

網膜下新生血管の退縮における網膜色素上皮の役割

—オルニチンによる網膜色素上皮障害実験—

高橋 寛二, 板垣 隆, 山岸 和矢, 大熊 紘, 宇山 昌延

関西医科大学眼科学教室

要 約

サル眼に発生させた実験的網膜下新生血管の活動期に、オルニチン投与によって網膜色素上皮を障害し、色素上皮の障害が新生血管の発育に与える影響を形態学的に検討した。実験にはカニクイザル5頭8眼を用い、眼底後極部にクリプトンレーザーによる強度凝固を行った2週後、旺盛な網膜下新生血管が発生した時期に、濃度0.5Mのl-ornithine hydrochloride水溶液0.03mlを硝子体内に注入した。その結果、光凝固後8週以上の長期にわたり発育し活動性を維持する網膜下新生血管が高率に得られた。組織学的には、新生血管は網膜下腔に大きく発育し、広い管腔を持ち、新生血管の周囲には網膜色素上皮による囲い込みが不完全であった。従来の実験から、オルニチンを投与しないで自然経過をみると、網膜下新生血管は3～8週で色素上皮に囲い込まれて臨床的に自然退縮することが知られている。本実験でオルニチンを投与して色素上皮を障害すると、色素上皮の変性のため、囲い込みが不完全なので、新生血管は臨床的に自然退縮しないで活動性が長期にわたり保たれることがわかり、新生血管の退縮に色素上皮が重要な役割を果たしていることが裏付けられた。(日眼会誌 94: 340—351, 1990)

キーワード：網膜下新生血管，網膜色素上皮，オルニチン，脈絡膜新生血管，新生血管黄斑症

A Role of the Retinal Pigment Epithelium in the Involution of Subretinal Neovascularization

Kanji Takahashi, Takashi Itagaki, Kazuya Yamagishi, Hiroshi Ohkuma and Masanobu Uyama

Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

Abstract

We clarified a role of the retinal pigment epithelium (RPE) in the regression of experimentally induced subretinal neovascularization (SRN) in monkey. Eight eyes of 5 rhesus monkeys were used in this study. Two weeks after intense krypton laser photocoagulation to the posterior pole of the fundus, 0.5M l-ornithine hydrochloride solution 0.03ml was injected intravitreally for the purpose of selective RPE damage. After ornithine injection, SRN continued without any evidence of spontaneous regression over 8 weeks following photocoagulation. Histopathologically, SRN developed with wide lumen in the subretinal space accompanied with serous detachment of the sensory retina, and new vessels were not enveloped completely by the proliferating RPE cells. We already showed that experimentally induced subretinal neovascularizations naturally regress spontaneously by envelopment of RPE cells 5 to 8 weeks after photocoagulation. Our results suggested that SRN persist

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 高橋 寛二

(平成元年9月21日受付，平成元年10月23日改訂受理)

Reprint requests to: Kanji Takahashi, M.D. Dept. of Ophthalmol., Kansai Medical Univ.

1 Fumizono-cho, Moriguchi 570, Japan

(Received September 21, 1989 and accepted in revised form October 23, 1989)

actively without regression due to incomplete enclosure by RPE by selective damage of RPE at the active stage of SRN. We have confirmed that the RPE cells played an important role at the involution stage of SRN. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94: 340-351, 1990)

Key words: Subretinal neovascularization, Retinal pigment epithelium, Ornithine, Choroidal neovascularization, Neovascular maculopathy

I 緒 言

網膜下新生血管は、老人性円板状黄斑変性症をはじめとする新生血管黄斑症の原因である。特に老人性円板状黄斑変性症は最近著しく増加し、その発症機序の解明と治療法の確立が重要である。我々は、今までにサル眼に実験的に網膜下新生血管を発生させ、その自然経過を観察してきた^{1)~3)}。新生血管は光凝固後3~8週で臨床的に自然退縮に向かい、この際、組織学的には新生血管の網膜側を単層に増殖した網膜色素上皮が囲い込んでいることを見出した²⁾³⁾。さらに新生血管発生前後にヨウ素酸ナトリウムを投与して網膜色素上皮を選択的に障害させると、色素上皮による囲い込みが行われなくて、新生血管が長期にわたって持続することを示した⁴⁾。このことをさらに確認するために、新生血管が網膜下へ進展した活動期に網膜色素上皮をオルニチンにより障害し、網膜下新生血管の発育に網膜色素上皮がどのような影響を与えているかを検討した。

II 実験方法

実験動物には体重1.5kgから2.5kgまでの成熟カニクイ猿(Macaca irus) 5頭8眼を用いた。塩酸ケタミン(ケタラル®) 25mg/kg筋注による全身麻酔後、0.5%トロピカマイド、0.5%塩酸フェニレフリン(ミドリンP®)にて散瞳し、既報の手技⁵⁾を用いて眼底後極部耳側および鼻側にクリプトンレーザーによる格子状の強度光凝固を、1眼につき計16から22カ所に行った。

光凝固2週後に眼底検査、蛍光眼底造影で網膜下新生血管が発生していることを確認したのち、濃度0.5Mのl-ornithine hydrochloride水溶液(pH 7.2、浸透圧1,050mOsm、以下オルニチンと略す) 0.03mlを、Hamiltonのマイクロシリンジと27ゲージ注射針を用いて、毛様体扁平部より硝子体腔内中央に注入した。

注入後、眼底検査、蛍光眼底造影を行い臨床的に観察し、光凝固後8週から10週で眼球摘出を行なった。

病巣部を4%グルタルアルデヒド磷酸緩衝液、1%四酸化オスミウムにて2重固定後、型のごとくエタノール系列にて脱水し、エポキシ樹脂に包埋した。ミクロトームにて病巣部の1μm連続切片を作成し、トルイジンブルー染色で光顕的に観察した。また必要により超薄切片を作成し、酢酸ウラン、クエン酸鉛で2重染色を行ない、日立HU-12型あるいはH-300型、H-500型透過型電子顕微鏡にて観察した。

また1頭1眼は、光凝固後8週で、既報の方法⁶⁾により総頸動脈よりメルコックス樹脂を注入し、脈絡膜血管鋳型標本を作成し、日本電子社製走査型電子顕微鏡(JSM, T-200)によって新生血管の発育形態を立体的に観察した。

