

増殖糖尿病網膜症患者における硝子体中のサイトカイン —血管内皮増殖因子, 血小板由来増殖因子の増加—

遠藤 弘子, 内藤 毅, 浅原 貴志, 賀島 誠, 塩田 洋

徳島大学医学部眼科学教室

要 約

目的: 増殖糖尿病網膜症患者における硝子体液中の血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 濃度, 血小板由来増殖因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 濃度の関連を検討した。

対象と方法: 増殖糖尿病網膜症患者 30 例 31 眼, 非糖尿病群 22 例 22 眼, 計 53 眼において, 硝子体液を採取し, 硝子体液中の VEGF 濃度, PDGF 濃度を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法で測定し, 糖尿病患者と非糖尿病患者との比較, 各サイトカインと臨床項目 (年齢, 性別, 前房蛋白濃度, HbA_{1c}, 糖尿病罹病期間) との関連について検討した。

結果: 硝子体液中 VEGF 濃度と PDGF 濃度は, そ

れぞれ増殖糖尿病網膜症で有意に高値を示した ($p < 0.01$)。また, VEGF 濃度と前房蛋白濃度との間にはそれぞれ正の相関があった ($p < 0.01$)。各サイトカインと年齢, 性別, HbA_{1c} との間には相関はなかった。

結論: 増殖糖尿病網膜症において, VEGF に加え PDGF も増殖糖尿病の病態に関与していることが推定された。(日眼会誌 104: 711—716, 2000)

キーワード: 増殖糖尿病網膜症, 血管内皮増殖因子 (VEGF), 血小板由来増殖因子 (PDGF), 前房蛋白濃度

Cytokines in the Vitreous Fluid of Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy —Vascular Endothelial Growth Factor and Platelet-derived Growth Factor Are Elevated in Proliferative Diabetic Retinopathy—

Hiroko Endo, Takeshi Naito, Takashi Asahara, Makoto Kajima and Hiroshi Shiota

Department of Ophthalmology, School of Medicine The University of Tokushima

Abstract

Purpose: To determine the relation between vascular endothelial growth factor (VEGF) and platelet-derived growth factor (PDGF) in the vitreous fluids from patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR).

Subjects and Method: Concentrations of VEGF and PDGF in the vitreous fluids from 53 eyes, 31 eyes in 30 PDR patients and 22 eyes in 22 non diabetes mellitus (DM) patients serving as controls, were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The levels of VEGF and PDGF were compared between PDR and non DM patients. The relationship between these factors and clinical characteristics such as age, sex, protein concentration in the aqueous humor, HbA_{1c} and duration of diabetes were investigated.

Results: Levels of both VEGF and PDGF in the PDR group were significantly higher than in non DM group ($p < 0.01$). A positive correlation was observed between the levels of VEGF and protein concentration in the aqueous humor ($p < 0.01$). However, levels of both VEGF and PDGF did not correlate with age, sex, or HbA_{1c}.

Conclusion: Both VEGF and PDGF were shown to be correlated with the pathogenesis of PDR.

(J Jpn Ophthalmol Soc 104: 711—716, 2000)

Key words: Proliferative diabetic retinopathy (PDR), Vascular endothelial growth factor (VEGF), Platelet-derived growth factor (PDGF), Protein concentration in the aqueous humor

別刷請求先: 770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15 徳島大学医学部眼科学教室 遠藤 弘子
(平成 11 年 6 月 8 日受付, 平成 12 年 3 月 27 日改訂受理)

Reprint requests to: Hiroko Endo, M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine The University of Tokushima, 3-18-15 Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan

(Received June 8, 1999 and accepted in revised form March 27, 2000)

I 緒 言

近年,増殖糖尿病網膜症における血管新生に関わるサイトカインの研究が盛んに行われ,種々のサイトカインのうち,血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)が眼内血管新生に最も重要な促進因子の一つと考えられている^{1)~8)}.また,血小板由来増殖因子(platelet-derived growth factor, PDGF)は血小板中に存在し,主として間葉系細胞に対し遊走・増殖刺激活性を有する因子として知られていたが,近年,微小血管新生におけるPDGFの関与が明らかにされ⁹⁾¹⁰⁾,糖尿病網膜症とPDGFの関連が注目されている¹¹⁾.

