

総 説

糖尿病網膜症における血管新生に対する光凝固治療の奏功機序

船津 英陽¹⁾, 堀 貞夫¹⁾, 山下 英俊²⁾, 北野 滋彦¹⁾

東京女子医科大学糖尿病センター眼科¹⁾, 東京大学医学部眼科学教室²⁾

要 約

糖尿病網膜症(以下, 網膜症)における血管新生に対する光凝固治療の奏功機序について, 網膜硝子体内の酸素分圧変化や虚血に関連するサイトカインの観点から文献的に考察した. 光凝固の奏功機序としては, ① 酸素消費量の高い網膜外層, 特に視細胞が光凝固によって傷害され, 網膜外層における代謝機能の低下とそれに伴う酸素消費の減少, ② 網膜外層の破壊によって脈絡膜血管から網膜内層への酸素拡散が二次的に増加し, 網膜内層での酸素需要と供給の均衡がとれて代謝機能が改善, ③ 網膜内層における低酸素状態の改善により vascular endothelial growth factor (VEGF) をはじめとする血管

新生促進因子の産生および分泌が低下, ④ VEGF, fibroblast growth factor (FGF), transforming growth factor- β (TGF- β) などの血管新生促進因子と抑制因子の相互作用により血管新生の抑制があげられる. 網膜症に対する光凝固による血管新生抑制のためには, 網膜虚血の改善とそれに伴うサイトカインの減少が重要であると考えられる. (日眼会誌 100: 339-349, 1996)

キーワード: 糖尿病網膜症, 光凝固, 血管新生, 酸素分圧, サイトカイン

A Review

Effective Mechanisms of Laser Photocoagulation for Neovascularization in Diabetic Retinopathy

Hideharu Funatsu¹⁾, Sadao Hori¹⁾, Hidetoshi Yamashita²⁾
and Shigehiko Kitano¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Diabetes Center, Tokyo Women's Medical College

²⁾Department of Ophthalmology, The University of Tokyo School of Medicine

Abstract

Effective mechanisms of laser photocoagulation for neovascularization in diabetic retinopathy were investigated in regard to change in oxygen pressure in the retina and vitreous and cytokines related to ischemia. The mechanism of laser photocoagulation is suggested to be as follows. ① Destruction of the outer retina, especially of photoreceptors that have high oxygen consumption decreases metabolic function of the outer retina and its oxygen consumption. ② The destruction allows increase of oxygen diffusion from choroidal vessels to inner retina, which improves the metabolic function by equilibrating oxygen demand and supply in the inner retina. ③ Production and secretion of neovascular factors such as vascular endothelial growth factor

(VEGF) is decreased by the improvement of hypoxia. ④ The neovascularization is decreased by the synergistic effect between the neovascular factors and suppressors such as VEGF, fibroblast growth factor (FGF), and transforming growth factor- β (TGF- β). The improvement of the retinal ischemia and the decrease of cytokines are implicated in the regression of neovascularization by the laser photocoagulation for diabetic retinopathy. (J Jpn Ophthalmol Soc 100: 339-349, 1996)

Key words: Diabetic retinopathy, Laser photocoagulation, Neovascularization, Oxygen pressure, Cytokine

別刷請求先: 162 東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科大学糖尿病センター眼科 船津 英陽
(平成7年10月11日受付, 平成7年12月16日改訂受理)

Reprint requests to: Hideharu Funatsu, M.D. Department of Ophthalmology, Diabetes Center, Tokyo Women's Medical College, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162 Japan

(Received October 11, 1995 and accepted in revised form December 16, 1995)

I 緒言

糖尿病網膜症(以下,網膜症)では網膜血管の閉塞により網膜が虚血に陥り,それに引き続き血管新生が生じると考えられている^{1)~7)}.血管新生に対する眼科的治療として網膜光凝固が臨床に導入されて久しいが,この間に網膜症の病態の解明,光凝固装置の開発,光凝固の適応や手技の検討などにより,光凝固治療は飛躍的な進歩を遂げ,臨床の場において汎用されるようになってきた^{8)~14)}.

これまで,網膜症に対する光凝固の奏功機序としては様々な説が唱えられているが,いくつかの機序が各々独立して作用しているのではなく,相互に影響し合っただ凝固効果を得ていると考えられる.しかし,光凝固によって網膜虚血による低酸素状態が改善されているのか否か,また,新生血管の発生が抑制され,網膜症が鎮静化する詳しい病態については明らかでない.本論文においては,光凝固の網膜症に対する奏功機序や網膜症の病態との関わりについて,その研究の現況を酸素分圧やサイトカインの観点から総括してみたい.

II 光凝固の適応となる網膜症の病態

まず最初に,網膜症に対する光凝固の臨床的適応について述べる.一般的に眼底検査で軟性白斑,網膜内細小血管異常(IRMA),静脈異常や新生血管がみられると網膜虚血の存在を疑い,蛍光眼底造影を行って網膜血管の閉塞の有無や範囲を検索し,血管閉塞領域に対して光凝固が行われる.

最近では,多くの臨床的検討や知識の蓄積により,網膜症に対する光凝固の適応や限界が明らかになってきた.網膜症に対する光凝固の適応としては,①黄斑浮腫,その他血管透過性亢進による局所障害,②毛細血管閉塞領域の発生している増殖前網膜症,③網膜新生血管が発生し始めた増殖網膜症,④光凝固を行う余地が残されている増殖網膜症,⑤広範囲または周辺部血管床閉塞により生じた虹彩ルベオシスなどがあげられ,これらの詳細については優れた報告や総説がすでに発表されている^{15)~18)}.黄斑浮腫は血管閉塞による網膜虚血と病態が異なるためここでは触れないが,他の4つはその病態において血管閉塞に伴う網膜虚血,すなわち,低酸素状態が関係している.また,網膜新生血管は虚血網膜と健常網膜との境界領域に発生しやすいが,臨床的には新生血管発生の抑制および消退を目的として光凝固が施行される.

III 眼内における酸素分圧のもつ意味

1. 酸素分圧測定の意義

光凝固による網膜症の進展抑制,鎮静化の奏功機序を考える上で,網膜内の酸素分圧変化を知ることが非常に重要である.すなわち,網膜や硝子体内における酸素分圧分布が組織の代謝活性を示し,延いてはその機能保持に

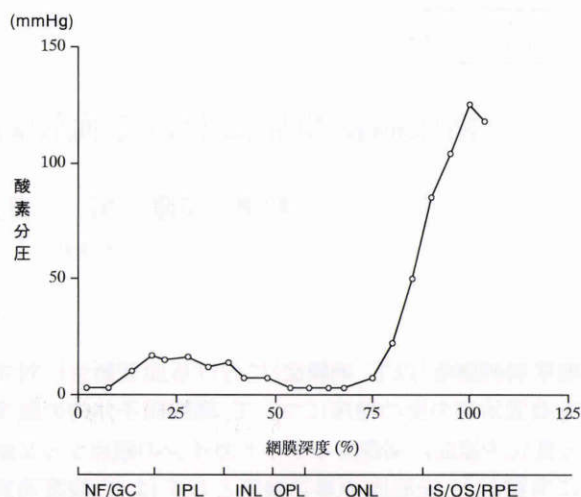


図1 網膜内における酸素分圧分布.

