

## 紫外線 B 波誘発急性水晶体上皮光傷害とその修復過程

山田 義久<sup>1)</sup>, 小島 正美<sup>1)</sup>, Vrensen GFJM<sup>2)</sup>, 高橋 信夫<sup>1)</sup>, 佐々木一之<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>金沢医科大学眼科学教室, <sup>2)</sup>Department of Morphology, The Netherlands Ophthalmic Research Institute

### 要 約

**目 的**：紫外線 B 波被曝による水晶体の急性光傷害について、水晶体上皮細胞傷害とその修復過程を明らかにすることを目的とした。

**方 法**：有色家兎に紫外線 B 波 (300 mJ/cm<sup>2</sup>) を照射し、照射後の水晶体上皮細胞の経時変化を水晶体上皮伸展標本で検討した。水晶体上皮伸展標本は、Mayer's ヘマトキシリンまたは抗 proliferating cell nuclear antigen antibody (PCNA) 抗体を用いた免疫組織化学的手法で水晶体上皮の増殖期の細胞の分布を検討した。

**結 果**：上皮細胞の形態学的変化は、瞳孔領では細胞の配列は不規則で、Y 字縫合の開裂、核の濃染・小型化、巨細胞の出現、核の断片化、核消失などがあり、瞳孔領外

側では上皮細胞が集合し、リング様形成があった。傷害された上皮細胞の修復過程は、紫外線傷害を受けた部位には時間経過とともに PCNA 陽性細胞が出現し、傷害部位の修復は周辺上皮細胞の増殖と傷害された細胞片の貪食によることが確認された。

**結 論**：紫外線 B 波による水晶体上皮細胞の急性光傷害は、瞳孔領周辺組織の増殖と貪食により約 1 週間で修復された。(日眼会誌 105: 102—110, 2001)

**キーワード**：紫外線, 水晶体上皮細胞, 光細胞傷害, 抗 PCNA 抗体, 細胞増殖

## Acute Ultraviolet B induced Lens Epithelial Cell Photo-damage and its Repair Process

Yoshihisa Yamada<sup>1)</sup>, Masami Kojima<sup>1)</sup>, GFJM Vrensen<sup>2)</sup>, Nobuo Takahashi<sup>1)</sup> and Kazuyuki Sasaki<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Kanazawa Medical University

<sup>2)</sup>Department of Morphology, The Netherlands Ophthalmic Research Institute

### Abstract

**Purpose** : To clarify the process of acute lens epithelial cell photo-damage induced by ultraviolet B (UV-B) exposure and its repair.

**Methods** : Pigmented rabbits were exposed to UV-B (300 mJ/cm<sup>2</sup>). The time course of lens epithelial cell photo-damage was evaluated by light microscopy of lens epithelial cell flat mounts. The flat mounted lens epithelial cells were stained with Mayer's hematoxylin or by immunohistochemistry with anti-proliferating cell nuclear antigen (PCNA) monoclonal antibodies.

**Results** : The lens epithelial cells were irregularly arranged and there were debris and pycnotic nuclei, small nuclei, existence of large cells, and phagocytosis of neighboring cells in the pupillary area. A repair process was seen in the injured areas within a week after UV-B exposure. PCNA positive cells were seen and it was confirmed that the healing of the photo-injured part was due to epithelial cell proliferation.

**Conclusions** : The acute lens epithelial cell photo-damage induced by UV-B exposure was repaired within a week by cell proliferation. (J Jpn Ophthalmol Soc 105: 102—110, 2001)

**Key words** : Ultraviolet, Photo-cell-damage, Anti-proliferating cell nuclear antigen antibody, Lens epithelial cell proliferation

### I 緒 言

白内障発現の危険因子として太陽紫外線が話題になっ

ている。水晶体の基礎研究領域では実験動物に紫外線を照射すると白内障が誘発されることはよく知られており、特にラット紫外線白内障は確立したモデルとして容

別刷請求先：920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1—1 金沢医科大学眼科学教室 小島 正美  
(平成 12 年 4 月 18 日受付, 平成 12 年 7 月 24 日改訂受理)

Reprint requests to: Masami Kojima, Ph.D. Department of Ophthalmology, Kanazawa Medical University,  
1-1 Daigaku, Uchinada-machi, Kahoku-gun, Ishikawa 920-0293, Japan  
(Received April 18, 2000 and accepted in revised form July 24, 2000)

認されている。しかし、ヒト水晶体における紫外線曝露と白内障発症、または白内障混濁進行促進などの関連は未知の部分が多く残されている。

紫外線の水晶体傷害の研究には生体、器官培養、培養上皮細胞レベルなど幾つかのアプローチがある。最近の生体眼の研究では、Michael ら<sup>1)</sup>が紫外線照射を受けた 24 時間後のラット水晶体上皮細胞にはアポトーシスが観察されることを報告している。白内障とアポトーシスの関係について、Li ら<sup>2)</sup>は白内障手術中に得られた水晶体前囊片には 4.4~41.8% の terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)-mediated dUTP nick-end labeling (TUNEL) 陽性細胞が検出されたのに対し、正常対照群では僅かであったことを報告した。さらに、白内障患者では酸化傷害や紫外線に対する防御機構が低下していることが発症への引き金となっていると推定する者もいる。これに対し、白内障手術眼患者の水晶体前囊片および Eye Bank eye を試料とし、TUNEL 陽性細胞の検出率を検討した Harocopoulos ら<sup>3)</sup>の報告では、TUNEL 陽性所見はそのほとんどが白内障手術中、または手術直後に生じた necrotic cell death によって生じた結果であり、アポトーシスまたは他の機序による細胞死による水晶体上皮細胞の消失は加齢白内障の主要因子ではないと反論している。

