

眼内レンズの異物反応に対する表面処理の効果の検討

岡島 泰彦¹⁾, 雑賀司珠也²⁾, 澤 充¹⁾

¹⁾日本大学医学部眼科学教室, ²⁾和歌山県立医科大学眼科学教室

要 約

目 的：眼内レンズ(IOL)の生体適合性の向上を目的として、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)による IOL の表面処理に対する異物反応の検討を行った。

対象と実験方法：対象の IOL 素材はポリメチルメタクリレート(PMMA)、疎水性アクリルおよび MPC 表面処理疎水性アクリル(MPC 処理アクリル)を用いた。方法は、マウス腹腔内から採取された培養マクロファージを IOL 素材表面に播種し、細胞付着性を *in vitro* で検討した。さらに、IOL 素材のマウス腹腔内埋植試験を行い、異物反応を光学、走査電子顕微鏡で観察した。

結 果：MPC 処理アクリルは、他の 2 材質と比較し

て *in vitro* では細胞の付着はほとんど観察されなかった。また、マウス腹腔内埋植試験では他の 2 材質より、早期に多くの多核異物巨細胞がみられた。

結 論：MPC 処理アクリルは異物反応を減弱させ、IOL の材質として有用である可能性が示唆された。(日眼会誌 109 : 267-273, 2005)

キーワード：眼内レンズ, 表面処理, 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン, マクロファージ, 異物巨細胞

Effects of Surface Modification on Foreign Body Reaction of Intraocular Lenses

Yasuhiko Okajima¹⁾, Shizuya Saika²⁾ and Mitsuru Sawa¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine

²⁾Department of Ophthalmology, Wakayama Medical University

Abstract

Purpose : In order to improve biocompatibility, we investigated the effects of surface modification by 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) on the foreign body reaction of intraocular lens (IOLs).

Materials and Methods : Materials of the IOLs were polymethylmethacrylate, hydrophobic acryl, and MPC surface-modified hydrophobic IOLs (MPC modified acryl). In an *in vitro* study, cultured macrophages sampled from mouse intra-abdominal exudate were cultured on a plate for each IOL material. The cell density and morphology of attached cells on the IOL materials were investigated. In an *in vivo* study, each IOL material was implanted in the peritoneal space of mice and foreign body reaction was investigated with a light microscope and a scanning electron microscope.

Results : In the *in vitro* study, the cells on the

MPC modified acryl IOL material were remarkably fewer than those on the plates of the other two IOL materials. Regarding the implanted IOL materials, MPC modified acryl IOL material showed more polynuclear giant foreign body cells in the early period than the other two IOL materials.

Conclusion : MPC surface modification can reduce the foreign body reaction of IOLs and has the potential to improve biocompatibility of IOL materials.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 109 : 267-273, 2005)

Key words : Intraocular lens, Surface modification, 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine, Macrophage, Giant foreign body cells

I 緒 言

眼内レンズ(IOL)は白内障術後の視力矯正に重要な役

割を果たしており、埋植医療用具として最も多く使用されている。IOL 素材としては、眼内に飛入したポリメチルメタクリレート(PMMA)が眼内に長期間、組織傷

別刷請求先：173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1 日本大学医学部眼科学教室 岡島 泰彦
(平成 16 年 8 月 2 日受付, 平成 16 年 10 月 21 日改訂受理)

Reprint requests to: Yasuhiko Okajima, M.D. Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine, 30-1 Ohayaguchi-kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan
(Received August 2, 2004 and accepted in revised form October 21, 2004)

害を生じることなく存在できていたことから、PMMAを素材とする IOL が開発された¹⁾。現在、その他の IOL の素材としてはシリコン、疎水性アクリル、ヒドロキシエチルメタクリレート (HEMA) などがある。これらの IOL 素材は、他の埋植医療用具と同様に生体適合性を有する必要がある。各種 IOL の表面の物理的、生物学的特性は素材により異なるが、その基本的生体反応は、マクロファージ系細胞を主体とする異物反応と、水晶体上皮細胞による水晶体嚢の創傷治癒反応に大きく分けられる²⁾³⁾。マクロファージの機能は多彩で、未だ不明な点も多いが、異物反応を含む生体組織反応における単核球系食細胞の中心的役割を担っていると考えられる⁴⁾。こうした生体反応の抑制は IOL の生体適合性の向上に有用であり、方法としては素材自体と表面処理の 2 通りが挙げられる。素材としては表面への細胞付着からみた場合、シリコンが生体反応が軽度である²⁾。一方、表面処理としては炎症性細胞との反応、異物反応を抑制するためにヘパリン処理 PMMA などの表面処理 IOL が開発され、臨床に応用されている^{5)~9)}。今回、我々は IOL の生体適合性の向上を目的として、生体膜に類似した構造を有する 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) による IOL の表面処理に対する生体反応の検討を行った。

