

---

 原 著
 

---

## 水晶体再充填物質としてのポリビニルアルコールの生体適合性

奈良県立医科大学眼科学教室

 坂ノ下 和弘, 名 和 良 晃, 増 田 紀 子  
 塚 本 光 雄, 原 嘉 昭, 西 信 元 嗣

## BIOCOMPATIBILITY OF POLYVINYLALCOHOL AS LENS REFILLING

 KAZUHIRO SAKANOSHITA, YOSHIAKI NAWA, NORIKO MASUDA  
 MITSUO TUKAMOTO, YOSHIAKI HARA and MOTOTSUGU SAISHIN

*Department of Ophthalmology, Nara Medical University*

Received March 29, 1999

*Abstract*: We have developed an intraocular lens that restores ocular accommodation. In designing an intraocular lens with the capability of accommodation, it is essential that the substance refilling the lens capsule does not induce posterior capsular opacification (PCO). We compared the effect of polyvinyl alcohol (PVA), polyvinyl pyrrolidone (PVP) and silicone on the cultured bovine lens epithelial cells (LECs). We evaluated the cell proliferation, the growth potential, the contractile activity and the morphological change of LECs. Growth potential was measured by BrdU immunohistochemical staining, contractile activity was measured by  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) expression and morphological change of LECs was observed via phase-contrast microscopy. The presence of PVP and silicone in the culture medium did not inhibit proliferation of LECs, and  $\alpha$ -SMA-positive cells appeared in the medium containing silicone. The results suggest that silicone may induce PCO. Growth potential, detected by immunohistochemistry of BrdU, showed no difference between PVA, PVP, and silicone. The presence of PVA in the cultured medium inhibited proliferation of LECs, did not produce  $\alpha$ -SMA-positive cells, and changed the morphology of LECs to be spherical. The effect was dose-dependent. PVA also suppressed intercellular adhesion. PVA promises to be a candidate as refilling substance of the lens capsule, although further investigation with regard to its biocompatibility will be required. (奈医誌. J. Nara Med. Ass. 50, 165~173, 1999)

**Key words**: lens epithelial cells, polyvinyl alcohol, lens refilling, posterior capsular opacification

## 緒 言

近代の眼内レンズ(IOL)移植術が、1949年英国の Harold Ridley によって行われて以来、現在まで小切開による超音波乳化吸引術やフェールダブルレンズの開発など

白内障手術とIOL移植術は目覚ましい発展を遂げてきた。しかし眼内レンズの最終的な目標はあくまでも調節力のある本来の水晶体にきわめて近い機能を有する眼内レンズの作製である。1964年 Kessler<sup>1)</sup> は水晶体嚢に小さな孔を開け水晶体を除去した後、水晶体嚢内に再充填

物質を直接注入し、調節力のある水晶体を復元しようと試みた。Parelら<sup>2)</sup>、Haefligerら<sup>3)</sup>、西ら<sup>4)</sup>はサル眼に水晶体再充填を行い調節が得られたと報告している。しかしながら、小前囊切開からの白内障除去技術、水晶体再充填物質の漏出防止、再充填物質の安定性と透明性の維持、後囊混濁の防止など、さまざまな困難な問題のため実用化されていない。

著者らはこれらの問題を解決するため、種々の試みを行っており、調節力のある眼内レンズ作製を目指している。その研究の1つとして水晶体再充填物質の生体適合性についてさまざまな物質で検討を行ってきた。水晶体再充填物質として長期的に不活性でかつ透明であり、後囊混濁を生じさせない物質が求められる。後囊混濁は白内障術後の残存した水晶体上皮細胞の増殖、線維芽細胞への化生とコラーゲン線維の産生によることが証明されており<sup>5,6)</sup>、水晶体嚢内再充填後の水晶体上皮細胞の増殖、挙動を解明することが重要である。今回著者らは水晶体再充填物質の候補と考えるPVA(polyvinylalcohol)溶液、PVP(polyvinylpyrrolidone)溶液、シリコンオイルの水晶体上皮細胞に対する影響を比較するため、in vitroで各々PVA溶液、PVP溶液、シリコンオイルを添加した培養液でウシ水晶体上皮細胞の短期培養を行い比較検討した。

