

春季カタル巨大乳頭組織における肥満細胞特異顆粒の超微構造

海老原伸行, 渡部 保男, 村上 晶

順天堂大学医学部眼科学教室

要 約

目 的：春季カタル巨大乳頭組織内肥満細胞における特異顆粒の超微構造を観察し，肥満細胞の亜型・活性化状態・脱顆粒様式を検討する。

対象と方法：重症春季カタル患者 6 例 8 眼に対し，治療目的で巨大乳頭を切除した。電子顕微鏡にて計 168 個の肥満細胞を観察した。

結 果：肥満細胞の 38% に脱顆粒を認めた。脱顆粒様式は急速型脱顆粒を示す細胞が 17%，緩除型脱顆粒を示すものが 21% であった。脱顆粒を認めなかった肥満細胞 (62%) のうち特異顆粒の超微構造が dense amor-

phous (稠密・無形体) を示す TC 型が 13%，scroll (渦巻) を示す T 型が 9%，両方の特徴を示す移行型肥満細胞が 15% であった。また，particulate (顆粒状) 構造を示す前脱顆粒状態の細胞は 25% 認めた。

結 論：巨大乳頭内肥満細胞の動態は特異顆粒の構造変化によって明らかにできる。(日眼会誌 112 : 581—589, 2008)

キーワード：春季カタル，肥満細胞，特異顆粒，超微構造，脱顆粒

The Ultramicrostructure of Secretory Granules of Mast Cells in Giant Papillae of Vernal Keratoconjunctivitis Patients

Nobuyuki Ebihara, Yasuo Watanabe and Akira Murakami

Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine

Abstract

Purpose : To investigate the subtypes, extent of activation, and method of degranulation of mast cells (MCs) by observation of the ultramicrostructure of secretory granules from MCs in the giant papillae (GP) of patients with vernal keratoconjunctivitis (VKC).

Methods : After informed consent, 8 giant papillae were obtained from 6 patients with severe VKC during treatment. The 168 collected MCs were observed by electron microscopy.

Results : Thirty-eight percent of the MCs were degranulated (17% piecemeal and 21% anaphylactic degranulation). Among the non-degranulated MCs, 13% were TC type cells containing dense amorphous granules ; 9% were T type cells containing scroll

granules ; 15% were transient cells containing both amorphous and scroll granules ; and 25% were activated MCs containing particulate granules.

Three patterns (separation from the cell membrane, exocytosis, and dissolution) of granule release were recognized.

Conclusion : The dynamics of MCs in GP were assessed from the ultramicrostructure of the secretory granules.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 112 : 581—589, 2008)

Key words : Vernal keratoconjunctivitis, Mast cell, Secretory granule, Ultramicrostructure, Degranulation

I 緒 言

肥満細胞は骨髓造血幹細胞由来で，未成熟(前駆肥満細胞：progenitor mast cell)のまま流血中に出て到達組織で分化・成熟する¹⁾。ヒトでは全身のほとんどの臓器

に肥満細胞は常在しており，その数量は 10^{12} にのぼり総重量は 1,000 g 近くなることが推測され，一つの臓器に匹敵する。ヒト肥満細胞はその含有プロテアーゼにより，トリプターゼ (T : Tryptase) とキマーゼ (C : Chymase) をもつ TC 型肥満細胞とトリプターゼのみをもつ

別刷請求先：113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1 順天堂大学医学部眼科学教室 海老原伸行

(平成 19 年 9 月 25 日受付，平成 20 年 1 月 29 日改訂受理) E-mail : ebihara@med.juntendo.ac.jp

Reprint requests to : Nobuyuki Ebihara, M. D. Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan

(Received September 25, 2007 and accepted in revised form January 29, 2008)

T型肥満細胞に区別される。TC型またはT型への組織での分化は、前駆肥満細胞が到達した組織の微小環境によって決定される。一般にTC型は結合組織に多く、T型は粘膜組織に多い傾向がある^{2)~4)}。TC型はT型より分化した型と考えられているが、TC型とT型は互換性をもつ。また、*in vitro*において骨髓由来培養CD34細胞は、interleukin(IL)-6・SCF(stem cell factor)などのサイトカイン存在下でT型肥満細胞に分化し、さらにIL-4の存在下でTC型肥満細胞へ分化する⁵⁾⁶⁾。一方、ヒト肥満細胞はT型とTC型で、細胞内特異顆粒の超微構造が異なることが知られている^{7)~11)}。TC型はdense amorphous(稠密・無形体)やcrystal構造を、またT型はscroll(渦巻)やcylinder(円柱)構造を呈する。さらに、この超微構造は、肥満細胞の活性化や脱顆粒過程で刻々と変化していくことが知られている¹²⁾¹³⁾。

春季カタルは年少の男子に多い重症のアレルギー性結膜疾患である^{14)~17)}。上眼瞼結膜に巨大乳頭を呈する眼瞼型と、角膜輪部の充血・肥厚・浮腫・Trantas斑を呈する輪部型、両者を認める混合型がある。春季カタル巨大乳頭組織には多数の免疫系細胞(Langerhans細胞、T

細胞、B細胞、好酸球)の浸潤を認め、肥満細胞もその局所での増生・脱顆粒が報告されている^{18)~22)}。一般に正常結膜組織では、上皮内にT型は少なく、上皮下結合織のTC型が主をなす²³⁾。春季カタルにおいては急性期にはT型・TC型の両型の肥満細胞が結膜上皮、上皮下結合組織において増加し、慢性期、癒痕期になると上皮下結合組織でのTC型肥満細胞の増生が優位になると考えられている。春季カタル巨大乳頭組織における肥満細胞の電子顕微鏡的観察や免疫組織染色によるT型、TC型肥満細胞の分布についての報告はいくつかあるが^{18)~22)24)~27)}、細胞質内特異顆粒の超微構造に注目して肥満細胞を分類、活性化に伴うその動的变化を詳細に観察した報告はない。

今回私たちは、春季カタル巨大乳頭組織内肥満細胞における特異顆粒の超微構造を電子顕微鏡で観察し、超微構造による肥満細胞の分類、乳頭組織内での分化過程、活性化時の超微構造の変化、緩徐型脱顆粒と急速型脱顆粒の割合と形態変化について検討し、重症春季カタルの巨大乳頭内の肥満細胞の動態を明らかにした。

