

## Formoguanamine 処理ウズラの眼内概日リズムに及ぼす 眼瞼縫合の影響

金子智子・毛利弥生\*・大石 正\*

静岡県立大学短期大学部 432 浜松市布橋

\*奈良女子大学理学部生物学科 630 奈良市北魚屋西町

### Effect of Eye-Lid Suture on the Circadian Ocular Rhythms in Formoguanamine-Treated Quail

Tomoko Kaneko, Yayoi Mohri,\* and Tadashi Oishi\*

*Hamamatsu College, University of Shizuoka, Nunohashi, Hamamatsu 432;*

*\*Department of Biology, Faculty of Science, Nara Women's University,  
Kitauoyanishi, Nara 630*

#### Abstract

We have investigated the effect of eye-lid suture on the circadian ocular rhythms of immunoreactive VIP (vasoactive intestinal polypeptide), retinal melatonin, and mitotic rate of corneal epithelium in formoguanamine (FG)-treated Japanese quail, *Coturnix coturnix japonica*. FG-treated and unilateral eye-lid sutured birds were reared under constant light (LL) for 16 days, light-dark cycle (LD 12:12) for 13 days and constant darkness (DD) for 2 days. The birds were killed by decapitation at 4h-intervals in the last days of LD and DD, followed by the dissection of the retinas and the corneas. The effect of the eye-lid suture on the immunoreactivity of VIP was not observed from the immunostain of the retinas with anti-VIP antibody. The measurement of melatonin content in the retina by radioimmunoassay showed no effect of eye-lid suture on the rhythm of retinal melatonin. It was clarified from the number of the mitotic figures in the corneal epithelium that the eye-lid suture induced the disappearance of the rhythm of corneal mitotic rate and the increase in the mitotic rate under both LD and DD. Under DD the rhythm in mitotic rate of corneal epithelium disappeared by the FG treatment.

## 1. 緒 言

鳥類の眼内にはいくつかのリズムが認められ、角膜上皮細胞の分裂リズムや網膜メラトニンのリズムは眼内の時計によって支配されると言われている<sup>1-3)</sup>。最近、Sasaki et al.<sup>4)</sup>は網膜メラトニンと角膜上皮細胞分裂リズムはよく似たサーカディアンリズムを示すが、視物質の免疫染色性のリズムは異なっていることを明らかにした。一方、哺乳類や鳥類においては眼瞼縫合などによる形態視阻害、視野制限、薄明などの光条件の調整により眼軸性近視を誘導することができ、これらは近視発生機序の実験モデルとして用いられている<sup>5)</sup>。左右いずれかの眼瞼縫合を行うと、眼軸長延長(眼球肥大)は縫合眼のみに起こることが、サル<sup>6)</sup>やニワトリ<sup>7)</sup>などで報告されており、眼球肥大に内分泌等の全身的な作用が関与するのではないことが示唆される。Troilo et al. は視神経を切断したヒヨコの形態覚遮断眼で眼軸長延長を見出し、網膜に眼軸長制御に対する局所的因子が存在するとしている<sup>8)</sup>。Oishi et al. は網膜の色素層と視細胞を特異的に破壊するformoguanamine処理(FG 処理)は眼球肥大を抑制するので、網膜視細胞における光受容が眼軸長延長に重要な影響を及ぼすと判断している<sup>9)</sup>。また、サルの形態覚遮断眼の網膜において神経伝達物質の1つであるvasoactive intestinal polypeptide(VIP)が増加するという報告もある<sup>10)</sup>。

本研究では、ウズラにおける種々の眼内リズムの関係を明らかにするために formoguanamine<sup>11)</sup> などの薬物処理や眼瞼縫合がこれらリズムにどのような影響を与えるか調べた。

## 2. 材料及び方法

### 2.1 材 料

実験動物として孵化直後の雄ニホンウズラ (*Coturnix coturnix japonica*) を加藤商店(愛知県豊橋市)から購入した。孵化後3日目のウズラの左眼瞼を医療用絹製縫合糸(#2、村瀬縫合糸株式会社)と縫合針(#1、SHIN-EI)を用いて縫合後、1.5 mg の formoguanamine hydrochloride を 0.1 ml の saline に溶かして腹部に皮下注射した。30 ± 5 °C に温度設定した恒温室内で照明にシリカ電球を用い、700 Lux の恒明条件(LL)で13日間飼育した。その後、明期700 Lux、暗期0 Lux の明暗条件(12L/12D 6:00点灯、18:00 消灯)で16日間飼育し、続いて2日間恒暗条件(DD)のもとにおいた。飼料(日本配合飼料株式会社)と水は自由に与え、1日2回補給・交換した。

