

実験的網膜血管内皮障害の三次元的観察

— 螢光光化学血栓法による内皮障害とその修復について —

大島 隆志

弘前大学医学部眼科学教室

要 約

既報の螢光光化学血栓法による、Wistar-Kyoto系ラット網膜細静脈内血栓の消長及び血管内皮障害とその修復過程について、経時的に走査型電子顕微鏡で形態学的検討を行った。30分後では変形赤血球塊と密なフィブリン様物質とが血管腔に充満していたが、これらは6時間後までには明らかに減少し、24時間後ではすでに明確ではなかった。血小板の凝集塊及び内皮欠損部位は2日後まで観察された。3日後での血管腔は内皮細胞で覆われていたが、それらの表面は粗糙で噴火口状構造などの内皮障害像が観察された。5日後でも内皮細胞表面ははまだ粗糙で内皮障害像が残存していた。本実験早期の所見は、血栓形成後の旺盛な局所線溶による血管腔の再開通を示唆するものである。一方、内皮欠損部位は3日後までには修復されるものの、5日後でも内皮障害像を認めることから、内皮細胞が正常な機能を回復するにはさらにしばらくの時間が必要であると思われる。(日眼会誌 96:313-327, 1992)

キーワード：血管内皮障害，螢光光化学血栓，ラット網膜細静脈，凍結刮除法，走査型電子顕微鏡

A Scanning Electron Microscopic Study of Experimental Endothelial Injury and Regeneration Following Photochemically Induced Thrombosis in Rat Retinal Venules

Takashi Ohshima

Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine

Abstract

The natural course of retinal venous obstruction and of endothelial injury and regeneration following photochemically induced thrombosis in Wistar-Kyoto rats was studied by scanning electron microscopy utilizing the freeze-splitting method. The eyes were examined ophthalmoscopically and histologically at 30 min, 6, 24 h, 2, 3, 4 and 5 days after the insult. At 30 minutes after the irradiation, the vascular lumen of retinal venule was completely occluded with a large amount of fibrous materials considered to be fibrin mesh-work and a mass of deformed erythrocytes. By 6 hours after the irradiation, the fibrous materials had decreased and deformed erythrocytes had also decreased in number. On the other hand, multi-layered platelets with pseudopods aggregated over the irradiated area. Similar platelet aggregation was also seen at 24 hours after the irradiation, however, fibrous materials and deformed erythrocytes were rarely observed. These aggregates persisted for up to 2 days after the irradiation, when exposure of the subendothelium was also observed. By 3 days after the

別刷請求先：036 弘前市在府町5 弘前大学医学部眼科学教室 大島 隆志
(平成2年11月30日受付，平成3年7月22日改訂受理)

Reprint requests to: Takashi Ohshima, M.D. Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine, 5 Zaifucho, Hirosaki 036, Japan

(Received November 30, 1990 and accepted in revised form July 22, 1991)

irradiation, there had been no platelet aggregates and the injured area was reendothelialized. But the endothelial surface was rugged and had many crater-like pores. In addition, some of these endothelial cells protruded or were elevated toward the lumen. Endothelial abnormalities such as rugged surface and crater-like pores were also found at 5 days after the irradiation. These findings suggested that rapid thrombolysis was caused by activation of the local fibrinolytic system, that the injured area was rapidly reendothelialized within about 3 days but that mild endothelial damage still existed for more than 5 days. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96 : 313-327, 1992)

Key words: Endothelial injury, Photochemically induced thrombosis, Rat retinal venule, Freeze-splitting method, Scanning electron microscopy

I 緒 言

網膜血管閉塞症、糖尿病網膜症など血管閉塞を主体とする眼疾患は、頻度が高く、しばしば重篤かつ治療困難な視力障害を引き起こすことから最近ますます注目されている。にもかかわらず、なお発症機転さえ十分に判明していないこれらの病態を理解するうえで、網膜微小循環での血栓症の修復機転を解明することは最も重要な課題であろう。

先に当教室の一戸ら¹⁾は、ラット網膜血管に主として内皮細胞のみを障害する目的で、蛍光光化学血栓法により人工的に血栓を作り、光学顕微鏡および透過型電子顕微鏡を用いて観察、報告しているが、それを含めて実験的に血管内皮を障害し、その後の血栓形成、血管壁の変化について組織学的に観察した報告¹⁾⁻¹⁵⁾は数多い。しかしながら、それらのうち血栓の形成過程から消失に至るまでを、全体的な視野で観察できる走査型電子顕微鏡を用いての報告は、大血管に関するもの²⁾⁻⁷⁾、脳血管に関するもの⁸⁾⁻¹²⁾がほとんどで、網膜微小循環についてのそれは、試料作製が困難なこともあり、はなはだ少ないのが現状である。今回著者は、蛍光光化学血栓法による血栓の消長および血管内皮障害とその修復過程とをより広範囲に観察する目的で、凍結刮削法¹⁶⁾を用いて試料を作製し、走査型電子顕微鏡による形態学的検討を行ったのでここに報告する。

II 実験方法

実験動物には、成熟 Wistar-Kyoto 系ラット 10 匹 11 眼を用いた。あらかじめ瞳孔を Mydrin P® との混合液にて散瞳させ、ベントバルビタールナトリウム 30-40 mg/kg 体重の腹腔内注射による全身麻酔下で、検眼鏡的に眼底に異常がないことを確認し、続いて眼底写真を撮影したのち、尾静脈より 10% フルオレ

スセインナトリウム 1 ml/kg を注入、その直後にアルゴンレーザー光線を微弱な照射条件(直径 100 μ m, 時間 0.05 秒, 出力 0.1 W)で、目的の網膜細静脈および細動脈数カ所に血栓が消失するまで照射した。その際、照射部位は可能な限り網膜血管分岐部から視神経乳頭寄りの場所に設定し、分岐部が照射部位同定の目印になるように配慮した。

その後経時的に眼底観察をしながら照射 30 分後、6 時間後、24 時間後、2 日後、3 日後、4 日後、5 日後に、それぞれ 1 ないし 2 匹より眼球を摘出した。なお、摘出前に前述の方法による全身麻酔下で上行大動脈よりヘパリン加生理食塩水を灌流し、続いて 2% グルタルアルデヒド (phosphate buffer pH 7.4) で灌流固定を行った。摘出した眼球はすみやかに赤道部で半切し、2% グルタルアルデヒド (phosphate buffer pH 7.4) でさらに数時間の浸漬固定を追加、その後実体顕微鏡下でレーザー光線照射部位を確認しつつ、扇形組織片として網膜を眼球壁から剝離し、さらに凍結刮削法¹⁶⁾で照射網膜血管内腔を露出した。続いてその組織片を 2% オスミウム酸に 2 時間後固定し、アルコール脱水、臨界点乾燥ののち、イオンスバッタリングで金コーティングを行い、刮削面を日本電子 25 S II 型走査型電子顕微鏡で観察した。

III 結 果

1. 検眼鏡の所見 (図 1 a, b)

レーザー光線照射による血栓の途絶は、前述の条件下で数回から十数回の照射で得られ、網膜細静脈では照射部位から末梢にかけて明らかな血管径の拡張がみられた (図 1 b)。照射 6 時間後では、照射部位のうち少数では不完全ながら血流の回復があるものの血栓の狭小は著しく、照射 24 時間後でも血栓の狭小を依然として認めた。しかし、この血栓の狭小は日を追って不

