ヒト歯髄神経の加齢変化

郡 司 位 秀 郡 司 恵 子 星 野 正 明
竹 内 亀 一 小 林 茂 夫

新潟大学歯学部口腔解剖学第2講座（主任：小林茂夫教授）

〔受付：昭和58年3月17日〕

Morphological change of pulpal nerves with advancing years

Takahide Gunji, Keiko Gunji, Masaaki Hoshino

Kiichi Takeuchi, Shigeo Kobayashi

*Department of Oral Anatomy, Niigata University School of Dentistry,
5274, Gakkocho-dori 2-Bancho, Niigata 951*

(Director: Prof. Shigeo Kobayashi)

[Accepted for publication: March 17, 1983]

Key words: pulpal nerves / dentin sensitivity / tooth innervation / mechanoreceptive complex / sensory free nerve ending

Abstract: In order to elucidate morphological change of pulpal nerves with the advance of age, the distribution, organization and ultrastructure of pulpal nerves in the intact permanent teeth extracted from human 8 to 60 years of age were neurohistologically investigated.

The increase of distribution density of nerves in the pulp core, subodontoblastic nerve plexus and pulpodentinal border zone and the irregularity of pattern of coursing predentinal nerve fibers were indicated as the change of pulpal nerves with advancing years. Whereas, the following findings were not changed with advancing years: that all sensory nerve fibers terminate as a free nerve ending, that nerve fibers in the pulpodentinal border zone are classified into four types (I-IV type), that the ending of nerve fibers distributed in the predentin and innermost layer of dentin selectively contacts with odontoblast processes, and forms a special organization or "mechanoreceptive complex" for the reception of dentin sensitivity, that the external boundary of dentinal innervation is less than 100 μ m behind the odontoblast-predentinal border.

Especially the increase of distribution density of pulpal nerves was remarkable till 20-30 years old, this would suggest that the development of pulpal nerves which was initiated at the early stage of tooth germ has continued till such a period. The increase of nerve fibers in the pulpodentinal border zone, which would play a leading part in the reception of dentin sensitivity, supposes that the susceptibility of dentin sensitivity might be also changed with the advance of age.

緒 言

歯科医学における重要な研究課題の一つである歯痛の受容メカニズム解明を目的として、歯髄神経に関する研究はヒトあるいは各種実験動物の歯

牙を用いて形態学的及び生理学的に古くから行なわれてきている。しかしながらそれら多くの研究にもかかわらず、歯髄という組織が象牙質、エナメル質といった硬組織によって取り囲まれているという他の組織にない構造的特殊性を有しているが故に未だに多くの未解決の問題を残してきた。

ところが近年この研究分野に電子顕微鏡的研究法¹⁻⁹⁾、組織化学的研究法¹⁰⁻¹³⁾が導入され、更にそれらと歯牙組織の固定法の改良^{14,15)}とが相俟って歯髄神経に関する形態学的研究は急速に進みつつある。

中でも最近行なわれた歯髄神経が単に歯髄内のみならず象牙前質あるいは象牙質の内層にまで進入しているという電子顕微鏡的証明^{1-9,16-19)}、下歯槽神経切断による神経線維変性実験より得られた歯髄神経の多くの線維、特に象牙前質や象牙質内層に分布する神経線維のほとんどが知覚性のものであるという証明^{20,21)}、そしてそれらの歯髄神経の知覚性線維はその末端において他の細胞とシナプスを形成することなく自由神経終末として終っていることの証明^{16-19,22)}等は、歯髄神経研究において特筆すべき成果であると言える。

今回著者らはこれら従来報告を踏まえ、近年歯髄神経に関して多くの研究がなされてきたにもかかわらず、未だ全く解明の手が加えられていないヒト歯髄神経の加齢に伴う形態的变化について検索し若干の知見を得たので報告する。そして更にその検索結果に基づいて歯痛特に歯科臨床上しばしば経験する象牙質知覚の受容メカニズム及びその加齢的变化についても考察する。

材料及び実験方法

今研究に用いた歯牙は8歳から60歳までのヒトから抜去された健全永久歯である。

1. 光線顕微鏡的検索法

抜去後、歯牙を直ちに10%ホルマリンあるいはブアン液に浸漬し1週間以上固定した。水洗、エタノール脱水後通法に従いパラフィン包埋し10~20 μ mの厚さの連続切片を作製、脱パラフィンの後Ungewitter²³⁾の尿素鍍銀法により神経線維染色を施し検鏡した。

2. 透過型電子顕微鏡的検索法

抜去後歯牙を直ちに2%ホルムアルデヒド・2.5%グルタルアルデヒドを含む0.1Mリン酸緩衝液(pH 7.2)中に浸漬し、24時間固定した。7% sucroseを含む同緩衝液により24時間洗浄した後、一部は5% EDTAで脱灰、他は未脱灰のままオスミウム後固定、アセトン脱水しSpurr resinに

包埋した。包埋した試料より80~120nmの厚さの超薄切片を作製し、ウラン・鉛二重染色あるいは鉛のみの単染色を施した後、Hitachi・HU-11DS透過型電子顕微鏡により観察した。

結 果

本研究では8歳から60歳までの各種年齢層のヒトから得られた永久歯について検索を加えたが、記載の都合上、その中でも8~12歳までの歯牙、20~30歳までの歯牙、45歳以上の歯牙の3歯牙群を抽出し、それぞれ若年歯、成年歯、老年歯と呼び、それらの所見を比較検討しつつ歯髄神経の加齢変化について述べる。

(1) 内側部歯髄の神経

Torneck²⁴⁾は細胞稠密層より内側部の歯髄、すなわち歯髄の典型的組織構造を有し歯髄の大部分を占める領域をpulp coreと名付け、その外側の細胞稠密層、細胞稀薄層、象牙芽細胞層から成る辺縁部歯髄marginal pulpと区別しているが、このpulp coreには適当な日本語名がないので、仮にこれを内側部歯髄と呼び、この領域における歯髄神経の加齢的变化から記載する。

歯髄神経は、軸索直径8 μ m以下の多数の有髓神経線維と少数の無髓有鞘神経線維からなる神経束として、血管と共に根尖孔より根部歯髄に進入する(Fig. 1, 2)。根部歯髄を上行した歯髄神経は冠部歯髄に到ると、そこで無数の分岐を行ない、主に数本から数十本の神経線維からなる多数の神経小束となり、血管に伴行し、あるいは単独で走行しつつ冠部歯髄にくまなく分布する(Fig. 3, 4, 5)。またこの歯髄における神経分布密度は、歯髄とよく比較される真皮のような他の線維性結合組織のものより明らかに高い。

内側部歯髄で認められた最も大きな歯髄神経の加齢的变化は、神経線維の分布密度の増加である。すなわち、その神経線維分布密度は若年歯、成年歯、老年歯群のものを比較すると確かに加齢に伴って増加しており、特に若年歯歯髄と成年歯歯髄との間にはその分布密度に明らかな差が認められた(Fig. 3, 4)。また若年歯群においては、同一歯牙群内でも、例えば8歳児の萌出したての歯根未完成小臼歯歯髄と12歳児から得られた歯牙概形が

ほぼ完成した小臼歯歯髄を比較観察してみると、わずかながらも年長児歯髄により高い神経分布密度を認めることができ、若年歯群では同一歯牙群内のわずかな幅の加齢によっても歯髄神経分布密度の増加が起っていることが示唆された。しかしながら成年歯群や老年歯群では、同一歯牙群内でのこのような神経分布密度の増加を確認するには到らなかった。

