

全身性エリテマトーデスモデルマウスにおける眼底網膜病変

中村 淳夫¹⁾, 横山 利幸¹⁾, 小寺 三喜²⁾, 張 丹青²⁾, 広瀬 幸子²⁾

¹⁾順天堂大学医学部眼科学教室 ²⁾順天堂大学医学部第二病理学教室

要 約

抗リン脂質抗体症候群を伴う全身性エリテマトーデス (SLE) モデルマウスである (NZW×BXSB) F1 マウスを使用して, その眼底網膜病変の検索を行った. KOWA 社製小動物用眼底カメラを用いて経時的に眼底異常所見を記録撮影し, さらに, その網脈絡膜病変を病理組織学的に検索した. この (NZW×BXSB) F1 マウスの眼底異常は SLE の全身症状と同様に *Yaa* (*Y chromosome-linked autoimmune acceleration*) 遺伝子の影響を受ける雄に有意に出現した. 眼底病変は後極部に白斑の形で出現し, 経過とともに白斑の数の増加を認め, 網膜剥離まで進展するものも存在した. また, 静脈の怒張, 動脈の狭細化が著明であった. 網膜剥離は広範な色素上皮障害によって生ずるものと考えられ, ヒトにおける多発性

網膜色素上皮症 (MPPE) と類似のものと推測された. 病理組織学的変化として, ① 視細胞層の構造破壊, ② 色素上皮細胞の変性・脱落, ③ 脈絡膜毛細血管の血栓形成を伴う狭窄および周囲組織への細胞浸潤, 脈絡膜細動脈の壁肥厚が認められた. 眼底異常を自然発症する今回の SLE モデルマウスは, 膠原病に伴う眼底異常の発症機序の解明および血栓形成と抗リン脂質抗体症候群の相関性の解明に寄与するものと考えられる. (日眼会誌 102: 8—14, 1998)

キーワード: 全身性エリテマトーデス (SLE), (NZW×BXSB) F1 マウス, 眼底網膜病変, 白斑, *Yaa* 遺伝子

Ocular Fundus Lesions in Systemic Lupus Erythematosus Model Mice

Atsuo Nakamura¹⁾, Toshiyuki Yokoyama¹⁾, Sanki Kodera²⁾,
Danqing Zhang²⁾ and Sachiko Hirose²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine

²⁾Department of Pathology, Juntendo University School of Medicine

Abstract

To evaluate spontaneous development of the ocular fundus abnormalities associated with collagen disease, we investigated the ocular fundus lesions in systemic lupus erythematosus (SLE) models. (NZW×BXSB) F1 mice were employed as SLE models with antiphospholipid syndrome. The abnormal findings in the ocular fundus were recorded with a fundus camera for small animals (KOWA Co., Ltd.), and the chorioretinal lesions were studied histopathologically. As in the systemic symptoms of SLE, the incidence of ocular fundus abnormalities in these (NZW×BXSB) F1 mice was significantly higher in males than in females, suggesting the influence of the *Yaa* (*Y chromosome-linked autoimmune acceleration*) gene. Lesions in the fundus appeared in the form of white spots, which increased in number along with the course of the disease. The lesion developed into retinal detachment in some animals. Dilatation of veins and narrowing of arteries were marked. These lesions were very similar to multifocal posterior pig-

ment epitheliopathy (MPPE) in humans in that white spots appear first and then develop into exudative retinal detachment caused by retinal pigment epithelial disorder. Histopathological findings included ① structural destruction of the photoreceptor cell layer, ② degeneration and loss of the retinal pigment epithelium, and ③ narrowing and occlusion of the choriocapillaris associated with thrombus formation, cellular infiltration into the surrounding tissues, and wall thickening of the choroidal arterioles. The study of these SLE mouse model may contribute to the elucidation of abnormalities in the fundus associated with collagen diseases, including the relationship between thrombus formation and antiphospholipid syndrome. (J Jpn Ophthalmol Soc 102: 8—14, 1998)

Key words: Systemic lupus erythematosus (SLE), (NZW×BXSB) F1 mice, Ocular fundus lesions, White spots, *Yaa* gene

別刷請求先: 113 東京都文京区本郷 3—1—3 順天堂大学医学部眼科学教室 中村 淳夫
(平成 9 年 4 月 15 日受付, 平成 9 年 7 月 30 日改訂受理)

Reprint requests to: Atsuo Nakamura, M.D. Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine,
3—1—3 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

(Received April 15, 1997 and accepted in revised form July 30, 1997)

