

ぶどう膜炎における熱ショック蛋白質の関与

山川 直之, 田中 孝男, 毛塚 剛司, 臼井 正彦

東京医科大学眼科学教室

要 約

ペーチェット病などの原因不明なぶどう膜炎患者の血清 IgG は、細菌 (*Yersinia enterocolitica*) 性熱ショック蛋白質 (エルシニア HSP 60) や網膜中の 60 kDa 蛋白質 (網膜 HSP 60) と高頻度に反応することがわかり、また両者は互いに特異抗体を介して交差反応を示すことも明らかとなったため、我々はそれらの共通抗原性や特徴について既に報告した。この網膜とエルシニアの HSP 60 がどのような性質を有するのか興味深く、今回それらの分離抽出を試み、さらにアミノ酸解析を行い性状を検討した。また、抽出された HSP 60 を動物に接種し、ぶどう膜炎が惹起されるか否かを検討した。アミノ酸組成ではエルシニア HSP 60 ならびに網膜 HSP 60 はともにグリシンの占める割合が約 60~80% と大きいことが特徴で、構成成分に関しても両者の相同性は高かった。抽出された 2 種類の HSP 60 を各々完全 Freund のアジュバントとともにラットに接種したところ、網膜 HSP 60 を接種した半数以上にぶどう膜炎が平均 13 日目に認められた。しかし、エルシニア HSP 60 の接種では炎症は発現しなかった。ぶどう膜炎を惹起した眼球の組織所見ではリンパ球と多核白血球による炎症細胞浸潤が、前後房、虹

彩、毛様体および網膜に認められた。また、炎症を発症したラットの免疫応答をリンパ球増殖試験で検討したところ、接種抗原である網膜 HSP 60 に対して高い免疫応答を示し、同時にエルシニア HSP 60 にも交差反応を示した。しかし、他の網膜抗原である S 抗原や interphotoreceptor retinoid-binding protein とは交差反応を示さなかった。本実験から細菌と網膜の HSP 60 は相同性が極めて高く、また、ぶどう膜炎患者血清には細菌と網膜の HSP 60 に反応する抗体が存在することが確認された。さらに、網膜 HSP 60 はラットにぶどう膜炎を惹起することも確認された。したがって、細菌の HSP 60 に生体が大量暴露されると、交差抗原性を有するため抗体や感作リンパ球が網膜 HSP 60 を障害し、炎症が発現する機序が想定されることから、網膜 HSP 60 はぶどう膜炎発症における一つの抗原として重要と考えた。(日眼会誌 102: 411—416, 1998)

キーワード: 熱ショック蛋白質 60 (HSP 60), ぶどう膜炎, 自己免疫疾患, アミノ酸組成

Association of Heat-shock Protein and Uveitis

Naoyuki Yamakawa, Takao Tanaka, Takeshi Kezuka and Masahiko Usui

Department of Ophthalmology, Tokyo Medical College

Abstract

Heat-shock protein 60 derived from *Yersinia enterocolitica* (*Yersinia* HSP 60) and bovine retinal HSP (Retina HSP 60) were previously identified by immunological cross-reaction and a high degree of common antigenicity, and a specific antibody against both proteins was detected in the sera of uveitis patients. We report here an attempt to isolate and purify Retina HSP 60 and *Yersinia* HSP 60. Both Retina HSP 60 and *Yersinia* HSP 60 showed an enriched content of glycine of approximately 60 to 80%. Lewis rats were inoculated with 50 or 100 µg of purified Retina or *Yersinia* HSP 60 emulsified in complete Freund's adjuvant. In 50 to 60% of those inoculated with Retina HSP 60, uveoretinitis was observed about 13 days after inoculation, with massive infiltration of lymphocytes and polymorphonuclear neutrophils in the iris, ciliary body, and retinal tissue. Rats inoculated with *Yersinia* HSP 60 did not

develop ocular inflammation. Lymphocyte proliferation assay was performed to investigate cellular immunoresponses in the rats that developed ocular inflammation after immunization with Retina HSP 60. The results showed significantly higher response to the Retina and *Yersinia* HSP 60 than to either S-antigen or interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP), which are known to induce ocular inflammation. Cross-reaction between Retina and *Yersinia* HSP 60 is suggested. This study suggests that the HSP 60 molecules may be involved in the pathogenesis of intraocular inflammation. (J Jpn Ophthalmol Soc 102: 411—416, 1998)

