

# 人眼水晶体上皮細胞によるサイトカインの産生 —インターロイキン1 (IL-1), 腫瘍壊死因子(TNF), インター ロイキン6 (IL-6), 上皮細胞成長因子(EGF)について—

西 佳代<sup>1)</sup>, 西 起史<sup>1)</sup>, 大本 安一<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>医療法人仁志会西眼科病院, <sup>2)</sup>大塚製薬株式会社細胞工学研究所

## 要 約

我々はフィブリン反応を含む偽水晶体眼の術後炎症の原因は、残存水晶体上皮細胞によって産生されるサイトカインおよびプロスタグランジン E<sub>2</sub> といったメディエーターが血液房水柵を破綻する結果であるとの仮説を提唱した。この仮説を証明するため、白内障術中得られた前嚢に付着した水晶体上皮細胞の組織培養を行い上清中のインターロイキン-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), 腫瘍壊死因子 (TNF- $\alpha$ ), インターロイキン-6 (IL-6), 上皮細胞増殖因子 (EGF) を ELISA 法で定量した。IL-1 $\alpha$  は培養2週の1サンプル, 3週の2サンプル, 4週目の1サンプルで 10<sup>5</sup>細胞当り 20.7 pg, 12.0 pg, 13.9 pg, 11.1 pg 検出された。IL-6 は, 1週, 7週目に 10<sup>5</sup>細胞当り 195 pg, 81.6 pg 検出された。TNF- $\alpha$ , EGF は検出されなかった。培養の間, 上皮細胞は増殖し線維芽細胞様細胞に変化した。この結果から *in vivo* でも IL-1, IL-6 はフィブリン反応を含めた白内障術後の炎症においてメディエーターとして産生されると推察される。(日眼会誌 96: 715-720, 1992)

キーワード: 人眼水晶体上皮細胞, フィブリン反応, 線維芽細胞様細胞, サイトカイン, プロスタグランジン E<sub>2</sub>

## The Synthesis of Cytokines by Human Lens Epithelial Cells —Interleukin 1 (IL-1), Tumor Necrosis Factor (TNF) Interleukin 6 (IL-6), and Epidermal Growth Factor (EGF)—

Kayo Nishi<sup>1)</sup>, Okihiro Nishi<sup>1)</sup> and Yasuichi Omoto<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Nishi Eye Hospital, <sup>2)</sup>Otsuka Cutical Company Limited Cellular Technology

## Abstract

We proposed the hypothesis that pseudophakic inflammation, including the fibrin reaction, may be caused by cytokines and/or prostaglandins, synthesized by residual lens epithelial cells (LEC). To test our hypothesis, we measured IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 and EGF in the culture media of human LEC, obtained by capsulotomy during cataract surgery, by ELISA. IL-1 $\alpha$  was detected in one of the two pools of 2-week cultures (20.7 pg/10<sup>5</sup> cells), in two of the three pools of 3-week cultures (12.0 pg/10<sup>5</sup> cells and 13.9 pg/10<sup>5</sup> cells), and in one pool of 4-week cultures (11.1 pg/10<sup>5</sup> cells). IL-6 was detected in 1-week culture (195 pg/10<sup>5</sup> cells) and in 7-week culture (81.6 pg/10<sup>5</sup> cells). TNF- $\alpha$  and EGF were not detected. During culture, the cells proliferated and underwent fibroblast-like changes on exposure to

別刷請求先: 537 大阪市東成区中道4-14-26 西眼科病院 西 佳代

(平成3年9月20日受付, 平成4年1月15日改訂受理)

Reprint requests to: Kayo Nishi, M.D. Nishi Eye Hospital. 4-14-26 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka 537, Japan

(Received September 20, 1991 and accepted in revised form January 15, 1992)

the plastic wells. IL-1 and IL-6 may be also produced in vivo by residual LEC contacting with posterior chamber lens after cataract surgery, and these mediators may play a role in postoperative inflammation including fibrin reaction. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96 : 715-720, 1992)

