

鶏胚動脈管の微細構造

第一報 動脈管の組織発生

高 橋 元

抄録 孵卵4日から20日までのニワトリ（白色レグホン）の動脈管、大動脈及び肺動脈を光学および電子顕微鏡的に観察し、動脈管の組織発生を検討した。ニワトリの大動脈は生理的に右側大動脈弓であり、左右の動脈管は発生の全期間を通じて存続して肺動脈と大動脈を短絡する。肺動脈から大動脈までの動脈管の走行は極めて長い。その遠位（大動脈側）約半分は発生学的に背側大動脈に由来しており、大動脈や肺動脈幹と同様な弾性型動脈に分化する。これに対し動脈管の近位（肺動脈側）半分は第6鰓弓動脈に由来し、典型的な筋性動脈に分化する。孵卵9日目には動脈管壁の弾性線維層は肺動脈の分岐部直下から急激に減少しており、動脈管近位部の構造は隣接する大血管とは著しく異なる。すでに孵卵14日目（孵化6日前）で大動脈や肺動脈に先んじて動脈管近位部には良く分化した大型の中膜平滑筋細胞が発達しており、動脈管壁の構成要素（内皮細胞と内皮下層から成る内膜、平滑筋細胞を主体とした中膜、線維芽細胞と細胞外基質や線維成分から成る外膜）の形態分化はほぼ完成し、以後孵化時の形態変化が起こるまでその構造に著変はない。動脈管近位部には胚発生の全期間を通じて神経線維や栄養血管は観察されない。

弘前医学 43 : 312—327, 1992

Key words : ductus arteriosus
chick

histogenesis
electron microscopy

FINE STRUCTURE OF THE DUCTUS ARTERIOSUS OF THE CHICK

1. Histogenesis of the Ductus Arteriosus

GEN TAKAHASHI

Abstract Histogenesis of the ducti arteriosi of the chick embryos from 4th to 20th day of incubation was investigated by light and electron microscopy. As early as 14th day of incubation, the proximal half of the ductus arteriosus embryologically derived from the 6th aortic arch has its almost definitive structure of a muscular artery characterized by precocious development of the medial musculature, in contrast to the distal half of the ductus derived from the dorsal aorta, which is a thick-walled artery of the elastic type. The ductal lumen is surrounded by cuboidal or flattened endothelial cells without fenestration. In the subendothelial layer a small number of microfibrils and collagen fibrils are embedded in finely granular or homogeneous ground substance. The tunica media consists of the inner and outer zones without sharp boundary between them, each of which has 3 or 4 layers of smooth muscle cells with various amount of connective tissues among them. Most of the cytoplasm of large, fully differentiated smooth muscle cells of the inner circular zone is occupied by a bundle of myofilament ca 60 Å in diameter. Smooth muscle cells of the outer zone are smaller in size, less differentiated than those of the inner zone, the cytoplasm which is characterized by prominent Golgi-complex and well-developed rough-surfaced endoplasmic reticulum. They secrete the extracellular connective tissue components (collagen fibrils, elastic fibers and microfibrils embedded in the ground substance) in the tunica media before hatching in preparation for the anatomical closure of the duct following the initial functional closure during hatching.

Hiroaki Med. J. 43 : 312—327, 1992

弘前大学医学部解剖学第二講座（主任 加地 隆教授）

平成3年12月5日受付

The Second Department of Anatomy, Hiroaki University School of Medicine (Director : Prof. T. KACHI), Hiroaki, Japan

Received for publication, December 5, 1991

はじめに

BOTALLO 氏動脈管は肺動脈と大動脈との間に介在し、肺循環の未発達な胎生期において右心室からの血流の大部分を体循環系へ導く短絡路としての役割を果たして、出生後は肺呼吸の開始と肺循環の発達に伴って閉鎖し、次第に動脈管索に退化する。哺乳類に於ける出生後の動脈管の閉鎖機構に関しては多くの説が唱えられてきたが、括約筋様の中膜平滑筋の収縮、内膜増殖等の出生前に設定された管壁自体の形態変化が重要視されている。^{1, 3, 4) 5~7)}

哺乳類や鳥類の閉鎖前の動脈管に共通した構造上の特徴は、その中膜平滑筋が良く発達し、所謂「筋性動脈」(muscular artery)であると言う点であり、これは動脈管に連絡する肺動脈や大動脈が弾性型動脈であるのとは全く対照的である。

ニワトリ等の鳥類の動脈管は左右二本存在し、その全経過が著しく長く、栄養血管や神経終末がほとんど観察されずその壁の構築が哺乳類のそれに比して単純であり、従って動脈管の閉鎖と言う現象の基本的機構を解明する上には興味ある好個の実験材料であると思われる。著者は動脈管の閉鎖機構に関する研究の一端として、ニワトリにおける動脈管、大動脈と肺動脈の組織発生を光学顕微鏡的ならびに電子顕微鏡的に詳細に検索した。

孵化時の動脈管の閉鎖過程とその後の変化については別報に報告する。⁸⁾

研究方法

孵卵 4 日目から約 24 時間間隔で孵化直前までの白色レグホンの胚を使用した。光学顕微鏡(以下「光顕」と略す)的観察には 10% 中性ホルマリン、susA 液、Bouin 液により固定し、パラフィン包埋を行い、厚さ約 8 μm の連続切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン(H・E)染色、Mallory-azan 染色、レゾルシン・フクシンおよびアルデヒド・フクシ

