

# ヒアルロン酸の生理的役割と疾患

後藤 真\*

*review article*

JAPANESE JOURNAL OF INFLAMMATION

*Hyaluronic acid (hyaluronate) : its physiological role and relevance to disease*

Hyaluronan (HA) was discovered over 60 years ago, but its metabolism and cellular interactions have only recently received detailed attention. HA is synthesized in the plasma membrane by addition of monosaccharides to the reducing terminal.

In tissues, it occurs bound to plasma membranes, aggregated with other macromolecules, or as free polysaccharide. Tissue HA enters the bloodstream in significant amounts through the lymph and is rapidly absorbed via a receptor into liver endothelial cells, where degradation follows. HA levels in serum are normally 10~100 ug/l, but can be elevated with aging especially over 70 years old, and in liver cirrhosis, rheumatoid arthritis and progressive systemic sclerosis, due either to impaired hepatic uptake or increased production.

Studies on urine, skin diseases, cancers and progeroid syndromes have identified other causes of deranged HA metabolism. Recent biochemical and clinical analyses have indicated the anti-inflammatory activity of HA in several areas including rheumatoid arthritis and osteoarthritis by controlling cell proliferation, activation and chemotaxis.

Rec. 1/7/95, pp 105~113

Makoto Goto\*

**key words : hyaluronic acid (hyaluronan), aging, rheumatoid arthritis, inflammation, CD44**

生物学の分野の研究は、一見してある程度のスピードをもつ代謝の領域から手がつけられ、徐々に、非常に代謝の遅い領域や非常に代謝の速い領域に研究が拡大してきた。マトリックスあるいは結合組織を形成する物質は前者で、あまり興味をもたれない領域であった。

ヒアルロン酸はその代表であり、いまから60年もまえに、Karl Meyerにより眼の硝子体から分離されているが<sup>1)</sup>、一般的には、化粧品や目薬に含まれる補水作用や潤滑作用をもつ補助的な物質であると認識されているにすぎなかった。こうした

イメージは長い間、医師の間でもあり、高分子で扱いにくく、それほど有用な活性を示すものではないと考えられてきた。いまから20年ほどまえ、生化学工業が、ニワトリの鶏冠から純粋なヒアルロン酸を抽出し、SPHとして製品化することに成功したが、その応用も、潤滑作用を想定した、変形性関節症の関節内投与にとどまっていた<sup>2)</sup>。それも、臨床的に使用されるようになったのはごく最近のことである。

近年の医学生物学の進展の波が、ようやく遅れてヒアルロン酸の分野にまで到達し、改めてこの不活性と考えられていた高分子が、意外にも多くの活性を示すことが明らかにされ、また、さまざまな疾患の病態のメルクマールとなりうること、あるいは、ヒアルロン酸のレセプターが多く細胞表面に存在し、そのレセプターが癌の転移や、

\* Division of Rheumatic Diseases, Tokyo Metropolitan Otsuka Hospital 都立大塚病院リウマチ膠原病科  
Offprint requests to : Makoto Goto, Division of Rheumatic Diseases, Tokyo Metropolitan Otsuka Hospital, 2-8-1, Minamiohtsuka, Toshima-ku, Tokyo 170, Japan

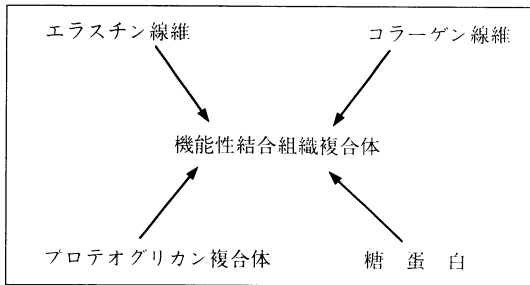


図1 細胞外マトリックスの形成

リンパ球のホーミングと関係することが報告されるようになり、多くの研究者や臨床家の興味を引くようになってきた。しかしながら、ヒアルロン酸の研究者は世界的にも限られ、研究も不十分で、一般的にはヒアルロン酸につき正確な知識は乏しいのが現状であり、これまでの筆者らのヒアルロン酸についての知見には、想像の域を出ないものもある。

本稿では、特に、ヒトにおけるヒアルロン酸の役割を中心に概説していくこととするが、以上のように、今後訂正する必要のある部分が多いことのあることを念頭においてお読みいただければ幸いである。

