

インターフェロン β の実験的脈絡膜新生血管に対する効果

戸部 隆雄, 高橋 寛二, 大熊 紘, 宇山 昌延

関西医科大学眼科学教室

要 約

カニクイザルの眼底後極部に強度のレーザー光凝固を行って、実験的脈絡膜新生血管を作成し、インターフェロン β を全身的に投与して、脈絡膜新生血管に対する効果を光学顕微鏡および電子顕微鏡により病理組織学的に検討した。インターフェロン β を全身投与すると、非投与例と比べて臨床的に脈絡膜新生血管は早期に退縮した。組織学的には、網膜色素上皮細胞の増殖が旺盛で、新生血管の活動性の低下がみられた。インターフェロン β は、生体では網膜色素上皮細胞の増殖を促進して新生

血管を囲い込むとともに、新生血管の血管内皮細胞に働いてその活動性を低下させ、脈絡膜新生血管を退縮させることが明らかになった。この結果は、インターフェロン β が老人性円板状黄斑変性の薬物療法として有望であることを示している。(日眼会誌 99:571-581, 1995)

キーワード：脈絡膜新生血管, インターフェロン β , 網膜色素上皮細胞, 老人性円板状黄斑変性

The Effect of Interferon- β on Experimental Choroidal Neovascularization

Takao Tobe, Kanji Takahashi, Hiroshi Ohkuma and Masanobu Uyama

Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

Abstract

We studied histologically the effect of systemic administration of human interferon- β (IFN- β) on experimental choroidal neovascularization which was caused by intensive laser photocoagulation at the posterior pole of monkey eyes. The regression of choroidal neovascularization was observed in IFN-treated monkeys. Histologically, retinal pigment epithelium (RPE) was remarkably abundant around choroidal neovascularization in the subretinal space, and the activity of neovascularization was weaker in IFN-treated monkeys than in untreated monkeys. These results indicate that IFN- β promotes

the proliferation of RPE and suppresses the activity of endothelial cells of neovascularization to cause regression of choroidal neovascularization. The results suggest that IFN- β is clinically useful to treat the choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. (J Jpn Ophthalmol Soc 99:571-581, 1995)

Key words: Choroidal neovascularization, Interferon- β , Retinal pigment epithelium, Age-related macular degeneration

I 緒 言

近年、老人性円板状黄斑変性が急増し、高齢者の失明原因として大きな社会問題となっている¹⁾。現在のところ、本症の治療法は、原因である脈絡膜新生血管へのレーザー光凝固療法しかない。しかし、光凝固は網膜の損傷を伴うため、脈絡膜新生血管が中心窩近くに存在する場合、光凝固は困難であり、症状の改善を期待して光凝固

を行っても、視力回復は不良である¹⁾²⁾。また、フルオレセイン蛍光眼底造影やインドシアニングリーン蛍光眼底造影で脈絡膜新生血管が不明瞭な場合や、新生血管が大きい場合には、光凝固療法の治療成績は不良である¹⁾。そのため、このように光凝固治療が困難な症例に対して、有効な薬物療法の出現が期待されている。

最近、インターフェロン(IFN)に血管内皮細胞増殖抑制作用のあることが明らかにされ³⁾⁻⁵⁾、Fung⁶⁾が臨床的

別刷請求先：570 大印府守口市文園町10-15 関西医科大学眼科学教室 戸部 隆雄

(平成6年10月24日受付, 平成6年12月27日改訂受理)

Reprint requests to: Takao Tobe, M.D. Department of Ophthalmology, Kansai Medical University, 10-15 Humazono-machi, Moriguchi-shi, Osaka-fu 570, Japan

(Received October 24, 1994 and accepted in revised form December 27, 1994)

に老人性円板状黄斑変性の治療に用いて有効であったと報告して以来、追試が行われている^{7)~10)}。しかし、IFNの脈絡膜新生血管に対する作用は未だ明らかではなく、本症への臨床応用にはさらに検討が必要である¹¹⁾。

著者ら¹²⁾は既に、ヒト線維芽細胞由来の天然型IFNであるIFN- β が、光凝固によって閉塞した脈絡膜毛細血管板の修復による血管再形成過程を強く抑制することを明らかにした。その実験結果は、脈絡膜新生血管の治療への有効性を示唆するものであった。

そこで著者らは、サル眼に強度のレーザー光凝固を行って実験的に脈絡膜新生血管を作成し、それに対してIFN- β を全身投与して、その効果を検討したので報告する。

II 実験方法

実験動物として、成熟カニクイザル10匹19眼を用いた。

Ryanら¹³⁾の原法を基にした我々の教室での変法¹⁴⁾に従い、実験的脈絡膜新生血管を作成した。すなわち、塩酸ケタミン(ケタラル®)25 mg/kg筋注の全身麻酔下にミドリンP®で散瞳し、クリプトンレーザー(Coherent Radiation社製Krypton Laser System 900 K, 波長647 nm)を用いて、後極部の耳側網膜に凝固径100 μ m, 凝固時間0.1秒, 凝固出力200 mWの強凝固を1眼につき8か所行った。

脈絡膜新生血管の発生時期¹⁵⁾にあたる光凝固後1週に、10%フルオレセインナトリウム(フルオレサイト®)1 mlを静注して蛍光眼底造影を行い、脈絡膜新生血管の発生を確認した後、IFNを6匹12眼に投与した(以下、IFN投与群)。IFNは、ヒト線維芽細胞由来の天然型IFNであるIFN- β ¹⁶⁾を、1日当たり 3.0×10^6 あるいは 6.0×10^6 国際単位(international unit, IU), 光凝固後1週から毎日連続14日間筋注した。なお、IFN- β は東レ株式会社から提供を受けた。

また、4匹7眼は対照としてIFN- β を投与せず、自然経過を観察した(以下、対照群)。

両群とも光凝固後2週, 3週に眼底検査, 蛍光眼底造影を行い、主として、蛍光眼底造影所見から脈絡膜新生血管の進展, 退縮を判定した。

光凝固後3週(IFN- β 投与開始後2週)に眼球摘出を行い、前眼部を毛様体扁平部で切り離し、4%グルタルアルデヒド・リン酸緩衝液(pH 7.4)で前固定の後、病巣部を細切し、1%四酸化オスミウム・リン酸緩衝液(pH 7.4)で後固定した。型のごとくエタノール系列で脱水の後、エポキシ樹脂に包埋し、ミクロトームで1 μ mの連続切片を作成し、トルイジンブルー染色を行い、光学顕微鏡で観察した。また、必要により超薄切片を作成し、酢酸ウラン・クエン酸鉛による二重染色の後、透過型電子顕微鏡(日立H-500型)を用いて観察した。

