

軽度に障害された網膜色素上皮細胞の反応態度 (図 7, 表 1)

—ヨード酸ソーダによる影響—

緒方奈保子・金井 清和 (関西医科大学眼科学教室)
大熊 紘・宇山 昌延

要 約

ヨード酸ソーダを投与すると、網膜色素上皮細胞が選択的に障害されることがわかっている。そこで、網膜色素上皮の機能障害をみるため、ラットにヨード酸ソーダを比較的少量 (10mg/kg) を静注にて投与して網膜色素上皮細胞を軽度に障害した。その24時間後に網膜下腔へポリスチレン小球を注入し、網膜色素上皮細胞のポリスチレン小球に対する反応態度 (貪食, 増殖, 化生) を観察した。ヨード酸ソーダによって障害された網膜色素上皮の貪食は遅れ、さらに増殖, 化生の反応が低下していた。少量のヨード酸ソーダ投与によって軽度に障害をうけた網膜色素上皮の貪食開始が遅れること, 増殖が少なくなることがわかった。(日眼会誌 93: 439-448, 1989)

キーワード: 網膜色素上皮細胞, ヨード酸ソーダ, 貪食, 増殖, ラテックス小球

Pathologic Response of the weak Damaged Retinal Pigment Epithelium (RPE)
—Affected by Sodium Iodate (NaIO₃)—

Nahoko Ogata, Kiyokazu Kanai, Hiroshi Ohkuma and Masanobu Uyama
Department of Ophthalmology Kansai Medical University

Abstract

We examined the cellular responses of the retinal pigment epithelium (RPE) damaged by sodium iodate. RPE were damaged by intravenous administration of sodium iodate, 10mg per kg body weight, in rats. This dose of the agent damaged RPE weakly. Twenty four hours after the administration of sodium iodate, polystyrene particles were injected into the subretinal space transsclerally. Rats were sacrificed at 6 hours to 4 days after injection of particles. Twenty four hours after injection of sodium iodate, RPE were weakly damaged. The cell organelles were swollen and ruptured, but cell structures were not destroyed. Then particles were injected into the subretinal space, RPE did not phagocytize the particles until 24 hours after the injection of particles. After 48 hours, RPE showed proliferation. After 4 days, RPE formed thick multilayers in the subretinal space and transformed to spindle shapes, and RPE metaplasied to fibroblast-like cells. However proliferation of RPE was not marked. RPE cells weakly damaged by sodium iodate showed delay in phagocytosis of the particles and decrease in proliferation and metaplasia to fibroblast-like cells. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93: 439-448, 1989)

Key words: Retinal pigment epithelium, Sodium iodate, Phagocytosis, Proliferation, Latex particles

別刷請求先: 570 大阪府守口市文園町 1 関西医科大学眼科学教室 緒方奈保子
(昭和63年12月26日受付, 平成元年 2 月 22 日改訂受理)

Reprint requests to: Nahoko Ogata, M.D. Dept. of Ophthalmol., Kansai Medical Univ.
1 Fumizono-cho, Moriguchi 570, Japan

(Received December 26, 1988 and accepted in revised form February 22, 1989)

I 緒 言

前報^{1)~4)}で、ポリスチレン小球をラットの網膜下腔に注入し、注入後、網膜色素上皮細胞の反応状態を観察すると、正常な網膜色素上皮は注入後6時間で、小球の貪食を始めた¹⁾²⁾。網膜下腔に小球が多く、既存の一層の網膜色素上皮ですべての小球を貪食しきれないと色素上皮は48時間後に有糸分裂を始めて増殖し、さらに遊走して小球を貪食した¹⁾³⁾。網膜色素上皮細胞は4日後から紡錘形になり、細胞周囲に膠原線維を生成して線維芽細胞様に化生することを報告した¹⁾⁴⁾。

In vivoに於けるこの様な網膜色素上皮の反応は増殖性硝子体網膜症や、脈絡膜新生血管など多くの疾患、病的状態に関連していると考えられ⁵⁾⁶⁾、色素上皮の機能と、病態との関連がいろいろな面から検索されている⁷⁾⁸⁾。また、種々の薬物を投与した際の網膜色素上皮の障害による網膜疾患の発症実験が行われており^{9)~11)}、ことにヨード酸ソーダによる色素上皮の障害実験^{9)~22)}は今まで多くおこなわれ、形態学的^{9)~14)}、電気生理学的¹⁵⁾¹⁶⁾、また blood retinal barrier の面から報告^{17)~22)}されている。しかし、ヨード酸ソーダの影響を受けた網膜色素上皮の機能障害の詳細は不明である。網膜色素上皮細胞が健全な場合と障害を受けている場合とでは、網膜疾患における色素上皮の果たす役割が異なる可能性があると考えられるので、網膜色素上皮細胞を選択的に障害するとされているヨード酸ソーダをあらかじめ投与して網膜色素上皮に影響を与えた際、網膜色素上皮細胞の機能として貪食、増殖、化生能がどうなるかを検討した。

II 方 法

1) 実験動物

実験動物として、体重約300gのWistar系の白色ラットを用いた。ラットは通常の人工飼料で飼育し、水分は十分に与え、光照射は昼夜12時間ずつとした。

2) 薬物投与方法

ヨード酸ソーダ10mg/kg (3%ヨード酸ソーダ)を尾静脈より1回静注した。

3) 網膜下腔注入方法

小球注入は、ヨード酸ソーダ静注24時間後におこなった。また実験条件を同一にするために小球注入はすべて午前中に行なった。網膜色素上皮細胞に貪食され易い負荷電小球浮遊液0.05ml (10⁹個/ml)を既報¹⁾に記した方法で網膜下腔に注入した。注入後に眼底検査