今回,我々はVEGFとPDGFに注目し,増殖糖尿病網膜症患者の硝子体液中VEGFおよびPDGFの濃度を測定し,両者の関係を検討した.さらに,それぞれのサイトカインと糖尿病網膜症に関与する臨床項目(年齢,性別,前房蛋白濃度,HbA_{1c},糖尿病罹病期間)との関連について検討する一方,PDGFでは,硝子体出血の有無と硝子体液中PDGF濃度との関連について検討したので報告する.

II 対象および方法

1. 対 象

対象とした症例は,増殖糖尿病網膜症患者群(以下,PDR群)30例31眼,非糖尿病患者群(以下,非DM群)17例17眼であった.平均年齢は,PDR群では57.7±10.0(平均値±標準偏差)歳,非糖尿病群では60.4±14.0歳であった.性別は,PDR群では男性9例9眼,女性21例22眼,非DM群では男性5例5眼,女性12例12眼であった.PDR群の内訳は,インスリン非依存型糖尿病(NIDDM)患者29例30眼であり,IDDM患者1例1眼であった.非DM群の内訳は,黄斑円孔5例5眼,黄斑裂孔を伴う裂孔原性網膜剥離3例3眼,網膜上膜4例4眼,その他5例5眼であった.VEGF濃度およびPDGF濃度との関連を検討した項目は,年齢,性別,前房蛋白濃度,HbA_{1c},糖尿病罹病期間である.前房蛋白濃度は,検体採取前に定法に従い^{12)~14)}レーザーフレアセルメータ(Kowa社製)を用いて測定した.PDR群におけるHbA_{1c}値は,7.74±1.73(平均値±標準偏差)%で,糖尿病罹病期間は,17.0±7.2(平均値±標準偏差)か月であった.またPDR群においては,手術時点における硝子体出血の有無と,PDGF濃度との関連についても検討した.なお手術時点において,少量でも硝子体出血のあったものは硝子体出血ありとした.PDR群において,術前に硝子体出血を伴っていたものは17眼であり,硝子体出血のなかったものは14眼であった.

2. 検 体 採 取

検体は,硝子体手術時に,硝子体液が灌流液で希釈されない方法で採取した.具体的には,3 port作製時に,灌流カニューレを縫着後,灌流液を流さず,毛様体扁平部から

先に23G針をつけた1mlツベルクリンシリンジを用いて硝子体液を0.4~0.6ml採取した.採取した硝子体試料は,以下の測定まで-80℃で保存した.なお,対象とした患者すべてにおいて,インフォームド・コンセントを得たうえで検体採取を行った.

3. サイトカイン濃度測定

硝子体中VEGF濃度の測定は,Quantikin[®] human VEGF ELISA キット(最小測定限界値9.0 pg/ml, R & D SYSTEMS 社, MN, 米国)を用いて enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)法で行った.抗ヒトVEGFモノクローナル抗体を固相化したマイクロプレートに protein base 緩衝液を50 μlずつ注入し,さらに,検体を100 μlずつ注入した.室温に2時間静置して抗原抗体反応を行った後に,洗浄用バッファーで3回洗浄した.抗ヒトモノクローナル抗体と反応してプレートに残存した検体中のVEGFに対し,ペルオキシダーゼを標識した抗VEGFポリクローナル抗体200 μlを注入し,再び室温に2時間静置し抗原抗体反応を行った.その後,プレートを洗浄用バッファーで3回洗浄し,ペルオキシダーゼ反応基質液200 μlで発色させた.25分間反応させた後,反応停止液である2N硫酸50 μlを注入し,波長450 nmで吸光度を測定した.同時に,標準濃度曲線を決定するための検体の測定も行った.硝子体中PDGF濃度の測定も,Quantikin[®] human PDGF-AB ELISA キット(最小測定限界値8.4 pg/ml) (R & D SYSTEMS 社, MN, 米国)を用いてELISA法で行った.抗ヒトPDGF-AAモノクローナル抗体を固相化したマイクロプレートに protein base 緩衝液を50 μlずつ注入し,さらに検体を200 μlずつ注入した.室温に2時間静置して抗原抗体反応を行った後に,洗浄用バッファーで3回洗浄した.プレートに残存した検体に対し,ペルオキシダーゼを標識した抗PDGF-BBポリクローナル抗体200 μlを注入し,再び室温に2時間静置し抗原抗体反応を行った.その後,プレートを洗浄用バッファーで3回洗浄し,ペルオキシダーゼ反応基質液200 μlで発色させた.20分間反応させた後,反応停止液である2N硫酸50 μlを注入し,波長450 nmで吸光度を測定した.同時に標準濃度曲線を決定するための検体の測定も行った.検出限界以下は,統計上,VEGF濃度は9.0 pg/ml,PDGF濃度は8.4 pg/mlとした.

