

Monosodium-L-glutamate による幼若ラットの 小眼球形成に関する実験的研究 (図10, 表2)

川村 真理*・東 範行*・高坂 新一** (*慶應義塾大学医学部眼科学教室)
(**慶應義塾大学医学部生理学教室)

要 約

発達期のラットに monosodium-L-glutamate (MSG) を投与して眼球の発育への影響、および投与時期の違いによって眼球の発育および組織学的所見に差が生ずるか否かについて検討した。出生直後のラットに MSG の 5mg/g.b.w. 皮下注射をさまざまな時期に 5 回、2 回あるいは 1 回行った。それらについて経時的に身体、眼球計測を行い、また眼底検査、光学顕微鏡下の組織検査によって網膜、視神経の変化を検討した。その結果、5 回投与群および 2 回投与群の一部において小眼球が形成された。2 回投与群のなかでは特に生後 8 および 9 日に MSG を投与したもので小眼球形成が著明であった。網膜、視神経の所見では網膜内層の変性や視神経蒼白、陥凹が見られまた硝子体の液化も認められた。これらの変化はいずれも 5 回投与群と生後 8 および 9 日投与群で著明であった。したがって MSG 投与によって小眼球が形成され易い時期と、網膜、視神経の感受性の高い時期が一致しており、小眼球の形成と網膜、視神経の変化が密接に関連している事が示唆された。(日眼会誌 93:553-561, 1989)

キーワード: Monosodium-L-glutamate, ラット, 小眼球, 網膜変性

Experimental Studies on Microphthalmos Formation in Neonatal Rats Treated with Monosodium-L-glutamate

Mari Kawamura*, Noriyuki Azuma* and Shinichi Kohsaka**

Department of Ophthalmology and Department of Physiology**, Keio University School of Medicine*

Abstract

Changes in the eyeball size were investigated in rats treated with monosodium glutamate (MSG) during the neonatal period. Correlations among ocular size and degenerative changes of the retina and optic nerve were also studied ophthalmoscopically and histologically. Rats received MSG 5 times, 2 times or once. In rats which received MSG 5 times, the administration was made at 1, 3, 5, 7 and 9 days after birth. In rats, which received MSG 2 times, the administration was made on 2 subsequent days (1 and 2, 3 and 4, 5 and 6, 7 and 8, 9 and 10, 12 and 13 or 15 and 16 postnatal days). In the group of rats, which received MSG once, the administration was made on each from the 1st to the 15th postnatal day. Microphthalmos formation was clearly observed only in rats with 5 times and 2 times (9 and 10 days) injection of MSG. In these rats, narrowing of retinal vessels, paleness and excavation of optic disks were observed ophthalmoscopically. Total liquefaction of the vitreous body were seen in the same groups. Histological examinations also revealed degeneration of the inner layers of the

別刷請求先: 160 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学医学部眼科学教室 川村 真理
(平成元年 2 月 3 日受付, 平成元年 4 月 4 日改訂受理)

Reprint requests to: Mari Kawamura, M.D. Dept. of Ophthalmol., School of Med., Keio Univ.
35 Shinano-Machi, Shinjuku-ku, Tokyo, 160, Japan

(Received February 3, 1989 and accepted in revised form April 4, 1989)

retina. These findings indicated that the administration of MSG at critical stages during postnatal development induces disturbances of eyeball growth. It was also suggested that the growth of the eyeball is closely associated with the postnatal development of the retina. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93: 553-561, 1989)

Key words: Monosodium-L-glutamate, Rat, Microphthalmos, Degeneration of the retina

I 緒 言

Monosodium-L-glutamate (MSG) を発達期の動物に投与することにより、神経節細胞層を主体とする網膜内層に変性が生ずることが1957年に Lucas & Newhouse¹⁾によって見出され、以後これまでにさまざまな動物に関して多くの研究がなされている。一方、ヒトにおいては網膜神経節細胞や神経線維の発達障害によって起こると考えられているいくつかの眼先天異常がある²⁾が、それらはまた小眼球等眼球全体の異常をも高率に伴うことが知られている。その小眼球的発生機序についてはいまだに明らかにはされていないが、発達期に広範な網膜の障害が起こると他の眼組織にも変化が生じ、ひいては眼球全体の発達にも影響がおよぶことが考えられる。

これまでの MSG 投与動物の研究では、網膜以外の眼組織の変化や眼球の成長に対する影響についてはほとんど検討されていなかったが、我々は先にラットに MSG を投与することにより乳頭部陥凹や硝子体血管遺残等、網膜以外の眼組織にも変化が生ずる事を報告した³⁾。そこで今回は発達期のラットに MSG の投与を行い、眼球の成長に影響があるか否かについて検討を行った。さらにさまざまな時期に MSG の投与を行って、その投与時期の違いによっても眼球の成長あるいは組織学的所見に差が生ずるか否かについて併せて検討を行ったので報告する。

