

培養ウサギ水晶体上皮細胞が産生する凝固活性の フィブリン形成への関与

高橋 和博

岩手医科大学医学部細菌学教室・眼科学教室

要 約

白内障術後のフィブリン形成における水晶体上皮細胞（上皮細胞）の関与を明らかにするため、培養したウサギの上皮細胞における凝固活性について検討した。その結果、培養後3時間でピークを示す凝固活性が認められた。この活性は、リボポリサッカライドを添加するとその濃度に依存して3～4倍に亢進した。また、この活性は、外因性凝固系を介して発現されており、コンカナバリンAの添加で抑制されること、および細胞濃度と凝固時間から得られる回帰直線が標準組織因子と平行したことから、組織因子による活性と類似していた。さらに、アラキドン酸代謝阻害剤がこの凝固活性を抑制した。培養したウサギの上皮細胞は組織因子に類似した凝固活性を有し、この活性は生体と同様にフィブリン形成を抑制する薬剤で抑制されたことから、白内障術後のフィブリン形成に上皮細胞の産生する凝固活性が重要な役割を演じていることが推察された。（日眼会誌 97: 792-799, 1993）

キーワード：フィブリン形成，培養ウサギ水晶体上皮細胞，凝固活性，組織因子，アラキドン酸代謝

Participation of Procoagulant Activity of Cultured Rabbit Lens Epithelial Cells in Fibrin Formation

Kazuhiro Takahashi

Department of Bacteriology, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Iwate Medical University

Abstract

To clarify the participation of the lens epithelial cells in the postoperative fibrin formation in cataract surgery, the generation of procoagulant activity (PCA) by cultured rabbit lens epithelial (RLE) cells was investigated. PCA was detected in the homogenates of RLE cells cultured for three hours. PCA was increased approximately three- to four-fold by lipopolysaccharide (LPS) stimulation in a dose dependent manner. Treatment of the RLE cells with Concanavalin A resulted in a decrease of PCA. PCA of the RLE cells was not observed in Factor VII deficient plasma, as a standard tissue factor (TF). Parallelism was recognized between the dose response regression lines for the PCA in the RLE cells and standard TF. These results suggest that the PCA in the RLE cells is similar to TF, which has glycoprotein as an active site and requires coagulation factor VII. Some arachidonic acid metabolic cascade inhibitors which show an inhibitory effect for fibrin formation *in vivo* reduced the generation of PCA by the RLE cells *in vitro*. The activation of arachidonic acid cascade followed by the generation of PCA in the RLE cells may participate in postoperative fibrin formation. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 792-799, 1993)

Key words: Fibrin formation, Cultured rabbit lens epithelial cell, Procoagulant activity, Tissue factor, Arachidonic acid metabolic cascade

別刷請求先：020 盛岡市内丸19-1 岩手医科大学医学部眼科学教室 高橋 和博
(平成5年1月28日受付，平成5年3月4日改訂受理)

Reprint requests to: Kazuhiro Takahashi, M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine, Iwate Medical University, 19-1 Uchimaru, Morioka 020, Japan

(Received January 28, 1993 and accepted in revised form March 4, 1993)

I 緒 言

白内障術後における前房内のフィブリン形成に水晶体上皮細胞(以下, 上皮細胞)が関与している^{1)~3)}ことは知られているが, その生成機序に関しては様々な仮説³⁾⁴⁾が提唱されているもののいまだ不明な点が多い。最近ではより侵襲の少ない手術方法や生体適合性の高い手術材料⁵⁾の使用ならびにステロイド剤⁶⁾やジクロフェナクナトリウム⁷⁾などのアラキドン酸代謝阻害剤の投与がフィブリン発生の頻度および重症度の軽減に有効であることが報告されている。しかし, フィブリンによる瞳孔膜の形成, 虹彩の眼内レンズとの後癒着による瞳孔変形あるいは瞳孔ブロックなどは視力予後に関わる重大な合併症であることから, フィブリン生成の機序を解明し, 予防法を確立することは重要である。

