

インターフェロン- β 局所投与が網膜色素上皮細胞の増殖に及ぼす効果

木本 高志¹⁾, 高橋 寛二¹⁾, 戸部 隆雄¹⁾, 藤本 恭平¹⁾, 宇山 昌延¹⁾, 曾根 三郎²⁾

¹⁾関西医科大学眼科学教室, ²⁾東レ株式会社基礎研究所

要 約

目 的：インターフェロン(IFN)- β の局所投与が網膜色素上皮細胞(RPE)の増殖を促進する効果を検討した。

対象と方法：IFN- β を家兎眼のテノン嚢内に注入し, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)法により眼内各組織へのIFN- β の移行量を測定した。次いで, 網膜に中等度光凝固を行ったRPEを傷害し, 光凝固後のRPEの増殖によるIFN- β 局所投与の創傷修復状態を光学顕微鏡, 電子顕微鏡を用いて観察した。

結 果：IFN- β は眼内各組織に移行し, 移行濃度は脈

絡膜に最も高い数値を示した。IFN投与群では光凝固後早期からRPEの増殖が著明であった。この傾向は, IFN- β の大量投与群に著明であった。

結 論：IFN- β の局所投与によって光凝固後のRPEの増殖が*in vivo*で促進されることが確認された。

(日眼会誌 103:363—370, 1999)

キーワード：インターフェロン- β , レーザー光凝固, 局所投与, 家兎, 網膜色素上皮細胞

Effects of Local Administration of Interferon- β on Proliferation of the Retinal Pigment Epithelium

Takashi Kimoto¹⁾, Kanji Takahashi¹⁾, Takao Tobe¹⁾, Kyouhei Fujimoto¹⁾
Masanobu Uyama¹⁾ and Saburo Sone²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

²⁾Basic Research Laboratories, Toray Industries, Inc

Abstract

Purpose : We demonstrated effects of local administration of human interferon(IFN)- β on the repair process of the rabbit retinal pigment epithelium (RPE).

Material and methods : We used adult pigmented rabbits in this experiment. We measured IFN- β levels in the ocular tissues after sub-Tenon administration of human IFN- β by means of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) methods. Laser photocoagulation in moderate intensity was applied after IFN administration. The repair process of the RPE in laser lesion sites was examined histopathologically.

Results : Locally administrated IFN spread by diffusion into the intraocular tissues. The highest IFN

level was detected in the choroid. In eyes treated with IFN, RPE cells proliferated vigorously to the center of the photocoagulated lesions on early stages after laser photocoagulation. Proliferation of RPE cells after laser photocoagulation was remarkable in eyes treated with large amounts of IFN.

Conclusion : It was demonstrated histopathologically that sub-Tenon administration of IFN- β promoted proliferation of RPE cells during the repair process after laser photocoagulation. (J Jpn Ophthalmol Soc 103:363—370, 1999)

Key words : Interferon- β , Local administration, Laser photocoagulation, Rabbit, Retinal pigment epithelium

I 緒 言

滲出型加齢黄斑変性患者が急増し, 高齢者の失明原因

として大きな社会問題となっている¹⁾. 本症の治療法として通常レーザー光凝固療法が行われるが, 脈絡膜新生血管が中心窩の下にある症例にはレーザー光凝固は行い

別刷請求先: 570-8507 守口市文園町10-15 関西医科大学眼科学教室 木本 高志
(平成10年8月17日受付, 平成10年12月2日改訂受理)

Reprint requests to: Takashi Kimoto, M.D. Department of Ophthalmology, Kansai Medical University, 10-15 Fumizono-cho, Moriguchi 570-8507, Japan

(Received August 17, 1998 and accepted in revised form December 2, 1998)

にくく、薬物療法、手術療法、放射線療法、光化学療法など様々な治療法が開発されつつある^{11)~3)}。薬物療法は健常組織、特に神経網膜に損傷を与えることなく脈絡膜新生血管を退縮するため理想的な治療といえ、有効な薬物療法の出現が期待されている。最近、インターフェロン(IFN)に血管内皮細胞増殖抑制作用があることが注目され^{4)~6)}、眼科領域では Fung⁷⁾が臨床的に加齢黄斑変性の治療にIFN- α を用いて有効であったと報告し、欧米で同薬剤によるパイロットスタディがいくつか報告^{8)~12)}された。その後、Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group¹³⁾は、IFN- α 2a(ロフェロン[®], ロシユ社)による大規模な臨床試験の成績を報告し、加齢黄斑変性に対して無効と判定した。一方、本邦では湯沢ら¹⁴⁾、松井¹⁵⁾が血管内皮細胞の増殖および遊走の抑制効果がIFN- α よりも強いとされるIFN- β (フェロン[®], 東レ)を用いたパイロットスタディの結果を報告し、小さい新生血管板を持つ早期症例に有効であったと報告した。さらに現在、同薬剤を用いた臨床試験が行われ、欧米よりも良い結果を得たので¹⁶⁾¹⁷⁾、症例を増やして臨床試験が行われている。

このようなIFN投与の全身投与は悪寒、発熱、全身倦怠感、精神神経症状などの副作用をはじめ¹⁸⁾、軟性白斑出現の網膜症や網膜循環障害などの眼にも副作用発生がある¹⁹⁾。そこで、著者らはIFN- β の全身投与ではなく、少量で有効な投与が可能な局所投与に注目し、家兎眼を用いてヒト線維芽細胞由来の天然型IFNであるIFN- β ²⁰⁾²¹⁾の局所投与を行い、その眼内移行状態を測定し、網膜色素上皮細胞(RPE)の増殖促進効果を検討した。

