

総 説

メルケル細胞—微細構造と最近の知見

立 花 民 子

岩手医科大学歯学部口腔解剖学第二講座*

〔受付：1982年1月20日〕

はじめに

メルケル細胞 Merkel cell は、ランゲルハンス細胞や色素細胞とともに表皮や口腔上皮の構成に参与する“非角化細胞”の一種である。この細胞は長い間触覚受容細胞であると信じられて来たが、最近では疑問がもたれている。また、細胞の発生に関する論争にも未だ終止符が打たれておらず、多くの興味深い問題が未解決のまま残されている。近年皮膚科学の領域では、この細胞が原因と考えられる病変が相次いで見出され、メルケル細胞は臨床上也無視出来ない存在となりつつある。一方、口腔領域ではアフタ性口内炎のある粘膜中によくメルケル細胞が見出されているが、この細胞が直接関与する病変は未だ知られていない。しかし、口腔領域には口唇や口蓋という極めて豊富にメルケル細胞を含む部位があることを考えると、この細胞が将来口腔領域でも問題とされることはあり得ることと思われる。そこで本稿は、メルケル細胞の同定基準となる形態学と、この細胞に関する最近の知見について概説する。

形態学的特徴

Merkel¹⁾ は1875年にオスミウム固定を施したヒトや種々の家畜の皮膚標本において光学顕

微鏡をもちいて初めてメルケル細胞を見出した。当時 Merkel は、この細胞が神経線維と密接に関係して出現することから、触覚受容細胞であろうと推察し、“Tastzellen”と命名した。その後、今世紀半ばになって、この細胞の存在が電子顕微鏡によって再確認され²⁾、以後 Merkel の Tastzellen は Merkel cell と呼ばれるようになった。メルケル細胞は、色素嫌性を示す細胞として、光顕的にもある程度識別出来るが、ランゲルハンス細胞などの他の明調細胞から厳密に識別することは困難であり、その同定には電子顕微鏡をもちいるのが最も確実である。メルケル細胞の基本的構造は以下の通りである。

1) 外 形

メルケル細胞は一般に球形ないし卵円形の外形を呈し、細胞表面には特徴的な太い指状の細胞質突起を有している(図1)。この突起の方向は不定で、隣接する表皮細胞の細胞質に向けて深く嵌入している。突起内には5nm内外の細線維が束をなして走行するが、他の細胞小器官は全く含まれていない。突起を除く部分の細胞膜はほぼ平滑で、隣接する表皮細胞との間にデスモゾーム結合(図1; 2-A)が見られる。このデスモゾームは、表皮細胞同志の間に形成されるものに比較して発達が悪い傾向がみられる。

The Merkel cell—Ultrastructure and recent knowledges.

Tamiko TACHIBANA

(Department of Oral Anatomy, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka 020)

*岩手県盛岡市中央通1丁目3-27 (〒020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 7 : 1-12, 1982

