

ヒト白内障水晶体におけるリポ蛋白質(a)の変動

小林 豊茂

獨協医科大学越谷病院眼科

要 約

目的：水晶体の膜の性状に関係するリポ蛋白質(a) [Lp(a)]の、白内障の発生、進行との関連について検討した。

対象と方法：糖尿病患者白内障(DM群)と老人性白内障(非DM群)の低比重リポ蛋白質(LDL)画分と、高比重リポ蛋白質(HDL)画分を実験に供した。水可溶性と、水不溶性に分離後、超遠心浮上法でLDL, HDLに分画した。各画分からラテックス凝集免疫比濁法でLp(a)を測定した。ヒト房水中のLp(a)については同様な方法で測定した。ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS-PAGE)を行った後、western blottingによってLp(a)のフェノタイプについて検討した。

結果：LDL画分中のLp(a)はDM群 11.14 ± 0.88 (平均値±標準偏差) $\mu\text{g}/\text{lens}$ で、非DM群 5.77 ± 2.75

$\mu\text{g}/\text{lens}$ と有意差($p < 0.05$)があった。HDL画分では有意差はなかったが、DM群で増加していた。房水中Lp(a)濃度はDM群で若干高かったが、有意差はなかった。Lp(a)のフェノタイプのバンドは確認できず、原点のみに発色していた。

結論：白内障水晶体中のLp(a)は非常に高分子で血液中のLp(a)とは性状が異なり、DM群で増加していた。DM群ではレセプター機能の低下に伴う脂質代謝異常と膜構造の変化および変性リポ蛋白質の蓄積が推定された。(日眼会誌 104: 306—311, 2000)

キーワード：リポ蛋白質(a) [Lp(a)], 水晶体, 房水, 白内障, Lp(a) フェノタイプ

The Level of Lipoprotein(a) in Human Cataractous Lens

Toyoshige Kobayashi

Department of Ophthalmology, Koshigaya Hospital, Dokkyo University School of Medicine

Abstract

Purpose : Molecular features of lipoprotein(a) [Lp(a)] associated with membranes of the lens were examined with respect to the pathogenesis and progression of cataract.

Methods : Lenses were homogenized and separated into urea-soluble (US) and water-soluble (WS) fractions. Then low density lipoprotein (LDL) and high density lipoprotein (HDL) fractions were separated from US & WS fractions by flotation density gradient ultracentrifugation. LDL and HDL fractions were prepared from 14 and 54 lenses, respectively, of a group of diabetic patients with senile cataract (DM group) or a group of non-diabetic patients with senile cataract (non-DM group). Lp(a) in each fraction and in human aqueous humor was immunochemically assayed using the latex agglutination method. Molecular phenotypes of Lp(a) were identified by sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) followed by western blotting.

Results : Lp(a) contents in LDL fractions were significantly higher ($p < 0.05$) in the DM group [11.14 ± 0.88 (mean \pm standard deviation) $\mu\text{g}/\text{lens}$] than in

the non-DM group [$5.77 \pm 2.75 \mu\text{g}/\text{lens}$]. Lp(a) values in HDL fractions were higher in the DM group than in the non-DM group, although the values did not differ significantly between the two groups. Lp(a) concentration in aqueous humor was slightly higher in the DM group than in the non-DM group. Lp(a) components examined by SDS-PAGE were detected only at the origin using immunoblotting.

Conclusion : The Lp(a) content in cataractous lenses was higher in the DM group than in the non-DM group. In contrast to the molecular features of Lp(a) in blood, those of Lp(a) in cataractous lens seemed to be high molecular weight complexes. These results suggest that impairment of LDL receptors in DM is associated with disturbance in lipid metabolism which leads to accumulation of degenerated lipoproteins and altered membrane structure.