### ヒアルロン酸とその周辺領域

筆者らの生体の結合組織(細胞外マトリックス)は、由来の異なる複数の蛋白の複合体から形成され、全体として、有機的な協同作業のうえに成立している。図1に示されるように、エラスチン繊維、コラーゲン繊維、糖蛋白、そして、プロテオグリカン(ムコ多糖)である。ヒアルロン酸は、プロテオグリカンの中核をなす物質である。プロテオグリカンは、蛋白に最低1本(普通、数本~数百本)のグリコサミノグリカン鎖をもつものと、Hascallらにより定義されている。

### ヒアルロン酸の構造

ヒアルロン酸は、大きくはグリコサミノグリカン(古くはムコ多糖とも呼ぶ:グルコサミンかガラクトサミンとグルクロン酸の2糖単位の繰り返しでできた長い鎖状構造の多糖類)として七つに分類される、多糖類の一つである。ヒアルロン酸

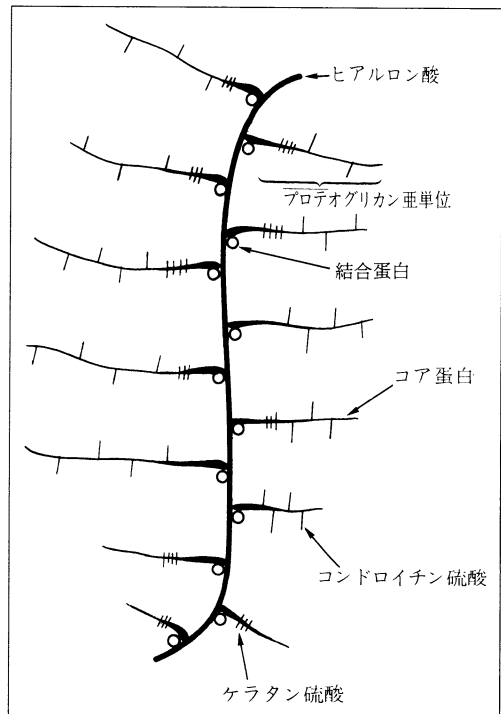


図2 プロテオグリカン複合体の構造

は他のグリコサミノグリカンと異なり、硫酸基をもたず、自らがバックボーンとなって、その側鎖に他のグリコサミノグリカンを結合させ、巨大なプロテオグリカン複合体を形成していることが、特に組織中では多い。

プロテオグリカン複合体の構造は、図2に示されるように、全体としては、非対照的に脚がはえているムカデのようである<sup>3)</sup>。躯幹の部分をヒアルロン酸が占め、硬めの螺旋状の立体構造をとり、脚の部分がコア蛋白で、脚にはえた脛毛の部分が(コア蛋白と共有結合をしている)、硫酸基をもったコンドロイチン硫酸やケラタン硫酸(ケラタン硫酸は、コンドロイチン硫酸と比較するとヒアルロン酸に近い部分に結合するものが多い)、あるいは、O-およびN-結合オリゴ糖である。コア蛋白と硫酸基グルコサミノグリカンの部分をプロテオグリカンサブユニットと呼ぶ。

この領域は、結合(リンク)蛋白と呼ばれる部分で補強され、ヒアルロン酸と特異的(非共有結合的)に結合している。興味深いことには、このリンク蛋白とプロテオグリカンとヒアルロン酸の結合

表 1 グリコサミノグリカンの構造と特徴

グリコサミノグリカン	二糖繰り返し単位		硫酸基	蛋白との結合部位	分子量 ( $\times 10^{-4}$ )
	アミノ酸	ウロン酸			
ヒアルロン酸	D-グルクロン酸	D-グルコサミン	—	?	5~400
コンドロイチン 4 硫酸	D-グルクロン酸	D-ガラクトサミン	O-SO <sub>4</sub>	Gal-Gal-Xyl-Ser<	0.5~5
コンドロイチン 6 硫酸	D-グルクロン酸	D-ガラクトサミン	O-SO <sub>4</sub>	Gal-Gal-Xyl-Ser<	0.5~5
デルマトン硫酸	L-イズロン酸	D-ガラクトサミン	O-SO <sub>4</sub>	Gal-Gal-Xyl-Ser<	1.5~5
ヘパラン硫酸	D-グルクロン酸 L-イズロン酸	D-グルコサミン	N-SO <sub>4</sub> O-SO <sub>4</sub>	Gal-Gal-Xyl-Ser<	1.5~7
ヘパリン	L-イズロン酸 D-グルクロン酸	D-グルコサミン	N-SO <sub>4</sub> O-SO <sub>4</sub>	Gal-Gal-Xyl-Ser<	0.5~2
ケラタン硫酸	D-ガラクトース	D-グルコサミン	O-SO <sub>4</sub>	GlcNAc AspNH <sub>2</sub> <	5~10