## 対象と方法

### 1. 水晶体上皮細胞の培養

材料にウシ眼を用い、摘出された直後の眼球を丸ごと70%エタノールに60秒浸した後、PBS溶液に移し、この操作を2度繰り返し眼球を滅菌した。清潔操作下にて眼球前方から角膜および虹彩を切除し水晶体前嚢を円形に取り出した。取り出した前嚢片は24穴マルチウェルの培養容器に入れ、ペニシリンG(100 u/ml)、硫酸ストレプトマイシン(100 µg/ml)ならびに10%ウシ胎児血清含有のDulbecco's Eagle's MEM培地0.3~0.4 mlを入れ、5% CO<sub>2</sub>、95% air、相対湿度100%、37°Cのインキュベータ中で1週間培養を行った。増殖した水晶体上皮細胞をトリプシン溶液により解離しウシ水晶体上皮細胞を準備した。

### 2. 培養液の作製

#### (1) PVA溶液の添加

オベガードMA<sup>®</sup>(人工房水液、千寿製薬)を溶媒とする5種類の濃度のPVA重量%溶液(30%、24%、18%、12%、6%、すべての溶液とも粘度平均重合度300、けん化度88.0 mol%，クラレ社製)にペニシリンG(200 u/ml)、硫酸ストレプトマイシン(200 µg/ml)ならびに

20%ウシ胎児血清含有の2倍濃縮のDulbecco's Eagle's MEM液を各々1対1に混合し、PVA 15%、12%、9%、6%、3%溶液を作製した。

#### (2) PVP溶液の添加

オベガード<sup>®</sup> MAを溶液とする5種類の濃度のPVP重白%溶液(50%、40%、30%、20%、10%、すべての溶液とも粘度平均重合度90、クラレ社製)にペニシリンG(200 u/ml)、硫酸ストレプトマイシン(200 µg/ml)ならびに20%ウシ胎児血清含有の2倍濃縮のDulbecco's Eagle's MEM溶液を各々1対1に混合し、PVP 25%、20%、15%、10%、5%溶液を作製した。

#### (3) シリコンオイルの添加

シリコンオイル(主成分 polydimethylsiloxane、平均分子量15000、粘稠度1000 cs)とペニシリンG(100 u/ml)、硫酸ストレプトマイシン(100 µg/ml)ならびに10%ウシ胎児血清含有のDulbecco's Eagle's MEM液を2対8、5対5、8対2の割合で混合した3種類の溶液を作製し、各々シリコンオイルA液、B液、C液とした。

#### (4) コントロール溶液

コントロールとしてオベガードMA<sup>®</sup>とペニシリンG(200 u/ml)、硫酸ストレプトマイシン(200 µg/ml)ならびに20%ウシ胎児血清含有の2倍濃縮のDulbecco's Eagle's MEM液を1対1に混合してコントロール溶液とした。

### 3. 細胞数の増減と形態変化

上記(1)~(4)の各溶液を培養液とし、4 Well chamber glass slide(LAB-TEK社製)培養皿の1 Well(約2 cm<sup>2</sup>)に3×10<sup>4</sup>細胞/mlのウシ水晶体上皮細胞を0.2 ml入れ、5% CO<sub>2</sub>、95% air、相対湿度100%、37°Cのインキュベータ中で2週間培養を行った。細胞数の測定は培養3、7、10、14日目にトリプシンにて細胞を浮遊させ、クリスタルバイオレット染色液で染色後、血球計算板を用いて細胞数を算定した。各溶液につき培養皿を4皿使用し、細胞数は4つの平均した値を用いた。その際、各培養液を新しく交換した。細胞の形態変化は培養14日目に位相差顕微鏡にて観察、撮影した。

### 4. 細胞の増殖能

各溶液で培養を行なった水晶体上皮細胞の増殖能の比較を行なうためにBrdU(bromodeoxyuridine)蛍光標識法<sup>7)</sup>を行なった。BrdUはチミジン類似体(thymidine analogue)であり、細胞がDNA合成をしていれば、DNAにチミジンと同様、特異的に取り込まれるため細胞中のBrdUを染色することにより、細胞増殖能の指標とした。培養2週間経過後各々の培養液を除去し、BrdU(10 µM)添加培養液で12時間培養を行ない、その後