フィブリンは生体内における一種の生体糊であり, 血液中に限らず様々な臓器において組織欠損部を肉芽組織に置き換えて修復を行っており, 生体の恒常性を維持するためには不可欠な物質である。フィブリンは血漿中の凝固因子が一連の酵素反応によってフィブリンノーゲンをフィブリンに変える反応系(凝固系)によって形成される。凝固系は血漿中の第XII(Hageman)因子が活性化されて始まる系(内因系)と, 組織中に存在する組織因子と第VII因子とが複合体を形成して活性化される系(外因系)とに大別される。組織因子は主に血管外組織における凝固系の活性化に重要な物質であることから, 無血管組織である水晶体上皮細胞における組織因子の存在を検討することは, 術後のフィブリン形成の機序を明らかにする上で重要であると思われる。上皮細胞が組織因子などの凝固系を直接活性化する物質を産生して, 術後のフィブリン形成に関与している可能性を細胞レベルで検討するために, ウサギの上皮細胞を培養してその凝固活性を測定し, さらにフィブリン形成を抑制する薬剤であるアラキドン酸代謝阻害剤が上皮細胞の凝固活性に与える効果についても検索したので報告する。

II 実験方法

1. 上皮細胞の培養

体重2.5~3.0 kgの白色雄ウサギをベントバルビタールナトリウムの静脈内過剰投与によって致死せしめ, 眼球を無菌的に摘出した(10匹, 20眼)。実体顕微鏡下に摘出眼球を赤道部で半割して水晶体を取り出

し, 前囊を皮質から円形に剥離, 採取した。この前囊を十数個の小片に分割して容量25 cm²/50 mlの培養用プラスチックボトル(type No. 163371, Nunk社)内に数個ずつ置き, 4℃で1時間静置して固着させた。培養液としてダルベッコ変法イーグル培地にL-グルタミン酸(10 mg/ml), ペニシリンG(100 単位/ml), ストレプトマイシン(100 μg/ml)および5%ウシ胎児血清(fetal calf serum, 以下FCS)を加えたものを用いた。各培養ボトルに培養液2 mlを入れ, 37℃, 5%CO₂, 湿度95%以上の条件下で初代培養を行った。

上皮細胞の凝固活性を測定して比較するためには, 継代数などの培養条件が同一であり, なおかつ大量の上皮細胞が必要であることから, 上記で初代培養した上皮細胞を以下の方法を用いて継代培養して実験に用いた。初代培養から数日後, 単層に発育した培養細胞が観察された15眼について, 0.25%トリプシンおよび0.02%EDTAの等量混合液を各培養ボトルに2 ml添加して, 37℃で30分間静置し, 上皮細胞を剥離した。剥離した細胞を摘出眼ごと試験管に集め, 1,200回転, 15分間遠心した後に上記の培養液20 mlを加えて再度遠心して洗浄し, この洗浄を3回繰り返した。細胞濃度が1×10⁶個/mlになるように, この細胞沈渣に培養液を加えて調製し, これを培養ボトルに2 mlずつ播いて継代培養を開始した。培養液の交換は3日ごとに行い, 培養条件は初代培養と同様にした。培養した上皮細胞がコンフルエントになった時点(約1週間後)で上記と同様にして細胞を剥離, 洗浄して濃度を調製し, 継代を繰り返した。継代が10代以上可能であった5眼からの培養細胞を用いて以下の実験を行った。

2. リポポリサッカライド(lipopolysaccharide, 以下LPS)刺激および検体の調製

前項で得た上皮細胞の濃度が, 1×10⁷個/mlになるように, FCSを含まない以外は上記と同じ培養液で調製した細胞浮遊液を, 容量1.8 mlのプラスチック試験管(type No. 375418, Nunk社)に0.45 mlずつ分注した。上皮細胞の凝固活性を刺激する目的で, 分注した試験管内にグラム陰性菌内毒素であるLPS(wild-type ATCC 9700, List Lab社)を, 濃度が0.1, 1あるいは10 μg/mlになるように添加した(LPS群)。LPSの代わりにLPSの溶媒であるカルシウムおよびマグネシウムを含まないリン酸緩衝食塩水(以下PBS(-))を添加した群を対照群とした。LPS群および対照群を1, 3, 6, 9, 12, 18および24時間培養した後に, 各試験管を3,000回転, 20分間遠心して培養上

