

# 実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (EAU) における脈絡膜循環の研究

第2報 Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein により

惹起された EAU の脈絡膜組織血流量 (図7, 表1)

小 山 雅 也 (岡山大学医学部眼科学教室)

## Choroidal Circulation in Experimental Autoimmune Uveoretinitis II. Choroidal Blood Flow in Experimental Autoimmune Uveoretinitis Induced by Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein

Masaya Koyama

*Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School*

### 要 約

Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein (IRBP) により惹起された実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (IRBP-EAU) の脈絡膜循環異常を明らかにする目的で, IRBP-EAU を発症した Lewis ラットにおいて脈絡膜組織血流量を水素クリアランス法を用いて測定し, 病理組織学的に対比して検討した. その結果, 発症直後から炎症の極期にかけては脈絡膜への著しい細胞浸潤による機械的圧迫のため脈絡膜血流量は減少するが, 発症1週以後の消炎した後には増殖した線維芽細胞が減少するとともに脈絡膜血流量もしだいに回復し, 発症3週および4週後には発症前の血流量に回復した. 前報の網膜S抗原により惹起されたEAUでは発症4週後にも脈絡膜血流量の回復はみられず, この違いは脈絡膜血管に対する障害の程度の差によると思われる. (日眼92:1904—1911, 1988)

キーワード: 脈絡膜循環, IRBP, 網膜S抗原, 実験的自己免疫性ぶどう膜炎, 水素クリアランス法

### Abstract

Choroidal blood flow (CBF) was measured by the hydrogen clearance method in rats with experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) induced by interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP). CBF in several stages of EAU correlated with light microscopy histopathologic finding as follows: 1) CBF decreased significantly 0—3 days after onset, correlating with mechanical compression of vessels by massive infiltration of inflammatory cells in the choroid, 2) CBF decreased 1—2 weeks after onset, correlating with moderate proliferation of the fibroblasts in the choroid, 3) CBF returned to a normal level 3—4 weeks after onset, correlating with a reduction in proliferation of the fibroblasts in the choroid. In a preceding paper, CBF in EAU induced by retinal S-antigen did not return to a normal level 1—4 weeks after the onset. The difference between these findings may have been caused by differences in the degree of damage to the choroidal vessels. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92:1904—1911, 1988)

Key words: Choroidal circulation, Interphotoreceptor retinoid-binding protein, S-antigen, Experimental autoimmune uveoretinitis, Hydrogen clearance method

別刷請求先: 700 岡山市鹿田町2—5—1 岡山大学医学部眼科学教室 小山 雅也  
(昭和63年8月4日受付, 昭和63年8月15日受理)

Reprint requests to: Masaya Koyama, M.D. Dept. of Ophthalmol., Okayama Univ. Medical School  
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

(Received August 4, 1988 and accepted August 15, 1988)

## I 緒 言

近年、網膜に含まれ視機能にとって重要なタンパク質である網膜S抗原、Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein (IRBP)、およびオプシンが自己抗原となつて、種々の実験動物に実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (Experimental Autoimmune Uveoretinitis: EAU)を生ずることが明らかとなり<sup>1)~3)</sup>、またヒトぶどう膜炎との関連性が示唆され<sup>4)~9)</sup>注目を集めている。そして網膜抗原の種類によって、EAUの臨床像や組織像が異なることも報告されている<sup>10)~12)</sup>。

一方、炎症局所における循環異常は炎症を修飾する重要な因子であるが、ぶどう膜炎における循環異常についてはO'Rourkeら<sup>13)</sup>、Aronsonら<sup>14)</sup>の報告があるのみである。すなわちO'Rourkeらは眼異種タンパク質の硝子体内注入によって実験的ぶどう膜炎を作成し、眼血流量が減少していることを示した。Aronsonらは眼外異種タンパク質の注入により実験的ぶどう膜炎を作成し、microsphere techniqueを用いて経時的に眼血流量を測定し、さらに病理組織学的にも検討した。その結果、軽度の炎症では急性期、慢性期とも血流量は増加するが、中等度あるいは激しい炎症においては急性期から血流量は減少し血流量の増減は血管の閉塞の程度と相関していたと報告した。しかしこれらの場合の実験的ぶどう膜炎は眼外異種タンパク質の硝子体内注入によって作成されたものである。