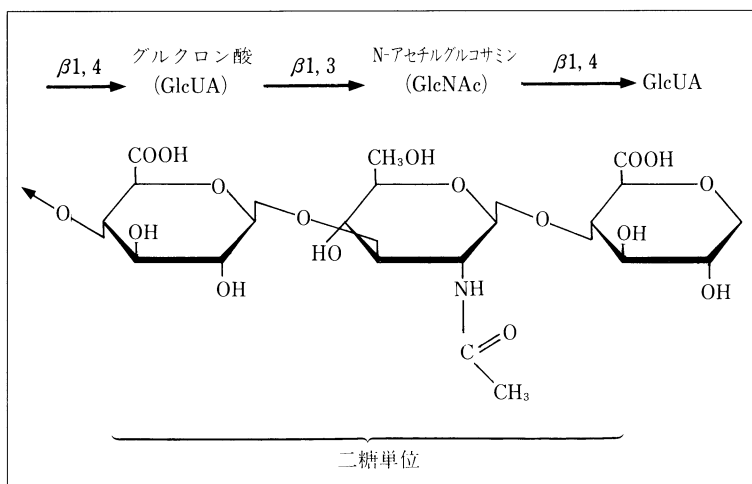


図 3 ヒアルロン酸の化学構造

部分(ヒアルロン酸結合部位, HABP)には、両者ともに、イムノグロブリンの折りたたみ構造部分と homology の高い構造がある。

ヒアルロン酸の化学構造は、図3のように、グルクロン酸とN-アセチルグルコサミンの二糖単位の繰り返しである。液相では、ヒアルロン酸は全体として伸びたコイル状構造をとる。このコイル状構造のなかに、非化学結合的に(たんに機械的に)約1,000倍の容量の水を包含し、高度に水和された球体とみなされる。溶液中では、ヒアルロン酸分子は相互にクラスターを形成し、全体として網状構造をとる<sup>4)</sup>。

ヒアルロン酸をはじめとするグリコサミノグリカンの構造と特徴を表1として示しておこう。い

ずれも、アミノ酸とウロン酸の二糖の繰り返し構造をもつ、比較的大きな分子である。特にヒアルロン酸は、知られているがぎりでは生体内では最大の分子であり、200万以上の分子サイズのものもある。二糖の繰り返し構造が最低10個あれば、ヒアルロン酸と呼べる性質をもつと考えられているが、詳しくは今後の研究を待つ必要がある。

### ヒアルロン酸の生合成

ヒアルロン酸の生体内での合成の研究は、Clariss と Fraser の滑膜細胞の培養からはじまる。彼らは滑膜細胞の培養中、細胞が、ヒアルロニダーゼ感受性のあるコート(ハローと呼ばれる細胞周辺の透明な領域)により囲まれていることを見出

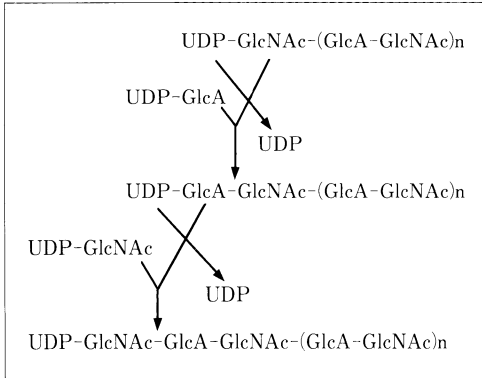


図4 ヒアルロン酸の生合成過程

ヒアルロン酸は細胞質膜で合成される。グルクロン酸(GlcA)とN-アセチルグルコサミン(GlcNAc)は、UDP-GlcAとUDP-GlcNAc、として、交互に変換され、ヒアルロン酸の還元端に付加される。同時に鎖に付着していたUDPの放出が起こる。

した<sup>5)</sup>。しかし、これまでのところ、ほとんどすべての細胞が培養中、ヒアルロン酸を合成することが確認されている。

ヒアルロン酸は、他のグルコサミノグリカンと異なり、硫酸基がないが、そのゆえか、他のグリコサミノグリカンがゴルジ装置で合成されるのに対して、ヒアルロン酸は細胞質膜内で合成される。そして、細胞周辺のスペースに非還元端を先頭にして、膜の内側にある還元端に糖を追加して鎖を伸ばしていく(図4)<sup>6)</sup>。