これまでの報告から、epithelial cell death が生体眼で生じていることは間違いないが、この後に続く変化については明確な見解は未だない。本研究は急性実験ではあるが、家兎生体眼での水晶体上皮細胞の損傷、それに続く細胞修復について追跡したものである。

## II 実験方法

実験動物の取り扱い、金沢医科大学動物実験指針および the ARVO Statement for the Use of Animals in Ophthalmic and Vision Research に従った。

### 1. 水晶体上皮細胞傷害の時間的経過

日本在来有色家兎 42 匹 (1 群 4~6 匹/一時点) を供試動物とした。家兎の両眼を塩酸ピロカルピン (2% サンピロ<sup>®</sup>) で瞳孔径 3 mm 以下に縮瞳した状態で、左眼を遮蔽し、右眼に人工光源 [スタンド型ブラックライト, OR-114-20 A, オリオン社製に UV ランプ (FL 20 S-E-30, 東芝ライテック) を装着] により紫外線を曝露した [紫外線総量 300 mJ/cm<sup>2</sup> (強度 0.04 mW/cm<sup>2</sup>, 2 時間照射), 照射距離 40 cm]。紫外線曝露後 3, 12, 24 時間, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10 日の 10 時点で致死量のペントバルビタール (ネンブタール<sup>®</sup>注射液) を静脈内投与して家兎を屠殺し、その眼球から水晶体を摘出した。摘出水晶体は酢酸エタノール混液 (1:3) で 1 週間固定後、水晶体後極部から鑷子で水晶体囊を花卉状に剥離し、スライドガラス上に伸展し、水晶体上皮細胞の伸展標本作製した。上皮伸展標本はマイヤーズ・ヘマトキシリンで染色後、光学顕微鏡下 (光顕下) に観察した。

### 2. 抗 proliferating cell nuclear antigen (以下、PCNA) 抗体による水晶体上皮細胞増殖部位の観察

日本在来有色家兎 36 匹 (1 群 4 匹/一時点) を供試動物とし、前項 1 と同一条件下で、左眼を遮蔽し、右眼に同量の紫外線を照射した。照射直後、3, 12, 24 時間後、2, 3, 4, 5, 7 日後の 9 時点で前記に準じて家兎を屠殺し、水晶体を摘出した。水晶体上皮細胞の伸展標本作製は前項と同様である。固定試料はメタノールで溶解した 3% 過酸化水素で内因性ペルオキシダーゼ活性を阻止し、リン酸緩衝液で洗浄後、トリプシン処理 (1 mg/ml, 30 分間室温消化) を行った。以降の試料の染色はヒストファイン SAB-PO (M) キット (ニチレイ) を用い、avidin-biotin complex (ABC) 法により免疫組織染色を行った。一次抗体には抗 PCNA 抗体 (NC-012, Novocastra Lab. UK, mouse monoclonal antibody) を、発色基質には 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) 基質キット (ニチレイ) を用いた。陰性対照は、一次抗体の代わりに正常マウス血清 (Mouse IgG 1 a, DAKO) を用いた。

### 3. 水晶体上皮細胞のアポトーシスの検出

前項 1, 2 と同様に有色家兎 (1 群 2 匹/1 時点) に紫外線を照射し、紫外線照射後、12, 24, 48 時間で前記と同様に家兎を処理し、水晶体を摘出した。なお、紫外線非照射の家兎を対照とした。摘出水晶体は、直ちにリン酸緩衝液で溶解した paraformaldehyde で数日間固定後、水晶体の光軸方向に沿って半切した。半切した水晶体の一部は Tecnovit<sup>®</sup> で包埋し、2 μm に薄切し、ヘキスト 33258 (Hoechst) で染色し、蛍光顕微鏡 (Leica DMRE) で写真撮影した。

半切した水晶体のもう半分は、①水晶体中央部、②水晶体中間部、③水晶体赤道部の 3 部位で 2 mm 厚の組織ブロックを作製後、1% フェリシアンカリウムを含む 1% オスミウム酸で後固定を行い、エポキシ包埋後ウラン染色を行い透過型電子顕微鏡 (CM 12, Philips) で観察した。また、1 μm に薄切した試料はトルイジンブルーで染色し、光学顕微鏡で観察した。

## III 結果

### 1. 水晶体上皮細胞傷害の時間的経過

紫外線照射直後は光顕下には水晶体上皮細胞の異常はなかったが、照射後 3 時間では瞳孔領外縁に相当すると思われる部位の一部に小型の上皮細胞核の集合が観察され始めた。紫外線照射後 12~24 時間では、瞳孔領に相当する部位には小型の核を持つ上皮細胞の集合によりリング状に観察される部位 (図 1 A 矢じり) があった。リング状上皮集合部位の内側では上皮細胞の配列は不規則で、上皮細胞核の濃染化、核の小型化、正常上皮細胞の 2, 3 個分程度の大きさの巨細胞の出現、核濃縮に伴う細胞核の断片化、核消失などの異常所見があり (図 1 B)、円形または楕円形のこの部位が紫外線照射時の瞳孔領に相当する

