
総 説

網膜移植研究の展開

山口 克 宏

東北大学医学部眼科学教室

要 約

網膜移植研究は、組織移植による網膜疾患の治療という目的に向かって発展しつつあり、網膜色素上皮細胞移植の臨床応用が1991年にはじめて試みられた。しかしながら、網膜移植研究はまだその途上にあり、現段階で臨床応用に関して結論的なことに言及することはできないと思われる。そこで本論では、これまでの網膜移植研究を総括するとともに、これからの研究の将来の方向性について考察を行った。ここ数年ほどの間に網膜移植研究は、内容的には細胞の単なる生存・生着というレベルの研究段階をはるかに越えて、シナプスの形成や神経突起の伸展といった細胞レベルの解析が行われるまでに進展した。方法論的には、神経網膜移植および網膜色素上皮細胞移植のふたつのアプローチに大別され、神経網膜移植には幼弱網膜全層移植および視細胞移植のふたつの研究方法が開発された。これらのモデルは、網膜の分化・成長や神経回路網の構築などの基礎医学的問題の解析に有用であると考えられる。網膜色素上皮細胞移植は、遺伝性網膜変性ラットの視細胞変性を阻止するという研究結果をもたらし、その機序に関する論議が新しい関心を集めている。また、臨床応用を想定した硝子体手術を用いる網膜色素上皮細胞移植研究も進められた。今後、網膜移植に関する基礎的研究がさらに多くの進歩をもたらすことが期待される。(日眼会誌 97: 555-562, 1993)

キーワード：網膜移植，幼若網膜全層移植，視細胞移植，網膜色素上皮細胞移植

A Review

Progress in Retinal Transplantation

Katsuhiko Yamaguchi

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Tohoku University

Abstract

Work on retinal transplantation has been attempting a possible approach to treatment of retinal disorders. The first application of retinal pigment epithelium (RPE) transplantation in humans was done in 1991. This article traces the history of retinal transplantation research offering hope for the development of a cure for human retinal disorders. Over the past few years, published results have revealed dramatic strides in the research field of retinal transplantation. Different types of retinal transplantation had been developed. Whole retina transplantation makes use of fetal retina as donor to transplant into the recipient eye. Results from the investigations demonstrated the synaptic connection of the transplanted retinal cells to the host retinal neuronal cells. Another type of retinal transplantation is photoreceptor cell transplantation. Recent studies in RPE transplantation have clearly shown that photoreceptor cells in rats with inherited retinal dystrophy can be rescued from ultimate degeneration by transplantation of healthy RPE cells. We expect that the progress in retinal transplantation research will provide valuable therapies for some human retinal disorders. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 555-562, 1993)

Key words: Retinal transplantation, Whole retina transplantation, Photoreceptor cell transplantation, Retinal pigment epithelium transplantation

別刷請求先：980 仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学医学部眼科学教室 山口 克宏

(平成4年8月31日受付，平成4年12月21日改訂受理)

Reprint requests to: Katsuhiko Yamaguchi, M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine, Tohoku University, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980, Japan

(Received August 31, 1992 and accepted in revised form December 21, 1992)

I 緒 言

神経細胞の移植は、これまで非常に困難な仕事と考えられてきた。神経細胞の分裂と増殖は発生初期に終了するため、移植されても生着する可能性は低く、神経回路を形成するような結果は期待できないとされてきた。しかしながら、脳細胞の移植は想像以上に困難でないことがわかり、ヒトの脳神経変性疾患であるパーキンソン病においては、ドーパミン産生細胞の脳移植の臨床的有効性が報告されている¹⁾。同様に、網膜移植研究の進歩にもここ数年間にめざましいものがあり²⁾、現在の研究レベルは、移植細胞の単なる生存・生着というレベルの研究段階をはるかに越えている。分子生物学的手法を用いて、細胞のラベリングが試みられたり、形態学的にはシナプスの形成や神経突起の伸展をみるといった細胞レベルの解析がなされている。これらの進歩は、網膜の分化・成長およびその再生や神経回路網の再構築といった問題の解析において、興味ある知見をもたらしてきた。また、遺伝性網膜変性ラットを用いて進められた網膜色素上皮細胞の移植の研究は、健康網膜色素上皮細胞による視細胞変性阻止という驚くべき結果を示し、現在は変性阻止の機序を解析しつつある。このように網膜移植の研究は、組織移植による網膜疾患の治療という可能性を有するものと思われる。本論では、これまでの網膜移植研究を総括するとともに、これからの研究の将来の方向性について考察を行った。

