

自然発症糖尿病チャイニーズハムスターにおける 血液眼内柵透過性機能

福井 康夫¹⁾, 吉田 晃敏¹⁾, 野見山 豪¹⁾, 高橋 正年¹⁾, 小島 満²⁾

¹⁾旭川医科大学眼科学教室, ²⁾旭川医科大学実験実習機器センター

要 約

自然発症糖尿病チャイニーズハムスター (CHAD) および正常チャイニーズハムスター (対照群) を対象として **Fluorophotometry** を施行し, 血液眼内柵の透過性機能と水晶体自然蛍光の差異について検討した. 血液房水透過性機能を, 自然蛍光値と血漿中蛍光濃度で補正した前房内蛍光値を用いて検討した. その結果, 糖尿病群の前房内蛍光値は, 正常群と比べて有意な高値 ($p < 0.001$) を示した. 一方, 血液網膜柵透過性機能を, 同様な手法で補正した硝子体蛍光値で検討したが, 両群間には有意な差を認めなかった. しかし, 水晶体自然蛍光値に関しては正常群と比べて糖尿病群は有意な高値を示した ($p < 0.001$). 従って, 本研究で用いた自然発症糖尿病チャイニーズハムスターでは, 血液網膜柵の透過性機能は正常範囲に維持されているものの, 血液房水柵と水晶体は糖尿病の有害な影響を受けていたものと考えられる. (日眼会誌 96: 328—334, 1992)

キーワード: 血液眼内柵, 透過性機能, フルオロフォトメトリー, 水晶体自然蛍光, 自然発症糖尿病チャイニーズハムスター

Intraocular Barrier Permeability in Spontaneously Diabetic Chinese Hamster

Yasuo Fukui¹⁾, Akitoshi Yoshida¹⁾, Takeshi Nomiya¹⁾

Masatoshi Takahashi¹⁾ and Mitsuru Kojima²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College

²⁾Central Laboratory for Research and Education, Asahikawa Medical College

Abstract

Fluorophotometry was performed with normal and spontaneously diabetic Chinese hamsters (CHAD) in order to investigate differences in blood-ocular barrier permeability and lens autofluorescence. Blood-aqueous barrier permeability was evaluated by the fluorescence value in the anterior chamber which was corrected using both autofluorescence value and the concentration of fluorescein in the plasma. The results showed that the diabetic group had significantly higher values than the normal group ($p < 0.01$). Blood-retinal barrier permeability was evaluated in the vitreous by the same method. There was no significant difference between the two groups. Lens autofluorescence values were also significantly higher for the diabetic group compared with the normal group ($p < 0.001$). In these spontaneously diabetic Chinese hamsters, the permeability function of the blood-retinal barrier seemed to be maintained its normal level, while both the blood-aqueous barrier and lens were

別刷請求先: 078-11 旭川市西神楽 4-5-3-11 旭川医科大学眼科学教室 福井 康夫

(平成 3 年 1 月 29 日受付, 平成 3 年 8 月 23 日改訂受理)

Reprint requests to: Yasuo Fukui, M.D. Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College, 4-5-3-11 Nishikagura, Asahikawa 078-11, Japan

(Received January 29, 1991 and accepted in revised form August 23, 1991)

damaged by deleterious effects of diabetes. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96 : 328—334,1992)

Key words : Blood-ocular barrier, Permeability, Fluorophotometry, Lens autofluorescence, Spontaneously diabetic Chinese hamster

I 緒 言

糖尿病患者では血液眼内柵 blood-ocular barrier (以下 BOB と略) の柵機能、とりわけその透過性機能が障害されていることが知らされている。従って、これらの患者の BOB 透過性機能を知ることは、眼合併症の管理上きわめて重要である。Cunha-Vaz ら¹⁾が fluorophotometry の手法を用いることにより、糖尿病患者において血液網膜柵 blood-retinal barrier (以下 BRB と略) の透過性機能が網膜症発現前からすでに亢進していることを報告して以来、fluorophotometry を用いた糖尿病患者の BOB に関する病態解明が試みられてきた^{2)~8)}。ところが、これらのヒトを対象とした病態解明の研究には複雑な因子が介在し、従ってその解明には糖尿病動物モデルを用いることが必要となってきた。

