

インターロイキン1による眼内炎症の作用について

片山 寿夫

富山医科薬科大学眼科学教室

要 約

Interleukin-1 (IL-1) は、免疫応答の仲介因子であるのみならず急性、慢性炎症反応の作用物質として注目されている。著者は家兎眼に IL-1 を硝子体注射することにより IL-1 誘導の眼内炎を作製した。この炎症モデルにおいて房水中の蛋白質濃度、PGE₂ 濃度を指標とし platelet-activating factor (PAF) 拮抗剤、prostaglandin (PG) 合成阻害剤、ステロイド剤を作用させ、IL-1 と PAF の眼内炎の mediator としての可能性について検討した。その結果、IL-1 による眼内炎に対し、PG 合成阻害剤は房水中蛋白質濃度と PGE₂ 濃度共に減少させたが PAF 拮抗剤は蛋白質濃度のみを減少させた。また PAF 拮抗剤と PG 合成阻害剤の併用がさらに有効であった。これらのことは、IL-1 による眼内炎と IL-1 に関連する炎症系において PAF は重要な役割を演じ、また IL-1 眼内炎は PAF 以外の因子によって様々に修飾されていることが示された。(日眼会誌 95: 635-643, 1991)

キーワード: インターロイキン1, 血小板活性化因子, 血小板活性化因子拮抗剤, 房水中蛋白質濃度, 房水中 PGE₂ 濃度

The Effect of Interleukin-1 on Ocular Inflammation
in Rabbit Ocular Tissue

Toshio Katayama

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Toyama Medical
and Pharmaceutical University

Abstract

IL-1 (Interleukin-1) has attracted attention not only as a mediator of the immunological response but as a substance involved in acute and chronic inflammatory responses. The author induced endophthalmitis by intravitreal injection of IL-1 into rabbit eyes. The inflammation model was characterized by the indicators of aqueous humor protein and PGE₂ levels, and IL-1 and PAF were investigated as possible mediators of inflammation in IL-1 induced endophthalmitis. A prostaglandin (PG) synthetase inhibitor suppressed both the protein level and PGE₂ level, while a PAF antagonist acted to inhibit the increase in the protein level in aqueous humor but did not inhibit the rise in PGE₂. Combined administration of the PAF antagonist and the PG synthetase inhibitor further reduced both the protein and PGE₂ levels. These findings suggest that PAF may be a mediator of endophthalmitis due to IL-1, and that IL-1 induced endophthalmitis is also modified by other factors in addition to PAF. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 95: 635-643, 1991)

Key words: Interleukin-1, Platelet activating factor, Platelet activating factor antagonist, Aqueous protein concentration, Aqueous PGE₂ concentration

別刷請求先: 930-01 富山市杉谷2630 富山医科薬科大学眼科学教室 片山 寿夫
(平成2年8月17日受付, 平成2年12月3日改訂受理)

Reprint requests to: Toshio Katayama, M.D. Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University.
2630 Sugitani, Toyama 930-01, Japan

(Received August 17, 1990 and accepted in revised form December 3, 1990)

I 緒 言

Lymphokine の1つである interleukin は、免疫応答の仲介因子であるのみならず急性、慢性炎症反応の作用物質として注目されている。

Interleukin 1 (IL-1) は、主にマクロファージや単球より産生され lipopolysaccharide (LPS) 等の刺激により産生が促進され、また platelet-activating factor (PAF) の産生を促進する。PAF は、血小板凝集作用以外に炎症時には強く血管透過性を亢進させることが知られている。

そこで著者は、IL-1による眼内炎 model を作製し、PAF 拮抗剤、prostaglandin (PG) 合成阻害剤、ステロイド剤を作用させ、房水中の蛋白質濃度と PGE₂濃度を指標にして、IL-1と PAF の炎症のメディエーターとしての可能性について検討したので報告する。

II 実験動物および実験方法

IL-1による眼内炎の作製と PAF 拮抗剤、PG 合成阻害剤、ステロイド剤に対する影響を判定するために次の実験を行なった。

1. 実験 1. IL-1による眼内炎の作製

動物

動物は1.5kg 前後の白色家兎を使用した。

薬剤

IL-1は遺伝子クローニングにより α と β にわけられ本実験では遺伝子組換え IL-1 β (R&D system, USA) を使用した。

方法

IL-1による眼内炎の判定には、前房水中蛋白質濃度、PGE₂濃度、前眼部変化、組織所見を基準とした。

前房水中の蛋白質濃度測定は、色素結合法 (Bio-Rad, USA) でおこない、前房水中 PGE₂濃度測定には、PGE₂ ¹²⁵I radioimmunoassay Kit (New England Nuclear, USA) を使用した。前眼部変化は手持ち細隙燈顕微鏡で観察し、炎症判定基準を設定し (表1)、スコア化した。