II 網膜移植研究の方法論

現在のところ網膜移植研究は方法論的に、神経網膜移植および網膜色素上皮細胞移植のふたつのアプローチに大別される。さらに、神経網膜移植には幼弱網膜全層移植および視細胞移植のふたつの方法がある。網膜の研究において、培養系を用いた細胞レベルの解析は人為的であるが、器官培養さらに移植といった研究方法を用いれば、解析が複雑化するものの、生理的な状態に近づいて行く(図1)。幼弱網膜全層移植は、網膜神経系の発生と分化の機構や、網膜神経細胞群が層状構造を構築し神経回路を形成する機構を研究する際に、有用な3次元空間的な実験系となる。網膜視細胞移植および網膜色素上皮細胞移植では、移植する細胞が単一であるため実験の目的が明解である。現在まで行われてきた網膜移植の研究は、それぞれの特徴を的確に研究目的に応用して進められてきたといえる。

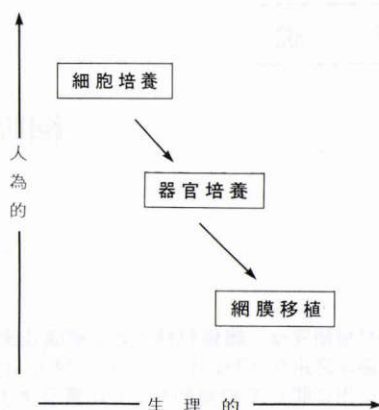


図1 網膜移植研究の意義。

III 幼弱網膜全層移植

眼球が神経細胞移植の場となった最初の研究は、1959年 Royo ら³⁾によって行われた。この研究では、胎児ラット網膜が母ラットの前房に移植され、移植後50日目まで観察され、生存と分化が確認された。Del Cello ら^{4)~6)}は、胎児ラット網膜を成熟ラット網膜の前房に移植する際に、網膜色素上皮細胞を混入させたところ、視細胞における外節の形成が生着網膜色素上皮細胞に近い部位で良好であることを報告した。Turner ら⁷⁾は、幼弱神経網膜を損傷網膜病巣に移植し、その組織構造を解析する実験系を確立した。すなわち、ラット網膜に強膜側から小切開を入れると、その部位に網膜欠損が生じる。ここに、生後1日または2日の幼若ラットの神経網膜を移植すると、移植網膜は層構造を形成しながら分化を示すことが確認された。この実験系は、網膜を網膜欠損部に移植するという観点から、前房移植に比較し生理的条件に一段階近づいたものと考えられる。また、網膜の器官培養⁸⁾⁹⁾と関連が深いと思われる、さらに dissociate した網膜細胞を発生中のニワトリ胚の chorio-allantoic membrane に移植することで、ほぼ完全な網膜の構造が再構成されることを示した Fujisawa¹⁰⁾の研究を想起させる。これらの実験は、網膜の完全な層状構造を再構成するためには、生体から何らかの因子が必要であることを示唆していると考えられる。また、移植の成功にはドナーの日齢が最も重要な要素であり、同時に、移植時のレシピエントの網膜損傷が新鮮であることが、層状構造形成に重要であることも明らかにされた¹¹⁾。Aramant ら¹²⁾¹³⁾は、ドナーに用いる神経網膜は生後2日のものが網膜

層状構造形成に最適であることを報告し、生後21日の網膜細胞がレシピエントの網膜欠損部に生存するためには cyclosporin-A の投与が必要であることを示した。また、ラットに光障害性網膜症を作成し、その網膜下腔に生体染色が施行された幼弱網膜組織を移植する試みも行われている¹⁴⁾。