### 2.2 試料採取と測定

LD条件の最終日の8:00、12:00、16:00、20:00、0:00、4:00に、またDD条件の最終日の10:00、14:00、22:00、2:00にいずれも体重測定後、5-6羽ずつウズラを断首した。ヘパリンを入れた試験管に血液を採取し、3000 rpm で遠心分離して得た血漿を-84°Cで凍結保存した。左右の眼球を摘出して重量を測定後、角膜とeye cup とに分けた。両眼の角膜をALFAC solutionで24時間固定し、Mayer のヘマトキシリンで染色後、永久プレパラートを作製した。すべてのeye cupを半分に切断し、一つはBouin's solutionで24時間固定して厚さ4 μmのパ

ラフィン切片とし、残りの一つからは網膜を剥離してその重量を測定後、 $-84^{\circ}\text{C}$ で凍結保存した。FG処理の網膜以外への影響を調べるために、LD条件最終日の8:00、12:00、16:00に断首したウズラからは肝臓と精巣を取り出して重量を測定した。

ノマルスキー微分干渉顕微鏡（オリンパス光学、BH2・NIC）で角膜を観察し、1つの角膜当たり5視野で細胞分裂中期及び後期の細胞数を数え、1000細胞当たりの分裂数に換算した（1視野は約2000細胞数に相当）。パラフィン切片にしたeye cupはヘマトキシリン・エオシン染色とアピチン：ピオチン免疫組織化学法<sup>4)</sup>によるVIP（vasoactive intestinal polypeptide）の染色を行い、いずれもノマルスキー微分干渉顕微鏡を用いて網膜の破壊の程度及びVIPの染色性を観察した。

1次抗体と2次抗体を用いるRadioimmunoassay法<sup>4)</sup>により凍結保存した網膜及び血漿のメラトニン量を決定した。ここで、1次抗体と2次抗体は群馬大学内分泌研究所より入手し、同所作成の定量プログラムを使用した。

体重、臓器重量、眼重量、そして角膜上皮細胞の分裂数についてはt検定、ANOVA、及びFisher PLSDによっていずれも危険率5%で検定し、統計的に解析した。

### 3. 結 果

#### 3.1 FG処理の身体への影響

FGを投与後、2日程経過するとウズラは盲目的行動を示しはじめたが、成長とともにそれははだいに目立たなくなった。

ウズラのeye cupをヘマトキシリン・エオシン染色して観察したところ網膜の視細胞及び色

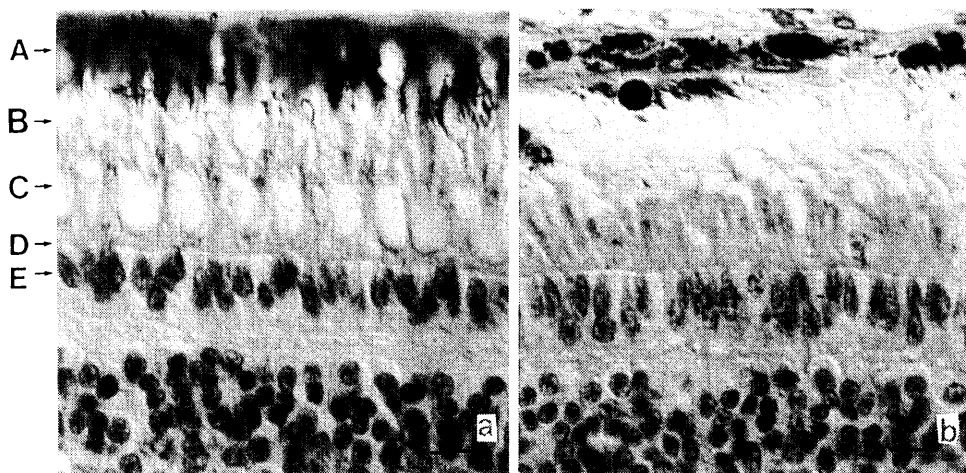


Fig. 1. Microphotographs of the retinas stained with hematoxylin-eosin in saline injected quail (a) and FG-treated quail (b). A: Pigment epithelium B: Outer segments of photoreceptor cells C: Inner segments of photoreceptor cells D: Outer limiting membrane E: Nucleus Scale bar =  $10\mu\text{m}$