I 緒 言

全身性エリテマトーデス(SLE)は皮膚、血液、腎臓、心臓、関節、漿膜、中枢神経など多臓器を障害し、多彩な症状を呈することで注目され広く研究されている。眼合併症も多彩であるが、一般に涙液分泌低下、角膜上皮障害、次いで綿花状白斑、網膜出血、網膜血管炎などを特徴とする網膜症(lupus retinopathy)の発症がよく知られている^{1)~7)}。しかし、最近ではSLE患者の多発性後極部網膜色素上皮症(MPPE)^{8)~14)}が報告されている。今回、我々はSLEモデル系であり、抗リン脂質抗体症候群を伴う(NZW×BXS)F1マウスを用いて網膜眼底病変の有無を確認、撮影記録し、その病態を検討した。抗リン脂質抗体症候群は、抗カルジオリピン抗体(aCL)に代表される抗リン脂質抗体が陽性で習慣性流産、再発性血栓症などの臨床症状を呈する疾患として確立されているが¹⁵⁾¹⁶⁾、SLE患者にはこれらの抗体が高頻度に検出され、ループス抗凝固因子(LA)は約6~52%、抗カルジオリピン抗体は約40~60%に検出されるとの報告¹⁷⁾もあり、SLEの20%に本症候群の合併があるといわれている¹⁸⁾。さらに、この抗リン脂質抗体が血栓形成を誘発し、二次的に血小板減少を生じさせる可能性が示唆されている¹⁵⁾¹⁶⁾。

SLEモデルマウスは、1959年 Bielschowsky らにより自己免疫疾患のモデルマウスとして New Zealand Black (NZB)マウスが確立されて以来¹⁹⁾²⁰⁾、SLEの研究対象として数多く研究されてきた。代表的なSLEマウスとしてよく知られているものに、(NZB×NZW)F1^{21)~24)}、MRL/*lpr*^{25)~26)}、BXS²⁷⁾マウスがあげられ、SLEの病態の多様性が各々の病態を支配している遺伝要因の違いによって生じることが明らかにされている。今回、我々が使用した(NZW×BXS)F1マウスは血小板減少、出血性病変²⁸⁾、抗カルジオリピン抗体²⁹⁾が出現し、ループス腎炎に心筋梗塞を高頻度に合併する³⁰⁾³¹⁾。また、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)のモデルマウス²⁸⁾としても注目されている。

II 実験方法

SLEモデルマウスとして(NZW×BXS)F1マウス雄40匹、雌34匹を用い、また、対照マウスとしてSLE発症のないB10雌マウス56匹を使用した。ミドリリンP[®](参天製薬)点眼後、眼底病変をKOWA社製小動物用眼底カメラ・ジェネシスを使用して経時的に撮影記録した。また、蛋白尿の検出も経時的に定量し(Knight & Adams法)³²⁾、重症(蛋白濃度1g/dl以上)になった時点で致死させ(頸椎脱臼法使用)、眼球と腎臓を含む各臓器を摘出した。病理組織学的検査として、眼球は2.5%グルタルアルデヒド+10%ホルマリン溶液(PH7.2)で、また、腎臓は10%ホルマリン溶液で固定した後、パラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色およびperiodic acid Schiff(PAS)染色を施行した。

III 結 果

眼底異常は、SLE病態の強いF1雄では40匹中4か月齢で6匹、5か月齢で10匹、6か月齢で13匹、7か月齢で15匹に認められた。SLE病態の軽いF1雌では34匹中4か月~7か月齢に至るまで1匹にしか認められなかった。これに比し、B10雌対照マウス56匹では月齢10か月においても眼底異常は認められなかった。 χ^2 検定では、F1雄はF1雌に比べて6か月齢以降で有意に眼底異常出現率が高かった($p < 0.001$) (図1)。検眼鏡的眼底所見としては、B10雌マウスの正常眼底像(図2A)と比べて眼底異常を示すF1雄では網膜静脈の拡張および動脈の狭細化が著明で、網膜下に白斑が出現し(図2B)、その白斑は時間の経過とともに数、大きさ、範囲ともに増大し(図2C、D)、さらに、滲出性網膜剥離まで進展するものも認められた(図4A)。その網膜脈絡膜病理組織所見は、正常組織像(図3A、B)と比較して、外顆粒層および視細胞内節・外節の配列が乱れており、色素上皮細胞が一部変性・空胞化している。また、脈絡膜毛細血管の狭窄および周囲組織への細胞浸潤、脈絡膜細動脈の壁肥厚が認められた(図3C、D)。網膜剥離を生じた症例では、網膜は全剥離して水晶体後面に付着し、網膜下に滲出液の貯留が著しい(図4A)。また、一部の色素上皮細胞が変性、剥離し、その直下の脈絡膜毛細血管が閉塞し、さらに、隣接した脈絡膜細動脈の狭窄も認められた(図4B)。その部のPAS染色観察では脈絡膜毛細血管は閉塞し、血栓形成による細動脈内腔の狭窄が著しく、所により内膜の障害も生じていた(図4C、D)。