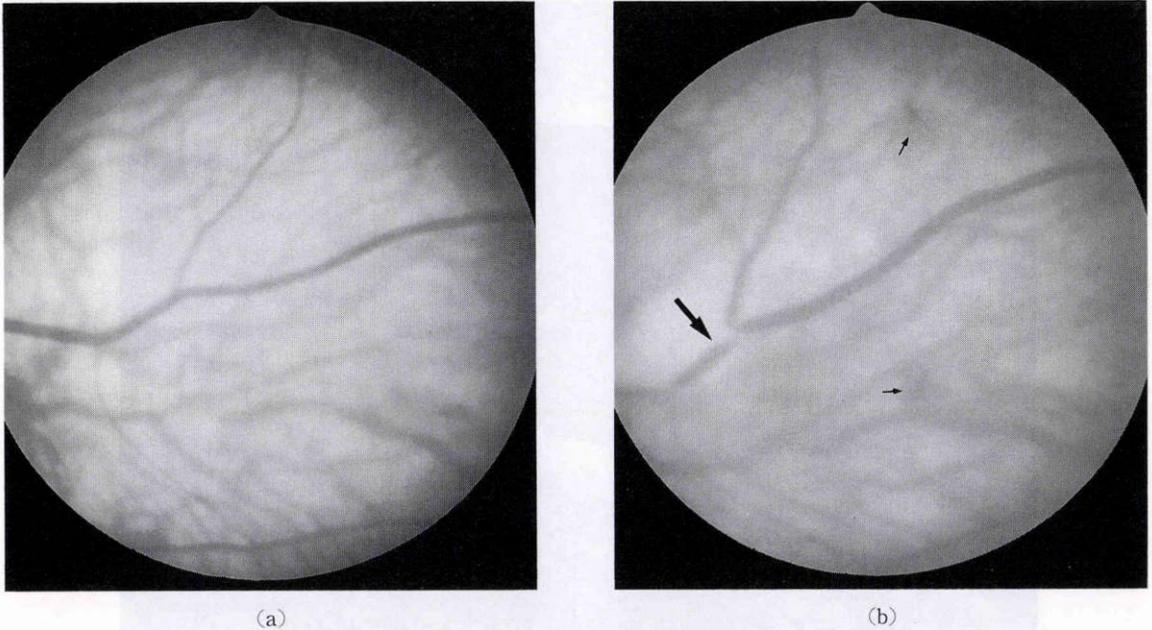


図1 レーザー光線照射前後の眼底写真。

(a)にレーザー光線照射前の、(b)に照射30分後の同一の網膜細静脈を示す。(b)に示すように、網膜出血は11眼中6眼に生じ、その6眼中5眼では照射30分後に出血を認め、そのいずれもが照射部位(大矢印)よりも周辺側に初発するしみ状出血(小矢印)である。

明瞭となり、照射4日後頃になると検眼鏡的にはほとんど判別不能で、血柱はほぼ照射前の状態に回復していた。網膜出血は11眼中6眼に生じ、その6眼中5眼では照射30分後に、残る1眼では照射6時間後に出血を認め、そのいずれもが網膜細静脈の照射部位よりも周辺側に初発するしみ状出血であった(図1b)。これらの出血は時間経過とともに増加したが、人眼の網膜静脈閉塞症に典型的な火焰状出血にはならなかった。

2. 走査型電子顕微鏡所見

1) 照射30分後の網膜細静脈

レーザー光線照射をしていない正常網膜細静脈(図2a)とは異なり、照射部位では変形赤血球塊と密なフィブリン網と思われる網状構造とが、血管内腔を閉塞するように充満していた(図2b)。血栓の下流側に隣接する内皮細胞の表面は、全体に $0.1\sim 1\mu\text{m}$ 程の大きさも様々な多数の小孔があり粗糙で、血栓との境界部では内皮細胞自体が部分的に欠損していた(図2c)。この内皮細胞欠損部位には、偽足突起を有する血小板も認めたがその数は少なく、血栓はおもに変形赤血球とフィブリン様物質とで構成されていた。

2) 照射6時間後の網膜細静脈

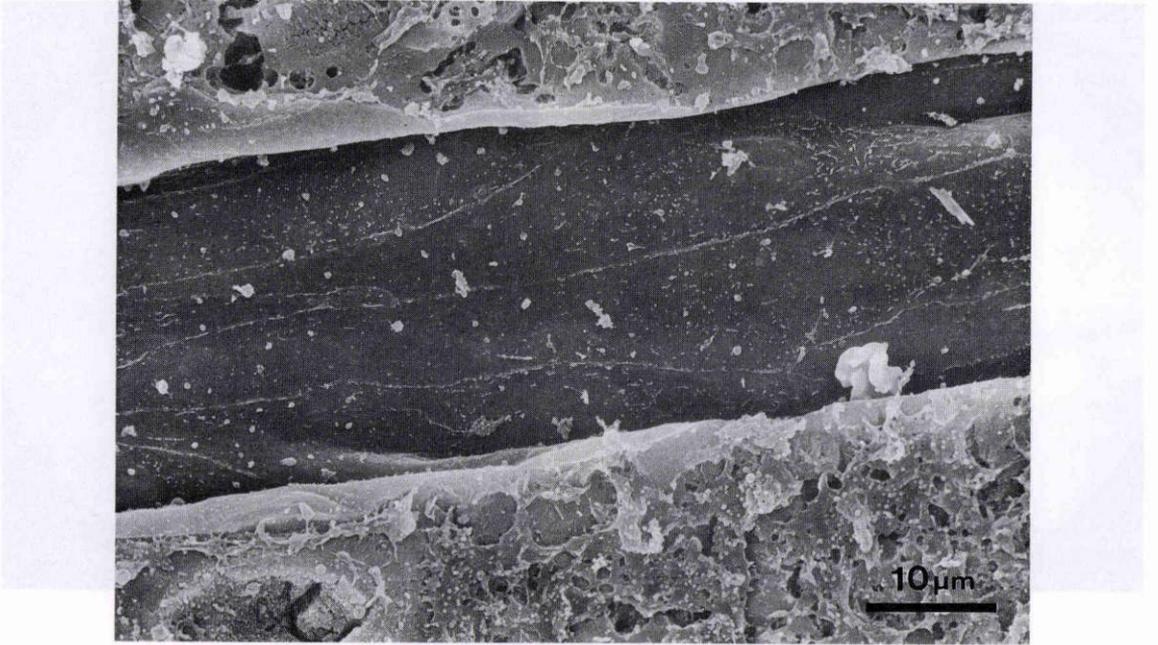
照射部位に一致して狭細がみられ、内腔には血栓を認めた(図3a)。しかし、照射30分後とは異なり、血栓はおもに重なり合った血小板の凝集塊でできていた。血小板の多くは球状化し偽足突起をのばして互いに凝集していたが、それらの形態とは異なり大型で卵円形の血小板も少数みられた(図3b)。一方、フィブリン様物質はこの時期ではすでに疎となり、変形赤血球塊もほとんどないものの、部位によってはまるで血栓に捕捉されたかのような正常赤血球塊がみられた。