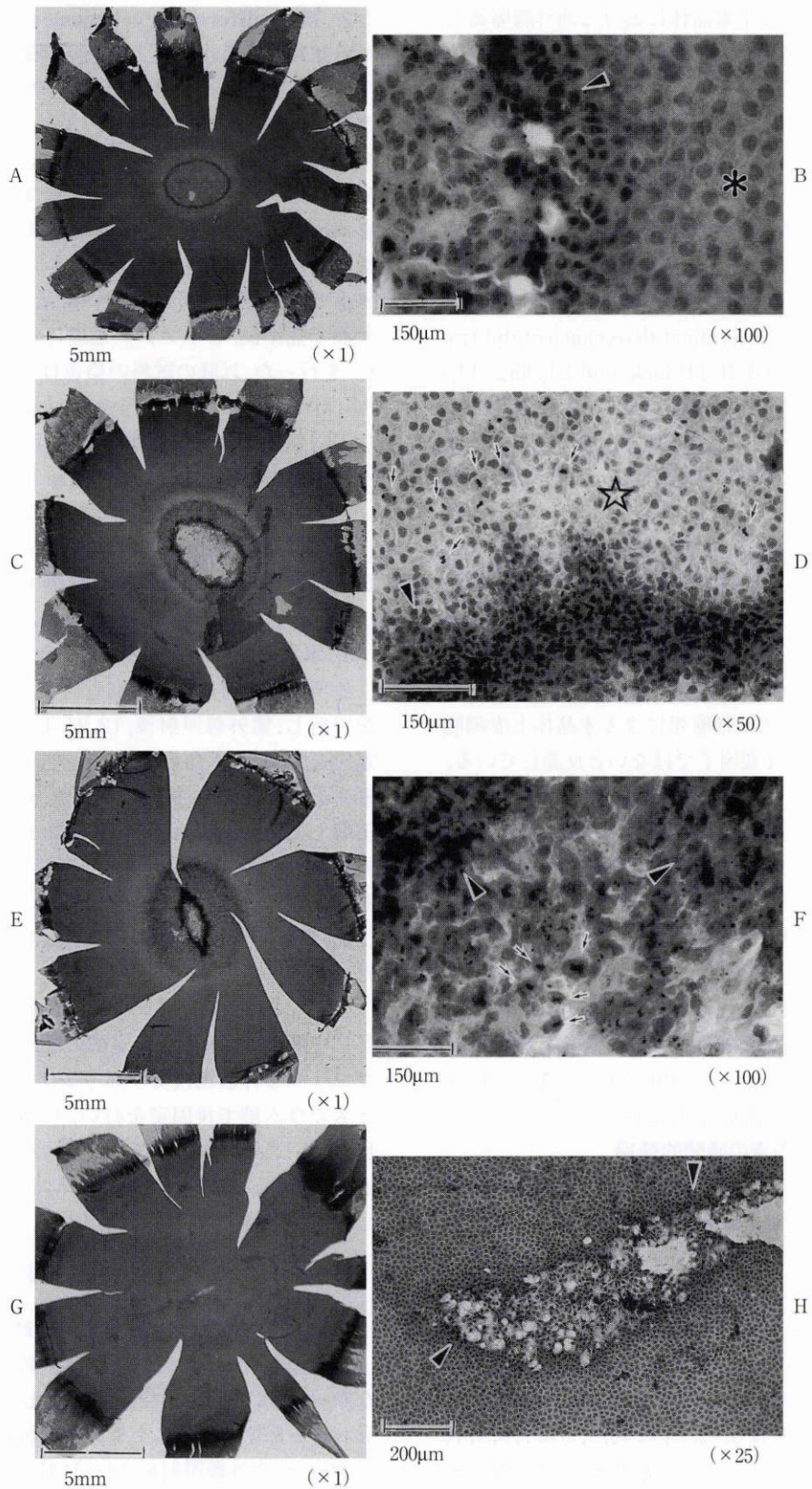


図1 水晶体上皮細胞伸展標本.

A, B: 紫外線照射 24 時間後, C, D: 紫外線照射 2 日後, E, F: 紫外線照射 3 日後, G, H: 紫外線照射 5 日後.  
 括弧内の数字はフィルム面上の倍率を示す. ↑: 分裂期の細胞, ▲: リング状に上皮細胞が集合した部位.  
 ☆: 正常部位より上皮細胞密度が高い部位. \*: 正常部位より細胞密度が疎な部位.

