

ヒト水晶体カプセルの免疫組織化学的検索

—コラーゲンの免疫組織化学的分析—

河原崎由佳子

東邦大学医学部第一眼科学教室

要 約

白内障やその他の疾患で水晶体摘出手術を受けた種々の年齢のヒト 31 例の水晶体カプセルを標本とし、酵素抗体法間接法により I, III, IV, V 型コラーゲンの存在の有無を検討し、顕微分光測光法によりこれら型別コラーゲンの定量を試みた。また、カプセルを内層と外層に分け、各々の総コラーゲン量の測定を van Gieson 染色標本を用いた顕微分光測光法によって行った。その結果、ヒト水晶体カプセルには基底膜コラーゲン (IV 型) 以外に線維性コラーゲン (I, III, V 型) が存在すること、内層の総コラーゲン量は外層の総コラーゲン量よりも有意に多いと

いう結果を得た。また、60 歳以上は 60 歳未満に比し総コラーゲン量は少ない傾向、および水晶体混濁が高度なほど総コラーゲン量は減少する傾向を得た。60 歳以上では、IV 型に対し V 型が増加する傾向を得た。このような結果は、ヒト水晶体カプセルのコラーゲンの量と質は加齢および水晶体混濁の進行とともに変化していることを示唆する。(日眼会誌 100 : 284—291, 1996)

キーワード：ヒト水晶体カプセル, I, III, IV, V 型コラーゲン, 酵素抗体法, 顕微分光測光法

Histochemical Study of Human Lens Capsule

—Immunohistochemical Analysis of Collagen—

Yukako Kawarazaki

First Department of Ophthalmology, Toho University School of Medicine

Abstract

We studied the presence of different types of collagen (I, III, IV, V) in 31 human lens capsule specimens by use of enzyme labeled antibody (indirect method) and tried to quantify them by microspectrophotometry. We also quantified the total collagen content of lining layer and crust layer by microspectrophotometry in specimens stained by the van Gieson method. The presence of types I, III, IV and V collagen was demonstrated in the lens capsule and total collagen content in the lining layer was significantly richer than in the crust layer. Total collagen content tended to decrease

with age over 60 and with the advance of lens opacity. Type V collagen increased more than type IV collagen after 60 years of age. These results suggest that the collagen in the lens capsule varies quantitatively and qualitatively with age and lens opacity. (J Jpn Ophthalmol Soc 100 : 284—291, 1996)

Key words: Human lens capsule, Type I, III, IV and V collagen, Enzyme labeled antibody technique (indirect method), Microspectrophotometry

I 緒 言

基底膜は物質の濾過、組織の支持、発育などに重要な役割を担っている。このうち、水晶体カプセルは水晶体の最外層で組織全体を被覆している特殊な組織であり、これまでの研究ではコラーゲンはIV型であるといわれてい

る^{1)~4)}。また、生体の他の組織の基底膜に比し著しく厚く⁵⁾、物質の輸送に関しては重要な役割を担っていると考えられる。しかしながら、ヒト水晶体カプセルの組織構築と物質輸送との関連については不明な点が多く、これに関する研究は Kefalides⁶⁾のヒツジ水晶体前極部カプセルにおける研究、岩田⁷⁾のマウスにおける遺伝性白内障

別刷請求先：143 東京都大田区大森西6-11-1 東邦大学医学部第一眼科学教室 河原崎由佳子
(平成7年9月19日受付,平成7年11月24日改訂受理)

Reprint requests to: Yukako Kawarazaki, M.D. First Department of Ophthalmology, Toho University School of Medicine, 6-11-1 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo 143, Japan

(Received September 19, 1995 and accepted in revised form November 24, 1995)

表1 摘出カプセルの年齢分布

年齢\	水晶体混濁 (一) (例)	アトピー性白内障 (例)	壮年性, 老年性白内障 (例)
6か月	1		
9歳		1	
10代			
20代		1	2
30代	1		
40代			3
50代			2
60代			7
70代			6
80代			7

障水晶体のカプセルおよび正常カプセルの成分分析などがあるが、これまでの研究は少ない。血管系のない水晶体においては、膜を介しての房水からの栄養供給は重要な意味を持ち、受動輸送を行うカプセルの膜透過現象はもう一つの透過形式である能動輸送を行う上皮細胞層にも大きく影響し、上皮細胞増殖に伴う栄養供給にも関与する⁷⁾。水晶体カプセルの組織構築変化と水晶体混濁の発生との関連およびメカニズムについては未だ明確にされておらず、まず、その解明の端緒として、水晶体カプセルの組織構築成分の変化を検索することは有意義と思われる。この研究では、これまでカプセルの主成分といわれてきているコラーゲンについて、酵素抗体法を用い免疫組織化学的な型分析を行い、これに顕微分光測光法 microspectrophotometry (MSP) 法⁸⁾を組み合わせて定量を試みた。

II 対 象

対象は、1994年6月から1995年3月までの期間中に東邦大学医学部附属大森病院眼科で、白内障やその他の疾患で水晶体摘出手術を受けた6か月から、80代の男性12例、女性19例、計31例のカプセルである(表1)。