微細構造学的には、内側部歯髄に分布する神経線維は主に直径 $7\mu\text{m}$ 以下の軸索を有する神経線維であり、根尖孔部でみられた神経束とは対照的に、その過半数は無髄有鞘の神経線維によって構成されている。軸索内には、従来神経線維の一般的軸索内構造物とされている neurotubules, neurofilaments, 散在性に分布する mitochondria が含有され、更に神経線維の周囲には $50\text{--}100\text{nm}$ の厚さの basement membrane が認められる (Fig. 5)。これら歯髄神経の微細構造には加齢変化をみることができなかった。

(2) 象牙芽細胞下神経叢

冠部歯髄に分布する神経線維は内側部歯髄と後述する辺縁部歯髄の境界部付近、すなわち細胞稠密層のやや内側部に特に神経線維の分布密度の高い領域を形成しており、従来象牙芽細胞下神経叢あるいは Raschkow の神経叢と呼ばれている。

本観察では、この象牙芽細胞下神経叢を構成する神経線維の分布密度の加齢的な増加が認められた。加齢に伴って象牙芽細胞下神経叢を作っている神経線維の絶対数は明らかに増加を示し、しかもそれらが集積して結果的に象牙芽細胞下神経叢の線維密度の著しい上昇が生じている (Fig. 6-8)。

若年歯で観察される象牙芽細胞下神経叢は多くの場合線維密度が疎で、その部位も不明瞭であり、後述する成年歯や老年歯でみられるような良く発達した象牙芽細胞下神経叢を認めることは少なく、時に神経叢の存在を全く認知できないことすらある。そのような神経叢の発達が特に悪いものは、若年歯群の中でも比較的若い年齢の歯牙に多くみられた。

成年歯では冠部歯髄にかなり明瞭な象牙芽細胞下神経叢をみるのが普通である (Fig. 7)。構成する神経線維は若年歯のものと比較すると著しく増

加・集積しており、象牙芽細胞下神経叢はかなり発達した冠部歯髄周辺部に存在する恒常的神経構築物として明確に認められるようになる (Fig. 7)。

老年歯歯髄では、成年歯と同様あるいはそれ以上に発達した神経叢をみる (Fig. 8)。

このように象牙芽細胞下神経叢は加齢に伴ってその神経線維密度を増していくことが示されたが、この加齢的線維密度の増加は前述した内側部歯髄の神経線維密度の増加パターンと同様に、若年歯から成年歯にかけて特に著明で、それ以後の増加はかなり緩徐なものであった。

象牙芽細胞下神経叢は冠部歯髄周辺部における神経線維の集積と考えることができるが、これを構成しているのは主に軸索直径 $2.0\mu\text{m}$ 以下の無髄有鞘神経線維で、それらが概ね歯髄・象牙前質境界面に平行且つ歯牙長軸方向に走行しながら、しかもその走行の随所で隣接する神経線維小束間で分岐吻合を繰り返し行ない、いわゆる“神経叢”という名称にふさわしい様相を呈しているのである (Fig. 7-9)。軸索内には内側部歯髄にみられた神経線維と同様に、neurotubules, neurofilamentsそして散在性に分布する mitochondria が認められ、更に神経線維周囲は厚さ $50\text{--}100\text{nm}$ の basement membrane によって取り巻かれていた (Fig. 9)。これら象牙芽細胞下神経叢の基本的構築並びに構成する神経線維の微細構造に関しては加齢変化を認めることはできなかった。

象牙芽細胞下神経叢は通常冠部歯髄固有の神経構築物であるが、冠部歯髄でも髄床部及び髄角部では、全ての年齢の歯牙を通じて典型的な象牙芽細胞下神経叢を認めることはできなかった。

(3) 歯髄・象牙質境界領域の神経

a. 光線顕微鏡的観察

歯髄・象牙質境界領域、すなわち象牙芽細胞下神経叢より表層の領域 (辺縁部歯髄、象牙前質、象牙質最内層) には、象牙芽細胞下神経叢あるいは内側部歯髄を走行する神経小束からの多数の枝が分布している。それらの枝は大多数知覚性のもと考えられ、歯髄・象牙質境界領域においていわゆる数珠玉状の終末構造を呈する自由神経終末として終止している (Fig. 10-15)。

この領域に分布する神経線維は、既に Gunji¹⁸⁾

Fig. A : A scheme showing four types of nerve fibers in the pulpodentinal border zone. (quoted from Gunji, 1982)¹⁸⁾

A—Marginal pulpal nerve fibers

B—Various simple predentinal nerve fibers

C—Complex predentinal nerve fiber

D—Dentinal nerve fiber

D : dentin, PD : predentin, OL : odontoblastic layer, OP : odontoblast processes,

Fb : fibroblast

の行なった若年歯を用いた詳細な検索により、その到達深度及び終末分岐の状態から次の4タイプに分類されることがわかっている (Fig. A)。

・ I 型神経線維 (Marginal pulpal nerve fibers)

象牙前質に達することなく、種々の程度に終末分岐を行ない辺縁部歯髄 (細胞稠密層, 細胞稀薄層, 象牙芽細胞層) に終止するタイプの神経線維

・Ⅱ型神経線維 (Simple predentinal nerve fibers)

象牙芽細胞層を完全に貫き、象牙前質内あるいは象牙芽細胞・象牙前質境界部に分布する神経線維で、しかもその終末分岐の状態が比較的単純なもの。この型は更に次の4 subtypes に分類されている。

Subtype a. 一象牙細管内を象牙芽細胞突起と伴行して直線的に走行するもの。

Subtype b. 一象牙前質内を種々の高さで横走するもの。

Subtype c. 一象牙前質内でループ状にUターンして歯髓側へ引き返すもの。

Subtype d. 一象牙芽細胞突起に巻き付きながらラセン状に走行するもの。

・Ⅲ型神経線維 (Complex predentinal nerve fibers)

Ⅱ型神経線維と同様、象牙前質に分布する神経線維であるが、そこで木の根状の複雑な終末分岐を示すもの。

※Ⅱ型及びⅢ型神経線維、すなわち predentinal nerve fibers は、以上のごとく主に象牙前質をその支配領域とするが、その終末分枝の一部のものはしばしば象牙細管内を通して、象牙質内に極くわずかな距離(石灰化前線より数 μm 以内) 進入することがある。

・Ⅳ型神経線維 (Dentinal nerve fibers)

歯髓・象牙質境界領域に分布する神経線維のなかで最も外層にまで達するもので、象牙芽細胞・象牙前質境界部より約100 μm 以内の範囲で象牙細管中を通り象牙質内に進入する。

本観察においても、若年歯はもちろん成年歯、老年歯でも同様に上記の4タイプの神経線維の分布を確認した(Fig. 10-15, 26)。

I型神経線維は、冠部歯髓の歯髓・象牙質境界領域において最も一般的に、しかも各年齢層の歯牙を通じてかなり不偏的に多数観察される神経線維であるが、この線維にも加齢に伴う分布密度の増加が認められた。その増加は、内側部歯髓や象牙芽細胞下神経叢での神経密度の増加パターンと同じく、若年歯から成年歯にかけて比較的急激で、それ以後の増加はそれほど明瞭ではなかった