そこで前報<sup>15)</sup>において著者は、網膜S抗原で惹起されたラットEAU (以下S-EAUと略記)の脈絡膜組織血流量を経時的に測定し、さらに病理組織学的に対比し検討した。そしてS-EAUでは、発症直後には脈絡膜血管の拡張により脈絡膜血流量は増加するが、炎症の極期においては著しい細胞浸潤による機械的圧迫のため血流量は減少し、消炎後も脈絡膜の軽度の器質的変化と網膜外層の変性による脈絡膜血流量の需要低下のため、減少が持続すると考えた。今回は、IRBPで惹起されたラットEAU (以下IRBP-EAUと略記)の脈絡膜組織血流量を、前回と同様に水素クリアランス法を用いて経時的に測定した結果、IRBP-EAUでは発症直後より発症2週後までは減少するが発症3週および4週後には脈絡膜組織血流量が発症前の状態に回復しており、S-EAUとは異なった結果を得たので病理組織学的に対比し、さらにはS-EAUの結果と比較し検討した。

## II 実験方法

### 1. 実験材料

10~15週齢、300~400gのLewisラット29匹56眼を使用した。その内訳は、脈絡膜組織血流量の測定用として、EAUの発症直後(0D群)4匹6眼、1~3日後(1~3D群)4匹7眼、1週後(1W群)4匹7眼、2週後(2W群)3匹6眼、3週後(3W群)6匹12眼、4週後(4W群)6匹12眼、これら6群の対照(Control群)3匹6眼である。

### 2. 実験的自己免疫性ぶどう膜炎の作成

#### 1) IRBPの精製

Adlerら<sup>16)</sup>の方法に準じた。すなわち明室にて0.14M NaClを含む0.05M pH 7.4トリス緩衝液中でウシ眼球より採取した網膜を軽く洗い、得られた懸濁液を超速心(4,000g, 30分)した。この上清についてcon A-Sepharose (Pharmacia Fine Chemical社)を用いてアフィニティークロマトグラフィーを行った。溶出には前述したトリス緩衝液に50mM  $\alpha$ -methyl-D-mannoside (Sigma社)を加えたものを用いた。IRBPはこの溶出液中にSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS-PAGE)で分子量約140,000の単一な蛋白として溶出された。精製されたIRBPは濃縮後-80℃に保存した。

#### 2) IRBPの動物接種

IRBP 30 $\mu$ g/0.1mlを等量の完全フロインドアジュバント(Difco社)で乳化した後、ラットの両臍部に1回のみ接種した。対照群にも0.1mlの生食を等量の完全フロインドアジュバントで乳化した後、接種した。接種後5日目より細隙燈顕微鏡にて毎日観察し、臨床的に結膜の充血、浮腫、虹彩細胞の出現、などの虹彩毛様体炎の所見を似てEAUの発症とした。

#### 3. 脈絡膜組織血流量の測定

その詳細は前報<sup>15)</sup>を参照されたい。すなわち塩酸ケタミンを筋注することによりラットを半覚醒の状態に麻酔した後、背部皮下に血型不関電極を埋没させ、上耳側と上鼻側の2本の過静脈間の3箇所を経強膜的に眼球の接線方向に針状関電極を刺入し、輪部より4mmの脈絡膜内に留置し測定した。測定回数はいくつかの部位で3~5回とし、これらを各々平均しその部位の脈絡膜組織血流量とした。そして3箇所の組織血流量をさらに平均し、その眼の組織血流量とした。測定装置には水素クリアランス組織血流計とUHメーター用LOG-AMPを使用し、水素ガスを解放的に吸入させ、

得られた水素クリアランス曲線と片対数処理をした LOG-AMP 出力を同時に記録した。組織血流量は、LOG-AMP 出力の最も直線的に減少する部分から組織における水素濃度の半減時間を求め、Kety<sup>17)</sup>の理論式に代入することにより算出した。

#### 4. 統計学的処理について

脈絡膜組織血流量については、比較する2群の等分散検定を行い、2群の母分散が等しい ( $p < 0.05$ ) 場合には通常の対応のない平均値の差の検定、母分散が等しいとは言えない場合には Welch の方法を用いて平均値の差の検定を行った。

#### 5. 病理組織学的検索

実験の終了後、眼球を摘出し、Zenker 液に固定した後、パラフィンに包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色およびマッソン染色を行い、光学顕微鏡にて観察した。

### III 結 果

#### 1. 実験的自己免疫性ぶどう膜炎の発症

IRBP を接種してから EAU の発症するまでの日数は、最短9日、最長17日、平均  $12.44 \pm 1.90$  (平均±標準偏差) であった。臨床的には、結膜の充血、浮腫、虹彩の充血、前房細胞の出現、などの虹彩毛様体の所見で始まり、半日から1日後には炎症は急激に増悪し、角膜の浮腫、前房への fibrin の浸出、硝子体混濁などが出現した。発症後1日から3日で炎症は極期となり、5日後には前房の fibrin は消失し、1週間にはほぼ消炎した。