III 結果

1. 臨床経過

蛍光眼底造影でみられた脈絡膜新生血管が、光凝固後1週よりも3週の方が小さくなって蛍光漏出が少なくなったものを新生血管は「退縮」、これらの所見に変わり

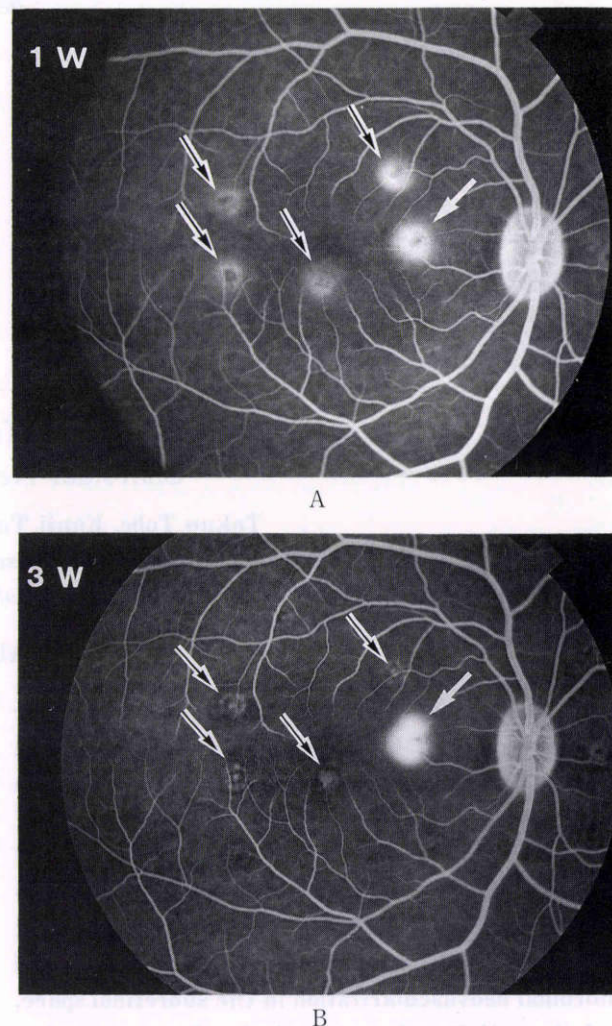


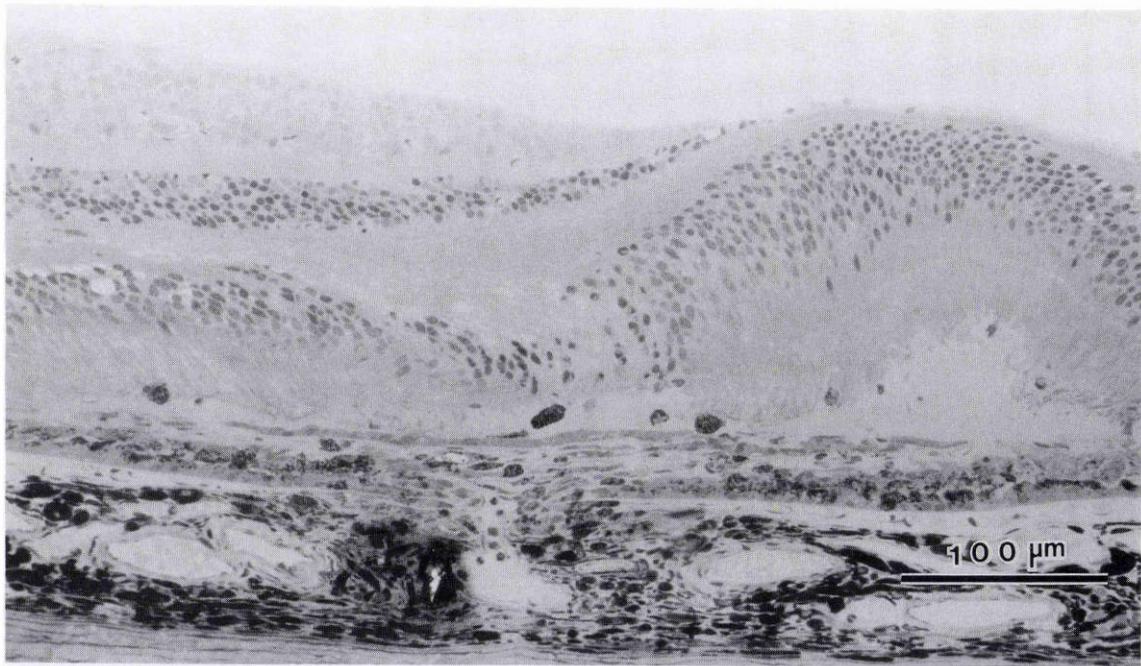
図1 インターフェロン投与群の蛍光眼底造影。

A: 光凝固後1週, 5か所(矢印)に脈絡膜新生血管の発生がみられる。B: 光凝固後3週には, そのうち4か所(黒い矢印)は蛍光漏出が止まって, 脈絡膜新生血管は退縮しており, 1か所(白い矢印)はなお蛍光漏出を示して, 新生血管は進展している。

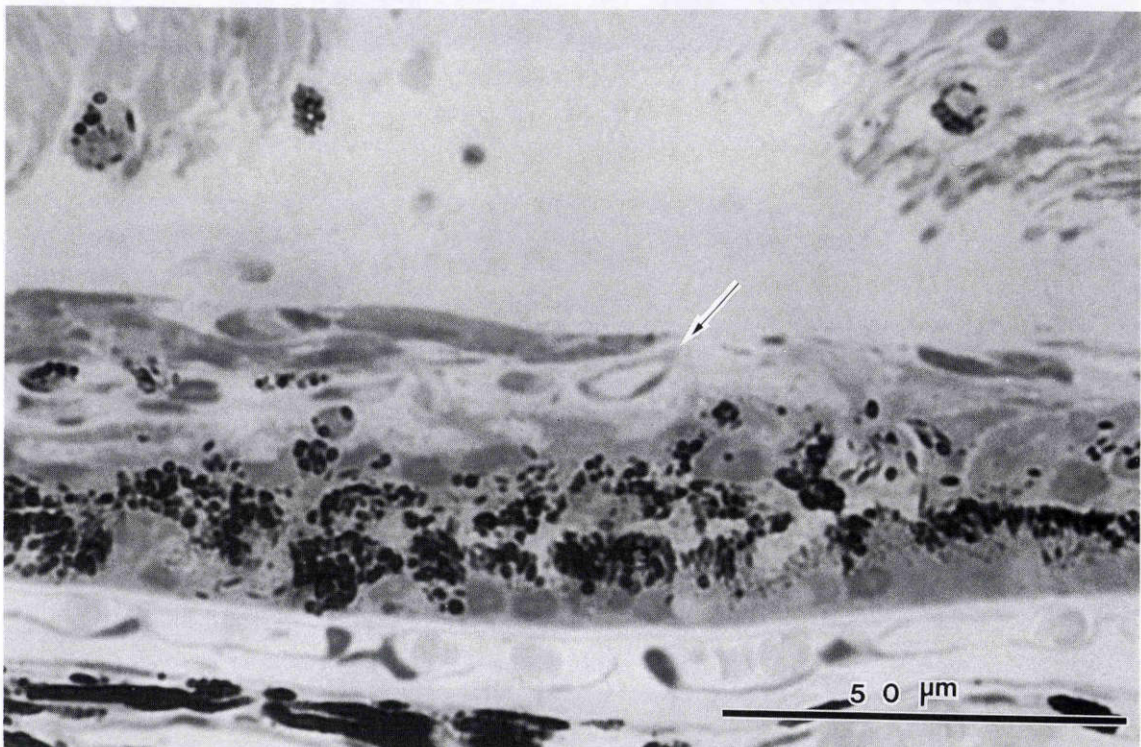
	退縮	不変	進展
対照群 (40か所)	20%	40%	40%
インターフェロン 投与群 (55か所)	24%	62%	14%