素層の大部分が破壊されたものが2割あり (Fig. 1)、7割の網膜に部分的な破壊が認められ、残りの1割はほとんど無傷であった。Fig. 2 に示すように、眼瞼縫合した左眼 (縫合眼) の重量は眼瞼縫合しなかった右眼 (対照眼) のそれより3.63%、有意に増大した (Paired t-test,  $p < 0.001$ )。

Table 1 に示すように、4週令のウズラの体重は、FGを投与したグループ (FG群) の方がsalineを投与したグループ (saline群)<sup>12)</sup> のそれよりわずかに少なかった (Unpaired t-test,  $p < 0.05$ ) が、肝臓、精巣の重量ではこれら二つのグループの間に有意な差がなかった (Unpaired t-test,  $p > 0.05$ )。

### 3. 2 抗VIP 抗体による染色性

免疫組織化学法により網膜のVIP 染色をした結果、視細胞の桿体 (rod) 及び錐体 (cone) の一部の外節に抗VIP 抗体による染色性が認められた (Fig. 3 (a))。また、桿体の一部のバ

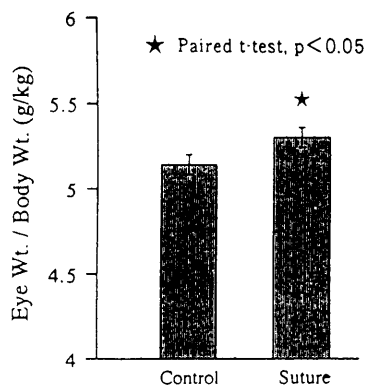


Fig. 2. Relative eye weight. Control: non-sutured eye Suture: sutured eye Error bar =  $\pm$ SEM

Table 1. Weights of the body, liver and testes in saline injected quails (Saline) and FG-treated quails (FG)

	Saline <sup>12)</sup> Mean $\pm$ SE (n)	FG Mean $\pm$ SE (n)
Body Wt.(g) *	67.75 $\pm$ 0.88 (83)	64.28 $\pm$ 1.45 (50)
Liver Wt. (g)	1.97 $\pm$ 0.13 (18)	2.08 $\pm$ 0.09 (15)
Testes Wt. (mg)	11.6 $\pm$ 0.9 (16)	13.5 $\pm$ 1.3 (13)

\* Unpaired t-test,  $p < 0.05$

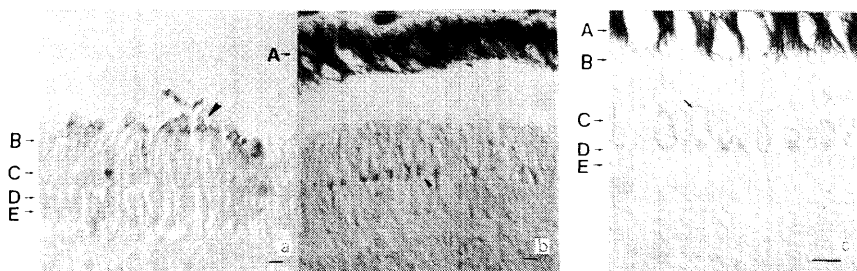


Fig. 3. Microphotographs of the retinas which were stained immunohistochemically using anti-VIP antibody.

- ◀: Outer segment of a photoreceptor cell
- ◄: Golgi region of a photoreceptor cell
- ←: Paraboloid

A: Pigment epithelium B: Outer segments of photoreceptor cells C: Inner segments of photoreceptor cells D: Outer limiting membrane E: Nucleus Scale bar = 10  $\mu$ m

ラボロイドあるいはゴルジ体と思われる部分にも同様の染色性が認められた (Figs.3(b) and (c))。

視細胞の抗VIP 抗体に対する染色性は、LD条件のとき、対照眼では12:00(明期)に認められ、20:00、0:00、4:00(暗期)に認められなかった。反対に、縫合眼では12:00(明期)に認められず、20:00、0:00、4:00(暗期)に認められた。これに対して、DD条件のとき、対照眼では14:00(LDの明期に相当する時刻(主観的昼))、22:00(LDの暗期に相当する時刻(主観的夜))に認められず、2:00(主観的夜)に認められた。縫合眼では10:00、14:00(主観的昼)、2:00(主観的夜)では認められなかった。従って、LD、DD、いずれの条件でも対照眼と縫合眼の抗VIP 抗体に対する染色性は同程度であった。

