ニホンザル (*Macaca fuscata*) の 硬口蓋粘膜にみられる神経終末装置の微細構造的な研究

八 島 敏 彦

九州歯科大学口腔解剖学第2講座 (指導: 嶋村昭辰前教授, 豊島邦昭教授)

平成6年6月27日受理

Ultrastructure of Sensory Nerve Endings in the Hard Palate of the Japanese Monkey, *Macaca fuscata*

Toshihiko Yajima

Department of Oral Anatomy II (Directors: Former Prof. Akitatsu Shimamura
Prof. Kuniaki Toyoshima)

Kyushu Dental College, Kitakyushu, Japan

The mechanoreceptors in the hard palate of the Japanese monkey were studied with particular regard to their types and fine structures. These included Merkel cell-neurite complexes in the epithelium and lamellated sensory corpuscles in the subepithelial connective tissue. The latter was further classified into simple corpuscles and Meissner corpuscles. These mechanoreceptors were concentrated in the crests of transverse palatine rugae.

The Merkel cells were clustered at the basal portion of the epithelial rete pegs in every palatine rugae. They are characterized by the presence of numerous dense-cored granules, ranging from 80 to 120 nm in diameter. They made contacts with nerve terminals by junctional specializations, which are characterized by a thickening of apposed plasma membranes. Numerous microvillous cytoplasmic projections abutting from the Merkel cell were intercalated with adjacent keratinocytes. Occasionally the cells possessing characteristic features of both Merkel cells and keratinocytes appeared in the epithelium. These cells were characterized by the presence of clumps of tonofilaments and dense-cored granules in their cytoplasm and were regarded as so-called "transitional" Merkel cells. These findings strongly suggested that Merkel cells might be of a keratinocyte origin.

Well-developed encapsulated sensory corpuscles were seen in the subepithelial connective tissue at the top of transverse palatine rugae. The simple corpuscle was composed of a discoid axon terminal with 3-10 layers of flattened lamellae of the lamellar cells. Inter-lamellar spaces were separated by the basal lamina. A large number of caveolae were observed along the plasma membranes facing the basal lamina. The Meissner corpuscle, on the other hand, was relatively small in size and characterized by a winding back and forth of the nerve terminal separated by many stacks of thin lamellae derived from the lamellar cells. Numerous caveolae also appeared along the plasma membranes of the lamellae facing the

basal lamina. In favorable sections, characteristic collagen bundles showing ladder-shaped structures were observed in the interlamellar spaces and occasionally in the connective tissue surrounding the corpuscles. It was suggested that the hard palate of the monkey were highly adapted for mechanical sensation.

Key words : Merkel cell / Meissner corpuscle / Palate membrane / Ultrastructure / Monkey

緒 言

近年、電子顕微鏡学の発達にともない、様々な組織に存在する機械受容装置の微細構造学的研究が報告されてきた。さらに、その微細構造の差異が、生理学的機能の発現と密接に関連のあることが示唆されてきた^{1,2)}。口腔粘膜においても、化学受容器としての味蕾に加えて、様々な形態学的特徴を示す機械受容装置の存在する事が知られている^{3,4)}。これら神経終末装置による知覚は、捕食、咀嚼、嚥下、発音さらにヒトにおいては言語形成等の口腔機能に対して、重要な役割を持つ事が推測されてきた⁵⁾。その中でも口蓋粘膜は、歯肉ならびに舌背粘膜とともに咀嚼粘膜として咀嚼機能と密接に関連した機能をもつ。これは硬口蓋粘膜に機械的刺激を加えると、咀嚼筋をはじめとした様々な口腔諸筋が反射性応答を示すことからよく理解されている^{6,7)}。このようなことから口蓋粘膜にはよく発達した機械受容装置の存在することが示唆されるが、微細形態学的見地からの研究は少ない。本研究では、ニホンザルの硬口蓋粘膜にみられるいくつかの機械受容装置について、微細構造学的に観察した。