PBSで洗浄し4%パラホルムアルデヒド液で1時間固定した。0.2NのHCl30分前処置後一次抗体BrdUマウス抗体(DAKO)を用いて室温で1時間反応させた。二次抗体にFITC標識ヤギ抗マウスIgG(DAKO)抗体と室温で1時間遮光して湿箱中で反応をさせ、glycerol(DABCO)で封入した。共焦点蛍光顕微鏡にて観察、撮影し、各PVA培養液の水晶体上皮細胞を任意に500個数えることによりBrdU陽性細胞の比率を測定した。

#### 5. 細胞の分化(後発白内障の発現)

後発白内障(後囊混濁)の線維性混濁の形成過程は、水晶体上皮細胞がアルファ平滑筋アクチン( $\alpha$ -SMA)を発現し、筋線維芽細胞様細胞となることに起因しており<sup>9)</sup>、今回 $\alpha$ -SMAの発現を後発白内障の指標とした。ウシ水晶体上皮細胞を上記各培養液で2週間培養後、培養液を除去し、細胞をPBSで洗浄し、4%パラホルムアルデヒド液で1時間固定した。サポニン前処置を行い、一次抗体に抗 $\alpha$ -SMA抗体(コスモバイオ)を用いて4℃で2時間反応させた。二次抗体にFITC標識ヤギ抗マウスIgG(DAKO)抗体と室温で45分間遮光して湿箱中で反応させ、glycerol(DABCO)で封入し、共焦点蛍光顕微鏡にて

観察した。

## 結 果

### 1. 細胞数の増減

Fig. 1. に各PVA溶液により培養したウシ水晶体上皮細胞の細胞数変化を示す。コントロール溶液、PVA3%溶液は培養3日目まで細胞が多角形で密に配列し、コンフルエントの状態になり、14日目までほぼ細胞数は一定していた。PVA溶液の濃度が高い程、細胞数の減少がみられ、濃度に依存していた。Fig. 2. に各PVP溶液により培養したウシ水晶体上皮細胞の細胞数変化を示す。PVP溶液濃度が高い程、増殖速度が遅くなったが、2週間後の細胞数はほぼ一定であった。Fig. 3. にシリコンオイル添加溶液により培養したウシ水晶体上皮細胞の細胞数変化を示す。シリコンオイルの添加量と細胞の増減に相関がみられなかった。

### 2. 細胞形態の変化

Fig. 4. に各溶液で培養した培養14日目のウシ水晶体上皮細胞の位相差顕微鏡写真を示す。各溶液間で細胞形態の相違がみられた。コントロール溶液培養でのウシ

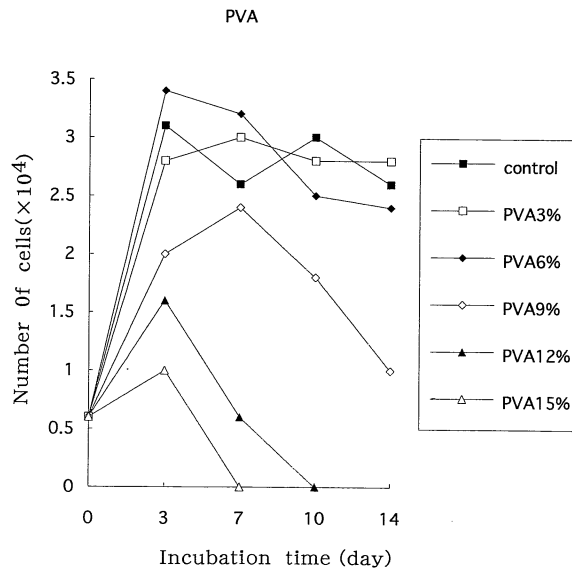


Fig. 1. Cell growth graph of bovine lens epithelial cells in PVA medium. The presence of PVA in the cultured medium inhibited proliferation of LECs, and the effect was dose-dependent.