III 方 法

白内障手術や水晶体摘出時に continuous curvilinear capsulotomy または can opener によって得られた直径約6mmの前囊を標本とし、酵素抗体法間接法により I, III, IV, V型コラーゲンの存在を免疫組織化学的に、また、van Gieson 染色法によりカプセル内層と外層の総コラーゲンを検討し、さらに、MSP法によりそれぞれこれらコラーゲンの定量を行った。

1. 標本の作成(固定, 包埋, 薄切)

10%ホルマリン溶液に室温で1週間固定、1昼夜水洗後、50, 70, 90, 100%のアルコールにそれぞれ半日ずつ入れた後、100%アルコールに1昼夜浸漬して脱水を完了

した。次いで、組織塊を100%キシロールに最初は半日、次いで、1昼夜浸漬した後、60°Cの孵卵器の中でパラフィン(融点58~60°C)中に3回移し替えて各1時間ずつ入れてから高純度パラフィンで包埋、ブロックとした。ブロックをJB-4 A type, Automicrotomeを用い、4μmの厚さに薄切した。

2. 染 色

1) 酵素抗体法(間接法)

薄切片を1晩孵卵器に放置後、100%キシロール I, II, III, 100%アルコール I, II, IIIで脱パラフィン後、100%アルコールに20分間浸漬し内因性ペルオキシダーゼ阻害を行った。10分間水洗後、蒸留水に5分間浸し、Phosphate Buffered Saline (PBS) (0.01 M リン酸緩衝液 pH 7.2) 洗浄を10分間行い、さらに、蒸留水で洗浄した後、1% Bovine Serum Albumin (BSA) (BOVUMINAR®, ナカライテスク株式会社)に30分間反応させ、蒸留水に5分間浸した後、一次抗体に室温で2時間反応させた。なお、一次抗体はマウスモノクローナル抗ヒトコラーゲン抗体 I, III, IV, V型(和歌山県立医科大学第一病理学教室大島章教授から供与…ヒト胎盤からペプシン消化によりコラーゲンを抽出し、Köhler and Milsteinの方法に準じて抗原をBALB/cマウスに免疫し、マウス脾細胞とミエロマ細胞を融合しハイブリドーマを作製し、限界希釈法によるクローニングを行った。抗体の特異性は、Competitive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), Immunoblot, ¹²⁵I-標識抗原の Immunoprecipitation から判定した⁹⁾を50倍希釈(50μl/2.5 ml PBS)したものを使用した。PBSで洗浄後、抗マウス IgG を50倍希釈(50μl/2.5 ml PBS)した二次抗体 (Peroxidase Conjugated Affinity Purified Goat Anti-Mouse IgG, Organon Teknika Corp. West Chester) に室温で45分間反応させた。再びPBSで洗浄後、DAB-H₂O₂ 発色反応液に25分間反応させ、10分間の水洗後、蒸留水に1~2分間浸し、100%アルコール I, II, III, 100%

