

## カロリー制限による実験的自己免疫性ぶどう膜炎の抑制

中島 亜子<sup>1)</sup>, 阿部 徹<sup>1)</sup>, 高木 武司<sup>1)</sup>, 佐藤 直樹<sup>1)</sup>, 櫻木 章三<sup>1)</sup>, 小泉 昭夫<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>秋田大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>秋田大学医学部衛生学教室

### 要 約

カロリー制限が実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (EAU) に及ぼす影響について検討した。7週齢の雄のルイスラットを用い、〈実験 A〉：対照群、免疫日から50%カロリー制限した群、50% 2週間カロリー制限後に免疫した群の3群に分けた。〈実験 B〉：対照群、25% 4週間カロリー制限後免疫群、50% 4週間カロリー制限後免疫群の3群に分けた。すべてのラットを光受容体間レチノイド結合蛋白 (IRBP) で免疫した。〈実験 A〉において50% 2週間カロリー制限後に免疫した群、および〈実験 B〉において50% 4週間カロリー制限後免疫群は有意差をもつ

て、対照群よりも EAU の発症日が遅延し、有病期間も短く、IRBP による遅延型皮内反応も減弱していた。臨床的ならびに組織学的重症度も低かった。50% 4週間カロリー制限後免疫群では血清抗 IRBP 抗体価も有意に低力価であった (日眼会誌 100 : 698-704, 1996)

キーワード：カロリー制限, 実験的自己免疫性ぶどう膜炎の抑制, 光受容体間レチノイド結合蛋白, ラット

## Suppression of Experimental Autoimmune Uveitis by Energy Restriction

Ako Nakajima<sup>1)</sup>, Tohru Abe<sup>1)</sup>, Takeshi Takagi<sup>1)</sup>,  
Naoki Satoh<sup>1)</sup>, Shozo Sakuragi<sup>1)</sup> and Akio Koizumi<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Akita University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Hygiene, Akita University School of Medicine

### Abstract

The effects of energy restriction on experimental autoimmune uveitis (EAU) were investigated. Seven-week-old, male Lewis rats were divided into three groups. Experiment A) A control group was fed ad libitum, a second group was given 50% calorie restricted food from the day of immunization, and a third group was given 50% calorie restricted food from 2 weeks before immunization. Experiment B) A control group was fed ad libitum, a second group was given 25% calorie restricted food from 4 weeks before immunization, and a third group was given 50% calorie restricted food 4 weeks before immunization. All rats were immunized with interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP). In experiment A), in the group given 50% calorie restricted food from 2 weeks before immunization, and in

experiment B), in the group given 50% calorie restricted food from 4 weeks before immunization, the onset of EAU was significantly delayed, the clinical symptoms were lessened, and delayed hypersensitivity against IRBP was suppressed. Clinically and histologically, the severity was also low. In the group given 50% calorie restricted food from 4 weeks before immunization, the titer of anti-IRBP antibody was also significantly lower than in the control group. (J Jpn Ophthalmol Soc 100 : 698-704, 1996)

Key words: Energy restriction, Suppression of experimental autoimmune uveitis, Interphotoreceptor retinoid-binding protein, Rat

### I 緒 言

カロリー制限による老化遅延や悪性腫瘍増殖抑制など

の効果が知られている<sup>1)~5)</sup>。カロリー制限による自己免疫疾患の抑制については、寿命の延長はもとより、主として動物の自己免疫疾患自然発症系モデルにおいて、免疫

別刷請求先：010 秋田県秋田市本道1-1-1 秋田大学医学部眼科学教室 中島 亜子

(平成7年8月25日受付, 平成8年5月9日改訂受理)

Reprint requests to: Ako Nakajima, M.D. Department of Ophthalmology, Akita University School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita-shi Akita-ken 010, Japan

(Received August 25, 1995 and accepted in revised form May 9, 1996)

学的にも、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus, SLE)自然発症モデルマウスにおいて抗 DNA 抗体産生の抑制、免疫複合体増加の抑制<sup>6)</sup>などの他、種々の報告<sup>6)~15)</sup>がなされている。最近ヒトにおいて、自己免疫疾患である慢性関節リウマチの、カロリー制限による治療的効果も報告<sup>16)</sup>された。我々は、同様に自己免疫疾患である実験的自己免疫性ぶどう膜炎(experimental autoimmune uveitis, EAU)の治療効果も期待できるのではないかと推測した。今回、我々は予備実験で 50% のカロリー制限を 4 週間施行後に免疫すると、光受容体間レチノイド結合蛋白(interphotoreceptor retinoid-binding protein, IRBP)による EAU が抑制されることがわかったため、EAU 抑制に必要なカロリー制限の期間およびカロリー制限量を検討するため、以下に述べる 2 つの実験を施行した。