1) IL-1の量に対する眼反応変化

IL-1の10, 100, 500, 1000U を乳酸加リンゲル液25 μ l に溶解し、家兎硝子体に水晶体を避けて注入した (各4例)。片眼には、乳酸加リンゲル液のみを25 μ l 注入しコントロールとした。薬剤注入部からの液漏出はなかった。おこる眼反応を観察しながら6時間後過剰ベントバルビタールの静脈内注射により屠殺し直ちに、

表1 前眼部炎症判定基準

前眼部炎症の判定基準を0～4段階にスコア化した。

スコア0

前房内微塵、タンパクかつ虹彩充血を認めない。

スコア1

前房全体で微塵が数個、非常に微量のタンパク、わずかな虹彩充血を認める。

スコア2

前房中央で微塵が数個、虹彩紋理が明確に観察できる程度のタンパク、軽度の虹彩充血を認める。

スコア3

前房中央で微塵が20個程度、虹彩紋理が不明瞭程度のタンパク、中程度の虹彩充血を認める。

スコア4

前房中央で微塵が多数、虹彩の詳細が観察できない程度のタンパク、高度の虹彩充血を認める。

房水を採取し前房水中の蛋白質濃度と PGE₂濃度を測定した。

2) IL-1の500U 硝子体注入後の経時的変化

IL-1の500U を硝子体内に注入しておこる眼反応を1, 2, 6, 12, 24時間に観察した (4例)。12時間後に眼球摘出し組織検索をおこなった。

2. 実験 2. IL-1による眼内炎に対する薬剤の効果 薬剤

PAF 拮抗剤として、PAF 関連化合物より作られた PAF 受容体拮抗剤である CV-3988 (武田) を使用した。PG 合成阻害剤は、0.5%インドメタシン点眼剤 (インドメロール 千寿)、ステロイド点眼剤は、0.1%ベタメサゾン (リンデロン A 塩野義) を使用した。

方法

1) IL-1による眼内炎に対する PAF 拮抗剤の効果

IL-1による眼内炎を作製する直前にまず CV-3988 10mg/kg を静注し、直後に IL-1の500U を硝子体内に注入し、CV-3988をさらに2時間後、4時間後に同量を静脈内注射した。眼反応を同様に24時間観察した (4例)。別に硝子体注入後、6時間で屠殺し前房水中の蛋白質濃度と PGE₂濃度を測定した (4例)。

2) IL-1による眼内炎に対する PG 合成阻害点眼剤またはステロイド点眼剤の効果

IL-1による眼内炎を作製する3時間前より60分毎にインドメタシンまたはステロイド剤の点眼をおこなった。IL-1硝子体注入後も点眼を続け、眼反応を24時間観察し (各2例)、6時間後に屠殺し前房水中の蛋白質濃度と PGE₂濃度を測定した (各4例)。

3) IL-1による眼内炎に対する PAF 拮抗剤と PG 合

成阻害点眼剤の併用またはPAF拮抗剤とステロイド点眼剤の併用効果

実験2-2)と同様に点眼を続け、IL-1硝子体注入直前にCV-3988の10mg/kgを静注しその後2時間毎に静注を続け、眼反応を同様に24時間観察した(各4例)。12時間後に眼球摘出し、10%ホルマリン固定、パラフィン包埋し、HE染色をおこない検鏡をおこなった(2例)。硝子体注入後、6時間で同様に屠殺し前房水中の蛋白質濃度とPGE₂濃度を測定した。

なお、有意差検定はt検定により、 $p < 0.05$ 以下を有意とした。

III 結果

1. IL-1による眼内炎の作製

1) IL-1の量に対する眼反応変化

IL-1硝子体注入後6時間の前眼部変化は、コントロール、IL-1の10では変化はなく、IL-1の100Uでまず軽度の虹彩充血を認め、投与量の増加とともに虹彩充血、前房混濁、虹彩浮腫、結膜充血が激しくなりIL-1の1000Uで最も激しく、2/4眼にフィブリン析出を認めた(図1)。

眼底には著明な変化は認められなかった。

前房水中蛋白質濃度は、コントロールでは 0.2 ± 0.1 mg/mlであり、IL-1の10Uでは 0.2 ± 0.1 mg/ml、100Uでは 0.3 ± 0.1 mg/ml、500Uでは 6.3 ± 1.0 mg/ml、1000Uでは 13.2 ± 0.8 mg/mlとIL-1の500U以上においては前房水中蛋白質濃度の有意な増加($p < 0.01$)となっ