と思われた. リング状上皮集合部位の外縁には, 上皮細胞密度が疎な帯状部位 (正常上皮細胞 10 個分程度の帯状領

域) が観察された (図 1 A, B\*). 紫外線照射後 48 時間では, 瞳孔領中央部の上皮傷害部位を囲む形で小型の核の

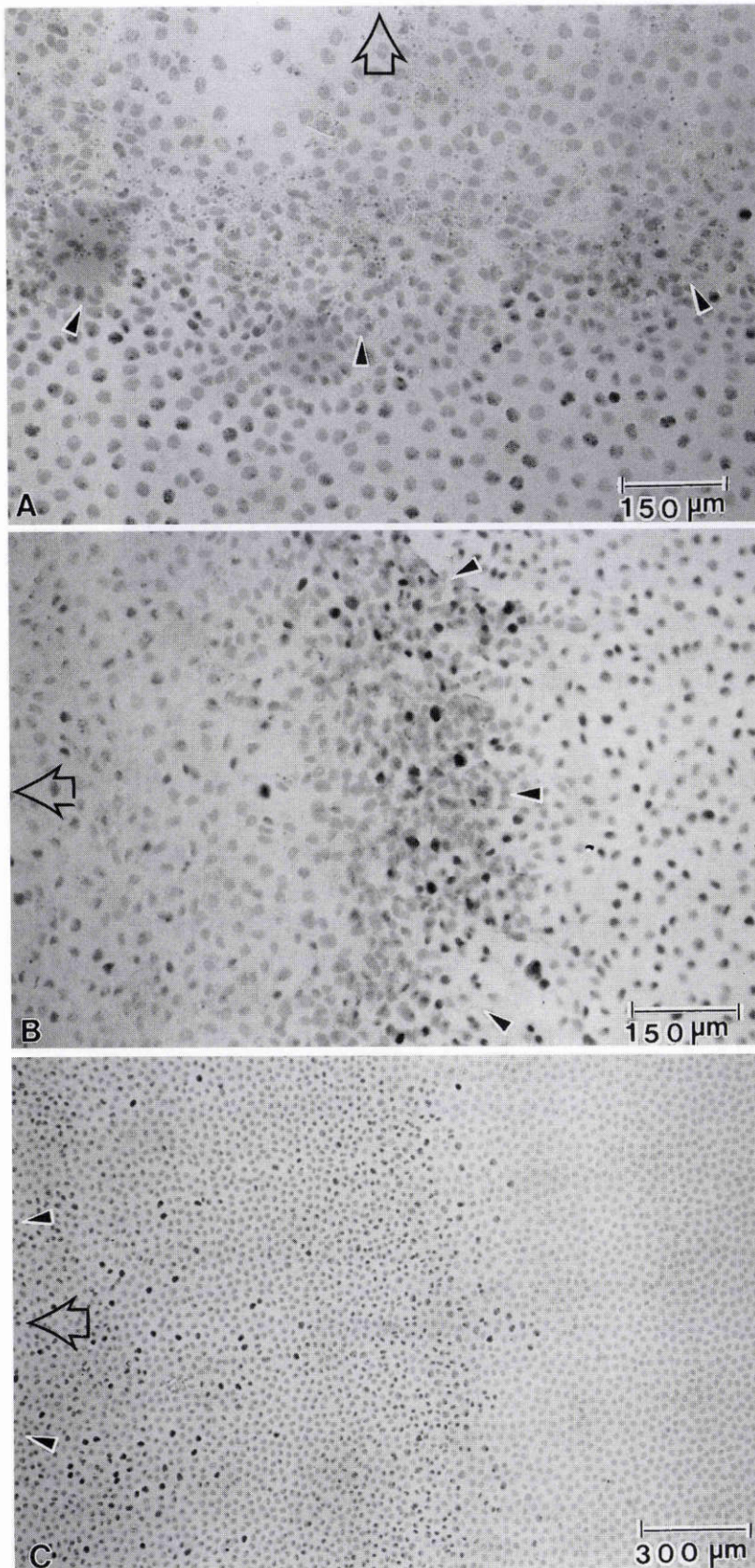


図 2 A：紫外線照射 24 時間後の抗 Proliferating cell nuclear antigen(PCNA)染色所見。

光傷害を受けた瞳孔領(⇨)には破壊された細胞の断片、細胞の脱落部位が観察(▲周辺)される。瞳孔領外縁(写真下側)では PCNA 陽性細胞(褐色の核)が観察される。

B：紫外線照射終了 2 日後の抗 PCNA 染色所見。

上皮細胞が集合し、リング状に観察される部位および光傷害を受けた瞳孔領(⇨)にも PCNA 陽性細胞(褐色細胞核)が観察される。

C：紫外線照射終了 3 日後の抗 PCNA 染色所見。

矢印は瞳孔領の方向を示す。⇨に近い部位 PCNA 強陽性の細胞が観察される。▲はリング状に上皮細胞が集合した部位を示す。数字はフィルム面上の倍率を示す。

リング状の集合部位(図 1 C, D 矢じり)が観察され、その外縁には正常部位に比べて比較的細胞密度が高く、分裂期の細胞が多数観察される帯状部位があり(図 1 D ☆), さらに、その外側には細胞密度が疎な帯状部位が観察さ

れた(図 1 C). 紫外線照射後 3 日では、楕円形のリング状部位はその面積が小さくなり、縦長の木の葉様の形状に変化していた(図 1 E). また、紫外線照射終了 2 日後に観察されたリング状変化の外縁部で正常部位に比べて比較

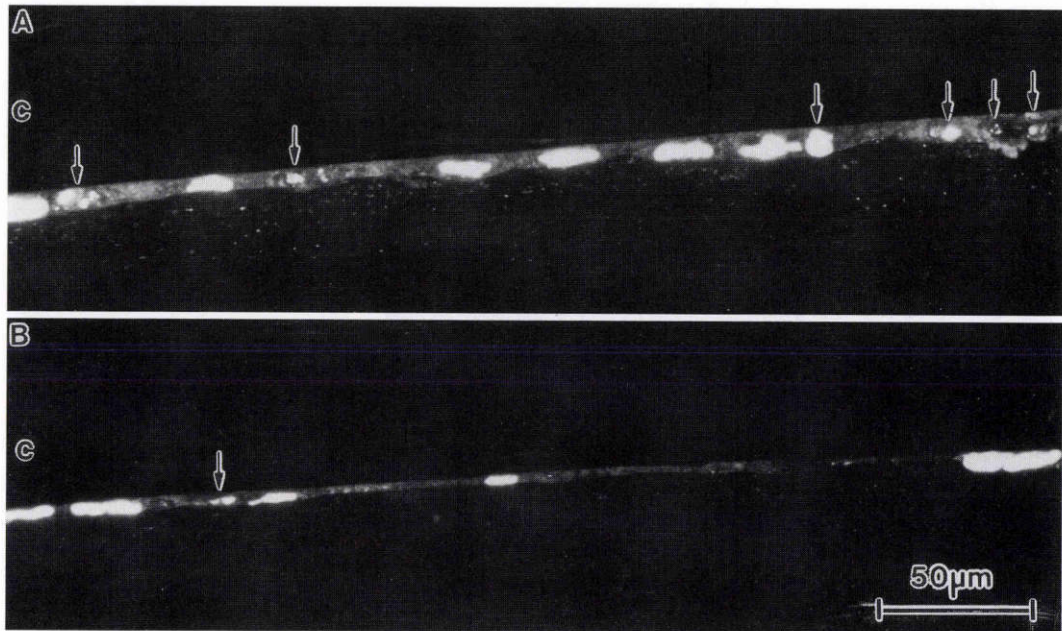


図3 ヘキスト 33258 染色後の蛍光顕微鏡所見(瞳孔領中央部).