清を捨て、残った上皮細胞の沈渣にペロナール緩衝液(国際試薬)を0.45 ml 加えて再び細胞を浮遊させ、凍結、融解および超音波処理によって細胞を破壊し、これを被験検体とした(各群、各 LPS 濃度、各時間ごとに $n=4$)。

3. 凝固活性の測定

上記の検体 0.1 ml にウサギ正常血漿(オーソ凝固コントロール®: オーソ・ダイアグノスティック・システムズ社)を 0.1 ml 添加、混合し、37°C で 3 分間加温した。この混合液に 25 mM-CaCl₂ およびリン脂質を含む凝固時間測定試薬(プラテリン®: オルガノンテクニカ社)を 0.1 ml 加え、凝固塊が形成されるまでの時間をフィブロメーター(Fibrosystem®: Becton, Dickinson and Company 社)を用いて測定した(クロッティング法⁹⁾)。得られた凝固時間を凝固活性として表す場合は、標準組織因子であるウサギ脳トロンボプラスチン(シンプラスチン®: オルガノンテクニカ社)単位(以下、単位)に換算した。

4. 凝固活性の本態についての検討

上皮細胞の凝固活性の性質を検討するために、以下の 3 種類の検体について下記の項目の凝固時間あるいは凝固活性を測定した。検体は、前項 2 で継代培養して分注した試験管に 10 μ g/ml の LPS を添加して 3 時間培養した上皮細胞(LPS 群)、LPS の代わりに PBS (-) を添加して培養した上皮細胞(対照群)、および 10 μ g/ml の標準組織因子の 3 種類である。

1) 凝固因子欠乏血漿の添加による凝固時間の変化

上皮細胞の有する凝固活性が外因系あるいは内因系のいずれの凝固系を介して発現されているかを知る目的で、それぞれの系の活性発現に重要な因子である第 VII 因子あるいは第 VIII 因子が欠乏した血漿を添加して上記の 3 種類の検体の凝固時間を測定し、正常血漿を添加した場合と比較した(各 $n=3$)。

2) コンカナバリン A (Concanavalin A, 以下 Con A) の添加による凝固活性の変化

3 種類の検体に組織因子の凝固活性を阻害する薬剤である Con A⁹⁾の 125, 250 あるいは 500 μ g/ml を加えた検体と、Con A の代わりに溶媒である生理食塩水を加えた検体とについて、37°C, 20 分間反応させた後にそれぞれの凝固活性を測定した(各群、各 Con A の濃度ごとに $n=3$)。

3) 用量反応(回帰)直線の平行性検定

上記の 3 種類の検体の濃度と凝固時間との関係を比較するために、それぞれの検体を 2, 4, 8 あるいは

16 倍に倍数希釈してそれぞれの濃度における凝固時間を測定した。さらに、X 軸に検体の濃度、Y 軸にこの凝固時間を両対数でプロットし、検体ごとに回帰直線とその傾きを求め、検体間の平行性を検定した。

5. 上皮細胞の凝固活性に対するアラキドン酸代謝阻害剤の影響

アラキドン酸代謝系におけるホスホリパーゼ A₂, リボキシゲナーゼおよびシクロオキシゲナーゼのそれぞれの酵素反応を阻害する薬剤として、ステロイド剤であるデキサメタゾンリン酸ナトリウム、TEI-6472 (以下 TEI, 帝人生化学研究所から分与) およびジクロフェナックナトリウム (Diclofenac Sodium, 以下 DFNa, わかもと製薬)を用いた。前項 2 で継代培養して上皮細胞が 1×10^7 個/ml の濃度に調製して分注した試験管に、上記のアラキドン酸代謝阻害剤をその濃度が 0.1, 1 あるいは 10 μ M になるように(対照には生理食塩水を)添加して 1 時間反応させた。これらをさらに、LPS の濃度が 10 μ g/ml になるように添加した群(LPS 群)と、LPS の代わりに PBS (-) を添加した群(LPS (-) 群)とに分けて 3 時間培養した後、前項 2 の方法によって検体を作製し、その凝固活性を測定した(各群、各薬剤、各濃度ごとに $n=3$)。

6. 統計処理

凝固時間の測定は 1 検体について 6 回以上行い、結果はその平均値 $\pm$ 標準偏差で表した。実験群間の有意差検定は t -検定により、また前項 4 の 3) における平行性の検定は黒川ら¹⁰⁾の方法に準じて行った。