III 結 果

1. 臨床経過

(1) オルニチン注入による変化

0.5Mオルニチン注入による変化は、眼底後極部よりも周辺部に著明であった。すなわち、注入後1週より、眼底の赤道部に比較的境界鮮明な色素上皮障害の境界線が出現し、この境界線より周辺部の網膜には著しい色素むらと色素脱失傾向がみられた。それより後極部の網膜には、臨床的に異常所見は見られなかった。蛍光造影では、赤道部の境界線から周辺に著明なびまん性の過蛍光がみられたが、それより後極部には明らかな異常所見は見られなかった。

(2) 網膜下新生血管の経過

発生した新生血管のうち、オルニチン注入後も自然退縮傾向を示さないで活動性を保ち続ける新生血管は、眼底耳側に多くみられ、最長光凝固後10週にわたり、増大するものがみられた。発育した網膜下新生血管は、検眼鏡的には灰白色で、周囲には広範囲に扁平な漿液性網膜剥離がみられ、極く少量の網膜下出血を伴うこともあった。これらの新生血管は、蛍光造影早期には、明瞭な網目状の過蛍光をもって造影され、後期には極めて強い血管外漏出がみられ、旺盛な活動性を示していた(図1~4)。

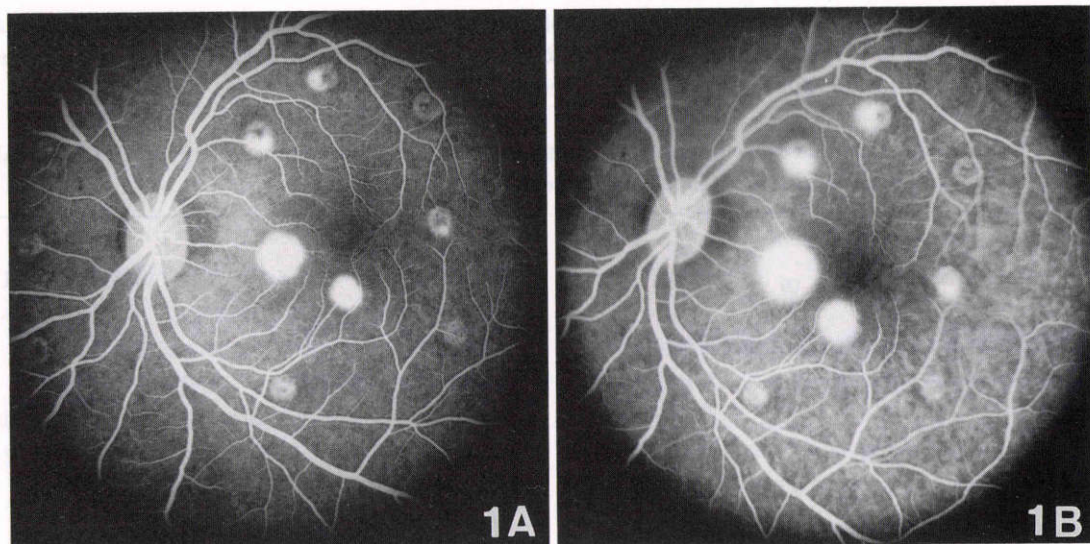


図1 光凝固後2週(オルニチン注入前)の蛍光眼底写真(Aは静注早期, 20秒, Bは晩期, 103秒)。眼底耳側に5カ所, 活動性の網膜下新生血管が発生し, 旺盛な蛍光漏出が見られた。

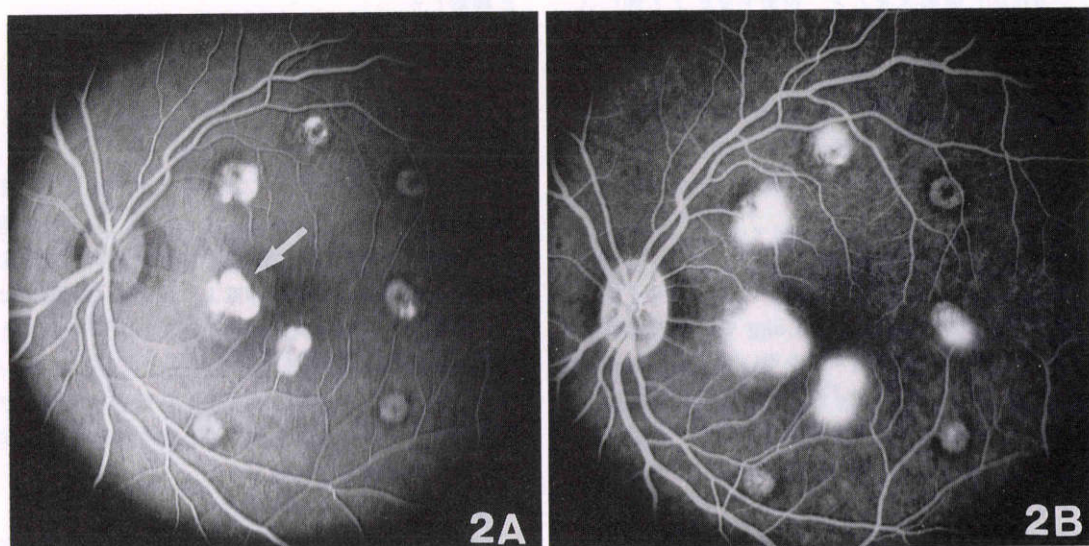


図2 図1と同一症例の光凝固後8週(オルニチン注入後6週)の蛍光眼底写真(Aは静注早期, 12秒, Bは晩期, 163秒)。網膜下新生血管は5カ所とも増大し, 造影後期の蛍光漏出はさらに増強した。(矢印の病巣の走査電顕写真を図6に示す)

一方, オルニチンの注入後に, 病巣の漿液性網膜剝離が消失し, 蛍光漏出が次第に軽減して臨床的に退縮したと判定される病巣がみられた(図4)。

(3) 網膜下新生血管の発生率と活動性持続率
光凝固を行った137カ所(耳側72カ所, 鼻側65カ所)

の凝固巣において, 光凝固2週後に, 蛍光眼底造影で判定した網膜下新生血管の発生数は, 眼底耳側で凝固巣72個中31個(発生率43%), 鼻側では65個中22個(発生率34%)で, 総計137個中53個(発生率39%)であった。発生した新生血管のうち, 光凝固後8週以上にわ