しかしながら、今日まで用いられてきた糖尿病動物モデルは、主に alloxan や streptozotocin という薬剤を用いて糖尿病を人工的に作成したもの⁹⁾であり、真性の糖尿病ではなかった。そこで今回我々は、自然発症糖尿病チャイニーズハムスター-Chinese hamsters Asahikawa Colony Diabetes (以下 CHAD と略)^{10)~12)}に着目し、これを対象とし、これらに fluorophotometry を施行することにより、BOB の透過性機能を検討した。

II 実験方法

1. 実験動物

本実験で用いた自然発症糖尿病チャイニーズハムスターは、1975 年以来 closed colony として旭川医科大学生物学教室で飼育されてきた CHA¹⁰⁾¹¹⁾の中から発症した糖尿病固体同士の兄妹交配を 32 代重ねた純系動物で CHAD¹²⁾と称するものである。糖尿病発症率は約 80% で、ほとんど 3 か月齢以内に発症し、飽食時の血糖は 400 mg/dl 以上に達し持続する¹³⁾。動物は全て、温度 23±2℃、湿度 50~60%、照明時間 5:00~19:00 の安定した条件下で維持し、固形材料 MF (オリエンタル酵母社製) と水を常時給与している。発症動物には、1 日 4~6 U の insulin 皮下注射を行って妊性を

保持させ、比較的良好な繁殖を行うことが可能である。繁殖には、簡易な膣垢検査で交配適期を調べ、約 12 時間雄と同居させ、交尾後、単独飼育して出産、哺育を行わせる方法をとっている。網膜断面の顕微鏡での観察、トリプシン処理網膜血管の観察では異常所見は認められていない¹⁴⁾。また、我々の眼底検査の結果も異常を認めなかった。腎症は初期変化を有し¹⁵⁾¹⁶⁾、坐骨神経のポリオール含量では有意な増加が認められている¹⁷⁾。

2. 眼軸長の測定

血液眼内柵の透過性を解析するにあたり、まず本実験に用いるチャイニーズハムスター (以下 CH と略) の眼球の大きさを知る目的で、眼軸長の計測を行った。この計測のため正常 CH 6 匹 11 眼を対象とした。本測定および以下の実験において、動物の取り扱いは、昭和 55 年総理府告示の「実験動物の飼養及び保管に関する基準」に従って行った。方法として、1.0 mg の pentobarbital sodium (Nembutal[®]) を腹腔内投与して麻酔し、眼球を摘出した。その後すばやく液体窒素で摘出眼球を瞬間凍結し、その断面を 3 倍に拡大して写真撮影することにより (図 1)、その写真から前房深度、水晶体厚および硝子体腔長を求めた。さらに、それらの眼軸長に対する比率を求めた。

3. 血漿中 fluorescein の濃度の時間的变化

本実験では蛍光色素 fluorescein-sodium (以下 F と略) を静脈内投与するが、まず F が CH に静注後血液中でのどのような動態を示すかを知る目的で次の実験を行った。この実験には、正常 CH 15 匹を対象として用いた。方法として、0.6 mg の pentobarbital sodium (Nembutal[®]) を腹腔内に投与して麻酔し、まず左頸静脈より体重 (kg) あたりの 7 mg の F を静注した。その後 5、10、15、30、60 分の各時点でそれぞれ 3 匹ずつの CH を用い右頸静脈から採血 (0.5 ml) を行った。検体を遠心分離 (1,800 G, 10 分) して血漿を分離し、血漿中の total fluorescein 濃度 (TF) を吉田らが開発した高精度な fluorophotometer¹⁸⁾を用いて測定した。