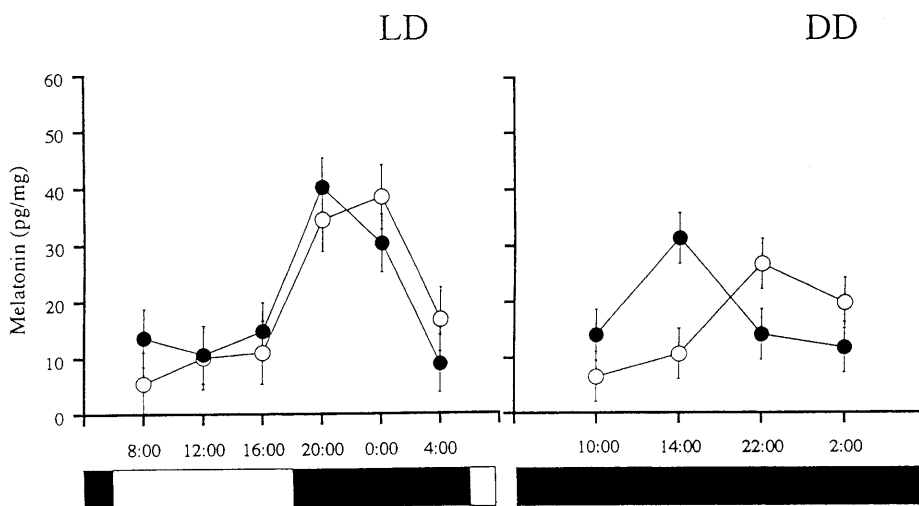


Fig. 4. Retinal melatonin rhythms under LD and DD. ○:non-sutured eye ●:sutured eye Error bar=±SEM

Table 2. Statistical analyses of retinal melatonin levels by analysis of variance (ANOVA) and Fisher PLSD

LD		DD				
	Control	Suture	Control	Suture		
	ANOVA	p<0.03	p<0.02	ANOVA	p>0.2	p>0.2
<Fisher PLSD>		<Fisher PLSD>				
Time	8, 12, 16, 20, 0, 4, 8	10, 14, 22, 2				
Control	8, 12, 16, 20, 0, 4, 8	10, 14, 22, 2				
Suture	8, 12, 16, 20, 0, 4, 8	10, 14, 22, 2		10, 14, 22, 2		

◆ indicates significant difference.

### 3.3 網膜及び血中のメラトニンリズム

Fig. 4ならびに Table 2 は、LD条件での対照眼と縫合眼の網膜メラトニン量のリズムが類似していることを示している。対照眼では明期中の値は低く、その後上昇して、0:00付近（暗期）でピークに達し、つづいて下降するというリズムを示した（ANOVA,  $p < 0.03$ ）。縫合眼でも明期中は低い値となり、20:00（暗期）でピークに達し、その後下降して4:00（暗期）にまた低い値を示すという対照眼と同様のリズムが認められた（ANOVA,  $p < 0.02$ ）。両眼ともにピークを示した時刻（暗期）と明期の値の間に有意差があったが（Fisher PLSD,  $p < 0.05$ ）、どの時刻においても対照眼と縫合眼の値の間に有意差はなかった（Paired t-test,  $p > 0.05$ ）。これに対して、DD条件での対照眼と縫合眼の網膜メラトニン量のリズムはいずれも不明瞭であり（ANOVA,  $p > 0.2$ ）、どの時刻の値の間にも有意差がなく、またどの時刻においても対