A: 紫外線照射 24 時間後, B: 紫外線照射後 2 日

↓: は断片化した核, c: 水晶体囊

的細胞密度が高い部位(図 1 E)は面積が拡大し,紫外線照射時の瞳孔の形状を伺わせる形状を呈していた.紫外線照射 3 日後では,分裂期の細胞は傷害された瞳孔領内部でも観察されるようになった(図 1 F 矢印).紫外線照射 5 日後では,瞳孔領周辺には小型上皮細胞核の集合によるリングは消失し(図 1 G),水晶体 Y 字縫合部に相当する部位の周辺に小型の細胞核の集合が観察された(図 1 H 矢じり).照射終了 7 日後には,紫外線による上皮の異常部位は前 Y 字縫合部に相当する部位に僅かに観察されるのみとなり,瞳孔領は再生上皮細胞でほぼ満たされていた.

## 2. 抗 PCNA 抗体による水晶体上皮細胞増殖部位

紫外線非照射の対照眼(左眼)はすべての試料採取時点ともほぼ同様の所見で,増殖帯領域およびその前極側周辺に PCNA 陽性細胞が一部観察されたが,その他の部位はすべて陰性所見であった.紫外線照射眼(右眼)の直後および照射終了 3 時間後までは対照眼と同様の所見であった.紫外線照射後 12 時間では,瞳孔領の上皮細胞核がリング状に集合した部位の外縁の細胞および瞳孔領内の細胞の一部に PCNA 陽性細胞が観察された.紫外線照射後 24 時間では,PCNA 陽性細胞が観察された部位はリング状の核の集合部分(図 2 A 矢じり)の外側が主体で,細胞密度が疎な部分の約半数の細胞に PCNA 陽性が観察された(図 2 A).紫外線照射終了 48 時間後では,リング状変化部位(図 2 B 矢じり)の内側でもまばらに PCNA 陽性細胞が観察された(図 2 B).紫外線照射後 3 日では,瞳孔領の 2 倍程度の範囲で PCNA 陽性細胞が観察され,瞳孔領の傷害部位に近い部位ほど PCNA 染色陽

性の程度が強かった(図 2 C).紫外線照射終了 7 日目では,瞳孔領およびその周辺に PCNA 陽性細胞はなかった.

## 3. 水晶体上皮細胞のアポトーシスの検出

紫外線照射終了 12 時間後のヘキスト染色所見は,水晶体中央部では一部に染色陽性部位が観察されたが,中間部,赤道部には全く染色陽性部位はなかった.紫外線照射 24 時間後では,水晶体中央部には数多くのヘキスト染色陽性細胞(図 3 A)が観察されたが,中間部,赤道部に染色陽性細胞はなかった.紫外線照射後 48 時間では,ヘキスト染色陽性細胞数は 24 時間後と比べて明らかに減少していた(図 3 B).紫外線照射後 48 時間の瞳孔領中央部での特徴的な所見は,細胞核の欠損と細胞形質伸展である.画像は示さないが,トルイジンブルー染色切片の所見でも,残存した細胞は隣接する細胞欠損部位を覆うように著しく細胞形質が伸展していた.紫外線照射後 12 時間(図 4 A)に隣接する細胞内にアポトーシス小体が観察された.紫外線照射後 24 時間にはアポトーシスを示す所見は,さらに顕著となった(図 4 B).紫外線照射終了 48 時間後では,アポトーシス小体はあまり観察されなくなった.紫外線照射後 12 時間の電子顕微鏡(電顕)像に細胞死の初期像が観察された(図 5 A~C).紫外線非照射眼の水晶体上皮細胞核にはヘテロクロマチンがランダムに分布しているのに対して,紫外線照射 12 時間後の水晶体上皮細胞核では核の中央部は均一で,ヘテロクロマチンは核膜周辺に分布していた(図 5 B).ヘテロクロマチンが完全に凝集した典型的なアポトーシスの所見を示す水晶体上皮細胞核が幾つか観察された(図 5 C).透過型電顕による微細構造の変化は水晶体瞳孔領中央部のみで観察さ