#### 2. 脈絡膜組織血流量

各群の平均脈絡膜組織血流量を Table 1, Fig. 1 に示す。Control 群に比較し、0D ( $p < 0.05$ ), 1-3D ( $p < 0.05$ ), 1W ( $p < 0.02$ ), 2W ( $p < 0.001$ ) 群では有意に減少した。その後3W 群で回復し、4W 群では Control 群と同程度となった。また0Dと4W 群 ( $p < 0.02$ ), 1-3D 群と2W 群 ( $p < 0.05$ ), 1-3D 群と3W 群 ( $p < 0.005$ ), 1-3群と4W 群 ( $p < 0.001$ ), 1W 群と3W 群 ( $p < 0.05$ ), 1W 群と4W 群 ( $p < 0.005$ ), 2W 群と3W 群 ( $p < 0.05$ ), 2W 群と4W 群 ( $p < 0.005$ ) の間にも有意差を認めた。結局、EAU 発症直後より減少し、発症1-3日後には最も減少した後しだいに回復し、4週間には Control 群と同じレベルとなった。

#### 3. 病理組織学的所見

##### 1) 発症直後 (Fig. 3)

脈絡膜には限局性にリンパ球、多核白血球の浸潤を

**Table 1** Choroidal blood flow in each group on days after onset of experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) induced by IRBP.

Group	Number of rat eyes	Choroidal blood flow (ml/min./100g) Mean±SD
Control	6	305.6±7.8
0D	6	271.2±29.5***
1-3D	7	244.6±21.0***
1W	7	254.3±40.5**
2W	6	269.2±11.8*
3W	12	292.5±31.7
4W	12	306.4±23.6

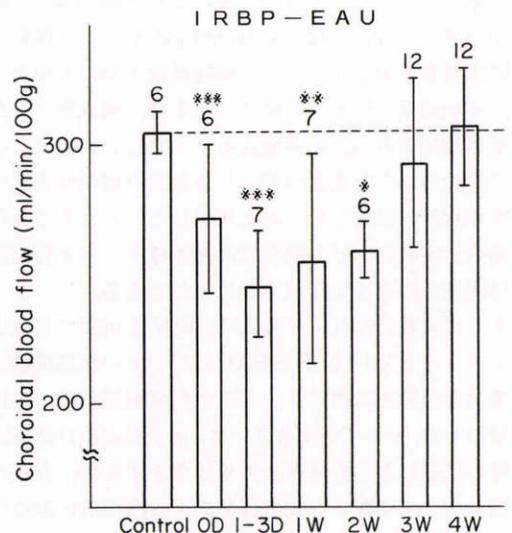
0D: immediately after onset of EAU,

1-3D: 1-3 days, 1W: 1 week, 2W: 2 weeks,

3W: 3 weeks, 4W: 4 weeks.

Statistically significant difference: \*\*\*:  $p < 0.05$ ,

\*\* :  $p < 0.02$ , \* :  $p < 0.001$ .



**Fig. 1** Changes of choroidal blood flow in time course of experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) induced by IRBP. 0D: immediately after onset of EAU, 1-3D: 1-3 days, 1W: 1 week, 2W: 2 weeks, 3W: 3 weeks, 4W: 4 weeks. Statistically significant difference: \*\*\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.02$ , \*:  $p < 0.001$ .

認めた。脈絡膜血管には対照 (Fig. 2) に比較して拡張している部位やうっ血が認められる部位もあった。網膜の杆体錐体層は限局性に破壊され、外顆粒層も内顆粒層の血管周囲より始まった変性ととも、限局性に