4. 血漿中の protein-unbound fluorescein 濃度の割合

静注後 F はその大部分がアルブミンと結合し、

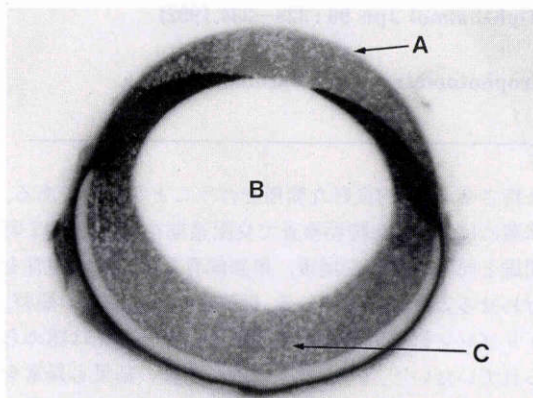


図1 チャイニーズハムスターの眼球断面図。摘出された眼球を瞬時に凍結し、その断面を写真撮影した。
A: 角膜, B: 水晶体, C: 硝子体

protein-bound fluorescein (以下 PBF と略) となる。PBF は分子量が大きく通常状態では BOB を通過しない。そこで、BOB を通過する protein-unbound fluorescein (以下 PUF と略) の血液中に占める割合を知る目的で、以下の実験を行った。この実験では、CHAD のうち尿糖が持続的に陽性で糖尿病の発症が確認されたもの (以下 CHAD (+) と略) 9 匹と正常 CH 12 匹を対象とした。3. と同様な方法を用いてこれらを麻酔し、左頸静脈より F を対象動物の体重(kg)あたり 4.7 mg 静注して、それぞれ 5 分後、35 分後に右頸静脈より採血 (0.5 ml) を行った。次に遠心分離 (1,500 G, 10 分) により血漿を分離し、まずその一部を用いて各測定時の TF を fluorophotometer¹⁸⁾を用いて測定した。次に残りの血漿を MPS-1 filter (Amicon CO, U.S. A.)、用いることにより眼外濾過 (2,000 G, 15 分) し、PUF 濃度を同様にして fluorophotometer¹⁸⁾で測定した。この両者の測定値から、F 静注 5 分後、35 分後の TF に対する PUF の割合すなわち PUF/TE 比を糖尿病群、正常群ごとにそれぞれ算出した。

5. 血液眼内柵透過性機能の解析

この解析には、同じ fluorophotometer¹⁸⁾を用いて fluorophotometry を行った。糖尿病群として CHAD (+) 15 匹 28 眼 (生後 1 年未満、血糖 567.1 ± 107.5 mg/dl) と対照群として正常 CH 12 匹 23 眼 (生後 1 年未満、血糖 114.6 ± 26.2 mg/dl) を用いた (表 1)。測定手順として、まず Mydrin P[®]および 5% 塩酸フェニレフリン (ネオシネンジン[®]) を対象の両眼に点眼し極大散瞳の状態とした。次に 4. と同様にして麻酔し、まず F 静注前に本実験のため作製した旭川医大式ハムスター用眼底コンタクトレンズ (京都コンタクトレンズ) を用いて fluorophotometry を施行し、眼内の自然蛍光を測定した。なお、測定にあたっては眼内を観察しながら、すなわち測定部位を確認しながら、網膜から角膜までの眼内を連続的にスキャンした。そして、我々の装置に付属しているマーキングシステム¹⁸⁾を用いて網膜、水晶体後面、水晶体前面、角膜の位置にマーキングスパイクを記録させた。次に、左頸静脈より対象動物の体重 (kg) 当たり 4.7 mg の F を注入し、その 30 分後に再び fluorophotometry を施行して眼内の蛍光強度を測定した。また、F の静注 5 分後と 35 分後に右頸静脈より採血し、4. と同様な方法で TF 濃度を測定した。以上の測定により得られたデータを以下に示す手法で解析し、糖尿病群と対照群を比較し t 検定を行った。

1) 血液房水柵 blood-aqueous barrier (BAB) 透過性機能の解析

本研究では、BAB の透過性機能を解析するため、前房値 (以下 AQ と略) をその指標として用いた。この AQ とは、F 静注後 30 分の前房における測定ピーク値から同部位における自然蛍光値 (F 静注前の値) を減じ、さらにこれを静注後 0 分から 30 分までの色素濃度時間曲線下の面積 (積算色素濃度) S で補正したものである。S は、先に吉田らが提唱した簡易法¹⁹⁾を用いて算出した。すなわち、