(J Jpn Ophthalmol Soc 104: 306—311, 2000)

Key words : Lipoprotein (a) [Lp(a)], Human lens, Human aqueous humor, Cataract, Lp (a) phenotypes

別刷請求先：343-8555 越谷市南越谷2-1-50 獨協医科大学越谷病院眼科 小林 豊茂
(平成11年7月2日受付, 平成11年11月2日改訂受理)

Reprint requests to: Toyoshige Kobayashi, M.D. Department of Ophthalmology, Koshigaya Hospital, Dokkyo University School of Medicine, 2-1-50 Minami-Koshigaya, Koshigaya 343-8555, Japan

(Received July 2, 1999 and accepted in revised form November 2, 1999)

I 緒 言

リポ蛋白質(a) [Lp(a)]は、1963年 Berg¹⁾によって報告された低比重リポ蛋白質(LDL)によく似たりポ蛋白質で、粥状動脈硬化との関連が報告²⁾³⁾されている。アガロース電気泳動ではβ(LDL)とpre β[超低比重リポ蛋白質(VLDL)]の間のMIDBANDとして検出され、Lp(a)はLDLと同じアポBに、Lp(a)に独自のアポ(a)がS-S結合してできたものである。アポ(a)には独自の構造としてクリンゲルがあり、この数の違いで7つのフェノタイプに分類される⁴⁾。このクリンゲルは線溶系に働くプラスミノノーゲンのクリンゲルと相同性が高く、4と5のcDNA一次構造と高い類似構造を持つことから、線溶系の障害を惹き起こすことが知られている⁵⁾。

糖尿病では心血管障害や動脈硬化が進行しやすく、血液の脂質代謝に異常を生じることから、リポ蛋白質、特にLp(a)の変化が注目されている。白内障では水晶体の膜が障害されるが、リポ蛋白質は膜の構成成分である脂質の需要供給の点で重要であり、その変化を明らかにする必要がある。糖尿病では血清中のLp(a)が上昇することが知られており⁶⁾⁷⁾、糖尿病患者の白内障発生に少なからず関与しているのではないかと考えられる。水晶体では独自に水晶体内で脂質を合成していることが知られているが、外部から供給された脂質もウサギ水晶体では水晶体上皮、および赤道部で優先的に取り込まれることがBroekhuysen⁸⁾によって報告されており、その外部脂質輸送形態としては、リポ蛋白質の形で輸送されてくるのではないかと考えられる。白内障水晶体では、膜の移動性と関係の深いリポ蛋白質が白内障において変化し、とりわけLDLと高比重リポ蛋白質(HDL)の変動が著しいことが報告⁹⁾されている。LDLの構成アポ蛋白質のアポB-100にS-S結合したアポ(a)を構成アポ蛋白質として持つLp(a)は、LDLによく似た性質を持つリポ蛋白質である¹⁾ため、今回は白内障水晶体中のLp(a)を測定し、その存在とその意義について検討することは、白内障の発生と進行の機序を知るために重要であると考えた。

II 実験方法

1. 白内障水晶体からのリポ蛋白質画分の分離とLp(a)の存在の確認

過去12年間にわたって、本学および関連施設で囊内白内障手術時に採取した糖尿病患者白内障(DM群)と老人性白内障(非DM群)の水晶体を試料とした。水晶体を図1の方法でホモジナイズし、水可溶性画分と水不溶性画分(尿素可溶性画分)に分離して、次の超遠心浮上法の試料とした。

