

〔原著〕 松本歯学 35 : 8~16, 2009

key words : ヒト—口唇腺—自律神経—免疫組織化学—電子顕微鏡

ヒト口唇腺の自律神経線維の免疫組織化学的局在について

梅村 恭伸, 田所 治, 宇都野 創

松本歯科大学 口腔解剖学第一講座

Immunocytochemical localization of autonomic nerve fibers in the human labial glands

YASUNOBU UMEMURA, OSAMU TADOKORO and HAJIME UTSUNO

Department of Oral Anatomy I, School of Dentistry, Matsumoto Dental University

Summary

To determine the precise distribution of autonomic nerve fibers in human labial glands, tyrosine hydroxylase (TH) was used as a marker of sympathetic nerve fibers and vasoactive intestinal polypeptide (VIP) as a marker of parasympathetic fibers. Then immunohistochemical localizations of nerve fibers stained by TH and VIP were examined in the human labial glands.

VIP-immunopositive nerve fibers were detected around the acini and blood vessels. TH-immunopositive nerve fibers were found not only around the blood vessels but also close to the acini, although there was individual variation. In addition, TH-positive nerve fibers were more abundant around the serous acini than around the mucous acini. However, VIP-immunopositive nerve fibers showed almost the same distribution around both the serous and mucous acini. These results about the parasympathetic nerve fibers were in agreement with the results of previous reports. However, unlike the previous papers, sympathetic nerve fibers were found not only around the blood vessels, but also very close around the acini. Most of the TH and VIP-immunopositive nerve fibers were found in proximity to the basement membrane of the acinar cells, but VIP-immunopositive nerve fibers were occasionally found the intercellular space between acinar cells after penetrating the basement membrane. Most of the sympathetic and parasympathetic fibers were the epilemmal type, so that, most acinar cells were separated from nerve fibers by the basement membrane. Both TH and VIP-immunopositive nerve fibers were found among fibers in the nerve bundle coursing through the connective tissue around the human labial gland. Together with the findings of previous studies, this study strongly suggests that sympathetic nerve fibers are distributed in the human labial gland via the trigeminal nerve, along with the distribution of the parasympathetic nerve fibers.

緒 言

唾液腺は自律神経の交感神経と副交感神経の二重支配により、唾液の量、唾液成分の調節をしていることは良く知られている¹⁻⁶⁾。しかしながら唾液腺の神経支配は非常に複雑で、その神経分布の様式は種による違い、唾液腺の種類による違い、同じ唾液腺でも細胞のタイプの違いによってさまざまであると言われている⁴⁾。唾液腺は大唾液腺と小唾液腺に分類されるが、小唾液腺は唾液を常に口腔粘膜に分泌しているため、口腔内の生理的な状態を正常に保つために重要な役割を果たしている。口唇腺も小唾液腺のひとつであり、生検のしやすさから、Sjögren's syndrome の診断に生検試料として使われている。

ヒト口唇腺の交感神経と副交感神経の分布については蛍光組織化学的方法や⁷⁾、免疫組織化学的方法⁸⁻¹⁰⁾で調べられている。それによれば、副交感神経は腺房、血管、導管の周囲に豊富に分布するが、交感神経はほとんどの報告で、血管の周囲に存在するが、腺房には存在しないとしている。一方、Riva et al.¹²⁾は isoproterenol (β -adrenergic agent) と carbachol (muscarinic agent) の投与後のヒト口唇腺の腺房細胞の形態変化を報告している。それによれば、ヒト口唇腺の漿液細胞は isoproterenol の投与に対し、ヒトの大唾液腺の漿液細胞と同様の反応をするとしている。この結果¹²⁾は、交感神経線維はヒト口唇腺の腺房にほとんど認められないという所見とは異なり、交感神経終末と腺房細胞との関わりを強く示唆している。このように、いまだ明瞭でないヒト口唇腺内の交感神経線維の分布を含め、ヒト口唇腺の交感神経線維、副交感神経線維の分布の詳細を明らかにすることは、小唾液腺の唾液分泌をコントロールする神経支配の理解をさらに深めるものと考えられる。

そこで、交感神経線維のマーカーとして Tyrosine hydroxylase (TH) を、副交感神経線維のマーカーとして Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) を用いて、ヒト口唇腺内の TH と VIP 含有神経線維の分布の様式を免疫組織化学的方法で調べた。