図2 インターフェロン投与による脈絡膜新生血管の経過。

インターフェロン β を2週間投与後, 対照群との比較, 2群間には有意差がみられた。



A



B

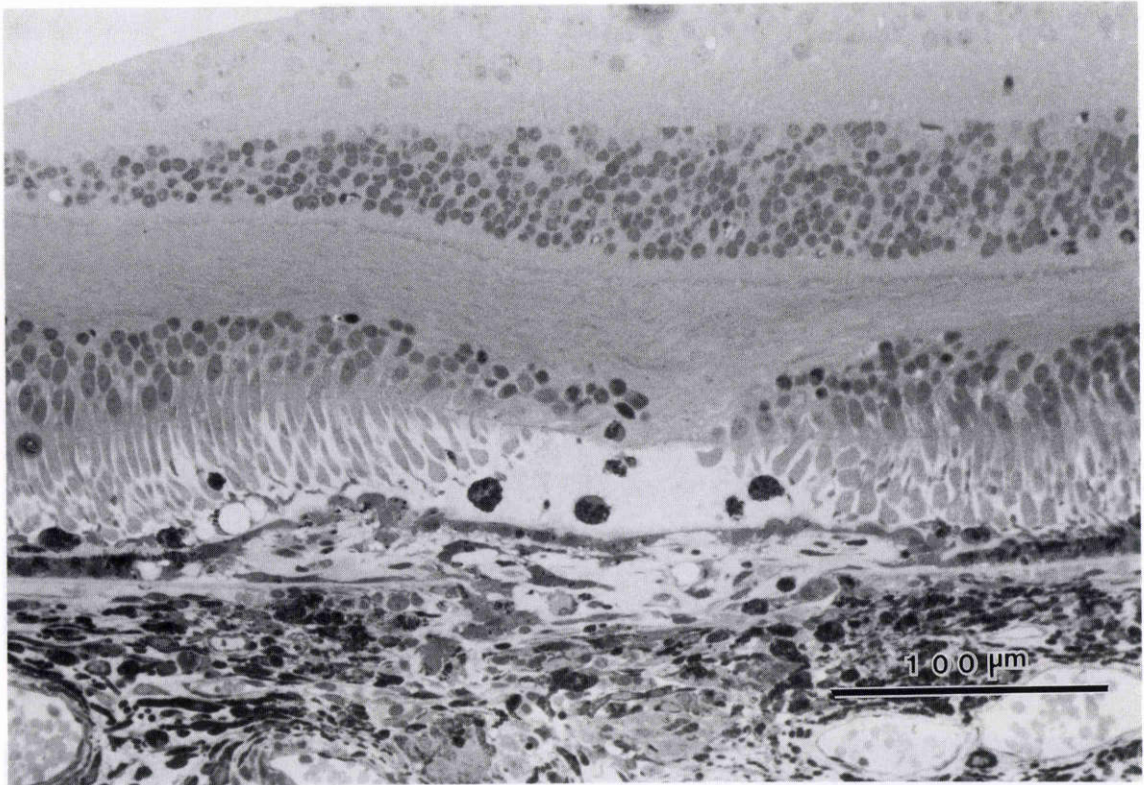
図3 対照群の新生血管進展病巣の光学顕微鏡(光顕)像(トルイジンブルー染色).

A: 弱拡大. 脈絡膜新生血管が, Bruch 膜をつらぬいて網膜下腔に大きく発達している. その周囲に無定形の細胞外基質, 少数の網膜色素上皮細胞が散在している. 紡錘型の網膜色素上皮が新生血管網を単層に覆う傾向はみられるが, 不完全である. B: 強拡大. 新生血管網の先端部では網膜色素上皮の囲い込みは不完全で, 連続した単層を作っていない. 新生血管(矢印)が粘膜下に露出し, その周囲に漿液性網膜剝離がみられる.

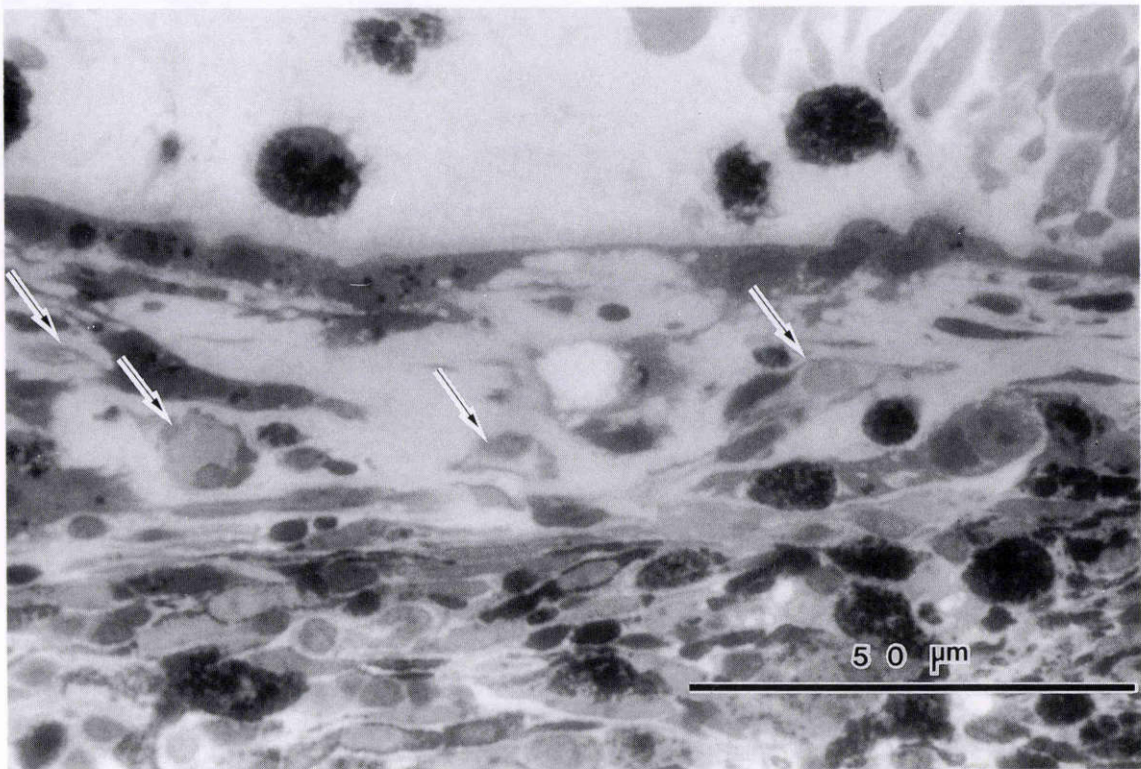
がなかったものを「不変」, 新生血管が大きくなって, 蛍光漏出が旺盛となったものを新生血管は「進展」と判定した(図1).

対照群では, 光凝固後1週に脈絡膜新生血管が40か所

に発生したが, 3週後に自然に「退縮」したものは8か所(20%)にすぎず, 「不変」であったものは16か所(40%), 「進展」したものが16か所(40%)あった. 一方, IFN 投与群では, 発生した脈絡膜新生血管55か所のう



A



B

図4 対照群の新生血管退縮病巣の光顕像(トルイジンブルー染色).