NF/GC: 神経線維・神経節細胞層, IPL: 内網状層, INL: 内顆粒層, OPL: 外網状層, ONL: 外顆粒層, IS/OS/RPE: 視細胞内節・外節・網膜色素上皮層(文献20から引用,一部改変)

とって非常に重要な役割を担っているため,酸素分圧分布についての情報を把握することは,網膜症に対する光凝固の病態を理解する上で重要な意義をもつ.また,網膜血管の閉塞により網膜が虚血に陥り,網膜内の酸素分圧が確かに低下していること,光凝固により網膜内の酸素分圧が正常に回復する,または上昇することが証明される必要がある.これまでに,アカゲザル,ネコ,ミニブタやウサギなどの実験動物を用いてさまざまな研究がなされており,最近では実際に臨床的にも酸素分圧の測定がなされているので,次にそれらについて述べる.

2. 実験動物における酸素分圧

網膜組織は網膜血管系と脈絡膜血管系の二つにより栄養されており,網膜内における酸素供給は,網膜内層は網膜血管,網膜外層は脈絡膜血管により行われている.網膜内の酸素分圧は,これらの循環系からの酸素の拡散と消費の割合により均衡が保たれているが,酸素分圧は網膜外層,特に視細胞や網膜色素上皮細胞において高く,網膜内層において低い(図1)¹⁹⁾²⁰⁾.視細胞や網膜色素上皮細胞においては,生体内におけるエネルギー代謝のために多くの酸素とグルコースを消費するため酸素需要が高く,血流量の豊富な脈絡膜血管に近接しているため酸素の供給も多いと考えられる.また,臨床的に汎用されている中等度光凝固により細胞応答または反応を示す細胞としては,視細胞,網膜色素上皮細胞, Müller(ミュラー)細胞, Bruch(ブルフ)膜,脈絡膜毛細血管などがあげられる²¹⁾.視細胞と網膜色素上皮細胞に対する光凝固の影響は,酸素分圧分布の変化の点から特に重要視されている.

光凝固治療の奏功機序の1つとして,光凝固により酸素消費量の高い視細胞や網膜色素上皮細胞が破壊され,網膜外層における酸素消費量が減少し,血流量の豊富な脈絡膜血管由来の酸素が網膜内層へ拡散され,網膜内層

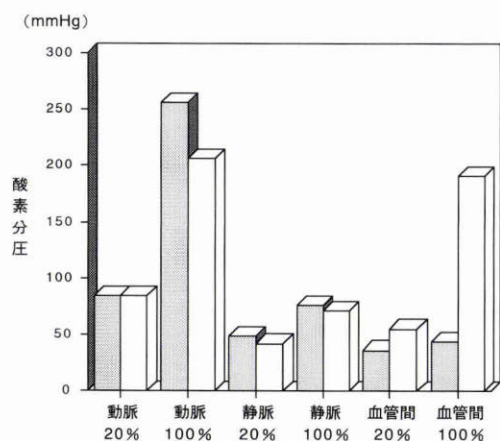


図2 光凝固前後における網膜内層の酸素分圧分布。20% および 100% 酸素吸入下で動脈および静脈上の酸素分圧測定では光凝固前後において差はないが、100% 酸素吸入下で血管間においては光凝固後の酸素分圧は光凝固前に比べて有意 ($p < 0.01$) に上昇する。■：非凝固，□：光凝固後，(文献 26 から引用，一部改変)。

における酸素供給が改善し、網膜血管の閉塞により低酸素状態を呈していた酸素分圧が正常に復するという説が唱えられている²²⁾²³⁾。すなわち、酸素の需要と供給の観点から、網膜外層における需要が減少し、代償的に網膜内層への拡散が増加し、内層における消費に供給が追いつくと推定される。そこで、次にこの説についてこれまでに明らかにされている点について検討してみる。

実験動物における測定結果は、動物の種類や吸入酸素濃度の値により異なる。また、網膜の内境界膜は酸素の拡散においてバリアーの役割を果たさないため、網膜前硝子体内における酸素分圧は網膜内層の酸素分圧と等しい¹⁹⁾。

アカゲザルやネコを用いた実験においては、21% 酸素(室内空気)吸入下では光凝固施行部位と非施行部位とで有意差はみられないが、100% 酸素吸入下では光凝固施行部位で非施行部位の網膜前に比べ有意な上昇を示す(図2)^{24)~26)}。この原因としては、21% 酸素吸入においては光凝固後脈絡膜血管から網膜内層への酸素拡散が増加し、網膜血管の自己調節機能により網膜血管が収縮し網膜血流量が減少するため、酸素分圧はわずかな増加にとどまる。一方、100% 酸素吸入では脈絡膜血管からの網膜内層への酸素拡散が最高レベルに達するため、網膜血管が収縮し血流量は低下するが、脈絡膜血管から網膜内層への酸素拡散が非常に多いため、内層の酸素分圧が上昇すると考えられている。このことは、人眼においてレーザードップラー法を用いた網膜血流量の測定で、光凝固施行領域において施行前や非施行領域に比較して網膜血流量が減少する結果と相応する^{27)~29)}。

ミニプタを用いて光凝固 2 週間後に測定した報告では、21% 酸素吸入下においても有意に酸素分圧の上昇が

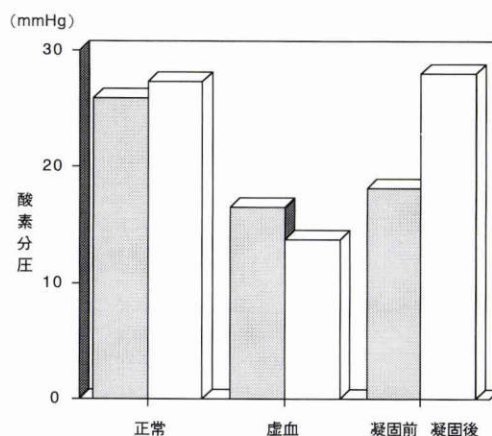


図3 実験的網膜静脈閉塞モデルにおける網膜内層の酸素分圧変化。

グラフは実験的網膜静脈閉塞モデル作製 3 および 5 週間後と網膜前酸素分圧を示す。このモデルにおいて静脈閉塞領域(虚血)ではモデル作製 3 および 5 週間後の酸素分圧は正常に比べ有意 ($p < 0.01$) に減少する。一方、虚血網膜に対して光凝固施行前後においては、凝固後は凝固前に比べ酸素分圧の有意 ($p < 0.01$) な上昇を認める。■：3 週間後，□：5 週間後，(文献 34 からの引用)。