III 結 果

1. 上皮細胞の形態

15 代継代培養した上皮細胞を図 1 に示した。上皮細胞は継代後約 1 週間でコンフルエントな状態になり、紡錘形もしくは菱形で敷石状に配列し、線維芽細胞などの混入は認められなかった。トリパンブルーによる細胞傷害試験では、LPS あるいはアラキドン酸代謝阻害剤の添加によっても 95% 以上の細胞に障害は認められなかった。

2. 上皮細胞の凝固活性の経時的变化

対照群および LPS 群における凝固活性を経時的に測定した結果を図 2 に示した。対照群の凝固活性は培養前に比較して培養 1 時間後から次第に上昇し始め、培養前の凝固活性の値を 1 とした場合、3 時間で 8.0 倍とピークに達し、6 時間でも 7.3 倍と高値であった。しかし、9 時間以降は低下し始め、12, 18 および 24 時

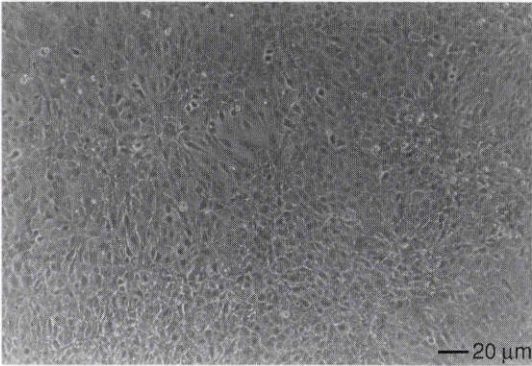


図 1 15 代継代培養したウサギ水晶体上皮細胞。

間の値は低値であった。各培養時間の凝固活性は培養前の値と比較して、培養後 3～24 時間までのどの時間においても有意($p<0.01$)に増加していた。一方、LPS 群ではいずれの LPS の濃度でも対照群と同様に培養後 3 時間でピークとなり、6 時間でも高値であった。また、LPS 群の凝固活性は LPS の濃度に依存して増加した。すなわち、LPS 濃度が $10\text{ }\mu\text{g/ml}$ では、対照群の同じ時間の活性を 1 とすると、それぞれ 3.8 および 3.2 倍に増加していた。また、他のすべての培養時間でも対照群に比較して凝固活性の増加は有意 ($p<0.01$) であった。 $1\text{ }\mu\text{g/ml}$ でも $10\text{ }\mu\text{g/ml}$ と同様に、培養 3 あるいは 6 時間後の凝固活性は対照群のそれぞれの時間の値よりも有意 ($p<0.01$) に増加していた。しかし、 $0.1\text{ }\mu\text{g/ml}$ 群では培養後 3 および 6 時間で測定値は上昇していたが、対照群との間に有意差を認めな

かった。

3. 凝固活性の本態についての検討

1) 凝固因子欠乏血漿の添加による凝固時間の変化

正常血漿、第 VII あるいは第 VIII 因子欠乏血漿を添加して対照群、LPS 群および標準組織因子の凝固時間を測定した結果を表 1 に示した。正常血漿を加えた場合に、LPS 群および標準組織因子の凝固時間は対照群よりも有意 ($p<0.01$) に短縮した。これに対して、第 VII 因子欠乏血漿を添加した場合の凝固時間は、対照群と LPS 群および標準組織因子との間に有意差を認めないだけでなく、すべての群において正常血漿の場合に比較して延長していた。第 VIII 因子欠乏血漿を用いた場合は、いずれの群でも正常血漿に比べてやや延長する傾向があるものの、正常血漿と同様に、対照群よりも LPS 群および標準組織因子で有意 ($p<0.01$) な短縮が認められた。

2) Con A の添加による凝固活性の変化

3 種類の検体に Con A を添加した場合の凝固活性を表 2 に示した。Con A の代わりに生理食塩水を添加

表 1 凝固因子 (第 VII, VIII 因子) 欠乏血漿が上皮細胞の凝固時間に与える影響

	凝固時間 (秒)		
	正常血漿	第 VII 因子欠乏血漿	第 VIII 因子欠乏血漿
対照群	103.9±14.1	188.1±25.3	151.7±29.7
LPS 群	69.9±12.4*	200.3±42.6	81.6±22.8*
標準組織因子	25.2±5.9*	>300	58.1±10.1*

