

平成 16 年度日本眼科学会学術奨励賞 受賞論文総説

眼局所抗原提示細胞を介する眼炎症抑制機構

園田 康平

九州大学大学院医学系研究科眼科学教室

要 約

正常眼球は、その恒常性維持のため様々な機構を備えている。その中でも、前房関連免疫偏位(ACAID)や硝子体関連免疫偏位(VCAID)といわれる全身免疫寛容を誘導する機構は重要で、その形成には眼球由来抗原提示細胞が深く関与する。一方、正常眼では有用なこれらの免疫寛容機構も、炎症眼では機能しない。そこで炎症眼において、いったん誘導された炎症を収束させる機序について解析した。

マウス実験的自己免疫性ぶどう膜炎(experimental autoimmune uveitis, EAU)は、ヒトぶどう膜炎のモデルである。その発症に眼球内浸潤マクロファージが重要な役割を果たす。また、マクロファージは眼内で様々なケモカインを産生することも知られる。そこで、我々はEAUにおける眼内浸潤マクロファージ由来ケモカインのスクリーニングを行った。その結果、眼内浸潤細胞のうちマクロファージ陽性分画でのみ発現されているケモ

カインとして、regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted(RANTES)が同定された。ゆえにEAUにおけるマクロファージ由来 RANTES について解析した。対照抗体投与群と比較して、抗 RANTES 抗体投与群ではEAUが重症化および遷延化した。また、抗 RANTES 抗体投与群で眼内浸潤 CD 8 陽性 T 細胞が減少し、CD 4/CD 8 比率が増加していた。マクロファージ由来 RANTES は、病原性の強い CD 4 陽性 T 細胞の代わりに、非病原性の CD 8 陽性 T 細胞を眼内に浸潤させ、結果的にEAUを抑制すると考えた。(日眼会誌 109 : 700-707, 2005)

キーワード : Immune privilege, 抗原提示細胞, 内因性ぶどう膜炎, マクロファージ, ケモカイン

A Review

The Immunoregulatory Role of Local Antigen-presenting Cells in Ocular Inflammation

Koh-Hei Sonoda

Department of Ophthalmology, Graduate School of Medical Science, Kyushu University

Abstract

The immune privilege that exists in the eye is maintained by various mechanisms. One of the best studied is a form of systemic tolerance termed anterior chamber-associated immune deviation (ACAID). We have recently shown that the vitreous cavity (VC) also had the ability to induce tolerance and named this phenomenon 'vitreous cavity-associated immune deviation (VCAID). Ocular antigen-presenting cells (APCs) are known to be critical in inducing both ACAID and VCAID. In

contrast to normal conditions, an inflamed eye no longer supports either ACAID or VCAID induction. We therefore elucidated the mechanism for terminating already established ocular inflammation. Murine experimental autoimmune uveitis (EAU) is a model of human uveitis. Ocular-infiltrating macrophages produce various cytokines/chemokines and damage tissue in EAU. We found that only the macrophage-enriched cells from the eye produced RANTES (regulated upon activation normal T cells

別刷請求先 : 812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1 九州大学大学院医学系研究科眼科学教室 園田 康平
(平成 17 年 3 月 18 日受付, 平成 17 年 6 月 13 日改訂受理)

Reprint requests to : Koh-Hei Sonoda M. D., Ph. D. Department of Ophthalmology, Graduate School of Medical Science, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan E-mail : sonodak@med.kyushu-u.ac.jp

(Received March 18, 2005 and accepted in revised form June 13, 2005)

expressed and secreted) Neutralization of RANTES by specific antibodies *in vivo* exacerbated EAU. We also found that the ratio of ocular CD 4/CD 8 T cells was markedly increased after treatment. As a result, RANTES neutralization might exacerbate EAU by modulating the type of T cell subsets recruited to the eye. Our data provide insight into the immunoregulatory role of macrophages mediated by RANTES in the pathogenesis of ocular inflammation. Not all macrophage-derived chemokines may

cause local inflammation, since RANTES produced by ocular macrophages appears to suppress experimental autoimmune uveitis.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 109 : 700-707, 2005)

Key words : Immune privilege, Antigen-presenting cell, Endogenous uveitis, Macrophages, Chemokine

I はじめに

眼は機能的な閉鎖臓器であり、「免疫学的に特別な部位、免疫特権部位 (immune privileged site)」といわれる¹⁾。Immune privilege は、そもそも生体が備えた自己防御機構である。通常の免疫炎症反応が起こってはかえって組織障害・機能障害が強くなるような脆弱な臓器で、その機能を守るために存在する恒常性維持機構と広く解釈できる。眼の他にも中枢神経、生殖器、関節腔なども immune privileged site といわれる。眼は immune privilege 機構が有効に働くため、限度内の刺激に対しては過剰な炎症反応が起こらず、良好な視機能を保つことができる。本総説では眼の immune privilege 機構に関して、非炎症時・炎症時に分けて、特に眼局所抗原提示細胞という観点から考察する。

II 前房関連免疫偏位 (ACAID) ・硝子体関連免疫偏位 (VCAID) そして眼球関連免疫偏位 (EyeAID)