各リポ蛋白質の画分の分離は超遠心浮上法¹⁰⁾で行った。分離の原理は、各リポ蛋白質が含有する脂質量に差があるため、それによって比重が異なることを利用して超

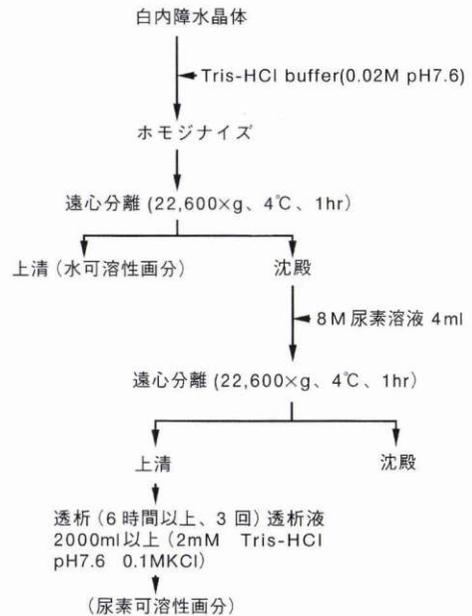


図1 リポ蛋白質抽出のための前処理。

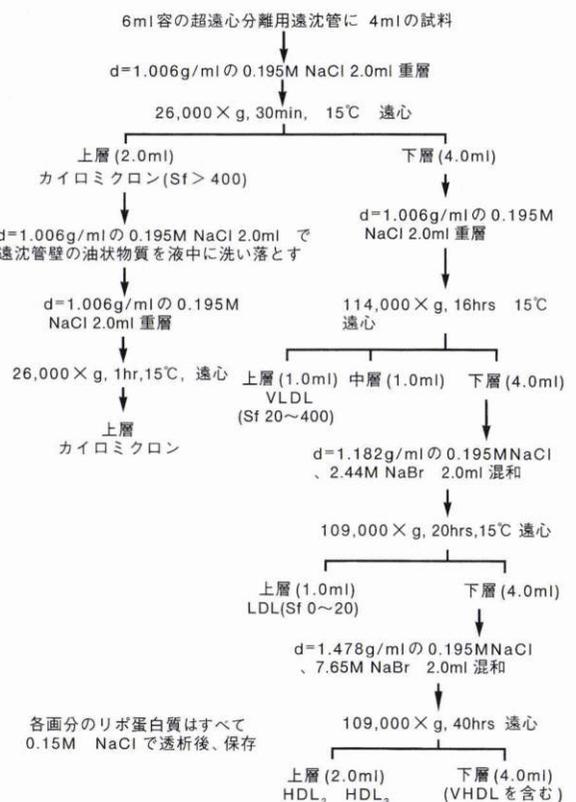


図2 超遠心浮上法によるリポ蛋白質抽出法。

VLDL: 超低比重リポ蛋白質, LDL: 低比重リポ蛋白質
HDL: 高比重リポ蛋白質, VHDL: 超高比重リポ蛋白質

遠心を行い、浮上してくるリポ蛋白質を順次分取し、0.15 MNaClで透析を行った。図2に示した手順に従って、まず試料4mlに0.195 MNaCl(比重1.006 g/ml)を2.0ml重層して超遠心(HITACHI himac CP 100 α, ローターはP 70 AT 2で遠心分離 $2.6 \times 10^4 \times g$, 15°C, 30分)して浮上

した上層(カイロミクロン)を分取した。下層に同様の溶液を重層して再び超遠心(11.4×10⁴×g, 15°C で16時間)を行い,最上層のVLDLを分取した。下層には比重1.182 g/ml 0.195 MNaCl, 2.44 MNaBr 2.0 mlを混和し,10.9×10⁴×g, 15°C で20時間超遠心した。その結果,上層に分離したのがLDLである。LDLを分取後,下層に0.195 MNaCl, 7.65 MNaBrの比重1.478 g/ml溶液2.0 mlを混和して10.9×10⁴×g, 15°C で40時間超遠心して上層にHDLを得た。超遠心浮上法によって得られた各画分のリポ蛋白質のうち,Lp(a)の比重(1.05~1.08)に近いLDL(比重:1.019~1.063)とHDL(比重:1.063~1.21)を0.15 MNaClで透析後,測定に用いた。DM群と非DM群水晶体のLDL画分に各14眼の白内障水晶体を,HDL画分には各54眼を用いた。Lp(a)は年齢により変動しないとされている⁷⁾が,平均年齢はDM群[平均75.9±8.2(平均値±標準偏差)歳],非DM群(平均67.7±9.9歳)であった。採取に際しては主旨を説明し同意の上で水晶体を得た。

2. Lp(a)定量方法

Lp(a)の測定はラテックス凝集免疫比濁(LIA)法¹¹⁾で行った。材料20 µlに192 mMグリシン緩衝液(pH 9)1.2 mlを加え,5分後に抗ヒトアポリポ蛋白(a)ヤギ抗体感作ラテックス400 µlを加えてmixingし,1分間37°Cで静置後,340 nmで測定した吸光度値を(A),その後再びmixing後,37°Cで30分間反応後,340 nmで測定した吸光度値を(B)とし,(B)-(A)でLp(a)濃度を求め,同時に標準Lp(a)も測定して検量線を作製し,LDL,HDL画分中の白内障水晶体1個当たりのLp(a)量を換算した。