を行って、注入部から後極部にかけて胞状網膜剝離が形成されたのを確認し、注入液が正しく網膜下腔に注入されたものを実験に用いた。ただし、小球注入は片眼のみとし、小球を注入しなかった残るもう1眼は、ヨード酸ソーダの網膜色素上皮に対する影響を観察した。

4) 試料作成方法

静注24時間後、小球注入後6時間、24時間、48時間、4日に眼球摘出を行い、直ちに2.5%グルタルアルデヒド(0.1M 燐酸緩衝液)にて、3~24時間固定後、角膜、虹彩、水晶体を除去し、実体顕微鏡下に網膜剝離の範囲、ポリスチレン小球の分布状態、刺入部位、出血の有無、程度を観察し、刺入による障害が少なく、小球の分布状態が一定でよく注入されている部位を切り出した。細切した切片は1%四酸化オスミウムにて後固定後、漸増アルコール系列にて脱水、プロペレンオキサイドに置換後、エポン包埋し、光顕、電顕用観察に供した。なお、小球を注入しなかった眼球も同様の操作にて光顕、電顕用試料を作成した。透過型電顕による観察には、酢酸ウラニルと硝酸鉛による染色を行い日立HU-12、H-500型電子顕微鏡にて観察した。

5) 貪食、増殖、化生の観察

既報¹⁾³⁾⁴⁾の正常網膜色素上皮細胞の場合に比して、各反応の開始時間とその程度を観察した。増殖、化生反応の程度の検討は、非投与対照群、ヨード酸ソーダ10mg/kg投与障害群について、それぞれポリスチレン小球注入4日後の光顕標本(×1,000油浸下)で行なった。それぞれ3個体5眼の標本からそれぞれ2切片、合計10切片を作成し、1切片から無作為に5カ所選んだ。すなわち、合計50カ所で、網膜下腔に増殖して線維芽細胞様に重層した網膜色素上皮細胞層の厚さを光顕1000倍油浸下に測定し、統計処理した。

III 結 果

ヨード酸ソーダ静注24時間後には、視細胞外節は光顕、電顕にて一部崩壊脱落の所見が認められた(図1a, b)。網膜色素上皮は、光顕で胞体内に空胞形成をみたが、崩壊脱落したところはなく(図1a)、電顕で見ると、色素上皮の細胞間隙の開大、basal infoldingの膨化がみられた(図1b)が、ヨード酸ソーダによる網膜色素上皮層の障害は比較的軽度であった。

この様な状態の網膜下腔に小球注入をおこなったところ、ヨード酸ソーダを投与しなかった場合には、前報¹⁾²⁾で報告したように小球注入6時間後にはすでに

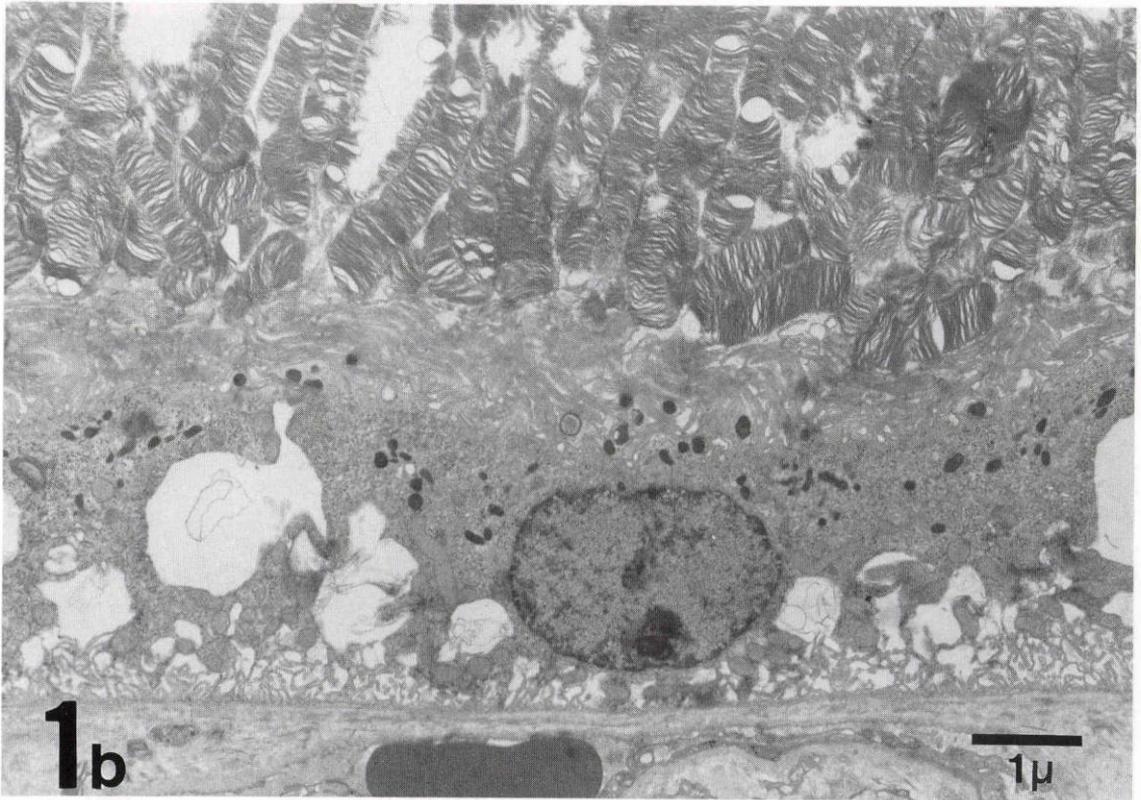
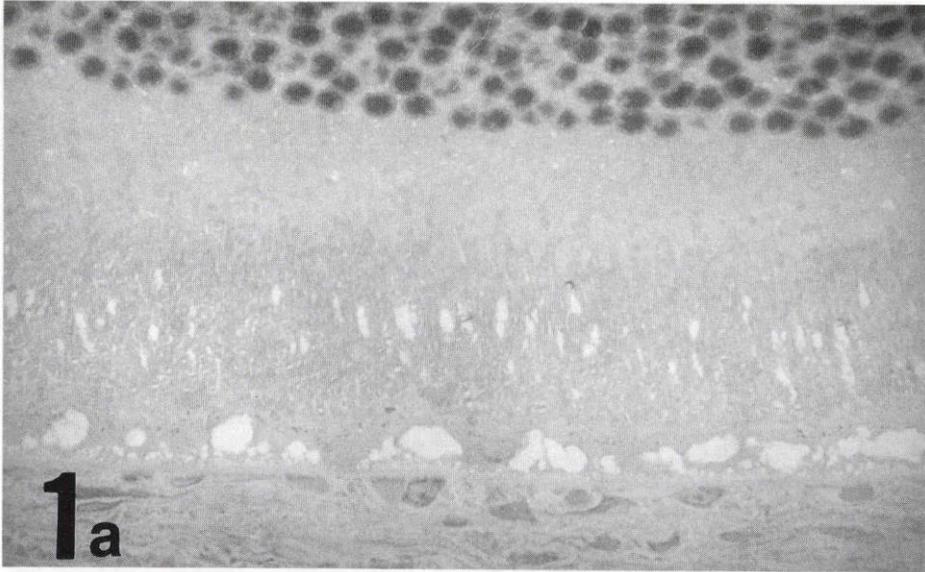