3) 照射24時間後の網膜細静脈

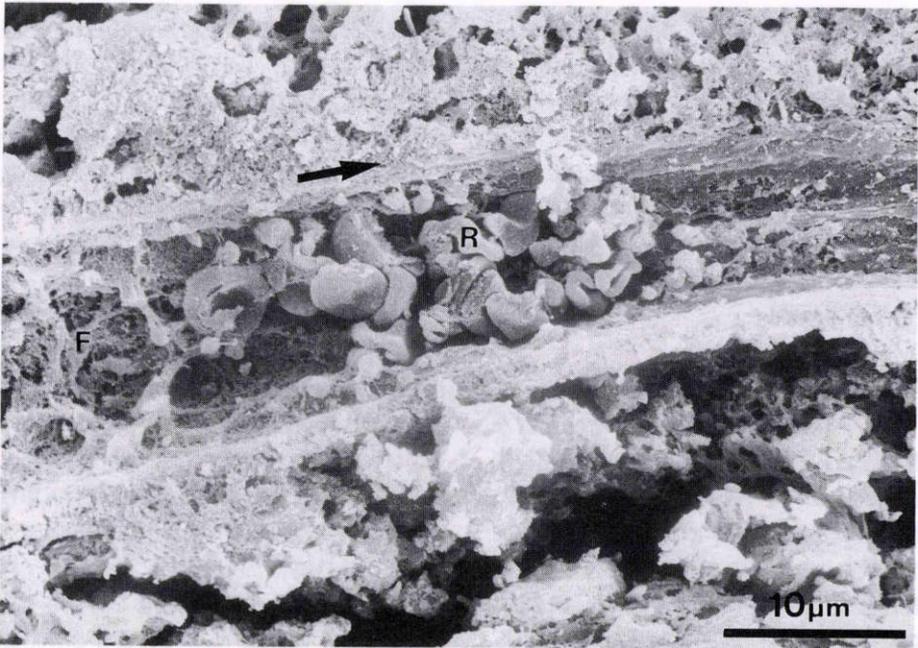
この時期では照射6時間後と同様に、血小板の凝集塊でできた血栓を認めたが、赤血球はみられず、フィブリン様物質もすでに明確ではなかった。

図4a, bに示した網膜細静脈では、血栓に隣接する内皮細胞の辺縁はめくれあがっているような形態を示していた。ここでの血小板の凝集塊は、球状化した血小板が主体であったが、胞体を伸展させた血小板も少なからずみられた。しかし、血小板の形態が図5a, bのように扁平化したものが主体で、球状血小板は血栓表面に粘着しているのみという血管もあった。

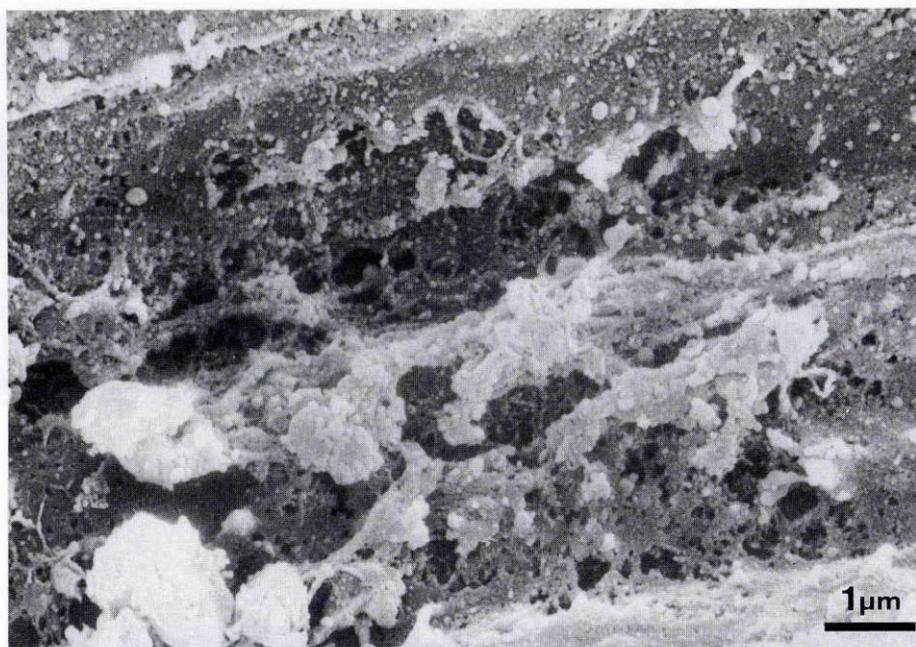
一部、図6a, bに示した血栓下流部では、変性し剝



(a)



(b)



(c)

図2 照射前ならびに照射30分後の網膜細静脈。

(a)にレーザー光線照射前の正常網膜細静脈を示す。(×1,700)。(b)は照射30分後の網膜細静脈で矢印は血流方向を示す。R:変形赤血球塊、F:フィブリン様物質。(×2,300)。(c)は(b)での血栓の下流側に隣接する内皮細胞表面の強拡大。(×11,000)。

離しつつあるように見える内皮細胞様物質を認め、さらにその変性内皮細胞様物質に血小板が偽足突起を出して粘着している様子がみられた。また、この変性内皮細胞様物質に隣接して内皮細胞欠損部位が存在し、そこに血小板が粘着している所見も認められた。

4) 照射2日後の網膜細静脈

この時期でも血小板の凝集塊でできた血栓を依然として認め、ここでの血小板の凝集塊は、球状化した血小板が主体であった(図7a)。一方、照射24時間後とは異なり、ここでは少なからず正常赤血球がみられ、浸潤してきた白血球もしくはマクロファージなどと思われる遊走細胞とともに血栓の構成要素になっていた。内皮細胞欠損部位は、照射24時間後と同様にこの時期でも存在していた(図7b)。

5) 照射3日後の網膜細静脈

この時期では血栓を認めず、血小板および赤血球もみられなかった(図8a)。明らかな内皮細胞欠損部位は確認できないものの内皮細胞の表面は粗糙で、多数の噴火口状構造を認めた(図8b)。同時に内皮細胞の膨隆と浮き上がりが観察された(図8c)。

6) 照射4日後の網膜細静脈

内皮細胞の表面は粗糙で、marginal foldの増強を認めた(図9a)。さらに長径が10 μm前後で表面に微絨毛様突起を多数有し、周囲の内皮細胞とは明らかに形態が異なる内皮細胞が少数観察された(図9b)。