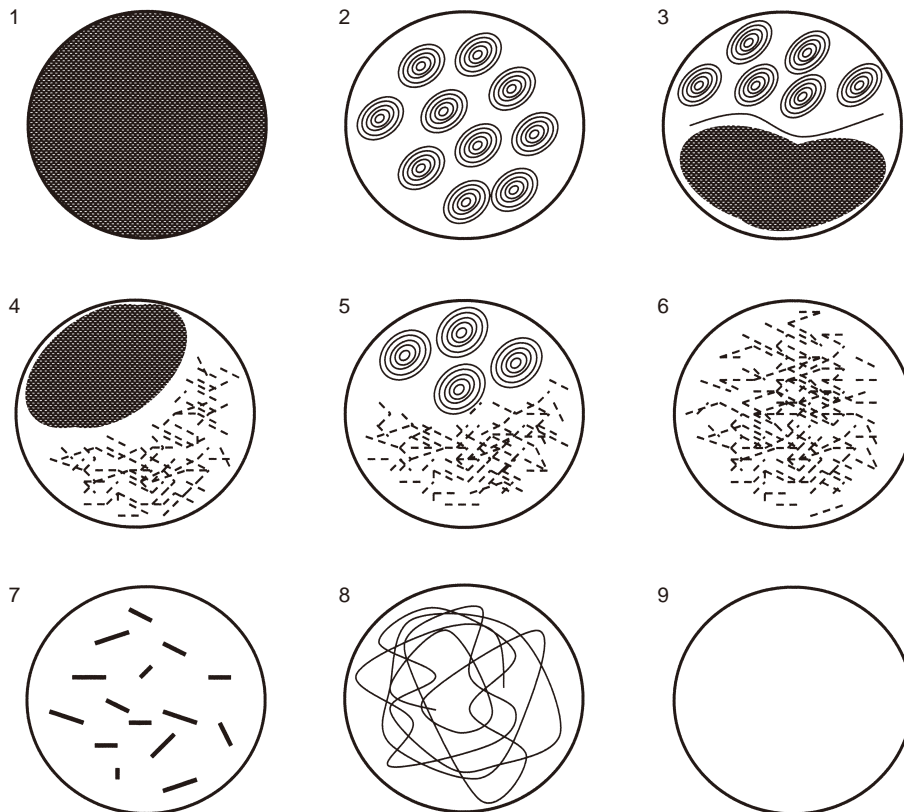


図1 肥満細胞の顆粒内超微構造による分類。

1: dense amorphous(稠密, 無形体); TC型肥満細胞. 2: scroll(渦巻); T型肥満細胞. 3: scroll/amorphous(渦巻/稠密); 移行型肥満細胞. 4: amorphous/particulate(稠密/顆粒状); 部分活性化TC型肥満細胞. 5: scroll/particulate(渦巻/顆粒状); 部分活性化T型肥満細胞. 6: small particulate(小型顆粒状); 活性化肥満細胞. 7: large particulate(大型顆粒状); 活性化肥満細胞. 8: filamentous(糸状); 脱顆粒状態. 9: vacuole(空胞); 脱顆粒状態.

II 材料と方法

1. 巨大乳頭組織の採取

抗アレルギー薬点眼、副腎皮質ステロイド薬点眼(0.1% ベタメサゾン)と免疫抑制薬点眼(0.1% シクロスポリン)を併用しても角膜上皮障害が遷延した、重症春季カタル症例 6 例 8 眼(男性 5 例, 女性 1 例, 年齢 16~32 歳)を対象とした。すべての症例でアトピー性皮膚炎を合併していた。十分なインフォームドコンセントのうえ、治療目的にて局所麻酔下で巨大乳頭を採取した。採取前の巨大乳頭は細隙灯顕微鏡検査にて充血・白濁・乳頭間粘性脂膜を認め、活動性があった。採取した巨大乳頭は 2.5% グルタルアルデヒドで前固定、2% ホスニウムで後固定後、アルコール脱水後、エポン包埋しミクロトームにて 60~80 nm に超薄切したものを電子顕微鏡(日立 7000-100)にて観察した。計 168 個の肥満細胞について検討した。

2. 肥満細胞の分類

1) 顆粒内超微構造による分類(図 1)

今回観察した肥満細胞の多くが、1 細胞内に多様な超微構造をもつ顆粒をもっていた。同種の顆粒が全顆粒の 2/3 以上を占めている場合に、その顆粒構造をその細胞における優位顆粒構造とした。顆粒の超微構造による分類は図 1 の 9 種類とした。

2) 顆粒放出様式による分類(図 2)

- ① 離出型(顆粒を含んだ細胞突起が膨張し、ちぎれる)
- ② 開口型(顆粒膜が細胞膜に癒合し、細胞外へ開口する)
- ③ 透出型・空胞型(顆粒膜を残し、顆粒内容のみが透出し、空胞を形成する)

3) 脱顆粒様式の分類

・緩徐型脱顆粒(piecemeal degranulation)

細胞形態を維持したままの顆粒内容の透出型・空胞型放出を認める脱顆粒過程とし、空胞化した顆粒が全顆粒の 1/3 以上を占めたとき、その細胞は緩徐型脱顆粒を起こしているとした。

・急速型脱顆粒(anaphylactic degranulation)

