

# 実験的自己免疫性網膜ぶどう膜炎におけるロイコトリエン B<sub>4</sub> 受容体拮抗薬の治療効果

鳥山 聖子

横浜市立大学医学部眼科学教室

## 要 約

**目的:** 実験的自己免疫性網膜ぶどう膜炎 (EAU) におけるロイコトリエン B<sub>4</sub> 受容体拮抗薬 (LTB<sub>4</sub> RA) の抗炎症効果を検討した。

**材料と方法:** ラットを LTB<sub>4</sub> RA 投与期間別に免疫後 0~10 日目, 0~5 日目および 6~10 日目の 3 群に分けた。またさらに, 0~10 日目投与の群を薬剤投与量別に 3 群に分けた。眼球は組織学的に評価し, 脾臓 CD 4<sup>+</sup>T 細胞における CD 45 RC の発現を解析した。

**結果:** 全 LTB<sub>4</sub> RA 投与群で眼組織への好中球およびリンパ球浸潤が軽減し, 濃度依存性に EAU は抑制さ

れた。投与期間別治療では, 0~10 日目投与群が最も EAU を抑制した。治療群では EAU 誘導期に脾臓細胞の CD 45 RC<sup>high</sup> サブセットが非治療群と比べて減少した。

**結論:** LTB<sub>4</sub> RA の EAU 抑性機序は好中球と CD 4<sup>+</sup>T 細胞両者の抑制による可能性が推定された。(日眼会誌 104: 396—401, 2000)

**キーワード:** 実験的自己免疫性網膜ぶどう膜炎, ロイコトリエン B<sub>4</sub> 受容体拮抗薬, CD 4<sup>+</sup>T 細胞, フローサイトメトリー, ラット

## Effects of Leukotriene B<sub>4</sub> Receptor Antagonist on Experimental Autoimmune Uveoretinitis in Rats

Satoko Toriyama

Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine

## Abstract

**Purpose:** We evaluated the potential of leukotriene B<sub>4</sub> receptor antagonist (LTB<sub>4</sub> RA) as an anti-inflammatory agent on experimental autoimmune uveoretinitis (EAU).

**Materials and Methods:** LTB<sub>4</sub> RA was administered to Lewis rats twice a day on days 0~10, 0~5, and 6~10 after immunization. Rats treated on days 0~10 after immunization were subdivided into three groups according to the dosage of LTB<sub>4</sub> RA. The eyes were examined histopathologically, and the expression of CD 45 RC in CD 4<sup>+</sup>T cells was analyzed.

**Results:** The inflammatory changes in the eyes of EAU were decreased in all groups treated with LTB<sub>4</sub> RA in a dose-dependent manner. The treatment with LTB<sub>4</sub> RA on days 0~10 after immuniza-

tion achieved much higher uveitis suppression. The infiltration into eye tissues by neutrophils and lymphocytes was decreased by treatment with LTB<sub>4</sub> RA. In treated groups, the CD 45 RC<sup>high</sup> subset decreased in the induction phase of EAU as compared with the untreated group.

**Conclusion:** The suppressive mechanisms of LTB<sub>4</sub> RA on EAU may be dependent on suppression of the activation of neutrophils and CD 4<sup>+</sup>T cells. (J Jpn Ophthalmol Soc 104: 396—401, 2000)

**Key words:** Experimental autoimmune uveoretinitis, Leukotriene B<sub>4</sub> receptor antagonist, CD 4<sup>+</sup>T cell, Flowcytometry, Rat

## I 緒 言

実験的自己免疫性網膜ぶどう膜炎 (experimental auto-

immune uveoretinitis, EAU) は, 網膜可溶性抗原 (soluble retinal antigen, S-Ag) や光受容体間レチノイド結合蛋白 (interphoto-receptor retinoid-binding protein, IRBP) な

別刷請求先: 236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9 横浜市立大学医学部眼科学教室 鳥山 聖子  
(平成 11 年 10 月 25 日受付, 平成 12 年 1 月 11 日改訂受理)

Reprint requests to: Satoko Toriyama, M.D. Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine, 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama 236-0004, Japan

