

糖尿病患者白内障と非酵素的糖化反応の関係

橋本 浩隆

獨協医科大学越谷病院眼科

要 約

水晶体とその周囲環境として房水、硝子体からグリケーションの代謝産物を測定し、糖尿病患者白内障におけるグリケーションの影響について検討した。糖尿病の有無で糖尿病(DM)群と非DM群に分類し、各群からグルコース、ケトアミン、ペントシジンを測定した。また、グリケーションの関連物質として蛋白質量も各群から測定した。白内障水晶体ではグルコースとケトアミンで両群に差はなかったが、ペントシジンはDM群で有意($p < 0.05$)に高値であった。房水ではグルコース、ケトアミン、ペントシジンにおいて、両群に有意な差はなかった。硝子体ではグルコースに差はなかったが、ケトアミンとペント

シジンはDM群で有意($p < 0.01$, $p < 0.05$)に高値であった。蛋白質は硝子体でDM群が有意($p < 0.05$)に多かった。白内障水晶体と硝子体ではDM群でグリケーションの進行が明らかであった。水晶体とその周囲環境において、それぞれグリケーションにより白内障が進行する方向に働いていることが考えられた。(日眼会誌 102: 34—41, 1998)

キーワード：糖化反応, グリケーション, 白内障, 糖尿病, ペントシジン

The Role of Glycation in Cataract Lens in Diabetic Patients

Hiroataka Hashimoto

Department of Ophthalmology, Koshigaya Hospital, Dokkyo University School of Medicine

Abstract

We measured glycation metabolites in the crystalline lens and the aqueous humor and the vitreous as the surrounding environment of the lens, and evaluated the effects of glycation on cataract lens in diabetic patients. The subjects were classified according to the presence or absence of diabetic mellitus (DM) into a DM group and non-DM group. In each group, glucose, ketoamine, and pentosidine were measured. As a substance associated with glycation, the amount of protein was also determined. In the cataract lens, the glucose and ketoamine values were similar in the two groups, but the pentosidine value was significantly higher in the DM group than in the non-DM group ($p < 0.05$). In the aqueous humor, the glucose, ke-

toamine and pentosidine values were similar in the two groups. In the vitreous, the glucose value was similar in the two groups, but the ketoamine and pentosidine values were significantly higher in the DM group ($p < 0.01$, $p < 0.05$). The protein value was significantly higher in the vitreous in the DM group ($p < 0.05$). Thus, definite progression of glycation was observed in the cataract lens and vitreous in the DM group. These results suggest that cataract is advanced by glycation in both the lens and the surrounding environment. (J Jpn Ophthalmol Soc 102: 34—41, 1998)

Key words: Maillard reaction, Glycation, Cataract, Diabetes mellitus, Pentosidine

I 緒 言

水晶体は無血管組織であり、房水や硝子体という一種の体液に包まれる状態で存在していることから、房水や硝子体が水晶体の透明性維持と密接に関係していると考えられる¹⁾²⁾。白内障の成因については未だ明らかでないが、最近では過酸化反応やグリケーションが注目されて

いる³⁾。特に糖尿病の発生に過酸化反応が関与⁴⁾し、グリケーションの影響も強いことから眼病変の発起点との関係を追求する必要がある。

今回、ヒト糖尿病患者白内障の発症・進行への非酵素的糖化反応(以下、グリケーション)の影響について、水晶体とそれを取り巻く房水および硝子体における変化から検討した。

別刷請求先：343 埼玉県越谷市南越谷2—1—50 獨協医科大学越谷病院眼科 橋本 浩隆
(平成9年4月15日受付, 平成9年7月12日改訂受理)

Reprint requests to: Hiroataka Hashimoto, M.D. Department of Ophthalmology, Koshigaya Hospital, Dokkyo University School of Medicine, 2-1-50 Minami-koshigaya, Koshigaya-shi, Saitama-ken 343, Japan

(Received April 15, 1997 and accepted in revised form July 12, 1997)

II 実験方法

1. 対象

白内障水晶体は、同年齢層の糖尿病患者白内障と老人性白内障で白内障手術(超音波乳化吸引術)の際に採取したものを材料とした。材料の採取は水晶体前囊切開直後から開始し、水晶体核の超音波乳化吸引術および水晶体皮質吸引術の際に行った。廃液収集に際しては、収集前に廃液チューブの洗浄を行うことや水晶体前囊切開時に粘弾性物質を使用せずに行うことなどにより、手術補助剤である粘弾性物質(ヒアルロン酸ナトリウム)の混入がないように注意した。材料は手術中に氷槽内のボトルに集め、術後直ちに超音波乳化装置を用いて破碎した水晶体を完全に乳化して、試料とした。房水も白内障手術の際に採取し、試料とした。試料の採取は、白内障手術中に最初に前房を穿刺した際に一次房水を吸引した。採取の際には角膜輪部に作製したサイドポートから鈍針を装着した1ml用注射器を用い、ゆっくりと0.2mlを自然に吸引した。採取後、直ちに前房内へ手術用眼灌流液を注入し前房の形成を行い、以降の手術操作に影響のないよう心がけた。

