

家兎水晶体摘出術後前房内インターロイキン 1β の定量

横山 利幸

順天堂大学医学部眼科学教室

要 約

家兎水晶体摘出術後、一部後房眼内レンズ(IOL)を挿入し、抗ウサギ組換えインターロイキン 1β (rIL- 1β)抗体を用いた enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) 法にて前房水中のインターロイキン 1β (IL- 1β)量を Bradford 法にて蛋白濃度を測定した。加えて走査電顕及び抗 rIL- 1β 抗体を用いた酵素抗体法にて IOL 付着細胞の検索を行った。前房水中 IL- 1β は IOL 挿入眼では 3 日後 10.79 ± 4.67 ng/ml, 7 日後 10.12 ± 3.96 ng/ml, 非挿入眼では 7 日後 3.94 ± 0.86 ng/ml と有意に IOL 挿入眼で高値を示した ($p < 0.01$)。また 1 カ月後の値は各個体により大きく異なった。前房水中総蛋白濃度は術後 7 日 (IOL 挿入眼: 29.7 ± 11.7 mg/ml, 非挿入眼 8.58 ± 6.90 mg/ml, $p < 0.05$)、1 カ月 (IOL 挿入眼: 8.30 ± 1.21 mg/ml, 非挿入眼 2.10 ± 0.309 mg/ml, $p < 0.001$) とも有意に IOL 挿入眼で高かった。走査電顕上、IOL 付着細胞として小円形細胞、紡錘形細胞、巨細胞が認められ酵素抗体法による染色でいずれも IL- 1β 陽性であった。IL- 1β は水晶体摘出術後、特に IOL 挿入眼の術後炎症に関与している可能性が示唆された。(日眼会誌 96: 67-73, 1992)

キーワード: IL- 1β , ELISA, 房水, 水晶体摘出, 眼内レンズ

Interleukin- 1β in the Aqueous Humor in Aphakic and Pseudophakic Eyes of Rabbits

Toshiyuki Yokoyama

Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine

Abstract

The amounts of interleukin- 1β (IL- 1β) (by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) using anti-rabbit recombinant IL- 1β (rIL- 1β) antibody) and total protein content (by Bradford's method) were assayed in the aphakic and pseudophakic aqueous humor in 24 eyes of 16 rabbits. Posterior chamber intraocular lenses were examined scanning electron microscopically and immunohistochemically. The amount of detected IL- 1β was 10.79 ± 4.67 ng/ml (mean \pm SD) in the pseudophakic eyes 3 days postoperatively, 10.12 ± 3.96 ng/ml in the pseudophakic eyes and 3.94 ± 0.86 ng/ml in the aphakic eyes 7 days postoperatively. A significantly higher amounts ($p < 0.001$) of IL- 1β were detected in the pseudophakic eyes compared with the aphakic eyes at 7 days postoperatively. The amount of IL- 1β varied in each rabbit 1 month postoperatively. In total protein content in the aqueous humor, pseudophakic eyes showed significantly higher compared with the aphakic eyes at 7 days (pseudophakic eyes: 29.7 ± 11.7 mg/ml, aphakic eyes: 8.58 ± 6.90 mg/ml, $p < 0.05$) and 1 month (pseudophakic eyes: 8.30 ± 1.21 mg/ml, aphakic eyes: 2.10 ± 0.309 mg/ml, $p < 0.001$) postoperative. Scanning electron

別刷請求先: 113 文京区本郷 3-1-3 順天堂大学医学部眼科学教室 横山 利幸
(平成3年3月29日受付, 平成3年5月23日改訂受理)

Reprint requests to: Toshiyuki Yokoyama, M.D. Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine.

