

ラット眼のオルニチン網膜症

—1. 網膜色素上皮の病理組織学的変化—

前田 英美, 竹内 正光, 高橋 寛二, 板垣 隆, 大熊 紘, 宇山 昌延

関西医科大学眼科学教室

要 約

微量のオルニチンをサル眼の硝子体内に注入すると、網膜色素上皮の選択的障害を起こすことがわかっている。本報では、ラット眼に0.25 Mのオルニチンを硝子体内に注入し、注入直後から網膜色素上皮の変化を病理組織学的に観察した。検眼鏡的には後極部網膜が注入直後から白色調に混濁し、注入3日後には蛍光眼底造影で強い過蛍光を示した。組織学的には注入直後には網膜色素上皮内に大きい空胞を生じ、3時間後には著明に膨化した。その後、細胞は次第に縮小し、3日で壊死に陥って崩壊・脱落した。視細胞外節から内層の網膜に変化をみなかった。注入7日後、病巣周辺部では網膜色素上皮が増殖していた。1月後、網膜色素上皮が再生・修復した部位では正

常の網膜形態が保たれていたが、色素上皮が脱落したままの部位では視細胞と脈絡膜毛細血管板が消失していた。また、注入したオルニチンと等浸透圧(550 mOsm)の高張食塩水の硝子体内注入により、直後には色素上皮内に一過性に小さい空胞を生じたが、永続的な細胞の変化を来さなかった。低濃度のオルニチンで網膜色素上皮が選択的に障害され、色素上皮が崩壊して消失すると続発して視細胞と脈絡膜毛細血管板が消失することが明らかになった。(日眼会誌 101: 118—126, 1997)

キーワード: オルニチン, 網膜色素上皮, 網膜脈絡膜萎縮, 脳回転状網脈絡膜萎縮症

Ornithine Induced Retinopathy in the Rat

—1. Histopathological Study on the Retinal Pigment Epithelium—

Hidemi Maeda, Masamitsu Takeuchi, Kanji Takahashi,
Takashi Itagaki, Hiroshi Ohkuma and Masanobu Uyama
Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

Abstract

An intravitreal injection of a small amount of l-ornithine hydrochloride damages the retinal pigment epithelium (RPE) selectively in monkey eyes. In this paper, we examined the rat eye and observed similar results. Clinically, retinal edema appeared immediately after injection and showed hyperfluorescence on a fluorescein angiograph after 3 days. Histopathologically, RPE showed marked swelling 3 hours after injection, then became necrotic and disappeared gradually. One month after injection, retinal structure was maintained in the area where RPE regenerated to cover Bruch's membrane, but in the area where RPE cells

disappeared, the photoreceptor cells and choriocapillaris degenerated and finally disappeared. In the eyes injected intravitreally with NaCl solution of equivalent osmosis microvacuoles were seen but no necrotic change in RPE. Thus, a small amount of ornithine damaged RPE selectively, and induced disappearance of the photoreceptors and choriocapillaris secondarily. (J Jpn Ophthalmol Soc 101: 118—126, 1997)

Key words: Ornithine, Retinal pigment epithelium, Chorioretinal atrophy, Gyrate atrophy of the choroid and retina

I 緒 言

脳回転状網脈絡膜萎縮症は特異な眼底所見を示す遺伝性疾患で、オルニチン・アミノ基転移酵素の欠損あるいは

活性低下が原因で高オルニチン血症を伴い、その原発性の障害は網膜色素上皮に起こるとされている¹⁾²⁾。Kuwabaraら³⁾、Ishikawaら⁴⁾はオルニチンをサルやラットの硝子体内に直接注入すると網膜色素上皮が障害

別刷請求先: 〒570 大阪府守口市文園町10-15 関西医科大学眼科学教室 前田 英美
(平成8年7月1日受付, 平成8年8月29日改訂受理)

Reprint requests to: Hidemi Maeda M.D. Department of Ophthalmology, Kansai Medical University, 10-15 Fumizono-cho, Moriguchi-shi, Osaka-fu 570, Japan

(Received July 1, 1996 and accepted in revised form August 29, 1996)

されることを示したが、その際、注入液の高浸透圧による影響⁵⁾が考慮されておらず、この実験には批判が多かった⁶⁾。そこで、我々は Kuwabara らが用いた量よりも微量のオルニチンをサル眼の硝子体内に注入すると網膜色素上皮を選択的に障害することを示し、さらに、同浸透圧の高張食塩水の対照実験では、このような変化がみられないことを報告^{7)~11)}した。ラット眼では、それよりも低濃度のオルニチンの硝子体内注入によって、サル眼と同様に網膜色素上皮を選択的に障害することがわかった。本報では、この際の網膜色素上皮の変化を病理組織学的に観察した結果を報告する。網膜色素上皮の障害に続発して視細胞および脈絡膜毛細血管板が萎縮・消失する過程は次報で詳しく述べる。

II 実験方法

実験動物として、250 g の Brown-Norway 系有色ラットを使用した。塩酸ケタミン(ケタラル®)の筋肉内注射およびペントバルビタールナトリウム(ネンプタル®)の腹腔内注射による全身麻酔下で散瞳し、検眼鏡的に眼底に異常がないことを確認した。ラット眼に前房穿刺後、l-ornithine hydrochloride の 0.25 M 溶液(1 M-NaOH を用いて pH 7.2 に調整、浸透圧 550 mOsm、以下、オルニチン)0.01 ml を 30 G 針を用いて赤道部強膜から後極部付近の硝子体内に注入した。対照として、オルニチン注入液と同浸透圧に調整した高張食塩水を硝子体内に注入した。

注入直後、3、6、12 時間、1、3、7、14、30 日後に眼底検査、蛍光眼底造影の上、眼球摘出を行った。この際、ラットを過剰の塩酸ケタミン(ケタラル®)とペントバルビタールナトリウム(ネンプタル®)投与により、安楽的に屠殺した。摘出した眼球は 4% グルタルアルデヒド燐酸緩衝液で浸漬固定後、実体顕微鏡下で蛍光眼底写真と対比しながら網膜脈絡膜の病巣を細切した。その後、0.1 M 燐酸緩衝液(pH 7.4)で洗浄し、1% 四酸化オスミウム燐酸緩衝液で後固定後、エタノール系列で脱水し、プロピレンオキシドを経てエポキシ樹脂(エボン 812)に包埋した。包埋材料から LKB ultrotome V を用いて 1 μ m の切片を作成し、トルイジンブルー染色の上、光学顕微鏡で観察した。また、超薄切片作成後、酢酸ウラニールとクエン酸鉛の二重染色を行った上、日立 HU-12 型電子顕微鏡で観察した。

