

レーザー光凝固後の網脈絡膜凝固部のフィブロネクチン

岸本 直子, 菅澤 啓二, 河原 澄枝, 足立 和己
 福島伊知郎, 大熊 紘, 宇山 昌延

関西医科大学眼科学教室

要 約

フィブロネクチン(Fn)は細胞の接着性, 伸展性, 移動性, 走化性を促進する糖蛋白質である。我々は, 網脈絡膜のレーザー光凝固後の凝固部の修復過程におけるFnの局在と, その経時変化を免疫組織化学的に観察した。正常サル網脈絡膜では, Fnは内境界膜, Bruch膜, 網脈絡膜血管内壁に局在していた。中等度のレーザー光凝固を行うと, 光凝固後早期から凝固部のBruch膜は非凝固部に比べて強く染色され, 凝固部の脈絡膜血管内壁や間質も強く染色された。光凝固1週間以後, 凝固部の創傷治癒機転が進行すると, 凝固部のBruch膜や脈絡膜血管や間質の染色性は徐々に低下したが, 1か月後にも凝固部のBruch膜は非凝固部に比べてやや強く染色された。光凝固後の全経過を通じて, 感覚網膜は抗Fn抗体では染色されなかった。Fnは光凝固後の網膜色素上皮細胞の増殖に初期から関与し, その修復過程が進行すると減少することが判明した。(日眼会誌 97: 1165-1172, 1993)

キーワード: フィブロネクチン, 網膜色素上皮, Bruch膜, レーザー光凝固, 免疫組織化学

Fibronectin in the Chorioretinal Wound after Laser Photocoagulation

Naoko Kishimoto, Keiji Sugasawa, Sumie Kawahara,
 Kazuki Adachi, Ichirou Fukushima, Hiroshi Ohkuma
 and Masanobu Uyama

Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

Abstract

Fibronectin (Fn) is a glycoprotein which mediates adhesion, extension, migration, and chemotaxis of the cells. We did a histochemical study of the time course of appearance and distribution of Fn in the chorioretinal wound after laser photocoagulation. In the normal chorioretinal tissue, Fn was detected in the internal limiting membrane, Bruch's membrane, and the endothelium of chorioretinal vessels. Shortly after laser photocoagulation, Fn appeared on Bruch's membrane and in the endothelium of choroidal vessels and choroidal stroma, and was prominent by one week after laser photocoagulation. Although Fn disappeared when wound healing was accomplished, it was still detected on Bruch's membrane one month after laser photocoagulation. These findings suggest that Fn is related to chorioretinal wound healing after laser photocoagulation. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 1165-1172, 1993)

Key words: Fibronectin, Retinal pigment epithelium, Bruch's membrane, Laser photocoagulation, Immunohistochemistry

別刷請求先: 570 守口市文園町1番地 関西医科大学眼科学教室 岸本 直子

(平成5年4月15日受付, 平成5年5月17日改訂受理)

Reprint requests to: Naoko Kishimoto, M.D. Department of Ophthalmology, Kansai Medical University.

1 Fumizoncho, Moriguchi 570, Japan

(Received April 15, 1993 and accepted in revised form May 17, 1993)

I 緒 言

フィブロネクチン (Fn) は分子量 23 万の単量体が S-S 結合で結合した 2 量体として存在する糖蛋白質で、細胞の接着性、伸展性、移動性、走化性や食細胞の食作用を促進し、また細胞形態の保持や正常化、細胞分化の調節に関係して幅広い生物学的機能を持つ^{1)~8)}。

Fn は眼科領域でも注目され、特に角膜では角膜上皮障害が生じると、角膜上皮細胞自体が Fn を産生して創傷治癒を促進することが、実験的にも臨牀的にも証明されている^{9)~11)}。

レーザー光凝固を行うと、網脈絡膜の凝固とその後に網膜色素上皮や脈絡膜の血管内皮細胞の増殖による凝固部の創傷治癒が生じる¹²⁾。この修復過程にも Fn が関与していると思われる。本実験では、レーザー光凝固後の網脈絡膜の創傷治癒過程における Fn の局在と経時変化を観察した。

II 実験方法

実験動物は体重 2.0~2.5 kg の成熟カニクイザル 2 匹 3 眼を使用した。実験は塩酸ケタミン (ケタラル 50[®]) に全身麻酔下 (体重 1 kg あたり 30 mg を臀部に筋注) で行った。光凝固にはクリプトンレーザー光凝固装置 (Coherent 社, System 910) を使用した。