(Fig. 10)。

Ⅱ型・Ⅲ型神経線維、すなわち象牙前質を主たる分布領域とする線維にも分布密度の加齢的増加をみることができた(Fig. 11-13)。この変化はI型神経線維のものより極端で、若年歯では一般にその出現頻度が少なく、若年歯群内でも特に若い歯牙では時にⅡ型・Ⅲ型神経線維の分布をほとんど認めないこともあるほどであるが、その後この線維は急速に増加し、若年歯でも比較的年齢の高い歯牙では出現頻度は少ないものの恒常的に観察されるようになり、更に成年歯に達するまで著明な増加をみる。成年歯においては、このⅡ型・Ⅲ型神経線維の分布を全く欠く歯牙は本検索では認められず、個体によりその分布密度にはばらつきがあるものの、大多数の歯牙で多数のⅡ型・Ⅲ型神経線維の存在をみることができた。成年歯期以後の増加の程度については、それまでの増加に比べてかなり緩慢で、際立った加齢的増加をみることはできないが、全 predentinal nerve fibers に占めるⅢ型神経線維の比が相対的増加する。すなわち成年歯期以後では複雑な終末分岐を有する complex predentinal nerve fibers の増加が目立ってくるということが、成年歯期以後の特徴的変化の一つとして載げられる。

Ⅱ型・Ⅲ型神経線維の分布領域について、厳密な特異的局在性があるとはまでは言えないが、概して言えることは若年歯ではその絶対数が少ないながらも主に根管口部寄りの歯髓側壁や髓角部付近の象牙前質内に高頻度に観察されるが、加齢によるⅡ型・Ⅲ型神経線維の増加に伴いこれらの領域における神経分布密度の更なる増大と、その他の領域(歯髓側壁の残りの部分や天蓋部の象牙前質内)へのⅡ型・Ⅲ型神経線維の出現をみるようになる。更に成年歯期以後の歯牙では、若年歯には稀な根部象牙前質や髓床部象牙前質にもしばしば神経線維の存在をみる(Fig. 11, 13)。

また以上のようなⅡ型・Ⅲ型神経線維の加齢的増加に伴って、象牙前質内に神経線維の局所的集合像をみることがあるが、その集合像も加齢的に出現頻度が高まり、成年歯や老年歯では、それを認めることは稀ではない(Fig. 14, 23)。このⅡ型・Ⅲ型神経線維の局所的集合像は、主に歯髓側

壁や髓角部付近に多く認められた。

Ⅱ型・Ⅲ型神経線維のもう一つに加齢変化として、象牙前質内での走行形態の不規則化が載げられる。この変化は特に老年歯で顕著で、高齢の歯牙ほどその傾向は強まる。若年歯、成年歯でみられる象牙前質内の神経線維は、多くの場合象牙細管に平行に走る部分と、それとは全く垂直に象牙細管に直交するように象牙前質基質内を横走する部分の二つの組み合わせでその走行形態を形作っているが(Fig. A, 11)、老年歯のものでは、しばしばそのような単純な走行形態を示さず、象牙前質内を象牙細管の方向とは無関係に斜走したり、波状に蛇行したりして複雑な走行形態を示している(Fig. 14, 15)。またこのような不規則な走行形態を呈するⅡ型・Ⅲ型神経線維が観察される領域では、同時に象牙細管や象牙芽細胞突起の走行の乱れ、癒着、象牙芽細胞層の配列の不規則化、象牙芽細胞・象牙前質境界面の凹凸不正等、歯髄・象牙質境界領域自体の構造的な不規則化をも伴っていることが多い(Fig. 12, 14, 16, 20)。

以上のように象牙前質内に分布する神経線維は、加齢に伴って絶対数の増加と走行形態の不規則化を呈するが、このような変化にもかかわらず、既に Gunji¹⁸⁾が若年歯で報告している神経終末及びそれに近い部分にみられる軸索膨隆と象牙芽細胞突起との積極的近接関係は、加齢の影響を受けず、成年歯や老年歯でも同様の両者の近接関係の存在を認めることができた(Fig. 15)。

Ⅳ型神経線維は、全ての年齢層の歯牙を通じて極めて稀にしか観察されず、その加齢変化については明確な結果が得られなかった(Fig. 26)。

b. 電子顕微鏡的観察

歯髄・象牙質境界領域に分布する神経線維は軸索直径 $2.0\mu\text{m}$ 以下の無髓有鞘あるいは無髓無鞘の神経線維で、軸索内には neurotubules, neurofilaments, mitochondria を含み、その周囲は厚さ50-100nmの basement membrane によって囲まれている。また神経終末及びそれに近い領域ではしばしば basement membrane を欠き、光線顕微鏡的に認められる神経終末部の数珠玉状所見のもととなる軸索膨隆が観察され、その内部には多数の mitochondria や microvesicles の集合をみた(Fig.

17-25)。

歯髄・象牙質境界領域でも、象牙芽細胞下神経叢から象牙芽細胞層までの間にその終末をもつⅠ型神経線維は、basement membrane と完全あるいは不完全ながらシュワン細胞の被覆を有する軸索すなわち無髓有鞘の線維として観察され、その終末部においてもシュワン細胞の被覆を完全に失って裸の軸索となることは少ない(Fig. 17)。しかしながら老年歯の象牙芽細胞層ではⅠ型神経線維の完全な裸の神経終末を多く認めることができた(Fig. 18)。また大多数のⅠ型神経線維は他の細胞と形態的に特異な関係を示すことはないが、時に Fig. 19に示すようにその神経終末が象牙芽細胞体の一部に嵌入し、15-30nm前後の狭い間隙を介して近接して、両者の間に何らかの機能的関連がある可能性を思わせる所見も得られた。しかし両者間にシナプスの存在を示唆する微細構造学的所見は認められなかった。

象牙前質、象牙質最内層で観察されるⅡ～Ⅳ型神経線維のほとんどは、シュワン細胞を全く伴わない無髓無鞘の神経線維で basement membrane も欠く(Fig. 20-26)。これらの神経線維の走行の途中には多数の軸索膨隆を認めることができ、更にその軸索膨隆は直径 $1.0\text{--}3.0\mu\text{m}$ の大型膨隆(Fig. 15, 24)と直径 $1.0\mu\text{m}$ 以下の小型膨隆(Fig. 15, 22, 23)に大別された。特に大型膨隆の多くは、象牙細管内で象牙芽細胞突起と15-30nmの間隙を隔てながら密着して共存しており、電子顕微鏡的観察においても光線顕微鏡所見(Fig. 15)同様、Ⅱ型～Ⅳ型神経線維と象牙芽細胞突起との興味ある選択的近接関係が確認され、両者間に何らかの機能的関連の存在が示唆された。この軸索膨隆内には、やはり多数の mitochondria や microvesicles の集合像をみたが、象牙前質、象牙質最内層においても両者の間に化学的あるいは電気的シナプスを認めることはできなかった(Fig. 22-24)。以上の軸索膨隆の微細構造及び膨隆と象牙芽細胞突起との基本的位置関係は、ともに加齢による変化を受けることなく、全ての歯牙を通じて共通していた。

象牙質内で観察される神経線維は、象牙前質内でみられるものに比べて圧倒的に少ない。Ⅱ型・

Ⅲ型神経線維の終末分枝がわずかに象牙質内にまで進入したものと思われる神経線維は、象牙質内でも石灰化前線より数 μm の範囲内でしばしば観察することができたが(Fig. 25)、それ以上象牙質の深部にまで分布する神経線維、すなわちⅣ型神経線維は極く稀にしか認められず、その最大進入距離も象牙芽細胞・象牙前質境界部より100 μm の範囲内であった(Fig. 26)。その進入距離に加齢変化は認められなかった。

象牙前質内の神経線維も、象牙質内の神経線維も形態的には全く相違はみられないが、その走行形態において一つだけ特徴的なことは、象牙質内に分布する神経線維は常に象牙細管内のみを走行し、象牙前質内にみられる神経線維のように基質内を通ることはないということである(Fig. 21, 25, 26)。