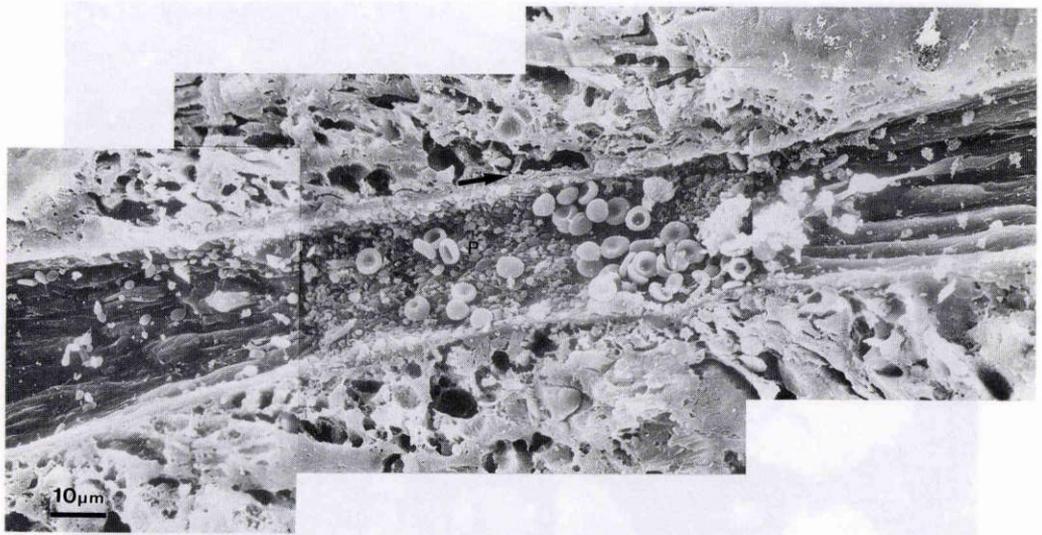
7) 照射5日後の網膜細静脈

内皮細胞の表面ははまだ粗糙で、風船様構造、噴火口状構造を認めた(図10)。

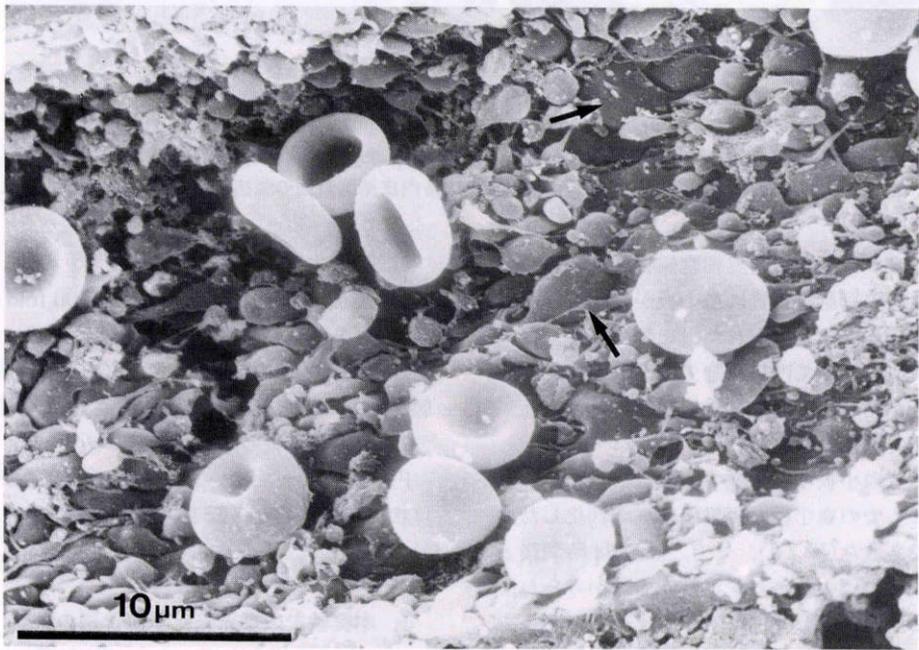
IV 考 按

1. 本実験での蛍光化学血栓法の意義

これまでの報告¹¹⁻¹⁵⁾によれば実験的に血管内皮を障害する方法は次の5つに大別される。すなわち、(1)血管を機械的に絞扼するもの²⁾、(2)血管内にカテーテルを挿入し、物理的に内皮細胞を剥離するもの³⁾⁻⁶⁾、(3)血管内にエンドトキシン等を注入し、化学的に内皮細胞を障害するもの⁷⁾、(4)何らかの光照射により内皮障害を起こすもの¹¹⁾⁻¹⁴⁾、(5)電気刺激により内皮障害を起こすもの¹⁵⁾である。本実験で用いた蛍光化学血栓法は、(4)の手技の範疇に入るといえる。本



(a)



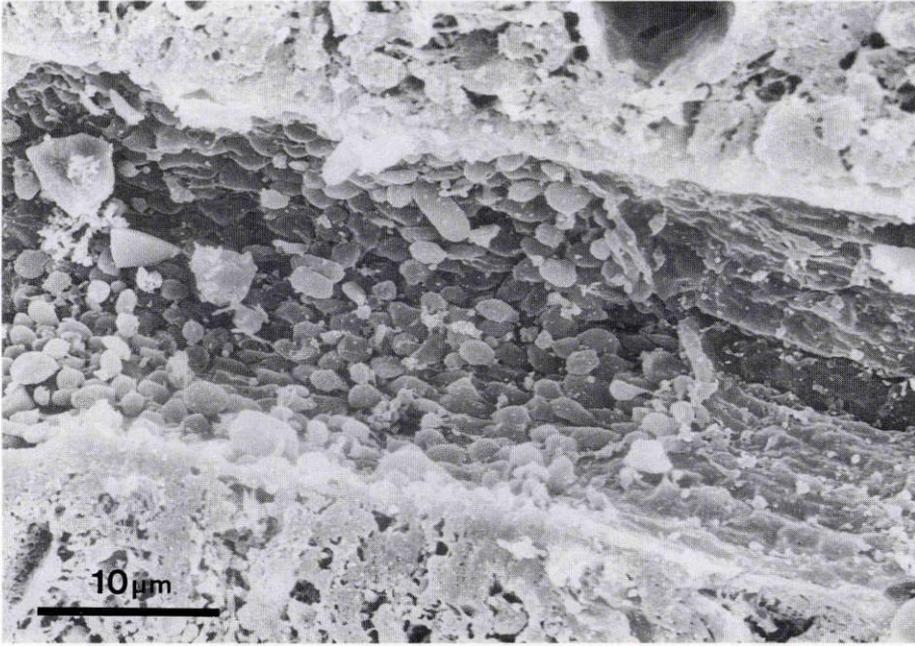
(b)

図3 照射6時間後の網膜細静脈.

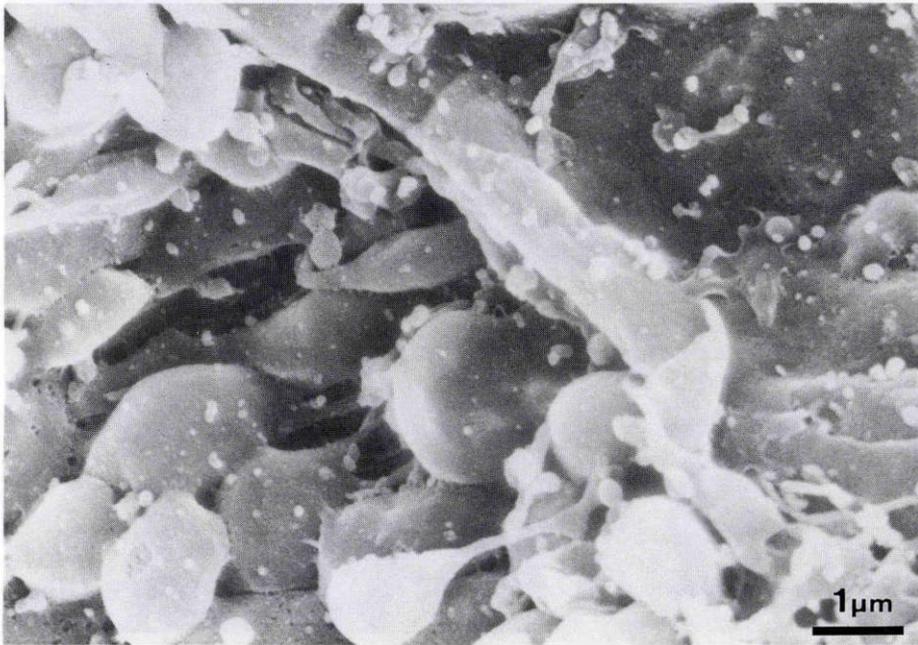
(a)血栓はおもに重なり合った血小板の凝集塊でできている. 矢印は血流方向を示す.
 P: 血小板. (×700). (b)は血栓の強拡大. 矢印は大型で卵円形の血小板を示す. (×
 3,500).

