

# 実験的オルニチン網膜症

## 第1報：注入早期の変化

竹内 正光, 板垣 隆, 高橋 寛二, 宇山 昌延

関西医科大学眼科学教室

### 要 約

微量のオルニチンをサル眼の硝子体内に注入し、実験的に網膜変性症を作成することが出来た。本報では注入直後から7日までの早期の変化を報告した。オルニチン注入後、臨床的には注入後3日より網膜色素上皮の障害がみられ、7日には、赤道部全周にわたり境界鮮明な色素上皮の変性がみられた。黄斑部網膜には、臨床的には異常をみなかった。

組織学的には、注入後24時間から赤道部の網膜色素上皮は強い変性を生じ、7日に細胞は融解壊死になり、崩壊した。網膜色素上皮にみられた注入早期の変化は、2次ライソゾームの増加、basal infoldingの消失、滑面小胞体の崩壊、微絨毛の短縮、ミトコンドリアの膨化などであった。これらの変化は赤道部では強く、黄斑部では軽度であった。視細胞外節、内節を含め、神経網膜には異常をみなかった。注入したオルニチン液と同浸透圧の高張3.5%食塩水を同量硝子体内注入すると、微絨毛とミトコンドリアに変化がみられたが、オルニチンでみたような高度の変化はみられなかった。このような網膜色素上皮細胞の強い障害はオルニチンに特異的な変化と考えられ、微量のオルニチンは赤道部を中心に網膜色素上皮を選択的に障害することが示された。この方法は網膜色素上皮の選択的な障害実験になりうる。(日眼会誌 94:1012-1023, 1990)

キーワード：オルニチン(1-ornithine hydrochloride)、網膜色素上皮細胞、網膜変性症、網膜色素上皮変性、硝子体内注入

## Retinal Degeneration after Intravitreal Injection of Ornithine

### 1. Early Change after Administration

Masamitsu Takeuchi, Takashi Itagaki, Kanji Takahashi and Masanobu Uyama

*Department of Ophthalmology, Kansai Medical University*

#### Abstract

Retinal damage 1 to 7 days after intravitreal injection of 1-ornithine hydrochloride solution into monkey eyes was investigated. Clinically the retinal pigment epithelium (RPE) showed edema, and hyperfluorescence on fluoroangiograms, predominantly in the equatorial region at 3 to 7 days. No retinal changes were seen at the posterior pole. Histopathologically, RPE in the equatorial region showed severe damage 24 hours after injection, becoming liquefactively necrotic and degenerated at 3 to 7 days. Early changes in RPE consisted of an increase in the number of secondary lysosomes, disappearance of basal infolding, destruction of most of the smooth endoplasmic reticulum, shortening of microvilli, and marked swelling of mitochondria. These RPE changes were seen slightly in the posterior pole. There were slight changes in the inner retina including photoreceptors. In eyes

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 竹内 正光  
(平成元年11月30日受付、平成2年3月10日改訂受理)

Reprint requests to: Masamitsu Takeuchi, M.D. Department of Ophthalmology, Kansai Medical University  
1 Fumizono-cho, Moriguchi 570, Japan

(Received November 30, 1989 and accepted in revised form March 10, 1990)

injected intravitreally by hi-osmosis of 3.5% NaCl solution, with equivalent osmolarity to ornithine solution, mild changes of microvilli and mitochondria were seen, but not necrotic changes. Our experiment showed that intravitreal injection of a small amount of l-ornithine hydrochloride induced severe RPE damage. Selective toxicity of ornithine to RPE appeared mainly in the equatorial region. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94: 1012—1023, 1990)

**Key words:** L-ornithine hydrochloride, Retinal pigment epithelium (RPE), Retinal degeneration, RPE degeneration, Intravitreal injection

## I 緒 言

網膜変性症の多くはその原因が不明であり、疾患によって発病の原発病巣は、視細胞か、網膜色素上皮か、脈絡膜毛細血管か明確でないことがある。例えば、脳回転状脈絡網膜萎縮症 (Gyrate atrophy of the choroid and retina) 及び chroïderemia (全脈絡膜萎縮症) では病理組織学的に網膜色素上皮の萎縮消失、及び脈絡膜毛細血管板の萎縮消失が知られて<sup>1)~4)</sup>、この2疾患は脈絡膜毛細血管板の萎縮が原発病巣ではないかと考えられていた。また網膜色素変性症の進行例では視細胞とともに網膜色素上皮の萎縮消失をみる。

脳回転状脈絡網膜萎縮症は特異な眼底所見を示す遺伝性疾患で、オルニチン・アミノ基転移酵素の欠損あるいは活性低下が原因で、高オルニチン血症を伴うことがわかっている<sup>5)~8)</sup>。本症は、網膜色素上皮に原発性の障害があるとされており<sup>6)</sup>、また治療により高オルニチン血症が改善すると、視機能の改善が得られたとする報告<sup>9)10)</sup>もあり、オルニチンと網膜変性(網膜色素上皮変性)の間には密接な関係があると考えられる。

Kuwabara<sup>11)</sup>らは、オルニチンを硝子体内に注入すると網膜色素上皮が選択的に障害されることを示した。我々は、Kuwabaraらが用いた量よりも微量のオルニチンを硝子体内に注入することにより、網膜色素上皮の選択的な障害を主体とする網膜変性症を作成することができた<sup>12)</sup>。本報では投与直後から7日までの早期の網膜色素上皮の変化を示すとともに、高張食塩溶解液を注入する対照実験を行なったので、併せてその臨床経過と組織学的所見を報告する。

## II 実験方法及び材料

実験動物として、1.5~2.0kgのカニクイサルの7頭14眼を使用した。塩酸ケタミン(ケタラール®)50mg/kgの筋注により全身麻酔下にて、散瞳して検眼鏡で眼底に異常がないことを確認した。l-ornithine hydroch-

lorideの0.5M溶液(1M-NaOHを用いてpH7.2に調整、浸透圧1,025mOsm)(以下オルニチンと略す)を0.03ml、毛様体扁平部より、ハミルトン・マイクロシリッジと27G注射針を用いて硝子体内中央部に注入した(10眼)。