3. ヒト房水中のLp(a)の定量

白内障水晶体中のLp(a)の由来を調べるため,白内障手術の際にDM群5眼(平均60.6±15.8歳),非DM群6眼(平均61.5±4.7歳)の房水を約0.1 ml採取し,LIA法でLp(a)を測定した。同時に検量線を作製し,検量線からLp(a)濃度を求めた。採取に際しては主旨を説明し同意の上で房水を得た。

4. 水晶体中Lp(a)のフェノタイプ

白内障水晶体においてどのようなLp(a)のフェノタイプが存在するのか,測定を試みた。白内障水晶体10個に0.02 MTris-HCL buffer(pH 7.6)1 mlを加えてホモジナイズし,4°Cで22,600×g 60分遠心し,上清を試料とした。この白内障試料80 µlに5%2-メルカプトエタノール,2%ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)還元処理液を20 µl加え,56°Cで10分間加温して電気泳動の前処理を行った。同時に標準血清試料も作製し,各々の試料を10 µlずつ注入し,20 mA 90分間 ATTO(株)のスラブゲル電気泳動装置(AE-6400)で0.1% SDS-4%ポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS-PAGE)を行った。次に,ゲルからニトロセルロース膜への転写をファルマシア(株)の Multiphor II を用いてセミドライ方式で80 mA 60分

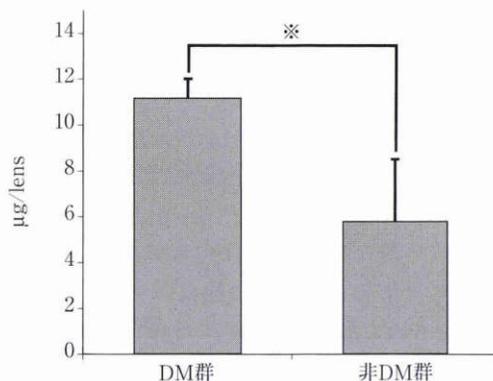


図3 LDL画分中のリポ蛋白質(a)[Lp(a)].
DM群:糖尿病性白内障,非DM群:老人性白内障
※: p<0.05 Mann-Whitney U検定

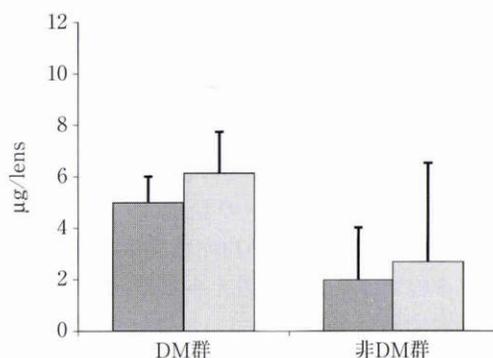


図4 水可溶性の有無で分類したLDL画分中のLp(a).
■:水可溶性画分 □:水不溶性画分

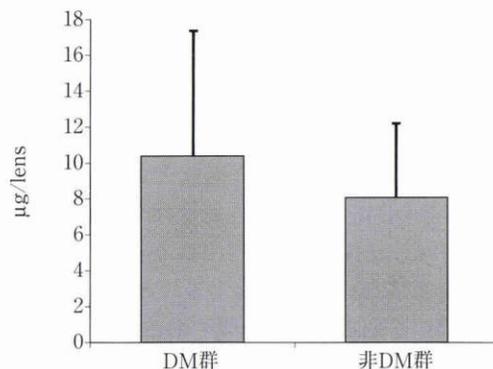


図5 HDL画分中のLp(a).

