

# 網膜光凝固後の網膜色素上皮修復過程へのインターフェロン $\beta$ の効果

戸部 隆雄, 高橋 寛二, 岸本 直子, 大熊 紘, 宇山 昌延

関西医科大学眼科学教室

## 要 約

網膜光凝固による網膜色素上皮の傷害後の修復過程に与えるヒトインターフェロン $\beta$ の影響をサル眼で形態学的に調べた。サル眼の眼底に色素レーザーにより中等度凝固を行うと、光凝固後3日には凝固部周辺から網膜色素上皮細胞が増殖し、凝固中央部に向かって遊走を開始した。光凝固後14日には、凝固部で網膜色素上皮細胞がBruch膜上にほぼ単層に再形成した。インターフェロン $\beta$ を全身投与すると、光凝固後3日には既に網膜色素上皮細胞の増殖が著明であった。光凝固後14日にも、網

膜色素上皮細胞は数層に重層していた。これらの結果から、インターフェロン $\beta$ は *in vivo* で傷害された網膜色素上皮の修復過程において、網膜色素上皮細胞に対して増殖促進作用をもつことが明らかになった。(日眼会誌 99:792-805, 1995)

キーワード：インターフェロン $\beta$ , レーザー光凝固, 網膜色素上皮細胞, 細胞増殖, 創傷修復

## Effects of Interferon- $\beta$ on Repair of the Retinal Pigment Epithelium after Laser Photocoagulation

Takao Tobe, Kanji Takahashi, Naoko Kishimoto, Hiroshi Ohkuma and Masanobu Uyama

Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

### Abstract

We studied the morphological effects of human interferon- $\beta$  on repair of the retinal pigment epithelium (RPE) after moderate dye laser photocoagulation in monkey eyes. In the control eyes, RPE cells were proliferating towards the center from the margin of the laser burn 3 days after photocoagulation. At day 14 after photocoagulation, a newly formed monolayer of RPE cells covered Bruch's membrane to repair the lesion. In the eyes treated with interferon- $\beta$  by systemic administration, RPE cells had proliferated remarkably 3 days after

photocoagulation. The RPE cells proliferated to form multiple layers on Bruch's membrane even at day 14 after photocoagulation. These results suggest that interferon- $\beta$  promotes the proliferation to repair damaged RPE. (J Jpn Ophthalmol Soc 99: 792-805, 1995)

Key words: Interferon- $\beta$ , Laser photocoagulation, Retinal pigment epithelium, Cell proliferation, Wound repair

## 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

の原因として社会的に問題となっている<sup>1)</sup>。本症の確実な治療法は、今のところ原因である脈絡膜新生血管に対するレーザー光凝固療法である。しかし、中心窩に近い

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

(平成6年12月28日受付, 平成7年3月14日改訂受理)

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

(Received December 28, 1994 and accepted in revised form March 14, 1995)

眼球摘出

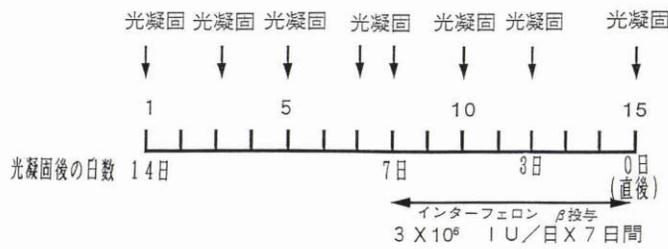


図1 インターフェロン投与群の実験スケジュール.

色素レーザーの橙色波長 (595 nm) の中等度凝固を第1, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 15日に光凝固を行った. インターフェロンβ  $3.0 \times 10^6$  国際単位を第8日から連続7日間筋注した. 第1日に行った光凝固の凝固斑は, 眼球摘出した時点で光凝固後14日の状態を観察していることになる. 同様に, 第8, 12, 15に行った光凝固の凝固斑は, 光凝固後7日, 光凝固後3日, 光凝固直後の状態を観察していることになる. IU: 国際単位

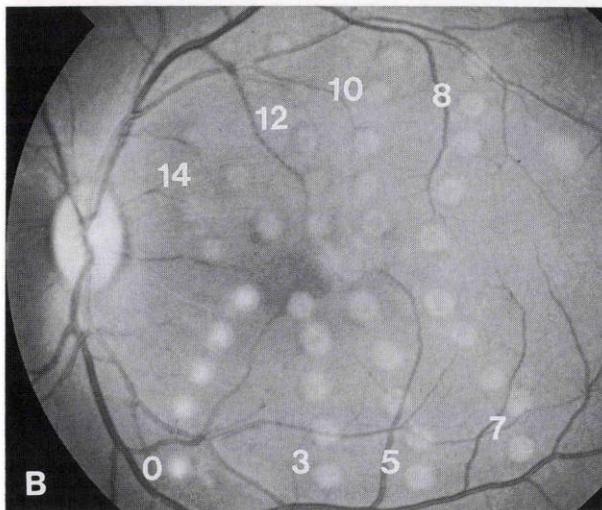
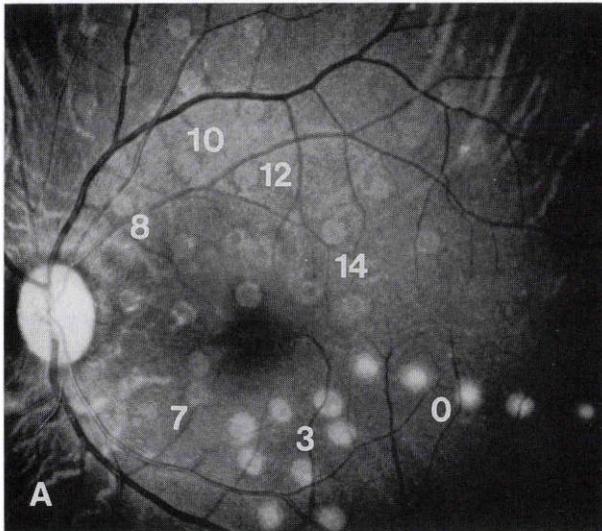


図2 光凝固後の眼底写真 (A: 対照群, B: インターフェロン投与群).

対照群と比べて IFN 投与群では, 光凝固後3日には凝固斑は灰白色となり, 網膜浮腫もほとんどみられない. 数字は光凝固後の日数を示す.

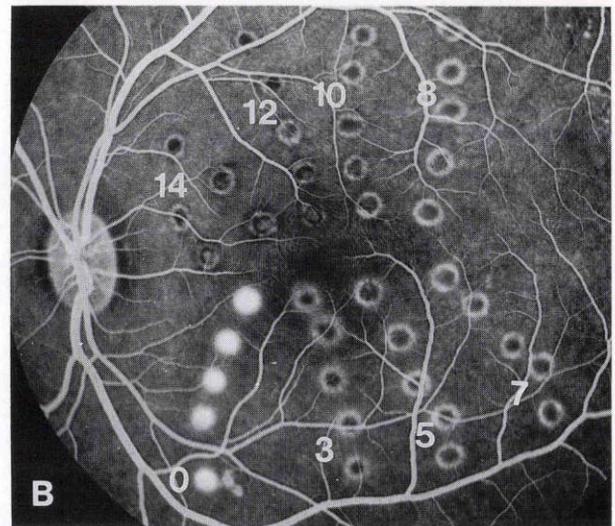
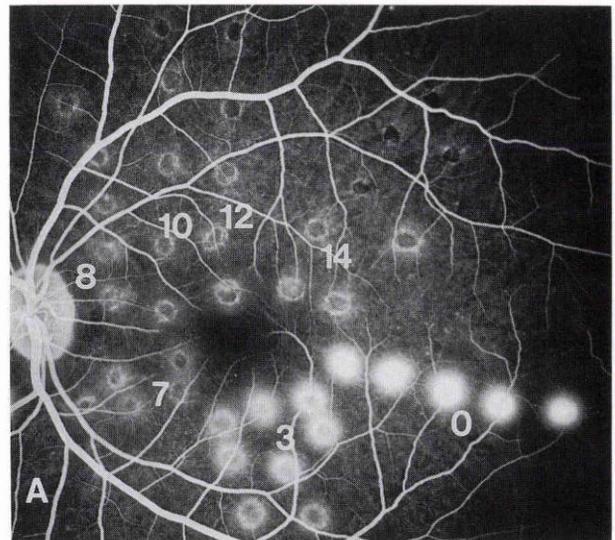


図3 サル眼の蛍光眼底写真 (A: 対照群, B: インターフェロン投与群).

対照群と異なり, IFN 投与群では, 光凝固後3日には既に蛍光漏出は止まっている. 数字は光凝固後の日数を示す.