Key words: Heat-shock protein 60, Uveoretinitis, Autoimmune disease, Amino acid composition

別刷請求先: 160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学眼科学教室 山川 直之
(平成 9 年 11 月 26 日受付, 平成 10 年 1 月 27 日改訂受理)

Reprint requests to: Naoyuki Yamakawa, M.D. Department of Ophthalmology Tokyo Medical College, 6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan

(Received November 26, 1997 and accepted in revised form January 27, 1998)

I 緒 言

原因不明のぶどう膜炎患者血清に、眼組織に対する抗自己抗体の存在することが報告^{1)~3)}されてから、その成因が自己免疫の立場から検討されてきた。そして、網膜自己抗原の検索によって S 抗原⁴⁾が発見され、これを動物に接種すると実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎(EAU)が惹起されることがわかった。その後、retinol 代謝に関わる interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP)でも EAU を惹起すること⁵⁾が明らかとなり、各々の抗原による EAU の発症機序にまつわる研究が発展した。しかし、臨床上のぶどう膜炎と S 抗原や IRBP の関連性についての研究は、散弾銃様網脈絡膜炎の報告⁶⁾を除けば乏しいのが実情と思われる。

今回我々は原点に戻り、抗網膜自己抗体についてぶどう膜炎患者を検索したところ、イムノブロット法において患者血清と網膜抽出液が約 60 kDa の位置で高頻度に反応することを確認した。一方、結核菌やエルシニア菌から抽出される約 60 kDa の細菌性熱ショック蛋白質は種々の自己免疫性疾患と関連するとの報告⁷⁾⁸⁾がなされているため、網膜抽出液と同時にエルシニアの熱ショック蛋白質(HSP)60 も泳動し、患者血清との反応を観察したところ、各々 60 kDa の位置で反応することがわかった。さらに、ぶどう膜炎患者では細菌性 HSP 60 に対する血清抗体価も上昇することが確認され、その詳細を既に報告⁹⁾した。

これらの観点から、HSP 60 はぶどう膜炎の発症にまつわる重要な因子ではないかと考え、今回、網膜やエルシニアから HSP 60 の抽出を試み、アミノ酸解析で性状を検討した。また、各々の HSP 60 をラットに接種し、ぶどう膜炎が惹起されるか否かについても検討した。

II 実験方法

1. 熱ショック蛋白の分離

1) 網膜 HSP 60 の分離精製

100 眼分のウシ網膜をホモジナイズした後、高速遠心分離し、採取した上清の可溶性分画を得た。次いで、分取用電気泳動装置(アジノキ、愛知)で sodium dodecyl sulfate (SDS) - polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) し、約 60 kDa の分画を採取した。さらに、抗 *Yersinia enterocolitica* HSP 60 モノクローナル抗体(3C8, 和光純薬)を結合させた吸着カラム(Pierce, 米国)を使用し、網膜 HSP 60 を精製した。

2) エルシニア HSP 60 の分離精製

既報¹⁰⁾に準じて、*Yersinia enterocolitica* をブイヨン培地(DIFCO, 米国)で培養し、42℃で熱ショックを3時間与えた菌体を超音波破碎(20 kHz, 20 分)し、高速遠心分離した。その上清を前述の泳動装置および吸着カラムで HSP 60 を精製した。

2. アミノ酸組成の解析

網膜 HSP 60 とエルシニア HSP 60 を各々 SDS-PAGE にかけて、ニトロセルロース膜へ転写した。さらに、膜を 0.1% フェノール加 5.7 規定塩酸による気相加水分解で処理し、高速アミノ酸分析計(L-8500 形, 日立)で各々の組成を分析した。