材料と方法

1. 組織の採取と固定

口唇腺は松本歯科大学の解剖学実習のために献体された実習体から採取した。実習体の年齢は62～89歳で、男性5人、女性3人である。死後4～21時間の実習体の上唇、下唇のほぼ中央部位を約10 x 15 x 5 mm の大きさで、粘膜、粘膜下組織と共に口唇腺を摘出した。摘出後、組織は直ちに Zamboni 固定液 (ピクリン酸-ホルムアルデヒド液) に浸し、4℃で2日間固定した。その後、組織を Tris-Buffered Saline (TBS) (DakoCytomation Inc., Carpinteria, California) で簡単に洗い、さらに数個に細切した。細切した組織は凍結中の氷の結晶の形成を最小限にするために20% サッカロースを含むTBSの中に2日間浸けた。次に組織を Tissue-Tek O.C.T. Compound (Sakura Finetechnical Co., LTD., Tokyo, Japan) に包埋して、液体窒素内で急速冷凍し、染色まで-80℃のディープフリーザー中に保存した。

2. 免疫組織化学的染色

1) 光学顕微鏡的観察用染色

保存した組織は凍結ミクロトーム (Leica-CM 1510S) (Leica Microsystems Nussloch GmbH, Nussloch, Germany) にて厚さ10 μ m～20 μ m に薄切して、スライドガラスにマウントした。

切片は染色に先立ち内因性ペルオキシダーゼの活性を抑えるために3%過酸化水素水に反応させた。その後、TBSでよく洗い、非特異的染色を抑えるために、5%正常ウマ血清を含むTBSを1時間、Avidin/Biotin Blocking Kit (Vector Laboratories, Inc., Burlingame, CA) をそれぞれ15分ずつ反応させた。

一次抗体には交感神経線維のマーカーとして抗THウサギ抗血清 (抗原: ラットTH) (永津等から供与, 藤田保衛大), 副交感神経線維のマーカーとして抗VIPマウス抗体 (抗原: ヒトVIP) (Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, California) を用いた。抗THウサギ抗血清は1:5000に、抗VIPマウス抗体は1:500に1%ウマ血清を含むTBSで薄め、4℃で一晩反応させた。対照には一次抗体を除いた1%正常ウマ血清を含むTBSを用いた。

その後、Biotinylated universal antibody (Vec-

tor Lab) を30分間反応させ, 次いで Vectastain Elite ABC Reagent (Vector Lab) を30分間反応させた. 最後に DAB (Vector Lab) で15分間反応させ発色させた. 各反応の間には TBS で30分間 (3回液を交換) 洗った.

DAB で反応させた後は純水で十分に洗い, ヘマトキシリンで核を弱く染め, 透徹・封入し, 検鏡した.

2) 電子顕微鏡的観察用染色

保存した組織は凍結マイクローム (Leica-CM 1510S) にて厚さ30 μm ~40 μm に薄切し, 浮遊切片として TBS 中に集めた. その後の染色法は光学顕微鏡観察用染色と同じである.

DBA で反応後の切片は1%オスミウム酸を含む0.1M リン酸緩衝液中 (pH7.4) で後固定 (1時間) し, 蒸留水で洗った後, 1%酢酸ウラニール水溶液で切片のまま染色した. 通法に従って, 脱水し, エポキシに包埋した. ウルトラマイクロームにて超薄切片を作製し, 日立 H-7600型透過電子顕微鏡で観察した.

結 果

1. ヒト口唇腺の光学顕微鏡像

口唇腺は口腔粘膜直下から1~2mmの結合

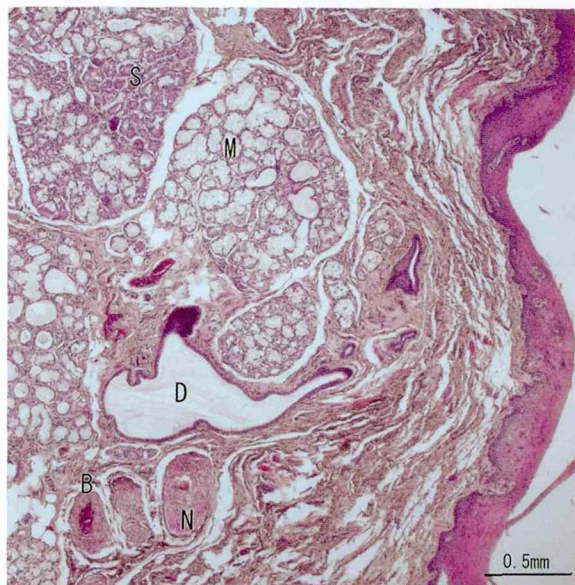


Fig.1: The labial glands are found in the submucosal layer of the human lower lip. The mucous acini (M), serous acini (S) and the duct (D) are found within the lobule of the gland. A nerve bundle (N) and blood vessel (B) also are found in the vicinity of the glands. Hematoxylin and eosin staining.

組織内に位置し, 菲薄な疎性結合組織により覆われた複合管状胞状腺であった. 口唇腺を囲む結合組織内には神経束と血管が存在した (Fig. 1). 口唇腺はいくつかの小葉に別れ, さらに小葉は粘液腺房と漿液腺房にわかれていた. ほとんどの腺房は明るく透過し, 基底側に核が偏在する粘液腺房からなり, ところどころに小型でエオジンに濃染する漿液腺房が存在した. また粘液腺房の先端には漿液半月が見られた (Fig. 2).