脈絡膜新生血管や、螢光眼底造影で不明瞭な脈絡膜新生血管への光凝固は困難であり、このような症例の視力予後は不良である<sup>12)</sup>。このような光凝固が困難な症例に対して、本症に対する有効な非観血的療法が待たれている。

インターフェロン (IFN) に血管内皮細胞の増殖抑制作用のあることが明らかになり<sup>3)~5)</sup>、その投与によって臨床的に血管腫が縮小し<sup>6)7)</sup>、実験的に虹彩新生血管が退縮することが報告<sup>8)</sup>されている。Fung<sup>9)</sup>はこの効果に注目し、IFN を老人性円板状黄斑変性に投与して有効であったと報告した。この報告以降、IFN による老人性円板状黄斑性の薬物療法が注目されている<sup>10)~16)</sup>。

著者らは、ヒト線維芽細胞由来の天然型 IFN である IFN- $\beta$ <sup>17)</sup>の全身投与により、サル眼に実験的に作成した脈絡膜新生血管が臨床的に退縮することを明らかにし、病理組織学的に網膜色素上皮細胞が旺盛に増殖して新生血管を囲い込むことが奏効機序として考えられることを示した<sup>18)</sup>。しかし、IFN の網膜色素上皮細胞に対する影響は未だ明らかではない。

著者らは、既に別の実験により網膜の中等度光凝固によって傷害された網膜色素上皮の修復過程を明らかにしている<sup>19)</sup>。

今回、著者らは *in vivo* における IFN- $\beta$  の網膜色素上皮細胞増殖促進作用を明らかにするために、IFN- $\beta$  が網膜の中等度光凝固で傷害した網膜色素上皮の創傷修復過

程に与える効果を検討した。

## II 実験方法

実験動物として、体重 4.1~5.8 kg の成熟カニクイザル 4 匹 7 眼を用いた。

塩酸ケタミン (ケタラール®) 25 mg/kg の筋注により全身麻酔し、ミドリン P®で散瞳後、眼底後極部へ色素レーザー (Dye Laser System 920, Coherent Radiation 社製) の橙色波長 (595 nm) を用いて光凝固を行った。凝固条件は、凝固径 200  $\mu$ m, 凝固時間 0.2 秒, 凝固出力 100 mW の中等度凝固とした。中心窩の周囲の後極部網膜に第 1, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 15 日に、各日毎に 5~8 か所ずつ放射状に光凝固を行った。1 眼につき 40~50 か所に光凝固を行い、その凝固部を以下のごとく検索した。

IFN 投与群 (3 匹 5 眼) には、ヒト線維芽細胞由来の天然型 IFN- $\beta$  3.0 $\times$ 10<sup>6</sup>国際単位を第 8 日から連続 7 日間筋注した (図 1)。また、対照群 (1 匹 2 眼) には、IFN- $\beta$  は投与しなかった。なお、IFN- $\beta$  は東レ株式会社から提供を受けた。

両群とも臨床経過を観察し、第 15 日に眼底検査と 10% フルオレセインナトリウム (フルオレサイト®) 1 ml を静注して螢光眼底造影を行った後、全身麻酔下で苦痛を与えずに眼球を摘出した。

眼球摘出後、4% グルタルアルデヒド・リン酸緩衝

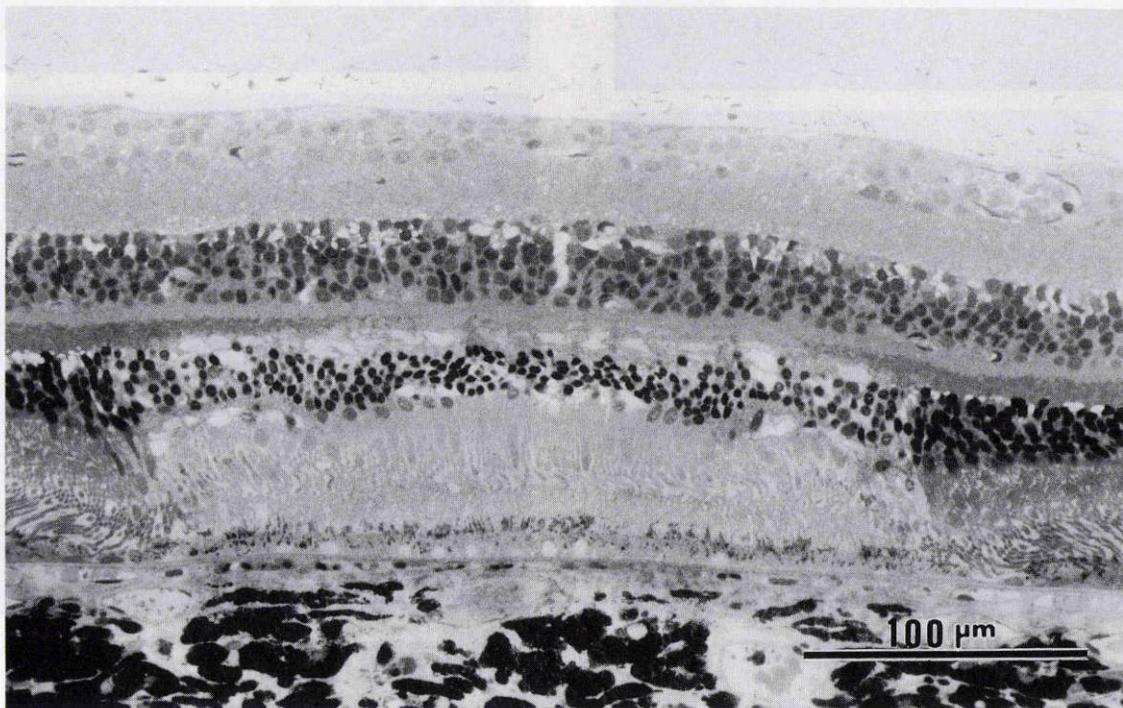


図 4 光凝固直後の光学顕微鏡写真 (トルイジンブルー染色)。

網膜の中等度光凝固によって、網膜色素上皮、錐体杆体層、外顆粒層が凝固されている。脈絡膜毛細血管は凝固部に一致して、内腔に血栓が形成され、閉塞している。ブルッフ膜は断裂していない。

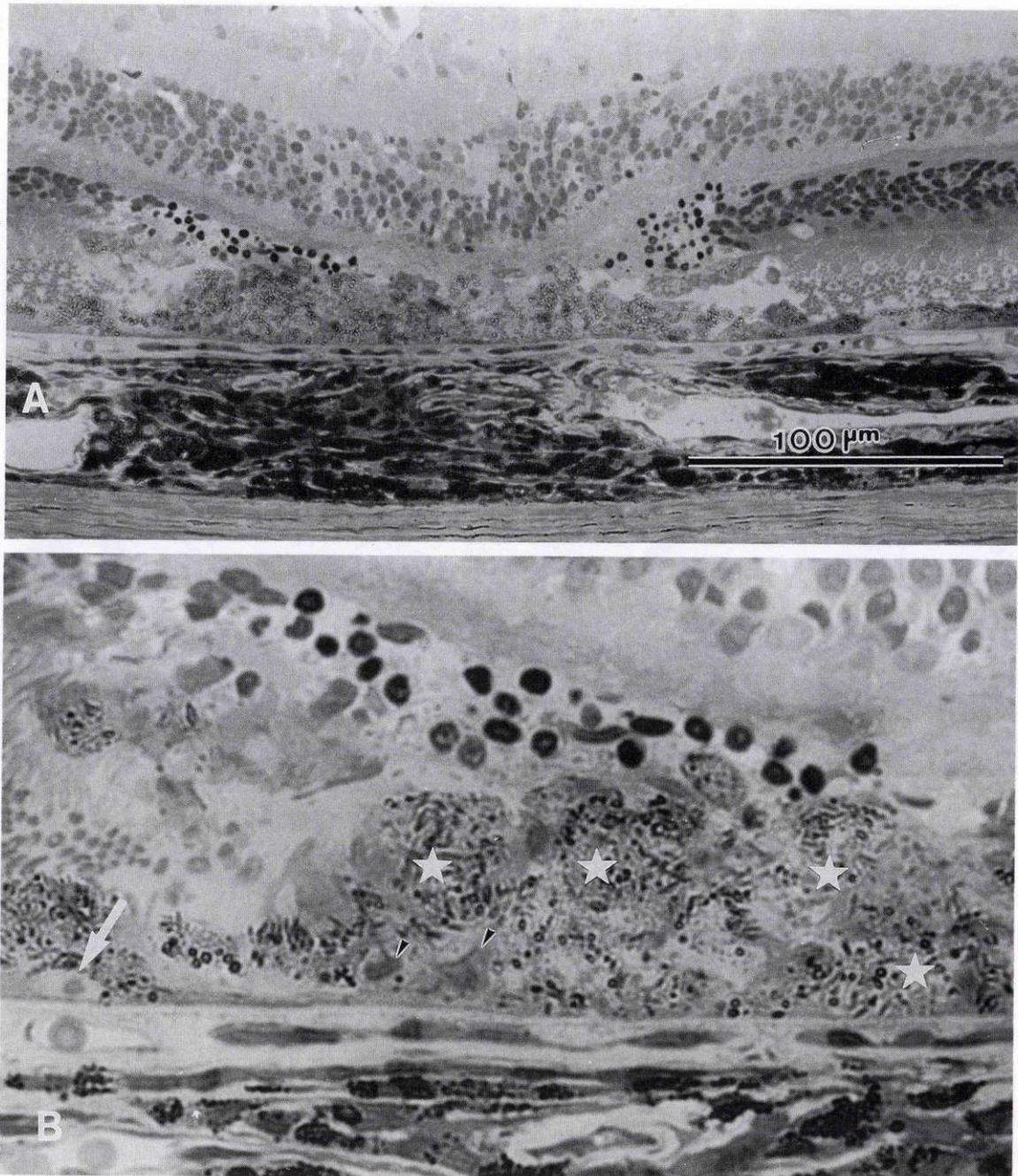


図5 対照群における光凝固後3日の凝固部の光学顕微鏡写真(A:弱拡大,B:強拡大)(トルイジンブルー染色). 光凝固部の網膜下腔には,崩壊壊死に陥った網膜色素上皮や視細胞の細胞残渣を大量に貪食した,明るい胞体を持つ細胞(星印)が多数みられる.凝固部周辺の網膜色素上皮(矢印)が増殖し,少数の網膜色素上皮(矢じり)が中央部に向かって遊走している.

