

## 外側血液網膜関門障害の陰性荷電状態の検索

## 第2報 光凝固後の変化

岸本 伸子, 大熊 紘, 宇山 昌延

関西医科大学医学部眼科学教室

## 要 約

網膜色素上皮細胞は隣接細胞との側壁に **tight junction** があり, 脈絡膜網膜間の解剖学的な関門を形成している。最近これに加えて細胞表面や基底膜の陰性荷電による電気的関門の存在が明らかにされている。色素レーザー(波長, 600nm)で眼底に弱度凝固をおこない, 凝固部の網膜脈絡膜陰性荷電の変化を陽イオン剤 **polyethyleneimine** を用いて検索した。光凝固2日では網膜色素上皮は崩壊し, 脈絡膜毛細血管は血栓により閉塞していたが, **Bruch** 膜の断裂はなかった。網膜色素上皮, **Bruch** 膜の陰性荷電部位は消失していた。光凝固部位の網膜色素上皮は1週で修復を開始し, 凝固巣周辺部では扁平な網膜色素上皮細胞が **Bruch** 膜を覆ったが, 電気的関門の修復はなかった。2週後には単層の網膜色素上皮細胞が凝固巣を完全に覆い, 陰性荷電状態も修復された。2週後には凝固部は形態的にも機能的にも関門が再建されると考えられた。(日眼会誌 94: 645-653, 1990)

キーワード: 網膜-脈絡膜関門, 電気的関門, 陰性荷電, 陽イオン剤, 光凝固

Destruction of Anionic Sites in Blood-Retinal Barrier  
After Retinal Photocoagulation

Nobuko Kishimoto, Hiroshi Ohkuma and Masanobu Uyama

*Department of Ophthalmology, Kansai Medical University*

## Abstract

The retinal pigment epithelial cells (RPE) have "tight junctions" at the apical side of the lateral wall between neighbouring cells and form physiological blood-retinal barriers. Recently, in addition to physiological barriers, charged barriers, consisting of anionic sites of cell membrane and its basement membrane, have been discussed. We performed weak retinal photocoagulation in rabbit eyes in order to break their charged barriers, and examined the repair process using a cationic probe, polyethyleneimine (PEI). Two days after photocoagulation, RPE cells were broken down and choriocapillaries were occluded with thrombi, and their anionic sites were lost. At one week after photocoagulation, structural reconstruction started from the edge of the photocoagulation area. In this area, proliferated RPE cells covered Bruch's membrane, but their charged barrier did not recover. Two weeks after photocoagulation, proliferated RPE cells covered Bruch's membrane over the entire photocoagulated area, and they obtained anionic charge. The present study revealed that retinal damage induced by weak laser photocoagulation was repaired within two weeks after

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 岸本 伸子  
(平成元年9月11日受付, 平成元年12月20日改訂受理)

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

(Received September 11, 1989 and accepted in revised form December 20, 1989)

photocoagulation with respect to the charged barrier. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94: 645-653, 1990)

**Key words:** Blood-retinal barrier, Charge barrier, Anionic sites, Cationic probe, Retinal photocoagulation

## I 緒 言

一般に細胞表面や基底膜は陰性に荷電している。網膜色素上皮細胞は隣接細胞間隙に tight junction があり、脈絡膜と網膜の間の解剖学的関門を形成している。最近これに加えて細胞表面や基底膜の陰性荷電による電気的関門の存在が明らかにされている<sup>1)~5)</sup>。生理的条件下では一般に細胞の表面は複合糖質を含むため陰性に荷電している。また上皮細胞、内皮細胞の基底膜はグルコサミノグリカン(ムコ多糖)を含むプロテオグリカンで構成されるために陰性荷電をもち、陰性荷電の物質に対する電気的な通過関門機能を持つ。また膠原線維はトロポコラーゲンの acid endogroup が陰性荷電を作る<sup>6)</sup>と言われている。陽イオン剤を用いて、その付着部位を検索すると陰性荷電の変化を明かにし、電気的関門の変化をみる事ができる<sup>1)~12)</sup>。

我々は有色家兎眼底にレーザーで光凝固を行って網膜を障害した際の電気的関門の経時的変化を検索する目的で陽イオン剤を用いて電顕的に観察した。

## II 実験方法

体重1.2~1.5kgの有色家兎4羽8眼を使用した。

塩酸ケタミン30mg/kgの筋注による全身麻酔下で、tropicamide・phenylephrine hydrochloride 混合液(ミドリンP®)にて散瞳の上、後極部コンタクトレンズを用いてCoherent Radiation社アルゴン/ダイレーザーSystem920の橙色波長(600nm)にて眼底後極部に光凝固を施行した。凝固条件は照射野100 $\mu$ m、凝固時間0.1秒、凝固出力80~120mWで網膜深層に灰白色混濁を生じる程度とした。3羽6眼の髄翼下方網膜の耳側と鼻側の2カ所に凝固斑を作成し、耳側と鼻側では異なる光凝固を行ったため、凝固野は6眼で12カ所となる。12カ所の凝固野を、2日、7日、2週、4週の各4時期で、それぞれ3カ所ずつ観察した。対照としては1羽2眼を光凝固せずに組織学的検索を行った。