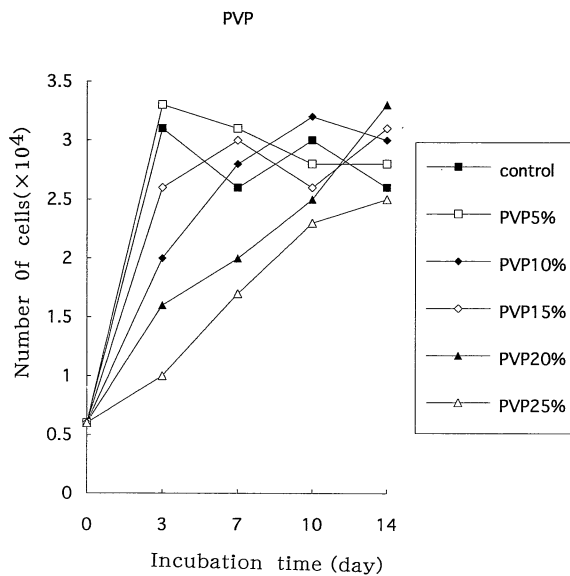


Fig. 2. Cell growth graph of bovine lens epithelial cells in PVP medium. The presence of PVP in the cultured medium did not inhibit proliferation of LECs.

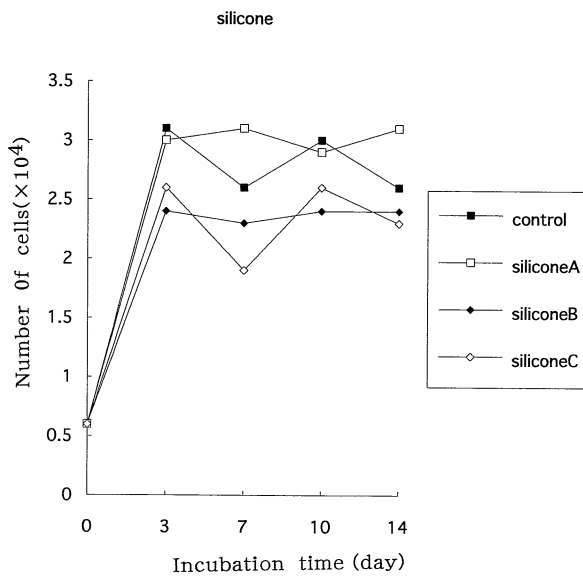


Fig. 3. Cell growth graph of bovine lens epithelial cells in silicone. The presence of silicone in the cultured medium did not inhibit proliferation of LECs.

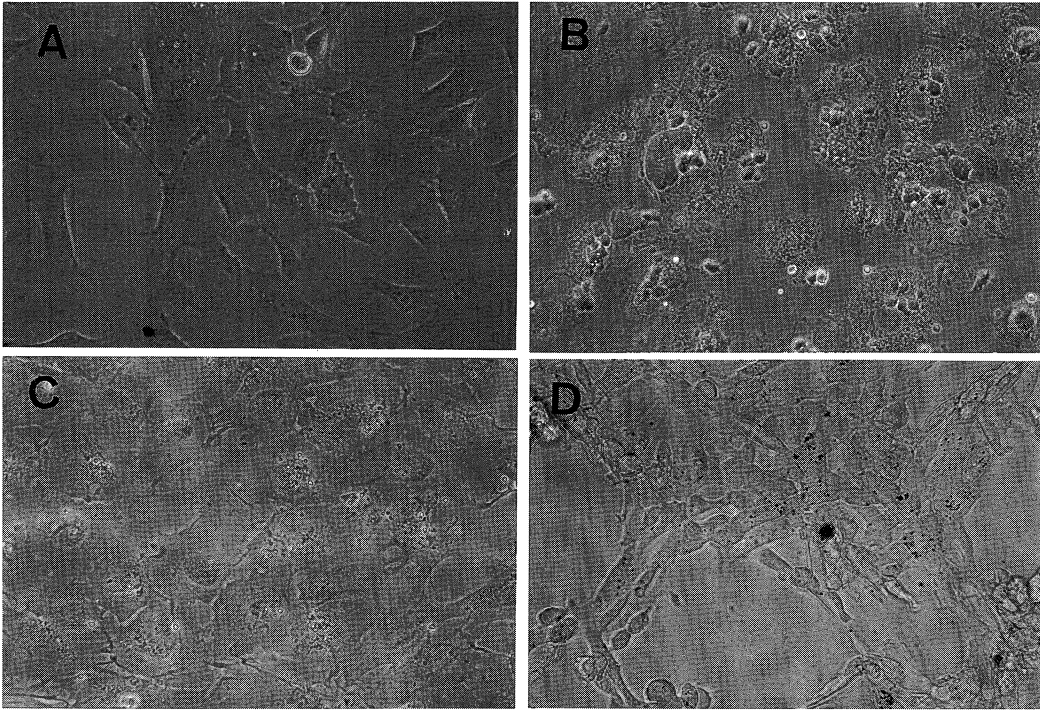


Fig. 4. The morphological change of bovine lens epithelial cells after incubation for 2 weeks by phase-contrast microscopy. (A) control : Spindle shaped cells were observed. (B) PVA : Expanding cells were observed, LECs were spherical. (C) PVP : spindle shaped cells were observed uniformly. (D) silicone : The number of spindle shaped cells increased.