著しい細胞形態の変化(胞体の分離、細管: cana-

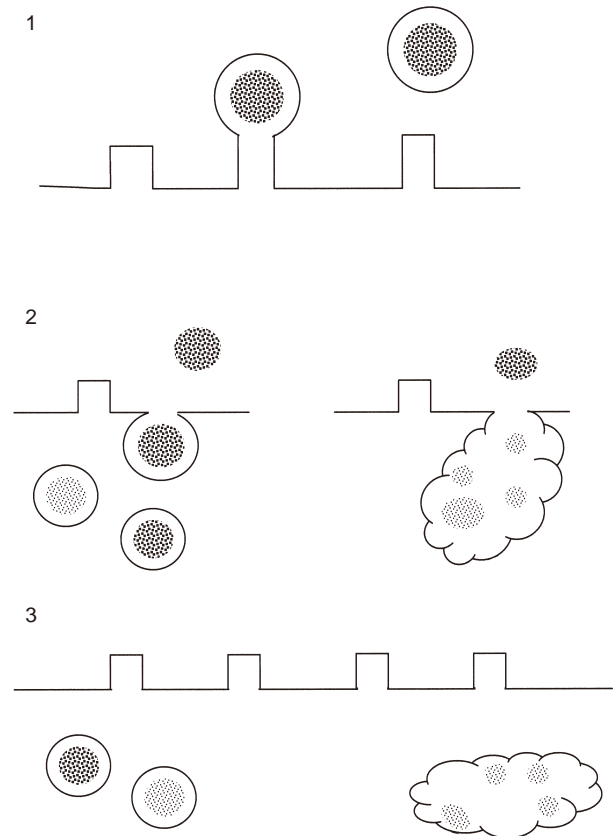


図 2 顆粒の放出様式による分類。

1: 離出型, 2: 開口型, 3: 透出型・空胞型。

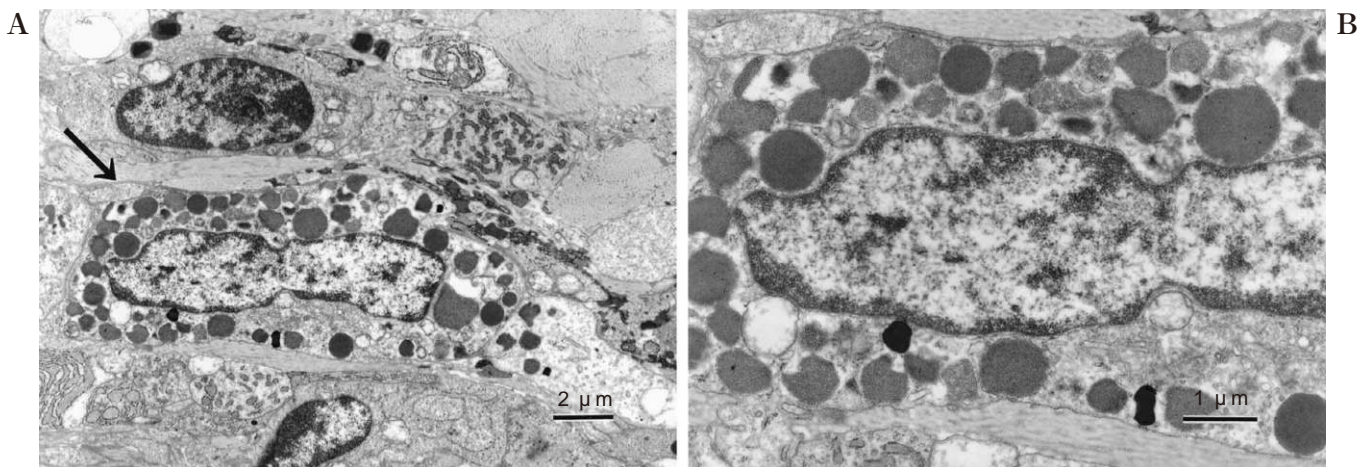


図 3 TC 型肥満細胞。

A: 細胞質に多くの特異顆粒を含む TC 型肥満細胞(矢印)。

B: 特異顆粒は dense amorphous(稠密・無形体)の超微構造をもつ(B は A の拡大)。

liculus 構造, 迷路: labyrinth 構造, 幻影: ghost/
phantom 構造)を伴う脱顆粒過程。

III 結 果

1. 特異顆粒の超微構造による分類

計 168 個の肥満細胞のうち, 脱顆粒を示さない 106 個の肥満細胞を特異顆粒の超微構造で分類した. 特異顆粒が dense amorphous (稠密・無形体) 構造を示す TC 型細胞 (図 3 A, B) が 22 個, scroll (渦巻) 構造を示す T 型細胞 (図 4 A, B) が 14 個, 1 つの顆粒内に amorphous/scroll の両構造をもつ T 型と TC 型の移行型細胞 (図 5 A, B) が 24 個, amorphous/particulate 構造をもつ活性化 TC 型細胞, または scroll/particulate 構造をもつ活性化 T 型細胞 (図 6 A, B) がそれぞれ 8 個と 7 個であった. 顆粒内容の大きさに関係なく particulate 構造を示す活性化された前脱顆粒状態の細胞 (図 7 A, B) は 31 個認めた. 各細胞の存在比率を示す (図 8).

2. 顆粒放出様式の観察

離出型 (図 9 A), 開口型 (図 9 B), 透出型・空胞型 (図 9 C) の放出様式が観察できた.

3. 脱顆粒様式における分類

計 168 個の肥満細胞のうち, 62 個 (38%) に脱顆粒を認めた. その中で, 透出型・空胞型放出により, 細胞内での特異顆粒の空胞化が全特異顆粒の 1/3 以上を認めた緩徐型脱顆粒を示す細胞 (図 10 A~B) が 34 個, 細胞の細管構造, 迷路構造, 胞体の分離, 幻影構造などを認める急速型脱顆粒を示す細胞 (図 11 A~D) が 28 個であった. また, 脱顆粒はしていないが, 特異顆粒の一部または全部が particulate (small~large) 構造を示す, 活性化された前脱顆粒状態の肥満細胞が 46 個あった. この活性化肥満細胞数は, 特異顆粒の超微構造が amorphous/particulate (8 個), scroll/particulate (7 個), particulate (31 個) を示す細胞の合計である. 細胞の存在比率を図 12 に示した.

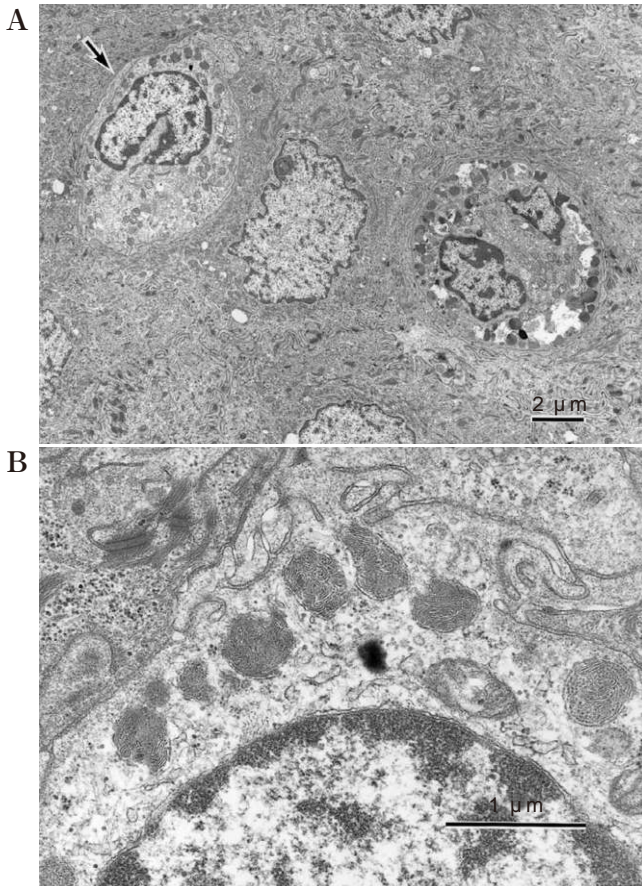


図 4 T 型肥満細胞.