### 3. 陰性荷電部位検索方法

光凝固後経時的に眼底検査、蛍光眼底造影を行ない、凝固2日、7日、2週、及び4週に眼球摘出をおこなった。陰性荷電部位検索方法は前報<sup>12)</sup>に述べた如くで、眼

球摘出前にまず頸動脈にカテーテルを留置した。0.5% polyethyleneimine (PEI, 分子量50,000-60,000, SIGMA Chem. Comp) 生食水溶解液3mlをカテーテルより注入して約10分間灌流した後、2%グルタルアルデヒド・2%パラフォルムアルデヒド・0.1M ココシル酸緩衝液(pH 7.3)で灌流固定し、15分後に眼球摘出した。更に同固定液で眼球の浸漬固定を追加し、エタノール系列で脱水、エポキシ樹脂包埋を行った。1 $\mu$ mの切片をトルイジンブルーで染色して光顕的に観察し、超薄切片は酢酸ウラニール、クエン酸鉛にて2重染色を行い、日立HU-12型透過電子顕微鏡で観察した。

## III 結 果

### 1. 臨床所見

#### 1) 検眼鏡の所見

凝固斑は凝固24時間で網膜深層に灰白色混濁を示し、中央が白色で周辺部が灰白色のhaloを生じたものもあった。5日で凝固部の混濁は減少しはじめ、1週には瘢痕化が始まり、白色混濁は淡黄色となった。2週から4週で凝固斑は瘢痕化し、中央部には黒褐色の色素沈着が見られた。

#### 2) 蛍光眼底造影所見(図1)

光凝固24時間では造影後期で著明な蛍光漏出が見られたが、5日では減少しはじめ、中央部に低蛍光部、周辺部に輪状過蛍光を示した。2週で凝固斑は全体的に低蛍光となったが中央部では色素沈着部が顆粒状蛍光を示した。

### 2. 病理組織学的所見

#### 1) 光顕的所見

対照では灌流固定による脈絡膜毛細血管の拡大をみた他は異常をみなかった(図2)。光凝固2日では内顆粒層から視細胞層にかけて細胞の空胞化、凝固壊死、細胞間浮腫がみられ、網膜色素上皮層は特に凝固中央部で胞体が膨化、空胞化し、一部のメラニン色素は細胞外へ散布していた。脈絡膜毛細血管は凝固部では血栓を生じ閉塞していた(図3)。7日には凝固中央部では視細胞層と網膜色素上皮層は消失して、Bruch膜から内網状層まで細胞崩壊物と無定形基質が充満してお

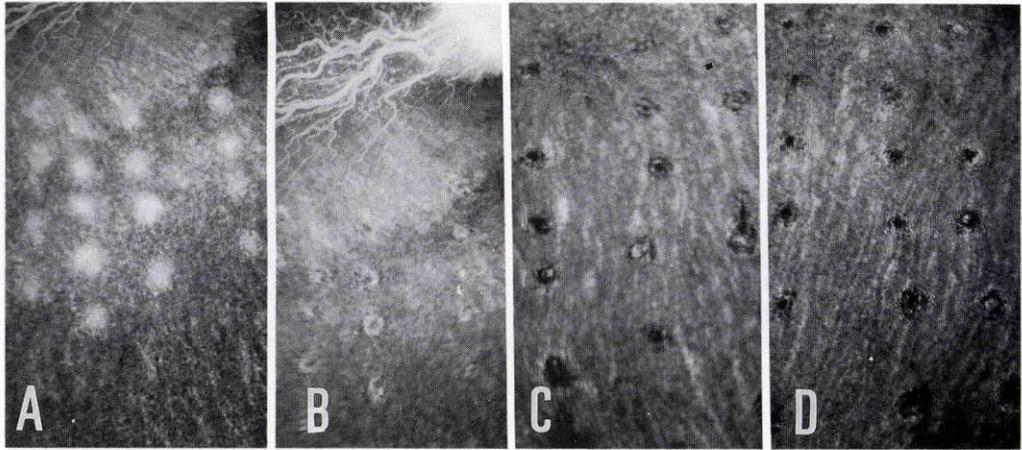


図 1 光凝固後の蛍光眼底造影. A: 光凝固後 2 日. 凝固斑から著明な蛍光漏出を認める. B: 光凝固後 1 週. 凝固斑からの蛍光漏出は減少し, 中央部は低蛍光, 周辺部は輪状過蛍光を示す. C: 光凝固後 2 週. D: 光凝固後 4 週. 凝固斑は全体的に低蛍光となり, 中央部では色素沈着部に顆粒状蛍光を示す.