III 結果

1. 眼底所見

オルニチン注入3時間後には、注入部に近い後極部網膜は白色浮腫状に混濁した。周辺部網膜には異常をみなかった。注入3日後には、後極部は蛍光眼底造影でびまん性の強い過蛍光を示した(図1)。この部は日が経つにつれて浮腫が吸収して次第に色素むらが増加し、注入1月

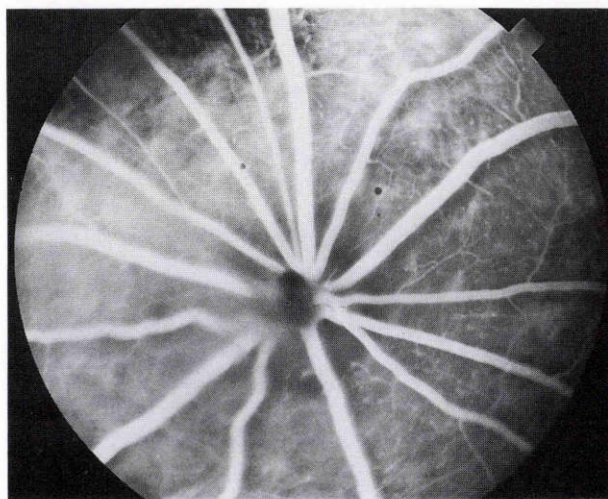


図1 オルニチン注入3日後の蛍光眼底造影写真。検眼鏡的に白色浮腫状の混濁を示した部位(後極部)は強いびまん性の過蛍光がみられる。

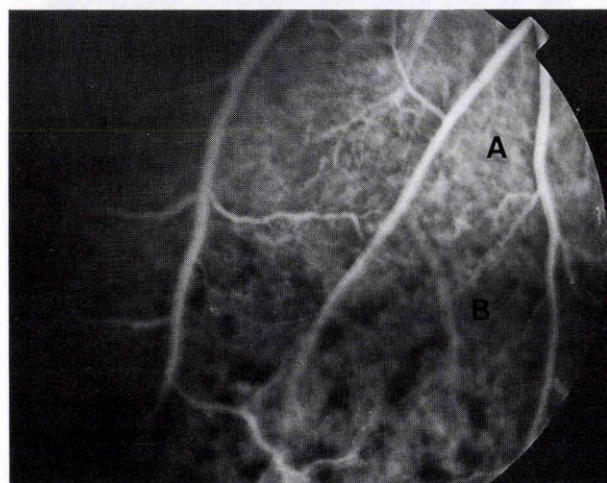


図2 オルニチン注入1月後の蛍光眼底造影写真。後極部(A)の過蛍光は減弱して顆粒状過蛍光となり、その周辺の正常化との境界(B)は低蛍光を示し、所々に塊状の強い色素沈着がみられる。これより、さらに周辺部の網膜には異常をみない。

後には蛍光眼底造影で過蛍光は減弱して顆粒状の過蛍光を示した。正常部との境界部は所々に塊状の色素沈着がみられ、蛍光眼底造影では低蛍光を示した(図2)。これより、さらに周辺部の網膜には異常をみなかった。なお、対照の高張食塩水の注入眼では検眼鏡および蛍光眼底造影で異常所見をみなかった。

2. 組織所見

1) 注入直後

オルニチン注入直後(10分後)の光学顕微鏡(光顕)では視細胞外節から内層の網膜には異常をみなかったが、後極部の網膜色素上皮内に大きい空胞がみられた(図3)。透過型電子顕微鏡(電顕)でみると、細胞間隙が大きく開いて細胞間結合装置のみでつながっていた。微絨毛と basal infolding は開大していた。核内部および細胞内

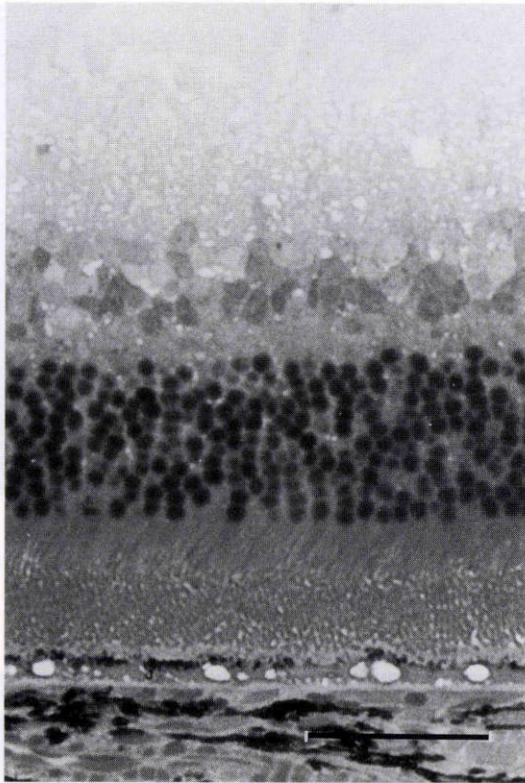


図3 オルニチン注入直後の光学顕微鏡(光顕)写真。視細胞外節から内層の網膜には異常をみないが、後極部の網膜色素上皮内に大きい空胞がみられる。図3～8のバーはすべて50 μm