## II 実験方法

### 1. IRBP の精製

藤野ら<sup>17)</sup>の方法に準じて行った。ウシ網膜抽出液をセファクリル S-300(ファルマシア社)でゲル濾過し、enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)法で抗 IRBP モノクローナル抗体と反応する分画を集め、ConA セファロースカラム(ファルマシア社)に吸着させた後、0.2 M methyl- $\alpha$ -D-mannopyranoside で溶出し、精製した。

### 2. 免疫条件およびカロリー制限施行法

1) <実験 A: EAU 抑制に必要なカロリー制限の期間を検討する実験> 7 週齢の雄のルイスラットを 3 群 7 匹ずつに分けた。1 群を対照群とし、他の 1 群には免疫日から 50% カロリー制限を施行し、残りの 1 群には 50% 2 週間のカロリー制限後に免疫した。

2) <実験 B: EAU 抑制に必要なカロリー制限量を検討する実験> 7 週齢の雄のルイスラットを、対照群、25% 4 週間カロリー制限後に免疫した群、50% 4 週間カロリー制限後に免疫した群の 3 群 8 匹ずつに分けた。

同週齢ラットの飼料の自由摂取量が 12 g/日/匹なので、両実験とも 1 ケージに 1 匹ずつ飼育し、25% カロリー制限群は 9 g/日/匹、50% カロリー制限群は 6 g/日/匹で、2 日に 1 回飼料を投与した。両実験ともカロリー制限は、ラットを屠殺する実験終了日まで施行した。

免疫は、すべてのラットに 200  $\mu$ g/匹の IRBP をフロ

イント完全アジュバント(ヤトロン社)に乳化混和して、片側後足蹠に免疫し、尾静脈から  $1 \times 10^{10}$ 個/匹の百日咳死菌(和光純薬)を静注した。

### 3. 臨床経過の観察

免疫後 6 日から毎日、細隙灯顕微鏡で前眼部を観察した。後房蓄膿を認めたラットをスコア 2 点とし、それより炎症の軽度なものは 1 点とし、各群の平均点を出した。少なくとも片眼の前房中に滲出物の出現した日を発症日とし、発症日から両眼の前房中の滲出物の消失した日までを臨床的に有病期間とした。

### 4. 採血と抗体価の測定

免疫後 17 日に頸静脈から採血し、血清分離し、抗 IRBP 抗体価を ELISA 法で測定した。

抗 IRBP 抗体価の測定: ELISA 用 96 ウェルプレート(Costar 社)に IRBP を 10  $\mu$ g ずつコーティングし、スキムミルクでブロッキングした。血清を 2,000 倍希釈から始め、3 倍ずつ希釈して反応させ、二次抗体として 2,000 倍希釈ビオチン化抗ラット IgG(Zymed 社)を反応させた。2.5  $\mu$ g/ml のワサビペルオキシダーゼアビジン D(Vector 社)、0.003% 過酸化水素を含む 1 mg/ml の 2,2'-Azino-bis(3-ethyl-benzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS) (和光純薬)で発色させ、ELISA reader (Model 2550, BioRad 社)で 414 nm の検出光で吸光度を測定した。吸光度が平坦化した血希釈倍率を抗 IRBP 抗体価とした。

### 5. 皮内反応

免疫後 19 日に剃毛した腹部皮下に IRBP 溶液 100  $\mu$ g/0.1 ml/匹を注射し、48 時間後に硬結の面積(長径  $\times$  短径)を測定し、遅延型過敏症を検討した。

### 6. 病理組織学的検索

免疫後 27 日に眼球摘出して半割し、10% ホルムアルデヒドで固定した後、パラフィン包埋、切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色して光学顕微鏡で観察した。内顆粒層への炎症の波及の程度により病理組織学的重症度をスコア化した。内顆粒層の脱落の軽度なものを 1 点、中程度の脱落を認めるものを 2 点、内顆粒層がほぼ脱落してしまったものを 3 点とし、各群の平均点を出した。

### 7. 検 定

t 検定、 $p < 0.05$  を有意とした。

表 1 臨床経過<実験 A>

	発症日 (日)	有病期間 (日間)	重症度 (点)
対照群(n=7)	8.9 $\pm$ 0.4	7.1 $\pm$ 0.4	2.0 $\pm$ 0
免疫日から 50%カロリー制限群(n=7)	9.7 $\pm$ 1.0	6.3 $\pm$ 0.5	2.0 $\pm$ 0
50% 2 週間カロリー制限後免疫群(n=7)	10.6 $\pm$ 0.5	6.1 $\pm$ 0.4	1.4 $\pm$ 0.5

\* $p < 0.005$  \*\* $p < 0.05$

表2 臨床経過<実験B>

	発症日 (日)	有病期間 (日間)	重症度 (点)
対照群 (n=8)	7.9±0.4	7.1±0.4	2.0±0
25% 4週間カロリー制限後免疫群 (n=8)	9.3±0.5	6.4±0.9	1.8±0.5
50% 4週間カロリー制限後免疫群 (n=8)	11.4±0.5	4.3±0.5	1.3±0.5