II 対象と実験方法

対象とした IOL 素材は 3 種類、PMMA、疎水性アクリル (アクリル) および MPC 表面処理疎水性アクリル (MPC 処理アクリル) である。MPC 処理は、アクリルを MPC 濃度が 0.2% のアルコール溶液に浸漬し (3 秒, 23°C)、真空乾燥 (2 mmHg, 40°C, 1 時間) した。IOL 素材はいずれも、厚さ 1.0 mm、直径 6 mm の円板状プレートとし、酸化エチレンガス滅菌後に使用した (以下、プレート)。

1. マクロファージの採取

マクロファージは既報¹⁰⁾に従って得た。C 57 BL/6 系マウス (4 週齢, 雄) 腹腔内に 5% オイスターグリーコゲン (Sigma 社) を加えた生理食塩水を滅菌し 1 ml を注射した。4 日後にマウスを頸部脱臼で屠殺し、培養液 [Eagle's minimum essential medium (GIBCO BRL 社)] をマウス腹腔内に約 10 ml 注入し、洗浄、吸引により培養液を回収した。得られた培養液中のマクロファージ細胞数を、血球計算板を用いて測定した。測定細胞数を基に ① 2.4×10^5 細胞数/ml と、② 4.8×10^5 細胞数/ml の 2 溶液に調整した。なお、培養液中の細胞および後述の腹腔内埋植試験におけるマクロファージであることの同定はチャンバースライドに播種、固着後、アセトン固定し、単クローン F4/80 抗マウスマクロファージ抗原抗体 (BMA 社) を使用して、酵素抗体間接法、ジアミノベンチジン発色法で免疫染色して行った。

2. *In vitro* 細胞付着試験

3 種類の被検プレート (各種 10 枚ずつ, MPC 処理アクリルのみ 16 枚) を 48 穴シャーレ (Corning-Iwaki Glass 社) に置き、各シャーレウェルにマクロファージ溶液を分注 (0.35 ml ずつ) した。培養条件は 37.4°C、炭酸ガス濃度 5%、湿度 100%、暗所下とし、培養 4、19 時間、3、6 日後にプレートをシャーレから取り出し、後述の固定、染色処理を行い、光学および走査電子顕微鏡で観察した。付着細胞数については倍率 200 倍で 1 視野当たりの細胞数を 1 検体につき任意の 5 か所について測定した。

3. 腹腔内埋植試験

C 57 BL/6 系マウス (4 週齢, 雄) の腹腔に、既報¹¹⁾に従ってプレートを埋植した。各プレートを 1 匹に 2 枚、各プレートに対し 4 匹のマウスに、ペントバルビタールナトリウム (ネンプタール[®]) 麻酔下で腹壁を約 1 cm 切開し、創部から腹腔内にプレートを挿入後、腹膜および腹壁をそれぞれ 5-0 マーシリン[®] (ETHICON 社) で縫合し、創口にオフロキサシン眼軟膏 (タリビッド[®]) を塗布し処置を終了した。埋植 1、6、9 日後に頸部脱臼で屠殺し、プレートを摘出し、付着細胞を光学および走査電子顕微鏡で観察した。

4. 光学顕微鏡による観察

プレートを 10% ホルマリン液・0.1 M リン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4: 以下, PBS) で 24 時間固定した。ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を行い、免疫組織化学的検索としては内因性ペルオキシダーゼ除去のために 0.3% 過酸化水素加メタノール (30% H_2O_2 : CH_3OH = 1:100) で 30 分、室温処理後、0.1 M PBS で洗浄した。次いで、ヤギポリクローン抗ビメンチン抗体 (Santa Cruz Biotechnology 社) を一次抗体として、4°C、一晚反応させ、PBS で洗浄。二次抗体としてペルオキシダーゼ結合ウサギ抗ヤギ免疫グロブリン抗体 (Cappel 社) を 4°C、4 時間反応させ、0.1 M PBS で洗浄した。3,3'-ジアミノベンチジン (DAB) 溶液 (DAB 3 mg を PBS 4 ml に溶解し、使用直前に 5% H_2O_2 を 6 μ l 添加) で発色、洗浄後、核対比染色として HE 染色を行った。

5. 走査電子顕微鏡による観察

プレートを 2% グルタルアルデヒド・0.1 M PBS で 24 時間固定し、エタノール系列による脱水後、液状炭酸ガスによる臨界点乾燥 (HCP-2, 日立)、金蒸着 (Coat-110, 日本電子) を行い、走査電子顕微鏡 (T 220, 日本電子) で観察した。