図1 ヨーソ酸ソーダ(10mg/kg) 1回静注による網膜色素上皮の障害
a. 静注24時間後の光顕所見($\times 1,000$ 油浸). 網膜色素上皮の空胞形成を認めたが, 色素上皮の崩壊脱落はなかった. 視細胞外節にも一部崩壊脱落所見を認めた. b. 静注24時間後の電顕所見. 細胞間隙の開大, basal infoldingの膨化がみられた.

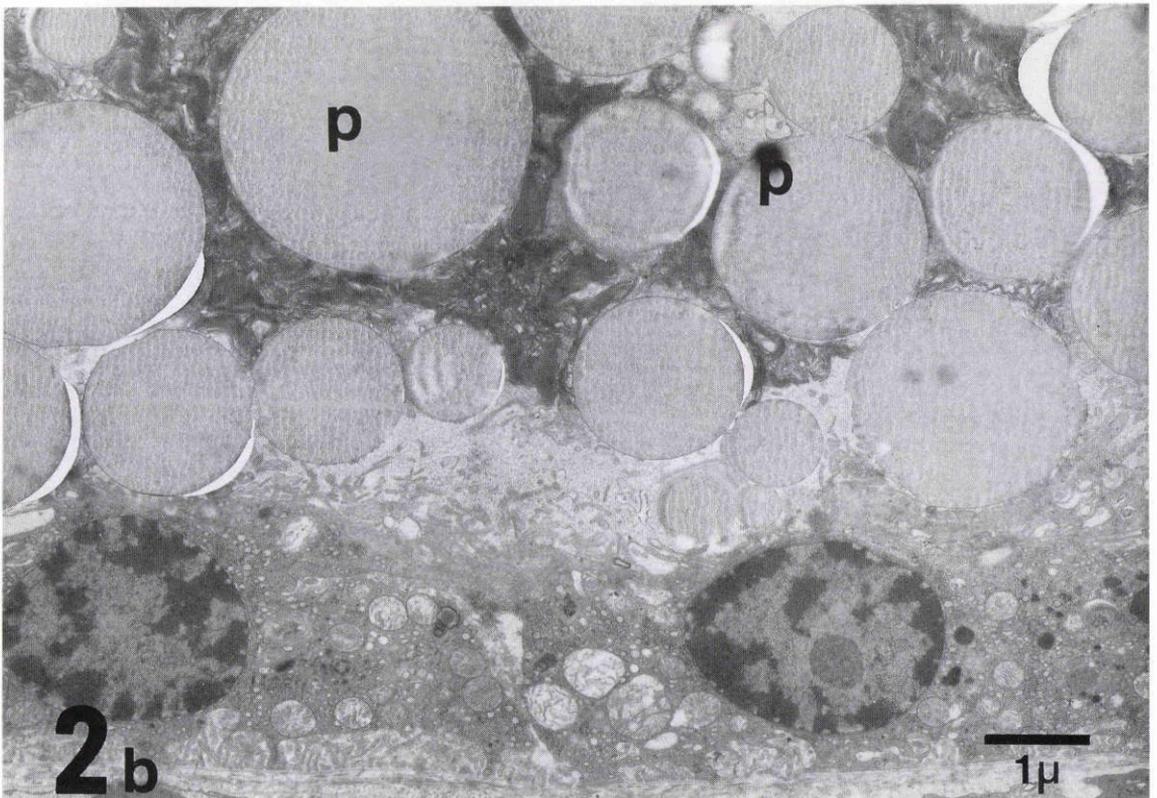
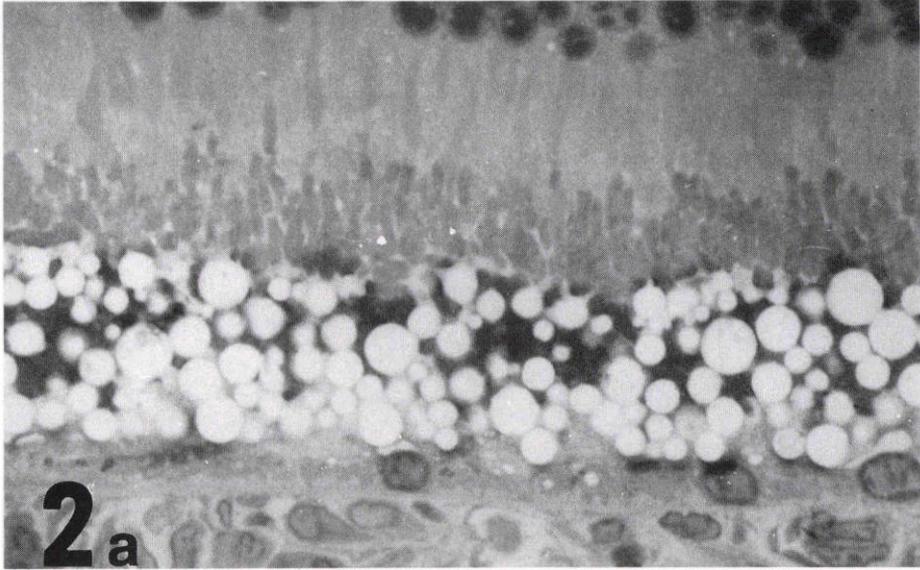