本研究では、*in vivo*において局所投与したIFN- β のRPEへの作用を明らかにするため、RPEを中等度光凝固で傷害し、IFNの局所投与を行って組織学的観察を行った。

II 方 法

1. IFN- β の眼内移行状態

IFN- β の眼内動態を明らかにするため、実験動物とし

て体重2.8~3.1 kgの成熟白色家兎20匹40眼を用いた。家兎のテノン嚢内にIFN- β を局所注入し、眼内組織への移行量を測定した。すなわち、一個体の左眼の前部テノン嚢内にIFN- β を500万国際単位/眼を27G針で0.5 ml注入し、右眼は何も投与せずに対照群とした。塩酸ケタミン(ケタラール[®])25 mg/kgの筋注により全身麻酔の上、投与後15分、1, 6, 24, 48時間に家兎眼の前房内に26G針を穿刺して房水を50~200 μ l採取した。また、心採血により血液を約1~2 ml採取した。さらに、投与後15分、1, 6, 24, 48時間に眼球摘出を行った後、虹彩および毛様体、硝子体、網膜および脈絡膜の各組織に分離した。各々の組織を0.1% 3-[3-cholamidopropyl] dimethylammonio]-1-propanesulfonate, 0.5 M NaCl液, 4.5 mlに入れ、ホモジュネートした。室温で3,000回転で5分遠心し、エッペンドルフ型サンプルカップに上清を分注し、力価測定まで-80 $^{\circ}$ Cに凍結保存した。分離した各組織からenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)法によりIFN- β の移行量を測定した。

2. IFN- β 局所投与の光凝固後修復過程に与える影響

実験動物として、体重2.7~3.2 kgの有色家兎8匹16眼を用いた。塩酸ケタミン(ケタラール[®])25 mg/kgの筋注により全身麻酔し、ミドリンP[®]点眼で散瞳後、眼底後極部へ色素レーザー(Dye Laser System 920, Coherent Radiation社製)の橙色波長(595 nm)を用いて光凝固を行った。凝固条件は、凝固径200 μ m、凝固時間0.2秒、凝固出力50 mWの中等度凝固とした。後極部網膜に第1, 4, 8日に、各日毎に8~12か所ずつ直線状に光凝固を行った。1眼につき24~36か所に光凝固を行い、その凝固部を後に述べるように組織学的に検索した。

IFN投与群(6匹12眼)には、0.5 mlの生理的食塩水に溶解したヒト線維芽細胞由来の天然型IFN- β (東レ)の投与量を3種用い、100万国際単位/日群(2匹4眼)、10万国際単位/日群(2匹4眼)、1万国際単位/日群(2匹4眼)を第1日から連続10日間、両眼のテノン嚢内に注入した(図1)。対照群(2匹4眼)にはIFN- β は投与せず、生理食塩水を投与した。両群とも臨床経過を観察し、投与開

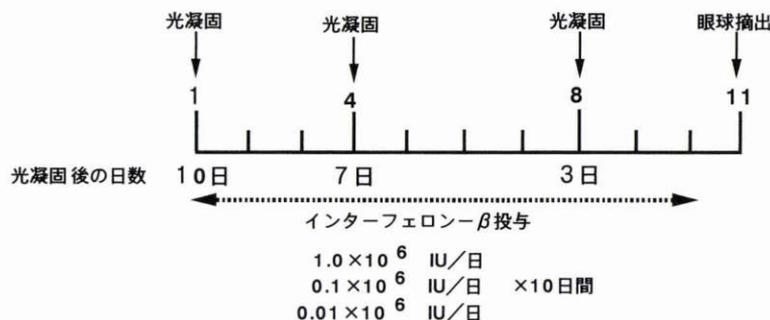


図1 インターフェロン(IFN)投与の実験スケジュール。

色素レーザーの橙色波長(595 nm)の中等度凝固を第1, 4, 8日に光凝固を行った。第1日に行った光凝固の凝固斑は眼球摘出した時点で光凝固後10日の状態を観察したことになる。同様に第4, 8日に行った光凝固の凝固斑は光凝固後7, 3日の状態を観察していることになる。IU: 国際単位

始後 11 日に眼底検査と 10% フルオレセインナトリウム (フルオレサイト®) 0.5 ml を静注して蛍光眼底造影を行った後、全身麻酔下で苦痛を与えずに眼球を摘出した。

眼球摘出後、直ちに 4% グルタルアルデヒド・リン酸緩衝液 (pH 7.4) で前固定し、24 時間後に凝固部を中心にして細切した。1% 四酸化オスミウム・リン酸緩衝液 (pH 7.4) で後固定後、型のごとくエタノール系列で脱水し、エポキシ樹脂に包埋した。次に、マイクロトームで 1 μm の連続切片を作製し、トルイジン青染色を行い、凝固巣の中央部を確認し、RPE の修復過程を光学顕微鏡 (光顕) で観察した。また、超薄切切片を作製し、酢酸ウラン・クエン酸鉛で二重染色した後、電子顕微鏡 (日立 H-600 型、電顕) で観察した。