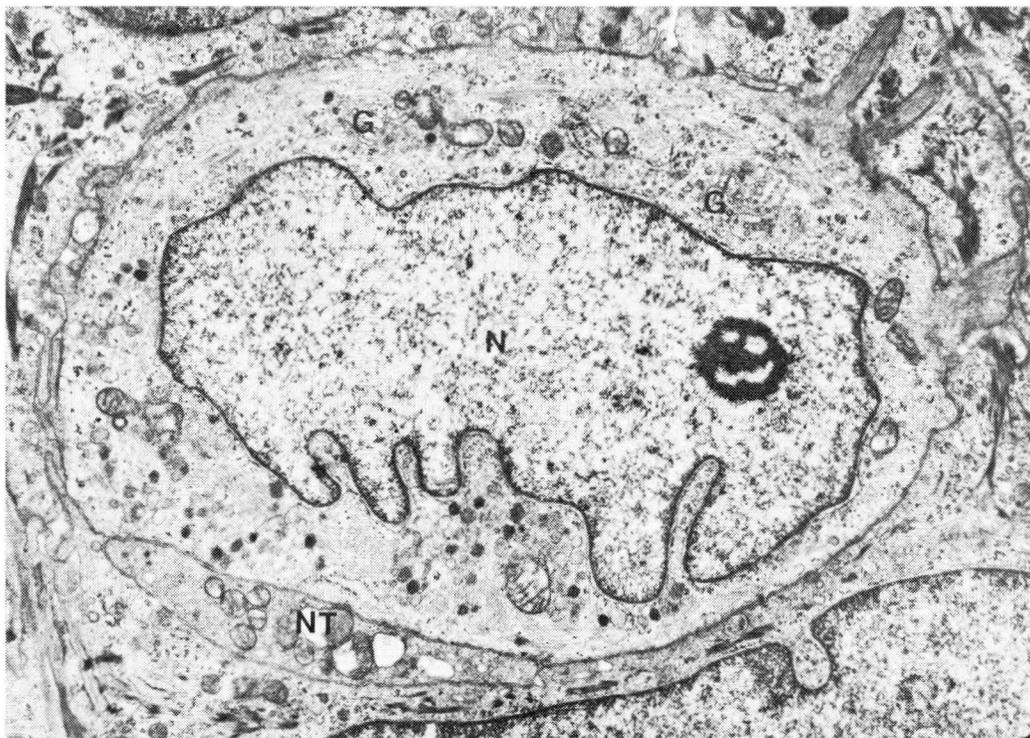


図 1

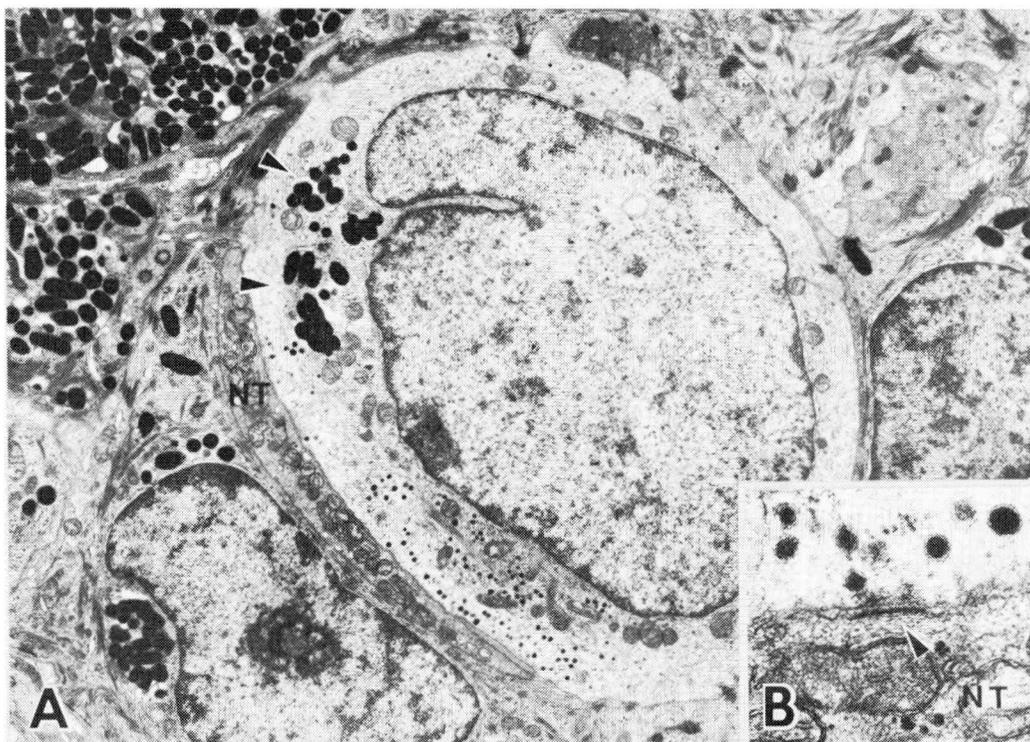


図 2

2) 神経終末との接合

メルケル細胞は、その一部（基底部である場合が多い）において神経終末と接している（図1, 2-A）。そこで、メルケル細胞と神経線維を一つの生理的機能単位とみなして、**Merkel cell-neurite complex**（メルケル・神経複合体）と称することがある。メルケル細胞に接する神経は有髄性で、表皮に侵入する直前に無髄線維となる。神経終末は、哺乳類では杯状または盤状に膨大して幅広くメルケル細胞と接している（図1, 2-A）。これに対し、下等動物では、両生類⁹⁻¹¹における念珠状の複数の終末や、円口類における特殊な突起を有する終末^{11, 12, 58}など、変異に富み、接触面積は小さい傾向を示す。神経終末内には、小型で高電子密度を呈するミトコンドリアと、シナプス小胞様の小空胞の集積が認められる（図1, 2-A）。メルケル細胞と相対する神経終末の形質膜は双方において、あるいは終末側においてのみ、局所的な肥厚を示す（図1, 2-B）。このことから、メルケル細胞と神経終末の関係はシナプス接合であろうと考えられている。両者の膜に肥厚がみられるところから、**reciprocal**なシナプスであるとする者もあるが¹³、メルケル細胞側から神経への一方的な伝達であるとする者もある¹⁴。

3) 特殊顆粒 (Merkel granule)

メルケル細胞の細胞質には、内部に電子密度の高い芯を含む、直径60~180nmの特殊顆粒が多数含まれている（図1, 2）。ほとんどの顆粒は、神経終末に対向する細胞質に集積し、しばしば限界膜が形質膜と接している像も認められる。このことから、この顆粒は神経伝達物質を含むものと信じられて来た。最近、**Hartschuh** 一派は、この顆粒がメチオニン-エンケファリン (**Met-enkephalin**) を含有することを免疫組織化学と生化学の両面から明らかにし

た^{15, 16}。また、**Crowe** ら¹⁷は、カエルのメルケル顆粒がキナクリン蛍光染色に陽性であることから、**ATP**の含有を示唆している。

4) 細胞内微細線維

メルケル細胞の細胞質には、前述の指状突起内にみられる線維よりもやや太い、直径7~9nmの細線維が散在している（図1, 2-A）。この線維は、しばしば束状をなすことがあるが、成熟したメルケル細胞では **tonofibril** に比して著しく電子密度が低いのが特徴である。哺乳類では、しばしば、メルケル細胞の特徴とケラチノサイトの特徴を共有する細胞 "**transitional cell**" が認められるが、この細胞は電子密度の高い **tonofibril** と、前述の低電子密度の線維を種々の比率で含んでいる。**Tachibana** ら⁸によれば、これらの **transitional cell** は成熟過程にあるメルケル細胞に他ならず、細胞の成熟に伴って **tonofibril** は減少、消失し、代って低電子密度の細線維が主体を占めるようになる（図4, 6）。

5) 核および細胞小器官

成熟したメルケル細胞の核は多数の深い陥入を有し、極めて不規則な外形を呈する（図1）が、未成熟な細胞ほど球形に近い形態を示す（図6）⁸。核内には核小体が明瞭であるほか、微細線維状（図3-A, B）あるいは格子状（図3-C）を呈する封入体を含む場合がある^{8, 21-23}。この様な封入体はウサギでは極めて高頻度に見出され、未熟な細胞の核にも含まれている⁸。しかし、全ての動物に共通であるか否かは不明である。少なくとも、下等脊椎動物においては報告された例はない。

粗面小胞体の発達は極めて悪いが、遊離リゾームは多く、細胞質全体に散在している（図1, 2）。ミトコンドリアは中等度の大きさを示し、細胞質全体に散在する。ゴルジ装置は小

図1 ウサギの口唇粘膜にみられたメルケル細胞。N:核, NT:神経終末, G:ゴルジ装置 (著者原図) ×12,400

図2 イヌの口唇粘膜にみられたメルケル細胞(A)と、そのシナプス部位の拡大(B)。NT:神経終末, Aではメラニン顆粒(矢印)が、Bではメルケル顆粒とシナプス膜の肥厚(矢印)がみられる。(著者原図) A:×7,500, B:×34,000