硝子体は、硝子体手術の際に得られたものを材料とした。硝子体手術では水晶体の有無により切除できる硝子体量が異なることから、切除硝子体量を各試料で均一化するために、有水晶体眼で水晶体切除術を行わない症例を選んで採取した。切除硝子体は、手術中に氷槽内に集め直ちに遠心分離(2260×g, 4℃, 30分)を行い、血球ならびに切除した増殖組織を除去した後に試料とした。水晶体、房水および硝子体の試料はN₂ガスを充填して4℃で保存した。

すべての材料採取に際しては、本研究の主旨を説明のうえ患者の同意を得て行った。

測定試料は、糖尿病の有無で糖尿病患者(以下、DM群)と非糖尿病患者(以下、非DM群)に分類した。また、腎症を併発している者は除外した。DM群の白内障手術(房水採取

を含む)は糖尿病網膜症の初期増殖・停止型または網膜症を有しないもので、血糖コントロール状態がHbA1c値で9%未満のものを対象とした。各症例の年齢を表1に示した。硝子体の試料は、DM群は増殖糖尿病網膜症の手術で得た硝子体を、非DM群では全身疾患のない眼外傷や特発性黄斑円孔の手術で得た硝子体を使用した。

対象とした各群の例数は、白内障水晶体がDM群10眼、非DM群9眼、房水はDM群12眼、非DM群11眼、硝子体はDM群7眼、非DM群7眼である。各試料におけるDM群の血糖コントロール状態(HbA1c値)、罹病期間は、白内障水晶体で7.30±1.31%, 8.30±6.84年、房水で7.62±2.07%, 9.70±6.13年、硝子体で8.64±3.11%, 11.4±6.32年であった。

各群におけるグリケーションについては、グリケーションの引き金となる還元糖の一つであるグルコース、ならびにグリケーションの代謝産物であるケトアミンやペントシジンの変動を指標として検討した。また、グリケーションは還元糖と蛋白質のリジン残基が反応することに始まることから、蛋白質量をグリケーションの関連物質として各群から測定した。

これらの変化を客観的にみるための統計解析としてMann-Whitney U testを施行した。統計処理結果の記載はすべて平均値±標準偏差とした。

2. 実験方法

1) グルコース定量

グルコースの測定は、グルコースデヒドロゲナーゼ法⁵⁾で行った。

2) ケトアミン定量

ケトアミンの測定は、フルクトサミン測定法⁶⁾⁷⁾で行った。

3) ペントシジン定量(図1~4)

試料と同量の12N塩酸を試料に混合し、シールドグラスチューブを用いて脱気後、N₂ガス充填による無酸素状態で110℃、20時間の加水分解を行った。加水分解物をpore sizeが0.45μmの膜フィルター(DIS-MIC-25cs, 東

表1 水晶体試料における各症例の年齢

	DM群	非DM群
年齢(歳)	56	78
	82	56
	82	56
	72	67
	62	77
	54	63
	70	54
	58	70
	50	67
	77	
平均年齢	66.3 ± 11.9	65.3 ± 8.9

平均値±標準偏差

DM群：糖尿病患者 非DM群：非糖尿病患者

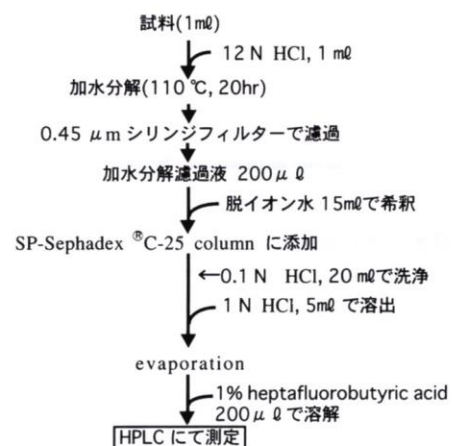


図1 ペントシジン測定方法。

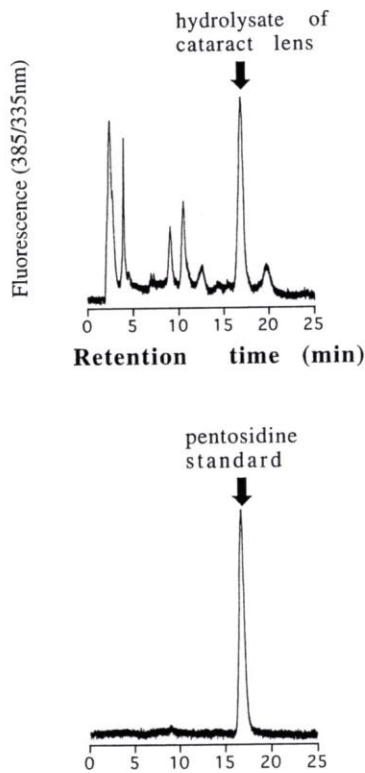


図2 白内障水晶体加水分解液の high performance liquid chromatography (HPLC)によるクロマトグラム。
矢印は、ペントシジンのピークを示す。