**Key words:** Human lens epithelial cell, Fibrin Reaction, Fibroblast-like cell, Cytokine, Prostaglandin E<sub>2</sub>

## I 緒 言

ヒト水晶体組織は、無血管組織で、房水中にあって周囲の血管組織と隔絶されているという特殊性から原発性の炎症はない。しかし上皮細胞の基底膜である水晶体嚢が外傷や手術的侵襲で破壊されると炎症の原因となり場となる。即ち、従来より知られている水晶体過敏性眼内炎や近年注目を浴びている弱毒菌性眼内炎といった水晶体起因性葡萄膜炎である。これには水晶体組織の免疫源性 (immunogenicity) が関与していると考えられ、主として水晶体蛋白質の起炎性、免疫反応性について研究されてきた。一方、我々は眼内レンズ (IOL) 挿入術後のフィブリン反応において、その臨床諸観察より残存水晶体上皮細胞が重要な役割を果たしていることとらえ、「フィブリン反応を含む偽水晶体眼の術後炎症の原因は、残存水晶体上皮細胞が IOL と接して増殖・線維性化生中に、interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), tumor necrosis factor (TNF), といった炎症の初期に作用するサイトカインおよびプロスタグランジン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) を産生し、これらメディエーターが血液房水層を破綻する結果である<sup>1)~6)</sup>。」と提唱してきた。我々<sup>7)8)</sup>は人眼水晶体上皮細胞培養で、上皮細胞が培養器のプラスチックと密接して増殖し線維芽細胞様細胞に変化する間に PGE<sub>2</sub>, IL-1 $\alpha$  を産生することを既に報告した。今回は人眼水晶体上皮細胞から

の IL-1 $\alpha$  (培養 24 時間, 48 時間後を追加) TNF- $\alpha$ , IL-6, EGF, の産生の有無を組織培養を用いて調べた。

## II 方 法

### 1. 検体の採取と組織培養

白内障術中得られた直径約 6 mm のほぼ円形の前嚢に付着した水晶体上皮細胞をそのまま検体とし、Eagle's MEM(10% 牛血清, ペニシリン G 100 u/ml, 硫酸ストレプトマイシン 100  $\mu$ g/ml を含む) 0.3~0.4 ml の入った 48 穴 multidish に入れ、37 $^{\circ}$ C, 湿度 100%, 5% CO<sub>2</sub> 循環のインキュベーター中で培養した。培養液は 24 時間後, 48 時間後には半量交換し、1 週間後からは週 1 回全量交換した。水晶体上皮細胞の増殖・形態変化の状態は倒立位相差顕微鏡で経時的に観察した。

### 2. サンプルの採取

#### 1) IL-1 $\alpha$ 測定用:

各所定期間培養後に 12 検体分の上清を採取して 1 つの試験管に集め 1 サンプルとした。培養 24 時間 (1 サンプル), 48 時間 (1 サンプル), 1 週 (2 サンプル), 2 週 (2 サンプル), 3 週 (3 サンプル), 4 週 (1 サンプル), 5 週 (1 サンプル), 6 週目 (1 サンプル) の計 12 サンプル (表 1) を集めた。これらのサンプルについて下記の方法で IL-1 $\alpha$  の定量を行い生存細胞数を算出した。

#### 2) TNF- $\alpha$ 測定用:

表 1 人眼水晶体上皮細胞による IL-1 $\alpha$  の産生

	(IL-1 $\alpha$ : pg/10 <sup>5</sup> cells, 細胞数 : 1 $\times$ 10 <sup>5</sup> )							
	24 時間目	48 時間目	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目	5 週目	6 週目
細胞数	4.48	1.95	0.65	0.79	0.83	1.05	0.91	0.85
IL-1 $\alpha$	ND	ND	ND	ND	12.0	11.1	ND	ND
細胞数			0.80	0.86	1.16			
IL-1 $\alpha$			ND	20.7	ND			
細胞数					1.03			
IL-1 $\alpha$					13.9			

(各期の検体は異なる)

(検出限界値 < 10 pg/ml, 濃縮倍率 10 倍) (ND: 検出されず)

21 検体分の上清を採取し集め1サンプルとした。培養24時間、48時間、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週まで各1サンプル計9サンプル(表2)を集めた。これと並んで、同一45検体分の上清をまとめて1サンプルとした。培養24時間、48時間、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週目まで連続して経時的に各1サンプル計10サンプル(表3)を集めた。これらのサンプルについて1)と同様、定量と細胞数を算出した。