法は、血管内に蛍光物質を投与しつつ微弱励起光線を照射することにより、選択的に血管内皮を障害せしめて血栓を作ることを意図しており、単なる光凝固法に

よる血管閉塞の如くいわば血管を焼きつづすようなものとは異なる実験手技である。本法による内皮障害発生機序は、いまだ十分に解明されてはいないが、周囲



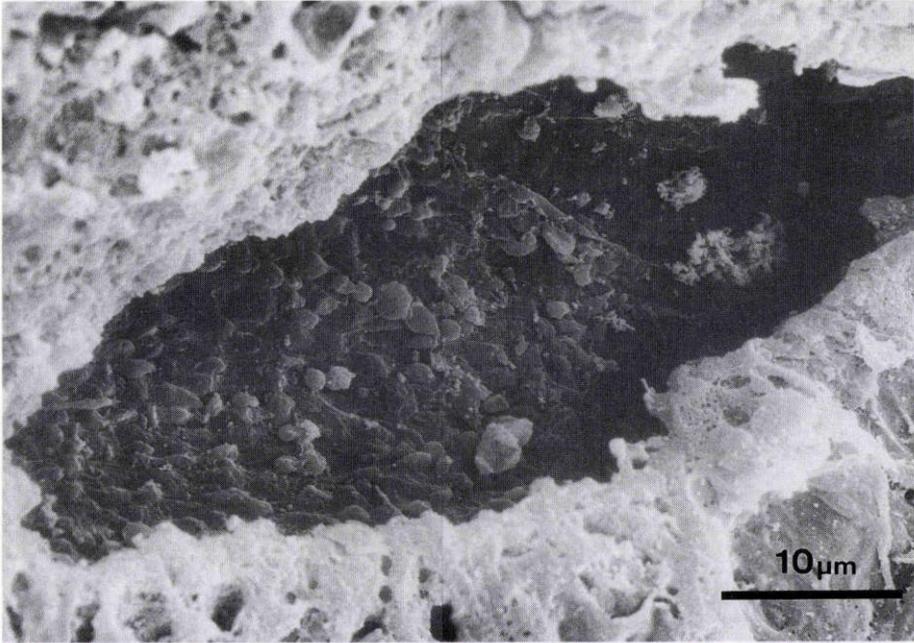
(a)



(b)

図4 照射24時間後の網膜細静脈、

(a)血栓に隣接する内皮細胞の辺縁はめくれあがっているような形態を示している。(×2,300)。(b)は血小板の凝集塊との境界部の、めくれあがっているような形態を示す内皮細胞の強拡大。(×11,000)。



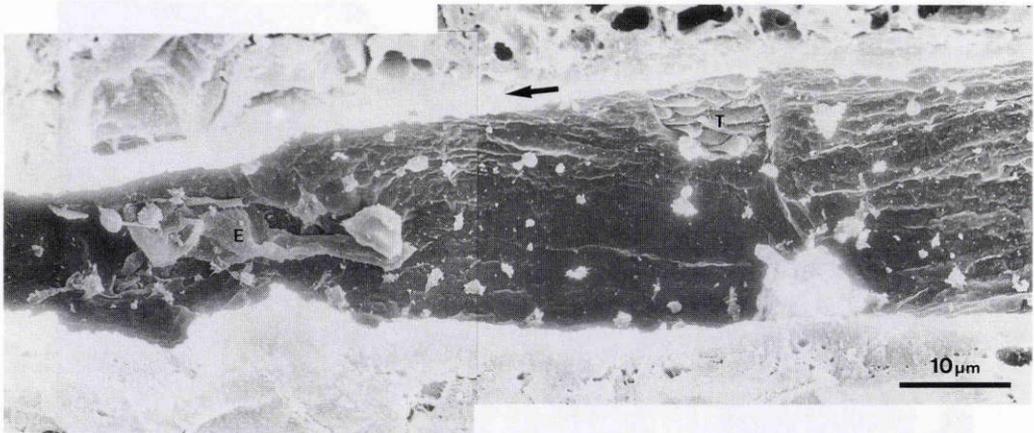
(a)



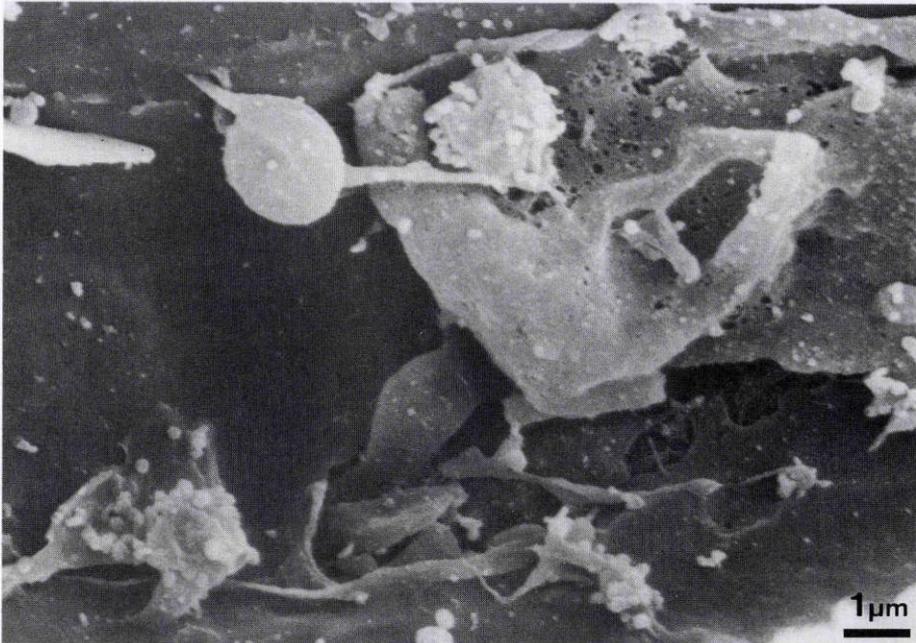
(b)

図5 照射24時間後の網膜細静脈。

(a)血小板の凝集塊は、扁平化した血小板が主体である。(×2,300)。(b)は扁平化した血小板の強拡大。(×11,000)。



(a)



(b)

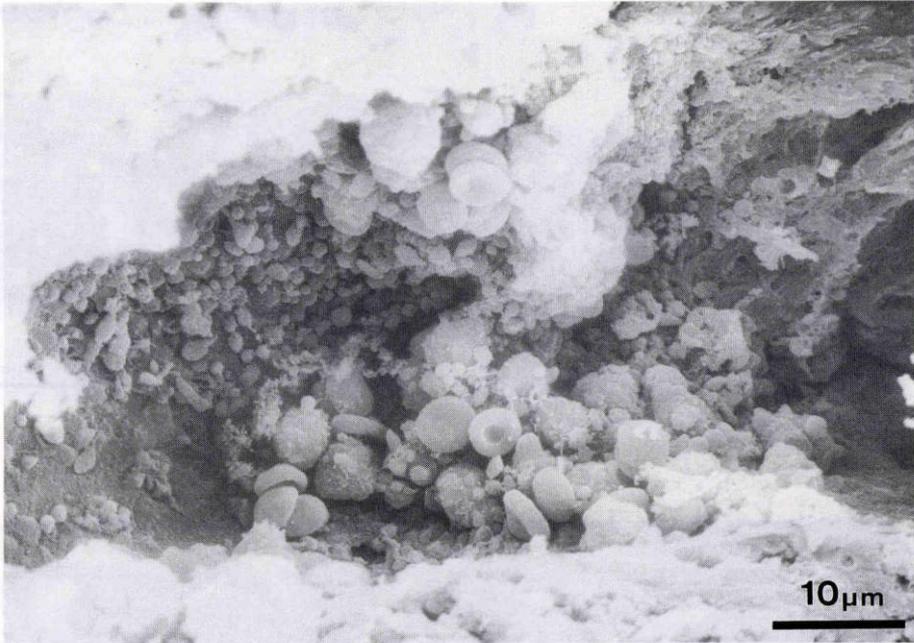
図 6 照射 24 時間後の網膜細静脈。

(a)矢印は血流方向を示す。T：血栓。E：変性内皮細胞様物質。(×1,500)。(b)は変性内皮細胞様物質とそれに隣接する内皮細胞欠損部位との強拡大。(×8,400)。

組織の破壊が少なく、しかも任意の部位に再現性が高い内皮障害を作り得る利点がある。極めて細くかつ直接露出することが困難な網膜微小循環での血栓症モデルを作るという観点からみて、本法はたいへん有用な実験手技であるといえよう。