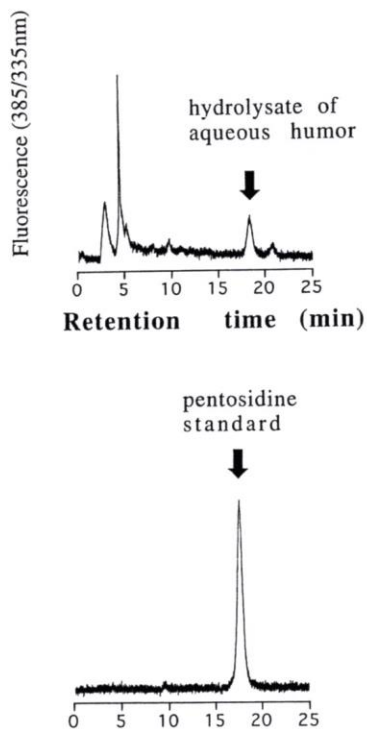


図3 房水加水分解液の HPLC によるクロマトグラム。
矢印はペントシジンのピークを示す。

洋濾紙)で濾過し、濾液から200 μ l を採り20 ml のイオン交換水で希釈し、0.8 \times 1.0 cm SP-Sephadex C-25カラム (Pharmacia LKB, Uppsala, Sweden)に添加した。カラムを0.1 N 塩酸 20 ml で洗浄した後、1.0N 塩酸 5 ml で溶

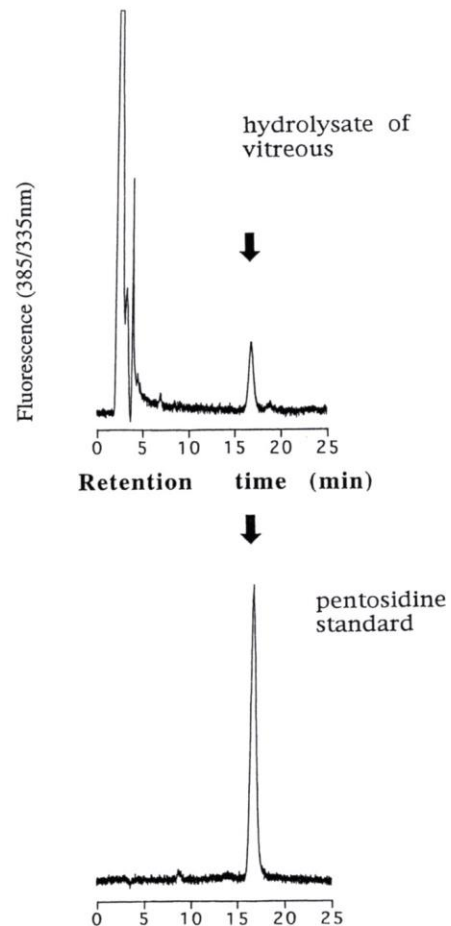


図4 硝子体加水分解液の HPLC によるクロマトグラム。
矢印は、ペントシジンのピークを示す。

出した。カラムに試料の添加や洗浄を行う際には、カラム内のゲルの表面を乱さないようにピペットを用いて注意深く行い、また、ゲル表面が乾燥しないように操作を行った。溶出液を TC-8 concentrator (タイテック社製)を用いて減圧下で蒸発させた。減圧下での沸騰による試料損失をさけるため、試験管を適切な回転速度に維持し、また、乾燥後の残留物に蒸留された液の逆流が起こらぬよう減圧を解除する際に注意した。残留物を 1.0% heptafluorobutyric acid 200 μ l で完全に溶解し、その溶解液 100 μ l を用い、high performance liquid chromatography (HPLC)でペントシジンを測定した。

HPLC での測定は、島津 HPLC システムを用いて行った (LC-6 A pump, RF-535 fluorescence HPLC monitor, SCL-6 A system controller, SIL-10 auto injector)。HPLC の条件は、flow rate 1 ml/min, 移動層には 100% アセトニトリルと 40 mmol heptafluorobutyric acid の混合液 (27 : 73 by vol.) を使用し、8 mm \times 10 cm column pre-packed with Radial-Pack C18 (10 μ m particle size, type 8 C1810 μ , Waters Associates, MA, 米国) を室温で用いて Excitation : 335 nm, Emission : 385 nm で測定した⁸⁾。試料の測定に際しては、試料が極少量であるため乾燥に注意し、5 試料以上の連続測定は行わないこととした。

4) 蛋白質定量

蛋白質の測定は、妨害物質存在下での Lowry 法⁹⁾で行った。

III 結 果(図5～8)

