

実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎 (EAU) 発症における ヨウ素酸ナトリウムの関与

田中孝男

東京医科大学眼科学教室

要約

Brown Norway (BN) ラットでは実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎 (EAU) の発症に抵抗することが知られている。本報告では、S抗原とフロインドの完全アジュバンドを接種してもEAUを発症しにくいBNラットに対して、網膜色素上皮細胞 (RPE) を障害する作用のあるヨウ素酸ナトリウム0.5mg (1.79mg/kg 体重) 以上をあらかじめ投与し、RPEを障害させておき、その上でS抗原を接種したところBNラットでもEAUを40~60%に発現させることができた。このことからRPEの障害によりEAUの発症に抵抗するBNラットに、EAUが起りやすくなる事が明らかになった。従ってRPEの存在はEAUの発症機序に重要な役割を担っていることが考えられた。(日眼会誌 95:1077-1084, 1991)

キーワード：実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎 (EAU), S抗原, 網膜色素上皮細胞 (RPE), ヨウ素酸ナトリウム, **Brown Norway (BN)** ラット

Participation of Sodium Iodate in the Induction of Experimental Autoimmune Uveoretinitis (EAU)

Takao Tanaka

Department of Ophthalmology, Tokyo Medical College

Abstract

It is known that **Brown Norway (BN)** rats show resistance to the development of experimental autoimmune uveoretinitis (EAU). Although BN rats don't develop EAU easily when they were immunized with S antigen containing emulsified complete Freund's adjuvant, this paper reports on the development of EAU at the rate of 40~60% in BN rats when immunization is preceded by an injection of more than 0.5mg (1.79mg/kg of body wt) of sodium iodate which leads to the destruction of retinal pigment epithelium (RPE). It was thought that the destruction of RPE participated in the induction of EAU. Therefore, it is considered that the existence of RPE may play an important role in the induction of EAU. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 95:1077-1084, 1991)

Key words: Experimental autoimmune uveoretinitis (EAU), S antigen, Retinal pigment epithelium (RPE), Sodium iodate, **Brown Norway (BN)** rat

別刷請求先: 160 新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学眼科学教室 田中 孝男

(平成2年11月16日受付, 平成3年3月5日改訂受理)

Reprint requests to: Takao Tanaka, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Medical College.

6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku 160, Japan

(Received November 16, 1990 and accepted in revised form March 5, 1991)

I 緒 言

網膜 S 抗原をフロイドの完全アジュバント（以下完全アジュバント）と混和し実験動物に接種することにより惹起される実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎（experimental autoimmune uveoretinitis, 以下 EAU）は、ぶどう膜炎の発生機序を解明することに役立ってきた¹⁾。しかし、接種により総ての動物の種や系において EAU が発症するわけではない。例えば Lewis ラットでは通常の接種ではほぼ全例に EAU が発症するのに対し、Brown Norway ラット（以下 BN ラット）では EAU を発症しない。

EAU の発現においては、網膜血管内皮細胞や網膜色素上皮細胞（retinal pigment epithelium, 以下 RPE）で構成される血液網膜柵^{2)~4)}の障害が重要な役割をなしていることが考えられ、その例として冷凍凝固による血液網膜柵の破壊⁵⁾により BN ラットに EAU が発症することが報告されており、また EAU の発症において血液網膜柵の破壊に脈絡膜肥満細胞が関与するという報告⁶⁾がある。そこで本実験では、BN ラットが S 抗原の接種によって EAU を発症しない原因の一つが RPE にあると考え、RPE を化学的に障害する事が知られているヨウ素酸ナトリウム⁷⁾⁸⁾（以下 NaIO_3 ）をあらかじめ BN ラットに投与し、S 抗原を接種する事によって EAU が発症するか否かを検討した。その結果 BN ラットでも、 NaIO_3 を 0.5mg 以上投与すれば EAU を発症する事が観察された。従って RPE の障害は EAU の発症機序において重要な意味をもつと推測されたので報告する。

II 実験方法

1. 動物

約 8 週齢、体重約 280g の雄の BN ラット 65 匹、及び Lewis ラット 10 匹を使用した。

2. 抗原の作製

既報⁴⁾にもとづき S 抗原を精製した。すなわち、牛眼 100 個より網膜を採取し、100ml の 0.03M のリン酸緩衝液を加え、ホモジナイズを行った後、30 分間、12,000 rpm で遠心分離を行って上清液を得た。上清液は sephacryl S-300（Pharmacia 社、Sweden）を用いたゲル濾過を行い、既存の抗ウシ S 抗原ウサギ血清と反応する分画を抽出し、更に、hydroxyapatite-agarose ゲル（Pharmacia 社、Sweden）カラムを通して分離精製した。