III 結果

1. *In vitro* マクロファージ付着試験

光学顕微鏡、走査電子顕微鏡所見では、PMMA、アクリルプレートは細胞播種後、付着マクロファージは培養早期に円形、楕円形の細胞形態を示したが、時間経過

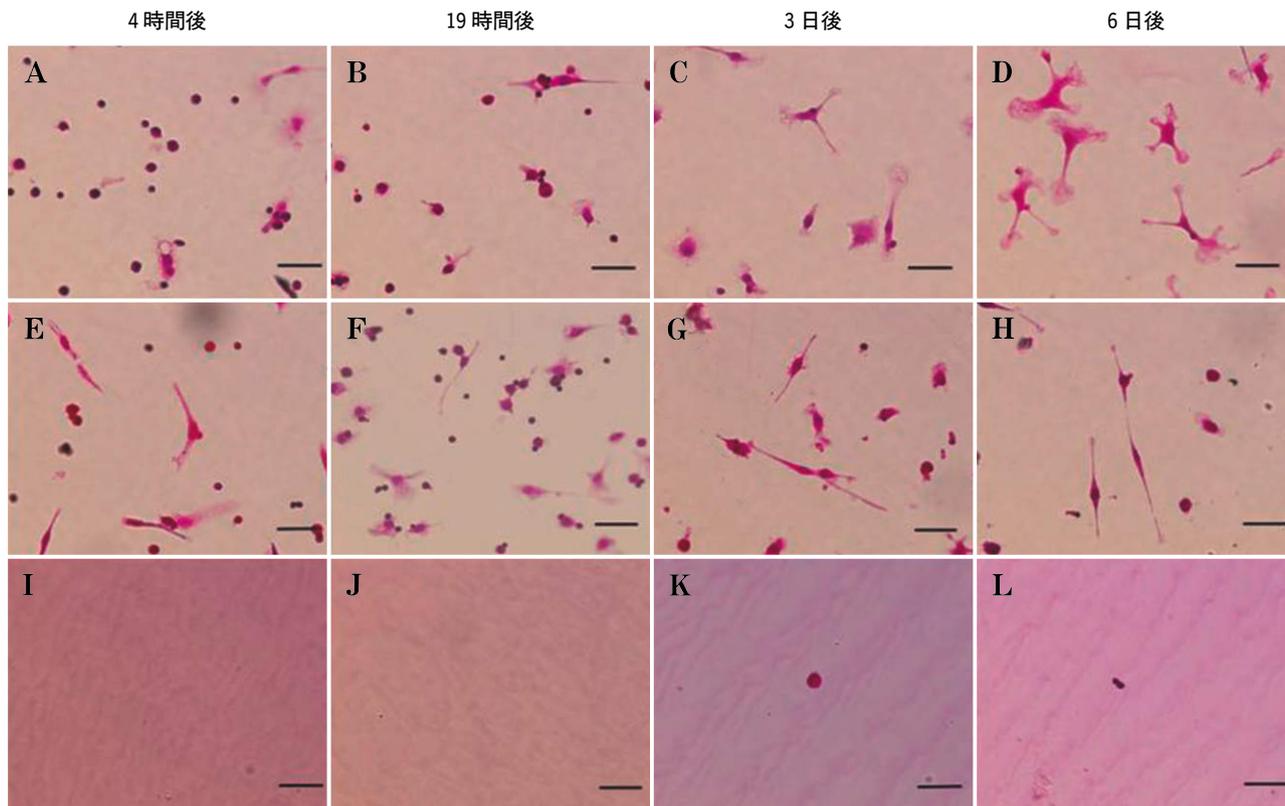


図 1 *In vitro* マクロファージ付着試験での光学顕微鏡による経時的観察結果。

A~D: ポリメチルメタクリレート (PMMA). E~H: 疎水性アクリル. I~L: 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) 表面処理疎水性アクリル (バーは 20 μm . ヘマトキシリン・エオジン染色).

PMMA に付着したマクロファージは、扁平な形態へ変化し、疎水性アクリルに付着したマクロファージは、より細長く極性化した形態へ変化していくマクロファージが多く観察される。一方、MPC 表面処理疎水性アクリルにはマクロファージの付着がほとんど観察されない (各種プレート $n=2$).

とともに扁平または細長く極性化した形態への変化が観察された。19 時間後から PMMA では扁平化が、アクリルでは細長く極性化への形態変化が一部みられ、時間が経過に従い、PMMA、アクリルともにそれぞれの形態変化した細胞が多く観察された。MPC 処理アクリルでは円形、楕円形の細胞がわずかにみられるのみで、時間経過後も全体として細胞の付着がほとんど観察されなかった (図 1, 2 上段)。付着細胞数の測定結果では、アクリル、PMMA、MPC 処理アクリルの順であり、MPC 処理アクリルでは極端に付着細胞数が少なかった ($p<0.01$)。この結果は、初期細胞密度の異なる 2 種類の培養液でも同様であった (図 3)。抗ビメンチン抗体を用いた免疫組織化学では、プレートに付着した培養マクロファージのうち、円形または楕円形の形態を示した細胞ではビメンチンは核を中心に濃染していた。また、扁平化したマクロファージでは核を中心に濃染し、周辺になるに従って、染色性が低下し中間径フィラメントが粗であることを示すものであった (図 2 下段)。