3. イムノブロット法

ウシ網膜抽出液、網膜 HSP 60 およびエルシニア HSP 60 を SDS-PAGE 後、ニトロセルロース膜へ転写した。膜は 3% スキムミルク添加トリス緩衝液で処理した後、血清(50 倍希釈)との反応をアビチン・ビオチン法で検出した。

4. 接 種

接種動物は、15 週齢、体重約 280 g で雄の Lewis ラット(日本クレア)を用いた。抗原として、50 または 100 μ g の網膜 HSP 60、またはエルシニア HSP 60 をリン酸緩衝食塩水(PBS)で 0.1 ml に調整し、等量の完全 Freund のアジュバント(DIFCO, 米国)と混和し、足蹠部に接種した。同時に不活化百日咳菌混濁液(和光純薬)1 ml(10^{10} 個)も腹腔に投与した。対照群には PBS とアジュバントを接種し、百日咳菌も腹腔に投与した群、百日咳菌のみを投与した群および無処置の群の 3 群を用いた。

5. 臨床経過および組織学的検索

接種後、細隙灯顕微鏡で前眼部症状を観察した。炎症のあったものは種々の時期に眼球を摘出した。眼球は 20% 中性緩衝ホルマリン溶液で固定し、パラフィン包埋後、切片をヘマトキシリン・エオジン染色(HE 染色)し、光学顕微鏡で観察した。

6. リンパ球増殖試験

50 μ g の網膜 HSP 60 を接種してぶどう膜炎を発症したラットのうち、5 匹について膝窩リンパ節からリンパ球を採取し、リンパ球の増殖試験を行い免疫応答を検討した。培養は 96 穴のマイクロプレートを用いて、10% ウシ胎仔血清加 RPMI 1640 液中に細胞を 1 穴当たり 2.5×10^5 個浮遊させ、90 時間培養した。また、0.1, 1, 10 μ g/ml の濃度の網膜 HSP 60、エルシニア HSP 60、IRBP および S 抗原を抗原として用いた。培養終了 6 時間前に 3 H-チミジン(0.5 μ Ci/穴)を加え、その取り込みを液体シンチレーションカウンターで測定した。結果は刺激指数(抗原刺激群の平均 cpm/非刺激群の平均 cpm)で判定した。

III 結 果

1. HSP 60 の収量

網膜 HSP 60 はウシ網膜 100 眼(約 90 g)から約 3.3 mg 分離でき、エルシニア HSP 60 は菌体 1 g から約 10 mg 分離できた。また、精製された両 HSP の分子量は SDS-PAGE でともに約 60 kDa を示すことも確認できた(クマシーブリリアントブルー染色, 図 1)。

2. アミノ酸組成

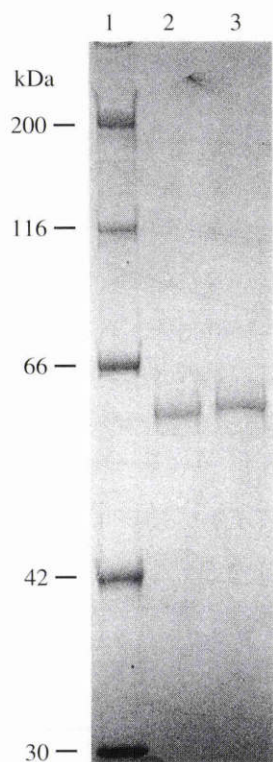


図 1 網膜中の 60 kDa 蛋白質(網膜 HSP 60)と細菌エルシニア性熱ショック蛋白質(エルシニア HSP 60)の sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis(SDS-PAGE). 1:分子量マーカー,2:網膜 HSP 60,3:エルシニア HSP 60. 分子量はともに約 60 kDa を示した.