(Received October 25, 1999 and accepted in revised form January 11, 2000)

表 1 ラット実験的自己免疫性網膜ぶどう膜炎 (EAU) の組織学的重症度評価表

スコア	細胞浸潤			
	虹彩・毛様体	硝子体	網膜	脈絡膜
0	細胞浸潤(-)	細胞浸潤(-)	細胞浸潤(-)	細胞浸潤(-)
1	僅かな細胞浸潤(+)	軽度細胞浸潤(+)	軽度細胞浸潤(+) 肉芽腫 0~1 個(+)	軽度細胞浸潤(+)
2	前房の細胞浸潤を伴う 軽度~中等度細胞浸潤(+)	中等度細胞浸潤(+)	中等度細胞浸潤(+) 肉芽腫 2~3 個(+)	中等度細胞浸潤(+) 肉芽腫(+)
3	前房の重度細胞浸潤と 滲出を伴う 重度細胞浸潤(+)	滲出を伴う 重度細胞浸潤(+)	重度の細胞浸潤(+) 肉芽腫 4 個以上(+)	重度細胞浸潤(+) 肉芽腫(+)

どの網膜蛋白抗原を哺乳動物に免疫することにより発症する臓器特異的な自己免疫疾患である<sup>1)2)</sup>。その発症機序には抗原特異的 CD 4<sup>+</sup>T 細胞が重要な役割を担っており、特にタイプ 1 ヘルパー T 細胞 (Th 1) の活性化が関与している<sup>3)</sup>。ロイコトリエン B<sub>4</sub> (leukotriene B<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>) はアラキドン酸代謝産物であり、好中球の炎症組織への遊走、浸潤や脱顆粒を強力に誘導する炎症性メディエーターであるが<sup>4)</sup>、T 細胞クローンの増殖や、T 細胞からインターロイキン (IL) -1, IL-2, インターフェロン (IFN) - $\gamma$  など Th 1 サイトカインの産生を増強するといった薬理作用も有し<sup>5)6)</sup>、Th 1 誘導の炎症に関わっている可能性が考えられる。

EAU の臨床症状は汎ぶどう膜炎であり、ヒトの内因性ぶどう膜炎に類似する病態を示すため<sup>2)</sup>、新治療薬の開発における動物モデルとして用いられている。これまで T 細胞の機能を抑制するシクロスポリンなどの免疫抑制薬が、EAU の実験的治療でその有効性が確認され<sup>7)8)</sup>、ベーチェット病などヒト内因性ぶどう膜炎の治療にも応用されるようになった<sup>9)</sup>。しかし、重症な眼炎症の治療に当たっては長期にわたる治療薬の投与が必要であり、既存の免疫抑制薬では肝腎毒性や神経毒性などの副作用が現在問題となっている<sup>10)</sup>。したがって、ヒトのぶどう膜炎治療に用いることが可能で、重篤な副作用のより少ない新たな治療薬の開発が求められている。近年開発された新しい抗炎症薬であるロイコトリエン B<sub>4</sub> 受容体拮抗薬 (leukotriene B<sub>4</sub> receptor antagonist, LTB<sub>4</sub> RA) は、LTB<sub>4</sub> に対する特異的受容体拮抗薬であり、実験的炎症モデルにおいて LTB<sub>4</sub> の作用による好中球の炎症局所への遊走や脱顆粒を著明に抑制することが報告<sup>11)</sup>されている。

そこで今回は、LTB<sub>4</sub> RA 経口投与によるラット EAU の抑制効果について検討した。

## II 実験方法

### 1. 実験動物

6~8 週齢、体重 140~160 g の雄ルイスラット (日本チャールス・リバー) を 58 匹用いた。

### 2. 抗原および免疫方法

ウシ IRBP の短縮ペプチドである合成 R 14 (アミノ酸

配列番号 1169—1191) (ペプチド研究所) を抗原として用いた。抗原 5  $\mu$ g を *Mycobacterium tuberculosis* H 37 RA を含む完全フロイント・アジュバント (Difco 社, 米国) に 1:1 に乳和し、ラットの後肢足趾に皮下接種し、続けて百日咳菌死菌  $1 \times 10^{10}$  個 (和光純薬工業) を尾静脈注射した。

