

エンドセリン-1 の脈絡膜血管に対する作用 —第 2 報 インドシアニングリーン蛍光造影による観察—

中川 秀樹

岡山大学医学部眼科学教室

要 約

目 的：強力、かつ持続的な血管収縮作用を有するエンドセリン-1(ET-1)の脈絡膜血管に対する作用を知るために、走査レーザー検眼鏡を用いたインドシアニンググリーン蛍光造影を行い検討した。

対象と方法：白色家兎 8 匹に 10^{-9} mol/kg の ET-1 を耳静脈から静注し、静注前、静注後 5、10 分、以後 10 分毎に 60 分後までインドシアニンググリーン蛍光造影を行った。撮影画像を S-VHS ビデオテープに記録し、画像解析を行い脈絡膜細動脈径の変化を解析した。

結 果：脈絡膜細動脈は ET-1 静注直後から著明に収縮した。投与 5 分後[50.5~80.1%(中央値 64.15%)]か

ら 10 分後[48.9~75.3%(61.4%)]にかけて最も収縮し、その後徐々に回復したが、60 分後[65.8~91.1%(81.75%)]においても有意に収縮していた。

結 論：ET-1 は脈絡膜細動脈に対し、血管内投与により強力で持続的な血管収縮作用を示した。ET-1 は脈絡膜においても血管の緊張性の調節に関与していることが推定された。(日眼会誌 105: 301—307, 2001)

キーワード：エンドセリン-1, インドシアニンググリーン
蛍光造影, 脈絡膜循環, 血管収縮, 走査レーザー検眼鏡

Effects of Endothelin-1 on Choroidal Vessels — 2. Study Using Indocyanine Green Videoangiography—

Hideki Nakagawa

Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School

Abstract

Purpose : The effects of intravenous administration of endothelin-1 (ET-1) on choroidal arteries were studied using indocyanine green videoangiography.

Methods : The changes in caliber of the choroidal arteries in eight albino rabbits were examined using indocyanine green videoangiography with a scanning laser ophthalmoscope and an image analysis system.

Results : Administration of 10^{-9} mol/kg of ET-1 induced a significant reduction in diameter of 50.5~80.1% (median=64.15%) 5 minutes after administration. The constriction continued for more than

60 minutes.

Conclusion : This study demonstrates that intravenous administration of ET-1 induces long-lasting constriction of choroidal arteries. This suggests that ET-1 may participate in the regulation of choroidal artery tone. (J Jpn Ophthalmol Soc 105: 301—307, 2001)

Key words : Endothelin-1, Indocyanine green angiography, Choroidal circulation, Vasoconstriction, Scanning laser ophthalmoscope

I 緒 言

強力、かつ持続的な血管収縮作用を有するエンドセリン-1(ET-1)の静脈内投与によって脈絡膜組織血流量が減少することが、水素クリアランス法によって明らかにされている¹⁾²⁾。しかし、脈絡膜血管が実際に収縮してい

るかどうかは直接観察されてはいない。著者は第 1 報³⁾で強膜開窓法を用いて ET-1 の脈絡膜血管に対する局所作用を観察したが、強膜開窓法による観察は、手術操作や撮影時の照明による温度上昇などの侵襲が加わるため生理的条件下とはほど遠い。そこで、より生理的条件下に近い状態で ET-1 の脈絡膜血管に対する作用を観察す

別刷請求先：700-8558 岡山市鹿田町 2—5—1 岡山大学医学部眼科学教室 中川 秀樹

(平成 12 年 9 月 19 日受付, 平成 12 年 11 月 6 日改訂受理)

Reprint requests to: Hideki Nakagawa, M.D. Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School, 2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700-8558, Japan

(Received September 19, 2000 and accepted in revised from November 6, 2000)

るために、走査レーザー検眼鏡(SLO)を用いたインドシアニンググリーン(ICG)蛍光造影を行い検討した。

II 実験方法

1. 実験動物

実験には体重 2.10~3.40 kg(平均 2.95 kg)の雄の白色家兎 16 匹 16 眼を用いた。

2. ICG 蛍光造影

押田式ウサギ固定器に家兎を固定し、左耳の耳静脈に 22 G エラスター針を挿入留置し、生理食塩液をつないだ。ペントバルビタールナトリウム(ソムノペンチル, ネンプター®) 25~30 mg/kg を静脈内注射して全身麻酔をした。麻酔が浅くなると、10~20 分毎に少量のペントバルビタールナトリウム(ソムノペンチル, ネンプター®)を追加投与した。左眼にミドリン P®を点眼して散瞳し、睫毛を切除した。