眼の immune privilege は、単純に解剖学的血液・眼バリアによる受動的なものではなく、いくつかの要因により能動的に形成されている¹⁾²⁾。例えば前房水には、transforming growth factor- β (TGF- β)、 α -melanocyte-stimulating hormone (α -MSH)、calcitonin gene-related peptide (CGRP) などの免疫抑制性の液性因子が存在する³⁾⁴⁾。また角膜内皮、色素上皮細胞には恒常的に FAS ligand (FASL) が存在し、FAS 陽性の炎症細胞をアポトーシスにおとし入れる⁵⁾。虹彩色素上皮の B7-2 は眼内 T リンパ球と直接接触し、その活動を制御する⁶⁾。さらに、anterior chamber associated immune deviation (ACAID) という眼固有の全身免疫寛容 (トランス) 誘導機構が存在することが知られている²⁾。

ACAID は、前房内異物抗原に対する抗原特異的のサブレッサー T 細胞誘導により、全身の炎症反応が異物抗原特異的に抑制される現象で、Streilein¹⁾によって提唱・確立された。前房内に抗原異物が入ると、眼局所抗原提示細胞によって末梢リンパ臓器 (脾臓) に運ばれる¹⁾。眼由来抗原提示細胞は、脾臓で炎症抑制性の抗原特異的

サブレッサー T 細胞を優先的に誘導するために、眼内の異物抗原に対して不要な炎症を起こすことなく眼の透明性が保たれる。いいかえると、ACAID は炎症反応そのものの質を全身レベルで変化させ、眼炎症を根本から抑えていることになる。

眼 immune privilege の観点から考えると、眼球に関連した免疫偏位は特に前房にはこだわらないと考えるべきである。前房と硝子体は細胞成分が少なく光が透過するために極めて透明性が高い必要があるという共通点があり、似た機構が備わっていることが想像できる。以前、Jiang ら⁷⁾⁸⁾はアロ抗原を用いた実験系で、硝子体による免疫偏位の存在を報告した。我々⁹⁾は可溶性抗原においても同様に免疫偏位が誘導されることを確認し、これを vitreous cavity associated immune deviation (VCAID) と命名した。

動物実験レベルでは、ACAID に関する解析が先行してきた。しかし硝子体をはじめ、前房から最も離れた部位である網膜下に抗原を注入しても、同様の全身免疫偏位を誘導できることも示されている¹⁰⁾。ACAID に始まった研究は今や眼球全体に拡大されつつあり、今後はむしろ「eye associated immune deviation (EyeAID)」というように考えるべきであろう (ここでいう「眼球」とは強膜内の組織を指す。結膜内に抗原を注入した場合には免疫偏位は生じない。また、同じ眼球内でも免疫寛容の強さが異なり、網膜下腔は partial privilege であることも知られる)。

III EyeAID と眼由来抗原提示細胞

ACAID においては、抗原を前房内で認識する抗原提示細胞が重要であることが知られている²⁾。前房の抗原提示細胞は、前房中の免疫抑制性サイトカインにより、あらかじめ性質が炎症抑制型に変換されている。これが抗原を認識した状態で血流を介して脾臓へ到達し、抗原特異的なサブレッサー T 細胞を誘導することで、全身の細胞性免疫が抑制される¹⁾²⁾。VCAID の場合も同様の機序が想定されたので、その確認のための実験を行った。抗原を直接硝子体腔に投与する代わりに、あらかじめ抗原に暴露させたマクロファージを硝子体腔に投与し

ておいて、VCAID の誘導を調べると、抗原を硝子体に入れないにも拘わらず VCAID は誘導可能であった⁹⁾。また、この現象は抗原提示細胞を、血管内あるいは結膜下に投与した場合には起こらなかった⁹⁾。以上の結果から、VCAID の誘導は抗原提示細胞を介したもので、かつ抗原提示細胞が正常硝子体環境下に暴露され炎症抑制型に変換される必要があることがわかった。

このように、VCAID の誘導には硝子体腔で抗原提示細胞が抗原を認識する必要がある。硝子体腔での抗原提示細胞の候補としては、①全身循環をしている血管内のマクロファージなど、②硝子体内に固有に存在する細胞、③それ以外の細胞、が考えられた。VCAID 誘導に関わる抗原提示細胞を同定する目的で、enhanced green fluorescent protein (eGFP) キメラマウスを用いて実験を行った。このマウスは eGFP トランスジェニックマウスの骨髄を正常マウスに移植したもので、トランスジェニックマウス由来の細胞は蛍光を発するため、浸潤細胞の由来を同定する実験に適している。

キメラマウスの硝子体腔に抗原を注入し、その後の硝子体腔内の細胞動向を組織切片で解析した。その結果、抗原を硝子体内に投与しても、流血中から硝子体内に eGFP マウス由来の細胞が入ることはなかった⁹⁾。また、網膜色素上皮細胞や網膜のグリア細胞が硝子体内に流入して行く所見もなかった⁹⁾。このことから、硝子体内の抗原認識は硝子体内の固有の細胞により行われている可能性が高い。硝子体内の固有の細胞は広義のヒアロサイトであり、ヒアロサイトの重要な機能の一つとして VCAID における抗原認識および抗原提示が考えられた。ヒアロサイトの多くは抗原提示機能を持つ骨髄由来マクロファージ様細胞で、約 6 か月の非常に長い周期でゆっくりと入れ替わることがわかっている¹¹⁾。