神経網膜移植の研究は、次に細胞の免疫組織化学的解析へと進んだ。神経節細胞を染色する抗 Thy-1 抗体陽性細胞は、層状構造を示した網膜移植片の外周に示され、抗 GFAP 抗体および抗 S-100 抗体陽性細胞は、網膜移植片にびまん性に存在していた¹⁵⁾。Aramant ら¹⁶⁾は、choline acetyltransferase, tyrosine hydroxylase, somatostatin など免疫染色されるアマクリン細胞を層状構造のなかに認めた。種を変えた幼弱網膜全層移植は、Seiler ら¹⁷⁾により家兎を用いて試みられ、ラットと同様にロゼット形成を伴う家兎網膜組織移植の成立が確認された。さらに、Ehinger ら¹⁸⁾は、6~12週位のヒト胎児網膜をラット網膜損傷部に移植した。ヒト幼弱神経網膜移植の成立が確認され、視細胞、アマクリン細胞、双極細胞および神経節細胞への分化が認められた。また、シナプス形成がそれぞれの細胞間に示され、視細胞外節の形成も認められた。

以上述べてきた研究の流れからも明らかなように、幼弱網膜を眼内に移植するとロゼット形成を伴う細胞分化が生じることが示された。しかしながら、移植網膜の立体構造の再構成の機序やこれに関与している因子に関しては、現在のところ研究が進んでいない。したがって、移植網膜組織における神経回路形成を誘導する物質の解析が今後に残された重要な課題であろうと思われる¹⁹⁾。

IV 網膜視細胞移植

Silverman ら²⁰⁾は、光障害によるラット網膜視細胞変性モデルを作成し、その網膜下腔に生後8日のラット視細胞を移植した。視細胞は、網膜を層構造に平行にビブラトームで薄切する方法で、層構造を保持した状態で用意され、経輪部的に移植された。組織学的検索により、移植後6週でも視細胞の生存が確認され、オプシンに対する免疫組織化学法によりその存在が示された。Gouras ら²¹⁾は、網膜変性マウス(C3H, rd/rd)の網膜下腔に分子生物学的手法を用いてラベルした視細胞を移植し、その生存を確認した。すなわち、ロドプシン遺伝子のプロモーター領域に bacterial lac Z gene を組み込ませたトランスジェニックマウスの

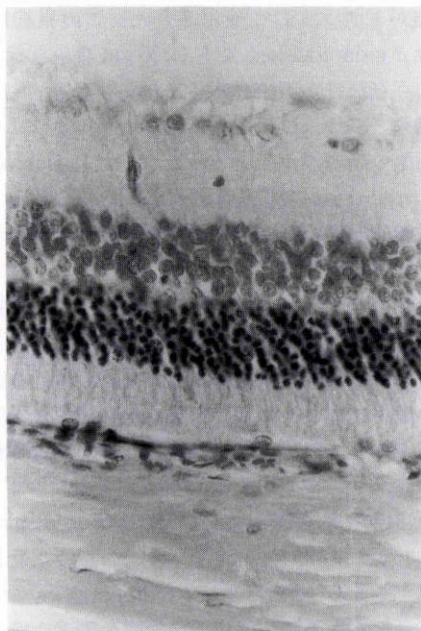
視細胞がドナーとして使用された。この視細胞は E. coli の β -galactosidase を有し、X-gal 染色を行うことでその存在部位が示される。これを利用して、ホストの視細胞とドナーの視細胞が鑑別できるようになり、移植細胞の確認が可能となった。また、galactosidase が electron-dense 物質を産生することを利用して、電子顕微鏡的観察を行い、移植視細胞がシナプスを形成することも示された。

網膜色素変性症の初期変化が病理組織学的に視細胞に認められることから、視細胞に本疾患の原因が存在することが以前から指摘されていたが、最近の分子生物学の進歩により、常染色体優性遺伝網膜色素変性症の患者のロドプシン遺伝子の突然変異が解析された。すなわち、ロドプシン遺伝子のコドン23、コドン58、コドン347の異常²²⁾²³⁾、コドン255もしくはコドン256の3塩基対の欠失、コドン347の点突然変異²⁴⁾などの報告がある。堀田ら²⁵⁾および Nakazawa ら²⁶⁾は、本邦における常染色体優性遺伝網膜色素変性症の家系を解析し、コドン347の異常を確認した。このように、視細胞に第一義的異常が存在する場合は、正常視細胞を移植することは合目的であろうと思われ、今後の視細胞移植の研究の発展が望まれる。