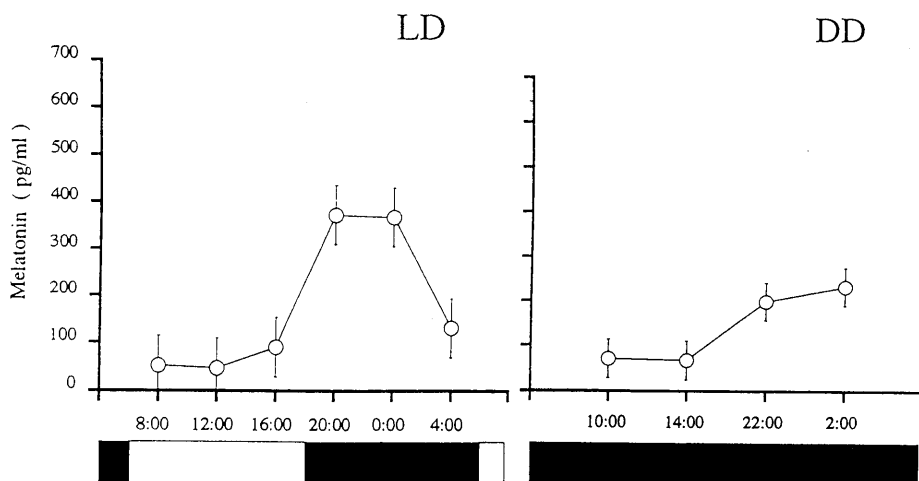


Fig. 5. Plasma melatonin rhythms under LD and DD.

○:non-sutured eye ●:sutured eye Error bar =  $\pm$ SEM

Table 3. Statistical analyses of plasma melatonin levels by analysis of variance (ANOVA) and Fisher PLSD

LD (ANOVA,  $p < 0.0001$ )

DD (ANOVA,  $p < 0.0002$ )

< Fisher PLSD >

Time	8	12	16	20	0	4	8
8				◆	◆	◆	
12				◆	◆	◆	
16				◆	◆		
20						◆	
0						◆	
4							
8							

< Fisher PLSD >

Time	10	14	22	2
10			◆	◆
14			◆	◆
22				
2				

◆ indicates significant difference.

照眼と縫合眼の値の間に有意差はなかった (Paired t-test,  $p > 0.05$ )。

Fig. 5 と Table 3 から分かるように、血中メラトニン量はLD、DDいずれの条件においても類似のリズムを示した。LD条件における血中メラトニン量は明期中常に低い値を示し、その後上昇して22:00 付近 (暗期) でピークに達し、その後、次第に下降するというリズムが認められ (ANOVA,  $p < 0.0001$ )、ピークを示した暗期の値と明期の値のすべての組み合わせにおいて有意差があった (Fisher PLSD,  $p < 0.05$ )。DD条件において血中メラトニン量は主観的昼の値は低く、その後上昇して主観的夜にやや高い値になるというリズムを示し (ANOVA,  $p < 0.0002$ )、主観的昼の値と主観的夜の値との間で明らかに有意差があった (Fisher PLSD,  $p < 0.05$ )。

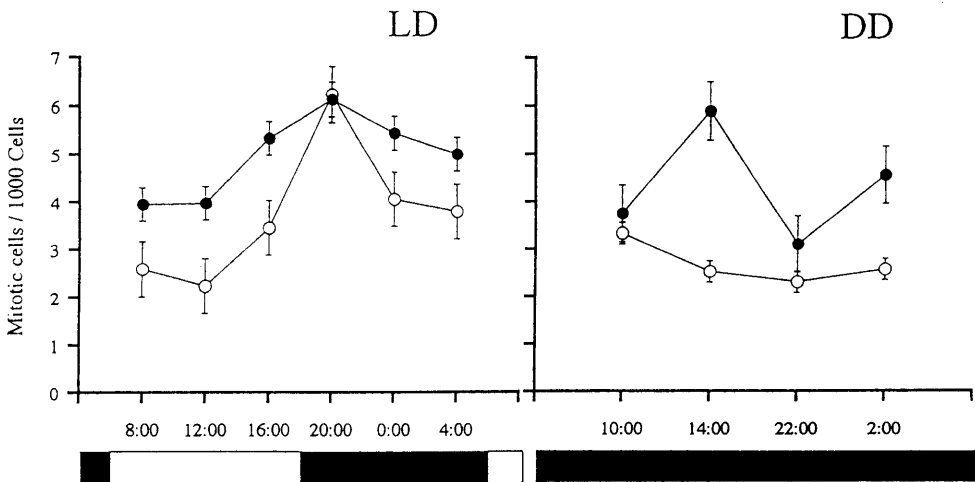


Fig. 6. Mitotic rhythms in the corneal epithelium under LD and DD. ○:non-sutured eye ●:sutured eye Error bar=±SEM

Table 4. Statistical analyses of corneal mitotic rate by analysis of variance (ANOVA) and Fisher PLSD

LD		Control	Suture				
		ANOVA	$p < 0.0001$				
			$p > 0.3$				
< Fisher PLSD >							
Time	8	12	16	20	0	4	8
8							
12							
16							
20	◆	◆	◆				
0	◆	◆		◆			
4		◆					
8							
	Control			Suture			

DD		Control	Suture	
		ANOVA	$p > 0.4$	
			$p > 0.05$	
< Fisher PLSD >				
Time	10	14	22	2
10		◆		
14			◆	
22				
2				
	Control		Suture	

◆ indicates significant difference.