3. 接種実験

1) 前処置：BN ラットに対して S 抗原の接種を行う 10 日前に、 NaIO_3 （和光純薬工業）をリン酸緩衝食塩水（PBS）1ml 中に溶解させ、前処置として一回、静脈投与した。 NaIO_3 の投与量は 0.05, 0.25, 0.5, 5, 10, 20mg とした。各投与量をそれぞれ 5 匹ずつに投与し S 抗原の接種を予定した。なお投与量は既報⁷⁾を参考に設定した。

2) S 抗原の接種：S 抗原 30 μg を PBS で 0.1ml に調整し、等量の完全アジュバント（0.5mg/ml, DIFCO 社、U.S.A.）と混和し、あらかじめ NaIO_3 を投与された BN ラットの両足蹠部に接種した。

3) 対照：以下の各 BN ラットを対照とした。 NaIO_3 の前処置を受けずに S 抗原と完全アジュバントによる接種を受けた BN ラット 5 匹、 NaIO_3 （10mg）のみを投与した BN ラット 3 匹、 NaIO_3 の投与も S 抗原の接種も行わない正常 BN ラット 5 匹、また Lewis ラットについては、positive control として、S 抗原 30 μg と完全アジュバントを接種した 5 匹と、これらの接種を全く行わない正常の Lewis ラット 5 匹を対照とした。

4. EAU の観察

EAU の発症に要した日数は S 抗原の接種日より数えた。接種後、8 日目から 30 日目まで細隙灯顕微鏡にて眼球を連日観察した。

5. 病理組織学的所見

1) EAU の病理組織学的検討：炎症症状を確認した眼球は、エーテル麻醉下にて摘出し、2.5% グルタル加 2% パラホルムアルデヒド液にて固定し、光顕用切片を作成した。組織像はヘマトキシリン・エオジン（H・E）染色を施して光学顕微鏡下にて観察した。

2) NaIO_3 による RPE の障害についての検討： NaIO_3 による RPE やその周囲組織への影響を検討する目的で、 NaIO_3 を 1ml の PBS に溶解させ、BN ラットに一回、静脈投与した。 NaIO_3 の各投与量とラット数は 0.25mg を 4 匹、0.5mg を 4 匹、1mg を 4 匹、5mg を 2 匹、10mg を 3 匹とした。 NaIO_3 の投与後、10 日目にエーテル麻醉下にて片眼を摘出した。眼球は前述の固定液で固定し、既報¹⁰⁾の方法にて超薄層切片を作成した後、ウラン・鉛二重染色を施し透過型電子顕微鏡（HITACHI, H-300）で観察した。

6. 免疫応答

S 抗原に対する体液性、細胞性免疫能は以下の方法で、S 抗原の接種を受け EAU を発症した BN ラット

(NaIO_3 を0.5mg投与した3匹, 及び5mgを投与した2匹)と同様にEAUを発症したLewisラット(5匹)について検索した。

1) 体液性免疫能: S抗原の接種から約3週間後にラットの尾静脈より採血した。得られた血清については、既報¹¹⁾のごとく免疫酵素抗体法 (enzyme-linked immunosorbent assay, 以下ELISA)にて抗ウシS抗原抗体価を測定した。被検血清は一次抗体として1:200より2倍連続希釈を行った。対照とした正常BNラット血清と正常Lewisラット血清に対する吸光度0.3(OD480nm)以上の差による終末点法にて陽性限界を求めた。二次抗体として使用した horseradish peroxidase (HRP) 標識ラットIgGヤギ血清 (Cappel社, U.S.A.)は2,000倍希釈で使用した。抗体価は陽性限界に達した血清希釈倍数で求めた。抗体価は対数変換し、得られた値はpaired t-testを用いて統計学的に検討した。

2) 細胞性免疫能: S抗原の接種から約4週後、エーテル麻酔下にてラットに心臓穿刺を行い、採取した血液をフィコールパーク (Pharmacia社, Sweden)を用いて遠沈し、分離されたリンパ球を主体とする分画を既報¹²⁾にもとづきS抗原を添加して培養した。その増殖反応を測定し、細胞性免疫能を検討した。培養プレートは96穴 (FALCON社, U.S.A.)を使用し、細胞は1穴につき 5×10^4 個を200 μ lの7.5%牛胎児血清加RPMI1640 (GIBCO社, U.S.A.)液に浮遊させ、トリプリークートで行った。浮遊液にS抗原が20 μ g/mlの濃度に添加されているものを実験群とし、抗原の含まれないものを対照群とした。96時間培養を行い、終了の18時間前に、放射性チミジン (Amasham社, England) 1 μ Ciを各穴に加え、終了後、細胞を採取した。放射性チミジンの細胞内への取り込み量 count per minute (CPM)を測定し、刺激係数 (stimulation index: S.I.)の値が2.0以上だったものを陽性とした。(S.I.は実験群の平均CPM値を対照群の平均値で割り算出した)。得られた値はpaired t-testを用いて統計学的に検討した。