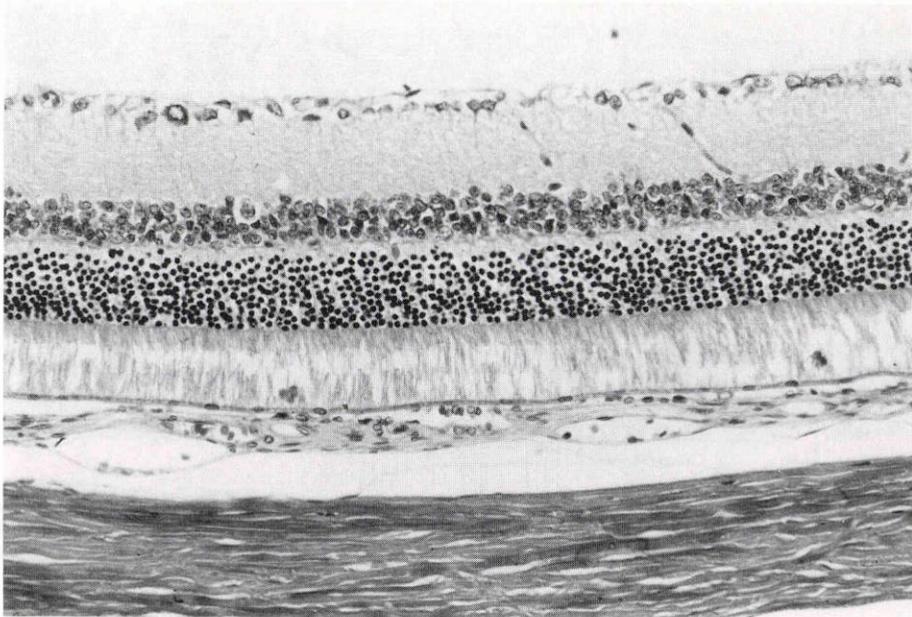


Fig. 2 Normal rat eye as a control. (Masson stain, original magnification  $\times 50$ )

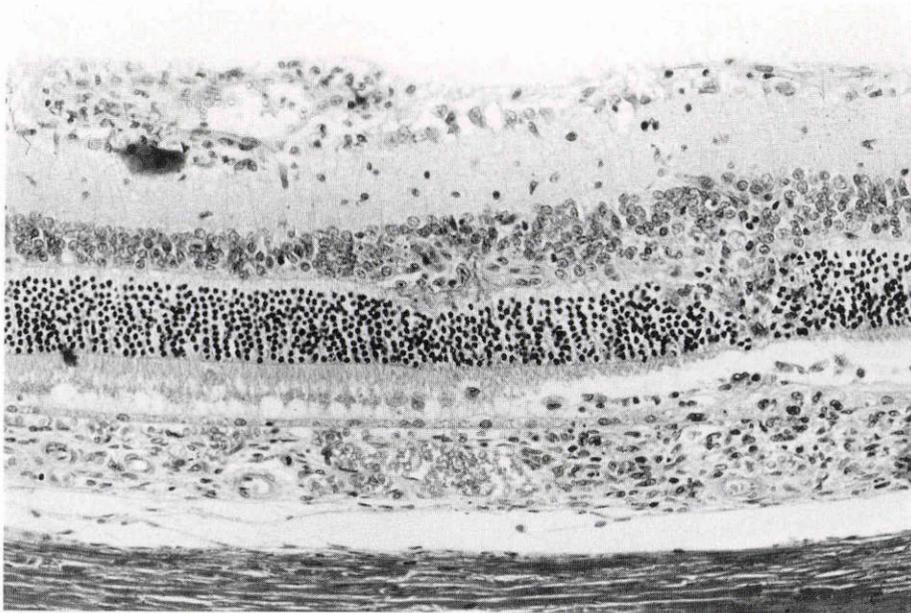
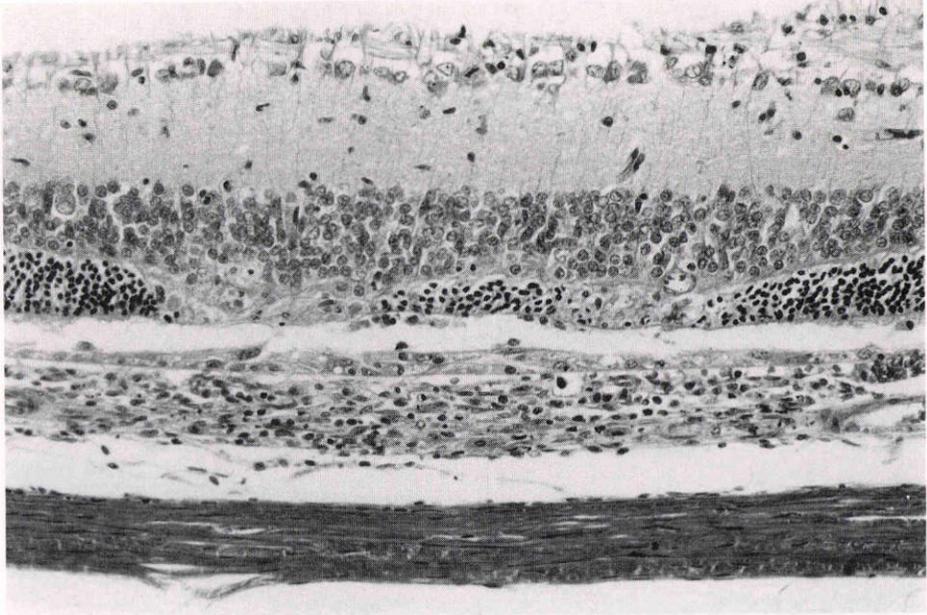
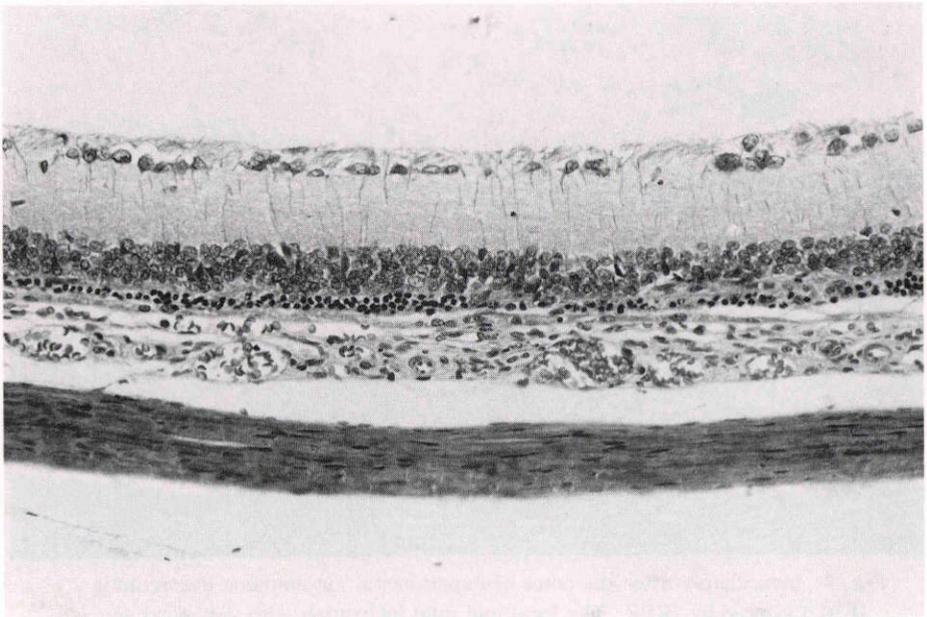