III 結 果

1. IFN-β の眼内移行状態

図 2 に、IFN-β のテノン嚢内注入後、房水、虹彩および毛様体、硝子体、網膜、脈絡膜における IFN-β の各組織内

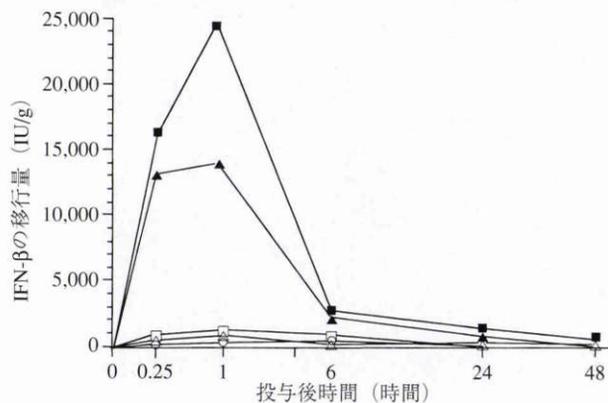


図 2 IFN-β のテノン嚢内投与後の眼内各組織への移行状態の経時的変化。

IFN-β のテノン嚢内注入後、房水 (△) 虹彩および毛様体 (□)、硝子体 (○)、網膜 (▲)、脈絡膜 (■) における IFN-β の各組織内濃度を経時的に示した。

濃度を経時的に示した。テノン嚢内注入された IFN-β は、眼内の各組織によく移行した。投与後 1 時間で各組織の IFN-β 移行量は最高値を示し、その後減少し、投与後 48 時間には房水、脈絡膜を除いて眼内各組織の IFN-β 濃度は測定不能になった。IFN-β の移行量は、眼内各組織の中で脈絡膜が最も多い傾向がみられ、15 分後に 16,179 ± 10,828 (平均値 ± 標準偏差) IU/g に達し、1 時間後には 24,662 ± 9,535 IU/g の最高値を示した。血液中の IFN-β 濃度は投与 15 分後に最高値 210 ± 19 IU/g に達したが、脈絡膜への移行量の 1% 未満であった。投与後 6 時間を経過すると血液中の IFN-β 濃度は減少し、眼球のいずれの組織よりも低い値を示した。房水中の IFN-β 濃度は投与 15 分後に 116 ± 51 IU/g、投与後 6 時間に最高値 592 ± 389 IU/g に達した後、投与後 48 時間には 28 ± 2 IU/g に減少した。

なお、対照として用いた他眼における IFN-β の組織内濃度は、脈絡膜では 1 時間後に 420 ± 272 IU/g、網膜では 1 時間後に 430 ± 317 IU/g と血清濃度よりも高かったが、他の組織では房水が 64 ± 27 IU/g、虹彩および毛様体が 74 ± 43 IU/g、硝子体が 20 ± 18 IU/g と血中濃度よりも低値で、24 時間後には眼内各組織の IFN-β 濃度は測定不能であった。

2. IFN-β 局所投与の光凝固後修復過程に与える影響

1) 臨床経過

対照群の光凝固 3 日の凝固斑は白色で、周囲に網膜浮腫を伴っていた。光凝固 7 日になると凝固斑は次第に灰白色となり、光凝固 10 日には網膜浮腫は消失していた。蛍光眼底造影では、光凝固 3 日の凝固斑からは蛍光漏出が旺盛にみられたが、光凝固 7 日以降になると蛍光漏出はなくなった (図 3 A)。

IFN 投与群の 10 万、1 万国際単位投与群の凝固斑は対照群とはほぼ同様の経過を示した。100 万国際単位/日投与群では光凝固 3 日で既に凝固斑は灰白色となり、網膜浮腫が軽度となっていた。蛍光眼底造影では、光凝固 3 日か

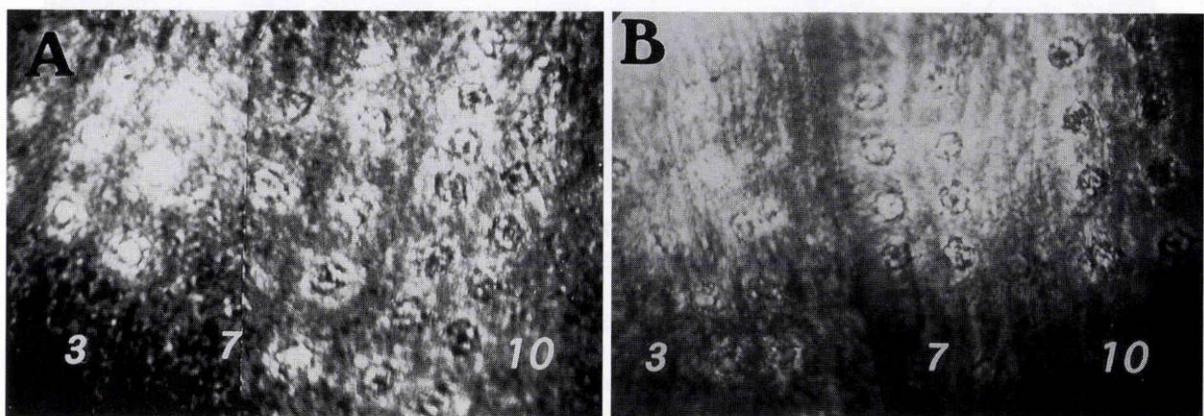


図 3 有色家兎眼の蛍光眼底写真 (A: 対照, B: IFN 投与例)。

対照群と異なり、IFN 投与群では、光凝固後 3 日には既に蛍光漏出は止まっている。数字は光凝固後の日数を示す。

ら既に凝固斑からの蛍光漏出は軽度で、凝固斑の中央部に軽度の低蛍光がみられ、辺縁には輪状の過蛍光がみられた(図3B)。

2) 病理組織学的所見

(1) 対照例

光顕的には、光凝固3日目ではRPEから外顆粒層の細胞にはドーム状に凝固壊死がみられた。凝固斑の辺縁部では、RPEの増殖が少数でみられた(図4A)。電顕でみると凝固斑の細胞は凝固壊死に陥っていたが、網膜外層