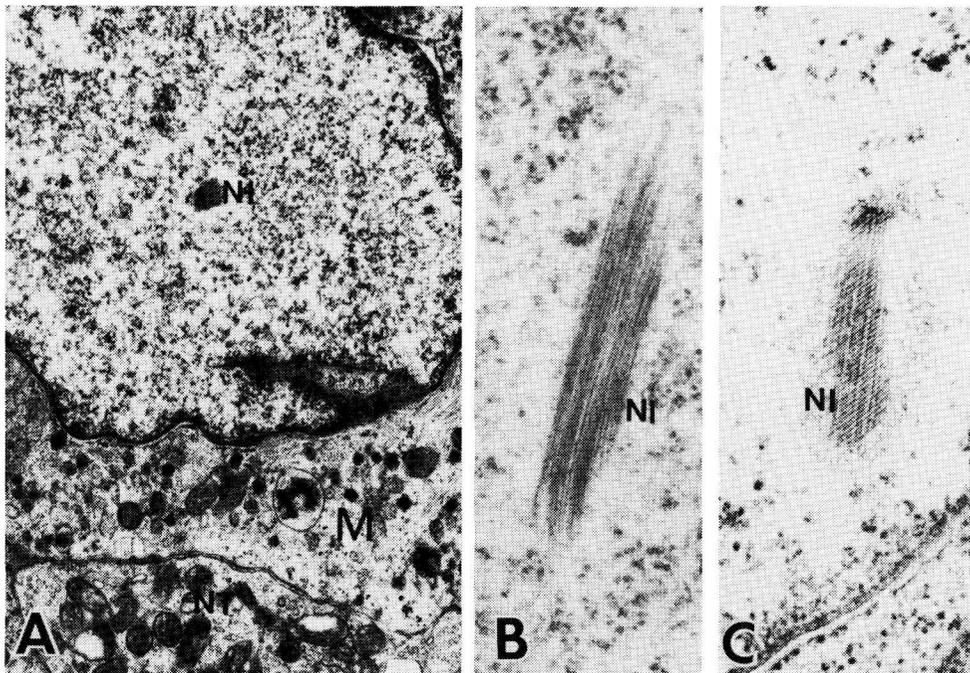


図3 ウサギ口唇のメルケル細胞にみられた核内封入体(NI)。A, Bは線維状, Cは格子状を呈している。M:メルケル細胞, NT:神経終末。(著者原図)
A: $\times 12,500$, B, C: $\times 41,300$

型で、複数が核上部に局在し(図1), ゴルジ野には種々の成熟度を示す有芯小胞が認められるところから, この部位がメルケル顆粒形成に関与していると考えられている。そのほか, 中心小体, 微小管, ライソゾームなどがよく観察される。

特殊な細胞成分として, メラニン顆粒(図2-A)やグリコーゲンが含まれることがある。メラニン顆粒は, 色素の多い表皮や口腔上皮のメルケル細胞に特徴的で, ケラチノサイトと同様に色素細胞から取り込まれたものと考えられる。グリコーゲンはある種の両生類²⁴⁾に認められるが, 哺乳類では報告されていない。

分布および頻度

メルケル細胞は, 円口類をはじめとするほとんど全ての脊椎動物に見出されている^{1-47, 50-58, 66-70)}。哺乳類では, 毛包, 指腹, 足底, 鼻尖あるいは毛円盤(Haarscheiben)などの, 感覚の鋭敏な部位の表皮に豊富な分布がみられ

る^{1-6, 26-30)}。また, 口腔粘膜の上皮にも分布が知られており, 特に口唇^{6, 8, 23, 34)}と口蓋^{23, 31, 32)}では上皮稜に密集して分布する(図5)。口腔粘膜の他の部位, すなわち, 歯肉^{23, 33-35)}, 舌³⁴⁾, 頬粘膜³⁴⁾での分布は稀である。メルケル細胞は, 稀に胎児^{36, 37)}や成体^{26, 38)}の真皮にも見出されているが, 口腔の粘膜固有層には未だ見出されていない。一方, 下等脊椎動物においても, メルケル細胞は至るところの表皮に分布していることが報告されているが, やはり触角や口ひげ, あるいは口裂の周囲などの, 鋭敏な知覚を期待される部位には高頻度に見出されている^{1, 9-12, 24, 39-44)}。なお, 鳥類は例外的で, メルケル細胞は真皮に見出されることが多い^{1, 19, 43, 44)}。

表皮や口腔上皮におけるメルケル細胞の局在をみると, 哺乳類では基底層に限局されるのに対し, 下等脊椎動物では必ずしもそうではなく, 魚類や両生類の幼生のように水中生活を営む動物では中間層に位置している^{10-12, 24, 58)}。このことは興味深い現象であるが, その生物学的