A: 弱拡大, 脈絡膜新生血管が網膜下腔に広く発生している. その上を単層に増殖した網膜色素上皮が完全に覆って感覚網膜と境している. その内部は細胞成分は少なく, 粗な状態である. B: 強拡大, 単層に覆った網膜色素上皮は紡錘型で, 少数である. 新生血管(矢印)が多数みられ管腔は広い. 周囲の網膜色素上皮は少数で, 新生血管周囲に広く浮腫を伴っている.

ち、「退縮」したものは13か所(24%),「不変」であったものは34か所(62%)であり、「進展」したものは8か所(14%)にすぎなかった。この2群間の変動にはWilcoxon検定において、5%以下で統計学上、有意差がみられた(図2)。

2. 病理組織学的所見

1) 対照群

a) 脈絡膜新生血管の進展病巣

光学顕微鏡(光顕)でみると、管腔の広い新生血管が網膜下に多数みられた。その周囲には細胞成分が少なく、粗な状態で、増殖した少数の網膜色素上皮がみられた。新生血管網全体を紡錘型の網膜色素上皮が単層に覆う傾向がみられたが、不完全であった。新生血管網の先端部では網膜色素上皮細胞の囲い込みはみられず、新生血管が網膜下に露出し、その周囲には漿液性網膜剥離がみられた(図3)。

b) 脈絡膜新生血管の退縮病巣

光顕でみると、網膜下に新生血管は管腔が広く、多数みられた。新生血管周囲には細胞成分が少なく、粗な状態で、新生血管周囲に増殖した網膜色素上皮は少数であった。新生血管の感覚網膜側を単層の網膜色素上皮が完全に覆っていた(図4)。

電子顕微鏡(電顕)的には、新生血管は内皮細胞の胞体

が薄く、管腔が大きく、fenestrationの発達した新生血管が多数みられた。新生血管の周囲に細胞成分は少なかった。単層に増殖した紡錘型の網膜色素上皮細胞が新生血管網を囲い込んでいた(図5)。

2) IFN投与群

a) 脈絡膜新生血管の退縮病巣

光顕的には、網膜下に発達した新生血管網を単層の網膜色素上皮が完全に覆っていた。その形状は立方型で、隣接した細胞間の接触面積が広く、密に接触していた。その内部の網膜下には、Bruch膜の断裂部を通して脈絡膜内にまで網膜色素上皮が多数増殖し、網膜下に密に存在していた。網膜下の新生血管は、増殖した網膜色素上皮によって密に取り囲まれ、圧迫されているように見え、内腔が狭くなっていた(図6)。

電顕的には、細胞質内にミトコンドリアを多数持つ網膜色素上皮細胞が新生血管の周囲に旺盛に増殖していた。新生血管網全体を取り囲んだ単層の網膜色素上皮細胞は立方型で、隣接した網膜色素上皮細胞との接着は強固であった。新生血管は、増殖した多数の網膜色素上皮細胞の間にみられたが、管腔が狭く、内皮細胞の胞体は厚く、fenestrationは乏しかった(図7)。