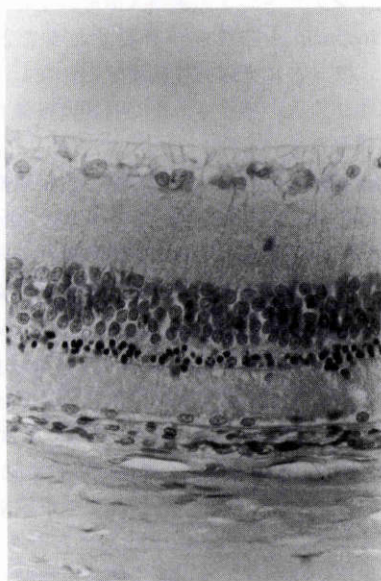
V 網膜色素上皮細胞移植

網膜色素上皮(RPE)細胞は、眼杯の外板から発生しブルッフ膜上に一層に配列する。このRPE細胞は、視細胞にとって重要な役割を担っている^{27)~29)}。すなわち、視細胞間基質の産生、視細胞と脈絡膜血管の間の栄養物・代謝産物の輸送、視細胞外節のロドプシンの合成に必要なビタミンAの貯蔵と運搬、視細胞外節の食食と消化、血液-網膜柵の形成、網膜下腔の水輸送などの機能を果たしている。したがって、RPE細胞に異常が存在すると、視細胞に機能障害が生じてくる。そこで、異常なRPE細胞を正常なRPE細胞に置換することが可能であれば、視細胞の機能が回復することが予想される。

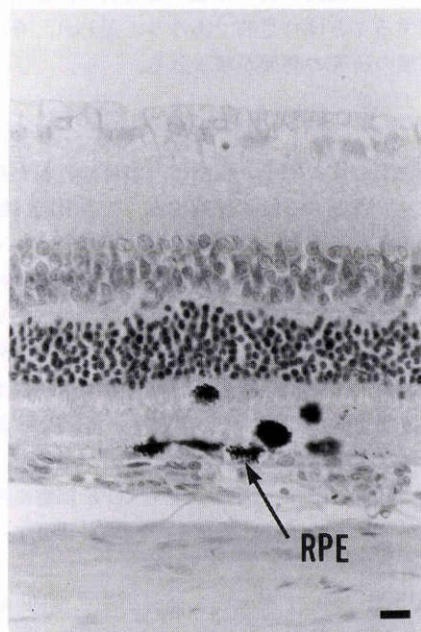
Li ら³⁰⁾は、ラットにおいて経強膜的にRPE細胞を移植する方法を確立した。この手術手技により、神経網膜にほとんど影響を与えない安定したRPE細胞移植が可能となった。次いでLi ら³¹⁾は、網膜色素変性の動物モデルとして知られる Royal College of Surgeons (RCS) ラットにこの方法を用いて正常 Long-Evans ラットの幼弱RPE細胞を移植した。RCS ラットは、常染色体劣性遺伝の網膜変性を発症し^{32)~34)}、ほかの眼組



A



B



C

図2 Royal College of Surgeons (RCS) ラットにおける網膜色素上皮移植.

A: 生後26日目のRCSラット網膜. この時期まで, 網膜は正常に発育する. B: 生後90日目のRCSラット網膜. 網膜変性は進行し, 視細胞はほぼ完全に消失している. C: 網膜色素上皮細胞移植網膜. 生後24日のRCSラットの網膜下腔に正常ラットの網膜色素上皮細胞を移植し, 生後90日に観察した. 移植を行わない対照網膜(B)と比較し, 視細胞変性が明らかに阻止されている. ($\times 380$, barは $10\mu\text{m}$)

織にも異常を生じることが知られている^{35)~38)}. RCSラットの網膜は生後約20日まで正常に発育するが, この時点から網膜下腔に視細胞外節の異常な蓄積が始まり, 生後2か月までに視細胞が変性消失する(図2A,

B). RCSラットの網膜変性の原因はRPE細胞にあることがすでに明らかにされているが^{39)~41)}, このRCSラットの網膜に対し, 生後21~26日目に正常RPE細胞を移植すると, その後の網膜変性が阻止されること

が示された(図2C)²⁾³¹⁾⁴²⁾⁴³⁾. RPE細胞移植により形成された移植網膜変性阻止領域のオプシンとNa-K ATPaseの局在を免疫組織化学的に検討すると、移植領域にはほぼ正常と同様の存在が認められ⁴⁴⁾、オプシンと網膜S抗原のmRNAも移植網膜で維持され⁴⁵⁾、移植の効果は1年後まで持続することが明らかにされた⁴⁶⁾.