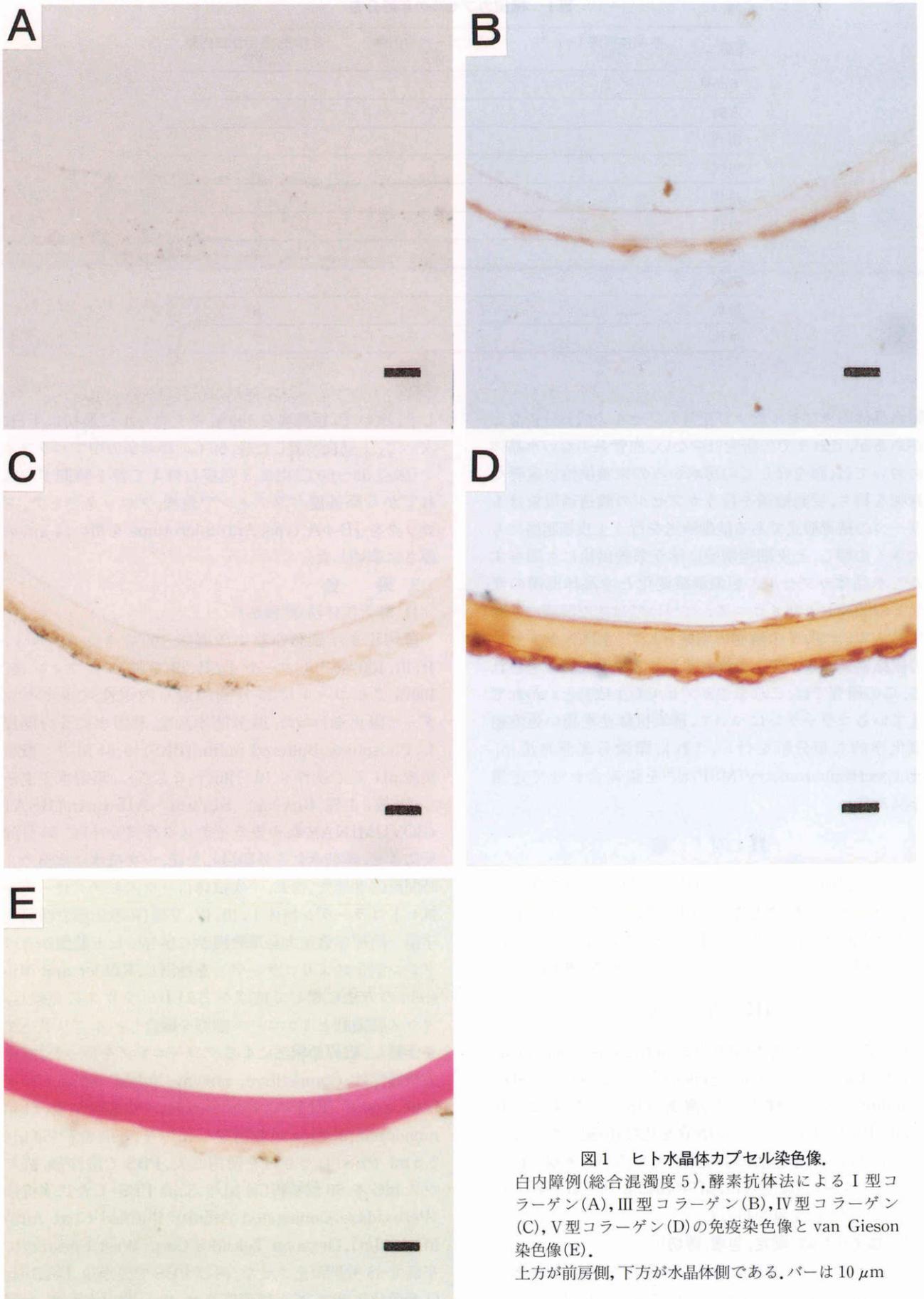


図1 ヒト水晶体カプセル染色像。

白内障例(総合混濁度5), 酵素抗体法によるI型コラーゲン(A), III型コラーゲン(B), IV型コラーゲン(C), V型コラーゲン(D)の免疫染色像と van Gieson 染色像(E).

上方が前房側, 下方が水晶体側である. バーは 10 μm

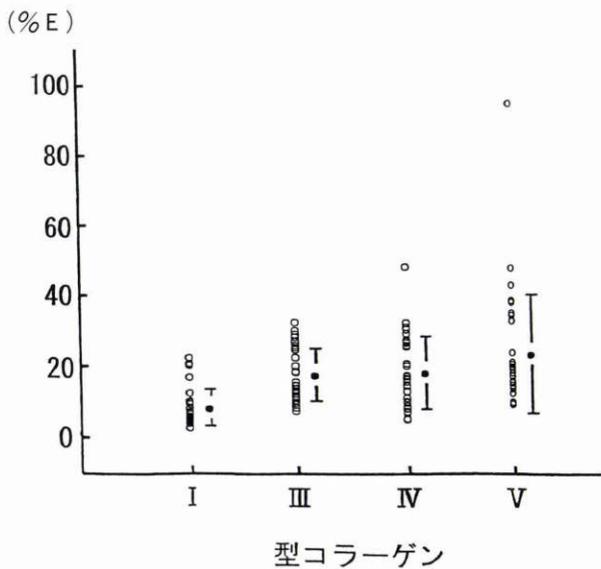


図2 I, III, IV, V型コラーゲン量

●は平均値±標準偏差, コラーゲン量は microspectrophotometry (MSP) 法で測定した. %E: Extinction

キシロール I, II, III で脱水後, ビオライトで封入した.

2) van Gieson 法

脱パラフィン, 水洗後, 蒸留水を経て, 染色液 I (ピクリン酸飽和液 40 ml, 蒸留水 60 ml, 2% 酸フクシン 7 ml の混合液 80 ml を取り, そこへ 2% 酢酸 0.4 ml を加えたもの) に 13 分間, 染色液 II (染色液 I 5 ml と蒸留水 120 ml の混合液) に 10 秒間反応させ, 封入した.

3. 測定

標本を以上述べたような方法で染色した後にカプセルの I, III, IV, V 型コラーゲン量を, また, カプセル内層, 外層の総コラーゲン量をそれぞれ顕微分光光度計(オリンパス MMSP-TU) を用い, MSP 法で測定した. MSP 法の計測条件は, 対物レンズ 40×, 集光レンズ 10×, 酵素抗体法波長 457 nm, van Gieson 法波長 559 nm, ピンホールターレット 2.09 mm とした. 各モノクローナル抗体による酵素抗体法染色標本, van Gieson 染色標本はそれぞれの特異吸光度波長下に 1 標本当たり, 右から左へ 20~30 カウントのスキャンを行い, 1 か所毎の吸光度量 (Extinction: E) をまず求め, 最後にそれを平均して 1 検体の測定値とした. なお, コラーゲン量の単位は E×100%:%E で表示した. また, カプセル内層とは水晶体側 1/2, 外層とは前房側 1/2 とした. これらの測定結果を用い, ① I, III, IV, V 型コラーゲン量, ② 内層, 外層の総コラーゲン量, ③ 年齢と内層, 外層の総コラーゲン量の関係, ④ 混濁度と内層, 外層の総コラーゲン量の関係, ⑤ 年齢と I, III, IV, V 型コラーゲンの関係, ⑥ 混濁度と I, III, IV, V 型コラーゲンの関係, について検討を加えた.

