

ドーパミン神経毒 MPTP のマウス網膜に及ぼす影響

高綱 陽子¹⁾, 安達恵美子¹⁾, 稲生 英俊²⁾, 千葉 胤道²⁾

¹⁾ 千葉大学医学部眼科学教室, ²⁾ 千葉大学医学部第3解剖学教室

要 約

MPTP は黒質のドーパミン含有ニューロンを破壊して実験的パーキンソン病を発症させる毒物として知られているが、網膜においてもドーパミン含有アマクリン細胞に作用すると言われている。今回我々は、網膜におけるドーパミンの役割を検討するために、総量 150 mg/kg の MPTP を C57BL/6J 系マウスの腹腔内に投与し、投与前および投与後 10, 30 および 50 日に ERG を記録し、さらに一部については、免疫組織化学的に研究を行った。MPTP 投与により ERG の各波の振幅は減弱し、その程度は律動様小波において最も顕著であり b 波においてはそれに次ぎ、a 波においては軽度であった（投与後 10 日）。これらの ERG の変化は、投与後 50 日目には投与前のレベル近くに回復する傾向が見られた。一方、免疫組織化学的検索によると、チロシン水酸化酵素様免疫反応陽性細胞の数が投与後 10 日目には投与前の約 50% まで減少したが、50 日目になっても回復しなかった。（日眼会誌 96: 767-775, 1992）

キーワード：MPTP, ドーパミン作働性アマクリン細胞, ERG, 免疫組織化学,
チロシン水酸化酵素様免疫反応

Effects of MPTP on the Mouse Retina

Yoko Takatsuna¹⁾, Emiko Adachi-Usami¹⁾, Hidetoshi Ino²⁾
and Tanemichi Chiba²⁾

¹⁾ Department of Ophthalmology, Chiba University School of Medicine

²⁾ The Third Department of Anatomy, Chiba University School of Medicine

Abstract

MPTP is known as a selective neurotoxin which destroys dopamine-containing neurons, and induces a model of Parkinson's disease. In the retina, MPTP acts on the amacrine cells which contain dopamine. In the present study, C57BL/6J mice were treated i.p. with MPTP (cumulative dose, 150 mg/kg), and the role of dopamine in the mouse retina was investigated electrophysiologically and immunohistochemically. ERGs were recorded before and 10, 30 and 50 days after MPTP injection. The amplitude of the oscillatory potentials was greatly reduced, and that of the b-wave to a lesser degree, while the a-wave was slightly reduced 10 days after injection. These ERG changes tended to return to the control level 50 days after injection. Immunohistochemical analysis showed that 10 days after MPTP injection the number of tyrosine hydroxylase positive amacrine cells was reduced by approximately 50%, and that these changes had lasted at least until 50 days after MPTP injection. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 96: 767-775, 1992)

Key words: MPTP, Dopaminergic amacrine cells, ERG, Immunohistochemistry,
Tyrosine hydroxylase like immunoreactivity

別刷請求先：260 千葉市中央区亥鼻 1-8-1 千葉大学医学部眼科学教室 高綱 陽子
(平成3年11月27日受付, 平成4年1月23日改訂受理)

Reprint requests to: Yoko Takatsuna, M.D. Department of Ophthalmology, Chiba University School of Medicine, 1-8-1 Inohana, Chuoh-ku, Chiba 260, Japan

(Received November 27, 1991 and accepted in revised form January 23, 1992)

I 緒 言

網膜には、他の中枢神経系と同様に様々な神経伝達物質が存在し、視覚のメカニズムに関しても神経伝達物質の面から研究が進んでいる。ドーパミンはそのひとつであり、一部のアマクリン細胞と網状層間細胞に存在し、視細胞—双極細胞—神経節細胞の縦方向の興奮伝達に修飾を加えている^{1)~3)}。1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) は、ヒトおよびサルにおいて黒質のドーパミン含有ニューロンを破壊し、パーキンソン病を発症させることが知られているが^{4)~6)}、MPTPを投与したC57BLマウスもまたパーキンソン病のモデル動物として評価できると報告されている⁷⁾⁸⁾。さらに、MPTPは網膜においてもドーパミンの含有量を減少させること⁹⁾、また tyrosine hydroxylase (TH) 陽性アマクリン細胞の数を減少させること¹⁰⁾も報告されている。今までに、ハロペリドールなどのドーパミン拮抗薬や局所投与で作用するモノアミン神経毒である6-ヒドロキシドーパミンを投与して electroretinogram (ERG) を記録した報告はあるが、律動様小波およびb波の振幅が増大するというもの^{11)~13)}と減少するというもの^{14)~16)}とがあり、結果は一致していない。

今回我々は、パーキンソン病モデル動物として確立しているMPTP投与C57BL系マウスを用いてMPTP投与前後でERGを記録し、さらに、一部のマウスについては、ERGの記録後に抗TH抗体を用いて網膜の免疫染色を行い、MPTPの網膜に及ぼす影響を電気生理学的、免疫組織化学的に検討した。