みられ、形態学的に少なくとも 40% 以上の網膜色素上皮細胞-視細胞複合体が光凝固により破壊され、網膜外層における酸素消費量が減少して網膜内層の酸素分圧が上昇する³⁰⁾。このことは、網膜視細胞に選択的毒性をもつ iodoacetate (IAA) を静脈注射すると、視細胞および一部網膜色素上皮細胞が傷害され、網膜内におけるグルコース代謝が約 40% 低下すること³¹⁾³²⁾に相応しており、光凝固によって酸素需要の高いグルコース代謝を行っている視細胞が破壊され、その代謝および機能が低下して、酸素消費が減少する可能性が高いと考えられる。さらに、Pournaras ら³³⁾³⁴⁾は実験的に網膜静脈閉塞を作製し、網膜血管閉塞領域において網膜内層の酸素分圧が低下すること、また、いったん低下した酸素分圧が光凝固 2 週間後には非凝固部位に比べ上昇し、血管閉塞(虚血)が生じる前の正常レベルにまで復することを証明した(図3)。これまで、網膜症により網膜血管の閉塞(増殖前網膜症または増殖網膜症に相当)が生じると低酸素になることが示唆されてきたが、網膜血管閉塞領域において低酸素を生じているという直接的な証拠は得られていなかった。彼らの実験結果は、血管閉塞領域において確かに低酸素状態を呈していること、また、無治療では低酸素状態が継続するが、光凝固により低酸素状態が改善し正常に復することを証明した。ただし、酸素分圧が正常レベルに復したにもかかわらず、網膜新生血管のみられた例が 3 眼あり、血管閉塞を生じ低酸素状態を呈してから正常レベルに復するまでの期間、酸素分圧変化以外の他の因子の影響などが血管新生に関与している可能性が示唆され興味深い。

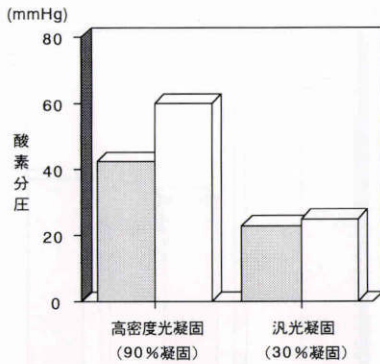


図4 高密度光凝固と汎網膜光凝固との酸素分圧の比較。中等度光凝固における密度の違いによる酸素分圧の比較では、光凝固2週間後において網膜の90%の領域を凝固した高密度光凝固は、通常の汎網膜光凝固(30%凝固)に比べ酸素分圧は有意(アルゴンレーザー： $p < 0.01$ ，ダイオードレーザー： $p < 0.001$)に上昇する。
 ■：アルゴンレーザー，□：ダイオードレーザー，(文献36から引用)。

網膜血管の自己調節機能による血管収縮の影響を除外するため、網膜血管のない家兎を用いて実験した報告においてもミニブタと同様の結果を得ている。21%酸素吸入下において、光凝固1日、1週、2週、4週後では非凝固部位に比べ凝固部位では網膜内層の酸素分圧が有意に上昇した³⁵⁾。また、中等度の強さで光凝固斑同士を密接させて網膜外層の90%以上の面積を凝固し、凝固2週間後に測定した結果では、網膜色素上皮-視細胞複合体の傷害範囲の密度に比例して、非凝固部位に比較してさらに酸素分圧は高値を示した(図4)³⁶⁾。この原因としては、通常の光凝固に比べ視細胞や網膜色素上皮細胞の傷害程度や範囲が大きいため、網膜色素上皮細胞やグリア細胞の修復速度が遅延し、代謝機能の低下も大きく酸素消費が大幅に減少すること、血液網膜柵機能の大きな障害により脈絡膜血管からの酸素拡散が大幅に増加することなどが考えられる。

一般的に、網膜内層の酸素分圧の上昇には、網膜および脈絡膜循環からの酸素供給の増加または網膜内における酸素消費の減少が関与している。網膜症では網膜血管の閉塞により内層の酸素供給が減少しており、需要と供給の不均衡が生じているが、臨床的に使用されている光凝固治療は網膜血管の循環および酸素供給を直接的には改善させない。しかし、以下のような機序が働き、網膜血管閉塞を生じている網膜症において、網膜内層への酸素供給は正常レベルに回復すると考えられる。すなわち、光凝固により凝固直後においては脈絡膜血管は一部閉塞し血流量が減少するが、病理組織学的には光凝固1週間後では凝固部のプルフ膜下に毛細血管が形成され、この毛細血管は従来の脈絡膜血管の形態学的特徴を備えるようになる²¹⁾³⁵⁾。そして、脈絡膜循環は改善し、網膜への酸素供給は正常レベルに復する。また、網膜外層の修復には主に

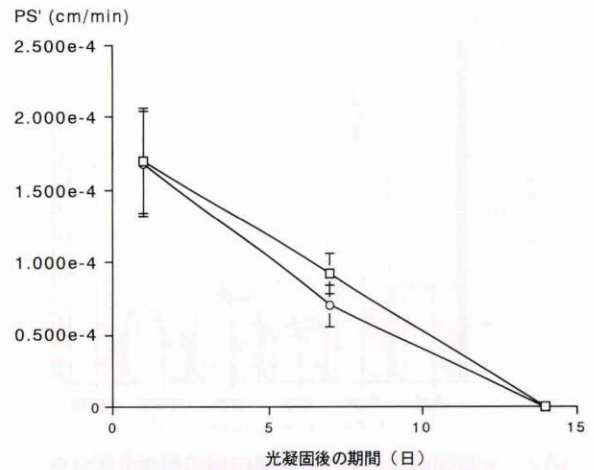


図5 光凝固後の外血液網膜柵機能。

PS'値：核磁気共鳴画像(MRI)装置を用いて、造影剤(Gd-DTPA)静脈注射前後における網膜の単位長さ当たりの造影剤の漏出の程度を撮影し、画像解析装置で単位時間当たりの外血液網膜柵の破綻の程度を測定した指標。光凝固後時間の経過とともにPS'値は減少し、2週間後にはほぼ0となる。

□：アルゴンレーザー，○：ダイオードレーザー，n=5

網膜色素上皮細胞が関わり、光凝固1週間後には網膜色素上皮細胞としての形態学的特徴を有する。Gd-DTPAを静脈注射し、光凝固後の血液網膜柵の修復過程を核磁気共鳴画像(MRI)装置を用いて測定したところ、網膜色素上皮細胞の外血液網膜柵機能は時間の経過とともに改善し、他の報告と同様に2週間後にはほぼ正常レベルにまで回復する(図5)³⁷⁾。このように、網膜色素上皮細胞は光凝固後比較的早期(約2週間)に正常の機能および形態を示し、光凝固前とほぼ同様の酸素消費を呈する可能性が高い。一方、視細胞では特に内節のミトコンドリアにおいてグルコース代謝を盛んに行うため酸素消費量は非常に高いが、光凝固後正常な視細胞の修復はなされずにグリア細胞に置換されるため、網膜外層の酸素消費の減少は主に視細胞の破壊によると考えられる。このように、光凝固により脈絡膜血管からの酸素供給は正常レベルを維持するものの、網膜外層、特に視細胞における酸素消費が大幅に減少するために、網膜内層の神経細胞やグリア細胞の代謝や機能などの需要に相応する酸素除去がなされ、網膜内における酸素の需要と供給の均衡が保たれると考えられる。ただし、低酸素が改善し網膜内の酸素分圧が正常に回復すれば、血管新生が完全に抑制されるという確証は得られていない³⁴⁾。