液(pH 7.4)で前固定,1%四酸化オスミウム・リム酸緩衝液(pH 7.4)で後固定の後,病巣部を細切し,型のごとくエタノール系列で脱水してエポキシ樹脂に包埋した.凝固巣の中央部を確認するために,マイクロトームで $1\mu\text{m}$ の連続切片を作成し,トルイジンブルー染色をして網膜色素上皮の修復過程を光学顕微鏡で観察した.また,マイクロトームで超薄切片を作成し,酢酸ウラン・クエン酸鉛で二重染色した後,電子顕微鏡(日立H-500型)で観察した.

### III 結 果

#### 1. 眼 底 所 見

非投与の対照群では,光凝固直後は凝固斑は白色で,周囲に網膜浮腫を伴っていたが,光凝固後3日になると凝固斑は次第に灰白色となり,網膜浮腫は軽度になった.光凝固後7日以降は,凝固斑は灰白色で不鮮明となり,網膜浮腫は消失した(図2A).

IFN投与群では,ほぼ同様の経過を示したが,対照群

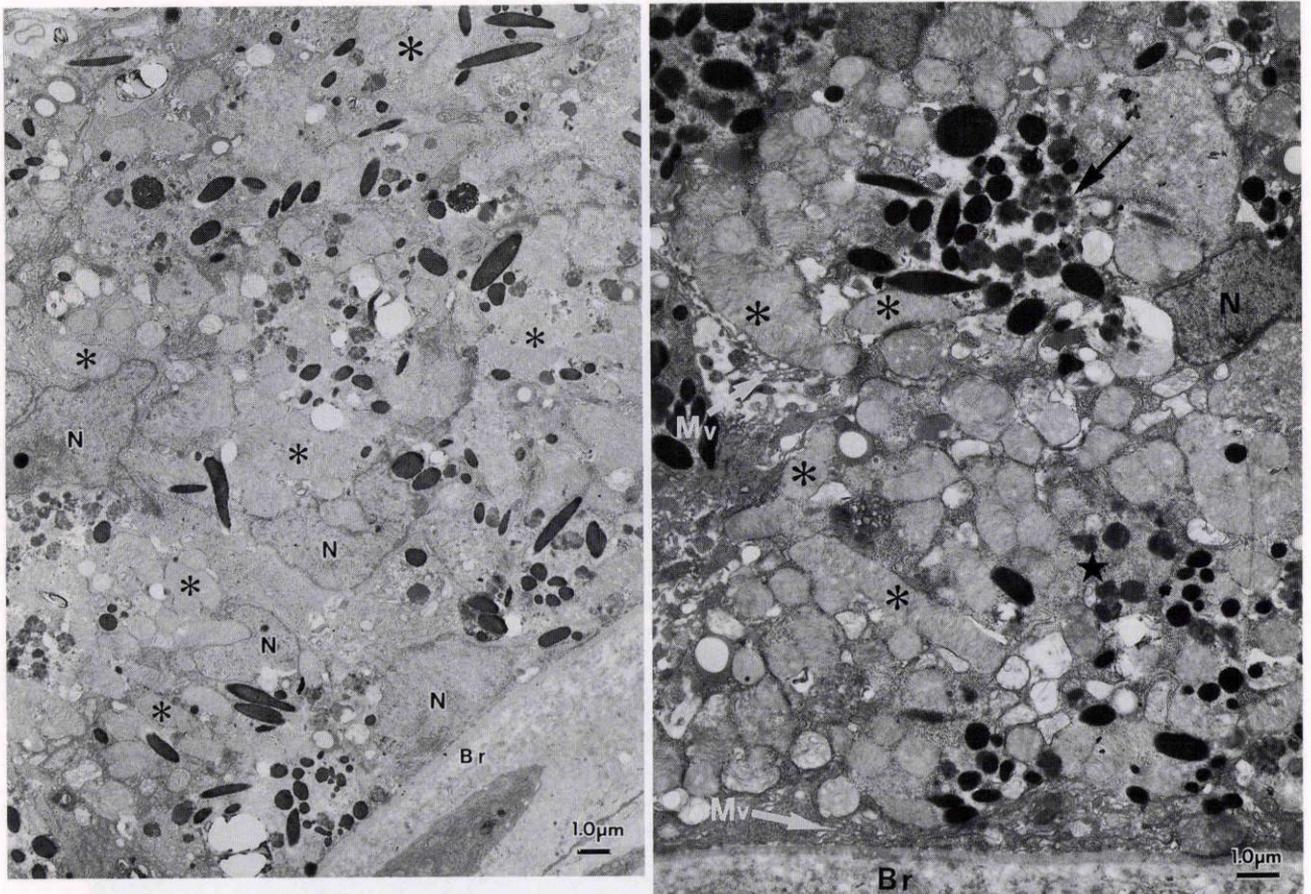


図6 対照群における光凝固後3日の凝固部中央の電子顕微鏡写真。

A: ブルッフ膜 (Br) 上に視細胞外節 (\*印) や細胞崩壊物を大量に貪食した、極性のない細胞が多数みられる。核 (N) は辺縁に押しやられて、切れ込みがみられる。B: 多量の視細胞外節 (\*印) を貪食したファゴゾーム, および融解しつつあるファゴライソゾーム (星印), 残余小体 (黒い矢印) がみられる。核 (N) は辺縁に押しやられ, 短い微絨毛 (Mv) が細胞周囲にみられ, 細胞極性はみられない。これらの細胞はマクロファージと考えられる。Br: ブルッフ膜

に比べて, 光凝固後3日には既に凝固斑の白色調が少なく, 網膜浮腫が少なくなっていた (図2B)。

## 2. 蛍光眼底造影所見

対照群では, 光凝固直後から光凝固後3日まで凝固斑から蛍光漏出がみられた。光凝固後7日以降になると蛍光漏出は止まり, 凝固斑の中央部は背景蛍光の欠損により低蛍光になり, 辺縁は輪状に過蛍光を示した。凝固斑中央部の低蛍光と辺縁の輪状の過蛍光は, 光凝固後14日までみられた (図3A)。

IFN投与群では, 光凝固直後には凝固斑から蛍光漏出がみられたが, 光凝固後3日には蛍光漏出は止まり, 凝固斑の中央部に低蛍光がみられ, 辺縁に輪状の過蛍光がみられた。この輪状の過蛍光は次第に弱くなった (図3B)。

## 3. 病理組織学的所見

### 1) 対照群

光凝固直後は光学顕微鏡 (以下, 光顕) 的に, 光凝固の

効果が網膜色素上皮と外顆粒層までみられ, その部の細胞は凝固壊死に陥っていた。凝固部の脈絡膜毛細血管は, 内腔に血栓が形成されて閉塞していた。Bruch (ブルッフ) 膜に断裂はみられなかった (図4)。

光凝固後3日になると, 光顕的に光凝固部の網膜下腔には, 崩壊壊死に陥った網膜色素上皮や視細胞の細胞残渣を大量に貪食した, 明るい胞体を持つ大型の細胞が多数みられた。凝固部周辺では網膜色素上皮細胞が増殖し, 中央部に向かって遊走を開始していたが, 未だ少数であった (図5)。電子顕微鏡 (以下, 電顕) 的には, ブルッフ膜上に視細胞外節や細胞崩壊物を大量に貪食した極性のない細胞が多数みられた (図6A)。強拡大でこの細胞をみると, 胞体内には多量の視細胞外節や, 細胞残渣を貪食したファゴゾームおよびファゴライソゾームがみられた。核は辺縁にあり, 馬蹄型の切れ込みがみられた。短い微絨毛が細胞周囲にみられ, 細胞極性がなく, マクロファージと考えられた (図6B)。