IV 炎症眼では EyeAID が誘導されない

ACAID が存在するおかげで、移植角膜が拒絶されずに生着する¹²⁾。しかし、強い前房の炎症や、前眼部の外傷が起ると ACAID が働かなくなる。これは、角膜移植の管理を行う際の重要な特徴である。また、Ohta ら¹³⁾は前房中に炎症惹起性のサイトカインであるインターロイキン-6 (IL-6) を注入することで ACAID が停止することを報告した。そこで、硝子体腔に炎症が存在するときに VCAID が誘導されるか否か検討した。眼内炎症は、interphotoreceptor retinoid binding protein (IRBP) で誘導される実験的自己免疫性ぶどう膜炎を用いた。このぶどう膜炎の経過は詳しく解析されており、炎症は抗原注射後 10~16 日で最高の強さになるものの以後は自然におさまり、28 日後にはほぼ平常状態に戻る。さらに、この方法は眼球に直接触れずに、硝子体に炎症を起こすことができるので、眼球操作によるアーチファクトを排除することが可能である。実験的ぶどう膜炎を起

こした状態で VCAID 誘導能を検討すると、炎症が最も強い 10 日目から 16 日目は VCAID を誘導することができなかつたが、炎症が軽度である 3, 7, 28 日目には VCAID を誘導することができた⁹⁾。IL-6 の硝子体注入による硝子体炎の際にも VCAID は誘導されなかった⁹⁾。このことから、硝子体内の炎症が強い状態では、VCAID 誘導が停止されることがわかった。

ACAID と VCAID の実験結果から、「EyeAID は炎症眼では誘導されない」とまとめることができよう。このことは、いったん閾値を越えた眼炎症が起ると、短時間で不可逆性の炎症に発展する眼炎症の臨床像をよく説明している。一方、眼の炎症に対する恒常性維持機能を考える際には、生体の炎症予防機構だけではなく、いったん起こった炎症を抑制する機構も重要である。炎症眼では EyeAID は誘導されないが、それにも拘わらず実際はぶどう膜炎や術後炎症など時間経過とともに消炎していく。そこで炎症眼において、いったん誘導された炎症を抑制する機序について解析した。

V ぶどう膜炎とケモカイン研究

ぶどう膜炎 (内眼炎) の原因は、自己免疫疾患等全身疾患に合併するものや、細菌・ウイルス・寄生虫感染によるものなど様々である。日本ではサルコイドーシス、原田病、ベーチェット病に伴うぶどう膜炎が頻度として高く、3 大ぶどう膜炎といわれる。他の部位の炎症と同様、眼局所でのケモカイン発現はぶどう膜炎発症に深く関与している。ケモカインは炎症細胞を局所に呼び寄せるのみではなく、T リンパ球の分化にも関与することが知られている。例えば regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES), macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1 α) は Th1 細胞, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) は Th2 細胞分化に関与する¹⁴⁾。眼球内に浸潤した T リンパ球は、その後も様々なケモカインの影響下に眼内抗原提示細胞から刺激を受け、病態を修飾していくことになる。ぶどう膜炎患者の前房水中から高濃度の IL-8, inorganic phosphate (IP-10), MCP-1, RANTES, MIP-1 β を検出し、その濃度が病態と相関することが示されている¹⁵⁾。しかし現在のところ、どのようにこれらケモカインがネットワークを形成し実際のぶどう膜炎成立に関わるのか不明な点が多い。

ヒトぶどう膜炎でのケモカインの解析は、倫理的に様々な制約がある。一方各種ぶどう膜炎動物モデルで、近年徐々にケモカインおよびケモカインレセプターと病態との関連が明らかにされている。前述の EAU は IRBP だけでなく、網膜 S-抗原などの各種網膜自己抗原を完全フロイドアジュバンドとともにラットまたはマウスに免疫することで誘導される。Crane ら¹⁶⁾はラット EAU モデルで網膜に MCP-1, RANTES, MIP-1 α の

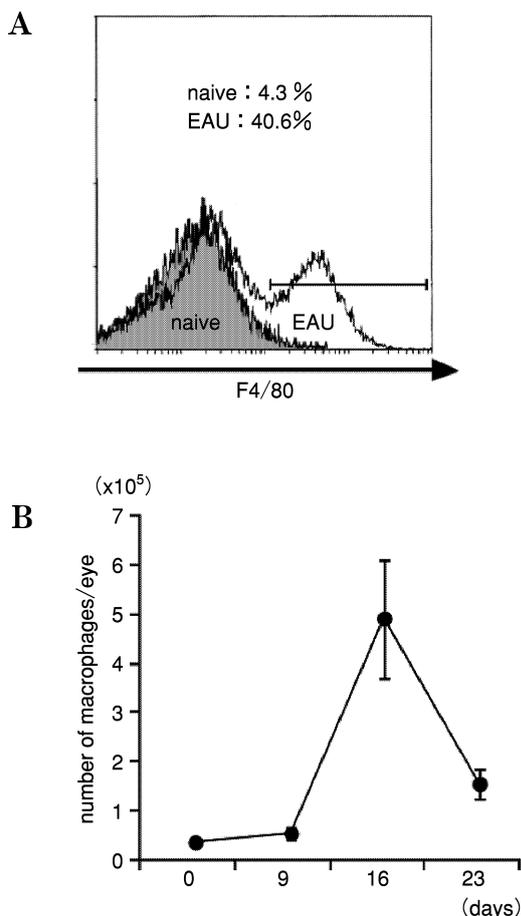


図 1 Experimental autoimmune uveitis (EAU) における眼内浸潤マクロファージの動態。

C57BL/6 マウスに human inter retinoid-binding protein (IRBP) ペプチド 1-20 を、アジュバンドとともに背側頸部および足底部皮内に免疫することで、実験的ぶどう膜炎を誘導した。