ヒアルロン酸合成酵素ならびに細胞質膜からの遊離機構についてはいまだ不明な点が多いが、ヒアルロン酸合成に影響を及ぼす因子などについては、表2のようにいくつも知られている<sup>7)</sup>。一般的にいえることは、細胞のアデニルサイクラーゼを活性化する物質は、ヒアルロン酸の合成を促進する。さらに、細胞分裂、増殖とヒアルロン酸合成は平行する。特に、炎症との関係からいえば、ほとんどの炎症性サイトカインは、繊維芽細胞、滑膜細胞、軟骨細胞を刺激して、ヒアルロン酸の合成を促進する(おそらく、細胞増殖とも関係すると思われる)。また、抗炎症剤の多くは、ヒアルロン酸の合成を抑制する作用がある。

ヒアルロン酸の代謝ならびに分解

組織で産生されたヒアルロン酸が、リンパを介

表2 ヒアルロン酸合成に影響を及ぼす物質

物質	細胞組織	影響
カルシトニン, パラサイロイドホルモン	骨	促進
エストロゲン	軟骨	抑制
グルココルチコイド, アデノシン	繊維芽細胞	抑制
プロスタグランジン合成阻害剤	滑膜細胞	
IL-1, IL-6, IFN, TNF, PDGF	繊維芽細胞	促進
TGFβ, EGF, 血清蛋白	滑膜細胞	
サイクリック AMP	軟骨細胞	
レチノイド	上皮	促進

して一部が血液中に輸送されることは、Laurentらにより明らかにされた<sup>8)</sup>。しかし、大部分のヒアルロン酸は、リンパ節において急速に異化される。ヒアルロン酸の代謝回転(半減期)は、組織により大きく異なるが、眼の前房では1~1.5時間、関節液では12時間、しかし、眼の硝子体では70日である。

血中のヒアルロン酸は、大部分が肝臓に摂取され、速やかに分解される。特に、肝臓の内皮細胞は、ヒアルロン酸の細胞内摂取のための特異的レセプターをもち、ヒアルロン酸を摂取し、ライソゾームに運搬して、ライソゾーム酵素であるヒアルロニターゼ、ベータグルクロニダーゼ、ベーターN-アセチルグルコサミニダーゼにより分解することがわかっている<sup>9)</sup>。

肝臓の内皮細胞では図5のように、グルクロン酸(GlcUA)とN-アセチルグルコサミン(GlcNAc)に分解される。これらの単糖は細胞質に移送され、グルクロン酸は、正規の解糖系を介して分解を受ける。グルコサミンは磷酸化され、N-アセチルグルコサミン6-磷酸となり、ついで特異的に脱アミノ化され、フルクトース-6-磷酸となり、解糖系に入っていく。つまり、ヒアルロン酸のアセチル基は酢酸として再生される。ヒアルロン酸はマスト細胞の顆粒に貯蔵されていることも示され、創傷治癒におけるヒアルロン酸の供給源の一つとも考えられている。