3. 臨床的検討

実際に臨床的に硝子体手術時に酸素分圧を測定した最初の報告では、前部硝子体が 13.9 ± 4.9 mmHg(平均値±標準偏差)、中央硝子体では 16.0 ± 3.5 mmHg、視神経乳頭上の後部硝子体においては 22.5 ± 2.1 mmHgを示し、アカゲザル、ネコやミニブタなどの他の動物における測定結果とほぼ同様の値を示している³⁸⁾。また、糖尿病

例と非糖尿病例の比較では、眼内の網膜虚血状態を反映する硝子体中央においては、非糖尿病例では 18.1 ± 4.3 mmHg であったのに対して、糖尿病例では 14.3 ± 3.9 mmHg と有意に低値を示し、網膜症においては網膜虚血を呈していることが示唆される³⁹⁾。また、新生血管の活動性の高い未熟群と鎮静化した成熟群の比較では、成熟群は未熟群に比較して酸素分圧が高い傾向にあったが、非糖尿病群に比較すると低値を示し、網膜症が鎮静化しても依然として眼内は虚血状態にあることが示唆される³⁹⁾。

光凝固の影響を調べるために光凝固施行例において調べた報告では、光凝固斑上と非凝固斑上で酸素分圧に有意差がないという報告と有意差があるという報告の両者があり、人眼における酸素分圧の変化については見解の一致はみられていない。前田ら⁴⁰⁾の報告では、硝子体中央では 15.8 ± 4.7 mmHg を示したのに対して、光凝固網膜上では 16.5 ± 5.5 mmHg、非凝固網膜上では 18.6 ± 4.9 mmHg を示し有意差はみられなかった。一方、増殖膜上では 32.0 ± 9.9 mmHg と有意に高値を示し、新生血管周囲では酸素分圧が上昇しており、新生血管は虚血網膜に対してむしろ代償的に働いている可能性があることを唱えている⁴⁰⁾。これらの症例は全例増殖糖尿病網膜症であり、正常眼における酸素分圧が測定できないこと、血管閉塞領域に対して光凝固前後における酸素分圧の測定ができないことなどにより、人眼においては光凝固後網膜内層の酸素分圧が上昇するかどうか確認されていない。

また、Stefansson ら⁴¹⁾の報告では、前田らが 20% 酸素吸入下において測定したのに対して、30% 酸素吸入下で測定したところ、光凝固網膜上では 146 ± 59 mmHg、非凝固網膜上では 111 ± 55 mmHg を示し、光凝固網膜上の方が有意に高値を示し、彼らの動物実験による結果と同様に、人眼においても光凝固により網膜内層の酸素分圧が上昇している可能性があることを示唆している。

硝子体手術時に酸素分圧を測定した報告では、網膜血管閉塞領域において確かに網膜が低酸素状態を呈しているが、光凝固により網膜虚血を呈していた網膜内層の酸素分圧が正常に復したというデータは得られていない。その原因としては、硝子体手術の適応となる症例の多くは光凝固後長期間が経過しており、光凝固の直接の影響が減退している可能性があること、光凝固による改善効果が得られなかったため硝子体手術を施行するに至った可能性が高いこと、網膜血管の自己調節機能が働き血管が収縮し血流が低下していることなどがあげられる。また、新生血管は虚血により低酸素状態となった網膜硝子体に対して、代償作用を示す可能性が示唆されているが、新生血管自身は眼内の酸素の供給と需要のバランスをとるためには不十分であると考えられる³⁹⁾⁴⁰⁾。臨床的には、光凝固の治療効果を得るためには 1～6 か月間を要し、その間における酸素分圧の変化とその影響を検討する必

要がある。現時点では、光凝固により長期間にわたって網膜内層の酸素分圧が増加し、低酸素状態が改善しているという確証は得られていない。しかし、実験動物モデルと人眼における結果を考え合わせると、少なくともある一定期間酸素分圧が上昇し、その間にある種の調節機構が働き、正常レベルに近い酸素供給に見合った網膜内層の代謝が行われるようになり、血管内皮細胞の機能が改善し、血管新生が抑制される可能性がある。そこで、次に網膜内層の低酸素状態の改善に伴うサイトカインの動態の観点から光凝固の奏功機序について考察する。

IV 血管新生に関与するサイトカインと光凝固

1. 血管新生促進因子と抑制因子

Michaelson が網膜の血管新生に関与する生化学的因子の存在を提唱してから、血管新生促進因子の多くが明らかにされ、複数の血管新生促進因子と抑制因子が相互に影響し合い、血管新生が制御されていることが明らかになってきた^{1)4)6)42)~48)}。また、網膜血管床閉塞に基づく虚血網膜から血管新生因子が産生、分泌され、網膜の虚血が血管新生の基盤にあることが示唆されている^{2)~7)}。血管新生には様々なサイトカインが関与するメカニズムが考えられており、まだ不明な点が多いものの、サイトカインは血管新生において重要な役割を担っていると考えられる。生体に備えられているサイトカインは、いずれも何らかの生理的な役割を果たすべく制御されており、その作用が不足したり過剰になったりすると病的状態を呈すると考えられる。一般的に、サイトカインの作用はその産生や分泌と、それに反応する受容体の 2 つの要素によって規定される。

血管新生の過程は、①コラゲナーゼやプラスミノゲンアクチベーターなどの蛋白分解酵素により血管の基底膜が分解される、②分解された基底膜の裂け目から血管内皮細胞が遊走する、③その根部で血管内皮細胞が分裂・増殖する、④新しい内皮細胞によって管腔形成が起こり、周皮細胞とともに内皮細胞が成熟して機能的に分化する、そして、血管新生は成立する⁴²⁾⁴⁵⁾。

サイトカインの中で生体内における代表的な血管新生因子としては、線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor, FGF)、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) (血管透過性因子 vascular permeability factor (VPF) と同一) やトランスフォーミング増殖因子- β transforming growth-factor- β (TGF- β) などがあげられる (表 1)。生理的状态では血管新生抑制因子が優位であるが、網膜症においては血管閉塞により網膜虚血が生じ、抑制と促進のバランスが崩れ血管新生が生じるとの考えもあるが、確証は得られていない。

VEGF は、①血管内皮細胞の増殖を選択的かつ特異的に刺激する、②低酸素状態により産生細胞からの産生、

表1 血管新生に関連する代表的サイトカインの特徴

	VEGF	FGF	TGF-β
分子量	45,000	20,000	2,500
<i>in vivo</i> での血管新生	促進	促進	促進
<i>in vivo</i> での作用			
基底膜分解	促進	促進	抑制
内皮細胞遊走	促進	促進	抑制
内皮細胞増殖	促進	促進	抑制
管腔形成	促進	促進	抑制
産生細胞	グリア細胞 血管内皮細胞 周皮細胞 網膜色素上皮細胞	血管内皮細胞 神経細胞 マクロファージ 網膜色素上皮細胞	網膜色素上皮細胞 周皮細胞
血管新生時	あり	あり	なし
眼内濃度上昇			
低酸素下での増殖	あり	なし	なし
その他	内皮細胞に特異的		不活性型で存在