Fig. 3 Immediately after the onset of experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) induced by IRBP: The focal and mild infiltration with polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells are observed. The choroidal vessels are partially dilated and partially reduce by focal infiltration. (Masson stain, original magnification  $\times 50$ )



**Fig. 4** One-three days after the onset of EAU : The choroidal vessels reduce by massive infiltration with polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells. The choroid is thickened. (Masson stain, original magnification  $\times 50$ )



**Fig. 5** One-two weeks after the onset of EAU : The choroidal vessels reopen. The extent of the choroidal infiltration becomes markedly decreased and disappears almost completely. The increase of fibroblasts are seen in the choroid. A part or all of photoreceptor cells disappear. (Masson stain, original magnification  $\times 50$ )

破壊されはじめていた。網膜下には、リンパ球と大食細胞の浸潤を僅かに認めた。網膜血管の周囲には多核白血球やリンパ球が浸潤していた。

#### 2) 発症1～3日後 (Fig. 4)

脈絡膜にはびまん性に多数のリンパ球と多核白血球が浸潤し、特に著明な部位では脈絡膜は厚くなり、血管は毛細血管にいたるまで細く認められたり、あるいは単位体積当りの脈絡膜血管量が少なくなっていた。網膜の各層にはリンパ球や多核白血球の浸潤、出血、浮腫、うっ血を認めた。外顆粒層は部分的に消失し、杆体錐体層は広範囲に消失していた。網膜下にはリンパ球、多核白血球、大食細胞の浸潤を認めた。滲出性の網膜剥離は僅かであった。網膜血管の周囲には多数の多核白血球やリンパ球が浸潤していた。

#### 3) 発症1～2週後 (Fig. 5)

脈絡膜には、一部にリンパ球と形質細胞の浸潤がみられるのみで、大部分の領域では殆ど細胞浸潤は認められず、線維芽細胞の増殖を認めた。脈絡膜血管はよく保存されていた。網膜では、細胞浸潤、浮腫は消失し、血管周囲には少数のリンパ球を認めるのみであった。杆体錐体層は広範囲に消失し、外顆粒層も部分的に消失していた。網膜下の細胞浸潤、滲出液は消失し、

網膜剥離も消失した。

#### 4) 発症3～4週後 (Fig. 6)

脈絡膜には浸潤細胞は認められず、一般的には脈絡膜血管の保存も良好で、ほぼ対照の所見と同様であった。大部分の網膜色素上皮には変化を認めなかった。杆体錐体層は殆どが消失し、外顆粒層は広範囲に消失あるいは薄くなっていた。内顆粒層より内層の保存は良好であった。

