

サル実験緑内障の篩状板における微細構造変化

福地 健郎¹⁾, 沢口 昭一¹⁾, 原 浩昭¹⁾, 岩田 和雄¹⁾, 阿部 春樹¹⁾, 海谷 忠良²⁾¹⁾新潟大学医学部眼科学教室, ²⁾聖隷浜松病院眼科

要 約

サルの実験緑内障の篩状板に認められた細胞外マトリックスの微細構造変化について、透過型電子顕微鏡を用いて調べた。正常サル眼の篩状板は比較的均一なコラーゲン線維が極めて密に配列して構成され、所々に弾性線維が認められた。空隙はごくわずかで、この部には細線維状物質が認められた。また、血管細胞とアストロサイトに基底膜が伴っていた。一方、実験緑内障では、篩状板のビームはしばしば崩壊し、コラーゲン線維束は各所で細分化されていた。この崩壊した部位にはコラーゲン線維の疎な空間が拡大し、細線維状物質が満たされていた。正常構造を維持している部分とコラーゲン線維束が崩壊した部分とが混在していた。弾性線維はコラーゲン線維束から離れ、しばしば孤立していた。一方、アストロ

サイト、篩状板内の血管の基底膜は一般に肥厚し、ときに重層化、湾曲などの異常所見が認められた。また細胞から離れ、ビーム内に孤立した基底膜様構造がしばしば認められた。実験緑内障の篩状板は、崩壊と再生の混在した像を示し、刻々と変化していると考えられた。また、これらの変化は篩状板の性状の変化、強いては篩状板の耐圧性の変化を引き起こしていると考えられ、緑内障における視神経障害の進行を修飾する一要素である可能性が考えられる。(日眼会誌 99:1222-1229, 1995)

キーワード：緑内障, サル眼, 篩状板, 電子顕微鏡, 細胞外マトリックス

Ultrastructural Changes in the Lamina Cribrosa
in Experimental Monkey GlaucomaTakeo Fukuchi¹⁾, Shoichi Sawaguchi¹⁾, Hiroaki Hara¹⁾,
Kazuo Iwata¹⁾, Haruki Abe¹⁾ and Tadayoshi Kaiya²⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine²⁾Department of Ophthalmology, Seirei-Hamamatsu Hospital

Abstract

We examined the ultrastructural changes in the lamina cribrosa in monkeys with experimental chronic glaucoma. In normal monkey eyes, the extracellular matrix consists of tightly packed collagen fibers, elastic fibers and less ground substance in the beams, and basement membranes associated with vascular cells and astrocytes in the lamina cribrosa. In the experimental glaucomatous eyes there was a marked destruction of collagenous bundles. The empty spaces were expanded and filled with fine fibrillar materials. There were normal appearing parts and clearly destroyed parts mixed in the same region. Elastic fibers looked isolated from the collagenous bundles around them. Basement membranes were generally thick, multi-laminated,

and bent. In addition, basement membrane-like materials, separated from the cells, were often seen in the laminar beams. The lamina cribrosa in experimental chronic glaucoma showed evidence of both destruction and healing or remodeling. These changes might have an influence to the worse for the tissue characterization of the lamina cribrosa, such as resistance to intraocular pressure changes. In conclusion, this may be a factor related with the progression of glaucomatous optic nerve damage. (J Jpn Ophthalmol Soc 99:1222-1229, 1995)

Key words: Glaucoma, Monkey eyes, Lamina cribrosa, Electron microscope, Extracellular matrix

別刷請求先：951 新潟県新潟市旭町通一番町 757 新潟大学医学部眼科学教室 福地 健郎
(平成7年5月22日受付, 平成7年8月8日改訂受理)

Rerint requests to: Takeo Fukuchi, M.D. Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine,
1 Asahi-machi, Niigata-shi, Niigata-ken 951, Japan

(Received May 22, 1995 and accepted in revised form August 8, 1995)

I 緒 言

視神経篩状板¹²⁾は強膜孔を横切るように存在し、眼球外へ向かう視神経線維を機械的に、かつ機能的に支持している。したがって、緑内障における視神経障害の発症、進展にとって重要な役割を果たしていることが推定されている^{3)~5)}。特に最近では正常眼圧緑内障の病因との関係から、篩状板の力学的強度と眼圧とのバランスが緑内障における視神経障害の発症、進展にとって重要であるという概念が支持されている。篩状板は一種の結合組織であることから、その主な構成要素であり、また、組織の強度を規定していると考えられる細胞外マトリックスが注目され、盛んに研究されてきた^{6)~15)}。篩状板の細胞外マトリックスは、篩状板のビームと、ビーム内の血管およびビームを取り巻くアストロサイトの基底膜に局限している。最近の研究から、これらはI, III, IV, V, VI型などのコラーゲン、弾性線維の構成要素であるエラスチン、フィブリン、糖蛋白であるラミニン、フィブロネクチン、さらにプロテオグリカンなどによって構成されており、周囲の強膜とは異なり、組織強度に加え、弾性を合わせ持った組織であることが明らかとなった。そしてヒト緑内障眼、実験緑内障眼において、生化学的、組織化学的な変化が認められることが報告^{11)15)~18)}されている。

一方、緑内障における視神経乳頭陥凹は、臨床的に眼圧の変動に反応し、その形状は容易に変化することが明らかにされている¹⁹⁾。その程度は様々な要素によって左右され、一般に若年者の緑内障で著しいこと、また、成人の場合には初期の乳頭陥凹でより著明であることが知られている。この変化の一つの要素として細胞外マトリックス成分の変化が考えられている。