2. TH 陽性神経線維

TH をマーカーとする交感神経線維は全ての個体で口唇腺の腺房周囲に認められたが, 神経の染色の程度には個体差があった (Fig. 3). TH 陽性神経線維は漿液腺房の周囲に密接して存在した

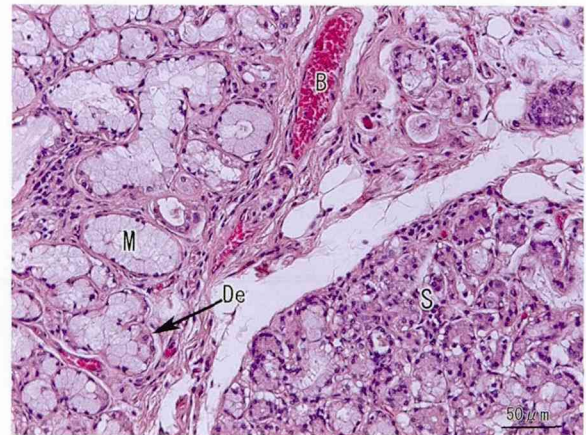


Fig.2: A lobule of human labial glands. The mucous acini (M) are most of the intralobule, but the serous acini (S) also are seen in the lobule. Demilunes (De) are capping the mucous cells. Blood vessels (B) are running between lobules. Hematoxylin and eosin staining.

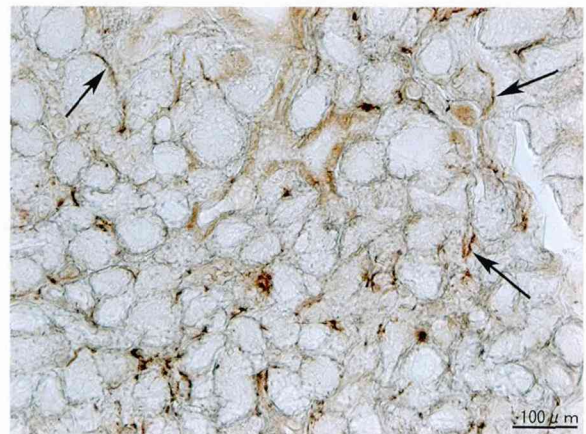


Fig.3: Tyrosine hydroxase (TH)-immunopositive nerve fibers in the human labial glands. TH-immunopositive nerve fibers (arrows) are distributed surrounding the acini..

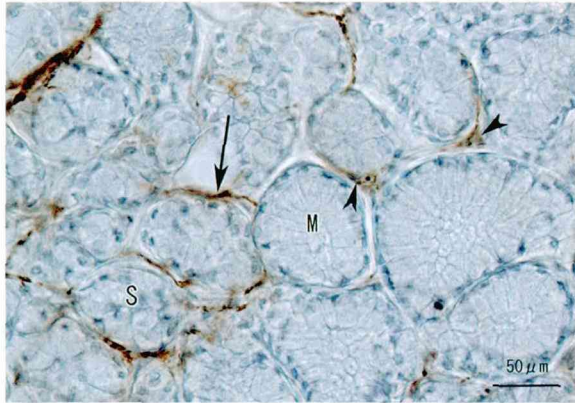


Fig.4 : A higher magnification of TH-immunopositive nerve fibers in human labial glands. TH-immunopositive nerve fibers (arrow) are distributed in close to serous acini (S). As well as the serous acini, fewer immunopositive nerve fibers (arrow heads) also are found in close to mucous acini (M). Counterstained with heamatoxylin.

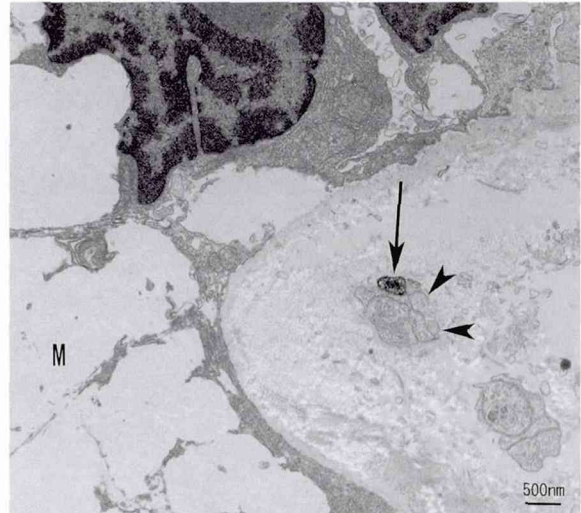


Fig.6 : TH-immunopositive nerve fiber is distributed in close to the basal site of the mucous cells (M) in the human labial glands. Note that the TH-immunopositive reaction is located in the single fiber (arrow) of unmyelinated nerve fibers enveloped by Schwann cell cytoplasm. The other nerve fibers (arrow-heads) are clearly TH-immunonegative.