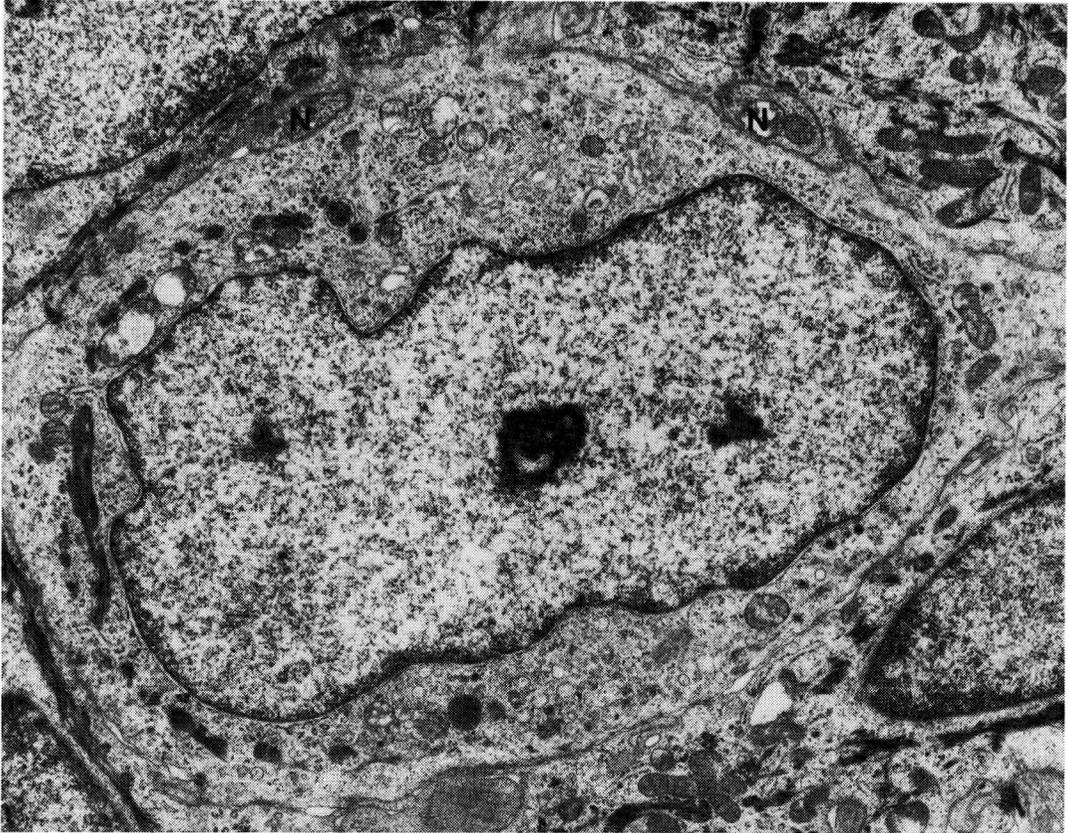


図4 幼若なウサギの口唇にみられた“transitional cell”。これは、中等度に分化が進んだメルケル細胞で、わずかな tonofibril の残存がみられる。連続切片による観察で、この細胞は未だ十分なシナプス接合を有していないことが明らかになった。
N : 神経線維, G : ゴルジ装置 (著者原図) ×12,500

意義は不明である。

生理的機能

メルケル細胞は、はじめ Tastzellen と命名された¹⁾ ことから分るように、発見の当初から触覚機構への関与が推察されて来た。電気生理学的には、メルケル細胞に接する神経が振動刺激に対して遅順応性^{5,45)} または速順応性^{46,47)} の応答を示すことが報告されている。また、形態学的にみても、メルケル—神経複合体は知覚の鋭敏な部位に豊富に分布し、しかも細胞突起やメルケル顆粒、および神経とのシナプス接合という、感覚細胞としての微細構造を備えていることから、メルケル細胞は触覚受容細胞であると強く信じられて来た^{1,7,11-14,24-30)}。ところ

が、最近、この概念の再考を余儀なくする様な知見が増加しつつある。次に、それらの知見の主なものについて紹介しよう。

メルケル細胞の機能に大きく関わると思われるメルケル顆粒の成分は、長い間不明であった。顆粒の形態が APUD 系の諸細胞にみられるそれとよく類似することから、モノアミンの存在が疑われたこともあったが、検出の試みは成功していない。最近、Hartschuh ら¹⁵⁾ はエンドルフィンやソマトスタチンなど、15種類の生理活性ポリペプチドの抗体を用いた免疫組織化学によって、メルケル細胞がメチオニン—エンケファリン (Met-enkephalin) 抗体に陽性反応を呈することを認めた。Weber ら¹⁶⁾ による生化学的裏付けによって、メルケル細胞内に

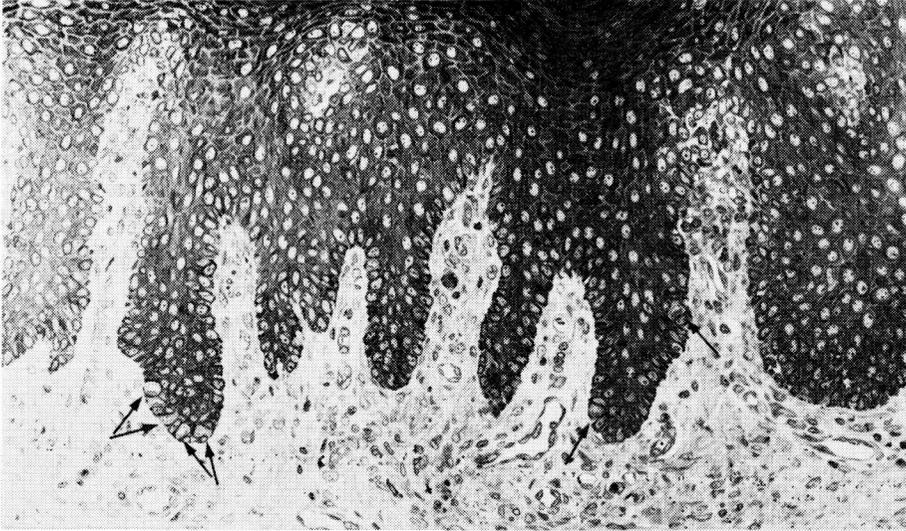


図5 ウサギの口唇粘膜の光顕像。矢印で示した、大型・明調な細胞がメルケル細胞である。(著者原図)×200

この物質が存在することが確認され、その局在部位はメルケル顆粒であろうと推察されている。**Met-enkephalin** は、近年注目を集めている脳内オピオイド物質（モルフィン様薬理作用を示す脳内ポリペプチド）の一種である^{48,49)}。このことから **Hartschuh** ら^{15,16)}は、メルケル細胞が触覚受容以外の機能、例えば痛覚受容機構における受容ないし調節などの機能を果す可能性について指摘している。

メルケル細胞と接続神経の関係については、メルケル細胞から神経への伝達を示唆する者が多いが^{1-7,10-11,14,25,29,45-47)}、神経線維からもメルケル細胞へ何らかの働きかけがあるとする研究結果もみられる。すなわち、接続する神経を切断除去した場合、表皮からメルケル細胞が消失または減少し、残存するメルケル細胞では特殊顆粒の減少や局在性的変化がみられるとして、**English**¹⁸⁾や **Kurosumi**ら⁵⁰⁾は神経からメルケル細胞への栄養的な影響があるのではないかとしている。これに対して同様の実験によって、神経切断はメルケル細胞に何ら影響を与えないとする研究者達⁵¹⁻⁵³⁾も居るので、この推測の妥当性は検討し直される必要があるだろう。しかし、メルケル—神経複合体のシナプスが

reciprocal なものであるとの見解¹³⁾もみられるので、メルケル—神経複合体が刺激の受容以外の機能を果している可能性は十分に考えられることである。

最近 **Gottschaldt** ら⁵⁴⁾は、電気生理学と形態学の両面から、メルケル細胞が触覚受容に関与する可能性を否定した。すなわち、振動刺激に対するメルケル—神経複合体の応答パターンは、化学受容器の特性を示すとは考えられず、むしろ得られたデータは軸索自体の直接的な刺激の受容を示唆しているというのである。彼らはさらにネコの洞毛におけるメルケル細胞の微細構造を観察し、多くのメルケル細胞が神経との接合を示さない点や、メルケル顆粒がシナプス以外の部位においても形質膜と密接する像が見られたことから、形態学的にもメルケル細胞が刺激の伝達に関与するとは考えられないとしている。この形態学的根拠には、連続切片を観察した形跡がみられないので妥当性を欠く面があると思われるが、電気生理学的にメルケル—神経複合体のシナプスが化学シナプスでないことが証明されたことは重要であり、メルケル細胞の機能に関するこれまでの定説に大きく疑問を投げかけるものである。なお、**Gottschaldt** ら