著者らは、これらの問題に、篩状板の生化学的変化だけ

でなく、微細構造の変化が関与している可能性を考えた。緑内障の視神経乳頭における組織学的変化を調べた研究は古くから認められ²⁰⁾²¹⁾、また、近年ではさらにある特定の成分の微細な構造変化に注目した報告^{15)22)~25)}が散見される。これまでのところ、基底膜や基質成分にも注目した報告はわずかで、また、これらを形態学的な観点で総合的に観察した研究はみられない。したがって今回の報告では、以上のような観点から、サル実験緑内障の篩状板の細胞外マトリックスの微細構造変化について詳細に観察した。

II 対象と方法

実験にはカンクイサル(cynomolgous monkey)を3例4眼を用いた。残りの2眼、および他の正常眼2眼の計4眼を正常対照眼として同時に観察した。実験的慢性緑内障眼は、既報に準じて¹¹⁾¹⁵⁾アルゴンレーザーの隅角過剰照射によって作成した。眼圧上昇後、明らかな視神経乳頭陥凹を確認した後に、全身麻酔下で、3%グルタルアルデヒド、1%パラフォルムアルデヒド(millonig buffer, pH 7.6)による灌流固定を行い、眼球を摘出した。症例1, 2の右眼は7か月、症例3の両眼は1.5か月の経過後であった。実験眼の眼圧経過を図1に示した。視神経乳頭部は、さらに8~10個の小片に細切し、再度、同じ固定液を用いて一昼夜固定した。以下は通常の透過型電子顕微鏡観察のための標本作製方法に準じ、4%四酸化オスミウムで3時間後固定し、さらに、エタノール系列で脱水、酸化プロピレンで置換、エポン包埋した。光学顕微鏡観察のために、ウルトラマイクロトームを用いて厚さ1 μ mの切片を作製し、4%トルイジンブルーで染色した。さらに、厚さ0.08~0.1 μ mの超薄切片を作製し、酸化鉛、および酢酸ウランの二重染色を施し、透過型電子顕

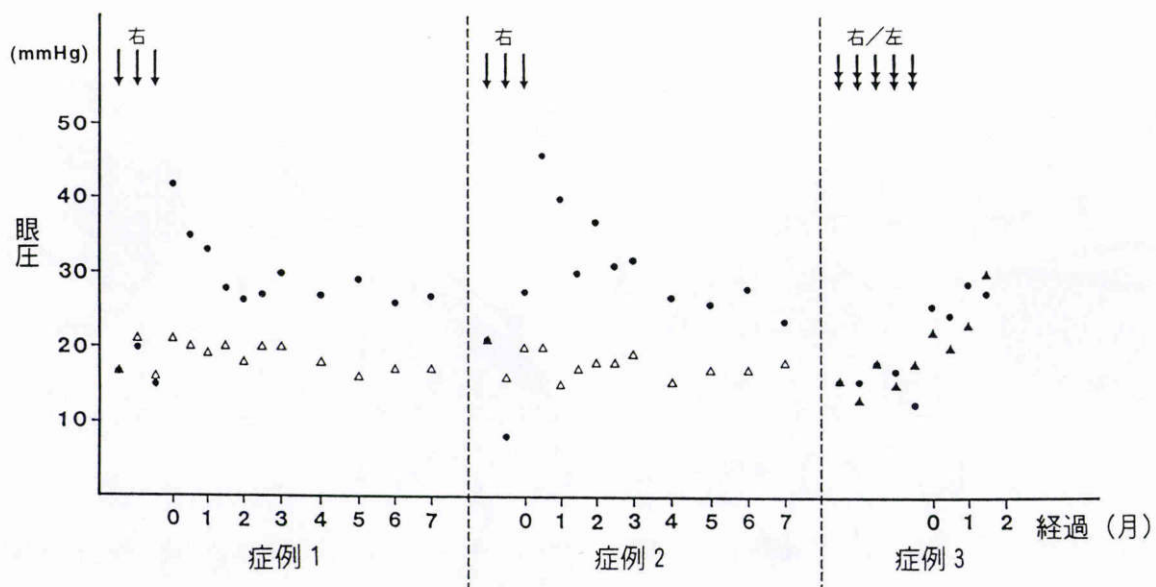


図1 3症例の眼圧経過(矢印はレーザー照射を示している)。
●●：右眼(処置眼) ▲▲：左眼(処置眼) △△：左眼(対照眼)

顕微鏡(日立 H-7000 型)で観察した。

III 結 果

3 症例の眼圧経過を図 1 に, 症例 1 の視神経乳頭部の光学顕微鏡写真を図 2 に示した。サル眼の篩状板の細胞外マトリックスは人眼と同様, 線維成分と基質成分とに分類される。線維成分はビーム内に局限し, コラーゲン線維と弾性線維とがある。一方, 基質成分としてビーム内の血管の基底膜, ビーム周囲を取り巻くアストロサイトの基底膜, さらにビーム内のコラーゲン線維のすき間にみられる細線維状物質が認められる。