### 3. 薬品

LTB<sub>4</sub> RA (ONO-4057) は小野薬品工業から供与された。LTB<sub>4</sub> RA は 0.5% carboxy methyl cellulose 水溶液 (Sigma 社, 米国) に用時溶解して用いた。

### 4. 治療

ラットを治療期間により免疫後 0~10 日目 (A 群, n=12), 0~5 日目 (B 群, n=6), 6~10 日目 (C 群, n=6) および 0 日目から経時的に脾臓を摘出した群 (D 群, n=33) の 4 群に分けた。さらに、LTB<sub>4</sub> RA 投与量別に A 群を 100 (A 1 群, n=3), 200 (A 2 群, n=3) および 400 (A 3 群, n=6) mg/kg/日の 3 群に分けた。B, C および D 群のラットは 400 mg/kg/日を投与した。LTB<sub>4</sub> RA は経口で 1 日 2 回投与した。この他に対照として生理食塩水を与えた群 (対照群, n=7) と免疫をしていない群 (非免疫群, n=5) を用意した。非免疫群と D 群はフローサイトメトリーによる解析に用いた。

### 5. 組織学的炎症の評価

免疫後 10 日目にラットを屠殺し、眼球摘出を行った。眼球赤道部の組織切片を 1 眼につき 6 枚作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色 (HE 染色) を行った。光学顕微鏡でスコア表 (表 1)<sup>12)</sup> に従って眼球各部位の合計スコアを算出し、6 枚の組織切片中最も高いスコアをその眼球の組織学的スコアとして EAU の発症の有無と重症度を評価した。

### 6. フローサイトメトリー

免疫後 3, 4, 8, 10 日目に脾臓を摘出し、リンパ球分離液 (Lympholyte-Rat<sup>®</sup>, Cedarlane 社, カナダ) を用いて比重遠心法によりリンパ球を分離した。リンパ球浮遊液に  $1 \times 10^5$  細胞数当たり 1  $\mu$ g の phycoerythrin (PE)-標識抗ラット CD 4 モノクローナル抗体 (Serotec 社, 英国) と fluorescein isothiocyanate (FITC)-標識抗ラット CD 45 RC モノクローナル抗体 (PharMingen 社, 米国) を混和