3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku 113, Japan

(Received March 29, 1991 and accepted in revised form May 23, 1991)

microscopic study showed that small round cells, spindle-shaped cells and giant cells could be observed on the surface of intraocular lenses. All of these types of cells showed positive staining of IL-1 β immunohistochemically. These results suggest that IL-1 β might be an inflammatory mediator in eyes with lens extraction, especially pseudophakic eyes. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96 : 67-73, 1992)

Key words : IL-1 β , ELISA, Aqueous humor, Lens extraction, Intraocular lens

I 緒言

白内障術後、特に眼内レンズ（以下 IOL）挿入眼においてはフィブリン反応や、遅延性虹彩炎など、特殊な炎症が引き起こされることがあるが、その原因は明らかではない¹⁾²⁾、また IOL 挿入に対する生体反応としては、病理学的に眼内レンズ上へのマクロファージや巨細胞等の付着が示されているが、これらの細胞の機能についても不明な点が多い^{3)~5)}。種々の炎症に対して、マクロファージや他の免疫系細胞から産生されるサイトカインは多様な生物活性を有し、炎症を修飾する因子として重要であるが、眼内炎症に関してもその関与が示唆されている⁶⁾。本実験においては、白内障術後炎症におけるサイトカインの関与を明らかにするため、家兎を用い、水晶体摘出後の前房水中のサイトカイン、特にマクロファージなどから産生されるインターロイキン 1 β （以下 IL-1 β ）に焦点をあて、その定量を試み、IOL 挿入の有無で比較検討を行った。

II 実験方法

1. 材料と方法

実験動物として体重 3.0~3.5 kg の成熟白色家兎 19 羽を用いた。0.5% トロピカミド、及び 5% 塩酸フェニレフリンにて散瞳させ、0.4% キシラジン入り塩酸ケタミン 50 mg/kg を筋注して麻酔した。手術用顕微鏡下でイナミ社製 A.I.D. III を用いて無菌的に通常の水晶体嚢外摘出術を両眼に施行し、両眼、または片眼に後房 IOL を挿入した。挿入時にはヒアルロン酸ナトリウムを使用し、術中はフィブリン析出抑制のため 1,000 単位ヘパリンナトリウムの点眼を行った。挿入 IOL は、紫外線吸収、レースカット仕上げ光学部ポリメチルメタクリレート (PMMA)、支持部ポリプロピレン製の通常のレンズを使用した。IOL 挿入部位は特に意識しなかった。術直後抗生剤眼軟膏処置を行い、術後 1 週間 1 日 3 回抗生剤点眼を行った。前房水採取は滅菌済 26 ゲージツベルクリン針付き 1 ml 注射器を用いて術後 3 日、7 日、1 カ月後に行った。ただし、

IOL 非挿入眼の場合は 7 日と 1 カ月後に前房水を採取した。術後、著明な角膜混濁や前房出血等の合併症がなく、十分量採取可能であった例は 16 羽 24 眼 (IOL 挿入 14 眼、非挿入 10 眼) であった。また、2 次房水の影響を考慮して 1 眼 1 回のみの採取とし、採取量は 0.2~0.3 ml であった。採取した前房水はマイクロフューズ遠心器で 5,000 rpm 10 分間遠沈して細胞成分を除き、上清を -70°C で保存した。

2. IL-1 β の測定

測定は抗ウサギ rIL-1 β ヤギ抗体を用いて enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) にて測定した。その際ウサギ rIL-1 β をスタンダードとして検量線を描いた。抗ウサギ rIL-1 β ヤギ血清、ウサギ rIL-1 β は共に熊本大学第 1 病理学教室 吉永 秀、後藤文正両先生の御好意によって供与されたものを用いた。供与された抗血清よりプロテイン G セファロースカラムを用いて、IgG を精製した。またサンドイッチ法のための二次抗体として精製した IgG は常法に従い一部ビオチン化した。具体的な ELISA の方法は以下の通りである。血清干渉を避ける為、またサンプル量に限度があり、術後早期のものでは高濃度ではフィブリン塊を形成する為、サンプル希釈は 10 倍とし、一次、二次抗体の濃度も予備実験より決定した。