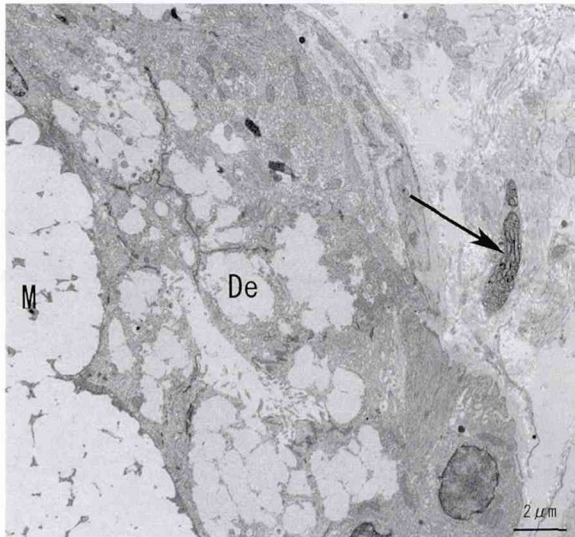


Fig.5 : Demilune (De) is found in the vicinity of mucous acini (M) in the lobule of the human labial glands. TH-immunopositive nerve fibers (arrow) are distributed in close to the basal site of the demilune.

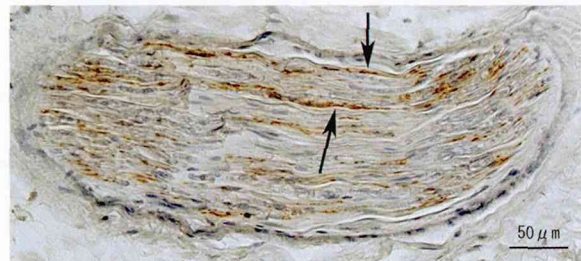


Fig.7 : A sagittal section of the nerve bundle in the connective tissue around human labial glands. Note that the bundle is composed of TH-immunopositive (arrows) and immunonegative nerve fibers. Counterstained with heamatoxylin.



Fig.8 : A cross section of the nerve bundle in the connective tissue around human labial glands. TH-immunopositive nerve fibers are found between the immunonegative nerve fibers. Counterstained with heamatoxylin.

が、粘液腺房、漿液半月の周囲にも数は少ないが同様に見られた (Fig. 4).

電子顕微鏡像によると、TH 陽性神経線維は腺房細胞に基底側から近接するように存在するものがほとんどであった (Fig. 5, 6). 腺房細胞の周囲には筋上皮細胞が存在していた。神経線維は Schwann 細胞に取り囲まれて、TH 陽性線維と陰性線維が混在していた (Fig. 6).

口唇腺の周囲の結合組織内に存在する神経束内にも、TH 陽性神経線維が散在して認められた (Fig. 7, 8).

3. VIP 陽性神経線維

VIP 陽性神経線維は口唇腺内に豊富に存在していた (Fig. 9). VIP 陽性神経線維は粘液腺房, 漿液腺房の周囲に密接して存在した (Fig. 10). 漿液半月の周囲にVIP 陽性神経線維が密接して存在するのが見られたが, その数は粘液腺房, 漿液腺房と比較して少なかった.

電子顕微鏡像によると, VIP 陽性神経線維のほとんどが, 腺房細胞の基底膜側に近接するように存在していた (Fig. 11). ごくまれに, 基底膜を貫き腺房内に位置するものが認められた (Fig. 12, 13).

口唇腺の周囲の結合組織内に存在する神経束内には TH 陽性神経線維と同様に, VIP 陽性神経線維が認められた (Fig. 14).

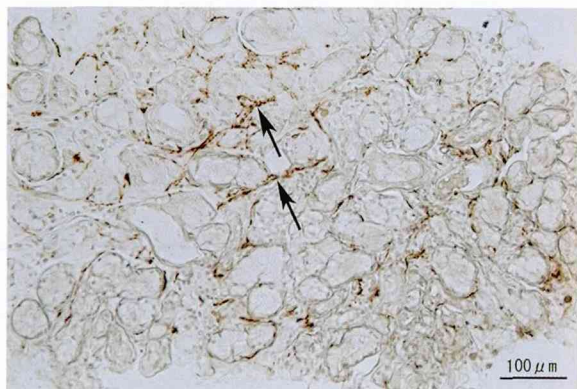


Fig.9 : Vasoactive intestinal polypeptide (VIP)-immunopositive nerve fibers in human labial glands. Numerous VIP-immunopositive nerve fibers (arrows) are seen surrounding acini.