材料と方法

今回の研究に用いた4頭のニホンザル (*Macaca fuscata*) は、他の研究の過程で剖検されたものである。硬口蓋粘膜を口蓋骨より剥離し、ただちに0.1 M リン酸で緩衝した2% パラホルムアルデヒドと2.5% グルタルアルデヒドの混合液で、3時間浸漬固定した。また1頭は、腹大動脈より同固定液にて灌流固定後、硬口蓋粘膜を剥離した。その後適当な大きさに細切された組織は、同緩衝液で緩衝した1% オスミック酸溶液で2時間、後固定をおこない、水洗後上昇エタノール系列で脱水し、プロピレンオキサイドで置換した後、エポキシ樹脂に包埋した。1μmの厚切り切片はトルイジン青で染色した後、光顕の観察に供した。また超薄切片は酢酸ウランとクエン酸鉛による二重電子染色をおこなった後、

JEM-100 Cならび JEM-1200 EX透過型電子顕微鏡で観察した。

結 果

ニホンザルの硬口蓋には、7~8列の横口蓋ヒダが口蓋縫線を中心に、ほぼ対称性に認められる。硬口蓋粘膜上皮はわずかに角化した重層扁平上皮よりなるが、角化の程度は横口蓋ヒダ頂部で最も著しい。また、横口蓋ヒダ部にはよく発達した粘膜固有層が存在し、そこでは多数の固有層乳頭と、それにともなった上皮突起が観察される。機械受容神経終末装置の多くは、横口蓋ヒダ部に集中する傾向が認められたので、今回はこの部位を中心に観察をおこなった。

ニホンザルの硬口蓋粘膜にみられる機械受容神経終末は、メルケル細胞-神経複合体、有被膜性神経終末小体ならびに自由終末から構成される。本研究ではメルケル細胞-神経複合体と有被膜性神経終末小体について観察した。

1. メルケル細胞-神経複合体

上皮内に侵入する神経終末の多くはメルケル細胞-神経複合体として存在する(写真1, 2, 3)。メルケル細胞は横口蓋ヒダ頂部近くに存在する上皮突起の基底部に多数観察され、いわゆるメルケル上皮突起を形成する。メルケル細胞は、周囲のケラチン産生細胞に比べて大型で、明調な細胞質をもち、電子顕微鏡の低倍率下でも容易に認めることができる(写真2)。メルケル細胞は、細胞質内にみられる直径80~120 nmの有芯果粒ならびに周囲のケラチン産生細胞間に伸長する微絨毛様の細胞質突起の存在によって特徴づけられる(写真2, 3, 5)。有芯果粒の多くは神経終末との接触側細胞質内に偏在して集合する傾向が認められる(写真3, 4)。さらに、有芯果粒に介在して円形あるいは卵円形をしたミトコンドリアも多数出現する。一方、神経終末と接触する細胞質側と核を隔てて反対側の細胞質内には、よく発達したゴルジ装置が認められる(写真3)。ゴルジ領域では、ゴルジ装置に密接に関連して有芯果粒が出現する。

写真1 サル口蓋粘膜の光顕写真。横口蓋ヒダ頂部の固有層乳頭内には、よく発達したマイスネル小体(矢頭)が認められる。×400。Inset: 上皮突起基底部にみられるメルケル細胞(M)。×1,200。

さらにゴルジ装置周囲の細胞質内には、しばしば中心小体も観察される。メルケル細胞は周囲のケラチン産生細胞とデスモゾームで結合するが、ケラチン産生細胞間においてみられるデスモゾームと比較すると数は少なく、小型である。またメルケル細胞の細胞質内に分布する張原線維は、しばしばデスモゾームに連続する。

メルケル細胞の表面では、微絨毛様の細胞質突起が多数伸長する(写真5)。微絨毛様細胞質突起は直径 $0.4 \sim 0.6 \mu\text{m}$ で長さは $40 \mu\text{m}$ に達するものも観察される。微絨毛様細胞質突起内には、その長軸に平行に走行する多数の微細な線維が充満する。これら微絨毛様細胞質突起の多くは、周囲のケラチン産生細胞間隙に伸長するが、時々上皮基底膜側に向けて伸長するものも観察される。

メルケル細胞は、神経終末と基底膜に対して平行に、あるいは垂直に、比較的平坦な広い面で接触する。そのようなところでは、しばしばメルケル細胞、神経終末ともに対称性に形質膜の肥厚を伴う特殊な接触関係が認められる(写真4)。メルケル細胞と接触する神経終末内

