

シクロスポリンとアロプリノールの併用による 実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎の抑制

松浦 岳司, 後藤 浩, 毛塚 剛司, 山川 直之, 臼井 正彦

東京医科大学眼科学教室

要 約

目 的: Interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) によって惹起させた実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎 (EAU) に対して, 免疫抑制薬であるシクロスポリンと, キサンチンオキシダーゼ阻害剤であり, ラジカルスカベンジャーでもあるアロプリノールの併用投与による抑制効果について検討した。

方 法: IRBP 30 µg をルイスラットに接種後, シクロスポリン, アロプリノールを単独および併用投与し経時的に観察した。接種後 13 日目に組織学的, 免疫学的ならびに生化学的検索を行った。また, これら薬剤の *in vitro* における多核白血球由来フリーラジカルの産生に対する抑制作用を検討した。

結 果: EAU の発症率は IRBP 接種後 13 日目では 50% に抑制され, 臨床および組織学的所見においてもシクロスポリンやアロプリノール単独投与群と比べて炎症

所見は明らかに抑制されていた。そして, リンパ球増殖反応においても単独投与群と比較して併用投与群において有意に IRBP に対するリンパ球の増殖が抑制された。全身的に副作用はみられなかった。また, *in vitro* においてシクロスポリンとアロプリノール単独および 2 剤併用添加群ともにラジカル産生の抑制効果があった。

結 論: シクロスポリンとアロプリノールの 2 剤併用投与による EAU ラットの発症の抑制や炎症の軽減は, 細胞性免疫能の抑制のみならず, 多核白血球由来のフリーラジカルの産生抑制に基づいていることが推定された。(日眼会誌 103: 26—33, 1999)

キーワード: 実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎, シクロスポリン, アロプリノール, 細胞性免疫能, フリーラジカル

Suppression of Experimental Autoimmune Uveoretinitis with a Combination of Cyclosporin and Allopurinol

Gakushi Matuura, Hiroshi Goto, Takeshi Kezuka, Naoyuki Yamakawa and Masahiko Usui

Department of Ophthalmology, Tokyo Medical College

Abstract

Purpose: We assessed the suppressive effect of a combination of cyclosporin (an immunosuppressive agent) and allopurinol (a xanthine oxidase inhibitor and radical scavenger) on experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in Lewis rats, induced by interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP).

Methods: After the immunization of Lewis rats with 30 µg of IRBP. We administrated cyclosporin and/or allopurinol to the IRBP-immunized Lewis rats. We observed the incidence and the severity of EAU. Histological, immunological, and biochemical examinations were performed 13 days after the immunization. The suppressive effect of these drugs *in vitro* on the production of free radicals derived from polymorphonuclear leukocytes.

Results: The incidence of EAU was suppressed by 50% at 13 days after immunization, and in terms of

clinical and histological findings, inflammatory reaction was more inhibited by the combination of these drugs than by either cyclosporin or allopurinol alone. Lymphocyte proliferation assay against IRBP was significantly inhibited by the combination of drugs. No adverse systemic effects were identified. Cyclosporin and allopurinol inhibited radical production both separately and in combination.

Conclusion: This suggests that suppression of EAU is based not only on inhibited cell-mediated immunity but also on inhibited production of free radicals derived from polymorphonuclear leukocytes. (J Jpn Ophthalmol Soc 103: 26—33, 1999)

Key words: Experimental autoimmune uveoretinitis, Cyclosporin, Allopurinol, Cell-mediated immunity, Free radical

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 松浦 岳司

(平成 10 年 2 月 24 日受付, 平成 10 年 8 月 12 日改訂受理)

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

(Received February 24, 1998 and accepted in revised form August 12, 1998)

I 緒 言

難治性ぶどう膜炎であるベーチェット病に、CD 4 リンパ球を選択的に抑制する免疫抑制薬であるシクロスポリン療法¹⁾²⁾の有効性が多くの報告^{3)~5)}で示されている。しかし、シクロスポリンはある一定の用量を超えると腎機能障害を生じやすく、また、神経症状の誘発などの副作用が問題となり、その継続投与が困難になることがある。