ンによる弾性線維染色を施した。また電子顕微鏡(以下「電顕」と略す)用に Epon 包埋した 1 μm 切片を中性トルイジンブルー、メチレンブルー・アズール・II, PAS, アルデヒド・フクシンにより染色し、光顕的に観察した。電顕的観察には Millonig の磷酸緩衝液で pH 7.2~7.4 に緩衝した 6.25% グルタルアルデヒドで浸漬固定あるいは還流固定後にさらに 2 時間固定し、Millonig の 1% OsO_4 溶液で 2 時間、後固定を行った。エタノール系列により脱水後、LuFT⁹⁾の方法に従い Epon 812 に包埋した。Porter-Blum MT-I あるいは MT-II 型超ミクロトームにより厚さ 400~800 \AA の超薄切片を作製し、Millonig の鉛溶液による単染色、あるいは飽和酢酸ウラン水溶液と鉛溶液による二重染色を施し、日立 HU-11 A 特型電子顕微鏡により加速電圧 50 kV あるいは 75 kV で直接倍率 2,000~30,000 倍で撮影した。

所 見

ニワトリの動脈管はおよそ次の 5 段階の過程を経てその固体発生上の全経過を終える。

- 1) 血管(閉鎖循環系)の発生
- 2) 第 6 鰓弓動脈としての動脈管の発生
- 3) 動脈管の発育と完成
- 4) 孵化後の動脈管の閉鎖
- 5) 動脈管索への退化

成書の記載の如く、ニワトリの動脈管は孵卵 4 日目に左右の第 6 鰓弓動脈として発生し、以後の胚発生の全期間を通じて左右ともに存続し、肺動脈と大動脈との短絡路としての役割を果たす。左右の動脈管は肺動脈から分岐した後、右は大動脈に伴行して胸腔を去り腹大動脈の前壁に合流し、左は食道の後外側を下って右動脈管の合流部よりやや末梢側で腹大動脈の前外側壁に合流する。

次に動脈管の発育と完成した管壁の光顕的、電顕的構造を記載する。

I) 動脈管の発育とその組織学的構造

組織学的には、すでに孵卵 9 日目には左右

の動脈管はそれぞれの肺動脈の分岐部から急激にその壁の厚さを減じ、細胞層は減少し、個々の細胞は互いに密に集まり、細胞間層の厚さは減じる。この肺動脈と動脈管の壁構造の違いは、胚発生の経過につれてより明瞭となり、孵卵11日目では動脈管壁全層の厚さは肺動脈の約 1/3 に過ぎない(図1)。この時期では動脈管壁を構成する細胞は円形ないし類円形で未だ平滑筋としての形態をほとんど示していない。孵卵13日目になると肺動脈との壁の厚さの差はますます顕著になるが、動脈管壁の内側半分を構成する細胞は細長となって層状に配列する傾向が見られ、未熟ながらも明らかに平滑筋としての形態をしめしている。孵卵14~15日目になると、中膜細胞の平滑筋としての形態は全く明瞭で、動脈管としての形態分化はほぼ完成し、以後は孵化時の形態変化が起こるまで、わずかな細胞層の増加以外には、管壁の構造に著明な質的变化は起こらない。このほぼ完成した動脈管の大動脈端から肺動脈端までの全長を連続切片によって観察してみると、左右の動脈管はそのほぼ中央より遠位部(大動脈側)では、中膜の全層にわたって弾性線維が良く発達し、細胞層と交互に配列して波状に走り、その構築上大動脈と大差なく典型的な弾性型動脈である(図2, 3)。しかしやがて動脈管のほぼ中央から中膜内層の弾性線維が粗になり始め(図4)、この弾性板の減少は動脈管の近位(肺動脈側)に進むにつれて急激に管壁の全周に波及し、管壁の内側半分には極く繊細な弾性線維が少数、平滑筋細胞の間に散在するのみとなり、その結果、管壁の全層の厚さは遠位部に比して著しく薄くその約 1/4 に過ぎない(図5, 6)。この弾性線維の粗な中膜内層には2~4層の大型の平滑筋細胞が輪状に配列し(図6, 7)、明らかに典型的な筋性動脈としての構造を有している。この特徴的な構造は、左右とも肺動脈からの分岐部直下から始まり、遠位に対してはほぼ中央の短い移行部を境として、動脈管の近位約半分に限

局している。次報に示す如く、筋性動脈であるこの近位半分は孵化後最も早期に内腔の狭細と完全閉鎖を起こす部分であるのに対して遠位約半分は孵化後数日でもなお内腔の完全閉鎖が起こらず大動脈側に対して漏斗状に開存している。未完成な大動脈と肺動脈の各部分が成熟した弾性型動脈としての構造を有するに至る過程を連続切片法により追求してみると、大動脈のいわば「弾性型動脈化」、即ち中膜における弾性線維の増加は、大動脈の心臓側から開始して次第に末梢に波及し、動脈管の開口部に達すると、さらに末梢側に進行すると同時に、左右の動脈管の大動脈への開口部から逆行して、動脈管のほぼ中央の管壁にまで波及するがこれより近位(肺動脈側)には達しない。一方第6鰓弓動脈の「弾性型動脈化」も心臓側から開始して次第に末梢側に進行するが、動脈管と肺動脈の分岐部ではそのまま肺動脈に波及するが動脈管には波及しない。その結果、左右の動脈管の遠位半分は大動脈と同様な弾性型動脈としての構造を有するようになるが(図2, 3)、近位半分に限って弾性線維の発達は貧弱で筋性動脈としての構造を有するようになる(図5~7)。