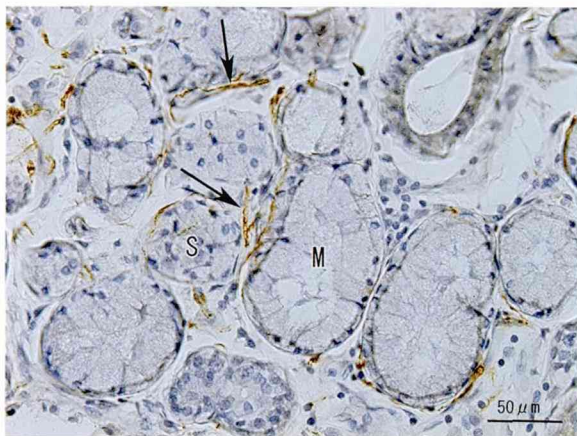


Fig.10 : A higher magnification of VIP-immunopositive nerve fibers in human labial glands. VIP-immunopositive nerve fibers (arrows) are distributed in close contact with both serous (S) and mucous (M) acini. Counterstained with hematoxylin.

VIP 陽性神経線維の分布状態は上唇と下唇の口唇腺では, TH 陽性神経線維と同様に, 差異は認められなかった.

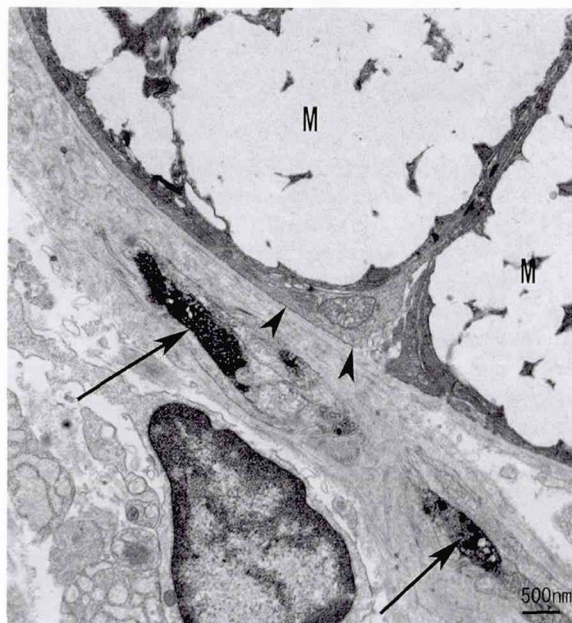


Fig.11 : The fine VIP-positive nerve fiber (arrows) is seen in the immediate vicinity of the basement membrane of the mucous cells (M) in the human labial glands. Myoepithelial cell (arrowheads) also is surrounding the mucous cells (M).

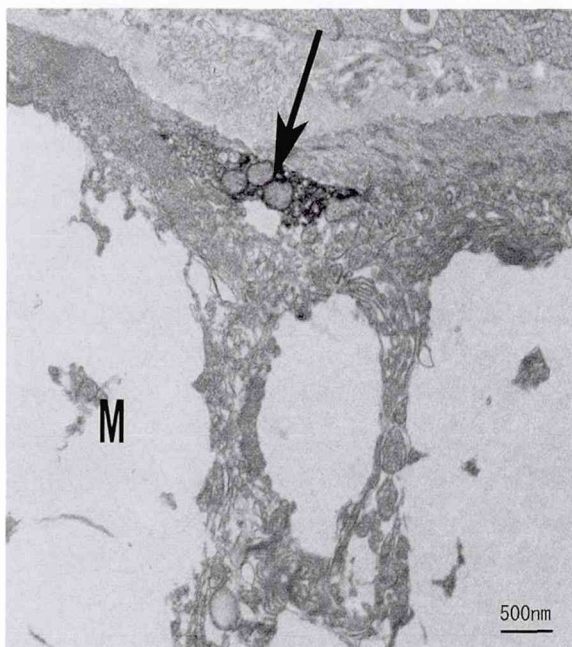


Fig.12 : The VIP-positive axon (arrow) is seen in intimate contact with the mucous cell (M) in the human labial glands.



Fig.13: The VIP-positive axon (arrow) is seen in intimate contact with the acinus cell in the human labial glands.

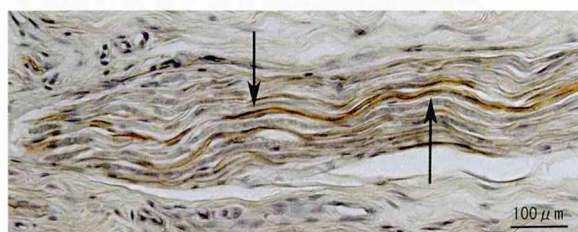


Fig.14: A cross section of the nerve bundle in the connective tissue around human labial glands. Note that the bundle is composed of VIP-immunopositive (arrows) and immunonegative nerve fibers. Counterstained with hematoxylin.