一方、ベーチェット病では活性化された好中球のフリーラジカル産生能が亢進していることが知られている^{6)~8)}。実際、キサンチンオキシダーゼ阻害剤であり、ラジカルスカベンジャーでもあるアロプリノールをベーチェット病患者に応用し、臨床的にぶどう膜炎ならびに口腔内アフタなど眼外症状の抑制に有効であることが報告⁹⁾されている。アロプリノールの前駆体であるオキシプリノールを実験的ぶどう膜炎に投与すると、その発症や病像形成に抑制的に作用することも確認されている¹⁰⁾。しかしながら、これらの薬剤単独ではぶどう膜炎発作をコントロールしきれないベーチェット病患者が存在することも事実である。

ところで近年、腎移植後の患者にアザチオプリンとシクロスポリンにプレドニゾロン、さらに、アロプリノールを投与することにより、拒絶反応が軽減されたとの報告¹¹⁾がみられる。

以上のような背景をもとに、ベーチェット病をはじめとする難治性ぶどう膜炎に対しても、低用量のシクロスポリンとアロプリノールを併用投与することにより、ぶどう膜炎を効率良く抑制し、その副作用も最小限に抑え

られるのではないかと考えた。そこで、実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎(EAU)に対してこれら 2 剤の併用投与を行い、その発症や病像に及ぼす影響ならびに副作用の有無について検討した。さらに、*in vitro* でもシクロスポリンとアロプリノールの 2 剤併用がアロプリノール単独と比較して、多核白血球由来フリーラジカルの産生に、より抑制的に作用するか否かについて検討したので報告する。

II 実験方法

1. EAU における併用療法の効果および免疫学的検索

1) 実験動物

実験には 8 週齢、体重約 200 g の雄 Lewis ラットを用いた。飼育は無菌飼育条件下で行った。

2) EAU の惹起

既報¹²⁾¹³⁾に準じて、ウシ網膜から interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) を精製した。その IRBP 30 μ g を等量の完全 Freund アジュバント (DIFCO 社、米国) と混和して、Lewis ラットの足踵部皮下に接種して EAU を惹起せしめた。

3) 薬剤投与方法

IRBP を接種したラットを以下のごとく A~D の 4 群に分け、接種日から連日 13 日間、オリーブ油に溶解させた薬剤 1 ml を 12 時間ごとに経口投与した。

A 群：オリーブ油のみ投与した対照群

B 群：シクロスポリン (3 mg/kg/日 Sandoz 社、スイス) 単独投与群

C 群：アロプリノール (100 mg/kg/日、田辺製薬) 単独投与群

D 群：シクロスポリン (3 mg/kg/日) とアロプリノール (100 mg/kg/日) 併用投与群

4) 臨床所見の経時的観察

接種後から連日、細隙灯顕微鏡を用いて前眼部所見の経時的観察を行い、炎症所見を表 1 のごとくスコア化し、その総和で各群を比較検討した。

5) 組織学的検索

接種後 13 日目にラットをエーテル麻酔下に屠殺した後に眼球を摘出した。その眼球を 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定した後、パラフィンに包埋して切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し、光学顕微鏡による観察を行った。なお、組織学的所見を表 2 のごとくスコア化し、その総和で各群を比較検討した。

6) 血清抗 IRBP 抗体価

接種後 13 日目に採血して得られた血清を用い、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法により IRBP に対する抗体価を測定した。

7) リンパ球増殖反応

接種後 13 日目に脾臓を摘出し、擦りガラスを用いて細胞浮遊液とし、ナイロンメッシュを通した後に NH_4Cl -

表 1 細隙灯顕微鏡による炎症所見スコア

0	異常所見なし
1	炎症所見はないが、ミドリン P [®] の点眼による散瞳が不良なもの
2	瞳孔縁に局限したフィブリンの析出したもの
3	瞳孔縁を超えたフィブリンの析出したもの
4	3 に加え、軽度の後房蓄膿を伴うもの
5	3 に加え、高度の後房蓄膿を伴うもの