- A: 細胞質には比較的特異顆粒が少ない円形の T 型肥満細胞 (矢印).
B: 特異顆粒は scroll (渦巻) の超微構造をもつ (B は A の拡大).

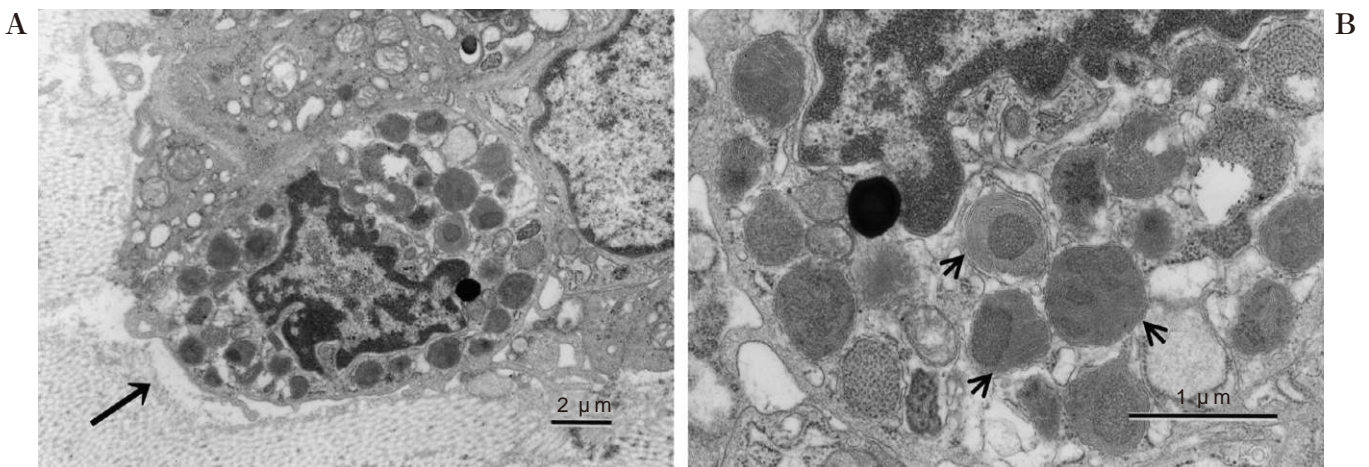


図 5 移行型肥満細胞.

- A: 細胞質内に多くの特異顆粒を含む移行型肥満細胞 (矢印).
B: 特異顆粒は 1 つの顆粒内に dense amorphous/scroll の両構造をもつ (矢印).

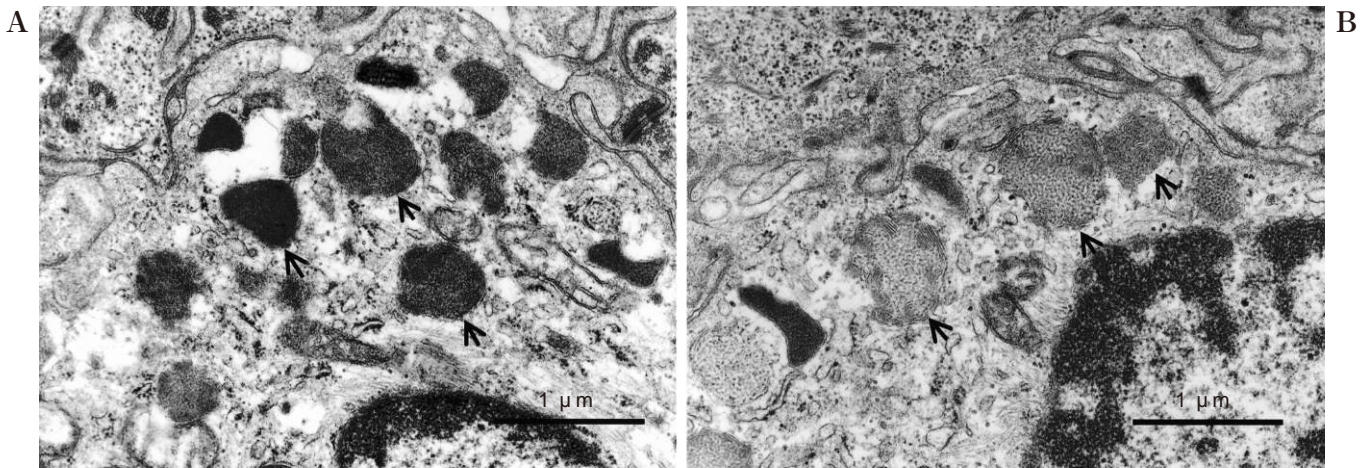


図 6 TC 型・T 型肥満細胞の活性化.

A : TC 型肥満細胞の活性化, dense amorphous 構造をもつ顆粒の一部が顆粒 (particulate) 状変化を起こし, 一部空胞化している (矢印).
 B : T 型肥満細胞の活性化, scroll 構造をもつ顆粒の一部が顆粒 (particulate) 状変化を起こしている (矢印).