1) 一次抗体固相化：精製した抗 rIL-1 β IgG 10 μ g/ml を各ウェルに 50 μ l 分注し室温にて約 5 時間静置。

2) ブロッキング：ブロック A[®] (大日本製薬社製) を各ウェルに 50 μ l 分注し、室温にて 3~5 時間静置。

3) サンプルを 50 μ l ずつ分注し、室温で一晩静置。

4) ビオチン化 2 次抗体 50 μ l を分注し、室温にて 3 時間静置。

5) avidin-biotin complex (ABC) 法に従い α -フェニレンジアミンにて発色させ、約 20 分後に 490 nm の吸光度を測定。(Vectastain[®] ABC キット, Vector Laboratories 社製使用)

上記の方法でウサギ rIL-1 β をスタンダードとして検量線を引き、これより抗原量を測定した。

3. 前房水中総蛋白濃度の測定

採取した一部の前房水中蛋白濃度をウシγ-グロブリンをスタンダードとしてBradford法にて測定した。

4. IOL 表面走査電顕像

挿入後3日、7日、1カ月のIOLを各2枚ずつ前房水採取後摘出し、2.5%グルタルアルデハイドにて固定してオスミウム後固定の後、エタノール系列で脱水した。臨界点乾燥の後、金パラジウム蒸着を行い、日立S-800型走査電顕にて観察した。

5. IOL 附着細胞の酵素抗体法による染色

挿入後3日、7日、1カ月のIOL各2枚を10%ホルマリン・45%アセトン溶液で20~30秒固定後水洗し、自然乾燥させ、一次抗体として抗rIL-1β抗体を10μg/ml滴下、4℃で一晩静置させ、Vectastain ABCキットを用いて型の如くdiaminobenzidine (DAB)発色させ、メイヤーのヘマトキシリン液にて核染した。

III 結 果

1. 前房内IL-1β抗原量

ウサギrIL-1βを用いて得られた検量線の1例を図1に示した。この様な検量線に基づいて測定したIL-1βの測定結果を表1に示した。正常前房水5眼測定のうち、3眼は測定下限以下であり、測定可能であった2眼は、それぞれ1.04 ng/ml, 0.908 ng/mlであった。IOL挿入眼では、3日後、7日後で高値を呈し、それぞれ平均10.79±4.67 ng/ml (mean±SD), 10.12±3.96 ng/ml (mean±SD)であった。1カ月後では値のばらつきが大きく、測定下限以下のものもあり、また26.52 ng/mlと高値を呈するものもあった。ただし傾

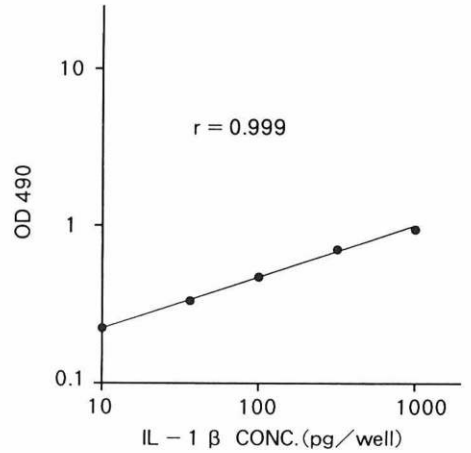


図1 検量線の1例。スタンダードとして10, 30, 100, 300, 1,000 pg/wellのウサギrIL-1βを用いると図のような直線関係が得られる。

向としては7日後に比し低下していた。IOL非挿入眼では7日後の値は3.94±0.86 ng/ml (mean±SD)であり、1カ月後では5眼のうち3眼は測定下限以下、測定できた2眼はそれぞれ1.35 ng/ml, 2.62 ng/mlであり、明らかに7日から1カ月で低下を示した。IOL挿入の有無で7日後の値をStudent's t検定を用いて比較すると7日後では有意に(p<0.01)IOL挿入眼でその値が高かった。測定下限量はプレート毎に測定した標準物質からの検量線に左右されるが、0.6~2.0 ng/mlであり、多くは2.0 ng/mlが測定不能とされた。