表 2 組織学的所見のスコア

虹 彩	0 : 炎症所見なし 1 : 軽度の細胞浸潤 2 : 中等度の細胞浸潤 3 : 高度の細胞浸潤
網 膜	0 : 炎症所見なし 1 : 軽度の細胞浸潤 2 : 1. に加え、網膜血管炎 3 : 2. に加え、網膜層構造もしくは視細胞層の破壊
脈絡膜	0 : 炎症所見なし 1 : 軽度の細胞浸潤 2 : 中等度細胞浸潤による脈絡膜の肥厚 3 : 高度の細胞浸潤による脈絡膜の肥厚

表 3 各群におけるぶどう膜炎の臨床的および組織学的所見の比較

群	EAU 発症率		臨床所見スコア	組織学的所見スコア
	接種後10日目	接種後13日目		
A (n = 9)	78%	100%	3.9 ± 0.3	6.8 ± 1.2
B (n = 8)	38%	100%	1.9 ± 0.7*†	3.4 ± 1.4*†
C (n = 6)	50%	100%	2.5 ± 0.8*†	5.6 ± 1.0*†
D (n = 10)	30%	50%	0.95 ± 1.1*	2.3 ± 0.8*

EAU：実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎
*：A 群と比較して有意差を認めた (p < 0.05). Mann-Whitney 検定
†：D 群と比較して有意差を認めた (p < 0.05). Mann-Whitney 検定
A：対照群 B：シクロスポリン単独投与群 C：アロプリノール単独投与群 D：併用投与群

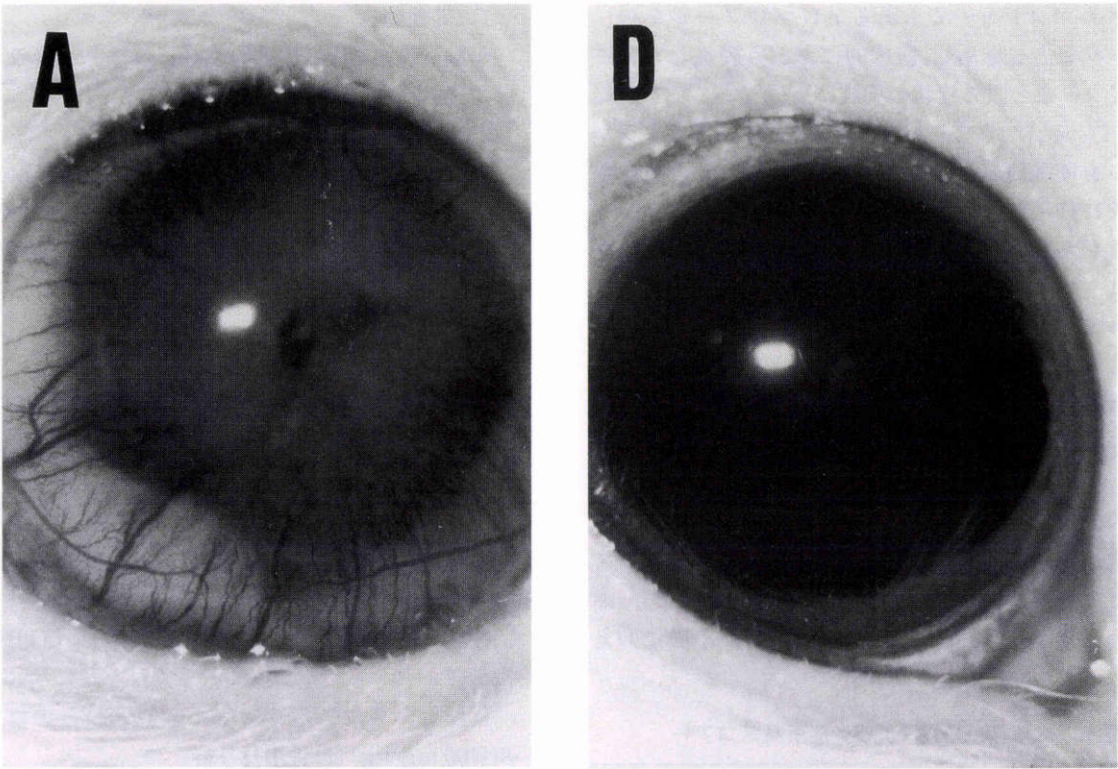


図 1 Interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) 接種後 13 日目における前眼部所見。
A (対照群)：多量のフィブリン析出および後房蓄膿が観察される。D (シクロスポリン、アロプリノール併用投与群)：炎症所見は極めて軽微で、ミドリン P® の点眼により完全散瞳が得られている。