A: フローサイトメトリーによる眼内浸潤マクロファージの確認。

B: 眼内浸潤マクロファージの 1 眼球当たりの絶対数の推移。免疫後 16 日目でマクロファージ浸潤細胞数は最大となる。(各時点での検討眼球数=5)

(文献 27 より, J Immunol 171 : 2652-9, 2003. Copyright 2003, The American Association of Immunologist, Inc.)

発現を免疫組織染色で確認した。MCP-1 と RANTES は主に網膜浸潤 T 細胞およびマクロファージで産生されていたが、MIP-1 α は resident 細胞由来であったという。これら 3 つのケモカイン発現は、いずれも病勢と密接に相関していた。また、抗 MIP-1 α 抗体投与で EAU は抑制された¹⁷⁾。Adamus ら¹⁸⁾ は experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) に続発する変則的ラット anterior EAU モデルで、虹彩・毛様体に MCP-1, RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β の発現を reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) で確認している。また、Keino ら¹⁹⁾ や Ohta ら²⁰⁾ はマウス IRBP 誘導 EAU モデルで RNA protection assay により、病

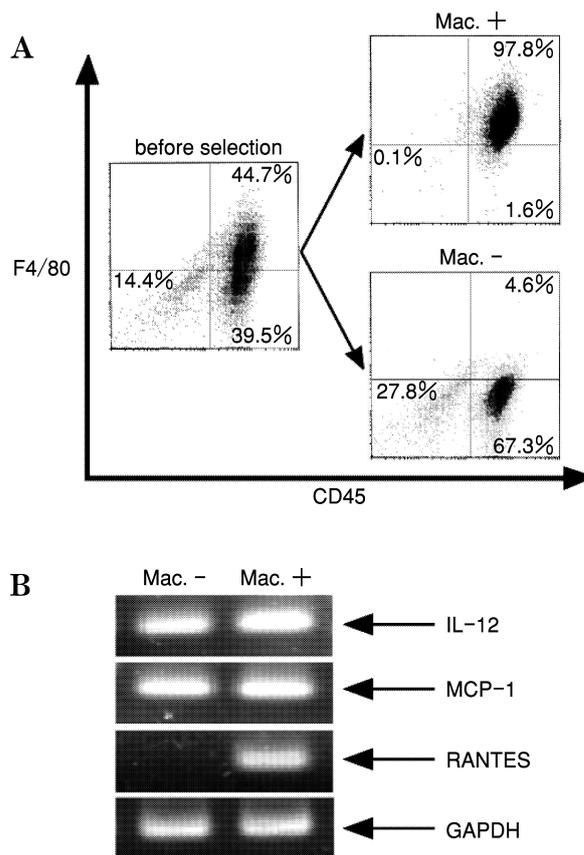


図 2 眼内浸潤マクロファージのサイトカイン・ケモカイン産生。

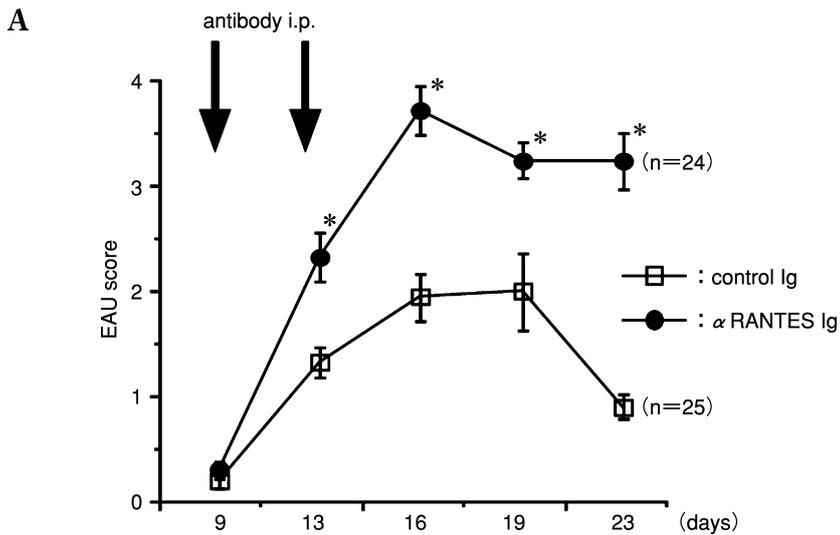
A: 磁気ビーズによる眼内浸潤マクロファージの選別。マクロファージ陽性分画には 97.8% の純度でマクロファージが含まれる。

B: マクロファージ陽性分画と陰性分画での interleukin-12 (IL-12), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES) 産生の比較。RANTES はマクロファージ陽性分画でのみ発現される。