網膜メラトニンリズムと血中メラトニンリズムを比較すると、LD条件において両者は類似していると言えるが、DD条件においては網膜メラトニン量のリズムが不明瞭になるのに対して、血中メラトニン量には明らかなリズムが認められた。

### 3.4 角膜上皮細胞の分裂リズム

Fig. 6とTable 4に示すように、LD条件における角膜上皮細胞の分裂リズムは、対照眼と縫合眼とで異なった。対照眼の角膜上皮細胞の分裂数は、明期中は低い値を示して20:00(暗期)にピークに達した後、下降するというリズムであり(ANOVA,  $p < 0.0001$ )、ピークを示した20:00(暗期)の値と明期の値に有意差があった(Fisher PLSD,  $p < 0.05$ )。これに対して、縫合眼ではどの時刻の値の組み合わせにおいても有意差がなく、角膜上皮細胞の分裂リズムは消失していた(Fisher PLSD,  $p > 0.05$ )。また、12:00、16:00(明期)では縫合眼の値が対照眼の値より有意に高くなった(Paired t-test,  $p < 0.05$ )。DD条件では対照眼と縫合眼のどちらにも角膜上皮細胞の分裂リズムが認められず、両眼ともにすべての時刻での値の組み合わせにおいて有意差がなかった(Fisher PLSD,  $p > 0.05$ )。しかし、14:00(主観的昼)、2:00(主観的夜)では縫合眼の値が対照眼の値よりこれまた有意に高くなった(Paired t-test,  $p < 0.05$ )。LD条件では対照眼の角膜上皮細胞分裂リズムは網膜メラトニンリズムと類似していたが、一方、縫合眼の角膜上皮細胞分裂リズムは網膜メラトニンリズムとは異なっていた。

## 4. 考 察

### 4.1 FG処理の身体への影響

FGを投与したウズラに、眼瞼縫合による明らかな眼球肥大が認められた(Fig. 2)。この結果はFGが眼瞼縫合による眼球肥大を抑制するというOishi et al.<sup>9)</sup>のニワトリでの結果に反するものである。しかし、FG処理した網膜の組織標本をヘマトキシリン・エオシン染色すると視細胞及び色素層は部分的にしか破壊されていないことが確認されたので、これはFG処理の効果が不十分であったことに起因する、と判断される。FGを投与して1週間内に101羽中48羽が死んだことに加え、FGを投与していないウズラ<sup>10)</sup>と比べて肝臓と精巣の重量に差が無いにも関わらず体重がやや少ないことから(Table 1)、少なくともFGが肝臓や精巣の成長に対して負の影響を及ぼすことはないが、身体的には何らかの害を与える可能性を否定できない。

### 4.2 抗VIP抗体による染色性

網膜の抗VIP抗体による染色によって、視細胞の桿体(rod)と錐体(cone)の一部の外節および桿体一部のパラロイドあるいはゴルジ体とみなす部分に染色性が認められた(Figs. 3(a), (b) and (c))。LD条件での抗VIP抗体に対する染色性は対照眼、縫合眼ともに明期で低く暗期で高い傾向にあった。一方、DD条件の対照眼では主観的昼に低く主観的夜にわずかに高い傾向が認められたのに対し、縫合眼では同条件で常に低い。また、DD条件では抗VIP抗体に対する反応性は両眼ともに低くなる傾向にあると推測されるが、LD条件、DD条件における実験数が少ないので断定することは難しく、明暗条件と抗VIP抗体に対する染色性との関係を解明するためにはさらに詳細な検討を必要とする。



抗VIP抗体に対する染色性に対照眼と縫合眼の間で差異が認められなかった今回の結果は、サル形態覚遮断眼において網膜内VIP量が增加するという事実<sup>10)</sup>とは一致しなかったが、眼球肥大発生の機序が種によって異なることを考慮すれば、眼瞼縫合によりウズラの網膜内VIP量は必ずしも増加するとは限らない。加えて、オプシンは視物質のタンパク質部分であるにも拘わらず、Silver et al. はハトの脳内の抗オプシン抗体で染まった細胞が抗VIP抗体にも染色性を示したと報告している<sup>13)</sup>。従って、ウズラにおいてもまた視物質を含む網膜の視細胞が抗VIP抗体によって染色されたという事実は、抗VIP抗体によって染色される物質の視細胞中での働きについての興味深いテーマを提供することになる。

