

原 著

末梢自律神経の終末装置の組織学的構造 2. 最近の形態学的研究に基づく「Cajalの間質細胞」 の本体についての医学史的考察

笹本 真理子・木村 久美子¹⁾²⁾・小林 繁²⁾・塚原 重雄

山梨医科大学眼科学教室

1) 山梨医科大学電子顕微鏡室

2) 山梨医科大学解剖学教室

抄録：モルモットの虹彩，毛様体，毛様体神経節，上頸神経節，睪臓，小腸，副腎髓質などの自律神経系の組織学的構造を，Champy-Maillet法による光学顕微鏡的手法，走査／透過型電子顕微鏡法，免疫組織化学的手法を用いて検討した。すべての器官について，末梢自律神経系の終末装置は，Hillarp (1946, 1959) が提唱した自律神経基礎網 (autonomic groundplexus) をなしていた。すなわち，S-100b蛋白質の免疫活性を含む膠細胞が並んで網目状の「骨格」を形成し，神経ペプチド (P物質を免疫染色した) を含む神経突起の束が，それにおおわれて走る。神経突起の束は，膠細胞の骨格に沿って分離・合体を繰り返し，網目状構造を作るが，個々の線維は独立していて吻合しない。

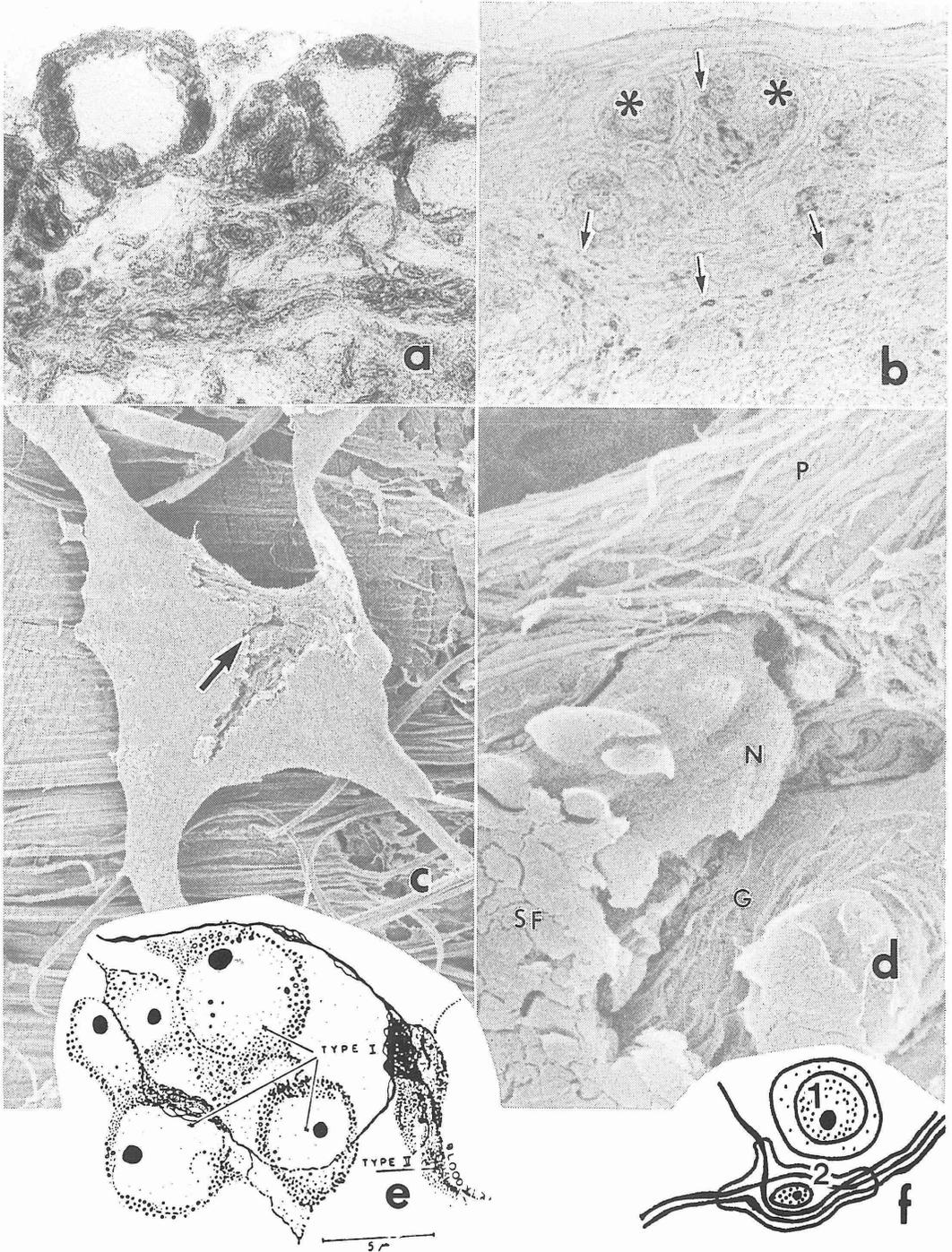
Cajal (1889, 1893, 1911) によって記載された「間質細胞 (interstitial cells)」の本体について検討した。著者らは，若いCajal (1889, 1893) は，自律神経基礎網のSchwann細胞と神経突起が，Golgi法で同時に染まった複合体を，特殊なニューロンとして誤って解釈してたと結論づけた。そして，「Cajalの間質細胞」をめぐる1889年以降の100年間に，提出された主な学説を，医学史的に批評した。現代の研究者がinterstitial cells of Cajalを一種の線維芽細胞と考えてしまった原因のひとつとして，Cajal (1911) が，晩年にメチレン青法を使って染めた腸の筋層の線維芽細胞を，若い頃にGolgi法でみた「間質細胞」と混同したことがあげられる。