正常サル眼の篩状板を透過型電子顕微鏡で観察すると(図 3 A, 4), そのビームは比較的均一なコラーゲン線維(直径 30~60 μm)と, ときに認められる太いコラーゲン線維(直径 80 μm)が極めて密に集合して構成されていた。コラーゲン線維の直径の平均は $46.7 \pm 5.5 \text{ nm}$ (平均値 \pm 標準偏差, 以下同じ)であった。コラーゲン線維束のなかには, 弾性線維がコラーゲン線維と密着して存在していた。弾性線維は電子密度の高い無構造の物質を線維状の成分が取り巻くようにして構成されており, 篩状板内にしばしば認められた。正常篩状板では, コラーゲン線維の隙間にあたる空間はごくまれにしか観察されないが, この部分には細線維状の物質が認められた。基底膜は篩状板内の血管の周囲, および篩状板とアストロサイトの境界に認められた。前者は一般の基底膜と同様に, 緻密帯の両面を明らかな透明帯がはさむようにして構成されていたが, 後者では薄い緻密帯のみ観察され, 透明帯は明らかでなかった。今回観察した 4 眼には固体差は認められなかった。

実験緑内障の篩状板では(図 3 B, 5)コラーゲン線維束で構成されたビームがしばしば崩壊し, コラーゲン線維を含まない空間が拡大していた。コラーゲン線維同

士の間隙が比較的密に保たれた部位と, 線維同士の間ですき間が空いた部位とが混在し, しばしば隣接していた。コラーゲン線維の直径の平均は, 前者で $47.8 \pm 7.2 \text{ nm}$, 後者で $52.6 \pm 8.0 \text{ nm}$ と, 後者で大きめの傾向があったが, 統計学的な有意差がなかった($p > 0.05$)。また, これらはいずれも正常のそれと比較しても有意差は認められなかった($p > 0.05$)。このような空隙には細線維状物質が満たされており, しばしば電子密度の高い顆粒を伴っていた。弾性線維は, しばしばコラーゲン線維との接触を失い, 空間に孤立した像が観察された。さらに, 弾性線維を構成する細線維の配列が乱れ, ほつれたような像が認められた。篩状板内には, 活性化した線維芽細胞が認められ, この周囲には電子密度の比較的高い無構造物質が認められた。一方, 基底膜に関しては(図 6), 血管周囲, アストロサイトの基底膜とも肥厚し, 両者とも透明帯が明瞭になっていた。それに加え重層化, 湾曲などの異常所見が認められた。さらに, コラーゲン線維が疎になった空間では, 基底膜が細胞から遊離し, 篩状板のビーム内に孤立した像がしばしば認められた。これらの実験緑内障眼に認められた異常所見は, 今回観察した 4 眼のいずれも様々な程度で認められた。その程度は症例 3 の右眼で最も著しく, 次に症例 3 の左眼, 症例 2 の左眼, 症例 1 の左眼の順で, したがって, 眼圧レベル, 眼圧上昇期間などとの相関は明らかではなかった。

IV 考 按

緑内障の篩状板を構成している細胞外マトリックス各成分の形態変化を電子顕微鏡レベルで観察した研究として, 以下が挙げられる。まず, Quigly ら²²⁾²³⁾は, コラーゲンとエラスチンに注目し, コラーゲン線維に関しては篩状板のビームの崩壊に伴って密度が低下していること, また, エラスチンに関しては篩状板内での密度は変化

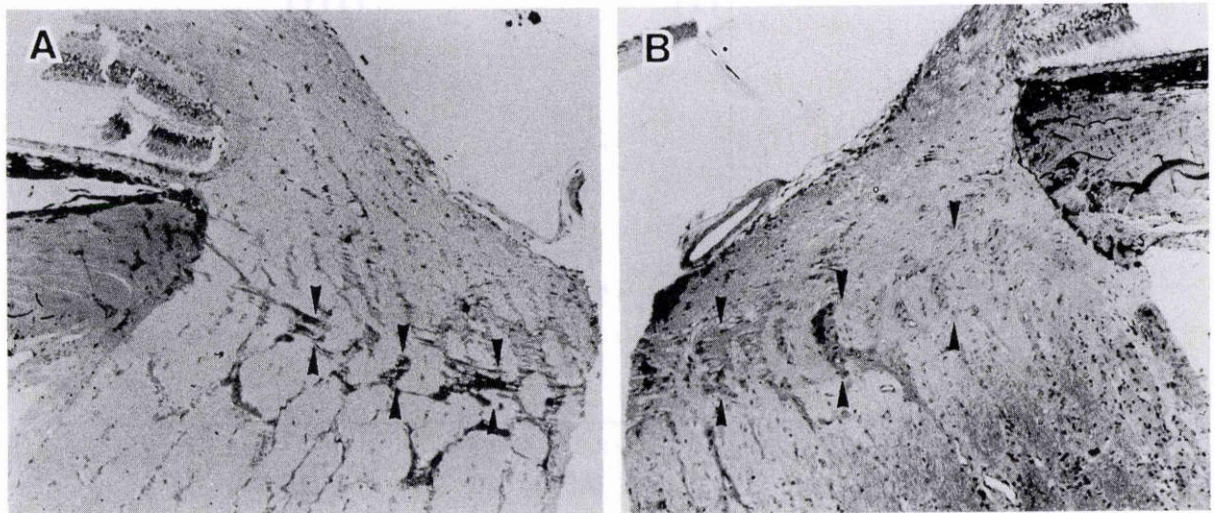


図 2 症例 1 の左眼(正常対照眼, A), 右眼(実験緑内障眼, B)の視神経乳頭部の光学顕微鏡写真。トルイジンブルー染色。矢じりではさまれた領域が篩状板。バーは A, B とも 100 μm