2. 腹腔内埋植試験

光学顕微鏡所見では、腹腔内に埋植した場合、すべて

のプレートで細胞付着が観察された。埋植 1 日後には、マクロファージは扁平な細胞形態や細長く極性化した細胞形態を認めた。埋植 6~9 日後にかけては、各種プレートに多核の異物巨細胞が多くみられたが、MPC 処理アクリルでは、他の 2 素材と比較してより早期に多くの多核異物巨細胞がみられた (図 4)。また、走査電子顕微鏡所見では、MPC 処理アクリルへの付着マクロファージは、他の 2 素材と比較して、より扁平な形態を示すとともに細かく密に発達した細胞突起を出して、隣接するマクロファージと連絡していることが観察された (図 5 上段)。免疫組織化学所見では、すべてのプレートで、円形、楕円形、扁平、細長く極性化の各々のマクロファージの形態でのビメンチンの染色性は、*in vitro* での付着細胞と同様の所見を示した。多核異物巨細胞では、ビメンチンは核周囲を中心に濃染するものの、細胞質周辺部では染色が薄かった (図 5 下段)。

IV 考 按

水晶体嚢内に挿入された IOL は、マクロファージなどによる異物反応と水晶体上皮細胞の治癒反応とに大別

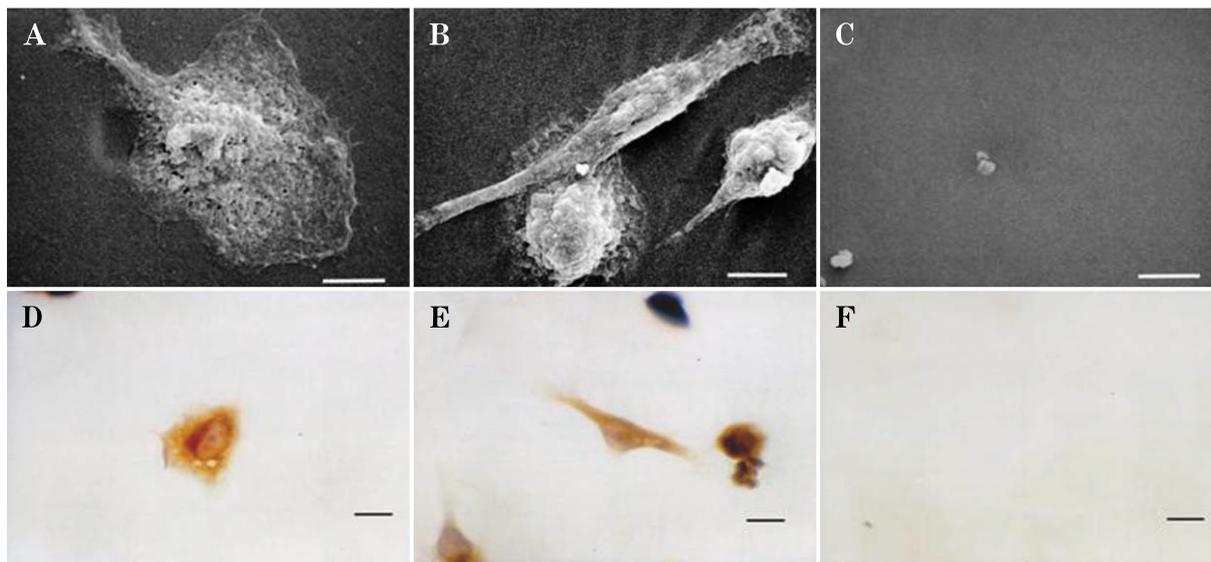


図 2 *In vitro* マクロファージ付着試験での走査電子顕微鏡(上段)と免疫組織化学(下段)による観察結果。A, D: PMMA. B, E: 疎水性アクリル. C, F: MPC 表面処理疎水性アクリル(培養 19 時間後。上段: バーは 5 μm 。下段: バーは 8 μm)。

走査電子顕微鏡所見では, PMMA に付着したマクロファージは, 扁平な形態へ変化し疎水性アクリルに付着したマクロファージは, より細長く極性化した形態へ変化していくマクロファージが観察される。MPC 表面処理疎水性アクリルには付着マクロファージはほとんど観察されない。抗ビメンチン抗体を用いた免疫組織化学では, 付着した円形, 楕円形様のマクロファージのビメンチンは核を中心に濃染しているが, 扁平化したマクロファージには核を中心に濃染し周辺になるに従って薄くなっている。MPC 表面処理疎水性アクリルには付着マクロファージはほとんど観察されない(各種プレート $n=1$)。

