

結合組織除去法による血管中膜の走査電子顕微鏡的観察

Scanning Electron Microscopic Observation of the Media of Blood Vessels Revealed after Removal of Connective Tissue Components

藤 原 隆

Takashi Fujiwara

愛媛大学総合科学研究支援センター生物資源分野

要 旨 動脈から微小血管を経て静脈に至るまで、結合組織を除去した血管の中膜の三次元細胞構築を走査電子顕微鏡により観察した。乳腺の微小血管は、脂肪細胞の脱落の結果、細動脈から細静脈まで辿ることができ、紡錘形平滑筋細胞や分枝平滑筋細胞、長い周皮細胞やクモ型周皮細胞等を観察し、微小血管各節の立体構造を解明した。また、動静脈吻合の平滑筋細胞や上皮様細胞の形も解明した。この他、様々な血管の平滑筋細胞を観察した。腸間膜動脈では、鎌形を呈し、輪状に配列していた。胸大動脈の最外層では密な筋束となり網状構造を形成し、内側の層では粗に並んでシート状構造を形成していた。静脈では径方向に扁平で形、配列とも不規則であった。冠状動脈でもいずれも不規則であった。クモ膜下腔の細動脈では星状平滑筋細胞が観察された。遺伝子組換えマウス等では、周皮細胞等を欠いた血管も観察できた。本研究は走査電顕が血管研究に有用であることを示唆した。

キーワード：周皮細胞，血管平滑筋細胞，微小血管，動脈，走査電子顕微鏡

1. はじめに

血管は、心臓を出た後、動脈、微小血管および静脈を経て再び心臓に戻るが、その間、一続きになっており、その全長は平均的なヒトで10万kmに及ぶと言われている。実に地球2回り半の長さである。

血管の壁構造は、動脈や静脈の場合、通常、光学顕微鏡や透過電子顕微鏡を用いて解析されてきた。しかし、目に見えない微小血管の構造解析は、動静脈とは違った難しさがある。

微小血管は細動脈、毛細血管および細静脈に区分され、それぞれはさらに細かく節区分される。血液の流れや前後の位置関係をもとに微小血管の節は特定できるが、通常の組織標本の横断像では、前後のつながりが明らかでないので、観察された血管が微小血管網のどこに位置するのかを判定し、節を特定するのはかなり難しい。一方、部位の特定ができるほどの十分な広さの微小血管網を縦断切片で観察しようとしても微小血管は三次元的に広がっているため、これも極めて難しい。

このため、これまで微小血管の研究は、カエルの舌、ハムスターの頬袋等、扁平な血管網を使って行われてきた。Chamberら¹⁾は、イヌの大網やラットの虫垂間膜の血流と血管運動を顕微鏡下に観察して、メタ細動脈を記載し、括約筋の存在を確認した。また、Rhodin^{2,3)}は扁平な組織であるウサギの筋膜を用いて、微小血管とその血流を観察し、それをそのままの形で固定し、縦断の超薄切片を作製して透過電子顕微鏡に

より観察した。この巧妙かつ精巧な方法により、Rhodinは微小血管網の各節の壁構造を微細構造レベルで明らかにした。この研究は、その後の多くの微小血管研究の基礎となった。しかし、Rhodinの研究は、微小血管の平滑筋細胞や周皮細胞の立体構造を明らかにするまでには至っていなかった。

上原ら^{4,5)}は、微小血管中膜の平滑筋細胞や周皮細胞の立体構造を解析するため、血管の連続超薄切片を作製し、これを透過電子顕微鏡で撮影して、平滑筋細胞の三次元再構築を行った。しかし、この方法は、高度な技術と多大な時間と労力を要するものであり、汎用性の高い技術とは決して言えない。

走査電子顕微鏡は、低倍から高倍まで、比較的大きな試料の観察も可能な装置である。しかし、表面構造を観察対象とする装置の性能上、血管のような結合組織の中に埋没している組織は、そのままでは観察対象には成り得ない。Evanら⁶⁾は、固定した組織に塩酸加水分解と酵素消化を施して、結合組織と基底膜を除去し、基底膜側から尿細管上皮や自律神経節細胞等を観察した。この方法は、組織の自由表面のみならず非自由表面をも走査電子顕微鏡によって観察することを可能とするものであり、走査電子顕微鏡の医学領域における応用範囲を著しく拡大した画期的な方法である。上原ら^{4,7)}は、いち早くこの結合組織除去法を血管平滑筋細胞の三次元構造解析に取り入れ、網膜の細動脈平滑筋細胞の観察に成功した。

筆者は、後に注目を集める走査電子顕微鏡による筋上皮細胞の研究⁸⁾や神経筋接合部の研究⁹⁾が終盤にさしかかった頃、微小血管の壁構造の解析を課題として研究を始めた。血管新生の研究に乳腺を材料として用いていたので、微小血管の壁構造の解析も乳腺を用いることにした。本稿では乳腺の微小

〒791-0295 愛媛県東温市志津川
TEL: 089-960-5445; FAX: 089-960-5447
2011年9月8日受付

血管の壁構造を中心に結合組織除去法を用いて行った種々の血管の中膜の細胞構築, すなわち平滑筋細胞と周皮細胞の形と配列について, 出来るだけ多くの写真を供覧させて頂きながら述べることにする. 結合組織除去法の開発の経緯や方法の詳細な比較等については, 本誌をはじめ他の雑誌等に総説が発表されているので, それらを参照して頂きたい^{10~15)}. また, 結合組織除去法を様々な組織に応用した研究も多数発表されているので, ここにその幾つかの論文を紹介させて頂く^{16~23)}.