II 材料及び方法

1. 材料

出生直後の Wistar 系白色ラット(雄性のみ)を使用した。

2. 方法

MSG の投与量および投与回数にはさまざまな方法が用いられている^{4)~7)}が、今回はまず5回投与方法^{8)~10)}に従い、それぞれに MSG の皮下注射を施行した。

5回投与群：生後0, 2, 4, 6, 8日の各日に MSG の 5mg/g.b.w 皮下注射を合計5回施行した。(各日数

は出生当日を0日として数えた。)

次に MSG に対する各眼組織の感受性の高い時期を知る目的で以下の2群の短期間投与も行った。

1回投与群：出生当日から生後15日の各ラットに MSG の 5mg/g.b.w 皮下注射を1回のみ施行した。

2回投与群：生後0および1日、あるいは2および3日、4および5日、6および7日、8および9日、11および12日、14および15日の各日に MSG の 5mg/g.b.w 皮下注射を計2回施行した。

コントロール群：上記の各群と同時期に、生理的食塩水の 5mg/g.b.w 皮下注射を施行した。

各群のラットは生後のそれぞれの時期に頭尾長および体重を測定し、眼球摘出後に実体顕微鏡下にノギスで角膜横径と眼球横径および前後径を測定した。眼球湿重量は化学天秤を用いて測定し、その後に水晶体を摘出して同様に化学天秤にて水晶体湿重量を測定した。各測定は3回ずつ施行し、その平均値をもってその値とした。また、この際に硝子体の性状も実体顕微鏡下に観察した。さらに生後30日、60日、90日、180日に検眼鏡を用いて眼底検査を施行した後に眼球を摘出し、2%パラホルムアルデヒドに2日間固定後パラフィンに包埋した。これらの3 μ 切片を作成し HE 染色を行い、光学顕微鏡下に網膜と視神経の変化を観察して各群の間で比較検討を行った。

III 結 果

1. 眼球および身体各計測値所見

5回投与群では全個体で角膜横径、眼球横径および前後径、眼球湿重量、水晶体湿重量に変化が見られ、小眼球が形成されていた。その測定値はt検定による統計でも有意 ($p < 0.05$) であった(図1)。また視交叉を含む視神経も狭細であった(図2)が、その他頭尾長や体重には有意差は認められなかった。

1回投与群では個体差が大きく、投与時期による眼球や身体各計測値には一定の傾向は認められなかった。

2回投与群では各計測値に変化が見られ、さらにそ

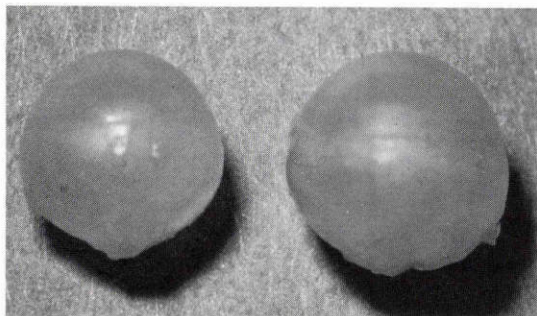


図1 眼球の肉眼的所見 左；MSG 5回投与ラット（生後180日），右；コントロールラット（生後180日）。MSGを投与したラットの眼球は右側のコントロールと比較すると明らかに小眼球となっている。

の所見は投与時期の違いにより明確な差を呈していた。すなわち初期の生後0および1日，2および3日あるいは後期の生後11および12日，14および15日ではコントロール群と比較してもほとんど差は認められなかったが，生後4および5日，6および7日，8および9日投与群では小眼球が形成されていた。特に生後8および9日投与群では変化が著明で5回投与群とほぼ同程度であり，統計的にも有意（ $p < 0.05$ ）であった（表1）。一方，眼球以外では頭尾長および体重には有意差は認められなかった。

これらの各眼球の計測値所見の経時的な変化は図3から図5に示した（図3，4，5）。変化の著明であった生後8および9日の2回投与群とコントロール群とを比較したが，角膜横径の変化が最も早期より認められ，生後約30日以降はコントロールと群と比べて有意に減少していた。また眼球横径および前後径は生後80日以降，眼球湿重量および水晶体湿重量は生後90日以降で有意（ $p < 0.05$ ）に減少した。