対照としてオルニチンと同浸透圧(1,025mOsm)に調整した3.5%食塩水0.03mlを硝子体内に注入した(4眼)。

注入直後より7日まで眼底検査、蛍光眼底造影を行なって眼底所見の経過を観察した。オルニチン又は食塩水注入後1, 3, 7日に眼球を摘出し、直ちに4%グルタルアルデヒド燐酸緩衝液にて約10分間固定後、同液中で眼球を角膜輪部にて前後に2分し、後方の眼杯のみを更に同液にて12時間固定した。その後、実体顕微鏡下で蛍光写真と眼底を対比しながら、網膜の病巣部を細切した。その後、0.1M燐酸緩衝液(pH7.4)にて24時間洗浄した。後固定は1%四酸化オスミウム燐酸緩衝液にて1時間行い、エタノール系列で脱水し、プロピレンオキサイドをへて、エポキシ樹脂に包埋した。包埋材料から、LKB ultratome Vにて1 $\mu$ mの切片を作成し、トルイジンブルー染色にて光学顕微鏡で観察した。また、超薄切片作成後酢酸ウラニールとクエン酸鉛の2重染色にて、日立HU-12型電子顕微鏡で観察した。

## III 結 果

### 1. 臨床経過

オルニチン注入後、24時間までは検眼鏡的に異常をみなかった。蛍光眼底造影により、耳側赤道部から周辺部にかけて軽度の顆粒状の過蛍光をみた(図1)。3日後より検眼鏡的には、耳側赤道部から周辺部にかけて境界明瞭な灰白色の浮腫をみた。蛍光眼底造影ではこの部に一致して顆粒状からびまん性の過蛍光がみられた。耳側赤道部は、顆粒状の過蛍光を示し、過蛍光は周辺部にいくに従って増強した(図2)。注入後5日

後には赤道部ほぼ全周に境界明瞭な灰白色浮腫がみられ、蛍光造影では、検眼鏡所見に一致して赤道部全周にわたりびまん性の過蛍光をみた(図3)。7日後には赤道部の灰白色浮腫は更に明瞭となった。蛍光造影では、赤道部から周辺網膜は著しいびまん性の過蛍光を示し、その程度は更に増強した(図4)。これらの期間黄斑部には殆ど異常がみられなかった。

3.5%食塩水の注入眼では、検眼鏡的及び蛍光眼底造影でもなんら異常所見をみなかった。

## 2. 組織所見

### 1) オルニチン注入眼

#### 1. 24時間後

最も変化の強かったのは赤道部で、光顕では網膜色素上皮の胞体がやや均質無構造な所見を示したが、感覚網膜や脈絡膜には異常をみなかった。

電顕でみると、赤道部の網膜色素上皮は、細胞が扁平になり形が不規則で、微絨毛は短縮し、basal infoldingは著しく不明瞭となり、大きな様々な電子密度を有するかなり大型の二次ライソゾームが多数あらわれ、メラニン顆粒は胞体内に落込み、滑面小胞体は崩壊し、胞体内は微細顆粒状にみえた。しかし、ミトコンドリアには殆ど変化はみられず、tight junctionにも異常をみなかった。視細胞内節外節、脈絡膜毛細血管

の内皮細胞には異常をみなかった。また感覚網膜にも異常をみなかった(図5)。

黄斑部においては、光顕では異常をみなかったが、電顕で観察すると、網膜色素上皮は、細胞は扁平となって高さがやや不規則になった。胞体内には様々な電子密度を有する二次ライソゾームが多数にあらわれ、微絨毛はやや短縮し、ミトコンドリアの膨化をみた。しかし、滑面小胞体や粗面小胞体はよく保たれ、メラニン顆粒の落込みもなく、basal infolding, tight junctionには異常をみなかった。視細胞内節外節、脈絡膜毛細血管内皮細胞には異常をみなかった(図6)。

#### 2. 注入後3日

3日後には、網膜色素上皮細胞の変性は極めて強くなり、赤道部では色素上皮細胞は融解壊死の所見を示して崩壊し始めた。すなわち微絨毛は短縮し、basal infoldingは消失し、胞体内には多数の二次ライソゾームがみられ、ミトコンドリアは膨化し、胞体は崩壊しかけていた。しかし、視細胞内節外節、脈絡膜毛細血管内皮細胞には異常をみなかった(図7)。

黄斑部ではこれらの変化は軽く網膜色素上皮はやや扁平になり、胞体内に二次ライソゾームがみられたが、注入後24時間より少なくなっていた。basal infoldingはかなり扁平になり、殆ど消失している部位がみられ