VEGF：血管内皮増殖因子, FGF：線維芽細胞増殖因子, TGF-β：トランスフォーミング増殖因子-β

分泌が増加する, ③血管透過性を亢進させる, ④血管新生の病期に相応して眼内液中で増加するなどの特徴を有しており, 網膜症の血管新生の病態を考える上で最近もっとも注目されている物質である^{46)~52)}. VEGFは基底膜の分解, 内皮細胞増殖および遊走, 管腔形成のすべての血管新生の過程において促進的に働く. 網膜血管新生は網膜血管床閉塞, それに引き続いて起こる網膜虚血に誘発されるが, 現在までに網膜の低酸素状態により産生の増加が示されているのは VEGFのみである. Millerら⁴⁹⁾は実験的網膜静脈閉塞モデルにおいて, 虹彩新生血管の重症度と時間経過が房水中の VEGF濃度と相関すること, *in situ hybridization*で虚血網膜でのみ VEGFのメッセンジャーRNA(mRNA)の発現をみることを報告し, VEGFが虚血網膜から産生される血管新生促進因子として極めて重要であることを示した. また, 増殖糖尿病患者の前房水や硝子体中において VEGF濃度が高いことが報告^{51)~53)}されており, 特に網膜症や虹彩新生血管の

活動性の高い症例から得られた前房水や硝子体液中では VEGF値が有意に上昇している(表2). 網膜虚血により VEGFの亢進がどのようにして誘導されるのかは明らかではないが, 低酸素によりグリア細胞の VEGF産生が亢進することが示唆されており⁴⁷⁾⁵²⁾, 血管閉塞により虚血に陥った網膜内層における血管新生メカニズムを考える上で非常に興味深い.

FGFは *in vivo* において非常に強い血管新生促進作用を持ち, 基底膜の分解, 内皮細胞増殖および遊走, 管腔形成のすべての血管新生の過程において促進的に働く⁴⁴⁾⁴⁶⁾⁴⁷⁾⁵⁴⁾. 通常, 血管内皮細胞や血管周囲の基底膜に存在しているが, 日常的には血管新生を生じることなく, この物質を抑制する物質の存在が示唆される. 網膜症に対する硝子体手術時に硝子体液を採取し bFGFの濃度を測定した報告では, 増殖網膜症では非増殖網膜症に比較して有意に高値を示しており, 血管新生との関連性が生体内においても示唆される⁵⁵⁾. しかし, FGFはシグナル

表2 前房および硝子体内の VEGF濃度

	前 房			硝 子 体		
	VEGF	サンプル数	p 値	VEGF	サンプル数	p 値
無血管新生疾患	0.1±0.2	19	—	0.05±0.00	12	—
糖尿病網膜症						
網膜症なし	0.05±0.00	8	0.377	—	0	—
非増殖網膜症	0.1±0.1	23	0.534	0.056±0.00	1	—
増殖網膜症						
非活動性	0.1±0.1	12	0.548	0.3±0.7	29	0.297
活動性	5.5±7.0	24	0.012	2.6±5.7	46	0.035
虹彩新生血管						
非活動性	0.1±0.1	2	0.859	0.05±0.00	3	0.335
活動性	7.3±7.1	21	<0.001	5.1±8.6	12	0.050
網膜中心静脈閉塞症	9.0±8.0	4	<0.001	—	0	—
未熟児網膜症	2.4±2.1	3	<0.001	—	0	—

(文献 51 から引用)

配列をもたないため、その分泌、産生の機序が明らかでないこと、作用が内皮細胞のみならず多くの細胞に及ぶこと、その局在が必ずしも血管新生と一致しないことなど、血管新生との関連で不明な点が多い⁵⁶⁾。最近、VEGF と bFGF との相互作用により血管新生が促進されることが示唆されており、これらのサイトカインにおける相互作用についてもさらに検討する必要がある⁵⁷⁾。

TGF-β は、*in vitro* においては血管内皮細胞増殖抑制物質であるが、*in vivo* ではおそらく二次的な効果により血管新生を促進する作用を有していると考えられている⁴⁷⁾⁵⁸⁾⁵⁹⁾。TGF-β の最も特徴的なことは周皮細胞から不活性の潜在型として分泌され、血管壁を構成する内皮細胞と周皮細胞との相互作用によって活性化(活性型)されて作用を発揮することである⁴⁸⁾。すなわち、潜在型 TGF-β は内皮細胞のプラスミノゲンアクチベーター (PA) 活性が亢進したときに活性化されて作用を発現するのであるが、PA 活性が制御されるとその作用は消失する。TGF-β と血管新生との関係の詳細は不明だが、TGF-β は生理的状态においては活性化が制御されており血管新生を抑制するが、何らかの理由により潜在型 TGF-β の活性化が制御から逸脱したときに、血管新生を促進する可能性がある⁴⁸⁾。また、網膜症では網膜血管の周皮細胞が変性、消失するが、そのため TGF-β による血管新生の抑制が減衰する可能性がある。最近、VEGF の発

現や bFGF の制御において TGF-β との相互作用により血管新生が促進されることが示唆されており、これらのサイトカインにおける相互作用についてもさらに検討する必要がある^{59)~62)}。

これらのサイトカインの作用をもとに、網膜症における血管新生の過程を推定すると図 6 のようになる。糖尿病状態において血管内皮細胞の機能的異常や血液凝固能の亢進により血管内血栓が形成され、網膜血管閉塞が起こる。そして、網膜が虚血になり低酸素状態を呈すると、血管床閉塞領域のグリア細胞や血管内皮細胞における VEGF の産生、分泌が亢進する。さらに、高血糖による血管内皮細胞の障害により FGF が放出され、VEGF の増加と相互作用 (synergistic effect) を示しながら内皮細胞の活性化が亢進する。また、同様に高血糖による周皮細胞の消失により潜在型 TGF-β の産生低下、内皮細胞の障害により潜在型 TGF-β のプラスミンによる活性化が低下し、血管新生の抑制が減少する。その後の基底膜破壊、内皮細胞の遊走・分裂・増殖・管腔形成が VEGF と FGF の作用により促進される。

しかし、実際には *in vitro* の分析的実験系の後に来るべき総括する方向への *in vivo* での研究を待たなければ、実際の生体内における機序については不明な点が多い。In vitro における実験結果が、眼内において生じる様々な変化を直接反映しているかどうかはこれからの問題である。