表 1 各熱ショック蛋白質(HSP)60 と網膜抗原における アミノ酸組成の比較

アミノ酸 (mol %)	網膜 HSP 60	エルシニア HSP 60	S 抗原*	IRBP**
Asp	3.30	n.d.	9.48	8.75
Thr	5.11	6.96	5.78	5.91
Ser	0.95	0.75	6.78	6.59
Glu	5.93	1.68	12.64	14.85
Pro	1.16	n.d.	n.d.	4.99
Gly	59.71	79.99	5.32	7.82
Ala	11.07	4.65	7.20	8.43
Val	3.71	1.09	9.55	7.70
Cys	n.d.	0.30	n.d.	0.58
Met	0.39	0.42	1.24	1.82
Ile	3.03	0.38	4.85	4.50
Leu	4.11	0.58	9.66	10.74
Tyr	n.d.	1.35	2.94	1.73
Phe	0.95	1.84	4.13	3.15
Lys	0.42	n.d.	8.57	5.67
His	n.d.	n.d.	1.85	2.16
Arg	0.17	n.d.	4.58	4.59

n.d.:検出不能 * :文献 13, ** :文献 14, IRBP:interphotoreceptor retinal-binding protein

網膜 HSP 60 とエルシニア HSP 60 のアミノ酸組成の解析結果を表 1 に示す.

網膜 HSP 60 ではグリシン 59%, アラニン 11%, グルタ

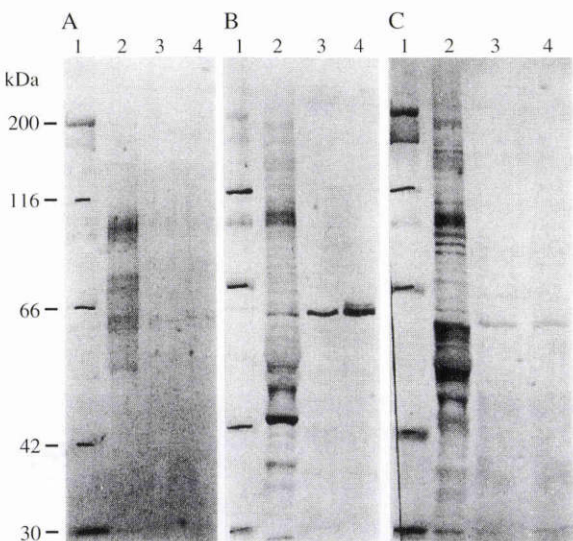


図 2 イムノブロット法におけるぶどう膜炎患者血清と HSP 60 の反応.
A:健康人,B:パーचेット病,C:サルコイドーシス.
1:分子量マーカー,2:網膜抽出液,3:網膜 HSP 60, 4:エルシニア HSP 60.

ミン 6% という割合で, またエルシニア HSP 60 ではグリシン 80%, トレオニン 7%, アラニンが 4.7% という割合で検出された.

3. イムノブロット法

パーचेット病,サルコイドーシス患者血清について網膜抽出液,網膜 HSP 60,エルシニア HSP 60 との反応を観察すると約 60 kDa の部位に反応が観察された(図 2).

4. ぶどう膜炎の発症

網膜 HSP 60 を 50 μg 接種したラットの 60%(平均 12.7 日), 100 μg 接種したラットの 50%(平均 13.0 日)に炎症があった(表 2). 細隙灯顕微鏡所見では, 結膜充血, 角膜輪部と虹彩血管の拡張, 前房に線維素の析出があった. 発症から 2~3 日後に炎症は極期に至り, 時に後房蓄膿を伴う激しい炎症もあった. 病理組織学的所見では, リンパ球と多核白血球の浸潤が前後房, 虹彩, 毛様体にあった(図 3). 網膜では視細胞外節および脈絡膜にリンパ球を主体とする浸潤がみられ, 網膜血管炎や滲出性網膜剥離が観察されるものもあった(図 4). エルシニア HSP 60 を接種した群および対照群(アジュバントと PBS および百日咳菌を接種した群, 百日咳菌のみを接種した群ならびに無処置群)にはぶどう膜炎の発症はなかった.