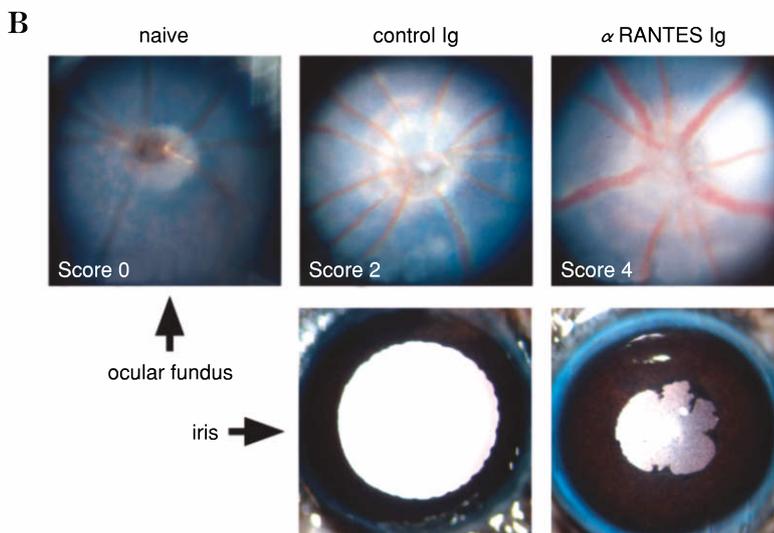
(文献 27 より, J Immunol 171 : 2652-9, 2003. Copyright 2003, The American Association of Immunologist, Inc.)

期や部位別に特異的なケモカインとそのレセプターを定量的に解析している。

Endotoxin-induced uveitis (EIU) はラビット、ラット、マウスなどの動物に細菌由来の lipopolysaccharide を皮下、前房内または硝子体内注射することで誘導される実験的ぶどう膜炎である。前述の EAU とは異なる機序で発症し、前房内または硝子体内に好中球と単核球の浸潤を認める。このモデルで前房内に CXC ケモカインでは IL-8 および growth-related oncogene (GRO), CC ケモカインでは MCP-1 の産生が確認されている^{21)~23)}。抗 IL-8 抗体投与で好中球、抗 MCP-1 抗体投与で単核球の眼内浸潤が抑制される²¹⁾²⁴⁾。また MCP-1 knockout (KO) マウスでは EIU は抑制された²⁵⁾。EIU 発症にケモ



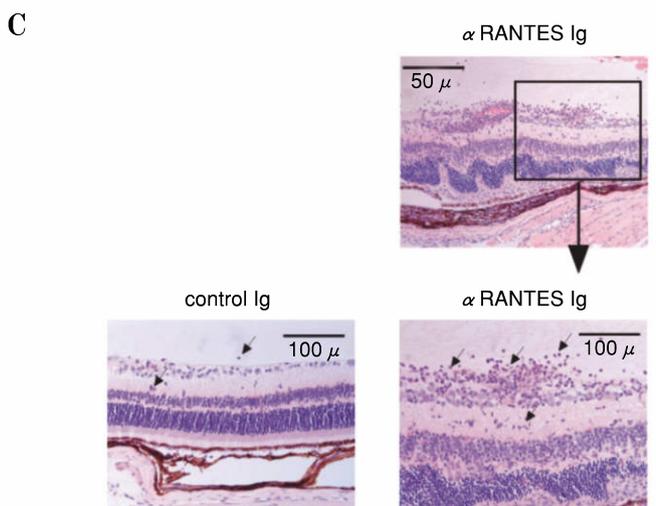
A : 抗 RANTES 抗体投与群と対照抗体投与群でのぶどう膜炎重症度の経時変化。全経過を通じて、抗 RANTES 抗体投与群でぶどう膜炎が悪化した。



B : 抗 RANTES 抗体投与群と対照抗体投与群での前眼部および眼底写真(16 日目)

対照抗体投与群：視神経乳頭辺縁はやや不整となり、網膜には血管にそってしみ状の白色浸出斑が観察される。ただ前眼部の炎症は軽度で虹彩後癒着はない。

抗 RANTES 抗体投与群：視神経乳頭辺縁は境界不明となる。網膜には、静脈の怒張・蛇行および広汎な白色浸出斑が観察される。前眼部に虹彩後癒着がある。



C : 抗 RANTES 抗体投与群と対照抗体投与群での組織写真(16 日目)。抗 RANTES 抗体投与群では網膜および硝子体腔に著明な炎症細胞浸潤が見られる。

図 3 抗 RANTES 抗体投与マウスでの EAU の検討。

(文献 27 より, J Immunol 171 : 2652-9, 2003. Copyright 2003, The American Association of Immunologist, Inc.)