考 察

(1) 神経分布密度の加齢変化

本研究において内側部歯髄、象牙芽細胞下神経叢、歯髄・象牙質境界領域のいずれの領域でも神経線維分布密度の加齢的增加を認めることができた。その観察結果によれば神経線維分布密度の増加は特に若年歯期から成年歯期にかけて著しく、それ以後の増加は緩徐あるいは不明瞭なものとなって行く。

以上の結果は歯髄神経の歯牙萌出後における発育パターンを表わしているものと考えられる。一般に神経線維の分布密度の変化から歯髄神経の発育パターンを考察する場合、歯牙においては一生涯継続する生理的2次象牙質形成による歯髄腔狭窄、すなわち歯髄神経が支配している歯髄容積減少に伴う相対的歯髄神経線維密度の増加を考慮しなければならない。しかしながらこのような要因を十分に考慮しても若年歯期から成年歯期にかけて認められた神経分布密度の増加は有意に著しく、しかもその増加が単に内側部歯髄に分布する神経線維密度や象牙芽細胞下神経叢を構成する神経線維密度の増加のみではなく、加齢的歯髄腔狭窄による相対的現象とは考えにくい歯髄・象牙質境界領域に分布する神経線維数の増加をも伴っていることを考えあわせると、この時期に認められた神

経線維分布密度の増加は、単なる歯髄の加齢的狭窄により受動的に招かれた現象ではなく、もっと積極的な神経線維自体の著しい数的増加及び個々の線維の伸長に起因するものであり、すなわち歯髄神経の発育の一面を示しているものと思われる。更にまた、この歯髄神経線維分布密度の増加が、同一歯牙群内でも若年歯群では、その中で比較的若い歯牙と年齢の高い歯牙との間にも認められるにも拘らず、成年歯群内ではそのような相違はみられなかったことなどを考慮すると、今回観察された成年歯期までの歯髄神経の積極的発育は、若年歯期以前、言い換えれば歯牙萌出以前から歯髄に起っていたものと想像される。すなわちそれは歯牙形成の比較的初期歯乳頭に初めて進入して来た歯髄神経のそれ以後引き続いて起こる線維数の著しい増加、線維の伸長といった歯髄神経の発生と一連のものであろうと考えられる。またこの歯髄神経の線維密度の有意な増加が、成年歯期つまり20歳から30歳頃まで継続するということは、歯髄神経の発生は、歯牙萌出、歯根形成より更におくれて、成年歯期になって初めて一応の完成をみるのではないかと推論させる。

成年歯期以後の神経分布密度の増加については、認められてもその増加速度がかなり緩徐なため、歯髄神経の積極的発育によるものというより、加齢的歯髄腔狭窄によって生じた相対的あるいは受動的所見と考えるべきであろう。

(2) Ⅱ型・Ⅲ型神経線維(predentinal nerve fibers)の加齢的出現パターン

象牙前質内に分布するⅡ型・Ⅲ型神経線維の数は加齢的に増加する傾向が認められたが、この増加はrandomなものではなく、それほど厳密ではないがそこには一つの出現パターンが認められた。

若年歯におけるⅡ型・Ⅲ型神経線維は、歯髄側壁や髄角部にのみ比較的多く観察されるにすぎないが、成年歯や老年歯ではそれらの領域における線維密度が増すとともに、若年歯ではあまり観察されることがない天蓋部にも頻繁に認められるようになり、更に髄床部や根部の象牙前質内にまでしばしば神経線維の進入をみるようになる。このことは、Ⅱ型・Ⅲ型神経線維には歯髄側壁や髄角

部付近から始まり、天蓋部そして髄床部や根部の象牙前質内へと広がって行く出現パターンがあることを示唆している。

特に歯髄側壁でもやや根管口部寄りの領域にⅡ型・Ⅲ型神経線維がかなり早期から出現し、しかもその後もこの領域には比較的高密度に神経分布が認められ、時にはⅡ型・Ⅲ型神経線維の局所的集合をみることができたことは、後述する象牙質知覚の受容メカニズムにおけるⅡ型・Ⅲ型神経線維の機能的な重要性とを考え合えると、歯頸部知覚過敏で代表されるように、歯頸部付近が特に敏感な象牙質知覚を有しているという臨床的所見とよく相関している。

(3) IV型神経線維 (dental nerve fibers)

IV型神経線維は全年齢歯群を通じて極く稀にしか観察されず、その加齢変化に関しては多くを述べることはできない。しかしながら歯髄神経の他の支配領域での明らかな加齢的分布密度の上昇あるいは神経線維の絶対数の増加を考えれば、IV型神経線維にも多少なりとも、その線維数の増加が生じていることが想像される。

本神経線維は、構造的にはⅡ型・Ⅲ型神経線維と全く異なることなく、内部に neurotubules, neurofilaments, 散在性の mitochondria や microvesicles を含み、その走行の所々に mitochondria microvesicles の集積を入れる軸索膨隆 axonal swellings を有する無髄無鞘の神経線維として観察されたが、ただ一つⅡ型・Ⅲ型神経線維と異なる点は、その走行コースが常に象牙細管内のみに限られていて、基質内を走ることがないということである。Gunji¹⁸⁾は既に象牙前質基質内を走行する神経線維が石灰化前線通過に伴って変性して行くことを示し、象牙質基質内には神経線維は存在し得ない。すなわち象牙前質に分布するⅡ型・Ⅲ型神経線維の中で、象牙前質基質内を走行する部分を有する線維は、石灰化前線の通過に際してその部分より末梢部が変性消失して、生理的象牙質形成が進行してもそれらのⅡ型・Ⅲ型神経線維がそのまま象牙質内に分布するIV型神経線維に移行することはできないであろうと報告し、更にⅡ型・Ⅲ型神経線維の中でも極く少数である象牙細管中のみを走行する subtype a, d の線維だけが、

一生涯続く象牙質形成に伴う石灰化前線の歯髄側移動の影響を逃れて、将来IV型神経線維になり得ると考えている。本観察で得られた全検索歯を通じて象牙質基質内には神経線維の分布を認めなかったという所見と、Ⅱ型・Ⅲ型神経線維の分布密度に比べてIV型神経線維の分布密度は圧倒的に少なかったという所見は、この考え方を裏付けている。

象牙質における神経線維の進入距離については、歯髄神経の研究史上最も論議の多かったテーマである²⁵⁻²⁹⁾。しかしながらこの問題に関しては近年行なわれた電子顕微鏡による数多くの検索^{1-9, 16-22)}によって、象牙質における神経分布はその最内層に限られるという一様の結論が得られ、更に Gunji¹⁸⁾は若年歯を用いた検索により、象牙質における神経線維の分布は象牙芽細胞・象牙前質境界部よりおよそ100 μ m までの範囲に限られていると明確な数字をあげて報告している。今回観察した各種年齢の歯牙においても、IV型神経線維の進入距離は常に象牙芽細胞・象牙前質境界部より100 μ m の範囲内であり、その進入距離には加齢変化を認めることはできなかった。一方IV型神経線維の成因についての既述の考え方に従えば、神経線維は象牙細管の中だけを走行している限り象牙質のどんな深い領域にまでも無制限に進入することができるはずである。すなわち加齢に伴って象牙質形成が進めば進むほど、IV型神経線維の象牙質内での相対的進入深度が受動的に深くなることになる。しかしながら実際にはその進入深度に加齢的变化を認めることはできなかった。この矛盾は、身体の他の組織では表皮³⁰⁾や気道上皮内^{31, 32)}等極く限られた領域でしか観察されない無髄無鞘の姿で走行する知覚性神経線維がシュワン細胞の付添いなしで走行し得る距離に限界があることを示唆しているのではないだろうか。そして象牙質においても、その形成が一生涯続くにもかかわらず、IV型神経線維は必要に応じて自らその無髄無鞘の部分の長さを減じ、象牙芽細胞・象牙前質境界部からの象牙質内への進入距離を常に一定の範囲内に保たざるを得ないのではなかろうか。