### 3) IL-6 測定用:

21 検体分の上清を採取し集め1サンプルとした。培養24時間、48時間、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週目まで各1サンプル計9サンプル(表4)を集めた。これらのサンプルについて、1)と同様、定量と細胞数を算出した。

### 4) EGF (epidermal growth factor) 測定用:

同一70検体分の上清を採取し集め1サンプルとした。培養24時間、48時間、1週、2週、3週、4週、5週、6週まで連続して経時的に各1サンプル計8サンプル(表5)を集めた。これらのサンプルについて1)と同様、定量を行い細胞数を算出した。

各サンプルは採取後、ただちに $-20^{\circ}\text{C}$ ~ $-70^{\circ}\text{C}$ で凍結し、測定まで保存した。

## 3. IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, EGF の定量

### 1) IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 の定量

凍結した上清を室温で解凍し、Centricon-10 (W.R. GRACE, CO. Beverly, USA) を用いて $4^{\circ}\text{C}$ 、3,000 rpm、4~5時間遠心し分子量10,000以下の蛋白をろ過し上清を濃縮した。その後、濃縮液にPBS(phosphate buffered saline)を加え濃縮倍率を均一化した上で、ELISA法—リコンビナントヒトIL-1 $\alpha$ を免疫抗原として作製した特異性の高いマウスのモノクロー

表2 人眼水晶体上皮細胞によるTNF- $\alpha$ の産生

(TNF- $\alpha$ : pg/ $10^5$ cells, 細胞数: $1\times 10^5$ )									
	24時間目	48時間目	1週目	2週目	3週目	4週目	5週目	6週目	7週目
細胞数	8.40	3.40	2.78	3.82	3.91	4.19	4.08	3.34	2.72
TNF- $\alpha$	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

(各期の検体は異なる)

(検出限界値 $<20$  pg/ml・濃縮倍率3.4倍) (ND: 検出されず)

表3 人眼水晶体上皮細胞によるTNF- $\alpha$ の産生

(TNF- $\alpha$ : pg/ $10^5$ cells, 細胞数: $1\times 10^5$ )										
	24時間目	48時間目	1週目	2週目	3週目	4週目	5週目	6週目	7週目	8週目
細胞数										3.13
TNF- $\alpha$	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

(同一45検体の経時変化)

(検出限界値 $<20$  pg/ml・濃縮倍率5倍) (ND: 検出されず)

表4 人眼水晶体上皮細胞によるIL-6の産生

(IL-6: pg/ $10^5$ cells, 細胞数: $1\times 10^5$ )									
	24時間目	48時間目	1週目	2週目	3週目	4週目	5週目	6週目	7週目
細胞数	8.40	3.40	2.78	3.82	3.91	4.19	4.08	3.34	2.72
IL-6	ND	ND	195	ND	ND	ND	ND	ND	81.6

(各期の検体は異なる)

(検出限界値 $<100$  pg/ml・濃縮倍率3.4倍) (ND: 検出されず)

表5 人眼水晶体上皮細胞によるEGFの産生

(EGF: pg/ $10^5$ cells, 細胞数: $1\times 10^5$ )								
	24時間目	48時間目	1週目	2週目	3週目	4週目	5週目	6週目
細胞数								5.02
EGF	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

(同一70検体の経時変化)

(検出限界値 $<10$  pg/ml・濃縮倍率1倍) (ND: 検出されず)

ナル抗体を用いており他のサイトカインと交叉反応は示さない。以下同様。—(Human interleukin-1 $\alpha$  ELISA kit, Human interleukin-6 ELISA kit, TNF- $\alpha$  ELISA kit, 大塚製薬)で測定した。コントロールとして, Eagle's MEM(10%仔牛血清, ペニシリン G 100 u/ml, 硫酸ストレプトマイシン 100  $\mu$ g/ml 含む)を同倍率に濃縮して測定した。

#### 2) EGF の定量

解凍した上清液を濃縮せず, そのまま ELISA 法 (EGF 測定 kit, 大塚製薬)で測定した。コントロールとして, Eagle's MEM (10%仔牛血清, ペニシリン G 100 u/ml, 硫酸ストレプトマイシン 100  $\mu$ /ml 含む)を測定した。