HCl 緩衝液で溶血,その後 2% ウシ胎仔血清加 RPMI 1640 (GIBCO 社, 米国) で 3 回洗浄してリンパ球を分離した.このリンパ球に IRBP を添加して CO₂ 6% 37℃ で培養を行った.培養液には 10% ウシ胎仔血清加 RPMI 1640 を用い,96 穴マイクロプレートに 2.5×10⁵/200 μl/well ずつ入れて 72 時間培養し,培養終了 16 時間前に ³H-チミジンを加え,シンチレーションカウンターで測定した.

8) 体重の変動および生化学的検査
IRBP 接種前と接種後 13 日目に体重を測定し,その変動を比較した.また,接種後 13 日目に得られた血清中の尿酸,クレアチニンおよび尿素窒素量を測定した.

2. 併用療法における多核白血球 (PMNs) 由来フリーラジカルの抑制効果

1) PMNs の調整

PMNs の分離は Ficoll-Hypaque 法で行った¹⁴⁾.すなわち,Lewis ラットの腹腔内に 0.1% glycogen を注入し 4 時間後,RPMI 1640 20 ml で腹腔内に遊走した細胞を回収した.この細胞浮遊液を Ficoll-Paque 液 (Pharmacia) に重層し,2,000 rpm 20 分間遠心分離し,PMNs を分離した.混入した赤血球は低張食塩水により溶血させ,RPMI 1640 で 3 回洗浄後,5×10⁶/ml に調整した.なお,調整した PMNs の viability はいずれもトリパンブルー染色で 90% 以上であることを確認した.

2) ケミルミネッセンス測定

(1) EAU ラットにおける PMNs 由来フリーラジカルと薬剤の影響

PMNs 浮遊液 100 μl と 2×10⁻⁴M 濃度の luminol 溶液 100 μl をポリエチレンキュベット (7×50 mm) に混和し

III 結 果

1. EAUにおける各薬剤の抑制効果および免疫学的検索

1) EAU の経過と所見

対照である A 群に比べてシクロスポリン単独投与群 (B 群), アロプリノール単独投与群 (C 群), 2 剤併用投与群 (D 群) では明らかにぶどう膜炎が抑制されていた (表 3). すなわち, IRBP 接種後 10 日目における EAU の発症率は A 群で 78% であったのに対して, B 群 37.5%, C 群 50%, D 群 30% であった. また, 13 日目においては D 群のみ発症率が 50% に抑制されていた. 13 日目における炎症所見は, A 群では大量のフィブリンの析出および後房蓄膿が観察され, D 群では極めて軽微で, ミドリン P® の点眼により完全散瞳するものが多くみられた (図 1). EAU の炎症所見をスコア化した比較では, A 群に比べて B, C 群および D 群において抑制は明らかであった. さらに, 2 剤併用投与を行った D 群は単独投与を行った B, C 群と比較して有意に炎症所見が抑制されていた.

2) 組織学的所見

A 群では網膜血管炎, 視細胞層への細胞浸潤と破壊, および脈絡膜の炎症細胞の浸潤による著しい肥厚がみられたのに比べ B, C, D 各群では全般的に炎症所見は軽く, 特に D 群では細胞浸潤による脈絡膜の軽度の肥厚のみの例が多かった (図 2). 組織学的所見をスコア化し

て比較した結果, A 群と比較すると B, C 群および D 群において炎症所見は抑制されていた (表 3). さらに, D 群は B, C 群と比較して有意に炎症所見が抑制されていた.