ただし, 混濁度については, 秦¹⁰⁾の文献により程度分類した. すなわち, 皮質混濁(C)を 0~3 度に, 核混濁(N)を 0~3 度に, 後囊下混濁(P)の有無で 0, 1 度に判別

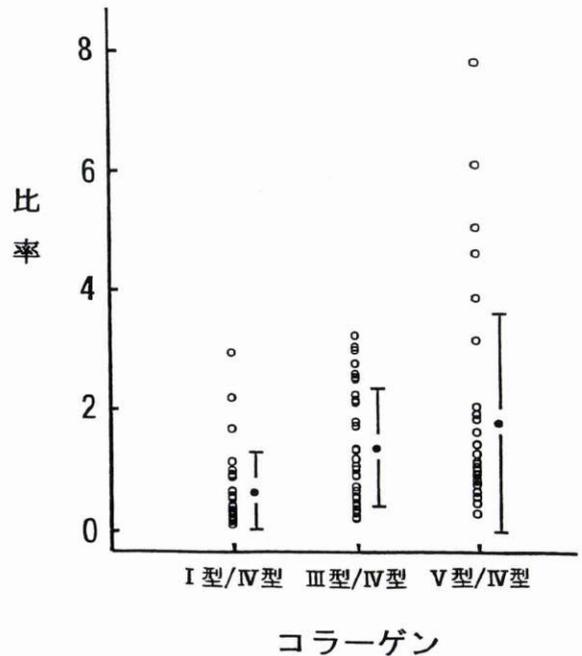


図3 I, III, V型コラーゲンのIV型コラーゲンへの割合.

●は平均値±標準偏差, コラーゲン量は MSP 法で測定した.

し, これらの総和をもって総合混濁度 0~7 度で判定するものである(例えば, C₁N₂P₁=4 度). また, 2 群間のコラーゲン量の平均値の有意差検定は student's t-test に従った.

IV 結果

1. I, III, IV, V 型コラーゲン量

モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学で, ヒト水晶体カプセルには基底膜コラーゲン(IV型)以外にも線維性コラーゲン(I, III, V型)が存在することがわかった(図1). 図2に示すように, これを MSP 法により定量すると, V型 24.01%E, IV型 18.70%E, III型 17.68%E, I型 8.66%E の順に多かった. また, IV型コラーゲンに対する I, III, V型コラーゲンの割合で算出したのが図3である. その結果は, V型/IV型 1.82, III型/IV型 1.39, I型/IV型 0.66 の順であった.

2. 内層, 外層の総コラーゲン量

カプセル内層と外層の総コラーゲン量を比較したが, 内層の総コラーゲン量は外層の総コラーゲン量よりも有意に多かった(図4).

3. 年齢と内層, 外層の総コラーゲン量の関係

年代別にみた場合, 内層, 外層とも 60 歳を境に総コラーゲン量は減少傾向があるように思われた(図5). このため, 60 歳未満と 60 歳以上に分けて比較したところ, 60 歳未満の内層, 外層ではそれぞれ 92.81%E, 71.16%E, 60 歳以上の内層, 外層では 82.33%E, 58.43%E と内層間, 外層間で有意差は認められなかったものの, 60 歳

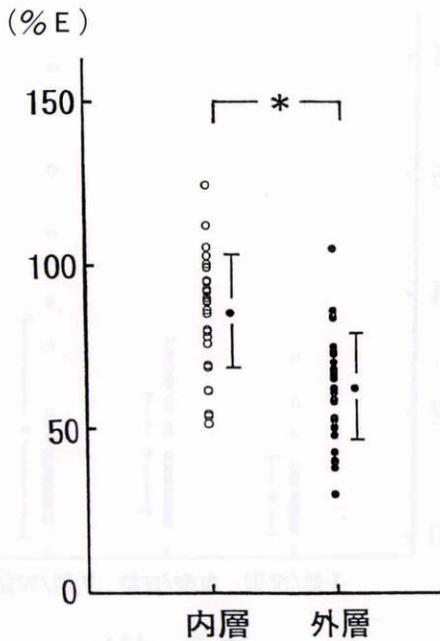


図4 内層,外層の総コラーゲン量.

●は平均値±標準偏差,コラーゲン量は van Gieson 染色下標本を MSP 法で測定した.
○:内層,●:外層.*:p<0.001

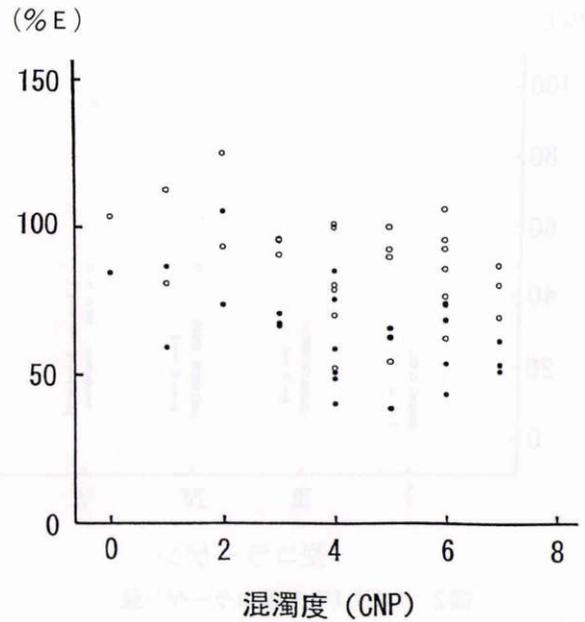


図6 混濁度と内層,外層の総コラーゲン量の関係.