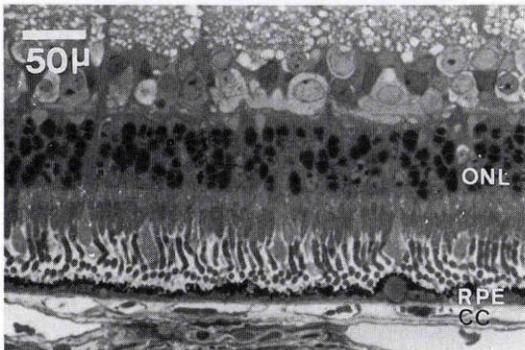


図 2 非凝固部の光顕所見(トルイジンブルー染色, ×600). 灌流固定による毛細血管の拡大がみられる. ONL: 外顆粒層, RPE: 網膜色素上皮細胞, CC: 脈絡膜毛細血管

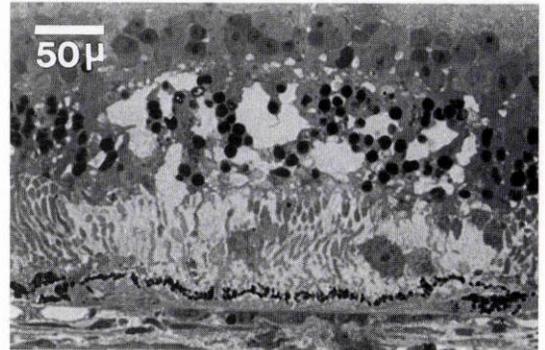


図 3 光凝固 2 日後の光顕所見 (トルイジンブルー染色, ×600). 凝固巣中央部には内顆粒層から視細胞層にかけて空胞変性, 凝固壊死がみられる. 網膜色素上皮細胞は胞体が膨化, メラニン顆位の配列は乱れ, 脈絡膜毛細血管は血栓を生じ, 閉塞している.

り, ここに色素を含むマクロファージがみられたが, 凝固巣の周辺部は単層の扁平な網膜色素上皮細胞で Bruch 膜は覆われていた(図 4). 2 週になると色素顆粒を含んだマクロファージは内網状層, 内顆粒層および外顆粒層にみられ, 網膜色素上皮細胞は凝固巣中央部まで Bruch 膜上を完全に覆い, 部分的に重層化もみられた. 脈絡膜毛細血管は再開通していた(図 5). 凝固 4 週では 2 週とほとんど同じ所見を示した(図 6).

2) 電顕の所見

陽イオン剤 PEI により陰性荷電部位を観察すると, 対照眼(図 7)では電子密度の高い PEI 小粒子(15~20

nm)が, 網膜色素上皮細胞では基底膜, Bruch 膜では内膠原線維層および外膠原線維層の膠原線維, 脈絡膜毛細血管では内皮細胞の基底膜に, 列をなして付着していた. 脈絡膜毛細血管の内皮細胞の細胞膜には豊富に付着していたが, 網膜色素上皮細胞の basal infolding の細胞膜への付着はほとんどみられなかった.

凝固 2 日には網膜色素上皮細胞の細胞膜は破裂して胞体は崩壊しており, Bruch 膜の断裂はなかったが Bruch 膜への PEI 粒子の付着は消失していた. 脈絡膜毛細血管管腔は血栓により閉塞し, 細胞崩壊産物や線

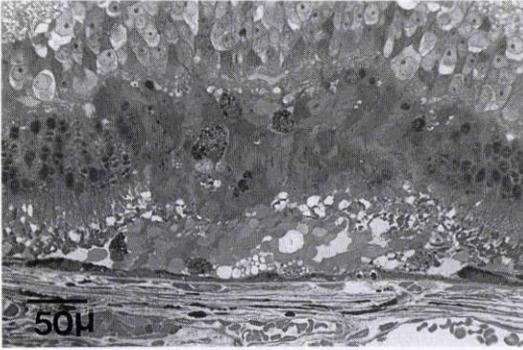


図4 光凝固1週後の光顕所見（トルイジンブルー染色，×600）。凝固巣中央部ではBruch膜から内顆粒層までの網膜の層構造は消失し，細胞崩壊物と無定形基質が充満して色素を持ったマクロファージがみられる。凝固巣周辺部は単層の扁平な網膜色素上皮細胞でBruch膜は覆われている。

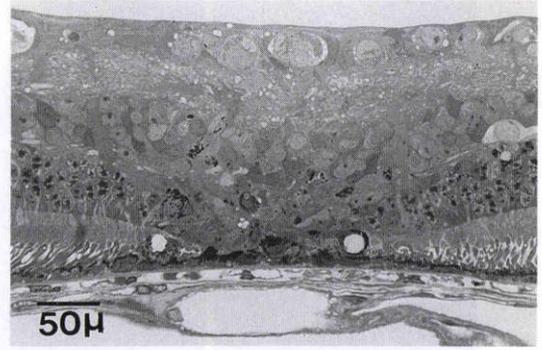


図6 光凝固4週後の光顕所見（トルイジンブルー染色，×600）。2週後とほとんど変化はない。

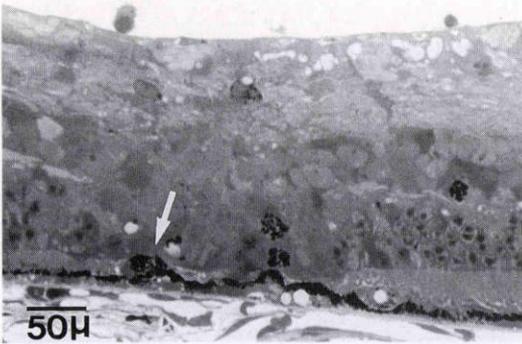


図5 光凝固2週後の光顕所見（トルイジンブルー染色，×600）。凝固部網膜は内顆粒層の細胞配列が乱れ，外網状層より外層は消失し，色素顆粒を持ったマクロファージが多数みられる。網膜色素上皮細胞は完全にBruch膜を覆って再生し，重層化（矢印）もみられる。