2. 前房水中総蛋白濃度

正常前房水3眼、術後1週間後ではIOL挿入眼4

表1 前房内IL-1β抗原量

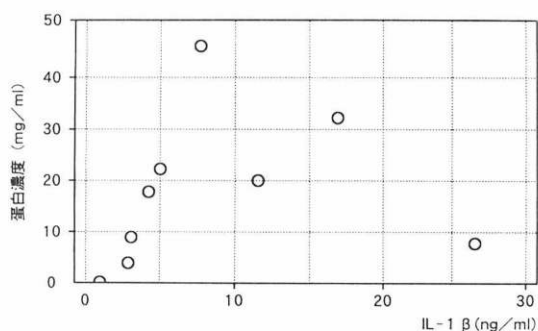
術後	3日 (平均値±S.D.)	7日 (平均値±S.D.)	1カ月	
挿入眼	8.91	9.66	13.89	
	4.05	16.79	26.52	
	15.87	5.05	2.80	
	14.33	10.79±4.67	10.12±3.96	測定下限以下
			7.62	測定下限以下
非挿入眼		3.11	1.35	
		4.82	2.62	
		4.50	測定下限以下	
		4.50	測定下限以下	
		2.70	測定下限以下	
		3.94±0.86	測定下限以下	

単位：ng/ml

表2 前房水中総蛋白質濃度

正常前房水 (n = 3)	術後7日		術後1カ月	
	非挿入眼 (n = 4)	挿入眼 (n = 4)	非挿入眼 (n = 3)	挿入眼 (n = 3)
0.483±0.166	8.58±6.90	29.7±11.7	2.10±0.309	8.30±1.21
mean±S.D. mg/ml				

眼, 非挿入眼4眼ずつ8眼, 術後1カ月ではIOL挿入3眼, 非挿入3眼の6眼, 計17眼の前房水中総蛋白質濃度を計測した結果を表2に示す. 正常前房水3眼の平均は0.483 mg/ml, 術後7日ではIOL挿入眼平均29.7 mg/ml, 非挿入8.58 mg/ml, 1カ月ではIOL挿入8.30 mg/ml, 非挿入2.10 mg/mlであった. これをStudent's tにて検定するとIOL挿入の有無では7日後, 1カ月後とも有意にIOL挿入眼で高値であった(7日後 $p < 0.05$, 1カ月後 $p < 0.001$). 7日後と1カ月後で比較すると, IOL挿入眼では $p < 0.05$ で有意に1カ月後の値が低下しているが, 非挿入眼では有意差は認められなかった. また, 7日後のものではIOL挿入の有無にかかわらずばらつきが高かった. IL-1 β を測定できたものについて, 前房水中総蛋白質濃度との相関を検討したが, 有意な相関はえられなかった. ただ

図2 前房内IL-1 β と総蛋白質濃度.

し, IL-1 β 量の増加にともない前房蛋白も増加する傾向はみられた(図2).

3. IOL表面走査電顕像

IOL表面には6~10 μ m前後の小円形細胞, 長径約20 μ mの紡錘形細胞, 巨細胞が認められた. 巨細胞は3日後では比較的小型のものをごくわずかに認めたにすぎないが, 7日後, 1カ月後ではその比率と大きさを増している. 小円形細胞は底面をIOL面上に広げ, しだいに平坦化し, 一方ヒモ状の突起を伸ばして近傍の細胞同志が融合して巨細胞化していく像が観察され