III 結 果

1. EAUの発症

BNラットでは、0.5mg, 5mg, 10mgの NaIO_3 をあらかじめ投与し、S抗原の接種を行った各群において40~60% (5匹中2~3匹)の頻度で、約16~20日目(平均発症日数)にEAUが発症した(表1)。発症時に

表1 前処置と抗原感作並びにEAU発症率

系	処 置		発症率	平均発症日 \pm S.D.
	NaIO_3 投与 (mg)	S抗原接種 (30 μ g)		
BN	20.0	+	n.d.	n.d.
	10.0	+	2/5	16.5 \pm 1.5
	5.0	+	2/5	16.5 \pm 1.5
	0.5	+	3/5	19.8 \pm 3.3
	0.25	+	0/5	n.d.
	0.05	+	0/5	n.d.
	10.0	-	0/3	n.d.
	-	+	0/5	n.d.
Lewis	-	-	0/5	n.d.
	-	+	5/5	15.0 \pm 0.8
	-	-	0/5	n.d.

(n.d.: no data, S.D.: 標準偏差)

NaIO_3 投与後10日目にS抗原の接種を行った。20mgの NaIO_3 を投与したBNラットは全例72時間以内に死亡した為、S抗原を接種しなかった。

みられた眼所見は前房に多数の細胞が出現し、虹彩の血管は充血し、更に瞳孔縁にフィブリンの析出を伴う浸出性の炎症であった。また全例両眼性に炎症が観察された。なお NaIO_3 を20mg投与したBNラットの群は全て72時間以内に死亡した為、S抗原を接種しなかった。0.05mgと0.25mgの NaIO_3 を投与した群ではS抗原を接種してもEAUは発症しなかった(各群、5匹)。またS抗原の接種のみを行った群(5匹)、 NaIO_3 のみ10mg投与された群(3匹)にもEAUの発症は認められなかった。

LewisラットではS抗原の接種を受けた群で、全例(5匹)にEAUが両眼性に発症した。平均発症日数は15日目であった。眼所見はBNラットの場合と同様の炎症所見を呈した。

2. 病理組織所見

S抗原接種によりEAUを発症したBNラットの眼組織所見としては、前眼部では炎症細胞浸潤が角膜輪部、虹彩毛様体、前房、及び後房に認められた(図1)。眼底では、硝子体、網膜血管周囲、網膜外節(以下外節)、及び脈絡膜に炎症細胞の浸潤が観察された。また網膜内層はRPEより剥離し、網膜下液には多数の炎症細胞が認められた(図2)。網膜への浸潤細胞の主体は小円形の単核細胞でリンパ球と考えられた。同時に多核白血球、マクロファージ、形質細胞の浸潤も観察された。またEAUを発症したLewisラットの眼組織所見では、BNラットと同様に前眼部では炎症細胞の

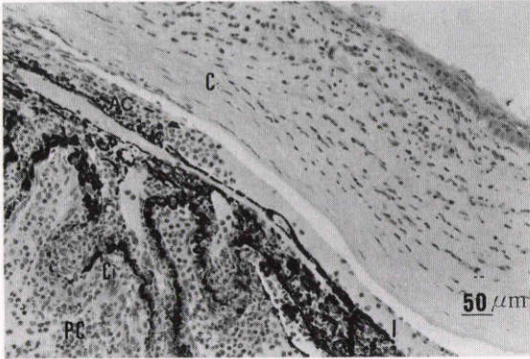


図1 EAUを発症したBNラットの角膜、虹彩毛様体所見。(0.5mgの NaIO_3 を投与し、S抗原の接種を行ったBNラット、16日目発症、同日眼球摘出)。炎症細胞は角膜輪部、虹彩毛様体、前房、及び後房に認められた。

記号の説明、AC：前房、C：角膜、Ci：毛様体、I：虹彩、PC：後房。(H・E染色、 $\times 150$)

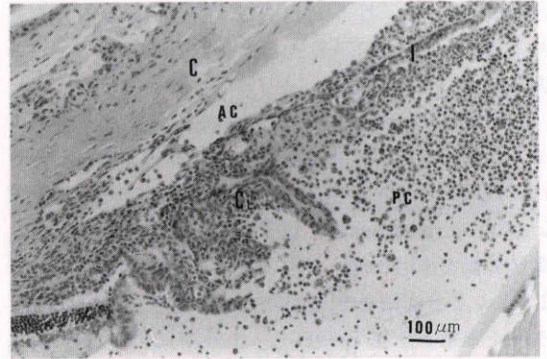


図3 EAUを発症したLewisラット(15日目発症、同日眼球摘出)の角膜、虹彩毛様体所見。(H・E染色、 $\times 114$)