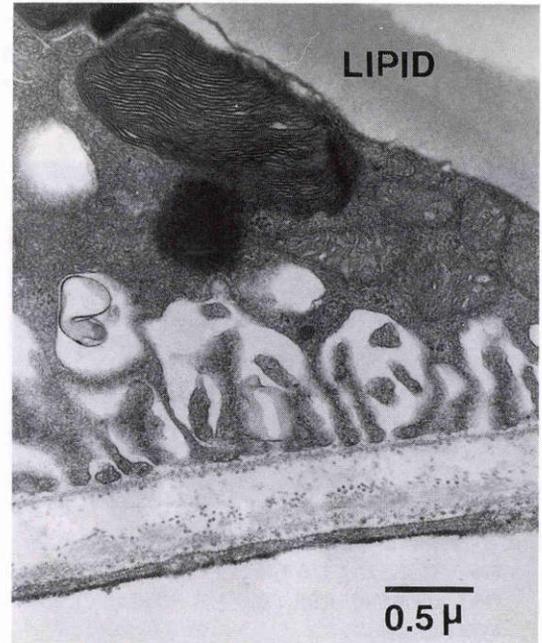


図7 非凝固部の電顕像。PEI粒子（15～20nm）の豊富な付着が網膜色素上皮細胞の基底膜，Bruch膜の内膠原線維層及び外膠原線維層の膠原線維，脈絡膜毛細血管の内皮細胞基底膜にみられる。LIPID：脂肪滴（×30,000）

維素が充満していた。血管内皮細胞は胞体内に空胞形成が見られ，細胞間結合が解離するため一部では管腔内容が直接基底膜に接しており，脈絡膜毛細血管の内皮細胞基底膜へのPEI粒子付着はみられなかった（図8）。

7日に凝固巣周辺部には細胞質の電子密度の高い網膜色素上皮細胞がみられ，周辺部の増殖した単層の網膜色素上皮細胞がBruch膜を完全に覆った所では（図9），再生された網膜色素上皮細胞とBruch膜にPEI粒子の付着が少量みられるようになった。一方，脈絡

膜毛細血管の再生は遅れ，管腔内には線維素は残存し，内皮細胞の胞体は厚く細胞間結合も一部は解離したままであった。脈絡膜毛細血管基底膜へのPEI粒子付着はわずかであった（図10）。

凝固2週には網膜色素上皮細胞は凝固巣全体を覆い，凝固中央部では著明に増殖して，重層化する部位

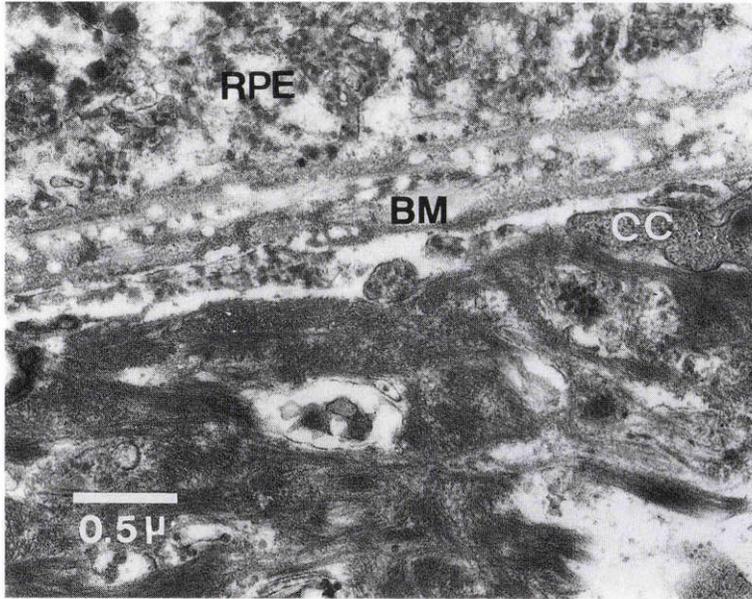


図 8 光凝固 2 日後の電顕像。凝固巣中央部。網膜色素上皮細胞は崩壊するが、網膜色素上皮細胞及び脈絡膜毛細血管内皮細胞の基底膜は残存する。脈絡膜毛細血管は細胞崩壊物や線維素で閉塞するが、脈絡膜毛細血管内皮細胞は細胞間が解離するため、細胞崩壊物や線維素の一部は直接脈絡膜毛細血管内皮細胞基底膜に接している。網膜色素上皮細胞基底膜及び脈絡膜毛細血管内皮細胞基底膜には PEI の付着をみない。RPE；網膜色素上皮細胞，BM；Bruch 膜，CC；脈絡膜毛細血管内皮細胞(×30,000)