5. 免疫応答

ぶどう膜炎を惹起したラットのリンパ球は, 接種した網膜 HSP 60 に対して高い免疫応答を示した. 同時にエルシニア HSP 60 に対しても著明な応答を示し, 各濃度で各々交差反応を示した. また, S 抗原や IRBP に対する反応は乏しかった(図 5, 網膜 HSP 60 と S 抗原は 1, 10

表 2 ぶどう膜炎の発症率

接種抗原	接種量(μg)	アジュバンド	匹数	発症日	発症率(%)
網膜 HSP 60	100	CFA + B.p.	10	13.0 ± 1.0	50
	50	CFA + B.p.	5	12.7 ± 1.2	60
エルシニア HSP 60	100	CFA + B.p.	10	—	—
	50	CFA + B.p.	5	—	—
PBS(リン酸緩衝食塩水)	0	CFA + B.p.	5	—	—
—	0	B.p.	5	—	—
—	0	—	5	—	—

CFA：完全 Freund のアジュバンド，B.p.：不活化百日咳菌

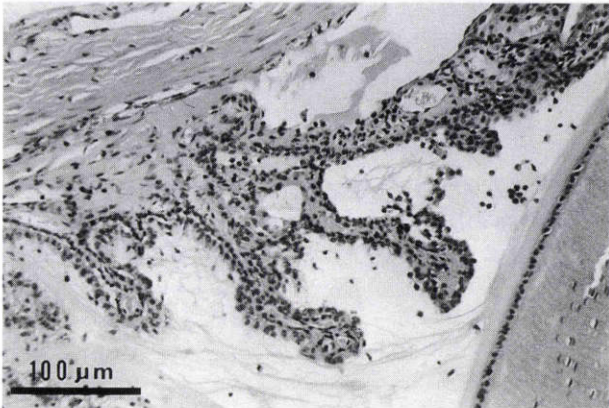


図 3 前後房,虹彩,毛様体の組織所見(接種後 15 日目).
ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色.

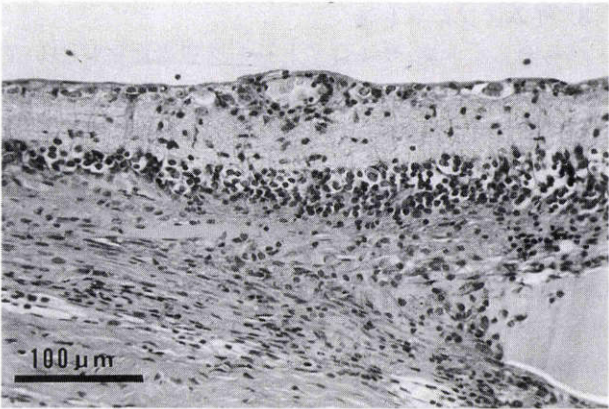


図 4 網膜の組織所見(接種後 21 日目).
HE 染色.

μg/ml で*P=0.04, **P=0.002, 網膜 HSP 60 と IRBP は 10 μg/ml で***P=0.002, Fisher-protected least significant difference (PLSD) において有意差があった).

IV 考 按

原因不明なぶどう膜炎の成因が自己免疫の立場から研究されてきた.そして,自己抗原が検索され,S 抗原⁴⁾が発見された.これを動物に接種すると EAU が惹起される.その後,IRBP にもぶどう膜炎惹起能⁵⁾があることが確認され,S 抗原や IRBP は病因の解明につながる抗原物質として注目された.そして,EAU の発症機序にまつわる