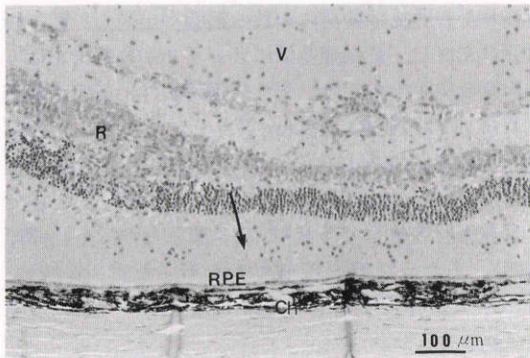


図2 EAUを発症したBNラットの網膜脈絡膜所見。(5.0mgの NaIO_3 を投与し、S抗原の接種を行ったBNラット、18日目発症、同日眼球摘出)。網膜には血管炎が認められ、炎症細胞は硝子体にも認められた。また網膜は剝離し、網膜下液には多数の細胞浸潤が認められた(矢印)。

Ch：脈絡膜、R：網膜、RPE：網膜色素上皮細胞、V：硝子体。(H・E染色、 $\times 114$)

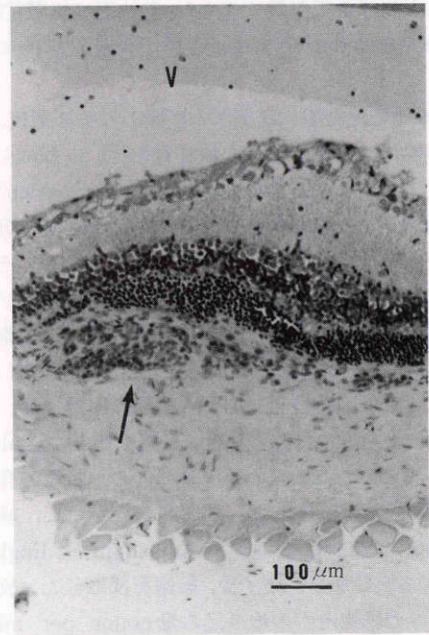


図4 EAUを発症したLewisラット(15日目発症、同日眼球摘出)の網膜脈絡膜所見。脈絡膜より視細胞外節にかけて炎症細胞の浸潤を認める(矢印)。(H・E染色、 $\times 114$)

浸潤が角膜輪部、虹彩毛様体、前房、及び後房に認められた(図3)。また硝子体、外節、及び脈絡膜に炎症細胞の浸潤が観察された。さらに網膜は浮腫状であり、脈絡膜から外節へ向かう浸潤細胞が認められた(図4)。これらの浸潤細胞はリンパ球と考えられる小円形の単核細胞と多核白血球、マクロファージおよび形質細胞であった。

3. NaIO_3 によるRPEとその周囲組織の障害

無処置の正常の網脈絡膜所見(図5)と比較すると、0.5mg以上の NaIO_3 を投与する事で、形態学的にRPEの障害が観察された(表2)。すなわち NaIO_3 の投与量が0.5mgだった群ではRPEの細胞間隙に一部離解が認められ、空隙が形成され、RPEの basal infol-

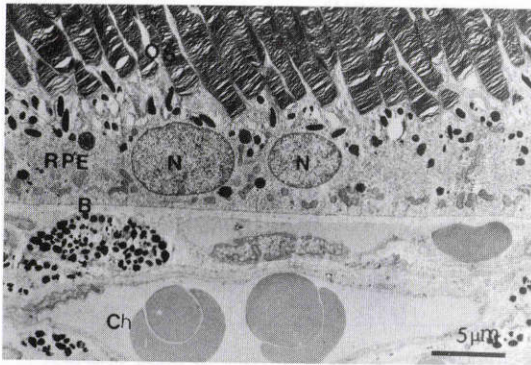


図 5 正常 BN ラットにおける網膜脈絡膜の電子顕微鏡所見。

記号の説明, RPE: 網膜色素上皮細胞, OS: 網膜視細胞外節, N: 網膜色素上皮細胞の核, B: ブルッフ膜, Ch: 脈絡膜. (×1,500)