4. 統 計 解 析

PDR群および非DM群における硝子体液中のVEGF濃度とPDGF濃度との統計解析,および両群における各サイトカイン濃度と性別との解析にはMann-Whitney U testを用いた.PDR群におけるVEGF濃度とPDGF濃度および糖尿病に関与する臨床項目(年齢,前房蛋白濃度,HbA_{1c},糖尿病罹病期間)との解析には多変量解析を用いた.また,非DM群におけるVEGF濃度およびPDGF濃度と,年齢および前房蛋白濃度との解析にはPearsonの相関係数を用いた.

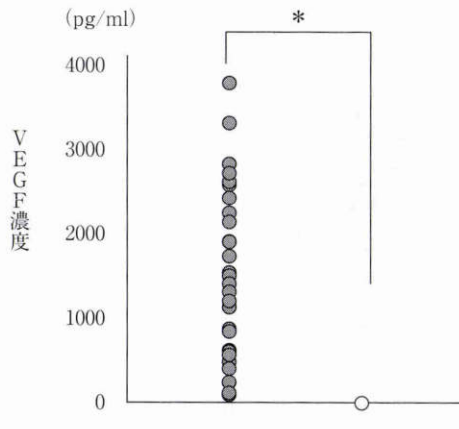


図 1 硝子体中 VEGF の定量.

* : $p < 0.01$, Mann-Whitney U test
 ● : 増殖糖尿病患者の硝子体中 VEGF
 ○ : 非糖尿病患者の硝子体中 VEGF
 VEGF : vascular endothelial growth factor

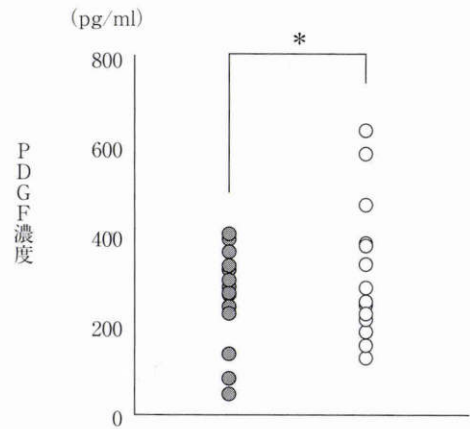


図 3 硝子体出血の有無と硝子体中 PDGF.
 (増殖糖尿病網膜症群)

* : $p = 0.91$, Mann-Whitney U test
 ● : 硝子体出血なし
 ○ : 硝子体出血あり

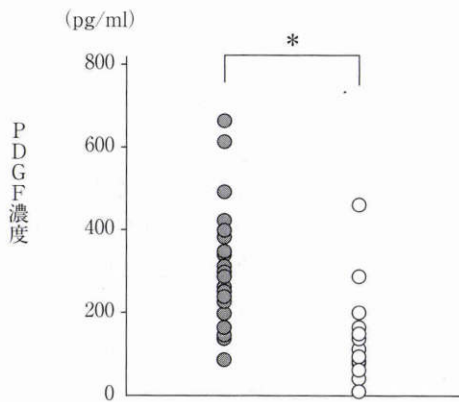


図 2 硝子体中 PDGF の定量.