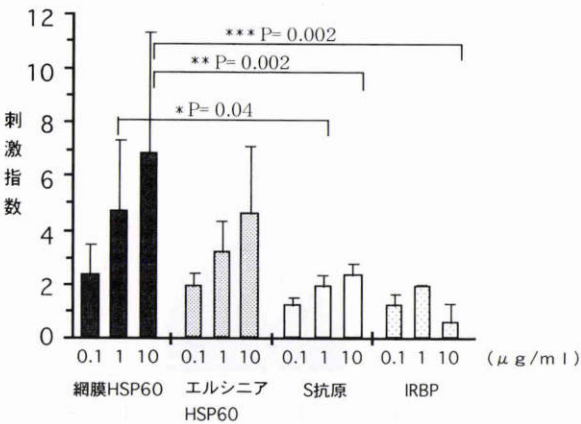


図 5 リンパ球の免疫応答.

網膜 HSP 60 とエルシニア HSP 60 に対して著しい免疫応答が認められ,また,互いに交差反応を示した.S 抗原や interphotoreceptor retial-binding protein (IRBP) に対する反応は乏しかった(網膜 HSP 60 と S 抗原; 1, 10 μg/ml で *P=0.04, **P=0.002, 網膜 HSP 60 と IRBP; 10 μg/ml において***P=0.002, Fisher-protected least significant difference).

研究は分子生物学的な解析方法で行われるまでに発展したが,臨床的に S 抗原は散弾銃様網脈絡膜炎という稀な疾患に関連するとの報告⁶⁾はあるものの,それらの抗原が日常遭遇するぶどう膜炎に関与するとの報告は少なく,不明な点が多い.

一般にぶどう膜網膜炎患者は難治例が多く,例えばベーチェット病では EAU における種々の検討から,現在では免疫抑制剤¹¹⁾の投与など画期的な治療法が導入された.しかし,副作用を抑えるための低量投与の治療では,頻回に繰り返す眼発作を管理することは実験動物のように容易ではない.

我々は原点に戻り自己抗体の関与を想定し,再検討を試みた.そして,イムノブロット法において患者血清はヒトやウシ網膜抽出液と高頻度に約 60 kDa の位置で反応を示すことを確認した.一方,細菌性 HSP 60 が自己免疫性疾患に関与するという報告⁷⁾⁸⁾が相次いだことから,エルシニア菌の HSP 60 を網膜と同時に泳動し血清と反応させたところ,細菌性 HSP 60 にも反応することが確認された(図 2).また,エルシニア HSP 60 を抗原として酵素免疫吸着法でぶどう膜炎患者血清の抗 HSP 60 抗体価

を測定すると、患者群では有意な抗体価の上昇を示す⁹⁾ことも明らかとなった。

このような事実から、網膜 60 kDa の物質は網膜の HSP 60 ではないかと考えた。そして、この HSP 60 は何らかの形でぶどう膜炎の発症機序に関与するのではないかと考え本実験を策案した。

HSP 60 の分離に際しては、摘出されたウシ網膜に熱ショックを与えても HSP 60 は十分に発現しないため、加温して HSP 60 が容易に発現されるエルシニアに比べて、網膜から HSP 60 を抽出する効率は悪かった。また組成を比べると、表 1 のごとく、網膜とエルシニアの HSP 60 はともにグリシンが約 60~80% と多数を占めている点で類似した。また、網膜 HSP 60 を一種の網膜抗原と考え、S 抗原や IRBP の組成を文献的^{12) 13)}に検索し、これを比較したところ組成は大きく異なることが判明した。

接種実験の結果では、網膜 HSP 60 を接種した約半数のラットはぶどう膜炎を発症した。S 抗原や IRBP による EAU では、抗原提示細胞を介し、細胞性免疫応答が主体を成す CD 4 陽性の細胞障害性 T 細胞による組織障害^{14) 15)}が考えられているが、本実験におけるリンパ球の免疫応答からも同様の機序が考えられた。ところで、接種した網膜 HSP 60 に対する応答以外にエルシニア HSP 60 に対する著しい反応も確認され、網膜 HSP 60 に感作されたリンパ球は網膜 HSP 60 とエルシニア HSP 60 に交差反応することも確かめられた。これは二つの HSP 60 が極めて高い相同性を有している事実に基づく結果と考えられる。しかし、エルシニア HSP 60 の接種では炎症が発現しないことから、エルシニア HSP 60 には immunodominant なアミノ酸配列は存在するものの、ぶどう膜網膜炎を惹起し得る immunopathogenic なアミノ酸配列がないという可能性も考えられた。