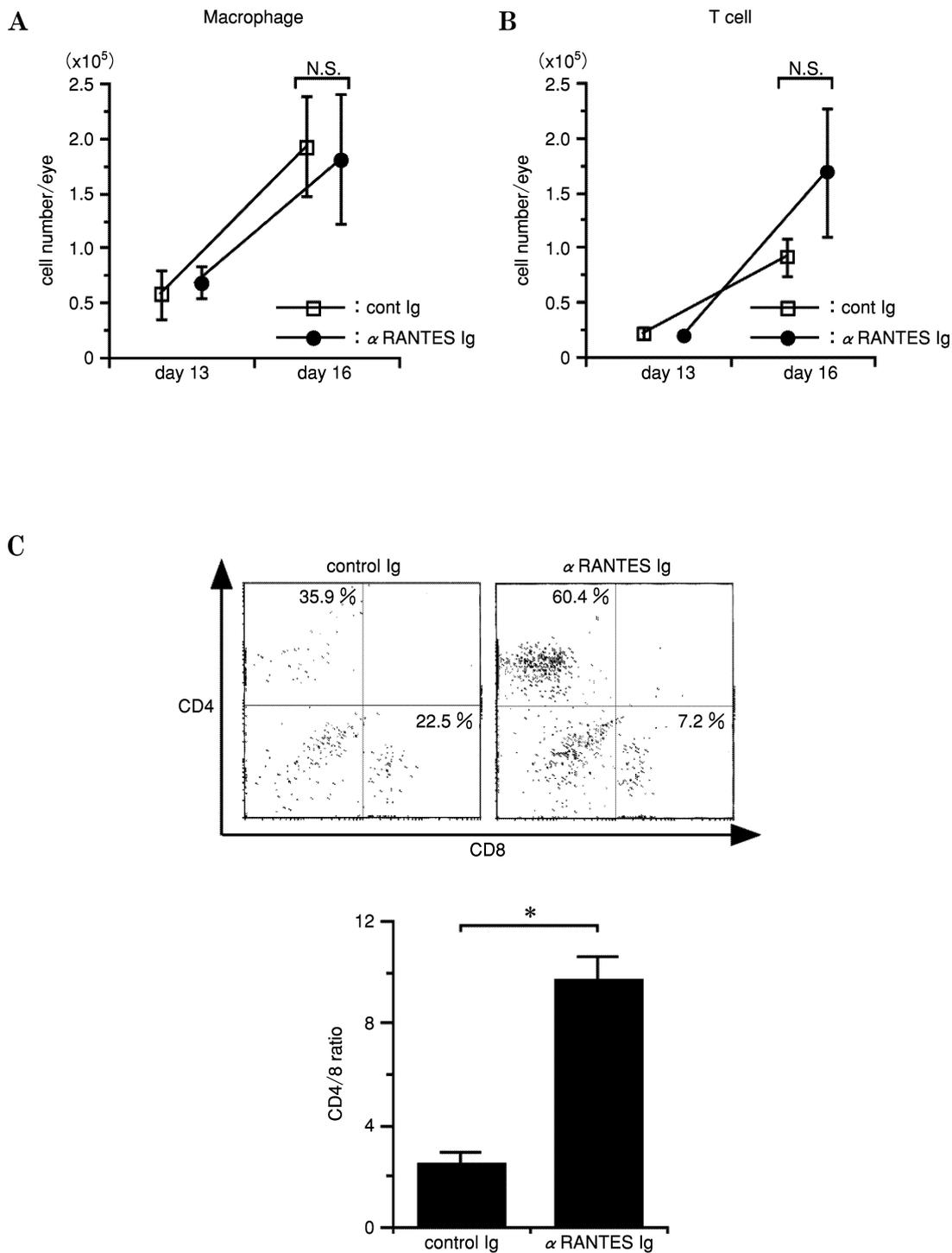


図 4 抗 RANTES 抗体投与で眼内の CD 4/8 比の変化.

A：抗 RANTES 抗体投与群と対照抗体投与群での眼内浸潤マクロファージ数の比較. 13 日目, 16 日目いずれも浸潤細胞数に差がない.

B：抗 RANTES 抗体投与群と対照抗体投与群での眼内浸潤 T リンパ球数の比較. 13 日目では差がないが, 16 日目には抗 RANTES 抗体投与群で有意に増加する.

C：抗 RANTES 抗体投与群と対照抗体投与群での, 眼内浸潤 T リンパ球分画の解析. 抗 RANTES 抗体投与群では浸潤リンパ球の中の CD 4 陽性分画が増加, CD 8 陽性細胞が減少する. これに伴い CD 4/CD 8 比が増加する.

(文献 27 より, J Immunol 171 : 2652-9, 2003. Copyright 2003, The American Association of Immunologist, Inc.)

カインが重要な働きをしていることがわかる。

VI マクロファージ由来 RANTES を介した 実験的ぶどう膜炎抑制機構

EAU の誘導には眼内浸潤マクロファージが重要な役割を果たす。事実、図 1 に示すように、免疫後 16 日目をピークとして眼内にマクロファージが浸潤する。ゆえに、ぶどう膜炎発症機序の解析において、マクロファージ由来ケモカインの解析は大切である。そこで、我々は磁気ビーズを用いてマウス EAU の眼内浸潤細胞をマクロファージ (F 4/80 陽性) 分画と非マクロファージ (F 4/80 陰性) 分画に分離した上で、その各種ケモカイン mRNA 発現を RT-PCR 法を用いてスクリーニングを行った (図 2 A)。マクロファージ陽性分画と陰性分画で IP-10, MIF, MIP-1, MIP-2, MCP-1 などの発現に差がなかったが、唯一 RANTES がマクロファージ陽性分画でのみ発現されていた (図 2 B)。よく知られているように、RANTES (CCL 5) は代表的な CC ケモカインで、リンパ球はじめモノサイト、natural killer (NK) 細胞、樹状細胞などの遊走に参与する²⁶⁾。多発性硬化症や関節リウマチ患者の病変部でも局在が確認され、様々な自己免疫病の病態形成に参与する。