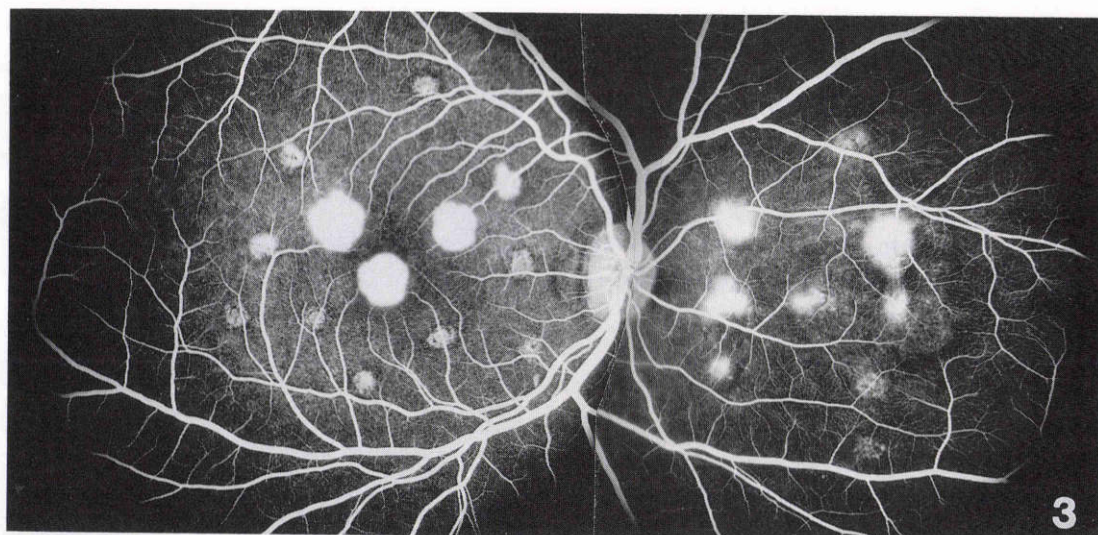


図 3 光凝固後 2 週（オルニチン注入前）の蛍光眼底写真。眼底耳側に 6 カ所、鼻側に 6 カ所の活動性の網膜下新生血管が発生し、旺盛な蛍光漏出を示した。

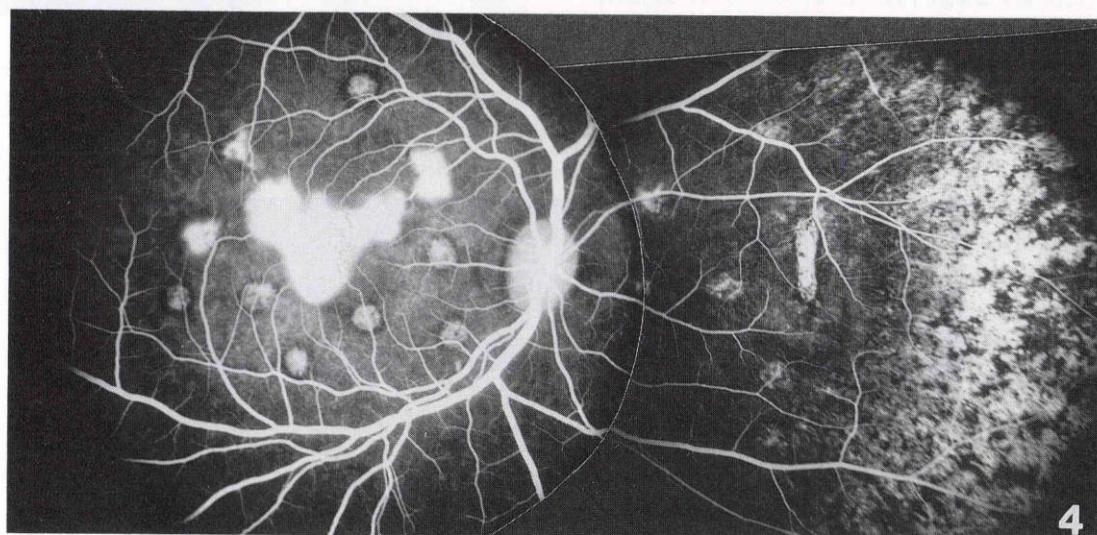


図 4 図 3 と同一症例の光凝固後 6 週（オルニチン注入後 4 週）の蛍光眼底写真。中心窩周囲の 3 病巣は著しく増大して癒合した。その他の眼底耳側の病巣も、発育、増大した。眼底鼻側の病巣は退縮し、蛍光漏出を示さなくなった。眼底鼻側赤道部には、オルニチンによる色素上皮の障害のための、著明な顆粒状の過蛍光がみられた。

たって活動性を持続した新生血管は、眼底耳側では 31 個中 24 個（持続率 77%）、鼻側では 22 個中 2 個（持続率 9%）であった。すなわち、眼底耳側において新生血管の活動性が持続する病巣が特に多く、退縮病巣は鼻側に多くみられた。また、光凝固後 8 週において、1

乳頭径以上に大きく発育した新生血管は、眼底耳側では 31 個中 10 個（32%）、鼻側では 22 個中 1 個（5%）であった。

2. 病理組織学的観察

(1) オルニチン注入後の色素上皮の所見

オルニチン注入1週後、蛍光造影で明らかに障害がみられた眼底赤道部では、網膜色素上皮細胞は強い壊死、崩壊に陥って Bruch 膜より脱落し、色素上皮細胞が消失した部位がみられた。一方、眼底検査、蛍光眼底造影ではほぼ正常にみえた眼底後極部の網膜色素上皮においても、電顕的にみるとミトコンドリアの膨化、2次ライソゾームの増加、微絨毛の短縮などがみられた(図5)。しかし、Bruch 膜や脈絡毛細血管板には、眼底全域で変化を見なかった。

(2) 活動性持続病巣の所見

光凝固後8週の脈絡膜血管鋳型標本では、新生血管は多数の房(tuft)を持ち、太い管腔をもってサンゴ状に網膜下に発育しており、房の先端部では新生血管は各々が盲端となって拡張し、互いに密な吻合を形成していた(図6)。

組織学的には、管腔のよく発達した新生血管が網膜下に発育しており、新生血管の周囲にはトルイジンブルーに淡染する網膜下液の貯留がみられた。感覚網膜はこの網膜下液によって扁平に剝離しており、外網状層の著明な浮腫や、外顆粒層の細胞間浮腫、視細胞外節の変性、消失がみられた(図7A)。網膜色素上皮は、新生血管の根部から反転して連続性に増殖し、新生血