2. 硝子体の所見

5回投与ラットでは実体顕微鏡下の観察で硝子体に著明な液化が見られ，どの個体にも有形硝子体はほとんど認められなかった。

1回投与ラットでは著明な液化が見られた個体は無く，一部の個体で部分的な液化が認められた。

2回投与群では生後8および9日投与群で特に液化が著明であり，実体顕微鏡下に有形硝子体を認める個体は無く，5回投与群と同様の所見であった。またその他の投与群では一部の個体に部分的な液化が見られた。

生後8および9日投与群における硝子体液化の経時的な所見を表2に示す。液化は特に生後40日以降に著明であった（表2）。

3. 検眼鏡的所見

5回投与群では全個体で網膜動静脈の狭細が見られ



図2 視神経の肉眼的所見 左；MSG 5回投与ラット（生後180日），右；コントロールラット（生後180日）。左側のMSGを投与したラットの視神経は，視交叉部にいたるまで右側のコントロールより狭細となっている。

表1 ラットの身体および眼球計測値

眼球・身体 計測値 各投与群	角膜横径 (mm)	眼球横径 (mm)	眼球前後径 (mm)	眼球重量 (mg)	水晶体重量 (mg)	体 重 (g)	頭尾長 (cm)
MSG5回投与 n=16匹	5.2 ±0.1	5.9 ±0.2	5.8 ±0.2	132.7 ±13.3	31.0 ±8.2	579.5 ±17.4	24.1 ±2.1
MSG2回投与 (生後0日, 1日) n=12匹	5.9 ±0.1	6.5 ±0.1	6.3 ±0.1	148.8 ± 8.7	43.3 ±3.2	554.3 ±22.2	24.9 ±1.4
MSG2回投与 (生後2日, 3日) n=12匹	5.8 ±0.1	6.4 ±0.3	6.4 ±0.2	148.1 ± 7.5	42.6 ±4.7	543.5 ±16.5	24.5 ±1.6
MSG2回投与 (生後4日, 5日) n=12匹	5.7 ±0.1	6.4 ±0.2	6.4 ±0.2	146.9 ± 7.8	41.8 ±3.8	550.3 ±19.1	24.0 ±1.7
MSG2回投与 (生後6日, 7日) n=12匹	5.5 ±0.3	6.3 ±0.2	6.3 ±0.2	140.0 ± 8.2	37.0 ±4.5	566.3 ±20.5	24.2 ±2.2
MSG2回投与 (生後8日, 9日) n=18匹	5.3 ±0.2	6.3 ±0.1	6.2 ±0.2	133.1 ±10.7	32.8 ±6.0	585.5 ±19.7	24.0 ±1.8
MSG2回投与 (生後11日, 12日) n=12匹	6.0 ±0.1	6.5 ±0.2	6.3 ±0.1	149.1 ± 6.3	45.2 ±4.7	569.8 ±13.4	25.3 ±2.0
MSG2回投与 (生後14日, 15日) n=12匹	6.0 ±0.1	6.5 ±0.2	6.4 ±0.2	148.3 ± 7.0	44.9 ±4.3	576.6 ±18.5	25.7 ±1.7
コントロール n=18匹	6.1 ±0.2	6.6 ±0.1	6.5 ±0.1	152.3 ± 8.1	46.4 ±6.0	560.2 ±11.7	25.6 ±1.2

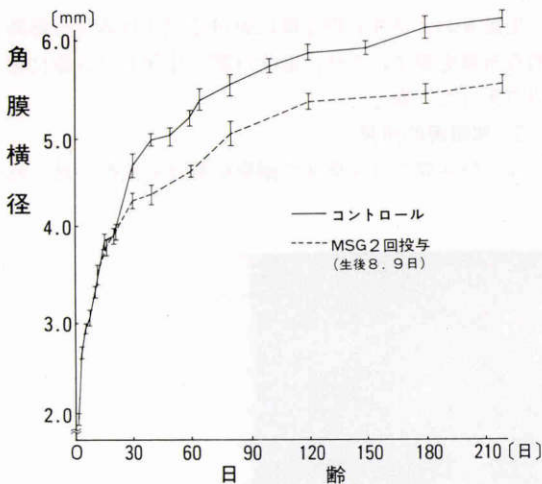


図3 角膜横径の変化。MSG投与ラットでは生後30日以降にコントロールと比較して有意(p<0.05)に角膜横径が小さくなっている。(図3~5では2回投与群のうち生後8および9日投与の1群のみの値を示した。)