サル眼をミドリン P[®] で散瞳後、眼底後極部 (乳頭耳側および鼻側) に淡い灰白色の凝固斑が出る程度の弱度から中等度の強さの凝固 (凝固サイズ 200 μm , 凝固時間 0.2 秒, 出力 70 mW) を 15~20 か所ずつ所定日毎に順次追加し、最終的に凝固後 1 時間, 1 日, 2 日, 3 日, 5 日, 7 日, 14 日, 30 日の凝固斑を約 150 か所作成後眼球を摘出し、2% グルタルアルデヒド燐酸緩衝液で 12 時間固定した。凝固部網膜を切り出し、パラフィンに包埋し、厚さ 3 μm の連続切片を作成し、スライドガラスに貼付した。

1. イムノプロットティング

サルの血液を採取後血清を分離し、蛋白質 10 μg を 0.1% sodium dodecyl sulfate 存在下に Laemmil の方法でポリアクリルアミド電気泳動を行い、ニトロセルロース膜に転写した¹³⁾。転写したニトロセルロース膜に、ウサギ抗ヒト血漿 Fn 抗体 (Dako 社) を 4 $^{\circ}\text{C}$ で 12 時間反応させ、次にペルオキシダーゼ標識二次抗体を室温で 1 時間反応させた。最後に 3,3'-ジアミノベンジン四塩酸塩と過酸化水素で発色させて Fn のパン

ドを検出した。

2. ストレプトアビジン・ビオチン法

凝固部中央の薄切切片を脱パラフィン後、3% 過酸化水素で内因性ペルオキシダーゼの処理を室温で 5 分間行い、その後ヤギ血清を室温で 5 分間反応させて非特異反応をブロックした。一次抗体は、0.05 M トリス緩衝液で 500 倍希釈したウサギ抗ヒト血漿 Fn 抗体 (Dako 社) を用い、4 $^{\circ}\text{C}$ で 12 時間反応させた。二次抗体はビオチン標識ウサギ免疫グロブリン・ヤギ抗体 (Dako 社) を用い、室温で 10 分間反応させた。ペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジン・トリス緩衝液を室温で 10 分間反応させ、3% 3 アミノ 9 エチルカルバゾール溶液で発色後、0.1% Meyer-Hematoxylin 溶液で対比染色し、光学顕微鏡で観察した。

対照として、一次抗体の代わりに正常ウサギ血清を用いた。

III 結 果

1. イムノプロットティング

サル血漿 Fn は今回使用したポリクロナール抗体のウサギ抗ヒト血漿 Fn 抗体と免疫学的に交叉反応を示すことが判明した (図 1)。

2. ストレプトアビジン・ビオチン法

正常網脈絡膜では、内境界膜、網膜血管内皮、Bruch 膜および脈絡膜血管内皮が抗 Fn 抗体で暗赤色に染色された (図 2)。Bruch 膜では、特に網膜色素上皮と脈絡膜毛細血管の基底膜が強く染色された (図 3)。対照では染色されなかったため、抗 Fn 抗体で特異的に染色されたものと考えられた (図 4, 5)。

凝固 1 時間後には、凝固部の網膜色素上皮や視細胞は凝固され、脈絡膜血管は血栓で閉塞していた。凝固部の Bruch 膜や脈絡膜の血管内皮や間質は、非凝固部に比べて強く抗 Fn 抗体で染色された。内顆粒層から内層には凝固による障害は見られなかった (図 6)。

凝固 1 日後にも、凝固部の Bruch 膜や脈絡膜の血管内皮や間質は非凝固部に比べて強く抗 Fn 抗体で染色され、網膜の外顆粒層の細胞間浮腫の部も弱く染色された (図 7)。

凝固 2 日後には、凝固された網膜色素上皮と視細胞は脱落し、凝固部には凝固された網膜色素上皮や増殖した網膜色素上皮やマクロファージ様色素担体細胞が見られ、脈絡膜血管は閉塞していた。凝固部の Bruch 膜や脈絡膜血管内皮は非凝固部に比べて強く抗 Fn 抗体で染色され、Bruch 膜では特に内外の基底膜が強く