には、円形あるいは卵円形をしたミトコンドリアが多数観察される。

メルケル細胞の中には、しばしば神経終末と複合体を形成せず、孤立性に存在するものも観察される。そのようなメルケル細胞においては、有芯果粒は一般に上皮基底膜側細胞質内に集合する傾向が認められる。

さらに変性過程にあると考えられるメルケル細胞が、しばしば上皮基底部に観察される。これらは、核ならびに細胞質の暗調化と細胞質内にみられる多数の空胞の出現によって特徴づけられる(写真6)。

またケラチン産生細胞に介在してメルケル細胞と類似した有芯果粒と、よく発達した張原線維束を細胞質内にもつ、いわゆる移行型メルケル細胞(transitional cells)⁸⁾がしばしば出現する(写真7)。移行型メルケル細胞は、周囲のケラチン産生細胞と少数のデスモゾームで結合するが、微絨毛状の細胞質突起は認められない。さらに、移行型メルケル細胞が神経終末と接触するような所見も見い出されない。

2. 有被膜性神経終末小体

写真2 上皮突起部を示した透過電顕写真。特有の分泌果粒をもつメルケル細胞(M)がみられる。上皮直下の固有層には、有被膜性神経終末小体(矢印)も観察される。×3,500。

有被膜性神経終末小体は、さらにその形態により単純終末小体とマイスネル小体に分類された。

a. 単純終末小体

単純終末小体は常に固有層乳頭頂部に観察される(写

真8)。小体は中心に位置する軸索と、これを対称性に層状に取り囲む層板細胞より構成される。神経終末は円盤状を呈しており、その中には多数のミトコンドリアと神経細線維が認められる。

写真3 メルケル細胞-神経複合体の電顕写真。メルケル細胞果粒は、神経終末(N)側の細胞質内に集合する傾向がみられる。G: ゴルジ装置, 矢頭: 微絨毛様突起, $\times 4,300$.

写真4 メルケル細胞(M)と神経終末(N)との間には、しばしば形質膜の対称性肥厚をともなう特殊な接触が観察される(矢印)。 $\times 26,000$.

写真5 メルケル細胞は、指状をした微絨毛様突起を周囲上皮の細胞間隙に伸長する（矢頭）。

G：ゴルジ装置 × 21,000.

層板細胞体部は小体外側に位置し、そこから伸長した扁平な細胞質突起が3～10層層状に軸索を取り囲み、層板を形成する。層板細胞の核周囲細胞質内には、よく発達した粗面小胞体や遊離リボソームがミトコンドリアに介在して認められる。軸索を取り囲む各層板はたがいに基底膜によって隔てられる。また、これら基底膜に面した層板細胞の形質膜では、小胞が多数観察される（写真9）。層板内には様々な方向に走行する細線維が認められるが、少数のミトコンドリアを除いて細胞内小器官はほとんど観察されない。

b. マイスネル小体

固有層乳頭頂部では、単純終末小体に加えて、マイスネル小体が、しばしば観察される（写真1, 10）。ニホンザル硬口蓋粘膜にみられるマイスネル小体は、比較的小型で、単純終末小体と典型的マイスネル小体の中間的形態を示す。マイスネル小体は、不規則に蛇行する扁平

な神経終末と、その周囲を折りたたむように層板状に取り囲む層板細胞の細胞質突起とから構成される。マイスネル小体の多くは、扁平な神経終末ならびにその周囲の層板とともに上皮に対してほぼ平行に配列する。神経終末内には、多数のミトコンドリアが充満する。層板細胞の細胞質突起である各層板は、互いに基底膜によって隔てられている。また層板間の間隙が拡大したところでは、しばしば特徴的な横紋構造を示す膠原線維束も観察される（写真10）。また、単純終末小体でみられたのと同様に、基底膜と接する層板の形質膜では、タコ壺状を呈した小胞が多数観察される（写真10）。層板細胞の細胞質内には細線維と、少数のミトコンドリア以外に細胞内小器官はほとんど認められない。

考 察

本研究では、ニホンザルの硬口蓋粘膜にみられるメル

写真6 変性しつつあるメルケル細胞 (M) と、これに接する神経終末 (N). 矢頭: 固有層に終末する神経終末小体.
× 9,200.