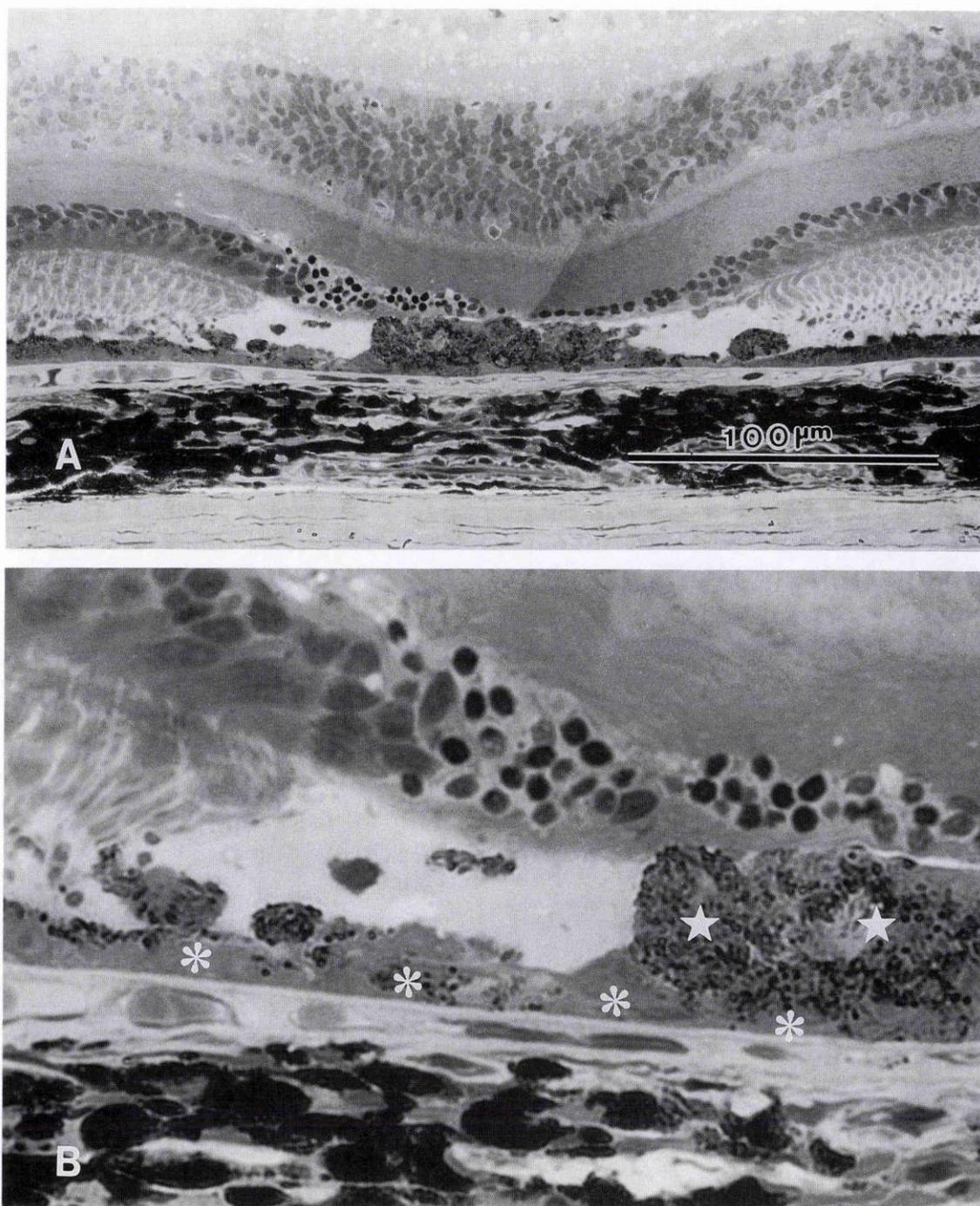


図7 対照群における光凝固後7日の凝固部の光学顕微鏡写真(A:弱拡大,B:強拡大)(トルイジンブルー染色). 凝固部のブルッフ膜上には網膜色素上皮(\*印)が凝固部中央まで増殖し,ブルッフ膜上を1~2層に重層して覆っている.その網膜側には多数のメラニン顆粒を貪食したマクロファージ(星印)が塊となってみられる.

光凝固後7日には, 光顕的に, 凝固部のブルッフ膜上には網膜色素上皮が凝固斑中央まで増殖し, ブルッフ膜上を1~2層に重層し覆っていた(図7). 網膜下腔には大量のメラニン顆粒を貪食したマクロファージが多数みられた.

光凝固後14日には, 光顕的に, 網膜色素上皮はブルッフ膜上でほぼ一層となって凝固部を完全に修復してい

た. その上には色素を保有したマクロファージが少数みられた(図8). 電顕的には, 基底陥入が少ない扁平な網膜色素上皮細胞が凝固部のブルッフ膜上に一層に配列し, 細胞内小器官はメラニン顆粒が少ないものの, 正常の網膜色素上皮細胞とほぼ同じ形態をしていた. 網膜色素上皮細胞の上には, 色素を持ったマクロファージがみられた. ブルッフ膜下には, 再疎通した脈絡膜毛細血管

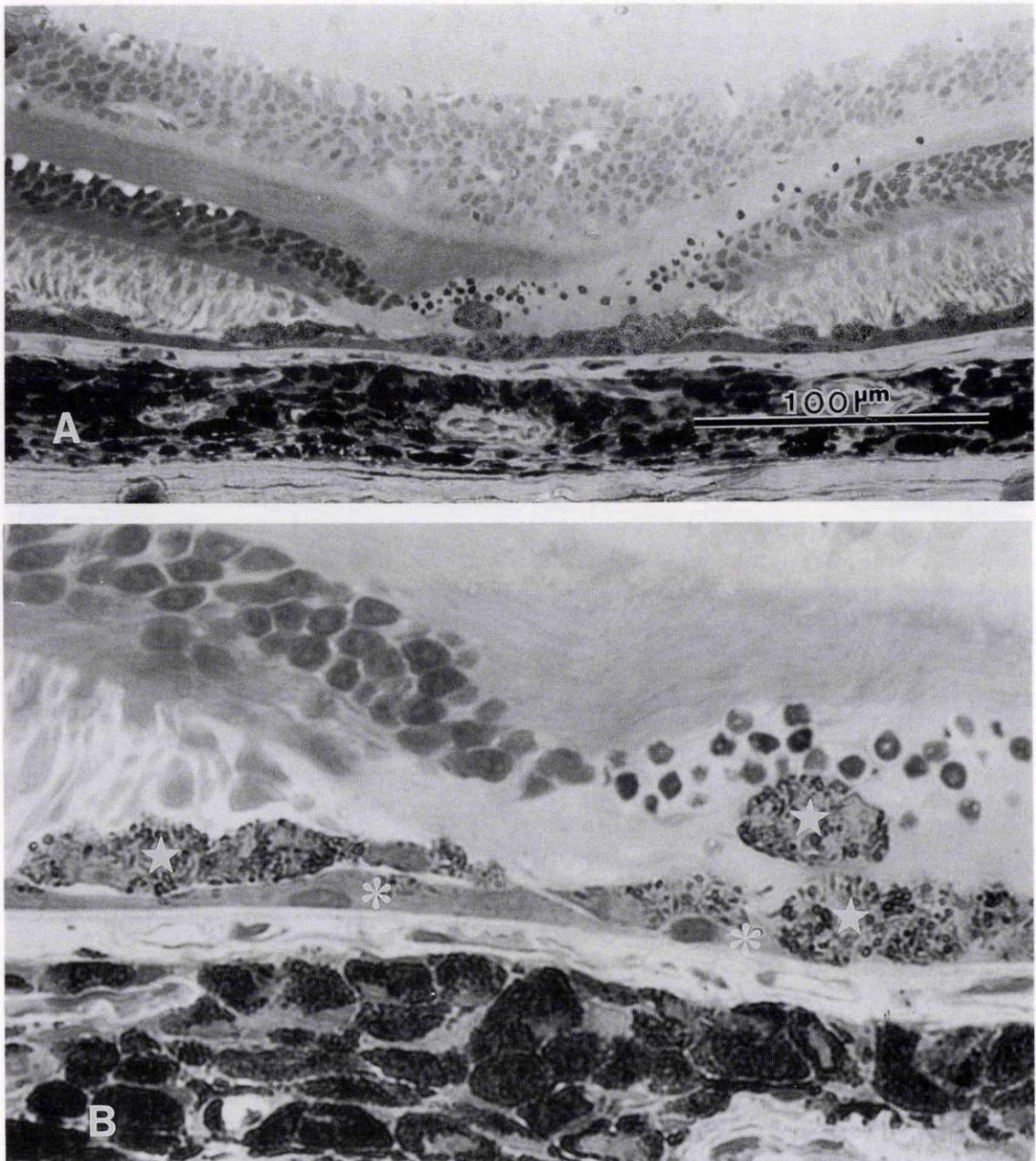


図8 対照群における光凝固後14日の凝固部の光学顕微鏡写真(A:弱強大,B:強拡大)(トルイジンブルー染色). 凝固部は網膜色素上皮(\*印)がブルッフ膜上に連続性にほぼ単層に覆っている. その上に色素を保有したマクロファージ(星印)がみられる.