の組織が大部分残存しており、Bruch(ブルッフ)膜上のRPEも凝固壊死になったまま残っていた(図5)。光凝固後7日では、網膜外層で壊死になった組織はほとんどが消失していたが、RPEの修復が不完全ながらみられた(図4C)。光凝固10日になると凝固部の両端から扁平なRPEが中央に向かって増殖し、ブルッフ膜上で単層、扁平なRPEが凝固部を完全に修復していた(図4E)。電顕では、メラニン顆粒の少ない扁平なRPEが凝固部のブルッフ膜上に単層配列し、そのRPEの上には、メラニン

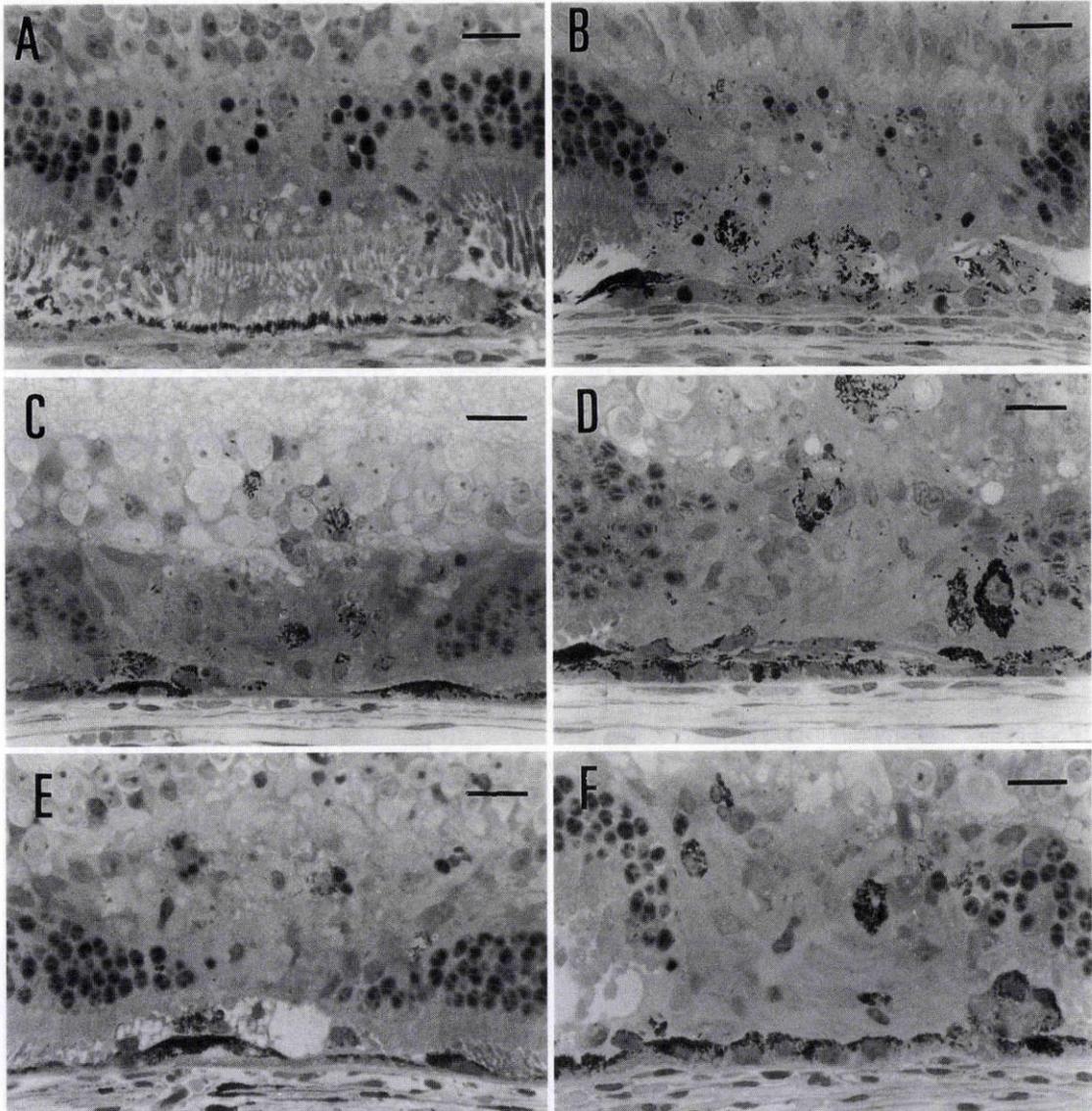


図4 対照とIFN投与例における光凝固後の光学顕微鏡写真。(凝固斑中央, トルイジンブルー染色)