左耳の耳静脈に留置した 22G エラスター針には 2 つの三方活栓のついた細いエクステンションチューブ(トップ: 2 RX 1-50)にもう 1 つ三方活栓をつなぎ、点滴セットを介して生理食塩液をつないでおいた。耳に一番近い三方活栓に 1% の ICG (ジアグノグリーン®) の入った 1 ml の注射器、真中の三方活栓に 2 ml の生理食塩液の入った 10 ml の注射器をつなぎ、造影時には ICG 0.1 ml をチューブ内に入れ注射器の生理食塩液 2 ml で急速静注した(フラッシュ注入法)。フラッシュ注入法では造影早期の脈絡膜細動脈の明瞭な画像を得ることができる。

ICG 蛍光造影はローデンスストック社製 SLO-101 を用い、画角 40°, 撮影感度は手動でレベル 7 (Video Gain, 7), 近赤外光レーザーの光量はレベル 9 (450 μ W, バージョンアップ後は 570 μ W) もしくはレベル 10 (930 μ W) [Laser IR, 9 (n=14) もしくは 10 (n=2)] の条件下で行った。ウサギ固定器を傾け、眼底下方の脈絡膜血管が比較的直線的に走行している所で太い細動脈を画面の中央にとらえて撮影した。撮影時には上眼瞼をテープで挙上した。

ET-1 (endothelin-1 (Human), ペプチド研究所) は 0.1% 酢酸溶液で溶解した 10^{-4} M の溶液を、0.1 M リン酸塩緩衝液で 2 倍に希釈し pH 7.1 に調整した 5×10^{-5} M のものを生理食塩液 0.9 ml で希釈して用いた。体重 1 kg 当たり 10^{-9} mol (5×10^{-5} M のもの 20 μ l) の溶液約 0.9 ml を耳から一番遠い三方活栓からチューブ内に入れた後、1 ml の生理食塩液を 60 秒でチューブ内に入れ、耳静脈から注入した。一番遠い三方活栓からチューブ先端までの容積は 1.08 ml であった。

対照群では、0.1 M リン酸塩緩衝液で 2 倍に希釈した 0.1% 酢酸溶液を体重 1 kg 当たり 20 μ l, 生理食塩液 0.9 ml で希釈し対照液として用いた。

ET-1 または対照液の静注前、静注終了 5 分後、10 分後、以後 10 分毎に 60 分後までその都度 ICG を静注し

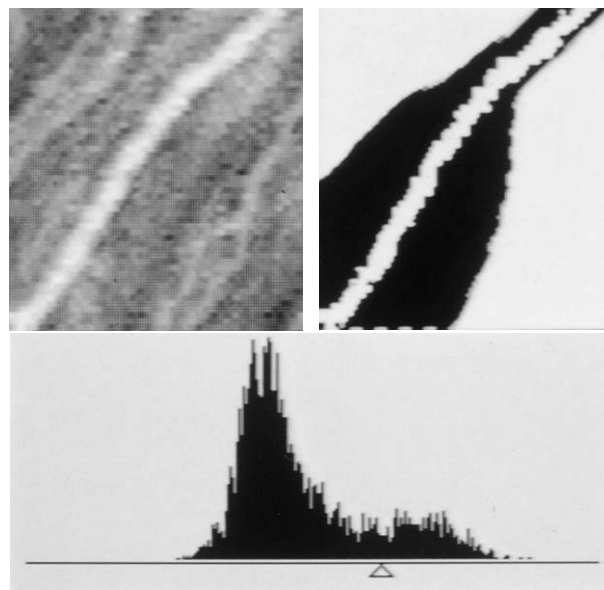


図 1 脈絡膜細動脈面積の測定例。

左上: インドシアニンググリーン(ICG)蛍光造影の動脈相の画像から、解析する細動脈の範囲を、それが対角線となる長方形の枠(この例では幅 100 画素×高さ 110 画素)で選択する。

右上: その枠の中で測定対象血管をさらに選択して二値化画像に変換する。

下: 変換前の左上の画像のヒストグラム。

この例では閾値 158 で二値化、細動脈面積は 935 画素。

撮影を行った。撮影画像は S-VHS ビデオテープに記録した。ET-1 静注直後、乳白色の分泌液が結膜嚢に分泌され貯留したため、オペガード®MA で洗い流した。角膜上の汚れが撮影の障害になった時もオペガード®MA で角膜を洗浄した。