がみられた(図9).

## 2) IFN 投与群

光凝固後3日には, 光眼的に凝固部において, 核および核小体の明瞭な円形の細胞の増殖が非常に著明で, 凝固部中央まで増殖し, 重層していた. 明るい胞体を持つ大型の細胞はほとんどみなかった(図10). 電眼的には, 著明に増殖していた細胞は周囲に微絨毛が多数みられ, ブルッフ膜上に存在する細胞には細胞極性がみられた. 細胞質内に貪食された視細胞外節は少なく, 多数のミトコンドリア, 少数のメラニン顆粒を持っていた. 細胞間

には少数の結合装置がみられ, 網膜色素上皮細胞の特徴を備えていた. 核および核小体は明瞭で, 有糸分裂像がみられた(図11 A, B).

光凝固後7日には, 光眼的に, 凝固部のブルッフ膜上には多数の紡錘型をした網膜色素上皮が2~3層に重層していた. マクロファージは少数みられた(図12).

光凝固後14日には, 光眼的に, 凝固部の網膜色素上皮細胞は立方型に近くなり, ブルッフ膜上に2~3層に重層してみられた. マクロファージは少数みられた(図13). 電眼的には, グリコーゲン顆粒とミトコンドリアを

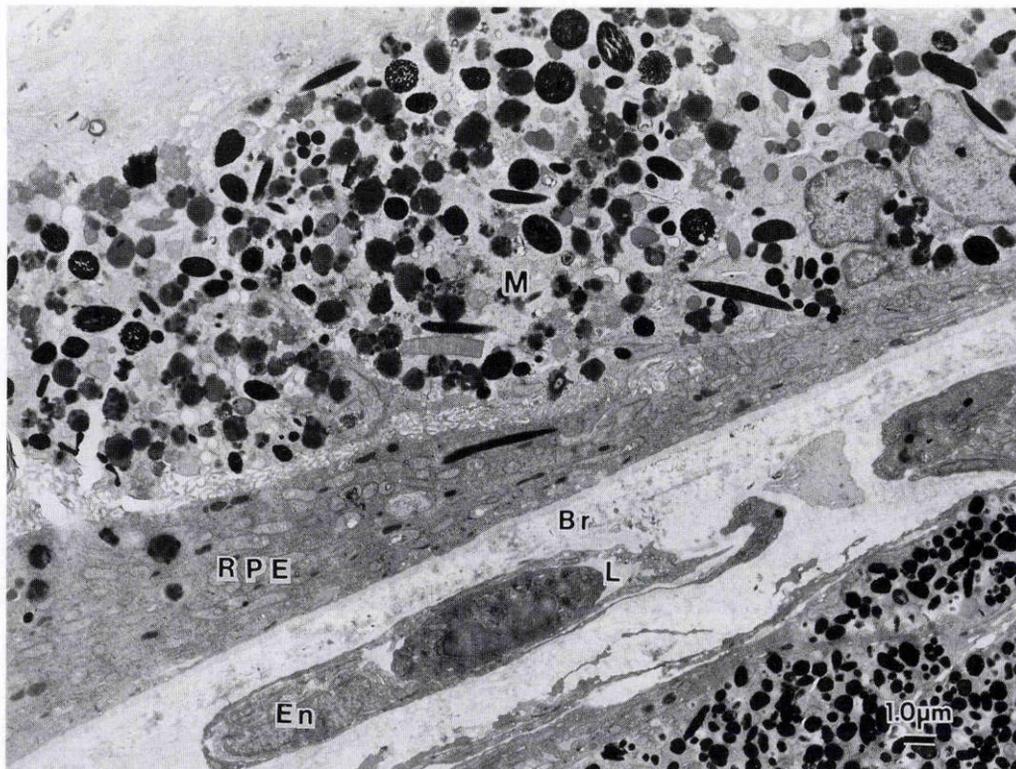


図9 対照群における光凝固後14日の凝固部中央の電子顕微鏡写真。

網膜色素上皮細胞 (RPE) がブルッフ膜 (Br) 上で単層に配列している。網膜色素上皮細胞の上に色素を持ったマクロファージ (M) がみられる。ブルッフ膜下には、残存した基底膜の内側に新しい血管内皮細胞 (En) が遊走し、新たな血管腔 (L) を再形成している。

胞体内に多数持つ、幼弱な紡錘型の網膜色素上皮細胞が数層に重層していた (図14)。

#### IV 考 按

IFN は、抗ウイルス作用、抗腫瘍作用、免疫調節作用、細胞増殖抑制作用など多面的な作用を持ち、C型肝炎などのウイルス感染症や、皮膚悪性腫瘍、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病など様々な治療に用いられている<sup>19)</sup>。また、IFN が血管内皮細胞の増殖抑制作用を持つことが明らかにされ<sup>3)~5)</sup>、肺や皮膚における血管腫の治療にも試みられている<sup>6)7)</sup>。

眼科領域では、このIFNの血管内皮細胞増殖抑制作用に注目して、脈絡膜新生血管によって発症する老人性円板状黄斑変性の治療にIFNが試みられている<sup>9)~16)</sup>が、その臨床的な効果は未だ明らかではなく、その奏功機序も不明であった。

Claessensら<sup>20)</sup>は、サル眼に実験的に作成した脈絡膜新生血管がIFN- $\alpha$ の全身投与により退縮し、組織学的には病巣に網膜色素上皮細胞の増殖がみられたと予報しているが、その後原著論文の発表がないので詳細は不明である。著者ら<sup>18)</sup>は、同様にサル眼で脈絡膜新生血管がIFN- $\beta$ の全身投与によって退縮し、その奏功機序が

IFN- $\beta$ の血管内皮細胞の増殖抑制作用による新生血管の活動性低下に加えて、網膜色素上皮細胞の増殖促進作用による新生血管の囲い込みにあることを明らかにした。このように、IFNは*in vivo*で網膜色素上皮細胞の増殖を促進させる作用のあることがわかった。

Sirenら<sup>21)</sup>は、*in vitro*でヒト網膜色素上皮細胞にIFN- $\alpha$ 、 $-\gamma$ のレセプターが存在し、IFN- $\alpha$ 、 $-\gamma$ がヒト網膜色素上皮細胞におけるplasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)の遺伝子発現を抑制することを明らかにした。このことは、IFNが*in vitro*で網膜色素上皮細胞に作用する可能性のあることを示している。

IFNの*in vivo*における網膜色素上皮細胞に対する作用を、さらに明らかにするために本実験を行った。

岸本ら<sup>19)</sup>は、今回の実験と同様に、サル眼の眼底後極部に色素レーザーの橙色波長 (595 nm) を用いて中等度凝固を行い、傷害された網膜色素上皮の修復過程を観察した。今回の実験の対照群における網膜色素上皮の修復過程は、岸本らの報告と同様の経過をとった。すなわち、光凝固後3日には、凝固部の網膜下腔に凝固された細胞崩壊産物と、凝固部周辺で増殖して中央部へ遊走した少数の網膜色素上皮および多数のマクロファージが混在していた。光凝固後7日には、凝固部のブルッフ膜上で線