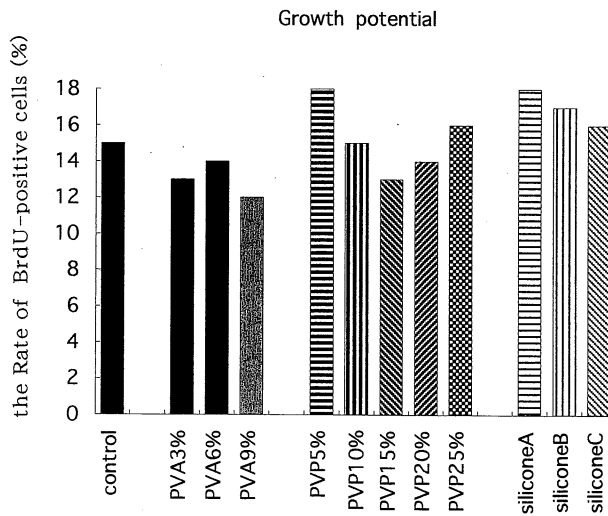


Fig. 5. Growth potential was measured by the rate of BrdU positive cells. Growth potential did not show any difference between control, PVA, PVP and silicone, and showed on correlation with their concentration (Student-T test,  $P > 0.1$ ).



Fig. 6. The bovine lens epithelial cells were observed under the fluorescent microscopy. Cells indicated by arrows were BrdU positive cells.



Fig. 7.  $\alpha$ -smooth muscle actin expression in bovine lens epithelial cells were observed under the fluorescent microscopy in silicone medium.

水晶体上皮細胞は多角形の形をして、細胞突起を出し合い、互いに密に単層で配列している。PVP 溶液培養の細胞はコントロール溶液の細胞と同じ様な細胞形態を示し、PVP 溶液濃度間に大きな細胞形態変化は生じなかった。

シリコンオイル溶液培養のウシ水晶体上皮細胞に一部重層化がみられた。PVA 溶液培養の細胞は PVA 溶液濃度が高いほど、細胞が丸みを帯びた肥大した細胞が観察された。

### 3. 細胞の増殖能

Fig. 5. に各溶液で2週間培養後のウシ水晶体上皮細胞のBrdU陽性細胞比率を示す. コントロール溶液, 各PVA溶液, 各PVP溶液, 各シリコンオイル溶液間すべてに統計的有意差はみられなかった(スチューデントのt-テストにて解析,  $P > 0.1$ ) Fig. 6. にウシ水晶体上皮細胞の蛍光顕微鏡写真におけるBrdU陽性細胞を示す.

### 4. 細胞の分化( $\alpha$ -SMAの発現)

コントロール溶液, シリコンオイル溶液により培養したウシ水晶体上皮細胞にアルファ平滑筋アクチンと思われる蛍光像が一部みとめられたが, 発現細胞比率は0.1%以下で有意な差はみられなかった. Fig. 7. にシリコンオイル溶液培養のウシ水晶体上皮細胞突起に発現したアルファ平滑筋アクチンと思われる蛍光像を示す. また, PVA溶液, PVP溶液培養のウシ水晶体上皮細胞には, アルファ平滑筋アクチンと思われる蛍光像がまったく観察できなかった.

## 考 察

後発白内障(後囊混濁)は, 調節力のある眼内レンズ(水晶体囊リフィリング)作製において最も重篤な合併症であり, 術後の視力低下と調節力の復元の妨げとなる可能性がある. 医療用国産シリコンオイルの主成分はpolydimethylsiloxaneで平均分子量は15000, 粘稠度は1000CSである. シリコンオイルは化学的に不活性で, 透明であり, 高い疎水性と表面張力を有するなど優れた点をもつため硝子体腔内注入物質として広く用いられている. Haefligerら<sup>3)</sup>, 西ら<sup>4)</sup>はサルの水晶体再充填物質にシリコンオイルを用いたが, 術後, 3カ月以内に後囊混濁が生じ, 透明性の維持が困難であった.