\*p<0.005 \*\*p<0.01

III 結果

1. 臨床経過(表1, 2)

全実験期間を通じて、各ケージでの飼料の食べ残しはなく、飼料の投与量は正確と考えられた。また、皮膚の状態、行動などに異常はみられず、明らかな栄養不良はないと思われた。

1) 体重

<実験A> 実験開始日は全グループとも175±3g、終了日(抗原免疫後27日)は対照群は274±3g、免疫日から50%カロリー制限をした群は225±4g、50%2週間のカロリー制限後に免疫した群は210±5gであった。

<実験B> 実験開始日は全グループとも199±8g、終了日(抗原免疫後27日)は対照群は306±5g、25%4週間のカロリー制限後に免疫した群は184±3g、50%4週間のカロリー制限後に免疫した群は136±6gであった。

2) 発症日

すべてのラットにEAUの発症を認めた。発症日は、

<実験A> 対照群は8.9±0.4日、免疫日から50%カロリー制限をした群は9.7±1.0日、50%2週間カロリー制限後に免疫した群は10.6±0.5日であった。50%2週間カロリー制限後に免疫した群では、対照群より有意に遅延していた(p<0.005)。

<実験B> 25%4週間カロリー制限後に免疫した群は9.3±0.5日、50%4週間カロリー制限後に免疫した群は11.4±0.5日と、対照群の平均7.9±0.4日に比較して有意に遅延していた(50%4週間カロリー制限後に免疫した群—対照群間、25%4週間カロリー制限後に免疫した群—対照群間ともにp<0.005)。

3) 有病期間

<実験A> 対照群が7.1±0.4日、免疫日から50%カロリー制限をした群が6.3±0.5日、50%2週間カロリー制限後に免疫した群が6.1±0.4日で、各制限群とも対照群より有意に短縮していた(p<0.005)。

<実験B> 対照群が平均7.1±0.4日、25%4週間カロリー制限後に免疫した群は6.4±0.9日、50%4週間カロリー制限後に免疫した群は4.3±0.5日で、50%4週間カロリー制限後に免疫した群は、対照群に比較して有意に短縮していた(p<0.005)。

4) 重症度

<実験A> 対照群と免疫日から50%カロリー制限した群が2.0±0点、50%2週間カロリー制限後に免疫した群が1.4±0.5点で、50%2週間カロリー制限後に免疫した群では、対照群よりも有意に重症度が低かった(p<0.05)。

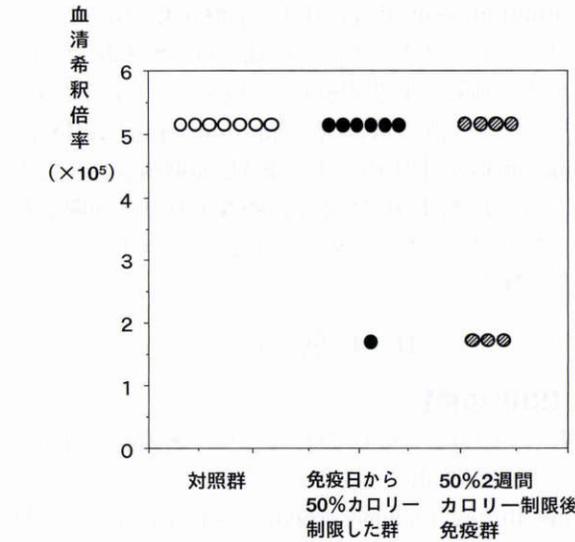


図1 <実験A>抗光受容体間レチノイド結合蛋白抗体価。

Enzyme linked immunosorbent assay 法で各群間に有意差はみられなかった。

た群が1.4±0.5点で、50%2週間カロリー制限後に免疫した群では、対照群よりも有意に重症度が低かった(p<0.05)。

<実験B> 対照群が2.0±0点、25%4週間カロリー制限後に免疫した群が1.8±0.5点、50%4週間カロリー制限後に免疫した群が1.3±0.5点で、50%4週間カロリー制限後に免疫した群は、対照群より有意に重症度が低かった(p<0.01)。

2. 液性免疫

抗IRBP抗体価は、

<実験A> 各群間で有意差はなかった(図1)。

<実験B> 25%4週間カロリー制限後に免疫した群—対照群間には有意差はなかったが、50%4週間カロリー制限後に免疫した群は、対照群に比較して有意に低値を示した(p<0.005)(図2)。

3. 遅延型過敏反応

硬結の面積は、

<実験A> 対照群が444±174mm<sup>2</sup>、免疫日から50%カロリー制限をした群が396±89mm<sup>2</sup>、50%2週間カロリー制限後に免疫した群では186±77mm<sup>2</sup>で、50%2週間カロリー制限後に免疫した群は、対照群より有意に低値であった(p<0.005)(図3)。

