

ウシ水晶体上皮細胞膜蛋白の免疫応答によるラット 水晶体上皮障害と白内障発症

種元 桂子¹⁾, 末野 利治¹⁾, 尾羽沢 大¹⁾, Toshimichi Shinohara²⁾, 赤塚 明³⁾

¹⁾東海大学医学部眼科学教室, ²⁾ハーバード大学眼科学教室

³⁾東海大学医学部機能形態部門共同利用研究室

要 約

目 的：白内障成因と免疫との関連を明らかにすることを目的として、水晶体上皮細胞膜蛋白(LMP)の免疫により水晶体に惹起される変化を形態学および免疫学的に検討した。

対象と方法：Wistar系雄ラットを、ウシLMP+アジュバント注射群(A群)、アジュバントのみ注射群(B群)、無処置群(C群)の3群に分け、水晶体の観察および抗LMP抗体価の測定を経時的に行い、また、摘出水晶体を形態学的に観察した。

結 果：A群では抗ウシLMP抗体価、抗ラットLMP

抗体価の上昇と後囊下混濁の進行が観察され、上皮伸展標本では上皮細胞の欠落様所見をみた。光学顕微鏡および電子顕微鏡では、この部位の水晶体囊の内側が上皮細胞側に突出し、水晶体囊内には上皮細胞の断片と考えられる構造物が観察された。

結 論：免疫応答による水晶体上皮細胞の損傷により白内障が進行したと考えられ、白内障発生における免疫の関与が推定された。(日眼会誌 103:713-721, 1999)

キーワード：白内障, 水晶体上皮細胞膜蛋白, 免疫

Rat Lens Epithelial Cell Damage and Cataract Formation Induced by Immunological Response to Bovine Lens Membrane Protein

Keiko Tanemoto¹⁾, Toshiharu Sueno¹⁾, Hajime Obazawa¹⁾, Toshimichi Shinohara²⁾ and Akira Akatsuka³⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Tokai University School of Medicine

²⁾The Center for Ophthalmic Research, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston

³⁾Laboratory for Structure and Function Research, Tokai University School of Medicine

Abstract

Purpose : To evaluate the correlation of cataractogenesis and immune mechanisms, we investigated the rat lens morphologically and immunologically.

Methods and Results : Wistar rats were divided into three groups : Group A was immunized with bovine-lens membrane protein (B-LMP) and adjuvant, Group B was immunized with adjuvant only, and Group C was not given any treatment as a control. Titer levels of anti-B-LMP antibody and anti-Rat-LMP antibody were elevated and posterior subcapsular cataract was developed in Group A. In flat preparations, a noncellular part in the lens epithe-

lium was observed in all members of Group A. In this noncellular part, a lens capsule protruding into the lens epithelial cell layer was observed by light microscopy.

Conclusion : These data suggest that lens epithelial cells may be damaged by immune response, causing the development of cataract. (J Jpn Ophthalmol Soc 103:713-721, 1999)

Key words : Cataract, Lens membrane protein, Immunization

I 緒 言

加齢白内障の原因は水晶体の加齢現象を基本として、

光や温度などの外部環境や水晶体の代謝状態、膜機能などの内部環境のいろいろな因子が複雑に関与し、発生すると考えられている。

別刷請求先：259-1193 伊勢原市望星台 東海大学医学部眼科学教室 種元 桂子

(平成 10 年 5 月 22 日受付, 平成 11 年 5 月 21 日改訂受理)

Reprint requests to: Keiko Tanemoto, M.D. Department of Ophthalmology, Tokai University School of Medicine, Bohseidai, Isehara 259-1193, Japan

(Received May 22, 1998 and accepted in revised form May 21, 1999)

その因子の一つとして、水晶体蛋白成分による免疫の関与が以前から指摘されていた。1963年にHalbertら¹⁾が脊椎動物における水晶体蛋白の抗原性を確認し、1977年にはRahiら²⁾がウサギに可溶性水晶体蛋白を接種し、産生された抗クリスタリン抗体の性質について報告している。白内障との関与については、水晶体の損傷による抗クリスタリン抗体の上昇³⁾、加齢によるヒト血中水晶体蛋白抗体の上昇⁴⁾、白内障患者での血中クリスタリン抗体価の上昇⁵⁾、ヒト前房水中へのクリスタリンの漏出と白内障患者での前房内クリスタリン濃度の上昇⁶⁾⁷⁾などの報告がある。前房水中のクリスタリン濃度の上昇はヒトだけでなく、実験動物⁸⁾⁹⁾においても確認されている。このように、免疫負荷と白内障との関係は古くから論じられているが、最近抗クリスタリン抗体を用いた新しい見地からの研究が数多く報告され、注目を集めるようになった。Singhら¹⁰⁾はマウスにクリスタリンを接種することにより、生体内水晶体上皮細胞が損傷され白内障が出現したと報告し、Ibarakiら¹¹⁾は *in vitro* で抗クリスタリン抗体が培養水晶体上皮細胞を傷害することと、抗クリスタリン抗体が上皮細胞表面に付着することを証明した。そして、Suenoら¹²⁾はクリスタリンをラットに経口投与することにより、抗クリスタリン抗体の産生が抑制されるという免疫寛容について報告している。これらの報告は白内障成因と免疫との関係を強く推定するものである。

今回、我々は水晶体上皮細胞を損傷させる物質として水晶体上皮細胞膜蛋白に着目し、ウシ水晶体上皮細胞膜蛋白 (bovine-lens membrane protein: 以下、ウシ LMP) の接種により惹起されるラット水晶体の変化を観察し、白内障発生、進行に及ぼす免疫の影響について形態学および免疫学的手法を用いて検討した。