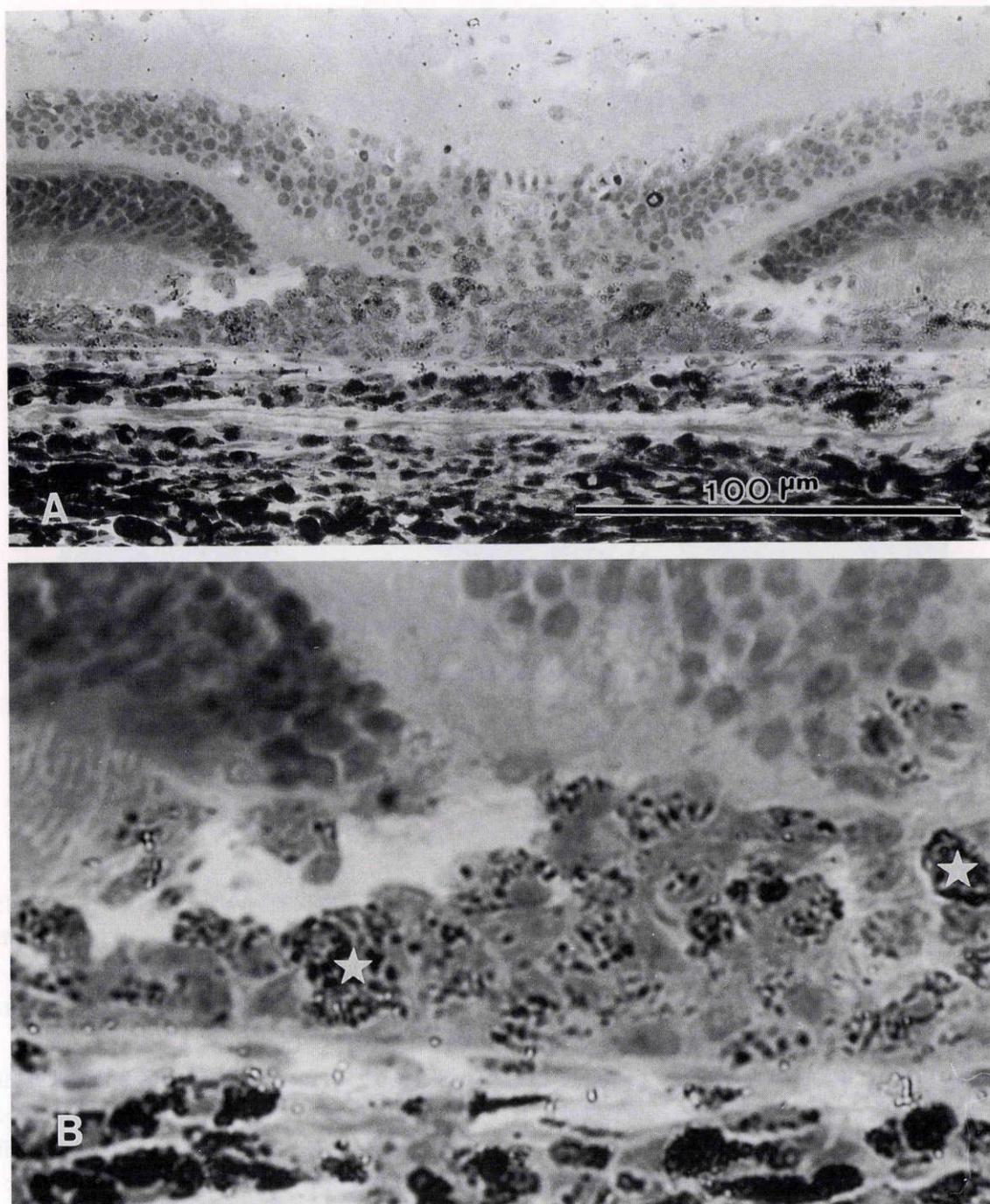


図10 インターフェロン投与群における光凝固後3日の凝固部の光学顕微鏡写真(A:弱拡大, B:強拡大)(トルイジンブルー染色)。

光凝固部のブルッフ膜上には、凝固部周辺から連続性に核の明瞭な円形の細胞が多数増殖し、重層している。マクロファージ(星印)は少数である。

維芽細胞様に化生した網膜色素上皮が規則的に配列し、数層に重層した。光凝固後14日には、光凝固部でブルッフ膜上に網膜色素上皮が1~2層となり、単層化する傾向がみられた。

IFN投与群では、ある程度修復した網膜色素上皮に対するIFN- $\beta$ の効果を検討するために、図1に示したスケジュールで実験を行った。すなわち、光凝固後、網膜色

素上皮細胞が増殖、遊走を開始し、ある程度修復された後(光凝固後1, 3, 5, 7日間経過)にIFN- $\beta$ の投与を開始し、連日7日間投与した。また、IFN- $\beta$ の投与を開始した後も光凝固を行い、IFN- $\beta$ の前投与による修復過程への効果(光凝固後3, 5, 7日間経過)についても検討した。本実験で示したIFN投与群の光凝固後14日の凝固斑は、光凝固後7日間経過した後にIFN- $\beta$ を7日

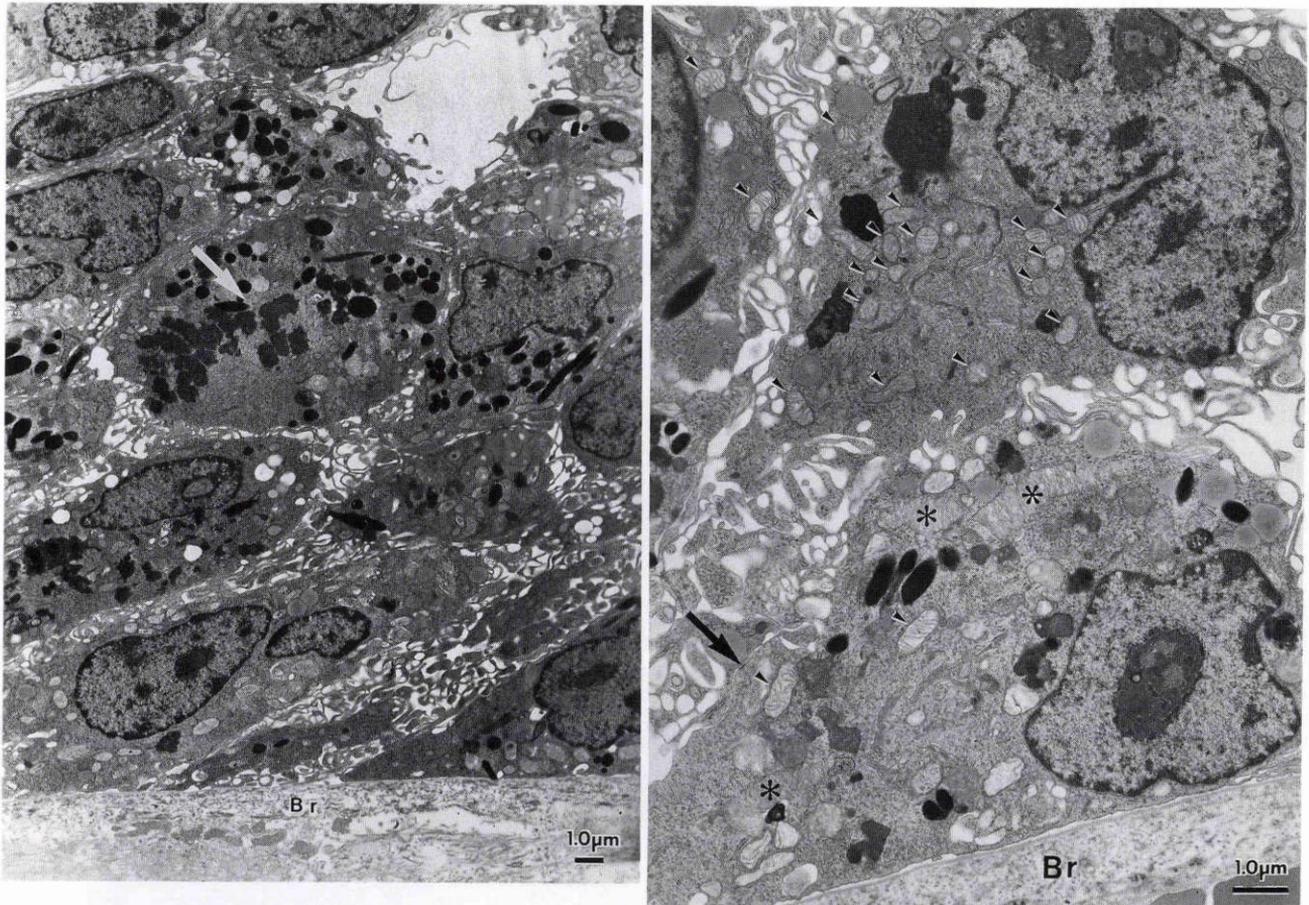


図11 インターフェロン投与群における光凝固後3日の凝固部中央の電子顕微鏡写真。

A：ブルッフ膜 (Br) 上に細胞周囲に微絨毛を持ち，細胞極性があり，核が明瞭な細胞が多数みられる．有糸分裂像 (矢印) がみられる．B：この細胞は周囲に微絨毛が多数みられ，細胞質内にはミトコンドリア (矢じり) が多数みられ，少量の視細胞外節 (\*印) を貪食している．細胞間結合装置 (矢印) がみられ，網膜色素上皮細胞と同定される．

間連日投与した状態を観察したものである．また，IFN投与群の光凝固後7日の凝固斑は，光凝固直後からIFN- $\beta$ を7日間連日投与した状態を観察し，光凝固後3日の凝固斑は，IFN- $\beta$ を4日間前投与した後に光凝固を行い，その後も3日間連日投与した状態を観察したものである．

実験に使用したIFN- $\beta$ の1日投与量は，体重1kg当たり $5.0 \times 10^5 \sim 7.0 \times 10^5$ 国際単位であった．これは体重50kgのヒトに換算すると，1日当たり $2.5 \times 10^7 \sim 3.5 \times 10^7$ 国際単位となり，臨床で汎用されている約10倍の投与量に相当した．しかし，IFNには種特異性があり，ヒトのIFN- $\beta$ はサルには約12%の効果があるので<sup>22)</sup>，今回使用したIFN- $\beta$ の1日投与量は，ヒトの臨床1日投与量とほぼ等しい効果があったと考えられる．また，IFN- $\beta$ 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あるとされているので<sup>23)</sup>，本実験では動物の取り扱い上容易な筋肉注射で行った．