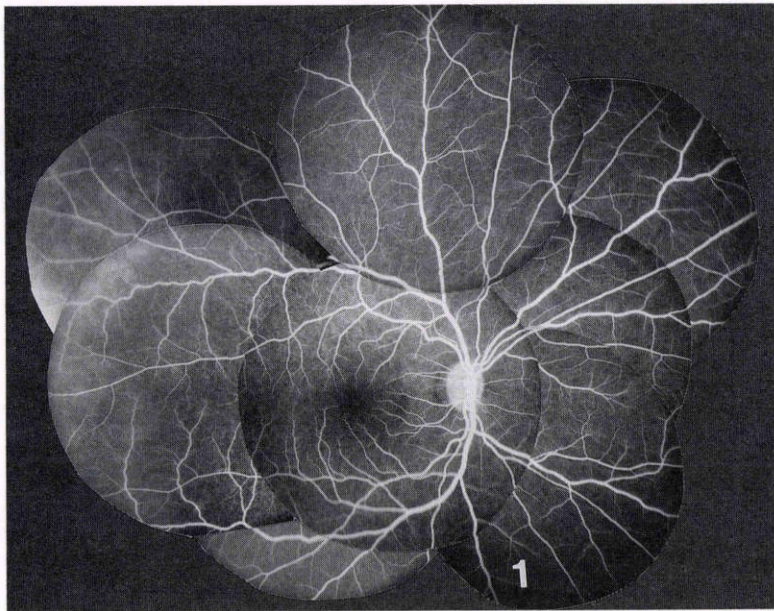


図1 オルニチン注入後24時間、蛍光眼底撮影。耳上側赤道部にごく軽度の過蛍光をみるが、その他の部位には異常所見をみない。

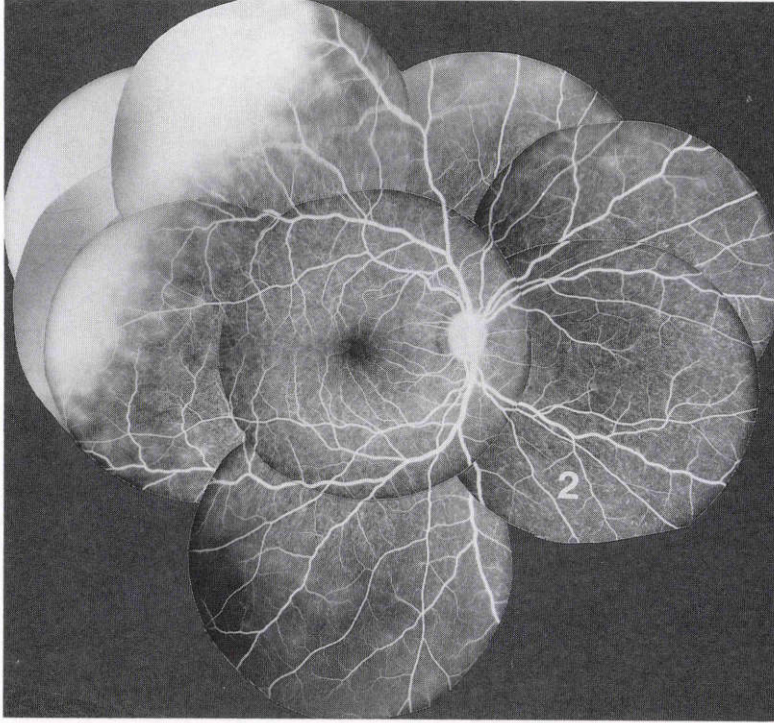


図2 オルニチン注入後3日，蛍光眼底撮影．耳上側赤道部には斑状ないしびまん性の過蛍光がみられ，赤道部全周に顆粒状の過蛍光がみられる．

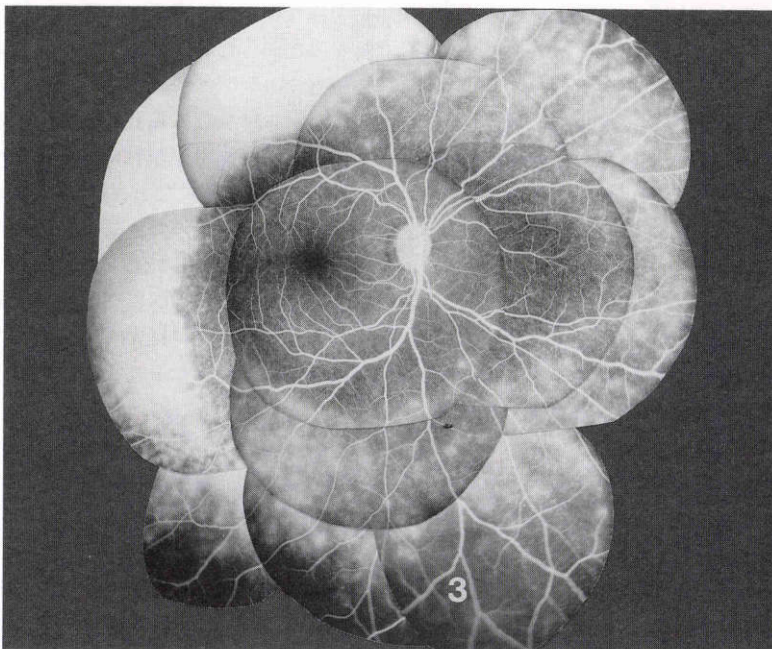


図3 オルニチン注入後5日，蛍光眼底撮影．びまん性の強い過蛍光領域は耳側赤道部を越えて後極側へも拡がり，赤道部全周の過蛍光も増強し，斑状の過蛍光を示した．

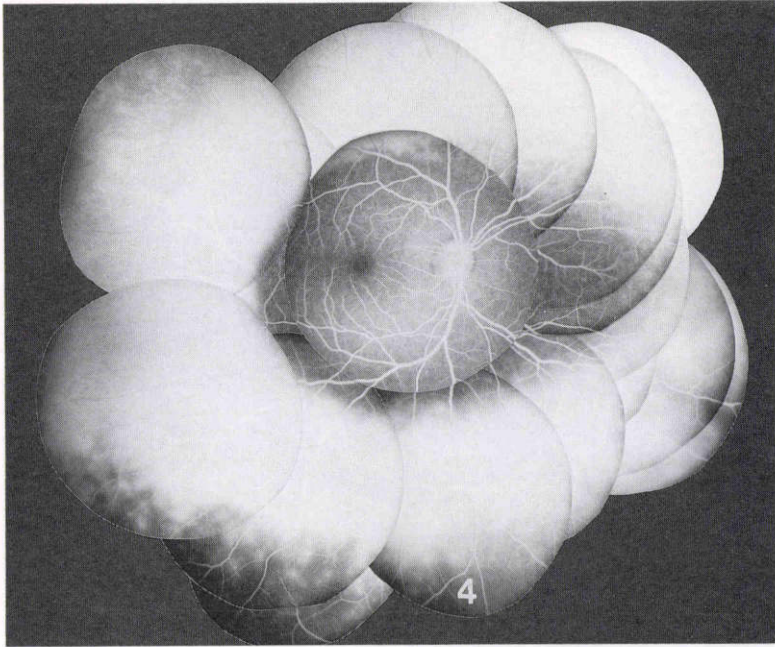


図4 オルニチン注入後7日，蛍光眼底撮影，赤道部全周にびまん性の強い過蛍光がみられる，黄斑部ではこれらは軽度であり，周辺部にも異常をみない。

た，微絨毛は軽度に短縮していた，黄斑部の視細胞内節外節，脈絡膜毛細血管内皮細胞には異常をみなかった(図8)。

### 3. 注入後7日

7日後には，赤道部で網膜色素上皮細胞の変性は一層進行し，赤道部の色素上皮細胞は完全に壊死に陥って崩壊して脱落し，広い範囲でBruch膜が露出する所がみられた。しかし視細胞内節の変化は軽度で，外顆粒層及びそれより内層の神経網膜には殆ど変化をみなかった(図9)。

電顕でみると，網膜色素上皮細胞の胞体は完全に壊死に陥り，細胞膜が壊れて，胞体は崩壊していた。壊死の強い所ではBruch膜が露出し，細胞残渣やマクロファージがみられた(図10)。