キーワード カハールの間質細胞，自律神経基礎網，線維芽様細胞，末梢神経支配，膠細胞による骨格

I. 緒 言

笹本¹⁾はモルモットの瞳孔括約筋の組織学的観察に基づいて，この平滑筋に分布する自律神経の組織学構造が，Hillarp^{2,3)}の提唱した自律神経基礎網説 (autonomic groundplexus

theory) を大筋で支持するものであることを述べた。著者らは，瞳孔括約筋のほか瞳孔散大筋，毛様体，毛様体神経節，頸動脈小体，小腸の神経叢，副腎髓質をはじめとして，モルモットの末梢自律神経系を広く走査型電子顕微鏡で観察した。また，免疫組織化学的手法を使って，末梢性膠細胞のS-100b蛋白質およびニューロンの突起の神経ペプチド (P物質：substance P) を検出した。免疫組織化学では，末梢自律神経系のニューロンの細胞体と突起のほか，膠細胞



の出現と分布はもとより、これらの組織学的構造が研究できた。末梢自律神経の終末装置の組織学的構造を研究する際に、Cajal⁴⁻⁶⁾が間質細胞(間質ニューロン)として記載した構造の本体をめぐる解釈は長い間議論の中心テーマのひとつであった。最近では多くの学者が過去のこの議論を無視しているとは言え、今なお、「interstitial cells of Cajal」という言葉を使用して発表された論文がある。因みに、MEDLINE データベースで検索してみると、1987年に8編、1988年に4編の学術論文がいまなお発表されている。ところが、著者らはこれらの論文の「interstitial cells of Cajal」とCajal^{4,5)}が間質細胞と呼んだ構造とは食い違っていると断定する。何故にこのような事態が生じたのだろうか。

ここでは著者らの、自律神経基礎網についての最近の形態学的研究⁷⁾に基づいて、「Cajal の間質細胞」と呼ばれた構造についての医学史的考察を述べる。

II. 材料と方法

実験動物は、Hartley 種のモルモットを使用した。

走査型/透過型電子顕微鏡を使った研究法および Champy-Maillet 染色をおこなった whole-mount preparation の観察法については、笹本¹⁾が報告したものと同様である。免疫組織化学法では、走査型/透過型電子顕微鏡の場合と同様に虹彩を灌流固定した。ただし、固定液には Zamboni 液(4%パラフォルムアルデヒドと

0.5%ピクリン酸の混合液)を使用した。まず Zamboni 液で灌流固定した虹彩を摘出し、次いで Bouin 液で処理した。他所で発表した手順による PAP 法⁸⁾で免疫染色した。末梢性神経膠細胞の免疫染色には S-100b 蛋白質抗血清(遠藤登代志博士, 山梨医科大学内科), ニューロンの突起の終末部の免疫染色には, Substance P (SP) 抗血清 (Amersham 社, RPN. 1572) を使用した。