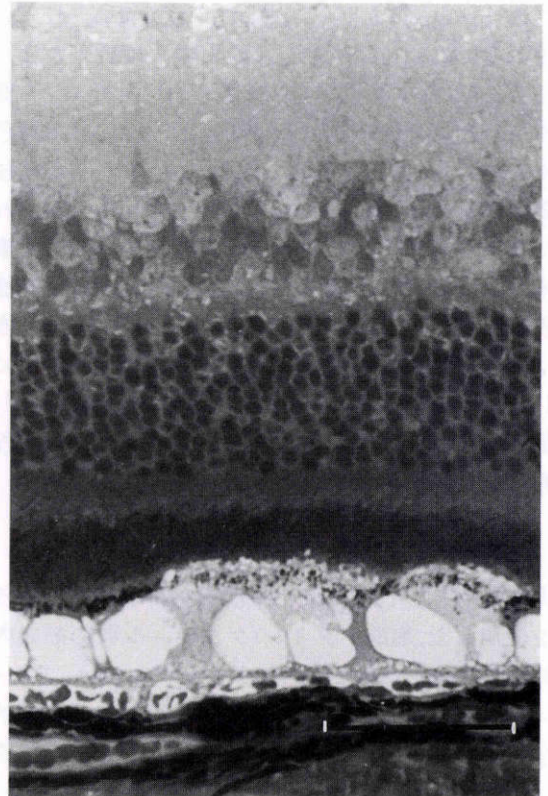


図5 オルニチン注入1時間後の光顕写真。後極部の網膜色素上皮の胞体は濃縮し、細胞間隙が大きく開大している。一部の細胞は膨化して、濃縮した暗い細胞と膨化した明るい細胞がみられる。網膜内層には変化をみない。

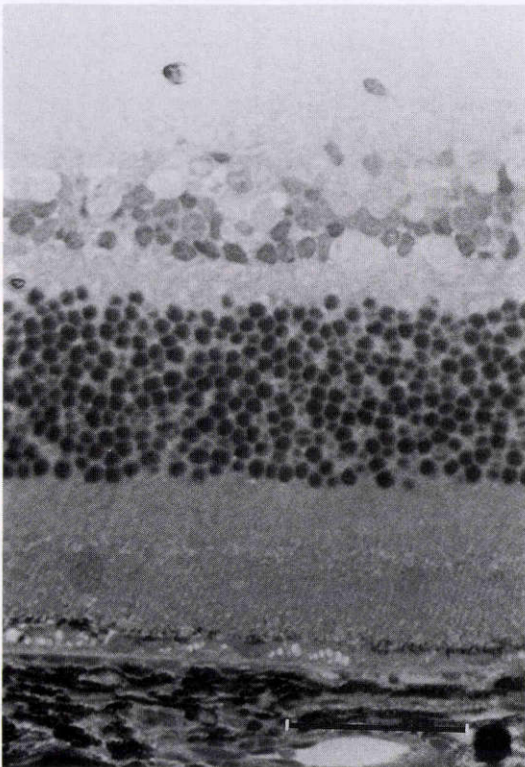


図4 高張食塩水(浸透圧550 mOsm)注入直後の光顕写真。後極部の網膜色素上皮内に小さい空胞がみられる。神経網膜には変化をみない。

微細構造は粗造化したが、ミトコンドリアは正常の構造を維持していた(図9)。

オルニチンと同浸透圧(550 mOsm)の高張食塩水注入直後にも網膜色素上皮内に小さい空胞を生じた(図4)。電顕でみると、網膜色素上皮の微絨毛と basal infolding は軽度を開大したが、細胞間隙は殆ど開いていなかった。胞体内には小空胞が存在し、ファゴゾームと思われる electron dense の層状物がみられた。ミトコンドリアは膨化していた(図10)。

2) 注入1時間後

網膜色素上皮の胞体は濃縮し、細胞間隙がさらに開大して大きい空胞となった。一部の細胞は膨化して、濃縮した暗い細胞と膨化した明るい細胞がみられた(図5)。電顕でみると、網膜色素上皮の膨化はミトコンドリアを除いて、核を含む胞体内全器小官にみられた(図11)。