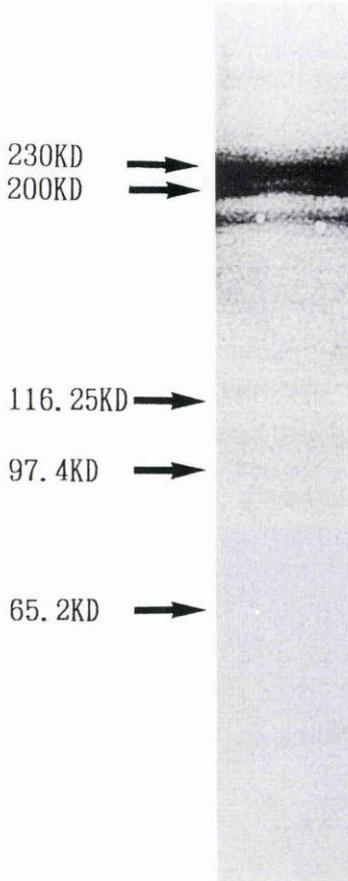


図1 イムノプロットング。

イムノプロットングによりウサギ抗ヒト血漿フィブロネクチン抗体でサル血清中に含まれる分子量 23 万付近のフィブロネクチンが検出された。

染色された。光凝固 1 日後と同様、凝固部の外顆粒層の細胞間浮腫の部も弱く染色された (図 8)。

凝固 3 日後には、凝固部の Bruch 膜や脈絡膜の血管内壁や間質は非凝固部に比べて強く抗 Fn 抗体で染色され、Bruch 膜では特に内外の基底膜が強く染色された。凝固部の外顆粒層の細胞間浮腫は染色されなくなった (図 9)。

凝固 5 日後には、凝固部の Bruch 膜は増殖した網膜色素上皮やマクロファージ様色素担体細胞で覆われ、脈絡膜の血管や毛細血管の一部は開通していた。凝固部の Bruch 膜や脈絡膜毛細血管や浅層の脈絡膜血管の内壁は非凝固部に比べて強く抗 Fn 抗体で染色され、Bruch 膜では特に内外の基底膜が強く染色された。脈絡膜深層の血管内壁や間質には強い染色像はな

くなった (図 10)。

凝固 7 日後には、凝固部の Bruch 膜上には 1~2 層の網膜色素上皮やマクロファージ様色素担体細胞が見られ、閉塞していた脈絡膜の毛細血管や中大血管は開通していた。凝固部の Bruch 膜や再形成された脈絡膜毛細血管内壁は非凝固部に比べて強く抗 Fn 抗体で染色されていた (図 11)。

凝固 14~30 日後は、凝固部には 1~2 層の網膜色素上皮が見られ、脈絡膜血管も再開通していた。凝固部の抗 Fn 抗体に対する染色性は低下したが、30 日後もなお凝固部の Bruch 膜や再形成された脈絡膜毛細血管内壁は非凝固部に比べてやや強く染色された (図 12)。

全経過を通じ、増殖した網膜色素上皮自体は抗 Fn 抗体では染色されなかった。外網状層から内側の網膜血管内壁や感覚網膜の抗 Fn 抗体に対する染色性には変化がなかった。

IV 考 按

Fn は数個のドメイン構造で、コラーゲン、フィブリン、フィブリノーゲン、プロテオグリカン、ヘパリン、アクチン、細胞膜、細菌や食細胞などに結合するので幅広い生理学的機能を持ち、細胞と細胞や細胞外基質との接着性を高め、細胞の伸展性や移動性や走化性を促進し、またオプソニン作用や細胞内骨格蛋白と関連して細胞の形態維持や分化を調節する作用も持つ⁷⁻⁹⁾。Fn は主に肝臓や線維芽細胞などの結合織細胞で生成されるが、種々の上皮細胞や内皮細胞でも合成される。血漿性と細胞性の 2 種類があり、前者は分子量約 23 万の糖蛋白質が S-S 結合した 2 量体の線維複合体として血液や髄液・関節液・尿などに可溶性で存在し、後者は多量体で細胞表面に網状に存在し、上皮細胞や内皮細胞ではその基底膜に不溶性高分子糖蛋白質として存在する。血漿 Fn と細胞性 Fn はその構造の違いにより生理学的活性に差があり、生体内での主な働きを異にすると思われる。種々の生理学的機能のうち、細胞や細胞外基質への接着性や細胞伸展性や異物除去作用の促進においては、血漿 Fn と細胞性 Fn は同等の活性を示す。特に、血漿 Fn は組織が受傷した直後から局所に集積して、線維素塊の形成・炎症細胞の走化・初期の基質の形成・異物除去作用の促進に携わり、創傷治癒過程の初期に重要な役割を持っていると思われる。一方、細胞性 Fn は細胞内骨格蛋白と関連して細胞を正常の形態に維持する機能が非常に高く、主に細胞