II 対象と方法

対象としてC57BL/6J系マウス雄8週齢、体重20~25gのもの20匹を用いた。MPTP (Research Biochemical Incorporated) 30mgを1日量とし1日1回、5日間連続して腹腔内に投与した。

1. ERG記録

ERG記録は、各々のマウスについて原則として右眼に、MPTP投与前、最終投与後10、30および50日目の同一時間帯に行った。マウスに塩酸ケタミン(ケタラル®、20mg/kg)、キシラジン塩酸塩(セラクター®、2.5mg/kg)およびウレタン(1,000mg/kg)の混合薬を筋注して全身麻酔を行い、10倍希釈のミドリンP®点眼後、30分間暗順応を行った。閃電極として角膜上にcotton wick電極を置き、不閃電極として鼻部皮

下に銀線電極を置いた。刺激光の光源は150Wのハロゲンランプで、刺激光をグラスファイバーにより角膜上に直径約3mmの光束として導出し、その最大照度は角膜面で 3.0×10^4 luxである。光刺激強度は、中性フィルター(NDF)を用いて6.0から0.0対数単位まで、0.6ごとに11段階に変化させた。刺激光と刺激装置(SEN 3301, 日本光電)を用いて1秒間に1回20msecの頻度で断続した。電位は前増幅器(AVB-11, 日本光電)により1.5から300Hzの帯域で増幅され、加算平均器(QC-111 J, 日本光電)で20回加算された。

ERGの評価を以下に行なった。a波およびb波の振幅、頂点潜時を測定し、また一定の振幅(a波では25 μ v, b波では140 μ v)を得るのに必要な光刺激強度を感度と定義して、各々について測定した。律動様小波に関して、NDF 0.6の刺激強度において3番目までの小波が明瞭であったので、3番目までを測定対象として振幅を1966年の宇佐美¹⁷⁾の方法により測定し、刺激開始より各々の頂点までの時間を測定した。これらの測定値はt-testにより平均値の比較検討を行った。

2. 免疫組織化学的検索

ERGを記録したマウスのうち、MPTP投与前、投与後10および50日に各々4眼について抗TH抗体を用いて免疫組織化学的検索¹⁸⁾¹⁹⁾を行った。マウスはERG記録時と同様の方法の全身麻酔下で、第1液: 4%パラホルムアルデヒド、0.1Mリン酸緩衝液、pH 7.4, 20ml (4℃)、次いで第2液: 4%パラホルムアルデヒド、0.1M重炭酸ナトリウム緩衝液、pH 10.4, 30ml (4℃)にて左心室から灌流固定した。眼球を摘出し、前眼部を切除して眼杯を作成し、それを第2液中で3時間後固定し、さらに5~20%のショ糖中に4℃において12時間浸漬した。クライオスタットで厚さ20 μ mの水平断凍結連続切片を作成し、1枚おきに採取してスライドグラスに貼り付け、免疫染色を以下に行なった。まず、3%正常ヤギ血清、0.5% Triton X-100, 0.1Mリン酸緩衝液中で室温において3時間の前処置を行った。抗TH抗体(Eugene Tech.)を2,000倍に希釈して1次抗体として、それを4℃で12~24時間反応させた。次いで、phosphate buffered saline (PBS)で洗浄(5分間ごと3回)し、ビオチン化抗ウサギIgG抗体(Vector Labs.)を50倍に希釈し2次抗体とし、室温で3時間反応させた。PBSで洗浄(5分間ごと3回)し、次いで、100倍希釈のavidin-biotin peroxidase complex (ABC kit, Vector Labs)を室温で2時間反応させた。PBS(5分ごと3回)お

よび0.05 M トリス塩酸緩衝液(5分間1回)で洗浄した. diaminobenzidine(DAB)反応は, 0.03%, DAB, 0.01% H₂O₂, 0.05 M トリス塩酸緩衝液を用いて発色させた. 0.05 M トリス塩酸緩衝液および蒸留水で洗浄し, 脱水, 透徹, 封入を行った.

結果の評価は, 1枚おきに採取した連続切片のうち, 視神経乳頭を通る切片を中心として, 上下25枚ずつについてTH陽性アマクリン細胞の数を数える方法によった. THはカテコールアミン合成酵素であるが, 網膜においてはアドレナリンおよびノルアドレナリンはほとんど存在せず, 主要なカテコールアミンはドーパミンであるから²⁾, TH陽性細胞をドーパミン作働性細胞とみなした.