高張食塩水注入1時間後は胞体内に小空胞が存在し、注入直後と同様の所見であった。

3) 注入3時間後

後極部の網膜色素上皮は一樣に膨化した。注入3時間後が最も著しく、細胞の高さは正常の5倍になった。しかし、視細胞外節から内層の網膜には異常をみなかった(図6)。

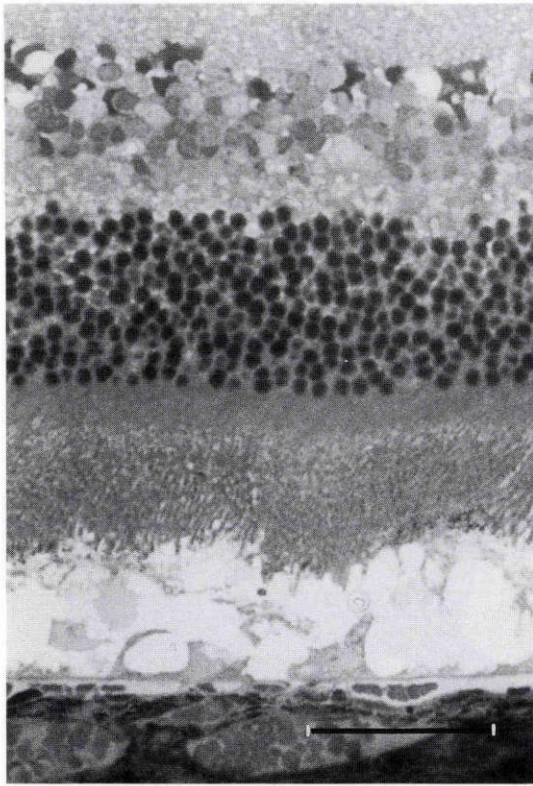


図6 オルニチン注入3時間後の光顕写真。
網膜色素上皮細胞は一様に膨化して、その高さは正常の5倍になった。しかし、視細胞外節から内層の網膜には異常をみない。

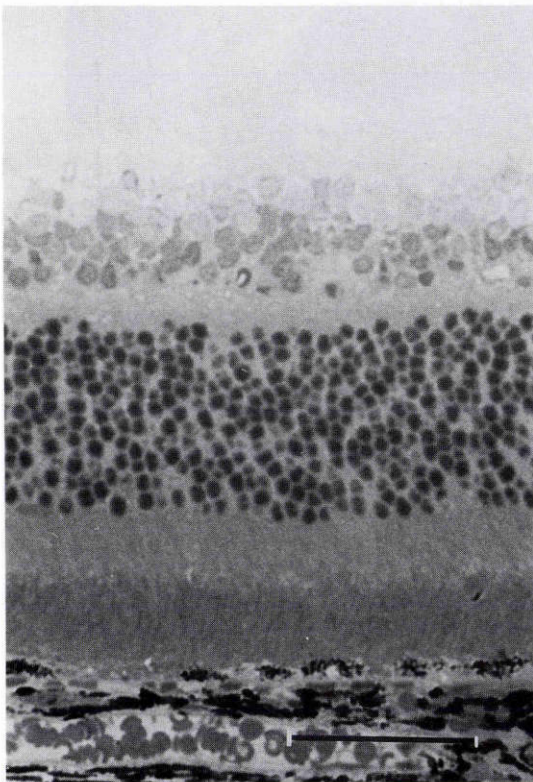


図7 オルニチン注入3日後の光顕写真。
網膜色素上皮は縮小して不規則な形態になり、細胞が崩壊した部位がみられる。視細胞外節から内層の網膜に異常をみない。

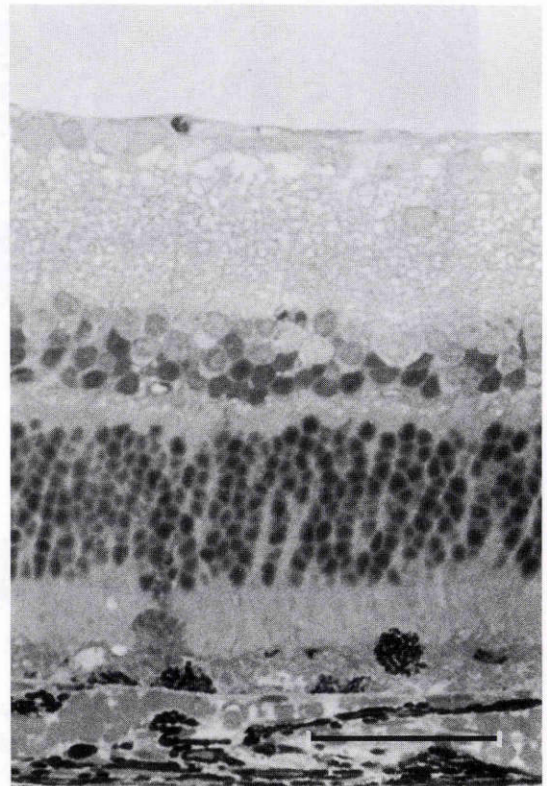


図8 オルニチン注入7日後、後極部病巣中央の光顕写真。

網膜色素上皮は融解壊死となって崩壊し、広範囲にBruch(ブルッフ)膜が網膜下腔に露出している。その上には色素顆粒を大量に含んだマクロファージ様の細胞がみられる。視細胞外節の配列は乱れて著しく短縮しているが、内節から内層の網膜は異常をみない。

その後、時間の経過(注入後6, 12, 24時間)とともに色素上皮細胞は次第に縮小していった。

4) 注入3日後

膨化した網膜色素上皮はその後、縮小して不規則な形態となり、細胞が崩壊する所がみられた。この時にも、視細胞外節から内層の網膜には異常をみなかった(図7)。

高張食塩水注入眼では注入後に胞体内にみられた小空胞は減少し、細胞間隙は開いていなかった。

5) 注入7日後

後極部病巣中央の網膜色素上皮は完全に融解壊死になり、崩壊していた。一部の細胞は脱落した。視細胞外節の配列は乱れて著しく短縮していたが、内節から内層の網膜には異常をみなかった(図8)。

一方、後極部病巣辺縁と正常部との境界部(図12)では細胞が重層しており(A)、そこから後極部側ではBruch(ブルッフ)膜上を一層の色素に乏しい扁平な細胞が覆っていた(B)。この(A)部の重層した細胞を電顕でみると、ミトコンドリアや粗面小胞体などの細胞内小器官が豊富で、隣接した細胞同士で細胞間接着装置がみられ、増殖した未熟な網膜色素上皮と考えられた(図13)。また、(B)部

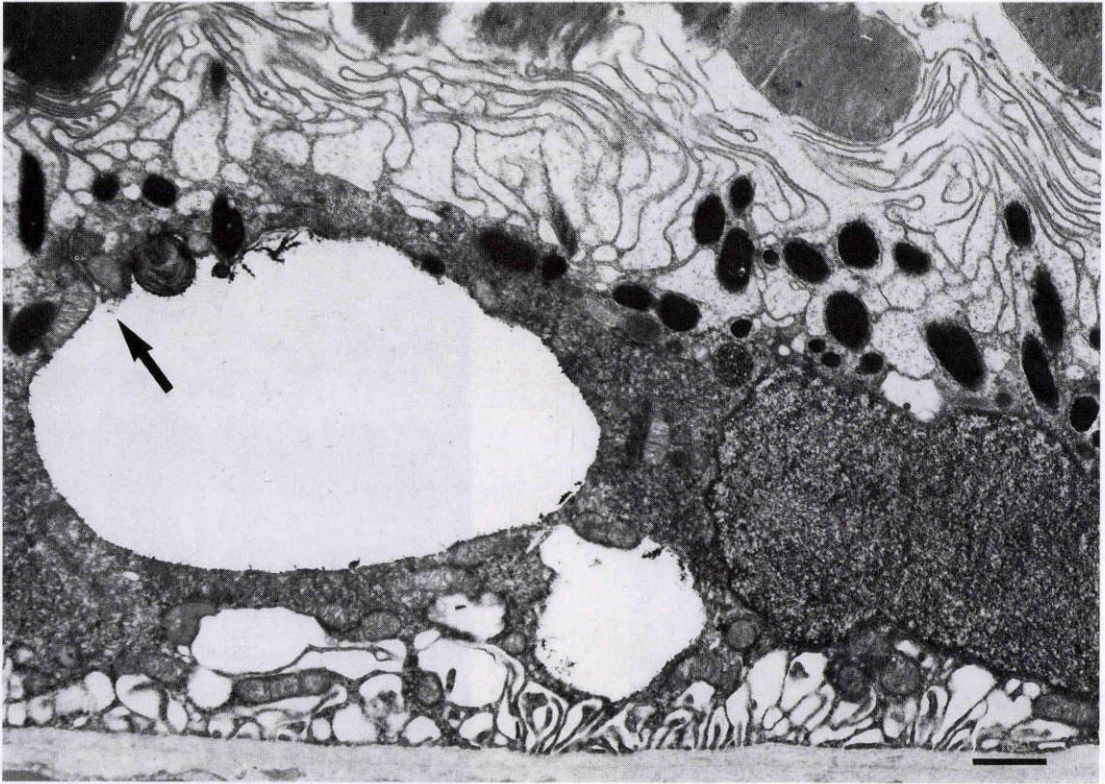


図9 オルニチン注入直後の電子顕微鏡(電顕)写真.