また、経過中、検眼鏡的に眼底異常所見を認めないF1マウス(雄3匹、雌3匹)に対しても組織学的検索を行った。F1雌マウスでは、7か月齢の3匹中全例に組織学的

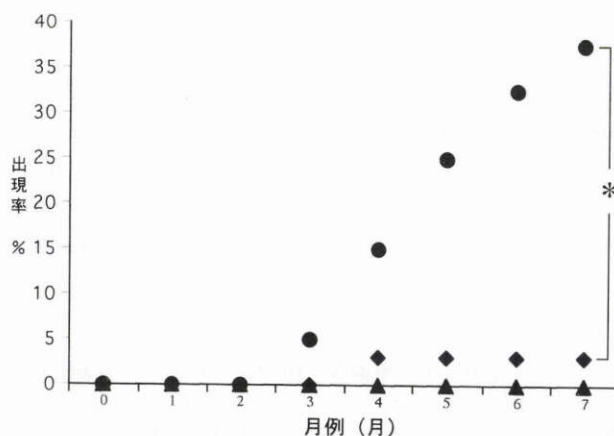


図1 眼底網膜病変の出現率と有意性。

* : F1雄マウスはF1雌マウスに比較して6か月齢以降、 χ^2 検定で有意に出現率が高かった($p < 0.001$)。

● : (NZW×BXS)F1 ♂ (40匹)

◆ : (NZW×BXS)F1 ♀ (34匹)

▲ : B10 ♀ (56匹)

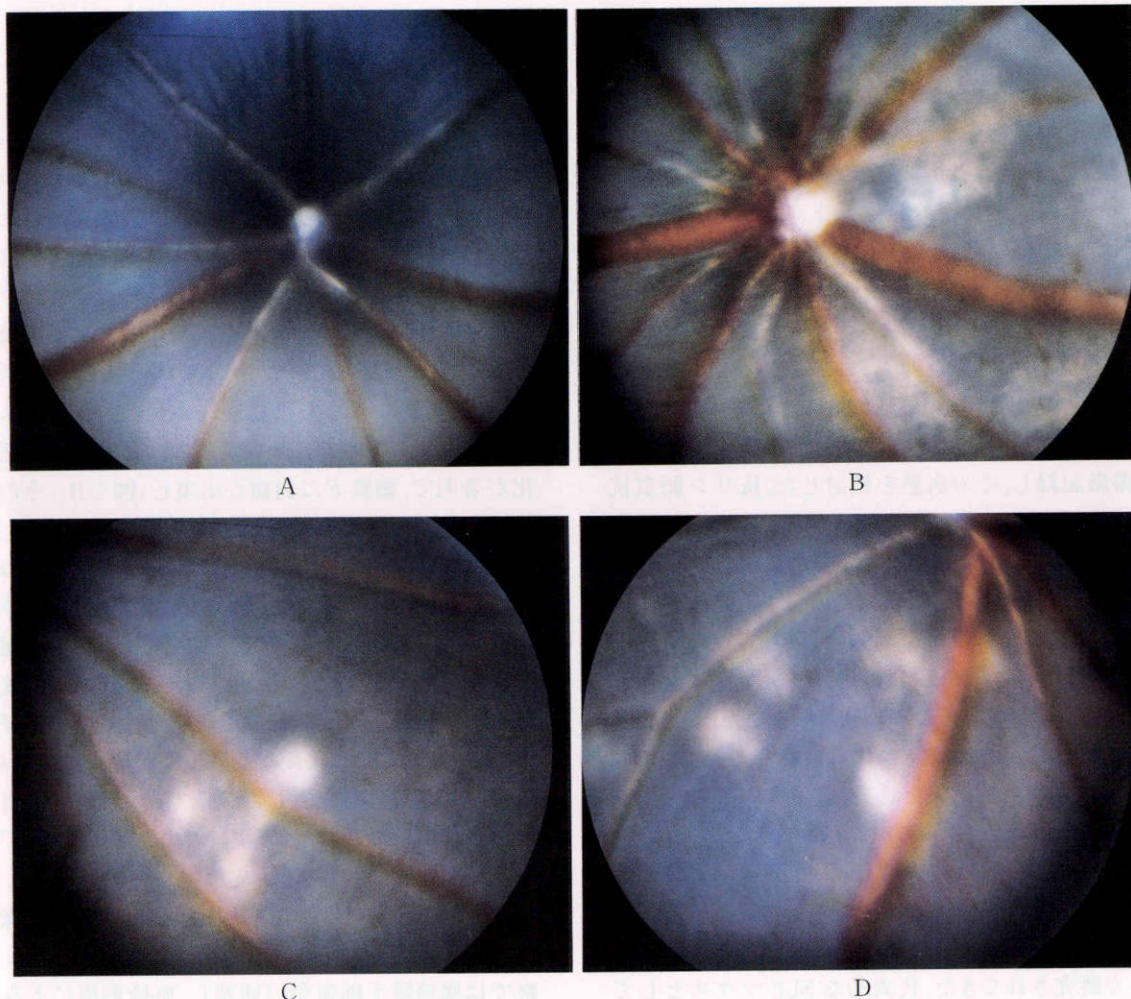


図2

A: 正常 B10 雌マウス眼底(10か月齢). B: (NZW×BXSB)F1 雄マウス眼底(4か月齢). 網膜静脈の怒張・動脈の狭細化が著明で, 網膜下に白斑が散在している. C: (NZW×BXSB)F1 雄マウス眼底(4か月齢). 網膜下に少数の白斑を認める. D: (NZW×BXSB)F1 雄マウス眼底(5か月齢). 網膜下に多数の白斑を認める.