III 結果

1. ERG

同一のマウスから記録したMPTP投与前, 投与後10, 30および50のERG波形の1例を示す(図1). 投与後10~30日にはb波および律動様小波の振幅が著しく減弱したが, 50日には回復する傾向がみられた. 次に20眼の結果について総括して示す. b波振幅・光刺激強度(NDFの単数単位で表示)曲線は, 投与前後ともに振幅が光刺激強度の上昇に伴い増大し, NDF 3.0前後の光刺激強度で飽和し, それ以上の強度では緩やかに低下するという山型の曲線を示した(図2). b波振幅は, 投与前に比べ投与後10日では全ての刺激強度領域にわたり有意に減弱し, 投与後30および50日では回復傾向を示した. ほぼ最大振幅を示すNDF 3.0の光刺激強度では, 投与前の299.1 μVに対して, 投与後10日では143.4 μVと投与前値の48%,

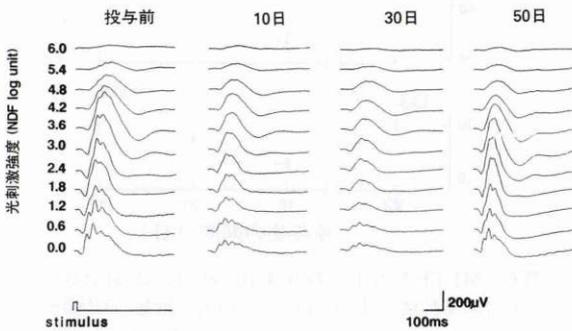


図1 同一のC57BL/6Jマウスから記録されたMPTP投与前と投与後10, 30および50日のERG. 光刺激強度は中性フィルター(NDF)より11段階に変化させた. NDF 0.0は3.0×10⁴luxに相当する.

30日では68%, 50日は83%であった. また, b波感度は投与前では4.71 og単位であったのに対し, 投与後

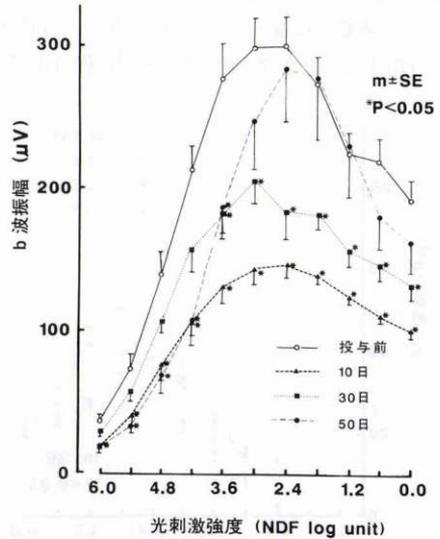


図2 MPTP投与前と投与後10, 30および50日におけるb波振幅・光刺激強度曲線(平均値±標準誤差)(n:投与前=20, 10日=16, 30日=12, 50日=6). b波振幅は投与前に比較して投与後10日では大きく減弱したが, 30~50日になると回復傾向を示した.

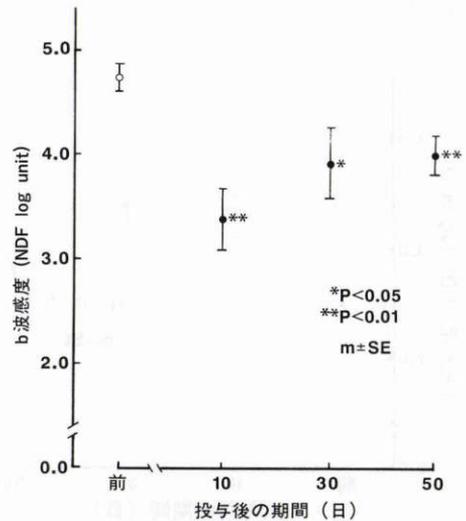


図3 MPTP投与前と投与後10, 30および50日におけるb波感度(平均値±標準誤差)(n:投与前=20, 10日=16, 30日=12, 50日=6). 一定の振幅(140 μV)を得るのに必要な光刺激強度をb波の感度とした. 投与前に比較して投与後ではb波感度は有意に低下した.

10日では3.41 log単位と有意に ($p < 0.01$) 低下した (図3). a波の振幅・光刺激強度曲線も, b波と同様に振幅が光刺激強度の上昇に伴って増大し飽和に達し, それ以上の強度では緩やかに減弱するという山型を示した (図4). a波振幅は, 投与後10日では

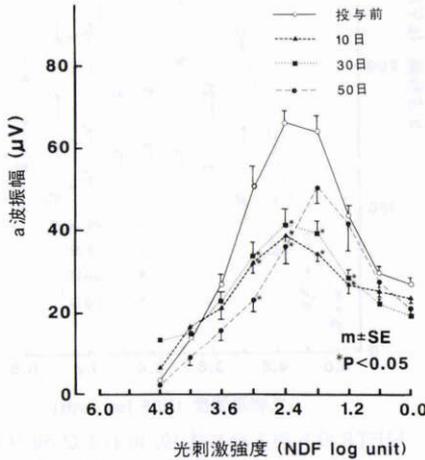


図4 MPTP投与前と投与後10, 30および50日におけるa波振幅・光刺激強度曲線 (平均値±標準誤差) (n: 投与前=20, 10日=16, 30日=12, 50日=6). 投与後10日目では投与前に比較してNDF 3.0から0.6の光刺激強度において, a波振幅は有意に低下した.

