示す1峰性の pattern となり線維総数の増加もみられた。これらは sprouting が生じた結果と推測された。以上の変化は神経節遠位端（節後線維）にも神経節近位端（節前線維）にも認められたが変化の程度は前者で著しかった。

4. 知覚神経と運動神経とで切断近位側の形態学的変化が異なる理由については、前者は afferent fiber であり起始細胞である後根神経節細胞は求心性刺激を受けないが、後者は efferent fiber なので前角細胞は常に遠心性刺激を受けつづけているというような生理学的な大きな差異があることや、motor neuron より sensory neuron が sprouting を起こしやすいというような neuron 自体の性質の差異が要因と考えられた。

## VI. 謝 辞

終始懇切なる御指導と御校閲を賜った新潟大学医学部整形外科学教室田島達也教授に深謝いたします。また技術面で御協力いただいた同教室錦織新一技官、赤沢秀喜技官に深謝いたします。

本研究の一部は財団法人新潟市の外科研究所施設で行われたことを付記し、感謝の意を表します。

## 参 考 文 献

- 1) 牧 裕, 田島達也, 吉津孝衛, 藤野圭司, 亀田郁郎, 佐々木誠司, 今井春雄: 末梢神経修復後の軸索再生に影響する因子—近位部の再生能力と近位部の変性。日手会誌, 2: 586~590, 1985.
- 2) 杉田 孝, 宮本義洋, 平松伸夫, 畑野栄治, 越智光夫, 桧垣哲基, 福原宏平, 生田義和, 津下健哉: 末梢神経移植に関する実験的研究。整形外科基礎科学, 12: 1532~1534, 1985.
- 3) Watson, W.E.: Observation on the nucleolar and total cell body nucleic acid of injured nerve cell. J. Physiol., Lond., 196: 655~676, 1968.
- 4) Grant, G.: Neuronal changes central to the site of axon transection. A method for the identification of retrograde changes in perikarya dendrites and axons by silver impregnation. In Contemporary research Methods in Neuroanatomy, eds. Nauta, W.J.H. and Ebesson, S. O.E., pp. 173~185, Berlin, Springer-Verlag, 1970.
- 5) Lieberman, A.R.: The axon reaction: A review of the principal features of perikaryal responses to axon injury. International Review of Neurobiology, 14: 49~124, 1971.
- 6) Geist, F.D.: Chromatolysis of efferent neurins. Arch. Neurol. Psychiat. (Chir.), 29: 88~103, 1933.
- 7) Torvic, A. and Skjorten, F.: Electron microscopic observations on nerve cell regeneration and degeneration after axon lesions. II. Changes in the grial cytoplasm. Acta Neuropath. (Berl.), 17: 248~164, 1971 b.
- 8) Cavanaugh, M.W.: Quantitative effects of the peripheral innervation area on nerves and spinal ganglion cells. J. Comp. Neurol., 94: 181~219, 1951.
- 9) Engh, C.A., Schofield, B.H., Doty, S.B. and Robinson, R.A.: Perikaryal synthetic function following reversible and irreversible peripheral axon injuries as shown by radioautography. J. Comp. Neurol., 142: 465~480, 1971.
- 10) Grafstein, B.: The nerve cell body response to axotomy. Exp. Neurol. Part 2, 48: 32~51, 1975.
- 11) Mackey, E.A.: A study of chromatolysis in dorsal root ganglia at the cellular level. J. Neuropath. Exp. Neurol., 23: 508~526, 1964.
- 12) Pannese, E.: Investigation on the ultrastructural changes of the spinal ganglion neurons in the course of axon regeneration and cell hypertrophy. I. Changes during axon regeneration. Z. Zellforsch., 60: 711~740, 1963.
- 13) Zelena: Neurofilaments and microtubules in sensory neurons after peripheral nerve section. Z. Zellforsch., 117:191~211, 1971.
- 14) Matthews, M. R. and Raisoman, G.: A light and electron microscopic study of cellular response