* : $p < 0.01$, Mann-Whitney U test
 ● : 増殖糖尿病患者の硝子体中 PDGF
 ○ : 非糖尿病患者の硝子体中 PDGF
 PDGF : platelet-derived growth factor

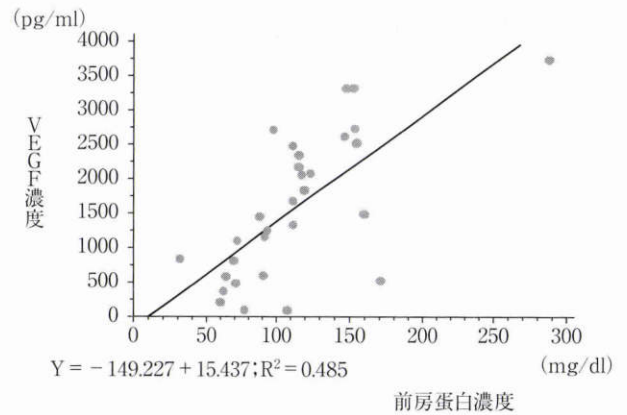


図 4 前房蛋白濃度と硝子体中 VEGF 濃度.
 (増殖糖尿病網膜症群)

$p < 0.01$

III 結 果

1. 硝子体中 VEGF 濃度

硝子体中 VEGF 濃度は, PDR 群が $1,575.39 \pm 1,061.11$ (平均値 \pm 標準偏差) pg/ml (実測値 108.00 ~ 370.00 pg/ml), 非 DM 群が 9.78 ± 2.04 pg/ml (実測値 9.00 ~ 16.00 pg/ml) であり, PDR 群で有意に高値であった ($p < 0.01$, 図 1).

2. 硝子体中 PDGF 濃度

硝子体中 PDGF 濃度も, PDR 群が 303.65 ± 131.89 pg/ml (実測値 82.00 ~ 650.00 pg/ml), 非 DM 群が 112.34 ± 106.88 pg/ml (実測値 8.40 ~ 450.00 pg/ml) であり, PDR 群で有意に高値であった ($p < 0.01$, 図 2).

さらに, PDR 群において硝子体出血の有無と硝子体中 PDGF 濃度について検討したところ, 硝子体出血のあるものでは 312.05 ± 157.46 pg/ml であり, 硝子体出血のな

いものでは 267.71 ± 111.04 pg/ml であった. この結果, 硝子体出血の有無による両群間に有意差はなかった ($p = 0.91$, 図 3).

3. 硝子体中前房蛋白濃度

前房蛋白濃度は, PDR 群が 111.72 ± 47.87 mg/dl, 非 DM 群が 38.73 ± 24.78 mg/dl であり, PDR 群で有意に高値であった ($p < 0.01$).

4. 硝子体中 VEGF 濃度と硝子体中 PDGF 濃度および糖尿病網膜症に関する臨床項目

PDR 群における硝子体中 VEGF 濃度と硝子体中 PDGF 濃度および糖尿病網膜症に関する臨床項目との関連を多変量解析を用いて検討したところ, 前房蛋白濃度のみが $p < 0.01$ と有意であり (図 4), 他の因子 (PDGF 濃度, 糖尿病罹病期間, 年齢, HbA_{1c}) との間には有意な関連はなかった.

また, 非 DM 群における硝子体中 VEGF 濃度と年齢, 性別との関連を検討したが, p 値はそれぞれ年齢が

0.34, 性別が0.92であり相関はなかった。同様に非DM群における硝子体中PDGF濃度と年齢, 性別との関連を検討したが, p値はそれぞれ年齢が0.91, 性別が0.56であり, 硝子体中PDGF濃度についても相関はなかった。