III. 結 果

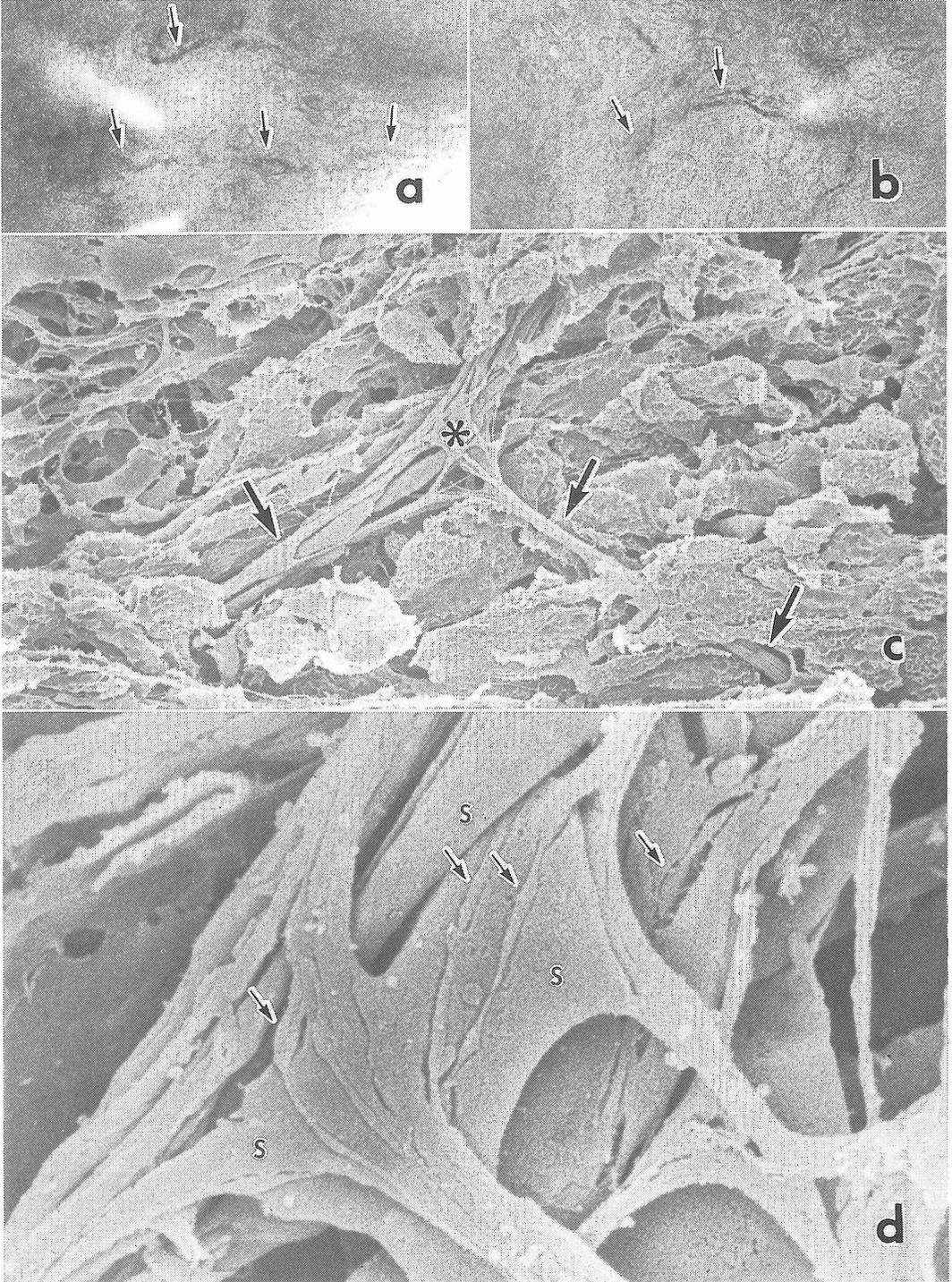
a. 自律神経節

Champy-Maillet 法では、ニューロンの神経終末と細胞体が染まる。また神経節膠細胞(外套細胞または衛星細胞)が染色されてくることがある。

S-100b 蛋白質を免疫染色すると神経節膠細胞が認められ(図1a), P 物質を免疫染色するとニューロンの細胞体と一部の神経突起に活性が検出できる(図1b)。著者らは、副交感神経系に属する毛様体神経節、交感神経系に属する上頸神経節および小腸の筋層間および粘膜下層の神経節のすべてについて、ニューロンの細胞体および神経終末を見い出した。しかし、Meijling⁹⁾や de Kock¹⁰⁾が頸動脈小体で、神経細胞として報告しているような Cajal の間質細胞に相当する(図1e)細胞は見い出さなかった。著者らが光学顕微鏡下に、種々の神経節で観察した神経節膠細胞と神経終末とを、重ねあわせると、かつて Cajal^{4,5)}が Golgi 法で鍍銀した標本を、観察して記載した間質細胞と同様の像に

← 図1. 神経節の膠細胞と神経突起。

- S-100b 蛋白質を免疫染色することによって示されたモルモット毛様体神経節の膠細胞 X600.
- P 物質(Substance P)を免疫染色することによって示されたモルモット毛様体神経節の神経突起(矢印)。P 物質の免疫活性を認めるニューロンの細胞体もある(星印)。 X600.
- モルモット小腸の筋層間(Auerbach)神経叢の走査型電子顕微鏡写真の部分で d で拡大する。 X250.
- 筋層間神経節のニューロンの細胞体(N), 神経突起(P)および膠細胞(G)。神経節の表面(SF)に認められるのは膠細胞の突起が多い。 X2500.
- de Kock (Acta anat, 21: 105, 1954) の頸動脈小体の細胞。de Kock (1954) はこれらと「Cajal の間質細胞」との関連を論じた。
- de Kock (1954) についての著者らの解釈。「Type II glomus cells」とは「膠細胞と神経突起の複合体」である。1, 2 はそれぞれ type I, type II glomus cells に相当する。



なった (図1f)。

走査型電子顕微鏡による観察でも、Schwann細胞とニューロンの細胞体および神経終末が認められた。これらの形態については、光学顕微鏡による研究の結果を裏付けていた (図1c, d)。

b. パラガングリアおよび内分泌腺

著者らは、パラガングリアに属する頸動脈小体と副腎髄質を、神経節と同様の方法で観察した。また内分泌腺である膵臓のLangerhans島を観察した。

著者らが研究したパラガングリアと内分泌腺に出現するS-100b蛋白質陽性細胞は、神経節膠細胞と同様の形態を示した。この神経節膠細胞はパラガングリアの実質細胞と同時に神経終末をおおっていた。Meijling⁹⁾およびde Kock¹⁰⁾が間質細胞または間質の特殊ニューロンとした構造と同じものは神経節細胞と神経突起で構成できると思われた。

c. 効果器とその近傍における末梢自律神経の終末装置

本研究で著者らが観察した、効果器とその近傍における末梢自律神経の終末装置の組織学的構造は、先に笹本¹⁾が瞳孔括約筋において報告したものと基本的には同様であった。

本研究で著者らは瞳孔散大筋、毛様体、膵臓および小腸の各層の自律神経について、Champy-Maillet法、免疫組織化学法、走査型/透過型電子顕微鏡法で観察した。著者らが調べたすべての器官の自律神経の終末装置において、Schwann細胞に束ねられた神経突起の束が、網目構造をなしていた。この網目構造は、笹本¹⁾が述べたとうり、Hillarp^{2,3)}の自律神経基礎網 (autonomic groundplexus) に大筋で一致するので、以下ではこの言葉で記述する。自律神

経基礎網の網目は、線維芽細胞 (細網細胞、線維芽細胞、ビタミンA貯蔵細胞などを含めて、結合組織内で連結して網目構造を作る細胞または細胞種) の細かな網目と絡みあっている。線維芽細胞と、Schwann細胞または、神経突起は基底膜を介さず直接接していることがあった。

小動脈、腺組織、吸収上皮、平滑筋などは自律神経の効果器であるが、これらに含まれる腺細胞、吸収上皮細胞および平滑筋細胞の周囲には自律神経基礎網が広がっていた。なお、これらの効果器細胞と自律神経基礎網から解けた「裸の神経終末」が、基底膜を介さずに、直接接していることがあった。