た。また視神経乳頭の色調は正常と比較して蒼白であり、乳頭部はやや小さく、陥凹も見られた(図6a)。

1回投与群では検眼鏡所見では個体差が大きかったが、生後6日より10日までに投与を行ったラットの一部分に網膜血管の狭細、視神経の蒼白や陥凹が見られた。

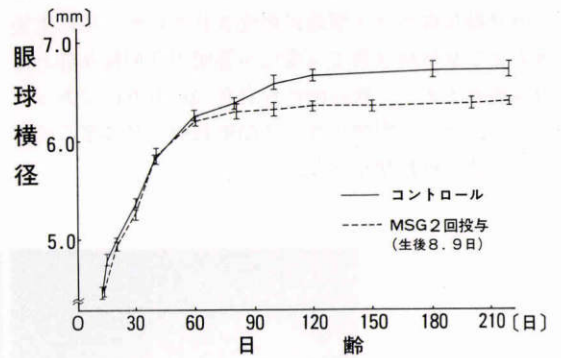


図4 眼球横径の変化。MSG投与ラットでは生後80日以降にコントロールラットと比較して有意(p<0.05)に眼球横径が小さくなっている。

生後5日以前および11日以降の投与群では検眼鏡的には著明な変化は認められなかった。

2回投与群では初期の生後0および1日、2および3日、後期の11日および12日、14および15日投与群にはほとんど変化は見られなかった(図7a, 9a)。一方、生後4および5日投与群の一部、6および7日投与群、8および9日投与群の全てに網膜動静脈の狭細が認められ、また乳頭部の蒼白および陥凹も見られた(図8a)。これらの変化はいずれも眼球計測値の結果と同様に生後8および9日投与群に最も著明であり、5回投与群とほぼ同程度であった。

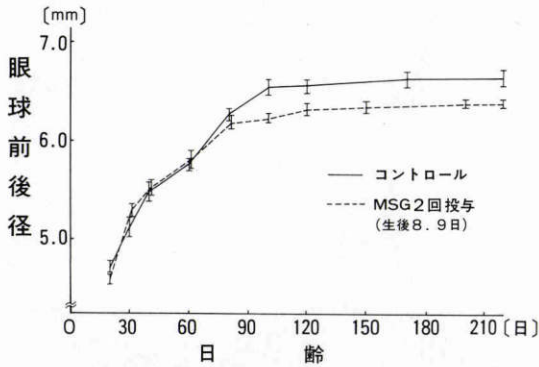


図5 眼球前後径。MSG投与ラットでは生後80日以降にコントロールラットと比較して有意 ($p < 0.05$) に眼球前後径も小さくなっている。

表2 MSG 2回投与ラット(生後8および9日)の硝子体液化所見

硝子体液化	日齢				
	生後 10日	20日	30日	40日	50日
液化出現眼数 ()内は全液化	0(0)	0(0)	6(4)	7(7)	8(8)
液化出現率 (%)	0	0	75	88	100

(各日齢n=8眼)

いずれの群でも網膜血管の狭細の経時的な変化は、生後30日より生後80日以降により著明であった。視神経乳頭の所見は生後30日にはすでに認められたが、その後の経時的な変化はほとんど見られなかった。さらに5回投与群の一部の個体では生後60日以降でも硝子体血管は退縮せずに遺残しており、また水晶体後極部に白内障も認められた。

4. 光学顕微鏡所見

5回投与群では全個体で網膜内層の変性とそれに伴う網膜の菲薄が著明であった。網膜は神経線維層および神経節細胞層に特に細胞の脱落が見られた(図6b)。内顆粒層にも一部脱落がおよんでいたが外顆粒層や視細胞層にはほとんど変性は見られなかった。狭細な視神経には正常の神経線維はごくわずかしか見られず、大部分がグリアと思われる細胞で構成されていた(図6c)。また網膜の血管は神経線維層近傍にある表層の毛細血管は残存していたが、外網状層にある深層毛細血管は周辺部ではその存在は明瞭ではなかった。

1回投与群では個体差が大きかったが生後6日から10日投与群の一部に網膜内層および視神経の変性を軽

度に認めた。

2回投与群では初期の生後0および1日、2および3日、後期の11および12日、14および15日投与群には網膜、視神経にはほとんど変化は見られなかった(図7b, c, 9b, c)。生後4および5日、6および7日、8および9日投与群では神経線維層、神経節細胞層に細胞の脱落が著しく(図8b)、内顆粒層にも一部脱落は及んでいた。また、これらの群では、視神経は大部分はグリアと思われる細胞で構成されており(図8c)、周辺部網膜では深層の毛細血管ははっきりとはしなかった。