#### 4.3 メラトニンリズム

ウズラの網膜メラトニン量は、LD、DDの二つの条件でともに明瞭なリズムを示すことが知られている。本研究におけるFG処理した対照眼と縫合眼の網膜メラトニン量はいずれもLD条件では明期に低く、暗期に高くなりピークに達するリズムを示したが、DD条件では明瞭なリズムが現れなかった (Fig. 4)。これはLD、DD、いずれの条件でもFG処理によりウズラの網膜メラトニンリズムが認められなくなるというSasaki et al. の結果<sup>4)</sup>と異なっている。彼らはウズラにおいて視細胞が網膜メラトニンを生成あるいは分泌しているとすれば、FGによって視細胞が破壊されるために網膜メラトニン量が減少してリズムも消失すると考察している。網膜メラトニンがどこで生成され、どのように分泌されているのかは未だ明らかでないが、Cahill et al. はアフリカツメガエルの組織培養の研究から視細胞がメラトニンを分泌している可能性を示唆している<sup>14,15)</sup>。LD条件で網膜メラトニンリズムが認められたのは不完全なFG処理のために破壊されなかった視細胞によるメラトニンの生成あるいは分泌に起因し、一方、DD条件でリズムが不明瞭になったのは、固体差が大きく影響した結果と推測される。

血中メラトニン量は、LD、DDどちらの条件においても明期に低く、暗期に高くなってピークに達するというリズムを示した (Fig. 5)。DD条件において網膜メラトニンリズムは不明瞭であったが、一方、血中メラトニン量には明瞭なリズムが認められた。Underwood et al. は血中メラトニンリズムは主に松果体と眼からのメラトニン分泌によって起こり、眼よりも松果体からのメラトニン分泌により強く依存していると報告している<sup>2)</sup>。従って、DD条件で血中メラトニンに明瞭なリズムが認められたのは、破壊されなかった網膜に加えて松果体からメラトニンが分泌された結果である。

#### 4.4 角膜上皮細胞の分裂リズム

対照眼の角膜上皮細胞の分裂数もまたLD条件では明期に低く、暗期でピークに達するというリズムを示し、DD条件ではリズムが消失していた。これに対して、縫合眼においてはLD、DDいずれの条件でもリズムは認められず、対照眼の値より常に高い値を示した (Fig. 6)。縫合眼の網膜メラトニン量が明期に低く、暗期に高くなってピークに達するというリズムを示すのに対し、角膜上皮細胞の分裂数はリズムを示さない。それ故、角膜上皮細胞の分裂に網膜メラトニンは影響を及ぼさないことが示唆される。FG処理をしていないウズラの対照眼の角膜上皮細胞の分裂数は、LD、DDいずれの条件でも明期に低く、暗期に高いというリズムを示す<sup>12)</sup>のに対し、FG処理したウズラの対照眼はLD条件では同様のリズムを示すものの、DD条件ではリズムが消失していた。FG処理による網膜の視細胞及び色素層の破壊が十分でなかつ

たにもかかわらず角膜上皮細胞の分裂リズムに違いを生じたことから、FG処理が網膜の視細胞とは関わり無く、角膜上皮細胞の分裂に影響を及ぼしていると考えられる。

さらに、Burga et al. は rat の網膜の成長に伴い成長因子の1つである Acidic Fibroblast Growth Factor (aFGF) が増加することを報告している<sup>16)</sup>。そこで、眼瞼縫合による形態視阻害が aFGF 等の成長因子、続いて角膜上皮細胞の分裂数や眼重量の増加を引き起こす可能性があり、これらについては今後、一層の解明が待たれる。

## 5. 総 括

鳥類網膜の視細胞及び色素層を特異的に破壊するとされているFG処理を施したウズラにおいて、網膜内VIP 量、眼内の角膜上皮細胞分裂リズムと網膜メラトニンリズム等に及ぼす眼瞼縫合の影響について検討し、以下の結果を得た。