2. ラット乳腺の微小血管中膜の細胞構築

ラット乳腺の微小血管は, 腺房の間に三次元的な網状構造として観察された(図1). 結合組織除去の際, 結合組織性線維成分, 細胞外基質や基底膜の他, 脂肪細胞も脱落し, その結果, 腺房を支柱とする三次元的な血管網が露出した²⁴⁾. これは全くの偶然で予想外の出来事であった. 立体視すると血管網が浮き上がって見え, 注意して見ると細動脈から細静脈へ迎えることもできた. このような血管網を観察することに

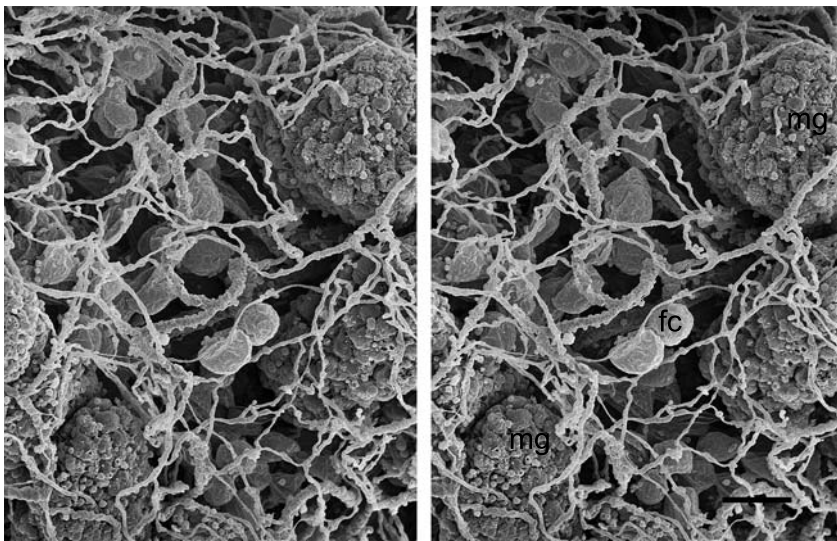


図1 ラット乳腺の微小血管網のステレオ像
脂肪細胞が脱落し, 乳腺腺房(mg)を支柱とする三次元的な血管網が露出した. fc: 脂肪細胞, Bar: 50 μ m 文献24から許可を得て, 転載.

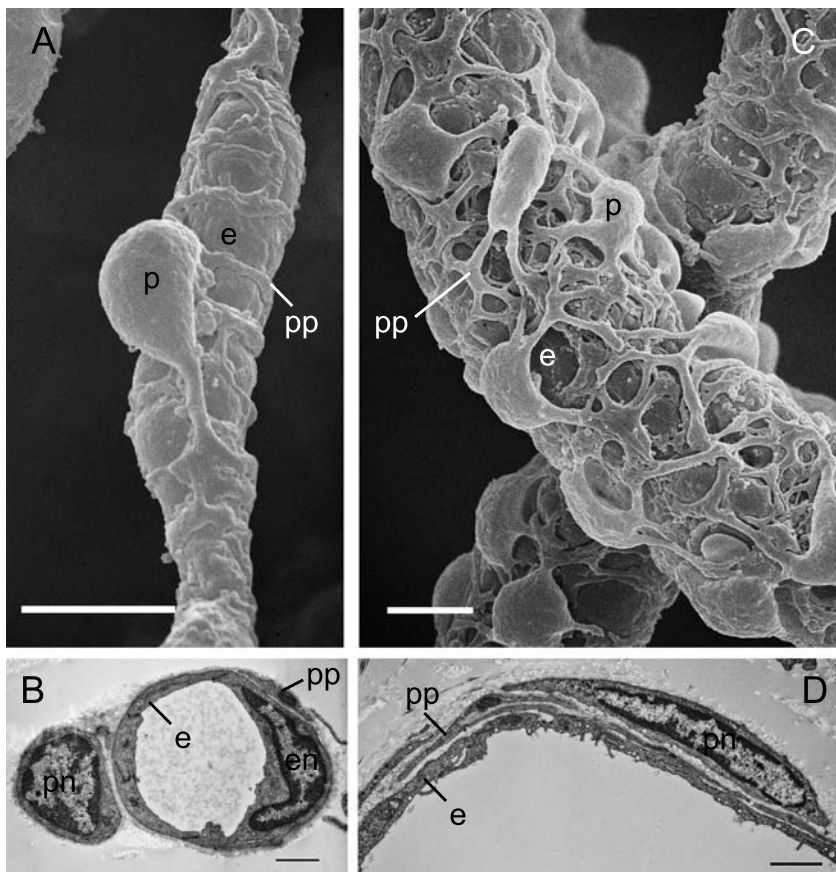


図2 走査電子顕微鏡像と透過電子顕微鏡像との対比

真性毛細血管の走査電子顕微鏡像(A)と透過電子顕微鏡像(B). 毛細血管後細静脈の走査電子顕微鏡像(C)と透過電子顕微鏡像(D). 真性毛細血管では, 周皮細胞の一次突起は血管長軸方向に配列し, 二次突起は血管を輪状に取り巻いている. 内皮は広く露出している. 毛細血管後細静脈では, 周皮細胞の細胞体は様々な方向に配列し, 一次突起及び二次突起を出している. これらの突起や細胞体は複雑に重なり密な網状構造を形成している. e: 内皮, en: 内皮細胞の核, p: 周皮細胞, pn: 周皮細胞の核, pp: 周皮細胞の突起. Bar: 5 μ m (A, C), 1 μ m (B), 2 μ m (D). A, Cは文献24から許可を得て, 転載.

より、初めて細動静脈や毛細血管の部位を特定し、識別することが可能になった。

図2は走査電子顕微鏡が血管壁の三次元細胞構築の解析に優れていることを示す一例として掲げたものである。真性毛細血管と毛細血管後細静脈の走査電子顕微鏡像(図2A, C)および透過電子顕微鏡像(図2B, D)である。走査電子顕微鏡を見た後、透過電子顕微鏡像を見れば、これが走査電子顕微鏡像の一面を表していることは容易に理解できるが、透過電子顕微鏡像から走査電子顕微鏡像のような三次元構造を想い描くことができるであろうか。

さて、微小血管は、細動脈、終末細動脈、毛細血管前細動脈、動脈性毛細血管、真性毛細血管、静脈性毛細血管、毛細血管後細静脈、集合細静脈、筋型細静脈の各節に区別されている^{2,24,25}。ここでは、まず真性毛細血管から細動脈の方へ廻り、次いで細静脈の方へ下ることとする。

真性毛細血管では、周皮細胞が疎らに付着し、その細胞体および長い一次突起は血管長軸に沿って配列し、二次突起は血管を輪状に取り巻いている。内皮は広く露出し、物質交換に適した構造になっている(図2A, B)。

動脈性毛細血管では、周皮細胞はクモ型を呈し、細胞体から多数の突起を出して内皮を取り巻いている。細胞の配列は血管長軸方向ではなくなっている(図3A)。

さらに上流の毛細血管前細動脈では、分枝平滑筋細胞が輪状に配列している(図3B)。細胞間や突起間には多少の隙間があり、筋層としては不連続であり、いわゆるメタ細動脈の特徴と一致する¹⁾。神経線維が平滑筋細胞の上に認められる。