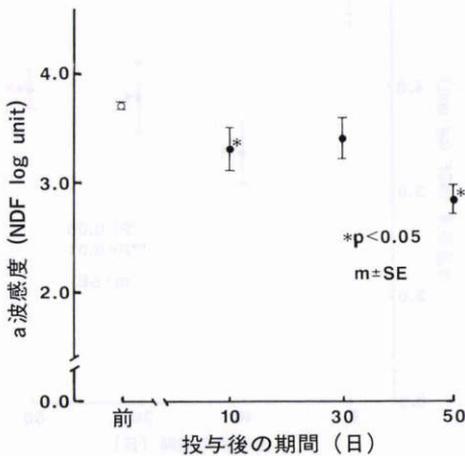


図5 MPTP投与前と投与後10, 30および50日におけるa波感度 (平均値±標準誤差) (n: 投与前=20, 10日=16, 30日=12, 50日=6). 一定の振幅 (25 μV) を得るのに必要な光刺激強度をa波の感度とした. 投与前に比較して投与後10および50日においてa波感度は有意に低下した.

NDF 3.0~0.6の光刺激強度領域で有意 ($p < 0.05$) に減弱した. ほぼ最大振幅を示すNDF 2.4の光刺激強度では, 投与前の65.8 μVに対し, 投与後10日目では38 μVと投与前値の57.7%であった. また, a波感度は投与前の3.7 log単位に対し, 投与後10日では3.3 log単位に有意に ($p < 0.05$) 低下した (図5). 律動様小波の3成分O₁, O₂, O₃の振幅は, 3成分とも投与後10日には有意に ($p < 0.01$) 減弱し, O₁では投与前値の43%, O₂では30%, O₃では47%であった (図6). b波頂点潜時は, 光刺激強度の増加に伴って短縮し, NDF 2.4~1.2以上の光刺激強度で定常状態に達した. 投与後10日では, NDF 3.6~1.2の光刺激強度で有意 ($p < 0.05$) に延長したが (図7), 投与後30および50日になると有意差は認められなかった (図略). a波では, 投与前後の頂点潜時は全刺激強度において有意差は認められなかった (図8). 律動様小波3成分の頂点潜時のうちでは, O₃頂点潜時が投与後10日に有意 ($p < 0.05$) に延長した (図9).

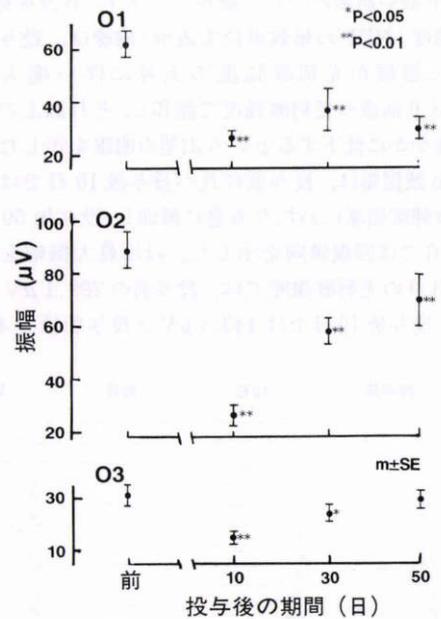


図6 MPTP投与前と投与後10, 30および50日目における律動様小波O₁, O₂およびO₃の振幅 (平均値±標準誤差) (n: 投与前=20, 10日=16, 30日=12, 50日=6). 投与前に比較して投与後10日では振幅は3成分とも有意に減弱しておりO₁では投与前の値の43%, O₂では30%, O₃では47%であった.

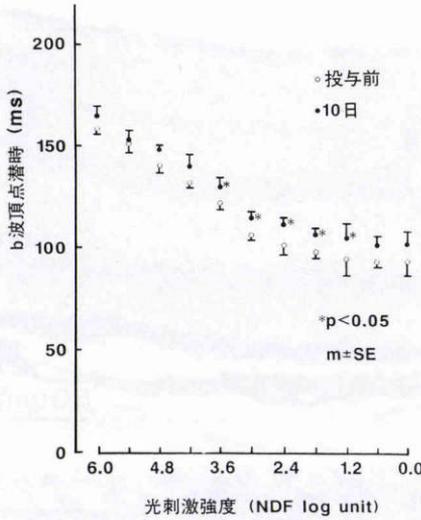


図7 MPTP 投与前と投与後 10 日における b 波頂点潜時・光刺激強度(平均値±標準誤差) (n: 投与前=20, 10 日=16, 30 日=12, 50 日=6). 投与前に比較して投与後 10 日では, NDF 3.6 から 1.2 の光刺激強度で有意に b 波潜時が延長した.