また、山口ら^{47)~49)}はRPE細胞移植が老化実験モデルであるFisher-344ラット網膜における視細胞減少を遅らせる可能性があることを報告した. 概略すると、Fisher-344ラットの3か月齢の網膜下腔に生後1週齢の幼若正常RPE細胞を移植したところ、移植した網膜では、擬手術群、対照群に比べて網膜各層の厚さ、細胞数が有意に保たれており、生後9か月までに起こる老化による細胞数の減少は、外顆粒層では約40%から約17%に、内顆粒層では約33%から約8%に抑えられたことを報告している.

これらの研究により示されたRPE細胞移植による視細胞変性阻止の機序に関しては、現在のところ解明がなされていない. しかし、視細胞が移植RPE細胞と接する範囲を越えて保護されていることから、網膜色素上皮細胞が分泌するtrophic factorが効果をもたしている可能性が高い. Factorovichら⁵⁰⁾は、線維芽細胞成長因子(basic fibroblast growth factor: bFGF)をRCSラットの眼内に注入することにより、視細胞変性が阻止されることを示し、線維芽細胞成長因子が網膜におけるひとつのsurvival promoting neurotrophic factorであることを報告した. 培養系においてはRPE細胞が線維芽細胞成長因子を産生することが知られており⁵¹⁾、RCSラットでは移植RPE細胞が線維芽細胞成長因子を分泌することで視細胞変性阻止が生じている可能性がある. 現在のところ、中枢神経系のneurotrophic factorとして知られているものは、線維芽細胞成長因子、神経成長因子、および上皮成長因子である. 網膜においても発生、分化、再生の過程においてneurotrophic factorが重要な役割を果たしていると考えられる. 網膜構成細胞の多様性および高度に分化した機能から、網膜には多種類のneurotrophic factorが存在している可能性がある. おそらくその存在量は微量であり、解析には困難が予想される. しかしながら、疾患の治療薬として臨床応用が期待できるtrophic factorの発見に結び付くかも知れない. 今後このような視点から、RPE細胞移植による視細胞変性阻止の機序を解析していくことが必要であると思われる.

る.

RCSラットにおけるRPE細胞移植の研究と平行して、サル、miniature pigおよび家兎でのRPE細胞移植が試みられ、これまで技術的困難が強調されて報告されていた. Gourasら⁵²⁾は、owl monkeyに培養ヒトRPE細胞をopen sky法で移植した. しかし、組織学的にはRPE細胞は塊を形成する形でブルッフ膜上に生着し、神経網膜の損傷も強かった. また、家兎の強膜切開部からマイクロピペットを網膜下腔に挿入し、RPE細胞を注入する方法も試みられた⁵³⁾⁵⁴⁾. 最近Yamaguchiら^{55)~57)}は、硝子体手術システムを応用しRPE細胞移植を試みた. その結果、移植RPE細胞は一層にブルッフ膜上に生着し、basal infolding, apical microvilliおよびjunctional complexが認められた. また、ホストの視細胞の形態も良好に保たれており、侵襲の少ない移植手技であることが確認された. 同様の方法で臨床応用を前提としたRPE細胞除去を試みた報告もある⁵⁸⁾. 今後、これらの方法を用いることにより、網膜移植の動物実験がさらに発展することが望まれる.

VI 網膜移植の臨床応用

Peymanら⁵⁹⁾は、老人性黄斑変性症の患者2名を対象にはじめてヒトでRPE細胞移植を行った. 第1例の患者では、網膜下増殖膜を除去したのち黄斑部近傍のRPEを黄斑部に移す自己移植が試みられ、視力はい指数弁から0.05に改善を認めた. 第2例の患者では、事故による摘出眼からRPE細胞が分離され、これを網膜下増殖膜を除去した黄斑部に移植する同種移植が行われた. この症例では視力の改善は得られなかったが、重篤な術中および術後合併症は認められなかった. この2例を比較検討して、PeymanらはRPE細胞の自己移植の有用性を述べている. しかしながら、現段階で臨床応用に関し結論的なことに言及することは危険であると思われる.