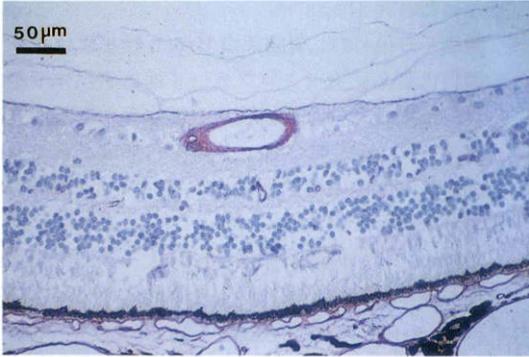


図2 正常サル網脈絡膜組織のフィブロネクチンの局在。

Bruch膜と網脈絡膜の血管内壁が暗赤色に染色されている。内境界膜も弱く染色されている。

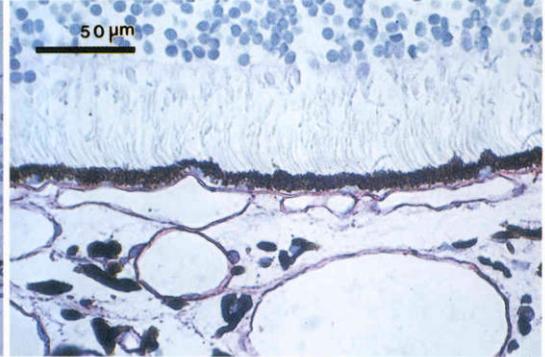


図3 正常サル網脈絡膜境界部のフィブロネクチンの局在。

Bruch膜と脈絡膜血管内壁が暗赤色に染色されている。Bruch膜では特に網膜色素上皮細胞と脈絡膜毛細血管の基底膜が強く染色されている。

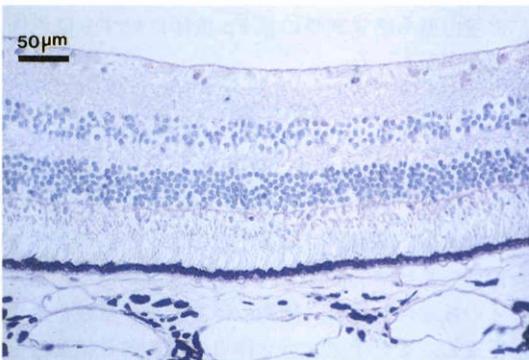


図4 正常サル網脈絡膜組織。

一次抗体の代わりに正常ウサギ血清を用いると、Bruch膜も網脈絡膜血管内壁も内境界膜も染色されない。

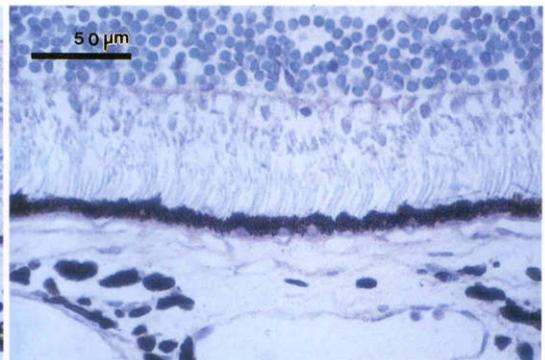


図5 正常サル網脈絡膜境界部。

一次抗体の代わりに正常ウサギ血清を用いると、Bruch膜も脈絡膜血管内壁も染色されない。

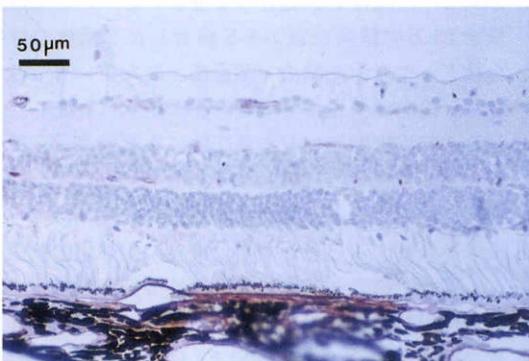


図6 光凝固1時間後の凝固部の網脈絡膜組織。

凝固効果は網膜外層と脈絡膜に局限している。凝固部のBruch膜と脈絡膜の血管内壁および間質はフィブロネクチンで強く染色されている。網膜外網状層から内側の網膜にはフィブロネクチンの染色像は見られない。非凝固部ではフィブロネクチンの強い染色像は見られない。