IV. 考 察

a. 末梢自律神経の終末装置の組織学的構造

第4図には、末梢自律神経の終末装置の組織学的構造に関する著者らの考えを単純化した模式図で示す。Langley¹¹⁾のいう自律神経系 (autonomic nervous system) の神経節について、交感神経系と副交感神経系では、「中枢神経系の内部に細胞体をもつ節前ニューロンが神経節で終末装置を作る」と考えられている。実際には、神経節にある神経終末の起源は複雑だが、ここでは後続の議論をすすめるために節前線維だけを問題とする。腸管神経系については、(1)「外来性」に進入する交感/副交感神経系の節前/節後線維と、(2)腸管神経系の他の神経節の細胞体からの神経突起が筋層間および粘膜下層の神経節で終末装置を作る。著者らは、神経節における神経節膠細胞 (外套細胞または衛星細胞ともいう) と神経突起 (終末を含む) との関係は自律神経基礎網における膠細胞

図2. モルモット毛様体の自律神経基礎網。

- a. S-100b蛋白質を免疫染色することによって検出したSchwann細胞 (矢印)。 X600.
- b. P物質を免疫染色することによって検出した自律神経基礎網の神経突起の束。 a, bともに厚い whole-mount preparation から撮影した。 X600.
- c. 毛様体の自律神経基礎網の走査型電子顕微鏡写真。神経束 (矢印) と周囲の細胞との関係がみえる。星印の部分でdで拡大する。 X600.
- d. 自律神経基礎網のSchwann細胞と神経突起 (矢印)。 X6000.

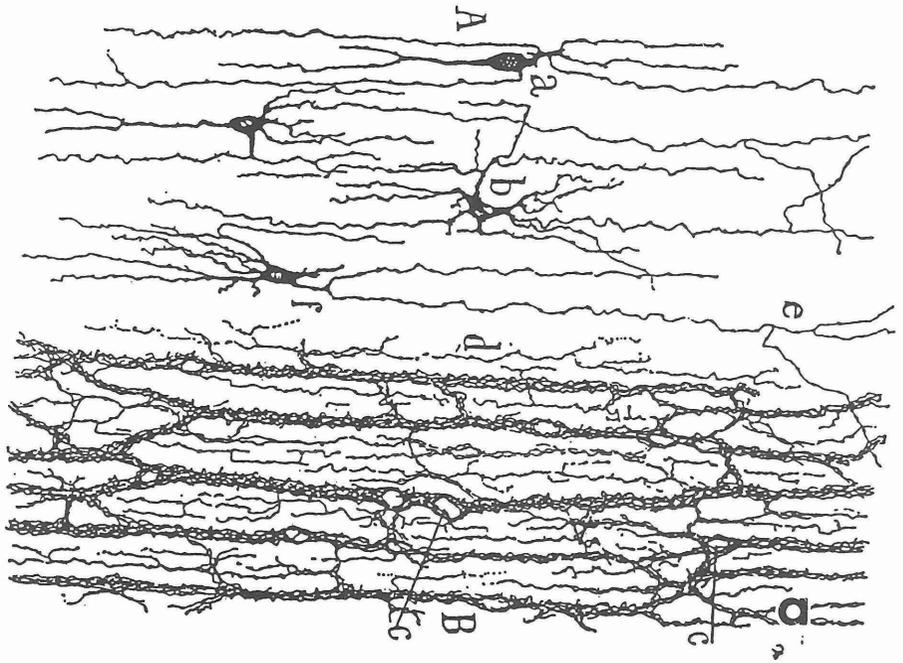


Fig 576. — Plexus musculaire profond, vu en coupe parallèle à la couche musculaire; cobaye. Méthode de Golgi.
 A, cellules nerveuses; — B, lames du plexus; — a, b, cellules nerveuses du plexus intersitiel; — c, cavités du plexus destinées aux cellules précédentes; — d, cylindre-axe sympathique provenant du plexus musculaire profond; — e, arborisation

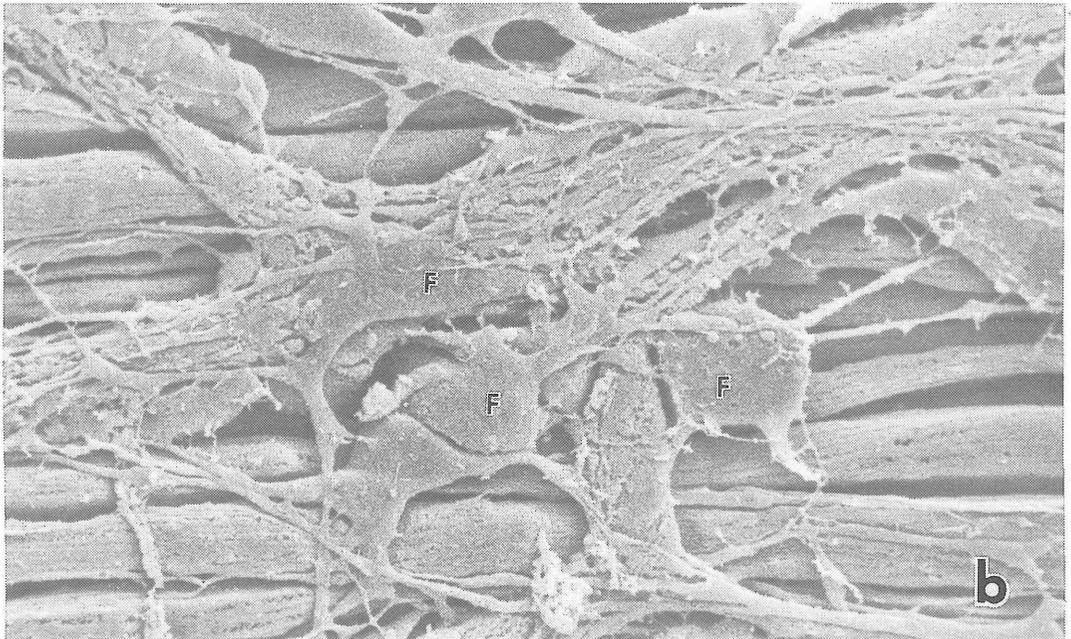


図3. 「Cajal 間質細胞」

- a. Cajal⁶⁾が記載した間質細胞. 著者らはCajalの図と本文を検討した結果, 「Schwann細胞と神経突起の複合体」が「間質細胞」として述べられていたことに気付いた.
- b. モルモット小腸の深筋層神経叢の走査型電子顕微鏡写真. 線維芽細胞(F)が, 一見Cajalの間質細胞に似ているために, Cajalの記載した構造の解釈が一段と難しくなったことが考えられる. X2500.