自己免疫性疾患の定義¹⁶⁾としては、自己抗体の検出、自己抗体と特異的に反応する抗原の証明、動物に抗原を接種して免疫応答を確認し、感作動物でヒトと同様の病変を確認することとされているが、網膜 HSP 60 だけによってぶどう膜炎が惹起されたのであれば真に興味深い結果である。

網膜 HSP 60 を接種してぶどう膜炎が認められたラットの眼組織所見と、従来から知られている S 抗原や IRBP による EAU の眼組織所見を比較すると明らかな相違がみられないため、炎症が、網膜 HSP 60 と分子量が 48 kDa と近似する S 抗原か、碎片化された IRBP の混入によりもたらされたものなのかが議論されるべき点である。しかも、接種に用いるアジュバントの免疫賦活化作用により、EAU の組織所見は非常に激しい炎症性変化を呈し、接種抗原の違いによる特異的炎症所見を指摘するのは難しい。したがって、同様の理由から、網膜 HSP 60 の接種による組織変化の特異性を指摘することは困難と考えた。

ところで、結核菌 HSP 65 とヒト HSP 65 の構成ペプチドで、しかもベーチェット病患者で免疫応答を示すペプチドをラットに接種すると、ぶどう膜炎が発症するとの報告¹⁷⁾がある。本来、HSP は種が異なっても相同性が高いことから、我々が抽出した網膜 HSP 60 も上述の報告と共通するエピトープを有している可能性がある。一方、S 抗原や IRBP に関して、それぞれ分子レベルで EAU を惹起するエピトープも同定^{18) 19)}されているため、網膜 HSP 60 の免疫原性の解析あるいは S 抗原や IRBP の関与については、今後、分子生物学的手法で検討される必要がある。そして、網膜 HSP 60 の特徴が分子生物学的に明らかになると、原因不明であったぶどう膜炎の発症機序の解明に役立つと思われる。

難治性ぶどう膜炎の中でも、ベーチェット病は従来から溶連菌の関与が原因の一つに挙げられ、その HSP に特異的な $\gamma\delta^+$ T 細胞の関与が報告²⁰⁾されている。今後、我々の抽出した網膜 HSP 60 やエルシニア HSP 60 が溶連菌のそれとどのような関係があるのか興味深い。また、ベーチェット病では口腔内アフタや抜歯を契機に眼炎症発作を来すこともあるため、何らかの契機において HSP 60 に生体が大量暴露されると、感作白血球や抗体が網膜 HSP 60 を障害する機序が想定される。以上のことから、網膜 HSP 60 は眼球側の抗原の一つとして極めて重要な物質であると考え、その特徴について報告した。

文 献

- 1) **Elschnig A**: Studien zur sympathischen Ophthalmie. Die antigene Wirkung des Augenpigmentes. Arch Ophthalmol 76: 509—546, 1910.
- 2) **工藤英夫**: 各種眼疾患患者血清における葡萄膜組織に対する自己抗体の検索について。日眼会誌 73: 1299—1305, 1969.
- 3) **坂井潤一, 関 文治, 臼井正彦**: ヒト葡萄膜炎における、ヒト網膜外節の免疫原性。日眼会誌 83: 1179—1190, 1979.
- 4) **Wacker WB, Lipton MM**: Experimental allergic uveitis. (II) Serologic and hypersensitive responses of the guinea pig following immunization with homologous retina. J Immunol 101: 157—165, 1968.
- 5) **Gery I, Wiggert B, Redmond TM, Kuwabara T, Crawford MA, Vistica BP, et al**: Uveoretinitis and pinealitis induced by immunization with interphotoreceptor retinoid-binding protein. Invest Ophthalmol Vis Sci 27: 1296—1300, 1986.
- 6) **Nussenblatt RB, Mittal KK, Ryan S, Green WR, Maumenee AE**: Birdshot retinochoroidopathy associated with HLA-A 29 antigen and immune responsiveness to retinal S-antigen. Am J Ophthalmol 94: 147—158, 1982.
- 7) **Holoshitz J, Klajman A, Drucker I, Lapidot Z, Yaretzky A, Frenkel A, et al**: T lymphocytes of rheumatoid arthritis patients show augmented re-