シリコンオイルの硝子体注入眼では白内障の発生, 進行は高率にみられ<sup>9,10)</sup>, シリコンオイルの硝子体注入眼の水晶体摘出術後の後囊混濁が強く生じる. また, 実験的にもシリコンオイルの網膜毒性が示唆されている<sup>11,12)</sup>.

水晶体上皮細胞は接着性の細胞であり, 通常培養皿では多角形に密に配列して単層の増殖を示す. 細胞密度の増加に伴う接触阻止(contact inhibition of mitosis)により増殖は停止するが, 水晶体上皮細胞の形質転化, 線維芽細胞への化生などが起これば重層化する. 今回の実験において, シリコンオイル溶液によるウシ水晶体上皮細胞の培養の結果, BrdU取り込みによる細胞増殖能の増加はなかったが, 一部の細胞の重層化がみられ, また, ウシ水晶体上皮細胞突起にアルファ平滑筋アクチンの蛍光像がみとめられた. 今回の条件では $\alpha$ -SMA陽性細胞は0.1以下であったが, 細胞形態から考えるともっと

多いのではないかと考えられる. 臨床的にシリコンオイルを水晶体再充填物質と用いた場合に後囊混濁が生じることの裏付けが得られた.

今回使用したPVP溶液は数平均分子量約5500の親水性高分子であり, 以前より代用血液として用いられており安全性は確認されている<sup>13)</sup>. PVP溶液は黄色の着色があり, 光線透過率は76.9%で, PVA溶液(光線透過率99.8%), シリコンオイル(光線透過率98.6%)と比較して, 透明性が低い欠点がある. 各PVP濃度の溶液でウシ水晶体上皮細胞の培養を行ったが, 細胞の増殖に関して濃度依存性はみられなく, 明らかな細胞の増殖の抑制はみられなかった.

PVA(ポリビニルアルコール)は, 日常生活において広く利用されており, 医療の分野においても血液透析膜や手術用縫合糸として応用されている<sup>14)</sup>. PVAは動物実験では完全に無害で刺激性, 毒性がなく, 筋肉内, 静脈内に注射しても影響がないと報告されており<sup>15)</sup>, 著者らはフローサイトメトリーを使用してPVA溶液のウシ水晶体上皮細胞に対する早期細胞傷害性がないことを報告した<sup>16)</sup>. また著者らは以前よりPVAハイドロゲルの硝子体置換物質の生体適合性について種々の試みを行っており<sup>17,18)</sup>, サル眼に硝子体置換物質として用いたところ, 病理組織標本では異常はみられず, 置換後のERGは正常であり, また置換した眼の眼圧上昇や炎症の増加もみられず良好な結果を得ている<sup>19)</sup>. 今回使用したPVA溶液はクラレ社製のクラレポパール(PVA 203, 重合度300)で数平均分子量8000の親水性の高分子である. PVA溶液によるウシ水晶体上皮細胞の培養の結果, PVA溶液の濃度依存性に細胞増殖の抑制がみられたが, 細胞増殖能に差はみられなかった. PVA溶液の濃度依存性の細胞増殖の抑制の要因として, 細胞傷害性や増殖能低下以外の因子が考えられる. その1つとしてPVA濃度が高いほど細胞形態が丸みをおび肥大化し細胞間の接着が緩くなっており, 細胞の接着性の阻害が関与している可能性がある<sup>16)</sup>.