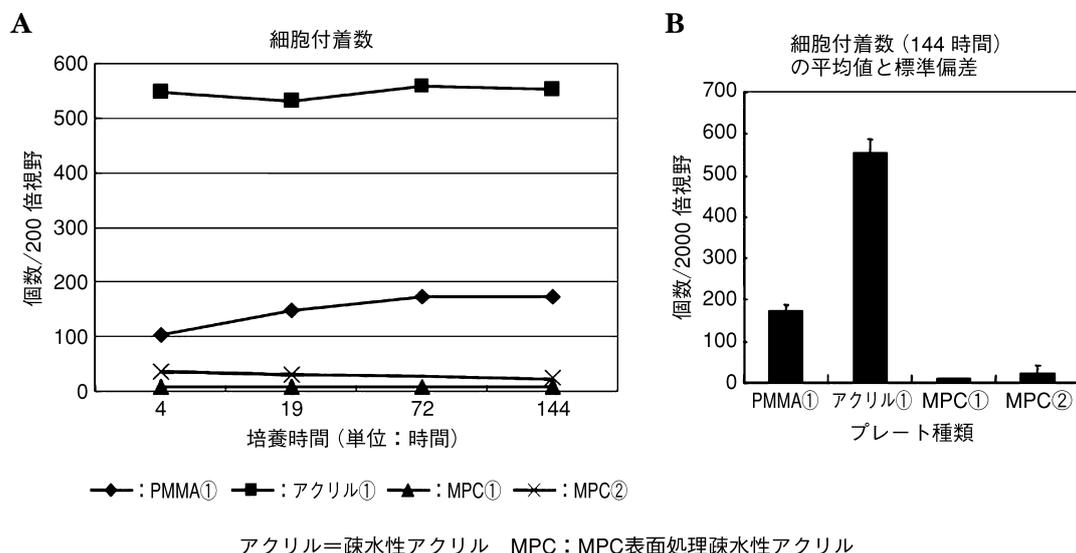


図 3 *In vitro* マクロファージ付着試験での各眼内レンズ素材での細胞付着数結果。

A: マクロファージ細胞付着数の多い順に, 疎水性アクリル ① > PMMA ① > MPC 表面処理疎水性アクリル ② > MPC 表面処理疎水性アクリル ① であった。なお, ①, ② は各プレート上に分注したマクロファージ溶液の濃度(① 2.4×10^5 個/ml, ② 4.8×10^5 個/ml)を示した。

B: 144 時間後のプレートへの細胞付着数は, 多重比較検定(Scheffes F test 法)において, MPC 表面処理疎水性アクリル ① と MPC 表面処理疎水性アクリル ② 間では有意差はないが, 残りの 5 つの組み合わせにおいて有意差を認めた ($p < 0.01$)。なお, 統計解析には Statcel 2(OMS publishing Inc.)を用いた。