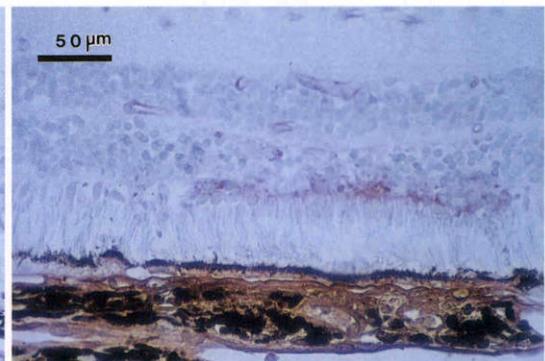


図7 光凝固1日後の凝固部の網脈絡膜組織。

凝固部のBruch膜と脈絡膜の血管内壁および間質はフィブロネクチンで強く染色されている。網膜外境界膜周囲には細胞間浮腫があり、フィブロネクチンの弱い染色像が見られる。

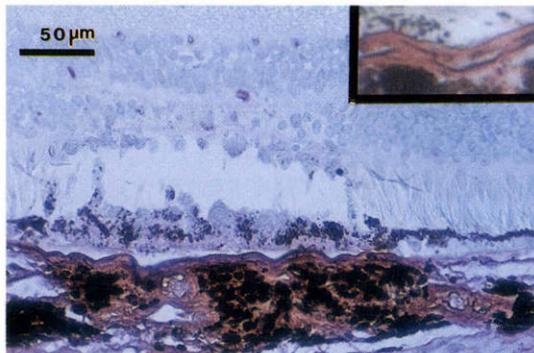


図 8 光凝固 2 日後の凝固部の網脈絡膜組織.

凝固部の視細胞の内外節や核は消失し、凝固部に凝固された網膜色素上皮細胞や増殖した網膜色素上皮細胞や色素担体細胞が見られる。網膜色素上皮細胞の細胞質にはフィブロネクチンの染色像はない。凝固部の Bruch 膜を拡大すると、内外の基底膜が特に強く染色されていることがわかる(挿入図)。脈絡膜の血管内壁や間質もフィブロネクチンで強く染色されている。網膜外境界膜周囲にはフィブロネクチンの弱い染色像が見られる。

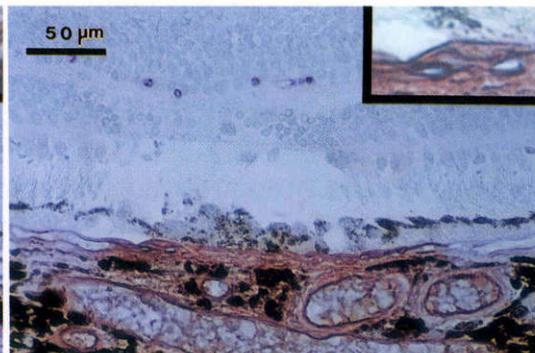


図 9 光凝固 3 日後の凝固部の網脈絡膜組織.

凝固部に増殖した網膜色素上皮細胞はフィブロネクチンで染色されていない。凝固部の Bruch 膜の内外の基底膜(挿入図)と脈絡膜の血管内壁および間質はフィブロネクチンで強く染色されている。網膜外境界膜周辺の染色像は見られない。

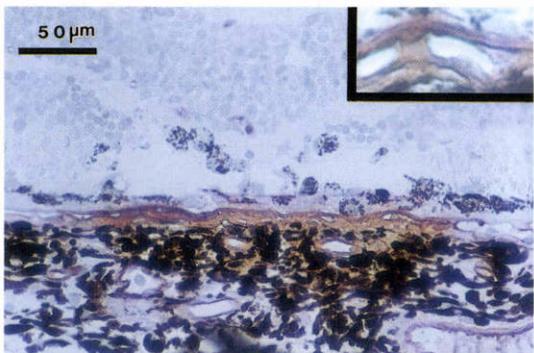


図 10 光凝固 5 日後の凝固部の網脈絡膜組織.

凝固部の Bruch 膜上には 1~2 層の増殖した網膜色素上皮細胞や色素担体細胞が見られる。凝固部の Bruch 膜の内外の基底膜は特に強くフィブロネクチンで染色されている(挿入図)。脈絡膜浅層の血管内壁にはフィブロネクチンの強い染色像が見られるが、脈絡膜深層の血管内壁にはフィブロネクチンの強い染色像は見られなくなった。

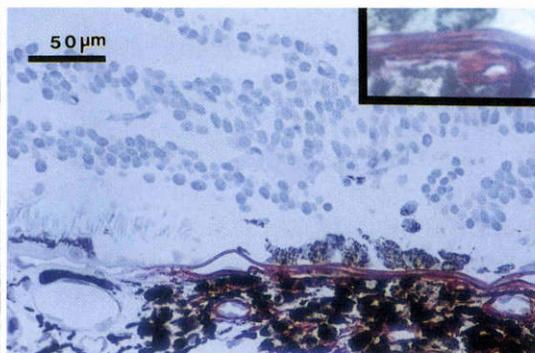


図 11 光凝固 7 日後の凝固部の網脈絡膜組織.