2. 検眼鏡的所見について

網膜出血がなかったとする一戸ら¹⁾の報告とは異なり、本実験では 11 眼中 6 眼にしみ状出血が生じ、これらの出血は時間経過とともに増加した。本実験では一戸らの実験手技をほぼ踏襲したが、アルゴンレーザー光線照射条件に若干の違いがあり、また照射方法も一



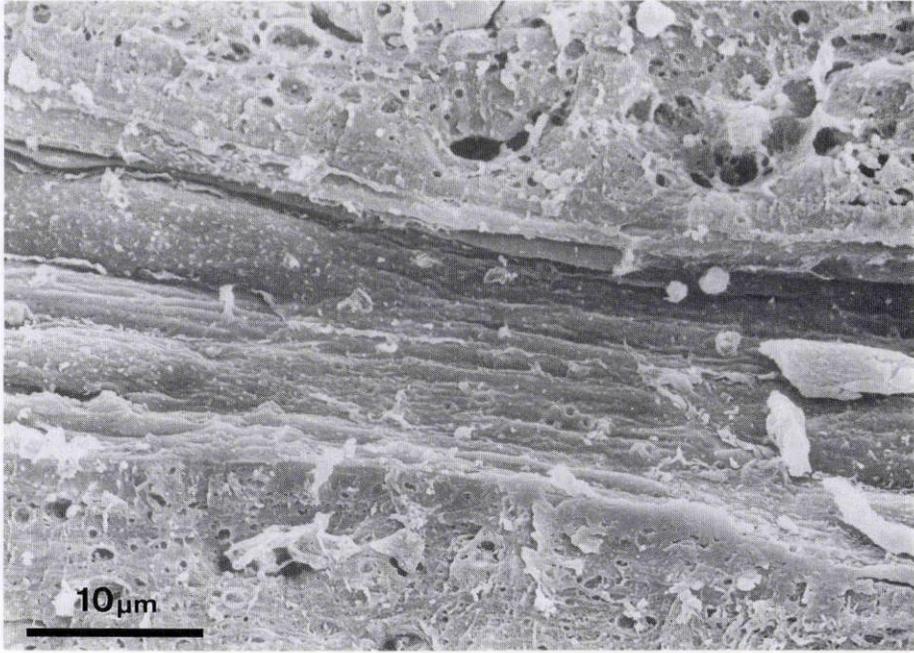
(a)



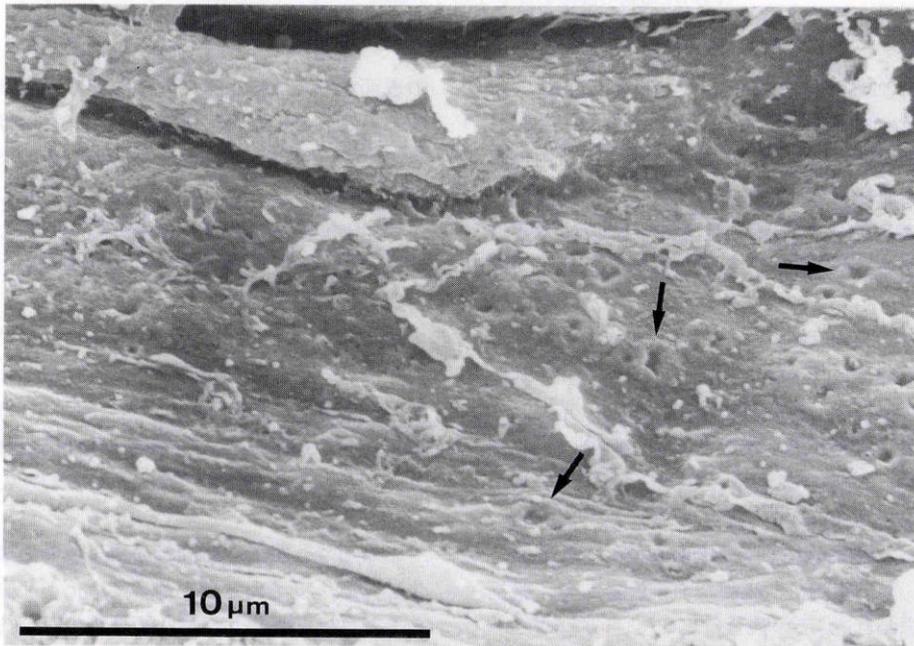
(b)

図7 照射2日後の網膜細静脈.

(a)血栓には血小板の凝集塊のほかに、正常赤血球、浸潤してきた白血球もしくはマクロファージなどと思われる遊走細胞もみられる。(×1,700). (b)は血栓の強拡大。(×8,400).



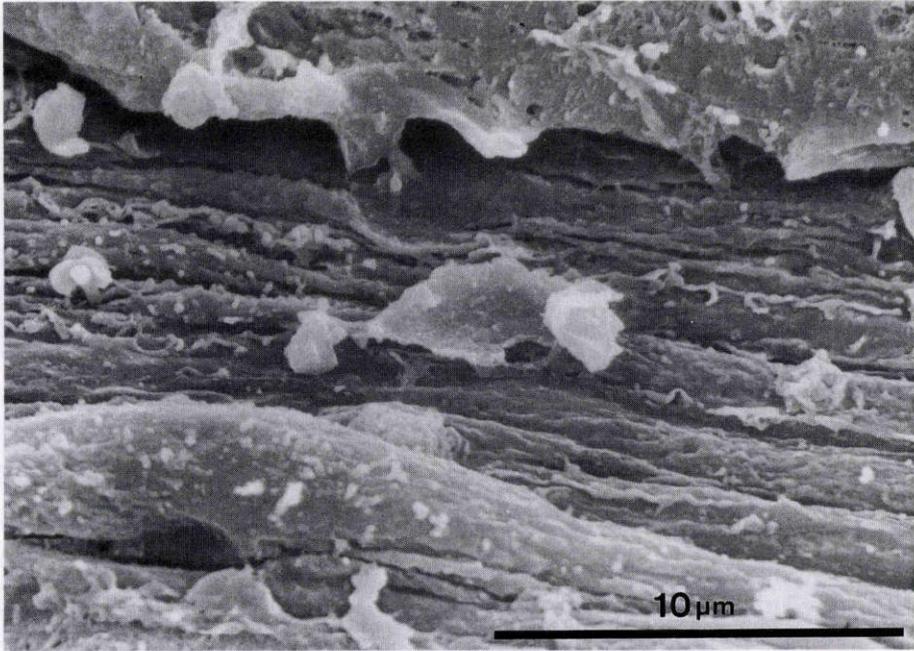
(a)



(b)

図8 照射3日後の網膜細静脈。

(a)この時期では血栓はみられない。(×2,200)。(b)明らかな内皮細胞欠損部位は確認できないが、内皮細胞表面は粗糙で、矢印に示すような噴火口状構造を多数認める。(×5,300)。



(c)

図8 照射3日後の網膜細静脈。
(c)内皮細胞の膨隆と浮き上がりが観察される。(×5,300).