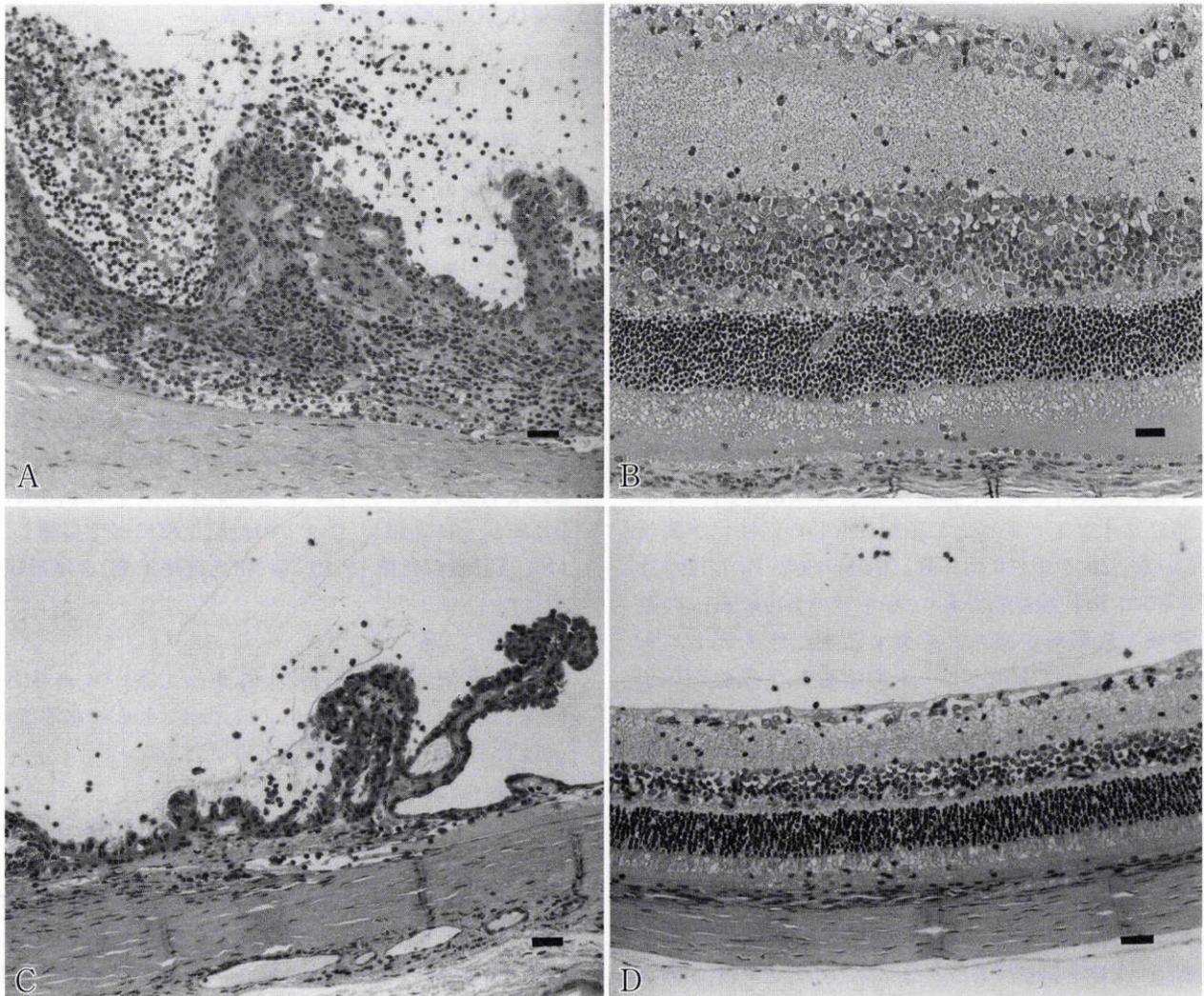


図1 R14免疫後10日目のラット網膜ぶどう膜炎組織像(ヘマトキシリン・エオジン染色, HE 染色)。

A: 対照ラット. 毛様体と後房への著明な炎症細胞浸潤が観察される. B: 対照ラット. 網膜剥離, 網膜への炎症細胞浸潤, 網膜外層の破壊像および脈絡膜への細胞浸潤が観察される. C: ロイコトリエン $B_4$ 受容体拮抗薬(LTB $_4$  RA)治療ラット(400 mg/kg/日). 後房への軽度細胞浸潤が観察される. D: LTB $_4$  RA治療ラット(400 mg/kg/日). 中等度の網膜細胞浸潤と浅い網膜剥離が観察される. 網膜破壊像は対照ラットに比べて軽減している. バーは20  $\mu$ m

し, 30分間4°Cで反応させた. 反応液をリン酸緩衝液(phosphate buffered saline, PBS)で2回洗浄した後, フローサイトメータ(FACScan system, Becton Dickinson, 米国)を用いて細胞表面のマーカーを解析した. CD4<sup>+</sup>細胞におけるCD45RC発現の変化はCD45RC<sup>high</sup>/CD45RC<sup>low</sup>比を算出して評価した.

#### 7. 血漿中LTB $_4$ 濃度の推移

非免疫群と, 免疫後4, 8, 10日目のラットの心腔からヘパリン採血した. 高速液体クロマトグラフィ(Waters社, 米国)によりLTB $_4$ を抽出し, 酵素免疫測定法(Amersham社, 米国)によりLTB $_4$ 濃度を測定した.

#### 8. 統計処理

結果の数値を平均値±標準偏差で示した. 非投与群に対する各投与群間の有意差はMann-Whitney検定, また

はStudent's t-testにより評価した.