写真7 移行型メルケル細胞 (transitional cell : T) の電顕写真. 細胞質内には有芯果粒と, 張原線維束が混在して認められる. $\times 10,000$.

メルケル細胞-神経複合体ならびに有被膜性神経終末小体について, その微細構造を明らかにした.

メルケル細胞は Merkel (1875)⁹⁾ が "Tastzelle" (tactile cell) として最初に記載した細胞で, 後に彼の

業績をたたえるため, Munger (1965)¹⁰⁾ によってメルケル細胞と名づけられた.

Munger (1965)¹⁰⁾ が, メルケル細胞-神経複合体の微細構造を, オポッサムの鼻皮膚で初めて明らかにして以

写真8 上皮直下固有層にみられる単純神経終末小体を示した電顕写真. 軸索 (N) は層板細胞によって取り囲まれている. $\times 32,000$.

来, 様々な動物種の皮膚ならびに口腔粘膜でその微細構造が報告されてきた. 口腔粘膜においては口蓋¹¹⁻¹³⁾, 歯肉¹⁴⁻¹⁸⁾, 舌¹⁹⁾ならびに口唇²⁰⁾等の各粘膜上皮で観察されてきた.

哺乳動物のメルケル細胞の微細構造的特徴は一般に次のように特徴づけられる. (1) 神経終末と直接接触し, そのところどころではメルケル細胞, 神経終末ともに形質膜の肥厚をとまなうシナプス様の特殊な接触関係が認

写真9 層板細胞を拡大した電顕写真。基底膜に接した形質膜には多数の小胞が観察される。
N：軸索。 × 80,000.

められる。(2)メルケル細胞の細胞質内には、多数の有芯果粒が存在し、これらは神経終末と接触する細胞質側に集合する。(3)メルケル細胞の表面には、多数の微絨毛状をした細胞質突起が認められ、これらは周囲の上皮細胞間隙に深く伸長する。(4)メルケル細胞は、周囲の上皮細胞とデスモゾームで結合する。

Merkel (1875)⁹⁾ が“Tastzelle”として記載したように、メルケル細胞は長い間触覚受容細胞として、その機能が推測されてきた。さらに、近年免疫組織化学の発達にともない、メルケル細胞が神経伝達物質の候補として示唆されているいくつかのペプチドやアミンを含有することが明らかになってきた²¹⁻²³⁾。その中で Hartschuh ら (1989)²⁴⁾ は、これらペプチドやアミンの担体蛋白の一つとして知られるクロモグラニンがメルケル細胞の有芯果粒に含まれる事を免疫電顕的に明らかにした。この

事は、ペプチドやアミンが有芯果粒内に含まれる事を強く示唆するものと考えられる。また、Crowe ら (1977)²⁵⁾ は、キナクリンをカエルに投与した後、皮膚のメルケル細胞が蛍光を発することを見い出し、メルケル細胞がアデニンヌクレオチド（おそらく ATP）を含有することを報告した。これらペプチド、アミンならびに ATP は、従来より神経伝達物質の候補として考えられている。また、メルケル細胞には常に微絨毛状の細胞突起が認められるが、このような突起が“触角”として触刺激を受容するとともに、二次感覚細胞として、その刺激を神経終末に伝達するらしいといった考えが、メルケル細胞の機械受容装置としての機能的意義を支持してきた。さらに、電気生理学的にも、メルケル細胞自身が触刺激の受容をおこなっている事が示唆されてきた^{26, 27)}。

一方、Munger (1965)¹⁰⁾ は、彼が最初に記載したオ

写真10 固有層乳頭頂部にみられるマイスネル小体の電顕写真。

N：軸索 × 10,000. Inset：小体近くにみられる特徴的横紋構造を示す膠原線維束。 × 10,000.