に異常を認めなかった.これに対し,F1 雄マウスでは, 4か月齢の3匹中2匹に,一部の脈絡膜細動脈の壁肥厚を認める所見はあったが,色素上皮,視細胞に光学顕微鏡(光顕)レベルで明らかな異常を示すものはなかった.

腎病変においては雄は雌より早期に蛋白尿が出現し,その病変はより高度であり,腎糸球体には増殖性変化に加えて糸球体基底膜の肥厚を伴う wire-loop lesion を認

めた.蛋白尿出現率は,雄は4か月齢で75%(30/40),6か月齢で90%(36/40),雌は4か月齢で0%(0/34),6か月齢で8.8%(3/34)であった.また,眼底異常のうち蛋白尿陽性のものは,雄は4か月齢で83.3%(5/6),6か月齢で100%(13/13),これに対して雌は4,6か月齢とも0%であった(表1).

図3

A,B: 正常組織像: B10雌マウス(4か月齢),C,D: (NZW×BXSB)F1 雄マウス(4か月齢).パラフィン包埋,ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色.限局性網膜剥離を認め,色素上皮細胞の脱落・変性(膨化・萎縮)がみられる.脈絡膜毛細血管が閉塞し軽度の炎症細胞がみられる.

図4 網膜剥離 (NZW×BXSB)F1 雄マウス(4か月齢).

A: パラフィン包埋・HE染色.網膜は全剥離し水晶体後面に付着し,網膜下に渗出液の貯留が著しい. B: パラフィン包埋・HE染色.色素上皮細胞が変性・剥離し,その直下の脈絡膜毛細血管が閉塞している.さらに隣接した細動脈の狭窄も著しい. C,D: パラフィン包埋・periodic acid Schiff(PAS)染色.脈絡膜毛細血管の閉塞および脈絡膜細動脈内腔の狭小化が著明.