#### 4. 細胞カウント

上清採取後各 well 中の生存細胞数をカウントした。方法は, well 中に PBS を加え 3 回洗浄した後 0.25% トリプシン+0.02%EDTA $\cdot$ 2 Na を 0.4 ml 加え, インキュベーター中で 10 分間放置した。その後, ピペットで吸引操作を行って, 細胞を well 底及び前囊からはがし, 細胞浮遊液 0.4 ml を 0.05%クリスタルバイオレット 0.1 ml の入った小試験管に移し, 計 0.5 ml の溶液とした。この溶液を用いて, Fuchs-Rosenthal 血球計算盤で算出した。

### III 結 果

#### 1. 人眼水晶体上皮細胞の培養

人眼水晶体上皮細胞は 1 週目で直径約 6 mm の前囊下全体に, 増殖・線維芽細胞様の変化を示した。2 週目では前囊縁より遠心性に増殖し, 4~5 週目には直径約 11.3 mm の底はほぼ confluent な状態になった。5~6 週目には増殖・線維芽細胞様変化は著明でなかった。

#### 2. IL-1 $\alpha$ の定量 (表 1)

24 時間後, 48 時間後のサンプルでは検出されなかった。2 週目の 1 サンプルで 20.7 pg/10<sup>5</sup>細胞, 3 週目の 2 サンプルで各々 12.0 pg/10<sup>5</sup>細胞, 13.9 pg/10<sup>5</sup>細胞, 4 週目の 1 サンプルで 11.1 pg/10<sup>5</sup>細胞と計 4 サンプルで検出された。

#### 3. TNF- $\alpha$ の定量 (表 2, 表 3)

19 サンプル全てで検出されなかった。

#### 4. IL-6 の定量 (表 4)

1 週目のサンプルで 195 pg/10<sup>5</sup>細胞, 7 週目のサンプルで 81.6 pg/10<sup>5</sup>細胞検出された。

#### 5. EGF の定量 (表 5)

8 サンプル全てで検出されなかった。

### IV 考 按

IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 は TGF- $\beta$  などと共に炎症の初期に大きく関与するサイトカイン<sup>9)</sup>で炎症局所や全身に働くメディエーターの中で各種の浸潤細胞から産生されて, リンパ球やマクロファージを含む炎症細胞の細胞間相互作用を促す因子といわれている。

今回, 我々の組織培養法によって, IL-1 $\alpha$  は 12 サンプル中 4 サンプルで有意に検出された。IL-1 は生体内で 10<sup>-9</sup>~10<sup>-15</sup>M/L で作用するといわれ<sup>10)</sup>, 検出が非常に困難とされている。当初, 1 検体の上清を採取し濃縮せずそのまま測定したが全く検出できなかった。そこで 12 検体分の上清を集め, 更にセントリコン-10 で濃縮した後測定したところ検出できた。それらは, 培養 2 週, 3 週, 4 週のサンプルで, 早期の 24 時間, 48 時間目のサンプルでは検出されなかった。IL-1 は何らかの刺激や病的な状態があってはじめて産生されるといわれている<sup>11)</sup>。我々の検体では, 検体採取直後より上皮細胞は手術時の外傷そして培養器の底に接すると言った刺激を受けているわけであるが, 炎症初期に産出されるといわれているものの早期には検出出来なかった。おそらく刺激を受けた直後より IL-1 は産生されていると考えられるが非常に微量であり ELISA の感度以下なのであろうと考えられる。又, IL-1 は細胞が刺激をうけたのち細胞の膜成分から酵素の働きで産生されるともいわれ<sup>11)</sup>, 培養液中には全量出現せず細胞内に存在しているという可能性も考えられる。一方, IL-1 は IL-1 を誘導し<sup>12)</sup>増幅作用によって増殖中に産生されるといわれている。in vitro で細胞は 1 週から 4 週で増殖する。この間に個々の細胞の産生能が高まり分解される量と産生蓄積される量の差により, 2 週から 4 週目の 4 サンプルで検出できたのであろうと考えられる。個体差も当然考えられるだろう。IL-1 の検出には多くの要因が関与している事が考えられ, 今回の結果から産生と時間の関係は明らかにはできなかったが, 少なくとも水晶体上皮細胞は IL-1 を産生しうる事が判明した。