A: 対照群, 光凝固後3日. 凝固部の網膜外層に凝固された細胞崩壊産物が残存している. 凝固斑の辺縁部では, 少数の網膜色素上皮細胞(RPE)の増殖がみられる. バーは20 μ m. B: IFN投与群, 光凝固後3日. 凝固部の壊死組織は残存しているが少量で, RPEの増殖が旺盛で凝固斑中央部に向かって遊走を開始し, 不規則に配列している. 網膜下腔には細胞残査を大量に貪食したマクロファージがみられた. バーは20 μ m. C: 対照群, 光凝固後7日. 網膜外層の壊死組織は消失しているが, 凝固斑中央部のBruch(ブルッフ)膜上ではRPEの修復は不完全である. バーは20 μ m. D: IFN投与群, 光凝固後7日. RPEは, さらに凝固部中央部まで増殖し, 凝固部を完全に修復している. バーは20 μ m. E: 対照群, 光凝固10日. 凝固部はメラニン顆粒の少ないRPEがブルッフ膜上を連続性にほぼ単層に覆っている. バーは20 μ m. F: IFN投与群, 光凝固10日. 凝固部ブルッフ膜上には立方形の色素の多いRPEが完全に覆っている. バーは20 μ m

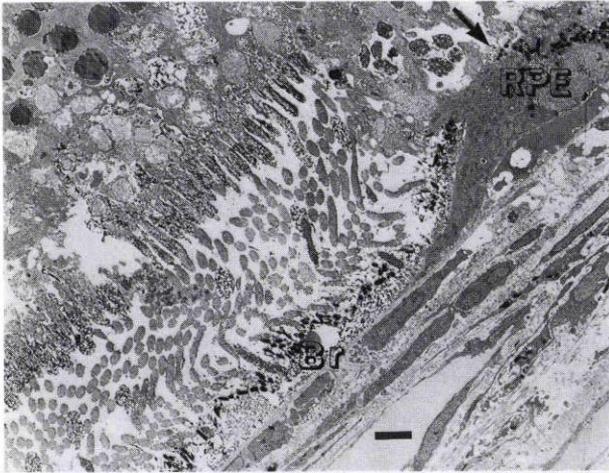


図 5 対照例の光凝固後 3 日の凝固部中央の電子顕微鏡写真。
凝固された網膜外層には細胞崩壊物が大量に残存している。RPE は中央部は壊死状で、凝固斑辺縁部から増殖を始めた RPE が少数みられる(矢印)。バーは 5 μm

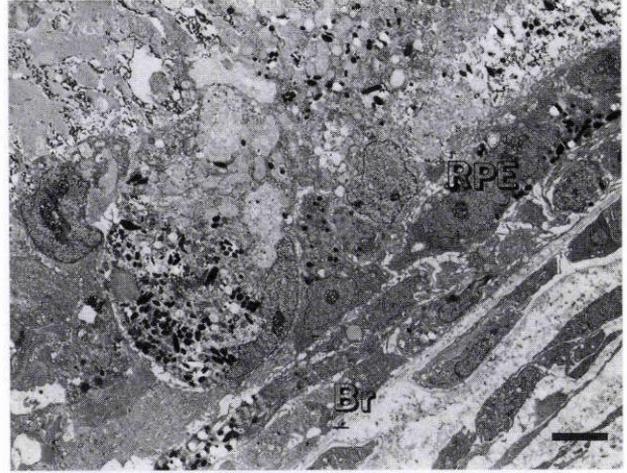


図 7 IFN 投与例の光凝固後 3 日の凝固部中央の電子顕微鏡写真。
ブルッフ膜(Br)上には、細胞周囲に微絨毛を持ち、核小体の明瞭な細胞が多数みられる。細胞質内には多数のミトコンドリアと少数のメラニン顆粒が多数みられる。細胞間には少数の未熟な細胞間結合装置がみられ、RPE と同定される。バーは 5 μm



図 6 対照例の光凝固後 10 日の凝固部中央の電子顕微鏡写真。
扁平でメラニン顆粒の少ない RPE がブルッフ膜(Br)上で単層に配列している。RPE の上に大量にメラニン色素を貪食したマクロファージ(M)がみられる。バーは 5 μm

色素顆粒を大量貪食した大型のマクロファージがみられた(図 6)。

(2) IFN 投与例

1 万単位、または 10 万単位投与群の間には、対照群と明らかな病理組織学的の差異をみなかった。100 万単位投与例では、光凝固後 3 日、凝固部の壊死細胞は残存していたが少数であった。RPE の増殖が非常に旺盛で、凝固斑の両端から中央に向かって増殖した細胞が遊走していた(図 4 B)。電顕では、凝固壊死による網膜外層の組織崩壊物は対照群よりも少なかった。ブルッフ膜上の細胞は細胞周囲、特に神経網膜側に微絨毛を、細胞質内には少数のメラニン顆粒を持ち、核小体が明瞭で、細胞間には少数の

未熟な細胞間結合装置がみられた。このことから、これらの細胞を増殖した RPE と同定した(図 7)。光凝固後 7 日では、RPE は、さらに凝固部中央にまで増殖し、凝固部のブルッフ膜上で 2~3 層に重層し、凝固部を完全に修復していた。また、網膜外層の壊死組織は完全に消失していた。凝固部には色素顆粒を含んだマクロファージが出現し壊死組織を貪食していた(図 4 D)。光凝固 10 日には、光凝固部では立方形の RPE が単層にブルッフ膜の上に覆っていた(図 4 F)。電顕的には、メラニン顆粒や胞体内小器官を胞体内に多数包み、多数の細胞間結合装置を持つ RPE がブルッフ膜の上に 1~2 層に重層化してみられた(図 8)。