ポッサム鼻部のメルケル細胞の微細構造に関する論文の中で、メルケル細胞が神経終末に対して“trophic”な役割をもつ事を示唆した。その後、メルケル細胞のこのような機能を裏付ける研究が多数報告されてきた²⁸⁻³¹⁾。

さらに電気生理学的研究においても、機械受容において重要なのは、メルケル細胞ではなく、メルケル細胞に接する神経終末自身であることが報告されてきた^{32, 33)}。これらの研究者によると、メルケル細胞は、伸長する機械

受容神経終末に対し、その“target”としての trophic な役割をもつらしい³¹⁾。

しかしながら、もしこのようにメルケル細胞が、これら神経終末装置において、機械刺激の受容をおこなっていないとするのなら、メルケル細胞の表面にみられる微絨毛状をした“触角”様の細胞質突起の機能的意義は何であるかという疑問が残される。いずれにせよメルケル細胞の機能に対するこれら2つの仮説は、どちらも興味深いものであり、その結論については今後の研究を待たねばならない。

メルケル細胞の起源については、神経稜から上皮内に遊走してくるとする説^{34, 35)}、とケラチン産生細胞が分化したものであるという説^{8, 36-40)}が対立してきた。

English (1974)⁸⁾ は、上皮内にケラチン産生細胞とメルケル細胞の特徴を合わせもつ細胞、すなわち移行型メルケル細胞がしばしば出現するのを観察し、この事実を、メルケル細胞がケラチン産生細胞から分化するという考えの根拠として提唱した。さらに English (1977)³⁷⁾、English ら (1980)⁴⁰⁾ は、毛盤の形態発生時に、また Tachibana ら (1980)³⁸⁾ は生後間のないウサギの口唇でそれぞれメルケル細胞の出現に先立ち、多数の移行型メルケル細胞が出現するのを観察した。今回、著者もサル³⁾の口蓋粘膜上皮に、しばしばケラチン産生細胞に介在して、ケラチン産生細胞とメルケル細胞の特徴を合わせもつ移行型メルケル細胞が出現するのを観察した。これら移行型メルケル細胞の細胞質内には、メルケル細胞とほぼ同様の形態ならびに大きさを示す有芯果粒と、ケラチン産生細胞に類似した、よく発達した張原線維束が認められた。さらに移行型メルケル細胞は周囲のケラチン産生細胞とデスモゾームで結合していた。移行型メルケル細胞の有芯果粒の数はメルケル細胞に比べて非常に少なかったが、細胞質内において決して水解小体などによって取り囲まれるような所見は観察されなかった。この事は、有芯果粒がケラチン産生細胞によって食べ込まれたものでないことを示唆するものと考えられた。このような所見からも、メルケル細胞は、ケラチン産生細胞から分化したものであるという説が妥当であろうと考えられた。

今回の観察で、サル硬口蓋の横ヒダ部の固有層乳頭頂部には、良く発達した有被膜性神経終末装置が多数存在することが明らかになった。また、これら有被膜性神経終末装置は、さらに単純終末小体と、マيسネル小体に区別する事ができた。同様の神経終末装置の出現は、同じ霊長類であるカニクイザルの硬口蓋粘膜においても観

察されている³⁾。しかしながら、他の哺乳動物に関しては、マウスでのみマيسネル小体が出現する事が知られているが、ラットあるいは系統発生的に霊長類と密接な関係をもつといわれるジャコウネズミ⁴¹⁾には出現しないと報告されてきた⁴²⁾。このように、口腔粘膜にみられる神経終末装置の種類ならびに形態は、必ずしも動物の系統発生的位置と一致しない。むしろ、その動物の食性と大いに関係があるものと推測されてきた。

口腔粘膜に分布する知覚神経終末の密度の相違は、各口腔粘膜の機能的相違を反映していると示唆されてきた^{4, 44)}。この事に基づいて Tachibana ら (1990)⁴²⁾ は、機械受容神経終末の分布をマウスとジャコウネズミの口蓋で観察したところ、硬口蓋前方部に有被膜性神経終末が、また硬口蓋後方部にメルケル細胞-神経終末が、それぞれ多く出現するのを観察した。有被膜性神経終末は速い順応性を持つ受容器であり⁴⁴⁾、また、メルケル細胞-神経複合体は遅い順応性を持つ受容器である事から⁴⁴⁾、Tachibana ら (1990)⁴²⁾ は、硬口蓋前方部にある有被膜性神経終末は、咀嚼時の食物の状態を感受し、一方、硬口蓋後方部のメルケル細胞-神経複合体は咀嚼された食物の存在を感覚し、嚥下へと導くのであろうと推測した。このように、硬口蓋粘膜にみられる機械受容神経終末の微細形態ならびにその分布は、その動物の食性と密接に関係している事が示唆されてきた。今後、様々な食性を異にする動物について機械受容神経終末の形態や分布等を比較研究する事は、咀嚼ならびに嚥下をはじめとした口腔諸機能の解明に重要な糸口となるであろうと考えられた。