終末細動脈では、平滑筋細胞は紡錘形を呈し、血管をほぼ一周、輪状に密に取り巻いて一層の筋層を形成している。神経線維も観察できる。このような壁構造は、末梢抵抗血管に相応しいものである(図3C)。

一方、静脈の方へ下ると静脈性毛細血管では周皮細胞はクモ型であるが、突起は動脈性毛細血管より細く密である(図3D)。

毛細血管後細静脈でも、周皮細胞はクモ型であるが、細胞体は様々な方向に配列し、細胞体から数本の一次突起を出し、一次突起からさらに数本の二次突起が伸びている。これら一次、二次の突起および細胞体は互いに重なり合って複雑で密な網状構造を形成している(図2C)。透過電子顕微鏡で突起

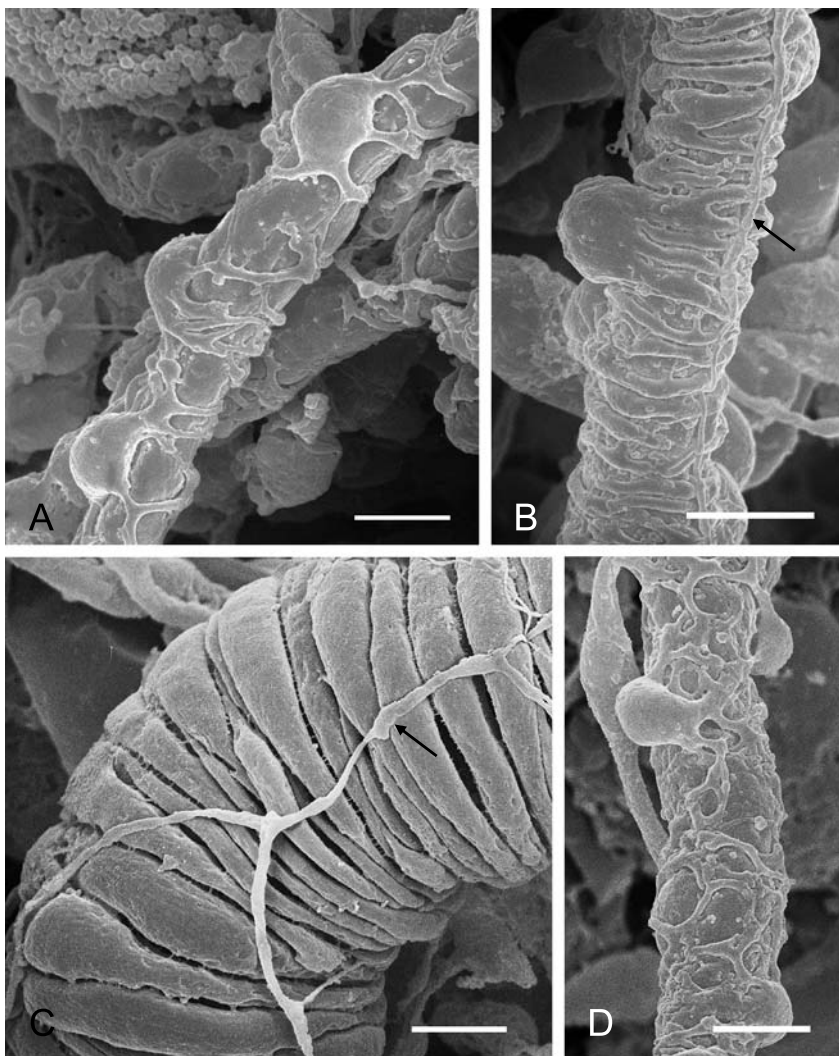


図3 ラット乳腺の微小血管中膜の走査電子顕微鏡像
A: 動脈性毛細血管。周皮細胞はクモ型を呈し、細胞体から多数の突起を出して内皮を取り巻いている。
B: 毛細血管前細動脈。分枝平滑筋細胞が輪状に配列している。細胞間や突起間には隙間があり、メタ細動脈の特徴と一致する。
C: 終末細動脈。平滑筋細胞は紡錘形を呈し、血管をほぼ一周、輪状に密に取り巻いて、一層の筋層を形成している。
D: 静脈性毛細血管。周皮細胞はクモ型であるが、突起は動脈性毛細血管より細く密である。矢印: 自律神経線維。Bar: 5 μm。Aは文献28から、B, C, Dは文献24から許可を得て、転載。

や細胞体の重なる様子は観察できるが (図 2D), 透過電子顕微鏡像からは走査電子顕微鏡で見えるような立体的な網状構造を想像するのは極めて難しい。毛細血管後細静脈は, 炎症刺激に敏感に反応し, 白血球や液性成分が滲出する場として知られている²⁶⁾。

以上, 走査電子顕微鏡を用いて微小血管各節の三次元細胞構築, すなわち平滑筋細胞と周皮細胞の形や配列を明らかにした。しかし, およそ 90 年も前に銀染色と光学顕微鏡を用いて Zimmermann (1923)²⁷⁾ は, 走査電子顕微鏡像と極めて良く似た図を描き残している。誠に驚嘆すべき偉業と言わざるを得ない。

3. ウサギ耳介の動静脈吻合中間節の中膜の細胞構築

微小血管網には, 毛細血管を経ずに細動脈から, 直接, 細静脈へ血液を送る動静脈吻合が認められる。これは, 局所の血流量を加減し, 体温調節や局所の温度維持に重要な役割を果たす特殊な血管である²⁸⁾。動静脈吻合の中間節膨大部の中膜は内外 2 層に分かれ, 外層は平滑筋細胞から成り, 内層は平滑筋細胞の変化した上皮様細胞から成るとされている。しかし, 上皮様細胞の形や配列については, 透過電子顕微鏡による観察では意見の一致が得られていない²⁹⁾。