戸らは軽度の血栓狭窄を認めるまで照射したのに対し、本実験では血栓の消失を得るまで照射を行った。すなわち、本実験での高頻度の網膜出血は、内皮損傷がより高度で血栓もより大きかったことが推測され、それ故に細静脈内圧の上昇と血流の停滞とが高度となって、末梢の毛細血管からの出血が生じたものと考えられる。

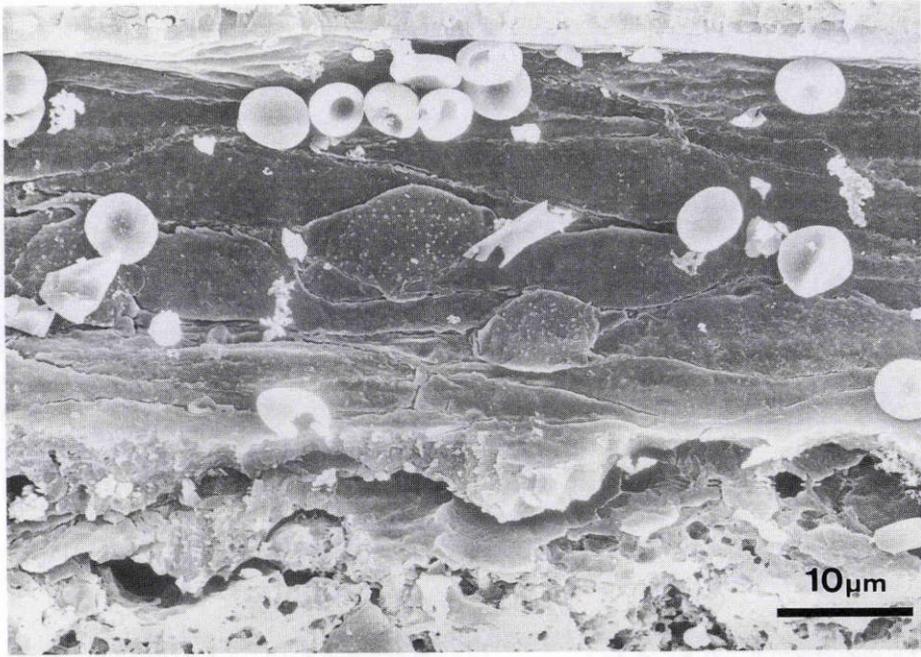
3. 走査型電子顕微鏡所見について

照射30分後では血栓部位の内皮細胞の形態は、変形赤血球塊とフィブリン様物質とが血管内腔に充満していたため直視下に観察できなかったが、血栓の下流側に隣接する内皮細胞の表面は多数の小孔があり粗雑で、しかも内皮細胞自体が血栓との境界部で部分的に欠損していたことからみて、血栓部位でも内皮細胞の欠損があり、当然そこには広範な血小板の粘着、凝集があったと思われる。その裏付けとして、戸ら¹⁾は照射1時間後の透過型電子顕微鏡所見で内皮細胞の欠損と、血栓の3要素であるフィブリン、血小板、変性赤血球とが明瞭に確認されたと報告している。なお、血栓の下流側に隣接する内皮細胞の表面に大きさも様々な多数の小孔があり粗雑であった所見には、内皮細胞

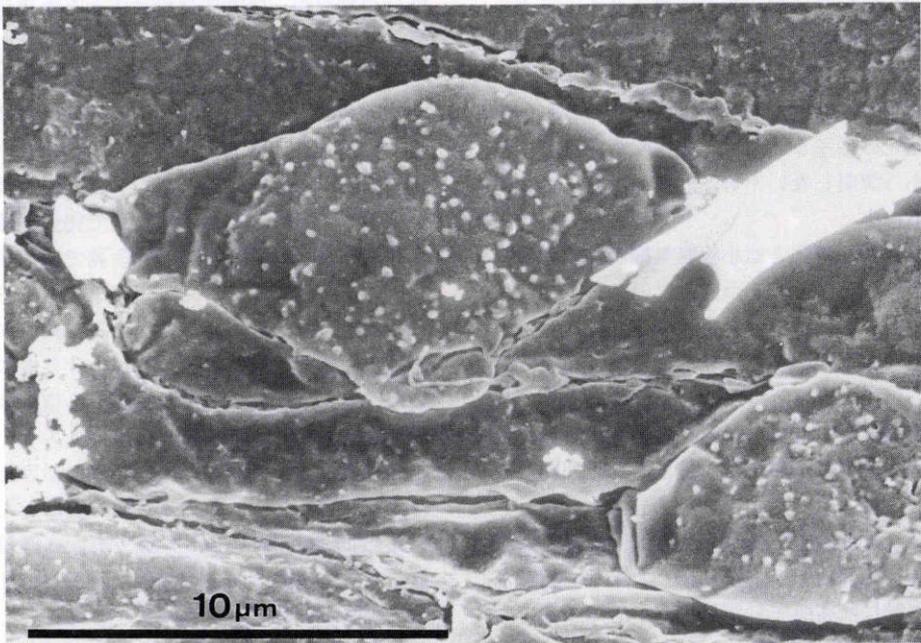
の表面を覆う血栓由来の物質の存在も関係しているものと思われる。また、著者がフィブリン様物質と表現しているものは、前述の戸らの報告でフィブリンが確認されていることと、試験管内に作製したフィブリン¹⁷⁾を走査型電子顕微鏡で観察した形態にそれが完全に一致することからみて、フィブリンそのものである可能性が強い。

このフィブリン様物質が照射6時間後ではすでに疎となり、変形赤血球塊もほとんどなかった理由については、旺盛な局所線溶でフィブリンが分解され血流が不完全ながら回復し、変形赤血球塊は崩壊するかもしれない回復した血流で運び去られた可能性が推測される。

ところで、照射6時間後の血小板の凝集塊では球状化した血小板が大多数を占めていたが、照射24時間後のそれでは球状化した血小板は減少し、特に図5a, bに示した網膜細静脈では、血小板の凝集塊は胞体を伸展させ扁平化した血小板が主体であり、球状化した血小板は少数であった。これらの球状化した血小板の減少は、血小板凝集抑制作用の発動で徐々に血小板が解離し始めたためと考えられ、換言すれば球状化した血



(a)



(b)

図9 照射4日後の網膜細静脈.

(a)内皮細胞表面は粗糙であり, marginal foldの増強を認める. ($\times 1,700$). (b)長径が $10\mu\text{m}$ 前後で表面に微絨毛様突起を多数有し, 周囲の内皮細胞とは明らかに形態が異なる内皮細胞が観察される. ($\times 5,300$).

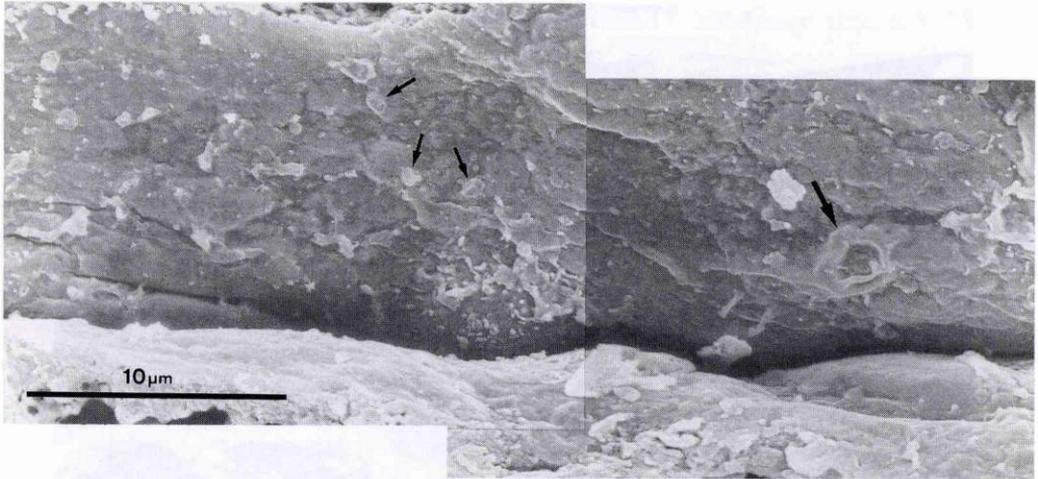


図10 照射5日後の網膜細静脈.