行った後,抗ヒトアポ(a)ヤギ抗体をニトロセルロース膜に37°Cで20分,4°Cで2時間反応させ,洗浄後二次抗体としてペルオキシダーゼ標識抗ヤギIgG抗体を加え,室温で60分反応後洗浄し,4-クロロ-1-ナフトールと0.03%過酸化水素で発色させたバンドの位置から,Lp(a)フェノタイプを判定した¹¹⁾。

III 結果

1) 水可溶性画分と水不溶性画分を合計したLDL画分中のLp(a)はDM群11.14±0.88 µg/lensで,非DM群

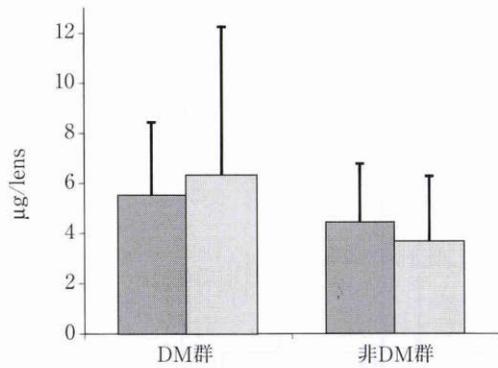


図6 水可溶性の有無で分類した HDL 画分中の Lp(a).

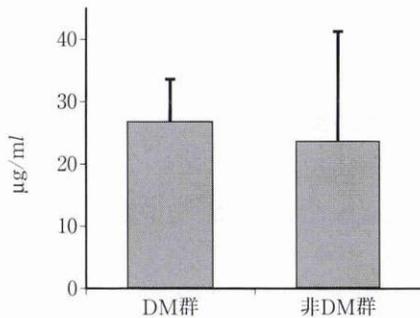


図7 房水中の Lp(a)濃度.

5.77±2.75 μg/lens と有意差 ($p < 0.05$: Mann-Whitney U 検定)があった(図3). HDL 画分中の Lp(a)は DM 群 10.38±6.99 μg/lens, 非 DM 群 8.07±4.15 μg/lens と有意差はなかったが、ともに DM 群で増加していた(図5).

水可溶性画分と水不溶性画分別に Lp(a)濃度をみると図4,6に示す結果となった. 水可溶性画分では LDL 画分中の DM 群 5.00±1.01 μg/lens, 非 DM 群 1.98±2.04 μg/lens で Lp(a)が増加しており, HDL 画分の DM 群 5.52±2.92 μg/lens, 非 DM 群 4.45±2.33 μg/lens と HDL 画分中では差はなかった. 水不溶性画分では LDL 画分の DM 群 6.14±1.60 μg/lens, 非 DM 群 2.69±3.85 μg/lens で, HDL 画分の DM 群 6.33±5.93 μg/lens, 非 DM 群 3.68±2.61 μg/lens と有意差はなかったが, DM 群で Lp(a)が増加していた.

2) DM 群の房水中 Lp(a)濃度は 26.8±6.8 μg/ml であり, 非 DM 群の房水中 Lp(a)濃度は 23.7±17.6 μg/ml と DM 群で若干高い濃度をみたものの, 有意差はなかった(図7).

3) 標準血清試料はフェノタイプの4本のバンドが各々確認できたのに対し, 白内障水晶体試料では原点だけに発色し, フェノタイプのバンドは確認できなかった(図8).

IV 考 按

藤原¹²⁾によりウサギ房水中にリポ蛋白質の1つである HDL が存在していることが報告されており, また,

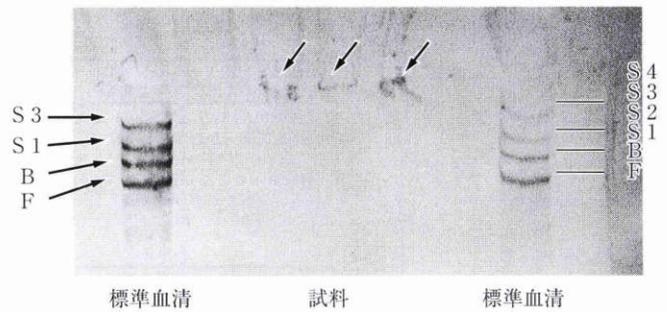


図8 電気泳動像.