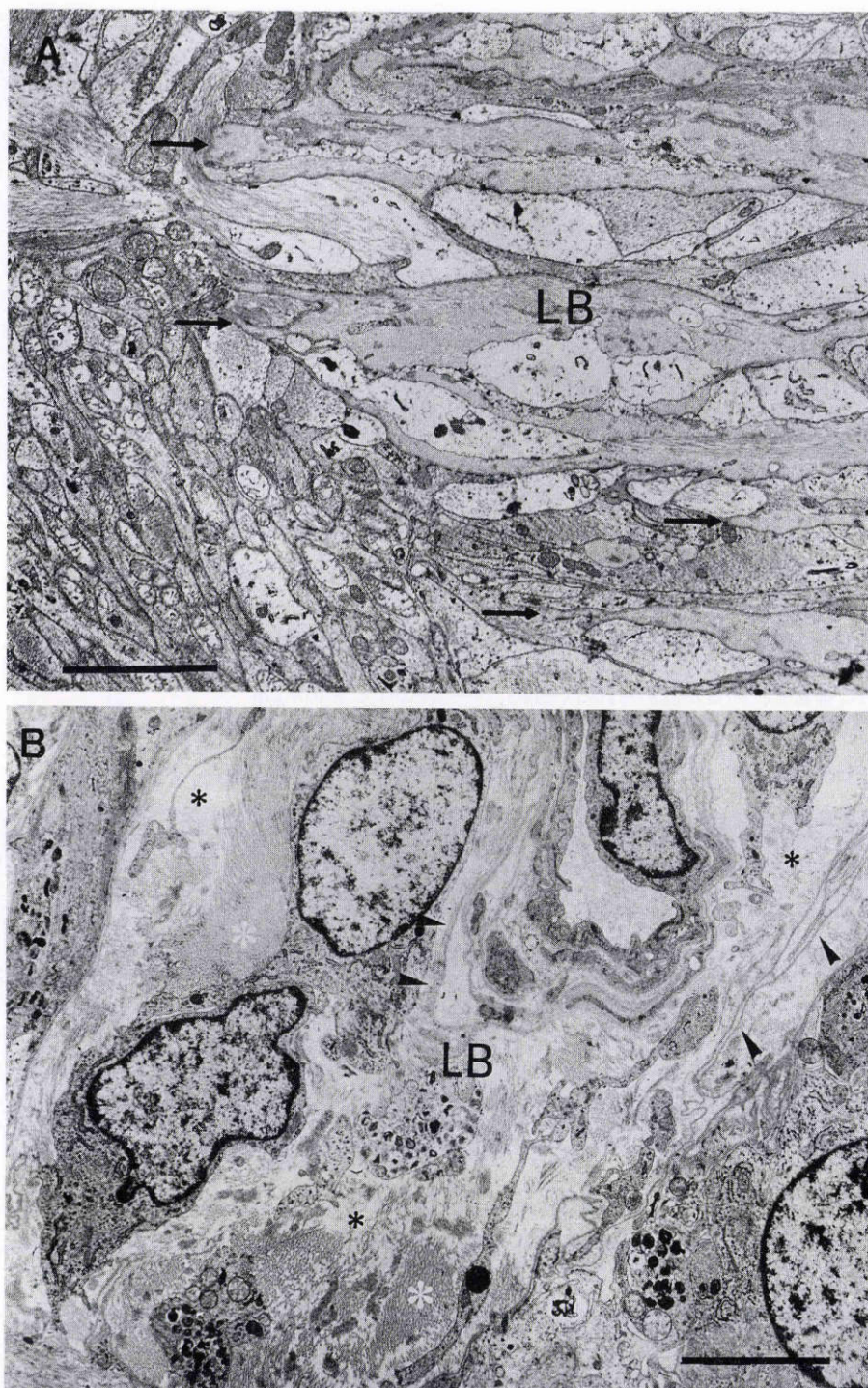


図3 正常サル眼(A), 実験緑内障眼(B)における視神経篩状板の透過型電子顕微鏡写真.

A: 正常サル眼の篩状板は, 結合組織性のビーム(LB)が数層重なってできている. これらのビームは, 密に配列したコラーゲン線維と, その中に差し込まれたように存在する弾性線維(矢印)によって構成されている. 神経線維(NF)が走行している.

B: 実験緑内障眼の篩状板のビーム(LB)はしばしば肥厚し, コラーゲン線維束は各所で崩壊している(黒*). ほぼ正常構造を維持している部分(白*)とは, しばしば混在, 隣接している. 細胞成分から離れ, ビーム内に孤立した基底膜様構造が認められる(矢じり). パーはA, Bとも4 μ m

していないが, 周囲のマトリックスとの接触を失い, 波打つように変化し, 弾性線維の機能が著しく低下している可能性を示した. Morrisonら¹⁸⁾は, サル実験緑内障のI, III, IV, V型コラーゲン, ラミニンの変化を免疫電子顕微鏡法によって調べ, 篩状板周囲に集積した基底膜様物

質が著明にIV型コラーゲンで標識されること, I, III, IV型コラーゲンで標識される細胞外マトリックス成分の篩状板ビーム内への沈着が, 緑内障眼に特徴的な所見であると報告した. Hernandezら²⁴⁾は, やはり免疫電子顕微鏡法によってヒト開放隅角緑内障眼でのエラスチン, お