結 論

ニホンザル (*Macaca fuscata*) の硬口蓋粘膜にみられる神経終末装置について、微細構造学的に観察をおこなった。これら神経終末装置は、主に上皮内に存在するメルケル細胞-神経複合体と固有層乳頭内に存在する有被膜性神経終末に分類された。さらに有被膜性神経終末小体は、単純小体とマيسネル小体に区別された。硬口蓋において、これら機械受容終末装置は、横口蓋ヒダ部に集中して分布する傾向が認められた。

メルケル細胞は、横口蓋ヒダ部の上皮突起基底部に多数出現した。メルケル細胞は、直径 80-120 nm の有芯果粒の存在によって特徴づけられた。メルケル細胞は、神経終末と直接接触し、そのようなところではメルケル細胞と神経終末の形質膜の対称性肥厚が観察された。メルケル細胞の表面からは、周囲のケラチン産生細胞間に

向けて、多数の微絨毛状突起が伸長するのが観察された。

上皮基底層には、しばしばメルケル細胞とケラチン産生細胞の両方の形態学的特徴をもつ細胞が出現するのが観察された。これら細胞は、メルケル細胞に類似する有芯果粒と、ケラチン産生細胞に特有の張原線維束の存在によって特徴づけられ、いわゆる移行型メルケル細胞であると考えられた。移行型メルケル細胞の出現は、メルケル細胞のケラチン産生細胞由来説を強く支持するものと考えられた。

横口蓋ヒダ上皮直下の固有層乳頭内には、よく発達した有被膜性神経終末が多数観察された。その中で、単純終末小体は中心に位置する円盤状を呈した神経終末と、これを対称性に層状に取り囲む層板細胞の細胞質突起(層板)から構成されていた。3～10層からなる層板は、互いに基底膜によって隔てられていた。これら基底膜に面した層板細胞の形質膜には、タコ壺状をした小胞が多数認められた。一方、マيسネル小体は比較的小型で、単純終末小体と典型的マيسネル小体の中間的形態を示した。マيسネル小体は、不規則に蛇行する扁平な神経終末と、その周囲を折り畳むように層板状に取り囲む層板細胞の細胞質突起から構成されていた。基底膜によって互いに隔てられている各層板の形質膜には、単純終末小体でみられたのと同様の小胞が多数観察された。また層板間の間隙が拡大したところや小体周囲の結合組織内には、しばしば特徴的な横紋構造を示す膠原線維束が観察された。ニホンザルの硬口蓋は機械刺激受容に対して高度に適応した組織であることが示唆された。

稿を終わるに当たり、終始ご懇篤なるご指導、ご校閲を賜りました口腔解剖学第2講座嶋村昭辰名誉教授に深甚なる謝意を表します。また、終始懇切丁寧なご指導をいただきました豊島邦昭教授に心より感謝致しますとともに本学口腔解剖学第2講座の皆様に厚くお礼を申し上げます。