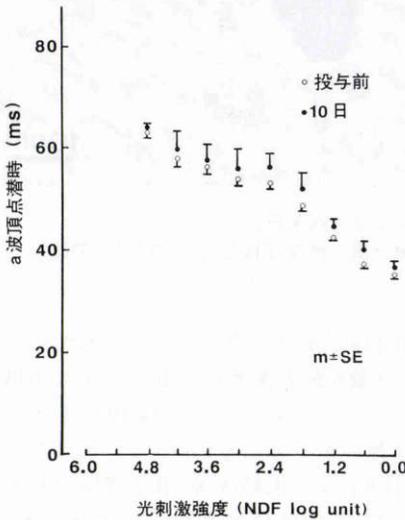


図8 MPTP 投与前と投与後 10 日の a 波頂点潜時・光刺激強度 (平均値±標準誤差) (n: 投与前=20, 10 日=16, 30 日=12, 50 日=6). a 波頂点潜時は投与前後で有意差は認められなかった.

2. 免疫組織化学的検索

MPTP 投与前, すなわち正常の C 57 BL/6 J 系マウスでは, TH 陽性細胞は網膜内顆粒層の最内層に存在する大型のアマクリン細胞で, 内網状層に緻密な神経

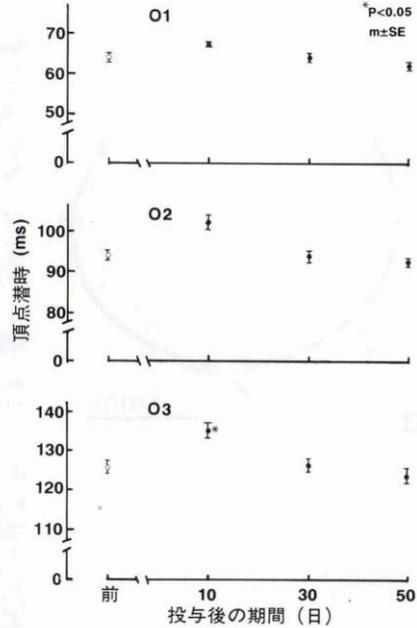


図9 MPTP 投与前と投与後 10, 30 および 50 日目における律動様小波 O₁, O₂ および O₃ の頂点潜時(平均値±標準誤差) (n: 投与前=20, 10 日=16, 30 日=12, 50 日=6). 投与前後で頂点潜時延長に有意差が認められたのは O₃ の投与後 10 日のみであった.

表1 MPTP 投与前と投与後 10 および 50 日の網膜の免疫組織化学的検索

MPTP 投与後の日数	n	TH 反応陽性アマクリン細胞数 (平均値±標準誤差)
投与前	4	197.0±9.3
10	4	106.8±4.4*
50	4	111.3±7.8*

*p<0.01
各々 50 枚の切片について TH 陽性細胞の合計数を求めた。投与後 10 および 50 日では TH 陽性アマクリン細胞が有意に減少している。

終末の層を形成しているのが観察された(図 10)。視神経乳頭を中心にして合計 50 枚の切片について TH 陽性細胞数を検討したところ, 投与前に比較して投与後 10 日では有意に (p<0.01) TH 陽性細胞数が減少し, 投与後 50 日でもほとんど回復していなかった(表 1)。また, MPTP 投与後に残存する TH 陽性細胞には著しい形態変化は認められず, 神経終末の分布密度も投与前とほぼ同じであった(図 11)。