1. 白内障水晶体

白内障水晶体におけるグルコース量は DM 群 $162 \pm 116 \mu\text{g}/\text{lens}$, 非 DM 群 $148 \pm 65.4 \mu\text{g}/\text{lens}$, ケトアミン量は DM 群 $1.94 \pm 0.80 \mu\text{mol}/\text{lens}$, 非 DM 群 $1.57 \pm 0.69 \mu\text{mol}/\text{lens}$ であった。ペントシジン量は DM 群 $169 \pm 101 \text{pmol}/\text{lens}$, 非 DM 群 $96.7 \pm 73.6 \mu\text{mol}/\text{lens}$ であり, 有意 ($p < 0.05$) に DM 群が高値であった。蛋白質量は, DM 群 $34.1 \pm 11.0 \text{mg}/\text{lens}$, 非 DM 群 $39.2 \pm 14.3 \text{mg}/\text{lens}$ であり, 両群で差はなかった。

2. 房 水

房水におけるグルコース値は DM 群 $147 \pm 65.4 \text{mg}/$

dl, 非 DM 群 $98.8 \pm 35.3 \text{mg}/\text{dl}$, ケトアミン値は DM 群 $6.90 \pm 2.52 \mu\text{mol}/\text{dl}$, 非 DM 群 $4.78 \pm 3.21 \mu\text{mol}/\text{dl}$, ペントシジン値は DM 群 $11.2 \pm 4.80 \text{pmol}/\text{ml}$, 非 DM 群 $11.1 \pm 7.90 \text{pmol}/\text{ml}$ であり, 両群で差を認めなかった。蛋白質値は DM 群 $408 \pm 210 \mu\text{g}/\text{ml}$, 非 DM 群 $286 \pm 106 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

3. 硝子 体

硝子体におけるグルコース量は DM 群 $62.4 \pm 65.3 \text{mg}/\text{vit}$, 非 DM 群 $34.6 \pm 27.2 \text{mg}/\text{vit}$ であった。ケトアミン量は DM 群 $542 \pm 411 \text{pmol}/\text{vit}$, 非 DM 群 $74.3 \pm 85.3 \text{pmol}/\text{vit}$ であり, DM 群で有意 ($p < 0.01$) に高値であった。また, ペントシジン量も DM 群 $106 \pm 56.1 \text{pmol}/\text{vit}$, $40.4 \pm 23.8 \text{pmol}/\text{vit}$ であり, 有意 ($p < 0.05$) に DM 群で高値を示した。蛋白質量は DM 群 $19.4 \pm 9.6 \text{mg}/\text{vit}$, 非 DM 群 $8.00 \pm 8.30 \text{mg}/\text{vit}$ であり, DM 群で有意 ($p < 0.05$) に高値であった。