凝固部の Bruch 膜の内外の基底膜は特に強くフィブロネクチンで染色されている(挿入図)。凝固部に再開通した脈絡膜毛細血管の内壁にも強い染色像が見られる。

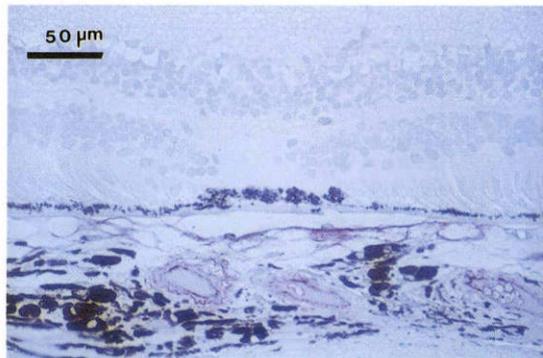


図 12 光凝固 1 月後の凝固部の網脈絡膜組織.

凝固部の Bruch 膜は非凝固部に比べてやや強いフィブロネクチンの染色像が見られるが、他の部位に強い染色像は見られない。

胞外基質に存在して創傷部などで増殖する細胞の分化の調節を行っていると思われる。また、両者のモノクローナル抗体に対する反応も異なる⁷⁾。しかし、血漿Fnの抗血清は細胞性Fnを選択的に沈澱させることが判明しており、抗血漿Fnポリクローナル抗体を使用して免疫化学的に血漿Fnおよび細胞性Fnの両者を検出することができる⁸⁾。

眼科領域では、Fnは主に角膜を用いて研究されており、正常角膜ではFnはデスマ膜に局在し、角膜上皮や実質内には存在しない。角膜上皮を剝離すると、角膜上皮欠損部の角膜実質と伸展中の角膜上皮細胞下に角膜上皮細胞自身が生成したFnが出現して再生角膜上皮細胞の接着伸展性を促進し、このFnは治癒とともに消失すると報告されている^{9)~11)}。網膜硝子体では、Fnは網膜内境界膜、Bruch膜、網脈絡膜血管内壁に存在し^{14)~17)}、培養網膜色素上皮でも基底膜にFnが存在する¹⁶⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。また、実験的牽引性網膜剝離¹⁷⁾²⁰⁾や糖尿病性硝子体網膜症²¹⁾や網膜上膜²²⁾²³⁾などでは、Fnは網膜色素上皮や線維芽細胞による眼内の増殖性病変を促進することが示唆されている。

レーザー光凝固を行うと網脈絡膜組織の熱凝固や炎症が起これ、その後の創傷修復にFnが関与すると思われる。福田ら²⁴⁾、西川ら²⁵⁾は家兎網膜を光凝固し、光凝固30分後から40日後まで抗ヒト血漿Fn抗体を用いて蛍光抗体法で観察し、網膜にはFnは出現しないが、凝固部の脈絡膜には光凝固30分後からFnが出現し、このFnは脈絡膜血管由来の血漿Fnと推測している。志賀ら²⁶⁾は家兎網膜を光凝固し、光凝固1時間後から2週後まで抗ヤギ血漿Fn抗体と抗ヒト細胞性Fn抗体を用いて免疫組織化学的に観察し、凝固部の両者のFnは光凝固3日後にピークになると報告したが、各Fnの詳細な局在がわかりにくかった。山川ら¹⁹⁾²⁷⁾

は、培養ニワトリ胚網膜色素上皮を光凝固して抗ニワトリ血漿Fn抗体を用いて蛍光抗体法で観察し、光凝固2時間後には凝固斑周囲の網膜色素上皮がFnの合成を開始し、徐々にFnの染色像は凝固部を覆い、1週後にはFnは凝固斑から消失し、Fnは網膜色素上皮再生の極く初期のみに関係すると述べている。

我々の実験では、光凝固1時間後から凝固部のBruch膜、脈絡膜血管内壁、脈絡膜間質に強いFnの染色像が見られ、光凝固1~2日後には外顆粒層の細胞間浮腫にも弱い染色像が見られた。凝固部のFnの染色像は光凝固後1週間は強く、その後減弱したが、1か月後も凝固部のBruch膜や脈絡膜毛細血管壁は非凝固部よりも強く染色された(表1)。