引用文献

- 1) Iggo, A.: Is the physiology of cutaneous receptors determined by morphology? *Progr. Brain Res.* 43: 15-34, 1976.
- 2) Iggo, A. and Ogawa, H.: Primate cutaneous thermal nociceptors. *J. Physiol. (London)* 216: 77-85, 1971.
- 3) Munger, B. L.: Cytology of mechanoreceptor in oral mucosa and facial skin of the rhesus monkey. In: *The Nervous System* (ed. by D. B. Tower). Raven Press, New York, Vol. 1, 1975, 71-79.
- 4) Holland, G. R.: Innervation of oral mucosa and sensory perception. In: *The structure and function of oral mucosa* (ed. by Meyer, J., Squier, C. A. and Gerson, S. J.). Pergamon press, Oxford. 1984, 195-217.
- 5) Darien-Smith, I.: The trigeminal system. In: *Handbook of Sensory Physiology* (ed by A. Iggo), Vol. 2. Springer Berlin. 1900, 271-314.
- 6) Weijs-Boot, J. and Williger, J. D. van: Jaw reflexes elicited by electrical stimulation of hard palate of the rat. *Archs Oral Biol.* 23: 259-264, 1978.
- 7) Weijs-Boot, J. and Willigen, J. D. van: Sensitivity of anterior digastric and intrinsic tongue muscle reflexes to electrical stimulation of areas in the rat palate. *Archs Oral Biol.* 23: 265-267, 1978.
- 8) English K. B.: Cell types in cutaneous type I mechanoreceptors (Haarscheiben) and their alterations with injury. *Am. J. Anat.* 141: 105-126, 1974.
- 9) Merkel, F.: Tastzellen und Tastkörperchen beider Hansthiere und beim Menschen. *Arch. Mikro. Anat.* 11: 636-652, 1875.
- 10) Munger, B. L.: The intraepidermal innervation of the snout skin of the opossum. A light and electron microscope study, with observations on the nature of Merkel's "Tastzelle". *J. Cell Biol.* 26: 79-97, 1965.
- 11) Garant, P. R., Feldman, J., Cho, M. I. and Cullen, M. R.: Ultrastructure of Merkel cells in the hard palate of the monkey (*Saimeri sciureus*). *Am. J. Anat.* 157: 155-167, 1980.
- 12) Yeh, Y. and Byers, M.: Fine structural and axonal transport labelling of intraepithelial sensory nerve endings in anterior palate of the rat. *Somatosens. Res.* 1: 1-19, 1983.
- 13) Liem, R. S. B., Willigen, J. D. van and Janser, H. W. B.: Merkel-neurite complexes in the hard palate of the Wistar rat (*Rattus norvegicus*). *Archs Oral Biol.* 29: 249-251, 1984.
- 14) Nikai, H., Rose, G. G. and Cattoni, M.: Merkel cell in human and rat gingiva. *Archs Oral Biol.* 16: 835-843, 1971.
- 15) Hashimoto, K.: Fine structure of Merkel cell in human oral mucosa. *J. Invest. Dermatol.* 58: 381-387, 1972.
- 16) Turner, D. F.: The morphology and distribution of Merkel cells in primate gingival mucosa. *Anat. Rec.* 205: 197-205, 1983.
- 17) Tazaki, M. and Sakada, S.: The postnatal changes in the density of sensory nerve endings in the oral mucosa of the cat. *Anat. Anz.* 165: 131-142, 1988.
- 18) Tazaki, M., Saito, T. and Sakada, S.: Merkel cell-neurite complexes in the gingival and alveolar mucosa of cat. *Bull. Tokyo Dent. Coll.* 29: 77-79,