網膜色素上皮の細胞間隙が大きく開いて細胞間結合装置(矢印)のみでつながっている。微絨毛とbasal infoldingは開大している。核内部および細胞内微細構造は粗造化しているが、ミトコンドリアは正常の構造を保っている。バーは1 μ m



図10 高張食塩水注入直後の電顕写真.

後極部の網膜色素上皮の微絨毛とbasal infoldingは軽度の開大しているが、細胞間隙(矢印)は殆ど開いていない。胞体内に小空胞が存在し、ファゴゾームと思われるelectron denseの層状物がみられる。ミトコンドリアは膨化している。バーは1 μ m

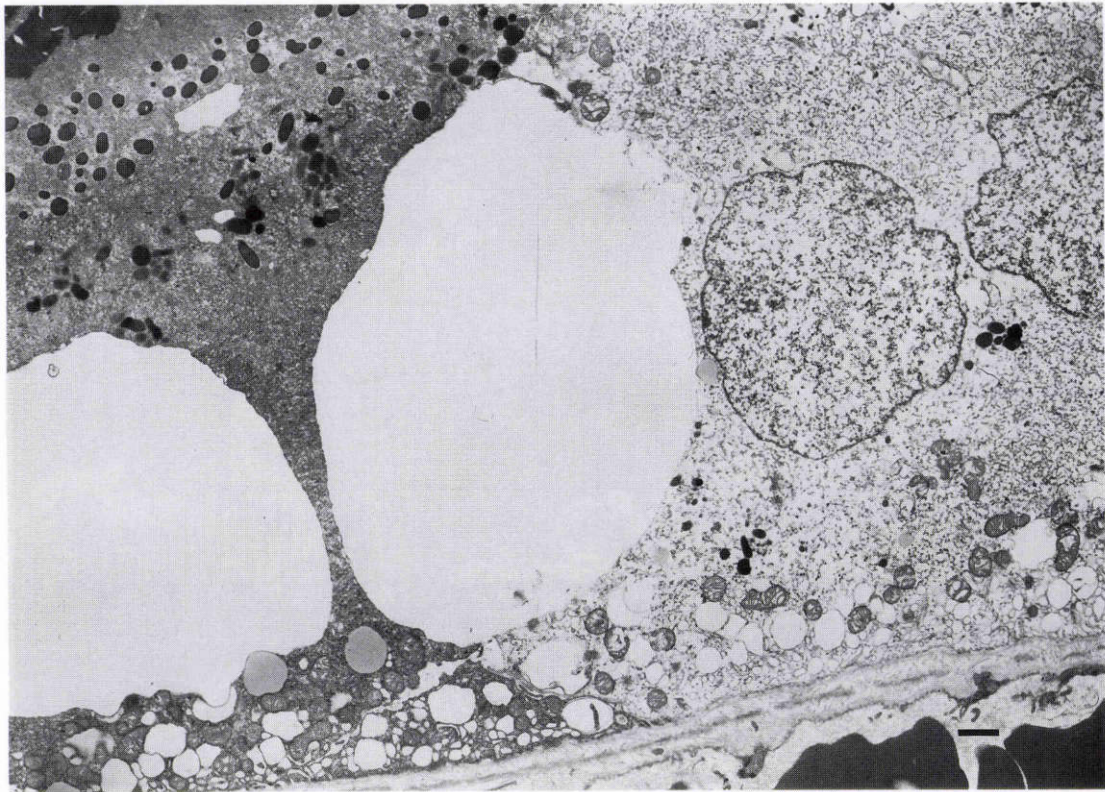


図11 オルニチン注入1時間後の電顕写真.

電顕では網膜色素上皮の膨化(図の右側の明るい細胞)はミトコンドリアを除いて核を含む胞体内全器官にみられる.バーは1 μ m

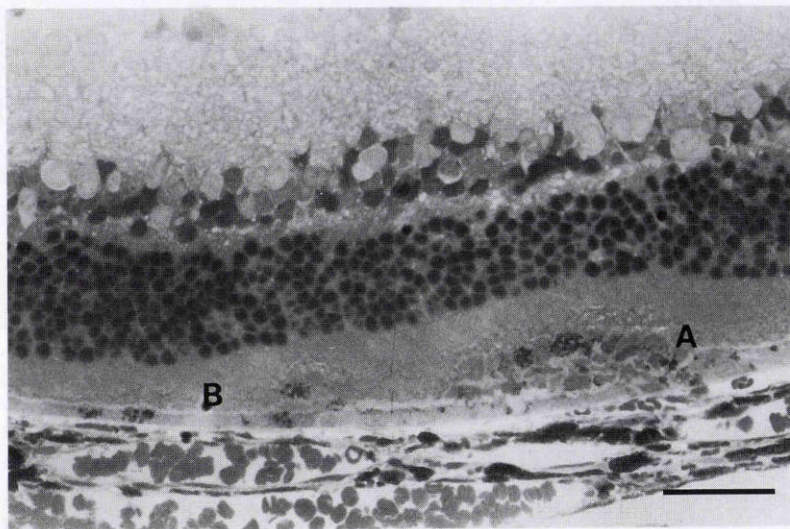


図12 オルニチン注入7日後,後極部の病巣辺縁の光顕写真.

病巣部の正常部との境界では細胞が重層して(A),そこから後極部側のブルッフ膜上を一層の色素の乏しい扁平な細胞(B)が覆っている.バーは50 μ m

の一層の扁平な細胞を電顕で見ると,不完全ながら微絨毛や basal infolding などの極性がみられ,正常の網膜色素上皮の形態を備えていた.この細胞は再生・修復した網膜色素上皮と考えられた(図14).

6) 注入1月後

蛍光眼底造影で過蛍光を示した後極部病巣中央(図2 A)では,網膜色素上皮は消失していた.その部では大部

分の視細胞は消失して内顆粒層が直接ブルッフ膜に接し,網膜全体の厚さが薄くなっていた.また,この部では脈絡膜毛細血管板が消失していた(図15 A).