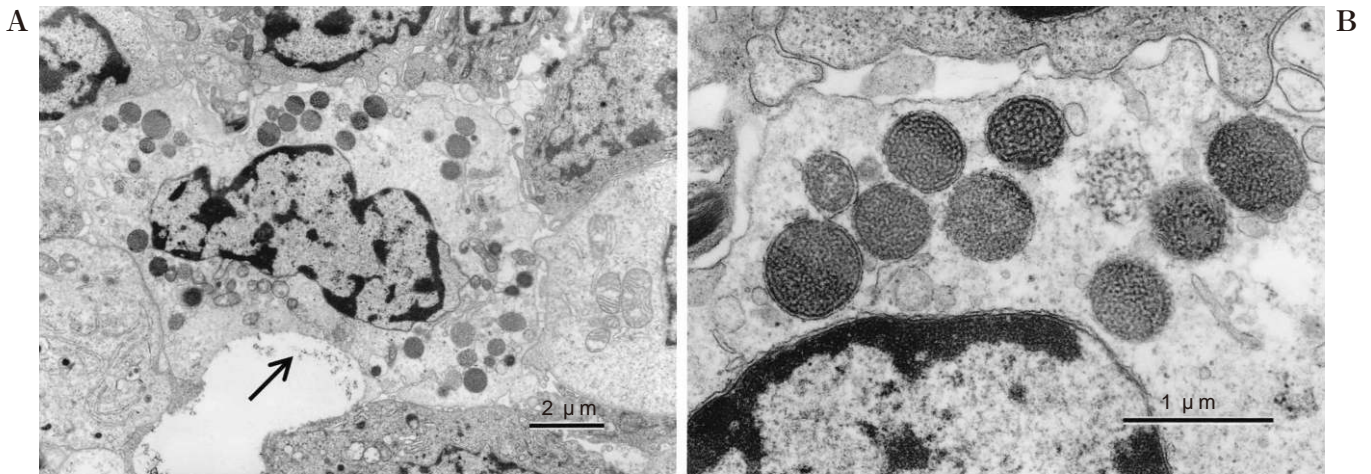


図 7 活性化した肥満細胞 (前脱顆粒状態).

A : 細胞質に特異顆粒を含む活性化肥満細胞 (矢印).
 B : 特異顆粒は particulate (顆粒) の超微構造をもつ (B は A の拡大).

IV 考 按

春季カタル巨大乳頭内の肥満細胞は, その細胞内特異顆粒の超微構造により分類することができた. 一般に TC 型肥満細胞は定型的な dense amorphous (稠密・無形体) 構造をもつ顆粒が優位を占め, T 型肥満細胞は scroll (渦巻) 構造をもつ顆粒が優位を占めると考えられている^{7)~13)}. 正常結膜においては主に TC 型肥満細胞が上皮固組織に常在し, 少量の T 型肥満細胞が上皮内に存在する^{23)~27)}. 今回の私たちの特異顆粒の超微構造による検討では, TC 型が 21.6%, T 型が 13.7% と TC 型の比率が低下し, T 型が上昇していた. また, dense amorphous と scroll 両方の顆粒構造の特徴をもつ移行型肥満細胞が 23.5% であった. すなわち, 巨大乳頭組織内で T 型から TC 型, または TC 型から T 型へ

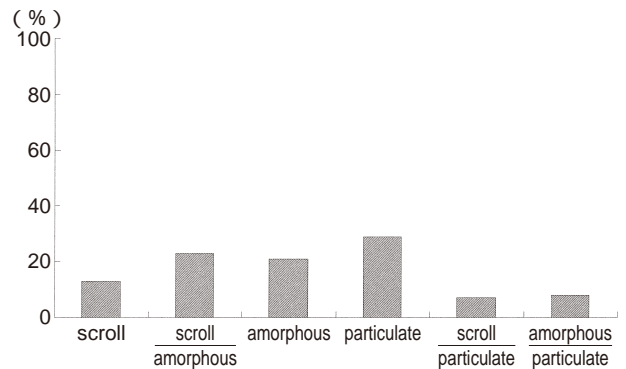


図 8 特異顆粒の超微構造より分類した肥満細胞の存在比率 (肥満細胞 106 個).

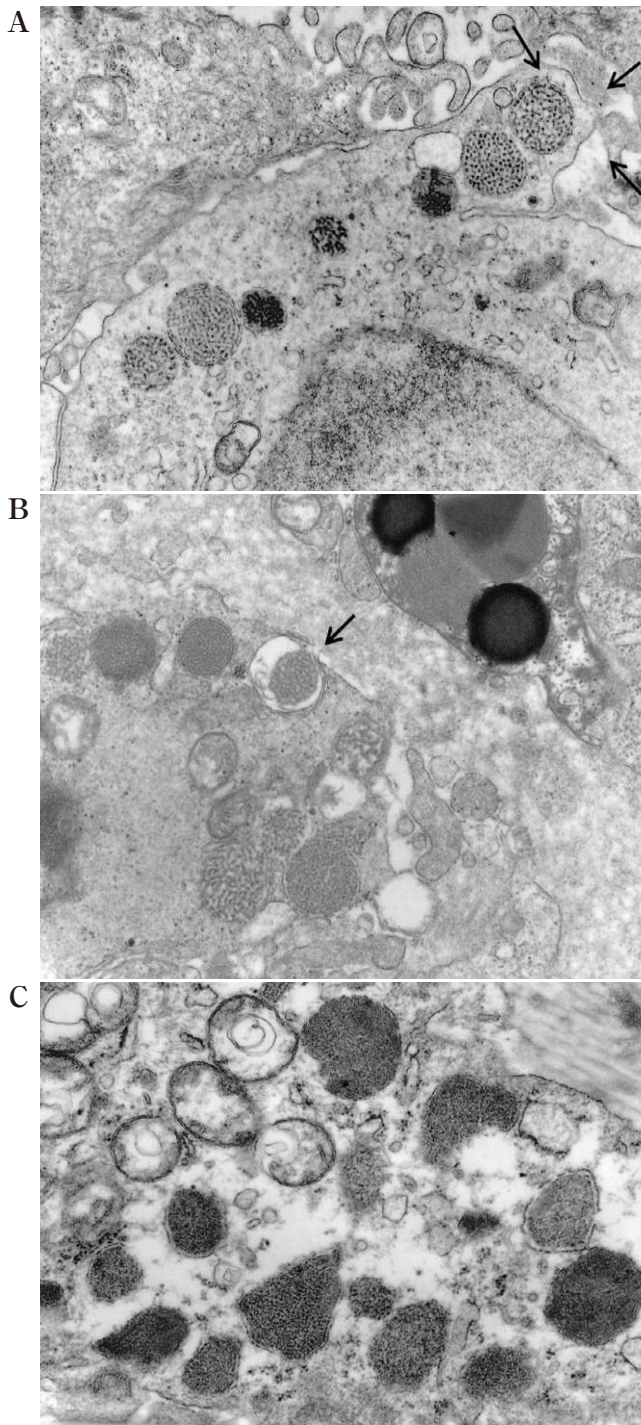


図 9 顆粒の放出様式.

- A : 離出型(顆粒を含んだ細胞の突起が膨張し, ちぎれる)(矢印).
- B : 開口型(顆粒膜が細胞膜に癒合し, 細胞外へ開口する)(矢印).
- C : 透出型・空胞型(顆粒膜を残し, 顆粒のみが透出し, 空胞を形成する).