<実験B> 25%4週間カロリー制限後に免疫した群が

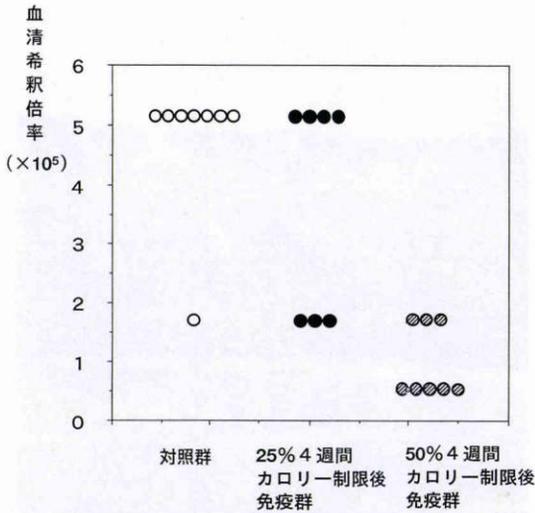


図 2 <実験 B>抗光受容体間レチノイド結合蛋白抗体価。Enzyme linked immunosorbent assay 法で 50% 4 週間カロリー制限後免疫群は対照群に比較し、有意に低値を示した ( $p < 0.005$ )。

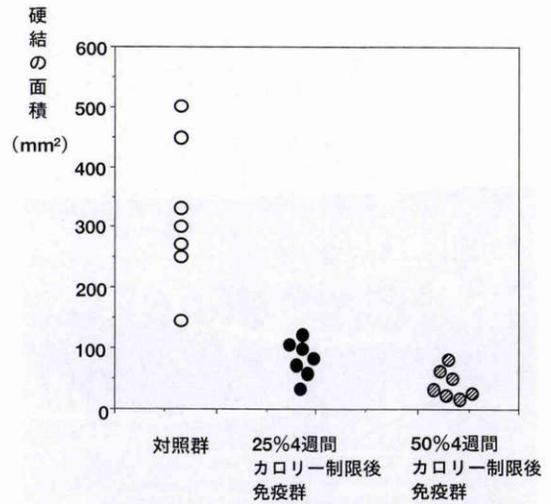


図 4 <実験 B>遅延型過敏反応(光受容体間レチノイド結合蛋白 100  $\mu\text{g}/0.1 \text{ ml}$  皮下注射 48 時間後)。硬結の面積は、25% 4 週間カロリー制限後免疫群、50% 4 週間カロリー制限後免疫群とも、対照群に比較して有意に低値であった(25% 4 週間カロリー制限後免疫群—対照群間, 50% 4 週間カロリー制限後免疫群—対照群間とも  $p < 0.005$ )。

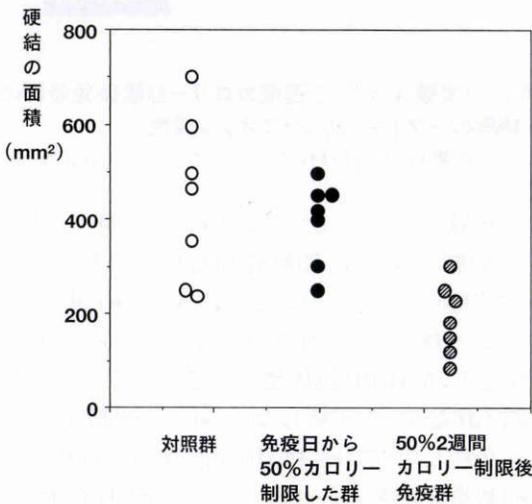


図 3 <実験 A>遅延型過敏反応(光受容体間レチノイド結合蛋白 100  $\mu\text{g}/0.1 \text{ ml}$  皮下注射 48 時間後)。硬結の面積は、50% 2 週間カロリー制限後免疫群は対照群に比較し、有意に低値であった ( $p < 0.01$ )。



図 5 <実験 A>対照群網膜のヘマトキシリン・エオジン染色。

視細胞層、外顆粒層および外網状層の脱落を認め、視細胞は完全に破壊され、消失している。内顆粒層も炎症が及び、その破壊が目立つ。バーは 5  $\mu\text{m}$

81  $\pm$  28  $\text{mm}^2$ , 50% 4 週間カロリー制限後に免疫した群が 40  $\pm$  24  $\text{mm}^2$  であり、対照群の 321  $\pm$  121  $\text{mm}^2$  に比較して有意に低値(25% 4 週間カロリー制限後に免疫した群—対照群間, 50% 4 週間カロリー制限後に免疫した群—対照群間とも  $p < 0.005$ )であった(図 4)。