II 実験方法

1. ウシ LMP の抽出

ウシ水晶体囊とともに水晶体上皮細胞を水晶体から分離し、トリス緩衝液 (0.05 M Tris-HCl, 0.005 M MgCl₂, pH 7.4) 中でホモジナイズの後、40,000 G で遠心分離、沈殿物を 8 M 尿素を含む緩衝液中でホモジナイズした後、77,000 G の遠心分離により得た尿素不溶性画分をウシ LMP とした¹³⁾。

2. ウシ LMP の接種

生後 16~23 か月齢ウイスター系雄ラット 12 匹を、A 群: ウシ LMP+アジュバント注射群、B 群: アジュバント注射群、C 群: 無処置群の 3 群に分け、0 週に A 群は 0.1 mg ウシ LMP を 0.1 ml 完全 Freund アジュバント (complete Freund adjuvant, CFA) と混和して接種、B 群は 0.1 ml CFA と 0.0095 M リン酸緩衝液 (Dulbecco's phosphate buffered saline, PBS) 0.1 ml を混和して接種した。2, 4 週目には、A 群は 0.02 mg ウシ LMP と 0.1 ml

不完全 Freund アジュバント (incomplete Freund adjuvant, IFA) を混和して接種、B 群は 0.1 ml IFA と 0.1 ml PBS を混和して接種した。

3. 水晶体の観察

2 週間ごとに細隙灯顕微鏡による水晶体スリット像および徹照像を観察した。水晶体混濁の評価は lens opacities classification system II (LOCS II) 分類¹⁴⁾ に準じた。

4. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

抗ウシ LMP IgG 抗体価および抗ラット LMP IgG 抗体価を、ELISA 法を用いて 2 週間ごとに測定した。ELISA 用 96 プレート (Costar 社) をウシ LMP もしくはラット LMP でコーティングした後、ウシ血清アルブミンでブロッキングし、各群のラット血清 (希釈 1:100) を反応させた。二次抗体として 6,000 倍希釈の horseradish peroxidase (HRP) で標識されたヤギ抗ラット IgG (Amersham 社) を用い、0.02% 過酸化水素を含む 0.4 mg/ml の O-フェニレンジアミンで発色、ELISA plate reader で 450 nm の検出光により吸光度を測定した。また、精製されたラット γ -IgG グロブリン (Sigma 社) を 0~10 μ g/ml まで希釈して検量線を作製し、抗体価を定量化した。

5. Western blotting 法

1 レーン当たりウシ LMP 1.7 μ g およびラット LMP 8.5 μ g をそれぞれドシデル硫酸ナトリウム (SDS)-12% ポリアクリルアミドゲル電気泳動にかけ、ニトロセルロース膜にブロッティングし、100 倍に希釈した A 群 6 週目の血清およびマウス抗ビメンチン抗体 (Progen 社) と反応させた。二次抗体は 1,000 倍希釈の HRP で標識されたヤギ抗ラット IgG を用い、3-3 ジアミノベンチジンで発色した。

6. 形態学的観察

6 週目にペントバルビタールナトリウム (ネンブタール[®]) の過剰投与により屠殺後速やかに両眼を摘出し、1 眼を電子顕微鏡用、片眼を上皮伸展標本用に用いた。電子顕微鏡用摘出標本は、4% グルタル・アルデヒド 0.1 M PBS により固定後、1% オスミウム酸で後固定し、エタノール系列で脱水、Quetol 812 に包埋した。厚切り切片をトルイジン・ブルーで染色し光学顕微鏡で観察後、所見部位の切片を再包埋して超薄切片を作製した。超薄切片は酢酸ウラン・鉛で二重染色し、透過型電子顕微鏡 (JEOL 1200 EX-II) で観察した。上皮伸展用標本はカルノア液 (酢酸: エチルアルコール=1:3) で固定後、ヘマトキシリン液により核染色し、水晶体全体像を実体顕微鏡による観察の後、上皮伸展標本を作製し、光学顕微鏡で観察した。

III 結果

今回の実験には老齢ラットを用いたために、実験開始時にそれぞれの群に既に水晶体混濁を来しているものもあったが、実験開始時の各群の水晶体混濁の頻度、程度と

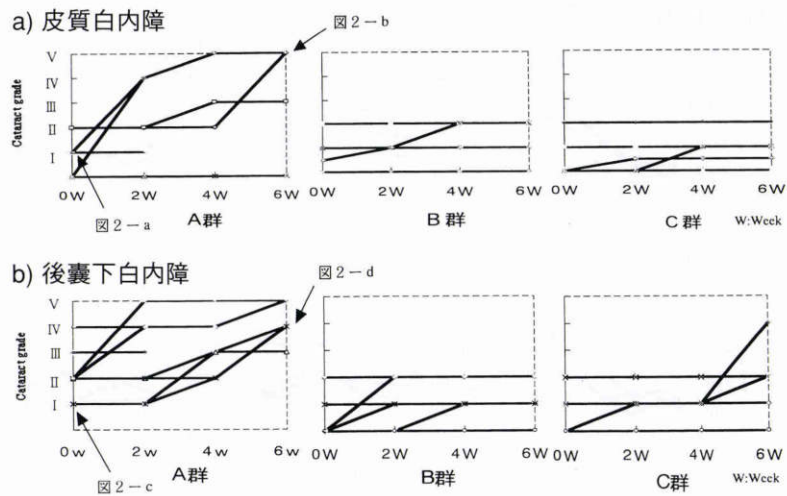


図1 ラット水晶体の変化.