3) 血清抗 IRBP 抗体価

IRBP に対する血清抗体価は, A, B, C, D すべての群で高い値を示し, 各群の間に有意差はみられなかった (図 3).

4) リンパ球増殖反応

各ラットの脾臓から得たリンパ球について増殖試験を行い, その stimulation index (SI) で比較した結果, A 群に比べ B, C, D 群では IRBP に対するリンパ球の増殖が抑制傾向にあり, 特に D 群では統計学的に有意に抑制されていることが示された (図 4).

5) 体重の変動および生化学的検査

A, B, C, D 各群とも体重の変化 (増加率) に有意差はなかった. 尿酸値はアロプリノールを投与した C, D 群において有意に低下していたが, その他, クレアチニン, 尿素窒素の値はどの群の間にも有意な差はみられなかった (表 4).

2. 各薬剤の PMNs 由来フリーラジカルに対する抑制効果

1) EAU ラットにおける PMNs 由来フリーラジカル

FMLP 刺激後の PMNs の活性化をケミルミネッセンスで比較検討したところ, EAU ラットおよび正常ラット

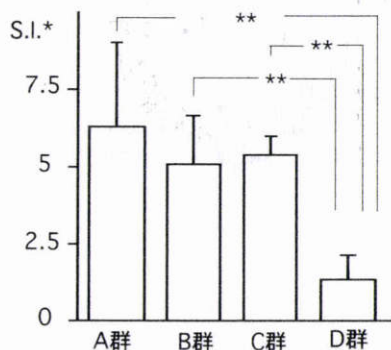


図 4 リンパ球増殖反応.

A 群: 対照群, B 群: シクロスポリン単独投与群, C 群: アロプリノール単独投与群, D 群: シクロスポリン, アロプリノール併用投与群.

S.I.*: stimulation index, **: $p < 0.05$ (t 検定)

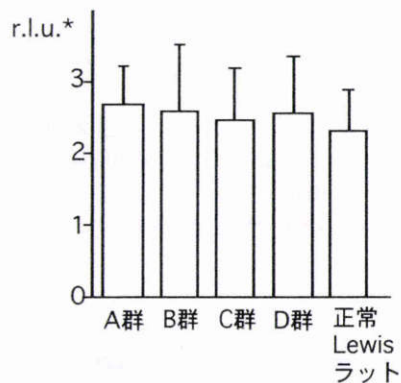


図 5 多核白血球 (PMNs) 由来フリーラジカル.

A 群: 対照群, B 群: シクロスポリン単独投与群, C 群: アロプリノール単独投与群, D 群: シクロスポリン, アロプリノール併用投与群.

r.l.u.*: relative light unit

表 4 体重の変動および生化学的検査

群	体重増加率 (%)	BUN (mg/dl)	Creatine (mg/dl)	UA (mg/dl)
A (n = 9)	112.9 ± 2.1	19.2 ± 3.4	0.50 ± 0.06	1.14 ± 0.9
B (n = 8)	113.4 ± 4.3	18.4 ± 2.0	0.54 ± 0.05	1.2 ± 0.58
C (n = 6)	116.3 ± 2.9	21.1 ± 1.9	0.64 ± 0.11	0.6 ± 0.41*
D (n = 10)	112.9 ± 2.7	22.0 ± 1.1	0.58 ± 0.05	0.4 ± 0.26*
正常 Leis ラット (n = 5)	116.2 ± 4.6	20.3 ± 1.5	0.57 ± 0.58	0.73 ± 0.58