図2 ヨーソ酸ソーダ静注24時間後、網膜下腔にポリスチレン小球を注入
 a. ポリスチレン小球注入6時間後の光顕所見(×1,000油浸). 網膜色素上皮はポリスチレン小球を全く貪食していない. b. ポリスチレン小球注入6時間後の電顕所見, 網膜色素上皮細胞のmicrovilliによるポリスチレン小球の取り込みがみられなかった.

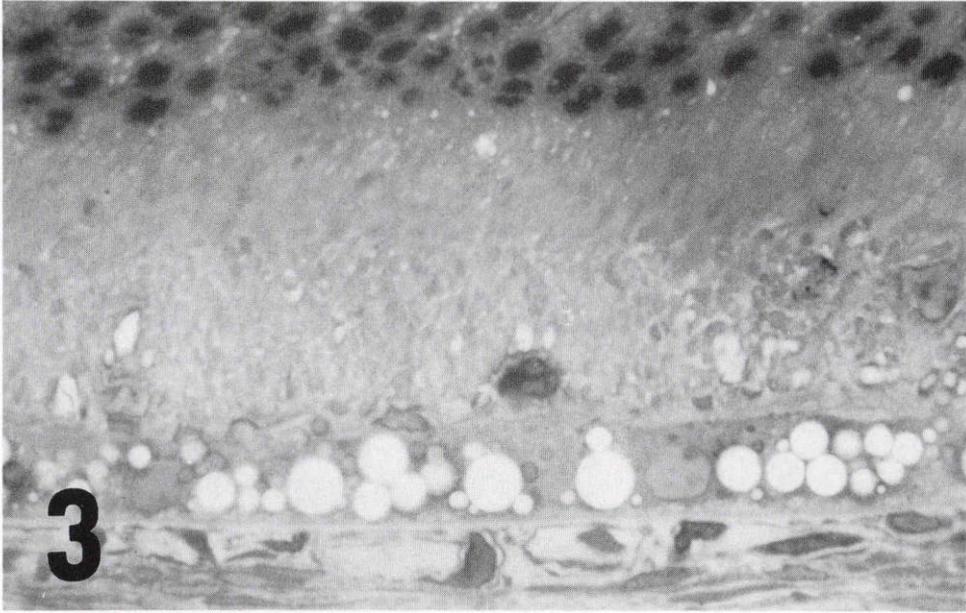


図3 ヨーソ酸ソーダ静注24時間後にポリスチレン小球を注入，ポリスチレン小球注入24時間後の光顕所見（×1,000油浸）。網膜色素上皮はポリスチレン小球をよく貪食していた。