ウサギ耳介の動静脈吻合膨大部を走査電子顕微鏡で観察すると, 中膜外層の平滑筋細胞は, やや不規則な形の長い紡錘

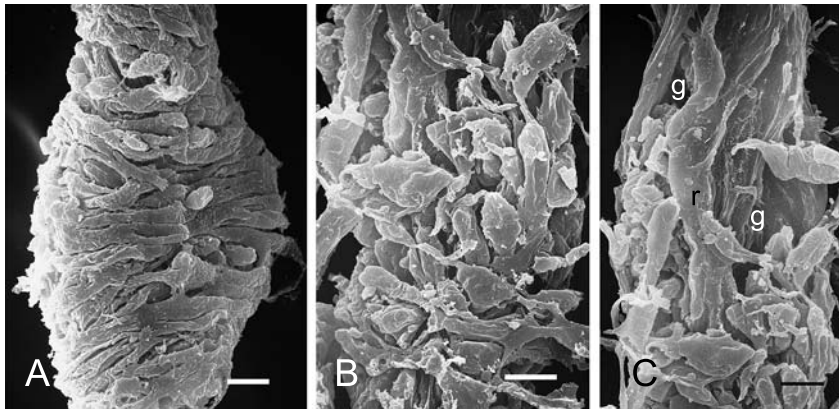


図 4 動静脈吻合中間節中膜および内膜の走査電子顕微鏡像

A: 中膜外層。平滑筋細胞は, やや不規則な形の長い紡錘形で, 輪状に配列している。B: 中膜内層。輪状の平滑筋細胞を取り除くと上皮様細胞が露出する。これは短紡錘形あるいは多角形を呈し, 不規則な方向に密に詰まっている。C: 上皮様細胞と内皮。上皮様細胞を一部取り除くと内皮が観察される。内皮は, 内腔に深く折れ込み血管長軸に沿った畝状の高まり (r) と溝状の落ち込み (g) を形成している。溝の中には上皮様細胞が詰まっている。Bar: 5 μm。A, C は文献 30 から許可を得て, 転載。

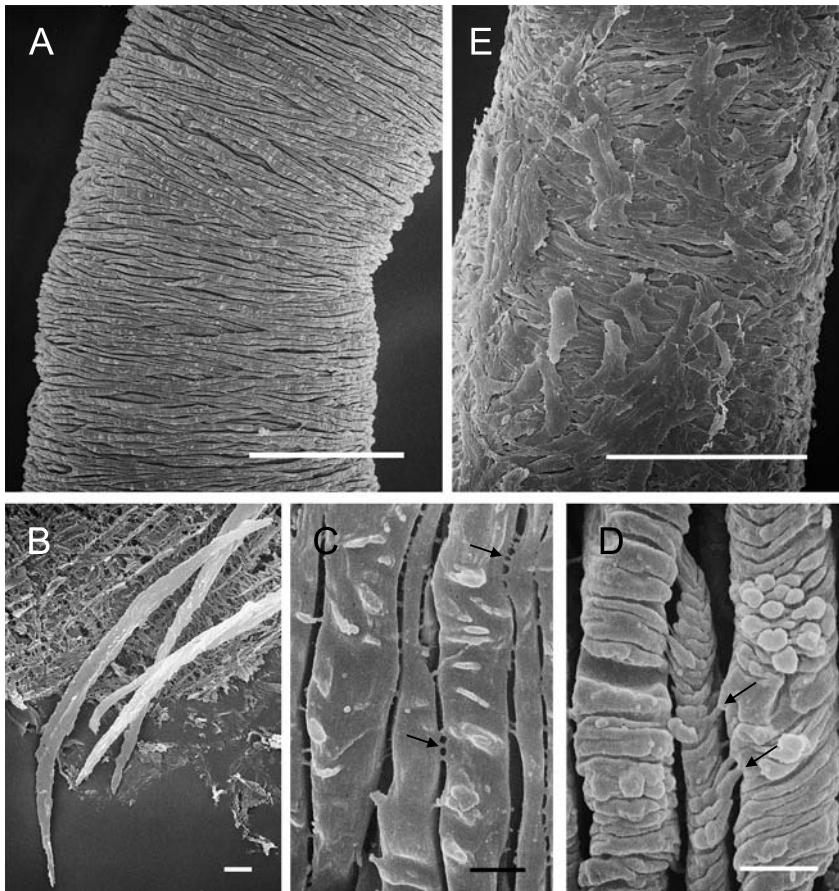


図 5 サル腸間膜動脈および静脈の中膜の走査電子顕微鏡像

A: 腸間膜動脈。平滑筋細胞は, 輪状に密に配列している。B: 単離平滑筋細胞。血管長軸方向に扁平な鎌状あるいは三日月様を呈し, 表面はほぼ平滑である。C: 拡張時の血管平滑筋細胞。外膜側表面には突起がわずかに認められるもののほぼ平滑である。隣接細胞は細胞間結合により結合している。D: 収縮時の血管平滑筋細胞。外膜側表面には多数の結節状あるいは瘤状の突起と細胞長軸に対して横走る深い溝と皺状の突起が生じている。細胞間結合は維持されている。E: 腸間膜静脈。中膜は, 血管の径方向に扁平で様々な方向に配列する不規則な形の平滑筋細胞と輪状方向あるいは斜め方向に走るヒモ状の細長い平滑筋細胞とから形成されている。矢印: 側一側細胞間結合。Bar: 50 μm (A, E), 5 μm (B), 2 μm (C, D)。A, B は文献 34 から, E は文献 39 から許可を得て, 転載。

形を呈し、輪状に配列している (図 4A)。内層の上皮様細胞は、短紡錘形あるいは多角形を呈し、不規則な方向に並んでいる (図 4B)。上皮様細胞を一部取り除くと内皮が観察される。内皮は、横断面がヤツデの葉状に内腔に深く折れ込み、血管長軸に沿った畝状の高まりと溝状の落ち込みを形成している (図 4C)。溝の中には上皮様細胞がぎっしり詰まっている。外層の輪状平滑筋細胞が収縮すると内層の上皮様細胞が管腔側に押し出され、内腔は完全に閉鎖される³⁰⁾。このとき、上皮様細胞は、外層の平滑筋細胞の収縮時に管腔を効果的に閉じる充填材として機能するものと思われる。

4. サル腸間膜動脈および静脈の中膜の細胞構築

筋型動脈では、内弾性板と外弾性板が発達していて、これらにより内膜と中膜、中膜と外膜がそれぞれ明瞭に分離されている。中膜は紡錘形の平滑筋細胞のみから構成されるが、平滑筋細胞の血管長軸に対する配列については種々報告され