## IV 考 按

脈絡膜組織血流量の測定に際しては、前報<sup>15)</sup>と同様に再現性が非常によく安定した結果が得られ、ラットは、水素クリアランス法を用いて脈絡膜組織血流量を測定する対象として適していると思われる。ただ眼球が小さいため若干の訓練を必要とする。そしてEAU以外にも藤本の報告したSHR (高血圧自然発症ラット)<sup>16)</sup>、SHRSP (脳卒中易発生高血圧自然発症ラット)、ALR (高血圧性動脈硬化易発症ラット)、STR (血栓自然発症ラット)、糖尿病ラットなど多くのモデルがあり、今後この方法を用いて種々の病態における脈絡膜組織血流量の検討が可能である。

IRBPの精製については、Adlerらの方法<sup>16)</sup>に準じ

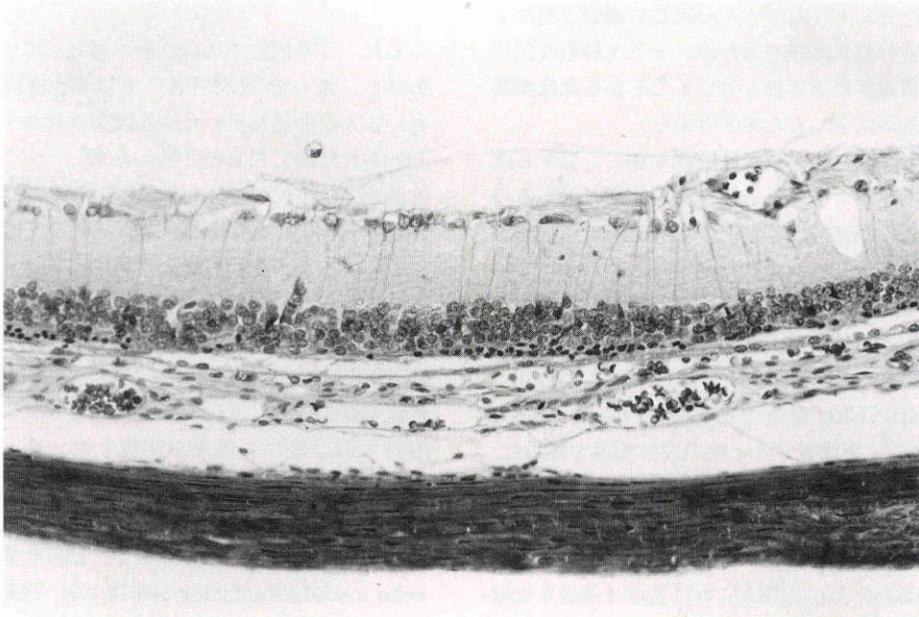


Fig. 6 Three-four weeks after the onset of EAU: As compared with control eye (Fig. 2), there are no apparent changes in most of the choroidal vessels. Nearly all photoreceptor cells disappear. Most of retinal pigment epithelial cells are intact. (Masson stain, original magnification  $\times 50$ )

たが、Con A-Sepharose によるアフィニティークロマトグラフィーだけで SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動において単一のタンパクとして精製された。精製に関しては、採取した網膜をトリス緩衝液内で洗浄する時に軽く行うことが重要で、これにより他のタンパク質の混入を防げた。これは IRBP が細胞壁や細胞内に存在するのではなく、網膜視細胞外節と網膜色素上皮層間のみ存在するためと思われる。

IRBP-EAU と前報における S-EAU を比較すると、臨床的には EAU の発症までの日数は、各々  $12.44 \pm 1.90$  (平均土標準偏差),  $15.0 \pm 3.0$  日で、IRBP-EAU ではより短く、また前眼部の炎症も軽度で、消炎までの経過も短い傾向があった。組織学的には、IRBP-EAU では発症から 1 週までの急性期に滲出性網膜剝離の頻度が少なく、剝離を認めても軽度であった。発症して 3 から 4 週後には消炎し網膜外層が破壊されたが、その程度は IRBP-EAU のほうが軽度であった。両者におけるこれらの違いは、Broekhuysen ら<sup>10)</sup>、Gery ら<sup>11)</sup>、Fox ら<sup>12)</sup>の報告とよく一致していた。

脈絡膜組織血流量の経時変化と病理組織所見とを対比し検討すると、発症直後から発症 1～3 日後の炎症極期における血流量の減少は、発症 1 週以後には脈絡膜血管は著しい器質的变化をきたすことなく一般的にはよく保存されていたことから著しい細胞浸潤による脈絡膜血管の機械的圧迫のため、そして細胞浸潤により脈絡膜が非常に厚くなっていることから単位体積当りの血流量が減少したためと考えた。