IV 考 按

増殖糖尿病網膜症の発症と進行には種々のサイトカインが関与しており, 中でも虚血に陥った網膜から産生される血管新生促進因子が特に重要な役割を演じている。眼内に存在する血管新生促進因子の中で, 特にVEGFは低酸素状態¹⁵⁾, 活性化したプロテインキナーゼC(PKC), 糖付加を受けた蛋白質(advanced glycation end products, AGE)の他, β 型腫瘍増殖因子(transforming growth factor- β , TGF- β), PDGFなどの刺激により, 血管内皮細胞自身や近隣の細胞で合成分泌され, 血管透過性亢進作用の他, 血管内皮細胞の増殖, 遊走, 管腔形成を促進する強力な血管新生作用を有し^{21)16)~23)}, 眼内血管新生に最も重要な血管新生促進因子と考えられている。

VEGFは, ヒトの場合, VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆の4種類のサブタイプが存在するが, 生体内においては, この中でVEGF₁₆₅が主に発現しており, また生物学的活性も高い²¹⁾¹⁵⁾。したがって, 今回の研究ではVEGF₁₆₅を測定する測定キットを使用した。

PDGFは血小板中に存在し, 主として間葉系細胞に対し遊走・増殖刺激活性を有する因子として1979年に精製された。PDGFには3種のアイソフォームが存在し, その分泌動態には大きな差があり, 今回の研究においては, 生物学的活性の高いPDGF-ABを測定した。現在PDGFは, 血小板の他マクロファージ, 平滑筋細胞, 血管内皮細胞など, さまざまな細胞から分泌されるが, 今回測定したPDGF-ABは血小板以外に血管内皮細胞からも分泌されることが知られている²⁵⁾²⁶⁾。PDGFは低酸素状態で産生が増加し, 平滑筋細胞, 線維芽細胞, グリア細胞, 色素上皮細胞などに対する細胞遊走, 増殖刺激因子であるとともに, 血管内皮細胞の遊走や増殖に関与する血管新生因子でもあり¹⁰⁾, 増殖硝子体網膜症(PVR)やPDRの病態との関連が近年注目されている^{24)27)~29)}。今回, 我々はPDRの病態に関する2つのサイトカインに注目し, 糖尿病患者の硝子体からVEGFとPDGFを同時に測定し, 両者の関連について検討した。今回の測定では, 硝子体液中VEGF値はPDR群で有意($p < 0.01$)に高値であり, また, 硝子体液中PDGF値もPDR群で有意に高値であった($p < 0.01$)。また, PDR群において硝子体出血の有無と硝子体液中PDGF値との間には明らかな相関はなかった($p = 0.91$)。PDR群の硝子体液中のVEGF濃度が高値を示したことはこれまでの報告と同様の結果であり^{1)~4)}, 分泌している細胞は現時点では不明であるが, PDRの硝子体液中にVEGFが盛んに分泌されていることが再確認された。PDGFもPDR群の硝子体液中に有