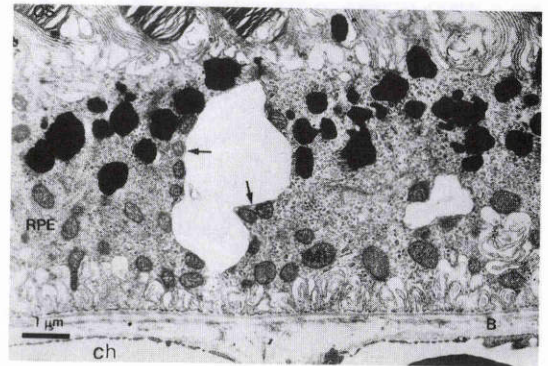


図 7 RPE の細胞間隙の拡大所見 (矢印). (NaIO₃, 0.5mg 投与, ×5,600)

表 2 NaIO₃ の各投与量における網膜色素上皮細胞障害の頻度

数与量 (mg/匹)	障害の発現した眼球数/観察眼球数	%
10.0	3/3	100
5.0	2/2	100
1.0	1/4	25
0.5	3/4	75
0.25	0/4	0
0.0	0/3	0

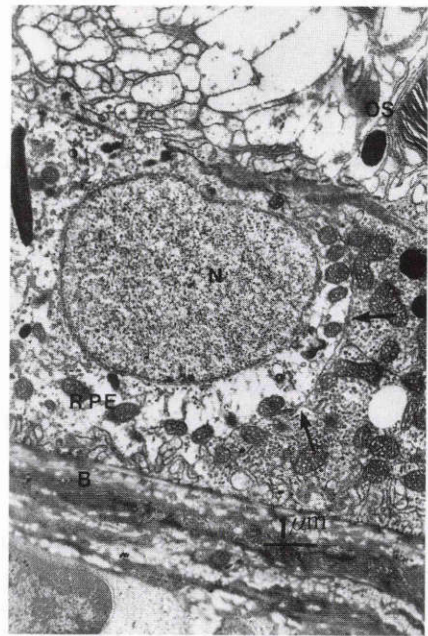


図 8 核質や細胞質が障害されている RPE も認められた (矢印). また障害された RPE に対応する網膜視細胞外節にも障害が認められた. (NaIO₃, 0.5 mg 投与, ×5,000)

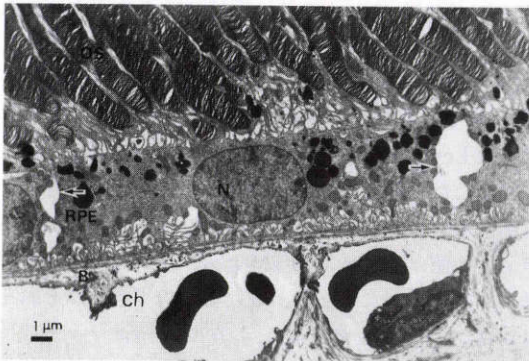


図 6 RPE の細胞間隙は離解し, 空隙形成が認められた (矢印). RPE の basal infolding や microvilli の規則性は失われた. (NaIO₃, 0.5mg 投与, ×2,400)

ding や microvilli の規則性が失われていた. しかし apical portion の接合は保たれていた (図 6, 7). 一方, 同投与量において RPE の核質や細胞質が変性し,

そこに対応する外節の破壊が認められた (図 8). NaIO₃ を 10mg 投与した場合は, RPE の核は不正となり, 核質は不規則であり, RPE の細胞質や細胞膜が同定不能なものが認められた. また外節の繊細な円板構造は乱れ, 部分的に電子密度が増加し, ミエリン体様の構造を示すものも認められた. 同時に脈絡膜血管が拡張した所見も認められた (図 9). なお 0.25mg 以下

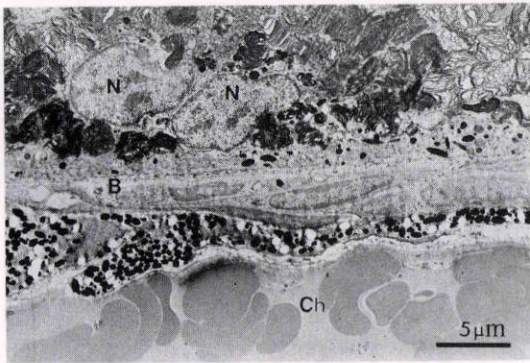


図9 RPEの核は不正となり、核質も不規則であった。視細胞外節の繊細な円板状構造は部分的に電子密度が増加し、ミエリン様構造を示すものも認められた。(NaIO₃, 10mg投与, ×1,500)