(4) 象牙質知覚

象牙質知覚については、神経分布が象牙質の最内層までに限られ、象牙質のほぼ全層に亘って神経分布が認められないにもかかわらず、知覚は象牙質全層に存在するという一つの不可解な事実があり、その矛盾を説明するため象牙質知覚受容メカニズムに関して従来下記のような種々の仮説が提出されてきた。

1. Hydrodynamic theory³³⁻³⁶⁾
2. Chemical synapse theory¹⁰⁾
3. Electrical synapse theory³⁷⁻³⁹⁾
4. Mechanoreceptive complex theory¹⁸⁾

Hydrodynamic theory は、その内容物にこだわらず象牙細管という象牙質における細管構造の存在を重視する考え方で、象牙細管を間質液で満たされた比較的中空の管として考え、象牙質に加えられた刺激は水力学的な作用によって細管内間質液の流動を引き起こし、それが歯髄・象牙質境界領域に分布する知覚性神経の自由終末を機械的に刺激する、あるいは歯髄全体の内圧変化をもたらす歯髄内の神経終末を興奮させるという考え方である。

2～4の仮説は神経分布のない象牙質における刺激の仲介役として象牙芽細胞突起の存在を重視する説で、chemical synapse theory 及び electrical synapse theory は知覚神経終末と象牙芽細胞とがそれぞれ化学的シナプスあるいは電気的シナプス結合をしており、先ず象牙芽細胞が象牙質に加えられた刺激を感受し、自ら電気的に興奮し、そのシナプスを介して興奮を神経終末の方へ伝達しているという考え方である。一方 mechanoreceptive complex theory では、象牙質知覚の仲介役として象牙芽細胞、特にその突起が重要な役割を果たしていることは間違いないが、象牙芽細胞と神経終末の間には如何なるシナプスも存在せず、神経終末は機能的には単なる知覚性自由終末である、しかしながらⅡ型～Ⅳ型神経線維の自由終末は身体の他の組織でみられるいわゆる知覚性自由終末と異なり、その終末位置に特異性を持っており、高率にしかも選択的に象牙芽細胞突起と接した部位に終止し、象牙芽細胞突起の形態的变化を積極的に感受しようとしているかのような構

築を有している、すなわち象牙質に加えられた刺激は象牙芽細胞突起の変形あるいは移動といった形態的变化を招き、この形態的变化が突起の基部の方まで伝わり、象牙前質や象牙質最内層でその突起に選択的に接触している自由終末を機械的に刺激し興奮させると考えている。

この中で electrical synapse theory と chemical synapse theory は極めて限られた研究者が少数の報告をしているのみで、しかもその裏付けとして示されている所見は十分な信頼性を有しているものとは考えられず、また本研究を含めて大多数の研究者が象牙芽細胞と神経終末との間に求心性シナプスの存在を確認し得なかったことなどから考えても、これらの仮説はほぼ否定されると言っても過言ではないように思われる。特に、electrical synapse theory については、近年提出された象牙質知覚に関する新しい考え方の一つであり、その裏付けとして象牙芽細胞と神経終末との間の gap junction の存在を数例の電子顕微鏡写真により示しているが³⁷⁻³⁹⁾、これらの写真にみられる神経終末なるものはどれも歯髄神経の形態的 criteria^{4,8,18)}を満足させる構造を有しておらず、そこに示された gap junction はむしろ象牙芽細胞と歯髄細胞の細胞質突起との間の gap junction であったり、隣接する象牙芽細胞の側突起間の gap junction と考えるべきものであり、この electrical synapse theory も肯定することはできない。

Hydrodynamic theory と mechanoreceptive complex theory は、両者とも知覚神経は象牙芽細胞との間にシナプスを作ることなく自由神経終末として終止しているという点、そして象牙質刺激に際して象牙細管内容物がその刺激仲介役として重要な機能を果たすという点で共通している。しかしながら先にも述べたように hydrodynamic theory は象牙細管を比較的中空なものとして考え、象牙芽細胞突起の存在の有無を問題とせず、むしろ間質液のような流動体の存在を重視し、象牙質に加えられた温熱刺激、浸透圧刺激、乾燥などの種々の刺激が細管内間質液の流動を引き起こし、それが内部に伝わり歯髄神経の知覚性自由終末を機械的に興奮させるとしている。一方 mechanoreceptive complex theory では象牙質におけ

る刺激の仲介は象牙芽細胞突起の形態的变化によって行なわれ、この変化が突起基部に選択的に接触している神経終末を機械的に興奮させ、刺激は効率よく神経終末に伝達されているのであって、象牙質知覚の受容には象牙芽細胞突起の存在が重要であると考え、この点で hydrodynamic theory とは異なっている。更に象牙芽細胞突起と知覚神経終末との選択的接触関係を象牙質知覚受容のために特殊化した構築 mechanoreceptive complex として意味付けている。

両仮説とも象牙細管内容物によって刺激伝達の仲介が行なわれると考えている点で考え方にかなり共通性があるが、次の三つの組織学的あるいは臨床的所見から考察すると mechanoreceptive complex theory の方が、象牙質知覚というものをより合理的に説明しているように思われる。

a) 数年前まで、象牙質における象牙芽細胞突起の分布は象牙質の内層 $1/3$ までに限られ、それより外層には達していないという電子顕微鏡的検索結果が大勢を占めていたが⁴⁰⁻⁴³⁾、塩酸コラゲナーゼ組織消化法を用いた Gunji ら^{15,44)}、山田ら⁴⁵⁾の極く最近の研究によって、象牙芽細胞突起は少なくとも20歳から25歳くらいまでのヒトの健全象牙質ではエナメル象牙境あるいはそれにかなり近い象牙質最表層にまで到達していることが証明された。言い換えれば、象牙細管内部はその全過程に渡って間質液ではなく、象牙芽細胞突起によって占められているのである。

b) 臨床的に、露出した象牙質表面では、hydrodynamic theory の言う象牙細管内の間質液移動などを起し得ないような極く軽い擦過によってもしばしば疼痛が感受される。このことは、擦過により象牙芽細胞突起が直接機械的に刺激あるいは傷害され、それが突起の形態的变化を引き起こし、更に mechanoreceptive complex を介して知覚神経終末を興奮させたと推論する mechanoreceptive complex theory で考えた方が理解しやすい。

c) 臨床経験的に、エナメル象牙境は特に強い象牙質知覚感受性を示すが、そこを過ぎると感受性がやや低下するということが言われている。象牙細管はエナメル象牙境から歯髄側に至るに従い、次第にその径を増しているのであるから、

hydrodynamic theory で考える限り、刺激が象牙質の内方に加えられるほど象牙細管は太く、そして歯髄までの距離が近くなり、象牙細管内間質液の水力学的変化は歯髄側へ伝わりやすくなるから感受性は増大するはずで、この経験的所見と相反する。一方 mechanoreceptive complex theory では、刺激がエナメル象牙境に達した時それを最初に感受するのは象牙芽細胞突起であり、それまで全く intact な細胞であった象牙芽細胞はこの時初めて危害を受けることになるわけで、その際の象牙芽細胞の反応、すなわち突起の形態的变化はかなり強く起こると想像されるが、その象牙芽細胞も一度刺激を感受し、構造的あるいは機能的に何らかの傷害を負ってしまうと、それ以後は象牙芽細胞の刺激に対しての反応性が多少低下して、それより内部に刺激の場が移ってもその刺激に対する象牙質の知覚感受性はエナメル象牙境の時ほどではなくなってしまうのだろうと理解される。