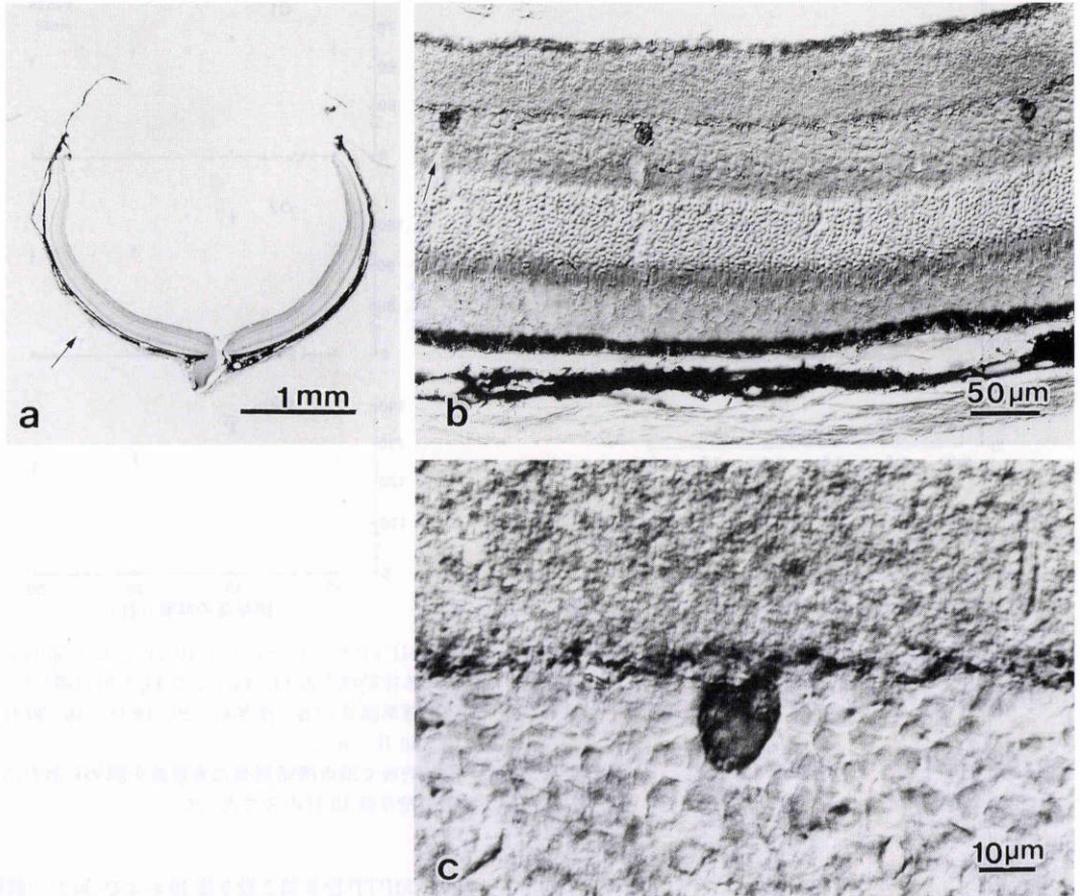


図10 MPTP投与前の網膜、TH抗体による免疫染色。

TH陽性の大型の細胞体が内顆粒層の最内層に認められ、内網状層に密なTH陽性の神経終末突起の分布が認められた。(a $\times 14$, b $\times 182$, c $\times 743$)

IV 考 按

MPTPは黒質・線条体のドーパミンニューロンを選択的に死滅させ、レセルピンあるいは6-ヒドロキシドーパミン投与による場合よりもはるかに実際のヒトのパーキンソン病に近い動物モデルを作り出したことで注目されている毒物である²²⁾。作用機序に関して、MPTP自体は神経毒性を発揮しないが、容易に血液脳関門を通過し脳のグリア細胞に存在するモノアミン酸化酵素B型により酸化されてMPP⁺に変換され、これがドーパミン作働性ニューロンに能動的に取り込まれて毒性が発揮されると考えられている⁵⁾⁶⁾²²⁾。このパーキンソン病モデル動物であるMPTP投与C57BLマウスで、ERGはMPTP投与後10日に異常を示し、30~50日後には回復傾向を示し、アマクリン細胞の

post-synapticな応答の集合と考えられている律動様小波への影響が最も顕著で(図6)、次いでb波への影響が大きかった(図2, 3)。律動様小波の各小波は、各々発生源が異なると考えられているが²³⁾、今回、MPTP投与前後で振幅減弱と頂点潜時延長の両者に有意差があったのはO₃であるから(図6, 9)、O₃とドーパミンの関連が示唆される。b波においても最大振幅が50%以下に低下し、頂点潜時も中等度の光刺激強度では延長した(図2, 7)。b波はK⁺電極として働くミュラー細胞に双極細胞の電気応答が加わった電位と考えられている²⁰⁾²⁴⁾。このb波への影響は一つにはドーパミン作働性アマクリン細胞とシナプスした双極細胞により惹起されたものと考えられるが、MPTPがミュラー細胞へ影響を及ぼした可能性も否定はできない。一方、a波においては、投与前に比して