3. 脈絡膜細動脈径の測定

フラッシュ注入法によって ICG が脈絡膜細動脈に流入し始めてからの画像をコマ送りし、脈絡膜細動脈の解析しようとする範囲が、ほぼ均一に最も高輝度に造影されている動脈相の静止画像を選び、パーソナルコンピュータに画像を入力した。目的とする範囲の細動脈を選択し、土田ら⁴⁾の二値化画像処理による血管径測定システムを応用し、測定画像のヒストグラムにより二値化する閾値を決定し二値化画像へ変換した(図 1)。二値化画像から細動脈の面積を画素数としてカウントした。同じ範囲の細動脈の画素数を ET-1 または対照液の静注前後で求め比較検討した(図 2)。

4. 血圧と眼圧の測定

ET-1 はさまざまな組織において薬理活性をもっているが、主に脈絡膜循環に影響を及ぼす血圧と眼圧を測定した。一度 ET-1 または対照液を静注し ICG 蛍光造影を行った家兎を用いて、その 3~4 週後に全身麻酔下で測定した。血圧は耳動脈に 24 G エラスター針を挿入留置し、血圧トランスデューサ(日本光電, ディスポーザ

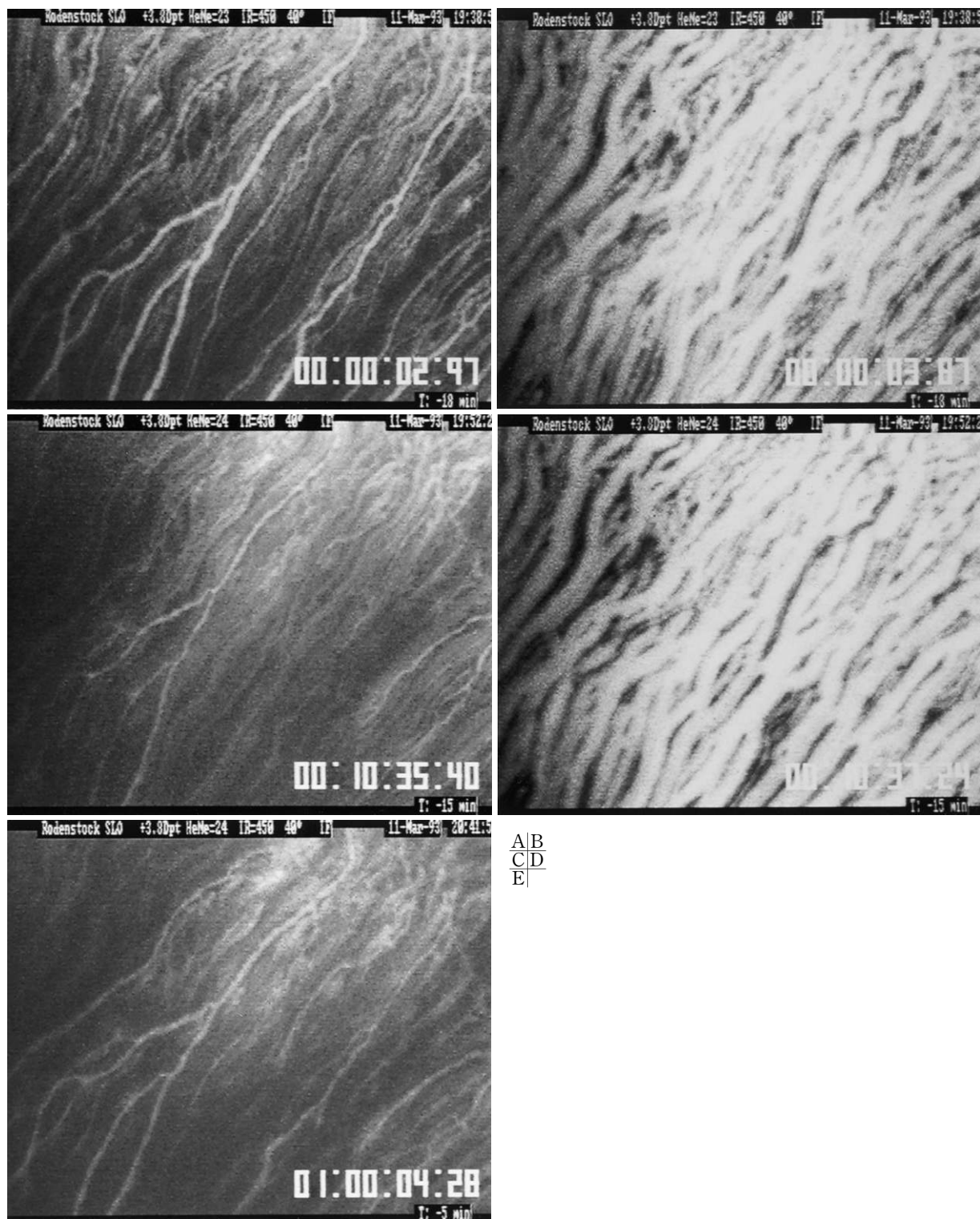


図 2 エンドセリン-1(ET-1)静注例の ICG 蛍光造影画像。