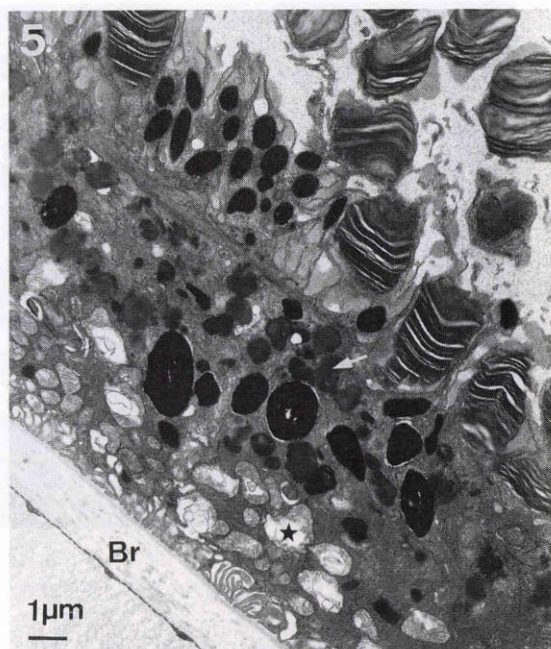


図5 0.5M オルニチン注入後1週、眼底後極部(耳側)の網膜色素上皮の電顕写真。ミトコンドリアの膨化(星印)、二次ライソゾームの増加(白い矢印)がみられ、網膜色素上皮細胞の障害が明らかであった(Br: Bruch 膜, $\times 5,000$)。

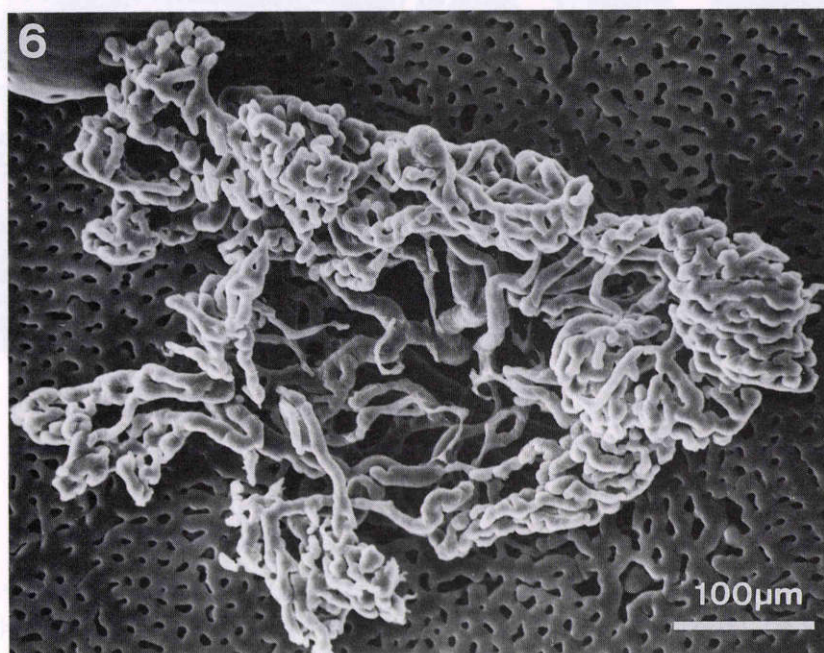


図6 発育した網膜下新生血管の脈絡膜血管鋳型標本の走査型電顕写真(光凝固8週, 図1Cの矢印の病巣)。新生血管は太い導入血管を持ち、先端は拡張した密な小血管からなる多数の房に分かれており、盲端(loop)となって互いに吻合していた($\times 180$)。