LPS: lipopolysaccharide 平均値±標準偏差, * $p<0.01$

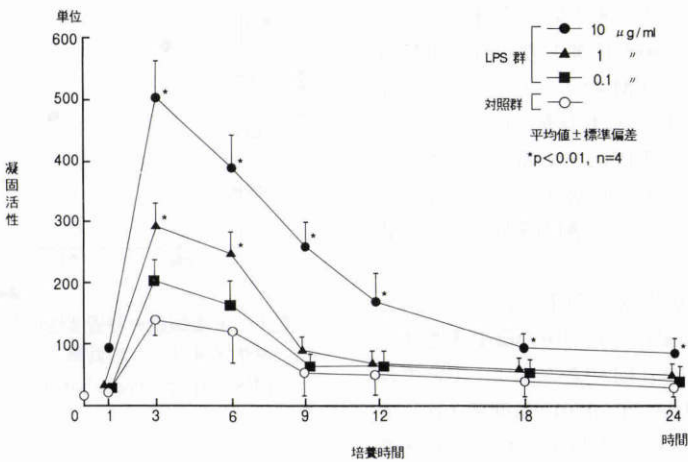


図 2 上皮細胞における凝固活性の経時的変化。

LPS: lipopolysaccharide

3) シクロオキシゲナーゼ阻害剤 (DFNa) (図 6)

LPS 群では DFNa を添加しない対照の凝固活性は、0.1, 1 あるいは $10 \mu\text{M}$ の DFNa の添加によって、いずれも対照よりも有意 ($p < 0.01$) に抑制された。LPS (-) 群の凝固活性も 0.1, 1 あるいは $10 \mu\text{M}$ のいずれの濃度の DFNa の添加によって対照より有意 ($p < 0.01$) に抑制された。また、0.1 と $1 \mu\text{M}$ および 0.1 と $10 \mu\text{M}$ との間には抑制の程度にそれぞれ有意差 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) が認められた。

3 種類の薬剤の LPS 群における効果をみるため、それぞれ $10 \mu\text{M}$ 添加した場合の凝固活性の抑制度を対照群の値に対する百分率で比較すると、ステロイド剤で 59.5%, TEI で 75.9%, DFNa で 73.2% であり、抑制効果は TEI, DFNa, ステロイド剤の順に強かった。