2. 光凝固と血管新生抑制

一般的に、臨床の場で汎用されている中等度光凝固により、視細胞、網膜色素上皮細胞、ミュラー細胞、ブルフ膜、脈絡膜毛細血管などが傷害され、様々な血管新生促進因子や抑制因子の産生、分泌が起こると考えられる。また、血管新生因子間においても相互に複雑に影響し合うことが想定される。また、網脈絡膜を凝固萎縮に導くことにより、網膜内の代謝が低下し、血管新生の原因が除去される可能性も示唆されている。

様々な血管新生促進因子の産生、分泌を行っている血管内皮細胞や周皮細胞は直接的に光凝固による傷害は受けないが、網膜色素上皮細胞、視細胞やグリア細胞は直接光凝固による傷害を受ける。また、光凝固により網膜虚血が改善し、低酸素状態で産生、分泌されていた血管新生促進因子が減少する可能性がある。

VEGF の産生は低酸素状態で増加することが証明されているので、光凝固により網膜の虚血、すなわち低酸素状態が改善し網膜内の酸素分圧が正常に復すると、VEGF の産生、分泌が減少する可能性がある。光凝固により VEGF の産生、分泌が減少すると、血管内皮細胞の増殖や血管透過性の亢進が減少して、血管新生が抑制される可能性が示唆されている。すなわち、凝固網膜の萎縮のみではなく、光凝固による低酸素状態の改善によって血管新生因子の産生や分泌が減少し、血管新生が抑制さ

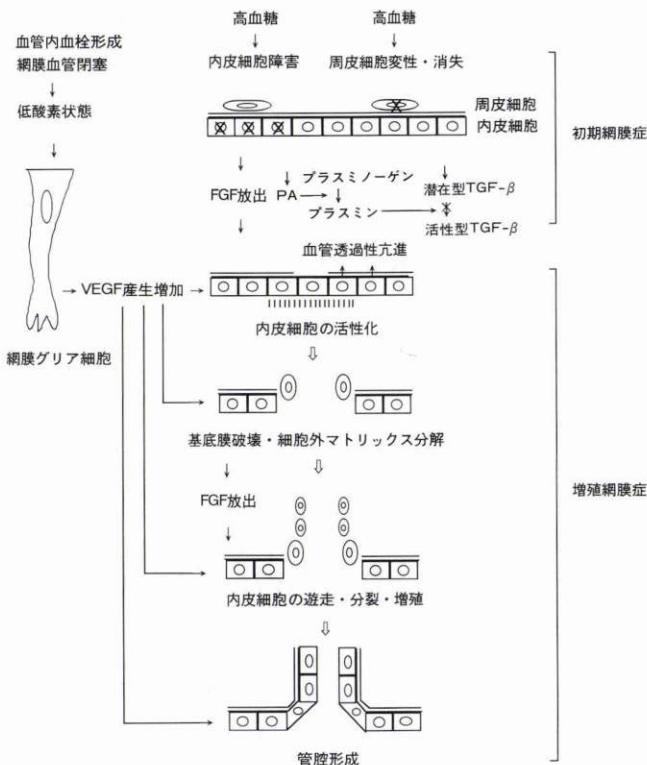


図 6 血管新生とサイトカイン(仮説).

VEGF: 血管内皮増殖因子, FGF: 線維芽細胞増殖因子, TGF-β: トランスフォーミング増殖因子-β, PA: プラスミノゲンアクチベーター

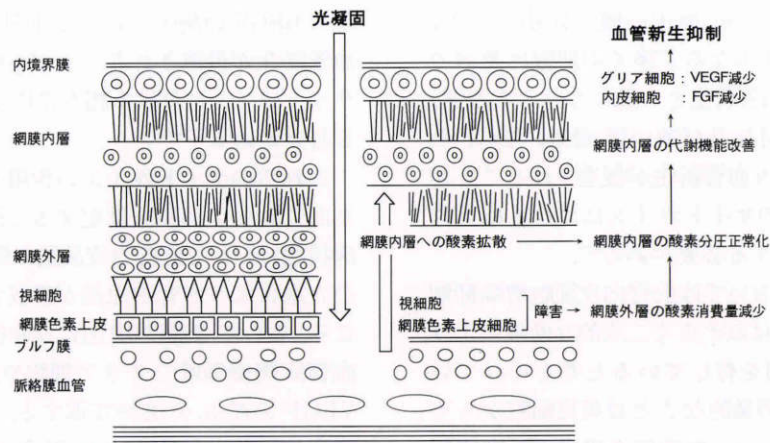


図7 網膜症における血管新生に対する光凝固の奏功機序(仮説).

れる可能性もある。実験的虹彩血管新生モデルと実験的光凝固施行モデルにおける眼内液(前房水)中の VEGF 濃度の比較では、血管新生モデルにおいては VEGF は著明な上昇を示したのに対し、光凝固施行モデルにおいては変化がみられなかった⁴⁹⁾⁵⁰⁾。一方、臨床的に眼内液を採取して VEGF 濃度を測定した報告では、Adamis ら⁵³⁾は硝子体手術前に汎網膜光凝固 (PRP) が施行されていた症例を対象に、手術時に採取した硝子体液中の VEGF 濃度を調べたところ、増殖糖尿病網膜症では非増殖網膜症に比べ有意に高値を示していた。事実から、非光凝固施行例との比較は不可能だが、PRP は眼内の VEGF レベルを上昇させる可能性があることを示唆した。しかし、Aiello ら⁵¹⁾は初回硝子体手術時に眼内液を採取し、その後 PRP を施行した後に行った線維柱帯切除術や 2 回目の硝子体手術、さらには前房穿刺時に採取して眼内液中の VEGF 濃度を比較したところ、PRP 後においては平均 75% の VEGF 濃度の減少を認めた。すなわち、光凝固により網膜新生血管の活動性が低下している症例では、眼内液中の VEGF レベルが減少していることを示した。これらの動物実験および臨床的検討の結果から、網膜血管が閉塞し虚血に陥った網膜では、光凝固により網膜の低酸素状態が改善され血管新生促進因子である VEGF が減少して、血管新生の停止するメカニズムが働く可能性があり⁵¹⁾、このことは *in vitro* における VEGF の低酸素状態での産生上昇が、酸素濃度が正常に回復することにより可逆的に低下することと相応すると考えられる。また、光凝固による血管新生因子産生細胞の傷害、代謝機能の低下、酸素分圧の上昇などが VEGF の産生や作用を抑制し、それに引き続き血管新生が抑制される可能性がある⁴⁹⁾。

光凝固により網膜色素上皮細胞が傷害されると、破壊された網膜色素上皮細胞から TGF- β が放出される可能性がある。潜在型 TGF- β は PA により活性型 TGF- β に変換されない限り活性を持たないが、*in vitro* においては光凝固により網膜色素上皮細胞から不活性の潜在型