- activity to a fraction of mycobacteria cross-reactive with cartilage. *Lancet* 2:305—309, 1986.
- 8) Yamaguchi H, Miura H, Ohsumi K, Ishimi N, Taguchi H, Ishiyama N, et al: Detection and characterization of antibodies to bacterial heat-shock protein 60 in sera of patients with primary biliary cirrhosis. *Micro Immunol* 38:483—487, 1994.
 - 9) Tanaka T, Yamakawa N, Yamaguchi H, Okada AA, Konoeda Y, Ogawa T, et al: Common antigenicity between *Yersinia enterocolitica*-derived heat-shock protein and the retina, and its role in uveitis. *Ophthalmic Res* 28:284—288, 1996.
 - 10) 山口博之, 田口晴彦, 石山業弘, 金森政人, 緒方幸雄: グラム陰性桿菌に分布する共通たんぱく抗原について. *日本細菌学雑誌* 41:701—707, 1986.
 - 11) Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Stevens G Jr, Mellow SD, Green SB: Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol* 112:138—146, 1991.
 - 12) Wacker WB, Donoso LA, Kalsow CM, Yankee-lov JA, Organisciak DT: Experimental allergic uveitis. Isolation, characterization, and localization of a soluble uveitopathogenic antigen from bovine retina. *J Immunol* 119:1949—1958, 1977.
 - 13) 高村健太郎, 田中孝男, 臼井正彦, 坂井潤一, 野中茂久, Igal Gery, 他: 網膜 A 抗原と interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) との同一性について. *日眼会誌* 91:827—832, 1987.
 - 14) Caspi RR, Roberge FG, McAllister CG, El-Saied M, Kuwabara T, Gery I, et al: T cell lines mediating experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in the rat. *J Immunol* 136:928—933, 1986.
 - 15) Hu LH, Redmond TM, Sanui H, Kuwabara T, McAllister CG, Wiggert B, et al: Rat T-cell lines specific to a nonimmunodominant determinant of a retinal protein (IRPB) produce uveoretinitis and pinealitis. *Cell Immunol* 122:251—261, 1989.
 - 16) Witebsky E, Rose NR: Studies on organ specificity. *J Immunol* 76:408—416, 1956.
 - 17) Stanford MR, Kasp E, Whiston R, Hasan A, Tordryk S, Shinnick T, et al: Heat shock protein peptides reactive in patients with Behçet's disease are uveitogenic in Lewis rats. *Clin Exp Immunol* 97:226—231, 1994.
 - 18) Donoso LA, Merryman CF, Shinohara T, Dietzschold B, Wistow G, Craft C, et al: S-antigen: Identification of the MAbA 9-C 6 monoclonal antibody binding site and the uveitopathogenic sites. *Curr Eye Res* 5:995—1004, 1986.
 - 19) Sanui H, Redmond TM, Kotake S, Wiggert B, Hu LH, Margalit H, et al: Identification of an immunodominant and highly immunopathogenic determinant in the retinal interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP). *J Exp Med* 169:1947—1960, 1989.
 - 20) 鈴木康夫, 星 恵子, 松田隆秀, 水島 裕: ベーチェット病—連鎖球菌感染症, heat shock protein, $\gamma\delta^+$ T 細胞の役割. *病理と臨床* 8:1485—1489, 1990.