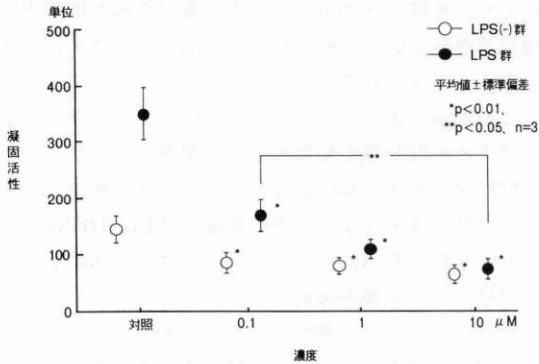


図 5 上皮細胞の凝固活性に対するリボキシゲナーゼ阻害剤 (TEI-6472) の効果。

LPS: lipopolysaccharide

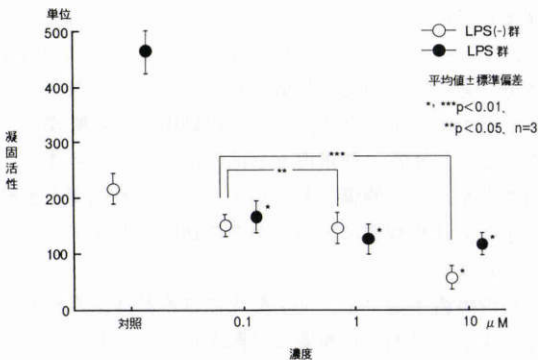


図 6 上皮細胞の凝固活性に対するシクロオキシゲナーゼ阻害剤 (diclofenac sodium) の効果。

LPS: lipopolysaccharide

IV 考 按

凝固線溶系は生体の恒常性の維持にとって重要な機構の一つである。様々な因子によって凝固系が活性化されてフィブリンが生じる場合、一方ではこれを溶解吸収して線維芽細胞などで置き換える線溶系も同時に活性化されており、生体内では両者が動的なバランスを保っている。前房内においては、線溶系を活性化する物質である組織型プラスミノゲンアクチベーター (tissue plasminogen activator, 以下 t-PA) が角膜内皮細胞や房水中に存在する^{11)~13)}ことが報告されており、線溶系が優位な状態であることが示されている。これに対して、白内障手術における手術操作や炎症による侵襲は、血液房水柵を破壊して血漿中の凝固因子を前房内へ流入させ、凝固系が活性化されやすい状態を招くことになる。さらに、角膜浮腫による内皮細胞の機能低下があれば、t-PA の産生が低下し、線溶活性が低下することによって、凝固線溶系のバランスは凝固系に傾き、白内障手術後における前房内はフィブリンが形成されやすい環境になることが想定される。

以前から、様々な研究によって白内障手術後のフィブリン形成に水晶体上皮細胞が関与する^{1)~3)}ことが知られている。培養したウシの水晶体上皮細胞に t-PA を抑制する物質が存在することから、水晶体上皮細胞では線溶系が抑制され、相対的に凝固系が優位であるとした福嶋ら¹⁴⁾の報告は、水晶体上皮細胞の凝固線溶系における関与を示唆するものとして興味深い。無刺激で培養した上皮細胞に凝固活性を認め、この凝固活性が LPS の刺激によって濃度依存性に亢進した今回の実験結果は、上皮細胞における凝固活性の存在を初めて明らかにしたものである。無刺激の上皮細胞に凝固活性が認められたことは、培養そのものが刺激になっている可能性は否定できないものの、上皮細胞に凝固活性が恒常的に存在する可能性を示すものであり、前房における凝固線溶系のバランスに上皮細胞が影響を与えていることが推察される。

生体における凝固系のうち、血管外では血漿中の第 VII 因子と組織因子が結合して外因性の凝固系が活性化される。組織因子は脳、小腸、胎盤、腎臓および脂肪組織など生体の様々な組織に存在することが明らかにされている¹⁵⁾¹⁶⁾他、血管内皮細胞¹⁷⁾¹⁸⁾を始め、単球、マクロファージ¹⁹⁾²⁰⁾、線維芽細胞²¹⁾²²⁾や腎メサンギウム細胞²³⁾などの培養細胞において、無刺激あるいは LPS などの刺激による産生^{17)~23)}が報告されている。以上か

ら、今回の実験で認められた無血管組織である水晶体上皮細胞における凝固活性を組織因子によるものと仮定した。

凝固活性が組織因子あるいはそれに類似する活性であることを明らかにする方法としては、この活性が外因系を介した反応である²⁴⁾こと、Con A の添加によって抑制される⁹⁾ことや回帰直線が平行する²⁵⁾ことなどを証明する方法が知られている。今回の実験において、凝固活性が第VII因子に依存した²⁴⁾こと、Con A の添加によって凝固活性が失活した⁹⁾こと、上皮細胞と組織因子の回帰直線が平行したことは上皮細胞の凝固活性が組織因子によるという仮説に矛盾しないものであった。

水晶体に組織因子に類似した凝固活性が存在することの意義は以下のように考えられる。組織因子は感染や炎症時にフィブリン網を形成して感染の拡大や異物の侵入を防ぐなどの局所の生体防御機構を担っている。培養した血管内皮細胞をLPSで刺激した場合、組織因子による凝固活性が増加するのに対して、生体中の血管内皮細胞では通常は活性を認めず、その基底膜である血管外膜に活性が存在することが知られている。これは血管内皮細胞が損傷されて基底膜が露出された場合に、血漿中の凝固因子と基底膜の組織因子とが反応して初めて凝固系が作動するための機構であり、正常では血管の流動性を保つために血管内皮細胞が生理的バリアーとして存在し、無秩序に凝固系が作動されることを制御している。前房の凝固線溶系のバランスは、生理的な状態では線溶系が優位であるので、水晶体の上皮細胞も血管内皮細胞と同様に生理的な状態では凝固活性が発現されないように、上皮細胞の基底膜である前囊が房水との間のバリアーとして凝固系の作動を抑制している可能性が考えられる。したがって、上皮細胞が前囊切開などの直接的な侵襲を受けた際に組織因子を産生し、凝固系を活性化してフィブリンを形成することは、組織の修復を行うとともに感染の拡大や異物の侵入を防ぎ、前房内の恒常性を保つことにおいて、重要な意味を持つと考えられる。