II) 閉鎖前の動脈管の微細構造

鶏胚の大動脈の微細構造に関してはすでに若干の報告があり、また動脈管の遠位¹⁾半分の構造は大動脈のそれとほぼ同様であるから、本論文では孵卵14日から孵化直前までの近位半分の動脈管に特徴的な構造についてのみ記載することとする。

近位半分の動脈管壁は他の大血管と同様に内膜、中膜および外膜から構成されている(図7)。

1) 内膜(Tunica intima)

内膜は一層の内皮細胞と内弾性板を含む内皮下腔から成る。内皮細胞はその核周囲部の高さが2~4 μm の比較的小型の細胞で、核周囲部以外は比較的扁平であるが(図8, 9)、最も薄い部分でも約0.2 μm 以上の厚さを有し、有窓性毛細血管で見られる様な小孔

(fenestration) は存在せず、動脈管の内面を完全に連続的に被っている。核は光学顕微鏡的には核膜の深い切れ込みにより凹凸不整な輪郭を呈している (図 8, 9)。内側および外側核膜は核孔の部分で互いに反転して連続し、比較的拡大傾向のある核槽を形成する。外側核膜の細胞質面にはリボゾームが付着し、しばしば外側核膜が細胞質内に突出し粗面小胞体と連続し、その内腔内に電子密度の低い物質を入れる (図 9, 10)。径約 500 Å の核孔は pore membrane (diaphragm) により閉じられており、これにより核質と細胞質は画然と区別される。細胞内小器官としては、小胞状ないし小管状の粗面小胞体が比較的良く発達し、時に層状に配列する。ゴルジ装置の発達は悪く、ミトコンドリアは小型で少数散在するのみである。一層の限界膜で囲まれた径 500~1,000 Å 大の電子密度の高い顆粒が散見されるが、しばしばこの近傍に電子密度の高い基質を有する多胞体が観察される。内皮細胞はその管腔側表面から少数の微絨毛様の細胞質突起を出し (図 8)、飲小胞は内皮細胞の管腔側のみならず、基底側および外側の形質膜にも観察される (図 8)。内皮細胞間の接触面では形質膜は 100~200 Å の間隔をへだててほぼ平行に走るが、密着結合や細胞間結合などの junctional complex の形成は著明ではない。内皮細胞の基底側表面から小さな舌状突起が内皮下層に向かって突出し、ところどころで平滑筋細胞に接する (図 9)。内皮細胞には遊離のリボゾームが散在しているが、グリコーゲン顆粒はほとんど存在しない。細胞質内には、径約 60 Å のマイクロフィラメントが束状をなして不規則に走るが (図 10)、ときに基底部形質膜に集中し、half desmosome 様構造を形成する。内皮細胞直下の基底膜構造は明瞭ではなく、内皮細胞と最内層の平滑筋細胞との間には巾約 0.3 μm の内皮下腔 (subendothelial layer) が介在しており、このなかには波状をなして屈曲した弾性線維の断面や中等度の電子密度を有する細顆

粒状ないし無定形の基質が含まれている (図 8, 9)。弾性線維は、ウランと鉛に染まらず電子密度の低い central amorphous region (elastin) と、ウランと鉛の両者に濃染し中心部の電子密度が低く小管状構造を呈する径約 100 Å の peripheral fibril (microfibril) から構成されておりその微細構造は外膜の弾性線維のそれと同様である。

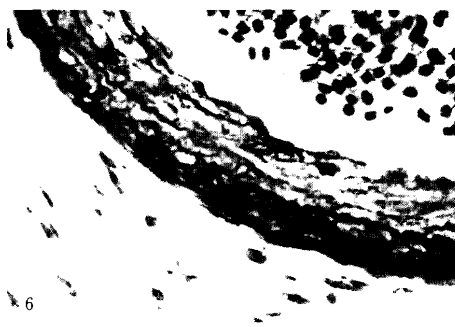
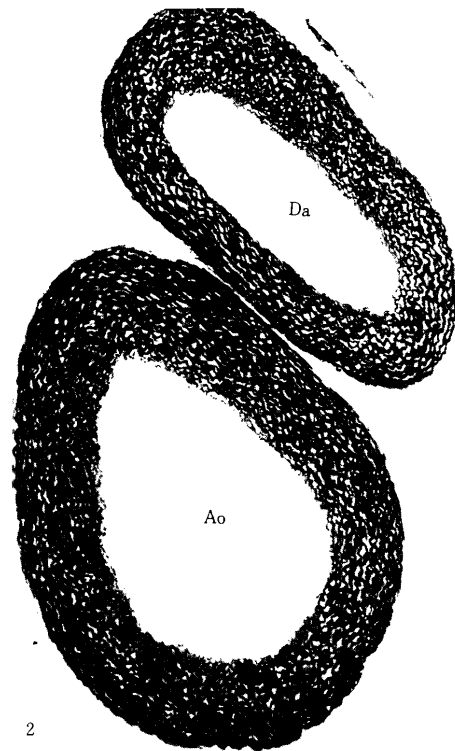
以上の内膜の構造は孵化時の中膜平滑筋の収縮によって内皮細胞が受動的に寄せ集められるまで変化せず、内皮細胞の増殖や内皮下結合組織の肥厚あるいはムコイド物質の蓄積などはみられない。