内皮細胞表面はいまだ粗糙で、細矢印で示すような風船様構造、太矢印で示す噴火口状構造を認める。(×3,300).

血小板の凝集は可逆的凝集であったといえる。

この可逆的血小板凝集であったことと形態変化の様子とから、球状化した血小板は凝集後比較的時間もないいまだ脱顆粒していない血小板とみなされる。一方、球状化した血小板が解離したためその下層にあった別の形態の血小板、すなわち、胞体を伸展させ扁平化した血小板が姿を現したことが推測される。これらの血小板は形態変化の様子をみれば、脱顆粒を終了した粘着血小板であり解離しない不可逆的血小板凝集をしているものであろう。

以上のように局所線溶と血小板凝集抑制作用との発動で血栓は消失するかにみえたが、照射2日後では球状化した血小板を主体とする血栓が再び形成されていた。この所見は血栓形成と局所線溶ならびに血小板凝集抑制作用とが繰り返されて、やがて血栓が完成される過程を示唆するものと思われる。しかしながら、本実験では照射3日後には血栓は消失し、長時間に及ぶ血管閉塞を作ることはできなかった。

この照射3日後では内皮細胞の表面は粗糙で多数の噴火口状構造、内皮細胞の膨隆と浮き上がりが観察され、これらの所見は高血圧自然発症ラットでの網膜血管内皮障害の走査型電子顕微鏡所見¹⁸⁾と類似していた。噴火口状構造については尾崎¹⁹⁾、Hazamaら²⁰⁾が風船様構造とともに内皮細胞の著明な退行性変化としてとらえており、照射3日後では明らかな内皮細胞欠損部位は確認できないものの、内皮障害は依然として

残存しているといえよう。しかし、このような内皮障害が残存しているにもかかわらず血栓が消失したことは、血管壁の性状の変化のみならず血流の変化、血液性状の変化が、血管内血栓形成とその維持とに必要であることを強く示唆するものであろう。

ここで内皮細胞の修復過程について考えてみたい。本実験では明らかな内皮細胞欠損部位を認めたのは照射2日後までであった。一戸ら¹⁾の報告では照射3日後の検索がされてはいないが、照射4日後には血管内腔はすべて菲薄化した内皮細胞で完全に覆われていたと述べられている。検眼鏡の所見での考按で述べたように、本実験では一戸らの実験よりも内皮損傷がより高度であったと推測されるが、内皮細胞欠損部位の修復は一戸らの報告より早期の照射3日後には終了していた。以上より内皮細胞欠損部位の修復は、遅くとも照射3日後までには終了するといえよう。この内皮細胞欠損部位の修復機転について考えるうえで重要と思われる所見として、照射4日後に認めたものがある。すなわち、長径が10 μm前後で表面に微絨毛様突起を多数有し、周囲の内皮細胞とは明らかに形態が異なる内皮細胞が少数観察されたことである。この内皮細胞は、幸地ら¹⁶⁾、松橋ら²¹⁾が報告した正常内皮細胞の大きさよりも明らかに小さく、また矩形で膨隆していることから成長過程にある幼若内皮細胞とも考えられる。

このように、内皮細胞欠損部位は照射3日後までには修復されるものの、照射5日後でも内皮細胞表面の

粗糙化, 風船様構造, 噴火口状構造などの内皮障害像を認めることから, 内皮細胞が正常機能を回復するにはさらにしばらくの時間が必要であると思われる。

稿を終えるにあたり, 御校閲を賜りました恩師松山秀一教授に深謝いたしますとともに, 御指導下さいました吉本弘志助教授, 松橋英昭講師に心より感謝の意を表します。尚, 本論文の要旨は第94回日本眼科学会総会で発表した。

文 献

- 1) 一戸 敏, 三上 規, 松橋英昭, 他: 網膜血管閉塞症の新しいモデル。一螢光化学血栓を利用した網膜血管閉塞法について。日眼会誌 91: 670—682, 1987.
- 2) Thurston JB, Buncke HJ, Chater NL, et al: A scanning electron microscopy study of micro-arterial damage and repair. *Plast Reconstr Surg* 57: 197—203, 1976.
- 3) Ratliff NB, Gerrard JM, White JG: Platelet-leukocyte interactions following arterial endothelial injury. *Am J Pathol* 96: 567—580, 1979.
- 4) Walker LN, Ramsay MM, Bowyer DE: Endothelial healing following defined injury to rabbit aorta. Depth of injury and mode of repair. *Atherosclerosis* 47: 123—130, 1983.
- 5) Reidy MA, Silver M: Endothelial regeneration. VII. Lack of intimal proliferation after defined injury to rat aorta. *Am J Pathol* 118: 173—177, 1985.
- 6) Jørgensen L, Grøthe AG, Groves HM, et al: Sequence of cellular responses in rabbit aortas following one and two injuries with a balloon catheter. *Br J Exp Pathol* 69: 473—486, 1988.
- 7) Reidy MA, Schwartz SM: Endothelial injury and regeneration. IV. Endotoxin: A non-denuding injury to aortic endothelium. *Lab Invest* 48: 25—34, 1983.
- 8) 伊東信彦: 紫外線照射による猫軟膜血管内皮傷害作成法。一走査電子顕微鏡を用いた検討と脳虚血モデルへの応用。脈管学 29: 199—206, 1989.
- 9) Povlishock JT, Rosenblum WI, Sholley MM, et al: An ultrastructural analysis of endothelial change paralleling platelet aggregation in a light/dye model of microvascular insult. *Am J Pathol* 110: 148—160, 1983.
- 10) Watson BD, Dietrich WD, Busto R, et al: Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis. *Ann Neurol* 17: 497—504, 1985.
- 11) Povlishock JT, Rosenblum WI: Injury of brain microvessels with a helium-neon laser and Evans blue can elicit local platelet aggregation without endothelial denudation. *Arch Pathol Lab Med* 111: 415—421, 1987.
- 12) Nakayama H, Dietrich WD, Watson BD, et al: Photothrombotic occlusion of rat middle cerebral artery: Histopathological and hemodynamic sequelae of acute recanalization. *J Cereb Blood Flow Metab* 8: 357—366, 1988.
- 13) 松橋英昭: 螢光色素注入血管レーザー照射による実験的脈絡膜血管閉塞モデルの組織学的研究。日眼会誌 92: 433—443, 1988.
- 14) 浅岡 出, 佐藤武雄, 五十嵐勢津子, 他: 螢光化学血栓法による実験的網膜静脈閉塞症。Ther Res 10: 4119—4127, 1989.
- 15) 広瀬隆一: PGI₂関連物質によるハムスター類袋の血栓形成の抑制。北里医学 12: 661—671, 1982.
- 16) 幸地賢治, 吉本弘志: 網膜血管内面微細構造の観察法。眼紀 29: 1720—1734, 1978.
- 17) 板倉 宰: 血液凝固・線溶の基礎と走査電顕アトラス。東京, メジカルビュー社, 42—61, 1982.
- 18) 幸地賢治, 吉極弘志: 高血圧自然発症ラット(SHR)における網膜血管内皮障害の3次元的研究。眼紀 30: 1638—1651, 1979.
- 19) 尾崎高志: 高血圧自然発症ラット脳動脈内皮細胞の微細変化。脳神経 30: 153—164, 1978.
- 20) Hazama F, Amano S, Ozaki T: Pathological changes of cerebral vessel endothelial cells in spontaneously hypertensive rats, with special reference to the role of these cells in the development of hypertensive cerebrovascular lesions. *Adv Neurol* 20: 359—369, 1978.
- 21) 松橋英昭, 吉本弘志, 一戸 敏: ラット網膜血管内面の形態の観察。Ther Res 1: 439—444, 1984.