以前、我々がサル眼に中等度のレーザー光凝固を施行した実験では¹²⁾、光凝固1~2週後には凝固部には網膜色素上皮が増殖して線維芽細胞様細胞に化生して瘢痕組織となり、また、この頃には血管内皮細胞の増殖により脈絡膜血行は修復した。その結果と今回のFnの結果から、網膜色素上皮や血管内皮細胞の増殖の極期にFnはその部に多く、修復が進むとFnは減少し、網脈絡膜の形態学的修復とFnの推移はよく相関することがわかった。また、弱いレーザー光凝固では網膜内層にFnが出現せず、網膜内層には障害がないことがわかった。

網脈絡膜の構成成分のうち、線維芽細胞²⁸⁾、血管内皮細胞²⁹⁾、網膜色素上皮細胞¹⁹⁾はFnを合成するという。血漿Fnに対する抗血清は血漿および細胞性Fnの両者に反応し⁸⁾、我々は抗血漿Fnポリクローナル抗体を用いて実験したので、染色像から血液由来の血漿Fnか局所で合成された細胞性Fnかは判断できない。光凝固後に凝固部網脈絡膜に出現したFnの由来を推察すると、凝固部のBruch膜、特に基底膜に出現したFn

表1 凝固部のフィブロネクチンの推移

| 光凝固後の経過 | 凝固前 | 1時間後 | 1日後 | 2日後 | 3日後 | 5日後 | 7日後 | 30日後 |
|-----------|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| 感覚網膜 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 外境界膜周辺 | - | - | ± | ± | - | - | - | - |
| 網膜色素上皮細胞 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Bruch膜 | + | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ |
| 脈絡膜毛細血管内壁 | + | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ |
| 脈絡膜中大血管内壁 | + | +++ | +++ | +++ | ++ | + | + | + |
| 脈絡膜間質 | - | ++ | ++ | ++ | ++ | + | ± | - |

光凝固前後の凝固部網脈絡膜各組織の抗フィブロネクチン抗体による染色像の強さを示す。

は網膜色素上皮や血管内皮細胞由来の細胞性 Fn と脈絡膜血管由来の血漿 Fn が考えられる。外顆粒層の浮腫には脈絡膜血管由来の血漿 Fn が貯留し、その後血液網膜関門が修復して消失したのであろう。脈絡膜血管内壁の Fn は、血漿 Fn や血管内皮細胞由来の細胞性 Fn が考えられる。脈絡膜間質の Fn は脈絡膜血管由来の血漿 Fn や線維芽細胞や血管内皮細胞由来の細胞性 Fn が考えられる。いずれにしても、光凝固斑における Fn は、網膜色素上皮や血管内皮細胞とその増殖の足場の基底膜の間に介在して、その接着や伸展や遊走を促進し、また貪食細胞の機能を促し、損傷部位への炎症細胞や線維芽細胞などの遊走を促しているものと思われた。また、網膜色素上皮の化生による瘢痕形成にも Fn が関与しているものと推測された。

山川ら¹⁹⁾は、分化した培養ニワトリ胚網膜色素上皮では基底膜にのみ Fn が存在すると述べた。Crawford¹⁸⁾は、培養ニワトリ胚網膜色素上皮では分化度が低く極性がない場合は細胞の頂部と底部の表面に Fn は存在し、分化度が高く極性を持つと細胞の底部の表面に Fn は存在するが、どの時期にも細胞質内には Fn は見られないと述べた。今回の我々の実験でも、増殖した網膜色素上皮の細胞質には Fn の染色像は見られなかった。

本研究は、平成4年度文部省科学研究費補助金・奨励研究(A) 04771390(岸本)および平成4年度関西医科大学同窓会研究助成・加多乃賞(岸本)の補助により行われた。深謝いたします。