IV 考 按

IFN は、生体において、抗ウイルス効果、抗腫瘍効果、免疫調節効果など様々な効果を表す活性物質であるが^{20)~22)}、近年、血管内皮細胞の増殖および遊走を抑制し、血管新生抑制効果があることが判明した^{4)~6)}。さらに、IFN が肺や皮膚の血管腫の症例に投与され、縮小効果があったとの臨床報告²³⁾²⁴⁾がみられるようになり、血管内皮細胞の増殖性疾患への応用が始まった。眼科領域では、1991 年に Fung⁷⁾が加齢黄斑変性に対して初めて IFN-α-2a を用いて治療を行い、高率に視力改善が得られたという。それ以来、欧米で同薬剤によるパイロットスタディがいくつか行われた^{8)~12)}。Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group¹³⁾は IFN-α 2a (ロフェロン®, ホフマンラ・ロシュ社)による大規模な臨床治験を行い、加齢黄斑変性に対して無効であると報告したが、この報告をよく読むと、まず症例の選択が沈静例、

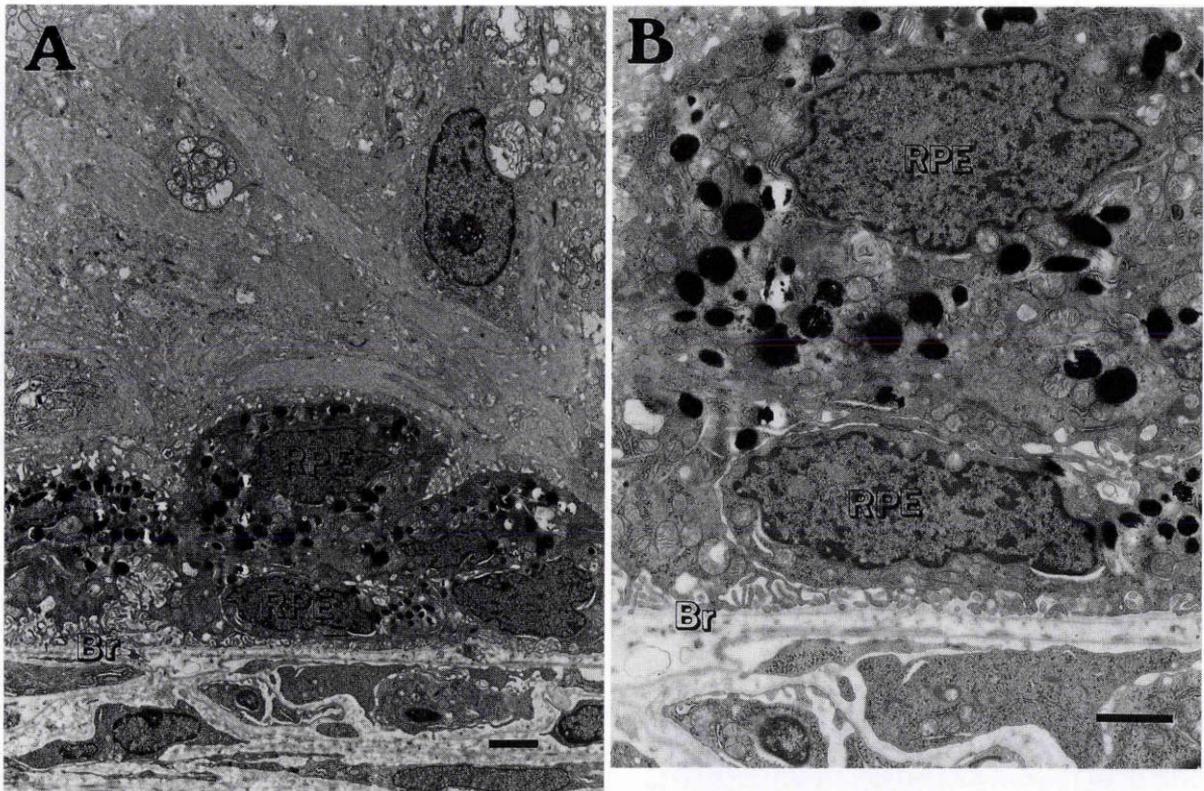


図8 IFN投与例の光凝固後10日の凝固部中央の電子顕微鏡写真.

A: ブルッフ膜(Br)上には, 細胞周囲特に感覚網膜側に微絨毛とブルッフ膜側に基底陥入を持ち, 細胞極性を示す細胞が多数みられる. バーは2 μ m. B: この細胞は周囲に微絨毛が多数みられ, 細胞質内にはミトコンドリアとメラニン顆粒が多数みられる. 多数の細胞間結合装置と細胞極性から RPE と同定される. バーは2 μ m

活動例, 新生血管の極めて大きい例などの様々な症例を含み, かつ投与方法は週3日間の隔日皮下注で, 投与期間は1年であり, 投与方法が十分な検討なしに決められたことや適応基準が不確実であったと思われる. 一方, 本邦の臨床治験では¹⁴⁾小さい新生血管板を持つ早期症例に有効であったと報告され, 現在, 我々は症例を増やして臨床治験が進行中である¹⁶⁾. さらに, 我々はサル眼に実験的に作製した脈絡膜新生血管に対し, IFN- β を全身投与すると新生血管を退縮させる効果を見出した²⁶⁾. さらに, IFN- β は光凝固で閉塞させた脈絡膜毛細血管板の血管内皮細胞の遊走および増殖による管腔再開通を抑制し²⁷⁾, 一方, RPE増殖を促進させる効果があることを実験的に確認し²⁸⁾, 動物実験では脈絡膜新生血管に対しIFN- β が有効との成績を得ている.