以上から、水晶体上皮細胞の持つ組織因子による凝固活性が、外因性凝固系を活性化してフィブリンの形成を促すに至る機序を以下のように推察した(図7)。すなわち、血液房水柵の破壊によって血漿成分とともに凝固因子が前房内に流入し、凝固系が優位になる。他方、上皮細胞が手術侵襲や人工レンズとの接触によって直接刺激されることや、術後炎症による間接的な刺激を受けることなどによって組織因子を産生し、

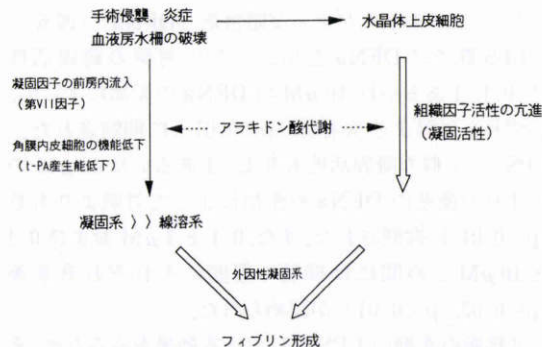


図7 水晶体上皮細胞およびアラキドン酸代謝系の術後のフィブリン形成への関与。

t-PA: tissue plasminogen activator

これと前房内に流入した凝固第VII因子との間に複合体が形成され、この複合体が外因性凝固系を活性化する。加えて、角膜内皮細胞への手術侵襲が術後の前房内の線溶系機能を低下させ、凝固系の活性化をさらに促すに至ると考えられる。

この推論を裏づけるため、臨床的にフィブリン形成に対する抑制効果が知られている薬剤であるアラキドン酸代謝阻害剤の凝固活性に対する効果を検討したところ、抑制効果を示し、その程度はTEI, DFNa, ステロイド剤の順であった。このように、生体における同様の抑制効果が細胞レベルにおいても認められたことは、ステロイド剤をはじめとするアラキドン酸代謝阻害剤が凝固系に対して直接作用する可能性を示しただけでなく、上皮細胞の凝固活性がフィブリンの形成機序に関与していることをも明らかにした結果でもある。

アラキドン酸代謝系が凝固系の活性化とどのように関連しているのかは、今回の検討のみでは不明であるが、アラキドン酸代謝は細胞膜が傷害され、その構成成分であるリン脂質が分解されてアラキドン酸が生じることが引き金になる。一方、組織因子も細胞膜に存在するリン脂質と糖蛋白とを活性基とする複合体であることから、細胞膜におけるアラキドン酸代謝と組織因子の活性化機構には何らかの共通点が存在するのかもしれない。

白内障術後のフィブリン形成には水晶体上皮細胞が産生する組織因子が重要な役割を担っており、その活性化機構にはアラキドン酸代謝が関与することが示唆された。また、凝固系におけるアラキドン酸代謝系の関与はフィブリン形成に対する新しい治療法を考える

上で重要な意味を持つものと考えられる。

稿を終えるにあたり、研究全般にわたりご指導賜りました細菌学講座、吉田昌男教授ならびに、研究の機会を与えて下さり、ご校閲賜りました眼科学講座、田澤 豊教授に深謝いたします。また、研究に直接ご指導、ご助言を頂きました細菌学講座、平田陸正講師に謝意を表します。本論文の要旨は第96回日本眼科学会総会にて講演した。