4. 病理組織学的検討

<実験 A> 対照群が 2.9  $\pm$  0.4 点, 免疫日から 50% カロリー制限をした群が 2.4  $\pm$  0.5 点, 50% 2 週間カロリー制限後に免疫した群が 1.6  $\pm$  0.5 点で, 50% 2 週間カロリー制限後に免疫した群は, 対照群より有意に組織学的重症度が低かった ( $p < 0.005$ ) (図 5 ~ 7)。

<実験 B> 対照群が 3.0  $\pm$  0 点, 25% 4 週間カロリー制

限後に免疫した群が 2.1  $\pm$  0.8 点, 50% 4 週間カロリー制限後に免疫した群では 1.4  $\pm$  0.5 点で, 制限群が有意に組織学的重症度が低かった(対照群—25% 4 週間カロ

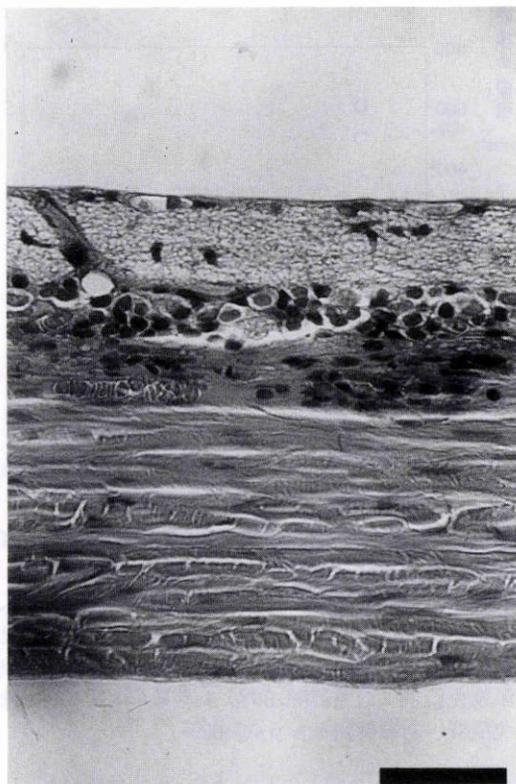


図6 <実験A>免疫日から50%カロリー制限した群の網膜のヘマトキシリン・エオジン染色。内顆粒層の破壊が目立つ。対照群との差は目立たない。バーは5 $\mu$ m

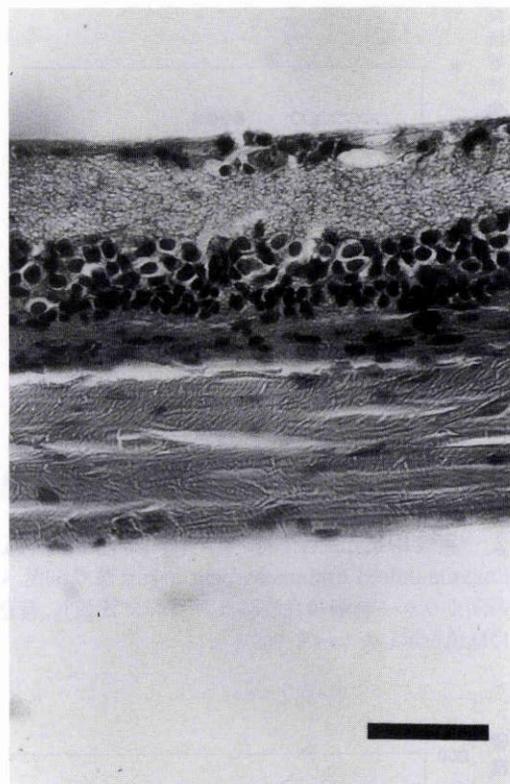


図7 <実験A>50% 2週間カロリー制限後免疫群の網膜のヘマトキシリン・エオジン染色。内顆粒層はほぼ保たれていた。バーは5 $\mu$ m

りー制限後に免疫した群間； $p < 0.05$ , 対照群—50% 4週間カロリー制限後に免疫した群間； $p < 0.005$  (図8~10)。

#### IV 考 按

カロリー制限の施行法には開始時期と施行期間の組み合わせにより次の4つ, すなわち, ① 離乳直後(3~4週齢)の早期に開始, 半年から1年以上の長期間施行, ② 成長後の後期に開始, 長期間施行, ③ 早期に開始, 3か月以内程度の短期間施行, ④ 後期に開始, 長期間施行, の実験報告<sup>6)~10)</sup>がある。ヒトへの応用を考えれば, ぶどう膜炎は生後間もない発症はほとんどないので, 後期に開始し, 短期間施行した方が実際的と考え, 今回我々は, 7週齢のラットに抗原免疫2ないし4週間前からカロリー制限を開始した。つまり, カロリー制限を後期に開始し, 短期間施行し, EAUへの影響を検討した。免疫日から50%カロリー制限した群, 25% 4週間カロリー制限後に免疫した群ではEAUの抑制効果は少なかった。2週間50%カロリー制限後に免疫した群では対照群と比較して, 発症日, 有病期間, 遅延型過敏反応は有意に抑制されており, 重症度および病理組織学的にも抑制されていたが, 有意な抗IRBP抗体価の低下は認めなかった。しかし, IRBPによるEAUの組織障害には抗IRBP抗体は必須ではない<sup>18)</sup>。また, 免疫抑制剤であるシクロスポリンは, S抗原