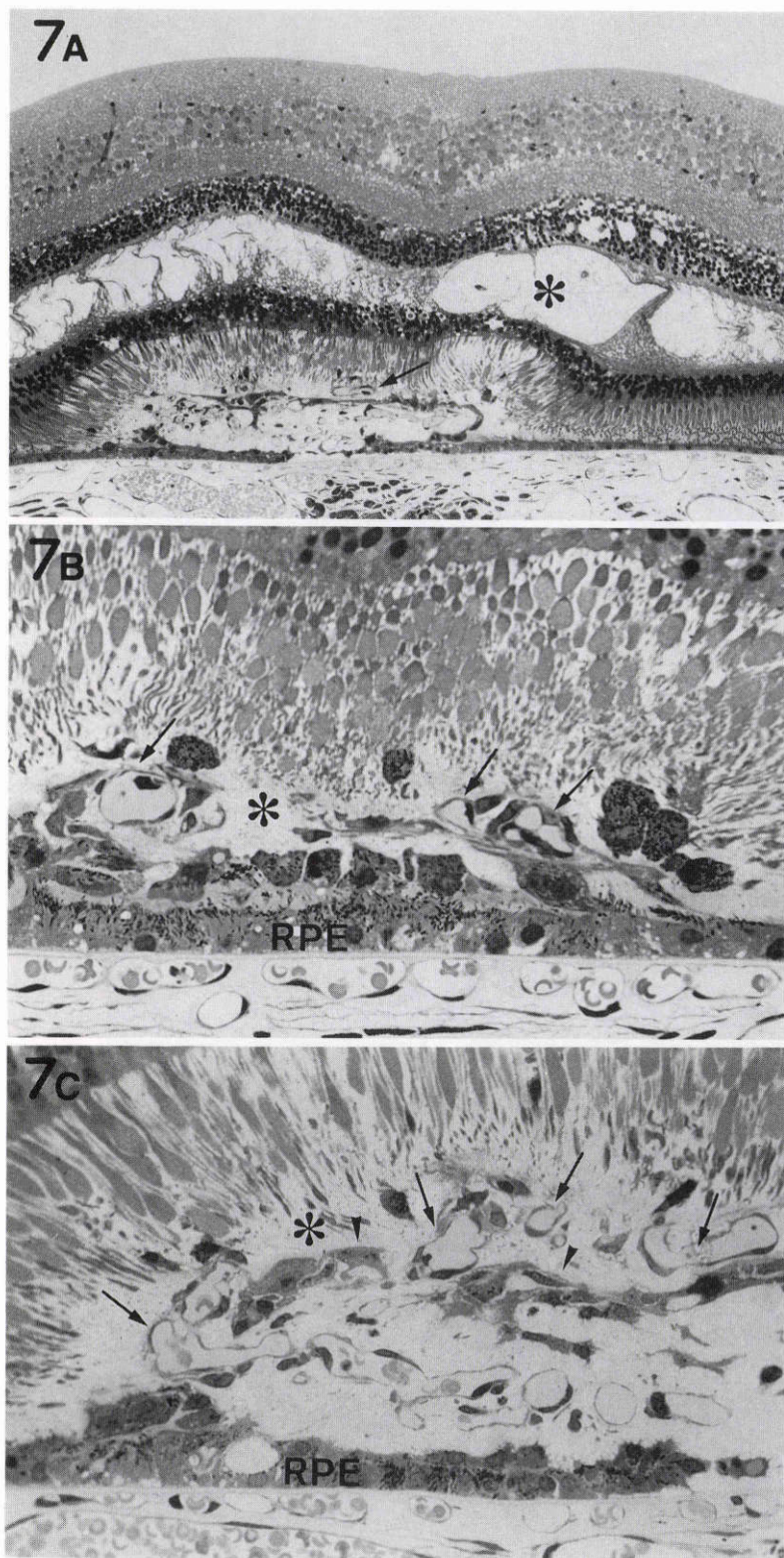


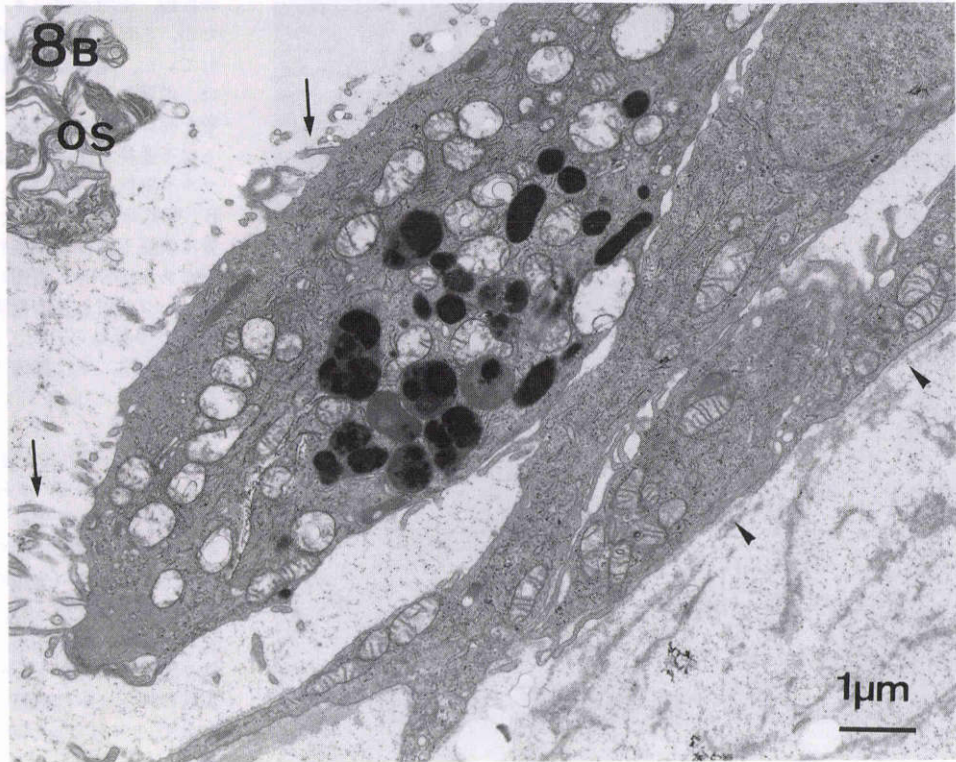
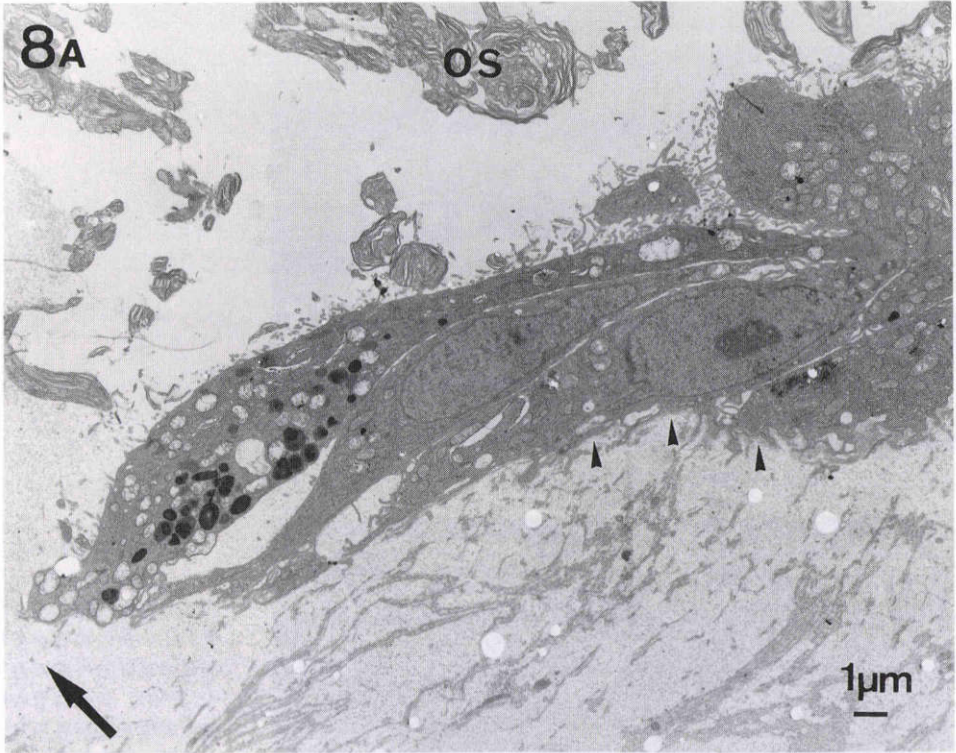
図7 活動性病巣の光顕写真

(光凝固後8週)

A：全体像(弱拡大)：網膜下に管腔の広い新生血管が多数みられ、一部は視細胞外節の直下に存在した(矢印)。新生血管の周囲には漿液性網膜剥離がみられ、外網状層の浮腫、空隙形成(*)が目立ったが、それより内層の構造は保たれていた。増殖した網膜色素上皮は、単層のシートを作って新生血管を囲い込んでいたが、このシートは不連続であった。(トルイジンブルー染色、×150)。

B：病巣周辺部(強拡大)：新生血管は網膜下腔に視細胞外節の直ぐ下にある(矢印)。周囲にはマクロファージと思われる色素を持った細胞が多数見られた。(RPE：網膜色素上皮、*は網膜下液の貯留を表す。トルイジンブルー染色、×300)。

C：病巣中心部近傍(強拡大)：網膜色素上皮(RPE)はBruch膜上で2層となって増殖していたが、新生血管の周囲には扁平で、連続性に乏しい細胞(矢印の先)が少数しかみられなかった。管腔の広い新生血管(矢印)が、扁平な細胞の層より内方にも、外方にも多数見られた。(*は網膜下液の貯留を示す。トルイジンブルー染色、×300)。