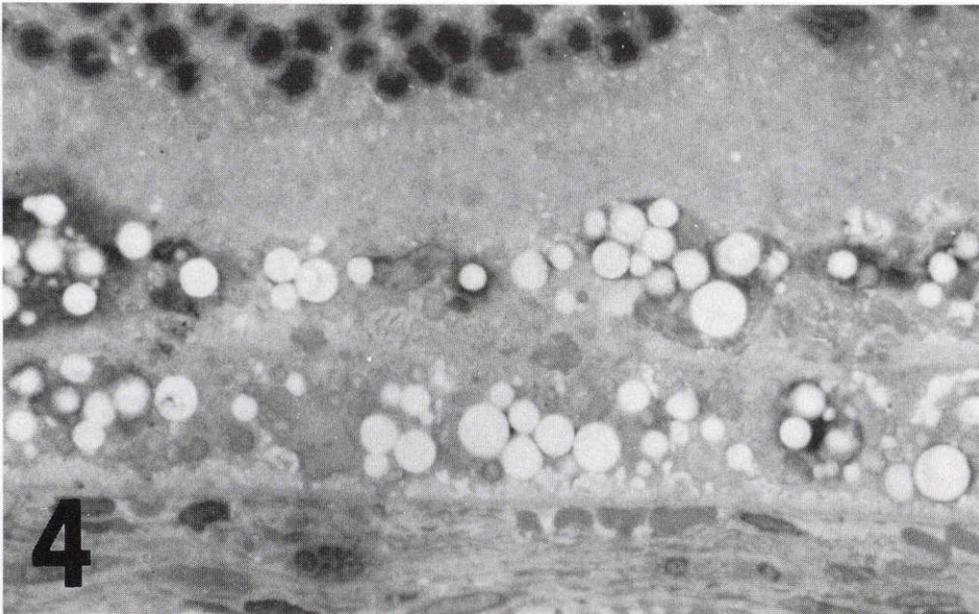


図4 ヨーソ酸ソーダ静注24時間後にポリスチレン小球を注入，ポリスチレン小球注入48時間後の光顕所見（×1,000油浸）。網膜色素上皮は小球を貪食し，さらに増殖していた。

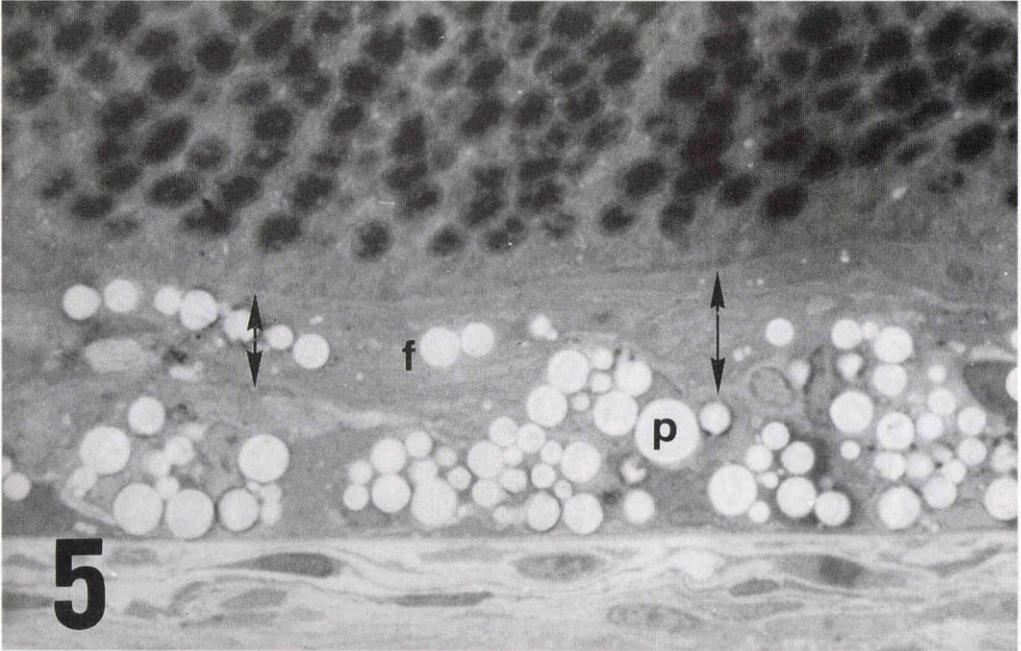


図5 ヨーソ酸ソーダ静注24時間後にポリスチレン小球を注入，ポリスチレン小球注入4日後の光顕所見（×1,000油浸），網膜色素上皮は増殖して重層し，細長くなって線維芽細胞様に化生していた，矢印間の距離を測定した。

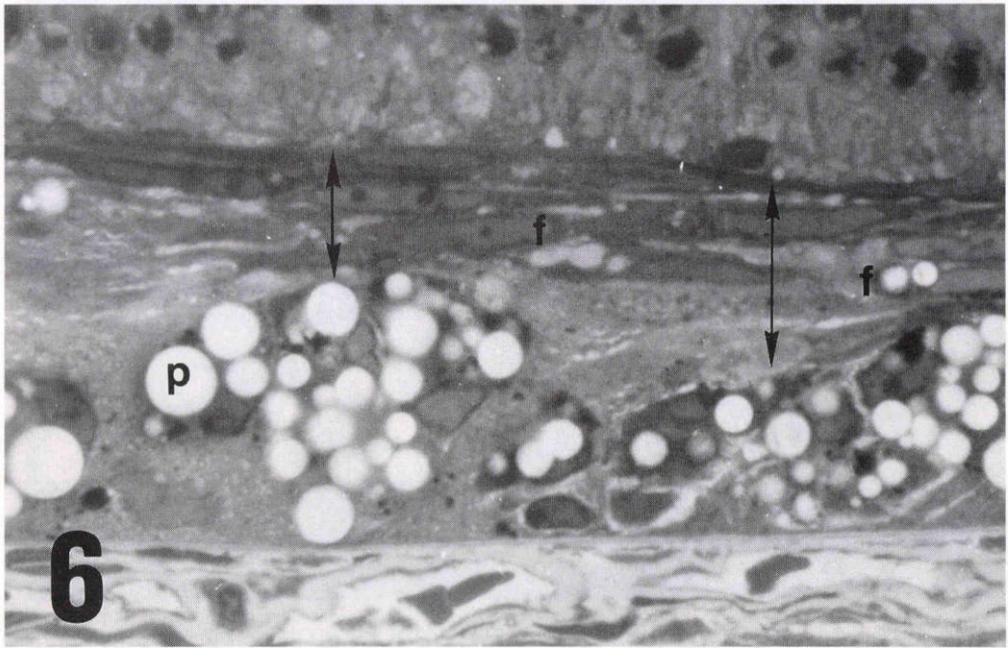


図6 非投与の色素上皮にポリスチレン小球を注入，ポリスチレン小球注入4日後の光顕所見（×1,000油浸），矢印間の距離を測定した，図5より重層した増殖組織の厚さが厚い。