2) 中膜 (Tunica media)

中膜はそれぞれ 3~4 層の平滑筋細胞から成る内外二層の細胞層と細胞間結合組織層から構成されている。

中膜内層の平滑筋細胞は光学顕微鏡的観察からも明らかな様に (図 7)、良く分化した大型の平滑筋細胞としての特徴を有している。すなわち大型の長円形の核には平滑筋に特徴的な深い切れ込みがあり、このため超薄切片標本では分葉状を呈することもある (図 9)。主として核周囲の細胞質には小さいゴルジ装置、少数の小型のミトコンドリアが観察され、また粗面小胞体の発達も悪い。平滑筋細胞の核周囲部や大きな細胞質突起の大部分を占める筋細糸は直径 60~80 Å で、いわゆる thin filament のみから成り、thick filament はほとんど観察されない。筋細糸は互いに平行に配列して密に集束し、細胞の長軸におよそ平行に走る (図 11)。所々において筋細糸が特に集合し、筋細糸間物質の電子密度が増加していわゆる dense body (fusiform density) を形成し、また形質膜の内側にも密に集合して電子密度を増し attachment plaque を形成する (図 11, 12)。

平滑筋細胞のグリコーゲン顆粒は直径 300~400 Å の鉛に濃染した個々一つ一つの細顆粒 (β-particle glycogen) として観察され、リボゾームとは容易に区別される。この



- 図 1 孵卵11日目の左肺動脈 (Pm) と動脈管 (Da) の分岐部。動脈管は肺動脈の分岐部から急激にその壁の厚さを減じ、肺動脈の約 1/3 に過ぎない。迷走神経と反回神経が動脈管と肺動脈の分岐部に密接して走行する。Rln: 反回神経, Vn: 迷走神経, Br: 左気管支, H・E 染色×100。
- 図 2 孵卵15日目の右動脈管の遠位 (大動脈側) 約 1/4 と大動脈の横断面像。動脈管 (Da) の壁構造は大動脈 (Ao) のそれと大差なく弾性型動脈である。レゾルシン・フクシン染色×100。
- 図 3 孵卵15日目の左動脈管の遠位約 1/4 の横断面。動脈管の壁構造は大動脈のそれと同じく弾性型動脈である。レゾルシン・フクシン染色×100。
- 図 4 孵卵15日目の左動脈管のほぼ中央の横断面像。管壁の一部が薄くなり、弾性板が粗になり始める。レゾルシン・フクシン染色×100。
- 図 5 孵卵15日目の左動脈管の近位 (肺動脈側) 約 1/4 の横断面。管壁の厚さは遠位部の約 1/4 に過ぎず、その中膜内層には弾性線維が乏しい。レゾルシン・フクシン染色×100。
- 図 6 図 5 の強拡大。内弾性板は薄く、中膜内層には極めて繊細な弾性線維がわずかに認められるのみで筋性動脈である。レゾルシン・フクシン染色×500。



図 7 孵卵18日目の左動脈管の近位約 1/6 の横断面。中膜内層には良く発達した大型の平滑筋細胞、中膜外層には小型の平滑筋細胞が層状に配列し外膜には未分化間葉性細胞が散在している。Epon 包埋、中性トルイジンブルー染色×1,000。

グリコーゲン顆粒は細胞質全体にかなり豊富に散在しており、また小さな細胞質突起内にも観察される (図 8)。最内層の平滑筋細胞に

は、前述の如く、内皮細胞からの舌状突起が接する一方、平滑筋細胞も小さな舌状突起を内皮下腔に出し、所々において内皮細胞の基底部に接するが、内皮細胞と平滑筋細胞の間には常に約 100 Å 以上の細胞間隙があり、junctional complex の如き特殊な形質膜の分化は見られない (図 8, 9)。