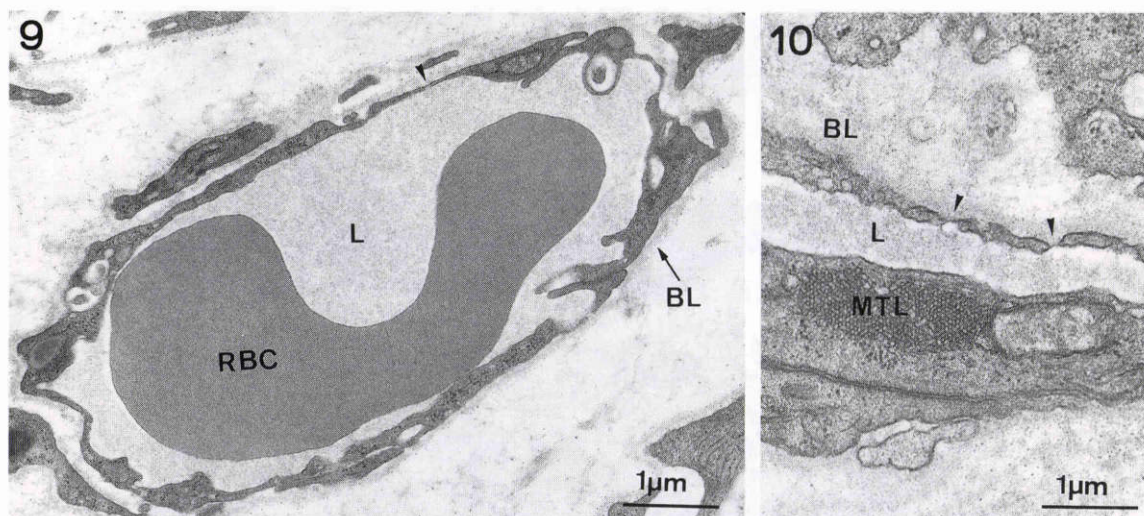


図9 発育した網膜下新生血管，末梢部の透過型電顕写真(光凝固後8週)，新生血管の内皮細胞の胞体は菲薄で，fenestration(矢印の先)がみられた，基底膜(BL)も薄かった(L：内腔，RBC：赤血球， $\times 12,000$)

図10 発育した網膜下新生血管，根幹部近くの透過型電顕写真(光凝固8週)，新生血管の基底膜はやや厚かったが，内皮細胞の菲薄な部位にはfenestrationが見られた(MTL：multi-tubular lattice， $\times 12,000$)．

管の脈絡膜側で2層となっていたが，新生血管の先進部(側方)や感覚網膜側(内方)には増殖した色素上皮細胞は少なく，連続性に乏しい扁平な細胞が少数みられるのみであった．視細胞外節下には，色素上皮細胞に囲い込まれない新生血管が多数見られた(図7B, C)．

新生血管周囲にみられた扁平な細胞は，電顕的には，短い微絨毛や多数のミトコンドリア，菲薄な基底膜様物質を持つことなどから，増殖した網膜色素上皮細胞と思われた(図8A, B)．しかし，このような幼若な色素上皮細胞には細胞間結合装置は少なかった．すなわち，新生血管がよく発育した病巣では，増殖した網膜色素上皮による新生血管の囲い込みが極めて不完全な

ことが特徴であった．

発育した新生血管は，電顕的には，内皮細胞の細胞質は菲薄で，多数のfenestrationを持ち，成熟した漏出型血管の形態を示していた(図9, 10)．

(3) 退縮病巣の組織所見

臨床的に蛍光漏出が停止し，新生血管が退縮したようにみえた病巣を，組織学的に検索すると，このような病巣にも網膜下に新生血管が残存していた．しかし，これらの新生血管は，連続性に増殖した扁平な網膜色素上皮細胞により完全に囲い込まれており，その周囲には漿液性網膜剝離は見られなかった(図11)．電顕的には，新生血管の形態は活動性のものと変わらなかったが，新しく形成された色素上皮細胞層の細胞間には

図8 図7の扁平な細胞の透過型電顕写真

A(弱拡大， $\times 4,000$)：変性した視細胞外節の直ぐ下に，扁平な細胞が重なってシート状に増殖していたが，この層は，大きい矢印の部位で細胞は途切れて，不連続性であった．最も基底にある細胞の基底面には基底膜様物質(矢印の先)がみられた．頂部には微絨毛様の突起があり，細胞に極性がみられた(OS：視細胞外節，barは $1\mu\text{m}$)．
B(強拡大， $\times 9,500$)：Aとほぼ同部位，扁平な細胞の網膜側には短い微絨毛がみられ(矢印)，細胞内には変性した多数のミトコンドリアや，二次ライソゾーム，少数のメラニン顆粒を含んでおり，細胞基底面には基底膜様物質(矢印の先)もみられた．これらの特徴から，この細胞は増殖した網膜色素上皮と思われた．(OS：視細胞外節，barは $1\mu\text{m}$)



図11 退縮病巣の光顕写真(光凝固後8週)。網膜下には多数の新生血管が見られたが、その網膜側を連続性に増殖した単層の網膜色素上皮(矢印)がシート状になって新生血管を囲い込んでいた。漿液性網膜剝離はほぼ消失していた(トルイジンブルー染色, $\times 250$)。

細胞間結合装置が多数みられた(図12)。

IV 考 按

健常なサル眼に強度の光凝固を行なうと実験的に網膜下新生血管が発生する¹¹⁷⁾。その自然経過の観察では、臨床的には、光凝固後1週から2週で新生血管が発生し¹¹⁸⁾(進展期)、その活動性は2週ないし6週のあいだ続き(活動期)¹¹⁾、光凝固後3週から8週で自然退縮する(退縮期)²⁾ことが知られている。本実験では、新生血管が網膜下に進展した活動期に網膜色素上皮を障害した場合、その後の新生血管の退縮にどのような影響を与えるかを実験的に検討した。

実験的網膜下新生血管の自然退縮について、Ryanら⁷⁾は臨床的には眼底耳側では新生血管発生後1~57週(平均13週)、鼻側では1~12週(平均4週)と述べ、また、Ohkuma⁸⁾は新生血管の形態的観察、とくにその透過性の観察から、新生血管には active leaking stage (光凝固後32週まで)、intermediate stage (同32~51週)、regressive non-leaking stage (同42~105週)の3つの時期があり、実験的網膜下新生血管は、臨床的にかなり長期間活動性を保つと報告した。しかし、彼らと同様の方法を用いて実験を行なった板垣ら²⁾は、早いもので光凝固後3週、平均5週から6週の短期で、