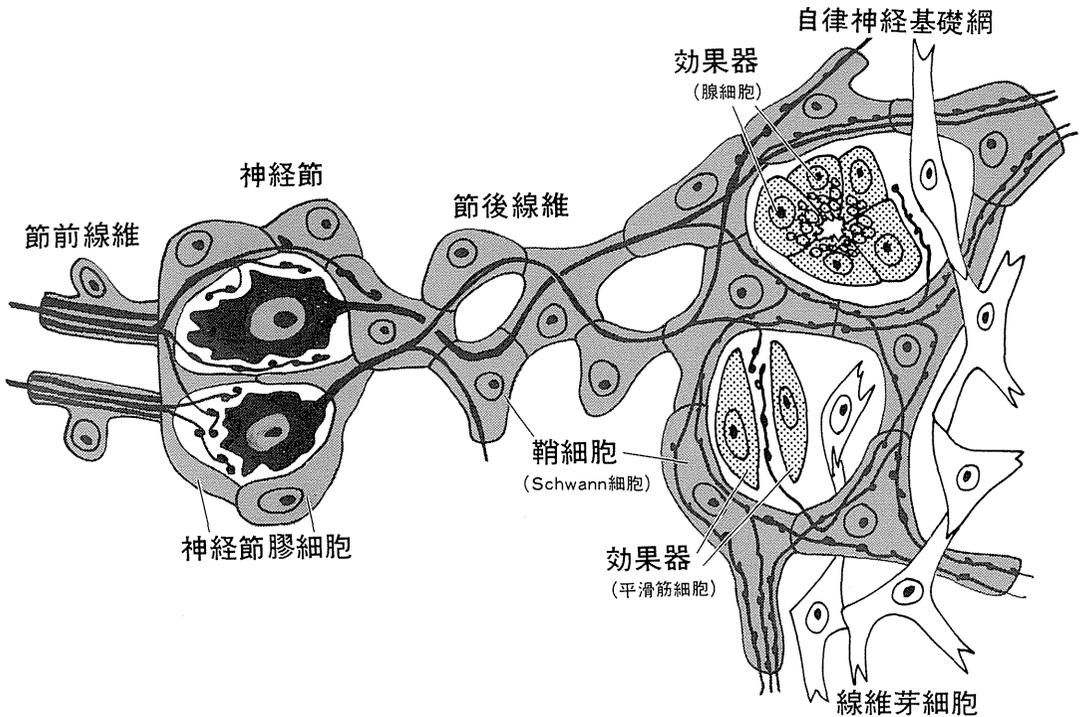


図4. 末梢自律神経の終末装置の組織学的構造についての著者らの考え.

(Schwann 細胞) と神経突起との関係に相当すると考える。

本研究で著者らが検討したバラガンテリアおよび内分泌腺の細胞および神経突起の組織学的構造は、神経節のものに似ていた。バラガンテリアおよび内分泌腺にはこのほかに自律神経基礎網が含まれていた。

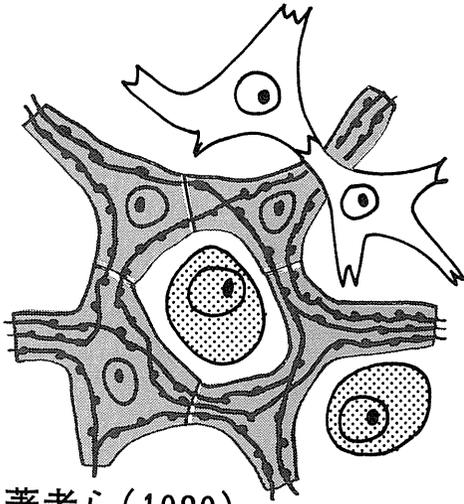
自律神経基礎網の組織学的構造は、先に笹本¹⁾が瞳孔括約筋のもので図示したところと一致する。すなわち、個々に独立した Schwann 細胞が「積み木または建築用ブロックのように」組み合わされて、「枠組み」または「骨格」を形成し、それに神経突起の束がおおわれる。神経突起の束は、Schwann 細胞の骨格に沿って、分離と結合をくり返す。神経突起の終末は Schwann 細胞の支えを離れることがあり、時には「裸の神経終末」が効果器である平滑筋細胞と基底膜を介することなしに直接接している。本研究で著者らが観察した自律神経基礎網は結合組織の領域に分布していた。結合組織の