これらの所見も計測値所見、検眼鏡所見と同様に生後8および9日の投与群で最も著明であり5回投与群とほぼ同程度であった。

実体顕微鏡下で液化の著明だった5回投与群や2回投与群の一部の個体でも、光学顕微鏡的には硝子体線維が認められた。またいずれの群においても毛様体、角膜、強膜には光学顕微鏡下で変化は見られなかったが、5回投与群と2回投与群の一部に硝子体血管の遺残と、後極部の水晶体皮質細胞にモルガニ小球が認められた。

IV 考 按

MSGを発達期の動物に投与すると、脳内においては視床下部の弓状核や腹側核等に変性が生ずることが報告¹¹⁾¹²⁾されている。眼組織では幼若マウスやラットにおいて網膜内層、特に神経節細胞層と神経線維層に選択的な変性が生じ、また同様の変化は軽度ながら成獣にも認められることが研究されている^{14)~7)}。

一方、ヒトにおいては網膜内層の変化が主体である先天異常の一種に網膜、視神経の無形成、低形成症がある²⁾¹³⁾。これらの網膜の組織所見は神経節細胞層と神経線維層の脱落であり、MSG投与によって生じる発達期の動物の網膜組織所見と極めて良く類似している。このことよりMSG投与動物はこれらの先天異常の発生機序や病態を解明する上で有用な材料になるものと思われる³⁾。さらに、これらの先天異常においては、高率に小眼球が生ずる事も知られている¹³⁾¹⁴⁾。この小眼球の発生機序は明らかにはされていないが、これらと類似する眼底および組織所見を有するMSG投与動物においても同様に小眼球が形成される可能性があるものと思われる。しかしながらこの点についてこれまでの研究では、マウスやラットで眼球および水晶体は小さくなることを示唆する記述はわずかにあるものの⁴⁾⁶⁾詳細には検討されていない。そこで今回は発達期