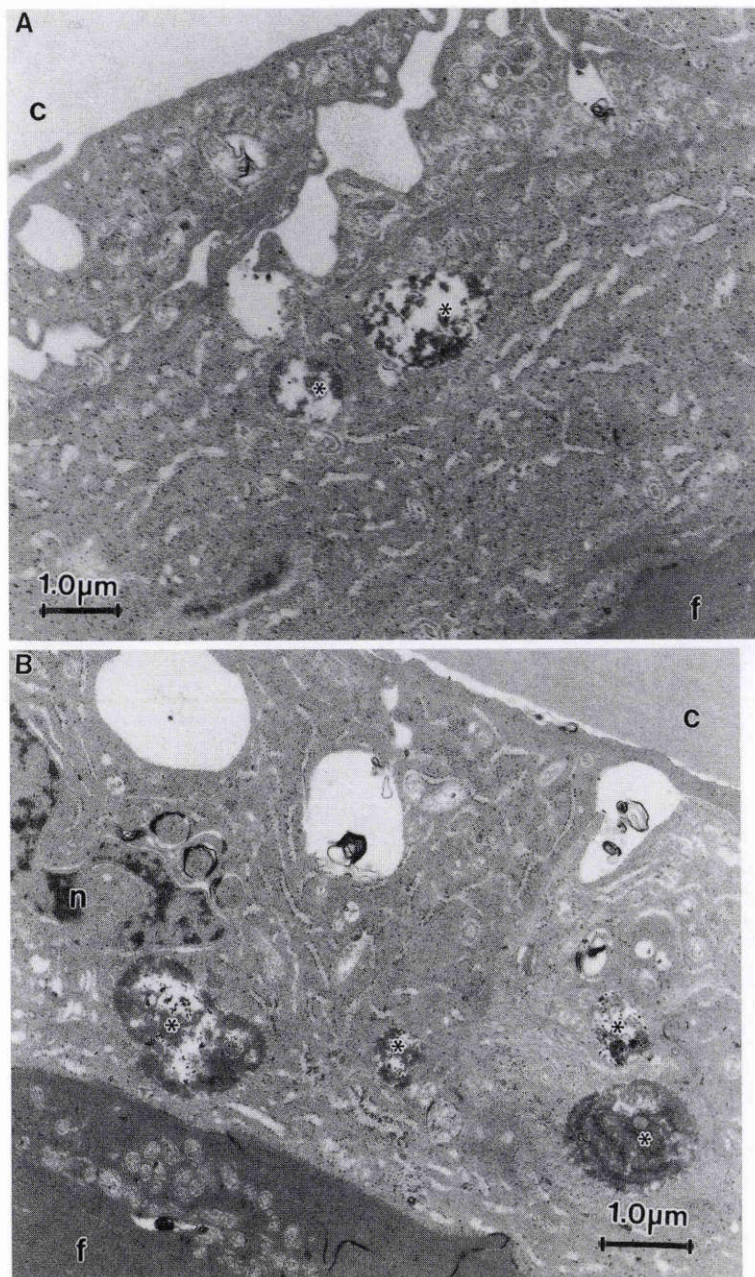


図 4 透過型電子顕微鏡所見(瞳孔領中央部).

A : 紫外線照射後 12 時間, B : 紫外線照射後 24 時間

\* : アポトーシス小体, c : 水晶体囊, f : 水晶体線維, n : 正常上皮核

れ, 水晶体中間部または赤道部ではこれらの変化は全く観察されなかった。

#### IV 考 按

白内障発現に関与する幾つかの危険因子の中で太陽紫外線, 特に UV-B の位置付けが国際的にも高まってきている<sup>4)</sup>. これを支持する疫学的研究<sup>5)~7)</sup>が内外で精力的に行われてはいるが, さらなる実験的検証も必要である。

実験的には動物眼に多量の紫外線を照射することで, 水晶体に混濁が発現することは Hockwin ら<sup>8)</sup>により証明されているが, 細胞レベルで被曝した水晶体上皮細胞がどのような形態学的変化をとるかの検討<sup>9)</sup>は少ない。

水晶体上皮細胞の増殖の場は, 増殖帯というのがこれまでの認識である。紫外線傷害は急性毒性的な実験結果ではあるが, 紫外線曝露により上皮のみならず, 水晶体線維細胞にも波及することが報告<sup>8)10)</sup>されている。一方, ヒトの加齢白内障に紫外線が関与しているとするなら, 日常の紫外線曝露により何らかの上皮傷害, またはその痕跡がある筈であるが, ヒト白内障手術眼の上皮を観察する限り, アポトーシス, 形状の異常などが若干観察されるものの大きな変化はない。本研究は, 動物眼に紫外線を単回照射することによる光傷害の時間経過を細胞レベルで検討することを目的としたものである。