以上のごとく、象牙質知覚受容のメカニズムとしては mechanoreceptive complex theory の方がより合理的であるように思われるが、この考え方の中心となるのは象牙芽細胞突起と知覚性神経終末との選択的接触関係、すなわち mechanoreceptive complex の存在である。この mechanoreceptive complex は Gunji¹⁸⁾が1982年若年歯象牙前質内において初めて報告したもので、次いで Hattayasy⁴⁶⁾も同様の構造の存在を確認している。本研究では、若年歯ではもちろん成年歯や老年歯においてもその存在を認めることができ、mechanoreceptive complex が加齢変化を受けることなく、全ての年齢の歯牙に共通して存在するものであることが示された。またこの所見は mechanoreceptive complex が象牙質知覚受容メカニズムにおいて機能的に重要な場となっている可能性を改めて示唆している。

Mechanoreceptive complex を形成しているのはⅡ～Ⅳ型神経線維、すなわち象牙前質や象牙質最内層に分布する神経線維であり、これらが象牙質知覚受容メカニズムに重要な機能を果しているだろうことは、mechanoreceptive complex theory に限らず hydrodynamic theory にも言えることであるが、このⅡ～Ⅳ型神経線維の大多数を占める

Ⅱ型・Ⅲ型神経線維についても今回加齢変化を明らかにすることができた。それによると、Ⅱ型・Ⅲ型神経線維は歯髄の他の領域における神経分布と同様に、成年歯期まで著しい増加を遂げるが、それ以後はその増加傾向がかなり鈍化する。すなわち象牙前質や象牙質最内層に分布する神経線維についても、既に述べたように成年歯期になってその発生の一応の完成をみると考えられたわけであるが、このことはそれらの神経線維の終末によって受容される象牙質知覚の感受性自体にも同様の加齢変化が生じている可能性を示唆しており、その感受性の一応の完成も成年歯期頃になされ、またそれより若い歯牙ほど象牙質知覚感受性が低いだろうと想像される。

成年歯期以後もⅡ型・Ⅲ型神経線維は緩徐ながら加齢的に増加する傾向がある。しかしながらそれに伴って象牙質の知覚感受性も加齢的に上昇するかどうかは疑問である。何故ならば成年歯期以後の歯牙ではⅡ型・Ⅲ型神経線維の増加の他に、早晚象牙質知覚の感受性に影響を及ぼし得る二つの組織学的変化が現われるからである。一つは加齢による象牙細管の狭窄であり、もう一つは常に歯髄側に添加され続けている生理的2次象牙質の構造の不規則化である。象牙細管の狭窄は象牙質における刺激仲介役としての象牙芽細胞突起の機能を低下させることが考えられるし、生理的2次象牙質の構造の不規則化は特に老年歯で高頻度に認められるもので、具体的には象牙細管並びに象牙芽細胞突起の蛇行、減少、癒着あるいは象牙芽細胞・象牙前質境界部の凹凸不正等がみられ、これもまた象牙芽細胞突起の刺激仲介役としての機能を抑制する可能性がある。このように成年歯期以後のⅡ型・Ⅲ型神経線維の増加は必ずしもそのまま象牙質知覚の感受性の上昇をも意味するものとは考えられず、上記のような象牙質や歯髄・象牙質境界領域の組織学的変化が強く生じた場合には、神経線維密度の増加にもかかわらず却って象牙質の知覚感受性は低下してしまうことも十分考えられる。

以上、象牙質知覚の加齢変化に関して形態学的見地から考察すると、象牙質の知覚感受性は若年歯期よりさらに前、おそらくは歯牙萌出よりもや

や先行してⅡ～Ⅳ型神経線維の出現と同時に発生し、以後比較的急速にその感受性は増大して、成年歯期、すなわち20歳から30歳頃に一応のピークを迎える。それ以後の変化については、不変・増大・低下の種々の場合が考えられるが、いずれにしても象牙質知覚に大きな変化は生じない。これが本研究で神経組織学的に得られた所見から導き出された象牙質知覚の加齢変化に関する結論である。

本来象牙質知覚というものは歯科臨床上の所見であり、基本的には臨床面からのアプローチが先行すべきものである。しかしながら著者の知る限り象牙質知覚に関しての臨床面からみた総括的で、しかも詳細な記載は皆無と言ってよく、本研究で得られた結論が臨床的にどのように評価されるかについては今後の臨床的研究に負わなければならない。

結 論

8歳から60歳までのヒト永久歯を用いて神経組織学的検索を行ない、歯髄神経の加齢に伴う形態学的変化について次のような結論を得た。

1) 歯髄は発生学的に近い関係にある真皮のような他の結合組織に比較して、有意に密な神経支配を受けており、更にその歯髄内の神経分布密度は加齢的に増大して行くことが示された。

2) 歯髄神経の加齢的分布密度の増加は、内側部歯髄、象牙芽細胞下神経叢、歯髄・象牙質境界領域のどの領域においても、成年歯期すなわち20～30歳頃までが比較的著しく、それ以後は緩慢になる。

3) 成年歯期までの歯髄神経密度の著しい増加は、歯髄神経自身の積極的な発育に起因するものと考えられ、更にその発育は成年歯期頃まで継続していると想像される。すなわち歯髄神経の発生は歯牙萌出や歯牙概形の形成よりかなり遅れて、成年歯期になって一応の完成をみるのであろうと推測された。

4) 歯髄の知覚性神経線維は、他の細胞とシナプスを形成することなく、全て自由神経終末として終止しているが、その多くは歯髄・象牙質境界領域に集中している。

5) 歯髄・象牙質境界領域に分布する神経線維には、I型(marginal pulpal nerve fibers), II型(simple predentinal nerve fibers), III型(complex predentinal nerve fibers), IV型(dentinal nerve fibers)の4タイプが区別された。

6) 象牙前質や象牙質最内層にまで進入するII~IV型神経線維の終末は、機能的には何らの被覆構造も持たない機械的刺激受容器である単なる自由神経終末として考えることができるが、その終末部を高率に象牙芽細胞突起に接触させているという点で一般的な自由神経終末とは異なる位置的特異性を有しており、象牙芽細胞突起と共にいわゆる mechanoreceptive complex を形成して象牙質知覚の感受に重要な役割を担っている可能性が示唆された。またこのような知覚性神経終末と象牙芽細胞突起との特異な位置関係は若年歯から老年歯まで共通して認められた。

7) mechanoreceptive complex を構成するという点でII~IV型神経線維、中でもその大多数を示めるII・III型神経線維が象牙質知覚受容メカニズムに中心的役割を演ずると考えられるが、このII・III型神経線維にも加齢的分布密度の増加が認められ、特に成年歯期まで有意な増加を示すことがわかった。このことは象牙質知覚自体にも加齢的变化が生じる可能性を示唆しており、その感受性は若年歯期より加齢的に上昇し成年歯期になって一応のピークを迎えるのではないかと推測された。

8) II・III型神経線維の加齢的増加には、歯髄側壁、髄角部から始まり、天蓋部そして根部や臨床部象牙質と経齢的にその分布領域を広げて行く一つのおおまかな増加パターンがあった。

9) II・III型神経線維は時に局所的集合部を形成するが、その局所的集合も加齢的に出現頻度を増す。

10) 成年歯期以後、歯牙が高齢化する程歯髄・象牙質境界領域における構造の不規則化が起こる。それと同時にII・III型神経線維にも、その走行形態の不規則化が認められるようになる。