黄斑部では，色素上皮細胞の変化は赤道部よりきわめて軽度で，胞体内に二次ライソゾームがみられ，微絨毛の短縮，ミトコンドリアの膨化がみられたが軽度であり，basal infoldingもよく保たれ，3日の所見より障害の程度はむしろ軽くなっていた。赤道部のように壊死，崩壊した細胞はみられなかった(図11)。

### 2) 3.5%NaCl注入眼

3.5%食塩水注入眼では，注入後24時間，3日，7日

のどの時期に於いても，光顕では，網膜，脈絡膜に異常をみなかった。電顕でみると，神経網膜になんら異常をみなかったが，網膜色素上皮には微絨毛の軽度の短縮とミトコンドリアの膨化をみた。しかし，二次ライソゾームは少数みられたので，滑面小胞体や粗面小胞体などの細胞内小器官には異常なく，basal infoldingはやや扁平化になっていたが，壊死・崩壊した細胞は全くみられなかった。これらの変化は，黄斑部，赤道部，周辺部で同じであった。網膜の部位による違いはみられなかった(図12, 13, 14, 15)。また，注入後1日と3日の所見は同じであった。7日後にはこれらの変化はやや軽くなっていた。

## IV 考 按

脳回転状網脈絡膜萎縮症では，オルニチン・アミノ基転移酵素の欠損あるいは低下がみられ，高オルニチン血症を伴うことが報告されている<sup>5)~8)</sup>。またこの疾患では，蛍光眼底造影や電気生理学的検査によって，網膜色素上色の障害が原発であるとする報告<sup>6)</sup>がある。さらにこの疾患の患者にビタミンB6大量投与や低アルギニン食を行なうことにより，高オルニチン血症が改善すると，視機能の改善がみられたとする報