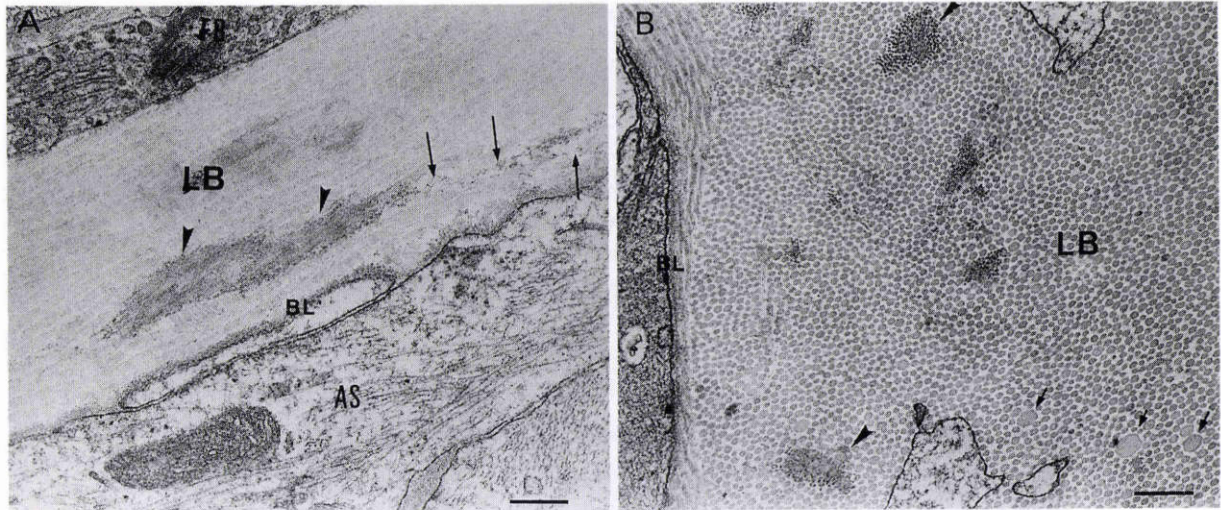


図4 正常サル眼の視神経篩状板の透過型電子顕微鏡写真.

A: 篩状板のコラーゲン線維の横断面の強拡大像. 篩状板のビーム(LB)は主に比較的均一なコラーゲン線維が密に配列して構成され,ときに径の大きい線維(矢印)が認められる.弾性線維がしばしば認められる(矢じり).ビームの周囲にはアストロサイトの基底膜(BL)を認められる.

B: 篩状板のコラーゲン線維の縦断面の強拡大像.コラーゲン線維同士は密に配列し,篩状板のビーム(LB)を構成している.弾性線維(矢印)はコラーゲン線維と密に接触し,コラーゲン線維と同方向に走行している.わずかにコラーゲン線維の隙間がみられ,細線維状物質が認められる(矢印).バーはA,Bとも0.4 μm