我々は眼内浸潤マクロファージ由来 RANTES の EAU 形成過程における役割を調べるため、抗 RANTES 抗体投与マウスで EAU を検討した²⁷⁾。マクロファージは IRBP 免疫後 9 日目から眼内に浸潤するため、9 日目と 13 日目にマウス腹腔中に抗体を注入した。当初抗 RANTES 抗体投与マウスで EAU は抑制されると考えていたが、予想に反して抗 RANTES 抗体投与マウスで EAU が増悪した (図 3)。特に対照抗体投与マウスでは 19 日目から 23 日目にかけて急速に眼内炎症が減少するのに比べて、抗 RANTES 抗体投与マウスでの炎症はほとんど変化なかった (図 3 A)。一方、EAU エフェクター細胞である抗原 (IRBP) 特異的 IFN γ 産生 Th1 細胞のリンパ節での誘導は、抗体投与群と対照群で差がなかった²⁷⁾。ゆえに、抗 RANTES 抗体投与群で EAU が増悪した理由は、眼局所的な浸潤リンパ球の分画変化による可能性が高いと考えられた。

眼内浸潤リンパ球の分画をフローサイトメトリーで検討したところ、抗 RANTES 抗体投与マウスでは CD 4 陽性細胞の割合が減少し、代わりに CD 8 陽性細胞の比率が上昇していた (図 4)。眼内浸潤マクロファージの数は抗体投与群で差がないことから (図 4 A)、この眼内浸潤リンパ球分画変化はマクロファージ由来 RANTES によるものと考えるのが自然である。EAU では抗原特異的 CD 8 陽性 T 細胞は誘導されるものの病的変化を来さないことが知られている。マクロファージ由来 RANTES が病的 CD 4 陽性 T 細胞ではなく非病原性の CD 8 陽性 T 細胞を眼内に優位に浸潤させ、結果として眼炎

症抑制に参与すると考えられた²⁷⁾。

今回の実験では、眼球内の免疫反応を重点的に解析したため、抗 RANTES 抗体の全身リンパ臓器、特に制御性 T リンパ球が誘導されやすい脾臓内免疫反応に与える影響については不明である。抗体投与を (すでに自己免疫反応が確立しているであろうと思われる) IRBP 免疫後 9 日目以降としたことで、少なくとも免疫反応誘導期での影響はないと考えられる。それ以降の免疫反応発現期では、抗体投与はむしろ制御性 T 細胞の脾臓成熟部位への定着を阻害すると考えられる。ゆえに本実験の結果は、9 日目までに脾臓などで誘導された制御性 T 細胞の眼球への浸潤を抗体投与で抑制したと考える方が妥当であろう。ACAID などに関与する制御性 T 細胞の多くは CD 8 陽性であるが、Mack ら²⁸⁾は RANTES のレセプターである CC chemokine receptors (CCR) 5 が、CD 4 陽性 T 細胞に比べて CD 8 陽性 T 細胞に強く発現していることを報告している。現在網膜抗原特異的 CD 8 陽性 T 細胞が非病原性というだけでなく直接眼炎症抑制効果を持つか否かを確かめると同時に、その Foxp3 発現などの解析を進めている。また抗 RANTES 抗体の眼球浸潤マクロファージに及ぼす変化についても、今後の検討課題である。

VII おわりに

眼球内に様々な形態で存在する抗原提示細胞は、通常は EyeAID 機構を介して眼の恒常性維持に寄与する。ただし、いったん眼内環境が炎症性に傾くと EyeAID は機能しなくなる。一方、これまでもつばら眼内炎症を助長するとされていた炎症眼浸潤マクロファージは、RANTES を介して回復期の眼炎症抑制にも関与することが解明された。眼球は抗原提示細胞を介して、様々な局面で眼の「自然治癒力」ともいえる機構を備えている。本研究はその機構のほんの一端であり、今後この機構を正確に解析・把握することは、眼炎症管理に重要であると考えている。

文 献

- 1) Streilein JW : Ocular immune privilege : therapeutic opportunities from an experiment of nature. *Nat Rev Immunol* 3 : 879-889, 2003.
- 2) Streilein JW : Immune privilege as the result of local tissue barriers and immunosuppressive microenvironments. *Curr Opin Immunol* 5 : 428-432, 1993.
- 3) Cousins SW, McCabe MM, Danielpour D, Streilein JW : Identification of transforming growth factor-beta as an immunosuppressive factor in aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32 : 2201-2211, 1991.
- 4) Taylor AW, Streilein JW, Cousins SW : Im-