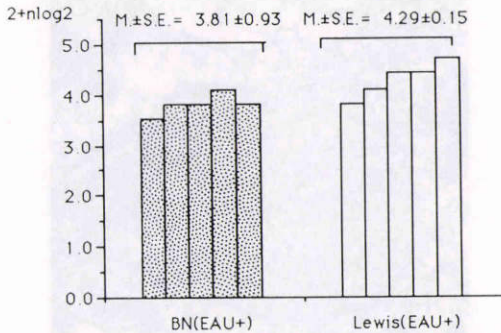


図10 免疫酵素抗体法(ELISA)による抗体価の検討。被検血清を一次抗体として1:200より2倍連続希釈して測定した。血清希釈倍数(1:100×2ⁿ)は対数変換を行い統計学的に検討した。

BN (EAU+) : NaIO₃を投与し、S抗原の接種によってEAUを発症したBNラット。Lewis (EAU+) : S抗原接種によりEAUを発症したLewisラット。平均値では、EAUを発症したLewisラットは4.29±0.15, (M±SE, 例数=5)を示した。EAUを発症したBNラットは3.81±0.93, (M±SE, 例数=5)を示した。(M±SE: mean±standard error) p=0.016でLewisラットの値はBNラットの値に対して、有意な上昇を認めた。

の投与量ではRPEには明瞭な変化は観察されなかった。

4. 免疫能の検討結果

1) 体液性免疫能の結果：抗原感作を受けEAUを発症したBNラット5例(NaIO₃を0.5mg投与した3匹、及び5mg投与した2匹)とLewisラット5例の血清の抗体価(図10)は高値を示した。また希釈倍数(1:

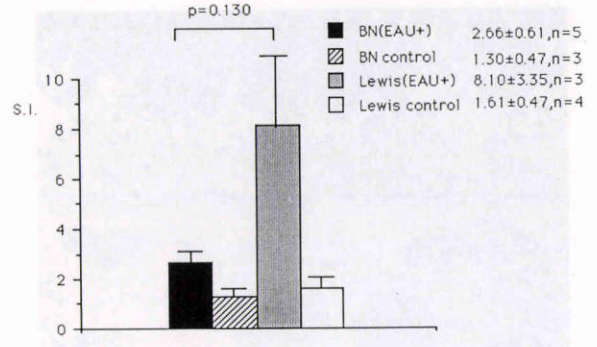


図11 抗原に対するリンパ球を主とする白血球のin vitroでの反応。

BN (EAU+) : NaIO₃を投与され、S抗原の接種を行いEAUを発症したBNラット。BN control : 正常BNラット。

Lewis (EAU+) : S抗原の接種によりEAUを発症したLewisラット。Lewis control : 正常Lewisラット。

EAUを発症したLewisラットの平均S.I.値では、EAUを発症したLewisラットは8.10±3.35 (M±SE)を示した。またEAUを発症したBNラットの値は2.66±0.61 (M±SE)を示した。平均値の差には有意差を認めなかったが(p=0.130), S.I.はそれぞれ2.0以上を示した。(S.I.: stimulation index.)

100×2ⁿ)を対数変換して統計学的に検討した結果、Lewisラットの値は4.29±0.15 (M±SE: mean±standard error)で、BNラットの値は3.81±0.93であった。Lewisラットの値はBNラットの値よりも高値を示し、有意差を認めた(p=0.016)。

2) 細胞性免疫能の結果：リンパ球のS抗原20μg/mlに対する増殖能を検索した結果(図11), EAUを発症したLewisラット5例における平均S.I.値とEAUを発症したBNラット5例(NaIO₃を0.5mg投与した3匹, 5mgを投与した2匹)の値を比較すると、Lewisラットの値は8.10±3.35 (M±SE)で、BNラットの値は2.66±0.61であった。またS.I.の平均値はそれぞれ2.0以上で、陽性を示した。しかしLewisラットの値はBNラットの値よりも高値を示したが、統計学的には有意差を認めなかった(p=0.130)。

IV 考 按

EAUの発症実験では、確実に発症が期待されるLewisラットが従来より使用されているが、一方EAUの炎症が軽度にとどまる系や発症に抵抗するラットの系を用いて実験を行い、EAUの発症機序を