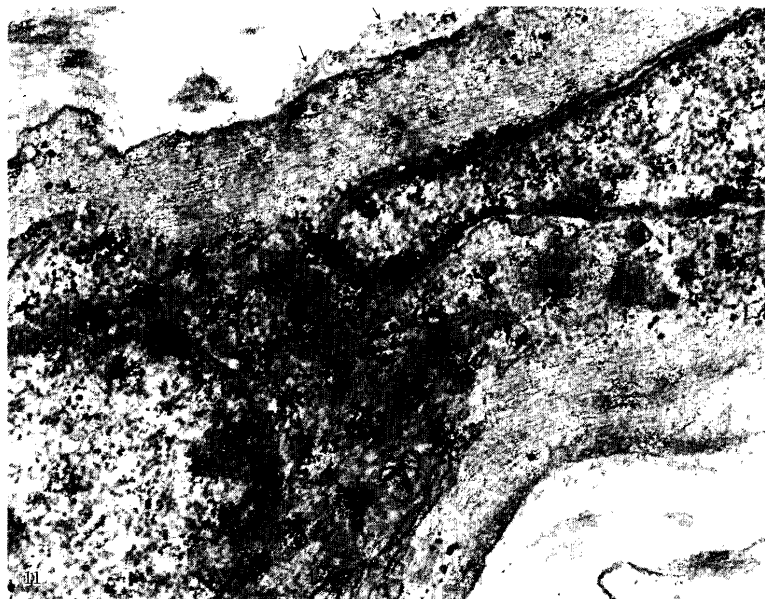
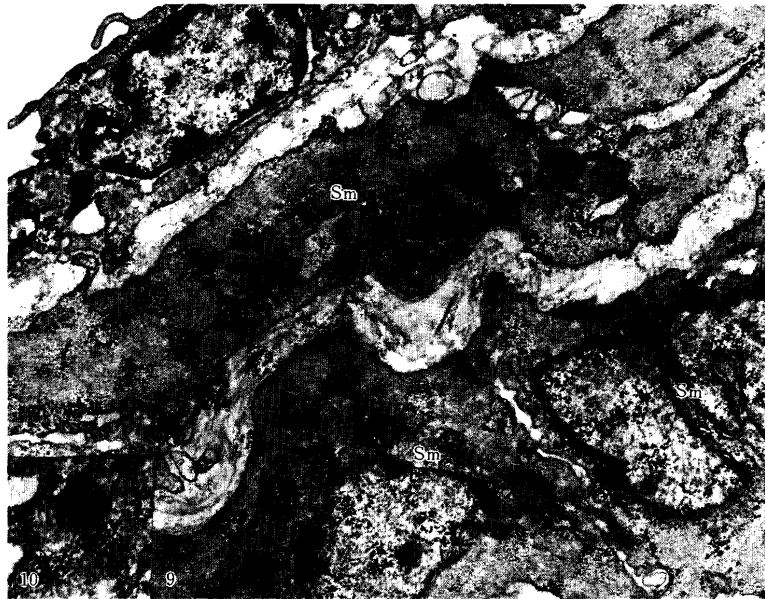
平滑筋細胞の基底膜は極めて薄く、不完全であって、しばしば弾性線維の microfibril に類似した細線維が平滑筋細胞の表面に密接する (図 11)。同一層の平滑筋細胞は、end-to-end にも、また side-by-side にも接する。

平滑筋細胞は互いに小突起をもって密に接触し、ときに上皮細胞における intermediate junction 様構造を形成するが (図 13)、他の平滑筋細胞で見出された細胞結合構造は明瞭でない。平滑筋細胞表面の飲小胞はごく少数であり、被覆小胞も著明でない。

中膜外層の平滑筋細胞は、一般に小型で筋細糸に乏しく、平滑筋細胞としては未熟な形態を示しているが (図 14)、この中膜外層の平滑筋細胞のなかには、発達した細胞内小器官を有する特異な細胞が混在している。図 15 に示す細胞は、豊富な粗面小胞体、ゴルジ装置、ミトコンドリアを有し、線維芽細胞に類似した形態を示す一方、細胞辺縁部には少量ながら筋細糸が発達し、dense body や attachment plaque の形成もみられ、明らかに平滑



図 8 図7と同じ箇所電顕像(孵卵18日目)。内皮細胞(End)の管腔側から少数の小細胞質突起が出る。内皮細胞の核槽が拡大し、外側核膜が粗面小胞体と連絡している(小矢印)。内皮細胞の基底側から舌状の細胞質突起(大矢印)が内皮下腔を貫いて平滑筋細胞(Sm)に接する。この内皮細胞の突起間にはグリコゲン顆粒を含んだ平滑筋細胞の小突起(x)が介入している。内皮下腔に内弾性板の不連続的な断面(EI)が見られる。ウラン、鉛二重染色×21,000。



- 図 9 図 7 と同じ箇所電顕像 (孵卵 18 日目)。大型の平滑筋細胞 (Sm) が層状に配列する。平滑筋細胞質には比較的多数のグリコーゲン顆粒が散在している。ウラン、鉛二重染色 $\times 17,000$ 。
- 図 10 図 9 の内皮細胞の高倍率像。電子密な細顆粒と、マイクロフィラメントの横断面が見られる。 $\times 59,000$ 。
- 図 11 図 7 と同じ箇所の良く分化した平滑筋細胞。細胞質内には径 $60\sim 80\text{ \AA}$ の thin filament から成る筋細糸が豊富であるが thick filament は明瞭ではない。平滑筋細胞の基底膜は薄く、弾性線維の peripheral fibril 様の微細線維が形質膜に密着している (矢印)。ウラン、鉛二重染色 $\times 44,000$ 。

筋細胞としての特徴も有している。中膜外層の平滑筋細胞には、時に有糸分裂像が観察されるが、中膜内層のすでに平滑筋としての分化を終えた細胞には有糸分裂像はほとんど観察されない。