によるEAUラットにおいて, 通常の投与量では抗体価は全く抑制しないが, 細胞性免疫反応の抑制によりEAUを抑制する<sup>19)</sup>。このことと, EAUの病態が主としてTリンパ球を中心とする免疫反応による<sup>18)19)</sup>ことを考慮すると, 抗IRBP抗体価に有意差がなくとも, EAUが抑制されたことと矛盾しない。50% 4週間カロリー制限後に免疫した群では, 抗IRBP抗体価も含めて, 明らかな抑制効果が得られた。したがって, EAUの発症を抑制するには, より長期のより厳重なカロリー制限が必要であると考えられる。しかし, 過去の多くのカロリー制限の研究において, 制限量は40~50%程度であり<sup>11)~15)</sup>, 栄養不良による悪影響を避けるためには, 今回以上のカロリー制限は困難と思われる。したがって, 長期にカロリー制限を施行することが, 現実的には最も重要と考えられる。

我々の実験において, カロリー制限群では, IRBP抗体価および遅延型過敏反応が抑制されており, B細胞およびT細胞の両者を抑制することによって, EAUが抑制されたものと考えられる。カロリー制限の開始時期については, 早期に開始した場合でも, 長命マウスの中年期以後のような後期に開始した場合においても, ともに有益な効果があることが報告<sup>6)~9)</sup>されている。また, カロリー制限の施行期間は, 短期間でも長期間でも程度の差はあるものの, 有益な効果があることも報告<sup>10)</sup>されている。現在, 我々はカロリー制限を早期に開始し, 長期間ラットに