原点(矢印)に発色がみられる. F, B, S1, S2 の各バンドを基に F, B, S1~S4 の6種類に分類(Utermann⁴⁾の分類による)

Cenedella¹³⁾によりヒト房水中に HDL の構成蛋白質であるアポリポ蛋白質 A-I が存在することが報告されている. 白内障時には脂質代謝が変化するといわれているので膜の透過性が亢進し, 他のリポ蛋白質同様 Lp(a)も房水から水晶体中に取り込まれた可能性がある. 今回の実験でヒト房水中から Lp(a)が測定されたことは, 水晶体中の Lp(a)は血液中の Lp(a)が血液-房水柵を通過して房水中に入り, 水晶体囊から何らかの輸送経路で水晶体内部へ運ばれていると考えられる. すなわち, 水晶体中の Lp(a)の挙動も房水からの由来が考えられる. LDL の水晶体中への輸送経路は, 小原ら⁹⁾¹⁴⁾が蛍光プローブで標識された LDL が LDL 受容体を介して水晶体上皮下に蓄積すること, また, 変性 LDL の一種である酸化型 LDL は透明水晶体では取り込まれず, 白内障時には取り込まれることも報告している. 他の組織ではマクロファージ由来のスカベンジャー経路が変性 LDL の代謝に関与しているといわれているが, 水晶体中にこの経路は存在しないと推察されるため正常な膜では変性 LDL は通過できない. 実際, LDL は正常のヒト房水中に存在しないことを 1974 年に Schmutz¹⁵⁾が証明しているが, 著者らも 1 眼ではあったが外傷による脱臼した透明水晶体から Lp(a)を測定したところ, 検出されなかった.

しかし, 白内障水晶体では DM, 非 DM 群とも Lp(a)が水晶体中に存在していることから, 水晶体膜の変化により変性 LDL や Lp(a)が水晶体中に蓄積したのではないかと推察している. Spector¹⁶⁾も非 DM 群の白内障において, S-S 結合による凝集後破綻し断片化した膜のミセル構造モデルを提唱しており, リポ蛋白質はミセル構造をもつ高分子物質(HMW)であるため, 白内障時に HMW が増加することからもリポ蛋白質が水晶体の混濁形態にかかわっていることが理解できる.

Lp(a)は7つのフェノタイプに分類されることを先に述べたが, 水晶体中の Lp(a)のフェノタイプを SDS-PAGE 後, 抗アポ(a)抗体を用いた western blotting で調べた結果, 試料はポリアクリルアミドゲルには浸透せず, 原点の位置に発色していた. Lp(a)の SDS-PAGE では 2-