明らかにする試みがなされてきた。例えば Wistar Furth ラットは Lewis ラットと比較すると、発症に要する日数は長く、炎症の程度も軽い。しかし網膜冷凍凝固術を S 抗原の接種と併用した場合には、より短時間で発症し、炎症も増強するという報告¹³⁾がある。また BN ラットは S 抗原の接種により EAU が全く発症しないため、網膜冷凍凝固術を施行したところ EAU を発症せしめたとの報告⁵⁾もある。これらの報告は網膜冷凍凝固術による血液網膜柵の障害¹⁴⁾が EAU の発症機序に関与する事を示唆している。また免疫学的な EAU の発症機序としては、外節に局在する S 抗原に対して、特異的な T-リンパ球の活性化¹⁵⁾や自己抗体¹⁶⁾が重要であると考えられているが、脈絡膜肥満細胞の血液網膜柵に対する関与⁶⁾や、S 抗原の接種により EAU が発症する前に、RPE の細胞質に貪食された外節における S 抗原の抗原決定基に対して、血中の抗 S 抗原抗体 (以下抗 S 抗体) と補体に関与し、RPE に対する細胞障害が発生し、それに引き続いて EAU が発症するという機序¹⁷⁾も報告されている。以上のことから、本実験では、S 抗原の接種によって BN ラットに EAU が惹起されない原因の一つとして RPE の障害に着目して実験を行った。すなわち RPE を障害する作用が知られる NaIO_3 ⁷⁾⁸⁾を BN ラットにあらかじめ投与した後、S 抗原を接種して EAU が発症するか否かを検討した。

NaIO_3 による RPE の障害については、Gringnolo ら⁸⁾が電子顕微鏡による RPE の観察を行ったところ、 NaIO_3 の投与後まず RPE に basal infolding の配列の乱れ、細胞間隙の離解による空隙形成、細胞質の空胞が認められたと報告している。また徐々に RPE の細胞膜が障害され、細胞質や核が破壊され、さらに外節も破壊されることも認められている⁸⁾。

本実験では上述した報告⁸⁾を参考として検討した結果、 NaIO_3 を 0.5mg 以上 BN ラットに投与する事により、化学的に RPE の障害が発生しうることを RPE の形態的变化によって確認した。そして 0.5mg 以上の NaIO_3 を S 抗原の接種前に投与しておく事で、BN ラットでも S 抗原の接種によって EAU の発症が確認され、 NaIO_3 の投与を受けなかった BN ラットでは S 抗原を接種しても発症が認められなかった。従って、RPE の障害は EAU の発症に関与したと推察された。

しかし BN ラットにおける EAU の発症率を検討してみると、確実に RPE の障害が期待される 5mg と 10mg の NaIO_3 を投与し、S 抗原を接種しても発症率は

各々 40% (5 匹中 2 匹)であり、全例に EAU は惹起されなかった(表 1)。この RPE の障害と EAU の発症が相関しなかった理由について以下の様に考えた。

NaIO_3 の投与量の増加は RPE の障害頻度(表 2)を高めたが、同時に外節の高度な障害も認められ、同部位に局在する S 抗原も障害される事が推察された。そのため 10mg を代表とする多量の NaIO_3 を投与した場合に、S 抗原を接種しても、活性化された T-リンパ球や血中に増加した抗 S 抗体の関与を S 抗原の存在する部位が受けにくく、たとえ RPE が障害されていても EAU の発症が成立しなかったのではないかと考えられた。従って網膜に局在する S 抗原の抗原性を損なう事なく EAU が惹起される為には、RPE の確実な障害が期待でき、しかも外節への影響が少ない投与量の設定が重要であると考えられた。

NaIO_3 の投与後、S 抗原を接種するまでの期間も重要と考えられた。本実験では NaIO_3 のもつ毒性のため早期にはラットが衰弱し、 NaIO_3 を 20mg 投与した場合は致命的であった。この事は NaIO_3 の投与量が 50 mg/kg・体重を越える場合に致死率は高いという Sor-sby ら⁷⁾の結果と同様であった。S 抗原の接種により EAU を惹起させる場合は NaIO_3 投与後にラットの全身状態の回復をみる必要があると考えられた。従ってラットの状態を把握する必要性からも NaIO_3 の投与と S 抗原の接種の間隔を一定期間置いた。

BN ラットに S 抗原で EAU を惹起するには RPE の障害が重要と本実験で解ったが、一方で BN ラットの S 抗原に対する感受性についても検討を要した。Gery ら¹⁸⁾は S 抗原に対して感受性の高いラットの系として Lewis ラットを、また感受性の低い系として BN ラットをあげている。本実験の結果でも、ELISA やリンパ球増殖試験の結果から、BN ラットは Lewis ラットに比較して S 抗原に対する感受性が低い事が示唆された。この事は既述した報告¹⁸⁾の結果と一致した。しかし Gery ら¹⁸⁾は S 抗原の接種により BN ラットでも 13 匹中 3 匹に発症を確認しており、本実験の結果とはこの点で矛盾した。その理由として彼ら¹⁸⁾が用いた完全アジュバントは本実験に用いたその 5 倍の濃度の結核菌 (2.5mg/ml) を使用した為、強い抗原感作が成立した事が原因ではないかと考えられた。更に百日咳菌の静脈投与も行なわれており¹⁸⁾、菌の毒素が誘発する激しい免疫賦活作用¹⁹⁾が相乗効果として働き、S 抗原に対して感受性の低い BN ラットでも感受性が高められ、EAU の発症を容易にしたのではない