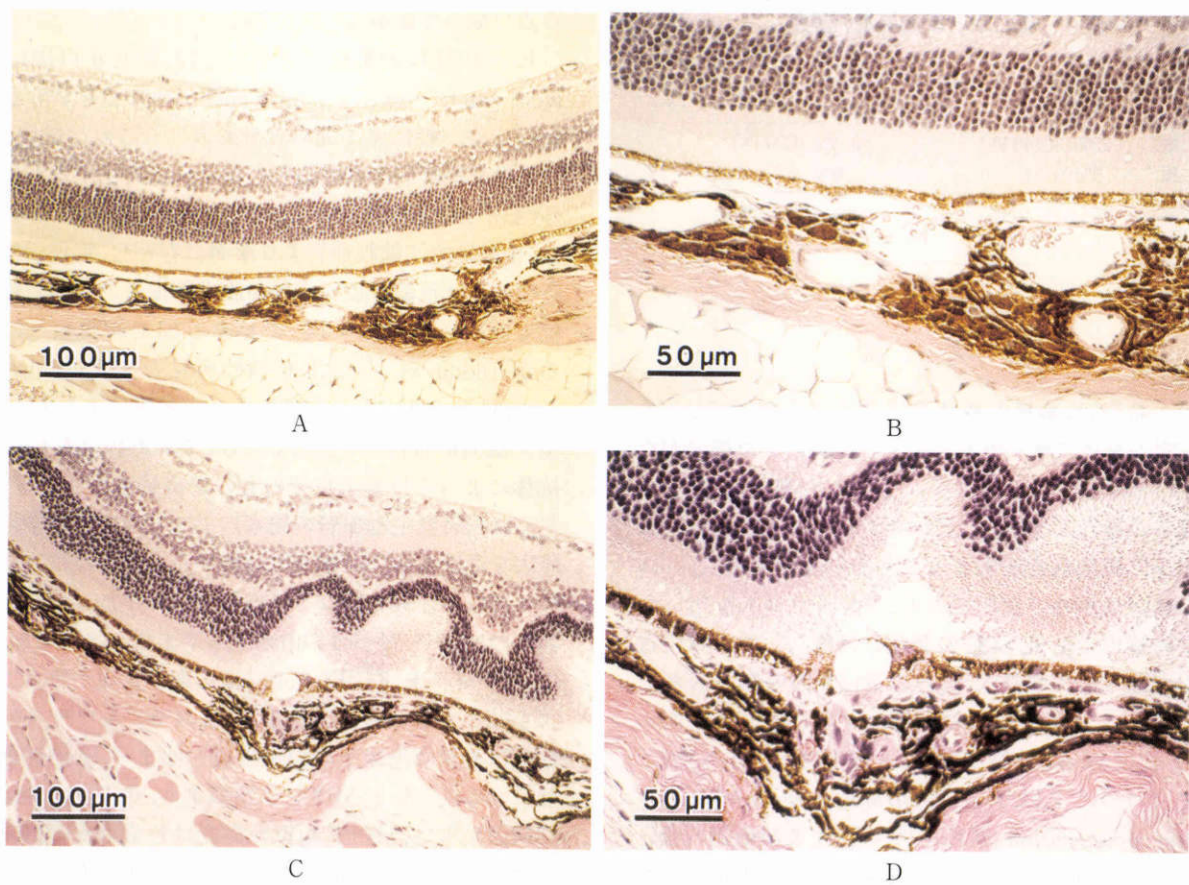


図 3

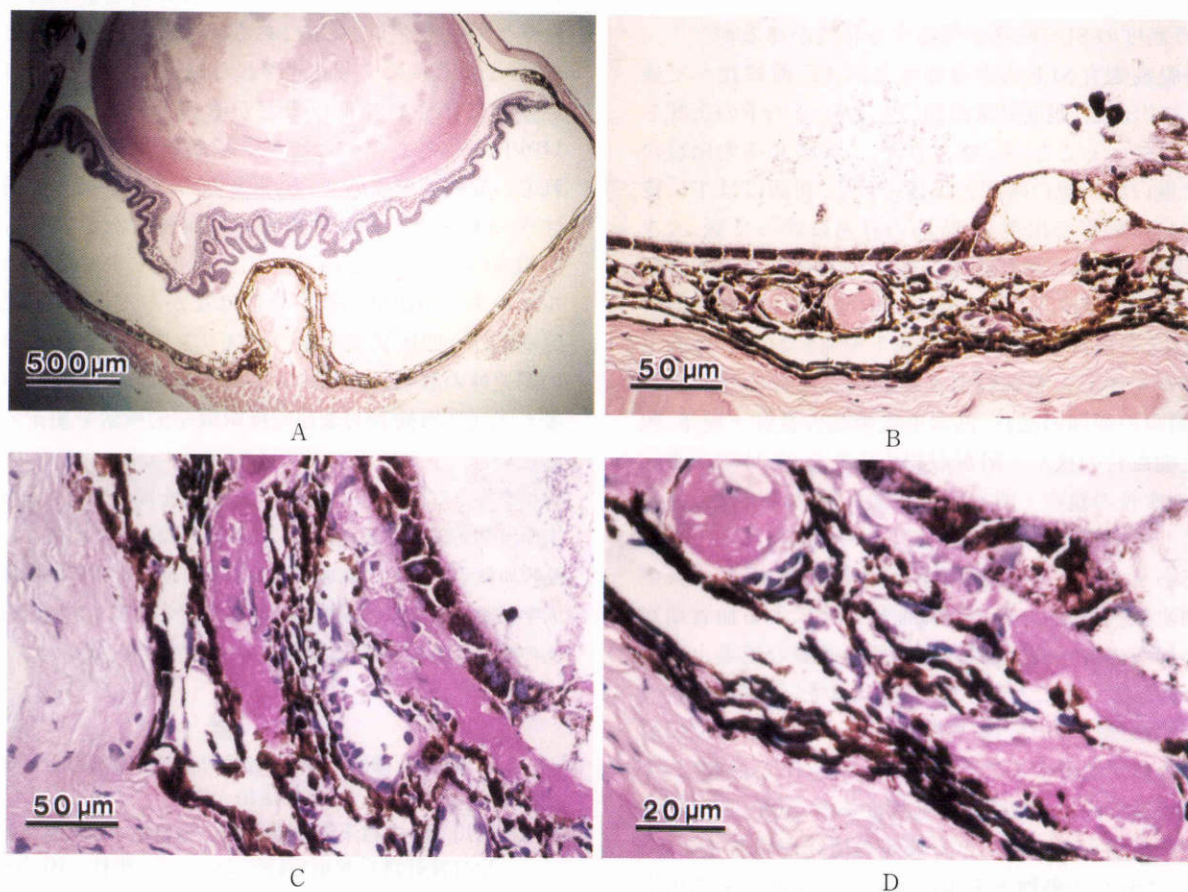


図 4

表1 蛋白尿と眼底異常の関連

(NZW×BXSB)		
	蛋白尿出現率	眼底異常 (+)のうち蛋白尿 (+)
4 M 雄	75% (30/40 匹)	83.3% (5/6 匹)
雌	0% (0/34)	0%
6 M 雄	90% (36/40 匹)	100% (13/13 匹)
雌	8.8% (3/34)	0%