A : ET-1 静注前の動脈相, ICG フラッシュ注入後 2 秒 97. B : ET-1 静注前の動静脈相, ICG フラッシュ注入後 3 秒 87. C : ET-1 10^{-9} mol/kg 静注 10 分 30 秒後の動脈相, ICG フラッシュ注入後 5 秒 40. 脈絡膜細動脈が著明に収縮している. D : ET-1 10^{-9} mol/kg 静注 10 分 30 秒後の動静脈相, ICG フラッシュ注入後 7 秒 24. ET-1 静注前(B)と比較して脈絡膜細静脈に著変はない. E : ET-1 10^{-9} mol/kg 静注 60 分後の動脈相, ICG フラッシュ注入後 4 秒 28. 脈絡膜細動脈はまだ収縮している.

脈絡膜細動脈面積は図 1 の測定範囲で静注前(A)935 画素, 静注 10 分後(C)457 画素(静注前の 48.9%), 静注 60 分後(E)680 画素(72.7%).

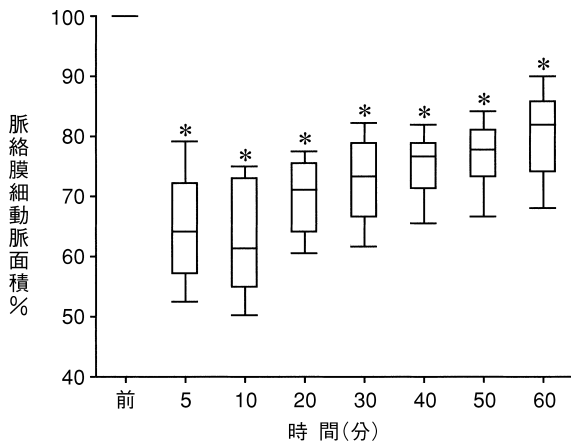


図 3 ET-1 10^{-9} mol/kg 静注群の脈絡膜細動脈面積の経時的変化の箱ヒゲ図.

n=8. *: $p=0.0117$ (Wilcoxon の符号付順位検定)

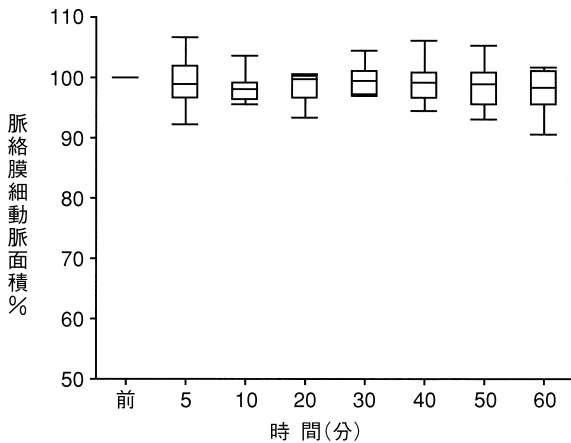


図 4 対照液静注群の脈絡膜細動脈面積の経時的変化の箱ヒゲ図.

n=8. 有意差はなかった (Wilcoxon の符号付順位検定).