コラーゲン量は van Gieson 染色下標本を MSP 法で測定した.
○:内層,●:外層

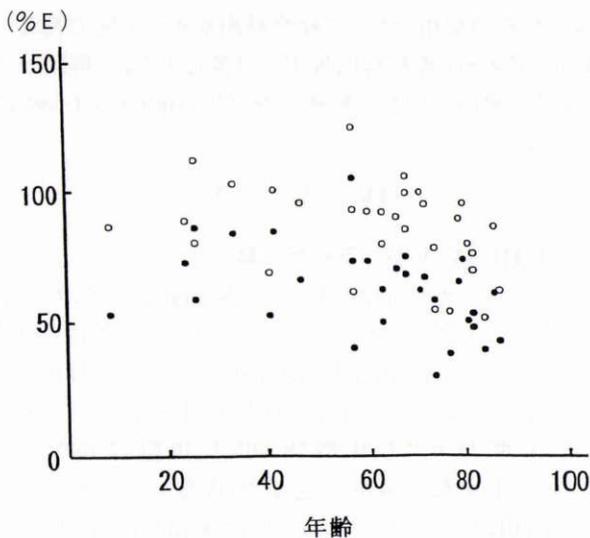


図5 年齢と内層,外層の総コラーゲン量の関係.

コラーゲン量は van Gieson 染色下標本を MSP 法で測定した.
○:内層,●:外層

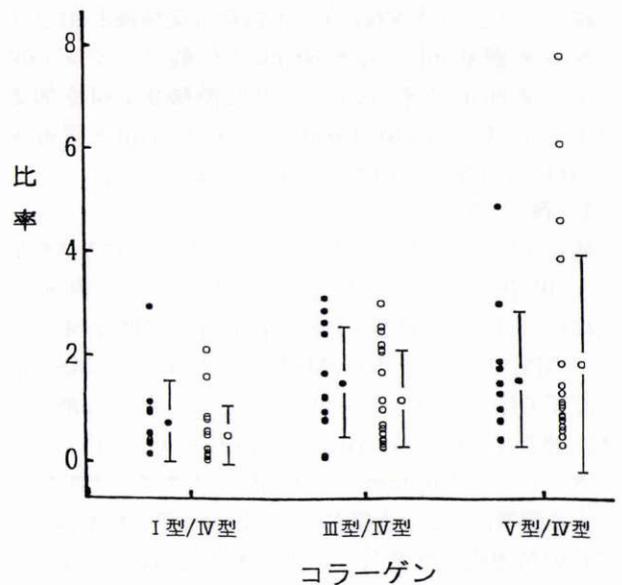


図7 年齢と I, III, IV, V 型コラーゲンの関係.

●は平均値±標準偏差,コラーゲン量は MSP 法で測定した.
●:60歳未満,○:60歳以上

以上で総コラーゲン量は減少する傾向を得た.

4. 混濁度と内層,外層の総コラーゲン量の関係

総合混濁度別にみた場合,内層,外層とも混濁度4を境に総コラーゲン量は減少傾向があるように思われた(図6).このため,混濁度4以下と5以上に分けて比較したところ,4以下の内層,外層ではそれぞれ90.52%E,68.46%E,5以上の内層,外層では84.32%E,59.44%Eと内層間,外層間で有意差は認められなかったものの,混

濁度5以上で総コラーゲン量は減少する傾向を得た.

5. 年齢と I, III, IV, V 型コラーゲンの関係

IV型コラーゲンに対するI,III,V型コラーゲンの割合を60歳未満と60歳以上に分けて比較したのが図7で,60歳未満,60歳以上のV型/IV型はそれぞれ1.74,1.87,III型/IV型は1.65,1.23,I型/IV型は0.77,0.60であり,60歳以上でIV型に対するV型コラーゲンの割合が増加する傾向がみられ,III型,I型コラーゲンは減少する傾向