IV 考 按

SLE の特徴は、病態が極めて多彩なことである。この病態解明のために種々のモデルマウスを用いた検討がなされているが、眼底病変について検討した報告はない。今回の我々の報告は、SLE モデルマウスにおいても SLE 患者と同様に眼底病変が生ずることを示したもので、この病変の検討は極めて重要である。モデルマウスを用いた遺伝学的解析の結果、SLE の発症には独立した多数の遺伝要因が関与しており、これらの遺伝要因の組み合わせの違いによって SLE 病態の多様性が生じることが明らかとなっている。この中で我々が使用した (NZW×BXSB) F1 マウスは、*Yaa* (*Y chromosome-linked autoimmune acceleration*) 遺伝子^{33)~36)}と、主要組織適合複合系 (MHC) 遺伝子^{37)~40)}によって大きくその病態が左右される。BXSB 雄マウスの Y 染色体上にある自己免疫促進遺伝子 *Yaa* 遺伝子の影響では、雌に比べ、雄により早期に、より高度の SLE 病態が発症する特徴があるが^{33)~36)}、網脈絡膜病変も SLE の全身症状と同様に雌に比べて雄に有意に出現し、眼底異常出現にも *Yaa* 遺伝子の影響を強く受けていることが示唆された。この眼底病変出現の時期は蛋白尿出現の時期とほぼ一致し、初期には主に後極部に白斑の形で出現し、時間の経過に伴って数、大きさ、出現範囲ともに増大傾向にあり、進行すると滲出性網膜剥離の形を呈することが明らかになった。病理組織学的には、この白斑の病変は脈絡膜毛細血管および色素上皮レベルを中心に視細胞および脈絡膜血管に及んでおり、視細胞の配列の乱れ、色素上皮細胞の変性・脱落、脈絡膜毛細血管の狭窄・閉塞が認められた。注目すべき点は、毛細血管の狭窄・閉塞部位が強い部位にほぼ一致して色素上皮細胞の変性・脱落が生ずる傾向にあるということであり、このことは脈絡膜血管炎を中心として炎症が周囲組織へ波及し、あるいは血栓などによる血管閉塞のため局所の hypoxia を起こし、その近隣の色素上皮細胞を障害していくことが示唆された。また、脈絡膜血管の狭窄・閉塞部については、腎臓の腎炎・血管炎部位にも免疫複合体が沈着することが明らかにされており⁴¹⁾、今後免疫組織学的にも検索する必要がある。近年、眼科領域では実験的自己免疫性ぶどう膜炎の研究がめざましい。しかし、これらの動物モデルの多くが誘発性であるのに対し、今回の SLE マウスは、自発的に病変を生ずるとい

う点で極めて貴重な存在である。

ヒトの SLE の眼底病変としては、綿花状白斑 (cotton wool patch)・cytoid body・網膜出血などを呈する SLE 網膜症が一般によく知られており^{1)~7)}、これは網膜内層、特に神経線維層の網膜血管の異常により生ずるものである。しかし、今回我々のモデルマウスで認められた白斑は、検眼鏡的に網膜血管より深層に存在し、病理学的にもその変化は色素上皮から脈絡膜毛細血管の周囲組織の変性であった。したがって、いわゆる SLE 網膜症とは異なるが、Diddie ら⁴²⁾の SLE 症例の所見と一致していた。さらに、最近では広範な網膜色素上皮障害により MPPE を生ずる例が報告^{8)~14)}されており、この原因としては自己抗体によって色素上皮そのものが直接障害を受ける、もしくは脈絡膜毛細血管の閉塞により二次的に色素上皮が障害を受けるものと推察されている⁸⁾。その際には抗核抗体・抗原抗体複合物などの病的蛋白の増加による血液粘度の増加や、腎不全に由来する窒素化合物の増加、高血圧、ステロイド、凝固系亢進による血栓形成が色素上皮障害を助長すると考えられる。今回のモデルマウスの眼底病変は後極部網膜下の白斑出現で始まり、滲出性網膜剥離に至る点でヒト MPPE に類似する。我々の病理組織学的検討からは、MPPE 類似の病変は色素上皮の直接障害ではなく、脈絡膜循環障害により二次的に色素上皮が障害を受けたように思われる。また、脈絡膜循環障害は脈絡膜細動脈レベルで生じていた。その原因として脈絡膜血管壁への免疫グロブリン、あるいは抗原抗体複合物の沈着、およびそれにより惹起された血管炎、抗リン脂質抗体症候群に伴う血栓形成などが考えられる。ヒト SLE で MPPE を生じた例では抗リン脂質抗体の有無が調べられている例は少ない。一方、近年抗リン脂質抗体症候群に伴う SLE 患者に閉塞性網脈絡膜血管病変が生ずる報告が相次いでみられている^{43)~46)}。しかし、これまでそのモデルマウスでの眼底病変の報告はなかったが、本研究は膠原病に伴う眼底異常ならびに抗リン脂質抗体と血栓形成の関連性の解明に貢献するものと思われる。今後さらに、蛍光眼底造影検査および免疫組織学的検索を加えて検討したい。

稿を終えるに当たり、御指導、御校閲を賜りました順天堂大学医学部眼科学教室金井 淳教授に深謝いたします。また、病理組織学的所見において有益なるご助言を頂いた防衛医科大学校眼科学教室沖坂重邦教授に深謝いたします。なお、本論文の要旨は第100回日本眼科学会総会で発表した。

文 献

- 1) 吉本弘志, 柳田 泰: 全身性紅斑性狼瘡 (SLE) の眼症状, 臨眼 25: 1841—1846, 1971.
- 2) 石川 清, 中村千春, 高野紀子: 膠原病の眼症状—特に全身性紅斑性狼瘡 (SLE) について, 眼科 10: 589—594, 1968.