- to axonal injury in the superior cervical ganglion of the rat. Proc. R. Soc. Lond. B, **181**: 43~79, 1972.
- 15) **Turner, R.S.**: Chromatolysis and recovery of efferent neurous. J. Comp. Neurol., **79**: 73~78, 1943.
- 16) **Goering, G.**: An experimental analysis of the motor-cell columns in the cervical enlargement of the spinal cord in the albino rat. J. Comp. Neurol., **46**: 125~151, 1928.
- 17) **Barr, M.L. and Hamilton, J.D.**: A quantitative study of certain morphological changes in spinal neurons during axon reaction. J. Comp. Neurol., **89**: 93~121, 1948.
- 18) 草間敏夫, 藤井正子, 川名悦郎: 神経変性の形態学. 草間敏夫, 中沢恒幸編集, 神経の変性と再生. 医学書院, 東京, 85~103, 1975.
- 19) **Sunderland, S.**: Nerve and Nerve Injury 2nd ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 82~108, 1978.
- 20) **Cajal, S.R.**: Degeneration and regeneration of the nervous system. (R.M. May ed. and translator) Vol. 1, Oxford Univ. Press, London and New York, 127~140, 1928.
- 21) **Blüncke, B., Niedorf, H.R. and Rode, J.**: Axoplasmic alteration in the proximal and distal stumps of transected nerves. Acta Neuropath., **7**: 44~61, 1966.
- 22) **Holmes, W. and Yong, J.Z.**: Nerve regeneration after immediate and delayed suture. J. Anat., **77**: 63~96, 1942.
- 23) **Gutmann, E. and Holubar, J.**: Atrophy of nerve fibers in the central stump following nerve section and the possibilities of its prevention. Arch. Int. Studi Neurol., **1**: 314~324, 1951.
- 24) **Weiss, P., Edds, Macv. Jr. and Cavanaugh, M.**: The effect of terminal connections on the caliber of nerve fibers. Anat. Rec., **92**: 215~233, 1945.
- 25) **Aitken, J.T. and Thomas, P.K.**: Retrograde changes in fiber size following nerve section. J. Anat., **96**: 121~129, 1962.
- 26) **Kreutzberg, G.W. and Schubert, P.**: Volume changes in the axon during regeneration. Acta Neuropath., Berl., **17**: 220~226, 1971.
- 27) **Kiraly, J.K. and Kranjevit, K.**: Some retrograde changes in function of nerve after peripheral section. Quart. J. Ext. Physiol., **44**: 244~259, 1959.
- 28) **Greenman, M.J.**: Studies on the regeneration of the peripheral nerve of the albino rat: Number and sectional areas of fibers: Area relation of axis to sheath. J. Comp. Neurol., **23**: 479~513, 1913.
- 29) **Gutmann, E. and Sanders, F.K.**: Recovery of fiber numbers and diameters in the regeneration of peripheral nerves. J. Physiol., Lond., **101**: 489~518, 1943.
- 30) **Hoffer, J.A.**: Differential atrophy of sensory and motor fibers following section of cat peripheral nerves. Brain Res., **178**: 347~361, 1979.
- 31) **Sanders, F.K. and Young J.Z.**: The influence of peripheral connection on the diameter of regeneration nerve fibers. J. Exp. Biol., **22**: 203~212, 1946.
- 32) **Cragg, B.G. and Thomas, P.K.**: Changes in conduction velocity and fiber size proximal to peripheral nerve lesions. J. Physiol., Lond., **157**: 315~327, 1961.
- 33) **Dyck, P.J., Nukada, H., Lais, A.C. and Karnes, J.**: Permanent axotomy: A model of chronic neuronal degeneration preceded by axonal atrophy, myelin remodeling, and degeneration. Dyck, P.J., Thomas, P.K., Lambert, E.H., Bunge, R. ed., Peripheral Neuropathy Vol. 1, W.S. Saunders, Philadelphia, 666~690, 1984.
- 34) **Gehuchten, A. van.**: La degenerescence dite retrograde ou degenerescence Wallerienne indirecte. Nevraxe, **5**: 3~107, 1903.
- 35) **Marinesco, G.**: Des Lesions primitives et des lesions secondaries dela cellule nerveuse. Comp. Rend. Soc. Biol., **3**: 106~108, 1896.
- 36) **Liu, C.N. and Chamber, W.W.**: Intra spinal sprouting of dorsal root axons. Arch. Neurol. Psychiat., **79**: 46~61, 1958.
- 37) **Hoffman, H.**: Local re-innervation in partially denervated muscle: a histophysiological study. Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci., **28**: 383~397, 1950.
- 38) **Hoffman, H. and Springell, P.H.**: An attempt

- at the chemical identification of neurocletin (the substance evoking axon-sprouting). *Austral. J. Exp. Biol.*, **29**: 417~727, 1951.
- 39) **Weddell, G., Gutmann, L. and Gutmann, E.:** The extension of nerve fibers into denervated areas of skin. *J. Neurol. Psychiat.*, **4**: 206~225, 1941.
- 40) **Guth, L.:** Neuromuscular function of after regeneration of interrupted nerve fibers into partially denervated muscle. *Exp. Neurol.*, **6**: 129~141, 1962.
- 41) **Edds, M.V., Jr.:** Collateral nerve regeneration. *Rev. Biol.*, **28**: 260~276, 1953.
- 42) **Diamond, J., Cooper, E. and Turner, C.:** Trophic regulation of nerve sprouting. *Science*, **193**: 371~377, 1976.
- 43) **Slach, J.R., Hopkins, W.G. and Williams, M.N.:** Nerve sheaths and motoneurone collateral sprouting. *Nature*, **282**: 506~507, 1979.

(平成元年2月7日受付)

---