ている^{31~33)}。

サルの腸間膜動脈を走査電子顕微鏡で観察すると、中膜は、輪状に密に配列したヒモ状の平滑筋細胞から形成されている (図 5A)^{34,35)}。個々の筋細胞の配列は、ほぼ輪状である。筋細胞を単離して側面から見ると、血管長軸方向に扁平な鎌状あるいは三日月様を呈し、表面はほぼ平滑である (図 5B)。鎌状の平滑筋細胞が幾層にも重なって中膜を形成している。このような壁構造が、血流調節を可能にしているのである。

血管の拡張時には、平滑筋細胞の表面は、皺状突起や結節状突起がわずかに認められるもののほぼ平滑である。隣接細胞は側一側細胞間結合により結合している (図 5C)。一方、ノルアドレナリンを局所投与して血管を収縮させると、平滑筋細胞の外膜側表面には多数の結節状あるいは瘤状の突起が集塊をなして出現すると共に細胞長軸に対して横走する深い溝と皺状の突起が生じる (図 5D)³⁶⁾。単離培養された平滑筋細胞が収縮すると、細胞表面に同じような多数の球根状また

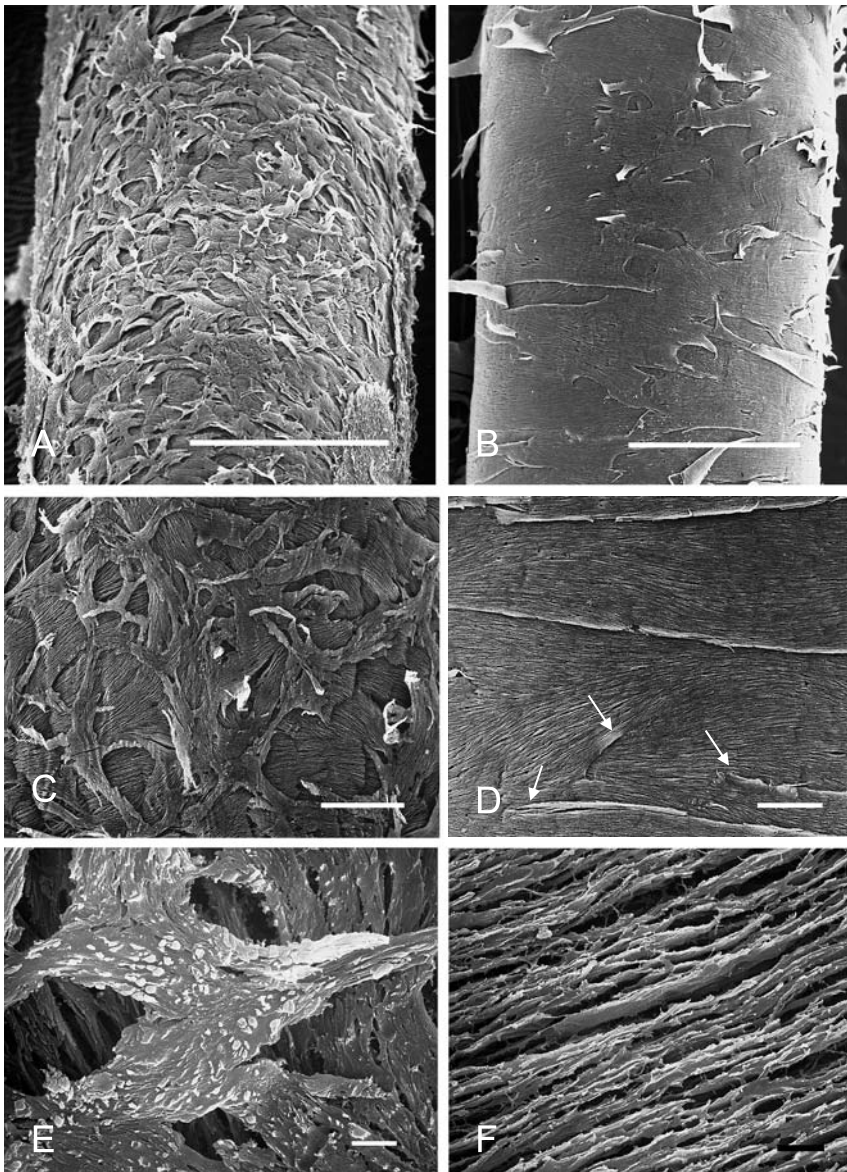


図6 ラット胸大動脈中膜の走査電子顕微鏡像
A: 中膜最外層の低倍像。網状構造が観察される。
B: 内側の層の低倍像。平坦なシート状構造が観察される。
C: 最外層の中倍像。最外層の平滑筋細胞束と内層のシート状構造は連続している。
D: 内層の中倍像。上下に重なったシート状構造は連続している (矢印)。
E: 最外層の平滑筋細胞束の高倍像。平滑筋細胞が密に接して束を形成している。
F: 内層のシート状構造の高倍像。扁平でへら状の筋細胞が平行に、疎に配列している。
Bar: 500 μ m (A, B), 100 μ m (C, D), 5 μ m (E, F)。A, B, Cは文献 40 から許可を得て、転載。

は瘤状の高まりが観察され³⁷⁾、細胞が変形してコルク栓抜きのようなラセン状を呈することが報告されている³⁸⁾。しかし、血管壁の平滑筋細胞では、単離平滑筋細胞とは異なり、収縮時に瘤状や皺状の突起は生じるが、それは細胞の外膜表面に限られている。またラセン状を呈さないことも明らかである。細胞間の側一側結合は筋収縮時にも維持されたままである。

サル腸間膜静脈では、中膜は血管の径方向に扁平で様々な方向に配列する不規則な形の平滑筋細胞と輪状方向あるいは斜め方向に走るヒモ状の細長い平滑筋細胞とから形成されている(図5E)³⁹⁾。図5Aと図6Eは共に腸管膜を走る血管であるが、平滑筋細胞の形と配列は動脈と静脈の間で著しく異なっている。

5. ラット胸大動脈の中膜の細胞構築

大動脈等の弾性型動脈の中膜は、切片の観察では、弾性板と平滑筋層が同心円状に何層も交互に重なって形成されている。弾性板は有窓性で、隣り合う弾性板は筋層を通る弾性線維によって結合しているとされている³¹⁾。