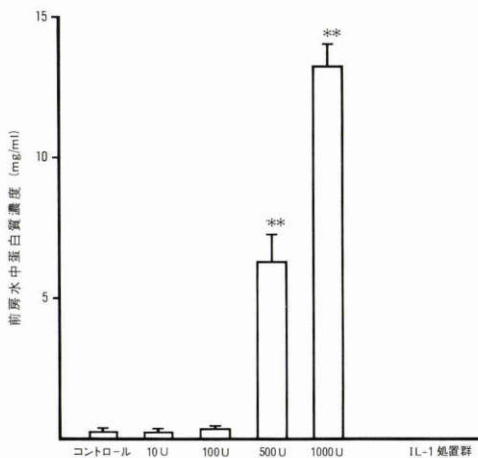


図2 IL-1硝子体注入量による前房水中蛋白質濃度の変化。前房水中蛋白質濃度はコントロールと比較しIL-1の500U以上の硝子体で有意な増加となった。

た(図2)。

PGE₂濃度は、片眼のコントロールでは、 5.8 ± 2.3 pg/mlであり、IL-1の10Uでは 19.7 ± 7.8 pg/ml、100Uでは 25.6 ± 13.5 pg/ml、500Uでは 63.2 ± 10.7 pg/ml、1000Uでは 685.4 ± 381.1 pg/mlとIL-1の500U以上において前房水中のPGE₂濃度の有意な上昇($p < 0.01$)が認められた。(図3)。

2) IL-1 500U 硝子体注入後の眼炎症の経時的变化

IL-1硝子体注射後2時間でまず虹彩充血が認められ、前房内炎症は時間とともに徐々に増強し、炎症の極期は6時間から12時間まで持続し、虹彩紋理が不明瞭となる程度の前房混濁、著しい虹彩充血、結膜充血、2/4眼にフィブリン析出を認めた。その後炎症は、徐々に消退し24時間でほぼ完全に消失した(図4, 8)。

眼底には著明な変化は認められなかった。

2. IL-1による眼内炎に対する薬剤の効果

1) IL-1による眼内炎に対するPAF拮抗剤の効果

CV-3988処置群の前眼部変化は、IL-1の500Uのみの注入と比較し、2時間後では虹彩充血は認められず6時間後に虹彩充血が見られ始め、12時間後においても中程度の虹彩充血のみであった。前房内炎症は、12時間がピークでその後徐々に消退し24時間後には完全に消失した(図5, 8)。