考 察

1. 交感神経線維の存在について

THをマーカーとする交感神経線維は全ての個体で口唇腺の腺房周囲に認められたが、神経の染色の程度には個体差があった。また、粘液腺房と漿液腺房の神経分布の比較では交感神経線維は漿液腺房に多くみられたが、VIPをマーカーとする副交感神経線維は粘液腺房と漿液腺房の間に分布の相違は認められなかった。

口唇腺が混合腺であるか、純粘液腺であるかは議論のあるところであった。Tandler et al.¹³⁾によれば光学顕微鏡像で漿液腺に見えていたものは電子顕微鏡像では粘液腺の分泌過程の初期のものであり、ヒト口唇腺は純粘液腺であるとされた。しかし、その後、形態学的、組織化学的、生化学的データから口唇腺は主として粘液細胞から構成されるが、漿液細胞も存在するとされている^{14,15)}。本研究では現在言われている混合腺説⁵⁾をとり、分泌顆粒による厳密な分類ではなく、光

学顕微鏡像による腺房細胞の形態から、明るい透過像を示し、扁平の核が基底側に位置するものを粘液細胞とし、粘液細胞よりも小さくエオジンに濃染し、比較的大きな核が存在するものを漿液細胞とした。

ヒト口唇腺では交感神経線維は腺房ではなく、主として血管周囲に認められるとの報告が多い⁷⁻¹¹⁾。これらの報告と本研究での腺房周囲に交感神経線維が認められるという結果との違いは、研究試料、研究方法の違いによるものと思われる。交感神経線維の局在を調べるために、カテコールアミンを検出する蛍光組織化学的方法を用いたり⁷⁾、交感神経線維のマーカーとしてNPY, THを検出する免疫組織化学的方法を用いたり⁸⁻¹¹⁾しているが、いずれの場合も試料は外科手術のために来院した患者からの生検によって得られている。また、生検では侵襲を最小限に抑えるため、比較的小さい範囲で腺組織を採取するが、それに対し本研究では死後4~21時間の献体から採取しているため、広範囲で、粘膜を含めた比較的大きな粘膜下組織を一塊として摘出している。したがって、染色のための口唇腺の量に大きな違いがある。本研究で見られた個体差を考慮すると、生検試料では試料が小さく交感神経を検出できなかった可能性が考えられる。

副交感神経線維のマーカーとして用いたVIPが副交感神経の伝達物質であるアセチルコリンの生合成酵素のcholine acetyltransferaseと神経線維内で共存することは良く知られている¹⁶⁾。それに対してNPYは交感神経切断後も消失せず、交感神経線維と副交感神経線維の両方に存在するとの報告がある^{17,18)}。本研究に用いたTHは、交感神経の神経伝達物質であるノルエピネフリンの生合成の過程に関与する酵素であるため、交感神経線維のマーカーとしてはNPYよりも適切である。しかしながら、THの免疫組織化学的方法においても、今まで血管周囲のみ存在するとの報告^{10,11)}、腺房に密接して存在するとの報告⁸⁾があり意見の一致をみていなかった。本研究ではTHをマーカーとする交感神経線維が腺房周囲に密接して存在することを明らかにした。

副交感神経の存在を示すVIP陽性神経線維は腺房、導管、血管の周囲に認められ、VIP binding siteは粘液細胞と血管に存在し、導管には存在し

ないとの報告がある¹⁹⁾. また Riva et al.¹²⁾ はヒト口唇腺で muscarinic agent の carbachol の投与によって粘液細胞からの粘液の分泌に, carbachol と β -adrenergic agent の D, L isoproterenol の投与によって漿液細胞に形態変化が見られたと報告している. これらの結果は本研究の粘液細胞, 漿液細胞への交感神経, 副交感神経の局在とも一致し, 特に交感神経が粘液細胞と比べて漿液細胞に豊富に存在していた所見とよく一致している. しかしながら, 今後は粘液細胞, 漿液細胞の交感神経, 副交感神経の伝達物質に対する受容体の存在の証明が必要であろう.

2. 自律神経線維とヒト口唇腺の腺房細胞の微細構造学的関係について

TH をマーカーとする交感神経線維および VIP をマーカーとする副交感神経線維はヒト口唇腺の腺房の周囲または基底膜の外で, 腺房細胞に密接して存在していた. ごくまれに VIP 陽性線維が基底膜の内側で腺房細胞に接触していた.

唾液腺の神経分布には2つのパターンがあるとされている^{3,4)}. 一つは軸索が結合組織中にあり, 腺房細胞とは基底膜によって隔てられているもの (epilemmal), 二つ目は軸索が基底膜を貫き, 分泌細胞の間に存在するもの (hypolemmal) である.