走査電子顕微鏡で観察すると、ラット胸大動脈では、中膜筋層は最外層とその内側の層とで平滑筋細胞の形や配列が異なる特徴がある(図6A, B)⁴⁰⁾。胸大動脈の最外層では、網

状構造が観察され(図6C)、内側の層では平坦なシート状構造が観察される(図6D)。網状構造は、短い平滑筋細胞が側面同士で非常に密に接して作る筋束から形成されている(図6E)。一方、シート状構造は、扁平でへら状の筋細胞が互いに平行に、疎に並んで形成される(図6F)。最外層の筋束や内側のシート状構造は、筋束—筋束、筋束—シート状構造、シート状構造—シート状構造間で繋がっており、中膜の平滑筋細胞層は全体として連続した構造になっている。横断切片像では平滑筋細胞層と弾性板は同心円状に重なるように見えるが、走査電子顕微鏡観察により単なる同心円構造ではないことが明らかになった。

6. 非典型的な血管の中膜の細胞構築

これまで、典型的と思える血管の細胞構築について述べてきたが、次に非典型的な血管の細胞構築や変わった平滑筋細胞あるいは周皮細胞を見てみよう。

冠状動脈は、内膜と中膜の間に縦走の平滑筋細胞が存在する非典型的な筋型動脈として知られている³¹⁾。ラットの冠状動脈を走査電子顕微鏡で観察すると、平滑筋細胞は紡錘形を呈するものもあるが、分枝するものもあり、配列は血管長軸に対し縦走あるいは斜走、横走するもの等があり、形、配列

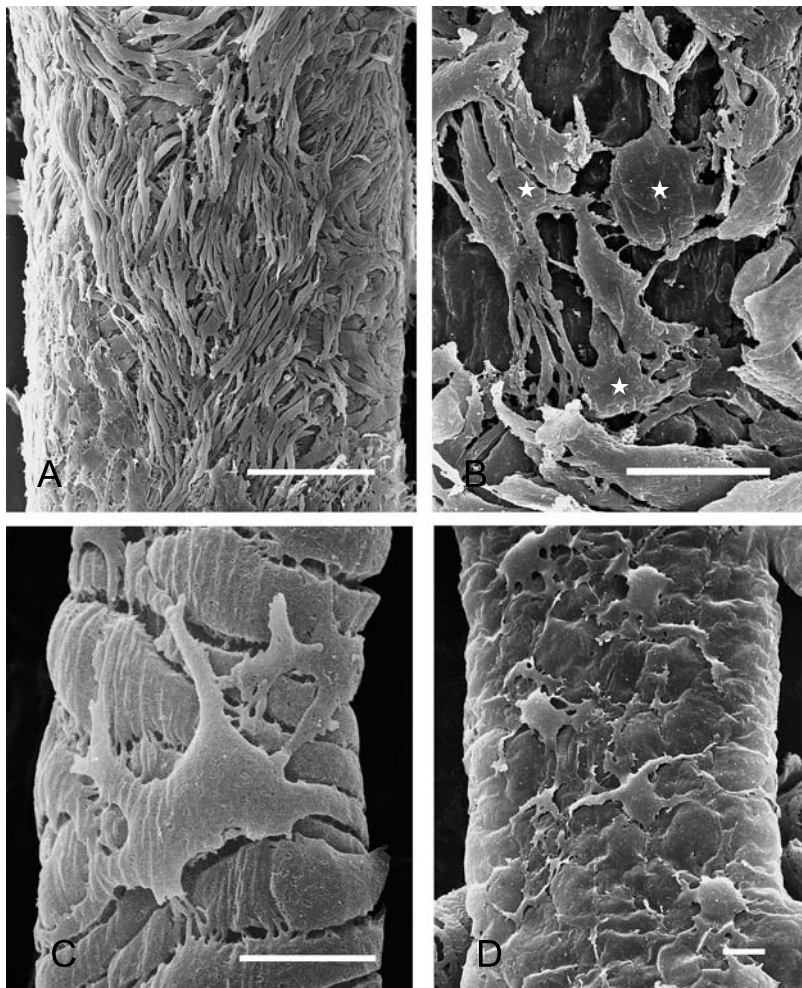


図7 非典型的な血管の中膜の走査電子顕微鏡像
A: ラット冠状動脈中膜の低倍増。平滑筋細胞は紡錘形を呈するものや分枝するものもあり、配列は縦走あるいは斜走、横走するもの等があり変化に富んでいる。B: 冠状動脈中膜の最深部の高倍像。平滑筋細胞は紡錘形で分枝するもの他、不規則な形や円盤状のものまで極めて多彩である(★印)。C: ラットクモ膜下腔の終末細動脈。星状の平滑筋細胞が、紡錘形の平滑筋細胞を跨ぐように位置している。D: ラットクモ膜下腔の細静脈。乳腺の毛細血管後細静脈の周皮細胞と基本的にはよく似た形態を示すが、細胞密度は低く、突起の重なりも認められない。Bar: 50 μ m (A), 20 μ m (B), 5 μ m (C, D)

共に変化に富んでいる (図 7A). 中膜筋層の最深部, すなわち内皮細胞の直ぐ上には, 分枝のある平滑筋細胞の他, 不規則な形の平滑筋細胞や円盤状を呈する細胞に至るまで極めて多彩な形の細胞が観察される (図 7B). 切片の観察ではこのような形の細胞が縦走の平滑筋細胞と見なされるのも止むを得ないところである.

図 7C は, ラットのクモ膜下腔の終末細動脈を示す. 輪状に配列する紡錘形の平滑筋細胞の上にこれらの細胞を跨ぐような形で位置を占め, 紡錘形の平滑筋細胞の間に突起を伸ばす平滑筋細胞が認められる. このような星状の細胞は, イヌの脳実質の終末細動脈においても報告されているが⁴¹⁾, その機能については不明である. この他, 星状の細胞より多数の突起を持つ平滑筋細胞がラットの眼の毛様体細動脈で観察されている⁴²⁾. 図 7D は, 同じくクモ膜下腔の細静脈を示す. 乳腺の毛細血管後細静脈の周皮細胞と基本的にはよく似た形態を示すが, 細胞密度は低く, 突起の重なりも認められず, 内皮が広く露出する特徴がある.