一方,蛍光眼底造影で低蛍光を示した後極部病巣周辺(図2 B)は,色素顆粒に乏しい扁平な色素上皮細胞がブルッフ膜上に単層に並んで再生・修復した.この部では正常な網膜の層構造が保たれており,脈絡膜毛細血管板も

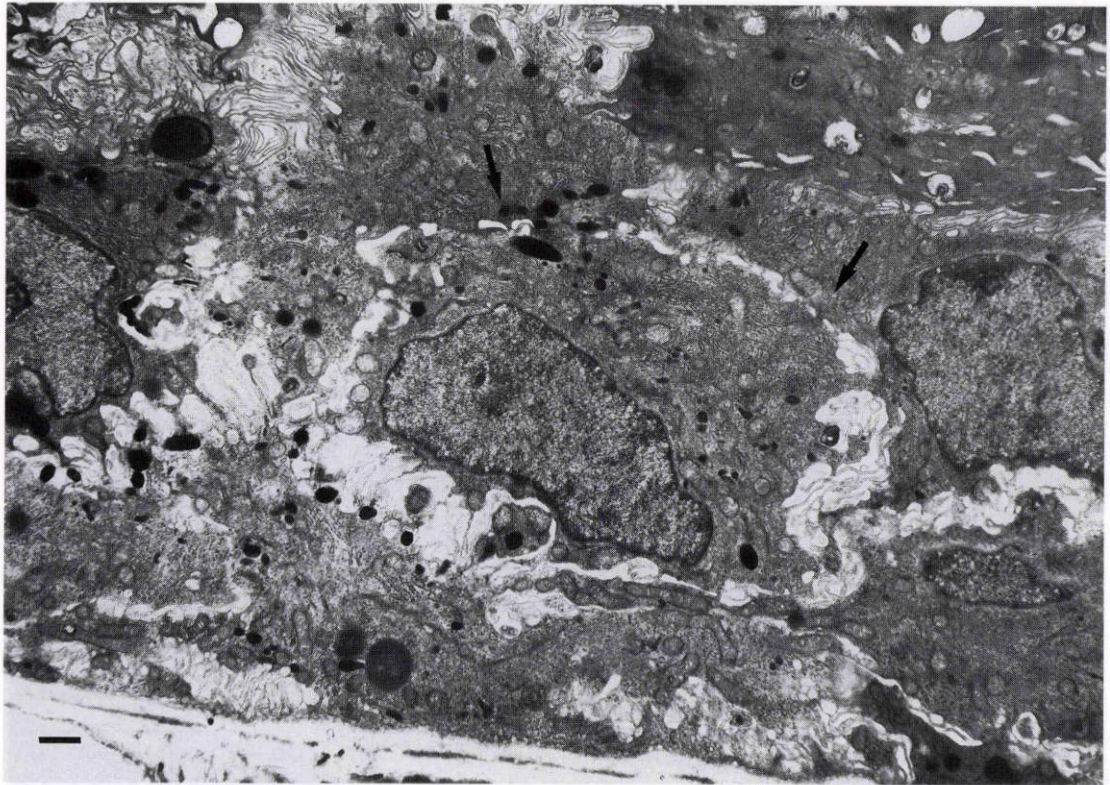


図13 オルニチン注入7日後,後極部の病巣辺縁(図12のA部)の電顕写真.

図12のA部で重層していた細胞(A)はミトコンドリアや粗面小胞体などの細胞内小器官が豊富で,隣接した細胞同士で細胞間接着装置(矢印)がみられ,増殖しつつある未熟な網膜色素上皮と考えられる.バーは1 μ m

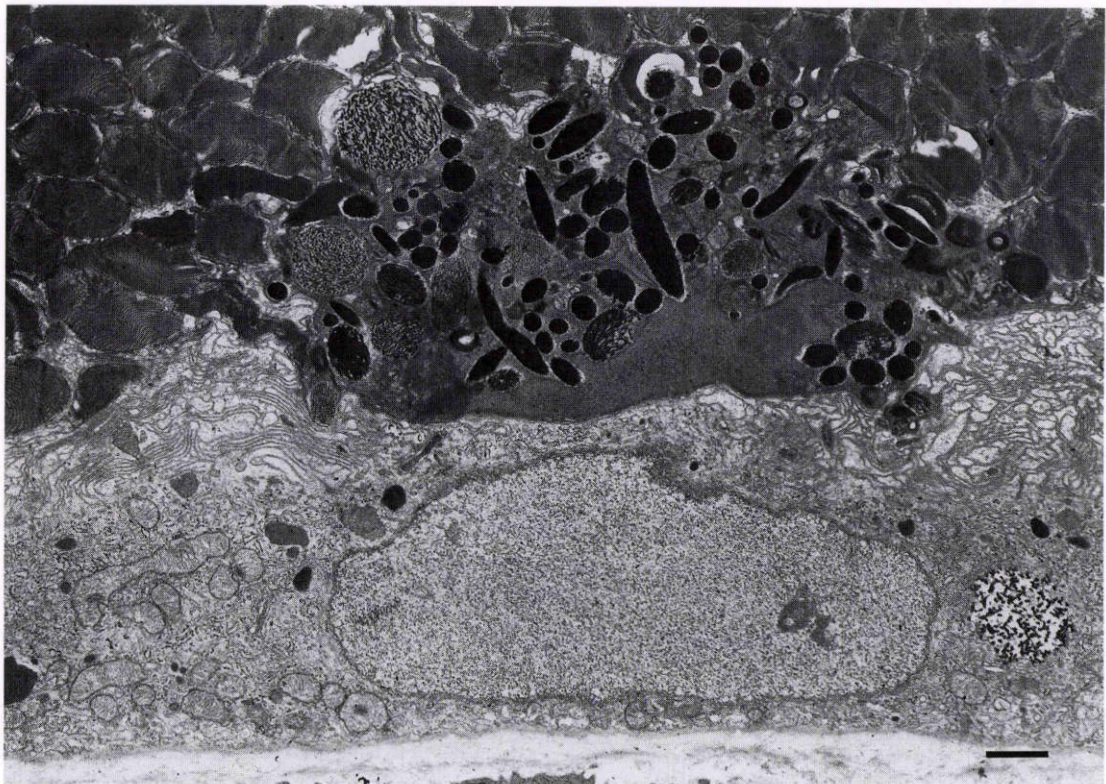


図14 オルニチン注入7日後,後極部の病巣辺縁(図12のB部)の電顕写真.