線維芽細胞はそれ自身が生産した線維成分（膠原線維，細網線維および弾性線維）とも合わさって独自の細網構造を呈する。

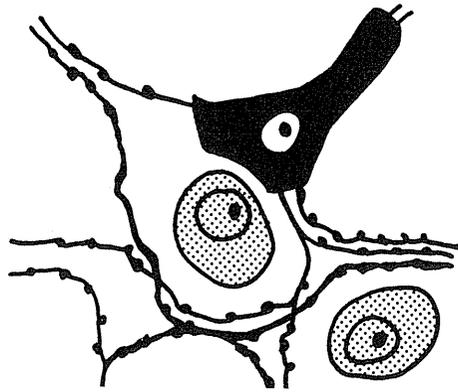
b. 末梢自律神経の終末装置の構造についての概念の変遷とその評価

第5図は末梢自律神経の終末装置の組織学的構造についての概念の変遷を示した模式図である。

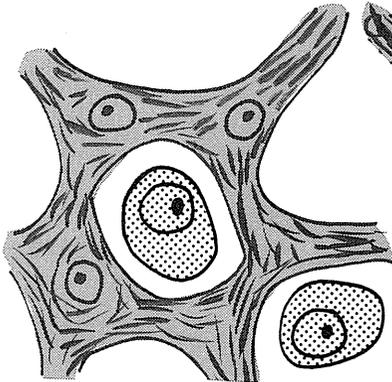
1976年に出版された自律神経の構造についての綜説のなかでパリ大学の J. Taxi 教授は¹²⁾ “It is not possible to deal with the autonomic innervation of the gut without considering the interstitial cells of Cajal (p. 129)” と述べている。Taxi¹²⁾ の総説はカエルの自律神経系についてのものであり、しかも上記の文章は直接には腸管神経系に限ったものである。しかし、かつて多くの研究者が議論した「Cajal の間質細胞」の解釈が、いまなお末梢自律神経の終末装置の構造に関する要点のひとつであることを確認している文章には違いない。Langley¹¹⁾ に



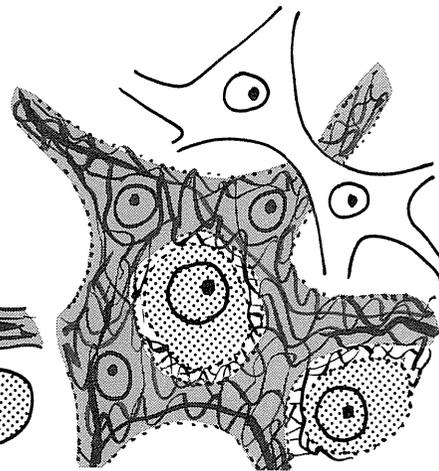
著者ら(1989)



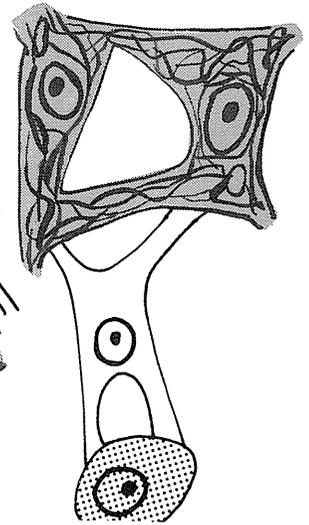
Cajal(1889, 1893)



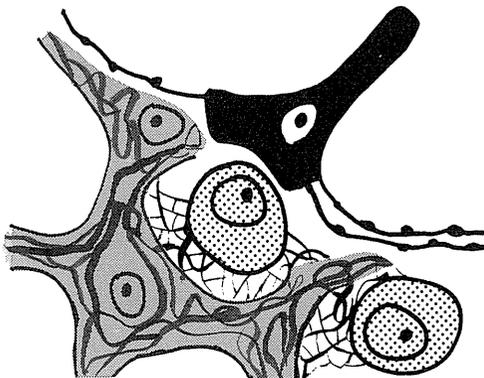
Bethe(1903)



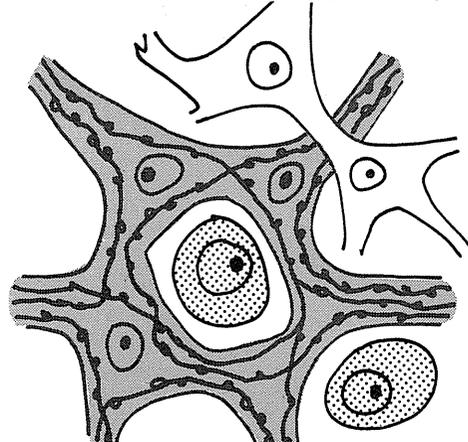
Stöhr(1935, 1957)



Feyrter(1951)



Boeke(1949)



Hillarp(1946, 1959)

よって自律神経系 (autonomic nervous system) の概念が提唱される以前から、極めて多くの形態学的研究が末梢自律神経の終末装置の構造をめぐってなされてきた。わが国でも鈴木¹³⁾に代表されるような重厚な研究も発表されている。ここでは、Cajal⁴⁻⁶⁾、Bethe¹⁴⁾、Stöhr^{15,16)}、Boeke¹⁷⁾、Feyrter¹⁸⁾、Meijling⁹⁾、Taxi^{21,22)}、Thuneberg¹⁹⁾を選び、著者らが本研究で得た知見と比較しながら、著者らの視点でこれらの学説の批判と評価を試みる。

Cajal^{4,5)}は小腸粘膜、膵臓などについて、Golgi法を使って、間質細胞 (英語では *interstitial cells*) と呼ばれる「神経細胞」を記載した。いわゆる「ニューロン説」の創始者の1人であるCajal^{4,5)}はこの「細胞」をニューロンと解釈した訳だが、本研究の結果に基づいてCajal^{4,5)}の本文と挿し絵を検討すると、若い時のCajal^{4,5)}が「Schwann細胞とニューロンの神経突起とが同時に鍍銀されて黒化した複合体を一種のニューロンと解釈した」ことが分かる。なお、Cajal⁶⁾が晩年に小腸の深筋層神経叢で報告した間質細胞 (Fig 575A; Cajal⁶⁾)もSchwann細胞と神経突起の複合体である。しかし、Cajal⁶⁾が腸管の筋層、特に筋層間神経層 (Auerbach神経叢)においてメチレン青で染めた標本をみて記載した「間質細胞」は、Schwann細胞でもなく、またニューロンの神経突起でもなく、線維芽細胞 (近年の電子顕微鏡を使った研究で *fibroblast-like cells* と呼ばれているもの) である可能性が強い。若い時のCajal^{4,5)}が「間質細胞」を記載していながら、晩年のCajal⁶⁾が自分自身で、その本体をめぐって混乱をきたしていた事実は興味深い。