各群のラット白内障の混濁の変化を皮質混濁と後囊下混濁とに分け、1眼ごと折れ線グラフで示す。A群では、半数で皮質白内障が増加し、全例で後囊下混濁が進行した。B群、C群では増加はなかった。

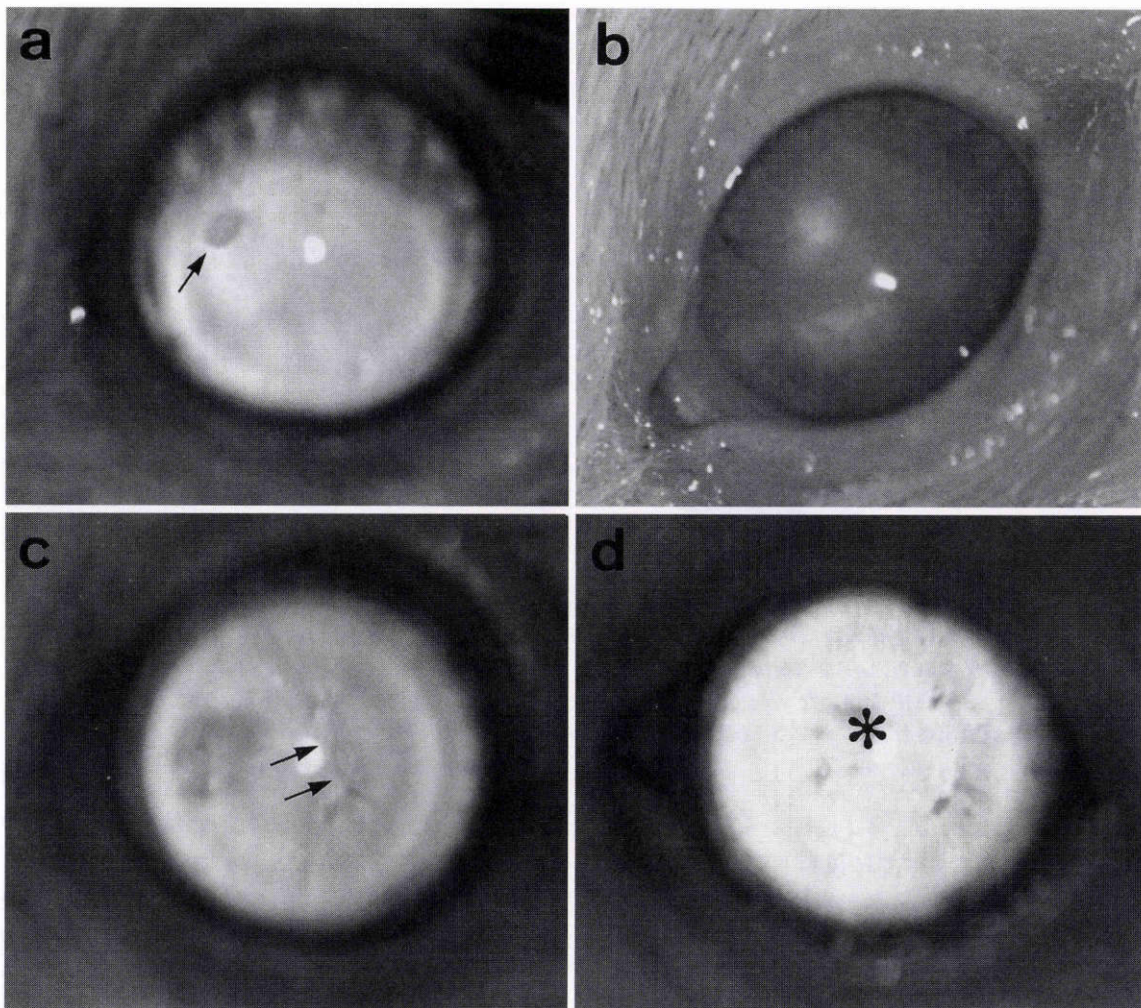


図2 ラット水晶体徹照像写真.

- a: 小円状の皮質混濁がある(矢印)(A群0週ラット水晶体, cataract grade I).
- b: 皮質全混濁. A群6週ラット水晶体, cataract grade V
- c: 後極Y字縫合に沿った後囊下皮質の混濁(二重矢印). A群0週ラット水晶体, cataract grade I
- d: 後囊下皮質全体に薄く膜状の混濁が観察される(*印). A群6週ラット水晶体, cataract grade IV

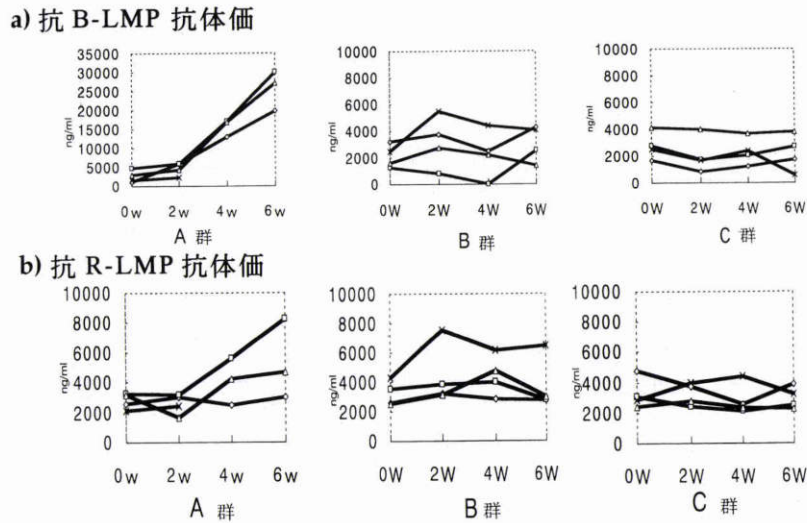


図3 抗体価の変化.