表 1 血液眼内柵透過性機能の解析を行った対象群

	数	月齢 (月)	飽食時血糖 (mg/dl)	尿糖*
CHAD (+)	15匹28眼	7.9 ± 1.8	567.1 ± 107.5	≠ (持続)
正常 CH	12匹23眼	7.2 ± 0.3	114.6 ± 26.2	—
		NS	$p < 0.001$	

CHAD (+): CHAD のうち糖尿病が発症したもの CH: チャイニーズハムスター
NS: 統計学的有意差なし * : 尿糖試験紙 (テストテープ) にて判定

$$S = \Delta 2/60 + \int_{2/60}^{30/60} Ae^{-dt} dt \quad \text{であり,}$$

従って, AQ=自然蛍光で補正した30分前房値/Sである。

2) 血液網膜柵 (BRB) 透過性機能の解析

BRBの透過性機能の解析のため, 本研究では硝子体値(以下PVと略)をその指標として用いた。PVとしては, 網膜ピーク値から0.9mm前方の硝子体値を用いた。すなわちPVとは, F静脈30分後の硝子体値から同部位の自然蛍光値を減じ, これを1)と同様にSで補正した値で, PV=自然蛍光で補正した30分硝子体値/Sである。

3) 水晶体自然蛍光

水晶体自然蛍光のピーク値を水晶体自然蛍光値と定義し, この値を検討した。

III 結 果

1. 眼軸長の測定

CHの眼球断面を3倍に拡大撮影した写真から前房深度, 水晶体厚および硝子体腔長を測定した。次にその測定した値から, それぞれの眼軸長に対する比率を求めた。水晶体厚は, 眼軸長の60%以上を占めた。また, 前房深度と硝子体腔長はほぼ等しかった(表2)。

2. 血漿中 fluorescein 濃度の時間的变化

血漿中のTE濃度の平均値(n=3)を図2に示す。この値は, 静注5分後を最高に時間の経過とともに次第に低下し, 60分後には5分値の約30%と低下した。

3. 血漿中の protein-unbound fluorescein 濃度の割合

PUF/TFの比は, 時間の経過とともに, CHAD(+), 正常CH群ともに低下した。また, 5分後, 35分後のPUF/TFを両群で比較すると, どちらもCHAD(+)群が高値を示した(表3)。

表2 凍結切片から求められた屈折要素の長さ(n=11)

	測定値(mm)	眼軸に対する比率
前房深度	0.80±0.05	17.1%
水晶体厚	2.97±0.06	63.5%
硝子体腔長	0.91±0.05	19.4%
眼軸長	4.68±0.09	100.0%

摘出された眼球を瞬時に凍結し, 各屈折要素を測定し, 眼軸長に対する比率を求めた。

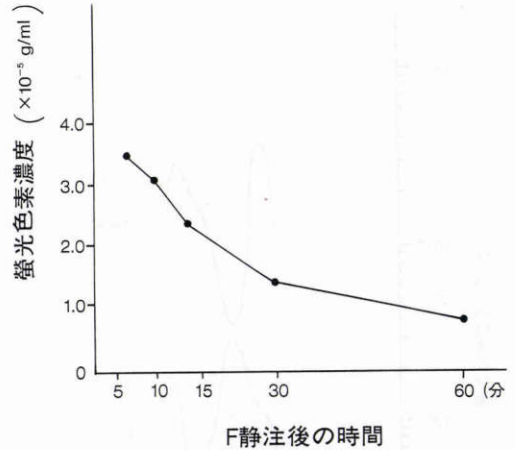


図2 各時点でのTF濃度。F静注後の各時点でのTFをfluorophotometryを用いて測定した。

表3 PUF/TF (%)