新生血管が臨床的に退縮に向かうと報告した。その後、板垣⁹⁾、山岸ら⁴⁾は、自然経過観察例では、光凝固後8週以上で1乳頭径以上に発育し、臨床的に活動性を持続した新生血管は9%で少数であったと報告した。本実験では、板垣ら⁹⁾と同様の方法で、クリプトンレーザーによって網膜下新生血管を発生させた。新生血管の発生率は、従来の自然経過観察群¹¹⁾と比べ有意差はなかったが、光凝固2週後に、色素上皮を障害する目的で0.5M オルニチン0.03mlの注入を行なった結果、光凝固後8週以上にわたって活動性を持続する網膜下新生血管が眼底耳側で特に高率に得られた。

山岸ら⁴⁾は、本実験と同様の目的で、ヨウ素酸ナトリウムの静注を光凝固後に行い、新生血管が光凝固後8週以上持続し、かつ1乳頭径以上に発育した新生血管が44%あり、非投与群(9%)と比べて有意に新生血管は長期にわたって大きく発育したと報告している。本実験でも、同様に光凝固後8週以上持続したものを長期持続と判定したが、活動性持続率は、眼底耳側において77%で、非投与群と比べて高率であり、かつ新生血管が1乳頭径以上の大きさに発育した率は、眼底耳側において32%で非投与群と比べて有意に高かった。

最近、板垣²⁾、三木¹⁰⁾、Miller¹¹⁾らは、レーザー光凝

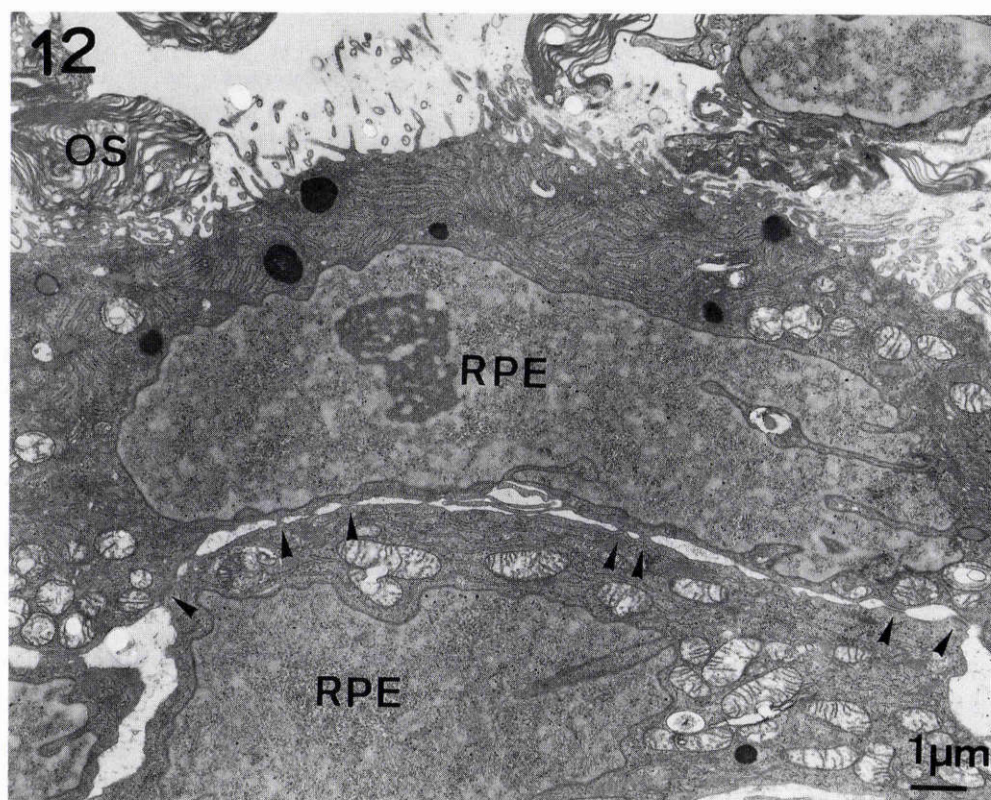


図12 退縮病巣，新生血管を囲い込んだ単層，シート状の網膜色素上皮の電顕写真(図7と同一部位)，増殖した網膜色素上皮(RPE)は扁平で，頂部に短い微絨毛を持ち，細胞内には発達した粗面小胞体が見られたが，メラニン顆粒は少なかった，細胞間には結合装置(矢印の先)が多数見られた(OS：視細胞外節， $\times 7,000$)。

固によって発生した網膜下新生血管が臨床的に自然退縮するのは，組織学的に網膜色素上皮が網膜視細胞外節の下で新生血管の房を取り囲むように連続性(シート状)に増殖し，新生血管を囲い込むことによると報告した。さらに，Miller¹¹⁾は，新生血管の周囲に増殖した色素上皮細胞は，細胞間結合装置を豊富に持つことから，新生血管に対して新しい tight barrier として働き，また，微絨毛により，貯留した網膜下液の汲み出しをも行なっているのではないかと述べた。

これと比べて，本実験において新生血管が活動性を持続した病巣では，新生血管の網膜側に扁平，幼若な色素上皮細胞がみられたが，その数は少なく，連続性がなく，新生血管の房を完全に囲い込むことはなかった。電顕ではこのような色素上皮細胞は，細胞間の間隙が広く，新生血管から漏出した網膜下液が自由に通過していると思われた。すなわち，活動性を持続し，大きく発育した病巣では，増殖した色素上皮による新

生血管の囲い込みが不完全であることが大きい特徴であった。これはオルニチン投与によって色素上皮が障害され，増殖能が抑えられたためと考えられた。

ただし，本実験においても新生血管が臨床的に退縮する病巣がみられ，このような病巣では，従来のオルニチン非投与例の実験結果と同じく，色素上皮細胞が増殖してシート状の膜を形成して新生血管を囲い込んでおり，細胞間には多数の細胞間結合装置がみられた。これは臨床的自然退縮病巣²⁾でみられたのと同じ組織所見であった。