発症 1～2 週後の減少は細胞浸潤が著しく減少し線維芽細胞の増殖による線維組織増殖が軽度ながらみられることから、脈絡膜血管抵抗の増大したことが原因と考えられる。そして次第に線維芽細胞の増殖による線維組織増殖が少なくなることにより血管抵抗も減少し、発症 3 週、4 週には Control と同じ状態まで回復したと思われる。

今回の IRBP-ERU 結果と前回報告<sup>15)</sup>した S-EAU の結果 (Fig. 7) を比較すると次の点で相違を認めた。すなわち、1) IRBP-EAU では発症直後に既に血流量は減少しているが、S-EAU ではこの時期に血流量が増加していた。2) IRBP-EAU では発症 3 週から 4 週には血流量が回復したが、S-EAU では発症 4 週後も血流量の減少が持続した。

S-EAU における発症直後の血流量の増加は脈絡膜血管の拡張が原因であったが、IRBP-EAU でも範囲は狭いながら限局性に脈絡膜血管の拡張している部位が

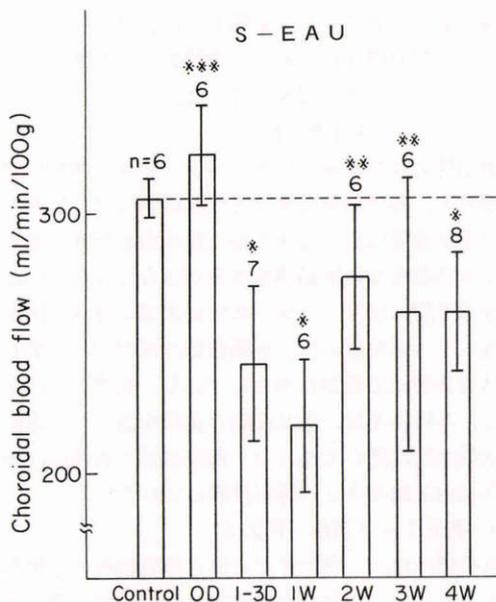


Fig. 7 Changes of choroidal blood flow in time course of experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) induced by retinal Santigen. OD: immediately after onset of EAU, 1-3D: 1-3 days, 1W: 1week, 2W: 2w weeks, 3W: 3 weeks, 4W: 4 weeks. Statistically significant difference: \*\*\*:  $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.02$ , \* $p < 0.002$ .

みられ、この部位では血流量が増加しているものと思われる。従って IRBP-EAU では発症直後に炎症の進行、拡大が非常に早いため血流量が増加する時期を捕らえられなかったものと思われた。

発症 3 週から 4 週にかけての相違については、S-EAU では発症 4 週後に脈絡膜血管は光顕でよく保存されているが、網膜外層には著しい変性、消失を認めることから、脈絡膜血流量の需要が減少したことも血流量が減少した原因の一つであると推測した。しかし IRBP-EAU でも組織学的にはほぼ同様の变化をきたし網膜外層の変性、消失がみられ、それにもかかわらず発症 3 週以後に血流量が回復した。Henkind ら<sup>19)</sup>、Korte ら<sup>20)</sup>は網膜色素上皮を選択的に障害したモデルについて網膜色素上皮と脈絡膜毛細血管板の関係を病理組織学的に検討した。そして、網膜色素上皮で vascular modulating factor が産生され、脈絡膜毛細血管板の構築と機能を調整しているのではないかと推測している。しかし大部分の網膜色素上皮は光顕では発症 4 週後も異常がなかったことから、網膜色素上皮の障害が両者における相違に大きく関与している可能性は

少ないものと思われる。従って光頭では正常にみえる脈絡膜血管も炎症により器質的変化をきたしているのかもしれない。ほぼ同様の病理組織変化をきたしながら脈絡膜循環障害に相違を認めた原因については、今後さらに検討を要する。

IRBP-EAU や S-EAU は特定のヒトぶどう膜炎のモデルである可能性があることから、特定のヒトぶどう膜炎においても S-EAU や IRBP-EAU と同様の脈絡膜循環障害をきたしていることが予想される。そしてこれらの脈絡膜循環障害は単に炎症の2次的変化というだけでなく、網膜変性の進行あるいは予後に影響を与える可能性があり、軽視できない重要な問題と考えられる。