ヒアルロン酸のヒトでの分布

ヒアルロン酸の測定は、現在ではHABPを用いたサンドイッチ結合蛋白法やヒアルロニダーゼ

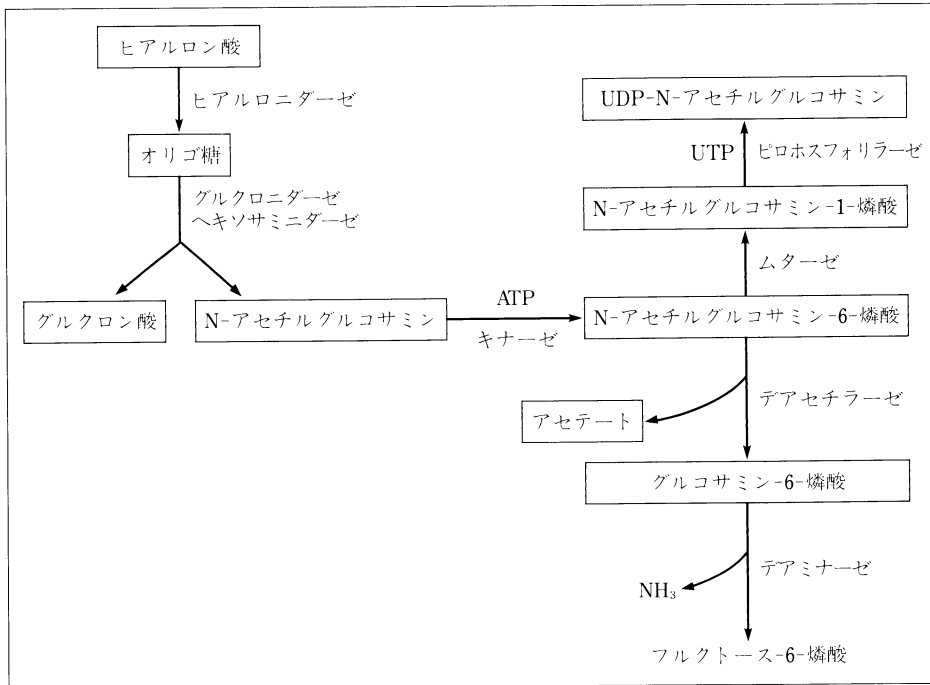


図 5 ヒアルロン酸の分解、代謝過程

を用いた HPLC 法があり、比較的容易となったが、つい最近までは、ロスの多い、膨大な努力の要する分野であった。そのため、過去のデータをそのまま採用するのは、ためられる部分もあるが、傾向としては、信頼できると思われる。しかし、現在の測定法にしてもまだスタンダードと呼べるものはない。

ヒトの組織におけるヒアルロン酸の分布は、表 3 のようである。柔組織がもっとも濃度が高く、血清がもっとも低い。知られている生物のうちでは、ニワトリの鶏冠がもっとも濃度が高い(そのため、医薬品としての生化学工業のアルツは鶏冠から精製されている)。その濃度は、ヒトの臍帯の倍である。ラットでは、体全体のヒアルロン酸の半分が皮膚に存在する。

**ヒアルロン酸の生理的、病的变化**

ヒアルロン酸の血清中、尿中での変化が昔から検討されているが、最近の筆者らの HABP を用いた結合蛋白法による健常人における生理的变化は、図 6、7 のように、生後 1 年以内と 70 歳以降に増加する傾向があり、古典的な生化学的手法で

表 3 正常ヒト組織におけるヒアルロン酸の分布

組織	濃度(mg/l)
臍帯	4,100
関節液	2,500
鼻軟骨	1,200
腎臓	250
硝子体	240
上皮	200
脳	65
筋肉	27
胸管リンパ液	15
尿	0.1
血清	0.01

測定した不十分な結果を追試確認するデータである。

血清ヒアルロン酸値と尿中ヒアルロン酸値は、必ずしも相関していない。幼児におけるヒアルロン酸の高値は、ヒアルロン酸のカタボリズムをつかさどるリンパ系や、肝臓のジヌソイドの内皮細胞の未成熟による破壊の低下と、各組織のいちじるしい成長によるヒアルロン酸の産生亢進の両方