はメルケル細胞の予想される機能として、表皮内神経線維の刺激受容を補助する役割や、発生過程で表皮内神経線維が伸長、分岐する際の誘導的機能を挙げているが、その根拠は十分なものとはいえない。

下等脊椎動物では、以前からメルケル細胞がケラチノサイトの同調的分化に関与する可能性が示唆されていた^{55,56}。Budtz⁵⁷は最近、下垂体前葉を除去したカエルでは、表皮中からメルケル細胞が消失し、さらに表皮細胞の角化に同調性が失われるという観察を報告し、この考えを支持している。一方、硬骨魚類のメルケル細胞は、神経とは接していてもシナプス構造が明確でないことが知られているが^{11,39,58}、最近立花ら⁵⁸は、メルケル細胞と、隣接する表皮細胞との間の直接的な物質の移動を示唆する像を報告している。魚類の表皮細胞は角化を起さないが、両生類と同様に細胞の同調的分化に対してメルケル細胞が関与することは十分にあり得ることであろう。

以上のように、メルケル細胞に関する最近の見解の多くは、この細胞が触覚受容以外の機能を果す可能性を示唆している。無論、これまでの定説が完全に覆された訳ではないので、触覚受容を含めた複数の機能を有する可能性もあるであろう。いずれにせよ、メルケル細胞の生理的機能、あるいは生物学的意義は、今後に解明を待たれる重要な課題の一つということが出来るであろう。

発 生

後述するように、メルケル細胞に由来する腫瘍⁵⁹⁻⁶¹が見出された現在、メルケル細胞の発生過程の解明は極めて重要である。これまでにこの問題には二つの説が唱えられたが、結論は出ていない。

第一の説は、メルケル細胞が個体発生の過程で表皮下の結合組織層から表皮に侵入するとする、いわば「真皮起源説」とも言うべきものである。この説の主な根拠となっているのは、Breathnach⁶²と Hashimoto³⁷の電顕的観察

の結果である。これによると、胎児の真皮にはメルケル細胞が見出され、時折真皮と表皮にまたがって存在するメルケル細胞も見られた。この結果から彼らはメルケル細胞の真皮起源説を唱え、その起源として神経堤細胞を想定した。メルケル細胞内にしばしば認められる核内封入体は、神経堤由来を示唆される神経系の細胞に多く見出されていることから、この説を支持する者もある^{21,23}。また、藤田ら⁶²は副腎髄質細胞や消化管ホルモン分泌細胞など、神経と密接な関係を有する分泌細胞を「パラニューロン」という概念で一括しているが、メルケル細胞もその仲間に加えられている^{62,63}。そして、パラニューロンの多くの細胞は、神経堤に由来することが知られている。

第二の説は、メルケル細胞は表皮内に存在する先駆細胞に由来するとする、いわば「表皮起源説」というべきものである。この説は、当初メルケル細胞とケラチノサイトが形態的類似性を示すことに基づいて唱えられていたが^{3,57,67}最近これを支持する成果が次々と報告されている。先づ Tachibana⁶⁸と立花ら¹⁰は両生類を用いた発生学的研究から、メルケル細胞が表皮の基底層において形態分化することを認めた。次いで Tachibana ら⁸、落合ら²⁰および English ら⁶⁹は哺乳類のメルケル細胞もまた表皮内で形態分化することを相次いで報告した。哺乳類において従来から知られていた transitional cell は分化途上の未成熟なメルケル細胞に他ならない。図6は Tachibana ら⁷⁰によって示されたメルケル細胞分化の過程を示す模式図である。きわめて未分化なメルケル細胞 (type I) は、少数のメルケル顆粒の存在と、tonofibril が核周部に局在する点を除けば隣接する胚芽層のケラチノサイトにきわめて良く類似した形態を示す。しかも、上皮下の結合組織には transitional cell は見出されないという根拠に基づき、上記の研究者達^{8,10,20,68-70}はメルケル細胞がケラチノサイトと同一の細胞から分化する可能性を示唆している。