このような条件でIFN- $\beta$ を投与すると，光凝固後3日

には網膜色素上皮細胞の増殖が著明で，光凝固部中央に多数みられ，その部のマクロファージの遊走は少数であった．さらに，光凝固後14日においては紡錘型の網膜色素上皮細胞が重層していた．電顕でみると，IFN投与群の光凝固後3日の凝固部中央に網膜色素上皮細胞の有糸分裂像がみられ，網膜色素上皮の細胞増殖が非常に著明であることが示された．蛍光眼底造影でみると，光凝固後3日には既に蛍光漏出が止まり，凝固部中央が低蛍光になったが，これは網膜色素上皮細胞の重層による蛍光のブロックのためと思われた．光凝固後14日の凝固部では，紡錘型の網膜色素上皮細胞は胞体内にグリコーゲン顆粒を大量に持ち，幼弱な形態をとっていた．これらのことから，IFN- $\beta$ の全身投与は光凝固の創傷修復過程における網膜色素上皮細胞の増殖を著しく促進することが明らかになった．

対照群において，光凝固後3日には光凝固部に細胞崩壊物が多数みられたのに，IFN投与群において，光凝固後3日には既に細胞崩壊物がみられなかったのは，多数

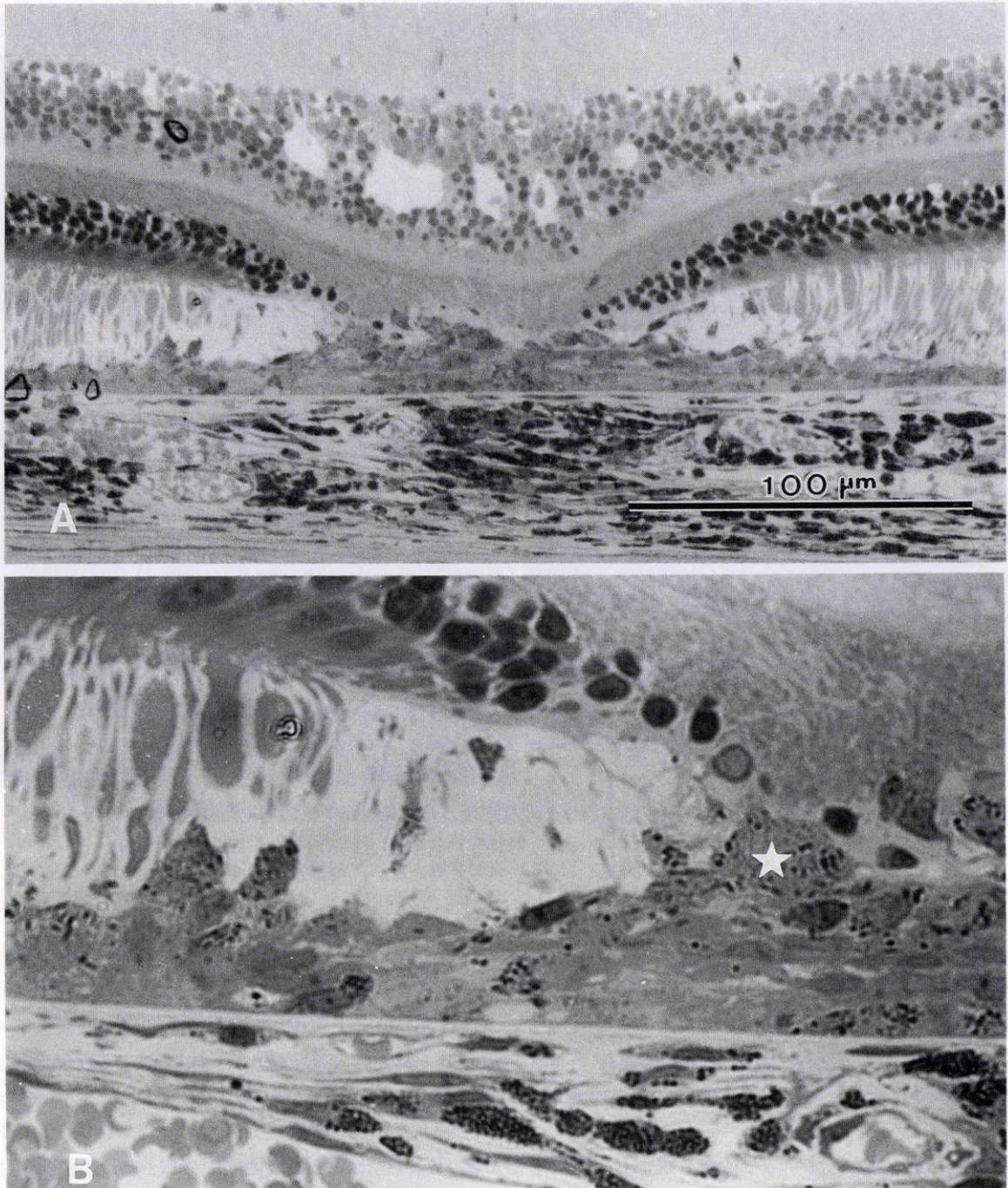


図12 インターフェロン投与群における光凝固後7日の凝固部の光学顕微鏡写真(A:弱拡大, B:強拡大)  
(トルイジンブルー染色)。

光凝固部のブルッフ膜上に凝固部周辺から連続性に増殖した紡錘型の網膜色素上皮が2~3層に重層している。マクロファージ(星印)は少数である。

増殖した網膜色素上皮細胞が細胞崩壊物を少量ずつ貪食, 消化したためと思われた。

IFNのマクロファージに対する作用についての報告として, Chenら<sup>24)</sup>はIFN- $\alpha$ , - $\beta$ が*in vitro*で, マクロファージの機能は促進するが, 増殖能は抑制することを明らかにした。今回の実験では, すべての時期において, IFN投与群は対照群に比べて光凝固部の網膜下腔にお

けるマクロファージの遊走は少数であった。すなわち, *in vivo*において光凝固斑の網膜下腔では, IFN- $\beta$ はマクロファージの遊走を抑制すると思われた。しかし, *in vivo*におけるIFN- $\beta$ のマクロファージに対する作用については, 今後, さらに検討を要する。