### III 結果

#### 1. 組織学的評価

EAUの組織学的評価を図1と表2に示した. 免疫後10日目にR14で免疫したすべてのラットにEAUが発症した. 対照ラットには重症のEAUが惹き起こされ, 高い組織学的スコアを示した. 濃度別にLTB $_4$  RAを投与したA1, A2群, およびA3群の3群は対照群と比べて低いスコアを示した. 特に最も高い濃度である400 mg/kg/日のLTB $_4$  RA投与を行ったA3群では最も著明にEAUが抑制され, LTB $_4$  RA治療は濃度依存性にEAUを抑制した. B群と対照群の間には有意差はなかった. C群の組織学的スコアはA3群と比べやや高かったが, 対

表 2 ロイコトリエン B<sub>4</sub> 受容体拮抗薬 (LTB<sub>4</sub> RA) 治療の EAU の組織学的評価

ラット	LTB <sub>4</sub> RA 濃度 (mg/kg/日)	治療期間 (日)	スコア (平均値±標準偏差)
対照群	0	0-10	9.7±1.1
A1 群	100	0-10	5.7±0.6 <sup>a</sup>
A2 群	200	0-10	5.7±1.2 <sup>a</sup>
A3 群	400	0-10	3.3±2.0 <sup>ab</sup>
B 群	400	0-5	7.5±2.8
C 群	400	6-10	5.3±2.9

abc Mann-Whitney 検定

<sup>a</sup>p<0.01 (対照群との比較), <sup>b</sup>p<0.01 (A1 群との比較), <sup>c</sup>p<0.01

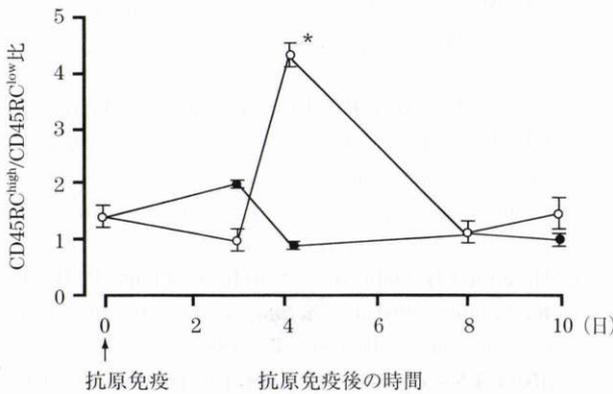


図 2 実験的自己免疫性網膜ぶどう膜炎 (EAU) 経過中の CD 4<sup>+</sup>T 細胞における CD 45 RC<sup>high</sup>/CD 45 RC<sup>low</sup> 比の変化。

対照ラットでは免疫後 4 日目に最も高値を示した。○：対照ラット, ●：LTB<sub>4</sub> RA 400 mg/kg/日治療ラット。\*P<0.01 (免疫後 0 日目との比較)。

対照群と比べると有意に低かった (p<0.05)。

2. フローサイトメトリー

CD 45 RC<sup>high</sup>/CD 45 RC<sup>low</sup> 比は対照群では免疫後 4 日目に有意に (p<0.01) 上昇した。一方, LTB<sub>4</sub> RA 治療群における CD 45 RC<sup>high</sup>/CD 45 RC<sup>low</sup> 比は EAU の経過中有意な変化はなかった (図 2)。免疫後 4 日目の対照群と治療群の CD 4<sup>+</sup>細胞における CD 45 RC の典型的な蛍光ヒストグラムを図 3 に示した。対照群では CD 45 RC<sup>high</sup> CD 4<sup>+</sup>細胞が優位であったが, 治療群では対照群と比べ CD 45 RC<sup>high</sup> CD 4<sup>+</sup>細胞は減少し, CD 45 RC<sup>low</sup> CD 4<sup>+</sup>細胞が増加した。

3. 血漿 LTB<sub>4</sub> 濃度

血漿 LTB<sub>4</sub> 濃度を表 3 に示した。非免疫群と免疫したラットの間には有意差はなかった。

IV 考 按

EAU は急激に発症し, 発症初期の眼組織ではメディアエータ細胞である CD 4<sup>+</sup>ヘルパー T 細胞の浸潤が優位であり<sup>3),13)</sup>, それに引き続く好中球の著明な組織浸潤を特