Dogiel²⁰⁾はCajalの間質細胞 (Cajal'sche Zellen) という言葉をおそらく最初に使用した学者である。しかし、著者らの研究結果に基づいて、Dogiel²⁰⁾の学説を検討すると、Dogiel

の誤解も明瞭である。すなわち、Dogiel²⁰⁾が小腸の筋層間神経叢 (Tafel VIII, Fig. 19) および血管壁に記載しているのは (Tafel IX, Fig. 20A, B, C), Cajal^{4,5)}が報告したのと同様のSchwann細胞とニューロンの神経突起の複合体である。

近年電子顕微鏡を用いた研究者の多く¹⁹⁾が、「Dogiel²⁰⁾がCajalの間質細胞を結合組織性細胞 (*bindegeweige Zellen*) とみなした」と断定しているが、彼らは(1)Cajal^{4,5)}が報告した構造の本体と(2)Dogiel²⁰⁾の思いを正しく判断してはいない。

Bethe¹⁴⁾は動脈壁や結合組織の中に神経網を記載している。Bethe¹⁴⁾は「神経網の中の神経細胞」という言葉を使い、これがCajal^{4,5)}の間質細胞であると考えた。

Dogiel²⁰⁾とは違いBethe¹⁴⁾は、Cajalと同様に神経を見ていた訳だが、膠細胞と神経突起との区別が不充分であったために「神経網の神経細胞」という概念に到達したものと思われる。Bethe¹⁴⁾が本研究で著者らの観察した神経網の輪郭あるいは全体像に相当するものの中に神経原線維 (*Neurofibrillen*) を見ていたことは間違いない。

末梢自律神経の終末装置に関してStöhr^{15,16)}の与えた影響は大きかった。いわゆる「網状説」の旗頭の1人であったStöhr^{15,16)}は、Bielschowsky法によって鍍銀した諸組織の標本を多数観察して、その結果に基づいて有名な終末網説 (*terminal reticulum theory*) を提唱した。Stöhr^{15,16)}によれば末梢自律神経の終末では神経原線維が微細な網目 (終末網, *terminal reticulum*) を形成しているという。しかしStöhr^{15,16)}はSchwann細胞とニューロンの神経突起が、それぞれの細胞膜で隔てられていることを知らなかった。そして、標本作成過程で凝集したSchwann細胞と神経突起の微細な線

図5. 末梢自律神経の終末装置の構造に関する概念の変遷と著者らの考え. 過去の学者の説については極度に単純化した. 論旨を明解にするためのやむを得ない処置であり, 細部を無視せざるを得なかったことをつけ加える. いうまでもなく責任は著者が負うものである. 詳細な説明には本文を参照.

維(神経細線維, Neurofibrillen)を終末網とみなしたと思われる。なお Stöhr^{15,16)}は「Cajalの間質細胞は Schwann 細胞と同じ」と述べた。しかし, Stöhr^{15,16)}の Schwann 細胞は, 著者が考えているものとは違って, 形質胞体(plasmodium)をなしていることになっていた。

Boeke¹⁷⁾や Meijling⁹⁾が自律神経の末端に記載した「Cajalの間質細胞」の解釈は困難である。しかし彼らが Cajalの間質細胞と呼んだ構造のいくつかは末梢性神経膠細胞(Schwann細胞または外套細胞)とニューロンの神経突起の複合体である。

Feyrter¹⁸⁾は, ニューロン説に対抗して網状説を熱心に主張した学者である。Feyrter¹⁸⁾によれば神経網と効果器である平滑筋細胞や腺細胞の間に Cajalの間質細胞は介在する。ところが Feyrter¹⁸⁾のいう「Cajalの間質細胞」は, Cajal^{4,5)}のいう間質細胞とは異なっている。Feyrter¹⁸⁾が「Cajalの間質細胞」と考えた細胞の少なくとも一部は, 形態学的に今日の線維芽様細胞(fibroblast-like cells)に相当する。従って, その機能について, 神経と効果器との間に介在しているとする Feyrter¹⁸⁾の学説はいまや信じ難い。

Hillarp^{2,3)}の学説およびその評価については, 既に笹本が前編¹⁾で論じている。

Taxi^{21,22)}は「Cajalの間質細胞は神経内膜の細胞(endoneurial cells)に相当する」と考えた。しかし, Taxi^{21,22)}は, もともと Cajal^{4,5)}が間質細胞として記載した構造の本体が「Schwann細胞とニューロンの神経突起の複合体」であることを見抜いていなかった。Taxi^{21,22)}が「Cajalの間質細胞」と記載している細胞は今日の線維芽様細胞(fibroblast-like cells)である。

Thunneberg¹⁹⁾についても, Cajal⁴⁻⁶⁾の原典の検討が不十分であり, Thunneberg¹⁹⁾が, 「Cajalの間質細胞」として記載しているものと, Cajal^{4,5)}が間質細胞として記載した構造とは異なっており, 別物である。