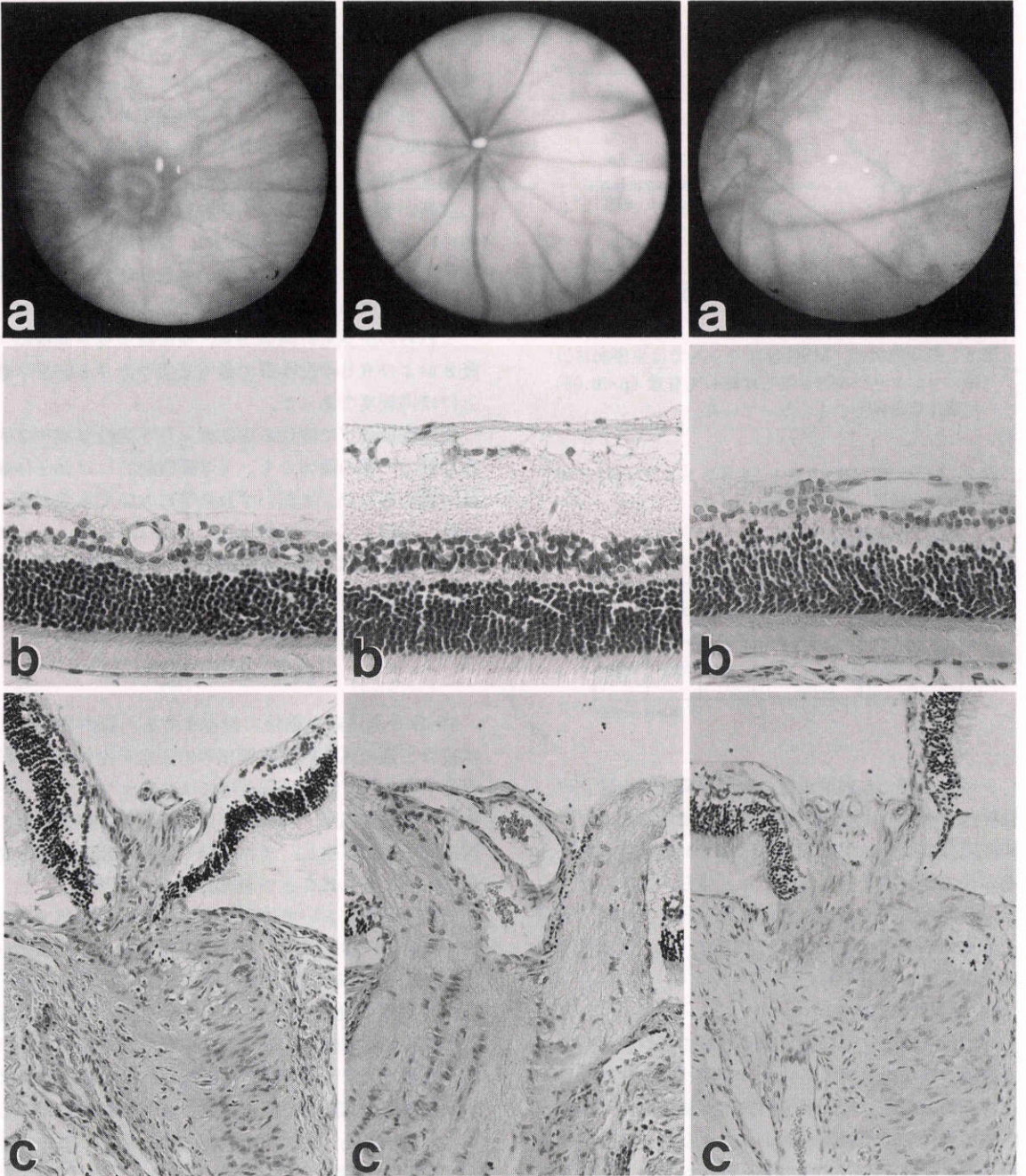


図6 MSG 5回投与

図7 MSG 2回投与
(生後0および1日)

図8 MSG 2回投与
(生後8および9日)

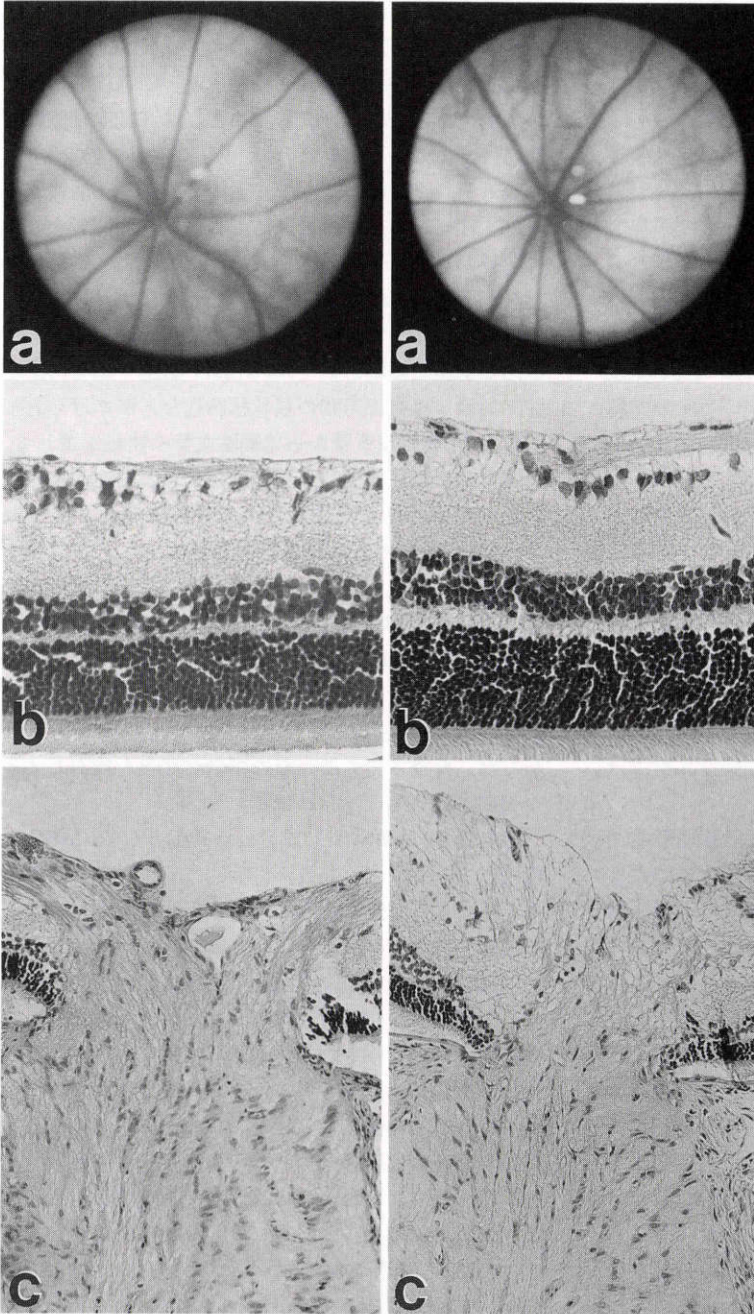


図9 MSG 2回投与
(生後14および15日)

図10 コントロール

図6～図10

a. 眼底所見. MSGの5回投与群と生後8および9日の2回投与群で網膜動静脈の狭細, 視神経の蒼白および陥凹が著明である.

b. 網膜の組織所見. MSGの5回投与群と生後8および9日の2回投与群で, 神経節細胞層, 神経線維層および内顆粒層の一部の変性が著明である (HE染色, ×66).

c. 視神経の組織所見. MSGの5回投与群と生後8および9日の2回投与群では正常の神経線維はほとんど見られず, グリア細胞に置換されている (HE染色, ×50).