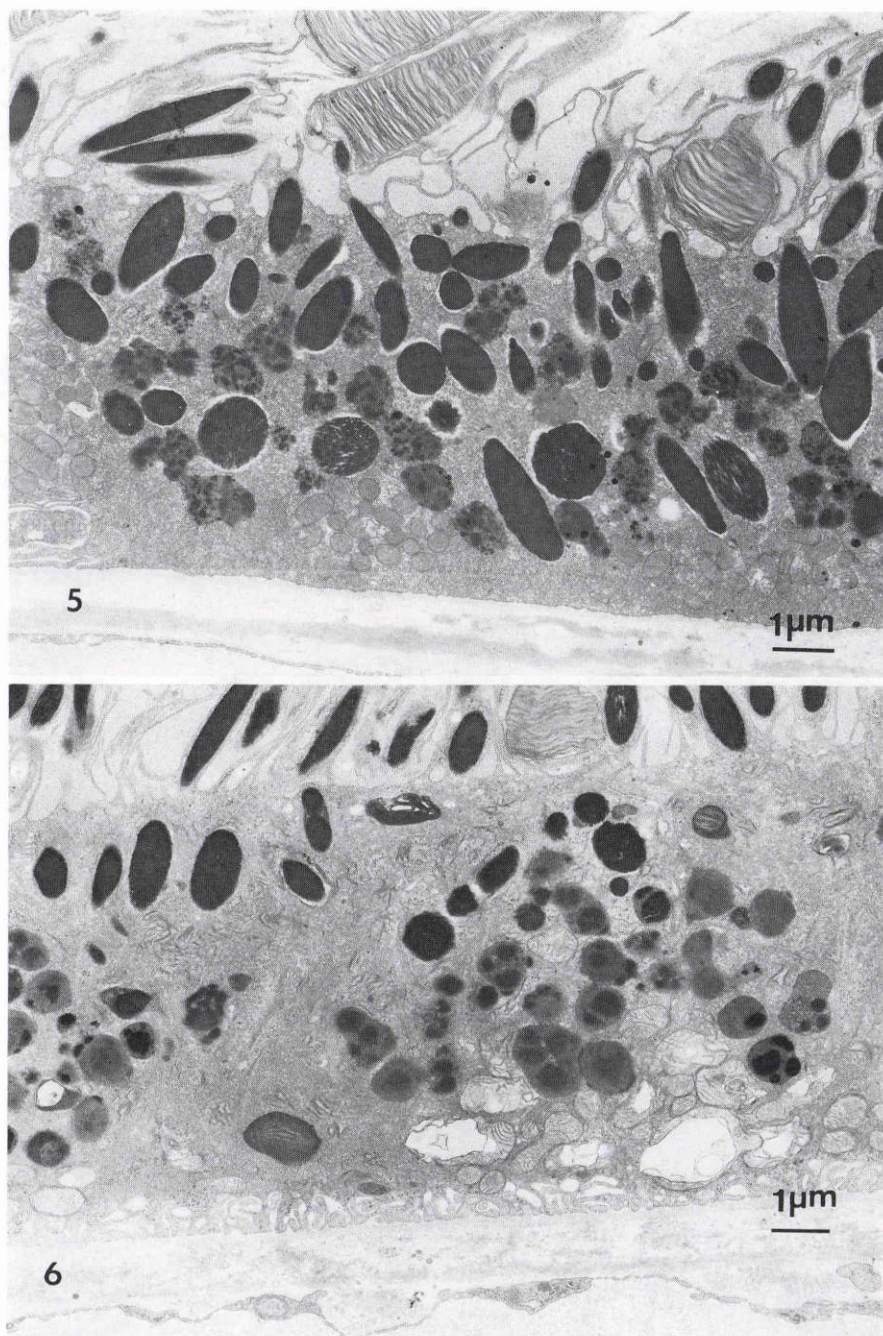
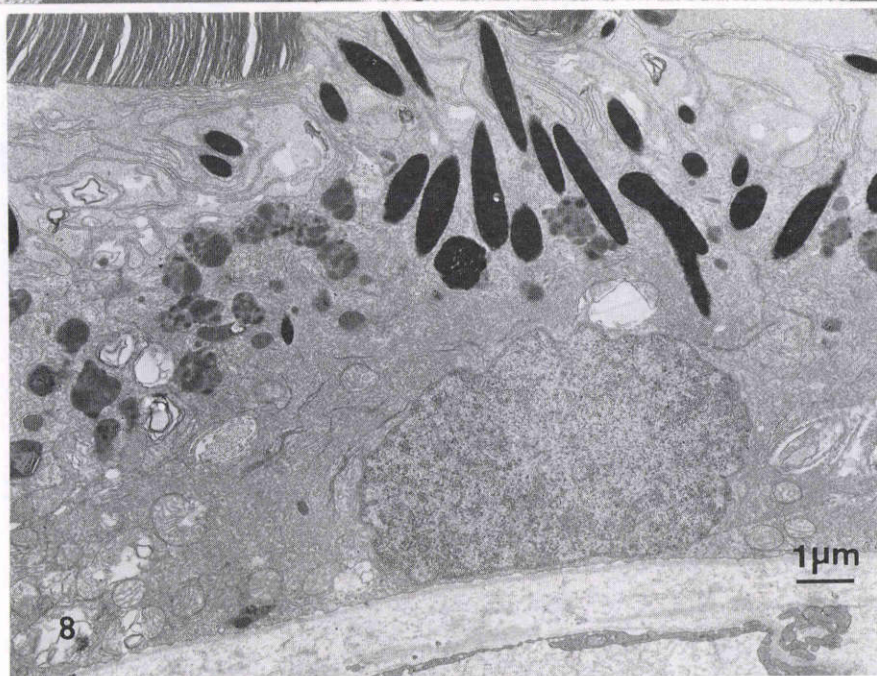


図5 オルニチン注入後24時間の電顕写真，赤道部網膜色素上皮．網膜色素上皮は扁平になり，微絨毛は短縮し，basal infolding は不明瞭となった．メラニン顆粒は胞体内に落込み，大型の二次ライソゾームが大量にあらわれ，滑面小胞体は崩壊し，微細顆粒状となっていた．

図6 オルニチン注入後24時間の電顕写真，黄斑部網膜色素上皮．網膜色素上皮はやや扁平になり，胞体内には二次ライソゾームが多数あり，一部のミトコンドリアには膨化をみたが，他の細胞内小器官には異常なく，basal infolding もほぼ正常に保たれていた．



- 図7 オルニチン注入後3日の電顕写真, 赤道部網膜色素上皮. 胞体内は粗造となり, 染色性が低下し, 細胞の崩壊がはじまりつつある. basal infolding は消失している.
- 図8 オルニチン注入後3日の電顕写真, 黄斑部網膜色素上皮. 細胞はやや扁平になり, 胞体内には二次ライソゾームをみたが, 24時間後よりは減少している. basal infolding は消失している.