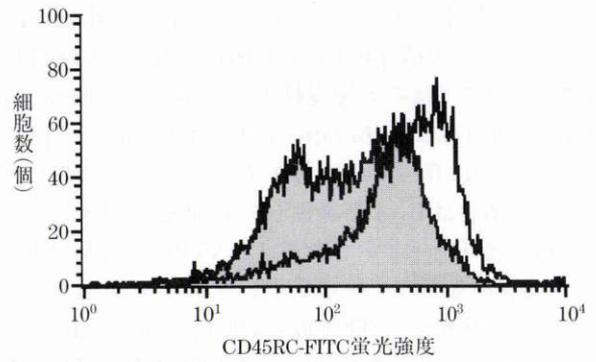


図 3 免疫後 4 日目の EAU ラットにおける, 脾臓 CD 45 RC<sup>+</sup> CD 4<sup>+</sup>細胞の典型的ヒストグラム。

実線：対照ラットの蛍光強度, 影つき：LTB<sub>4</sub> RA 治療ラットの蛍光強度。LTB<sub>4</sub> RA 治療は, 明らかな CD 45 RC<sup>high</sup> 蛍光の減少と CD 45 RC<sup>low</sup> 蛍光の増加を惹き起こした。

表 3 EAU の血漿ロイコトリエン B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) 濃度

抗原免疫後の日数	血漿 LTB <sub>4</sub> (平均値±標準偏差 pg/mL)
非免疫群	251.3±132.6
4	180.0±96.6
8	357.0±95.2
10	110.8±65.7

徴とする<sup>14)</sup>。今回用いた LTB<sub>4</sub> RA は, ロイコトリエン C<sub>4</sub>, ロイコトリエン D<sub>4</sub>, 種々の prostaglandins, platelet-activating factor (PAF) などの交差性はなく, [<sup>3</sup>H] LTB<sub>4</sub> の各種動物好中球に対する結合を競合的に阻害し, その特異性は高い<sup>11)</sup>。本研究で, LTB<sub>4</sub> RA は濃度依存性に EAU を抑制し, また, EAU 誘導期後半から発症初期の期間を含む免疫後 0~10 日目と 6~10 日目の投与で EAU 眼組織への炎症細胞浸潤を軽減させることが示された。LTB<sub>4</sub> は好中球の遊走に際し, 好中球細胞表面の CD 11/CD 18 発現を増加させ, 好中球の血管内皮細胞への接着を誘導する作用を有する<sup>15)</sup>。CD 11/CD 18 は炎症細胞が循環血流中から血液網膜柵を越えて眼へ浸潤するのに重要な接着分子であり, また, CD 11 のリガンドの一つである intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) が EAU の眼組織に発現していることが報告<sup>16)</sup>されている。この LTB<sub>4</sub> の作用と EAU 発症前後を含む時期の投与が有効であったことから, LTB<sub>4</sub> RA による EAU 抑制機序の一つとして, 発症初期に炎症細胞が眼組織へ遊走するのを抑制し, 眼炎症局所での組織障害を軽減させた可能性が考えられる。

今回, リンパ球に対する LTB<sub>4</sub> RA の作用を検討するために, CD 4<sup>+</sup>T 細胞の機能的サブセットである CD 45 RC の脾臓 T 細胞における発現を解析し, 対照群で CD 45 RC<sup>high</sup>/CD 45 RC<sup>low</sup> 比が抗原免疫後 4 日目に上昇することを明らかにした。ラットでは Th 1 および Th 2 細胞