表 1 増殖, 化生能の比較

	例数	平均 (μm)	SD (μm)	SE (μm)	分散分析	
					F 値	P 値
軽度障害群	50	14.00	5.50	0.78	8, 85	p<0.01
対照群	50	20.55	9.57	1.35		

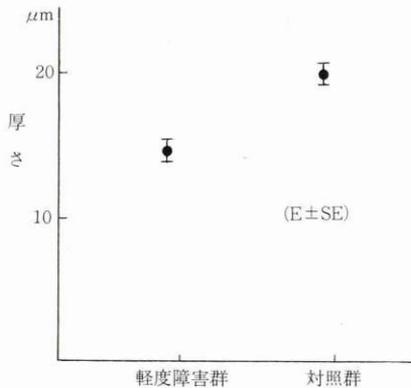


図 7 増殖, 化生能の比較, 明かにヨース酸ソーダ投与軽度障害群と, 対照群では差が認められた。

食事が始まっていたが, ヨース酸ソーダ投与で軽度障害をうけた網膜色素上皮は小球を全く貪食していなかった(図 2a)。顕微鏡で観察すると網膜色素上皮のミトコンドリアの膨化, 細胞間隙の開大, 核の染色性の変化がみられ, microvilli による小球の取り囲みがほとんどみられなかった(図 2b)。しかし, 24 時間後には網膜色素上皮は小球をよく貪食していた (図 3)。

48 時間後になると網膜色素上皮の増殖がみられ (図 4), 増殖の開始時間は非投与対照群と差はなかった。

小球注入 4 日後になると網膜色素上皮は増殖して重層し, 細長くなり線維芽細胞様に化生しており(図 5), 化生の時期も対照群と比し時間的遅延はなかったが, 対照群 4 日後の所見 (図 6) と比較すると増殖, 化生した網膜色素上皮層の厚さに差が認められた。

そこで, 網膜色素上皮の増殖, 化生反応を比較するため, 対照群, ヨース酸ソーダ 10mg/kg 投与軽度障害群についてそれぞれポリスチレン小球注入 4 日後の網膜色素上皮の反応を検討した。それぞれの標本から無作為に合計 50 カ所を選び, 網膜下腔に増殖して線維芽細胞様に重層した網膜色素上皮層の厚さを測定した (図 5, 図 6 矢印間の厚さ)。その結果 (表 1, 図 7), 重層した層の厚さに明らかに差が認められた。対照群の重層した層の厚さは平均 20.55 μm , 軽度障害群では

14.00 μm , 標準偏差 (SD) はそれぞれ 9.57 μm , 5.50 μm , 標準誤差 (SE) はそれぞれ 1.35 μm , 0.78 μm であった。分散分析にても危険率 0.01 以下で有意に, 軽度障害群の厚さが薄く, 網膜色素上皮の増殖, 化生能が低下していることが分かった。

IV 考 按

古くから, 種々の薬物投与により, 実験的に網膜色素上皮細胞の障害実験が行われ, sodium iodate^{9)~13)}, sodium acetate^{9)10)23)~25)}などが用いられ, また, オルニチン²⁶⁾による網膜色素上皮細胞の変性実験も報告されている。なかでもヨース酸ソーダは, Noell⁹⁾¹⁰⁾らによって形態的, 電気生理学的に網膜色素上皮に対するその影響と障害程度が検討されており, 選択的に網膜色素上皮細胞に障害を与えることが報告されている。その作用機序として Noell は²⁷⁾, 組織学的, 電気生理学的研究により, 視細胞の解糖作用の低下によるとしている。また, 水野²⁸⁾は blood retinal barrier 中の monoaminoxidase 及び, 硫酸抱合酵素の障害によって蓄積した catecholamine が酸化して adrenochrome catecholamine となり, 網膜外層を破壊して網膜色素変性症を生じるといふ catecholamine 代謝異常説を述べているが不明な点も多い。

しかしながら, ヨース酸ソーダは網膜色素上皮細胞を選択的に障害する薬物として多く実験に用いられ, ヨース酸ソーダを投与した際の網膜の接着に及ぼす影響²³⁾や障害された網膜色素上皮細胞の blood retinal barrier の機能状態^{17)~21)}, 網膜色素上皮細胞の網膜下液排出機能²⁹⁾などが報告されている。

このようにヨース酸ソーダは網膜色素上皮細胞の障害実験に多く用いられ, 検討されているが, そのときの色素上皮の貪食, 増殖, 化生機能を検討した報告は未だない。病的状態において網膜色素上皮細胞が疾患の発生, 進行にどの様に関わり合うかは, 病的網膜色素上皮がこれらの機能をどの程度保持しているかによるとと思われる。