b) 脈絡膜新生血管の進展病巣

光顕的には、網膜下に発達した新生血管網全体を網膜

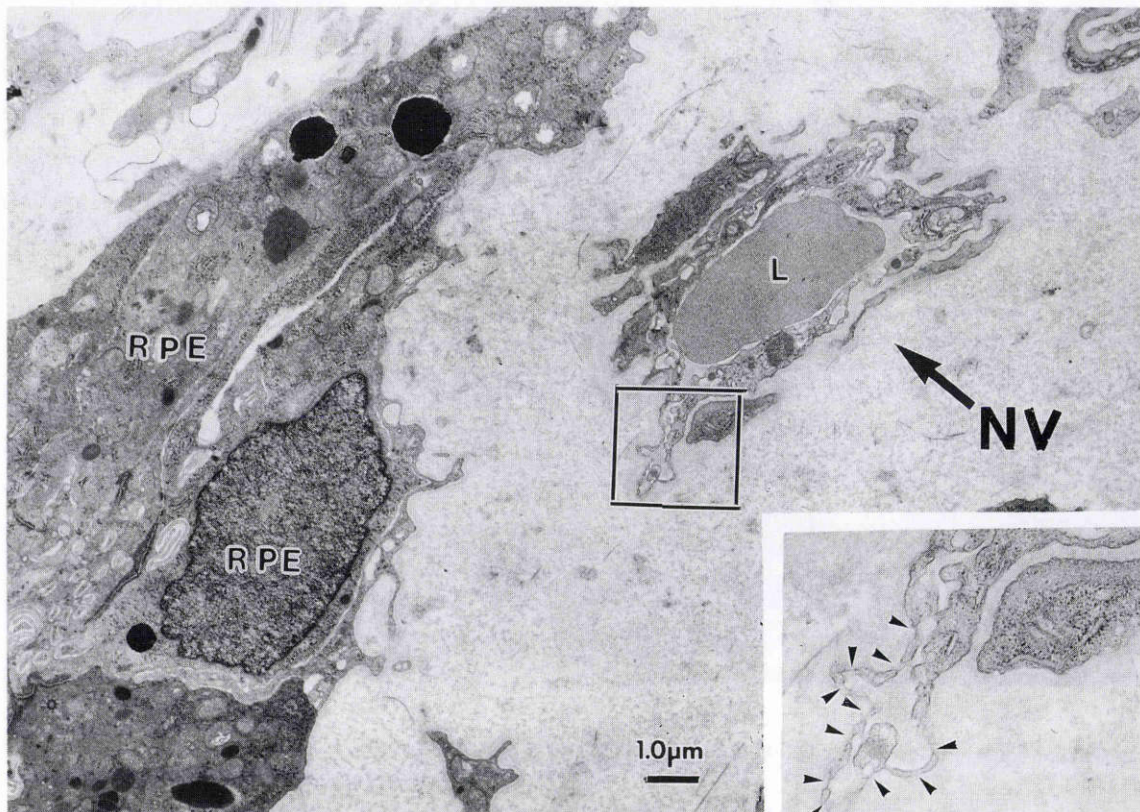
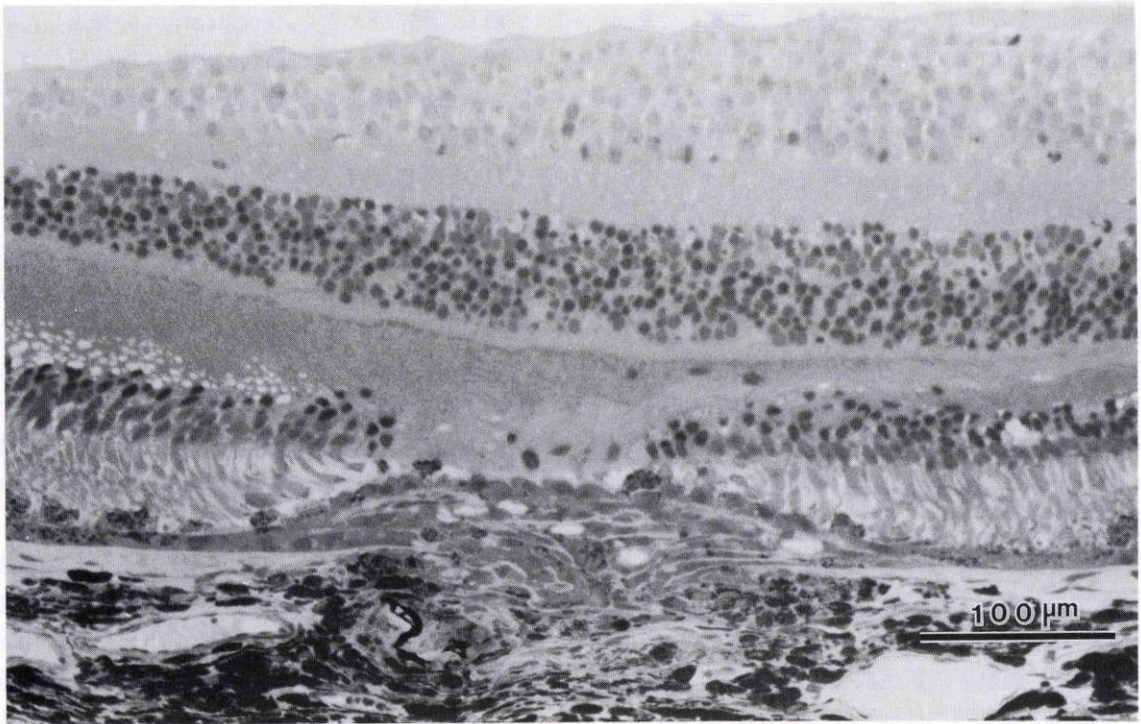
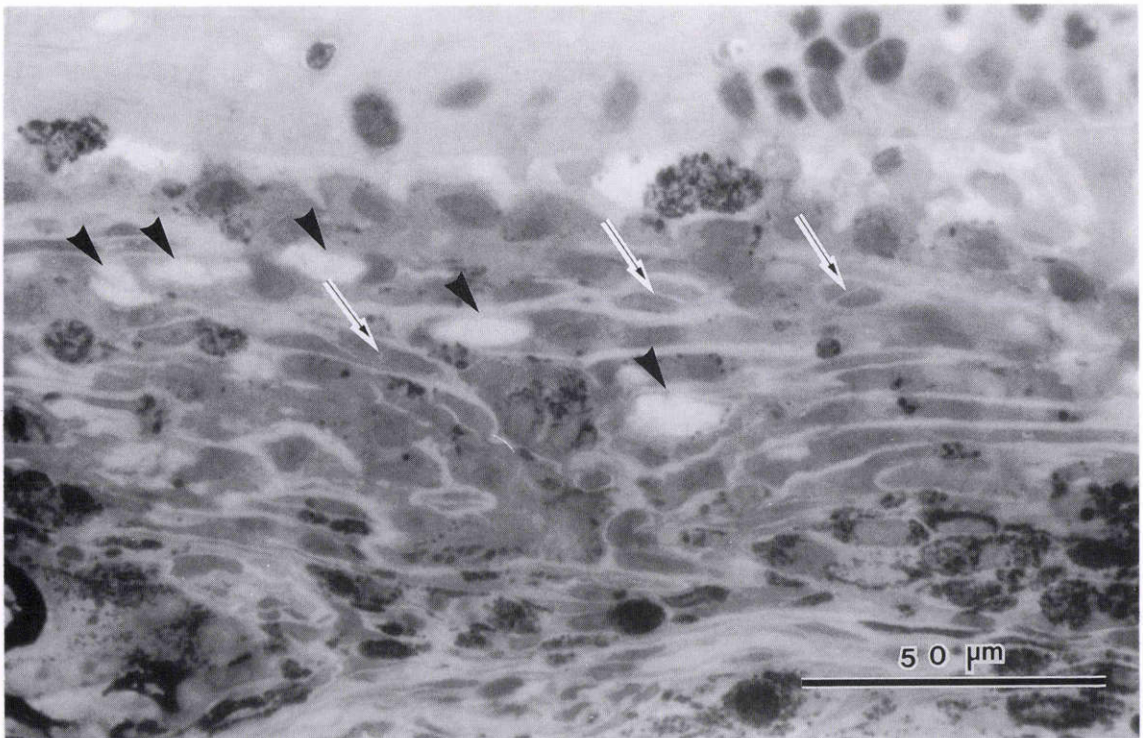


図5 対照群の新生血管退縮病巣の電子顕微鏡(電顕)像。

新生血管(NV)の内皮細胞は胞体が薄く、管腔(L)は大きく、fenestration(矢じり)が多数みられる。血管周囲の無構造な細胞外基質は広い。新生血管を囲んだ網膜色素上皮細胞(RPE)は扁平で、紡錘型である。



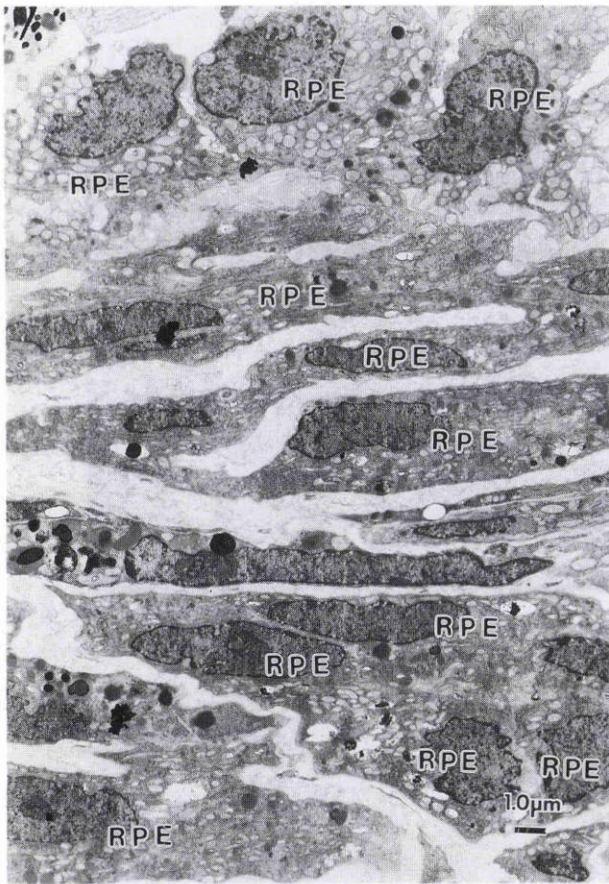
A



B

図6 インターフェロン投与群の新生血管退縮病巣の光顕像(トルイジンブルー染色)。

A: 弱拡大. 新生血管はよく発達しているが, その周囲には網膜色素上皮が多数増殖し, 網膜下に密に存在している. その上を立方型の網膜色素上皮が単層に増殖して完全に覆っている. B: 強拡大. 新生血管(矢印)は少数で, 内腔は狭い. 網膜色素上皮が, 管腔を多数形成している(矢じり). 新生血管網全体を囲い込んだ網膜色素上皮は立方型である.