図12のB部でみられたブルッフ膜上の色素の乏しい扁平な細胞はミトコンドリアなどの細胞内小器官が豊富で不完全ながら微絨毛や basal infolding など極性がみられ,正常の網膜色素上皮の形態を備えている.この細胞は再生・修復した網膜色素上皮と考えられる.その上に色素顆粒を大量に貪食したマクローファージ様の細胞がみられる.バーは1 μ m

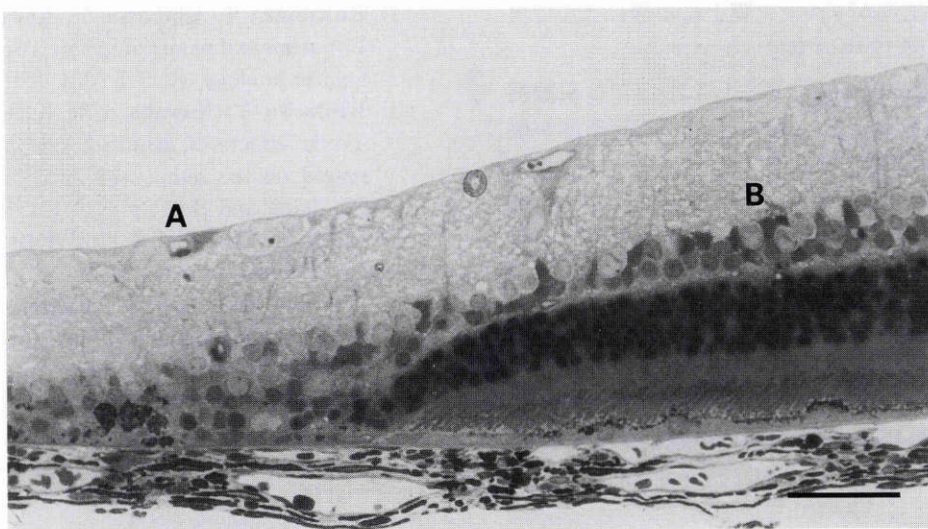


図15 オルニチン注入1月後、後極部の光顕写真。

A：蛍光眼底造影で過蛍光を示した後極部中央(図2中のAに相当)は網膜色素上皮および視細胞が完全に消失し、内顆粒層の細胞の核が直接ブルッフ膜に接している。網膜全体の厚さも薄くなっている。また、ブルッフ膜上に色素顆粒を含んだマクロファージ様の細胞がみられる。B：蛍光眼底造影で低蛍光を示した後極部周辺(図2中のBに相当)は色素顆粒に乏しい正常の形態を備えた扁平な網膜色素上皮細胞がブルッフ膜上に単層に並んで再生・修復している。この部の網膜は正常の層構造が保たれ、脈絡膜毛細血管板も開存している。バーは50 μ m

開存していた(図15B)。

IV 考 按

オルニチンは塩基性アミノ酸の一種で、尿素回路の中間代謝物である。Simel¹⁾とTakki²⁾は脳回転状網脈絡膜萎縮症の患者では血漿オルニチン濃度が正常人の10~20倍に達し、これはオルニチン・アミノトランスフェラーゼの欠損に基づくものであろうと報告した。Kuwabara³⁾、Ishikawa⁴⁾は1Mのオルニチンをサルやラットの硝子体内に注入すると、網膜色素上皮が選択的に障害されて変性・消失し、その眼底および病理組織学的所見が脳回転状網脈絡膜萎縮症に類似することを明らかにした。しかし、1Mのオルニチン溶液は約2,000 mOsmの高浸透圧であり、高浸透圧溶液を硝子体内に注入すると、その種類にかかわらず網膜剝離を生じる、というMarmor⁵⁾の報告に基づいて、中島⁶⁾はその薬理学的作用よりも浸透圧による影響が大きいことを指摘した。

そこで、我々⁷⁻¹¹⁾はKuwabaraらの実験の投与オルニチン濃度を1/2の0.5M(浸透圧1,025 mOsm)、量を1/3にしてサル眼に硝子体内注入したところ、網膜色素上皮を選択的に障害し、この溶液と等浸透圧の高張食塩水を用いた対照実験では、このような変化がみられないことを明らかにした。本研究では、実用的な実験用小動物であるラットでも、オルニチンの注入によってサル眼と同様に網膜色素上皮を選択的に障害するかどうかを実験した。サル眼の実験では注入後24時間以降の経過をみたので、今回、オルニチン注入直後からラット眼にみられた変化を同浸透圧の高張食塩水で起こる変化と比較しながら

観察した。硝子体内に注入されたオルニチンは神経網膜を拡散して網膜色素上皮に作用すると考えられるが、注入直後の病理組織検査で既に網膜色素上皮に変化が始まっていることが確認された。この時、細胞間隙や微絨毛、basal infoldingが開いており、高浸透圧の影響も考えられた。

対照として、0.25Mのオルニチン溶液と等浸透圧(550 mOsm)の高張食塩水を硝子体内に注入すると、網膜色素上皮の胞体内に小空胞形成をみたが、微絨毛やbasal infoldingの開大の程度はオルニチンによるものよりはるかに軽度であり、細胞間隙も殆ど開いていなかった。この空胞は注入3日後には殆ど消失しており、その後の網膜色素上皮は異常がみられず、高浸透圧の影響は一過性の障害であることが示された。この成績から、オルニチンの硝子体内注入後に網膜色素上皮にみられた変化は高浸透圧の影響が一部には加わっているが、その大部分はオルニチンによるものと考えられた。

松澤¹²⁾はオルニチン・アミノトランスフェラーゼは眼内ではミュラー細胞や網膜色素上皮に局在する、と報告している。この酵素はミトコンドリア内膜に存在する¹³⁾が、実際にオルニチンを投与すると、ミトコンドリアのみならず胞体内全小器官が急激に膨化した。膨化が最も著しかったのは注入3時間後で、時間の経過とともに空胞は次第に縮小したが、電顕でみると細胞内の微細構造は失われ、既に著しい壊死の状態であった。