- munoreactive vasoactive intestinal peptide contributes to the immunosuppressive activity of normal aqueous humor. *J Immunol* 153 : 1080—1086, 1994.
- 5) **Griffith TS, Brunner T, Fletcher SM, Green DR, Ferguson TA** : Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege. *Science* 270 : 1189—1192, 1995.
 - 6) **Sugita S, Ng TF, Schwartzkopff J, Streilein JW** : CTLA-4⁺CD 8⁺ T cells that encounter B7-2⁺ iris pigment epithelial cells express their own B7-2 to achieve global suppression of T cell activation. *J Immunol* 172 : 4184—4194, 2004.
 - 7) **Jiang LQ, Streilein JW** : Immune privilege extended to allogeneic tumor cells in the vitreous cavity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32 : 224—228, 1991.
 - 8) **Jiang LQ, Jorquera M, Streilein JW** : Subretinal space and vitreous cavity as immunologically privileged sites for retinal allografts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34 : 3347—3354, 1993.
 - 9) 坂本泰二, 園田康平, 畑 快右, 江内田寛, 久富智朗, 野田佳宏, 他 : 硝子体の細胞反応 : ヒアロサイトについて. *日眼会誌* 107 : 866—883, 2003.
 - 10) **Wenkel H, Streilein JW** : Analysis of immune deviation elicited by antigens injected into the subretinal space. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 : 1823—1834, 1998.
 - 11) **Qiao H, Hisatomi T, Sonoda KH, Kura S, Sassa Y, Kinoshita S**, et al : The characterization of hyalocytes : the origin, phenotype, and turnover. *Br J Ophthalmol*, in press.
 - 12) **Streilein JW, Yamada J, Dana MR, Ksander BR** : Anterior chamber-associated immune deviation, ocular immune privilege, and orthotopic corneal allografts. *Transplant Proc* 31 : 1472—1475, 1999.
 - 13) **Ohta K, Yamagami S, Taylor AW, Streilein JW** : IL-6 antagonizes TGF-beta and abolishes immune privilege in eyes with endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 2591—2599, 2000.
 - 14) **Karpus WJ, Lukacs NW, McRae BL, Strieter RM, Kunkel SL, Miller SD** : An important role for the chemokine macrophage inflammatory protein-1 alpha in the pathogenesis of the T cell-mediated autoimmune disease, experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 155 : 5003—5010, 1995.
 - 15) **Verma MJ, Lloyd A, Rager H, Strieter R, Kunkel S, Taub D**, et al : Chemokines in acute anterior uveitis. *Curr Eye Res* 16 : 1202—1208, 1997.
 - 16) **Crane IJ, McKillop-Smith S, Wallace CA, Lamont GR, Forrester JV** : Expression of the chemokines MIP-1 alpha, MCP-1, and RANTES in experimental autoimmune uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 1547—1552, 2001.
 - 17) **Crane IJ, Xu H, Manivannan A, McKillop-Smith S, Lamont G, Wallace C**, et al : Effect of anti-macrophage inflammatory protein-1 alpha on leukocyte trafficking and disease progression in experimental autoimmune uveoretinitis. *Eur J Immunol* 33 : 402—410, 2003.
 - 18) **Adamus G, Manczak M, Machnicki M** : Expression of CC chemokines and their receptors in the eye in autoimmune anterior uveitis associated with EAE. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 2894—2903, 2001.
 - 19) **Keino H, Takeuchi M, Kezuka T, Yamakawa N, Tsukahara R, Usui M** : Chemokine and chemokine receptor expression during experimental autoimmune uveoretinitis in mice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 241 : 111—115, 2003.
 - 20) **Ohta K, Yamagami S, Wiggert B, Dana MR, Streilein JW** : Chemokine gene expression in iris-ciliary body during experimental autoimmune uveoretinitis. *Curr Eye Res* 24 : 451—457, 2002.
 - 21) **Mo JS, Matsukawa A, Ohkawara S, Yoshinaga M** : Role and regulation of IL-8 and MCP-1 in LPS-induced uveitis in rabbits. *Exp Eye Res* 68 : 333—340, 1999.
 - 22) **Mo JS, Matsukawa A, Ohkawara S, Yoshinaga M** : CXC chemokine GRO is essential for neutrophil infiltration in LPS-induced uveitis in rabbits. *Exp Eye Res* 70 : 221—226, 2000.
 - 23) **Brito BE, O'Rourke LM, Pan Y, Huang X, Park JM, Zamora D**, et al : Murine endotoxin-induced uveitis, but not immune complex-induced uveitis, is dependent on the IL-8 receptor homolog. *Curr Eye Res* 19 : 76—85, 1999.
 - 24) **Verma MJ, Mukaida N, Vollmer-Conna U, Matsushima K, Lloyd A, Wakefield D** : Endotoxin-induced uveitis is partially inhibited by anti-IL-8 antibody treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 : 2465—2470, 1999.
 - 25) **Tuaille N, Shen de F, Berger RB, Lu B, Rollins BJ, Chan CC** : MCP-1 expression in endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 : 1493—1498, 2002.
 - 26) **Appay V, Rowland-Jones SL** : RANTES : a versatile and controversial chemokine. *Trends Immunol* 22 : 83—87, 2001.
 - 27) **Sonoda KH, Sasa Y, Qiao H, Tsutsumi C, Hisatomi T, Komiyama S**, et al : Immunoregulatory role of ocular macrophages : The macrophages produce RANTES to suppress experimental autoimmune uveitis. *J Immunol* 171 : 2652—2659, 2003.
 - 28) **Mack M, Cihak J, Simonis C, Luckow B, Proudfoot AE, Plachy J**, et al : Expression and characterization of the chemokine receptors CCR2 and CCR5 in mice. *J Immunol* 166 : 4697—4704, 2001.