なお，本実験でのオルニチンの硝子体内注入量は，Kuwabara ら¹²⁾による原法の1/6という微量であり，特に眼底後極部の色素上皮障害は眼底周辺部に比べて軽度であった¹³⁾¹⁴⁾。しかし，電顕的にオルニチン注入後1週で，眼底後極部において色素上皮の障害が認められ，本実験の結果から，色素上皮の軽度の障害があると，網膜下新生血管の臨床的自然退縮がおこらないで

新生血管が発育しやすい状態となることが示された。

我々は前報で¹⁵⁾、実験的網膜下新生血管の発育初期、すなわち、新生血管が網膜下へ進展する時期（光凝固後1週間以内）には、増殖した網膜色素上皮の同伴が必要であり、新生血管が発育するのに色素上皮が促進的な役割を果たしているとの考えを述べた。本実験において新生血管が網膜下に進展したあとで色素上皮を障害すると、色素上皮による新生血管の囲い込みがおこらず、新生血管はいつまでも活動性を保った。これは、網膜下新生血管の退縮期には、色素上皮が新生血管に対して抑制的に働くことを裏付ける実験結果といえる。本実験と同様の実験結果は、山岸⁴⁾、沖波¹⁶⁾による、ヨウ素酸ナトリウムによる色素上皮障害を利用した実験によっても確認されており、本実験の結果は、この結果を異なった薬物と投与方法で再確認したものである。

近年、Glaserら¹⁷⁾¹⁸⁾は培養網膜色素上皮細胞を用いた実験から、網膜色素上皮細胞が新生血管に対して抑制因子を放出すると報告し、老人性円板状黄斑変性症患者の網膜色素上皮には、生化学的な障害が生じており、それによって新生血管抑制因子の産生が減少するため、新生血管が発育しやすくなるのではないかの考えを述べた。このような考えと、従来の形態学的な実験結果を²⁾³⁾¹¹⁾考え合わせると、退縮期において新生血管の周囲に増殖した色素上皮は、新生血管からの漏出液が網膜下腔へ流入するのを防ぐ役割をするとともに、新生血管の発育自体を抑制する役割をしている可能性があると考えられ、本実験の結果も、これらの色素上皮による新生血管抑制効果を間接的に証明したものと考えられた。

現在、新生血管の発育制御については、発生、発育、退縮の各々の時期において、刺激因子と抑制因子のバランスによって、新生血管の発育が制御されているとの考えが強い¹⁹⁾²⁰⁾。

このうち、網膜色素上皮細胞は、網膜下新生血管の発育に関与する重要な因子の1つであり、新生血管の発育の時期によって、異なった働きをする可能性が示された。

本論文の要旨は第92回日本眼科学会総会（昭和63年3月24日、京都）において高橋が報告した。本研究は文部省科学研究費補助金、一般研究B（6348401、宇山）、奨励研究A（63771429山本、01771449西村）の補助によって行なわれた。記して謝意を表します。

文 献

- 1) 板垣 隆, 大熊 紘, 加藤直子, 他: 網膜下新生血管に関する実験的研究. 第1報, 実験的網膜下新生血管の発生. 日眼会誌 89: 600—610, 1985.
- 2) 板垣 隆, 大熊 紘, 加藤直子, 他: 網膜下新生血管に関する実験的研究. 第2報, 実験的網膜下新生血管の退縮. 日眼会誌 89: 941—948, 1985.
- 3) 板垣 隆, 大熊 紘, 山岸和矢, 他: 網膜下新生血管に関する実験的研究. 第3報, 新生血管先進部と蛍光漏出停止部の比較. 日眼会誌 90: 1217—1215, 1986.
- 4) 山岸和矢, 大熊 紘, 板垣 隆, 他: 網膜下新生血管と網膜色素上皮の関連. 第1報, 新生血管退縮期における関連. 日眼会誌 92: 1618—1628, 1988.
- 5) 板垣 隆, 大熊 紘, 山岸和矢, 他: クリプトンレーザーによる網膜下新生血管の発生. 眼紀 36: 1384—1391, 1985.
- 6) Ohkuma H, Ryan SJ: Vascular casts of experimental subretinal neovascularization in monkeys. Invest Ophthalmol Vis Sci 24: 481—490, 1983.
- 7) Ryan SJ: Subretinal neovascularization. Natural history of an experimental model. Arch Ophthalmol 100: 1804—1809, 1982.
- 8) Ohkuma H, Ryan SJ: Experimental subretinal neovascularization in the monkey, Permeability of new vessels. Arch Ophthalmol 101: 1102—1110, 1983.
- 9) 板垣 隆, 大熊 紘, 山岸和矢, 他: 網膜下新生血管に関する実験的研究—新生血管発生, 進展における網膜色素上皮の関与—. Ther Res 5: 665—670, 1986.
- 10) 三木耕一郎, Ryan SJ, 大熊 紘, 他: 実験的脈絡膜新生血管の蛍光眼底造影と血管鑄型標本による比較. 日眼会誌 90: 103—110, 1986.
- 11) Miller H, Miller B, Ryan SJ: The role of retinal pigment epithelium in the involution of subretinal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci 27: 1644—1652, 1986.
- 12) Kuwabara T, Ishikawa Y, Kaiser-Kupfer MI: Experimental model of gyrate atrophy in animals. Ophthalmology 88: 331—334, 1981.
- 13) 板垣 隆, 大熊 紘, 高橋寛二, 他: オルニチン網膜変性症, 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, 114—117, 1988.
- 14) 竹内正光, 板垣 隆, 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63年度報告書, 88—90, 1989.
- 15) 高橋寛二, 板垣 隆, 山岸和矢, 他: 網膜下新生血管の発育初期における網膜色素上皮の役割—オルニチンによる網膜色素上皮障害実験—. 日眼会誌 94: 3—17, 1990.

- 16) 沖坂重邦：老人性黄斑変性症の形態学的研究，日
眼会誌 92：1261—1286, 1988.
 - 17) Glaser BM, Campochiaro PA, Davis JL, et al :
Retinal pigment epithelial cells release in-
hibitors of neovascularization. Arch Ophthal-
mol 103 : 1870—1875, 1985.
 - 18) Glaser BM, Campochiaro PA, Davis JL, et al :
Retinal pigment epithelial cells release in-
hibitors of neovascularization. Ophthalmology
94 : 780—784, 1987.
 - 19) Glaser BM : Cell Biology and Biochemistry of
Endothelial Cells and the Phenomenon of In-
traocular Neovascularization, Adler R, Farber
D : The Retina part II. Orlando, Academic
press, 215—243, 1986.
 - 20) Glaser BM : Extracellular modulating factors
and the control of intraocular neovasculariza-
tion. Arch Ophthalmol 106 : 603—607, 1983.
-