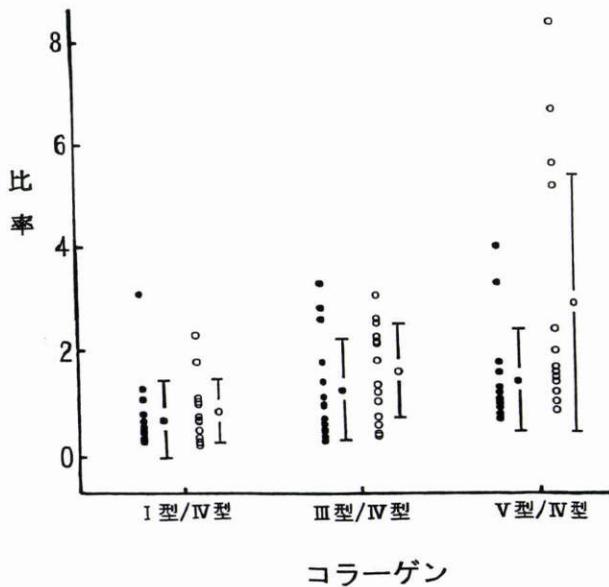


図8 混濁度とI, III, IV, V型コラーゲンの関係。
 ●は平均値±標準偏差, コラーゲン量はMSP法で測定した。
 ●: 混濁度4以下, ○: 混濁度5以上

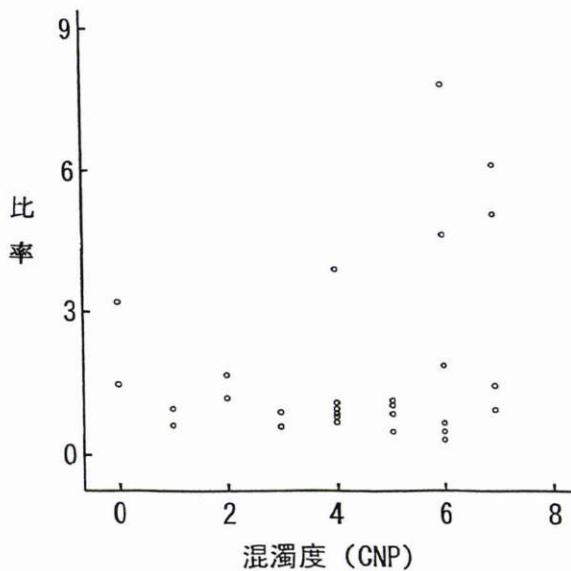


図9 混濁度とV型コラーゲンの比.

が, 有意差を認めなかった。

なお, 前囊下白内障, 糖尿病の有無と, 総コラーゲン量およびI, III, IV, V型コラーゲン量の比較をしたが, それぞれ2群間に有意差を認めなかった。

V 考 按

水晶体上皮細胞が産生し得るコラーゲンについては, *in vitro*で10か月培養したウシ水晶体上皮細胞でのI, III, IV型¹¹⁾が, ヒト眼内レンズ移植後の囊混濁部ではI, III, IV, V型¹²⁾が, ヒト水晶体上皮細胞の3か月培養ではI, IV, V, VI型が報告¹³⁾されている。しかしながら, 正常ヒト水晶体カプセルのこれまでの研究報告では, その成分はIV型コラーゲンとされており, これらの事実は *in vitro*での水晶体カプセルの産生コラーゲンは *in vivo*によるものと異なるものと考えられてきた。

最近の免疫組織化学検査法の目覚ましい発達に伴い, より特異性の高い検索が可能になり, 今回これらの手法を用いたコラーゲンの型分析により, ヒト水晶体カプセルに線維性コラーゲン(I, III, V型)が存在することが判明した。このことは第1の可能性として, 正常な水晶体上皮細胞が各種コラーゲンを産生している可能性が高く, 6か月の全く混濁のない幼若な水晶体カプセルの分析結果からも明らかである。第2の可能性として, 前囊下白内障のごとく線維芽細胞化した水晶体上皮細胞が各種コラーゲンを産生しているか, 第3の可能性として, 線維芽細胞が水晶体囊形成以前に迷入し, その結果できた可能性¹⁴⁾なども考えられる。しかし, 第3の推論は今回の症例で全例において線維性コラーゲンが存在したことを考え合わせると可能性は低い。今回の研究で使用した材料は, そのほとんどが白内障のある水晶体カプセルであるが, 囊直下の混濁部ではなく, カプセルそのものに線維性コラーゲンが存在したので, その機序として, 水晶体の加齢変化の一つとされているFilamentous inclusions¹⁵⁾, つまり線維芽細胞化した水晶体上皮細胞が水晶体囊内に侵入する細胞突起を形成し, そこからカプセル内にコラーゲンを放出していることも推察される。

元来, 新しく合成されたコラーゲンは上皮細胞の上に層をつくり, 先に合成されたコラーゲン層と混ざり合うことなく古い層は外に押し出されていき, かつ, 合成されたコラーゲンはほとんど代謝されないことが明らかとなっている¹⁶⁾。今回, 研究対象としたすべての症例で, カプセル内層の総コラーゲン量が外層の総コラーゲン量よりも有意に多かった。これは, 水晶体上皮細胞から後天的にコラーゲンが産生され, 内層の密度が高くなっているためと推察された。

今回の研究では基底膜コラーゲンであるIV型コラーゲン以外にI, III, V型コラーゲンが全例の前囊に存在し, MSP法による定量ではIII, IV, V型がI型より多い傾向を得た。線維性コラーゲンが存在した理由に関しては上