中膜の最外層（中膜と外膜の境界部）には、筋細糸を欠き、核周囲部の大きなゴルジ装置、比較的多数のミトコンドリア、および細胞質全体に層状に配列した粗面小胞体を有する大型の細胞が散在している（図16）。これらの細胞は、約 150 Å の間隔をへだてた接触面を複雑に入り込ませ互いに密接して平滑筋同様な細胞配列をとり、この点通常の線維芽細胞とは異なっている。

中膜の細胞間結合組織層は、弾性線維、膠原線維、microfibril および無定形の基質から成るが、外層ほどその厚さを増し、外膜の結合組織に移行する。中膜内層の弾性線維は、peripheral fibril が著明で central amorphous region の占める割合は比較的小さく（図11, 12, 14）、弾性線維全体としてはごく繊細であるが、外層に行くにつれて central amorphous region が増加し（図15, 16）、弾性線維全体としては太く、平面的な弾性板が形成される。

3) 外膜 (Tunica adventitia)

外膜の線維性結合組織の中には、細胞内小器官に乏しい小型の未分化間葉性細胞から、よく発達した粗面小胞体を有する線維芽細胞に至るまでの各種の成熟過程にある細胞が散在している。線維芽細胞への分化を示す間葉性細胞では、ときにリボゾームの付着した外側核膜が細胞質内に深く突出、延長し、電子密度の低い物質を入れた大きな槽を形成しており、明らかに粗面小胞体との連続を示している（図17）。これらの線維芽細胞は、中膜外層の粗面小胞体の発達した平滑筋細胞や線維芽細胞様細胞と共に増殖し、膠原線維、弾性線維および細胞間基質を分泌する（図18, 19）。

第6鰓弓神経の迷走神経とその分枝の反回

神経が動脈管の肺動脈からの分岐部に密着して走向するが（図1）、近位半分の動脈管壁内には神経線維束や神経終末の分布は観察されず、また栄養血管も観察されない。

考 察

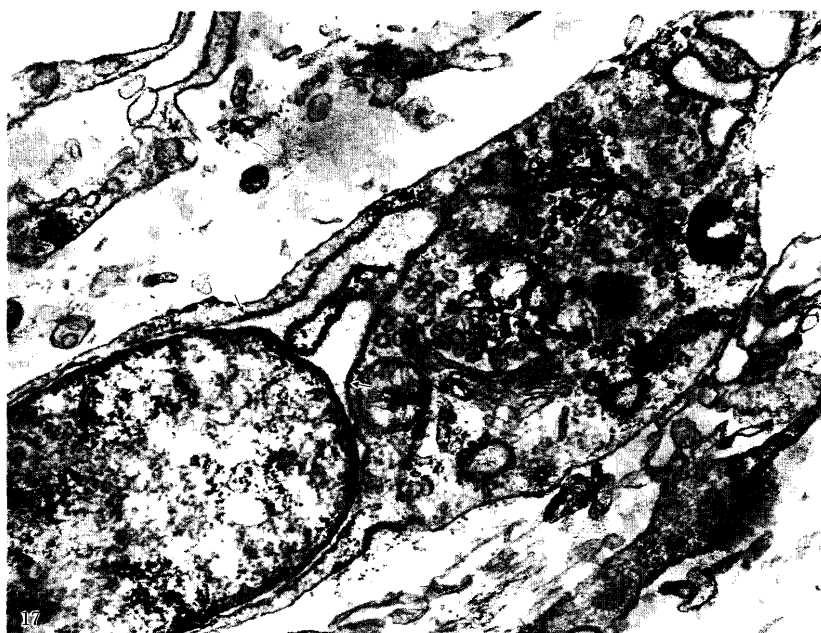
動脈管開存症のみならず、大血管完全転移症や大動脈離断症などのいわゆる“ductus dependent”な大血管や心臓の奇形においても出生後に動脈管が正常に閉鎖するか、あるいは開存するかと言うことが血行動態上重要な意義を有することは勿論であり、従って出生後に動脈管が閉鎖する機構に関して多くの研究が報告されてきた。

哺乳類や鳥類の動脈管壁の構造上の特徴はその中膜平滑筋が良く発達し、所謂「筋性動脈」であるという点であり、これは動脈管に連続する大動脈や肺動脈が「弾性型動脈」であるのとは全く対照的である。

一般に、動脈管の閉鎖現象は出生後早期に起こる「機能的閉鎖」“functional closure”とこれに引き続いて起こる「解剖学的閉鎖」“anatomical closure”の2相から成るとされており、^{2, 12)}動脈管が「筋性動脈」であることからその中膜平滑筋細胞が管腔閉鎖、特にその“functional closure”において重要な役割を果たすであろうと考えられるようになった。この動脈管の平滑筋に対する最も有効な刺激が酸素分圧の上昇であることは、幾多の *in vivo* および *in vitro* の実験で示されている。¹³⁾ また出生前には動脈管壁の緊張性は prostaglandin E₂, や prostaglandin I₂ により調節されており、¹⁴⁾それらの阻害剤（indomethacin や aspirin など）が動脈管の収縮作用を有していることが明らかにされており、¹⁵⁾動脈管の中膜平滑筋細胞は大動脈や肺動脈のそれとは異なる特異な機能的性質を有している。哺乳類の動脈管は筋性動脈であると言うことの他に、臍動脈や臍静脈ほどではないにしてもかなり多量の mucoid 物質が存在すること、閉鎖に際して内膜増殖が起こること