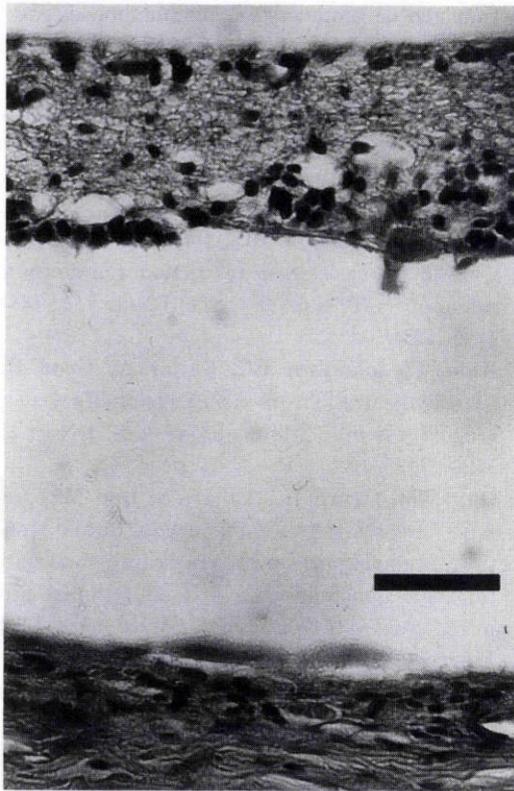


図8 〈実験B〉対照群の網膜のヘマトキシリン・エオジン染色。

視細胞層, 外顆粒層および外網状層の脱落を認め, 視細胞は完全に破壊され, 消失している。内顆粒層へも炎症が及び, その破壊が著しい。バーは5  $\mu$ m

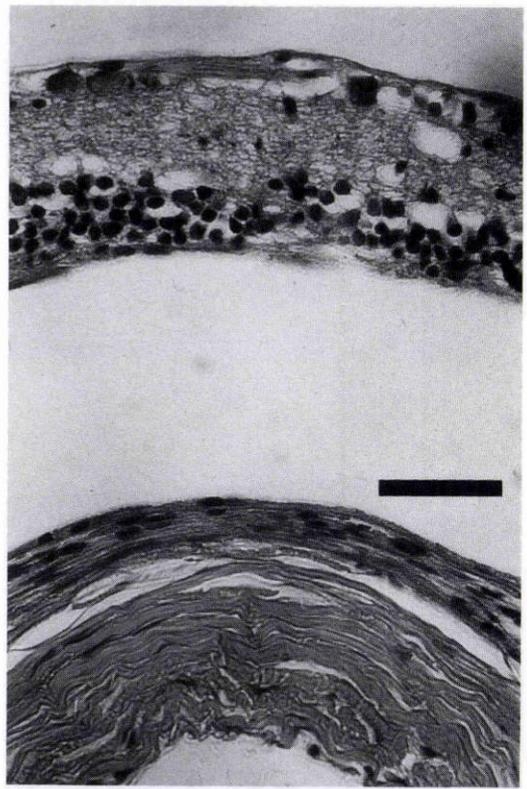


図9 〈実験B〉25% 4週間カロリー制限後免疫群の網膜のヘマトキシリン・エオジン染色。

内顆粒層の破壊は対照群に比較して軽度である。バーは5  $\mu$ m

施行した場合のEAUへの影響を検討中である。また, SLE自然発症系であるNZB×NZW(B/W)F<sub>1</sub>マウスにおいて, 同じ低カロリー食でもカロリー源が脂肪の場合よりも糖の場合の方がより延命効果が著しいとの報告<sup>9)</sup>や, B/WF<sub>1</sub>マウスにおいて, 低脂肪食はSLEの改善をもたらすのに対し, 高脂肪食はこれを増悪させたとの報告<sup>11)</sup>もあるが, 最も注目されているのはカロリー量である<sup>9)12)</sup>。よって, 今回はカロリー量についてのみ検討した。

動物実験において, カロリー制限が自己免疫疾患を抑制したという報告<sup>9)~15)</sup>は数多くある。EAUも自己免疫疾患であるので, 上記の報告と我々の結果は一致する。NZB×NZW(B/W)F<sub>1</sub>マウスにおいて, 通常食群では加齢に伴い増加するB細胞比率, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T細胞比率, 活性化CD4<sup>+</sup>T細胞率などがカロリー制限群で低下を示したという<sup>14)</sup>。B/WF<sub>1</sub>マウスにおけるB細胞の自己抗体産生はヘルパーT細胞の働きに依存している<sup>15)</sup>ので, カロリー制限による活性化CD4<sup>+</sup>T細胞の増殖の抑制がB細胞の自己抗体産生能の低下に影響している可能性を述べている<sup>14)</sup>。一方, 通常食群では低下するリポポリサッカライドやコンカナバリンAに対するB, T細胞の増殖反応は, カロリー制限群でむしろ増加していたという報告<sup>15)</sup>は, カロリー制限がリンパ系細胞のすべてを機能的に抑制するのではなく, 自己免疫疾患の発症に関

連したT, B細胞の異常な活性化のみを抑制する可能性を示唆している<sup>14)</sup>。なぜ, このように自己免疫疾患の治療予防上, 都合のよいことが起こるのかはまだ解明されていない。

これらの報告は, 我々の実験でカロリー制限群において細胞性免疫能を反映する遅延型過敏反応が低下していたこととも共通点があると思われる。カロリー制限がIRBPの感作成立の過程を抑制するのか, あるいは感作成立後の活性化された免疫系を抑制するのかは, 今回の研究では不明であり, 今後, この点についても研究が必要である。

ヒトに関する報告では, 近年, 徹底した菜食開始1か月後から, 自己免疫疾患である慢性関節リウマチの臨床症状および検査データが著しく改善したとの報告<sup>16)</sup>が出ている。

ヒトの自己免疫疾患患者に対するカロリー制限の影響についての報告はまだ少ないが, カロリー制限は副作用も少なく実施も容易であるため, 自己免疫の関与が推測されるヒト内因性ぶどう膜炎の補助療法の一つとして期待できる。

本論文の要旨は第99回日本眼科学会で発表した。

#### 文 献

- 1) Koizumi A, Tsukada M, Hirano S, Kamiyama S, Masuda H, Suzuki KT: Energy restriction that

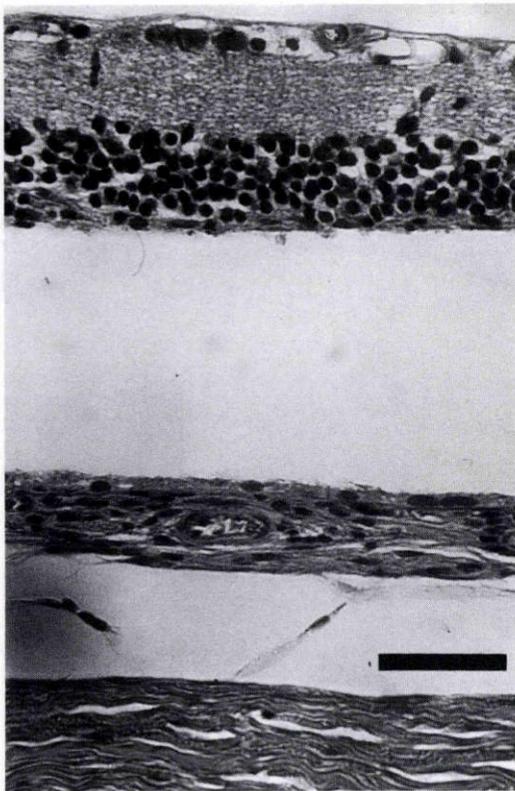


図10 <実験B>50% 4週間カロリー制限後免疫群の網膜のヘマトキシリン・エオジン染色。

内顆粒層はほぼ保たれていた。バーは5 $\mu$ m。なお、組織写真(図5~10)における網膜剥離は人為的なものである。

inhibits cellular proliferation by torpor can decrease susceptibility to spontaneous and asbestos-induced lung tumors in A/J mice. *Lab Invest* 68: 728-739, 1993.