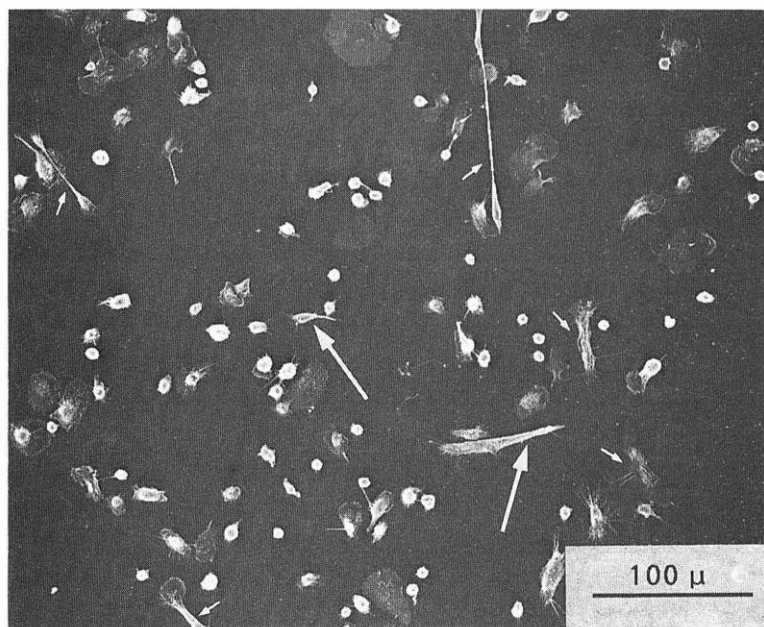


図3 術後7日の眼内レンズ表面走査電顕像($\times 200$). 小円形細胞と紡錘形細胞を認める. 2つの細胞が融合したような像(小矢印), 及び胞体が極性をもって長くひきのばされたような像(大矢印)が観察される.

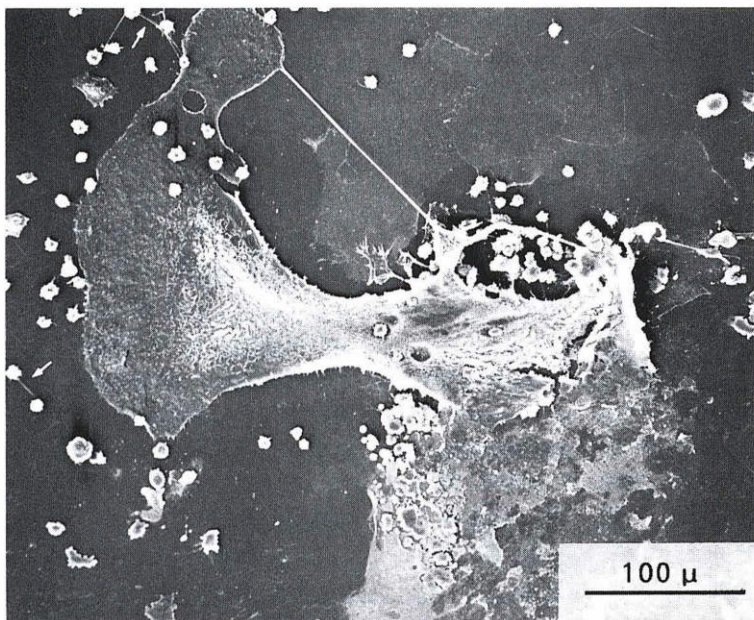


図4 術後1カ月の眼内レンズ表面走査電顕像(×200)。一部胞体の崩れた巨細胞と小円形細胞を認める。小円形細胞の一部は底面を眼内レンズ上にひろげ、ヒモ状の突起で近傍の細胞同志が連絡している像も認められる(図左側、及び左上、小矢印)。