がみられたが, 2群間に有意差を認めなかった。

6. 混濁度とI, III, IV, V型コラーゲンの関係

IV型コラーゲンに対するI, III, V型コラーゲンの割合を混濁度が4以下と5以上に分けて比較したのが図8である。混濁度が4以下, 5以上のV型/IV型はそれぞれ1.31, 2.37, III型/IV型は1.22, 1.61, I型/IV型は0.60, 0.75であり, 混濁度が増えるとIV型コラーゲンに対する各線維性コラーゲンの割合は増加する傾向がみられたが, 2群間に有意差を認めなかった。図9はV型のIV型に対する割合と混濁度との関係を示している。さらに, 混濁の型別(核, 皮質, 後囊下皮質)にも注目し, 比較検討した

述した通りだが、従来カプセル構成成分であるとされているIV型と同程度にV, III型も多く存在する傾向にあったということは、これまでの様々な研究結果とは異なり、新しい知見であると考えられた。MSP法による定量で、このようなコラーゲン量に違いがみられた原因としては、I型は細線維であるIII, V型と違い、太い線維であるがゆえに染色されにくい可能性¹⁷⁾や、IV型コラーゲンは好中球エラスターゼ、線維芽細胞由来ゼラチナーゼ、ストロムライシンなどで分解されることが知られており¹⁸⁾¹⁹⁾、何らかの原因でこれら酵素が増加しコラーゲンが分解され、結果的にV, III型と同程度になった可能性などがあげられる。しかし、免疫組織化学的手法を用いたMSP法応用においては、定量性について検討の余地がある。すなわち、コラーゲン分子は架橋結合により線維束を形成しているが、抗体はその表面に反応するのみで線維束内には反応しないため、免疫組織化学的には特定のコラーゲン分子の分布を示しても、必ずしも全体を示しているとは限らないことである。また、これらの量の違いは、単に抗体の特異性を示しているという可能性も考えられる。

年代別にみた場合、60歳未満と60歳以上の比較では、60歳以上で総コラーゲン量は減少傾向を示した。また、総合混濁度別でも同様に有意差はなかったものの、混濁度が進行すると総コラーゲン量は減少傾向にあった。これらは相対的減少と考えられ、間質成分を含むその他の成分の増加との関連性が推察された。つまり、間質成分を含むその他の成分の増加は、加齢および水晶体混濁の進行に伴って生ずるのではないかと推測された。また、タイプ別コラーゲンの分布は60歳未満と60歳以上で比較した場合、60歳以上でIV型に対するV型コラーゲンの割合は増加する傾向がみられ、III型、I型コラーゲンは減少する傾向がみられた。V型コラーゲンに加齢における増加が、III型コラーゲンに全身的老化の一指標とされている¹⁰⁾動脈硬化における減少がいわれており⁸⁾、今回の結果と考え合わせると、老化を視点として考えた場合に関連性があり、非常に興味深い結果と思われた。

総合混濁度が4以下と5以上で比較した場合、混濁度が増えるとIV型に対する各種線維性コラーゲンの割合は増加する傾向がみられ、特に、V型でその割合が多くなる傾向があった。水晶体混濁の進行に伴って、IV型に対する各種線維性コラーゲンの増加がみられたことは水晶体カプセルの基本組織構築の変化を意味し、これが膜の透過性と物質輸送をコントロールする膜機能の変化を生じ、この膜機能の面から水晶体混濁を進行させる一因となっているのではないかと推察された。受動輸送を行う膜、すなわち水晶体カプセルの透過現象の変化は、もう一つの透過形式である能動輸送を行う上皮細胞層にも大きく影響する。この上皮細胞層は、水晶体の透明性と密接に関係するといわれているNaイオン、Kイオンの動態を担う

酵素Na-K ATPaseの主活性部位であるため²⁰⁾、上皮細胞層の変化は、水晶体混濁とより直接的な関係がある⁷⁾と思われる。膜機能の面から推論すると、水晶体カプセルの微細構造の変化は受動輸送の変化を起こし、それが水晶体上皮細胞の機能である能動輸送、延いては細胞自体の機能にも影響を及ぼし、水晶体の透明性維持に支障を来すものと推察される。水晶体上皮細胞の能動輸送やその他の機能の変化は、水晶体カプセルの新たな構築の変化と機能の変化にpositive feed backされ、一連の循環を形成すると考えられる。

前嚢下白内障のある症例とない症例の比較に関しては、上皮細胞の変性が前嚢下白内障では前極部ほど強く、逆に老人性白内障では赤道部ほど強い点²¹⁾を考えると、前嚢下白内障で総コラーゲン量および線維性コラーゲン量が多いであろうと推察されたが、今回の結果では総コラーゲン量およびタイプ別コラーゲン量に有意差を認めなかった。また、糖尿病では水晶体上皮細胞の増加が指摘されており²²⁾、さらに、糖尿病マウスにおいて高血糖が検出される前にコラーゲン合成の増加がみられるという結果から²³⁾、糖尿病のある症例とない症例についても比較検討してみたが、今回の結果では有意差を認めなかった。これらに関しては、さらに症例数を増やし検討する必要性があると思われた。