の分化が行われている. 組織での T 型と TC 型の存在比率は, 前駆肥満細胞が到達した組織の微小環境によって変化する. 今回, 移行型肥満細胞を多数に認めたことにより巨大乳頭内の微小環境(浸潤 T 細胞や線維芽細胞

よりのサイトカイン産生量や産生サイトカインの種類)がダイナミックに変化していると考えられた. このことは今までの免疫組織学的検討では得られない知見であり, 組織において T 型から TC 型, あるいは TC 型から T 型への移行を初めて観察したのと考えられる. しかし, ヒト肥満細胞における T 型と TC 型の分類についてはまだまだ多くの問題がある. トリプターゼをもつのが T 型, トリプターゼとキマーゼの両方をもつのが TC 型であり, 相互に互換性があることは上述したが, T 型は TC 型が活性化したものという考え方もある. すなわち, TC 型が活性化する過程で顆粒内プロテアーゼのキマーゼが溶解流出し, トリプターゼ(+)/キマーゼ(-)の T 型に変化し, 特異顆粒内超微構造も dense amorphous から scroll へ変化したものとも考えられる. 一般に春季カタルにおいて増悪時には T 型が上皮内, 上皮固有組織にも増加する. その理由は今までは血流中の前駆肥満細胞が炎症局所へ多数動員され T 型へ分化すると考えられていたが, 乳頭内に存在していた TC 型が活性化して T 型へ組織内で移行し, T 型が増加している可能性も考えられる.

肥満細胞は活性化に伴い特異顆粒内超微構造も変化し, 活性化肥満細胞に特徴的な particulate (顆粒) 構造を示す¹²⁾¹³⁾. T 型が活性化されると, 特異顆粒は scroll 構造を残した scroll/particulate 構造を示し, TC 型が活性化されると amorphous 構造を残した amorphous/particulate 構造を示すと考えられる. 活性化が進むとその顆粒は scroll, amorphous 構造が消失して small particulate 構造になり, さらに活性化が進むと顆粒が大きくなり large particulate になる. そして, 最終的には filamentous (糸状) 構造になり vacuole (空胞) 化し脱顆粒を示す. すなわち, amorphous/particulate, scroll/particulate, small particulate, large particulate を示す特異顆粒が優位な肥満細胞を前脱顆粒状態の活性化肥満細胞と呼ぶことができる. 今回の検討では, この活性化肥満細胞が全肥満細胞の 27% を占めており, 脱顆粒を認めた細胞の 38% と合計すると 65% の肥満細胞が前脱顆粒・脱顆粒状態にあることになり, 検討した症例がいかに重症度の高いものであったかと思われる. 今までの組織学的検討では, 活性化された前脱顆粒状態の肥満細胞についての検討は報告されたことがなく, 新しい知見である.

顆粒放出様式も, 離出型, 開口型, 透出型のすべての様式を認めた. どのような刺激の違いが顆粒放出様式の差につながっているのか, そのメカニズムは今後の検討課題である.

脱顆粒様式には, 緩徐型脱顆粒と急速型脱顆粒を認めた. 肥満細胞の脱顆粒刺激には IgE と高親和性 IgE 受容体 (FcεRI) を介するものと, サブスタンス P をはじめとする神経伝達物質や SCF などのサイトカインを介す

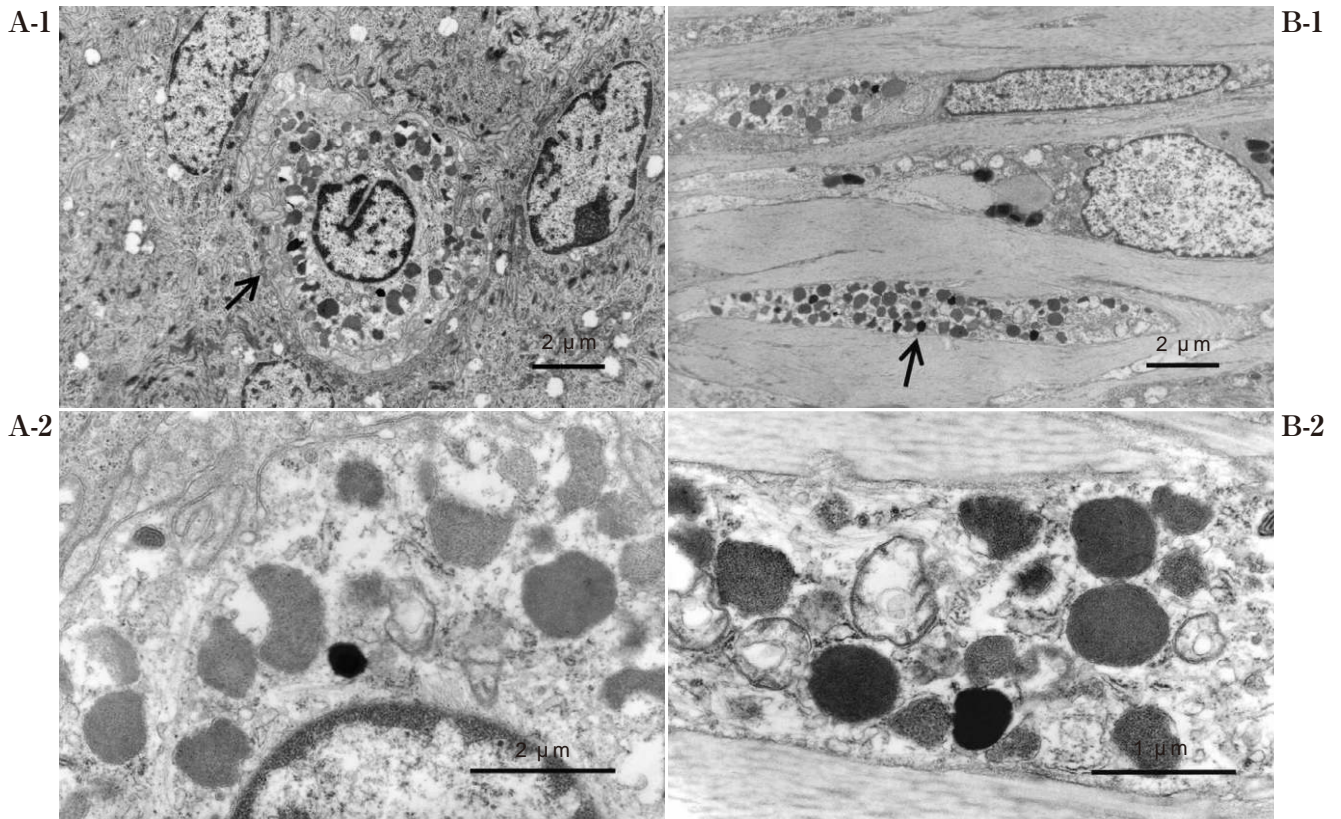


図 10 緩除型脱顆粒現象 (piecemeal degranulation) を起こしている肥満細胞.