A

色素上皮細胞が覆う傾向はみられたが、新生血管網の先端部での囲い込みが不完全で、一部露出している所がみられた。この部位からの漿液性網膜剝離が著明であった。しかし、新生血管周囲には細胞成分が多く、網膜色素上皮の増殖は著明であった(図8)。

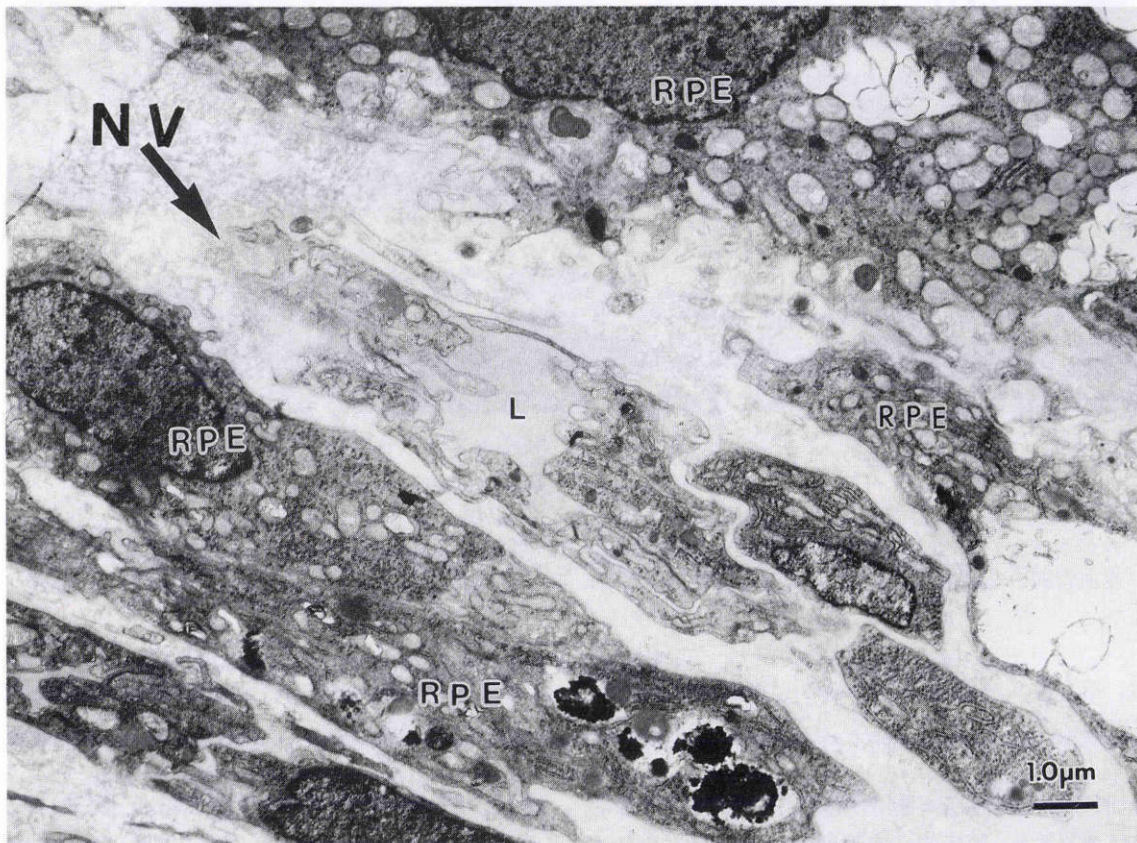
電顕的には、網膜色素上皮細胞が旺盛に増殖し、新生血管を囲い込んでいた。新生血管の管腔は狭く、fenestration は少数であった(図9)。

IV 考 按

近年、高齢者の失明原因として急増している老人性円板状黄斑変性の治療は、現在、原因である脈絡膜毛細血管新生血管へのレーザー光凝固である¹⁾。しかし、光凝固治療が困難な症例があり、そのような症例に対して薬物療法が期待されている。

図7 インターフェロン投与群の新生血管退縮病巣の電顕像。

A：細胞質内にミトコンドリアを多数持つ網膜色素上皮細胞(RPE)が、旺盛に増殖している。新生血管網全体を単層に覆った網膜色素上皮細胞は立方型で、隣接した網膜色素上皮との接着は強固である。B：増殖した多数の網膜色素上皮細胞(RPE)の間に、新生血管(NV)がみられる。血管内皮細胞の胞体は厚く、管腔(L)は狭く、fenestration は少ない。



B



A



B

図8 インターフェロン投与群の新生血管進展病巣の光顕像(トルイジンブルー染色)。

A: 弱拡大. 新生血管板全体を単層の網膜色素上皮が覆う傾向がみられるが, 新生血管網の先端部での囲い込みが不完全で, 一部の新生血管は網膜下に露出している. 網膜色素上皮の増殖は著明である. B: 強拡大. 新生血管網の先端部の新生血管(矢印)が網膜下に露出している. 網膜色素上皮の増殖が旺盛である.

IFN は, 抗ウイルス作用, 抗腫瘍作用, 細胞増殖抑制作用などの種々の生物活性を持ち, 分子構造の違いから α 型, β 型, γ 型 (IFN- α , - β , - γ) の 3 種類に分けられる. また, IFN は血管内皮細胞増殖抑制作用を持つことが明らかになり³⁾⁻⁵⁾, 臨床的に血管腫の治療に試みられている¹⁷⁾¹⁸⁾.

Fung⁶⁾が, IFN の血管内皮細胞増殖抑制作用に注目して, 老人性円板状黄斑変性 7 例に対して IFN- α を投与し, 5 例に有効であったと報告して以来, 本症への IFN 療法が期待されている. また, Miller ら¹⁹⁾は, カニクイザルに作成した実験的虹彩新生血管に IFN- α を投与し, 8 眼中 8 眼 (100%) に有効であったと報告し, 眼内