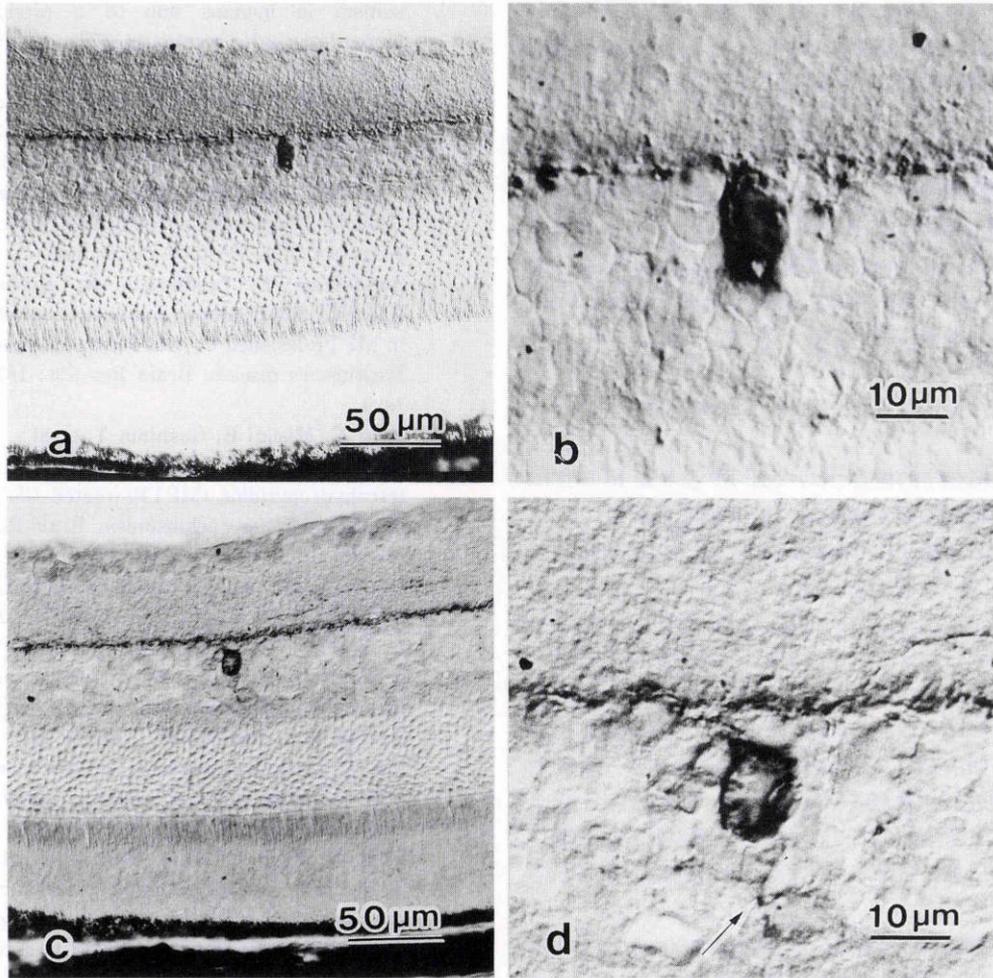


図11 MPTP投与後10日(a, b)および50日(c, d)の網膜。

TH抗体による免疫染色。MPTP投与後に残存しているTH陽性細胞体は、投与前(図10)と比べて著しい形態異常を示さず、その神経終末の分布密度も投与前とほぼ同程度であった。c, dに示すTH陽性細胞は、外網状層にも突起を伸ばす(矢印)内網状層間細胞と思われる。(a×252, b×965, c×252, d×965)

MPTP投与後では振幅は強い光刺激強度では有意に低下した(図4)が、感度低下の程度はb波に比べて小さく(図5)、頂点潜時はほぼ不変であり(図8)、a波への影響は少なかったといえる。ドーパミン拮抗薬はa波には影響を与えないとする報告¹⁵⁾がある。しかし、視細胞や色素上皮細胞にはD₂レセプターが存在し、硬骨魚類ではドーパミンが通常のシナプス伝達の他に、拡散により視細胞や色素上皮細胞にいわゆるneuromodulatorとして作用するという報告²⁵⁾もあるので、ドーパミンのa波への影響に関しては今後検討の余地がある。

また、これまでにMPTPを投与してERGを記録した報告は、著者らの知る限り2編ある。Wongら²⁶⁾は有色ウサギにMPTPを投与し、投与直後と慢性投与後のERGを記録した。彼らは慢性投与実験において、ERGは律動小波とb波の著しい振幅の減弱が認められたと報告しており、本報でのMPTP投与後10日目の結果と傾向が一致している。またWongらは、MPTP投与直後のERGは投与後15分でb波振幅の一過性の増大を示したが2~3時間後になると減弱したと述べている。一方、Pilebladら²⁷⁾は、MPTP投与後1時間までは一過性にドーパの合成が亢進するけれ

ども、その後は逆に顕著に低下していくと報告している。b波振幅の一過性増大とドーパミン代謝の一過性亢進とは時間的に深く相関していると考えられる。これまでのハロペリドールや6-ヒドロキシドーパミンの投与実験¹¹⁾¹⁶⁾は主として急性期を対象としているので、薬物投与からERG記録までの時間を考慮して実験結果を評価する必要があると思われる。また、Harnoisら²⁸⁾はサル²⁸⁾の律動様小波では、MPTP投与後47日にO₁の成分が有意に減弱したことから、O₁とドーパミンは深く関係すると述べている。しかし、律動様小波のどの成分がドーパミン作動性細胞由来なのかを決定するにはさらに細胞単位での実験系が必要であろう。

免疫組織化学的検索では、MPTP投与後10日目にTH陽性細胞の数が投与前の約54%に減少していた(表1)。この結果はTattonら¹⁰⁾の報告と同様な傾向である。しかし、ERGの変化は30~50日目になると回復傾向を示したのに対し、TH陽性細胞数は50日目でも回復がみられずERGの結果と免疫組織化学的検索結果とは一致しなかった。一方、MPTP投与後30~40日目に、マウスで線条体のドーパミンの量が部分的に回復する傾向がみられたという報告⁸⁾がある。本報ではTH陽性細胞数が減少した。これは細胞のTH活性低下を表し間接的にドーパミン含有量の低下を示唆しているが、必ずしもドーパミン作動性細胞の消失と結びつくものではない。一方、MPTP投与後に残存するTH陽性細胞からは著しい形態変化は認められず、神経終末の分布密度も投与前と同程度であったこと(図11)から、細胞1個あたりの神経突起が代償性に増大している可能性も考えられた。