のラットにMSGを投与し、眼球の発育に与える影響を検討した。

その結果、発達期のラットにおいてはMSG投与によって小眼球が形成されることが判明した。この小眼球の形成は5回投与群で認められた。また2回投与群の一部でも小眼球の形成が認められ、特に生後8および9日投与群では著明であり5回投与群とほぼ同程度であった。これは小眼球形成については生後8日および9日が最も感受性が高いことを示唆する所見と思われる。

一方、MSG投与による網膜の変性についても、発達期のいかなる時期に最も変化を受けやすいか等の詳細はいまだ充分には解明されておらず、わずかにラットにおいて生後10日頃（出生当日を1日として）に網膜内層の変性が最も生じ易いという報告⁵⁾があるのみである。このことから今回は短期間投与も行ない網膜所見に差が生ずるか否かを検討した。MSG投与による網膜の変化は検眼鏡的には網膜動静脈の狭細や視神経乳頭部の蒼白、陥凹が、組織学的には網膜神経節細胞層や神経線維層、そして一部の内顆粒層の変性が主であったが、この所見も5回投与群に著明であり、また生後8および9日の投与群でも著しく5回投与群とほぼ同程度の変化であった。

これらの所見より、MSG投与による小眼球形成あるいは網膜、視神経の変化が最も著明に生ずる時期はいずれも生後8、9日であり、両方の感受性の高い時期は一致していることが判明した。このことは両者に関連性のあることを強く示唆する所見と考えられる。

今回、MSGラットにおいて小眼球が高率に見られたことは、ヒトにおける網膜、視神経の低形成で高率に小眼球が生ずることと良く類似しており、発達期の眼球の成長に網膜あるいは視神経が何らかの役割を果たしていることが考えられる。発達期には網膜も硝子体の産生に預かっているという所見が近年得られている¹⁵⁾¹⁶⁾。今回は光学顕微鏡的には明らかな差は見られなかったものの、実体顕微鏡下では著明な液化が網膜の変性が著明だった5回投与群と生後8および9日の2回投与群に認められた。ラット等の齧歯類では正常では加齢によっても硝子体の液化は出現しないと言われており¹⁷⁾、このことから硝子体にも著しい変化がおよんでいることが伺われる。眼球の成長には硝子体も重要な役割を果たすものと考えられ、網膜の変性に伴って硝子体の変性あるいは形成不全が生じれば、それによって小眼球も形成されるものと思われる。

さらに網膜が破壊されることが小眼球の形成と関係があるとすれば、どの細胞に由来するのかも問題である。組織所見からは神経節細胞層と神経線維層の変性が著明であったが、神経線維の変化は神経節細胞の変性に伴うものとも考えられる。正常のラットの発達は、生後8日、9日はちょうど神経節細胞層が一層になる時期に相当する。この神経節細胞と眼球の発育との間に関連があることも考えられるが、これまで神経節細胞が硝子体産生に関与しているという所見は得られていない。現在までに硝子体産生に関与している可能性のある網膜の細胞としては、Müller細胞や血管内皮細胞、あるいは血管周囲の星状膠細胞などがあげられている¹⁵⁾¹⁶⁾。検眼鏡所見からは網膜血管の狭細が著しく、組織学的に周辺部網膜深層の毛細血管の存在が不明瞭になっているなど網膜血管にも著明な変化が見られた。MSG投与ラットにおける血管のインク注入標本の研究では網膜血管の発達遅延がまず生じ、その部位に一致して網膜の変化が出現したとする報告もある¹⁸⁾。今回は特に周辺部の深層毛細血管については早期より閉塞している可能性が示唆されたが、光学顕微鏡下では明らかな血管内皮細胞の変化は認められなかった。今後さらにこれらの細胞の変化を検討して行く必要があるものと思われる。

その他に、小眼球が形成された原因として、MSGの毒性によって眼球の成長が直接的に阻害されたことも考えられる。しかしながら、より未熟な時期に投与した動物においては眼球の大きさにほとんど変化が生じていないことや、角膜や強膜、毛様体等には光学顕微鏡下でも明らかな異常は見られないことなどから、この可能性は少ないものと思われる。