- 3) Gold DH, Morris DA, Henkind P: Ocular findings in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol* 56: 800—804, 1972.
- 4) Copperto J, Lessels S: Retinopathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 95: 794—797, 1977.
- 5) Wong K, Ai E, Jones JV, Young D: Visual loss as the initial symptom of systemic lupus erythematosus. *Am J Ophthalmol* 92: 238—244, 1981.
- 6) 今泉寛子, 木村早百合, 竹田宗泰, 田辺裕子, 宮部靖子: SLE の眼底病変. *眼紀* 37: 389—399, 1986.
- 7) 萱沢文夫: 全身性エリテマトーデス (SLE) と眼合併症. *眼科* 30: 1161—1166, 1988.
- 8) Matsuo T, Nakayama T, Koyama T, Matsuo N: Multifocal pigment epithelial damages with serous retinal detachment in systemic lupus erythematosus. *Ophthalmologica* 195: 97—102, 1987.
- 9) 田村喜代, 杉目正尚, 田宮宗久, 中井裕子: SLE に合併した胞状網膜剥離の1例. *眼紀* 38: 790—797, 1987.
- 10) Jabs DA, Hanneken AM, Schachat AP, Fine SL: Choroidopathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 106: 230—234, 1988.
- 11) 高橋明宏, 水川 淳, 沖坂重邦: 胞状網膜剥離を伴った脈絡膜循環障害の SLE の1症例. *眼紀* 40: 1081—1085, 1989.
- 12) 川口鎮司, 原まさ子, 広瀬立夫, 木谷 敦, 広瀬 亘, 法岡健一: 全身性エリテマトーデス (SLE) に併発した多発性網膜色素上皮症の1例. *リウマチ* 30: 396—402, 1990.
- 13) 鈴木隆次郎, 妹尾 正, 八木加寿子: 全身性エリテマトーデス (SLE) に併発した網膜色素上皮症の2例. *眼臨* 86: 2492—2495, 1992.
- 14) 田宮良司, 高橋寛二, 松原 孝, 福島伊知郎: ループス腎炎に合併した多発性後極部網膜色素上皮症の1例. *臨眼* 48: 1757—1763, 1994.
- 15) Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV: Antiphospholipid antibodies. *Clin Rheumatol Dis* 11: 591—609, 1985.
- 16) Hughes GRV, Harris NN, Gharavi AE: The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 13: 486—489, 1986.
- 17) 鐔木淳一: 抗リン脂質抗体症候群. *Medical Practice* 11: 73—75, 1994.
- 18) 岡田 純, 角家明文: SLE と抗リン脂質抗体症候群. *医学のあゆみ* 176: 300—304, 1996.
- 19) Bielshowsky M, Helyer BJ, Howie JB: Spontaneous haemolytic anemia in mice of the NZB/BL strain. *Proc Univ Otago Med Sch* 37: 9—11, 1959.
- 20) Helyer BJ, Howie JB: Renal disease associated with positive lupus erythematosus tests in a cross-bred strain of mice. *Nature* 197: 197, 1963.
- 21) Howie JB, Helyer BJ: The immunology and pathology of NZB mice. *Adv Immunol* 9: 215—266, 1968.
- 22) Braverman IM: Study of autoimmune disease in New Zealand mice. I. Genetic features and natural history of NZB, NZY, and NZW strains and NZB/NZW hybrids. *J Invest Dermatol* 50: 483—499, 1968.
- 23) Chused TM, Moutsopoulos HM, Sharrow SO, Hansen CT, Morse HC: Mechanism of autoimmune disease in New Zealand Black mice. In: Rose NR, et al (Eds): *Genetic Control of Autoimmune Disease*. New York, North-Holland, Elsevier, 177—191, 1978.
- 24) Shirai T, Hirose S, Okada T, Nishimura H: Immunology and immunopathology of the autoimmune disease of NZB and related mouse strains. In: Rihova B, et al (Eds): *Immunological Disorders in Mice*: CRC Press, Boca Raton, FL: 95—136, 1991.
- 25) Murphy ED: Lymphoproliferation (lpr) and Other Single-Locus Models for Murine Lupus. In: Gershwin ME, et al (Eds): *Immunologic Defects in Laboratory Animals* 2, New York, Plenum: 1143—173, 1981.
- 26) Izui S, Kelley VE, Masuda K, Yoshida H, Roths JB, Murphy ED: Induction of various autoantibodies by mutant gene lpr in several strains of mice. *J Immunol* 133: 227—233, 1984.
- 27) Murphy ED, Roths JB: Autoimmunity and lymphoproliferation: induction by mutant gene lpr, and acceleration by a male-associated factor in strain BXSb mice. In: Rose NR, et al (Eds): *Genetic Control of Autoimmune Disease*. Elsevier, North Holland/New York, 207—221, 1987.
- 28) Oyaizu N, Yasumizu R, Miyama-Inaba M, Nomura S, Yoshida H, Miyawaki S, et al: (NZW x BXSb) F1 mouse. A new animal model of idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Exp Med* 167: 2017—2022, 1988.
- 29) Hashimoto Y, Kawamura M, Ichikawa K, Suzuki T, Sumida T, Yoshida S: Anticardiolipin antibodies in NZW x BXSb F1 mice. A model of antiphospholipid syndrome. *J Immunol* 149: 1063—1068, 1992.
- 30) Hang LM, Izui S, Dixon FJ: (NZW x BXSb) F1 hybrid. A model of acute lupus and coronary vascular disease with myocardial infarction. *J Exp Med* 154: 216—221, 1981.
- 31) Yoshida H, Fujiwara H, Fujiwara T, Ikehara S, Hamashima Y: Quantitative analysis of myocardial infarction in (NZW x BXSb) F1 hybrid mice with systemic lupus erythematosus and small coronary artery disease. *Am J Pathol* 129: 477—485, 1987.
- 32) Knight JG, Adams DD, Purves HD: The genetic contribution of the NZW mouse to the renal disease of the NZB x NZW hybrid. *Clin Exp Immunol* 28: 352—358, 1977.
- 33) Andrews BS, Eisenberg RA, Theofilopoulos AN, Izui S, Wilson CB, McConahey PJ, et al: Spontaneous murine lupus-like syndromes. Clinical and im-