鳥類のメルケル細胞は真皮に分布することが

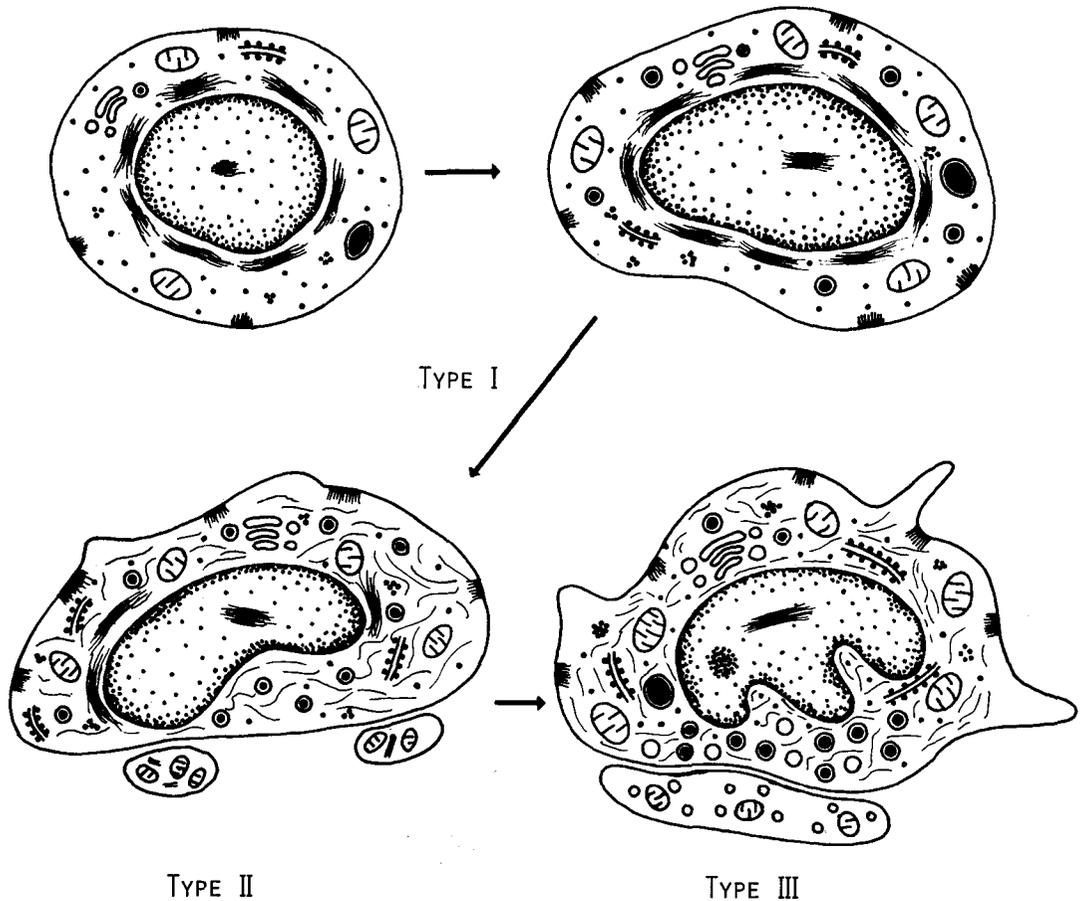


図6 哺乳類におけるメルケル細胞の成熟過程。(Tachibana ら⁷⁰)原図, 改変)

知られているが^{19,43,44}、この場合でもメルケル細胞は表皮中の先駆細胞から分化すると考えられている^{19,44}。この点と、成人の真皮にもメルケル細胞が分布する事実³⁸を考え合わせると、Breathnach³⁶や Hashimoto³⁷が胎児の真皮に見出したメルケル細胞は本来真皮に分布するものであって、表皮への移動を示すものには無いと考えられる。おそらく、全てのメルケル細胞の先駆細胞は表皮に存在すると考えて間違いないと思われる。

ここで問題となるのは、メルケル細胞の先駆細胞が、本当に多くの表皮起源説論者が示唆するようにケラチノサイトそのものであるのか否かであろう。もしもメルケル細胞がケラチノサイトから分化するのであれば、一体それを誘導

する因子は何なのであろうか？ 未成熟なメルケル細胞ほど神経との接触をもたないという事実^{20,68-70}や、神経を除去した口唇の再生上皮にもメルケル細胞が再分化するという事実（立花他、未発表）は、神経がその役割を果たしていないことを示している。メルケル細胞が特定の部位に豊富に分布する点を考慮すれば、何か部位特異的な因子の作用が考えられるかも知れない。しかし一方、発生の極めて初期に表皮に侵入し、ケラチノサイトに類似した形態を示す先駆細胞（この場合には、メルケル細胞への分化がすでに決定づけられていると考えられよう）の存在を否定出来る十分な根拠は未だ無い。なお、その場合でも、神経堤を除去した胚から発生した両生類の表皮にメルケル細胞が分化した

という実験例⁶⁰⁾があるので、神経堤がその候補である可能性は極めて薄いものと思われる。

このように、最近の知見の多くは、メルケル細胞が表皮内の先駆細胞から分化することを示している訳であるが、その起源は未だ確定されておらず、また細胞分化の誘導機構も不明のままで、今後の解明が期待されている。

メルケル細胞と病変

メルケル細胞が直接の原因となる病変は、最近までほとんど知られていなかったが、1978年、Revuz ら⁶⁴⁾は Woringer kolopp's disease という稀な皮膚病がメルケル細胞の異常増殖と深い関係を有することを示唆している。また、Tang ら⁶⁵⁾は、皮膚の trabecular carcinoma の中にメルケル細胞を見出し、病理診断における電顕像の重要性を指摘した。その後、1980年と1981年に、従来光顕的に malignant lymphoma, undifferentiated carcinoma,あるいは neuroblastoma と診断されていた悪性皮膚新生物の電顕的再検によって、相次いでメルケル細胞性の腫瘍が見出されている⁵⁹⁻⁶¹⁾。これらの例は、メルケル細胞が光学顕微鏡的には識別が難しい細胞であるために、今日まで他の細胞と混同されて来た結果を示すものであり、今後病理診断にも電子顕微鏡が多用されるようになれば、もっと症例は増えてくるものと思われる。口腔領域では、著者の渉猟する範囲ではまだこの様な例を知らないが、将来、同様の「発見」はあり得ることであろう。なお、アフタ性口内炎のある粘膜中には、メルケル細胞が比較的容易に見出されるようである^{34,35)}。正常時には出現の極めて稀な歯肉や舌においてこの細胞が高頻度に見出されることから、メルケル細胞がこの炎症の病理と何らかの関りをもっている可能性も考えられるが、明確なことは分らない。今後この方面からの研究にも大いに期待したいものである。

おわりに

以上、メルケル細胞の微細構造と、この細胞

に関する最近の知見について概説した。結局、メルケル細胞の生物学的意義も、分化のメカニズムも依然として謎のままであり、研究が進むにつれて混迷に陥ってゆくという感が無いでもない。しかし、ここ1、2年の間に急激にこの細胞に関する研究が増えている現状から見て、解決もそう遠くはないかも知れない。メルケル細胞の研究に携わる我が国の研究者の数は比較的少なく、口腔領域では特に少ない。この拙文が一人でも多くの方々にこの細胞への関心を呼び起すきっかけにでもなれば、と思う次第である。

最後に、本総説をまとめる機会をお与え下さいました編集部に深く感謝致します。

参考文献

- 1) Merkel F. : Tastzellen und Tastkörperchen bei den Haustieren und beim Menschen. *Arch. mikrosk. Anat.* 11 : 636-652, 1875.
- 2) Cauna N. : Functional significance of the submicroscopical, histochemical and microscopical organization of the cutaneous receptor organs. *Anat. Anz.* 111 : 181-197, 1962.
- 3) Munger B. L. : The intraepidermal innervation of the snout skin of the opossum. A light and electron microscope study, with observation on the nature of Merkel's Tastzellen. *J. Cell Biol.* 26 : 79-97, 1965.
- 4) Kurosumi K., Kurosumi U. and Suzuki H. : Fine structures of Merkel cells and associated nerve fibers in the epidermis of certain mammalian species. *Arch. histol. jap.* 30 : 295-313, 1969.
- 5) Iggo A. and Muir A. R. : The structure and function of a slowly adapting touch corpuscle in hairy skin. *J. Physiol. (Lond)* 200 : 763-796, 1969.
- 6) Hashimoto K. : Fine structure of Merkel cell in human oral mucosa. *J. Invest. Dermatol.* 58 : 381-387, 1972.
- 7) English K. B. : Cell types in cutaneous type I mechanoreceptors (Haarscheiben) and their alterations with injury. *Amer. J. Anat.* 141 : 105-126, 1974.
- 8) Tachibana T. and Nawa T. : Merkel cell differentiation in the labial mucous epithelium of the rabbit. *J. Anat.* 131 : 145-155, 1980.