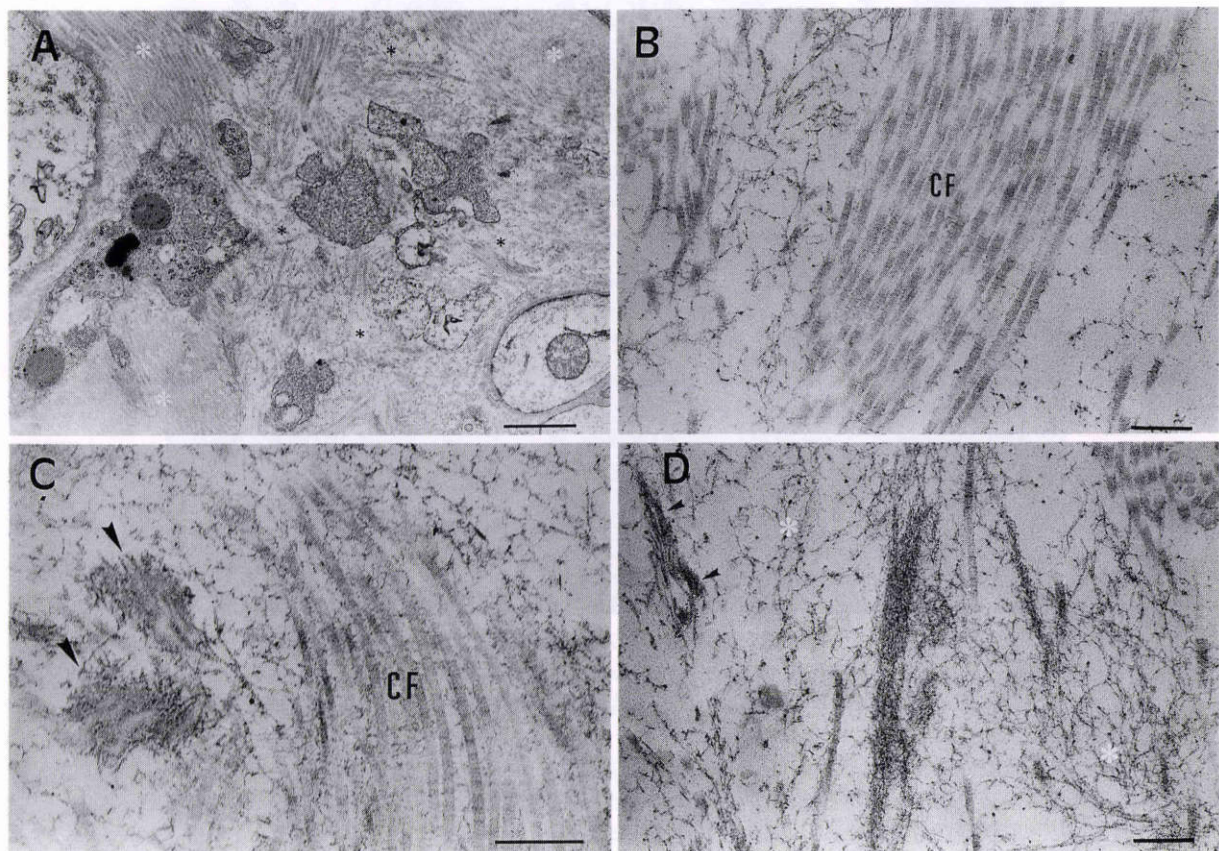


図5 実験緑内障の視神経篩状板の透過型電子顕微鏡写真.

A: 篩状板のビームでは,ほぼ正常の構造を維持している部分(白*)と,崩壊しコラーゲン線維がまばらになった部分(黒*)とが,しばしば隣接し,混在している.バーは1 μm

B: コラーゲン線維束(CF)は,しばしば細分化されている.拡大は図4Bと同じ.バーは0.4 μm

C: 弾性線維(矢じり)はコラーゲン線維(CF)との接触を失い,しばしば篩状板のビーム内に孤立している.バーは0.4 μm

D: 細線維状物質がコラーゲン線維のまばらな空間を埋めている(白*).また,弾性線維の周囲を取り巻いていたと考えられる電子密度の高い,線維状物質が認められる(矢印).バーは0.4 μm

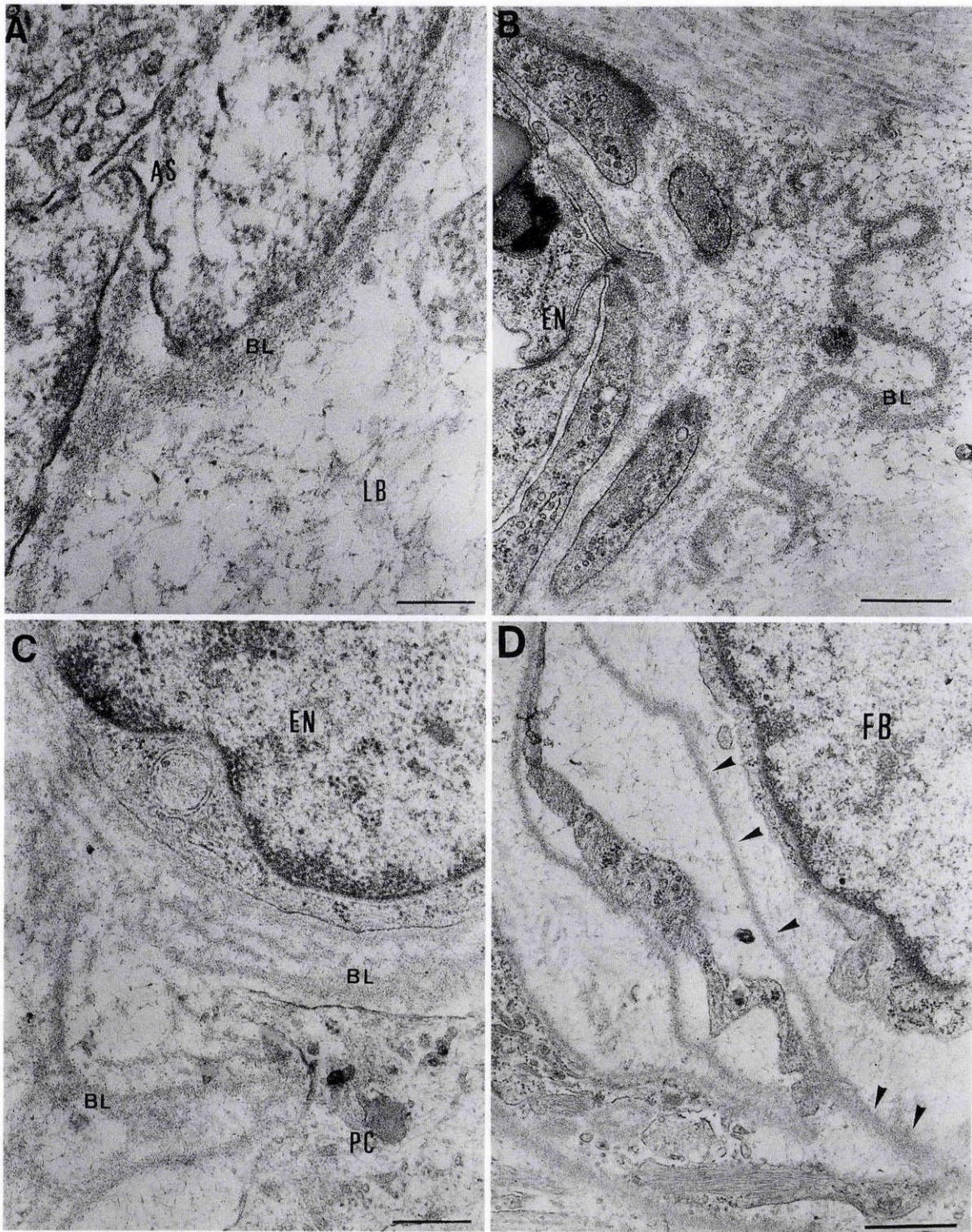


図6 実験緑内障の視神経篩状板の基底膜成分の透過型電子顕微鏡写真。

A: アストロサイト(AS)の基底膜(BL)。基底膜は肥厚し、緻密層とともにその両面に明瞭な透明層を認める。LB: 篩状板のビーム、バーは $0.2\mu\text{m}$