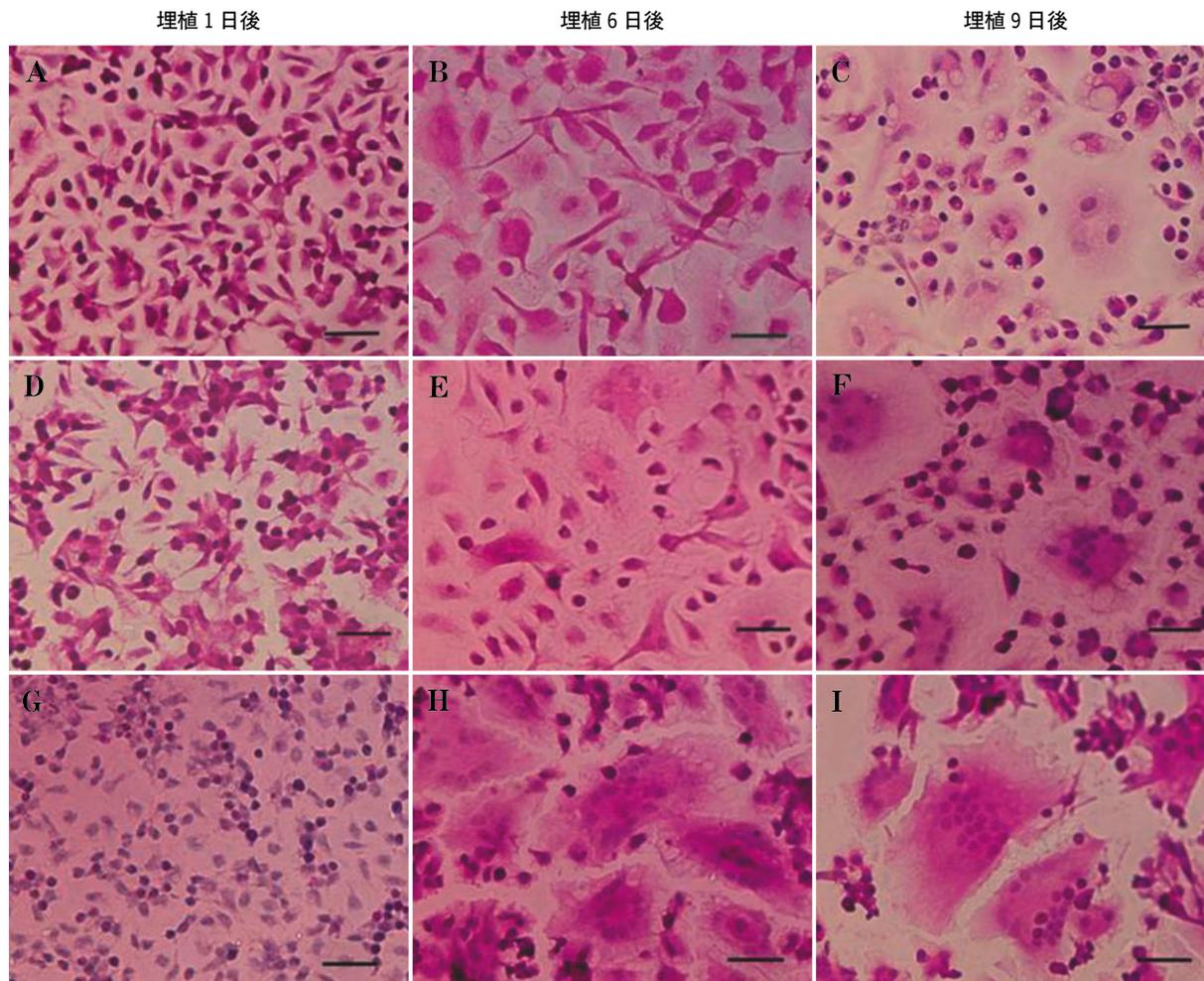


図 4 腹腔内埋植試験での光学顕微鏡による経時的観察結果。

A～C: PMMA, D～F: 疎水性アクリル, G～I: MPC 表面処理疎水性アクリル(バーは 20 μm , ヘマトキシリン・エオジン染色)。

埋植 1 日後には, マクロファージは扁平な細胞形態や細長く極性化した細胞形態を認めた。埋植 6～9 日後にかけて各種プレートに異物巨細胞が認められたが, MPC 表面処理疎水性アクリルでは PMMA と疎水性アクリルと比べて, より早期から多くの多核の異物巨細胞(1 視野当たりの 5 個以上の多核の異物巨細胞(倍率 200 倍, 1 検体につき任意の 3 か所の測定数の平均)の占める割合: 埋植 1 日目は, 各種プレートすべて 0%。埋植 6 日目は, PMMA 0.7%, 疎水性アクリル 1.1%, MPC 表面処理疎水性アクリル 4.6%。埋植 9 日目は, PMMA 1.4%, 疎水性アクリル 2.0%, MPC 表面処理疎水性アクリル 13.7%)が認められた(各種プレート $n=2$)。

される生体反応を受ける。前者は術中, 術後の炎症反応や細胞と IOL 表面の性状などが関係する。後者は水晶体前囊断端と IOL との機械的接触および IOL 表面の性状などが関係する。PMMA を素材とする IOL ではマクロファージ主体の炎症性細胞や線維性沈着物などが IOL 表面を被覆し, その後細胞の脱落や異物巨細胞が形成されることなどが報告^{12)~14)}されている。生体適合性と細胞反応に関しての細胞表面の性状としては親水性が良いのか, 疎水性が良いのかについては *in vitro* などの反応をそのままあてはめることはできない。すなわち, 疎水性である PMMA, 疎水性アクリルでは一定の細胞付着はみられるものの, レンズ表面の透明性は維持される。また, より疎水性であるシリコーンの場合は細

胞付着が少ない²⁾。一方, 親水性である HEMA ではレンズ表面での水晶体上皮細胞付着および細胞増殖がみられ, レンズの透明性を低下させる例¹⁵⁾がある。術前から炎症性疾患を合併する症例, また術後の炎症での炎症性細胞のレンズへの付着を抑制する目的でヘパリン表面処理 IOL が開発, 臨床に導入されている^{5)~9)}。ヘパリン表面処理 IOL は, 術前に偽落屑症候群が存在する症例では虹彩と IOL との癒着を有意に抑制することなどが報告⁷⁾されている。したがって, IOL の表面特性と生体適合性に関しては術後一定期間, 生体の異物反応としての細胞反応が生じ, その後は細胞増殖が生じない関係が望ましいと考えられる。