11) 象牙質における神経線維の分布は、象牙芽

細胞・象牙前質境界部より約100 μ m 以内の範囲に限られており、しかも象牙細管内のみを走行し基質内を通ることはなかった。またその観察例は極めて少なく、象牙質内の神経線維すなわちIV型神経線維の加齢的变化については明確な結果が得られなかった。

本論文では歯牙を3群、すなわち若年歯群、成年歯群、老年歯群に分類し、それらの所見を示しつつ結果・考察を述べてきた。しかしながら本論文で述べられた結果・考察はこの3歯群に限らず、その間の年齢層の歯牙も含めた総合的検索によって得られたものであり、検索歯牙の中からあえて3歯牙群を抽出したのは本研究によって認められた歯髄神経の加齢変化をより簡明に説明するための記載上の要件によるものである。

今回歯種の違いによる加齢変化の差については全く触れなかったが、歯種の違いによる歯髄神経の分布状態の差異が認められるのは若年歯群の中でも萌出して間もない歯牙で、このような歯牙では歯髄神経の発育度はその歯牙の提供者の年齢よりも、歯牙概形の完成度に依存していたため、歯髄神経の分布状態に差が生じているのであらうと思われる。しかしながら萌出して2~3年経過し歯牙概形が完成してしまうと、それ以後もはや歯種差による歯髄神経の発育状態の違いは認められなくなる。

最後に、今回我々はヒト歯髄神経の加齢変化について検索していくつかの所見を得たが、一つだけ明記しておかなければならないのは、これらは多数の歯牙を検索して得られた総括的所見であり、個々の歯牙の歯髄神経検索に当っては常に歯牙の個体差を十分考慮しなければならないということである。臨床的にも同じ成年歯でありながら、無麻酔で支台形成ができる歯牙がある一方、pit cariesすら麻酔なしには形成できない歯牙もあるように、歯牙の知覚感受性自体個体差が大きいと同じく、その知覚受容の中心となる歯髄神経にも個々の歯牙によりかなりの形態学的な多様性が認められるのである。

抄録：歯髄神経の加齢に伴う形態学的変化を解明する目的で、8歳から60歳までのヒト健全永久歯を神経組織学的に検索した。加齢に伴う歯髄神経の変化として、内側部歯髄、象牙芽細胞下神経叢、歯髄・象牙質境界領域の全ての歯髄神経の支配領域での神経分布密度の増加、象牙前質内に分布する神経線維の走行形態の不規則化等が認められた。一方歯髄の知覚性の神経線維は常に自由終末として終止していること、歯髄・象牙質境界領域に分布する神経線維はⅠ型からⅣ型までの4タイプに区別されること、中でも象牙前質や象牙質最内層にまで進入するⅡ型からⅣ型までの神経線維の終末は、象牙芽細胞突起と選択的に接触し、象牙質知覚受容のための重要な構築である mechanoreceptive complex を形成していること、そして象牙質内への神経線維の進入距離は象牙芽細胞・象牙前質境界部より100 μ mの範囲内に限られていること等は、歯牙の加齢とは関係なく、各年齢層の歯牙において共通した所見であった。特に加齢に伴う歯髄神経の分布密度の増加は成年歯期(20歳から30歳)までが著しいことが示され、これは歯乳頭の形成に伴って進入して来た歯髄神経の発生が成年歯期まで引き続き継続していることを示唆し、また象牙質知覚受容の主役である歯髄・象牙質境界領域に分布する神経線維にも加齢的分布密度の増加がみられたことは、象牙質知覚自体の加齢変化の存在をも推測させた。

文 献

- Arwill, T.: Studies on the ultrastructure of dental tissues. *Odont. Revy.* **18**: 191-208, 1967.
- Arwill, T.: Dentin and Pulp (N. B. B. Symons), p. 147-167, Livingstone, London, 1968.
- Frank, R. K.: Etude au microscope électronique de l'odontoblaste et du canalicule dentaire humain. *Archs. Oral Biol.* **11**: 179-199, 1966.
- Frank, R. K.: Dentin and Pulp (N. B. B. Symons), p. 115-145, Livingstone, London, 1968.
- Frank, R. K.: Attachment sites between the odontoblast process and the intradental nerve fibre. *Archs. Oral Biol.* **13**: 833-834, 1968.
- Frank, R. K.: Dentinal sclerosis and ultrastructural basis of dentinal sensitivity. *Parodontologie* **29**: 11-29, 1969.
- Frank, R. K. and Frank, P.: Morphological basis of dental sensitivity. *Int. Dent. J.* **22**: 1-9, 1972.
- Corpron, R. E. and Avery, J. K.: The ultrastructure of intradental nerves in developing mouse molars. *Anat. Rec.* **175**: 585-606, 1973.
- Dahl, E. and Mjör, I. A.: The structure and distribution of nerves in the pulp-dentin organ. *Acta Odontol. Scand.* **31**: 349-354, 1973.
- Avery, J. K. and Rapp, R.: Demonstration of cholinesterase in teeth. *Stain Technol.* **33**: 31-37, 1958.
- Pohto, R. and Antila, R.: Demonstration of adrenergic nerve fibers in human dental pulp by histochemical fluorescence method. *Acta Odontol. Scand.* **26**: 137-144, 1968.
- Larsson, P. A. and Linde, A.: Adrenergic vessel innervation in the rat incisor pulp. *Scand. J. Dent. Res.* **79**: 7-12, 1971.
- Olgart, L., Hökfelt, T., Nilsson, G. and Pernow, B.: Localization of substance P-like immunoreactivity in nerves in the tooth pulp. *Pain* (4): 153-159, 1977.
- Furseth, R. and Mjör, I. A.: Electron microscopy of human coronal dentin. *Acta Odontol. Scand.* **23**: 578-593, 1969.
- Gunji, T. and Kobayashi, S.: Distribution and organization of odontoblast processes in human dentin. *Arch. Histol. Jpn.* **46**(2): 1983.
- 郡司位秀, 脇田 稔, 小林茂夫: 人永久歯の Pulpo-Dental Border Zone における神経線維に関する微細形態学的研究. *歯科基礎誌(抄録)* **22**: 66, 1980.
- 小林茂夫, 伊東且裕, 郡司位秀: 歯痛と歯髄神経. *歯界展望* **57**(7): 1209-1222, 1981.
- Gunji, T.: Morphological research on the dentin sensitivity. *Arch. Histol. Jpn.* **45**: 45-67, 1982.
- 郡司位秀, 郡司恵子, 小松賢一, 吉田重光, 小林茂夫: 加齢に伴う人の歯髄神経の変化, *解剖学雑誌(抄録)* **57**: 304-305, 1982.
- Corpron, R. E., Avery, J. K. and Cox, C. F.: Ultrastructure of intradental nerves after resection of the inferior alveolar nerve in mice. *J. Dent. Res.* **51**: 673, 1972.
- Arwill, T., Edwall, L., Lilja, J., Olgart, L. and Svensson, S. E.: Ultrastructure of nerves in the dental-pulp border zone after sensory and autonomic nerve transection in the cat. *Acta Odontol. Scand.* **31**: 273-281, 1973.
- Arwill, T.: Sensory Mechanisms in Dentin (D. J. Anderson). p. 3-14, Pergamon Press,