ブル血圧モニタリングキット)とひずみ圧力用アンプ(日本光電, AP-620 G)を用いてペンレコーダ(松下通信工業, VP-6523 A)に測定記録した。眼圧は手持ち眼圧計(コーワ, HA-1)を用いて左眼の眼圧を測定した。

III 結 果

ET-1 群では投与前の解析部の脈絡膜細動脈面積は $847 \sim 1,325$ 画素(中央値 $1,156.5$ 画素)であった。脈絡膜細動脈は ET-1 投与直後から著明に収縮した。脈絡膜細動脈面積は投与 5 分後、投与前の $50.5 \sim 80.1\%$ (中央値 64.15%)、10 分後 $48.9 \sim 75.3\%$ (61.4%) に減少した。その後徐々に回復に向かったが、60 分後においても $65.8 \sim 91.1\%$ (81.75%) と投与前と比べて有意に減少していた(すべて $p=0.0117$, Wilcoxon の符号付順位検定)(図 3)。脈絡膜細静脈には画像上変化はなかった(図 2)。対照群では投与前の解析部の脈絡膜細動脈面積は

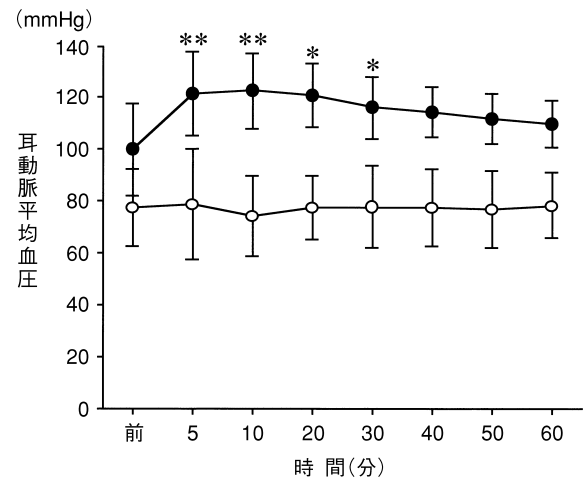


図 5 耳動脈平均血圧の経時的変化.

●: ET-1 10^{-9} mol/kg 静注群, ○: 対照液静注群. 各 n=8. バーは標準偏差. **: $p<0.01$, *: $p<0.05$ (投与前値との比較, 対応のある t 検定)

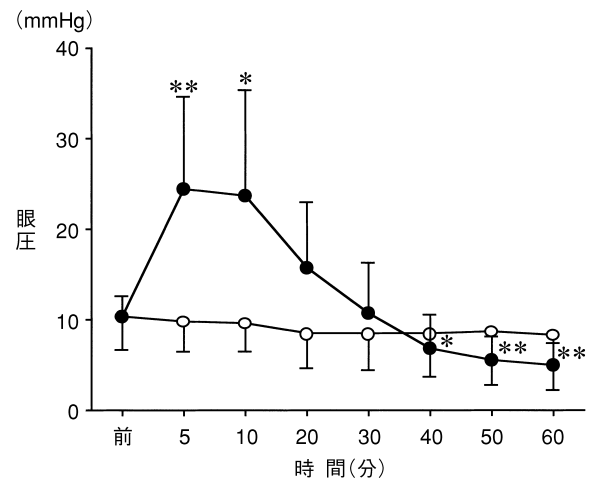


図 6 眼圧の経時的変化.

$747 \sim 1,333$ 画素(中央値 $1,011$ 画素)で、ET-1 群との間に有意差はなかった (Mann-Whitney の U 検定)。対照群では対照液を投与して 60 分後まで脈絡膜細動脈面積を測定したが、投与前と比べて有意の変化はなかった (Wilcoxon の符号付順位検定)(図 4)。両群間には 5 分後から 60 分後まで有意差があった(5 分～50 分後 $p=0.0008$, 60 分後 $p=0.0011$, Mann-Whitney の U 検定)。

血圧(耳動脈平均血圧)は、ET-1 群では投与前 100.0 ± 18.0 (平均値 $\pm$ 標準偏差) mmHg であったが、投与直後に一過性の降圧反応がみられ 88.1 ± 22.0 mmHg まで有意に下降した後、引き続いて上昇し 129.5 ± 17.0 mmHg まで上昇した。その後徐々に下降したが、30 分後まで投与前と比べて有意な上昇を示した ($p<0.05$, 対応のある t 検定)。対照群では血圧に有意な変化はなかった(図 5)。両群間には投与前から 60 分後まで有意差があった ($p<0.02$, 対応のない t 検定)。

眼圧は、ET-1 群では投与 5 分後、10 分後に投与前と比べて有意に上昇した後下降し、40～60 分後には投与前と比べて有意に下降した ($p < 0.05$, 対応のある t 検定). 対照群では眼圧に有意な変化はなかった. 両群間には 5 分後から 20 分後に有意差があった ($p < 0.05$, Mann-Whitney の U 検定) (図 6).