A-1: 活性化 T 型肥満細胞 (矢印). A-2: 特異顆粒が透出・溶解し空胞化している (A-2 は A-1 の拡大).
B-1: 活性化 TC 型肥満細胞 (矢印). B-2: 特異顆粒が空胞化している (B-2 は B-1 の拡大).

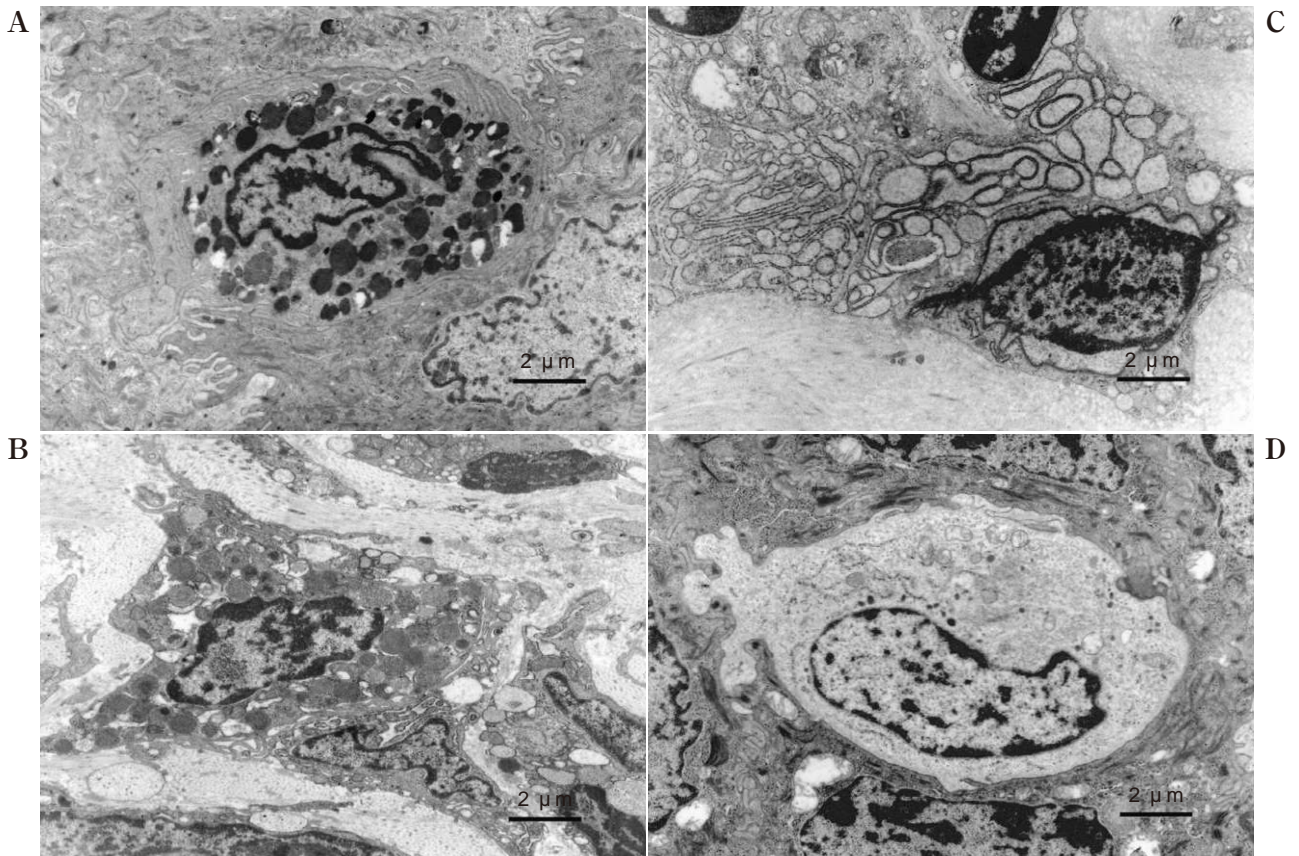


図 11 急速型脱顆粒現象 (anaphylactic degranulation).

A: 細管 (canaliculus) 構造. B: 胞体の分離. C: 迷路 (labyrinth) 構造. D: 急速脱顆粒後の細胞質に特異顆粒を含まない肥満細胞 (ghost/phantom).

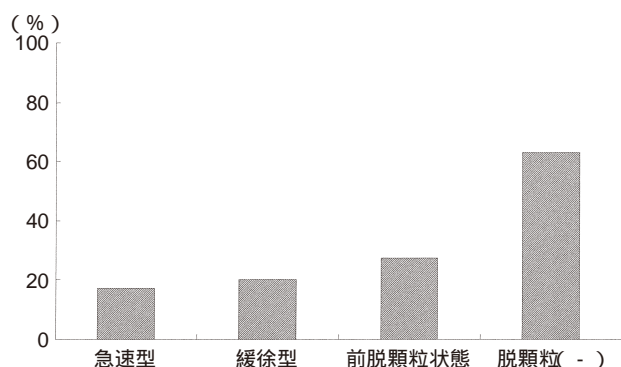


図 12 巨大乳頭組織内肥満細胞の脱顆粒状態の比率 (肥満細胞 168 個).