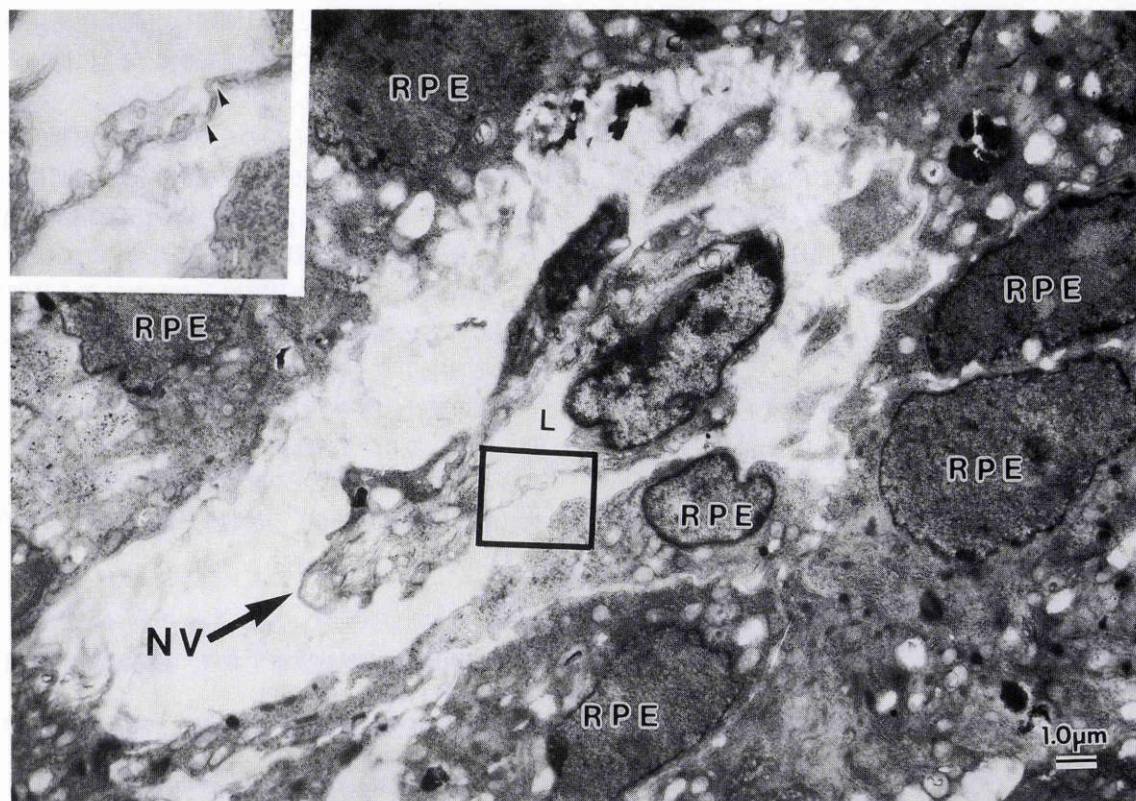


図9 インターフェロン投与群の新生血管進展病巣の電顕像。

網膜色素上皮細胞(RPE)が旺盛に増殖し、新生血管(NV)を囲い込んでいる。管腔(L)は狭く、fenestration(矢じり)はみられるが少ない。

新生血管に対するIFN治療の可能性を示唆している。

しかし、IFNには悪寒、発熱、全身倦怠感、食欲不振、嘔気、下痢、発疹、精神神経症状、自己免疫疾患などの全身的な副作用や²⁰⁾、網膜出血、軟性白斑、網膜循環障害などの眼科的な副作用が報告²¹⁾²²⁾されている。Guyerら¹¹⁾は、IFNの適正な投与量や投与期間が未だ明確にはされておらず、その効果も不明な点が多く、重篤な全身的副作用や網膜合併症がみられることから、IFNを眼疾患に応用するにはさらに検討が必要であると述べている。

このように現在のところ、IFNの臨床的な効果は明確ではなく、脈絡膜新生血管に対する作用機序も未だ明らかにはされていない。著者ら⁹⁾は、既にサル眼において光凝固で閉塞した脈絡膜毛細血管の修復による再形成過程がIFN- β の全身投与により著しく抑制されることを示し、IFN- β が血管内皮細胞の増殖および遊走抑制作用を持つことを明らかにした。この結果は、IFN- β が老人性円板状黄斑変性の脈絡膜新生血管を退縮させる可能性を示していたので、今回、実験的脈絡膜新生血管を作成してIFN- β の新生血管に対する効果を見た。

今回の実験に用いたIFN- β 投与量は、体重1kg当たり $5.0 \times 10^5 \sim 1.2 \times 10^6$ IUで、これは体重50kgのヒトに換算すると、1日当たり $2.5 \times 10^7 \sim 6.0 \times 10^7$ IUに当たり、臨床で汎用されている量の約10倍の投与量である。

しかし、IFNは種特異性をもち、今回使用したヒトのIFN- β はサルに対して約12%の効果があるとされているので²³⁾、本実験の1日投与量は、ヒトで臨床的に用いられるIFN- β の1日投与量とほぼ等しい効果があったと計算される。また、IFN- β の投与経路は、臨床的には静脈注射であるが、筋肉注射でも同等の効果がみられたと報告²⁴⁾されているので、本実験では投与の容易な筋肉注射で行った。

このようなIFNの全身投与によって、眼底所見および蛍光眼底造影所見から臨床的に判断すると、実験的に作成した脈絡膜新生血管において、進展した新生血管が少なく、進行が不変であった新生血管や退縮した新生血管が多かった。これは、元来自然退縮傾向のある対照群の経過と比べても、統計学的に有意な成績であった。

実験的脈絡膜新生血管の自然退縮病巣の組織学的研究から²⁵⁾²⁶⁾、脈絡膜新生血管が自然退縮する場合、連続性に増殖した単層の網膜色素上皮細胞が新生血管網を囲い込むことが明らかになっている。同様に、本実験のIFN- β を投与しなかった対照群でも、脈絡膜新生血管が自然退縮した病巣では、網膜色素上皮細胞が増殖して紡錘型となり、単層のシートを作って新生血管網を覆っていた。しかし、光凝固後3週では、まだ、その内部には細胞成分は少なく、粗な状態であり、新生血管は管腔が大きく、fenestrationが多数みられ、新生血管の活動性が高い状

態と思われた。

しかし、IFNの全身投与によって脈絡膜新生血管が退縮した病巣では、新生血管板を囲い込んで単層のシートを作った網膜色素上皮細胞は、立方型で、細胞間結合が強固であった。しかも、そのシートの内部にも網膜色素上皮細胞が敷石状に多数増殖していた。多数の増殖した網膜色素上皮細胞は、新生血管の周囲に密に存在し、新生血管は圧迫されているようにみえた。新生血管は管腔が狭く、内皮細胞の胞体は厚く、fenestrationは少なく、新生血管の活動性は低いと思われた。

Sirenら²⁷⁾は、*in vitro*で、ヒト網膜色素上皮細胞にはIFN- α 、 γ 両方のレセプターがあり、IFN- α 、 γ がヒト網膜色素上皮細胞のplasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 遺伝子発現を抑制すると報告し、IFNが網膜色素上皮細胞に対して生理学的に作用することを明らかにしている。また、Claessensら²⁸⁾は、我々と同様にカナクイザルに作成した実験的脈絡膜新生血管に対して、IFN- α を全身投与し、新生血管膜7か所中7か所すべてが退縮し、組織学的に大きい無血管癥痕と網膜色素上皮細胞の増殖をみたと予報しているが、その後、原著論文が発表されていないので、その詳細は不明である。

本実験から、IFN- β の全身投与により、網膜色素上皮細胞が旺盛に増殖することが明らかとなった。高橋ら²⁹⁾は、実験的脈絡膜新生血管に対する色素レーザーによる光凝固治療で、治癒した病巣では網膜色素上皮細胞が網膜下腔に密にみられ、Bruch膜の断裂部を通して脈絡膜内層にまで侵入していたと報告している。本実験でも、IFN- β 投与群で新生血管が退縮した病巣では、網膜色素上皮細胞は、これと非常に似た増殖形態を取っていた。

また、山田ら³⁰⁾は、実験的脈絡膜新生血管に対して弱度光凝固を行って、光凝固によって網膜色素上皮細胞を増殖させ、新生血管を退縮させる実験を行った。しかし、新生血管が閉塞しないと、新生血管の活動性が強くて、網膜色素上皮細胞の増殖による新生血管網の囲い込みが不完全であり、治癒しなかったと報告している。すなわち、新生血管の活動性が著しいと、網膜色素上皮細胞の増殖によって新生血管網を囲い込むことは難しく、新生血管病巣を治癒させるには、新生血管の活動性を低下させる必要があると考えられる。本実験で示したように、IFN- β を全身投与すると、新生血管は、組織学的に管腔が狭く、fenestrationが少なく、活動性の乏しい状態となるので、網膜色素上皮細胞の増殖による新生血管網の囲い込みが可能となったと思われた。