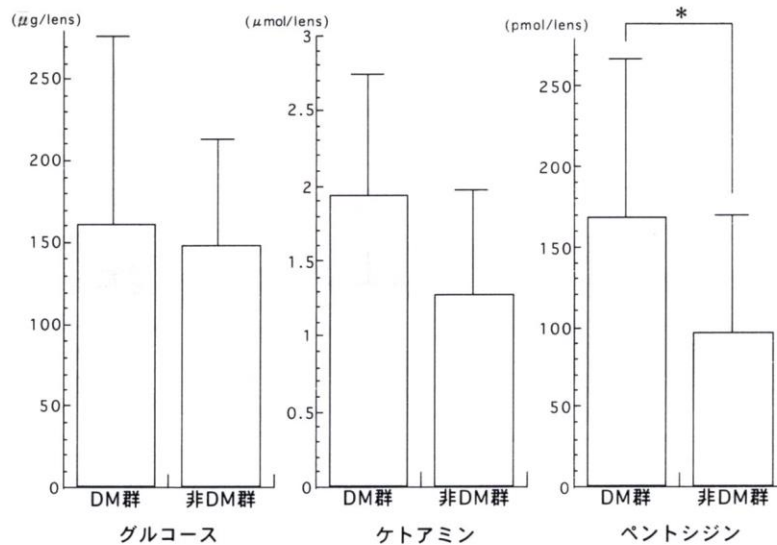


図5 白内障水晶体におけるグルコース, ケトアミン, ペントシジンの定量。
DM 群: 糖尿病患者 非 DM 群: 非糖尿病患者 * : $p < 0.05$

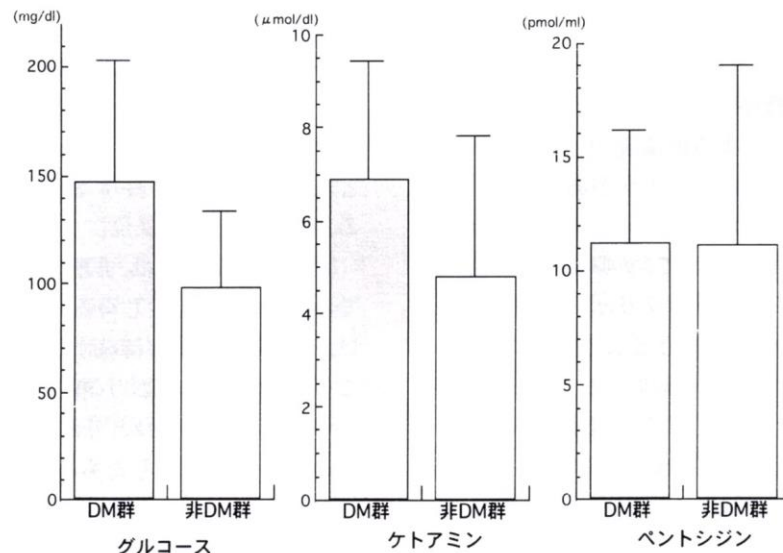


図6 房水におけるグルコース, ケトアミン, ペントシジンの定量。

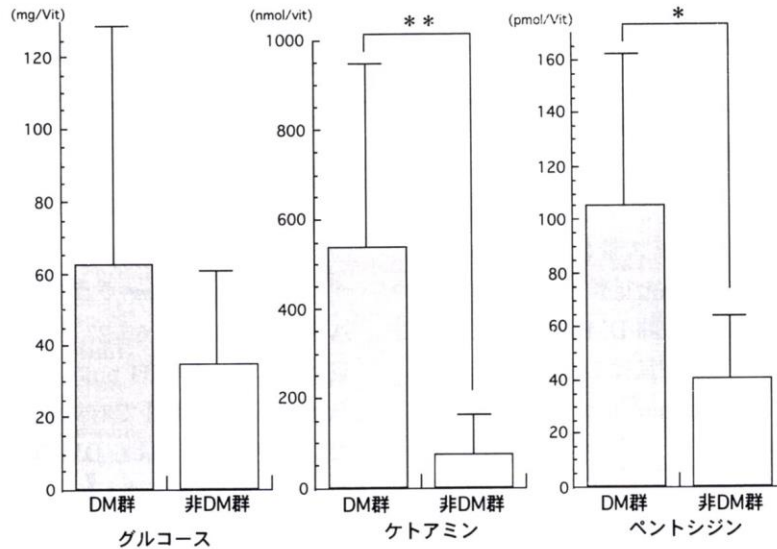


図7 硝子体におけるグルコース,ケトアミン,ペントシジンの定量.
* : p < 0.05 ** : p < 0.01

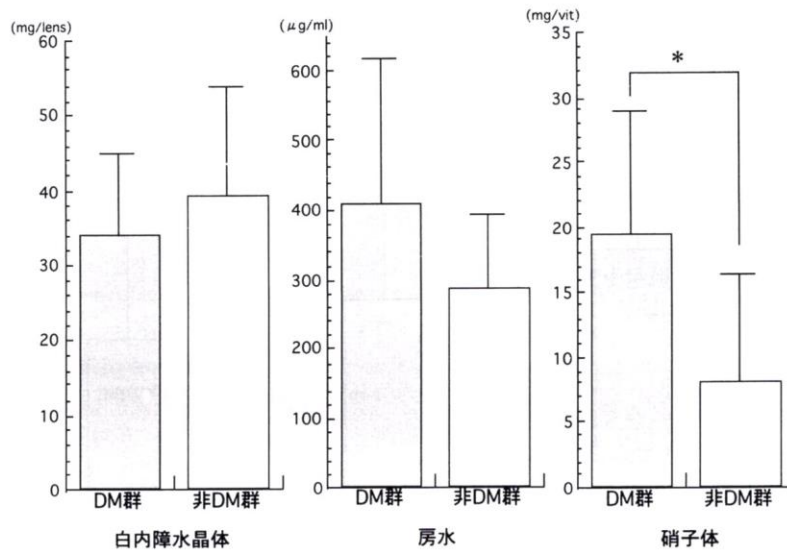


図8 水晶体,房水,硝子体における蛋白質量の比較.
* : p < 0.05

IV 考 按

糖尿病患者白内障の発生機序としては、ポリオール経路を介したソルビトール蓄積による混濁説が一般的であるが、この経路にもグリケーションの関与がある(図9)。この経路は、アルドースリダクターゼがグリケーションされることにより活発化¹⁰⁾し、そして、ソルビトール脱水素酵素やケトヘキソキナーゼなどがグリケーションされて不活性となり、経路を切断することによってソルビトールが蓄積する。ソルビトールが増加すると、水晶体が膨潤し、混濁を来すと考えられている¹¹⁾。また、この経路では、ソルビトール脱水素酵素が機能してケトヘキソキナーゼが不活性である場合にはフルクトースが増加をするが、フルクトースも非常に強くグリケーションを進行させる還元糖の一つであるため、グリケーションの後期