*: 正常 Lewis ラットと比較して有意差を認めた. ($p < 0.05$) t 検定

A: 対照群 B: シクロスポリン単独投与群 C: アロプリノール単独投与群 D: 併用投与群

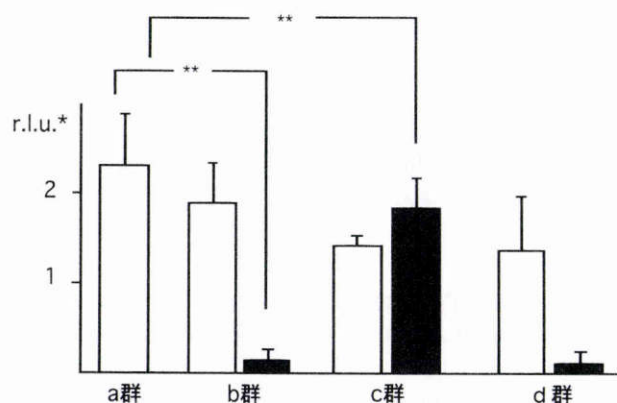


図 6 *In vitro* における PMNs 由来フリーラジカルと各薬剤の影響。

□: 10 µg/ml 添加群, ■: 100 µg/ml 添加群

A 群: 正常 PMNs, B 群: シクロスポリン添加, C 群: アロプリノール添加, D 群: シクロスポリン, アロプリノールともに添加。

r.l.u.*: relative light unit, **: $p < 0.05$ (t 検定)

の間に有意差はみられなかった(図 5)。

2) *In vitro* における PMNs 由来フリーラジカル

正常 Lewis ラットから得られた PMNs にシクロスポリン(b 群), アロプリノール(c 群)およびこれら 2 剤を併用添加(d 群)したところ, 添加濃度 10 µg/ml では対照である a 群に比べて有意差はみられなかったが, d, c, b 群の順にフリーラジカルの産生は抑制されていた(図 6)。添加濃度 100 µg/ml では, d, b, c 群の順にフリーラジカルの産生が抑制され, 特に c 群と d 群では a 群との間に有意差があった(図 6)。

IV 考 按

IRBP や網膜 S 抗原により惹起される EAU の発症は, 局所リンパ節での IRBP 反応性 T リンパ球の活性化から始まる。また, 炎症発症後の網膜, ぶどう膜の組織障害因子には, 細胞傷害性 T リンパ球, ナチュラルキラー細胞, マクロファージ, 好中球や抗体などが考えられている¹⁵⁾。これらのうち好中球については, 抗好中球モノクローナル抗体によりその発症が抑制されることから, 発症あるいは組織障害における重要性が示されている¹⁶⁾。また, IRBP により惹起されたラット EAU の視細胞層には, スーパーオキシドをはじめとするフリーラジカルを産生する多核白血球が浸潤していることが明らかになっており, 組織障害の要因の一つと考えられている¹⁷⁾。そこで今回は, EAU の発症ならびに組織障害における T リンパ球の活性化と好中球の活性化を抑制する目的で, シクロスポリンとアロプリノールの投与とその効果について検討した。

シクロスポリンは T リンパ球のインターロイキン(IL)-2 産生に関するシグナル伝達の抑制, すなわち, メッセンジャー RNA (mRNA) の発現を抑制し細胞性免

疫反応を選択的に抑制する薬剤であり¹⁾²⁾, 一方, 痛風治療薬として広く臨床応用されているアロプリノールはスーパーオキシドの生成阻害作用のみならず¹⁸⁾, 同じ活性酸素種の中でもより反応性に富み, 組織障害性が高いとされる水酸化ラジカルや次亜塩素酸に対してもスカベンジング効果を有することが報告¹⁹⁾されている。また, その副作用はときに胃腸障害などが出現するのみである。

これまでに, シクロスポリン単独投与でも EAU は抑制されることが報告²⁰⁾されており, また, 我々はアロプリノールの前駆体であるオキシプリノールを投与し, EAU ラットにおける後房蓄膿や網膜血管炎などの炎症症状が軽減することを確認している¹⁰⁾。そこで, 両薬剤を併用投与することにより, EAU に対するより強い抑制効果, ならびにシクロスポリンの減量による副作用の回避を期待して今回の実験を行った。