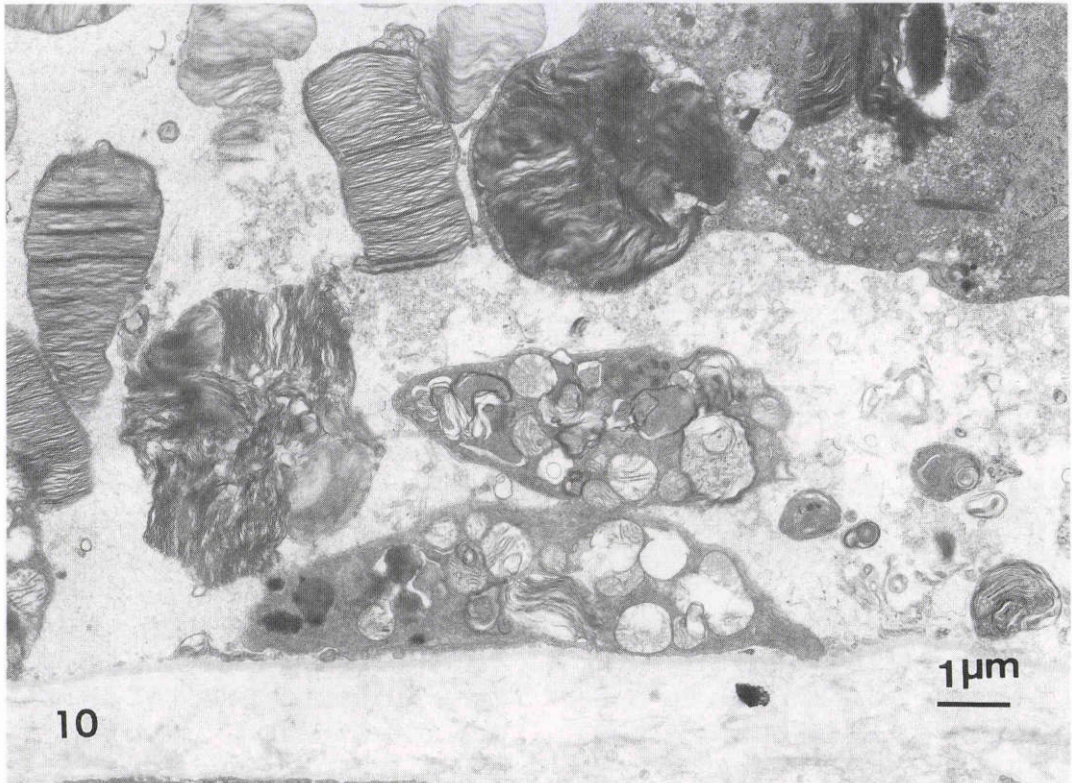


図9 オルニチン注入後7日、赤道部網膜の光顕写真（トルイジン・ブルー染色，100倍）。網膜色素上皮は完全に融解壊死に陥って，崩壊し，Bruch膜が露出している場所が，広範囲にみられた。網膜下腔は，多数のメラニン顆粒を含んだ大きいマクロファージがみられた。

図10 オルニチン注入後7日の電顕写真，赤道部網膜色素上皮。網膜色素上皮細胞は壊死に陥って崩壊消失し，多数の強く変性した細胞が残っていた。Bruch膜は露出し，貪食胞を多数含んだ大型のマクロファージが網膜下腔にみられた。



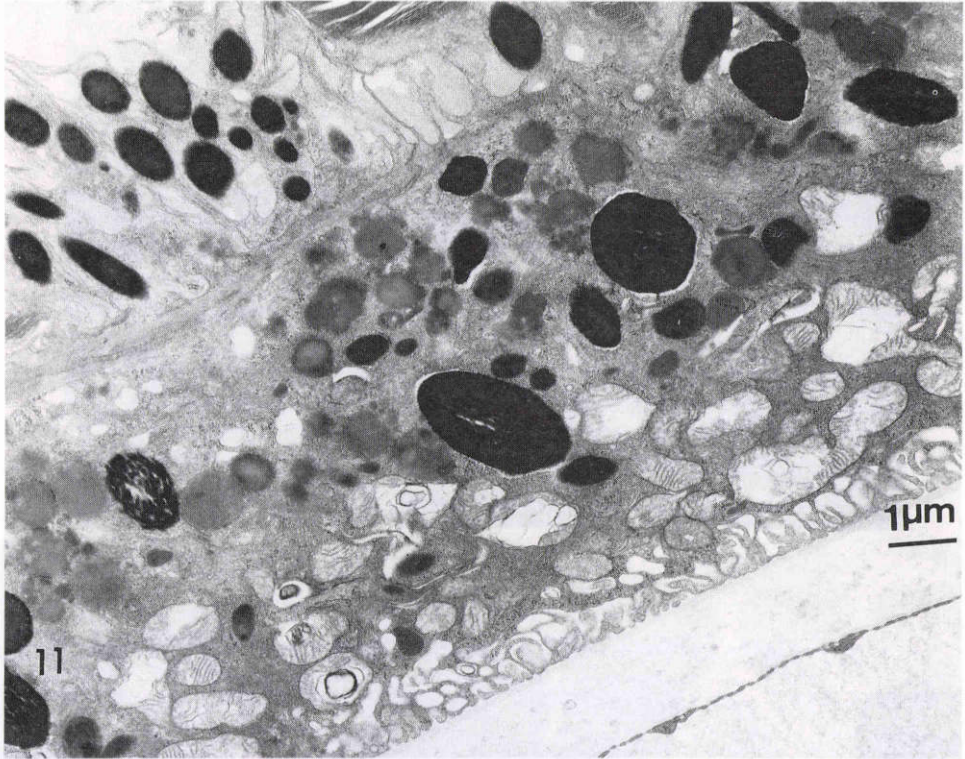


図11 オルニチン注入後7日の電顕写真，黄斑部網膜色素上皮，網膜色素上皮にはミトコンドリアは膨化し，電子密度が均一になった二次ライソゾームをみたが，basal infolding はほぼ正常の形態になった。

告<sup>9)10)</sup>もあり，オルニチンと網膜色素上皮には密接な関係があると思われる。

Kuwabara らは，1.0M のオルニチン0.1ml をサル目の硝子体内に注入すると，網膜色素上皮が選択的に障害され，変性し消失することを報告した<sup>11)</sup>。また，Ishikawa らは，D-オルニチン，L-オルニチン，アルギニン，シトルリン，アセチルオルニチン，メチルオルニチン，グルタミン酸をラットの硝子体内に注入し，D，L-オルニチンのみが網膜色素上皮に対して，選択的な毒性を示し，従来より内顆粒層に障害を引き起こすことが言われているグルタミン酸を除く他のアミノ酸では，網膜毒性はみられなかったと報告している<sup>13)</sup>。

しかし中島・水野<sup>14)</sup>は，白色家兎を用いて，1.0M の食塩水，オルニチン，アルギニン，リジンなどの約2,000 mOsm/kg の高張溶液を0.2ml 注入し，いずれにおいても同様の強い網膜の変化がみられ，このような網膜変性は高浸透圧によるもので，このような高濃度浸透圧の実験では，アミノ酸の網膜毒性を証明することは出

来ないとしている。さらに高オルニチン血症を認める疾患 hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria (H-H-H) 症候群でも網膜変性を生じないことから，オルニチン注入による網膜変性は，特異的な薬物障害よりも，むしろ非特異的な浸透圧作用によるのであらうと述べている<sup>14)</sup>。Marmor ら<sup>15)</sup>は，高濃度の薬物は，その種類にかかわらず，硝子体注入により網膜剥離と網膜変性を引き起こし，薬物の硝子体内毒性は，その薬物の薬理作用よりむしろ浸透圧作用に関係しているのかも知れないと警告している。