本論文の要旨は第95回日本眼科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) **Ehinger B:** Functional role of dopamine in the retina, in Osborne NN (ed): Prog Retinal Res 2, Oxford, Pergamon Press, 213-232, 1983.
- 2) **Kamp CW:** The dopamine system of the retina, in Morgan WW (ed): Retinal Transmitters and Modulators: Models for the Brain, vol 2, Florida, CRC Press Inc, 2-31, 1985.
- 3) **Dowling JE:** Dopamine: A retinal neuromodulator? Trends Neurosci 9: 236-240, 1986.
- 4) **Bodis-Wollner I:** Visual deficits related to dopamine deficiency in experimental animals and Parkinson's disease patients. Trends Neurosci 13: 296-302, 1990.
- 5) **Langston JW, Ballard P:** Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. Science 219: 979-980, 1983.
- 6) **Burns RS, Chiueh CC, Markey SP, et al:** A primate model of parkinsonism: Selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. Proc Natl Acad Sci USA 80: 4546-4550, 1983.
- 7) **Sundstrom E, Fredriksson A, Archer T:** Chronic neurochemical and behavioral changes in MPTP-lesioned C57BL/6 mice: A model for Parkinson's disease. Brain Res 528: 181-188, 1990.
- 8) **Arai N, Misugi K, Goshima Y, et al:** Evaluation of a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-treated C57 black mouse model for parkinsonism. Brain Res 515: 57-63, 1990.
- 9) **Ghilardi MF, Chung E, Bodis-Wollner I, et al:** Systemic 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) administration decreases retinal dopamine content in primates. Life Sci 43: 255-262, 1988.
- 10) **Tatton WG, Kwan MM, Verrier MC, et al:** MPTP produces reversible disappearance of tyrosine hydroxylase-containing retinal amacrine cells. Brain Res 527: 21-31, 1990.
- 11) **Bodis-Wollner I, Marx MS, Ghilardi MF:** Systemic haloperidol administration increases the amplitude of the light- and dark-adapted flash ERG in the monkey. Clin Vision Sci 4: 19-26, 1989.
- 12) **Oliver P, Jolicoeur FB, Lafond G, et al:** Effects of retinal dopamine depletion on the rabbit electroretinogram. Doc Ophthalmol 66: 359-371, 1987.
- 13) **Citron MC, Erinoff L, Rickman DW, et al:** Modification of electroretinograms in dopamine-depleted retinas. Brain Res 345: 186-191, 1985.
- 14) **Bartel P, Blom M, Robinson E, et al:** The effects of levodopa and haloperidol on flash and pattern ERGs and VEPs in normal humans. Doc Ophthalmol 76: 55-64, 1990.
- 15) **Wioland N, Rudolf G, Bonaventure N:** Electrooculographic and electroretinographic study in the chicken after dopamine and haloperidol. Doc Ophthalmol 75: 175-180, 1990.
- 16) **Adachi-Usami E, Ikeda H, Satoh H:** Haloperidol delays visually evoked cortical potentials but not electroretinograms in mice.

- J Ocul Pharmacol 6 : 203—210, 1990.
- 17) 宇佐美恵美子 : ERG 律動様小波の計測に関する研究. 日眼会誌 70 : 84—87, 1966.
 - 18) **Eldred WD, Zucker C, Karten HJ, et al :** Comparison of fixation and penetration enhancement techniques for use in ultrastructural immunocytochemistry. J Histochem Cytochem 31 : 285—292, 1983.
 - 19) **Versaux-Botteri C, Nguyen-Legros J, Vigny A, et al :** Morphology, density and distribution of tyrosine hydroxylase-like immunoreactive cells in the retina of mice. Brain Res 301 : 192—197, 1984.
 - 20) **Dowling JE :** The retina. —An approachable part of the brain—. Cambridge, The Beknap Press of Harvard University Press, 124—186, 1987.
 - 21) **Davson H :** Physiology of the Eye (5th ed). London, Macmillan Press, 325—361, 1990.
 - 22) 吉田充男 : パーキンソン病のモデル. 神経進歩 35 : 106—116, 1991.
 - 23) **Heynen H, Wachtmeister L, van Norren D :** Origin of the oscillatory potentials in the primate retina. Vision Res 25 : 1365—1373, 1985.
 - 24) 富田恒男 : ERG の基礎的研究. 眼科 24 : 953—961, 1982.
 - 25) **Dearry A, Burnside B :** Dopamine induces light-adaptive retinomotor movements in teleost photoreceptors and retinal pigment epithelium, in Bodis-Wollner I, Piccolino M (eds), Dopaminergic mechanisms in vision, New York, Alan R Liss Inc, 109—136, 1988.
 - 26) **Wong C, Ishibashi T, Tucker G, et al :** Responses of the pigmented rabbit retina to NMPTP, a chemical inducer of parkinsonism. Exp Eye Res 40 : 509—519, 1985.
 - 27) **Pileblad E, Fornsted B, Clark D, et al :** Acute effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine on dopamine metabolism in mouse and rat striatum. J Pharm Pharmacol 37 : 707—712, 1985.
 - 28) **Harnois C, Marcotte G, Bedard PJ :** Alteration of monkey retinal oscillatory potentials after MPTP injection. Doc Ophthalmol 67 : 363—369, 1988.