今回の実験で, 生体内におけるIFN- $\beta$ の網膜色素上皮細胞に対する増殖促進作用が明らかになったので, IFN-

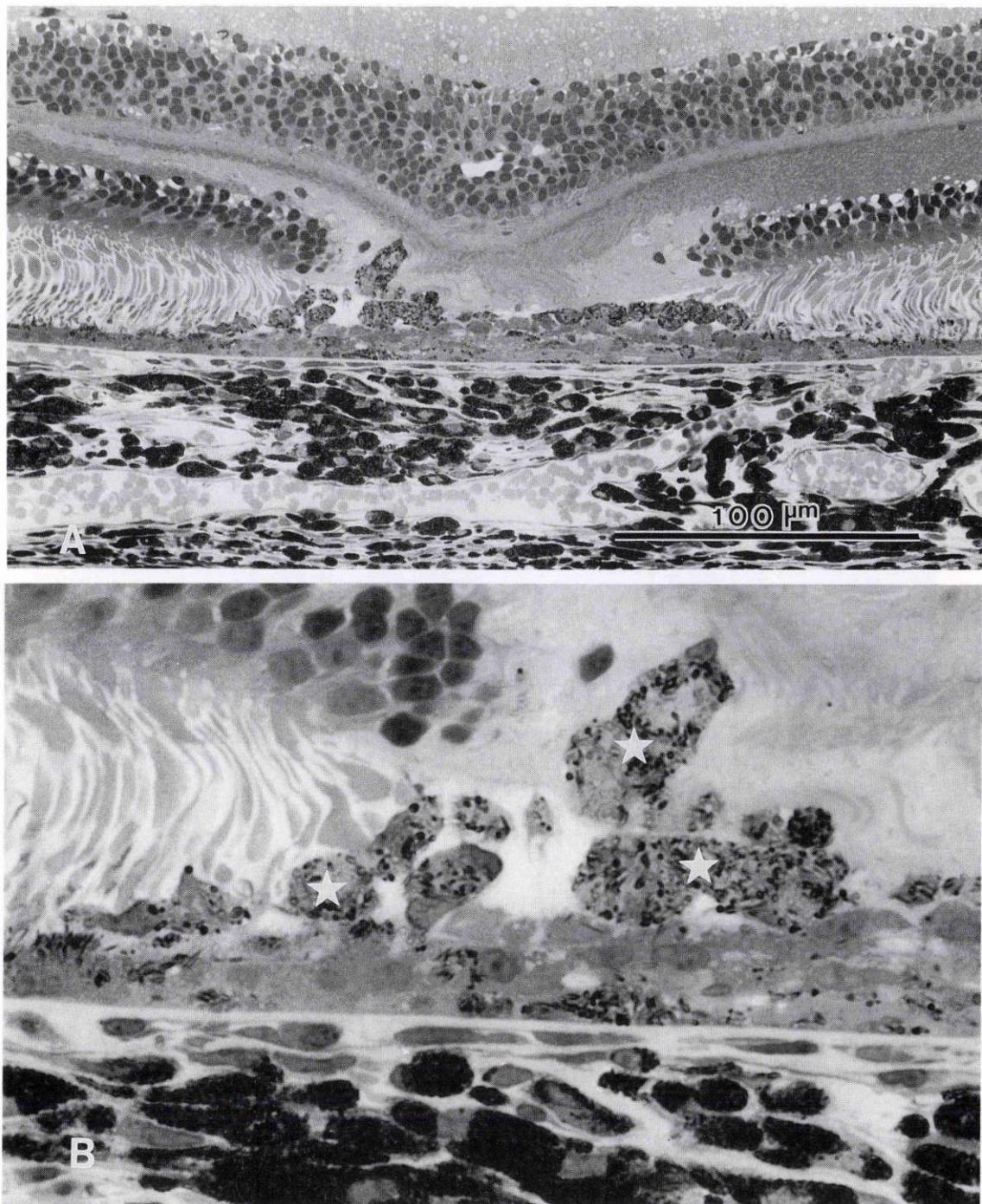


図13 インターフェロン投与群における光凝固後14日の凝固部の光学顕微鏡写真(A:弱拡大, B:強拡大)(トルイジンブルー染色).  
 光凝固部のブルッフ膜上に紡錘型の網膜色素上皮が2~3層に重層している.マクロファージ(星印)は少数である.

$\beta$  は脈絡膜新生血管の退縮過程においても網膜色素上皮細胞の増殖を促進し, 新生血管の囲い込みを確実にを行う効果が期待でき, 老人性円板状黄斑変性の治療に有用であると思われた.

本稿の要旨は第60回日本中部眼科学会(平成6年9月30日, 神戸)において戸部が講演した.

本研究は平成5年度文部省科学研究費補助金奨励研究(A)

005771452(高橋), 平成6年度文部省科学研究費補助金奨励研究(A)06771556(高橋), 厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班の援助を受けた. 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.

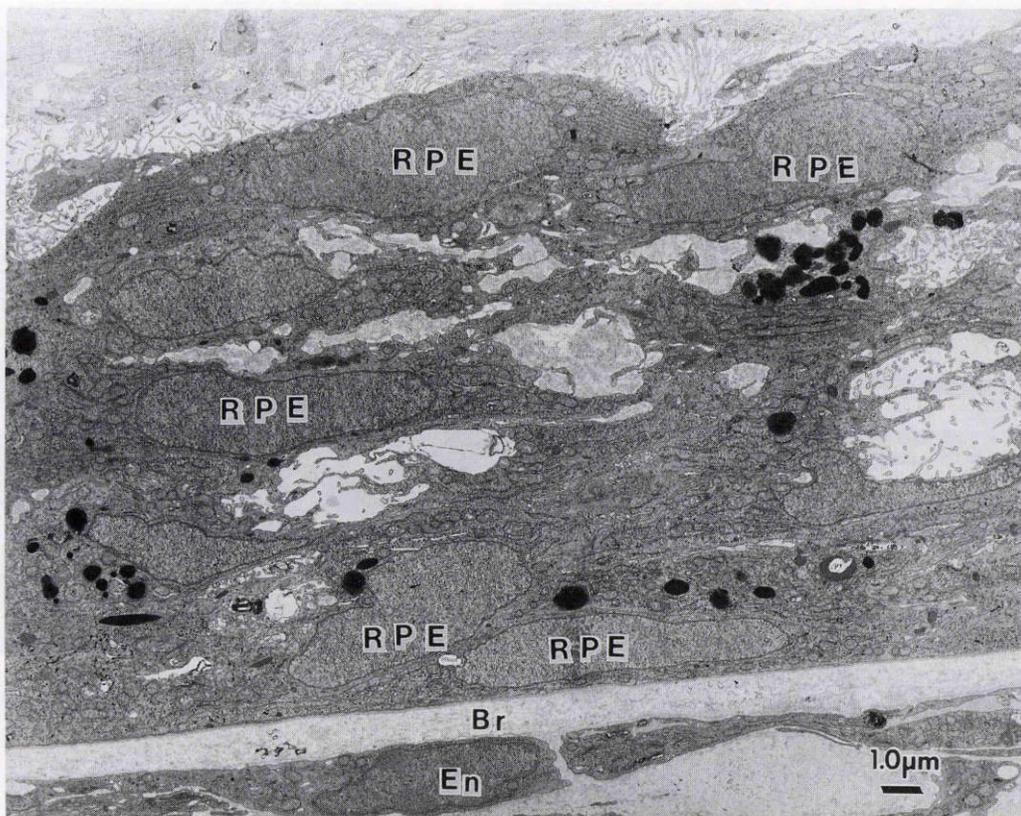


図14 インターフェロン投与群における光凝固後14日の凝固部中央の電子顕微鏡写真。ブルッフ膜 (Br) 上に胞体内にグリコーゲン顆粒を大量に持つ紡錘型の網膜色素上皮細胞 (RPE) が重層している。ブルッフ膜下には、幼若な細長い血管内皮細胞 (En) がみられる。

- 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- $\gamma$ . Biochem Biophys Res Commun 155: 429-435, 1988.
- 6) White CW, Sondheimer HM, Crouch EC, Wilson H, Fan LL: Treatment of pulmonary hemangiomas with recombinant interferon alfa-2a. N Engl J Med 320: 1197-1200, 1989.
- 7) Ezekowite RAB, Phil CBD, Mulliken JB, Folkman J: Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. N Engl J Med 326: 1456-1463, 1992.
- 8) Miller JW, Stinson WG, Forkman J: Regression of experimental iris neovascularization with systemic alpha-interferon. Ophthalmology 100: 9-14, 1993.
- 9) Fung WE: Interferon alpha 2a for treatment of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 112: 349-350, 1991.
- 10) Poliner LS, Tornambe PE, Michelson PE, Heitzmann JG: Interferon alpha-2a for subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmology 100: 1417-1424, 1993.
- 11) Thomas MA, Ibanez HE: Interferon alpha-2a in the treatment of subfoveal choroidal neovascularization. Am J Ophthalmol 115: 563-568, 1993.
- 12) Gillies MC, Sarks JP, Beaumont PE, Hunyor AB, McKay D, Kearns M, et al: Treatment of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with interferon alfa-2a and alfa-2b. Br J Ophthalmol 77: 759-765, 1993.
- 13) Kirkpatrick JNP, Dick AD, Forrester JV: Clinical experience with interferon alfa-2a for exudative age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol 77: 766-770, 1993.
- 14) Engler CB, Sander B, Koefoed P, Larsen M, Vinding T, Lund-Andersen H: Interferon alpha-2a treatment of patients with subretinal

- neovascular macular degeneration. A pilot investigation. *Acta Ophthalmologica* 71: 27-31, 1993.
- 15) 松井瑞夫: 老人性円板状黄斑変性症の臨床. *臨眼* 48: 163-170, 1994.
- 16) 松井瑞夫: インターフェロンと眼. *日眼会誌* 98: 511-512, 1994.
- 17) Pesta S, Langer JA, Zoon KC, Samuel CE: Interferons and their actions. *Ann Rev Biochem* 56: 727-777, 1987.
- 18) 戸部隆雄, 高橋寛二, 大熊 紘, 宇山昌延: 実験的脈絡膜新生血管に対するインターフェロン $\beta$ の効果. *日眼会誌* 99: 571-581, 1995.
- 19) 岸本直子, 宇山昌延: レーザー網脈絡膜光凝固後の網膜色素上皮と脈絡膜毛細血管の修復過程. 玉井信, 他(編): *眼科Mook*, 49, 眼科手術と眼組織. 金原出版, 東京, 209-227, 1992.
- 20) Claessens DA, Miller JW, Woods WJ, Forkman J: Alpha-interferon treatment of experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 1207, 1992.
- 21) Siren V, Immonen I, Cantell K, Vaheri A: Alpha- and gamma- interferon inhibit plasminogen activator inhibitor-1 gene expression in human retinal pigment epithelial cells. *Ophthalmic Res* 26: 1-7, 1994.
- 22) Bannai H, Tatsumi M, Kohase M, Onishi E, Yamazaki S: Pharmacokinetic study of a human recombinant interferon (RE-IFN- $\alpha$ A) in cynomolgus monkey by 2'-5' oligoadenylate synthetase assay. *Jpn J Med Sci Biol* 38: 113-124, 1985.
- 23) 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.
- 24) Chen BDM, Najor F: Macrophage activation by interferon  $\alpha + \beta$  is associated with a loss of proliferative capacity: Role of interferon  $\alpha + \beta$  in the regulation of macrophage proliferation and function. *Cell Immunol* 106: 343-354, 1987.