反応をさらに強くすることも予想される。さらに、グリケーションは反応の過程において活性酸素を生成することや、抗酸化酵素の一つであるスーパーオキシドディスムターゼ(SOD)を糖化させて酵素活性を低下させることなどが知られており¹⁾、過酸化反応とも関連をしている。

グリケーションは、非酵素的に蛋白質を糖化する反応であり、生体内で生じ得る一般的反応である。糖尿病患者では、高血糖の状態が持続することから、この反応が強く起こると考えられており、糖尿病のさまざまな併発症を起こす発症要因の一つとされている。図10は、グリケーションの進行経路を示したものである。グルコースなどの還元糖が蛋白質のリジン残基と反応することに始まり、その初期段階のやや安定なアマドリ化合物である中間生成物のケトアミンが生成される。さらに反応が進行すると、

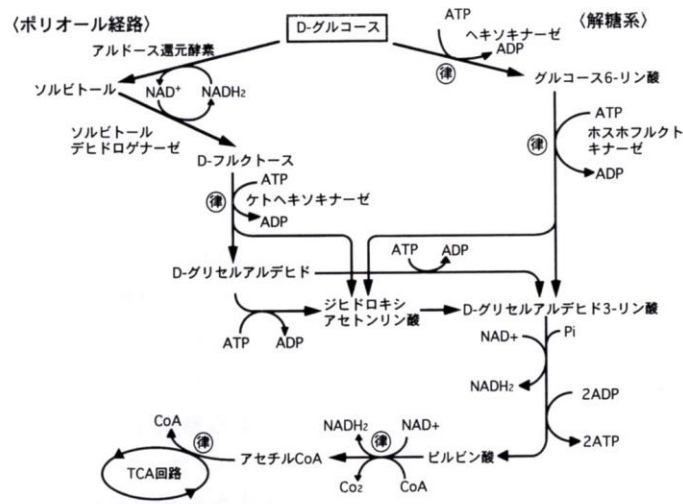


図9 グルコースの代謝経路。
Ⓟ：律速酵素

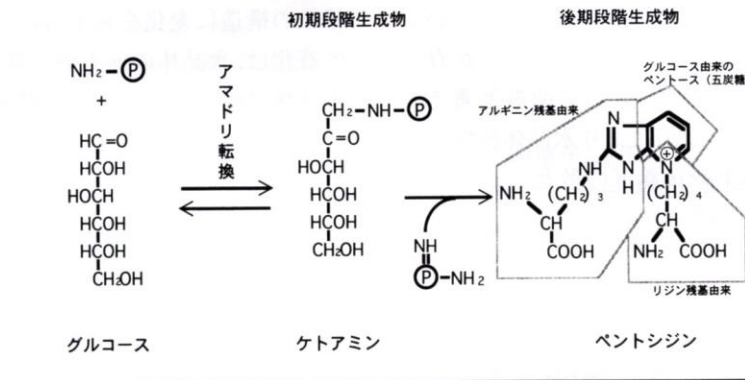


図10 グリケーションの進行経路。

$\text{NH}_2\text{-P}$ ：リジン残基をもった蛋白質

NH
 P-NH_2 ：アルギニン残基をもった蛋白質

後期段階には advanced glycation endproducts (AGE) が生成される。AGE の一つとして、ペントシジンが知られている。フルクトースなどのグルコース以外の他の還元糖の影響によるグリケーションの進行も考えられるが、今回は還元糖のうちグルコース、AGE のうちペントシジンを測定することとした。

ペントシジンは、1989年、Sell ら¹²⁾により脳硬膜から抽出され、リジンとアルギニン残基がペントースを介して架橋した蛍光性の架橋物質として発見され、加齢に伴い増加する老化架橋の一つとされている。ペントシジンは、高熱、強酸の状態でも 20 時間作用させても耐え得る非常に安定した物質であり、励起波長を 335 nm とし 385 nm の蛍光を発する特徴を持っている。皮膚コラーゲン中で加齢に伴い増加することや、腎症の血清で高値を示すことなどが報告⁸⁾されている。

ところで、生体眼で水晶体の加齢変化を表す指標の一つとして自発蛍光があり、加齢とともに増加することが知られているが¹³⁾、近年、吉田¹⁴⁾により改良された前眼部

撮影装置による水晶体自発蛍光像によって、糖尿病患者の水晶体自発蛍光は非糖尿病患者のそれと比べて高値を示すことが報告されている。その原因としては、グリケーションの後期反応過程で生成される蛍光物質が考えられていることから、ペントシジンなど AGE の関与が影響しているものと推察される。現在、AGE として構造が同定されている主なものにペントシジン、ピラリン、クロスリンが挙げられるが、ピラリンは蛍光性を有しないとされ、また、クロスリンは強酸による加水分解には耐えられないことが知られている¹⁵⁾ため、今回、本実験で水晶体中から強酸の加水分解後にペントシジンを分離(定量)できたことは、水晶体自発蛍光物質の一つとしてもペントシジンを挙げるができる。