7. 血管の人為的構造変化

近年は, 血管の新生や成熟に関わるサイトカインとその受容体が多数発見され, これらの作用を解析することを目的とした研究や遺伝子をノックアウト (KO) した動物を材料とする研究が主流になってきている. ここでは血小板由来増殖因子 β 受容体 (PDGFR- β) に対する抗体を作用させたマウスの網膜血管と WAVE2 を KO したマウスの脳胞の外胚葉血管の構造について紹介したい.

PDGF- β は, 血管内皮細胞等から分泌され, 周皮細胞や血

管平滑筋細胞等, ペリバスキュラーセルの増殖や遊走を促進する. 血管新生時には周皮細胞や血管平滑筋細胞を誘導し, 血管を成熟, 安定化させる作用がある. PDGFR- β に対する抗体を血管新生の起こる時期のマウスに投与すると微小血管網は形成されるが, ペリバスキュラーセルは付着せず, 内皮には孔が観察される (図 8A, B)⁴²⁾.

WAVE2 は, 細胞骨格形成に関与するアクチン重合調節蛋白質の一つで, この遺伝子を KO するとマウスは脳や心臓等での出血により胎生致死に至る. 胎生 10 日頃の脳胞の外胚葉血管を観察すると, 野生型のマウスでは血管にペリバスキュラーセルが認められるが (図 8C), KO マウスではペリバスキュラーセルがなく, 内皮には孔が認められるのである (図 8D)⁴³⁾.

8. おわりに

微小血管から大動脈まで非典型的な血管を含めて様々な血管の中膜の細胞構築を見てきたが, 周皮細胞や平滑筋細胞が示す形と配列は実に多彩である. 30 年以上の間, 走査電子顕微鏡を用いて色々な血管の細胞構築を観察してきたが, 整然と並んだ平滑筋細胞や一見無秩序に配列する周皮細胞, その他多彩な形をした平滑筋細胞に遭遇するのは楽しいことであった.

血管の研究を始めた頃, 血管は解剖学や電子顕微鏡の領域では必ずしも主要な課題ではないと思っていた. このため後に, George Palade や Stanley Bennett, 浜 清らの血管に関する論文を見つけたときは, 密かに嬉しく思ったものである.

血管の研究テーマを頂いた愛媛大学及び熊本大学前教授, 上原康生先生は, 「10 年間残る仕事をしなさい。」とよく言

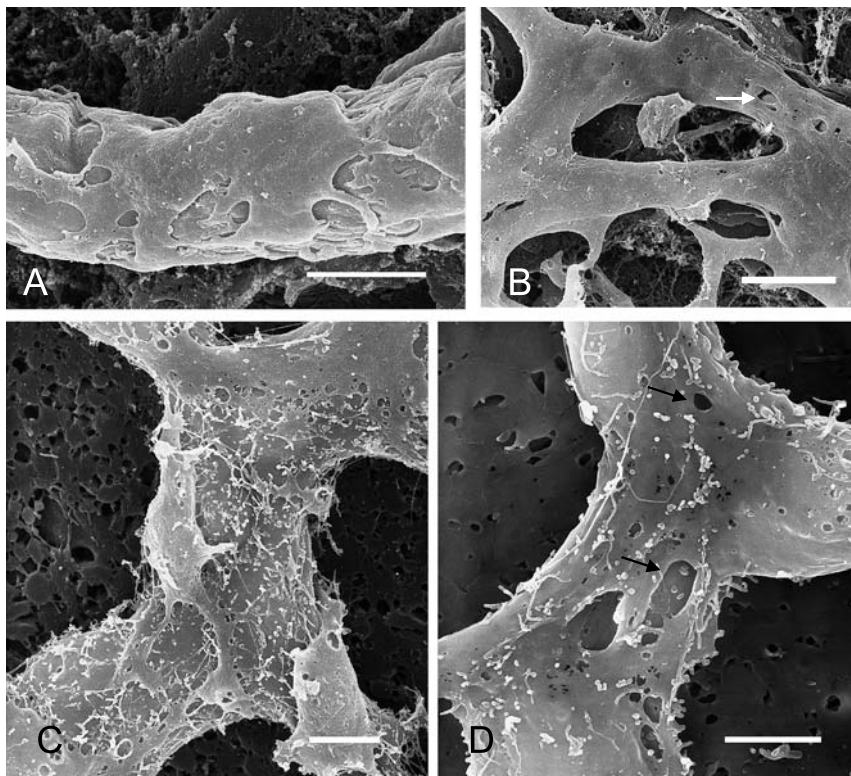


図 8 人為的に構造変化した血管の走査電子顕微鏡像

抗 PDGFR- β 抗体の網膜血管新生への影響 (AB). A: コントロール. B: 抗 PDGFR- β 抗体をマウスに投与すると微小血管網は形成されるが, ペリバスキュラーセルは付着せず孔開き血管となる. WAVE2 KO マウスの脳血管 (CD). C: 胎生約 10 日目の野生型マウスの脳血管. D: 胎生約 10 日目の WAVE2 KO マウスの脳血管. ペリバスキュラーセルがなく, 内皮には所々孔が認められる. 矢印: 内皮の孔. Bar: 5 μ m (A, C, D), 10 μ m (B). A は文献 43 から許可を得て, 転載. C は, Nature Vol. 424, p. 354 Figure 3-e, 24 July 2003, copyright 2003 から Macmillan Publishers Ltd. の許可を得て, 転載.

われた。これは言うまでもなく「学問的に重要で説得力のある写真を撮ること」を意味している。ここに掲げた写真の幾枚かは、幸いにも解剖学や組織学のみならず分子生物学の教科書に掲載され、幾度もの改訂を凌いだものもある。

解剖学分野の研究手法も著しく変貌してきたが、生命を形で理解し、解析するという研究方法は変わっていないと思う。形を捉える研究装置としての走査電子顕微鏡や透過電子顕微鏡は、他に置き換わるものがない以上、利用価値が無くなることは決してないと思われる。電子顕微鏡の利用価値を高めるか否かは、現在の電子顕微鏡研究者自身の双肩にかかっていると云っても過言ではない。