- Oxford, 1963.
- 23) Ungewitter, H. L. : A urea silver nitrate method for nerve fibers and nerve endings. *Stain Technol.* **26** : 73-76, 1951.
 - 24) Torneck, C. D. : *Oral Histology* (A. R. Ten Cate). p. 140-181, Mosby Company, Saint Louis, 1980.
 - 25) Wasserman, F. : The innervation of the teeth. *J. Amer. Dent. Assoc.* **26** : 1097-1109, 1939.
 - 26) Bernick, S. : Innervation of the human tooth. *Anat. Rec.* **101** : 81-101, 1948.
 - 27) Langeland, K. and Yagi, T. : Investigations on the innervation of teeth. *Int. Dent. J.* **22** : 240-269, 1972.
 - 28) Itoh, K. : The distribution of nerves in human deciduous and permanent teeth. *Arch. Histol. Jpn.* **39** : 379-399, 1976.
 - 29) Fearnhead, R. M. : On the tooth sensitivity. *Dent. Outlook.* **35** : 1499-1503, 1970.
 - 30) Cauna, N. : Touch, Heat and Pain (A. S. V. de Reuck and J. Knight). p. 117-127, Churchill, London, 1966.
 - 31) Das, R. M., Jeffery, R. M. and Widdcombe, J. G. : The epithelial innervation of the respiratory tract of the cat. *J. Anat.* **126** : 123-131, 1978.
 - 32) Das, R. M., Jeffery, R. M. and Widdcombe, J. G. : Experimental degeneration of intra-epithelial nerve fibers in cat airways. *J. Anat.* **128** : 259-267, 1979.
 - 33) Brännström, M. : Dentinal and pulpal response. *Acta Odontol. Scand.* **18** : 1-28, 1960.
 - 34) Brännström, M. and Aström, Å. : A study on the mechanism of pain elicited from the dentine. *J. Dent. Res.* **43** : 613-625, 1964.
 - 35) Brännström, M. and Johnson, G. : The sensory mechanism in human dentin as revealed by evaporation and mechanical removed of dentine. *J. Dent. Res.* **57** : 49-53, 1978.
 - 36) Brännström, M. : Dentin and pulp in restorative dentistry. *Dental Therapeutics AB, Sweden*, 1981.
 - 37) Matthews, B. and Holland, G. R. : Coupling between nerves in teeth. *Brain Res.* **98** : 354-358, 1975.
 - 38) Anderson, D. J. : Pain from dentin and pulp. *Br. Med. Bull.* **31** : 111-114, 1975.
 - 39) Holland, G. R. : Membrane junctions on cat odontoblasts. *Archs. Oral Biol.* **20** : 551-552, 1977.
 - 40) Garant, P. R. : The organization of microtubules within rat odontoblast processes revealed by perfusion fixation with glutaraldehyde. *Archs. Oral Biol.* **17** : 1647-1658, 1972.
 - 41) Tsatsas, B. G. and Frank, R. M. : Ultrastructure of the dentinal tubular substances near the dentinoenamel junction. *Calcif. Tiss. Res.* **9** : 238-249, 1972.
 - 42) Holland, G. R. : The dentinal tubule and odontoblast process in the cat. *J. Anat.* **120** : 167-177, 1975.
 - 43) Holland, G. R. : The extend of the odontoblast process in the cat. *J. Anat.* **121** : 133-149, 1976.
 - 44) 郡司位秀, 脇田 稔, 小林茂夫 : トームスの線維の分布構築に関する走査電子顕微鏡的研究. *歯科ジャーナル* **14** : 112-113, 1981.
 - 45) 山田敏元, 中村勝文, 堀江恭一, 山下泰引, 岩久正明 : 正常ならびにウ蝕象牙質中の象牙芽細胞突起の到達度について. *口病誌* **49** : 325-332, 1982.
 - 46) Hattayasy, D. : Connecting transversal nerve fibres in the dentine. *Z. Mikrosk.-anat. Forch.* **96** : 679-688, 1982.

Fig. 1 A light micrograph of cross-sectioned root pulp. Several nerve bundles are ascending in the root pulp towards the pulp chamber, accompanied by blood vessels $\times 260$

Fig. 2 A part of a nerve bundle observed in the apical pulp $\times 7400$

Fig. 3 An inner region of coronal pulp in young teeth $\times 180$

Fig. 4 An inner region of coronal pulp in adult teeth $\times 180$

Fig. 5 Nerve fibers observed in the pulp core $\times 14000$

Fig. 6 A peripheral region of coronal pulp in young teeth.

SN : subodontoblastic nerve plexus

D : dentin

PC : pulp core $\times 250$

Fig. 7 A peripheral region of coronal pulp in adult teeth.

SN : subodontoblastic nerve plexus

D : dentin

PC : pulp core $\times 250$

Fig. 8 A peripheral region of coronal pulp in old teeth.

SN : subodontoblastic nerve plexus

D : dentin

PC : pulp core $\times 250$

Fig. 9 Unmyelinated nerve fibers constituting the subodontoblastic nerve plexus $\times 21000$

Fig. 10 Marginal pulp nerve fibers (large arrows).
 Small arrow : beads-like structure
 D : dentin
 OB : odontoblastic layer $\times 400$

Fig. 11 A simple preterminal nerve fiber (large arrow).
 Small arrow : beads-like structure
 D : dentin
 PD : predentin
 OB : odontoblastic layer $\times 700$

Fig. 12 A complex predentine nerve fiber (arrow) shown in the roof of the pulp chamber. It undergoes a complicated terminal ramification similar to the root of a tree.

D : dentin

PD : predentin $\times 450$

Fig. 13 A complex predentine nerve fiber (arrow) observed in the floor of the pulp chamber.

D : dentin

PD : predentin $\times 540$

Fig. 14 A groupe of predental nerve fibers.

D : dentin

OB : odontoblastic layer $\times 600$

Fig. 15 A high magnification light micrograph of a terminal branch of a complex predental nerve fiber in the old teeth.

LS : large swelling of axon

SS : small swelling of axon

CG : calcifying globule

OP : odontoblast process $\times 2250$

Fig. 16 A transmission electron micrograph of the pulpodentinal border zone in the old teeth. Note the structural irregularity of this zone.

D: dentin, PD: predentin, OB: odontoblast, CG: calcifying globule, OP: odontoblast process
Arrow: nerve fiber $\times 3900$

Fig. 17 A cross-section of nerve fibers observed in the cell-free zone.

nA : partially naked axon $\times 20000$

Fig. 18 A completely naked nerve ending (arrow) observed in the odontoblastic layer.

OB : odontoblast

CP : cytoplasmic process of pulp cell $\times 22000$

Fig. 19 A nerve ending (arrow) closely contacting with an odontoblast body (OB) $\times 45000$

Fig. 20 A predentin nerve fiber (arrow). Note a fusion between two odontoblast processes in a dentinal tubule by a gap junction.

PD : predentin matrix

OP : odontoblast process $\times 17000$

Fig. 21 A nerve fiber (arrow) running in the predentin matrix (PD). It contains mitochondria and neurotubules. $\times 45000$

Fig. 22 Predentinal nerve fibers accompanying with odontoblast processes (OP).

SS: small swelling of axon

PD: predentin matrix $\times 12000$

Fig. 23 A transmission electron micrograph of the same region as Figure 14.

PD : predentin

OP : odontoblast process

SS : small swelling of axon $\times 12000$

Fig. 24 A large axonal swelling of a predental nerve fiber (arrow). It contacts with an odontoblast process (OP), and they form a mechanoreceptive complex for the reception of dentin sensitivity. $\times 33000$

Fig. 25 A nerve fiber (arrow) observed a few microns in a depth of dentin.

DM : dentin matrix

OP : odontoblast process $\times 26000$

Fig. 26 A dentinal nerve fiber observed 80 microns in a depth of dentin.

OP : odontoblast process $\times 16000$