	CHAD(+)群	正常CH群
5分後	10.6±1.1	9.5±2.6
35分後	10.0±3.3	8.3±2.2

BOBを通過するPUFの5分後35分後のTFに対する割合を, 糖尿病群と正常群ごとに算出した。

表4 AQ, PV, 水晶体自然蛍光値に関するCHAD(+)群と正常CH群の比較

	AQ (×10 ⁻³ hr ⁻¹)	PV (×10 ⁻³ hr ⁻¹)	水晶体自然蛍光値 (×10 ⁻⁵ g/ml)
CHAD(+)	121.0±51.4	23.5±5.3	12.1±7.1
正常CH	82.3±28.7	23.6±4.6	3.5±0.5
	P<0.01	NS	P<0.001

NS:統計学的有意差なし
fluorophotometryを施行して求められたAQ(前房値), PV(硝子体値), 水晶体自然蛍光値を, 糖尿病群と正常群とでそれぞれ比較検討した。

4. 血液眼内柵透過性機能の解析(表4)

F静注前と静注30分後に得られた眼内蛍光濃度曲線の正常CHとCHAD(+)との代表例を図3a, bに示す。静注前の眼内蛍光濃度曲線では水晶体中央と網膜に2つのピークを認め, 硝子体中で最小値を示した。水晶体ピークの値に関しては, CHAD(+)と正常CHとの間に大きな差を認めた。静注30分後では, 前房と網膜に2つのピークを認めた。眼内蛍光濃度曲線から求めた, AQ, PVの算出した結果を表4に示す。

1) BABの透過性機能の解析

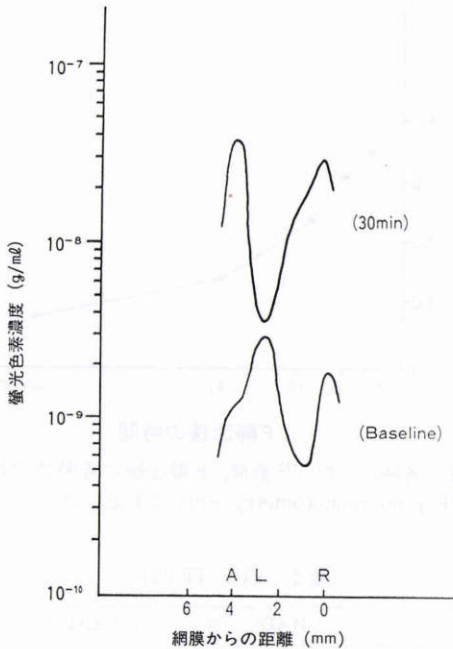


図3a 正常CHのF静注前(baseline)と静注後30分後(30min)の眼内蛍光強度曲線。R: retina, L: lens, A: anterior chamber

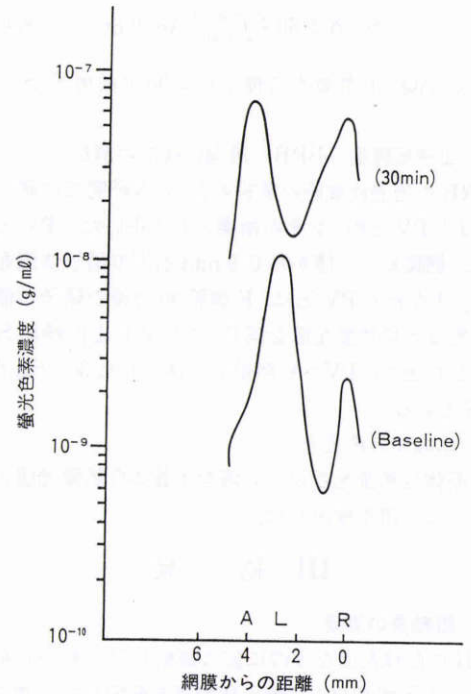


図3b CHAD(+)のF静注前(baseline)と静注後30分後(30min)の眼内蛍光強度曲線。R: retina, L: lens, A: anterior chamber

CHAD (+) 群のAQ ($\times 10^{-3} \text{hr}^{-1}$) は 121.0 ± 51.4 (mean \pm SD) であり、この値は正常CH群の値 82.3 ± 28.7 に比べて有意に高かった ($p < 0.01$)。