- (1) FG処理したウズラの左眼瞼を縫合した結果、縫合眼に眼球肥大が起こった。これは網膜の視細胞及び色素層の破壊が不十分であったためと考えられる。
- (2) 対照眼と縫合眼の間に抗VIP 抗体による染色性の違いが観察されず、ウズラにおいては眼瞼縫合によって網膜内VIP 量は増加しないと判断された。
- (3) 眼瞼縫合により角膜上皮細胞の分裂リズムは消失し、縫合眼の分裂数は対照眼の分裂数より常に多かった。網膜メラトニンリズムは対照眼と縫合眼とで類似していたことから、網膜メラトニンは眼球肥大及び角膜上皮細胞の分裂に影響を与えていない。
- (4) FG処理はDDでの対照眼における角膜上皮細胞の分裂リズムを消失させるが、その機構の解明については今後の検討に待たねばならない。

## 謝 辞

本研究は、著者の一人 (T.K.) が内地研究員として1994年5月-9月に奈良女子大学で行ったものであり、機会を与えていただいた中村 明教授をはじめ関係各位に謝意を表します。また、本研究のために抗体を提供された群馬大学内分泌研究所、若林克美教授に厚くお礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Oishi, T. and Matsumoto, M. (1985) "Circadian mitotic rhythm in the corneal epithelium of Japanese quail: Intraocular initiation of the rhythm." In "Circadian Clocks and Zeitgebers," T. Hiroshige and K. Honma (eds.), pp45-54, Hokkaido University Press, Sapporo.
- 2) Underwood, H., Binkley, S., Siopes, T. and Mosher, K. (1984) "Melatonin rhythms in the eyes, pineal bodies, and blood of Japanese quails (*Coturnix coturnix japonica*)," Gen. Comp. Endocrinol., 56:70-81.
- 3) Underwood, H., and Siopes, T. (1985) "Melatonin rhythm in quail: Regulation by photoperiod and circadian pacemakers," J. Pineal Res., 2:133-143.

- 4) Sasaki, M., Masuda, A. and Oishi, T. (1995) "Circadian rhythms of corneal mitotic rate, retinal melatonin and immunoreactive visual pigments, and the effects of melatonin on the rhythms in the Japanese quail," *J. Comp. Physiol. A*, **176**:1-7
- 5) 大石 正 (1993) "近視の動物モデル" *医学の歩み* **164**:591-593.
- 6) Raviola, E. and Wiesel, T. N. (1985) "An animal model of myopia," *New England J. Medicine*, **312**:1609-1615.
- 7) Lauber, J. K. and Oishi, T. (1987) "Lid suture myopia in chicks," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **28**:1851-1858.
- 8) Troilo, D., Gottlieb, M. D. and Wallman, J. (1987) "Visual deprivation causes myopia in chicks with optic nerve section," *Curr. Eye Res.*, **6**:993
- 9) Oishi, T. and Lauber, L. K. (1988) "Chicks blinded with formoguanamine do not develop lid suture myopia," *Current Eye Res.*, **7**:69-73.
- 10) 本田 茂 (1993) "眼軸長制御機構に関する研究の現状" *医学の歩み*, **164**:594-596.
- 11) Obara, Y., Matsuzawa, T., Kuba, N. and Fujita, K. (1985) "Retinal damage in hatched chicks induced by formoguanamine. Decrease in ornithine aminotransferase activity and vitamin B<sub>6</sub> content," *Exp. Eye Res.*, **41**:519-526.
- 12) 金子 智子, 毛利 弥生, 大石 正, 未発表.
- 13) Silver, R., Witkovsky, P., Horvath, P., Alones, V., Barnstable, C. J. and Lehman, M. N. (1988) "Coexpression of opsin and VIP like immunoreactivity in CSF contacting neurons of the avian brain," *Cell Tissue Res.*, **253**:189-198.
- 14) Cahill, G. M., Grace, M. S. and Besharse, J. C. (1991) "Rhythmic regulation of retinal melatonin : Metabolic pathways, neurochemical mechanisms, and the ocular circadian clock," *Cell. Mol. Neurobiol.*, **11**:529-560.
- 15) Cahill, G. M. and Besharse, J. C. (1993) "Circadian clock function localized in *Xenopus* retinal photoreceptors," *Neuron*, **10**:573-577.
- 16) Burga, K., Oliver, L., Jacquemin, E., Laurent, M., Coutoris, Y. and Hicks, D. (1993) "Acidic fibroblast growth factor is expressed abundantly by photoreceptors within the developing and mature rat retina," *European J. Neurosci.*, **5**:1586-1595.