一方、IFN- β を全身投与しても、臨床的に脈絡膜新生血管の活動性が保たれていた病巣でも、対照群と比べて網膜色素上皮細胞の増殖は旺盛で、新生血管の管腔が狭く、fenestrationが少なかった。しかし、新生血管網の先端部での網膜色素上皮細胞の囲い込みが十分ではなく、網膜下に漿液性網膜剥離がみられた。このことから、脈

絡膜新生血管の退縮には、増殖した網膜色素上皮細胞が単層のシートを作って新生血管網を完全に囲い込むことが必要であるとわかった。

以上、本研究でIFN- β の全身投与は、実験的に作られた脈絡膜新生血管の血管内皮細胞に働いて新生血管の活動性を低下させ、また、網膜色素上皮細胞が旺盛に増殖して、新生血管網を囲い込み、これら両方の効果によって、脈絡膜新生血管を退縮に向かわせることが明らかになった。この結果は、IFN- β が老人性円板状黄斑変性の薬物療法として有望であることを示している。

本稿の要旨は第98回日本眼科学会総会(平成6年4月22日、横浜)において戸部が口演した。

また、本研究は平成6年度文部省科学研究費補助金奨励研究(A)06771556(高橋)の援助を受けた。記して謝意を表します。

文 献

- 1) 宇山昌延: 脈絡膜新生血管, 基礎と臨床. 日眼会誌 95: 1145—1180, 1991.
- 2) 竹内正光, 大熊 紘, 高橋寛二, 宇山昌延: 老人性円板状黄斑変性症の中心窩下脈絡膜新生血管に対するレーザー光凝固. 臨眼 47: 945—948, 1993.
- 3) Brouty-Boye D, Zetter BR: Inhibition of cell motility by interferon. Science 208: 516—518, 1980.
- 4) Friesel R, Komoriya A, Maciag T: Inhibition of endothelial cell proliferation by gamma-interferon. J Cell Biol 104: 689—696, 1987.
- 5) Tsuruoka N, Sugiyama M, Tawaragi Y, Tsujimoto M, Nishihara T, Goto T, et al: Inhibition of *in vitro* angiogenesis by lymphotoxin and interferon- γ . Biochem Biophys Res Commun 155: 429—435, 1988.
- 6) Fung WE: Interferon alpha 2a for treatment of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 112: 349—350, 1991.
- 7) Poliner LS, Tornambe PE, Michelson PE, Heitzmann JG: Interferon alpha-2a for subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmology 100: 1417—1424, 1993.
- 8) Thomas MA, Ibanez HE: Interferon alpha-2a in the treatment of subfoveal choroidal neovascularization. Am J Ophthalmol 115: 563—568, 1993.
- 9) 松井瑞夫: 老人性円板状黄斑変性症の臨床. 臨眼 48: 163—170, 1994.
- 10) 松井瑞夫: インターフェロンと眼. 日眼会誌 98: 511—512, 1994.
- 11) Guyer DR, Adamis AP, Gragoudas ES, Folkman J, Slakter JS, Yanuzzi LA: Systemic antiangiogenic therapy for choroidal neovascularization. What is the role of interferon alpha? Arch Ophthalmol 110: 1383—1384, 1992.
- 12) 戸部隆雄, 高橋寛二, 岸本直子, 大熊 紘, 宇山昌延: 網膜光凝固後の脈絡膜毛細血管板再形成過程へのインターフェロン β の効果. 日眼会誌 99: 558—570, 1995.

- 13) **Ryan SJ**: Subretinal neovascularization; natural history of an experimental model. *Arch Ophthalmol* 100: 1804-1809, 1982.
- 14) 板垣 隆, 大熊 紘, 加藤直子, 宇山昌延: クリプトンレーザーによる網膜下新生血管の発生. *眼紀* 36: 1384-1391, 1985.
- 15) **Ishibashi T, Miller H, Gavin O, Sorgente N, Ryan SJ**: Morphologic observations on experimental subretinal neovascularization in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 1116-1130, 1987.
- 16) **Pesta S, Langer JA, Zoon KC, Samuel CE**: Interferons and their actions. *Ann Rev Biochem* 56: 727-777, 1987.
- 17) **White CW, Sondheimer HM, Crouch EC, Wilson H, Fan LL**: Treatment of pulmonary hemangiomas with recombinant interferon alpha-2a. *N Engl J Med* 320: 1197-1200, 1989.
- 18) **Ezekowite RAB, Phil CBD, Mulliken JB, Folkman J**: Interferon alpha-2 therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 326: 1456-1463, 1992.
- 19) **Miller JW, Stinson WG, Folkman J**: Regression of experimental iris neovascularization with systemic alpha-interferon. *Ophthalmology* 100: 9-14, 1993.
- 20) 三宅和彦, 横山喜恵, 荘司貞志: インターフェロンの副作用. *臨床医* 19: 1472-1476, 1993.
- 21) **Guyer DR, Tiedeman J, Yannuzzi LA, Slakter JS, Parke D, Kelley J, et al**: Interferon-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 111: 350-356, 1993.
- 22) 中馬智巳, 直井信久, 澤田 惇, 河野 鐵, 重平正文: インターフェロン投与患者にみられた眼合併症について. *日眼会誌* 98: 616-621, 1994.
- 23) **Bannai H, Tatsumi M, Kohase M, Onishi E, Yamazaki S**: Pharmacokinetic study of a human recombinant interferon (RE-IFN- α A) in cynomolgus monkey by 2',5'-oligoadenylate synthetase assay. *J Med Sci Biol* 38: 113-124, 1985.
- 24) **Merritt JA, Ball LA, Sielaff KM, Meltzer DM, Borden EC**: Modulation of 2',5'-oligoadenylate synthetase in patients treated with alpha-interferon: Effects of dose, schedule, and route of administration. *J Interferon Res* 6: 189-198, 1986.
- 25) 板垣 隆, 大熊 紘, 加藤直子, 宇山正延: 網膜下新生血管に関する実験的研究. 第2報. 実験的網膜下新生血管の退縮. *日眼会誌* 89: 941-948, 1985.
- 26) **Miller H, Miller B, Ryan J**: The role of the retinal pigment epithelium in the involution stage of subretinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 1644-1652, 1986.
- 27) **Siren V, Immonen I, Cantell K, Vaheri A**: Alpha- and gamma-interferon inhibition plasminogen activator inhibitor-1 gene expression in human retinal pigment epithelial cells. *Ophthalmic Res* 26: 1-7, 1994.
- 28) **Claessens DA, Miller JW, Woods WJ, Forkman J**: Alpha-interferon treatment of experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33(Suppl): 1207, 1992.
- 29) 高橋寛二, 板垣 隆, 山岸和夫, 大熊 紘, 西村哲哉, 宇山昌延: 実験的網膜下新生血管に対する色素レーザーによる光凝固治療. 1. 光凝固による治癒過程の組織学的検索. *日眼会誌* 94: 799-809, 1990.
- 30) 山田佳苗, 高橋寛二, 大熊 紘, 板垣 隆, 西村哲哉, 山岸和夫, 友田隆子, 宇山昌延: 実験的脈絡膜新生血管に対するレーザー光凝固. 第1報. 弱度凝固による新生血管の凝固効果. *日眼会誌* 96: 169-179, 1992.