IV 考 按

ET-1 の脈絡膜血管に対する作用については、ET-1 が静脈内投与および硝子体内投与によって白色家兎の脈絡膜組織血流量を減少させることが水素クリアランス法によって明らかにされている¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾. 今回と同じ静脈内投与による研究によると、岡田¹⁾は ET-1 を 1.0×10^{-9} mol/kg と 2.0×10^{-9} mol/kg 静注し、吸入式水素クリアランス法を用いて脈絡膜組織血流量を 10 分毎に投与 60 分後まで測定している. 両群ともに投与 10 分後にそれぞれ投与前の 40.3, 13.8% と最も減少し、その後徐々に回復したが、60 分後においてもそれぞれ 64.0, 36.5 % と有意に減少し、脈絡膜の血管収縮が組織血流量の減少に関与していると考えられている. 杉山ら²⁾は電解式水素クリアランス法を用いて脈絡膜組織血流量を 30 分毎に測定している. 10^{-10} mol/kg を静脈内投与すると、脈絡膜組織血流量は 30 分後をピークとして一過性に減少したものの、90 分後に投与前のレベルに回復し、最大減少量は約 11.7% であったと報告している. しかし、いずれの報告¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾でも脈絡膜組織血流量が減少している時に脈絡膜血管が実際に収縮しているかどうかは直接観察されてはいない. 一方、網膜血管については坂上ら⁷⁾がカラー眼底写真により有色家兎の網膜動脈と静脈がともに ET-1 の硝子体内投与によって収縮することを観察し、網膜動脈径をオキュラーマイクロメータで計測している. その報告によると ET-1 10^{-6} M 0.1 ml の硝子体内投与では、注入直後から網膜動脈は著明に収縮し、5 分後に 53% まで収縮し 180 分後でも収縮は持続していた. 10^{-7} M, 10^{-8} M では 5 分後に一度血管拡張を示した後に血管収縮がみられた.

今回の研究を行う前に、白色家兎の脈絡膜細動脈が ET-1 の静脈内投与によって著明に収縮することを、著者は硝子体手術用コンタクトレンズを用いた手術顕微鏡や眼底カメラによって観察した. しかし、カラー眼底写真では脈絡膜血管の輪郭がはっきりせず、血管壁の決定は難しく血管径を測定することは困難であった. そこで、近年登場したコントラストのよい脈絡膜血管の画像が得られる、SLO を用いた ICG 蛍光造影画像を用いることにした. フルオレセイン蛍光造影では、フルオレセインは脈絡膜毛細血管板から速やかに漏出し、かなり長時間にわたり脈絡膜の蛍光が残るため、短時間の繰り返し造影ではコントラストが悪くなる. ICG も脈絡膜毛細血管板から漏出し脈絡膜実質を染めるが、フルオレセ

インに比べ非常に緩徐であり、また、5 分も経過すると脈絡膜からの蛍光量は非常に減弱し、5～10 分間隔の繰り返し造影でもコントラストのよい画像が得られた. しかし、静止画像を解析するとなると、現在の SLO では走査線の本数は 525 本であり、解像力に限界がある⁸⁾. また、今回用いた画像処理解析システムの画像は 512 画素 $\times$ 512 画素であり、血管壁を滑らかな線としてとらえられない. そこで、血管径を測定するのではなく、ある程度の長さの細動脈の面積を画素数としてカウントした. 今回の実験では ET-1 または対照液の投与前に、血管の選択と位置決めのため 2～3 回造影を行ったが、この複数回の造影画像を用いてこの血管径測定システム⁴⁾における計測誤差を求めたところ、その絶対値は 0.24～6.34% (平均 2.88 %) であった. なお、投与前のデータは最後の造影時のものを採用した.

血圧は、従来の報告⁹⁾どおり ET-1 の静脈内投与直後に一過性に下降し、その後、持続的な血圧上昇がもたらされた. 岡田¹⁾の実験の血圧変化にも類似している. ET-1 群と対照群との間で投与前値から差がみられたが、両群の家兎の体重に有意差はなく、はっきりとした原因は不明であるが、1 つの可能性として ET-1 群と対照群のそれぞれ一連の実験で 1 個ずつ別のディスプレイの血圧トランスデューサを使用したことが考えられる.