2) BRBの透過性機能の解析

CHAD (+) 群のPV ($\times 10^{-3} \text{hr}^{-1}$) は 23.5 ± 5.3 は正常CH群のその値 23.6 ± 4.6 と比較して有意な差を示さなかった。

3) 水晶体自然蛍光

CHAD (+) 群の水晶体自然蛍光値 ($\times 10^{-9} \text{g/ml}$) は 12.1 ± 7.1 で、この値は正常CH群の値 3.5 ± 0.5 の約3倍で、両群間に有意差を認めた ($p < 0.001$)。

IV 考 按

我々が対象として用いたCHADは、糖尿病による血液眼内柵の動態変化を検討する上で以下の点において優れている。その第一は、CHADは自然発症の糖尿病を有する点である。すなわち、これまで報告されてきた種々糖尿病動物モデルでは、糖尿病を発症させるためalloxanやstreptozotocinによる負荷を掛けており、それらの薬剤そのものが直接血液眼内柵に影響を与える可能性が否定できなかった²⁰⁾。しかしながら、

CHADの場合は自然発症であるため、血液眼内柵の変化は純粋に糖尿病そのものによる変化と考えられる。第二として、CHADは同一家系のため糖尿病の発症およびそれ以降の病態が比較的画一化している点がある。すなわち、CHADでは生後1か月半から3か月目で糖尿病を発症し、その後は高血糖状態が持続する。従って、糖尿病発症後の期間をほぼ正確に知ることができる。

一方、CHADのような小動物にfluorophotometryを施行しその測定値を補正するにはいくつかの問題点がある。まず水晶体自然蛍光の影響²¹⁾に関してであるが、CHADの水晶体は眼内に占める割合が大きく、その補正は心須と考える。我々は、F静注後の測定値からこの値を減じてこの影響を補正した。次に、眼内蛍光値を実際に血液眼内柵を通過するPUFの血漿中濃度動態を用い補正する必要性である¹⁹⁾。CHADでは、総血流量が少ないため、PUFを測定するための血液を短時間に複数回採取すると循環血液量が減少し、投与されたFの動態そのものに影響を与える可能性がある。そこで我々は、実際の実験ではTFを測定し、先に求

めた TF と PUF との濃度比から PUF を算出し、採血量を極少量とした。この補正法は、小動物に fluorophotometry を施行する際の有効な方法と考えられる。

本研究の結果から特筆すべきことは、血液房水柵透過性機能の指標とした前房値が、CHAD (+) 群において正常チャイニーズハムスターと比べて有意に高い値を示したことである。本研究では fluorescein-sodium 静注後 30 分という早期に fluorophotometry を施行しており、この時間における前房値は血液房水柵からの能動輸送による影響を無視でき、前房値は主に血液房水柵の内方透過性機能を反映すると考えられる^{22)~24)}。したがって、CHAD (+) 群では、血液房水柵の内方透過性機能が亢進していることが推測できる。一方、硝子体値に関しては両群に有意差を認めなかった。本研究では両群とも対象を 1 歳未満としており、CHAD (+) 群の平均糖尿病罹病期間は 4.9 か月であった。したがって本研究の結果から CHAD (+) においては生後 1 年未満では血液網膜柵の透過性機能はほぼ正常に維持されていることが推測される。以上から、本研究で用いた CHAD (+) 群では、血液房水柵透過性機能の亢進が血液網膜柵のそれに先行していることが推測された。以前から、初期糖尿病患者において網膜症発現前に血液網膜柵の透過性機能が亢進するとの報告¹⁾²⁵⁾があるが、今回対象とした CHAD (+) は血液網膜柵透過性機能が亢進する前の、より初期の病態であると考えられる。