A群においてラット血清中の抗ウシ lens membrane protein (LMP) 抗体価および抗ラット LMP 抗体は経時的に上昇した. W: 週

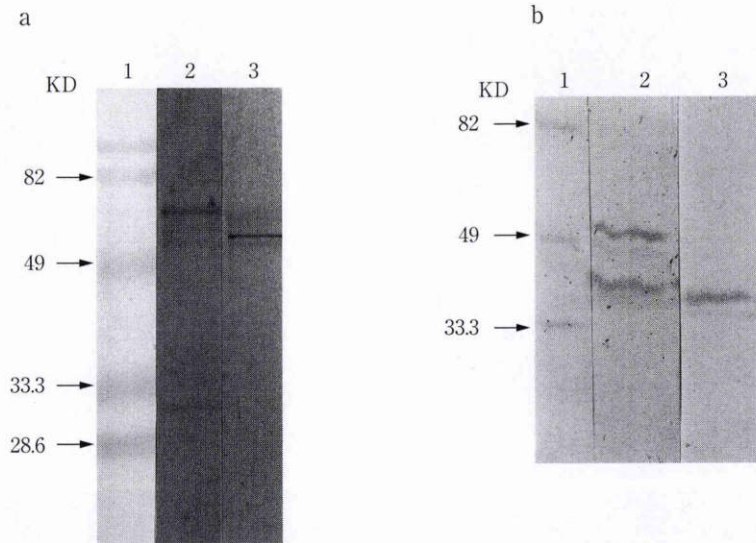


図4 Western blotting 法.

a: 抗原にウシ LMP を用いた western blotting. レーン 2: A 群 6 週ラット血清. 約 30 kD と約 70 kD の位置にバンドが検出された. レーン 3: 抗ビメンチン抗体.

b: 抗原にラット LMP を用いた western blotting. レーン 2: A 群 6 週ラット血清. 約 40 kD と約 50 kD の位置にバンドが検出された. レーン 3: 抗ビメンチン抗体.

も大きな差はなかった. A 群では 2 週目から後囊下に混濁が出現し, 6 週目ではすべてに後囊下混濁の増加があった. 皮質白内障は, 6 眼のうち半数の 3 眼に増加が観察された. B 群および C 群では, 実験開始時に皮質白内障および後囊下混濁が半数に観察されたが, 6 週目においてもその混濁の程度に急激な増加はなかった (図 1, 2).

免疫学的変化としては, ラット血清中の抗ウシ LMP 抗体価および抗ラット LMP 抗体価は, A 群では上昇し, B 群および C 群では両抗体価の上昇はなかった (図 3 a, b). これらの抗体価の高かった A 群 6 週ラット血清を用

いて, western blotting を行った結果を図 4 に示す. 抗原にウシ LMP を用いると, 約 30 kD と約 70 kD の位置にバンドが検出され, 抗原にラット LMP を用いると, 約 40 kD と約 50 kD の位置にバンドが検出された. 同様に, ウシ LMP またはラット LMP を抗原としてマウス抗ビメンチン抗体 (Progen 社) を反応させると, ラット血清から検出されたバンドとほぼ同じ位置にバンドが検出された (図 4).

形態学的変化としては, 実体顕微鏡による水晶体全体像の観察において, 図 5 の矢印に示すような水晶体赤道部前方の水晶体上皮細胞欠落所見を, A 群では全例に, B