細胞接着には大きく分けて接着レセプターが介在する生物学的特異性相互作用によるものと細胞と材料との物理化学的相互作用(イオン性相互作用等)によるものがある. 前者の例として, RGDS(Arg-Gly-Asp-Ser)配列をもつペプチドはある種の細胞に対してはフィブロネクチン以外の細胞接着因子との結合を阻害することが報告されている. またRGDSテトラマーはウサギの水晶体上皮細胞に対してin vitroで細胞接着阻止作用を示すという報告がある<sup>20)</sup>. 後者によるものとして眼内レンズの素材により細胞の接着性や細胞形態の変化がみられたとい

う報告がある<sup>21,22,23</sup>。PVAは親水性高分子であり、ガラス表面に付着することにより、素材への細胞の熱力学的接着仕事が極めて小さくなるため、親水表面での細胞の非接着性が生じたことが一因ではないかと考えられる。IOL表面の親水性接触角(水滴と固体表面が形成する角度)とタンパクの吸収性や、水晶体上皮細胞の接着性の間には相関性が存在する。接触角が小さいほど表面は親水性であり、大きくなると疎水性になる。接触角が70°付近の表面には細胞がよく付着する。70°より親水性になっても疎水性になっても細胞は付着しにくいといわれている<sup>24</sup>。同じ親水性高分子であるPVA溶液とPVP溶液の細胞接着性の違いの原因として高分子の重合度、分子量のほかに親水性接触角の差による可能性も考えられる。

一般的に細胞表面にはマイナス電荷を帯びており、酸性が中性物質に比べ、塩基性の物質と接着しやすい<sup>26</sup>。またプラスの電荷を強く帯びている物質は、細胞形態を変化させ、細胞の成長を阻害する<sup>27</sup>。以前よりPVAハイドロゲルは細胞接着性が低いと言われており、田村ら<sup>25</sup>はPVAハイドロゲル(PVAと水以外ふくまれていない)の癒着防止膜としての基礎研究をおこなっている。PVAハイドロゲルを生体内に埋植し、埋植前の物性と埋植後の物性にほとんど変化がみられないこと、埋植部位の周囲組織に炎症反応や異物反応がみられないこと、さらに周囲組織との癒着がみられないと報告している。小山ら<sup>28</sup>はin vitroにおいて線維芽細胞はPVAハイドロゲル製の培養皿に接着しにくい、PVAハイドロゲルに塩基性のチトサンを混合した培養皿では、チトサンの含有率が高いほど細胞接着性が高くなる。PVAハイドロゲルと細胞間のイオン性相互作用がPVAの細胞接着性の低さにならかの関与があると報告している。

水晶体上皮細胞は水晶体前嚢にのみ存在しており、この水晶体上皮細胞が後嚢まで増殖、伸展し、線維芽様細胞に化生することが後農混濁の原因である。

PVA溶液は水晶体上皮細胞の接着性を低下させることにより、細胞の増殖、伸展を抑制している可能性が高い。また水晶体上皮細胞の重層化や $\alpha$ -SMAの発現もなかったことから線維芽様細胞への化生はおこらなかったと考えられる。以上のことからPVA溶液を水晶体再充填物質として用いた場合、PVA溶液は後嚢混濁を起こしにくい物質と考えられる。

## ま と め

PVA溶液の生体適合性についてさらなる検討を加えなければならないが、PVA溶液はウシ水晶体上皮細胞の接着性を低下させ、細胞の増殖、伸展、分化を抑制す

る効果がみとめられた。PVA溶液は後発白内障の発生を抑える可能性が示唆された。またPVA溶液の安全性も高いので、万一水晶体嚢から漏出した場合でも眼内への毒性は低いと考えられる。PVA溶液は水晶体再充填物質の素材として有力な候補と考えられる。