文 献

- 1) 永本敏之, 永本品子, 木村肇二郎: 後房レンズ挿入術後のフィブリンについて. 眼紀 41: 259—265, 1990.
- 2) 永原國宏: 人工水晶体移植後のフィブリン析出. 眼紀 38: 1431—1437, 1987.
- 3) 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.
- 4) 三宅謙作: 偽水晶体眼における術後眼内炎. 眼科手術 2: 229—242, 1988.
- 5) 三宅謙作, 太田一郎, 邱 信男, 矢島保道: IOL 生体適合性の指標に関する仮説. 眼科手術 2: 573—579, 1989.
- 6) 山本修士, 前田直之, 佐藤 勝, 前田 司, 真鍋禮三: 後房レンズ挿入術後のフィブリン反応. 予防のためのステロイド結膜下注射. 臨眼 43: 1760—1762, 1989.
- 7) 北大路浩史, 中井義秀, 北大路勢津子: 白内障術前術後の抗炎症剤ジクロフェナック点眼. 臨眼 45: 171—174, 1991.
- 8) Levy GA, Edgington TS: Lymphocyte cooperation is required for amplification of macrophage procoagulant activity. J Exp Med 151: 1232—1244, 1980.
- 9) Zacharski LR, Rosenstein R, Phillips PG: Concanavalin A inhibition of tissue factor (Thromboplastin) activity. Blood 44: 783—787, 1974.
- 10) 黒川正身, 高橋宏一, 石田説而: バイオアッセー (生物定量法, その医学生物学領域での適用). 近代出版, 東京, 105—122, 1978.
- 11) Fehrenbacher L, Gospodarowicz D, Shuman MA: Synthesis of plasminogen activator by bovine corneal endothelial cells. Exp Eye Res 29: 219—228, 1979.
- 12) 山田利津子, 山田誠一, 中村正夫, 普天間 稔, 林正泰, 吉富文昭, 他: ヒト房水中組織型プラスミノーゲン・アクチベーター—モノクローナル抗体を用いた Bioimmunoassay による検討—. あたらしい眼科 5: 1331—1334, 1988.
- 13) Tripathi PC, Park JK, Tripathi BJ: Tissue plasminogen activator in human aqueous humor and its possible therapeutic significance. Am J Ophthalmol 106: 719—722, 1988.
- 14) 福島正博, 石橋達朗, 猪俣 孟, 居石克夫: 培養牛水晶体上皮細胞のフィブリン溶解系における役割. 日眼会誌 95: 543—547, 1991.
- 15) Drake TA, Morrissey JH, Edgington TS: Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Am J Pathol 134: 1087—1097, 1989.
- 16) Fleck RA, Rao LVM, Rapaport SI, Varki N: Localization of human tissue factor antigen by immunostaining with monospecific, polyclonal anti-human tissue factor antibody. Thromb Res 59: 421—437, 1990.
- 17) Andoh K, Pettersen KS, Filion-Myklebust C, Prydz H: Observation on the cell biology of tissue factor in endothelial cells. Thromb and Haemost 63: 298—302, 1990.
- 18) Crossman DC, Carr DP, Tuddenham EGD, Pearson JD, McVey JH: The regulation of tissue factor mRNA in human endothelial cells in response to endotoxin or phorbol ester. J Biol Chem 265: 9782—9787, 1990.
- 19) Schwartz BS, Levy GA, Edgington TS: Immune complex-induced human monocyte procoagulant activity. II. Cellular kinetics and metabolic requirement. Am J Immunol 128: 1037—1042, 1982.
- 20) McGee MP, Wallin R, Wheeler FB, Rothberger H: Initiation of extrinsic pathway of coagulation by human and rabbit alveolar macrophages: A kinetic study. Blood 74: 1583—1590, 1989.
- 21) Carson SD, Johnson DR: Consecutive enzyme cascade: Complement activation at the cell surface triggers increased tissue factor activity. Blood 76: 361—367, 1990.
- 22) Bach R, Rifkin D: Expression of tissue factor procoagulant activity: Regulation by cytosolic calcium. Proc Natl Acad Sci 87: 6995—6999, 1990.
- 23) Wiggins RC, Njoku N, Sedor JR: Tissue factor production by cultured mesangial cells. Stimulation by TNF or lipopolysaccharide. Kidney Int 37: 1281—1285, 1990.
- 24) Rivers RPA, Hathaway WE, Weston WL: The endotoxin induced coagulant activity of human monocytes. Br J Haematol 30: 311—316, 1975.
- 25) Rickles FR, Rick PD, Why MV: Structural features of Salmonella typhimurium lipopolysaccharide required for activation of tissue factor in human mononuclear cells. J Clin Invest 59: 1188—1195, 1977.