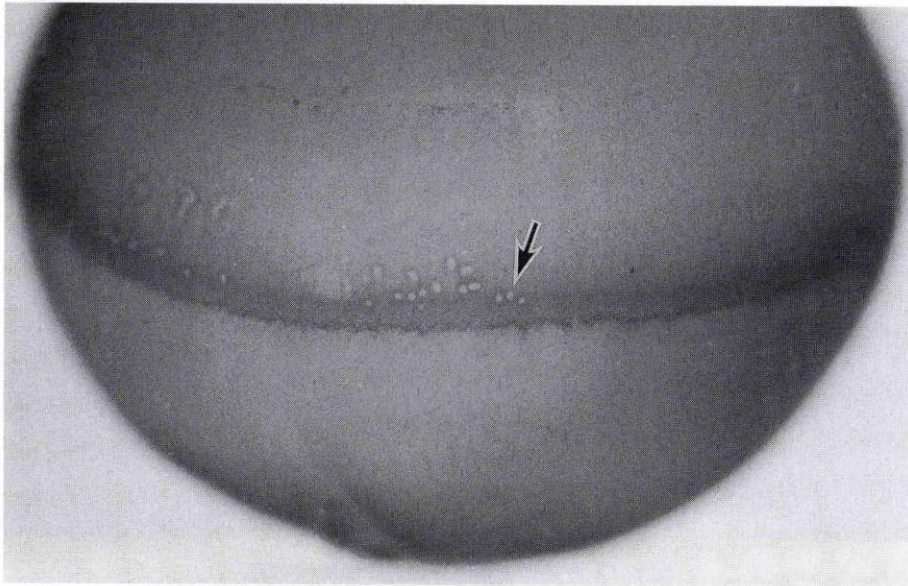


図 5 実体顕微鏡による水晶体全体像の観察。
水晶体赤道部上方に小円形状な水晶体上皮細胞の欠損部分が観察された(矢印)。

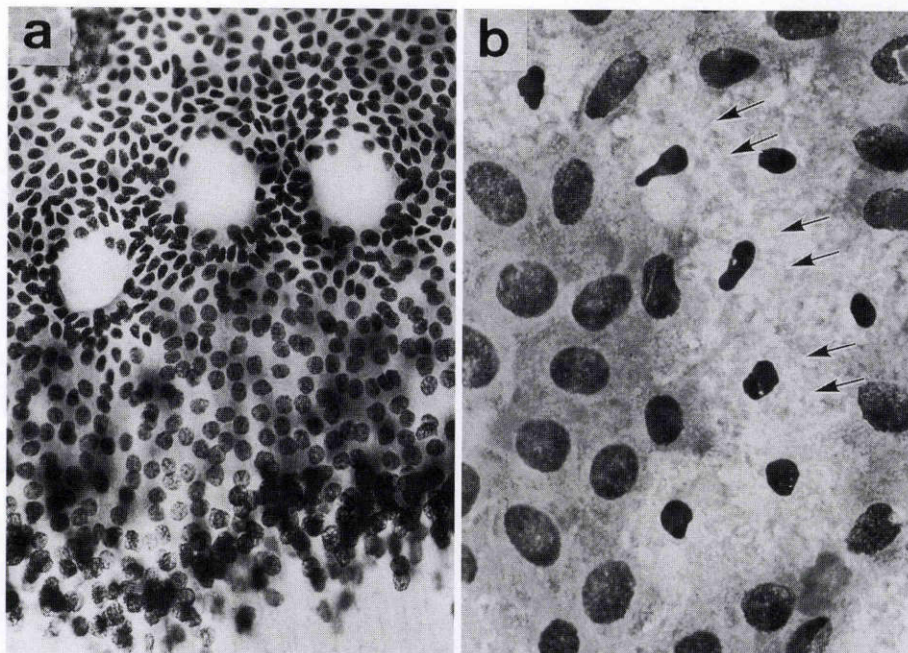


図 6 光学顕微鏡による上皮細胞伸展標本の観察。
a：図 5 の上皮細胞欠損部分の伸展標本。円形の上皮細胞欠損傷が観察され、その周囲の上皮細胞核の密度は上昇し、その後極側の細胞配列は乱れていた。
b：増殖帯前方に観察された核濃縮様変化を呈した変性した上皮細胞(矢印)。

群では半数にみられた。この部分を伸展標本で観察すると、小円形状に水晶体上皮細胞が存在しない部分と、その周囲の上皮細胞密度が圧排されたような細胞配列の乱れる所見が観察された(図 6 a)。増殖帯前方には、核濃縮様変化を呈した変性した上皮細胞を、A 群では全眼に、B 群では半数に観察された(図 6 b)。図 6 a の上皮細胞欠落部分を光学顕微鏡で観察すると、水晶体嚢の上皮細胞側への突出する像としてみられ(図 7)、電子顕微鏡下でこの

水晶体嚢部分は渦巻き状の層状構造の異常を示し、また、その水晶体嚢内に細胞成分と思われる構造物が観察された(図 8)。赤道部後方、湾曲部では、後部水晶体線維細胞が水晶体嚢内に侵入していた(図 9)。

IV 考 按

今回、我々は水晶体上皮細胞を損傷させる物質として水晶体上皮細胞膜蛋白に着目し、ラットに水晶体上皮細

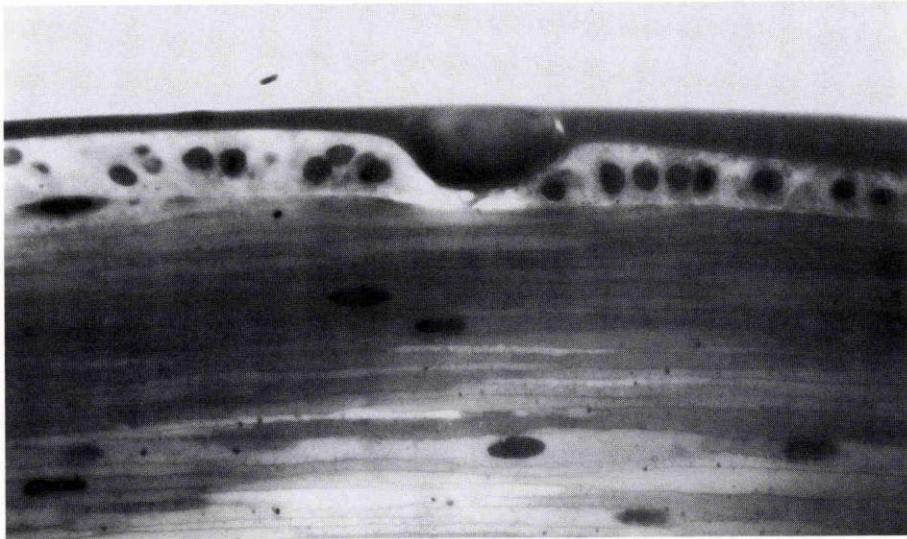


図7 上皮細胞欠損部分の光学顕微鏡写真.

上皮細胞欠損部分の水晶体囊内側は上皮細胞側へ突出し,周囲の上皮細胞は圧排されているように観察された.