かと考えた。RPEを障害する事はEAU発症における重要な因子であると本実験にて確認したが、一方で強い免疫応答の獲得もEAUの発症における重要な因子として考慮する必要がある。

EAUの発症にRPEの障害が関与している事を考える場合、動物の種や系によるRPEの細胞構築の違い、S抗原と密接な関係のある外節のsheddingの状態、Ia抗原発現性の相違などの種々のRPEにまつわる因子についても将来検討すべきであり、その事はヒトぶどう膜炎における発症機序の解明にも大いに役立つと考えられた。

稿を終わるに臨み、御鞭撻、御校閲を賜りました松尾治互教授に深謝します。また直接御指導頂きました臼井正彦教授に深謝致します。更にこの研究に御協力いただいた長谷見通子医学博士に感謝致します。なお、本研究の要旨は第93回日本眼科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 臼井正彦：実験的ぶどう膜炎の研究と動向。宇山昌延編：眼科Mook 12 ぶどう膜炎。東京、金原出版、282—298, 1980。
- 2) Cunha-Vaz JG, Shakib M, Ashton N: Studies on the permeability of the blood-retinal barrier: On the existence, development, and site of a blood-retinal barrier. *Br J Ophthalmol* 50: 441—453, 1966.
- 3) Tso MOM, Shih CY: Disruption of blood-retinal barrier in ocular hypotony: Preliminary report. *Exp Eye Res* 23: 209—216, 1976.
- 4) Kriber WM, Nichols CW, Grimes PA, et al: A permeability defect of the retinal pigment epithelium: Occurrence in early streptozocin diabetes. *Arch Ophthalmol* 98: 725—728, 1980.
- 5) 内海 通：実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎(EAU)発症における血液網膜柵の関与。眼紀 40: 326—332, 1989.
- 6) de Kozak Y, Sainte-Laudy J, Benveniste J, et al: Evidence for immediate hypersensitivity phenomena in experimental autoimmune uveoretinitis. *Eur J Immunol* 11: 612—617, 1981.
- 7) Sorsby A, Harding R: Experimental degeneration of the retina: Fasting as a potentiating factor. *Vision Res* 2: 157—162, 1962.
- 8) Gringnolo A, Orzalesi N, Calabria GA: Studies on the fine structure and the rhodopsin cycle of the rabbit retina in experimental degeneration induced by sodium iodate. *Exp Eye Res* 5: 86—97, 1966.
- 9) 高野 繁, 関 文治, 三橋正忠, 他：網膜S抗原の新しい分析精製法について。眼紀 32: 491—496, 1981.
- 10) 長谷見通子：免疫電顕による脈絡膜におけるS抗原の局在。日眼会誌 91: 260—269, 1987.
- 11) 坂井潤一：実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎(EAU)における免疫複合体(IC)。日眼会誌 87: 1288—1299, 1983.
- 12) Hirose S, Tanaka T, Nussenblatt RB, et al: Lymphocyte responses to retinal-specific antigens in uveitis patients and healthy subjects. *Curr Eye Res* 7: 393—402, 1988.
- 13) de Bara R, Kusuda M, Caspers-Velu L, et al: Cryopexy enhances experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sic* 30: 2165—2173, 1989.
- 14) 加藤美代子, 後藤 修, 安藤文隆：網膜冷凍凝固による血液網膜柵障害のVitreous fluorophotometryによる研究。眼紀 33: 2392—2399, 1982.
- 15) Salinas-Carmona MC, Nussenblatt RB, Gery I: Experimental autoimmune uveitis in the athymic nude rat. *Eur J Immunol* 12: 480—484, 1982.
- 16) Rao NA, Wacker WB, Marak GE Jr: Experimental allergic uveitis: Clinicopathologic features associated with varying dose of S-antigen. *Arch Ophthalmol* 97: 1954—1958, 1979.
- 17) 臼井正彦, 松島利明, 坂井潤一, 他：実験的葡萄膜炎の発生機構における網膜色素上皮の関与について。日眼会誌 84: 1064—1074, 1980.
- 18) Gery I, Robison WG, Shichi H, et al: Differences in susceptibility to experimental autoimmune uveitis among rats of various strains. In O'Connor GR, Chandler JW (ed), *Advances in Immunology and Immunopathology of the Eye*, New York, Masson, 242—245, 1985.
- 19) Vistica BP, McAllister CG, Sekura RD, et al: Dual effects of pertussis toxin on lymphoid cells in culture. *Cell Immunol* 101: 232—241, 1986.