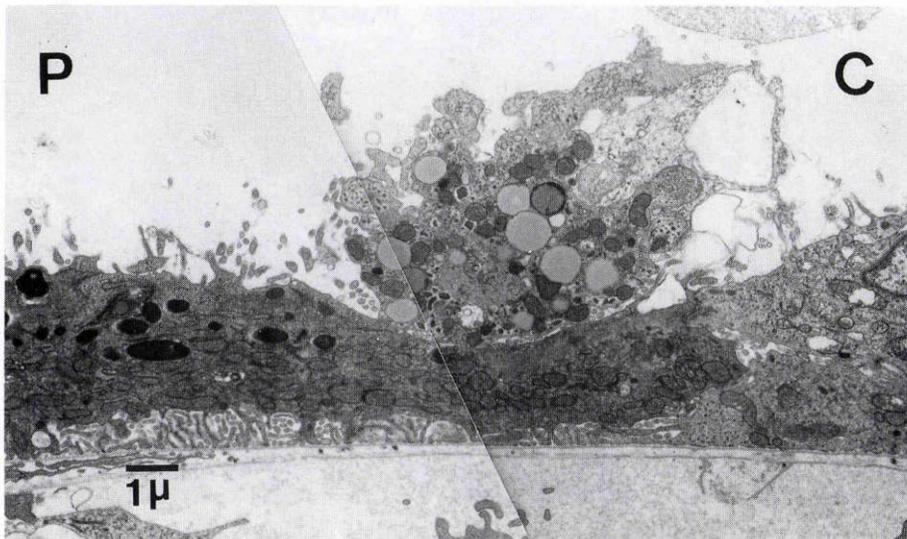


図 9 光凝固 1 週後。凝固巣周辺部の電顕像。一層の扁平な網膜色素上皮細胞により Bruch 膜は覆われている。C：中央側，P：周辺側(×7,500)

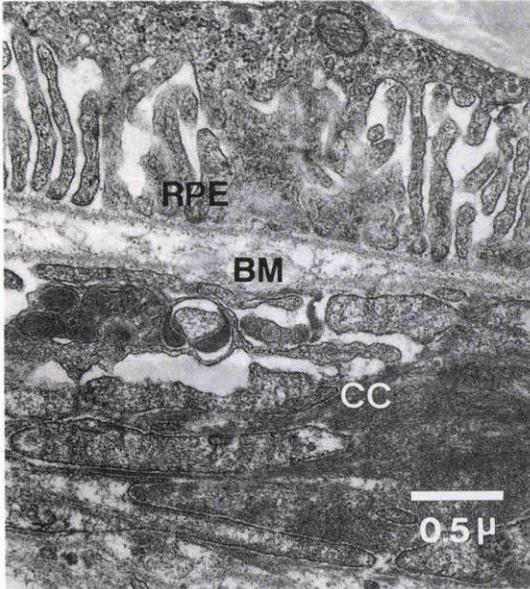


図10 光凝固1週後の電顕像(強拡大)。凝固周辺部、脈絡膜毛細血管内皮細胞の細胞間結合の解離は一部で残存しており、管腔内には血栓による線維素が残存する。一層の網膜色素上皮細胞がBruch膜を被うが、網膜色素上皮、Bruch膜、脈絡膜毛細血管に少量のPEI粒子の付着がみられる。(×30,000)

もみられ(図11)、再生した網膜色素上皮の細胞突起付近には細胞間物質が豊富に存在し、この細胞間物質にはPEI小粒子が多数付着していた(図12)。また脈絡膜毛細血管内皮細胞は連続性を回復しており、その管腔内側にはPEI粒子の付着が見られ、細胞外に基底膜も産生され、同心円状に重層化しており、それぞれにPEI粒子は付着していた。

4週の所見は2週と変わりなく(図13, 14)、再生した網膜色素上皮細胞の細胞突起付近の細胞間物質、網膜色素上皮細胞の基底膜、Bruch膜の膠原線維、及び脈絡膜毛細血管の内皮細胞基底膜には豊富なPEI粒子の付着をみた。

#### IV 考 按

陽イオン剤を用いて、閥門機能をみる方法は腎糸球体でよく行われており<sup>6)~11)</sup>、陽イオン剤として、ルテニウムレッド<sup>1)3)4)</sup>やカチオン化フェリチン<sup>8)10)</sup>などPEI以外にもいろいろと検討が行われているが、今回は静注可能で電顕観察のできるPEIを使用した。

本実験では網膜光凝固後の網膜色素上皮—Bruch膜—脈絡膜毛細血管の陰性荷電状態をPEI粒子の付着状態で観察した。光凝固2日ではBruch膜の断裂はなかったがBruch膜に対するPEI粒子の付着は減少または消失していた。網膜色素上皮細胞は崩壊し、ま