我々は先ず比較的少量のヨース酸ソーダを投与し, その機能を観察した。ヨース酸ソーダの投与量, ポリ

スチレン小球の注入時期を検討した上で、ヨーン酸ソーダ静注後、ポリスチレン小球を網膜下腔に注入した。

Anstad¹⁸⁾らはラットにヨーン酸ソーダ20mg/kgを投与し、投与後6~7時間でvitreous fluorophotometryで硝子体中への漏出が亢進するが、horseradisch peroxidaseは網膜色素上皮の細胞外へは出ず、障害は明らかには認められなかったと述べている。しかし、Korteら²¹⁾は家兎にヨーン酸ソーダ25mg/kgを投与し、網膜色素上皮を障害したときの脈絡膜網細血管板の萎縮を観察しているが、その際静注24時間後より網膜色素上皮からの蛍光の漏出を認め、Ringvoldら¹⁷⁾も家兎にヨーン酸ソーダ静注投与し24時間後より網膜色素上皮細胞からの蛍光の漏出を認めている。そして、両者とも8日以降は機能的にbarrierが回復することを観察しており、形態学的には、ヨーン酸ソーダ投与24時間後には明らかな変化としてbasal infoldingの消失、ミトコンドリアの膨化、細胞内の空胞形成、小胞体の膨化や破壊、また網膜色素上皮の局所的な破壊がみられ、蛍光の漏出がなくなる8日目には形態学的に網膜色素上皮の再生所見がみられると報告している。

また、投与量が多いと3~4日後には大きいintercellular gap、多数のmacrophageが出現し、色素上皮の崩壊がみられ¹⁸⁾、さらに、回数に関しては羽生田²²⁾は30mg/kgを投与し、1回投与でも3回投与でも同程度に網膜色素上皮が破壊されたと報告している。

また、Negiら²⁸⁾は同じく家兎に40mg/kgのヨーン酸ソーダが静注し、投与2~5時間後に網膜色素上皮からの網膜下液の吸収が増大することを見ている。これは、ヨーン酸ソーダが、選択的に網膜色素上皮を障害し網膜色素上皮のmembrane barrierの性質が破壊されることによる。このようにヨーン酸ソーダによる網膜色素上皮細胞の障害は、投与後早期より起こると言われている。

我々は形態学的に網膜色素上皮細胞の変化を観察し、貪食及び、貪食後の網膜色素上皮の反応を見るためのポリスチレン小球注入の時期と投与量と投回数を検討し、網膜色素上皮が崩壊脱落しない程度に障害される投与量として10mg/kg 1回投与がよいとの成績を得た。この程度の少量でも投与24時間には網膜色素上皮の早期の反応として形態学的には細胞間隙の開大、basal infoldingの膨化が見られた。そこで我々はヨーン酸ソーダ投与24時間後にポリスチレン小球注入

処置を行い障害を受けている網膜色素上皮細胞の反応状態を観察した。

Rosenstock³⁰⁾はin vitroの実験で、網膜色素上皮細胞の貪食がiodo acetateによっても著明に阻害されることを観察しているが、我々は、in vivoに於けるヨーン酸ソーダ10mg/kgの比較的少量、1回投与によっても貪食開始時間が遅延しており貪食能は明らかに低下していることをみた。

Noell¹⁵⁾¹⁶⁾はヨーン酸ソーダ投与によってERGのc波の消失、または陰性化が見られたことから、ヨーン酸ソーダは網膜色素上皮細胞層を破壊し、イオン勾配の変化、或はイオンの拡散をおこすと考えている。つまり、色素上皮の基底膜側の障害がおり、イオン勾配が変化し、ERGのc波が消失する。このように基底膜側が障害されるのが最初であるとされているが、我々の実験では貪食というapical側の反応も早期に障害されていることがわかった。

さらに、貪食は異物の認識と取り込みの2つの機序が働いて行われる機能であるが、貪食開始は遅れたが最終的にポリスチレン小球が貪食されたことから、異物の認識はできるが、細胞の機能障害のため取り込みがおくれ、貪食開始時間の遅延として現われたものと考えられた。細胞基底膜側に発したイオン勾配の変化が解糖機能を低下させ、細胞内のミトコンドリアの障害を引き起こしそれが貪食に働くactinの働きを低下させたと推察される。

また、増殖の開始時間および化生の開始時間はヨーン酸ソーダを投与しなかった対照群と比較し、時間的遅延はなかった。このことは、増殖および化生を開始させる細胞内の機能は正常に働いていると考えられる。さらに、増殖・化生能を定量的に比較するため増殖・化生した細胞層の厚さを光学的に検討してみると、ヨーン酸ソーダ投与軽度障害群では明らかに増殖・化生した層の厚さが減少しており、増殖・化生能は保っているものの、その程度が対照群と比較し、有意に低下していることが分かった。

以上、ヨーン酸ソーダにより軽度に障害をうけた網膜色素上皮の機能をin vivoにおいて異物に対する貪食、増殖、化生能を指標として検討し、機能の発現時期と機能障害の内容及びその障害程度を明らかにできた。