るものがある。前者は細胞形態の急激な変化を伴う急速型脱顆粒を、後者は細胞内顆粒の空胞化を伴う緩徐型脱顆粒を惹起する。今回の検討で脱顆粒を示す細胞が全肥満細胞中 38% を示し、その中で急速型脱顆粒を示したのは 17% であった。急速型脱顆粒の細胞形態変化は著しい胞体の分離を認めるものから、細管・迷路構造を呈するものまで多様であり、IgE/FcεRI を介する刺激は多様な細胞骨格の変化を生じさせると考えられる。また、緩徐型脱顆粒を認める肥満細胞も急速型脱顆粒を認めるものと同程度認められたことにより、春季カタル巨大乳頭内肥満細胞の脱顆粒には IgE/FcεRI 以外の刺激も重要であることが推測される。この巨大乳頭組織内の緩徐型脱顆粒がどのような刺激で誘導されているか解明することは、春季カタルの重症化メカニズムの理解には必須と考えられ、新しい治療法の開発にもつながる。

今回の巨大乳頭組織内肥満細胞の特異顆粒の超微細構造を電子顕微鏡にて検討することにより、①巨大乳頭内肥満細胞をその特異顆粒の超微構造によりいくつかの亜型に分類できる。②移行型肥満細胞を多く認めることにより、巨大乳頭組織内で T 型から TC 型、あるいは TC 型から T 型への移行が行われている。③重症春季カタルの症例においては肥満細胞の多くが前脱顆粒・脱顆粒の状態にある。④緩徐型脱顆粒を示す肥満細胞を多く認めたことより、IgE/FcεRI 以外の脱顆粒刺激の存在が重要である。⑤急速脱顆粒時の細胞には細管形成、迷路形成、胞体分離などの激しい細胞骨格の変化を認めることなどが明らかになった。

文 献

1) Nakano T, Sonoda T, Hayashi C, Yamatodani A, Kanayama Y, Yamamura T: Fate of bone marrow-derived cultured mast cells after intracutaneous, intraperitoneal, and intravenous transfer into genetically mast cell-deficient W/W^v mice. Evidence that cultured mast cells can give rise to both

connective tissue type and mucosal mast cells. *J Exp Med* 162: 1025—1043, 1985.

2) Befus AD, Pearce FL, Gaudie J, Horsewood P, Bienenstock J: Mucosal mast cells. I. Isolation and functional characteristics of rat intestinal mast cells. *J Immunol* 128: 2475—2480, 1982.

3) Smyth CJ, Gum OB: Mast cells in connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 1: 178—180, 1958.

4) 奥田 稔: 肥満細胞の多様性特に粘膜肥満細胞について. *アレルギー* 35: 151—157, 1986.

5) Toru H, Eguchi M, Matsumoto R, Yanagida M, Yata J, Nakahata T: Interleukin-4 promotes the development of tryptase and chymase double-positive human mast cells accompanied by cell maturation. *Blood* 91: 187—195, 1998.

6) Ahn K, Takai S, Pawankar R, Kuramasu A, Ohtsu H, Kempuraj D, et al: Regulation of chymase production in human mast cell progenitors. *J Allergy Clin Immunol* 106: 321—328, 2000.

7) Seiji M, Takai Y, Hidano A: Observation on granules in mast cell of human skin. *J Jap Dermatol* 76: 125—133, 1966.

8) 松田 健: アレルギー性肺疾患における肥満細胞の超微形態学的脱顆粒現象. *アレルギー* 36: 49—55, 1978.

9) Kawanami O, Ferrans VJ, Fulmer JD, Crystal RG: Ultrastructure of pulmonary mast cells in patients with fibrotic lung disorders. *Lab Invest* 40: 717—734, 1979.

10) 青木見佳子: ヒト皮膚マスト細胞の組織化学的・超微形態的多様性. *アレルギー* 37: 166—173, 1988.

11) Craig SS, Schechter NM, Schwartz LB: Ultrastructural analysis of human T and TC mast cells identified by immunoelectron microscopy. *Lab Invest* 58: 682—691, 1988.

12) Friedman MM, Kaliner MA: Human mast cells and asthma. *Am Rev Respir Dis* 135: 1157—1164, 1987.

13) Claman HN, Choi KL, Sujansky W, Vatter AE: Mast cell “disappearance” in chronic murine graft-vs-host disease (GVHD)—ultrastructural demonstration of “phantom mast cells”. *J Immunol* 137: 2009—2013, 1986.

14) Buckley RJ: Vernal keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin* 28: 303—308, 1988.

15) Bonini S, Lambiase A, Sgrulletta R, Bonini S: Allergic chronic inflammation of the ocular surface in vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 3: 381—387, 2003.

16) Bonini S, Coassin M, Aronni S, Lambiase A: Vernal keratoconjunctivitis. *Eye* 18: 345—351, 2004.

17) Ono SJ, Abelson MB: Allergic conjunctivitis: update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 115: 118—122, 2005.

18) Allansmith MR, Baird RS, Greiner JV: Vernal

- conjunctivitis and contact lens-associated giant papillary conjunctivitis compared and contrasted. *Am J Ophthalmol* 87 : 544—555, 1979.
- 19) **Henriquez AS, Kenyon KR, Allansmith MR** : Mast cell ultrastructure. Comparison in contact lens-associated giant papillary conjunctivitis and vernal conjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 99 : 1266—1272, 1981.
- 20) **Allansmith MR, Baird RS** : Percentage of degranulated mast cells in vernal conjunctivitis and giant papillary conjunctivitis associated with contact-lens wear. *Am J Ophthalmol* 91 : 71—75, 1981.
- 21) **Morgan SJ, Williams JH, Walls AF, Holgate ST** : Mast cell hyperplasia in atopic keratoconjunctivitis. An immunohistochemical study. *Eye* 5 : 729—735, 1991.
- 22) **Abu El-Asrar AM, Meersschaert A, Al-Kharashi SA, Missotten L, Geboes K** : Immunohistochemical evaluation of conjunctival remodelling in vernal keratoconjunctivitis. *Eye* 17 : 767—771, 2003.
- 23) **Morgan SJ, Williams JH, Walls AF, Church MK, Holgate ST, McGill JI** : Mast cell numbers and staining characteristics in the normal and allergic human conjunctiva. *J Allergy Clin Immunol* 87 : 111—116, 1991.
- 24) **Irani AM, Butrus SI, Tabbara KF, Schwartz LB** : Human conjunctival mast cells : Distribution of MCT and MCTC in vernal conjunctivitis and giant papillary conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 86 : 34—40, 1990.
- 25) **Baddeley SM, Bacon AS, McGill JI, Lightman SL, Holgate ST, Roche WR** : Mast cell distribution and neutral protease expression in acute and chronic allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 25 : 41—50, 1995.
- 26) **Anderson DF, Zhang S, Bradding P, McGill JI, Holgate ST, Roche WR** : The relative contribution of mast cell subsets to conjunctival TH 2-like cytokines. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 995—1001, 2001.
- 27) **Yao L, Baltatzis S, Zafirakis P, Livir-Rallatos C, Voudouri A, Markomichelakis N, et al** : Human mast cell subtypes in conjunctiva of patients with atopic keratoconjunctivitis, ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome. *Ocul Immunol Inflamm* 11 : 211—222, 2003.
-