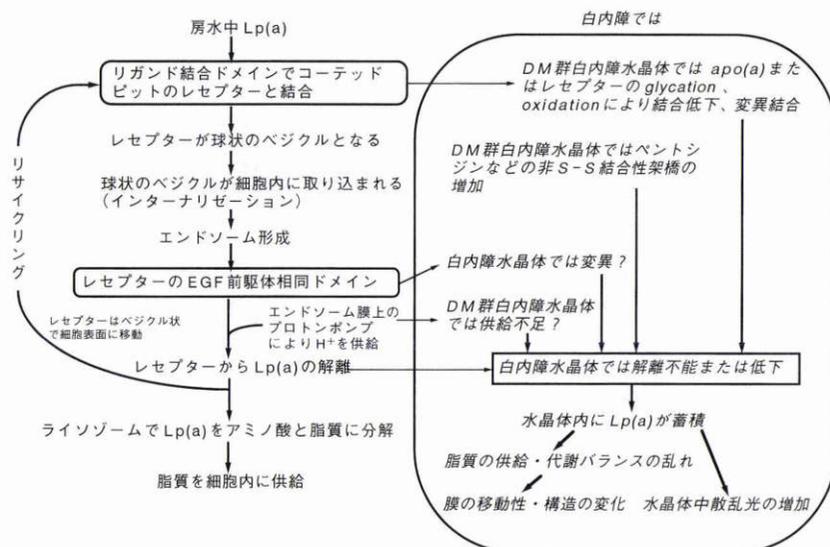


図9 LDLレセプターファミリーにおけるLp(a)の代謝推定モデル。

EGF: epidermal growth factor

メルカプトエタノール還元処理液を加えて、56℃で10分反応させる前処理を行うことにより、Lp(a)のアポ蛋白質のアポ(a)は通常LDLのアポB100と同じかそれ以降に泳動されるはずであり⁴⁾、標準血清では実際に泳動されていたにもかかわらず、水晶体試料では泳動されていなかった。これは、水晶体中のアポ(a)は血清中のアポ(a)とは異なり、メルカプトエタノールによる前処理を行っても高分子のまま存在し、分子量が大きすぎてゲル中に移動できなかったためと考えられる。白内障水晶体では、ペントシジンなどの非S-S結合性の架橋が存在することも知られている¹⁷⁾ため、S-S結合を切断するメルカプトエタノールによる前処理だけでは低分子化できなかったと思われる。一方、血中でもインスリン非依存型糖尿病ではLDLのアポBの部分的異化率は減少し、LDLのアポBに対するトリグリセライド(TG)とコレステロールの比率が増加して、より大きな粒子の変性したLDLが血液中に存在することが報告¹⁸⁾されている。つまり、水晶体中でのLp(a)はカイロミクロンなどの高分子物質と結合した状態で、あるいは高脂質含有の高分子物質として存在していることが推定された。そこで、リポ蛋白質を超速心法によって種類別に分画した試料からLp(a)の定量を行った。

LDLおよびHDL分画からLp(a)が測定され、DM群で高い傾向がみられた。これは糖尿病者の白内障では膜機能の低下と活性酸素スクャベンジング機能の低下により過酸化反応が進行し、酸化型リポ蛋白質などの変性リポ蛋白質が蓄積していた¹⁹⁾のと同様にLp(a)も蓄積したと思われる。また、高血糖の持続によるLp(a)のアポBあるいはアポ(a)の非酵素的糖化(glycation)によりLDLレセプターファミリーによるLp(a)の代謝が抑制された結果であると思われる。血液中の糖化LDLは内皮細胞の相互作用を変化させ、血管壁にLDLを沈着させる¹⁸⁾

が、白内障水晶体ではDM群でLDLおよびHDLの構成アポ蛋白質であるアポB、アポA-Iがglycationされていた¹⁴⁾ため、Lp(a)も同様にglycationされ、その結果、変性リポ蛋白質が増加したと思われる。また前述のように、水晶体には変性リポ蛋白質のスキャベンジャー経路が存在しないと思われるので、変性リポ蛋白質が白内障水晶体中に一方的に蓄積したため、DM群の白内障水晶体のLp(a)含量が増加したのではないかと推定した。

Lp(a)のレセプターについてはLDLほど解明が進んでいないが、Lp(a)のインターナリゼーションとライソゾームでの分解を導くエンドサイトーシスはLDLレセプターファミリーによって行われていることが報告²⁰⁾されている。LDLレセプターファミリーはLDLレセプター、VLDLレセプターなどの総称であり、epidermal growth factor(EGF)前駆体相同ドメイン、リガンド結合ドメイン、O-結合糖ドメイン、細胞膜貫通ドメイン、細胞質ドメインの5つの構造が共通であるためLp(a)もほぼ同様の経路で代謝され、組織あるいは膜に脂質が供給されると推定されている²¹⁾。

SDS-PAGEの結果から、水晶体中に検出されたLp(a)のアポ(a)は高分子物質と結合していたため、図9のようにレセプターと結合して細胞内に取り込まれた後、プロトンポンプあるいはレセプターのEGF前駆体相同ドメインの異常によりエンドソームでのアポ蛋白質の解離が起こらず、膜に結合したまま水晶体内に蓄積したことも考えられる。インスリンはアポB受容体を介するエンドサイトーシスを円滑に行うために必須であるとの報告¹⁸⁾もあるため、DM群水晶体ではこのような高分子Lp(a)が生成され蓄積した可能性が考えられ、このことがDM群のLp(a)を高値にした一因であると推察する。特に、DM群の白内障ではアデノシン5'-三リン酸(ATP)あるいは還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド

(NADH)などのエネルギー産生の低下が知られているため、 H^+ の供給不足により pH 依存性のエンドソーム内での代謝が起こらなかった可能性は高いと思われる。