稿を終えるにあたり、御助言、御校閲を賜った皮膚科学教室白井利彦教授に深く感謝いたします。

本論文の要旨は第22回日本眼科学術学会(1999年1月、東京)において発表した。

## 文 献

- 1) **Kessler J.** : Experiments in refilling the lens. Arch Ophthalmol **71** : 412-417, 1964.
- 2) **Parel J-M, Gelender H, Treffer WF, Norton EWD** : Phaco-ersats. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. **224** : 165-173, 1986.
- 3) **Haefliger E, Parel J-M, and Fantes F** : Accommodation of endocapsular silicone lens (phaco-ersatz) in the nonhuman primate. Ophthalmology **94** : 471-477, 1987.
- 4) **Nishi O, Nishi K** : Accommodation amplitude after lens refilling with injectable silicone by sealing the capsule with a plug in primates. Arch. Ophthalmol. **116** : 1358-1361, 1998.
- 5) **Cobo, L. M., Ohsawa, E., and Chandler, D.** : Pathogenesis of capsular opacification after extracapsular cataract extraction. An animal model. Ophthalmology. **91** : 857-863, 1984.
- 6) **McDonnell, P. J., Zarbin, M. A. and Green, W. R.** : Posterior capsule opacification in pseudophakic eyes. Ophthalmology. **90** : 1548-1553, 1983.
- 7) **Gratzner H. G.** : Monoclonal antibody to 5-bromo and 5-Iododeoxyuridine: A new reagent for detection of DNA replication. Science **218** : 474-475, 1982.
- 8) **Kurosaka, D., Kato, K., Nagamoto, T. and Negishi, K.** : Growth Factor Influence Contractility and  $\alpha$ -Smooth Muscle Actin Expression in Bovine Lens Epithelial Cell. Investigative Ophthalmology & Visual Science **36** : 1701-1078, 1995.
- 9) **Ando F** : Usefulness and limit of silicone on management of complicated retinal detachment. Jpn. J. ophthalmol. **31** : 138-146, 1987.
- 10) **Laqua, H.** : Results of silicone oil surgery. Jpn. J.



- Ophthalmol. **31**: 124-131, 1987.
- 11) **Lee, P. F., and Donovan, R. H.**: Intravitreal injection of silicone. An experimental study. Clinical picture and histology of the eye. Ann. Ophthalmol. **1**: 15-25, 1969.
  - 12) **Mukai, N.**: A long-term evaluation of silicone retinopathy in monkey. Can. J. Ophthalmol. **10**: 391-402, 1975.
  - 13) 主要化学品 1000 種毒性データ特別調査レポート, 海外技術資料研究所, p288, 1973.
  - 14) 長野浩一: ポパール高分子刊行会編, 1981.
  - 15) 主要化学品 1000 種毒性データ特別調査レポート, 海外技術資料研究所, p283, 1973.
  - 16) 坂ノ下和弘, 名和良晃, 増田紀子: ポリビニルアルコールの水晶体に対する影響. 臨床眼科. **53**: 373-377, 1999.
  - 17) 原 嘉昭, 神谷貞義, 山内愛造: 白色家兎硝子体における PVA 橋かけ含水ゲルの挙動(IV), 日眼会誌. **83**: 1478-1485, 1979.
  - 18) 山内愛造: 家兎硝子体置換材料としての PVA ハイドロゲルの構造と性質, 奈良医学雑誌 **33**: 349-354, 1982.
  - 19) 原 嘉昭, 松浦豊明, 竹谷 太: 硝子体置換材料としてのポリビニルアルコールゲルの生体適合性, 日眼会誌. **102**: 247-255, 1998.
  - 20) 土井作正光, 笹部哲生, 切通 彰: Arg-Gly-Asp-Ser オリゴマーの合成と細胞接着阻止作用, あたらしい眼科 **10**: 1235-1238, 1993.
  - 21) 永本敏之, 三木恵美子: 水晶体上皮細胞の IOL への進展様式, 眼科手術 **5**: 611-616, 1992.
  - 22) 馬嶋清如, 高坂昌志, 神原行浩: 眼内レンズの生体適合性, 眼科手術 **7**: 90-94, 1994.
  - 23) **Majima, K.**: An evaluation of the biocompatibility of intraocular lenses. Ophthalmic Surgery and Laser **27**: 946-951, 1996.
  - 24) 永田 誠, 荻野誠周, 根木 昭: IOL クリニック医学書院, p6, 1993.
  - 25) 田村康一, 人見滋樹, 小林智和: 高度の弾性と含水性を有する PVA-Hydrogel の癒着防止膜としての基礎研究, Jpn. J. Artif. Organs. **21**: 1222-1226, 1992.
  - 26) **Maceira Coelho, A., Berumen, L. and Avrameas, S.**: Properties of protein polymers as substratum for cell growth in vitro. J. Cell. Physiol. **83**: 379-388, 1974.
  - 27) **Iio, K., Minoura, N., Aiba, S., Nagura, M. and Kodama, M.**: Cell growth on polyvinyl alcohol hydrogel membrane containing biguanido group. J. Biomed. Mater. Res. **28**: 459-462, 1994.
  - 28) **Koyama, T., Minoura, N. and Nagura, M.**: Attachment and growth of cultured fibroblast cell on PVA/chitosan-blended hydrogels. J. Biomed. Mater. Res. **39**: 486-490, 1998.