眼圧は、ET-1 の静脈内投与後 5 分をピークとした一過性的上昇と、それ以降急激に下降する二相性変動を示した. 清水ら¹⁰⁾は家兎硝子体内に ET-1 10^{-5} M $10 \mu\text{l}$ を投与し、90 分後をピークとした二相性変動を、岡田ら¹¹⁾も家兎硝子体内に ET-1 10^{-4} , 10^{-5} M 各 $20 \mu\text{l}$ の投与で 30 分後をピークとした二相性変動を示したと報告している. 野々山ら¹²⁾は家兎球結膜下に ET-1 2×10^{-5} M $50 \mu\text{l}$ の投与で 20 分後をピークとした二相性変動を示したと報告している. 岡田¹⁾は著者と同じ用量の ET-1 を静脈内投与しているが、投与 10 分後から眼圧下降を示したと報告している. 岡田¹⁾の実験は点眼麻酔下であること、また手術侵襲が加わっていることから、麻酔法の違いと手術侵襲の有無から眼圧変化パターンに違いが生じたのではないかと考えた.

脈絡膜組織血流量は脈絡膜灌流圧/脈絡膜血管抵抗で規定される¹³⁾. 脈絡膜灌流圧 (脈絡膜動脈圧－眼圧)¹⁴⁾を耳動脈平均血圧－眼圧と考えると、脈絡膜灌流圧は ET-1 投与前と比べて上昇し、投与 40 分後と 50 分後に有意に上昇した ($p < 0.05$, 対応のある t 検定) (図 7). 岡田¹⁾の研究でもそのデータから計算すると、灌流圧は投与前と比べて投与 10 分後をピークとして 60 分後まで上昇している.

今回の実験で示された脈絡膜細動脈面積の経時的変化は、岡田¹⁾の水素クリアランス法による脈絡膜組織血流量の経時的変化とよく対応している. 岡田の研究では、

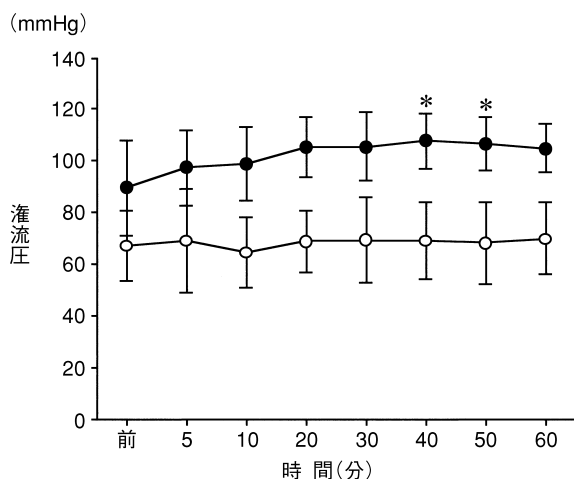


図 7 灌流圧の経時的変化。

著者と同じ用量の ET-1 の静脈内投与によって脈絡膜組織血流量は投与 10 分後に最も減少し、その後、徐々に回復したが 60 分後においても投与前と比べて有意に減少していた。岡田の結果と考え合わせると、ET-1 の静脈内投与による脈絡膜細動脈面積の減少、すなわち脈絡膜細動脈の収縮によって、脈絡膜灌流圧の上昇を上回る脈絡膜血管抵抗の増大が生じ、脈絡膜組織血流量が減少したと考えられる。

家兎などを用いてペントバルビタールナトリウム(ソムノペンチル, ネンプタル®)などの麻酔薬による麻酔下で実験を行うと、麻酔薬による血管拡張ばかりでなく、麻酔深度および血中 CO₂ 濃度の変化による各臓器に対する血流分布の変化などの問題が起こり、そのため実験結果が必ずしも生理的血流動態を反映していない可能性がある⁸⁾¹⁴⁾。にもかかわらず、今回ペントバルビタールナトリウム(ソムノペンチル, ネンプタル®)による全身麻酔下で実験を行ったのは、眼底下方の脈絡膜血管が比較的直線的に走行している所を撮影するためであった。SLO-101 はチルティングができないため、家兎を固定器に入れたまま傾ける必要があり、無麻酔下では固定器を傾けても家兎の頭部は水平を保とうとするため全身麻酔が必要であった。

SLO を用いた ICG 蛍光造影によって、コントラストの良い脈絡膜細動脈の画像が得られ、麻酔をしているため生理的条件下とはいえないまでも、外科的侵襲のない状態で ET-1 の脈絡膜血管に対する作用が直接観察記録できた。水素クリアランス法によって推定されていたように¹⁾、ET-1 は静脈内投与によって脈絡膜細動脈を強力、かつ持続的に収縮させることにより、脈絡膜組織血流量を減少させると考えられた。ヒトおよびブタの眼組織では脈絡膜に最も高レベルの ET-1 の免疫活性が見出され¹⁵⁾、白色家兎でも虹彩毛様体に比しては低い網脈絡膜に ET-1 の免疫活性が見出されている¹⁶⁾。また、白色家兎およびヒトでは ET-1 に高い親和性を示し血管収