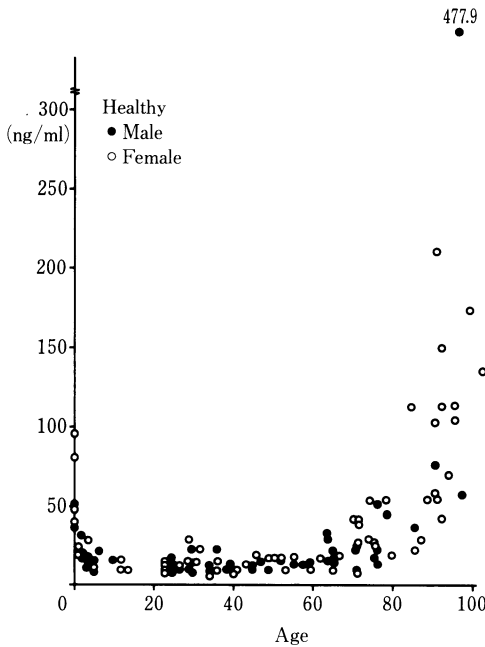


図 6 正常人の血中ヒアルロン酸の加齢変化

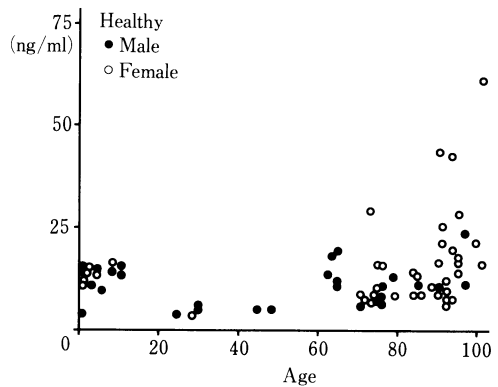


図 7 正常人の尿中ヒアルロン酸の加齢変化

表 4 ヒアルロン酸高値を示す疾患

疾患	尿中	血清中
慢性関節リウマチ	↑	↑
若年性関節リウマチ		↑
全身性強皮症		↑
胆汁性肝硬変		↑
肝硬変		↑
乾癬		↑
マストサイトーシス		↑
ウィルムス腫瘍	↑	↑
メソテリオーマ		↑
モルキオーウルリッヒ病	↑	↑
ウェルナー症候群	↑	↑
プロゲリア	↑	

が関与していると推定されているが、不明な点が多い。

加齢に伴うヒアルロン酸の増加は、古くから加齢のよいマーカーとして知られており、このデータからも確認されたが、その理由はまったく不明である。

表 4 に掲げるように、多くの疾患で、血清中、尿中のヒアルロン酸の増加が報告されている。大きく分類すると、自己免疫疾患、悪性腫瘍、加齢

促進症候群<sup>10)</sup>、肝疾患である。特に臨床的には、肝の繊維化のよいマーカーとして血清中のヒアルロン酸が測定されている。また、肝移植のとき、血清ヒアルロン酸の上昇は、移植拒絶の初期の徴候として知られている。

慢性関節リウマチでは、血清中のヒアルロン酸のいちじるしい日内変動が存在し、朝、起床1時間後に最高値となる。これは、夜間に組織に蓄積されたヒアルロン酸が、肉体活動の開始により、リンパ液を介して血中に流入するためであるとされている。さらに、組織からのヒアルロン酸の消失は、慢性関節リウマチに特有な朝のこわばりの消失と相関することも知られている<sup>11)</sup>。

#### ヒアルロン酸の生理的役割と細胞生物学的機能

ヒアルロン酸の主要な生物学的機能はいまだ不明である。しかし、程度の差こそあれ、ほとんどすべての細胞がヒアルロン酸の合成が可能であり、ヒアルロン酸の欠如した遺伝性疾患は知られていないため、ヒアルロン酸は、生物の生存にきわめて重要な物質であると考えられる。

##### (1) 高分子としての役割

はじめに述べたように、ヒアルロン酸は、骨や他の結合組織などのマトリックス構造の主要な構成成分としての役割をもつ。このマトリックス構造中での役割の一つとして、大量の水分の保持による細胞間、ならびに細胞中のスペースのホメオスタシスに関与している。また、上記の保水性と関連するが、ヒアルロン酸は相互にもつれあい、

糖鎖のランダムなネットワークを形成している。このネットワークは、他の高分子の侵入や拡散を防ぎ、組織の蛋白質の分布や移動を調節している。

また、ヒアルロン酸といえば、まずイメージされるのが潤滑作用であるが、この過大に評価されている潤滑作用は、現在では疑問視されている。ヒアルロン酸にみられる粘弾性は、理想的な潤滑剤ではあるが、関節でみられるような潤滑作用は、軟部組織の潤滑と軟骨表面の両者の統合とみなされている。

ヒアルロン酸は、軟部組織が相互にスライドする際の、摩擦抵抗を減弱するのにも役に立っていると考えられている。しかし、ヒアルロニダーゼ処理軟骨の摩擦には影響を与えず、軟骨同士がスライドする際のヒアルロン酸の役割は、それほどないと考えられている。

## (2) 細胞生物学的相互作用：特に抗炎症作用

ヒアルロン酸の生合成の項で述べたように、ヒアルロン酸の生産は、細胞増殖を介して亢進する。そして、ヒアルロン酸は細胞分裂期に最高に生産される<sup>12)</sup>。分裂期にヒアルロン酸の生産が最高に達する理由としては、細胞がマトリックスからはがれやすくなり、細胞分裂が容易となるように手助けをするのでと考えられている。

ヒアルロン酸自身が、細胞分裂を亢進させるか抑制させるかは、これまでの研究からいえることは、一般的には、細胞の種類にかかわらず、高濃度、高分子のヒアルロン酸ほど、細胞分裂、増殖を抑制し、低分子、低濃度のヒアルロン酸ほど、分裂増殖を亢進するようである。しかし、パイロジェン-フリーの純粋なヒアルロン酸での精確な研究が乏しく、今後の課題であろう。