今回の結果では、ヒト白内障水晶体においてグルコースとケトアミンは両群で統計学的有意差はなかった。ペントシジンは DM 群で有意 ($p < 0.05$) に多かった。グルコースは血漿から房水を経て拡散により水晶体に浸潤していくと考えられていることから¹⁶⁾、DM 群の水晶体で

はグルコースとケトアミン値が高いことが予想されたが、今回の結果では平均値がDM群で高値であったものの、有意な差は認められなかった。白内障手術の適応基準を血糖コントロール状態の指標であるHbA1c(グリケーション初期反応生成物質)が9%未満としたことが血漿グルコース濃度に影響し、有意な差とならなかったであろう。グリケーションの後期反応生成物質であるペントシジンはDM群で高値を示したが、これはDM群では水晶体内でのグリケーションがより進行していたためと考えられる。ケトアミンで差がなく、ペントシジンで有意差が認められたことは、ケトアミンのグリケーションが進行してペントシジンなどの最終産物に移行し蓄積された可能性や、グルコース以外の還元糖や酸化型アスコルビン酸などを引き金としたグリケーションが進行したこと¹⁷⁾を反映しているのかも知れない。ペントシジンの存在は、代謝回転の非常に遅い水晶体蛋白質に無秩序な非-S-S結合の架橋が形成されていることを意味している。水晶体中にはAGEを分解するマクロファージが存在しないため、ペントシジンは蓄積の一途を辿ると考えられる。そのため、ペントシジンの増加により水晶体線維膜の構造が変化し、水晶体前囊下や後囊下の散乱光が増加して透明性を失い白内障を進行させたと推察する。

水晶体周囲環境としての房水では、グルコースは先述のごとく血漿から移行してくると考えられている¹⁶⁾ので、同様にDM群が高値であることが予想されたが、今回の測定では差がみられなかった。また、糖尿病に起因する血液房水閘の破綻による房水中の蛋白質の増加¹⁸⁾によりケトアミン値もDM群で高いことも予想されたが、今回の結果では有意な差は認められなかった。これらも先述の白内障手術の適応基準による影響が大きいと思われる。ペントシジン値は両群でほぼ同値であったが、ペントシジンは架橋物質であり代謝回転の遅い蛋白質に蓄積する性質があることから、そのような蛋白質がほとんどない房水中では蓄積も考えられず、また、DM群では血液房水閘の障害によるマクロファージの出現によってペントシジンが分解除去されている可能性もある。さらに、架橋を形成していないペントシジンは分子量約379の低分子であるため、血液房水閘を透過し生体内に移行して腎から排泄されていることも考えられる。水晶体周囲環境としての硝子体では、含有されるグルコースが血漿値に依存することが知られている。DM群で統計学的に有意な上昇はなかったが、高値例が数例認められた。ケトアミン値がDM群で有意($p < 0.01$)に高値であったことは、糖尿病による血液眼閘の破綻に起因する蛋白質質量の上昇によって、糖化反応に必要な物質が多量に存在していたことの結果であろう。今回測定した蛋白質質量もDM群で有意($p < 0.05$)に増加しており、そのことを裏付ける結果であった。ペントシジン値も、有意($p < 0.05$)にDM群で高値を示した。硝子体には、タイプII, IXコラー

ゲンがあり架橋を形成して硝子体のゲル構造を形成している¹⁹⁾が、コラーゲンは非常にグリケーションを受けやすく、また、グリケーションの後期反応の架橋形成物質であるペントシジンはコラーゲンに蓄積されやすいことから高値を示したのであろう。

DM群の硝子体中ではペントシジン値が高かったことから、DM群でグリケーションがより後期段階まで進行していたことが明らかとなった。グリケーションにより硝子体は液化を来すと予想されるが、その理由としては、①コラーゲンに生じたグリケーション由来のペントシジンによる無秩序な架橋形成で、硝子体のゲル構造が変化する。②コラーゲンの正常な架橋構造形成に参与するリシロキシダーゼがコラーゲンのペプチド鎖中のリジン残基が反応基質であるため、リジン残基がすでにグリケーションを受けていると反応ができないことによりコラーゲン分子同士の正常な結合が阻害され、コラーゲン線維の構造に変化を来す。以上2つが考えられる。硝子体の液化は、水晶体の前方側が液体、後方側がゲル状という水晶体周囲の物質の移動供給のバランスを変化させ水晶体後極周囲の正常性の崩壊へつながることとなり、水晶体混濁化を促進する一要因となると考えられている²⁾。また、硝子体のグリケーションは、網膜、硝子体の物質変換、硝子体の物理的な網膜支持力も変化させ、糖尿病網膜症の発生にも影響していると思われる。近年では血中ペントシジンと糖尿病網膜症の関連についての報告²⁰⁾もあり、グリケーションの糖尿病網膜症への関与も注目されつつある。