縮に関与すると考えられている ET_A 受容体が網脈絡膜の血管に局在していることも示されており¹⁷⁾、ET-1 は網膜のみならず⁷⁾脈絡膜においても血管の緊張性の調節に関与していることが推定された。今後、SLO と画像処理解析の発展によって、生理的条件下でより精密に脈絡膜循環動態の変化がとらえられるようになることが期待される。

稿を終えるに当たり、ご懇切なるご指導とご校閲を賜りました恩師松尾信彦名誉教授および白神史雄助教授に深謝いたします。また、実験を補助していただいた横江志保医師、丸久修一医師および岡野内俊雄医師、画像処理解析を指導していただいた土田陽三医師に感謝いたします。

本研究には文部省科学研究費補助金(課題番号 08771484, 研究代表者 中川秀樹と課題番号 04404068, 研究代表者 松尾信彦)の援助を受けた。付記して感謝の意を表する。

文 献

- 1) 岡田大造：エンドセリンの脈絡膜循環に及ぼす影響 第 1 報 全身投与による影響. 眼紀 45 : 143—147, 1994.
- 2) 杉山哲也, 奥 英弘, 守屋伸一, 清水一弘, 浜田 潤, 東 郁郎：エンドセリン-1 の眼循環に及ぼす影響. 日眼会誌 97 : 678—682, 1993.
- 3) 中川秀樹：エンドセリンの脈絡膜血管に対する作用 第 1 報 強膜開窓法による観察. 日眼会誌 101 : 558—563, 1997.
- 4) 土田陽三, 長谷部 聡, 大月 洋, 中川秀樹, 松尾信彦：二値化画像処理による血管径の測定. 眼紀 49 : 43—46, 1998.
- 5) 岡田大造：エンドセリンの脈絡膜循環に及ぼす影響 第 2 報 局所投与による影響. 眼紀 45 : 393—397, 1994.
- 6) 浪川雄一, 堀内二彦, 高橋寧子：眼循環の研究—エンドセリンの脈絡膜血流量に与える影響—. 眼紀 44 : 406—410, 1993.
- 7) 坂上 欧, 桐生純一, 竹内 篤, 山本文昭, 本田孔士：エンドセリンの網膜血管に対する作用. 日眼会誌 96 : 469—472, 1992.
- 8) 鈴木康之：眼底血流測定. 臨眼 47 : 584—588, 1993.
- 9) 桜井 武, 柳沢正史, 後藤勝年, 眞崎知生：エンドセリンと末梢循環. 代謝 27 : 3—11, 1990.
- 10) 清水一弘, 杉山哲也, 小嶋祥太, 守屋伸一, 奥 英弘, 東 郁郎：エンドセリンの眼圧に及ぼす影響. あたらしい眼科 10 : 1167—1170, 1993.
- 11) 岡田和正, 杉山和久, Sabbir Raza Haque, 谷口 徹, 北澤克明：エンドセリン-1 硝子体内投与後に生じる眼圧の二相性変動について. 日眼会誌 98 : 935—941, 1994.
- 12) 野々山智仁, 武井一夫, 佐藤 剛, 宮内 卓, 後藤勝年, 本村幸子：エンドセリン-1 球結膜下投与の家兎眼圧に及ぼす影響. 日眼会誌 99 : 1133—1139, 1995.
- 13) Bill A : Intraocular pressure and blood flow through the uvea. Arch Ophthalmol 67 : 336—348,

- 1962.
- 14) **Bill A** : Some aspects of the ocular circulation. Friedenwald Lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci 26 : 410—424, 1985.
- 15) **Chakravarthy U, Douglas AJ, Bailie JR, McKibben B, Archer DB** : Immunoreactive endothelin distribution in ocular tissues. Invest Ophthalmol Vis Sci 35 : 2448—2454, 1994.
- 16) **MacCumber MW, Jampel HD, Snyder SH** : Ocular effects of the endothelins. Abundant peptides in the eye. Arch Ophthalmol 109 : 705—709, 1991.
- 17) **MacCumber MW, D'Anna SA** : Endothelin receptor-binding subtypes in the human retina and choroid. Arch Ophthalmol 112 : 1231—1235, 1994.
-