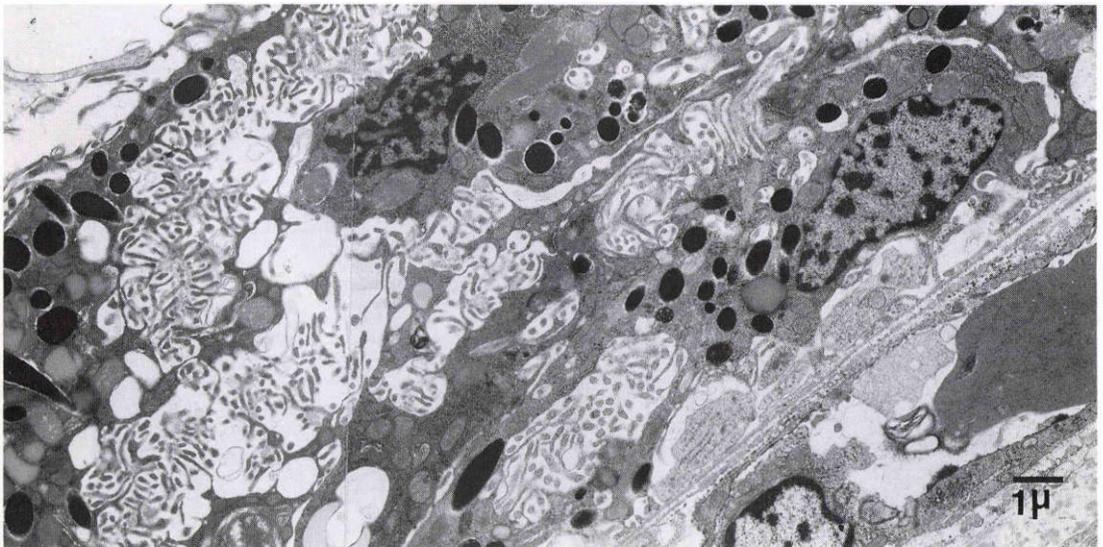


図11 光凝固2週後の電顕像。凝固巣中央部、網膜色素上皮細胞の重層する部位。網膜色素上皮細胞の著明な増殖がみられ、脈絡膜毛細血管内皮細胞は連続性を回復している。(×7,500)

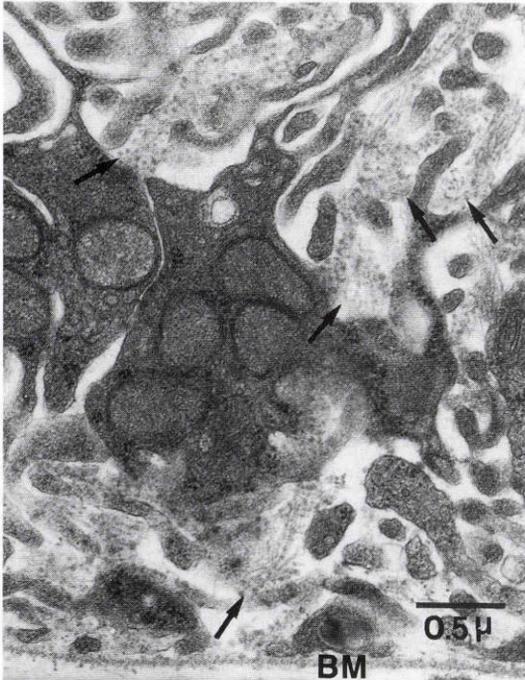


図12 光凝固 2 週後の電顕像(強拡). 増殖した網膜色素上皮細胞の周囲には網膜色素上皮細胞が産生したと思われる基底膜様細胞間物質(矢印)が存在し, 豊富な PEI 粒子の付着をみる. ( $\times 30,000$ )

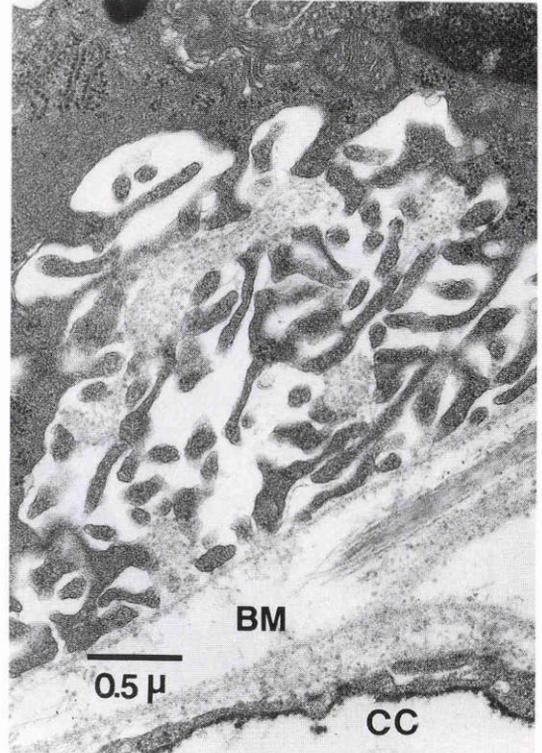


図13 光凝固 4 週後の電顕像, 凝固 2 週後と大きな変化はない. ( $\times 30,000$ )

た脈絡膜毛細血管は血栓で閉塞したことから, 熱凝固が Bruch 膜に作用して形態は保存されていても基底膜の構成要素に変化を生じ, 陰性荷電が減少したものと考えられた. これは電気的閉門機能の低下を意味している.

光凝固後 7 日には凝固巣の周辺部には細胞質の電子密度が高く, 活動性に富むと思われる網膜色素上皮細胞がみられ, 残存した基底膜の上を sliding するように覆い, 網膜色素上皮の増殖修復がみられた. 凝固巣周辺部では網膜色素上皮細胞の基底膜と Bruch 膜には PEI 粒子の付着が少量みられたことから, 電気的閉門の修復が徐々に行われ始めていると考えられた.