図 16 図 7 と同じ箇所の中膜最外層。これらの細胞は筋細糸を欠き、層状に良く発達した粗面小胞体、大きなゴルジ装置を有し一見線維芽細胞様であるが、互いに広い接触面をもって密接し、平滑筋細胞様に層状に配列している。ウラン、鉛二重染色×27,000。



- 図 17 図 7 と同じ箇所の外膜に見られた未分化間葉性細胞，外側核膜から粗面小胞体が発達しつつある。(矢印) ウラン，鉛二重染色×26,000.
- 図 18 図 7 と同じ箇所を外膜の結合組織。弾性線維 (EI) は central amorphous region と peripheral fibril から成る。col: 膠原線維。ウラン，鉛二重染色×28,000.
- 図 19 図18の高倍率像，弾性線維の peripheral fibril は径約 100 Å で中心部の電子密度が低く中空性管状構造を呈している。ウラン，鉛二重染色×100,000.

と、また神経終末や栄養血管が分布していることなどのために、その閉鎖過程には中膜平滑筋のみならず上記の因子も関与し、かなり複雑な機構を有するであろうと考えられる。これに反し、ニワトリの動脈管は左右 2 本存在し、その走向が著しく長く、孵化後最も早期に狭窄を来す近位（肺動脈側）動脈管は壁の薄い筋性動脈で、比較的単純な構造を有しているので動脈管の閉鎖機構の研究のためには好個の実験材料である。

次に、ニワトリの動脈管の閉鎖過程において最も重要な役割を果たす近位半分の構造に関する所見について若干の考察を加える。

1) 中膜内層平滑筋について

動脈管の近位部は、孵卵 9 日目でこれと連続する遠位部や肺動脈とは構造を異にしており、既に孵卵 14~15 日目には、大動脈や肺動脈に先んじてほぼ完成した壁構造、すなわち中膜平滑筋の良く発達した筋性動脈としての構造を有している。ニワトリの動脈管を最も特徴づけるこの良く発達した中膜平滑筋細胞は大型で、その細胞質の大部分は筋細糸によって占められ、その他の細胞内小器官には乏しい。次報に示す如く、この中膜平滑筋細胞が孵化時の動脈管の機能的閉鎖に際し、著明な形態変化（収縮）を示す。

2) 中膜外層の平滑筋について

中膜外層の平滑筋細胞は筋細糸に乏しく平滑筋としては未熟な形態を示している反面、良く発達した粗面小胞体やゴルジ装置、多数のミトコンドリアを有している。これらの未熟な平滑筋細胞は、平滑筋としての収縮を有する一方、外膜の間葉性細胞と同様に、細胞間の結合組織線維や基質を合成する能力を兼ね備えた筋線維芽細胞（myofibroblast）であり、動脈硬化巢の平滑筋細胞やエストロゲンで刺激された子宮筋層の平滑筋細胞¹⁷⁾と同様な多能性間葉細胞であると考えられる。

3) 弾性線維の微細構造について

弾性線維の電顕的微細構造については現在なおその構造の保存や電子染色に満足すべき

方法が確立されておらず不明の点が多いが、一般に弾性線維はウランと鉛に濃染する中空性管状の径 100 Å の peripheral fibril と、燐タングステン酸に濃染する central amorphous region から構成されている¹⁸⁾。

光顕的にも中膜外層や外膜の弾性線維は、動脈管の遠位半分や大動脈のそれと同様に太く、弾性板を形成しているが、中膜内層には極めて繊細な弾性線維がわずかに存在するにすぎない。電顕的には中膜内層の弾性線維は、peripheral fibril が小さく相対的に central amorphous region が著明であり、中膜外層や外膜の弾性線維は、それが太い程 central amorphous region の占める割合が大きく peripheral fibril は相対的に少ない（図 16, 17）。従って弾性線維は主として central amorphous region の増加によってその太さを増すものと考えられる¹⁸⁾。

4) 動脈管の発生学的起源

ニワトリの動脈管の遠位（大動脈側）半分は大動脈とほぼ同様な「弾性型動脈」であり次報で示す如く、孵化後の動脈管閉鎖においても近位部の閉鎖に続発して二次的に閉鎖するのみで、孵化後数日でもなおその管腔⁷⁾は漏斗状に開存して、大動脈に開口している。

分枝もなく血流状態もほぼ同じと考えられる連続した一本の動脈である動脈管がその近位部と遠位部で構造的にも機能的にも著しく態度を異にすると言う一見奇異な事実⁵⁾は、動脈管の遠位部が発生学的には本来背側大動脈に由来しているとする HUGHES らの説を考慮しなければ容易には説明し難いと思われるし、括約筋様の中膜平滑筋が第 6 鰓弓動脈に由来する近位部のみに発達し背側大動脈に由来する遠位部には発達しないと言う現象は、「大血管の構造は主として遺伝的に決定され、末梢血管の壁構造は主として局所の血流状態に依存する」とする BENNINGHOFF らの古典的な見解¹⁹⁾にも合致している。さらにすべての鰓弓動脈の中膜平滑筋細胞や大動脈肺動脈中隔の間葉性細胞は、菱脳領域の神経堤細