B: 血管内皮細胞の基底膜(BL)。ひだ状に湾曲している。バーは $0.6\mu\text{m}$

C: 血管細胞(EN: 内皮細胞, PC: 傍細胞)の基底膜(BL)。多層化、重層化した基底膜が認められる。バーは $0.4\mu\text{m}$

D: 篩状板のビーム内に認められる基底膜様物質(矢じり)。しばしば細胞成分から遊離した基底膜様の構造物質が認められる。AS: アストロサイト, FB: 線維芽細胞。バーは $0.8\mu\text{m}$

よび弾性線維の変化について検討し、弾性線維の断片化、非線維状の弾性線維様物質の篩状板のビーム内への集積を示した。さらに、著者らは¹⁵⁾サル実験緑内障の篩状板での硫酸化プロテオグリカンの変化をキューブロニック・ブルーを用いた電子顕微鏡組織化学的に調べ、コラーゲン線維束が壊れてできた空間を大きいコンドロイチン硫酸の分子が満たしているなどの形態学的、生化学的变化が生じていることを報告した。

今回の観察をこれらの報告と比較した場合、ほぼ類似した所見が得られた。コラーゲン線維に関して、Quigleyら²²⁾と同様に線維の径の平均値が正常眼と緑内障眼で差が認められない点でも一致した。また、コラーゲン線維との接触を失った弾性線維がしばしば認められ、エラスチンを取り囲む周囲の線維状物質はしばしば遊離していた。この形態から考え、Quigleyら²²⁾や Hernandezら²⁴⁾も述べているように、緑内障の篩状板では弾性線維の機能が著しく低下している可能性が高い。著者らも既報¹¹⁾において、サル実験緑内障の篩状板ではエラスチンの免疫染色性が著しく低下していることを報告しており、関連した所見と考えられる。また、正常眼で、極めて密に、整然と配列していたコラーゲン線維束は、緑内障ではしばしば崩壊し、できた空間を細線維状物質、無構造物質が満たしていた。既報¹⁵⁾で著者らは、この空間はコンドロイチン硫酸化プロテオグリカンを含んでいることを示した。この部位は、同様にヒアルロン酸も含んでいると推定され、炎症性の細胞を含まない点を除くと、いわゆる創傷治癒の初期段階に生ずる形態変化に類似していた²⁵⁾。

この研究による新たな知見として、様々な基底膜成分の変化を示した点あげられる。最も特徴的なのは、細胞成分から遊離し、篩状板内に沈着した基底膜構造で、これらはおそらく Morrisonら¹⁸⁾が示した篩状板のビーム内のIV型コラーゲンの沈着に相当すると考えられる。基底膜はターンオーバーの周期が長く、様々な障害に強く、マクロファージの貪食能によっても処理されずに残る²⁶⁾。したがって、これらの基底膜様構造は、細胞が崩壊したか、もしくは移動した後に残されたものと考えられる。一方、表皮や筋線維では、再生の際に、もともとの基底膜の上を新たな細胞が分化、増殖していくのが観察される。したがって、もう一つの意味として、この基底膜成分は再生のための足場を提供している可能性がある。アストロサイトの肥厚した基底膜に関して、アストロサイトが活性化していることを示す所見と考えられるが、結果として脳血管関門を構成するバリア機能が何らかの影響を受けていることが推定される。既報に示したように、これらの基底膜成分には正常眼に比較して、著しいプロテオグリカンが沈着していた。この点も篩状板部の荷電の変化、バリア機能の変化をもたらすと推定され、何らかの視神経線維への影響、強いては視神経障害へ関与する因子として考えられる。

今回の研究では、篩状板の構造変化の程度と、眼圧レベル、眼圧上昇期間などとの関係を示すことはできなかった。眼圧レベル、眼圧上昇期間などは、篩状板の変化を生ずるうえで最も重要な要素の一つであり、決して無関係とは考えられない。おそらく、それらは相乗的に作用し、また眼圧レベルによって崩壊、再生のいずれが優位になるかなどの要素によって、篩状板の像は異なると推定される。慢性緑内障の実験眼の場合、正確な眼圧コントロール、また綿密な眼圧モニターは不可能で、残念ながら今回の実験系では眼圧との相関を追求するのは困難である。また、今回観察された変化が純粋に眼圧だけの影響によるものかという疑問がある。レーザー照射は前眼部に止まっており、最後極部の視神経篩状板への炎症の波及は最小限であると推定される。組織学的にも視神経乳頭部に炎症反応、炎症細胞などが認められない点も、これを支持している。

緑内障の篩状板では、著しい崩壊の像と活発な再生の像が混在している²²⁾。つまり、緑内障に特徴的な視神経乳頭陥凹の形成は、篩状板前部組織の消失と、眼圧による組織の圧縮、湾曲だけでなく、篩状板のいわゆる remodeling(再構成)が重要である。また、著しい変化の認められる部分と、ほぼ正常の形態を維持している部分とが隣接し、混在していた。臨床的な観点から考えた場合、構造上著しい変化を生じた篩状板では眼圧に対する反応、つまり抵抗性が変化していると考えられる。今回の研究で認められたような組織反応が繰り返され、視神経乳頭は刻々と形態を変化させていると推定される。臨床的に緑内障の眼圧に対する反応は、正常眼とは異なることが知られており、篩状板の微細構造の変化は緑内障の発症、進展を論ずるうえで一つの重要な要素であると考えられる。