TNF- $\alpha$  は, 全サンプルで検出されなかった。この TNF- $\alpha$  の ELISA 法の検出限界値は 20 pg/ml 以下で, 感度はかなり良好である上, 経時的に提取したサンプルでは (表 3), 1 サンプル中には 45 検体分もの上清を集め濃縮した上で測定したが検出されなかつ

た。IL-1 $\alpha$ などと比して産生量が超微量な為検出できなかったのか、あるいは全く産生されていないのか明確ではない。一般的にTNFは炎症の場でIL-1と大きな関連<sup>13)</sup>をもつとされIL-1とさまざまな系において相乗効果を発揮し、IL-1の産生を誘導したり逆にIL-1はTNFの産生を誘導するといわれているが「上皮細胞からの産生の報告はない<sup>10)</sup>」と言われている。従って、水晶体上皮細胞からは産生されていない可能性が高い。

IL-6は、1週目、7週目の2サンプルで195 pg/10<sup>5</sup>細胞、81.6 pg/10<sup>5</sup>細胞検出され、24時間後、48時間後のサンプルでは検出されなかった。1週目に検出され、さらに後期の7週目にだけ検出された意義はIL-1の場合と同様に細胞の属性によるものか、個体差を反映したものか不明である。IL-6<sup>14)</sup>は、当初B細胞の抗体産生細胞へ最終分化を誘導するB細胞刺激因子(BSF-2)として発見されたが最近では免疫系以外にいろいろな炎症反応の場に検出され炎症の重要なメディエーターと考えられてきている。多くの場合、IL-6の産生の誘導には、IL-1、TNFやインターフェロン(IFN)  $\beta$ をはじめとする種々のサイトカインとか、lipopolysaccharides (LPS)等のマイトゲンによる刺激が必要であるといわれている<sup>15)16)</sup>。又前述のIL-1、TNF活性の一部はIL-6を介する事が示唆されてもいる。

EGFは8サンプル全てで検出されなかった。EGFは上皮細胞の増殖因子として古くから知られ、分子量6,000のペプチド<sup>17)</sup>で、ラット眼組織では涙腺導管細胞で特異的に認められ水晶体組織では認められていない<sup>18)</sup>。人の房水中では検出されている<sup>19)</sup>。水晶体上皮細胞が産生しているかどうかを知るために、70検体分の上清を集め測定した。ELISAの感度は10 pg/mlでかなり良好であるが、分子量は6,000なのでセントリコン10を使用してもろ液中に出てしまう可能性がありそのままの上清で測定した結果検出できなかった。一般にサイトカインは局所で産生されautocrine(産生細胞に作用)又はparacrine(産生細胞の周囲に作用)するので局所では高濃度であるが上清中では薄まっている可能性が高いと考えられる。濃縮が可能であれば検出できたかもしれないが、今回の結果からは、水晶体上皮細胞からのEGFの産生の有無については不明である。

今回の結果より人眼水晶体上皮細胞は、in vitroでIL-1 $\alpha$ の産生と共にIL-6を産生しうる事が明らかに

なった。TNFは恐らく水晶体上皮細胞からは産生されていないと考えられる。PGE<sub>2</sub>が産生されることは既に報告した<sup>7)</sup>。IL-1とPGE<sub>2</sub>の関連、IL-1からPGE<sub>2</sub>の誘導については、いくつかの報告がなされている<sup>20)~22)</sup>。現在我々はIL-1とPGE<sub>2</sub>の相互関連について更に検討中で、その結果は別稿で報告する。

本研究に使用した組織培養は上皮細胞を分散せず前囊に付着したまま培養した。これは白内障手術後のプラスチック製の眼内レンズを保持した上皮細胞付着の水晶体囊が無血管の前房水中に懸下された状態とanalogous(相似的)である。我々は、in vivoで水晶体上皮細胞は術後炎症を引起すことをレーザーフレアセルメーターを使って明らかにした<sup>23)</sup>。これらはin vitroで検出されたメディエーターがin vivoでも白内障術後産出される事を示唆している。つまり水晶体上皮細胞から産生されるこれら炎症に関与するサイトカインが、血液房水柵を破壊させるPGE<sub>2</sub>の産生を誘導し白内障術後炎症に関与していると考えられる。