今回の我々の結果は、過去の報告と一致する。血液房水柵を構成する虹彩血管内皮細胞間の tight junction は、血液網膜柵を構成する網膜血管内皮細胞間のそれに比べ脆弱で、細胞間隙が開大しやすいことが知られている²⁶⁾。また、若年者の糖尿病患者の臨床報告において、糖尿病発症が確認される前から虹彩炎を認めたり²⁷⁾、これらの患者に fluorophotometry を行くと、硝子体値は正常者と比べて有意差を認めないが前房値は有意に高いという報告⁸⁾もある。したがって、今回の我々の結果は、ヒト糖尿病における結果とよく一致している。

次に血液眼内柵と同時に検討した水晶体自然蛍光について若干の検討を加えたい。我々の結果では、水晶体自然蛍光は CHAD (+) 群が正常 CH 群に比べて有意に高い値を示した。Helve ら²⁸⁾は、若年者の糖尿病患者では水晶体自然蛍光値が有意に高値を示すと報告している。また吉田ら⁵⁾は、この値は糖尿病患者の各年代

のすべてで高値を示すが、特に若年者で正常者との差が大きいと報告している。このことから、水晶体自然蛍光の上昇は血液房水柵透過性機能亢進と同様に、若年者の糖尿病患者の初期からみられる現象の一つであることが推測される。この上昇の成因は明らかではないが、血液房水柵の透過性機能の亢進により房水の蛋白濃度、pH、電解質イオン濃度などが変化し、その結果、房水に囲まれている水晶体に何らかの変化をもたらしたものと我々は推測している。

以上を総合すると、今回の研究対象として用いた CHAD では、血液網膜柵の透過性機能は正常に保たれているが、血液房水柵の透過性機能はすでに亢進しており、さらに水晶体自然蛍光値が有意に高いことが判明した。今後は、この CHAD を用いて、糖尿病発症前の病態や糖尿病における血糖コントロール、さらに罹病期間や年齢による BOB 透過性機能の変化について検討したい。

稿を終えるにあたり、ハムスターを提供していただき実験の御指導をいただきました旭川医科大学生物化学教室美甘和哉教授、実験に御助力頂いた福井勝彦、渡辺美江両技官、そして御校閲いただきました保坂明郎教授に深謝致します。

文 献

- 1) Cunha-Vaz J, Faria AJ, Campos AJ, et al: Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. *Br J Ophthalmol* 59: 649-656, 1975.
- 2) Cunha-Vaz J, Goldberg MF, Vygantas C, et al: Early detection of retinal involvement in diabetes by vitreous fluorophotometry. *Ophthalmology* 86: 264-275, 1979.
- 3) 小椋祐一郎, 高橋桂子, 塚原陽子, 他: 糖尿病性網膜症の Vitreous Fluorophotometry. (1) 年齢, 罹病期間, 網膜症との関係について. *日眼会誌* 87: 253-258, 1983.
- 4) 萱沢文男, 辻 俊明, 松田敏夫, 他: Vitreous Fluorophotometry の研究—経症糖尿病患者. *日眼会誌* 87: 595-601, 1983.
- 5) 吉田晃敏, Bursell S-V, Delori FC, 他: 糖尿病と血液網膜柵. 硝子体蛍光測定による分析. *臨眼* 38: 1059-1064, 1984.
- 6) 藤井正満, 能美俊典, 渡辺正樹, 他: 糖尿病性網膜症の Vitreous Fluorophotometry. *臨眼* 39: 607-612, 1985.
- 7) 吉田晃敏, 三浦恵子, 小島 満: 初期糖尿病患者における網膜機能の解析. 1. 網膜症発現前における血液網膜柵の透過性機能と ERG 律動様小波の動態の比較. *日眼会誌* 91: 599-603, 1987.
- 8) 吉田晃敏, 小島 満, 奈良諭一, 他: 網膜症発現前