1988年9月25日の新聞New York TimesにRCSラットにおけるRPE細胞移植により視細胞変性阻止が得られた実験の研究成果が報道され、網膜色素変性症および老人性黄斑変性症患者の関心を集めた. 同様にPeymanらのRPE細胞移植のヒトへの応用の学会報告がNew Orleansの地方紙に報道された. これらの事実からも明らかのように、いまだに治療法の見いだせない眼疾患に苦しむ患者から網膜移植研究に寄せられる期待には大きいものがある. しかしながら、本論

で総括してきたように網膜移植研究はまだその途上にある。したがって、いまは基礎医学としての発展に努力する時期であろうと考えられ、過度の期待から進むべき方向を誤らせてはならないと思われる。今後、この分野の研究がさらに多くの進歩をもたらすことを祈念したい。

稿を終えるにあたり、研究の御指導を賜りました James E. Turner 教授 (Wake Forest University), 共同研究者の山口慶子先生 (東北大学) ならびに本論文の御校閲を賜りました玉井 信東北大学医学部眼科学教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Madrazo I, Drucker-Colin R, Diaz V, Martinez-Mata J, Torres C, Becerril JJ: Open microsurgical autografts of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *New Engl J Med* 316: 831-834, 1987.
- 2) Blair JR, Gaur VP, Laedtke TW, Li L, Liu Y, Sheedlo HJ, et al: In oculo transplantation studies involving the neural retina and its pigment epithelium. In: Osborne NN, et al (Eds): *Progress in Retinal Research* 10. Pergamon Press, Oxford, 69-88, 1990.
- 3) Royo PE, Quay WB: Retinal transplantation from fetal to maternal mammalian eye. *Growth* 23: 313-336, 1959.
- 4) Del Cello M, Gash DM, Rao GN, Notter MF, Wiegand SJ, Del Cello C: Intracocular retinal transplants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 1182-1185, 1985.
- 5) Del Cello M, Gash DM, Rao GN, Motter MF, Wiegand SJ, Sathi S, et al: Retinal transplants into the anterior chamber of the rat eye. *Neurosci* 21: 707-723, 1987.
- 6) Del Cello M, Notter MFD, Wiegand SJ, Jiang LQ, Del Cello C: Intraretinal transplantation of fluorescently labeled retinal cell suspension. *Neurosci Lett* 92: 21-26, 1988.
- 7) Turner JE, Blair JR: Newborn rat retinal cells transplanted into a retinal lesion site of an adult host eye. *Dev Brain Res* 26: 91-104, 1986.
- 8) 玉井 信, 水野勝義: 網膜の器官培養. その 1. 正常幼弱マウスでの試み. *日眼会誌* 80: 260-266, 1976.
- 9) 玉井 信, 水野勝義: 網膜の器官培養. その 2. 幼弱遺伝盲マウスの場合. *日眼会誌* 80: 667-674, 1976.
- 10) Fujisawa H: A complete reconstruction of the neural retina of chick embryo grafted onto the chlorio-allantoic membrane. *Dev Growth Differ* 13: 25-36, 1970.
- 11) Blair JR, Turner JE: Optimum conditions for successful transplantation of immature rat retina to the lesioned adult retina. *Dev Brain Res* 36: 257-270, 1987.
- 12) Aramant R, Seiler M, Turner JE: Donor age influences on the success of retinal transplants to adult rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 398-503, 1987.
- 13) Aramant R, Turner JE: Cross-species grafting of embryonic mouse and grafting of older postnatal rat retinas into the lesioned adult rat eye: The importance of cyclosporin A for survival. *Dev Brain Res* 41: 303-307, 1988.
- 14) Del Cello M, Notter MF, Del Cello C, Wiegand SJ, Grover DA, Lazar E: Intraretinal transplantation for rod-cell replacement in light-damaged retinas. *J Neural Transplant* 1: 1-10, 1989.
- 15) Turner JE, Seiler M, Aramant R, Blair JR: Embryonic retinal grafts transplanted into the lesioned adult retina. *Prog Brain Res* 78: 131-140, 1988.
- 16) Aramant R, Seiler M, Ehinger B, Bergstrom A, Adolph AR, Turner JE: Neuronal markers in rat retinal grafts. *Dev Brain Res* 53: 47-61, 1990.
- 17) Seiler M, Aramant R, Ehinger B, Adolph AR: Transplantation of embryonic retina to adult retina in rabbits. *Exp Eye Res* 51: 225-228, 1990.
- 18) Ehinger B, Bergstrom A, Seiler M, Aramant RB, Zucker CL, Gustavil B, et al: Ultrastructure of human retinal cell transplants with long survival times in rats. *Exp Eye Res* 53: 447-460, 1991.
- 19) Layer PG, Willbold E: Embryonic chicken retinal cells can regenerate all cell layers in vitro, but ciliary pigmented cells induce their correct polarity. *Cell Tissue Res* 258: 233-242, 1989.
- 20) Silverman MS, Huges SE: Transplantation of photoreceptors to light damaged retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 1684-1690, 1989.
- 21) Gouras P, Du J, Kjeldbe H, Kwun R, Lopez R, Zack DJ: Transplanted photoreceptors identified in dystrophic mouse retina by a transgenic receptor gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 3167-3174, 1991.
- 22) Dryja TP, McGee TL, Reichel E, Hahn LB, Cowley GS, Yandell DW, et al: A point

- mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature* 343: 365—366, 1990.
- 23) Dryja TP, McGee TL, Hahn LB, Cowley GS, Olsson JE, Reichel E, et al: Mutations within the rhodopsin gene in patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *N Engl J Med* 323: 1302—1307, 1990.
- 24) Bhattacharya S, Lester D, Keen J, Bashir R, Lauffart B, Inglehearn CF, et al: Retinitis pigmentosa and mutation in rhodopsin. *Lancet* 337: 185, 1991.
- 25) 堀田善裕, 塩野 貴, 早川むつ子, 橋本敏浩, 金井淳, 中島 章, 他: 日本人の常染色体優性網膜色素変性患者のロドプシン遺伝子の分子生物学的検討. *日眼会誌* 96: 237—242, 1992.
- 26) Nakazawa M, Kikawa-Araki E, Shiono T, Tamai M: Analysis of rhodopsin gene in patients with retinitis pigmentosa using allele-specific polymerase chain reaction. *Jpn J Ophthalmol* 35: 386—393, 1991.
- 27) 塚原 勇: 網膜色素上皮細胞の機能. *日眼会誌* 88: 1—21, 1984.
- 28) 宇山昌延: 網膜色素上皮. 形態と機能. *眼科* 26: 1033—1043, 1984.
- 29) 田中靖彦: 網膜色素上皮の働き. *眼科* 31: 1233—1238, 1989.
- 30) Li L, Turner JE: Transplantation of retinal pigment epithelial cells to immature and adult rat hosts: Short and long term survival characteristics. *Exp Eye Res* 47: 771—785, 1988.
- 31) Li L, Turner JE: Inherited retinal dystrophy in the RCS rat: Prevention of photoreceptor degeneration by pigment epithelial cell transplantation. *Exp Eye Res* 47: 911—917, 1988.
- 32) Bourne MC, Campbell DA, Tansley K: Hereditary degeneration of the rat retina. *Br J Ophthalmol* 22: 613—623, 1938.
- 33) Dowling JE, Sidman RL: Inherited retinal dystrophy in the rat. *J Cell Biol* 14: 73—109, 1962.
- 34) LaVail MM, Sidman RL, Gerhardt CO: Congenic strains of RCS rats with inherited retinal dystrophy. *J Hered* 66: 242—244, 1975.
- 35) Yamaguchi K, Yamaguchi K, Sheedlo HJ, Turner JE: Ciliary body degeneration in the Royal College of Surgeons dystrophic rat. *Exp Eye Res* 52: 539—548, 1991.
- 36) Yamaguchi K, Yamaguchi K, Sheedlo HJ, Gaur VP, Turner JE: Studies of intravitreal cells accompanying retinal dystrophy in Royal College of Surgeons rat. *Biomed Res* 11: 379—388, 1990.
- 37) 山口克宏, 山口慶子, Turner JE: Royal College of Surgeons ラットの角膜内皮細胞の走査電子顕微鏡像. *日眼会誌* 96: 28—33, 1992.
- 38) 山口克宏, 山口慶子, Turner JE: Royal College of Surgeons ラット虹彩の変性. *日眼会誌* 96: 45—50, 1992.
- 39) Mullen RJ, LaVail MM: Inherited retinal dystrophy: Primary defect in pigment epithelium determined with experimental rat chimeras. *Science* 192: 799—801, 1976.
- 40) Bok D, Hall MO: The role of the pigment epithelium in the etiology of inherited retinal dystrophy in the rat. *J Cell Biol* 49: 664—682, 1971.
- 41) Tamai M, O'Brien PJ: Retinal dystrophy in the RCS rat; in vivo and vitro studies of phagocytotic action of the pigment epithelium on the shed rod outer segments. *Exp Eye Res* 28: 399—411, 1979.
- 42) Lopez R, Gouras P, Kjeldbye H, Sullivan B, Reppucci V, Brittis M, et al: Transplanted retinal pigment epithelium modifies the retinal degeneration in the RCS rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 586—588, 1989.
- 43) Yamaguchi K, Takeda Y, Yamada K, Tamai M: S-antigen in retinas of RCS rat; time course and RPE transplant study. *Exp Eye Res (Suppl)* 55: 251, 1992.
- 44) Sheedlo HJ, Li L, Turner JE: Functional and structural characteristics of photoreceptor cells rescued in RPE-cell grafted retinas of RCS dystrophic rats. *Exp Eye Res* 48: 841—854, 1989.
- 45) Gaur V, Agarwal N, Li L, Turner JE: Maintenance of opsin and S-antigen gene expression in RCS dystrophic rats following RPE transplantation. *Exp Eye Res* 54: 91—101, 1992.
- 46) Li L, Turner JE: Optimal conditions for long-term photoreceptor cell rescue in RCS rats: The necessity for healthy RPE transplants. *Exp Eye Res* 52: 669—679, 1991.
- 47) 山口慶子, 山口克宏, Gaur VP, Turner JE: 老化網膜に対する幼若網膜色素上皮細胞移植の効果. *日眼会誌* 97: 36—42, 1993.
- 48) Yamaguchi K, Stovall SV, Gaur VP, Turner JE: Retinal pigment epithelium transplantation delayed age-related cell death in the retina in the Fisher rat. *Neurosci* 17: 1138, 1991.
- 49) Yamaguchi K, Yamaguchi K, Gaur VP, Turner JE: Retinal pigment epithelial cell transplantation into aged retina: A possible approach to delay age-related cell death. *Jpn J*