本実験でリング状に密集する小型の核をもつ上皮細胞

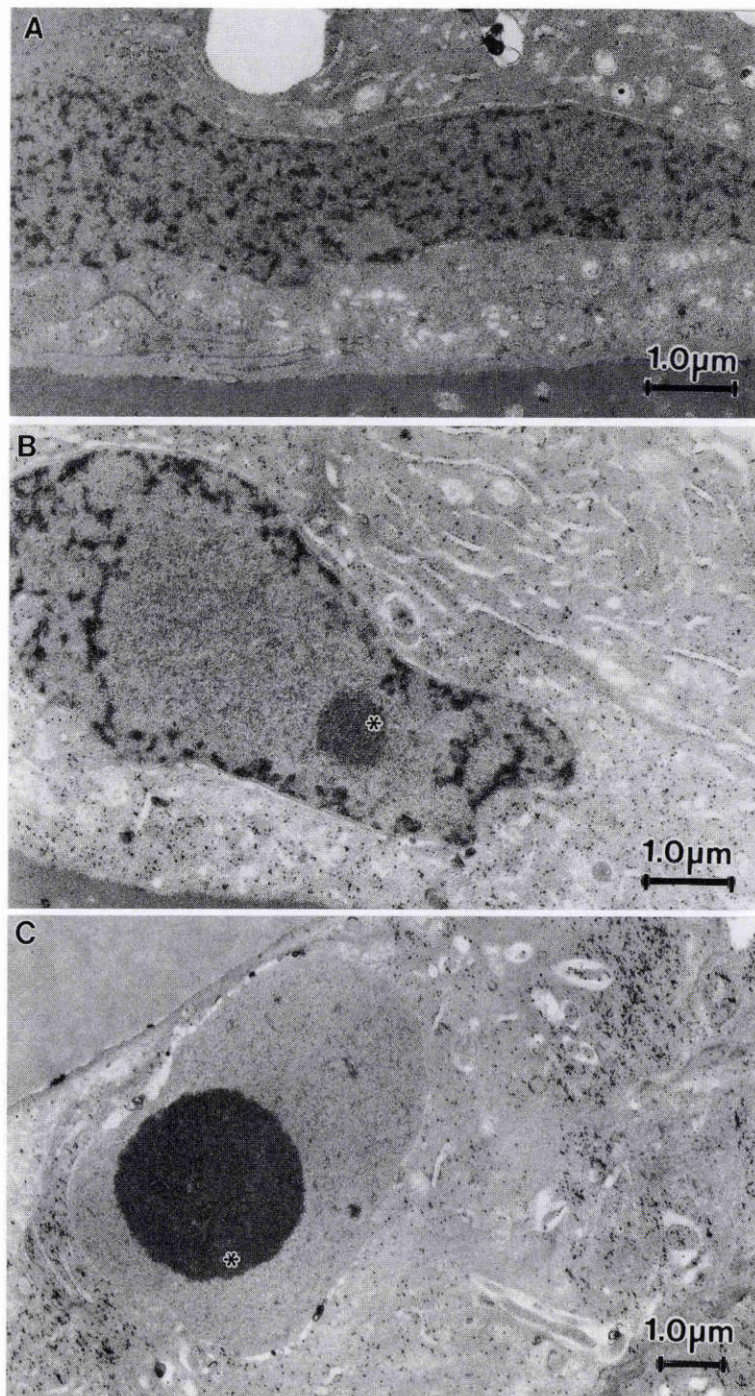


図5 透過型電子顕微鏡所見(瞳孔領中央部).

A: 紫外線非照射群の正常水晶体上皮細胞核, B, C: 紫外線照射後 12 時間の異常水晶体上皮細胞核, \*: 凝集, 断片化した成分

群(図1)は, 紫外線曝露時に虹彩で覆われていることにより, 直接的な紫外線曝露傷害をまぬがれた上皮細胞が増殖することにより, 傷害部位が修復される一時期での所見と考えられた. リング状変化部位の外縁には多数の分裂期の細胞が観察(図1D 矢印)されたことも, これを裏付ける所見としたい.

水晶体上皮細胞の増殖に関しては幾つかの検討がある<sup>11)~14)</sup>. 照林ら<sup>11)</sup>は幼若ラット正常水晶体の上皮増殖部位は上皮細胞層に均一にあったが, 老齢ラットではこの

傾向が弱く, 赤道部のみが増殖の場となったと報告している. 紫外線で直接的に破壊された上皮の修復についての検討は著者らの知る限りない. ヒト水晶体上皮の増殖に関するこれまでの理解は, 赤道部に限って観察される現象であり, Uga<sup>13)</sup>, 肖ら<sup>14)</sup>が穿孔性外傷により破壊された上皮が修復されたのを顕微鏡下に観察しているが, 破囊を伴わない上皮全面での再生能については報告していない.

紫外線被曝により瞳孔領に観察された上皮傷害は, 紫

外線照射後 7 日の標本にはほとんどなかった。この所見が再生された細胞によるものかを明らかにするために、抗 PCNA 抗体による免疫組織学的検討を加えた。

PCNA は正常、異常を問わず増殖する細胞に存在し、細胞分裂の程度を反映すると報告<sup>15)</sup>されている。今回の検討では、上皮欠損部分を再度充たした細胞は新たに増殖したものであることを抗 PCNA 抗体でも証明できた。

紫外線を被曝した瞳孔領には核濃縮に伴う細胞核の断片化、核消失などの異常所見が観察された(図 3, 5)。紫外線により傷害を受けた上皮細胞が壊死、あるいはアポトーシスを起こすことは報告<sup>16)</sup>されているが、壊死やアポトーシスにより破壊された細胞断片が水晶体内部でどのように処理されるかの疑問が残っている。

破壊細胞片がどのように処理されるのかの詳細は、本検討では十分に明らかにすることはできなかったが、隣接する細胞内にアポトーシス小体が観察されたことより、紫外線傷害によりアポトーシスによって死亡した細胞は隣接する細胞により貪食されたことが推察される(図 4)。三國ら<sup>17)</sup>は 1988 年に、ヒトの水晶体上皮には貪食能があることを報告している。また、Michael ら<sup>1)</sup>は同様の所見を観察し、水晶体上皮細胞による貪食であると結論付けている。紫外線照射後 24~72 時間経過後に瞳孔領で観察された細胞断片は、紫外線照射後 7 日の標本では観察されない。傷害された上皮細胞を生体下に経時的に観察しているのではないので、想像の域を出ないが、三國ら<sup>17)</sup>、Michael ら<sup>1)</sup>のいう上皮細胞の貪食により処理されたものと考えられる。すなわち、瞳孔領内の上皮細胞は紫外線照射時に直接的な傷害を受け、アポトーシスなど(図 3、この状況での細胞死のすべてがアポトーシスによるものかは不明)により細胞死に陥る。細胞死により生じた細胞断片は、隣接する死亡を免れた細胞(瞳孔領外縁の細胞)が貪食を行うことにより細胞間にスペースができる。瞳孔領外縁の細胞(紫外線照射後 3 日の PCNA の結果から、瞳孔径の 2 倍程度の範囲までの細胞、図 2 C)は増殖期に入り、紫外線で傷害を受け、貪食によりできたスペースを埋めるために瞳孔領に集合しリング状を呈する(図 1 A, C)。活発に増殖した細胞は、隣接する死細胞の断片を貪食(図 4)しながら、瞳孔領中心部へと進行する(図 1 E)。