MPC ポリマーは生体膜類似構造であり, 造膜性を有

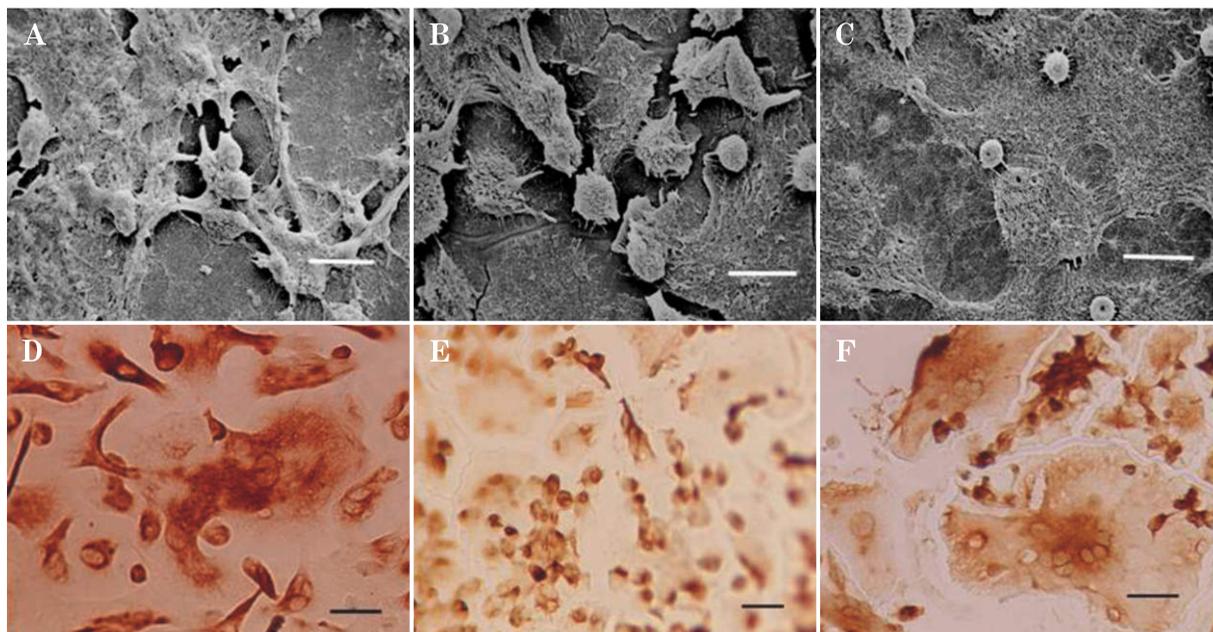


図 5 腹腔内埋植試験での走査電子顕微鏡(上段)と免疫組織化学(下段)による観察結果。

A, D: PMMA. B, E: 疎水性アクリル. C, F: MPC 表面処理疎水性アクリル(培養 19 時間後. 上段: バーは 10 μm , 下段: バーは 20 μm).

走査電子顕微鏡所見では, MPC 表面処理疎水性アクリルのマクロファージは, PMMA と疎水性アクリルに比べより扁平な形態を示し, より細かく密で発達した細胞突起をだし, 隣のマクロファージと連絡していることが観察される. 抗ビメンチン抗体を用いた免疫組織化学では, マクロファージのビメンチンは, 円形, 楕円形様, 扁平化, 細長く極性化した形態のマクロファージは, *in vitro* のマクロファージ同様に染色され, さらに多核の異物巨細胞のビメンチン染色は, 核周囲を中心に濃く染色され, 細胞質周辺部では薄く染色される(各種プレート $n=1$).

することから医療材料の生体適合性を向上する効果が期待され, 血液系浄化(人工腎臓), 血液ポンプ, 人工血管などの表面処理に使用されている^{16)~18)}. 今回, IOL 表面を MPC で処理することの効果, 異物反応の中心的役割を担っているマクロファージとの反応を指標に検討を行った.

対象としては, 細胞の付着数と付着する細胞の形態の経時的変化およびマクロファージが異物に接着する際に重要な役割を果たしている細胞内骨格となるビメンチンについて免疫組織化学的に検討した.

In vitro での細胞接着に関して, MPC 処理アクリルでは接着細胞数が PMMA, 未処理アクリルと比較して著明に少なかった. これは MPC が生体異物反応の初期過程である脂質や蛋白質の吸着を抑制する効果をもつため¹⁸⁾, 結果的に細胞の接着が阻害されたと考えられた. 一方, 腹腔内埋植では, MPC 処理アクリルであっても細胞は接着し, かつ, 他の 2 素材よりも早期に異物巨細胞を形成しやすいとの結果であった. MPC 処理では *in vitro* と *in vivo* である腹腔内との間で差がみられることの理由は今回の実験では不明である. 眼内でもみられる異物巨細胞は今回の腹腔内埋植でもみられ, *in vitro* ではみられなかったことから *in vivo* という生体反応系での実験系の相異によるものと考えられる.

培養血管内皮細胞を用いた研究ではビメンチン中間径フィラメントは細胞の基質への固着において, アクチンフィラメントや微小管と同様に重要であることが報告¹⁹⁾されている. 培養マクロファージにおいても, ビメンチンはマクロファージが基質に接着するのに同様な役割を担っていることが考えられる. また, マクロファージの異物貪食と基質への固着はともに異物と細胞表面の接着によるもので, 貪食と固着との違いは, マクロファージに対し異物が小さいか, 大きいかという異物と細胞の相対的な大きさの違いによるものであると考えることができる. 家兎眼に埋植され, 摘出された IOL 表面に付着したマクロファージと異物巨細胞のラテックス粒子に対する貪食の検討結果では, マクロファージが形態を変化させ偽足をのばし, 異物巨細胞に融合, 変化するにつれて貪食能および細胞活性が低下することが報告²⁰⁾されている. このことは, 今回の細胞の融合過程でのビメンチンの疎な染色性は異物巨細胞への変化と細胞の貪食活性の低下とが関連していることが推測された.