胞に由来すると言う最近の知見²⁰⁾は動脈管の組織発生を考察する上に極めて興味ある事実である。

ま と め

ニワトリの左右の動脈管の近位（肺動脈側）半分は第6鰓弓動脈から発生し、この近位部の壁構造は隣接する遠位部動脈管、肺動脈幹や大動脈のそれとは発生初期から著しく異なり、弾性線維の少ない筋性動脈に分化する。近位部動脈管の中膜内層には筋細糸束が多く他の細胞内小器官の少ない大型の平滑筋細胞が既に孵化前約6日から良く発達しており、孵化時に最初に起こる機能的管腔閉鎖（functional closure）のための構造が準備される。孵化が近づくにつれて中膜外層の平滑筋細胞（筋線維芽細胞）や外膜の間葉性細胞にも粗面小胞体などの細胞内小器官が発達し、孵化後の機能的閉鎖に引き続いて起こる解剖学的閉鎖（anatomical closure）のための構造（細胞外結合組織線維や基質）が準備される。

謝 辞

本研究に関してその課題を与えられ御指導を賜りました河西 達夫名誉教授（東北女子短期大学教授、弘前大学医学部解剖学第二講座前教授）に深謝致します。本研究の一部の要旨は日本解剖学会第76回総会（東京）で発表した。

文 献

- 1) SWENSON, A. : Beitrag zur Kenntnis von dem histologischen Bau und dem postembryonalen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli. *Z. Mikr.-anat. Forsch.*, **46** : 275-298, 1939.
- 2) SCIACCA, A. and CONDORELLI, M. : Involution of the Ductus Arteriosus ; A Morphological and Experimental Study with a Critical Review of the Literature. S. Karger, Basel and New York, 1960.
- 3) KENNEDY, J. A. and CLARK, S. L. : Observations on the ductus arteriosus of the guinea pig in relation to its method of closure. *Anat.*

Rec., **79** : 349-371, 1941.

- 4) DE REEDER, E. G., POELMANN, R. E., VAN MUNSTEREN, J. C. *et al.* : Ultrastructural and immunohistochemical changes of the extracellular matrix during intimal cushion formation in the ductus arteriosus of the dog. *Atherosclerosis*, **79** : 29-40, 1989.
- 5) HUGHES, A. F. W. : The histogenesis of the arteies of the chick embryo. *J. Anat.*, **77** : 266-287, 1942.
- 6) HARMS, D. : Uber den Bau und Verschluss des ductus arteriosus Botalli des Rindes. *Z. Zellforsch.*, **72** : 344-363, 1966.
- 7) HARMS, D. : Uber den Verschluss der Ductus arteriosi von Gallus domesticus. *Z. Zellforsch.*, **81** : 433-444, 1967.
- 8) 高橋 元 : 鶏胚動脈管の微細構造. 第二報 動脈管の閉鎖, 弘前医学, **44** : 1992, 掲載予定.
- 9) LUFT, J. H. : Improvements in epoxy resin embedding method. *J. Biophysic. Biochem. Cytol.*, **9** : 409-414, 1961.
- 10) HAMILTON, H. L. : Lillie's Development of the Chick : an Introduction to Embryology, 3rd ed., Holt, Rinehart and Winston, New York, 1965.
- 11) KARRER, H. E. : Electron microscope study of developing chick embryo aorta. *J. Ultrastruct. Res.*, **4** : 420-454, 1960.
- 12) CONDORELLI, S. and UNGAI, C. : The period of functional closure of the foramen ovale and the ductus Botalli in the human newborn. *Cardiologia*, **36** : 274-287, 1960.
- 13) KOVALCIK, V. : The response of the isolated ductus arteriosus to oxygen and anoxia. *J. Physiol.*, **169** : 185-197, 1963.
- 14) FRIEDMAN, W. F., PRINTZ, M. P., SKIDGEL, R. A. *et al.* : Prostaglandin and the ductus arteriosus. *Adv. Prostaglandin Thromboxane and Leukotrien Res.*, **10** : 277-302, 1982.
- 15) HEYMANN, M. A., RUDOLPH, A. M. and SILVERMAN, N. H. : Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N. Engl. J. Med.*, **295** : 530-533, 1976.
- 16) SILVA, D. G. and IKEDA, M. : Ultrastructural and acetylcholinesterase studies on the innervation of the ductus arteriosus, pulmonary trunk and aorta of the fetal lamb. *J. Ultrastruct. Res.*, **34** : 358-374, 1971.

- 17) WISSLER, R. W. : The arterial medial cell, smooth muscle or multifunctional mesenchymal cell ? *Circulation*, **36** : 1-4, 1967.
- 18) RUSSEL, R. and BORNSTEIN, P. : The elastic fiber. I. The separation and partial characterization of its macromolecular components. *J. Cell. Biol.*, **40** : 366-381, 1969.
- 19) BENNINGHOFF, A. and GOERTTLER, K. : Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Siebente Auflage, Zweiter Band, 479, Urban und Schwarzenberg, Munchen-Berlin, 1964.
- 20) LE LIEVRE, C. S. and DOURARIN, N. M. : Mesenchymal derivatives of the neural crest ; analysis of chimaeric quail and chick embryos. *J. Embryol. Exp. Morphol.*, **34** : 125-154, 1975.