Tandler and Ross²⁰⁾ はヒト口唇腺の基底膜の内側で, 腺細胞間に存在するいくつかの軸索について報告している. しかしながら, それらの軸索が交感性であるか, 副交感性であるかは不明であるとしている. またその出現の頻度についても触れていない. Fehér et al.⁹⁾ によれば, ヒト口唇腺では VIP, NPY 免疫陽性神経線維の90%が基底膜によって隔てられている epilemmal のタイプであったと述べている. 本研究においても Feher et al.⁹⁾ と同様に, 交感神経線維と考えられる TH 陽性神経線維, 副交感神経線維と考えられる VIP 陽性神経線維ともに, ほとんどのものが腺房細胞とは基底膜によって隔てられていた. 基底膜の内側で腺房細胞と接するものは極めてまれであった.

ヒト口唇腺では交感神経, 副交感神経と腺房細胞との関係がほとんど epilemmal タイプであったことは, 大唾液腺が自律神経の刺激により大量の唾液を瞬時に排出するという働きとは異なり,

口唇腺が常に唾液を分泌している事と関連していると思われる. また, 神経線維の近くに, 腺房を籠状に取り囲む筋上皮細胞の一部がいくつか認められたことは, ヒト口唇腺でも自律神経線維が筋上皮細胞を介して腺房細胞の分泌に関与していることを示唆している³⁾.

3. 自律神経線維の経路について

ヒト口唇腺の菲薄な被膜に密接して見られる神経束には, 交感神経を示す TH 陽性神経線維, 副交感神経を示す VIP 陽性線維が散在性に存在していた.

ヒトの上唇には眼窩下神経の枝である上唇枝が, 下唇にはオトガイ神経の下唇枝が分布している²¹⁾. ネコの実験では交感神経線維が眼窩下神経, 下歯槽神経に存在すると報告されている²²⁾. すなわち, Matthews and Robinson²²⁾ の報告と本研究の所見から, 交感神経線維が副交感神経線維と同様に三叉神経内を経由して, 口唇腺に分布することを強く示唆している.

眼窩下神経内の副交感神経節後線維は翼口蓋神経節が起源と考えるのが妥当であろう. 交感神経の節後線維は通常, 外頸動脈の枝と伴行して口唇腺に至ると考えられているが, 本研究の結果は三叉神経の枝を経由する交感神経線維が存在することを示唆している. 解剖学的に考えられる経路^{23,24)} は, 上頸神経節を出た節後線維が深錐体神経となり, 大錐体神経と合流して翼突管神経となり, 翼口蓋神経節を通過して上顎神経に入って, さらに枝分かれした眼窩下神経に入り上唇の口唇腺に至る経路である.

下唇の口唇腺への交感神経, 副交感神経節後線維の経路については不明な点が多い. ラット²⁵⁾, ネコ²⁶⁾ の下唇の血管への副交感神経線維は耳神経節を起源とするとの報告がある. したがって副交感神経線維について解剖学的に最も考えられる道筋^{23,24)} は耳神経節を起源とするものである. 交感神経については上頸神経節からの節後線維が頸鼓神経として, 鼓室神経と共に鼓室神経叢をつくり, 小錐体神経となって耳神経節に入り, この神経節を通過して下歯槽神経, オトガイ神経に入り下唇の口唇腺に至る経路である.

交感神経線維は, 従来血管に伴行して目的の器官に分布するとされているが, 本研究の結果は, 血管に伴行する以外に三叉神経の枝を経由して,

口唇腺に分布する経路があることを強く示唆している。今後は動物実験による確認が必要であろう。

結 論

1. 交感神経線維は、ヒト口唇腺の腺房を取り囲むように分布していた。
2. 粘液腺房、漿液腺房に対する副交感神経線維の分布の相違は認められなかったが、交感神経線維は粘液腺房と比べて漿液腺房に豊富に分布していた。
3. 自律神経線維は、腺房の基底膜側に近接して認められるが、腺房細胞間に存在するものは極めてまれであった。
4. 交感神経線維は、三叉神経内を經由して口唇腺に分布する経路があると考えられた。

謝 辞

稿を終えるに臨み、終始御懇篤な御指導を賜りました松本歯科大学大学院顎口腔機能制御学講座 井上勝博教授ならびに金銅英二教授、硬組織疾患制御再建学 中村浩彰教授に深謝いたします。

また、多くの御教示を賜りました顎口腔機能制御学 古澤清文教授、安田浩一准教授、富田美穂子准教授に感謝の意を表します。そして、適切な御助言をいただきました硬組織疾患制御再建学 川上敏行教授、松浦幸子講師に感謝の意を表します。