を明確に区別する細胞表面マーカーはまだ解明されていないが、ラットの活性化 CD4<sup>+</sup>T 細胞における CD45 RC のアイソタイプはその発現程度から negative, high, low の3群に分けられる。*In vitro* で活性化した CD45 RC<sup>high</sup> CD4<sup>+</sup>T 細胞は IL-2 と IFN- $\gamma$  を産生し、また、CD45 RC<sup>low</sup> CD4<sup>+</sup>T 細胞は IL-4 を産生して B 細胞に対するヘルパー機能を有する。すなわち、CD45 RC<sup>high</sup> 細胞、CD45 RC<sup>low</sup> 細胞の2つのサブポピュレーションは、産生サイトカインの種類から Th1 like cell, Th2 like cell と一致することが報告<sup>17)18)</sup>されている。今回の実験は Th1 like cells である CD45 RC<sup>high</sup> cells が EAU 免疫早期の脾臓において優位な細胞であることを示し、LTB<sub>4</sub> RA 治療によりその CD45 RC アイソタイプの変化が抑制された。このことから、LTB<sub>4</sub> RA は LTB<sub>4</sub> の薬理作用である T 細胞からの炎症性サイトカイン産生促進を調節することにより、エフェクター T 細胞の活性化を抑制している可能性があると考えられる。

また、強力な炎症性サイトカインである tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) は、リンパ球に対する種々の生理活性を有するが、ヒト好中球においては LTB<sub>4</sub>-receptor の発現の調節に関わっている<sup>19)</sup>。最近では *in vivo* でモノサイトからの TNF- $\alpha$  産生が、IRBP で誘導された EAU で増加しており、TNF- $\alpha$  が EAU の炎症過程に関与していることが指摘されている<sup>12)</sup>。EAU の眼炎症を形成する複雑な炎症性サイトカインのネットワークに LTB<sub>4</sub> も関与している可能性があり、LTB<sub>4</sub> RA の抗炎症効果は複数の免疫学的機序にわたって発揮された可能性が考えられる。

今回、ラット EAU における血漿 LTB<sub>4</sub> 濃度は EAU の経過中有意な変化はなく、血漿 LTB<sub>4</sub> 濃度と EAU 臨床症状との相関はなかった。EAU に対する LTB<sub>4</sub> RA 治療が有効であったことから、眼炎症局所での LTB<sub>4</sub> 濃度は上昇している可能性があると考えられるが、LTB<sub>4</sub> は局所において産生されて直ちにその場で代謝されるため<sup>20)</sup>、血漿 LTB<sub>4</sub> 濃度は眼炎症局所での LTB<sub>4</sub> 濃度を反映しなかったと考えられる。

眼組織への著明な炎症性好中球浸潤を特徴とするベッチェット病などのヒト内因性ぶどう膜炎は、その多くが重症で難治性であり、眼炎症を繰り返すうちに眼組織は荒廃していく。その治療には副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬などの長期にわたる薬物療法が必要とされるが、その副作用のために抗炎症効果が得られる十分量を使い難いのが実情である。LTB<sub>4</sub> RA はその副作用についてはまだ検討の余地があるが、これまでの動物に対する投薬では肝腎毒性などの重篤な副作用は現れていない<sup>11)21)</sup>。シクロスポリンやシクロフォスファミドなどの免疫抑制薬が EAU の発症を高率に抑制する<sup>8)</sup>のに比べ、LTB<sub>4</sub> RA の EAU 抑制効果は眼炎症の軽症化にとどまった。しかし、組織学的に有意に浸潤細胞が減少したこ

とから、炎症による組織破壊を軽減させるのに有用ではないかと考えられる。以上から、LTB<sub>4</sub> RA はヒトぶどう膜炎の治療に応用できる可能性を有し、LTB<sub>4</sub> RA 単独投与では劇的な効果は生じなくとも、併用薬として用いられれば、重篤な副作用を生じやすい治療薬の減量に有益であると考えられる。