しかし，H-H-H 症候群では，オルニチンのミトコンドリア内への転送障害が原因と推定されており<sup>16)</sup>，病態が脳回転状網脈絡膜萎縮症とは異なると考えられている。一方培養網膜色素上皮を用いた実験で，オルニチンは他の物質より低濃度で網膜色素上皮を障害することが証明されている<sup>17)</sup>。

我々は本実験では，オルニチンの浸透圧による影響を少なくするために，Kuwabara や中島・水野らの投

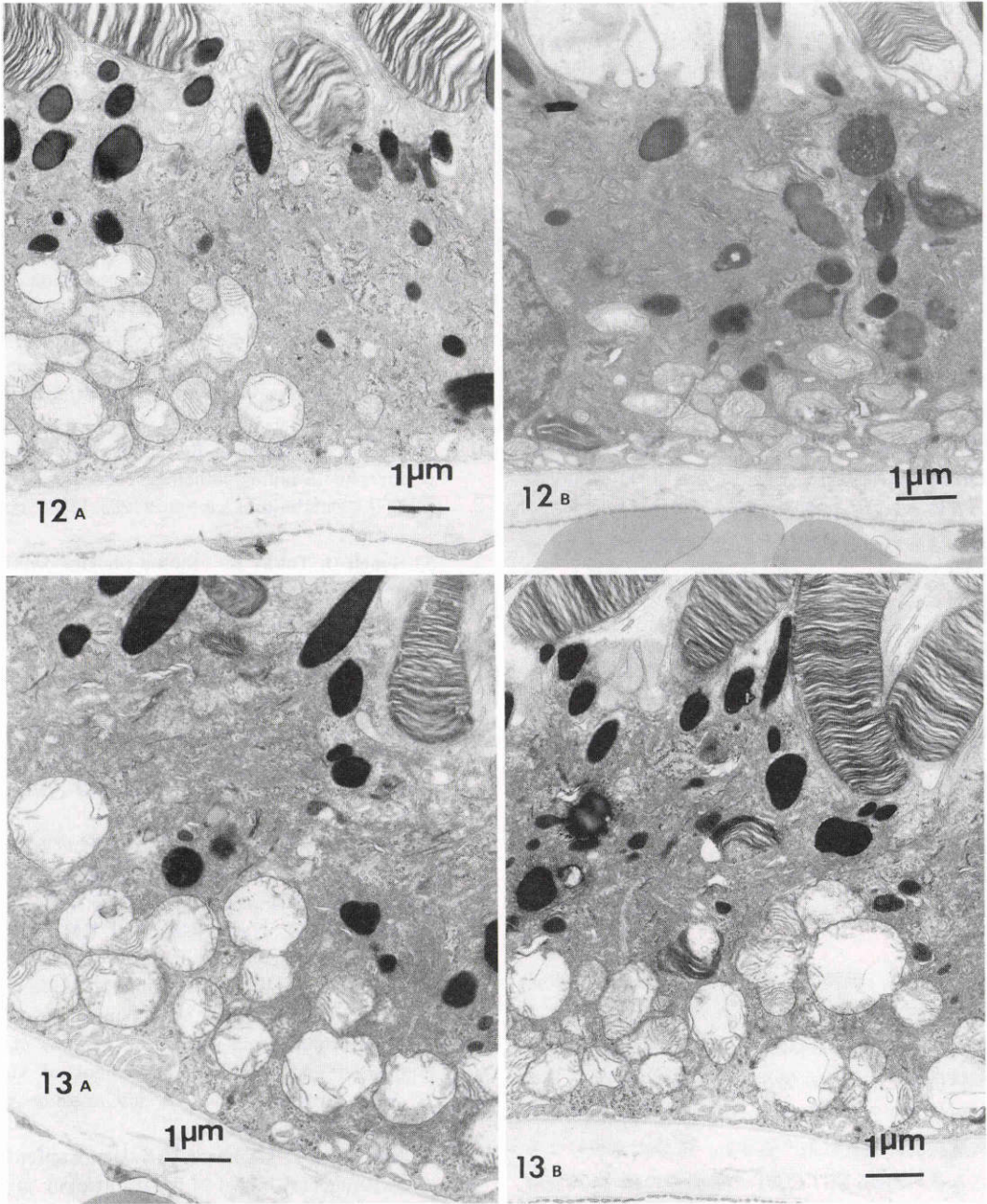


図12A 食塩水注入後24時間の電顕写真, 赤道部網膜色素上皮。網膜色素上皮にはミトコンドリアの膨化がみられたが, 二次ライソゾームは少なく, 滑面小胞体や滑面小胞体などの細胞内小器官には異常をみなかった, basal infolding は扁平化している。

図12B 食塩水注入後24時間の電顕写真, 黄斑部網膜色素上皮, 微絨毛の短縮と少数の二次ライソゾームがみられた。

図13A 食塩水注入後7日の電顕写真, 赤道部網膜色素上皮, 網膜色素上皮にミトコンドリアの膨化がみられたが, 二次ライソゾームは殆どみない。

図13B 食塩水注入後7日の電顕写真, 黄斑部網膜色素上皮, ミトコンドリアの膨化所見をみるが, 二次ライソゾームは殆どみない。

与量のはぼ1/6量(濃度で1/2, 注入量で1/3)の0.5Mのオルニチン0.03ml(1,025mOsm)を注入した。更に、0.5Mオルニチンの1,025mOsmと同じ浸透圧である3.5%食塩水を同量(0.03ml)硝子体内に注入し、高浸透圧による網膜色素上皮ならびに網膜の障害を検討した。その結果、高浸透圧液によって、網膜色素上皮には、注入後24時間には微絨毛の軽度の変化とミトコンドリアの膨化がみられたが、それ以上の強い変化はみられなかった。また、注入後7日にも、それ以上の変化はみられなかった。この程度の高浸透圧の影響は軽いことが示された。