オルニチン注入7日後、後極部の病巣辺縁の正常網膜との境界部では増殖した未熟な網膜色素上皮が重層しており(図12中のA)、ここから後極部側には色素に乏し

い扁平な網膜色素上皮がブルッフ膜上に単層に並んで再生・修復していた(図12中のB)。

注入1月後、網膜色素上皮が再生した部位では視細胞や脈絡膜毛細血管板が存在し、ほぼ正常の網膜形態が保たれていた。一方、網膜色素上皮が崩壊して脱落し、ブルッフ膜が色素上皮細胞に覆われない病巣中央部では視細胞や脈絡膜毛細血管板も消失して内顆粒層が直接ブルッフ膜に接していた。この時期の蛍光眼底造影では後極部の病巣中央の過螢光は減弱して顆粒状となり、その周辺で網膜色素上皮が再生した部位では、さらに低螢光となった。このような網膜色素上皮の再生過程は後毛様動脈切断による脈絡膜循環障害¹⁴⁾やレーザー光凝固後¹⁵⁾¹⁶⁾、さらに光傷害後¹⁷⁾にみられたのと同じ所見であった。

サルとラットのオルニチン網膜症の相違は、まず、変性部位が異なっていた。サルでは赤道部に強い障害が発生し、後極部の変化は軽度であったのに対して、ラットでは後極部を中心に障害を来した。ラットは眼球内容積に占める水晶体容積の比率が大きく、硝子体腔が狭い。そのため、水晶体を損傷せぬよう針先を後極部近くの硝子体内に挿入したので、硝子体中を拡散したオルニチンが網膜に達した時の濃度差の結果が変性部位の違いとなったと考えられた。障害の進行速度は、網膜色素上皮が壊死に陥り、崩壊するのにサル眼では7日を要したのに対して、ラット眼では3日でみられ、網膜色素上皮の再生・修復過程が、サルでは14日で現れたのに対し、ラットでは7日でみられた。このように、すべての過程はラットの方が早く進行した。サル眼におけるオルニチン障害の適当な濃度は0.5 Mであったが、ラット眼ではその1/2の濃度の0.25 Mによって同様の変性が発生し、浸透圧の影響をより小さくすることが可能であった。

網膜色素上皮を選択的に障害する作用はオルニチンに特有のものであり、この実験的オルニチン網膜症は網膜色素上皮の役割および視細胞や脈絡膜毛細血管板との関わりを観察する有用なモデルになると考えている。網膜色素上皮が障害された後に視細胞および脈絡膜毛細血管板に及ぼす影響と、その萎縮過程については次報で詳しく述べる。

本論文の要旨は第60回日本中部眼科学会総会(1994年9月30日、神戸)において前田が発表した。

文 献

- 1) Simell O, Takki K: Raised plasma ornithine and gyrate atrophy of the choroid and retina. *Lancet* 1: 1031-1033, 1973.
- 2) Takki K: Gyrate atrophy of the choroid and retina associated with hyperornithinemia. *Br J Ophthalmol* 58: 3-23, 1974.
- 3) Kuwabara T, Ishikawa Y, Kaiser-Kupfer MI: Experimental model of gyrate atrophy in animals. *Ophthalmology* 88: 331-334, 1981.
- 4) Ishikawa Y, Kuwabara T, Kaiser-Kupfer MI: Toxic effects of ornithine and its related compound on the retina. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol 153. Urea Cycle Diseases. In: Lowenthal A, et al (Eds): Plenum Press, New York: 371-378, 1982.
- 5) Marmor MF: Retinal detachment from hyperosmotic intravitreal injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 18: 1237-1244, 1979.
- 6) 中島久雄, 水野勝義: 硝子体アミノ酸注入における網膜変化. *日眼会誌* 87: 903-910, 1983.
- 7) 板垣 隆, 大熊 紘, 高橋寛二, 宇山昌延: オルニチン網膜症. 厚生省特定疾患, 網膜脈絡膜萎縮症調査研究班, 昭和62年度報告書: 132-134, 1987.
- 8) Uyama M, Itagaki T, Takahashi K, Yamagishi K, Ohkuma H: Experimental ornithine-induced retinopathy. In: Zingirian M, et al (Eds): *Retinal Pigment Epithelium*. Kugler & Ghedini Publication, Amsterdam: 45-52, 1989.
- 9) 竹内正光, 板垣 隆, 高橋寛二, 宇山昌延: 実験的オルニチン網膜症. 第1報. 注入早期の変化. *日眼会誌* 94: 1012-1023, 1990.
- 10) 竹内正光, 板垣 隆, 大熊 紘, 高橋寛二, 宇山昌延: 実験的オルニチン網膜症. 第2報. 注入長期の変化. *日眼会誌* 96: 161-168, 1992.
- 11) 竹内正光, 板垣 隆, 高橋寛二, 大熊 紘, 宇山昌延: 実験的オルニチン網膜症. 第3報. 注入中期の変化. *日眼会誌* 97: 17-28, 1993.
- 12) 松澤健夫, 笠原正男, 高橋久英: 網膜オルニチンアミノ基転移酵素の免疫化学的局在性とGyrate Atrophy 発症機構. 厚生省特定疾患, 網膜脈絡膜萎縮症調査研究班, 昭和63年度研究報告書: 165-168, 1988.
- 13) Katunuma N, Matsuda Y, Tomino I: Studies on ornithine-ketoacid transaminase. I. Purification and properties. *J Biochem* 56: 499-503, 1964.
- 14) 宇山昌延: 脈絡膜循環障害の病態について. 2. 実験的脈絡膜循環障害の眼底変化. 病理組織学的研究. *日眼会誌* 84: 1924-1946, 1980.
- 15) Pollack A, Korte GE: Repair of retinal pigment epithelium and relationship with capillary endothelium after Krypton laser photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 890-898, 1990.
- 16) 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. 玉井信他(編): *眼科 Mook*, 49, 眼科手術と眼組織. 金原出版, 東京, 209-227, 1990.
- 17) 潮崎 淳, 竹内正光, 高橋寛二, 山岸和矢, 大熊 紘, 宇山昌延: 有色家兔における網膜光障害-1. 傷害の発生と修復過程の病理組織学的研究-1: *日眼会誌* 98: 738-748, 1994.