稿を終えるに当たり、ご指導、ご校閲を賜りました横浜市立大学医学部眼科学教室大野重昭教授、杉田美由紀助教授および中村 聡講師に深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) Faure JP: Autoimmunity and the retina. *Curr Top Eye Res* 2: 215-302, 1980.
- 2) Nussenblatt RB, Kuwabara T, de Monasterio FM, Wacker WB: S-antigen uveitis in primates. A new model for human disease. *Arch Ophthalmol* 99: 1090-1092, 1981.
- 3) Caspi RR, Silver PB, Chan CC, Sun B, Agarwal RK, Wells J, et al: Genetic susceptibility to experimental autoimmune uveoretinitis in the rat is associated with an elevated Th1 response. *J Immunol* 157: 2668-2675, 1996.
- 4) Bisgaard H, Helqvist S, Boudet L, Venge P, Dahl R, Sondergaard J: Chemotactic activity of LTB<sub>4</sub> in man. *Allergy* 41: 365-372, 1986.
- 5) Rola Pleszczynski M, Lemaire I: Leukotrienes augment interleukin 1 production by human monocytes. *J Immunol* 135: 3958-3961, 1985.
- 6) Rola Pleszczynski M, Chavallaz PA, Lemaire I: Stimulation of interleukin 2 and interferon gamma production by leukotriene B<sub>4</sub> in human lymphocyte cultures. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 23: 207-210, 1986.
- 7) Nussenblatt RB, Rodrigues MM, Wacker WB, Cevalario SJ, Salinas Carmona MC, Gery I: Cyclosporin A. Inhibition of experimental autoimmune uveitis in Lewis rats. *J Clin Invest* 67: 1228-1231, 1981.
- 8) Mochizuki M, Nussenblatt RB, Kuwabara T, Gery I: Effects of cyclosporine and other immunosuppressive drugs on experimental autoimmune uveoretinitis in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 226-232, 1985.
- 9) Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Stevens G Jr, Mellow SD, Green SB: Randomized, double-masked study of cyclosporine to prednisone in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol* 112: 138-146, 1991.
- 10) Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC: Cyclosporin therapy for uveitis: Long-term follow-up. *J Ocular Pharmacol* 1: 369-382, 1985.
- 11) Kishikawa K, Tateishi N, Maruyama T, Seo R, Toda M, Miyamoto T: ONO-4057, a novel, orally active leukotriene B<sub>4</sub> antagonist: Effects on LTB<sub>4</sub>-induced neutrophil functions. *Prostaglandins* 44:

- 261—275, 1992.
- 12) **Nakamura S, Yamakawa T, Sugita M, Kijima M, Ishioka M, Tanaka S**, et al: The role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 3884—3889, 1994.
  - 13) **Chan CC, Mochizuki M, Nussenblatt RB, Palestine AG, McAllister C, Gery I**, et al: T-lymphocyte subsets in experimental autoimmune uveitis. *Clin Immunol Immunopathol* 35: 103—110, 1985.
  - 14) **de Kozak Y, Thillaye B, Renard G, Faure JP**: Hyperacute form of experimental autoimmune uveo-retinitis in Lewis rats: Electron microscopic study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 208: 135—142, 1978.
  - 15) **Tonnesen MG**: Neutrophil-endothelial cell interactions: Mechanism of neutrophil adherence to vascular endothelium. *J Invest Dermatol* 93: 53 S-58 S, 1989.
  - 16) **Forrester JV, Liversidge J, Dua HS**: Regulation of the local immune response by retinal cells. *Curr Eye Res* 9(Suppl): 183—191, 1990.
  - 17) **McKnight A, Barclay A, Mason DW**: Molecular cloning of rat interleukin 4 cDNA and analysis of cytokine repertoire of subsets of CD 4<sup>+</sup> T cells. *Eur J Immunol* 21: 1187—1194, 1991.
  - 18) **Mosmann TR, Coffman RL**: Th 1 and Th 2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 7: 145—173, 1989.
  - 19) **Brom J, Knoller J, Knoller M, Konig W**: Tumor necrosis factor modulate the affinity state of the leukotriene B<sub>4</sub> receptor on human neutrophils. *Immunology* 65: 647—649, 1988.
  - 20) **Tanaka K, Ueno A, Katori M**: Roles of leukotrienes in two rat allergic inflammatory models. *Prostaglandins* 31: 1099—1116, 1986.
  - 21) **Toru Ii, Ryohei Izumi, Koichi Shimizu**: The immunosuppressive effects of a leukotriene B<sub>4</sub> receptor antagonist on liver allotransplantation in rats. *Surg Today* 26: 419—426, 1996.
-