細胞の認識という点で、最近の話題は、リンパ球のホーミングレセプター(CD44)が、ヒアルロン酸レセプターであることが証明されたことであろう<sup>13)</sup>。CD44については多くの review があるので参照したいが、CD44のない細胞はほとんどないほど、分布は広範囲であり、ヒアルロン酸の普遍的な重要性を考えさせる<sup>14)</sup>。しかし、CD44に複数の型があり、必ずしもそのリガンドはヒアルロン酸ばかりではなく、フィブロネクチン、コラーゲン、コンドロイチン硫酸とも反応することが明らかになってきている。また、慢性関節リウマチ

の滑膜細胞など炎症部位の活性化された細胞表面では、CD44の発現が亢進しているようである。

ヒアルロン酸は、形態形成や分化のさまざまな過程と関連している。ヒアルロン酸の濃度は、細胞の移動している方向に向かって増加している。神経突起の伸びていく方向に向かって、ちょうど露払いのようにヒアルロン酸が、厚い絨織をひいてくれるのである。そして、このヒアルロン酸が細胞のロコモーションやケモタキシスを促進する(特に、低分子のヒアルロン酸)ことも判明している。この作用は、炎症による組織破壊の修復のための繊維化に有用であろう。

細胞の移動におけるヒアルロン酸の重要な役割の一つは、癌の転移と癌の浸潤である。多くの癌細胞は、ヒアルロン酸を大量に生産し、また、周辺の細胞を刺激してヒアルロン酸の生産を促進する(おそらく自身の細胞浸潤を容易にするのであろう)。癌の転移には、ヒアルロン酸レセプターであるCD44が活躍する。ヒアルロン酸に、PGE<sub>2</sub>産生抑制や関節の疼痛抑制効果を含めて抗炎症効果のありそうなことは、矛盾するデータもあるが、多くの研究の結果が示している。

一般的に、高分子、高濃度のヒアルロン酸が細胞のロコモーションを抑え、低分子、低濃度のヒアルロン酸は逆に作用するため、関節炎でヒアルロン酸の濃度と分子サイズが低下する現象は、関節中での細胞密度が増加することと対応している。総体的にみて、ヒアルロン酸の炎症時の関節内での役割は、抗炎症効果と同時に好炎症効果をも果たしていると考えられる。

## ヒアルロン酸の臨床応用の例

ヒアルロン酸を臨床的に使用しようという試みは、20年以上まえからなされている。その第一は関節炎で、他は眼科手術時である。

### (1) 関節炎への応用

そもそも、Balazsらの競馬用の馬の脚の関節にヒアルロン酸を注入することにより、驚異的な成績を収めたことから注目された<sup>15)</sup>。その後、ヒトの変形性関節炎に応用されたが、その効果の判定が、プラセボと比較してうまくいかないことが多く、必ずしも万人に受け入れられたとはいいがたかったが、ヒアルロン酸の投与を受けた変形性関節炎