しかし, IFNの全身投与時には悪寒, 発熱, 全身倦怠感, 食欲不振, 嘔気などの全身的な副作用や, 網膜出血, 軟性白斑, 網膜循環障害などの網膜症発現を経験する¹⁸⁾¹⁹⁾. そのため, 眼科的にIFN治療の適応と考えられても, 全身状態によりIFNの使用しがたい症例は少なくない. そこで, 全身投与ではなく, 局所投与の薬物治療の可能性を検討した.

IFN- β をテノン囊内に注入する局所投与により, IFN- β の眼内各組織の移行動態を調べた. Lincoffら²⁵⁾は白色

家兔眼にIFN- α を100万国際単位, 球後注入による局所投与を行い, 脈絡膜に移行したIFN- α -2aの移行量を経時的に測定した. その結果, 脈絡膜へのIFN- α 移行量は投与後2時間に平均32,000 IU/mgの最高値を示し, その後, 減少して24時間後には測定不能になったと報告した. また, IFN- α の血清中濃度は投与後4時間に最高値227 IU/mgを示したが, その量は脈絡膜への移行量の1%未満で, 投与後24時間には測定不能になったと報告している. これは著者らが測定したIFN- β の脈絡膜への移行量とはほぼ同様の結果であり, 局所投与したIFN- β は強膜を経て脈絡膜へ大量に移行することが示された. すなわち, テノン囊内に注入されたIFN- β は, 投与後1時間に脈絡膜内へ最大移行し, 投与後24時間になると急速に減少した. また, IFN- β のテノン囊内注射の投与間隔は連日投与が適切であると思われた.

著者らは, 局所投与されたIFN- β がRPEに対する作用を明らかにするために家兎を用いて実験を行った.

岸本ら²⁹⁾は今回の実験と同様に, 家兎眼の眼底後極部に色素レーザーの橙色波長(600 nm)を用いて中等度凝固を行い, 傷害されたRPEの修復過程を観察した. 今回の実験の対照群におけるRPEの修復過程は, 岸本らの報告とはほぼ同様の経過をとった. すなわち, 本実験の光凝固後3日には, 凝固斑の辺縁部では少数のRPEの増殖がみ

られた(図4A).光凝固後7日では,凝固部中央のブルッフ膜上ではRPEの修復は不完全であった(図4C).光凝固10日には,光凝固部でブルッフ膜上を1~2層のRPEが覆い修復は完成していた(図4E).これに比べIFN投与群の100万国際単位投与群では,光凝固後3日で既にRPEの増殖は旺盛であり,凝固斑の辺縁部から凝固斑中央部に向かって細胞の遊走が始まっていた(図4B).光凝固後7日には,RPEはさらに凝固部中央部にまで増殖し,既に凝固部のブルッフ膜上に1~2層に完全に修復していた(図4D).光凝固後10日は,光凝固部でブルッフ膜上に細胞間結合装置を多数持つ立方形のRPEが単層化する傾向がみられた(図4F).以上の結果から,局所投与されたIFN-βは光凝固後のRPEの組織修復過程においてRPEの増殖を促進させる効果があることが明らかに示された.この過程は戸部ら²⁸⁾が示した全身投与によるIFN-βの効果と同様であった.

次いで,RPEの修復過程での局所投与によるIFN-βの効果に用量依存性があるのかをみると,IFN-βの10万国際単位,1万国際単位投与群では,対照群の組織所見と差異はなかったが,100万国際単位投与によっては上記のごとく明らかに著しい増殖がみられた.

家兎眼のテノン嚢内から局所投与したIFN-βの1日投与量は,体重1kg当たり33万国際単位であった.この投与量を体重50kgのヒトに換算すると,1日当たり1,700万国際単位となる.これは,臨床において静脈内全身投与法で汎用されているIFN投与量は600万国際単位なので,約3倍の投与量に相当する.ヒト-IFN-βには種特異性があり³⁰⁾,サルには約12%,家兎には約1%の効果があるとされているので,今回の家兎に局所投与したIFN-βの1日投与量を実際,臨床でヒトに投与する場合,投与必要量は約17万国際単位となる.この局所投与量は通常用いられている全身投与量の約1/30とかなり少量であり,その効果は全身投与による効果とほぼ等しいものと思われた.よって,IFNの局所投与は投与量をかなり少なくして有効であり,かつ,副作用はなく臨床的效果を得ることが可能であると考えられる.

以上の実験から,IFN-βの局所投与は光凝固後により傷害されたRPEの増殖を著しく促進することが明らかになった. IFN-βの局所投与は,RPEの増殖を促進し,脈絡膜新生血管を囲い込んで退縮に向かわせる治療法として有望で,全身的副作用を軽減し加齢黄斑変性の薬物療法として期待できる成績が示された.

本稿の要旨は第61回日本中部眼科学会(平成7年9月30日,金沢)において木本が発表した.

なお,本研究は平成7年度文部省科学研究費補助金奨励研究(A)07771583(藤本),平成8年度文部省科学研究費補助金基盤研究(B)07457418(宇山),厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班の援助を受けた.記して謝意を表します.