その結果, シクロスポリン単独, アロプリノール単独, シクロスポリンとアロプリノール併用投与のいずれの薬剤投与群でも, ぶどう膜炎の発症率や炎症所見が抑制されたが, 特に併用投与群においては, より抑制的に作用することが明らかとなった。各薬剤の投与による免疫応答系に対する作用機序について検討したところ, IRBP に対する抗体価についてはいずれの薬剤でも同様の値を示したが, リンパ球増殖反応ではシクロスポリンとアロプリノール併用投与群において明らかな抑制効果がみられた。このことは, シクロスポリンが細胞性免疫反応のみを選択的に抑制する特性に加え¹⁾²⁾, アロプリノールを併用投与することによりその効果が増強した可能性が考えられる。また, シクロスポリンとアロプリノールを併用した場合にシクロスポリンの血中濃度が増加するとの報告²¹⁾もあり, 今回は検討を行っていないが, このシクロスポリンの血中濃度の増加による影響の可能性も考えられる。

フリーラジカルに対する作用様式を検討してみると, *in vivo* においてはアロプリノールを投与しても PMNs 由来のフリーラジカルの抑制効果はほとんどみられなかった。EAU ラットの網膜および脈絡膜を試料としてケミルミネッセンス法による測定を行った報告では, 正常の網膜や脈絡膜組織に比べて明らかに炎症局所においてフリーラジカルの産生亢進が示されている²²⁾。これらの結果から, EAU ラットにおいて PMNs が活性化しているのは主に眼局所のみであり, その結果, *in vivo* でのアロプリノールによる抑制効果は, 末梢血レベルでは反映されないと考えられた。

一方, *in vitro* において PMNs 由来フリーラジカル産生の抑制効果を検討したところ, アロプリノールやシクロスポリン単独添加群, 併用添加群ともに抑制していた。シクロスポリン単独投与でも *in vitro* においてフリーラジカルの産生を抑制したメカニズムについては不明であるが, これまでに *in vitro* でシクロスポリンと肝臓や腎臓の組織を培養することにより過酸化脂質が産生される

報告²³⁾²⁴⁾や、赤血球とキサンチンオキシダーゼとともにシクロスポリンを培養したところ、赤血球とそれぞれの試薬を単独で培養したものとは比べ低濃度で溶血がみられ、その抑制としてアロプリノールが有効との報告²⁵⁾もあり、今後も検討の余地があるものと思われる。なお、シクロスポリンの添加濃度 10~1,000 µg/ml は、臨床的に投与されるシクロスポリンの血中濃度 150~1,000 ng/ml に相当するといわれていることから²⁶⁾、本実験では 10 および 100 µg/ml に設定した。

今回の実験の結果、シクロスポリンとアロプリノール 2 剤の併用投与による EAU ラットの発症の抑制や炎症の軽減は、細胞性免疫能の抑制のみならず、PMNs 由来のフリーラジカルの産生抑制に基づいていることが示唆された。この併用療法では、今回調べた範囲内では特に副作用がみられなかったことは、今後、ペーチェット病のように、その発症や病像形成に細胞性免疫異常⁸⁾²⁶⁾や好中球の機能異常が関与している^{6)~8)}と考えられる難治性のぶどう膜炎に対して、シクロスポリンとアロプリノールによる併用療法が臨床的にも応用される可能性があるものと思われる。