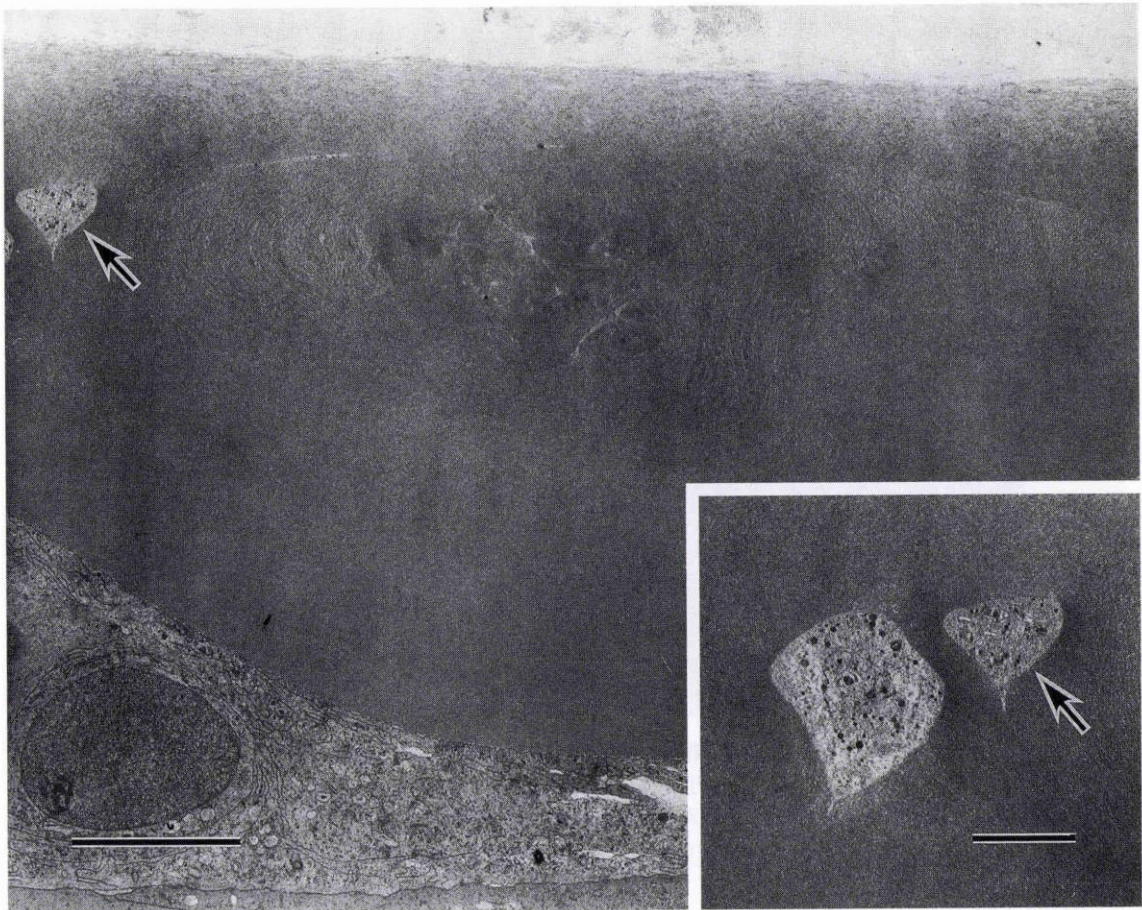


図8 上皮細胞欠損部分の電子顕微鏡写真.

突出した水晶体囊はコラーゲン線維の層状構造が乱れ,渦巻き状を呈している構造が観察され,その周囲には上皮細胞の細胞成分と思われる構造物(矢印)があった.バーは1 μ m

胞膜蛋白を接種し,抗水晶体上皮細胞膜蛋白抗体による水晶体上皮細胞や水晶体に惹き起こされる変化を検討した. Singh ら¹⁰⁾の報告によると,若年マウスより老齢マウスの方が水晶体の変化が出やすく,水晶体上皮細胞およ

び水晶体囊の加齢変化も白内障発生に関係していると結論づけているため,今回の実験では16~23か月齢の老齢ラットを用いた.

老齢ラットを用いたため,実験開始時点から水晶体の

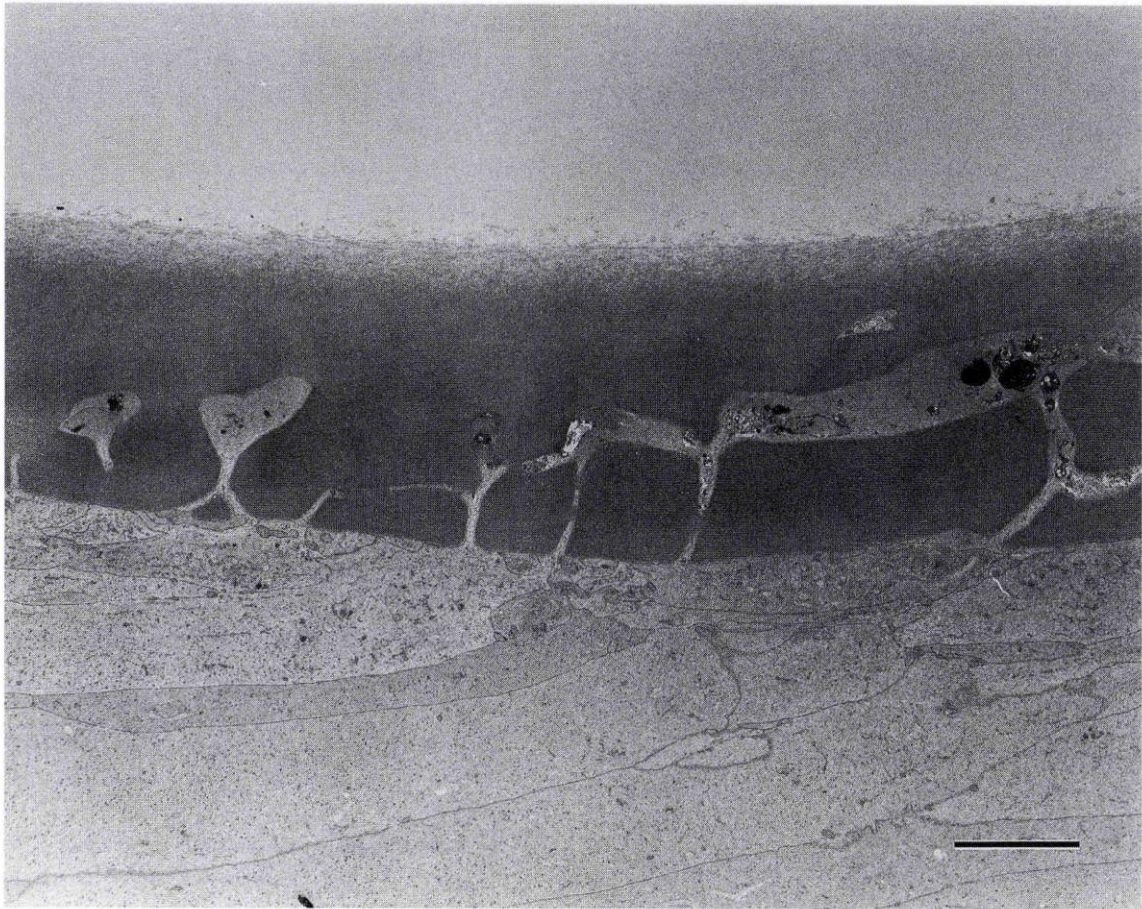


図 9 後極部の水晶体囊の電子顕微鏡写真.