本論文の要旨は1990年11月第56回日本中部眼科学会で発表した。

#### 文 献

- 1) 西 興史：後房レンズ挿入早期にみられ瞳孔膜。眼臨 41：331-336, 1987.
- 2) Nishi O: Fibrinous membrane formation on the posterior chamber lens during the early postoperative period. J Cataract Refract Surg 14: 73-77, 1988.
- 3) 西 興史：後房レンズ挿入術後のフィブリン反応に対する超音波水晶体上皮細胞除去法の効果。予報。あたらしい眼科 5: 628-632, 1988.
- 4) 西 佳代, 西 興史：後房レンズ挿入後に見られるフィブリン反応について。日本の眼科 59: 1321-1326, 1988.
- 5) 西 興史, 西 佳代：フィブリン反応に対するインドメタシン点眼の予防的効果。あたらしい眼科 7: 923-928, 1990.
- 6) 西 佳代, 西 興史：ヒト水晶体上皮細胞の組織培養—その1：その形態変化とPMMA, サイトカインによる影響。あたらしい眼科 7: 1213-1223, 1990.
- 7) 西 佳代, 西 興史, 今西政仁：ヒト水晶体上皮細胞によるプロスタグランジンE<sub>2</sub>の産生。あたらしい眼科 7: 1389-1392, 1990.
- 8) 西 佳代, 西 興史：水晶体上皮細胞によるIL-1 $\alpha$ の産生。あたらしい眼科 7: 1539-1542, 1990.
- 9) Wahl SM, McCartney-Francis N, Mergenhagen SE: Inflammatory and immunomodulatory roles of TGF- $\beta$ . Immunology

- Today 10: 258—261, 1989.
- 10) **Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C, et al:** Basic Human Immunology. Norwalk, CT/San Mateo, CA, Appleton and Lange, 78—100, 1991.
  - 11) **Oppenheim JJ, Elizabeth J, Matsushima K, et al:** There is more than one interleukin 1. Immunology Today 7: 45—56, 1986.
  - 12) **Dinarello CA, Ikejima T, Warner SJC, et al:** Interleukin 1 induces interleukin 1. 1. Induction of circulating interleukin 1 in rabbits in vivo and in human mononuclear cells in vitro. J Immunol 139: 1902—1910, 1987.
  - 13) **Le J, Vilcek J:** Tumor necrosis factor and interleukin 1: cytokines with multiple overlapping biological activities. Lab Invest 56: 234—248, 1987.
  - 14) **Hirano T, Yasukawa K, Harada H, et al:** Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. Nature 324: 73—76, 1986.
  - 15) **May LT, Torua C, Cozzolino F, et al:** Interleukin-6 gene expression in human endothelial cells: RNA start sites, multiple IL-6 proteins and inhibition of proliferation. Biochem Biophys Res Commun 159: 991—998, 1989.
  - 16) **Jirik FR, Podor TT, Hirano T, et al:** Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 secretion by human endothelial cells. J Immunol 142: 144—147, 1989.
  - 17) **Cohen S, Carpenter G:** Human epidermal growth factor. Proc Natl Acad Sci USA 72: 1317—1321, 1975.
  - 18) **Watanabe H, Ohashi Y, Kinoshita S, et al:** Localization of epidermal growth factor in ocular and periocular tissues of rats. Invest Ophthalmol Vis Sci 30(Suppl): 149, 1989.
  - 19) **Pareman JJ, Nicolson M, Pepose JS:** Epidermal growth factor in human aqueous humor. Am J Ophthalmol 109: 603—604, 1990.
  - 20) **O'Neil LAJ, Barrett ML, Lewis GP:** Induction of cyclo-oxygenase by interleukin-1 in rheumatoid synovial cells. Elsevier Science Publishers BV 212: 35—39, 1987.
  - 21) **Chang J, Gilman SC, Lewis AJ:** Interleukin 1 activates phospholipase A<sub>2</sub> in rabbit chondrocytes: A possible signal for IL 1 action. J Immunol 136: 1283—1287, 1986.
  - 22) **Farrar WL, Humens JL:** The role of arachidonic acid metabolism in the activities of interleukin and 2. J Immunol 135: 1153—1159, 1985.
  - 23) **西 興史, 西 佳代:** 眼内レンズ挿入術後の前房フレア値と水晶体上皮細胞の線維性化生—フィブリン反応の成因—。臨眼 45: 825—830, 1991.