- 2) Koizumi A, Masuda H, Wada Y, Tsukada M, Kawamura K, Kamiyama S, et al: Caloric restriction perturbs the pituitary-ovarian axis and inhibits mouse mammary tumor virus production in a high-spontaneous-mammary-tumor-incidence mouse strain (C3H/SHN). *Mech Ageing Dev* 49: 93-104, 1989.
- 3) Koizumi A, Weindruch R, Walford RL: Influences of dietary restriction and age on liver enzyme activities and lipid peroxidation in mice. *J Nutr* 117: 361-367, 1987.
- 4) Weindruch R, Walford RL: The retardation of aging and disease by dietary restriction. Charles C Thomas Publishers, Springfield, 73-115, 1988.
- 5) Koizumi A, Wada Y, Tsukada M, Kamiyama S, Weindruch R: Effects of energy restriction on mouse mammary tumor virus mRNA levels in mammary glands and uterus and on uterine endometrial hyperplasia and pituitary histology in C3H/SHN F<sub>1</sub> mice. *J Nutr* 120: 1401-1411, 1990.
- 6) Kubo C, Gajjar A, Johnson BC, Good RA: The effects of dietary restriction on immune function and development of autoimmune disease in BXSB mice. *Proc Natl Acad Sci* 89: 3145-3149, 1992.
- 7) Friend PS, Fernandes G, Good RA, Michael AF, Yunis EJ: Dietary restrictions early and late effects on the nephropathy of the MZB $\times$ NZW mouse. *Lab Invest* 38: 629-632, 1978.
- 8) Kubo C, Johnson BC, Day NK, Good RA: Calorie source, calorie restriction, immunity and aging of (NZB/NZW)F<sub>1</sub> mice. *J Nutr* 114: 1884-1899, 1984.
- 9) Kubo C, Johnson BC, Gajjar A, Good RA: Crucial dietary factors in maximizing life span and longevity in autoimmune-prone mice. *J Nutr* 117: 1129-1135, 1987.
- 10) Ogura M, Ogura H, Ikehara S, Dao ML, Good RA: Decrease by chronic energy intake restriction of cellular proliferation in the intestinal epithelium and lymphoid organs in autoimmune-prone mice. *Proc Natl Acad Sci* 86: 5918-5922, 1989.
- 11) Morrow WJW, Ohashi Y, Hall J, Pribnow J, Hirose S, Shirai T, et al: Dietary fat and immune function. I. Antibody responses, lymphocyte and accessory cell function in (NZB $\times$ NZW)F<sub>1</sub> mice. *J Immunol* 135: 3857-3863, 1985.
- 12) 白井俊一: 自己免疫疾患の栄養制御. *医学のあゆみ* 168: 226-227, 1994.
- 13) Fernandes G, Friend P, Yunis EJ, Good RA: Influence of dietary restriction on immunologic function and renal disease in (NZB $\times$ NZW)F<sub>1</sub> mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 75: 1500-1504, 1978.
- 14) 白井俊一, 広瀬幸子, 浦尾正彦: 自己免疫疾患に対する節食の影響. 文部省科学研究費重点領域研究「食品の生体調節機能の解析」研究成果報告書: 360-369, 1992.
- 15) Shirai T, Hirose S, Sekigawa I, Okada T, Sato H: Genetic and cellular basis of anti-DNA antibody synthesis in systemic lupus erythematosus of New Zealand mice. *J Rheumatol (Suppl 13)* 14: 11-20, 1987.
- 16) Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Borchgrevink CF, Laerum E, Eek M, Mowinkel P, et al: Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet* 338: 899-902, 1991.
- 17) 藤野雄次郎, 川島秀俊, 奥村敦司, 望月 學: 実験的自己免疫性ぶどう膜炎(その1). 網膜抗原の分離精製法と病原性について. *日眼会誌* 91: 498-508, 1987.
- 18) 白井正彦: 実験的自己免疫性ぶどう膜炎の発症機序について—Interphotoreceptor retinoid-binding proteinを抗原とした実験モデルを中心に—. *日眼会誌* 96: 1580-1607, 1992.
- 19) 望月 學: 眼科領域における免疫療法. *日眼会誌* 96: 1608-1633, 1992.