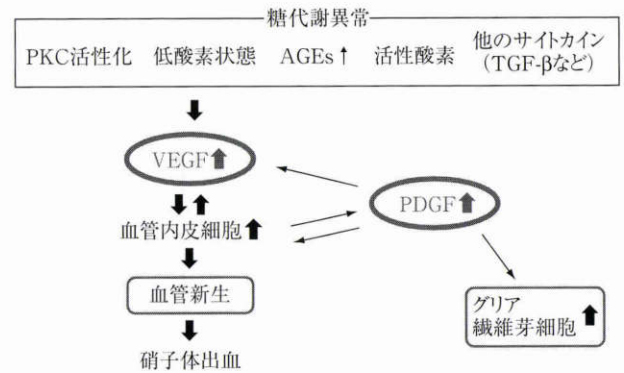


図5 VEGF, PDGFの分泌機序。

PKC: protein kinase C

AGEs: advanced glycation end products

TGF- β : transforming growth factor- β

意に多く存在しており, PDGFがPDRの病態と関連のあることが推定された。

次に, 硝子体液中のVEGF濃度とPDGF濃度および糖尿病に関する臨床因子との関連についても検討したが, 本研究において, 前房蛋白濃度と硝子体中VEGF濃度との間に有意な正の相関があった(図4)。我々の結果と同様, 過去においても前房蛋白濃度とVEGF濃度との関連が報告³⁾¹³⁾³⁰⁾³¹⁾されている。増殖糖尿病網膜症では, VEGF, PDGFを含めた血管新生促進因子により眼内血管新生が促進される。新生血管は透過性の亢進を示し, 多量の血清成分の漏出を来す。今回, 前房蛋白濃度と硝子体中VEGF濃度との間に相関があったことは, VEGF濃度と眼内血管新生が相関し, 血管新生と前房蛋白濃度が相関しているのではないかと考えられた。糖尿病網膜症の悪化には, 血糖コントロールが強く影響しており, 特にHbA_{1c}が重要であるが, 本研究ではHbA_{1c}とVEGFには明らかな相関はなかった。また, VEGFと他の因子(年齢, 性別, 糖尿病罹病期間)の間にも関連はなかった。同様に硝子体液中のPDGF濃度とこれらの因子の間にも関連はなかった。これは, これらの因子が直接にVEGFやPDGFの産生を促進しているのではないことを示しており, 糖尿病網膜症においては様々な要因が複雑に絡み合い, サイトカインの異常が惹き起こされていることが考えられた。

PDR群において, 硝子体液中VEGF濃度およびPDGF濃度の増加があった。現時点ではPDRにおけるVEGFとPDGFの分泌機序が明らかにされていないため, VEGFの増加に伴うPDGFの増加については推論の域を脱しないが, 我々は以下の仮説をその機序として考えた。低酸素状態, PKCの活性化, AGE, 他のサイトカインなどの刺激により, 虚血に陥った網膜からVEGFが分泌され, 血管内皮細胞の増殖が起こり血管新生が生じる。さらに, 増殖した血管内皮細胞からVEGF, PDGFが産生される(図5)。したがって, これら一連の病態により眼局所にお

ける VEGF ならびに PDGF の産生が亢進しているのではないかと考えられた。現在、増殖糖尿病網膜症の動物実験モデルは開発されていない。今後、VEGF ならびに PDGF と糖尿病網膜症との関連については、動物実験モデルの開発とともに、糖尿病網膜症の病状と眼内 VEGF ならびに PDGF 濃度を対応させて比較検討し、その病態との関連を考察する必要があると思われる。