前房水中蛋白質濃度は、IL-1による眼内炎と比較し 2.5 ± 0.4 mg/mlと有意($p < 0.01$)に減少した(図9)。

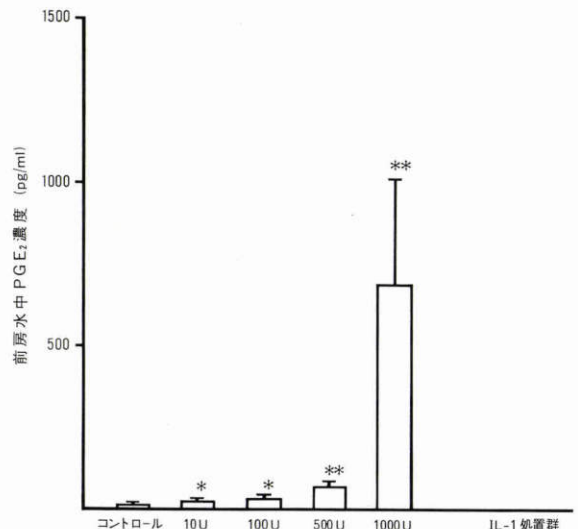


図3 IL-1硝子体注入量による前房水中PGE₂濃度の変化。前房水中PGE₂量はIL-1の500U以上で著しい増加となり1000U以上で有意な増加となった。

6 Hours After IL-1 Intravitreal Injection

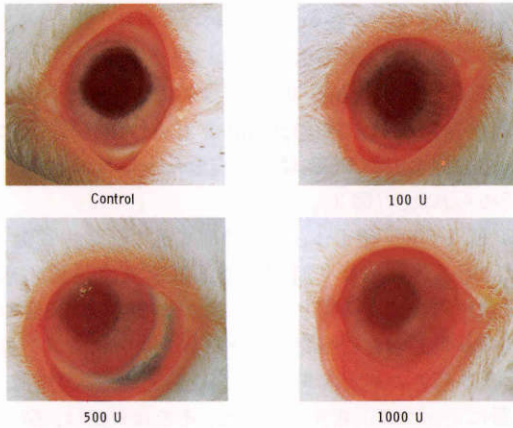


図 1

IL-1 500U

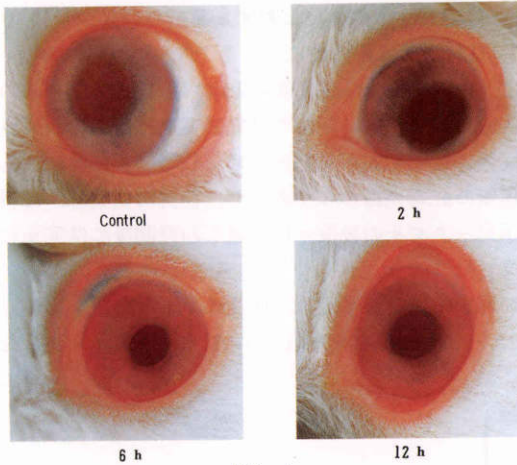


図 4

IL-1 + CV 3988

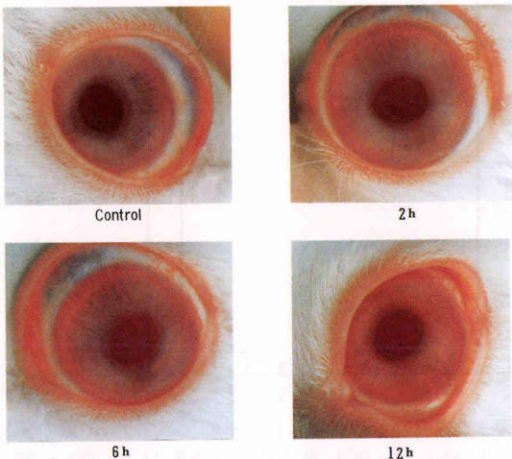


図 5

IL-1 + indomethacin

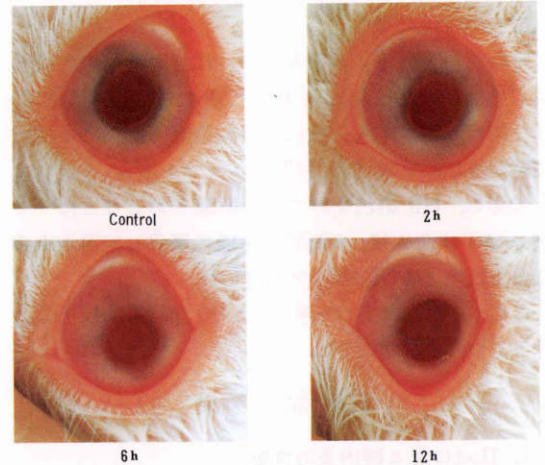


図 6

IL-1 + CV 3988 + indomethacin

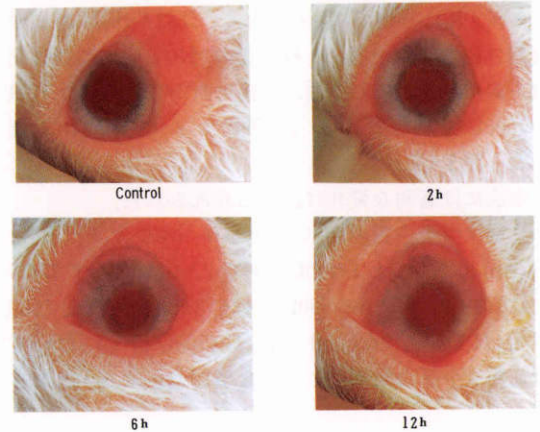


図 7

図1 IL-1の硝子体注入量による前眼部変化. IL-1硝子体注入後6時間後の前眼部変化を観察した. コントロール, IL-1の10Uでは変化はなく100U以上にて量依存的に虹彩充血, 前房混濁, 結膜充血が激しくなった.

図4 IL-1の500U硝子体注入後の前眼部経時変化. IL-1硝子体注入後2時間で虹彩充血がみられ時間とともに前房内炎症が増強し, ピークは6~12時間であった.

図5 IL-1による眼内炎に対するPAF拮抗剤の効果. CV-3988処置では虹彩充血は6時間後に見られ始め, 炎症のピークの12時間後でも中程度の充血であった.

図6 IL-1による眼内炎に対するインドメタシン点眼の効果. インドメタシン点眼ではPAF拮抗剤より虹彩充血を抑制し12時間後でも軽度の虹彩充血を認める程度であった.