- munopathological manifestations in several strains. *J Exp Med* 148:1198—1215, 1978.
- 34) **Izui S, Masuda K, Yoshida H**: Acute SLE in F1 hybrids between SB/Le and NZW mice: Prominently enhanced formation of gp 70 immune complexes by a Y chromosome-associated factor from SB/Le mice. *J Immunol* 132:701—704, 1984.
- 35) **Izui S, Higaki M, Morrow D, Merino R**: The Y chromosome from autoimmune BXSB/MpJ mice induces a lupus-like syndrome in (NZW × C57BL/6) F1 male mice, but not in C57BL/6 male mice. *Eur J Immunol* 18:911—915, 1988.
- 36) **Merino R, Fossati L, Lacour M, Lemoine R, Higaki M, Izui S**: H-2 linked control of the Yaa gene-induced acceleration of lupus-like autoimmune disease in BXSB mice. *Eur J Immunol* 22:295—299, 1992.
- 37) **Kawano H, Abe M, Zhang D, Fujimori M, Hirose S, Shirai T**: Heterozygosity of the major histocompatibility complex controls the autoimmune disease in (NZW × BXSB) F1 Mice. *Clin Immunol Immunopathol* 65:308—314, 1992.
- 38) **Hirose S, Ueda G, Nogchi K, Okada T, Sekigawa I, Sato H, et al**: Requirement of H-2 heterozygosity for autoimmunity in (NZB × NZW) F1 hybrid mice. *Eur J Immunol* 16:1631—1633, 1986.
- 39) **Hirose S, Kinoshita K, Nozawa S, Nishimura H, Shirai T**: Effects of major histocompatibility complex on autoimmune disease of H-2-congenic New Zealand mice. *Int Immunol* 2:1091—1095, 1990.
- 40) **Hirose S, Nagasawa R, Sekikawa I, Hamaoki M, Ishida Y, Shirai T, et al**: Enhancing effect of H-2 linked NZW gene(s) on the autoimmune traits of (NZB × NZW) F1 mice. *J Exp Med* 158:228—233, 1983.
- 41) **佐藤英俊, 広瀬幸子, 白井俊一**: 免疫複合体沈着性血管炎の成立機序(第2法)血中免疫複合体量と主要組織適合抗原遺伝子領域の相関性について, 厚生省特定疾患「系統的血管病変に関する調査研究班, 1983年度研究報告書」: 20—23, 1983.
- 42) **Diddie KR, Aronson AJ, Ernest JT**: Chorioretinopathy in a case of systemic lupus erythematosus. *Trans Am Ophthalmol Soc* vol. LXXV, 1977.
- 43) **Pulido JS, Ward LM, Fishman GA, Goodwin JA, Froelich CJ, Sanghvi JP**: Antiphospholipid antibodies associated with retinal vascular disease. *Retina* 7:215—218, 1987.
- 44) **Kleiner RC, Najarian LV, Schatten S, Jabs DA, Patz A, Kaplan HJ**: Vaso-occlusive retinopathy associated with anti-phospholipid antibodies (lupus anticoagulant retinopathy). *Ophthalmology* 96:896—904, 1989.
- 45) **Asherson RA, Merry P, Acheson JF, Harris EN, Hughes GRV**: Antiphospholipid antibodies: A risk factor for occlusive ocular vascular disease in systemic lupus erythematosus and the 'primary' antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 48:358—361, 1989.
- 46) **Snyers B, Lambert M, Hardy JP**: Retinal and chorioidal vaso-occlusive disease in systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid antibodies. *Retina* 10:255—260, 1990.