また水晶体の重量も軽くなり、一部では白内障も出現するなど水晶体にも変化が見られたが、それが眼球全体の発育にも影響を与えた可能性も考えられる。発達期のニワトリにおいては網膜を一部除去することにより、その後の水晶体線維形成が障害されるという報告¹⁹⁾もある。網膜の障害に伴って二次的に、あるいはMSGの直接的な障害によって水晶体形成不全が生じ、ひいては眼球全体に影響を与えた可能性は否定できない。

今回の研究からは、MSG投与によって小眼球が形成され、かつその時期については網膜変性との間に強い相関があることが判明した。小眼球の原因として広範な網膜の障害が影響したことが考えられるが、その他に硝子体の変化や小水晶体の関与の可能性も示唆さ

れた。今後これらの組織との関係をさらに明確にしてゆく必要があるが、MSGによる小眼球の形成は、網膜あるいは硝子体、水晶体を中心とする眼組織の先天異常に伴う小眼球の発生過程ないしは発達期の眼球の成長を理解する上で一つの知見となるものと考え。

(稿を終えるにあたり、御校閲をいただきました植村恭夫教授に深謝いたします。)

文 献

- 1) **Lucas DR, Newhouse JP**: The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. *Arch Ophthalmol* 58: 193-201, 1957.
- 2) **Yanoff M, Rorke LB, Allman MI**: Bilateral optic system aplasia with relatively normal eyes. *Arch Ophthalmol* 96: 97-101, 1978.
- 3) 東 範行, 川村真理, 高坂新一: Monosodium-L-glutamateによる幼若ラットの網膜・視神経の変性に関する形態学および免疫組織学的研究. *日眼* 93: 47-54, 1989.
- 4) **Cohen AI**: Electron microscopic study of the modification by monosodium glutamate of the retinas of normal and "Rodless" mice. *Am J Anat* 120: 319-356, 1967.
- 5) **Olney JW**: Glutamate-induced retinal degeneration in neonatal mice. Electron microscopy of the acutely evolving lesion. *J Neuropath Exp Neurol* 18: 455-474, 1969.
- 6) **Hasson HA**: Scanning electron microscopic studies on the long term effects of sodium glutamate on the rat retina. *Virchows Arch Abt B Zellpath* 4: 357-367, 1970.
- 7) **Hasson HA**: Ultrastructural studies on the long term effects of sodium glutamate on the rat retina. *Virchows Arch Abs B Zellpath* 6: 1-11, 1970.
- 8) **Olney JW**: Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science* 164: 719-721, 1969.
- 9) **Nemeroff CB, Konkol RJ, Bisette G, et al**: Analysis of the disruption in hypothalamic-pituitary regulation in rats treated neonatally with monosodium L-glutamate (MSG): Evidence for the involvement of tuberoinfundibular cholinergic and dopaminergic systems in neuroendocrine regulation. *Endocrinology* 101: 613-622, 1977.
- 10) **Bloch B, Ling N, Benoit R, et al**: Specific depletion of immunoreactive growth hormone-releasing factor by monosodium glutamate in rats median eminence. *Nature* 307: 272-273, 1984.
- 11) **Murakami U, Inoue M**: Brain lesions in the mouse fetus caused by maternal administration of monosodium glutamate. *Cong Anom* 11: 171-177, 1971.
- 12) **Inoue H, Kohsaka S, Ohtani M, et al**: The effect of arcuate nucleus transplantation on the development of the anterior pituitary in monosodium glutamate-treated rats. *Neurosci Res* 3: 555-567, 1986.
- 13) **Brown GC, Tasman WS**: Congenital Anomalies of the Optic Disc, New York, Grune & Stratton, 195-215, 1983.
- 14) 田中悦子, 田中靖彦: 片眼性視神経無形成の1症例について. *臨眼* 39: 1207-1211, 1985.
- 15) **Newsome DA, Linsenmayer TF, Trelstad RL**: Evidence for a dual origin from the neural retina and hyalocytes. *J Cell Biol* 71: 59-67, 1976.
- 16) 東 範行: ヒト硝子体の発生に関する組織化学的および電子顕微鏡的研究. *慶應医学* 64: 283-302, 1987.
- 17) **Balazs EA, Denlinger JL**: The Vitreous, The Eye 1A, Orlando, Academic Press, 533-589, 1984.
- 18) **Bellhorn RW, Lipman DA, Confino J, et al**: Effect of monosodium glutamate on retinal vessel development and permeability in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 21: 237-247, 1981.
- 19) **Coulombre, A.J, Coulombre, J.L.**: Growth of the lens fiber mass. (Abstracts) *Anat Rec* 154: 335, 1966.

(第92回日眼総会原著)