このことは網膜色素上皮の障害の程度によって網膜色素上皮の働きが異なり、そのときの網膜色素上皮の持つ機能によって網膜疾患の現れ方も異なる可能性が

あることを示唆すると思われた。

なお、本報の要旨の一部は第93回日本眼科学会総会(1988, 3, 25, 京都)において緒方が口演した。

文 献

- 1) 緒方奈保子, 金井清和, 大熊 紘他: 網膜色素上皮細胞の貪食, 増殖反応. 眼紀 39: 31—40, 1988.
- 2) 緒方奈保子, 金井清和, 大熊 紘他: 網膜色素上皮細胞の反応様式. 1. 貪食—表面性状の異なる異物に対する反応. 日眼 92: 1406—1413, 1988.
- 3) 緒方奈保子, 金井清和, 大熊 紘他: 網膜色素上皮細胞の反応様式. 2. 遊走と有糸分裂像. 日眼 92: 1650—1656, 1988.
- 4) 緒方奈保子, 金井清和, 大熊 紘他: 網膜色素上皮細胞の反応様式. 3. 線維芽細胞様化生. 日眼 92: 2029—2037, 1988.
- 5) **Machemer R**: Experimental retinal detachment in the owl monkey. II. Histology of retina and pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 66: 396—410, 1968.
- 6) **Glaser BM, Campochiaro PA, Davis JL, et al**: Retinal pigment epithelial cells release an inhibitor of neovascularization. *Arch Ophthalmol* 103: 1870—1875, 1985.
- 7) **Mancini MA, Frank RN, Keirn RJ, et al**: Dose the retinal pigment epithelium polarize the choriocapillaris? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 336—345, 1986.
- 8) **Gartner S, Henkind P**: Pathology of retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 89: 1425—1432, 1982.
- 9) **Noell WK**: Experimentally induced toxic effects on structure and function of visual cells and pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 36: 103—115, 1953.
- 10) **Noell WK**: Metabolic injuries of the visual cell. *Am J Ophthalmol* 40: 60—70, 1955.
- 11) **Sorsby A, Newhouse JP, Lucas DR**: Experimental degeneration of the retina. I. Thiol reactors as inducing agents. *Brit J Ophthalmol* 41: 309—312, 1957.
- 12) 須山棟一: 実験的網膜変性症の電子顕微鏡的観察. 日眼 69: 440—460, 1965.
- 13) **Grignolo A, Orzalesi N, Calabria GA**: Studies on the fine structure and rhodopsin cycle of the rabbit retina in experimental degeneration induced by sodium iodate. *Exp Eye Res* 5: 86—97, 1966.
- 14) **Nilsson SEG, Knave B, Persson HE**: Changes in ultrastructure and function of the sheep pigment epithelium and retina induced by sodium iodate. II. early effects. *Acta Ophthalmol* 55: 1007—1026, 1977.
- 15) **Noell WK**: Azide-sensitive potential difference across the eye-bill. *Am J Physiol* 170: 217—238, 1952.
- 16) **Noell WK**: The origin of the electroretinogram. *Am J Ophthalmol* 38: 78—90, 1954.
- 17) **Ringvold A, Olsen E, Flage T**: Transient breakdown of the retinal pigment epithelium diffusion barrier after sodium iodate: A fluorescein angiographic and morphologic study in the rabbit. *Exp Eye Res* 33: 361—369, 1981.
- 18) **Anstadt B, Blair N, Rusin M, et al**: Alteration of the blood-retinal barrier by sodium iodate. Kinetic vitreous fluorophotometry and horseradish peroxidase tracer studies. *Exp Eye Res* 35: 653—662, 1982.
- 19) **Flage T, Ribvold A**: The retinal pigment epithelium diffusion barrier in the rabbit eye after sodium iodate injection. A light and electron microscopic study using horseradish peroxidase as a tracer. *Exp Eye Res* 34: 933—940, 1982.
- 20) **Flage T**: Changes in the juxtapapillary pigment epithelium following intravenous injection of sodium iodate. A light and electron microscopic study using horseradish peroxidase as a tracer. *Acta Ophthalmol* 61: 20—28, 1983.
- 21) **Korte GE, Reppucci V, Henkind P**: RPE destruction causes choriocapillary atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25: 1135—1145, 1984.
- 22) 羽生田俊, 沼賀哲郎, 岸 章治他: 実験的網膜色素上皮障害と硝子体蛍光. 日眼 89: 503—511, 1985.
- 23) **Ashburn FS, Pilkerton AR, Rao NA, et al**: The effects of iodate and iodoacetate on the retinal adhesion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 19: 1427—1432, 1980.
- 24) **Goldar SW, Basu PK, Ranadive NS**: Phagocytosis by retinal pigment epithelium: Evaluation of modulating agents with an organ culture model. *Can J Ophthalmol* 19: 33—35, 1984.
- 25) **Opas M, Turksen K, Kalnins VI**: Effects of iodoacetic acid on cytoskeleton and adhesiveness of the chick RPE cells in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 1068—1074, 1986.
- 26) **Kuwabara T, Ishikawa Y, Kaiser-Kupfer MI**: Experimental model of gyrate atrophy in animals. *Ophthalmol* 88: 331—334, 1981.
- 27) **Noell WK**: The visual cell: Electric and metabolic manifestations of its life processes. *Am J Ophthalmol* 48: 347—370, 1959.
- 28) 水野勝義: 網膜色素変性症の成因について. 日眼 63: 406—411, 1959.

- 29) **Negi A, Marmor MF**: The resorption of sub-retinal fluid after diffuse damage to the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24: 1475—1479, 1983.
- 30) **Rosenstock T, Basu R, Basu PK**, et al: Quantitative assay of phagocytosis by retinal pigment epithelium: An organ culture model. *Exp Eye Res* 30: 719—729, 1980.
-