後極部の水晶体囊内には水晶体線維細胞が水晶体囊内に侵入する像が観察された. バーは 1 μm

混濁が観察されたものも存在したが,その混濁の程度および頻度は各群で大きな差はなかった.接種開始2週目から, A 群では水晶体の混濁の程度が増加し,特に後囊下白内障様の混濁が増加した. B 群および C 群では,実験開始時の水晶体混濁の程度と6週目の混濁の程度に大きな変化はなかった.今回の実験では LMP 接種後2週目からウシ LMP とラット LMP に対する抗体価が上昇し,白内障も2週目から出現,進行した. Rahi ら²⁾の実験ではクリスタリン接種後 10~20 日目にかけて抗体価の上昇があり,また Mikulicich ら¹⁵⁾は正常ラット水晶体の増殖帯の上皮細胞は3日~2週間で水晶体線維細胞に変化すると報告している.これらのことから,今回白内障出現までに要した2週間という期間は,免疫により抗体価が上昇し,上皮細胞が傷害され,傷害された上皮細胞やその周囲の細胞が線維細胞になる期間と考えることができ,抗体価の上昇が白内障発生に関与している可能性が推定された.

形態学的変化としては,赤道部前方の水晶体上皮細胞の核濃縮様損傷像と赤道部での水晶体囊内側の上皮細胞側への突出像がみられた.このような水晶体囊内側の突出像は,上皮細胞の障害により白内障が発生すると考えられている遺伝性白内障の実験動物モデルである Em-

ory mouse¹⁶⁾と SCR strain rat¹⁷⁾で報告があり,正常水晶体や加齢変化としては報告がない.電子顕微鏡でこの突出した水晶体囊部分を観察すると,コラーゲン線維の層状構造が乱れ渦巻き状を呈する所見が得られた.この所見は,上皮細胞が免疫により障害され,異常なコラーゲン線維が生成され渦巻き状を形成した可能性や,増殖帯前方に広範囲に核濃縮様変化を起こした上皮細胞があり,水晶体囊肥厚部には細胞成分の断端をみることから,今回の接種により広範囲に生じた上皮細胞の損傷を修復する過程で,上皮細胞の欠落した部分を覆うように水晶体囊が肥厚した可能性などが考えられる.これらのことから,この水晶体囊の変化は上皮細胞の障害により生じた所見と考えられる.

Emory mouse¹⁶⁾と SCR strain rat¹⁷⁾の水晶体混濁の形状の特徴は後囊下混濁で,水晶体上皮細胞の異常により細胞配列が乱れ,後極 Y 字縫合部に異常を生じるためと述べられている.今回の LMP 接種群でも後極 Y 字縫合部分の混濁(図 2c)や後囊下混濁(図 2d)が全例に観察され,このことから LMP 接種群で生じた混濁が Emory mouse と SCR strain rat と同様の発生機序の可能性が推定される.

後極部における水晶体囊内への水晶体上皮細胞や線維

細胞の侵入は、水晶体の加齢変化^{18)~21)}、筋緊張性ジストロフィ患者^{21)~23)}、副甲状腺機能低下症患者²⁴⁾²⁵⁾、マルファン症候群²¹⁾、アルポート症候群²⁵⁾などで報告がある。今回観察された後極部の変化はラット水晶体の加齢変化と考えられるが、水晶体嚢内の構造物は水晶体嚢の2/3以上後房側へ侵入し、また、この部分の水晶体嚢の構造は後房側で粗になっていることから、細胞成分が水晶体嚢を通過し眼房内に流出した可能性が考えられる。抗ラットLMP抗体は抗ウシLMP抗体よりやや遅れて4週目から上昇していることから、この部分と水晶体嚢肥厚部からの細胞成分の水晶体外への流出により抗体価が上昇し、白内障進行の一因となった可能性が強く推定される。このことは、水晶体上皮細胞の障害が二次的に自己免疫反応を惹起して白内障進行を増幅する機序が考えられ、今後検討すべき興味深い所見と思われた。

抗LMP抗体の成分についてwestern blotting法を用いて検討したところ、分子量は抗原にウシLMPを用いると約30kDと約70kD、抗原にラットLMPを用いると約40kDと約50kDであった。LMPの中でこの分子量に相当する物質は54~57kDのビメンチン、40kDのアクチンなどである。今回は、この中の抗ビメンチン抗体を反応させたところ、ラット血清により検出されたバンドとほぼ同じ位置にバンドが検出された。ウシLMPでは82~49kDの間に検出された3本のバンドと強さは異なるが同じ位置に、ラットLMPでは49kDと33.3kDの間のバンドと同じ位置に抗ビメンチン抗体のバンドが検出され、抗ビメンチン抗体と免疫交叉反応を示す蛋白質の可能性が推定された。アクチンに対する抗体の可能性もあり、今回検出した抗体の成分については今後の検索が必要と思われる。これまでは自己抗体として抗クリスタリン抗体についてはいろいろ検討されているが、今回の結果からクリスタリンだけでなく、その他の上皮細胞成分に対する自己抗体も白内障に関与している可能性が推定された。未発表であるが、我々は10か月ラットを用いてラットLMPを同様に接種する実験を行い、ラットLMP抗体価の上昇と、今回同様の赤道部前方の核濃縮様上皮細胞損傷像と水晶体嚢の上皮細胞側への突出像をみている。

抗体がどのように水晶体に作用し、どのように白内障が発生していくかについては未だ議論の余地が多い。しかし、今回障害された上皮細胞は房水産生部に一番近く、房水中の抗体量が多いと思われる赤道部で広範囲に観察されることから、上皮細胞成分に対する抗体がこの細胞障害に何らかの関与があったのではないかと考えられる。今回は、前房水中の抗体価は測定しなかったが、今後の検討が必要であると考えられる。また、今回の抗体価の測定法についてであるが、今回使用した水晶体上皮細胞膜蛋白は β -クリスタリンのような精製された蛋白ではなく、いくつもの蛋白質の集合体を含んでいるので、方法的には