- Ophthalmol 37: 16—27, 1993.
- 50) **Faktorovich EG, Steinberg RH, Yasumura D, Matthes MT, LaVail MM**: Photoreceptor degeneration in inherited retinal dystrophy delayed by basic fibroblast growth factor. *Nature* 347: 83—86, 1990.
- 51) **Sternfeld MD, Robertson JE, Shipley GD**: Cultured human retinal pigment epithelial cells express basic fibroblast growth factor and its receptor. *Curr Eye Res* 8: 1029—1037, 1989.
- 52) **Gouras P, Flood MT, Kjeldbye H, Bilek MK, Eggers H**: Transplantation of cultured human retinal epithelium to Bruch's membrane of the owl monkey's eye. *Curr Eye Res* 4: 253—265, 1985.
- 53) **Lopez R, Gouras P, Brittis M, Kjeldbye H**: Transplantation of cultured retinal pigment epithelium to rabbit retina using a closed eye method. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 1131—1137, 1987.
- 54) **Lane C, Boulton M, Marshall J**: Transplantation of retinal pigment epithelium using a pars plana approach. *Eye* 3: 27—32, 1989.
- 55) **Yamaguchi K, Yamaguchi K, Young RW, Gaur VP, Turner JE**: Transplantation of retinal pigment epithelial cell on Bruch's membrane in the rabbit. In: Hollyfield JG, et al (Eds): *Retinal Degenerations*. CRC Press Inc, Boca Raton, 349—357, 1991.
- 56) 山口克宏, 山口慶子, 玉井 信, **Young RW, Gaur VP, Turner JE**: 家兎における硝子体手術を応用した網膜色素上皮移植. *眼科手術* 4: 305—308, 1991.
- 57) **Yamaguchi K, Yamaguchi K, Young RW, Gaur VP, Greven CM, Slusher MM, et al**: Vitreoretinal surgical technique for transplanting retinal pigment epithelium in rabbit retina. *Jpn J Ophthalmol* 36: 142—150, 1992.
- 58) **Yamada T, Kanno T, Tamai M**: Changes and recovery in the interphotoreceptor matrix and rod outer segments of the reattached retina after artificial retinal detachment and ablation of RPE. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 33: 1071, 1992.
- 59) **Peyman GA, Blinder KJ, Paris CL, Alturki W, Nelson NC, Desai U**: A technique for retinal pigment epithelium transplantation for age-related macular degeneration secondary to extensive subfoveal scarring. *Retina* 22: 102—108, 1991.