オルニチン投与によって、感覚網膜には異常所見をみなかったが、網膜色素上皮には、オルニチン注入後24時間に、大型の2次ライソゾームの著しい増加、basal infoldingの消失、細胞内小器官(特に滑面小胞体)の変性がみられ、急激な網膜色素上皮の障害が示された。さらに、3日ではこのような細胞障害は一層進行して、7日には、色素上皮細胞は融解壊死し、崩壊・脱落した。

この様な変化は高張食塩水の注入実験と比べて明らかに高度であり、また、色素上皮にはこのように強い障害がみられたが、視細胞、神経網膜、脈絡膜毛細血管内皮細胞には変化はみられなかった。オルニチンは網膜色素上皮細胞の直接的障害を与えることが示された。また、このような変化は赤道部を中心にみられ、黄斑部では軽度にとどまった。変性所見が赤道部から周辺部にかけて強くみられ、黄斑部に殆どみられなかったのは、興味深い所見であるが、理由は不明である。

松澤ら<sup>18)19)</sup>は、網膜にはオルニチンの高親和取り込み機構があるとし、またオルニチンの代謝酵素であるオルニチン・アミノ基転移酵素(OAT)は、Müller細胞や網膜色素上皮細胞に局在すると報告している。すると、硝子体注入されたオルニチンは、特に網膜色素上皮に選択的に大量に取り込まれ、網膜の部位による取り込み量の差か、或はOATの量の差の為に、細胞障害を引き起こす量のオルニチンが蓄積した網膜色素上皮のみが、強く障害され、融解壊死、脱落へと至ったとも考えられる。

本実験により、硝子体内注入された微量のオルニチンは網膜色素上皮を選択的に障害し、注入後1週で網膜色素上皮の変性から融解壊死に進行することが示された。かつこの障害は高浸透圧による影響でないことが明らかになった。本方法は、網膜色素上皮の選択的

障害実験になりうる。

本論文の要旨は第93回日本眼科学会総会(1989年5月)において、竹内が発表した。本研究は文部省科学研究費(一般研究B63480401, 宇山昌延)の援助を受けた。記して謝意を表します。

#### 文 献

- 1) Krill AE, Archer D: Classification of the choroidal atrophies. *Am J Ophthalmol* 72: 562—585, 1971.
- 2) McCulloch JC: The pathologic findings in two cases of choroideremia. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 54: 565—572, 1950.
- 3) Rafuse EV, McCulloch C: Choroideremia: A pathological report. *Can J Ophthalmol* 3: 347—352, 1968.
- 4) Wilson D, Weleber R, Green WR: Gyrate atrophy: A clinicopathologic correlative study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 288, 1988 (Supplement).
- 5) Simell O, Takki K: Raised plasma ornithine and gyrate atrophy of the choroid and retina. *Lancet* I: 1031—1033, 1973.
- 6) Takki K: Gyrate atrophy of the choroid and retina associated with hyperornithinemia. *Brit J Ophthalmol* 58: 3—23, 1974.
- 7) 秋谷 忍, 大沢満雄, 尾形徹也: 脳回転状網脈絡膜萎縮症(Gyrate atrophy of the choroid and retina)の長期経過観察と生化学的検索. *日眼会誌* 81: 310—322, 1977.
- 8) 早坂征次: 脳回転状網脈絡膜萎縮症の成因に関する研究. その1. Ornithine Ketoacid Transaminase. *日眼会誌* 84: 691—698, 1980.
- 9) Richard GW, Nancy GK, Neil RMB: Vitamin B6 in management of gyrate atrophy of the choroid and retina. *Lancet* II: 1213, 1978.
- 10) Roderick RM, Steve AA, Louise B. et al: Hyperornithinemia and gyrate atrophy of the choroid and retina: Improvement of vision during treatment with a low-arginine diet. *Lancet* I: 513—517, 1981.
- 11) Kuwabara T, Ishikawa Y, Kaiser-Kupfer MI: Experimental model of gyrate atrophy in animals. *Ophthalmol* 88: 331—334, 1984.
- 12) 板垣 隆, 大熊 紘, 高橋寛二, 他: 実験的オルニチン網膜症. 厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班, 昭和62年度報告書, 132—234, 1987.
- 13) Ishikawa Y, Kuwabara T, Kaiser-Kupfer MI: Toxic effects of ornithine and its related compound on the retina. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol 153. Urea Cycle Diseases. Ed Lowenthal A, Mori A, Marescau

- B, Plenum Press, New York, 1982, 371—378.
- 14) 中島久雄, 水野勝義: 硝子体内アミノ酸注入における網膜変化. 日眼会誌 87: 903—910, 1983.
  - 15) Marmor MF: Retinal detachment from hyperosmotic intravitreal injection. Invest Ophthalmol Vis Sci 18: 1237—1244, 1979.
  - 16) Fell V, Pollitt R, Sampson GA, Wright T: Ornithinemia, hyperammonemia, and homocitrullinuria. A disease associated with mental retardation and possibly caused by defective mitochondrial transport. Am J Dis Child 127: 752—756, 1974.
  - 17) 植村恭夫, 田中靖彦, 気賀沢一輝: 培養網膜色素上皮細胞に及ぼすオルニチン, タウリンの影響. 厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班, 昭和61年度研究報告書, 132—134, 1987.
  - 18) Kasahara M, Matsuzawa T, Kokubo M, et al: Immunohistochemical localization of ornithine aminotransferase in normal rat tissues by Fab'-horseradish peroxidase conjugates. J Histochem Cytochem 34: 1385—1388, 1986.
  - 19) 松澤健夫, 笠原正男, 高橋久英: 網膜オルニチンアミノ基転移酵素の免疫化学的局在性と Gyrate Atrophy 発症機構. 厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班, 昭和62年度研究報告書, 165—168, 1988.
-