変性リポ蛋白質の増加あるいはインターナリゼーション後のエンドソームでのアポ蛋白質の解離が起こらなかったことなどがリポ蛋白質代謝異常の一因になっていると思われる。さらに、脂質代謝異常による膜構造の変化については、先に ATP や H^+ の供給が減って膜機能が低下し、リポ蛋白質などの脂質の供給、代謝バランスの秩序の乱れが膜の移動性および膜構造の変化につながったとも考えられる。Lp(a)が水晶体中に蓄積したことで、散乱光がさらに増加し白内障の混濁を進行させた原因の一つになることも本研究から推定された。

稿を終えるに当たり、ご指導を賜りました獨協医科大学眼科学教室小原喜隆教授、獨協医科大学越谷病院眼科新井清美研究員、ならびにご協力を賜りました佐々木眼科医院佐々木秀樹博士に深謝いたします。

文 献

- 1) Berg K: A new serum type system in man the Lp system. Acta Pathol Microbiol Scand 59: 369—382, 1963.
- 2) Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke A, Schulze F, Wieland H, et al: The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Atherosclerosis 62: 249—257, 1986.
- 3) 安部 彰, 野間昭夫: アポ(a). The Lipid 2: 301—310, 1991.
- 4) Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kemmler HG, Seitz C: Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. J Clin Invest 80: 458—465, 1987.
- 5) McLern JW, Tomlinson JE, Kuang W-J, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, et al: cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. Nature 330: 132—137, 1987.
- 6) Hattori M, Tsuda K, Hattori N, Kurauchi H, Seino Y, Imura H: Serum lipoprotein(a) (Lp(a)) levels in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. Jpn Arch Int Med 38: 189—195, 1991.
- 7) 牧野和彦, 安部 彰, 野間昭夫: 糖尿病と Lp(a). 現代医療 22: 2709—2712, 1990.
- 8) Broekhuysse RM, Bögemann B: Lipids in tissues of the eye. XVI. Uptake of lipids by the rabbit lens *in vitro*. Exp Eye Res 26: 567—572, 1978.
- 9) 小原喜隆, 平野清美, 森 吉臣: ヒト糖尿病白内障におけるリポ蛋白質の変動. 日眼会誌 98: 481—486, 1994.
- 10) 原 一郎: リポ蛋白質. 生化学実験講座 3, 脂質の化学, 東京化学同人, 東京, 441—447, 1974.
- 11) 猪口 宏, 斎藤博子, 嶋倉利一: 微粒子ラテックス凝集比濁法を用いた lipoprotein(a) 測定法の評価と臨床的測定意義. 医学検査 44: 751—755, 1995.
- 12) 藤原久子: ディスク電気泳動法による房水蛋白の分画について. その 1. 家兎の一次房水及び二次房水. 眼紀 24: 299—305, 1973.
- 13) Cenedella JR: Lipoprotein and lipids in cow and human aqueous humor. Biochem Biophys Acta 793: 448—454, 1984.
- 14) 小原喜隆: 活性酸素・フリーラジカルと白内障. 日眼会誌 99: 1303—1341, 1995.
- 15) Schmut O, Zirm M Immunologische: Bestimmung von Lipoproteinen im Kammerwasser. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 191: 19—23, 1974.
- 16) Spector A: The search for a solution to senile cataracts. Invest Ophthalmol Vis Sci 25: 130—146, 1984.
- 17) Hashimoto H, Arai K, Yoshida S, Chikuda M, Obara Y: Pentosidine and autofluorescence in lenses of diabetic patients. Jpn J Ophthalmol 41: 274—277, 1997.
- 18) 三村悟郎, 山本俊二: 糖尿病とアポ蛋白—その臨床的意義をめぐって—. Diabetes Journal 16: 7—23, 32, 36, 41, 46, 1988.
- 19) 小原喜隆: 病因(白内障). 眼科学大系 2B 水晶体, 中山書店, 東京, 113—126, 1993.
- 20) Argraves MK, Kozarsky FK, Fallon TJ, Harpel CP, Strickland KD: The atherogenic lipoprotein Lp(a) is internalized and degraded in a process mediated by the VLDL receptor. J Clin Invest 100: 2170—2181, 1997.
- 21) 山本徳男: リポ蛋白質代謝に関連する受容体とその機能. 蛋白質核酸酵素 32: 1508—1515, 1987.