光凝固後 2 週になると網膜色素上皮細胞は活発に増殖して Bruch 膜上を完全に覆って修復しており, かつ重層化した. 隣接する細胞は tight junction 等の細胞間結合装置で結合された所がみられ, さらに細胞突起で複雑に絡みあうようにして接していた. 細胞突起の間隙には基底膜様細胞外物質や膠原線維が散在性に存在し, その部位では PEI 小粒子が付着していた. また

網膜色素上皮細胞および脈絡膜毛細血管の基底膜にも PEI 粒子の付着がみられ, 網膜色素上皮, Bruch 膜の修復は電気的閉門の面からも完了したと考えられた. 4 週の PEI 付着は 2 週のそれと大きな変りなく, 陰性荷電状態はこのまま固定化すると考えられた. 基底膜様物質の由来に関しては Macherer<sup>13)</sup>や Trese<sup>14)</sup>は網膜剥離眼における網膜上増殖組織を検索して, 病的状態では周囲の環境により網膜色素上皮細胞は膠原線維を産生すると述べており, Newsome<sup>15)</sup>は培養網膜色素上皮細胞は基底細胞外に基底膜様物質と膠原線維を産生した, と報告していることから, 本実験にみられる基底膜様物質や膠原線維は光凝固後の修復過程における網膜色素上皮細胞の活発な増殖によって産生され, 豊富な陰性荷電を示したと思われる.

光凝固の熱作用により脈絡膜毛細血管も障害を受け, 色素レーザーの橙色波長(600nm)で網膜深層に焦点を合わせて凝固すると, 脈絡膜毛細血管管腔内は血栓により閉塞し, 内皮細胞の細胞間結合は解離した. 脈絡膜毛細血管の修復は網膜色素上皮の増殖より遅れ

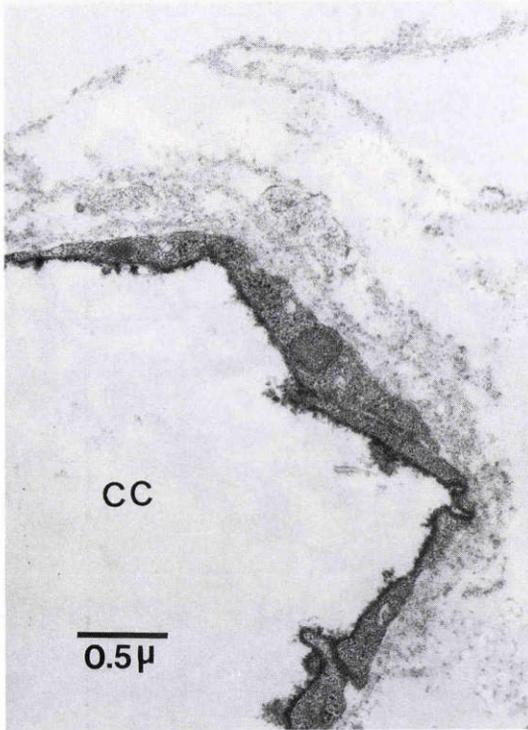


図14 光凝固4週後の電顕像。再生したと思われる脈絡膜毛細血管基底膜の外側には既存の内皮細胞基底膜が重層し、そのそれぞれにPEI粒子が付着している。(×30,000)

て開始された。すなわち網膜色素上皮凝固7日で凝固巣周辺部より修復を開始して、周辺部ではBruch膜を覆ったが、脈絡膜毛細血管はこれより遅れて2週に修復を開始した。また光凝固を受けた内皮細胞は胞体は崩壊しても基底膜は残存することが多く、この残存した基底膜の内側に沿って、血管内皮細胞は修復されると考えられた。修復した脈絡膜毛細血管周囲を取り囲む2～3重の基底膜のうち最内層のものは再生した脈絡膜毛細血管により新たに産生されたもの、また外層の基底膜は変性脱落した既存の内皮細胞基底膜の残存と考えられたが、それらいずれの層にもPEI粒子が豊富に付着していた。

以上から弱度光凝固により障害された網膜色素上皮は形態的には1週で凝固巣周辺部より修復を開始したが、修復された部位でも電気的関門機能は低下しており、電気的関門の回復にはさらに1週、すなわち凝固後2週が必要であった。凝固2週にはBruch膜の陰性荷電の回復とこれに加えて増殖した網膜色素上皮細胞

が産生する基底膜様細胞外物質及び膠原線維にも陰性荷電がみられるようになるため、光凝固部は複雑に荷電するようになる。光凝固4週のPEI粒子の付着は2週と大きな変わりはなく、このままの荷電状態が持続すると推測された。すなわち光凝固が網膜色素上皮細胞の増殖で修復しうる範囲ならば網膜色素上皮、Bruch膜、脈絡膜毛細血管間の陰性荷電による電気的関門は2週で回復した。

陽イオン剤をもちいて網膜色素上皮—Bruch膜—脈絡膜毛細血管の陰性荷電部位の検索は少数の報告<sup>1)~5)</sup>があり、ヨウ素酸ナトリウムによる網膜色素上皮障害では形態的变化の出現する以前から陰性荷電部位が変化することがわかっている<sup>12)</sup>。Caldwell(1986)<sup>4)</sup>らはストレプトゾトシン(Streptozotocin)を投与して作った糖尿ラットでは網膜色素上皮細胞、脈絡膜毛細血管内皮細胞の基底膜の陰性荷電部位は減少した、と述べている。