- 9) Fox H. and Whitear M. : Observation on Merkel cells in amphibians. *Biologie Cellulaire* 32 : 223-232, 1978.
- 10) 立花民子, 坂倉康則, 名和澄黄雄 : *Xenopus laevis* 幼生の触角 (tentacle) における Merkel 細胞の分化について, 解剖誌, 55 : 588~599, 1980.
- 11) Fox H., Lane E. B. and Whitear M. : Sensory nerve endings and receptors in fish and amphibians. (Ed. by Spearman R. I. C. and Riley P. A.) The skin of vertebrates, Acad. Press, London : 271-282, 1980.
- 12) Whitear M. and Lane E. B. : Fine structure of Merkel cells in lampreys. *Cell Tissue Res.* 220 : 139-151, 1981.
- 13) Mihara M., Hashimoto K., Ueda K. and Kumakiri, M. : The specialized junctions between Merkel cell and neurite. An electron microscopic study. *J. Invest. Dermatol.* 73 : 325-334, 1979.
- 14) Hartschuh W. and Weihe E. : Fine structural analysis of the synaptic junction of Merkel cell-axon-complex. *J. Invest. Dermatol.* 75 : 159-165, 1980.
- 15) Hartschuh W., Weihe E., Buchler M., Helmstaedter V., Feurle G. E. and Forssmann W. G. : Met-enkephalin-like immunoreactivity in Merkel cells. *Cell and Tissue Res.* 201 : 343-348, 1979.
- 16) Weber U., Hartschuh W. Feurle G. E. and Weihe E. : Met-enkephalin-like immunoreactivity in extract from skin containing Merkel cells. *Neurosci. Lett.* 20 : 201-204, 1980.
- 17) Crowe R. and Whitear M. : Quinacrine fluorescence of Merkel cells in *Xenopus laevis*. *Cell and Tissue Res.* 190 : 273-284, 1978.
- 18) English K. B. : The ultrastructure of cutaneous type I mechanoreceptors (Haarscheiben) in cats following denervation. *J. Comp. Neurol.* 172 : 137-164, 1977.
- 19) Saxod R. : Ultrastructure of Merkel corpuscles and so-called "transitional" cells in the white leghorn chicken. *Am. J. Anat.* 151 : 453-473, 1978.
- 20) 落合豊子, 馬場俊一, 鈴木啓之 : メルケル細胞の電顕的研究, 特に幼若期ラットのメルケル細胞について (II), 日皮会誌, 87 : 911~920, 1977.
- 21) Fortman G. J. and Winkelmann R. K. : A Merkel cell nuclear inclusion. *J. Invest. Dermatol.* 61 : 334-338, 1973.
- 22) Strile W. E., Tipnis U. R., Mann S. J. and Clark W. H. : Lattice and rodlet nuclear inclusions in Merkel cells in rabbit epidermis. *J. Invest. Dermatol.* 64 : 178-183, 1975.
- 23) Fortman G. E. and Winkelmann R. K. : The Merkel cell in oral human mucosa. *J. Dent. Res.* 56 : 1303-1311, 1977.
- 24) Tachibana T. : The Merkel cell in the labial ridge epidermis of anuran tadpole. *Anat. Rec.* 191 : 487-502, 1978.
- 25) Smith K. R. Jr. : The ultrastructure of the human Haarscheibe and Merkel cell. *J. Invest. Dermatol.* 54 : 150-159, 1970.
- 26) Nafstad P. H. J. : On the ultrastructure of neuro-epithelial interactions. The dermal innervations in the snout of the pig. *Z. Zellforsch.* 122 : 528-537, 1971.
- 27) Suzuki H. and Kurosumi K. : Fine structure of the cutaneous nerve endings in the mole snout. *Arch. histol. jap.* 34 : 35-50, 1972.
- 28) Chouchokov C. N. : An electron microscopic study of the intraepidermal innervation of human glabrous skin. *Acta Anat.* 88 : 84-92, 1974.
- 29) Halata Z. and Munger B. L. : The sensory innervation of primate eyelid. *Anat. Rec.* 198 : 657-670, 1980.
- 30) Malinovsky L. : Sensory innervation in the Hedgehog snout epidermis (*Erinaceus europaeus*). *Scripta medica* 54 : 113-126, 1981.
- 31) Kutuzov H. and Sicher H. : Anatomy and function of the palate in the white rat. *Anat. Rec.* 114 : 67-84, 1952.
- 32) Garant P. R., Feldman J. Cho M. I. and Cullen M. R. : Ultrastructure of Merkel cells in the hard palate of the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Am. J. Anat.* 157 : 155-168, 1980.
- 33) Nikai H., Rose G. G. and Cattoni M. : Merkel cell in human and rat gingiva. *Arch. Oral Biol.* 16 : 835-844, 1971.
- 34) Wilgram G. F. : A possible role of the Merkel cell in aphthos stomatitis. *Oral Surg.* 34 : 231-238, 1972.
- 35) Luzardo-Baptista M. J. and Garcia-Tamayo J. : Fine anatomy of neurosecretory cells in the human gingiva. *Oral surg.* 38 : 928-933, 1974.
- 36) Breathnach A. S. : Embryology of human skin. A review of ultrastructural studies. *J. Invest Dermatol.* 57 : 133-143, 1971.
- 37) 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.
- 38) Mahrle G. and Orfanos C. E. : Merkel cells as human cutaneous neuroreceptor cells. Their presence in dermal neural corpuscles and in the external hair root sheath of human adult skin. *Arch. Derm. Forsch.* 251 : 19-