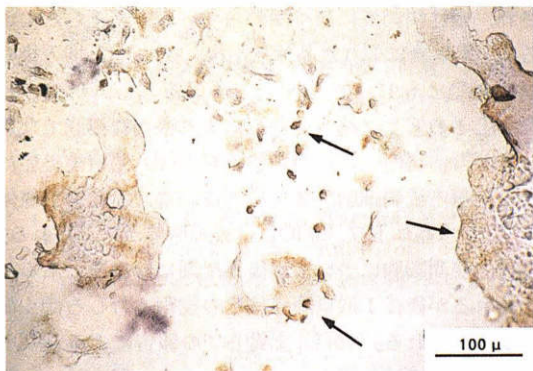


図5 抗IL-1 β 抗体を用いた眼内レンズ付着細胞酵素抗体法による染色。(×100 術後1カ月、ヘマトキシリンによる核染色)。巨細胞も含め、胞体内にIL-1 β 抗原陽性の所見が得られる(矢印)。

た(図3、図4)。巨細胞は100 μ mから大きなものでは300 μ m径のものまであり、1カ月後のものでは光学部辺縁やpositioning holeの部で目だった。胞体は扁平化し、一部は引きちぎれたような像も見られた。

4. IOL付着細胞の抗rIL-1 β 抗体を用いた酵素抗体法による染色

小円形細胞、紡錘形細胞、巨細胞とも細胞内に陽性所見を認め、これは挿入3日後から1カ月後のもの全てに認められた(図5)。なお、対照として一次抗体に正常ヤギ血清を用いたものは、染色されなかった。

IV 考 按

今回の実験より、水晶体摘出による炎症眼の前房水にはIL-1 β が存在している事が明らかとなった。眼内炎症にサイトカインが関与している事は推測されていたが⁶⁾、前房水中よりIL-1 β を直接証明したのは本実験がはじめてである。従来よりIL-1の測定は主に生物活性による測定法が行われてきた。特にIL-1の胸腺T細胞に対する増殖増強作用を指標としたlymphocyte activating factor (LAF) 活性による測定が一般的であった⁷⁾。しかしこの方法は混在する他のサイトカインや活性阻害因子により影響を受けやすく、またIL-1 α と β の区別が付け難く、一般応用のためにはアイトープを使用する必要がある等の欠点が指摘されている。これらの欠点を補う方法として今回の実験で行ったようにIL-1に対する抗体を用いたELISAによる測定法が普及しており、眼科領域でも市販のIL-1測定キットを用いた報告がみられる⁸⁾。実際、前房水等の他

のサイトカインや, chemical mediator の存在が疑われる場合には, ELISA による測定が適していると思われる。本実験では, 前房水中の IL-1 β の生物活性は明らかではないが, IL-1 β もしくは少なくともその前駆体が水晶体摘出後の前房水中には存在している事が示された。そして術後1週間では IOL 挿入眼では非挿入眼に比べ有意に高値を示していることから IOL による急性炎症に IL-1 β が関与していることが示唆された。このことは IOL の存在に対する生態の反応の1つと考えられ, IL-1 β を介し, 種々の炎症が惹起される可能性が考えられる。術後1週間という時期は臨床的にはフィブリン反応が出現する時期であり, IL-1 の多様な生物活性の1つにマクロファージや滑膜細胞からのプロスタグランジン E₂ 産生促進という機能がある事を考え合わせると, フィブリン反応に IL-1 の関与も考えられる。また, 最近, 白内障術後患者の前眼部の温度を赤外線放射温度計で測定した報告があり, これによると術後7日まで1%の危険率で, 術後30日でも5%の危険率で有意の温度上昇がみられるとの事であるが, IL-1 の炎症 mediator, 特に発熱因子としての存在を考えると, 極めて興味深い結果であると思われた⁹⁾。さらに, レーザーフレア・セルメーターによる測定で, 家兎眼では IOL 挿入術後7日目の前房蛋白濃度は高いと報告されている¹⁰⁾。本実験においては Bradford 法にて測定した前房水中総蛋白濃度を調べ, IL-1 β 抗原量との相関を調べたが, 実験例が少なかつたせいから有意な相関は得られなかつた。