このように、瞳孔領外縁から中心に向かって貪食・分裂を繰り返しながら、最終段階では傷害の修復は水晶体 Y 字縫合部に相当する部位に到達し、この部位が完全に修復されるまでの期間が約 1 週間であると推察できる。著者らは培養細胞レベルで紫外線による細胞死と、隣接細胞による細胞断片の貪食の所見を動画でとらえている(別報)。

本検討から得られた形態的所見は、混濁の発現に直接つながるものではない。

肖ら<sup>14)</sup>は針での外傷による上皮傷害後の修復の様式に水

晶体の部位による相違があることを報告している。すなわち、水晶体瞳孔領では再生上皮細胞で修復された傷害部位は、時間経過の後も変化を示さないが、赤道部に近い部位に傷害を与えたものは、細胞修復の後に再生された細胞が赤道部で線維細胞に分化せずに、後極部に移動するのを観察している。

Michael ら<sup>1)</sup>は散瞳した Sprague-Dawley (SD) ラットに 5 kJ/m<sup>2</sup> 紫外線を照射後 24 時間では増殖帯後方 (post-germinative differentiation-elongation region と記載) の上皮細胞にもアポトーシスが発生したと報告し、アルビノの虹彩が多少とも紫外線を透過したことによると考察している。今回の実験では有色動物を用い、紫外線は縮瞳下に紫外線を 3 kJ/m<sup>2</sup> 照射している。この理由は先の小島ら<sup>18)</sup>の検討で、屋外環境ではその天候にかかわらず、瞳孔径は 2 mm 前後である結果に基づいている。ラットと家兎、アルビノと有色、散瞳と縮瞳、紫外線照射量などの実験条件に差はあるが、著者らの結果では上皮傷害が観察されたのは瞳孔領に限局し、赤道部周辺には明らかな傷害を確認していない。これらの差が前述のどの要素に起因するかは、今後の研究を待たなければならない。

## 文 献

- 1) Michael R, Vrensen GFJM, van Marle J, Gan L, Söderberg PG: Apoptosis in the rat lens after *in vivo* threshold dose ultraviolet irradiation. Invest Ophthalmol Vis Sci 39: 2681—2687, 1998.
- 2) Li WC, Kuszak JR, Dunn K, Wang RR, Ma W, Wang GM, et al: Lens epithelial cell apoptosis appears to be a common cellular basis for non-congenital cataract development in humans and animals. J Cell Biol 130: 169—181, 1995.
- 3) Harocopos GJ, Alvares KM, Kolker AE, Beebe DC: Human age-related cataract and lens epithelial cell death. Invest Ophthalmol Vis Sci 39: 2696—2706, 1998.
- 4) World Health Organization: Ultraviolet Radiation. Environmental Health Criteria 160. WHO, Geneva, 1994.
- 5) Klein BEK, Klein R, Linton KLP: Prevalence of age-related lens opacities in a population. The Beaver Dam Study. Ophthalmology 99: 546—552, 1992.
- 6) West SK, Duncan DD, Munoz B, Rubin GS, Freid LP, Bandeen-Roche K, et al: Sunlight exposure and risk of lens opacities in a population-based study. The Salisbury Eye Evaluation Projects. JAMA 280: 714—718, 1998.
- 7) Sasaki K, Sasaki H, Kojima M, Shui YB, Hockwin O, Jonasson F, et al: Epidemiological studies on UV-related cataract in climatically different countries. J Epidemiol 9(Suppl): S33—S38, 1999.
- 8) Hockwin O, Kojima M, Sakamoto Y, Wegener A, Shui YB, Sasaki K: UV damage to the eye



- lens: Further results from animal model studies: A review. *J Epidemiol* 9(Suppl): S39-S47, 1999.
- 9) **Hightower KR, Reddan JR, McCready JP, Dzi-edzic DC**: Lens epithelium: A primary target of UVB irradiation. *Exp Eye Res* 59: 557-564, 1994.
  - 10) **Hightower KR**: The role of the lens epithelium in development of UV cataract. Minireview. *Curr Eye Res* 14: 71-78, 1995.
  - 11) **照林宏文, 辻 俊明, 茨木信博, 森 和彦, 池部 均, 赤木好男**: 全伸展標本による水晶体上皮細胞増殖能の検討—その1. 正常ラット水晶体の老齢化による変化—. *日眼会誌* 95: 222-227, 1991.
  - 12) **茨木信博, 堤 元信, 横井則彦, 池部 均, 田坂 宏, 赤木好男, 他**: ラットガラクトース白内障における水晶体上皮細胞について—第1報—. *眼紀* 38: 359-365, 1987.
  - 13) **Uga S**: Wound healing in the mouse lens. *Exp Eye Res* 32: 175-186, 1981.
  - 14) **肖 偉, 宇賀茂三, 石川 哲**: マウス水晶体増殖帯および赤道部損傷後の上皮細胞反応. *あたらしい眼科* 10: 275-279, 1993.
  - 15) **山口慶子, Stell WK**: 眼組織における proliferating cell nuclear antigen (PCNA/cyclin) の定量と細胞増殖能の検討. *日眼会誌* 96: 954-958, 1992.
  - 16) **Li WC, Spector A**: Lens epithelial cell apoptosis is an early event in the development of UVB-induced cataract. *Free Radi Bio Med* 20: 301-311, 1996.
  - 17) **三國郁夫, 木勢恵一**: 老人性白内障水晶体上皮細胞の貪食能. *日眼会誌* 92: 514-517, 1988.
  - 18) **小島正美, 浅野浩一, 山田義久, 佐々木一之**: 照度変化に伴う瞼裂高・瞳孔径の変動. *臨眼* 53: 769-772, 1999.