TGF- β とともに活性型 TGF- β が産生されることが示唆されている。活性化された TGF- β は血管内皮細胞の増殖を直接抑制したり、細胞外マトリックスの産生を変化させ、血管内皮細胞の増殖を間接的に制御すると考えられる⁶²⁾。最近、光凝固後に網膜色素上皮細胞から潜在型および活性型 TGF- β 2 が放出され、それが血管新生抑制に大きく関わっていることが考察されている⁶³⁾。しかし、TGF- β は *in vivo* では血管新生を誘発し、かつ TGF- β 2 の血管内皮細胞増殖抑制作用は他の β 1 や β 3 に比較して非常に弱く、TGF- β 2 以外の物質が血管新生抑制に関与している可能性も高い⁶⁴⁾。*In vitro* における実験結果を臨床の場合における光凝固の作用機序に直接結びつけるには大きな隔りがある。

このように光凝固の網膜症に対する血管新生抑制作用は複雑であり、複数のサイトカインが相互に影響し合いながら、血管新生が抑制されていると考えられる。光凝固後の網膜内における酸素分圧の変化とそれに伴って生じるサイトカインの動態の観点から、網膜症に対する光凝固の血管新生抑制の機序を推定すると、以下のようなことが考えられる(図7)。光凝固により網膜内層の酸素分圧が正常化し、それに伴い網膜内層の酸素供給と需要の均衡が改善し、低酸素状態によって障害されつつあったグリア細胞や血管内皮細胞において代謝や機能が回復する。これによって、グリア細胞からの VEGF 産生や分泌、内皮細胞からの FGF 放出などが抑制される。この結果、血管内皮細胞の活性化が抑制され、血管新生の発芽が停止すると考えられる。光凝固が網膜症のどの病期、すなわち、血管新生のどの過程で施行されるかによって治療効果や病態は大きく異なるが、サイトカインと血管新生のメカニズムから考えると、臨床報告と同様に明らかな網膜新生血管が発生していない増殖前網膜症の病期が、光凝固効果が期待できる最適な時期であると考えられる。

V 考 按

臨床的な面から光凝固の治療目的を考えると、その意

義は血管新生の抑制にある。血管新生要因を抑制し、新生血管の発生を予防したり、既存の新生血管の消退をはかるためには、虚血による低酸素状態の改善、それに引き続き起こるであろう正常な網膜代謝機能の回復、血管新生促進因子の減少、抑制因子の増加が必要である。光凝固はいったん虚血に陥った網膜内の酸素分圧を正常レベルにまで回復し、酸素供給と需要の均衡を改善させる効果を有している。低酸素状態が改善することにより、VEGFのような低酸素下で増加する血管新生促進因子の減少が期待でき、血管新生の活性化が低下する可能性が高い。一方、現時点では抑制因子の効果については不明な点が多いと考えられる。行き過ぎた光凝固は網膜を単に破壊するだけであり避けるべきであるが、治療の適切な時期を逸すると光凝固により一度形成された新生血管は中途退縮しないため、新生血管が発生する以前である増殖前網膜症において光凝固を施行すべきである。今後、さらに血管新生に関する研究が推進されて、光凝固の奏功機序の解明とともに、血管新生抑制の薬物治療や光凝固との併用療法が開発され、眼内侵襲が少なく安全で確実な網膜症の治療法が確立されることが急務であろう。

文 献

- 1) **Michaelson IC**: The mode of development of the vascular system of the retina with some observations on its significance for certain retinal disease. *Trans Ophthalmol Soc UK* 68: 137—180, 1948.
- 2) **Wise GN**: Retinal neovascularization. *Trans Am Ophthalmol Soc* 54: 729—826, 1956.
- 3) **Ashton N**: Retinal vascularization in health and disease. *Am J Ophthalmol* 44: 7—24, 1957.
- 4) **Henkind P**: Ocular neovascularization. *Am J Ophthalmol* 85: 287—301, 1978.
- 5) **Shimizu K, Kobayashi Y, Muraoka K**: Midperipheral fundus involvement in diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 88: 601—612, 1981.
- 6) **Patz A**: Clinical and experimental studies on retinal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 94: 715—743, 1982.
- 7) **Stefansson E**: Oxygen and diabetic eye disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 228: 120—123, 1990.
- 8) **Meyer-Schwickerath G**: New indications for light coagulation. *Versam Deutsh Ophth Ges* 60: 197—201, 1956.
- 9) **The Diabetic Retinopathy Study Research Group**: Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: The second report of Diabetic Retinopathy Study findings. *Ophthalmology* 85: 82—106, 1978.
- 10) **清水弘一, 野寄喜美春**: 糖尿病性網膜症. 医学書院, 東京, 172—187, 1984.
- 11) **福田雅俊**: 糖尿病眼科学. 医学書院, 東京, 77—162, 1986.
- 12) **福田雅俊, 上原 勝, 金城美恵子, 寒河江豊**: 糖尿病性網膜症に対する網膜光凝固療法の適正化に関する研究. *日眼会誌* 92: 1255—1259, 1988.
- 13) **L'Esperance FA Jr**: *Ophthalmic lasers*, Mosby, St. Louis, 1—476, 1989.
- 14) **菅 謙治**: 臨床糖尿病網膜症. 最新医学社, 大阪, 107—142, 1994.
- 15) **The Diabetic Retinopathy Study Research Group**: Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, Diabetic Retinopathy Study report number 8. *Ophthalmology* 88: 583—600, 1981.
- 16) **The Diabetic Retinopathy Study Research Group**: Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy, Diabetic Retinopathy Study report number 14. *Int Ophthalmol Clin* 27: 239—253, 1987.
- 17) **松井瑞夫, 佐藤幸裕**: 糖尿病性網膜症の分類と光凝固実施基準. *日眼会誌* 93: 803—808, 1989.
- 18) **岡野 正**: 糖尿病網膜症に対する光凝固の適応. *眼科* 34: 429—438, 1992.
- 19) **Alder VA, Cringle SJ, Constable IJ**: The retinal oxygen profile in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24: 30—36, 1983.
- 20) **Linsenmeier RA**: Effects of light and darkness on oxygen distribution and consumption in the cat retina. *J Gen Physiol* 88: 521—542, 1986.
- 21) **岸本直子, 宇山昌延**: レーザー網脈絡膜光凝固後の網膜色素上皮と脈絡膜毛細血管の修復過程. 玉井信, 上野聡樹(編): *眼科Mook*, 49, 眼科手術と組織, 手術操作に対する細胞応答の基礎的研究, 金原出版, 東京, 209—227, 1994.
- 22) **Diddie KR, Ernest JT**: The effect of photocoagulation on the choroidal vasculature and retinal oxygen tension. *Am J Ophthalmol* 84: 62—66, 1977.
- 23) **Weiter JJ, Zuckerman R**: The influence of the photoreceptor-RPE complex on the inner retina. *Ophthalmology* 87: 1133—1139, 1980.
- 24) **Stefansson E, Landers MB III, Wolbarsht ML**: Increased retinal oxygen supply following panretinal photocoagulation, vitrectomy and lensectomy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 79: 307—334, 1981.
- 25) **Stefansson E, Hatchell DL, Fisher BL, Sutherland FS, Machemer R**: Panretinal photocoagulation and retinal oxygenation in normal and diabetic cats. *Am J Ophthalmol* 101: 657—664, 1986.
- 26) **Alder VA, Cringle SJ, Brown M**: The effect of regional retinal photocoagulation on vitreal oxygen tension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 1078—1085, 1987.
- 27) **Glunwald JE, Riva CE, Brucker AJ, Sinclair SH, Petrig BL**: Effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 93: 590—595, 1986.