問題があると思われ、吸光度で比較する方法¹⁰⁾も、より優れた方法であると評価される。このような意味では、本報で得られた知見には限界があると考えられ、今後の課題となろう。

今回、ウシLMPをラットに接種することにより、抗ウシLMP抗体価の上昇と、それにやや遅れて抗ラットLMP抗体価の上昇があり、また、抗体価の上昇時期と関連して白内障が出現した。形態学的には水晶体上皮細胞の障害と水晶体嚢肥厚像という特異的な所見を得た。以上のことから、白内障の発生、進行に抗水晶体膜蛋白抗体の関与が推定された。

稿を終えるに当たり、ご校閲を賜った東海大学医学部眼科学教室の板東正康助教授、ご指導、ご助言下さった塚本秀雄技師に深謝いたします。

文 献

- 1) Halbert SP, Manski W: Organ specificity with special reference to the lens. *Progr Allergy* 7: 107—186, 1963.
- 2) Rahi AHS, Misra RN, Morgan G: Immunopathology of the lens. *Br J Ophthalmol* 61: 164—176, 1977.
- 3) Goldschmidt L, Goldbaum M, Walker SM, Weigle WO: The immune response to homologous lens crystallin. *J Immunol* 129: 1652—1657, 1982.
- 4) 砂川光子, 吉田晴子: 末梢血液中の抗レンズクリスタリン抗体. その1. 加齢に伴う変動. *日眼会誌* 90: 1361—1365, 1986.
- 5) Angunawela I: The role of autoimmune phenomena in the pathogenesis of cataract. *Immunology* 61: 363—368, 1987.
- 6) Sandberg HO, Closs O: The alpha and gamma crystallin content in aqueous humor of eyes with clear lenses and with cataracts. *Exp Eye Res* 28: 601—610, 1979.
- 7) 児玉俊夫: 前房水中に漏出する水晶体クリスタリンと老人性白内障の関連について. *日眼会誌* 95: 1065—1070, 1991.
- 8) Watanabe H, Shearer TR: Lens crystallins in aqueous and vitreous humor in selenite overdose cataract. *Curr Eye Res* 8: 479—486, 1989.
- 9) Linklater HA, Dzialoszynski T, McLeod HL, Stanford SE: Modelling cortical cataractogenesis. XI. Vitamin C reduces γ -crystallin leakage from lenses in diabetic rats. *Exp Eye Res* 51: 241—247, 1990.
- 10) Singh DP, Guru SC, Kikuchi T, Abe T, Shinohara T: Autoantibodies against β -crystallins induce lens epithelial cell damage and cataract formation in mice. *J Immunol* 155: 993—999, 1995.
- 11) Ibaraki N, Lin LR, Dang L, Reddy VN, Singh DP, Sueno T, et al: Anti- β -crystallin antibodies (mouse) or sera from humans with age-related

- cataract are cytotoxic for lens epithelial cells in culture. *Exp Eye Res* 64: 229—238, 1997.
- 12) **Sueno T, Inoue E, Singh DP, Awata T, Chylack LT Jr, Shinohara T**: Oral administration of lens homogenate suppresses antibody production in mice injected with β -crystallin emulsified in CFA. *Exp Eye Res* 64: 379—385, 1997.
 - 13) **Alcala J, Lieska N, Maisel H**: Protein composition of bovine lens cortical fiber cell membranes. *Exp Eye Res* 21: 581—595, 1975.
 - 14) **Chylack LT Jr, Leska MC, McCarthy D, Khu P, Kashiwagi T, Sperduto R**: Lens opacities classification system II (LOCS II). *Arch Ophthalmol* 107: 991—997, 1989.
 - 15) **Mikulicich AG, Young RW**: Cell proliferation and displacement in the lens epithelium of young rats injected with tritiated thymidine. *Invest Ophthalmol* 2: 344—354, 1963.
 - 16) **Uga S, Tsuchiya K, Ishikawa S**: Histopathological study of Emory mouse cataract. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 226: 15—21, 1988.
 - 17) **Okano T, Uga S, Ishikawa S, Shumiya S**: Histopathological study of hereditary cataractous lenses in SCR strain rat. *Exp Eye Res* 57: 567—576, 1993.
 - 18) **Seland JH**: Ultrastructural changes in the normal human lens capsule from birth to old age. *Acta Ophthalmol* 52: 688—706, 1974.
 - 19) **Gorthy WC**: Cataracts in the aging rat lens. Morphology and acid phosphatase histochemistry of incipient forms. *Exp Eye Res* 27: 301—322, 1978.
 - 20) **Uga S, Kohara M, Ishikawa S**: Morphological study of age-related changes in mouse lens. *Jpn J Ophthalmol* 27: 157—165, 1983.
 - 21) **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: 262—272, 1986.
 - 22) **Dark AJ, Streeten BW**: Ultrastructural study of cataract in myotonia dystrophica. *Am J Ophthalmol* 84: 666—674, 1977.
 - 23) **矢島保道, 沖坂重邦**: 筋強直性ジストロフィーにみられる白内障. *眼科* 27: 1586—1587, 1985.
 - 24) **矢島保道**: 副甲状腺機能低下症にみられる白内障. 沖坂重邦(編): *図説眼組織病理学*. 金原出版, 東京, 262—263, 1992.
 - 25) **樋渡英二, 宮下公男, 気賀澤一輝, 尾羽澤大, 石井康雄, 邱 信男**: 水晶体囊に特徴的な電顕所見を認めたアルポート症候群の 1 例. *臨眼* 51: 1259—1263, 1997.