- の糖尿病患者における血液眼内透過性機能の解析. 日眼会誌 92: 1016—1020, 1988.
- 9) **Vine AK, Kisly AM, Betz AL, et al:** Vitreous fluorophotometry in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Arch Ophthalmol* 102: 1083—1085, 1984.
 - 10) **Mikamo K, Kamiguti Y:** A new assessment system for chromosomal mutagenicity using oocytes and early zygotes of the chinese hamster, in Ishihara T, Sasaki M(eds): *Radiation-Induced Chromosome Damage in Man*, New York, Alan R, Liss, Inc, 411—432, 1983.
 - 11) **Funaki K, Mikamo K:** Developmental-stage-dependent teratogenic effects of maternal spontaneous diabetes in the Chinese hamster. *Diabetes* 32: 637—643, 1983.
 - 12) **Watanabe K, Morikawa A, Etoh M, et al:** Characterization of diabetic chinese hamsters in the Asahikawa colony, in Shafirir E, Renold AE (eds): *Lesson From Animal Diabetes*, London & Paris, John Libbey, 99—105, 1984.
 - 13) 渡辺 清, 酒井芳紀, 衛藤雅昭, 他: 自然発症糖尿病チャイニーズハムスター. 小坂樹徳編: 糖尿病学. 東京, 診断と治療社, 129—150, 1983.
 - 14) 森川秋月, 渡辺 清, 衛藤雅昭, 他: 自然発症糖尿病チャイニーズハムスター(旭川コロニー)の病態. 日本疾患モデル動物研究会記録 5: 42—45, 1989.
 - 15) 渡辺 清: チャイニーズハムスター旭川の特徴. *Diabetes J* 16: 53—60, 1988.
 - 16) 森川秋月, 渡辺 清, 石井兼央: 自然発症糖尿病 Chinese Hamster における尿中アルブミン排泄と腎糸球体 Anionic Site の検討. 後藤由夫編: 糖尿病動物, 第1巻. 東京, 医薬ジャーナル社, 249—254, 1987.
 - 17) **Sekiguchi M, Watanabe K, Etoh M, et al:** The effect of the aldose reductase inhibitor ONO-2235 on the polyol pathway in diabetic chinese hamsters, in Sakamoto N, Kinoshita JH, Kador PF, et al (eds): *In Polyol Pathway and Its Role in Diabetic Complication*, Amsterdam, Excerpta Medica, 88—92, 1988.
 - 18) 吉田晃敏, 保坂明郎: 新しいフルオロフォトメーターの試作. 臨眼 38: 1195—1199, 1984.
 - 19) 吉田晃敏, 小島 満: Vitreous Fluorophotometry 値の血漿タンパク非結合フルオレセイン濃度動態を用いた補正法. (1) 1時間値までの簡便補正法. 臨眼 38: 569—578, 1985.
 - 20) **Klein R, Wallow IH, Ernest JT:** Fluorophotometry III. Streptozotocin-treated rats and rats with pancreatectomy. *Arch Ophthalmol* 98: 2235, 1980.
 - 21) 吉田晃敏, 古川英樹, 村上喜三雄, 他: Vitreous Fluorophotometry による Vitreo-Retino-Ciliary Barrier の研究. 1. 正常眼の経年性変化. 日眼会誌 89: 683—687, 1985.
 - 22) **Ogawa Y, Tsukahara Y, Saito I, et al:** Estimation of the permeability of the blood-retinal barrier in normal individuals. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 969—976, 1985.
 - 23) 小椋祐一郎: 硝子体フルオロフォトメトリーの臨床的意義. 臨眼 42: 1031—1035, 1988.
 - 24) 奈良諭一, 吉田晃敏: サル眼における血液眼内透過性の内方および外方透過性機能に関する研究. 日眼会誌 92: 1610—1617, 1988.
 - 25) **Waltman SR, Oestrich C, Krupin T, et al:** Quantitative vitreous fluorophotometry: A sensitive technique for measuring early breakdown of the blood-retinal barrier in young diabetic patients. *Diabetes* 27: 85—87, 1978.
 - 26) 長瀧重智: 房水循環の生理学. 本田孔士編: 眼科 Mook 22 眼生理学. 東京, 金原出版, 18—28, 1984.
 - 27) 水川 孝: 若年性糖尿病と虹彩毛様体炎について. 眼紀 31: 1688—1689, 1980.
 - 28) **Helve J, Nieminen H:** Autofluorescence of the human diabetic lens in vivo. *Am J Ophthalmol* 81: 491—494, 1976.