前房蛋白濃度の測定では, IOL 挿入眼で術後7日, 1カ月後とも非挿入眼に比べ有意に高値であり, 1カ月後の値は7日後に比べ有意に低下し, 非挿入眼とは異なった蛋白動態がみられた。また IOL 挿入の有無にかかわらず, 術後7日ではばらつき大きい値を示しており, 個々の手術侵襲の大きさ, 反応性を反映しているとも考えられる。しかし, 1カ月後ではそのばらつきは著明に減少しており, 術後1カ月では手術侵襲の差は減少していると考えられた。一方, 前房水中 IL-1 β 測定では IOL 挿入眼は非挿入眼に比べ, ばらつきが大きく, これは, 1カ月後ではさらに著明なものとなってくる。この事は手術侵襲以外に IOL に対する個々の反応性の相違を示していると考えられ, 特に1カ月後で個体によっては非常に高値を示すものがあつた事は臨床的に見られる遷延性虹彩炎との因果関係で興味深い。

IL-1 は分子量 17,000~18,000 の polypeptide でア

ミノ酸配列の異なる IL-1 α と IL-1 β の存在が知られている。IL-1 α は等電点 5.0 と酸性域にあり, IL-1 β は 7.0 とアルカリ域にあり, 両者のアミノ酸レベルの相同性は 27% にすぎないが, その生物活性の差は認められず, レセプターも同一と考えられている。両者の役割の相違については不明な点が多いが, 種差や細胞差にもよるが, IL-1 α は β に比べ低比率で産生され, 細胞に留まる傾向があり, 一方 IL-1 β は細胞外に主に放出される。また培養末梢血単球を用いた研究では, 培養初期では IL-1 β が優位に産生されるが, したにその産生は低下し, 後期では α の産生が増加するという報告もある¹¹⁾。炎症の場合においては, 生物活性の動態, 及び α と β の量比は mRNA の発現に依存するが, ピークの時点では β が α の 6 倍多く発現しているとの報告がある¹²⁾。

IL-1 の生物活性は多様であり, 全身的には発熱作用, 急性期反応蛋白質の誘導が知られ, 局所では, 炎症細胞の走化性, 及び, その活性化, 局所でのプロスタグランジン産生, また局所の細胞破壊等が知られている。特に慢性関節リウマチ患者関節液中には IL-1 の存在が示され, これにより滑膜細胞や軟骨細胞が刺激され, プロスタグランジンやコラゲナーゼ産生が促進され, 慢性関節炎に深く関わっていると考えられている¹³⁾。本実験により水晶体摘出後, 特に IOL 挿入後の眼内炎症にも IL-1 β が関与していることが示唆された。IL-1 の産生は種々の刺激により様々な細胞でなされるが, 前房内への放出細胞としては, ①術後炎症による前房内浸潤細胞, ②角膜内皮細胞, ③虹彩毛様体上皮, ④水晶体上皮, ⑤ IOL 付着細胞等が考えられる。前房内浸潤細胞については術後早期には重要であると思われるが術後1週以降ではその役割はむしろ低くなると考えられる。しかし, 上野ら¹⁴⁾の報告によると IOL 挿入1週間後では前房内マクロファージ, 好中球は非挿入眼に比べ増加しており, マクロファージについては3日後より1週間後で増加すると報告されている。従ってこれらの細胞が前房内 IL-1 β の増量と関係している可能性が考えられる。従来より IOL 付着細胞はマクロファージといわれ, IL-1 産生起源としては第一に考えられる。今回の実験でも, 走査電顕上, 従来の報告同様 IOL 表面にはマクロファージと思われる多数の突起を持った小円形細胞, 紡錘形細胞, 巨細胞の3種の細胞の付着がみられ, 小円形細胞がヒモ状に突起を伸ばし融合されて巨細胞化していく過程が見られた。また表面付着細胞の酵素抗体法による染色で, 3