- 26, 1974.
- 39) Lane E. B. and Whitear M. : On the occurrence of Merkel cells in the epidermis of teleost fishes. *Cell and Tissue Res.* 182 : 235-246, 1977.
- 40) Ovalle W. K. Jr. : Neurite complex with Merkel cells in larval tentacles of *Xenopus laevis*. *Cell Tissue Res.* 204 : 233-241, 1979.
- 41) Maclean S. : Ultrastructure of epidermal sensory receptors in *amphibolurus barbatus* (Lacertilia : Agamidae). *Cell Tissue Res.* 210 : 435-446, 1980.
- 42) Landmann L. and Halata Z. : Merkel cells and nerve endings in the labial epidermis of a lizard. *Cell and Tissue Res.* 210 : 353-357, 1980.
- 43) Andres K. H. and Düring M. V. : Morphology of cutaneous receptors. (Ed. by Iggo A.). Handbook of sensory physiology, 2. 3-28. Springer Verlag, 1973.
- 44) Nafstad P. H. J. : Comparative ultrastructural study on Merkel cells and dermal basal cells in poultry (*Gallus domesticus*). *Z. Zellforsch.* 116 : 342-348, 1971.
- 45) 坂田三弥, 兵藤佐一, 市川隆一, 塚本良久, 高橋良昌 : ネコの口腔粘膜における Merkel cell-neurite complex の分布と刺激応答, 医学と生物学, 99 : 243-248, 1979.
- 46) Pubols L. M., Pubols Jr. B. M. and Mungler B. L. : Functional properties of mechanoreceptors in glabrous skin of the racoon's forepaw. *Exp. Neurol.* 31 : 165-182, 1971.
- 47) Parducz A., Leslie R. A., Cooper E. Turner C. J. and Diamond J. : The Merkel cells and rapidly adapting mechanoreceptors of the salamander skin. *Neuroscience* 2 : 511-522, 1977.
- 48) Hughes J., Smith T. W., Kosterlitz W., Fothergill L. A., Morgan B. A. and Morris H. R. : Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258 : 577-579, 1975.
- 49) Jacob J. : Physiological and pathophysiological relevance of the endogeneous ligands of the opiate receptors. (Ed. by Jacob J.) Receptors, *Advanc. Pharmacol. Ther.* 1, Pergamon Press, Oxford, p 57-69, 1979.
- 50) Kurosumi K., Kurosumi U. and Inoue K. : Morphological and morphometric studies with the electron microscope on the Merkel cells and associated nerve terminals of normal and denervated skin. *Arch. histol. jap.* 42 : 243-261, 1979.
- 51) Smith K. R. : The structure and function of the Haarscheibe. *J. Comp. Neur.*, 131 : 459-474, 1967.
- 52) Hartschuh W. and Weihe E. : The effect of denervation on Merkel cells in cats. *Neurosci. Lett.* 5 : 327-332, 1977.
- 53) Benkenstein M. : Veränderungen der Ultrastruktur der Merkerschen Nervendigungen an Sinushaaren von Ratten nach Denervation. *Acta Anat.* 105 : 409-422, 1979.
- 54) Gottschaldt K. M. and Hinz C. V. : Merkel cell receptors : structure and transducer function. *Science* 214 : 183-186, 1981.
- 55) Nafstadt P. H. J. and Baker R. E. : Comparative ultrastructural study of normal and grafted skin in the frog *Rana pipiens*, with special reference to neuroepithelial connections. *Z. Zellforsch.* 139 : 451-462, 1973.
- 56) Budtz P. E. and Larsen L. O. : Structure of the toad epidermis during the moulting cycle. II. Electron microscopic observations on *Bufo bufo* (L). *Cell Tissue Res.* 159 : 459-483, 1975.
- 57) Budtz P. E. : Epidermal structure and dynamics of the toad, *Bufo bufo*, deprived of the pars distalis of the pituitary gland. *J. Zool.* 189 : 57-92, 1979.
- 58) 立花民子, 石関清人, 坂倉康則, 名和澄黄雄 : 魚類の Merkel 細胞に関する 2, 3 の知見, 解剖誌, 56 : 353, 1981.
- 59) Sibley R. K., Rosai J., Foucar E., Dehner L. P. and Bosl G. : Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. A histologic and ultrastructural study of two cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 4 : 211-221, 1980.
- 60) Sidhu G. S., Mullins J. D., Feiner H., Schaeffler K., Flotte T. J. and Schultenover S. J. : Merkel cell neoplasm. Histology, electron microscopy, biology, and histogenesis. *Am. J. Dermatol.* 2 : 101-119, 1980.
- 61) Silva E. and Mackay B. : Neuroendocrine (Merkel cell) carcinomas of the skin : An ultrastructural study of nine cases. *Ultrastruct. Path.* 2 : 1-9, 1981.
- 62) 藤田恒夫, 小林 繁 : パラニューロン. 新しい神経の兄弟たち. 医学のあゆみ 94 : 638-640, 1975.
- 63) Fujita T. : The gastro-enteric endocrine cell and its paraneuronic nature. (Eds. by Coupland R. E. and Fujita T.). Chromaffin, enterochromaffin and related cells. Elsevier Scientific, 191-208.
- 64) Revuz J. and Touraine R. : Maladie de Woringer et Kolopp. *Dermatologica* 157 : 377-385, 1978.
- 65) Tang C. K. and Toker C. : Trabecular carcinoma of the skin. An ultrastructural study. *Cancer* 42 : 2311-2321, 1978.
- 66) Tweedle C. D. : Ultrastructure of Merkel

- cell development in aneurogenic and controled amphibian larvae (*Ambystoma*). *Neuroscience* 3 : 481-486, 1978.
- 67) Lyne A. G. and Hollis D. E. : Merkel cells in sheep epidermis during fetal development. *J. Ultrastr. Res.* 34 : 464-472, 1971.
- 68) Tachibana T. : The Merkel cell in the labial ridge epidermis of the anuran tadpole. II. Electron microscope observation on the appearance and differentiation of the Merkel cell. *Arch. histol. jap.* 42 : 129-140, 1979.
- 69) English K. B., Burgess P. R. and Norman D. K. V. : Development of rat Merkel cell. *J. Comp. Neurol.* 194 : 475-496, 1980.
- 70) 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.