謝 辞

東京大学先端科学技術研究センター 児玉龍彦教授には、血管について多々ご教示頂きました。この拙文を捧げて、衷心より深謝申し上げます。

文 献

- Chambers, R. and Zweifach, B.W.: *Am. J. Anat.*, **75**, 173–205 (1944)
- Rhodin, J.A.G.: *J. Ultrastruct. Res.*, **18**, 181–223 (1967)
- Rhodin, J.A.G.: *J. Ultrastruct. Res.*, **25**, 452–500 (1968)
- Uehara, Y., Komuro, T. and Desaki, J.: Proc. 9th Int. Congr. Electron Microsc., Tronto, Vol. 2, Biology, 464–465 (1978)
- Komuro, T., Desaki, J. and Uehara, Y.: *Cell Tissue Res.*, **227**, 429–437 (1982)
- Evan, A.P., Dail, W.G., Dammrose, D. and Palmer C.: *Anat. Rec.*, **185**, 433–446 (1976)
- Uehara, Y. and Suyama, K.: *J. Electron Microsc.*, **27**, 157–159 (1978)
- Nagato, T., Yoshida, H., Yoshida, A. and Uehara, Y.: *Cell Tissue Res.*, **209**, 1–10 (1980)
- Desaki, J. and Uehara, Y.: *J. Neurocytol.*, **10**, 101–110 (1981)
- 出崎順三, 藤原 隆: 第8回電顕サマースクール実行委員会(編), 電子顕微鏡 基礎技術と応用 1997～ナノ世界への道～, 学祭企画, 東京, 67–71 (1997)
- 藤原 隆: 医学生物学電子顕微鏡技術学会(編), 電子顕微鏡 実践マニュアル, エヌ・ティー・エス, 東京, (印刷予定)
- 上原康生: 電子顕微鏡, **16**, 40–46 (1981)
- 上原康生: 電子顕微鏡, **19**, 95–103 (1984)
- 上原康生, 出崎順三, 藤原 隆: 電子顕微鏡, **19**, 144–149 (1985)
- 上原康生, 藤原 隆, 出崎順三: 生体の科学, **33**, 66–70 (1982)
- Canale, E., Campbell, G.R., Uehara, Y., Fujiwara, T. and Smolich, J.J.: *Cell Tissue Res.*, **232**, 97–110 (1983)
- Fujiwara, T. and Uehara, Y.: *J. Electron Microsc.*, **29**, 397–400 (1980)
- Matsuda, S. and Uehara, Y.: *Cell Tissue Res.*, **235**, 13–18 (1984)
- Shimada, T., Kawazato, H., Yasuda, A., Ono, N. and Sueda, K.: *Anat. Rec. Part A*, **280A**, 940–951 (2004)
- Tachibana, S., Takeuchi, M. and Uehara, Y.: *J. Urology*, **134**, 582–586 (1985)
- Takahashi-Iwanaga, H. and Fujita, T.: *Arch. Histol. Jap.*, **49**, 349–357 (1986)
- Uehara, Y., Fujiwara, T., Nakashiro, S. and Zhou D.S.: in Motta, P.M. (Ed.), *Ultrastructure of Smooth Muscle*, Kluwer Academic Publishers, Boston, Dordrecht, London, 119–136 (1990)
- Ushiki, T. and Ide, C.: *J. Neurocytol.*, **16**, 737–747 (1987)
- Fujiwara, T. and Uehara, Y.: *Amer. J. Anat.*, **170**, 39–54 (1984)
- Anderson, B.G. and Anderson, W.D.: in Tanaka, K. and Fujita, T. (Ed.), *Scanning electron Microscopy in Cell Biology and Medicine*, Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton, 209–216 (1981)
- Baluk, P., Hirata, A., Thurston, G., Fujiwara, T., Neal, C.R., Michel, C.C. and McDonald, D.M.: *Amer. J. Physiol.*, **272**, L155–L170 (1997)
- Zimmermann, K.W.: *Zeitschr. f. d. ges. Anat.*, **68**, 29–109 (1923)
- Wigley, C.: in Standring, S. (Ed.-in-Chief) *Gray's Anatomy 40th ed.*, Churchill Livingstone Elsevier, 127–143 (2008)
- Iijima, T., Hasegawa, K. and Hirose, H.: *Cell Tissue Res.*, **252**, 1–8 (1988)
- Fujiwara, T. and Iijima, T.: *Amer. J. Anat.*, **189**, 253–260 (1990)
- Rhodin, J.A.G.: in Bohr, D.F., Somlyo, A.P. and Sparks, Jr. H.V. (Eds.), *Handbook of Physiology. Section 2: The Cardiovascular System II, Vol II Vascular Smooth Muscle*, American Physiological Society, Bethesda, Maryland, 1–31 (1980)
- Peters, M.W., Canham, P.B. and Finlay, H.M.: *Blood Vessels*, **20**, 221–233 (1983)
- Todd, M.E., Laye, C.G. and Osboene, D.N.: *Circ. Res.*, **53**, 319–331 (1983)
- Fujiwara, T. and Uehara, Y.: *Biomed. Res.*, **3**, 649–658 (1982)
- Uehara, Y., Fujiwara, T. and Kaidoh, T.: in Motta, P.M. (Ed.), *Ultrastructure of Smooth Muscle*, Kluwer Academic Publishers, Boston, Dordrecht, London, 237–251 (1990)
- Uehara, Y. and Fujiwara, T.: in Courtice, F.C., Garlick, D.G. and Perry, M.A. (Eds.), *Progress in Microcirculation Research II*, 405–410 (1984)
- Fay, F.S. and Delise, C.M.: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **70**, 641–645 (1973)
- Warshaw, D.M., McBride, W.J. and Work, S.S.: *Science*, **236**, 1457–1459 (1987)
- Fujiwara, T., Ikeuchi, M. and Uehara, Y.: *Biomed. Res.*, **4**, 225–230 (1983)
- Fujiwara, T. and Uehara, Y.: *Cell Tissue Res.*, **270**, 165–172 (1992)
- Shiraishi, T., Sakaki, S. and Uehara, Y.: *Cell Tissue Res.*, **243**, 329–335 (1986)
- Fujiwara, T., Tenkova, T. and Kondo, M.: *Anat. Rec.*, **254**, 261–268 (1999)
- Uemura, A., Ogawa, M., Hirashima, M., Fujiwara, T., Koyama, S., Takagi, H., Honda, Y., Wiegand, S.J., Yancopoulos, G.D. and Nishikawa, S-I.: *J. Clin. Invest.*, **110**, 1619–1628 (2002)
- Yamazaki, D., Suetsugu, S., Miki, H., Kataoka, Y., Nishikawa, S-I., Fujiwara, T., Yoshida, N. and Takenawa, T.: *Nature*, **424**, 452–456 (2003)