Thunneberg¹⁹⁾のいう Cajalの間質細胞は線

維芽様細胞(fibroblast-like cells)に他ならない。そして Cajal⁶⁾が腸管の筋層に報告した間質細胞の一部も線維芽細胞である。

謝辞: S-100b 蛋白質の抗血清は遠藤登代志博士(山梨医科大学第三内科学教室)から提供された。ここに記して感謝の意を表する。

文 献

- 1) 笹本真理子: 末梢自律神経の終末装置の組織学的構造. 1. モルモット瞳孔括約筋. (投稿中)
- 2) Hillarp N-Å. Structure of the synapse and the peripheral innervation apparatus of the autonomic nervous system. *Acta Anat (Basel) [Suppl]* 1946; **4**: 1-153.
- 3) Hillarp N-Å. The construction and functional organization of the autonomic innervation apparatus. *Acta Physiol Scand [Suppl]* 1959; **157**: 138.
- 4) Cajal SR. Nuevas aplicaciones del metodo de coloracion de Golgi sobre la red nerviosa ganglionar de las vellosidades intestinales. *Gac Med Cat* 1889; **12**: 614-616.
- 5) Cajal SR. Sur les ganglions et plexus nerveux de l'intestin. *CR Soc Biol (Paris)* 1893; **45**: 217-223.
- 6) Cajal SR. *Histologie du systeme nerveux de l'homme et des vertebres*. Maloine. Paris. 1911.
- 7) Kobayashi S. Furness JB. Smith TK *et al*. Histological identification of the interstitial cells of Cajal in the guinea-pig small intestine. *Arch Histol Cytol* 1989; **52**: 267-286.
- 8) Kobayashi S. Suzuki M. Uchida K. *et al*: Enkephalin neurons in the guinea pig duodenum: A light and electron microscopic immunocytochemical study using an antiserum to metionine-enkephalin-arg-gly-leu. *Biochemical Res*. 1984; **5**: 489-506.
- 9) Meyjling HA. Structure and significance of the peripheral extension of the autonomic nervous system. *J Comp. Neurol* 1953; **99**: 495-543.
- 10) de Kock LL. The intraglomerular tissues of the carotid body. *Acta Anat* 1954; **21**: 101-116.
- 11) Langley JN. *The autonomic nervous system*. Pt. I. Heffer. Cambridge. 1921.
- 12) Taxi J. *Morphology of the autonomic ner-*

- vous system. In: (ed. by) R. Llinás and W. Precht: *Frog Neurobiology*. Springer. Heidelberg. 1975. (p. 93–150).
- 13) 鈴木 清: 植物性神経の終末装置について. 第16回日本医学会総会学術講演集—日本の医学の1963年版—. 1963; **VI**: 13–18.
 - 14) Bethe A. *Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems*. G Thieme. Leipzig. 1903; 1–487.
 - 15) Stöhr P. Beobachtungen und Bemerkungen über die Endausbreitung des vegetativen Nervensystems. *Z Anat Entwicklungsgesch* 1935; **104**: 133–158.
 - 16) Stöhr P. Mikroskopische Anatomie des vegetativen Nervensystems. In: von Möllendorff W. Bargmann W (eds) *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*. vol 4. part 5. Springer. Berlin 1957; 1–678.
 - 17) Boeke J. The sympathetic endformation. its synaptology. the interstitial cells. the periterminal network. and its bearing on the neurone theory. Discussion and critique. *Acta Anat* 1949; **8**: 18–61.
 - 18) Feyrter F. *Über die Pathologie der vegetativen nervösen Peripherie und ihrer ganglionären Regulationsstätten*. W maudrich. Wien. 1951.
 - 19) Thuneberg L. The intersitital cells of Cajal: intestinal pacemaker cells? *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1982; **71**: 1–130.
 - 20) Dogiel A.S. Ueber den Bau der Ganglien in den Geflechten des Darmes und der Gallenblase des Menschen und der Säugethiere. *Arch Anat Physiol Anat Abt* 1899; 130–158.
 - 21) Taxi J. Cellules de Schwann et “cellules interstitielles de Cajal” au niveau des plexus nerveux de la musculuse intestinale du cobaye: retour aux definitions. *Arch Anat Microsc Morphol Exp* 1952; **41**: 281–304.
 - 22) Taxi J. Contribution à l'étude des connexions des neurons moteurs du systeme nerveux autonome. *Ann Sci Nat Zool* 1965; **7**: 413–674.

Histological Structures of the Peripheral Autonomic Innervation Apparatus.

2.A Historical Evaluation of the “Interstitial Cells of Cajal.”

Mariko Sasamoto¹, Kumiko Kimura^{2,3}, Shigeru Kobayashi³, Shigeo Tsukahara¹

Department of Ophthalmology¹, Laboratory of Electron Microscopy², and Department of Anatomy³, Yamnashi Medical College

Peripheral autonomic innervation apparatus was investigated in various organs of the guinea-pig (iris, ciliary body, ciliary ganglion, superior cervical ganglion, pancreas, small intestine, adrenal medulla and carotid body) using light microscopic, transmission/scanning electron microscopic and immunohistochemical techniques. The terminal part of the autonomic nerve fibers in all the organs examined showed the discrete nerve fibers forming an “autonomic groundplexus”. Many of these nerve fibers had a varicose shape, as seen by scanning electron microscopy. Fibroblast-like cells formed a network which intermeshed with that of the nerve fiber bundles.

Historical development on the concept of the autonomic innervation apparatuses were briefly reviewed. Theories and opinions proposed by Cajal (1889, 1893, 1911), Dogiel (1899), Bethe (1903), Stöhr (1935, 1957), Boeke (1949), Feyrter (1951), Taxi (1952, 1965), Meijling (1953), de Kock (1954), and Thunneberg (1982) were discussed and criticized with particular reference being made to the so-called interstitial cells of Cajal. Cajal (1889, 1893, 1911) described Schwann cell/neurites compositions as interstitial neurons or cells. Cajal (1911) described a few fibroblast-like cells as interstitial cells. Although the results of the present study support the outline of the autonomic groundplexus theory Hillarp proposed (1946, 1959), he did not notice first the varicose neuronal projections of the “interstitial cells of Cajal” which he and his contemporary researchers regarded as “Schwann plasmodiums” and second Cajal’s confusion with interstitial cells.

Key words: interstitial cells of Cajal, autonomic groundplexus, fibroblast-like cells, peripheral innervation, glial framework