最後に種々の面で御協力をいただきました吉井次郎技術員並びに教室員各位に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Emmelin N (1967) Handbook of Physiology, Sec 6 Vol II, 595-632, American Physiological Society, Bethesda.
- 2) Emmelin N (1987) Nerve interaction in salivary glands. *J Dent Res* **66** : 509-17.
- 3) Garrett JR (1987) The proper role of nerves in salivary secretion. *J Dent Res* **66** : 387-97.
- 4) Dale AC (1998) Salivary glands. In Ten Cate AR, ed. *Oral Histology Development, Structure, and Function*. 5th edit, 315-44, The C. V. Mosby Company, St. Louis.
- 5) 天野 修, 草間 薫 (2006) 口腔生物学各論 唾液腺, 第一版, 2-3, 学建書院, 東京.
- 6) 坂井建雄, 河原克雅 (2008) カラー図解 人体の正常構造と機能第一版, 189-91, 日医新報社, 東京.
- 7) Rossoni RB, Machado AB and Machado CR (1979) A histochemical study of catecholamines in the autonomic nerves of the human labial glands. *Histochemical Biol* **11** : 661-8.
- 8) Konttinen YT, Hukkanen M, Kempainen P, Segerberg M, Sorsa T, Malmstrom M, Rose S, Itescu S and Polak JM (1992) Peptide-containing nerves in labial salivary glands in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* **35** : 815-20.
- 9) Fehér E, Zelles T and Nagy G (1999) Immunocytochemical localisation of neuropeptide-containing nerve fibers in human labial glands. *Arch Oral Biol* **44** : s 33-7.
- 10) Batbayar B, Fehér E, Nagy G and Zelles T (2002) Changes of the nerve fibers innervating the minor salivary glands in Sjögren's syndrome. Article in Hungarian. *Orv Hetil* **143** : 1585-8.
- 11) Pedersen AM, Dissing S, Fahrenkrug J, Hannibal J, Reibel J and Nauntofte B (2000) Innervation pattern and Ca²⁺ signalling in labial salivary glands of healthy individuals and patients with primary Sjögren's syndrome (pSS). *J Oral Pathol Med* **29** : 97-109.
- 12) Riva A, Puxeddu R, Loy F and Testa Riva F (2002) Morphofunctional studies on human labial salivary glands. *Eur J Morphol* **40** : 227-33.
- 13) Tandler B, Denning CR, Mandel ID and Kutschner AH (1969) Ultrastructure of human labial glands. I Acinar secretory cells. *J Morph* **127** : 383-408.
- 14) Hand R, Pathmanathan D and Field RB (1999) Morphological features of the minor salivary glands. *Arch Oral Biol* **44** : s 3-10.
- 15) Riva A, Loffredo F, Puxeddu R and Testa Riva F (1999) A scanning and transmission electron microscope study of the human minor salivary glands. *Arch Oral Biol* **44** : s 27-31.
- 16) Lundberg JM, Anggård A, Emson P, Fahrenkrug J and Hökfelt T (1981) Vasoactive intestinal polypeptide and cholinergic mechanisms in cat nasal mucosa studies on cholineacetyltransferase and release of vasoactive intestinal polypeptide. *Proc Natl Acad Sci USA* **78** : 5255-9.
- 17) Lacroix JS, Anggård A, Hökfelt T, O'Hare MM,

- Fahrenkrug J and Lundberg JM (1990) Neuropeptide Y: presence in sympathetic and sympathetic and parasympathetic innervation of the nasal mucosa. *Cell Tissue Res* **259**: 119-28.
- 18) Domeij S, Dahlqvist A and Forsgren S (1991) Study on colocalization of neuropeptide Y vasoactive intestinal polypeptide, catecholamine-synthesizing enzymes and acetylcholinesterase in the larynx of the rat. *Cell Tissue Res* **263**: 495-505.
- 19) Törnwall J, Uusitalo H, Hukkanen M, Sorsa T and Kontinen YT (1994) Distribution of vasoactive intestinal peptide (VIP) and its binding sites in labial salivary glands in Sjögren's syndrome and in normal controls. *Clin Exp Rheumatol* **12**: 287-92.
- 20) Tandler B and Ross LL (1969) Observations nerve terminals in human labial salivary glands. *J Cell Biol* **42**: 339-43.
- 21) 上條雍彦 (1981) 図説口腔解剖学 4 神経学, 1版, 884-5, 911, アナトーム社, 東京.
- 22) Matthews B and Robinson PP (1980) The course of post-ganglionic sympathetic fibers distributed with the trigeminal nerve in the cat. *J Physiol* **303**: 391-401.
- 23) 平沢 興 原著, 岡本道夫 改訂 (1987) 分担解剖学 2 脈管学・神経学, 400-8, 金原出版, 東京.
- 24) 相磯貞和 訳 (2001) ネット解剖学図譜 第2版, 127, 丸善, 東京.
- 25) Kaji A, Maeda T and Watanabe S (1991) Parasympathetic innervation of cutaneous blood vessels examined by retrograde tracing in the rat lower lip. *J Auton Nerv Syst* **32**: 153-8.
- 26) Kuchiiwa S and Kuchiiwa T (1996) Autonomic and sensory innervation of cat molar gland and blood vessels in the lower lip, gingiva and cheek. *J Auton Nerv Syst* **61**: 227-34.