文 献

- 1) Handshumacher RE, Harding MW, Rice J, Drugge RJ: Cyclophirin A specific cytosolic binding protein for cyclosporin A. *Science* 226: 544—547, 1984.
- 2) Gunter KC, Irving SG, Zipfel PF, Siebenlist U, Kelly K: Cyclosporin A-mediated inhibition of mitogen-induced gene transcription is specific for the mitogenic stimulus and cell type. *J Immunol* 142: 3286—3291, 1989.
- 3) Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan C, Mochizuki M, Yancey K: Effectiveness of cyclosporin therapy for Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 28: 671—679, 1985.
- 4) 望月 學, 林 清文, 増田寛次郎: ぶどう膜炎の新しい治療. シクロスポリン治療の現況と問題点. *眼紀* 38: 494—500, 1987.
- 5) Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G: Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet* 20 May: 1093—1096, 1989.
- 6) Niwa Y, Miyake S, Sakane T, Shingu M, Yokoyama M: Auto-oxidative damage in Behçet's disease-endothelial cell damage following the elevated oxygen radicals generated by stimulated neutrophils. *Clin Exp Immunol* 49: 247—255, 1982.
- 7) 山田光則: Behçet 病患者好中球における lysosome 酵素活性と活性酸素産生能. *眼紀* 34: 1678—1685, 1983.
- 8) 坂根 剛: Behçet 病の発症機序. *内科* 69: 1269—1257, 1992.
- 9) 後藤 浩, 松浦岳司, 山川直之, 岡田アナベル, 坂井潤一, 臼井正彦: ペーチェット病に対するコルヒチンとアロプリノールの併用療法. *臨眼* 49: 483—486, 1995.
- 10) 後藤 浩, 山川直之, 松浦岳司, 臼井正彦: オキシプリノールによる実験的ぶどう膜炎網膜炎の抑制. 第 5 回眼科フリーラジカル過酸化脂質研究会抄録集: 280, 1994.
- 11) Chocair P, Duley J, Simmonds HA, Cameron JS, Lanhez L, Arap S, et al: Low-dose allopurinol plus azathioprine/cyclosporin/prednisolone, a novel immunosuppressive regimen. *Lancet* 342: 83—84, 1993.
- 12) Redmond TM, Wiggert B, Robey FA, Nguyen NY, Lewis MS, Lee L, et al: Isolation and characterization of monkey interphotoreceptor retinoid-binding protein, a unique extracellular matrix component of the retina. *Biochemistry* 24: 787—793, 1985.
- 13) 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.
- 14) Hirsh JG, Church AB: Studies of phagocytosis of group A streptococci by polymorphonuclear leukocytes *in vitro*. *J Exp Med* 111: 309—322, 1960.
- 15) 臼井正彦: 実験的自己免疫性ぶどう膜炎網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.
- 16) 土方 聡, 坂井潤一, 臼井正彦, 仙道富士郎: 抗好中球抗体による実験的自己免疫性ぶどう膜炎網膜炎の抑制. *あたらしい眼科* 11: 1291—1296, 1994.
- 17) 後藤 浩, 山川直之, 長谷見通子, 松浦岳司, 臼井正彦: ぶどう膜炎網膜炎における多核白血球由来スーパーオキシドと網膜過酸化脂質. *日眼会誌* 98: 1019—1026, 1994.
- 18) Spector T: Oxypurinol as an inhibitor of xanthine oxidase-catalyzed production of superoxide radical. *Biochem Pharmacol* 37: 349—352, 1988.
- 19) Moorhouse CP, Grootveld M, Halliwell B, Quinlan GJ, Gutteridge CMJ: Allopurinol and oxypurinol are hydroxyl radical scavengers. *FEBS Letters* 213: 23—28, 1987.
- 20) 望月 學: 眼科領域における免疫療法. *日眼会誌* 96: 1608—1634, 1992.
- 21) Scott LS, Mitchell HG: Cyclosporine toxicity associated with allopurinol. *Southern Med J* 85: 1265—1266, 1992.
- 22) Wu GS, Goto H, Sevanian A, Rao NA: Generation of chemiluminescence in experimental autoimmune uveitis. *Curr Eye Res* 10: 909—917, 1991.
- 23) Inselmann G, Hannemann J, Baumann K: Cyclosporine A induced lipid peroxidation and influence on glucose-6-phosphatase in rat hepatic and

- renal microsomes. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 68:189—203, 1990.
- 24) **Signe AB, Gerhard I, Rainer E, Hugo TH**: Influences of Ginkgo biloba on cyclosporin A induced lipid peroxidation to vitamine E, glutathione and N-acetylcysteine. Biochem Pharmacol 41:1521—1526, 1991.
- 25) **Hirose M, Kuroda Y**: Reinforcement of cyclosporin A-induced red cell destruction by superoxide. Tokushima J Exp Med 41:65—70, 1994.
- 26) **Sakana T, Kotani H, Takada S, Tsunematsu T**: Functional aberration of T cell from patients with Behçet's disease. Arthritis Rheum 25:1343—1351, 1982.
-