- 28) 田川 博, Fekete GT, McMeel JW: 糖尿病性網膜症における網膜循環動態の研究. 日眼会誌 92: 699—704, 1988.
- 29) 吉田晃敏, 小笠原博宣: 糖尿病における眼血流動態. 堀 貞夫(編): 眼科Mook, 46, 糖尿病と眼科診療, 金原出版, 東京, 75—91, 1991.
- 30) Molnar I, Poitry S, Tsacopoulos M, Gilodi N, Leuenberger PM: Effect of laser photocoagulation on oxygenation of the retina in miniature pigs. Invest Ophthalmol Vis Sci 26: 1410—1414, 1985.
- 31) Noell WK: The effect of iodoacetate on the vertebrate retina. J Cell Comp Physiol 37: 283—297, 1951.
- 32) Winkler B: Glycolytic and oxidative metabolism in relation to retinal function. J Gen Physiol 77: 667—692, 1981.
- 33) Pournaras CJ, Tsacopoulos M, Strommer K, Gilodi N, Leuenberger PM: Experimental retinal branch vein occlusion in miniature pigs induces local tissue hypoxia and vasoproliferative microangiopathy. Ophthalmology 97: 1321—1328, 1990.
- 34) Pournaras CJ, Tsacopoulos M, Strommer K, Gilodi N, Leuenberger PM: Scatter photocoagulation restores tissue hypoxia in experimental vasoproliferative microangiopathy in miniature pigs. Ophthalmology 97: 1329—1333, 1990.
- 35) Novack RL, Stefansson E, Hatchell DL: The effect of photocoagulation on the oxygenation and ultrastructure of avascular retina. Exp Eye Res 50: 289—296, 1990.
- 36) Funatsu H, Wilson CA, Berkowitz AB: The effect of argon vs diode laser photocoagulation of avascular retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 36: S117, 1995.
- 37) 志賀宗祐, 林 英之, 大島健司: 網膜光凝固における局所血液網膜柵の破綻. 日眼会誌 98: 463—468, 1994.
- 38) Sakaue H, Negi A, Honda Y: Comparative study of vitreous oxygen tension in human and rabbit eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 30: 1933—1937, 1989.
- 39) 田野保雄: 血管新生と手術. 日眼会誌 94: 1122—1147, 1990.
- 40) 前田直之, 田野保雄, 池田恒彦, 今居寅男, 浜野 光, 真鍋禮三: 増殖性糖尿病網膜症の硝子体酸素分圧測定. 日眼会誌 96: 511—515, 1992.
- 41) Stefansson E, Machermer R, de Juan E Jr, McCuen BW, Peterson J: Retinal oxygenation and laser treatment in patients with diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 113: 36—38, 1992.
- 42) Folkman J, Klagsbrun M: Angiogenic factors. Science 235: 442—447, 1987.
- 43) Glaser BM: Extracellular modulating factors and the control of intraocular neovascularization. Arch Ophthalmol 106: 603—607, 1988.
- 44) Wiedemann P: Growth factors in retinal diseases. Proliferative vitreoretinopathy, proliferative diabetic retinopathy, and retinal degenerations. Surv Ophthalmol 36: 373—384, 1992.
- 45) Folkman J, Shing Y: Angiogenesis. J Biol Chem 267: 10931—10934, 1992.
- 46) D'Amore PA: Mechanisms of retinal and choroidal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci 35: 3974—3979, 1994.
- 47) 林 英之: 血管新生促進因子・抑制因子. 石橋達郎(編): 眼科 New Insight 3, 眼内血管新生性疾患, メディカルビュー, 東京, 21—29, 1994.
- 48) 佐藤靖史: 増殖因子による血管新生の調節. 実験医学 13: 129—132, 1995.
- 49) Miller JW, Adamis AP, Shima DT, D'Amore PA, Moulton RS, O'Reilly MS, et al: Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. Am J Pathol 145: 574—584, 1994.
- 50) Pierce EA, Avery RL, Foley ED, Aiello LP, Smith LEH: Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. Proc Natl Acad Sci USA 92: 905—909, 1995.
- 51) Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al: Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med 331: 1480—1487, 1994.
- 52) 居石克夫, 畑 快右, 中川和憲, 石橋達郎, 村田敏規: 増殖性糖尿病網膜症に關与する血管新生因子. 細胞工学 14: 409—415, 1995.
- 53) Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, et al: Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 118: 445—450, 1994.
- 54) 堀 貞夫: 眼内血管新生の病態. 日眼会誌 94: 1103—1121, 1990.
- 55) Sivalingam A, Kenney J, Brown GC, Benson WE, Donoso L: Basic fibroblast growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 108: 869—872, 1990.
- 56) Hanneken A, de Juan E Jr, Luttjans GA, Fox GM, Schiffer S, Hjelmeland LM: Altered distribution of basic fibroblast growth factor in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 109: 1005—1011, 1991.
- 57) Goto F, Goto K, Weindel K, Folkman J: Synergistic effects of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor on the proliferative and cord formation of bovine capillary endothelial cells within collagen gels. Lab Invest 69: 508—517, 1993.
- 58) Yang EY, Moses HL: Transforming growth factor β 1-induced changes in cell migration, pro-

- liferation, and angiogenesis in the chicken chorioallantoic membrane. *J Cell Biol* 111 : 731—741, 1990.
- 59) **Pertovaara L, Kaipainen A, Mustonen T, Orpana A, Ferrara N, Saksela O**, et al: Vascular endothelial growth factors is induced in response to transforming growth factor- β in fibroblastic and epithelial cells. *J Biol Chem* 269 : 6271—6274, 1994.
- 60) **Pepper MS, Belin D, Montesano R, Orci L, Vassalli JD**: Transforming growth factor-beta modulates basic fibroblast growth factor-induced proteolytic and angiogenic properties of endothelial cells *in vitro*. *J Cell Biol* 111 : 743—755, 1990.
- 61) **Pertovaara L, Kaipainen A, Mustonen T, Orpana A, Ferrara N, Saksela O**, et al: Vascular endothelial growth factor is induced in response to transforming growth factor- β in fibroblastic and epithelial cells. *J Biol Chem* 269 : 6271—6274, 1994.
- 62) 山下英俊: 網膜症発症とサイトカイン. *Diabetes Frontier* 5 : 766—770, 1994.
- 63) **Matsumoto M, Yoshimura N, Honda Y**: Increased production of transforming growth factor- β 2 from cultured human retinal pigment epithelium cells by photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35 : 4645—4652, 1994.
- 64) **Jennigs JC, Mohan S, Linkhart TA, Widstrom R, Baulink DJ**: Comparison of the biological actions of TGF beta-1 and TGF beta-2. Differential activity in endothelial cells. *J Cell Physiol* 137 : 167—172, 1988.
-