PEI粒子の付着には光凝固後に生じた血栓で閉塞している脈絡膜毛細血管内のPEI粒子の灌流状態が問題となる。光凝固2日の光顕像(図3)では脈絡膜毛細血管内は血栓で閉塞しているが、蛍光眼底造影(図1A)では過蛍光を示し、少なくともfluoresceinの分子径の5.5ないし11Åの大きさの分子は灌流可能である。脈絡膜毛細血管が閉塞した場合のトレーサーの灌流については、越生ら<sup>16)</sup>が長後毛様動脈を切断して脈絡膜循環障害を作成している。切断後3週すると病巣中央部では脈絡膜毛細血管は消失していた。血流が障害された部へも、horseradish peroxidase(HRP)は脈絡膜実質や病巣の周辺部からBruch膜を通過して進入したと述べている。また山本ら<sup>17)</sup>はタルクを頸動脈より注入して、脈絡膜の微細循環障害実験を行い、脈絡膜毛細血管が血栓で閉塞していてもBruch膜下にHRPが認められたと報告している。HRPの分子径は約30nm、PEI粒子の直径は15～20nmであるから、HRPが浸透可能であるなら、PEI粒子は容易に浸透できると考えられる。よって本実験において光凝固後2日の凝固巣中央部で脈絡膜毛細血管が血栓により閉塞していてもPEI粒子の付着の障害にはならないと思われた。

以上、今回の実験から陽イオン剤を用いた網膜色素上皮—Bruch膜—脈絡膜毛細血管の陰性荷電部位の検索により光凝固で障害された電気的関門が回復してくる経過を明らかにすることが可能であった。すなわち、形態的には光凝固後、網膜色素上皮は7日に修復

を開始し、凝固巣の周辺部では Bruch 膜を覆ったが、電氣的関門の修復はなかった。2週で単層の網膜色素上皮細胞は増殖して凝固巣中央部まで Bruch 膜を覆い、電氣的関門は修復された。すなわち電氣的関門の回復は2週が必要であり、形態的修復が完全に行われてから関門機能が修復されるものと推測された。

本論文の要旨は第93回日本眼科学会総会において発表した。

#### 文 献

- 1) **Ausprunk DH, Boudreau CL, Nelson DA**: Proteoglycans in the microvasculature. 1. Histochemical localization in microvessels of rabbit eye. *Am J Pathol* 103: 353-366, 1981.
- 2) **Essner E, Pino RM**: Distribution of anionic sites in Bruch's membrane of the rabbit eye. *Eur J Cell Biol* 27: 251-255, 1982.
- 3) **Pino RM, Essner E, Pino LC**: Location and chemical composition of anionic sites in Bruch's membrane of the rat. *J Histochem Cytochem* 30: 245-252, 1982.
- 4) **Caldwell RB, Slapnik SM, McLaughlin BJ**: Decreased anionic sites in Bruch's membrane of spontaneous and drug-induced diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24: 1691-1697, 1986.
- 5) **上野聡樹**: 血液眼関門についての研究—機能と形態の接点, その研究法の開発—。第1部, 血液—網膜関門構成細胞における機能関連酵素の局在および細胞膜表面荷電の barrier 機能関与について。日眼会誌 92: 1913-1960, 1988.
- 6) **Schurer JW, Kalicharan D, Hoedemaeker J, et al**: The use of polyethyleneimine for demonstration of anionic sites in basement membranes and collagen fibrils. *J Histochem Cytochem* 26: 688-689, 1978.
- 7) **Caulfield JP**: Alteration in the distribution of Alcian Blue staining fibrillar anionic sites in the glomerular basement membrane in aminonucleoside nephrosis. *Lab Invest* 40: 503-511, 1979.
- 8) **Kanwar YS, Farquhar MG**: Anionic sites in the glomerular basement membrane. In vivo and in vitro localization to the laminae rarae by cationic probes. *J Cell Biol* 81: 137-153, 1979.
- 9) **Pilia PA, Swain RP, Williams AV, et al**: Glomerular anionic site distribution in non-proteinuric rats. A computer-assisted morphometric analysis. *Am J Pathol* 121: 474-485, 1985.
- 10) **Furness PN, Turner DR, Cotton RE**: Basement membrane charge in human glomerular disease. *J Pathol* 150: 267-278, 1986.
- 11) **Koshy V, Avasthi PS**: The anionic sites at luminal surface of priritubular capillaries in rats. *Kidney Int* 31: 52-58, 1987.
- 12) **岸本伸子, 大熊 紘, 山岸和矢, 他**: 外側血液網膜関門障害の陰性荷電状態の検索。第1報, ヨウ素酸ナトリウムによる早期障害。日眼会誌 94: 25-32, 1990.
- 13) **Machemer R, van Horn D, Aaberg TM**: Pigment epithelial proliferation in human retinal detachment with massive periretinal proliferation. *Am J Ophthalmol* 85: 181-191, 1978.
- 14) **Trese MT, Chandler DB, Machemer R**: Subretinal strands: Ultrastructural features. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 223: 35-40, 1985.
- 15) **Newsome DA, Kenyon KR**: Collagen production in vitro by the retinal pigment epithelium of the chick embryo. *Dev Biol* 32: 387-400, 1973.
- 16) **越生 晶, 糸田川誠也**: 脈絡膜網膜関門の破綻と修復についての組織学的証明。日眼会誌 84: 721-735, 1980.
- 17) **山本起義, 加賀典雄, 下野廣昭, 他**: 脈絡膜微小循環障害による網膜変化。日眼会誌 86: 779-788, 1982.