文 献

- Pearlstein E, Gold LI, Garcia-Pardo A: Fibronectin. A review of its structure and biological activity. *Mol Cell Biochem* 29: 103—128, 1980.
- 熊谷勝男, 日沼州司: Fibronectin の生物学的意義. 感染・炎症・免疫 11: 91—99, 1981.
- Yamada KM: Cell surface interactions with extracellular materials. *Ann Rev Biochem* 52: 761—799, 1983.
- 林 正男, 平野英保: フィブロネクチンの構造と機能. ドメイン構造・遺伝子構造を中心に. 蛋核酵 28: 169—181, 1983.
- 米増國雄, 佐々木隆子, 中西 彰: フィブロネクチン (Fibronectin) と炎症. *Minophagen Rev* 30: 121—135, 1985.
- Ruoslahti E: Fibronectin and its receptors. *Ann Rev Biochem* 57: 375—413, 1988.
- Atherton BT, Hynes RO: A difference between plasma and cellular fibronectins located with monoclonal antibodies. *Cell* 25: 133—141, 1981.
- Vaheri A, Mosher DF: High molecular weight, cell surface-associated glycoprotein (fibronectin) lost in malignant transformation. *Biochem Biophys Acta* 516: 1—25, 1978.
- Fujikawa LS, Foster CS, Harrant TJ, Lanigan JM, Colvin RB: Fibronectin in healing rabbit corneal wounds. *Lab Invest* 45: 120—129, 1981.
- Nishida T, Ohashi Y, Inoue Y, Nakagawa S, Awata T, Suda T, et al: Dynamics of fibronectin in corneal wound healing. Immunohistochemical study of experimental bullous keratopathy in rabbits. *Cornea* 1: 311—317, 1982.
- 高橋堅一: 角膜上皮障害治癒過程に出現するフィブロネクチンの由来について. 一免疫電顕的検討一. 日眼会誌 91: 1164—1175, 1987.
- 岸本直子, 宇山昌延: レーザー網脈絡膜光凝固後の網膜色素上皮と脈絡膜毛細血管の修復過程. 玉井 信, 上野聡樹(編), 眼科 Mook, 49, 眼科手術と眼組織, 金原出版, 東京, 209—227, 1992.
- Laemli UK: Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680—685, 1970.
- Kohno T, Sorgente N, Patterson R, Ryan SJ: Fibronectin and laminin distribution in bovine eye. *Jpn J Ophthalmol* 27: 496—505, 1983.
- Ishibashi T, Kohno T, Sorgente N, Patterson R, Ryan SJ: Fibronectin of the chorioretinal interface in the monkey. Immunohistochemical and immunoelectron microscopic studies. *Grafe's Arch Clin Ophthalmol* 223: 158—163, 1985.
- Campochiaro PA, Jerdan JA, Glaser BM: The extracellular matrix of human retinal pigment epithelial cell *in vivo* and its synthesis *in vitro*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 1615—1621, 1986.
- 向野利彦: Fibronectin, Laminin と眼組織. 網膜硝子体境界を中心にして. あたらしい眼科 5: 827—833, 1988.
- Crawford BJ, Vielkind U: Location and possible function of fibronectin and laminin in clones of chick retinal pigmented epithelial cells. *In Vitro Cell Develop Bio* 21: 79—87, 1985.
- 山川良治, 吉村長久, 岡田守生, 小林 博, 松村美代, 白川弘泰, 他: 培養網膜色素上皮細胞とフィブロネクチンについて. 2. 細胞外分布について. 日

- 眼会誌 91: 319—323, 1987.
- 20) **Yeo JH, Sadeghi J, Campochiaro PA, Green WR, Glaser BM**: Intravitreal fibronectin and platelet-derived growth factor. New model for traction retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 104: 417—421, 1986.
 - 21) **Kohno T, Sorgente N, Goodnight R, Ryan SJ**: Alterations in the distribution of fibronectin and laminin in diabetic human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 515—521, 1987.
 - 22) **Hiscott PS, Grierson I, McLeod D**: Natural history of fibrocellular epiretinal membranes. A quantitative, autoradiographic, and immunohistochemical study. *Br J Ophthalmol* 69: 810—823, 1985.
 - 23) **Sramek SJ, Wallow IH, Stevens TS, Nork TM**: Immunostaining of preretinal membranes for actin, fibronectin, and glial fibrillary acidic protein. *Ophthalmology* 96: 835—841, 1989.
 - 24) **福田全克, 西川憲清, 清水芳樹, 石本一郎, 須田秩史, 西田輝夫, 他**: 家兎網膜光凝固とフィブロネクチン(予報). *眼紀* 33: 768—771, 1982.
 - 25) **西川憲清, 笹岡厚子**: 家兎網膜光凝固によるフィブロネクチンの出現. *日眼会誌* 86: 794—797, 1982.
 - 26) **志賀宗祐, 大里正男, 林 英之, 大島健司**: 網膜光凝固斑の細胞性フィブロネクチン. 第96回日本眼科学会総会講演抄録, p310, 1992.
 - 27) **山川良治, 吉村長久, 岡田守生, 浅山邦夫, 小林博, 松村美代, 他**: 培養網膜色素上皮細胞とフィブロネクチンについて. 3. 光凝固による治癒過程でのフィブロネクチン産生. *日眼会誌* 91: 409—414, 1987.
 - 28) **Hynes RO**: Cell surface proteins and malignant transformations. *Biochim Biophys Acta* 458: 73—107, 1976.
 - 29) **Jaffe EA, Mosher DF**: Synthesis of fibronectin by cultured human endothelial cells. *J Exp Med* 147: 1779—1791, 1978.