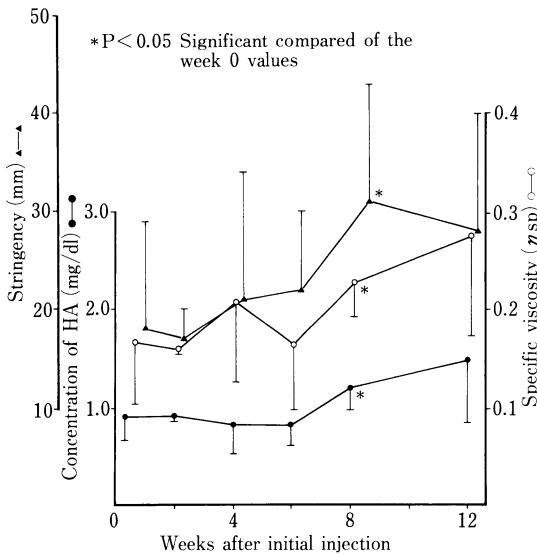


図8 慢性関節リウマチの膝関節にヒアルロン酸注入後の関節液の変化

の患者の多くで、疼痛の消失を認めている<sup>16)</sup>。

最近、筆者らは、ヒアルロン酸の抗炎症効果に注目し、慢性関節リウマチの膝関節にヒアルロン酸の投与を行い、臨床的にも生化学的にも、関節液の改善ならびに炎症性マーカーの改善を観察し、高分子ヒアルロン酸が関節炎の治療に有用であることを報告した<sup>17,18)</sup>。その結果の一部は図8に示すように、9関節にヒアルロン酸を毎2週に1回、12週にわたって連続的に注入し、関節液のヒアルロン酸の変化を観察した。臨床的に、大部分の注入を受けた関節の痛みや運動性が改善し、ヒアルロン酸の分子サイズは有意な変化を認めなかったが、ヒアルロン酸の濃度は増加し、粘稠度と曳索性が改善した。異なるヒアルロン酸を用いた他施設での成績でも同様な結果を得ており、今後、この分野での応用は拡大するものと想定される。

## (2) 眼科領域での応用

Millerらは、白内障手術に人工眼内レンズが試みられるようになったとき、レンズを着装するデリケートな角膜内皮の保護として、ヒアルロン酸のような粘稠な物質が有用であることを発見した<sup>19)</sup>。現在では、ヒアルロン酸は、眼内レンズ移植手術時の必需品となっている。また、最近では、参天製薬からシェーグレン症候群のdry eyeに用

いられる点眼薬も開発されている。

この分野での成功が引き金となり、現在多くの興味深い応用が試みられている。たとえば、創傷治癒の促進効果を利用しようというもので、耳鼻科的に、中耳炎の鼓膜穿孔に利用すると、速やかに治癒することが観察されている。その他として、手術後の癒着防止にも有効ではないかと考えられている。

## おわりに

ヒアルロン酸の性質が徐々に明らかとなり、その臨床的優用性も認識されはじめてきたが、本格的なヒアルロン酸の利用は、今後の研究の進展に負うところが大きいと思われる。このreviewが、多くの研究者、臨床家の参考になれば幸いである。

この研究の一部は、厚生省リウマチ調査研究事業、慢性関節リウマチの病態研究の研究費、ならびに財団法人交通-予防医学研究財団の研究費を用いて遂行されました。また、生化学工業の宮崎匡輔博士、中外製薬の奥山隆博士のご助言にお礼申し上げます。

## 文献

- Meyer, K., Palmer, J. W. : J. Biol. Chem. 107 : 629-634, 1934.
- 七川敏二 : リウマチ 23 : 280-290, 1983.
- Laurent, T. C. : Chemistry and Molecular Biology of the Intercellular Matrix. Academic Press, 1970, p 703-732.
- Fessler, J. H., Fessler, L. I. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 56 : 141-147, 1966.
- Clarris, B. J., Fraser, J. R. E. : Exp. Cell Res. 49 : 181-193, 1968.
- Prehm, P. : The Biology of Hyaluronan. Wiley, 1989, p 21-40.
- Laurent, T. C., Fraser, J. R. E. : Functions of Proteoglycans. Wiley, 1986. p9-29.
- Laurent, U. B. G., Laurent, T. C. : Biochem. Int. 2 : 195-199, 1981.
- Roden, L., Campbell, P., Fraser, J. R. E., et al. : The Biology of Hyaluronan. Wiley, 1989, p60-86.
- Goto, M., Murata, K. : Clin. Chem. Acta 85 : 101-106, 1978.
- Engstrom-Laurent, A., Laurent, T. C. : Clinical Impact of Bone and Connective Tissue Matrix. Academic Press, 1989, p235-252.
- Brecht, M., Mayer, U., Schlosser, E, et al. : Biochem. J. 239 : 445-450, 1986.
- Miyake, K., Underhill, C. B., Kinkade, P. W. et al. :



- J. Exp. Med. 172 : 69-75, 1990.
- 14) Lesley, J., Hyman, R., Kinkade, P. : Adv. Immunol. 54 : 271-335, 1993.
- 15) Rydell, N. W., Butler, J., Balazs, E. A. : Acta Vet. Scand. 11 : 139-155, 1970.
- 16) Strachan, R. K., Smith, P., Gardner, D.L. : Ann. Rheum. Dis. 49 : 949-952, 1990.
- 17) Goto, M., Hosako, Y., Katayama, M. et al. : Int. J. Clin. Phrm. Res. 13 : 161-166, 1993.
- 18) 後藤 真 : 臨床リウマチ 6 : 33-49, 1994.
- 19) Miller, D., Stegmann, R. : Healon. A Guide to its Use in Ophthalmic Surgery. Wiley, 1983.