- 1988.
- 19) Toyoshima, K., Itoh, A. and Shimamura, A. : The Merkel-neurite complexes in the fungiform papillae of two species of monkeys. *Cell Tissue Res.* 250 : 237–239, 1987.
- 20) Halata, Z. and Munger, B. L. : The sensory innervation of primate facial skin. II. Vermillion border and mucosa of the lip. *Brain Res. Rev.* 5 : 81–107, 1983.
- 21) Hartschuh, W., Weihe, E., Buchler, M., Helmstaedter, G. E., Feurle, G. E. and Forssmann, W. G. : Met-enkephalin-like immunoreactivity in Merkel cells. *Cell Tissue Res.* 201 : 343–348, 1979.
- 22) Hartschuh, W., Weihe, E., Yanaihara, N. and Reineck, M. : Immunohistochemical localization of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in Merkel cells of various mammals : evidence for a neuromodulator function of the Merkel cell. *J. Invest. Dermatol.* 81 : 361–364, 1983.
- 23) Gauweiler, B., Weihe, E., Hartschuh, W. and Yanaihara, N. : Presence and coexistence of chromogranin A and multiple neuropeptides in Merkel cells of mammalian oral mucosa. *Neurosci. Lett.* 89 : 121–126, 1988.
- 24) Hartschuh, W., Weihe, E. and Yanaihara, N. : Immunohistochemical analysis of chromogranin A and multiple peptides in the mammalian Merkel cell : Further evidence for its paraneuronal function? *Arch. Histol. Cytol.* 52 (Suppl.) : 423–431, 1989.
- 25) Crowe, R. and Whitear, M. : Quinacrine fluorescence of Merkel cells in *Xenopus laevis*. *Cell Tissue Res.* 190 : 273–283, 1978.
- 26) Horch, K. W., Whitehorn, D. and Burgess, P. R. : Impulse generation in type I cutaneous mechanoreceptors. *J. Neurophysiol.* 37 : 267–281, 1974.
- 27) Findlater, G. S., Cooksey, E. J., Anando, A., Paintal, A. S. and Iggo, A. : The effect of hypoxia on slowly adapting type I (SAI) cutaneous mechanoreceptors in the cat and rat. *Somatosens. Res.* 5 : 1–17, 1987.
- 28) Scott, S. A., Cooper, E. and Diamond, J. : Merkel cells as targets of the mechanosensory nerves in salamander skin. *Proc. Roy. Soc. Lond. B* 211 : 455–470, 1981.
- 29) Mearow, K. M. and Diamond, J. : Merkel cells and the mechanosensitivity of normal and regenerating nerves in *Xenopus skin*. *Neuroscience* 26 : 695–708, 1988.
- 30) Diamond, J., Holmes, M. and Nurse, C. A. : Are Merkel cell-neurite reciprocal synapses involved in the initiation of tactile responses in salamander skin? *J. Physiol. (London)* 376 : 101–120, 1986.
- 31) Diamond, J., Mills, L. R. and Mearow, K. M. : Evidence that the Merkel cell is not the transducer in the mechanosensory Merkel cell-neurite complex. *Progr. Brain Res.* 74 : 51–56, 1988.
- 32) Gottschaldt, K.-M. and Vahle-Hinz, C. : Merkel cell receptors : structure and transducer function. *Science* 214 : 183–186, 1981.
- 33) Gottschaldt, K.-M. and Vahle-Hinz, C. : Evidence against transmitter function of met-enkephalin and chemosynaptic impulse generation in “Merkel cell” mechanoreceptors. *Exp. Brain Res.* 45 : 459–463, 1982.
- 34) Hashimoto, K. : The ultrastructure of the skin of human embryos. X. Merkel tactile cells in the finger and nail. *J. Anat.* 111 : 99–120, 1972.
- 35) Breathnach, A. S. : The mammalian and avian Merkel cell. In : Spearman, R. I. C. and Riley, P. A. (eds). *The skin of vertebrates*. Linn. Soc. Symp. Ser. 9 : 283–292, 1980.
- 36) Ishibashi, Y. : On the regeneration of Merkel cell in human Haarscheibe. *Jpn. J. Dermatol.* 83 : 247–266, 1973.
- 37) English, K. B. : Morphogenesis of Haarscheiben in rats. *J. Invest. Dermatol.* 69 : 58–67, 1977.
- 38) Tachibana, T. and Nawa, T. : Merkel cell differentiation in the labial mucosa epithelium of the rabbit. *J. Anat.* 131 : 145–155, 1980.
- 39) Tachibana, T. and Ishizeki, K. : Merkel cell development in the wound healing in the labial mucosa of adult rabbits. *Arch. Histol. Jap.* 44 : 151–165, 1981.
- 40) English, K. B., Burgess, R. R. and Kavka-Van, Norman, D. : Development of rat Merkel cells. *J. Comp. Neurol.* 194 : 475–496, 1980.
- 41) Novacek, M. J., Wyss, A. R. and McKenna, M. C. : The major groups of eutherian mammals. In : *The Phylogeny and Classification of Tetrapods* (ed. by Benton, M. J.), Vol. 2. Clarendon Press, Oxford, 1988, 31.
- 42) Tachibana, T., Fujiwara, N., Sato, H. and Nawa, T. : A comparative electron microscopic analysis of mechanoreceptors in the hard palate of the mouse (*Mus musculus* : Rodentia) and the musk shrew (*Suncus murinus* : Insectivora). *Archs Oral Biol.* 35 : 949–956, 1990.
- 43) Dixon, A. D. : The position, incidence and origin of sensory nerve termination in oral mucous membranes. *Archs Oral Biol.* 7 : 39–48, 1962.
- 44) Iggo, A. : Electrophysiology of cutaneous sensory receptors. In : *The Skin of Vertebrates* (ed. by Spearman, R. I. C. and Riley, P. A.). Academic Press, New York, 1980, 255.