今回の結果では、水晶体混濁のほとんどない症例においても各種コラーゲンが存在しており、この事実は水晶体上皮細胞は正常な状態でも各種コラーゲンを産生し、かつ、その割合は加齢や水晶体混濁により変化を来す可能性を示唆するものである。

稿を終えるにあたり、ご指導とご校閲を賜りました東邦大学医学部第一眼科学教室河本道次教授、同臨床生理機能学研究室長谷川元治教授に深謝いたします。また、本研究にあたり直接ご教示いただきました同第一眼科学教室朽久保哲男助教授に深甚なる謝意を表します。また、貴重なご教示ご援助をいただきました同臨床生理機能学研究室斎藤光代氏、ならびに抗体を供与していただきました和歌山県立医科大学第一病理学教室大島章教授に心より感謝申し上げます。

本論文の要旨は第99回日本眼科学会総会で発表した。

文 献

- 1) **Kefalides NA, Denduchis B:** Structural components of epithelial and endothelial basement membranes. *Biochemistry* 8: 4613-4621, 1969.
- 2) **Kefalides NA:** Isolation of a collagen from basement membranes containing three identical α -chains. *Biochem Biophys Res Commun* 45: 226-234, 1971.
- 3) **Kefalides NA:** Structure and biosynthesis of basement membranes. Hall DA, et al (Eds): *International Review Connective Tissue Research* vol 6. Academic Press, New York, 63-104, 1973.
- 4) **Kefalides NA:** Basement membranes: Structural and biosynthetic considerations. *J Invest*

- Dermatol 65: 85—92, 1975.
- 5) **Haddad A, Bennet C**: Synthesis of lens capsule and plasma membrane glycoproteins by lens epithelial cells and fibers in the rat. *Am J Anat* 183: 212—225, 1988.
 - 6) **Kefalides NA**: Current status of chemistry and structure of basement membranes. In: Kefalides NA (Ed): *Biology and Chemistry of Basement Membranes*. Academic Press, New York, 215—228, 1978.
 - 7) **岩田修造**: コロイド次元からみた水晶体の透明機構と混濁機構. *日眼会誌* 77: 141—158, 1973.
 - 8) **長谷川元治, 斎藤光代, 福永良文, 安部信行, 竹内光吉, 荒井親雄, 他**: 顕微分光測光法による生体素材の組織化学的定量法に関する研究 I. *臨床病理* 32: 801—808, 1984.
 - 9) **大島 章, 井上正也, 塩田千代, 村垣泰光**: 動脈硬化巣におけるコラーゲンおよび関連酵素の分布. *動脈硬化* 19: 601—604, 1991.
 - 10) **秦 エミ**: 老化と水晶体混濁, 老化指標との関連からみた水晶体混濁の位置づけ. *東邦医学会雑誌* 41: 114—127, 1994.
 - 11) **Laurent M, Kern P, Courtois Y, Regnault F**: Synthesis of types I, III, and IV collagen by bovine lens epithelial cells in long-term culture. *Exp Cell Res* 134: 23—31, 1981.
 - 12) **重光利朗, 馬嶋慶直, 石黒圭司, 湯 欣**: ヒト眼内レンズ移植後の囊混濁および収縮についての組織学的検討. *臨眼* 46: 502—503, 1992.
 - 13) **西 佳代, 西 起史, 藤原 勉, 疋田光史, 白沢栄一**: ヒト白内障水晶体上皮細胞によるコラーゲン I, III, IV, VI の産生. *眼紀* 45: 506—509, 1994.
 - 14) **尾形徹也, 松井正明**: 人眼前極白内障の水晶体囊及び上皮細胞に関する光学顕微鏡的及び電子顕微鏡的研究. *日眼会誌* 77: 571—580, 1973.
 - 15) **鮫島基泰**: 水晶体上皮細胞・線維から囊内へ侵入する細胞突起についての形態学的検討. *日眼会誌* 90: 1684—1694, 1986.
 - 16) **中澤 清**: カプセルの生合成. 岩田修造(編): *水晶体, その生化学的機構*. メディカル葦出版, 東京, 37—39, 1986.
 - 17) **梶原鉄一郎**: コラーゲンの生化学. 飯島宗一(編): *現代病理学大系2B, 細胞組織の基本病変II*. 中山書店, 東京, 160—165, 1988.
 - 18) **永井 裕**: コラーゲン. *医学のあゆみ* 150: 49, 1989.
 - 19) **永井 裕**: コラーゲンの構造と機能. *生体の科学* 39: 260—265, 1988.
 - 20) **竹鼻 真**: 膜電位. 岩田修造(編): *水晶体, その生化学的機構*. メディカル葦出版, 東京, 283—286, 1986.
 - 21) **松浦啓之**: 諸種白内障の電子顕微鏡的研究. *眼紀* 19: 348—361, 1968.
 - 22) **神谷美保子, 馬嶋慶直, 中沢 清, 岩田修造**: 糖性白内障水晶体の上皮細胞増殖現象に対する生化学的解析. *日眼会誌* 91: 459—464, 1987.
 - 23) **Laurent M, Kern P, Regnault F**: Thickness and collagen metabolism of lens capsule from genetically prediabetic mice. *Ophthalmic Res* 13: 93—105, 1981.