文 献

- 1) **Ambati J, Chalam KV, Chawla DK, D'Angio CT, Guillet EG, Rose SJ, et al**: Elevated gamma-aminobutyric acid, glutamate and vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 115: 1161—1166, 1997.
- 2) **橋本浩隆, 新井清美, 筑田 真, 小原善隆**: ヒト硝子体における血管内皮増殖因子とペントシジンの関係. *日眼会誌* 102: 442—446, 1998.
- 3) **田中義和, 加藤 聡, 船津秀陽, 北野滋彦, 堀 貞夫, 三浦雅一, 他**: 糖尿病網膜症における血管内皮増殖因子(VEGF)と網膜症進行度との関連. *眼紀* 48: 46—50, 1997.
- 4) **尾崎弘明, 林 英之, 大島健司, 今永至親, 黒木政秀, 荒川文字, 他**: 増殖糖尿病網膜症眼の硝子体内における血管内皮増殖因子の検出. *日眼会誌* 100: 208—212, 1996.
- 5) **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.
- 6) **Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L, et al**: Suppression of retinal neovascularization *in vivo* by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 10457—10461, 1995.
- 7) **Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, Gragoudas ES, Ferrara N, Folkman J, et al**: Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 114: 66—71, 1996.
- 8) **Robinson GS, Pierce EA, Rook SL, Foley E, Webb R, Smith LE**: Oligodeoxynucleotides inhibit retinal neovascularization in a murine model of proliferative retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 4851—4856, 1996.
- 9) **Sato N, Beitz JG, Kato J, Yamamoto M, Clark JW, Calabresi P, et al**: Platelet-derived growth factor indirectly stimulates angiogenesis *in vitro*. *Am J Pathol* 142: 1119—1130, 1993.
- 10) **Koyama N, Watanabe S, Tezuka M, Morisaki N, Saito Y, Yoshida S**: Migratory and proliferative effect of platelet-derived growth factor in rabbit retinal endothelial cells: Evidence of an autocrine pathway of platelet-derived growth factor. *J Cell Physiol* 158: 1—6, 1994.
- 11) **Wiedermann P**: Growth factors in retinal diseases: Proliferative vitreoretinopathy, proliferative diabetic retinopathy, and retinal degeneration. *Surv Ophthalmol* 36: 373—384, 1992.
- 12) **大鹿哲朗, 加藤 聡, 稲用和也, 森 樹郎, 新家 真**: 散瞳による正常人眼前房フレアー・細胞の変化. *日眼会誌* 93: 698—704, 1989.
- 13) **加藤 聡, 大鹿哲朗, 船津英陽, 澤 充**: 糖尿病病期と前房蛋白濃度 1 網膜症病期との相関. *臨眼* 43: 1005—1008, 1989.
- 14) **大鹿哲朗, 新家 真, 澤 充, 増田寛次郎**: アセタゾラミドの正常人眼前房フレアーに及ぼす影響. *日眼会誌* 93: 302—306, 1989.
- 15) **渋谷正史**: VEGF. 宮園浩平, 他(編): 実験医学別冊用語ライブラリー サイトカイン・増殖因子. 羊土社, 東京, 114—117, 1995.
- 16) **Aiello LP, Nothrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA**: Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 113: 1538—1544, 1995.
- 17) **Ferrara N, Henzel WJ**: Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 161: 851—858, 1989.
- 18) **Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak JF**: Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 219: 983—985, 1983.
- 19) **Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N**: Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 246: 1306—1309, 1989.
- 20) **Connolly DT, Heuvelman DM, Nelson R, Olander JV, Eppley BL, Delfino J, et al**: Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *J Clin Invest* 84: 1470—1478, 1989.
- 21) **Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, et al**: Vasucular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 246: 1309—1312, 1989.
- 22) **山下英俊**: 特集 眼とサイトカイン. 増田寛次郎, 他(編): *Ophthalmology Update* 13. エクセプタ・メディカ, 東京, 3—11, 1998.
- 23) **Casey R, Li WW**: Factors controlling ocular angiogenesis. *Am J Ophthalmol* 124: 521—529, 1997.
- 24) **森 聖二郎**: PDGF. 宮園浩平, 他(編): 実験医学別冊用語ライブラリー サイトカイン・増殖因子. 羊土社, 東京, 98—99, 1995.

- 25) **加治和彦**：血小板由来成長因子. 大沢利昭(編)：現代化学 サイトカイン—免疫応答および細胞の増殖・分化因子—. 東京化学同人, 東京, 183—198, 1990.
 - 26) **Ross R, Raines EW, Bowen-Pope DF**：The biology of platelet derived growth factor. *Cell* 46: 155—169, 1986.
 - 27) **池田恒彦**：硝子体と細胞増殖因子. あたらしい眼科 12: 1075—1084, 1995.
 - 28) **Cassidy L, Barry P, Shaw C, Duffy J, Kennedy S**：Platelet derived growth factor and fibroblast growth factor basic levels in the vitreous of patients with vitreoretinal disorders. *Br J Ophthalmol* 82: 181—185, 1998.
 - 29) **Robbins SG, Mixon RN, Wilson DJ, Hart CE, Robertson JE, Westra I, et al**：Platelet derived growth factor ligands and receptors immunolocalized in proliferative retinal diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 3649—3663, 1994.
published erratum appears in *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36: 519, 1995.
 - 30) **Murata T, Nakagawa K, Khalil A, Ishibashi T, Inomata H, Sueishi K**：The relation between expression of vascular endothelial growth factor and breakdown of the blood-retinal barrier in diabetic rat retinas. *Lab Invest* 74: 819—825, 1996.
 - 31) **Mathews MK, Merges C, McLeod DS, Luttly GA**：Vascular endothelial growth factor and vascular permeability changes in human diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38: 2729—2741, 1997.
-