種の付着細胞の胞体内に IL-1 β が染色され、これは、1カ月後の巨細胞でも染色された。この事より IOL 付着細胞が前房内 IL-1 β に影響を与えていることが示唆され、マクロファージの異物に対する反応の一つと考えられた。さらに、IOL に付着することによって活性化を受けたマクロファージが産生する IL-1 が、時に慢性炎症の引き金となる可能性が考えられる。活性化を阻止するためにはマクロファージと IOL との接着を人工的に阻止するか、または IOL 表面を化学修飾し、マクロファージとの接着の少ないものにする必要も考えられる。本実験は、再度材質の改良のモニターとしての IL-1 の意義のみならず眼内においてマクロファージ活性化機序と炎症との関連を明らかにするためにも有用であると考えられた。

金井 淳教授、奥村 康教授のご指導とご校閲に深謝致します。貴重な抗血清等を提供して頂いた熊本大学第1病理吉永 秀、後藤 文正両先生に深謝致します。また、終始ご助言とご協力を頂いた共同細菌室の皆様及び眼科学研究室の皆様に感謝致します。IOL を提供して頂いた(株)SEED に感謝致します。

文 献

- 1) 青沼秀実, 海谷忠良, 永井重夫, 他: 反復性ぶどう膜炎にて眼内レンズ摘出を行った1症例。その病理学的所見。眼紀 39: 2236—2240, 1988.
- 2) 三宅謙作, 前久保久美子, 三宅芳子: 後房レンズ挿入術後の Fibrin 反応の成因と治療。眼科手術 1: 153—160, 1988.
- 3) Wolter JR: Lens implant cytology. Ophthalmic Surg 13: 939—942, 1982.
- 4) Kanagawa R, Ohmi S, Tamura M, et al: Immunohistochemical study of cellular response on the intraocular lens surface. Jpn J

- Ophthalmol 33: 337—342, 1989.
- 5) Ishibashi T, Sugai S, Kubota T, et al: Cytology of intraocular lens surface: A transmission electron-microscopic study. Ophthalmologica 198: 30—34, 1989.
- 6) Hoekzema R, Murray PI, Kijlstra A: Cytokine and intraocular inflammation. Curr Eye Res 9: 207—211, 1990.
- 7) 吉野加津哉, 沖津祥子, 大楽真健, 他: ヒト・単球 IL-1 の定量法と IL-1 の最近の知見。臨床免疫 19: 187—198, 1987.
- 8) 坂本真栄, 清野雅子, 田澤 豊, 他: ヒト角膜培養上清中の IL-1 活性。モノクローナル抗体を用いた ELISA による検出。眼紀 41: 505—510, 1990.
- 9) 藤島 浩, 坪田一男, 熊谷謙次郎: 白内障術後炎症の角膜温度を用いた定量的評価。臨眼 45: 1471—1474, 1991.
- 10) 龍井哲夫: 動物実験。手術モデル。清水昊幸, 増田寛治郎 編: 眼科 Mook42 レーザーフレア・セル測定。東京, 金原出版, 210—217, 1990.
- 11) 沖津祥子, 山口夏江, 桂新太郎, 他: 川崎病患児末梢血単球の interleukin 1 産生能。日本臨床免疫学会誌 11: 137—147, 1988.
- 12) 後藤文正: インターロイキン 1, 炎症・免疫反応にかかわる多面的機能分子。蛋白質核酸酵素 33: 1728—1741, 1988.
- 13) Nouri AME, Panayi GS, Goodman SM: Cytokines and the chronic inflammation of rheumatic disease. I. The presence of interleukin 1 in synovial fluids. Clin Exp Immunol 55: 295—302, 1984.
- 14) 上野脩幸, 玉井嗣彦, 森下利昭, 他: 有色家兎眼内レンズ移植後にみられる前房内浮遊細胞の電顕的観察。IOL 3: 193—198, 1989.