文 献

- 1) 宇山昌延:脈絡膜新生血管,基礎と臨床.日眼会誌 95:1145—1180,1991.
- 2) 竹内正光,大熊 紘,高橋寛二,宇山昌延:老人性円板状黄斑変性症の中心窩下脈絡膜新生血管に対するレーザー光凝固.臨眼 47:945—948,1993.
- 3) Chakravarthy U, Houston RF, Archer DB: Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy. Br J Ophthalmol 77: 265—273, 1993.
- 4) Brouty-Boye D, Zetter BR: Inhibition of cell motility by interferon. Science 208:516—518, 1980.
- 5) Friese IR, Komoriya A, Maciag T: Inhibition of endothelial cell proliferation by gammainterferon. J Cell Biol 104: 689—696, 1987.
- 6) Tsuruoka N, Sugiyama M, Tawaragu Y, Tsujimoto M, Nishihara T, Goto T, et al: Inhibition of *in vitro* angiogenesis by lymphotoxin and interferon-γ. Biochem Biophys Res Commun 155: 429—435, 1988.
- 7) Fung WE: Interferon alpha 2 a for the treatment of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 112: 349—350, 1991.
- 8) Poliner LS, Tornambe PE, Michelson PE, Heitzmann JG: Interferon alpha-2 a for subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmology 100: 1417—1424, 1993.
- 9) Thomas MA, Ibanez HE: Interferon alpha-2 a in the treatment of subfoveal choroidal neovascularization. Am J Ophthalmol 115: 563—568, 1993.
- 10) Gillies MC, Sarks JP, Beaumont PE, Hunyor AB, McKay D, Kearns M, et al: Treatment of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with interferon alfa-2 a and alfa-2 b. Br J Ophthalmol 77: 759—765, 1993.
- 11) Kirkpatrick JNP, Dick AD, Forrester JV: Clinical experience with interferon alfa-2 a for exudative age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol 77: 766—770, 1993.
- 12) Engler CB, Sander B, Koefoed P, Larsen M, Vinding T, Lund-Andersen H: Interferon alpha-2 a treatment of patients with subretinal neovascular macular degeneration. A pilot investigation. Acta Ophthalmol 71: 27—31, 1993.
- 13) Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group: Interferon alfa-2 a is ineffective for patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 115: 865—872, 1997.
- 14) 湯沢美都子,川村昭之,山口千佳代,滝川秀一,大塚宏之,松井瑞夫,他:老人性円板状黄斑変性症に対するインターフェロン療法.厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班平成4年度報告書.166—168,1993.
- 15) 松井瑞夫:老人性円板状黄斑変性症の臨床.臨眼 48: 163—170, 1994.

- 16) 高橋寛二, 福島伊知郎, 宇山昌延, 湯沢美都子, 川久保洋, 松井瑞夫, 他: 老人性円板状黄斑変性症に対するインターフェロン療法. 厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班平成6年度報告書. 79—80, 1995.
- 17) 高橋寛二: インターフェロン療法. 眼科 38: 1201—1030, 1996.
- 18) 三宅和彦, 横山喜恵, 荘司貞志: インターフェロンの副作用. 臨床医 19: 1473—1476, 1993.
- 19) Guyer DR, Tiedman J, Yannuzzi LA, Slakter JS, Parke D, Kelley J, et al: Interferon associated retinopathy. Arch Ophthalmol 111: 350—356, 1993.
- 20) Pesta S, Langer JA, Zoon KC, Samuel CE: Interferons and their actions. Ann Rev Biochem 56: 727—777, 1987.
- 21) Utsumi J, Matsuo OE, Nagahata T, Tasama K, Kagawa Y, Satoh Y: Carbohydrate-dependent biological activities of glycosylated human interferon- β on human hepatoblastoma cells *in vitro*. Microbiol Immunol 39: 81—86, 1995.
- 22) Gresser I, Tovey MG, Bandu MT, Maury C, Brouty-Boye D: Role of interferon in the pathogenesis of virus disease in mice as demonstrated by the use of anti-interferon serum. I. Rapid evolution of EMC virus infection. J Exp Med 144: 1305—1315, 1976.
- 23) Ezekowite RAB, Phil CBD, Muliken JB, Folkman J: Interferon alfa-2 a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. N Engl J Med 326: 1456—1463, 1992.
- 24) White CW, Sondheimer HM, Crouch EC, Wilson H, Fan LL: Treatment of pulmonary hemangiomas with recombinant interferon alfa-2 a. N Engl J Med 320: 1197—1200, 1989.
- 25) Lincoff H, Stanga P, Movshovich A, Palleroni A, Madjarov B, Rivera R, et al: Choroidal concentration of interferon after retrobulbar injection. Invest Ophthalmol Vis Sci 37: 2768—2771, 1996.
- 26) 戸部隆雄, 高橋寛二, 大熊 紘, 宇山昌延: インターフェロン β の実験的脈絡膜新生血管に対する効果. 日眼会誌 99: 571—581, 1995.
- 27) 戸部隆雄, 高橋寛二, 岸本直子, 大熊 紘, 宇山昌延: 網膜光凝固後の脈絡膜毛細血管板形成過程へのインターフェロン β の効果. 日眼会誌 99: 558—570, 1995.
- 28) 戸部隆雄, 高橋寛二, 岸本直子, 大熊 紘, 宇山昌延: 網膜光凝固後の網膜色素上皮修復過程へのインターフェロン β の効果. 日眼会誌 99: 792—805, 1995.
- 29) 岸本伸子, 大熊 紘, 宇山昌延: 外側血液網膜関門障害の陰性荷電状態の検索. 第2報. 光凝固後の変化. 日眼会誌 94: 645—653, 1990.
- 30) Bannai H, Tatsumi M, Kohase M, Onishi E, Yamazaki S: Pharmacokinetic study of a human recombinant interferon (RE-IFN- α A) in cynomolgus monkey by 2'-5' oligoadenylate synthetase assay. Jpn J Med Sci Biol 38: 113—124, 1985.