本論文の要旨は第92回日本眼科学会総会において報告した。拙筆にあたり、ご懇篤なるご指導とご校閲を賜った恩師松尾信彦教授に深謝いたします。また、暖かいご指導をいただきました岡山大学医学部附属癌源研究施設生化学研究部門の小田琢三教授および池田正五博士に厚く御礼申し上げます。さらに、ご協力いただいた教室の諸兄姉ならびに細田彰、光岡建之、進輝子氏の諸氏に感謝いたします。なお、本研究には文部省科学研究補助金(課題番号60440081, 研究代表者小山鉄郎)の補助を受けた。付記して感謝の意を表する。

#### 文 献

- 1) Wacker WB, Donoso LA, Kalsow CM, et al: Experimental allergic uveitis. Isolation, characterization, and localization of a soluble uveitopathogenic antigen from bovine retina. *J Immunol* 119: 1949, 1977.
- 2) Faure JP: Autoimmunity and the retina. *Current Topics in Eye Research*, 2, 215—302, Academic Press, New York, 1980.
- 3) Marak GE, Shichi H, Rao NA, et al: Patterns of experimental allergic uveitis induced by rhodopsin and retinal rod outer segments. *Ophthalmic Res* 12: 165—176, 1980.
- 4) Nussenblatt RB, Kuwabara T, de Monasterio FM, et al: S-antigen uveitis in primates: A new model for human disease. *Arch Ophthalmol* 99: 1090—1092, 1981.
- 5) Hirose S, Kuwabara T, Nussenblatt RB, et al: Uveitis induced in primates by interphotoreceptor retinoid-binding protein. *Arch Ophthalmol* 104: 1698—1702, 1986.
- 6) Broekhuysse RM, Winkens HJ, Kuhlmann ED, et al: Opsin-induced experimental autoimmune retinitis in rats. *Current Eye Res* 3: 1405—1412, 1984.
- 7) 松尾信彦, 小山雅也, 松尾俊彦他: 網膜抗原が関与したぶどう膜網膜炎(生涯教育講座抄録). 岡山県眼科医会々報 85: 12—14, 1987.
- 8) Matsuo T, Nakayama T, Tsuji T, et al: Immunological studies of uveitis. 2. Immune complex containing retinal S antigen in patient with chronic intractable uveitis. *Jpn J Ophthalmol* 30: 480—486, 1986.
- 9) Matsuo T, Nakayama T, Koyama T, et al: Immunological studies of uveitis. 3. Cell Ophthalmol 30: 487—494, 1986.
- 10) Broekhuysse RM, Winkerns HJ, Kuhlmann ED: Induction experimental autoimmune uveoretinitis and pinealitis by IRBP. Comparison to uveoretinitis induced by S-antigen and opsin. *Current Eye Res* 5: 231—240, 1986.
- 11) Gery I, Wiggert B, Redmond TM, et al: Uveoretinitis and pinealitis induced by immunization with interphotoreceptor retinoid-binding protein. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 1296—1300, 1986.
- 12) Fox GM, Kuwabara T, Wiggert B, et al: Experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) induced by retinal interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP): Differences between EAU induced by IRBP and by S-antigen. *Clin Immunol Immunopathol* 43: 256—264, 1987.
- 13) O'Rourke J, Macri FJ: Studies in uveal physiology: II. Clinical studies of the anterior chamber clearance of isotopic tracers. *Arch Ophthalmol* 84: 415—420, 1970.
- 14) Aronson SB, Howes EL, Fish MB, et al: Ocular blood flow in experimentally induced immunogenic uveitis. *Arch Ophthalmol* 91: 60—65, 1974.
- 15) 小山雅也: 実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (EAU) における脈絡膜循環の研究. 第1報. 網膜 S(可溶性)抗原により惹起されたEAUの脈絡膜組織血流量. *日眼* 92: 1139—1148, 1988.
- 16) Adler AJ, Evans CD: Rapid isolation of hovine interphotoreceptor retinoidbinding protein. *Biochem Biophys Acta* 761: 217—222, 1983.
- 17) Kety SS, Schmidt CF: The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Am J Physiol* 143: 53—66, 1945.
- 18) 藤本伸一: 実験的高血圧における脈絡膜循環の研究. 第2報. 高血圧自然発症ラットの脈絡膜組織血流量. *日眼* 90: 1203—1210, 1986.
- 19) Henkind P, Gartner S: The relationship between retinal pigment epithelium and the choriocapillaris. *Trans Ophthalm Soc UK* 103: 444—447, 1983.
- 20) Korte GE, Reppucci V, Henkind P: RPE destruction causes choriocapillary atrophy. *Invest Ophthalm Vis Sci* 25: 1135—1145, 1984.

(第92回日眼総会原著)