以上のことから, 腹腔内で異物巨細胞の形成が他の材質よりも早期から観察された MPC 処理アクリルでは, 異物反応により材質表面に出現する細胞の固着が减弱している可能性が考えられた.

今回, マクロファージを用いた *in vitro*, *in vivo* で

の検討からはアクリルの MPC 処理はアクリル表面での異物反応を減弱させ、IOL の材質としての有用性を増強させる可能性を示唆するものと考えられた。しかし、MPC 処理の有用性については細胞による異物反応のみではなく、術後合併症である後発白内障²⁾²¹⁾を生じる水晶体上皮細胞の創傷治癒反応との関係を検討する必要がある、実際に水晶体嚢内に挿入しての検討、さらに IO-L としての力学的特性、例えばバルク、形状的特性についても検討する必要がある。

文 献

- 1) 原 孜：眼内レンズ発展の歴史(全 2 回 その 1)。日本の眼科 58：123—128, 1987.
- 2) 雑賀司珠也：各種材質眼内レンズと水晶体嚢創傷治癒および異物反応。山下英俊，他(編)：NEW MOOK 眼科 No. 1 眼疾患と創傷治癒。金原出版，東京，26—38, 2001.
- 3) 上野山謙四郎：IOL の生体適合性。眼科手術 3：477—484, 1990.
- 4) 高橋 潔：A. マクロファージの基礎。1. マクロファージ研究の歴史。高橋 潔，他(編)：生命を支えるマクロファージ。文光堂，東京，1—7, 2001.
- 5) Mester U, Strauss M, Grewing R：Biocompatibility and blood-aqueous barrier impairment in at-risk eyes with heparin-surface-modified or unmodified lenses. J Cataract Refract Surg 24：380—384, 1998.
- 6) Basti S, Aasuri MK, Reddy MK, Preetam P, Reddy S, Gupta S, et al：Heparin-surface-modified intraocular lenses in pediatric cataract surgery：Prospective randomized study. J Cataract Refract Surg 25：782—787, 1999.
- 7) Zetterström C, Lundvall A, Olivestedt G：Exfoliation syndrome and heparin surface modified intraocular lenses. Acta Ophthalmol(Copenh) 70：91—95, 1992.
- 8) 臼井正彦：表面へパリン加工眼内レンズ。IOL 6：125—130, 1992.
- 9) 細谷比佐志：表面処理眼内レンズ。IOL & RS 14：125—132, 2000.
- 10) 中尾俊也，雑賀司珠也，田村 学，金川龍一，上野山謙四郎：眼内レンズ付着細胞に関する実験的研究—培養マクロファージによる観察—。眼紀 40：1610—1616, 1989.
- 11) Uenoyama K, Kanagawa R, Tamura M, Matoba M, Enomoto Y, Ohmi S：Experimental intraocular lens implantation in the rabbit eye and in the mouse peritoneal space. Part I：Cellular components observed on the implanted lens surface. J Cataract Refract Surg 14：187—191, 1988.
- 12) Wolter JR：Lens implant cytology. Ophthalmic Surg 13：939—942, 1982.
- 13) Wolter JR：Cell life on the surface of lens implants. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 218：244—249, 1982.
- 14) 雑賀司珠也，外江 理，金川龍一，上野山謙四郎，山中昭夫，福田 薫，他：酵素抗体法による人眼摘出眼内レンズの I 型コラーゲンの検索。眼紀 41：1930—1935, 1990.
- 15) Hollick EJ, Spalton DJ, Ursell PG：Surface cytologic features on intraocular lenses：Can increased biocompatibility have disadvantages? Arch Ophthalmol 117：872—878, 1999.
- 16) 中林宣男，石原一彦，岩崎泰彦：8. 血液適合性ポリマーマテリアル。日本エム・イー学会(編)：コロナ社，東京，77—86, 1999.
- 17) 石原一彦：生体構造に啓発されたポリマーバイオマテリアルの創製。生体材料 18：33—40, 2000.
- 18) 渡辺昭彦，岩崎泰彦，中林宣男，石原一彦：MPC 共重合体上での培養細胞の挙動の制御。生体材料工学研報 33：38—43, 1999.
- 19) Tsuruta D, Jones JC：The vimentin cytoskeleton regulates focal contact size and adhesion of endothelial cells subjected to shear stress. J Cell Sci 116：4977—4984, 2003.
- 20) 雑賀司珠也，田村 学，中尾俊也，金川龍一，上野山謙四郎，平岡純一：眼内レンズ表面に付着した細胞の貪食能に関する実験的研究。日眼会誌 93：1068—1074, 1989.
- 21) 黒坂大次郎：後発白内障の発症機序。眼科 42：1759—1763, 2000.