稿を終えるにあたり、実験に協力いただきました聖隷浜松病院病理部の山田哲司技師、新潟大学医学部眼科学教室の荒木幸夫技官に深謝いたします。

文 献

- 1) Anderson D, Francisco S: Ultrastructure of human and monkey lamina cribrosa and optic nerve head. Arch Ophthalmol 82: 800—814, 1969.
- 2) Hogan MJ, Alvarado J, Weddell JE: Nerve in Histology of the Human Eye. WB Saunders, Philadelphia, 532—606, 1971.
- 3) Quigley HA, Addicks W, Green R, Maumene AE: Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility of damage. Arch Ophthalmol 99: 653—649, 1981.
- 4) Quigley HA, Hohman RM, Addicks W, Massof RW, Green WR: Changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 95: 673—691, 1983.
- 5) 岩田和雄: 原発開放隅角緑内障の初期病態. 臨眼 39: 407—424, 1985.

- 6) **Heranadez MR, Igoe F, Neufeld AH**: Extracellular matrix of the human optic nerve head. *Am J Ophthalmol* 102: 139—149, 1986.
- 7) **Hernandez MR, Luo XX, Igoe F, Neufeld AH**: Extracellular matrix of the human lamina cribrosa. *Am J Ophthalmol* 104: 567—576, 1987.
- 8) **Morrison JC, Jerden JA, L'Hernaut NL, Quigley HA**: The extracellular composition of the monkey optic nerve head. *IOVS* 29: 1141—1150, 1988.
- 9) **Morrison JC, Jerden JA, Dorman ME, Quigley HA**: Ultrastructural localization of extracellular matrix components in the optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 107: 123—129, 1989.
- 10) **Goldbaum MH, Jeng S, Longemann R, Weinreb RN**: The extracellular matrix of the human optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 107: 1225—1231, 1989.
- 11) **Fukuchi T, Sawaguchi S, Hara H, Shirakashi M, Iwata K**: Extracellular matrix changes of the optic nerve lamina cribrosa in monkey eyes with experimentally chronic glaucoma. *Grafe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 230: 421—427, 1992.
- 12) **Sawaguchi S, Yue BYJT, Fukuchi T, Iwata K, Kaiya T**: Sulfated proteoglycans in the human lamina cribrosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 2388—2398, 1992.
- 13) **Caparas VL, Cintron C, Hernandez-Neufeld MR**: Immunohistochemistry of proteoglycans in human lamina cribrosa. *Am J Ophthalmol* 112: 489—495, 1991.
- 14) **Morrison JC, Rask P, Johnson EC, Deppmeier L**: Chondroitin sulfate proteoglycan distribution in the primate lamina cribrosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 838—845, 1994.
- 15) **Fukuchi T, Sawaguchi S, Yue BYJT, Iwata K, Hara H, Kaiya T**: Sulfated proteoglycans in the lamina cribrosa of normal monkey eyes and monkey eyes with laser-induced glaucoma. *Exp Eye Res* 58: 231—244, 1994.
- 16) **Tengroth B, Ammitzboll T**: Changes in the content and composition of collagen in the glaucomatous eye. Basis for a new hypothesis for the genesis of chronic open angle glaucoma. A preliminary report. *Acta Ophthalmol* 62: 999—1008, 1984.
- 17) **Hernandez MR, Andrzejewska W, Neufeld AH**: Changes in the extracellular matrix of the human optic nerve head in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 109: 180—188, 1990.
- 18) **Morrison JC, Dorman ME, Quigley HA**: Optic nerve head extracellular matrix in primary optic atrophy and experimental glaucoma. *Arch Ophthalmol* 108: 1020—1024, 1990.
- 19) **Zeimer RC, Ogura Y**: The relation between glaucomatous damage and optic nerve head mechanical compliance. *Arch Ophthalmol* 107: 1232—1234, 1989.
- 20) **Zimmerman LE, de Venecia G, Hamasaki DI**: Pathology of the optic nerve in experimental acute glaucoma. *IOVS* 6: 109—125, 1967.
- 21) **船橋正員, 松原恵子, 山内和義, 北澤克明**: サル実験緑内障視神経乳頭部の病理組織学的所見. *あたらしい眼科* 7(Suppl 1): 47—54, 1990.
- 22) **Quigley HA, Dorman-Pease ME, Brown AE**: Quantitative study of collagen and elastin of the optic nerve head and sclera in human and experimental monkey glaucoma. *Curr Eye Res* 10: 877—888, 1991.
- 23) **Quigley HA, Brown A, Dorman-Pease ME**: Alteration in elastin of the optic nerve head in human and experimental glaucoma. *Br J Ophthalmol* 75: 552—557, 1991.
- 24) **Hernandez MR**: Ultrastructural immunocytochemical analysis of elastin in the human lamina cribrosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 2891—2903, 1992.
- 25) **Hascall VC, Hascall GK**: Proteoglycans. *Cell Biology of Extracellular Matrix*. In: Hag DH (Ed): Plenum Press, New York, London, 39—63, 1981.
- 26) **井出千束, 遠山稿二郎, 大沢得二, 牛木辰男**: 基底膜と細胞の相互作用. *生体の化学* 39: 280—286, 1988.