水晶体と周囲環境変化の研究では、小原¹⁾による両面灌流型器官培養装置を用いた実験的高グルコース状態における培養ヒト水晶体の実験が報告されている。その結果として、水晶体のグリケーションと過酸化反応の進行や水晶体の混濁化が証明されている。生体試料から検討した今回の研究結果においてもグリケーションの進行は明らかであり、器官培養装置を用いて得た結果を裏付ける成績であった。

今回の結果では、糖尿病患者白内障水晶体と糖尿病硝子体は、非DM群のそれと比べグリケーションの進行が明らかであった。グリケーションにおける水晶体と周囲環境相互の関係は、ケトアミンやペントシジン、またはそれらの分解あるいは代謝産物における水晶体囊や血液眼閘の透過性が未だ明らかでないため、今後さらに明確にする必要がある。今回の著者の研究から、糖尿病患者白内障は、水晶体とその周囲環境においてグリケーションが活発に行われ、白内障の発生・進行に強く働いていることが考えられた。

稿を終えるに当たり、本研究に際し御指導と御校閲を賜りました獨協医科大学眼科学教室の小原喜隆教授に深謝いたします。終始御助言、御協力いただきました新井清美研究員に御礼申し上げます。また、ペントシジン測定法の御指導ならびに

標準物質の提供をしていただいた浜松医科大学整形外科学教室の高橋正哲先生, 星野裕信先生に感謝いたします。

文 献

- 1) 小原喜隆: 第99回 日本眼科学会総会 宿題報告 I, 活性酸素・フリーラジカルと白内障. 日眼会誌 99: 1303-1341, 1995.
- 2) 岩田修造, 池本文彦, 竹鼻 真: 水晶体の混濁化とその環境動態. 日眼会誌 80: 741-748, 1976.
- 3) 小原喜隆: 白内障研究の現況. あたらしい眼科 11: 241-250, 1994.
- 4) 朝山光太郎: 糖尿病とフリーラジカル. 最新医学 45: 1736-1742, 1990.
- 5) 宮原洋一, 福田千佐子: Glucose Dehydrogenase を用いた血糖, 尿糖の初速度分析法. 臨床検査機器・試薬 3: 100-106, 1980.
- 6) 平井幹男, 下条信雄, 中 恵一, 奥田 清: 新フルクトサミン測定試薬 フルクトサミンテスト「ロッシュ」II の検討. 臨床検査機器・試薬 13: 87-91, 1990.
- 7) Johnson RN, Metcalf PA, Baker JR: Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control. Clin Chim Acta 127: 87-95, 1982.
- 8) Takahashi M, Kushida K, Kawana K, Ishihara C, Denda M, Inoue T, et al: Quantification of Cross-Link Pentosidine in Serum from Normal and Uremic Subjects. Clin Chem 39: 2162-2165, 1993.
- 9) 菅原 潔, 副島正美: 妨害物質存在下での Lowry 法. 蛋白質の定量法. 学会出版センター, 東京, 117-121, 1984.
- 10) 谷口直之, 木下憲明: 蛋白質のメイラード反応と臨床診断への応用. 代謝 126: 49-57, 1989.
- 11) 小原喜隆: 水晶体 病因(白内障). 増田寛次郎, 他(編): 眼科学体系 2B. 中山書店, 東京, 113-126, 1993.
- 12) Sell DR, Monnier VM: Structure elucidation of a senescence cross-link from human extracellular matrix. J Biol Chem 264: 21597-21602, 1989.
- 13) Satoh K, Bando M: Fluorescence in human lens. Exp. Eye Res 16: 167-172, 1993
- 14) 吉田紳一郎: ヒト水晶体自発蛍光の生体内定量化に関する研究. 獨協医学会誌 10: 31-42, 1994.
- 15) 中埜幸治: グリケーションと腎症. 腎と透析 37: 699-703, 1994.
- 16) Kuck, JFR: Sorbitol pathway metabolites in the diabetic rabbit lens. Invest Ophthalmol Vis Sci 5: 65-74, 1996.
- 17) Nagaraj RH, Sell DR, Prabhakaram M, Ortwerth BJ, Monnier VM: High correlation between pentosidine protein crosslinks and pigmentation implicates ascorbate oxidation in human lens senescence and cataractogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 88: 10257-10261, 1991.
- 18) 加藤直子, 上田彩子, 小紫裕介, 三浦昌生, 新城光宏, 近藤武久: 糖尿病患者と非糖尿病患者における眼内レンズ挿入術後炎症の経時変化. 臨眼 45: 651-655, 1991.
- 19) 上野則夫: 硝子体の構造と組成. 本田孔士(編): 眼の生化学・分子生物学. 眼科診療プラクティス. 文光堂, 東京, 230-233, 1996.
- 20) 橋本浩隆, 新井清美, 佐藤洋子, 小原喜隆: ペントシジンと糖尿病網膜症. 眼紀 47: 1231-1235, 1996.