図7 IL-1による眼内炎に対するPAF拮抗剤とインドメタシン点眼の併用効果. CV-3988処置とインドメタシン点眼の併用は単独投与よりさらに前房炎症を抑制しピークでもわずかに虹彩充血を認める程度であった.

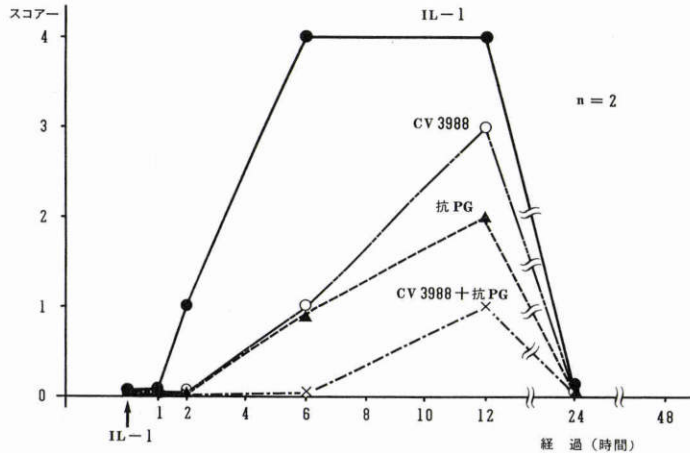


図8 IL-1による誘導眼内炎に対する薬剤効果の前眼部変化のスコア。IL-1による眼内炎はPAF拮抗剤、インドメタシン点眼、PAF拮抗剤とインドメタシンの併用の順で抑制された。

PGE₂は59.9±8.2pg/mlとIL-1による眼内炎の63.2±18.7pg/mlと比較し有意な減少は認められなかった(図10)。

2) IL-1による眼内炎に対するPG合成阻害点眼剤またはステロイド点眼剤の効果

インドメタシン点眼剤またはステロイド点眼剤処置の前眼部変化はCV-3988処置と比較し前房内炎症は12時間目でより抑制され、また虹彩充血も抑制された。24時間後では炎症は消失した(図6, 8)。

インドメタシン点眼剤とステロイド点眼剤は、ほぼ同様の効果を示した。

前房水中蛋白質濃度はインドメタシンで2.0±0.7mg/ml、ステロイドで2.2±0.5mg/mlとなりともに有意(p<0.05)に減少した(図9)。

前房水中PGE₂濃度はインドメタシンでは1.6±1.5pg/ml、ステロイドでは18.2±6.1pg/mlとコントロールに比べ有意(p<0.01)に減少した(図10)。

3) IL-1による眼内炎に対するPAF拮抗剤とPG合成阻害点眼剤またはステロイド点眼剤の併用効果

CV-3988とインドメタシン点眼剤、ステロイド点眼剤の併用は、単独投与よりさらに前房内炎症を著明に抑制した。虹彩充血は12時間後に初めてみられピークでもわずかな虹彩充血と虹彩浮腫がみられる程度で24時間後には炎症は消失した(図7, 8)。

CV-3988に併用したインドメタシン点眼剤とステロイド点眼剤とでは、ほぼ同様の効果を示した。

前房水中蛋白質濃度はCV-3988とインドメタシン

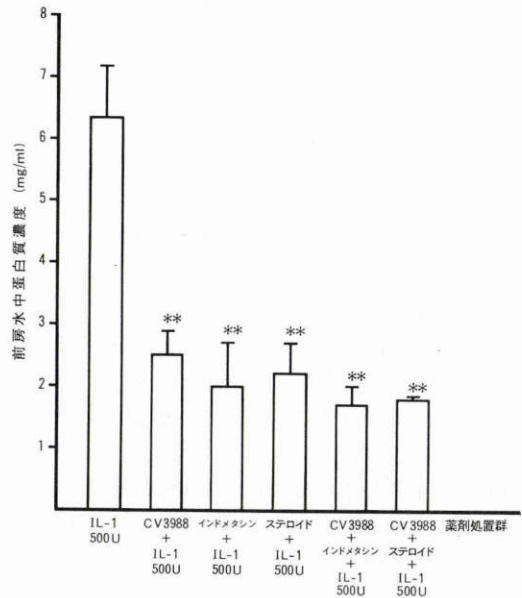


図9 IL-1による眼内炎に対する薬剤の効果(房水中蛋白質量)。蛋白濃度はIL-1による眼内炎に比較しCV-3988処置では減少傾向(p<0.1)となりインドメタシン、ステロイドでは有意に(p<0.05)減少し、CV-3988とステロイドの併用が最も有意に(p<0.01)減少した。

の併用で1.7±0.3mg/ml、CV-3988とステロイドの併用では1.8±0.1mg/mlととも有意に(p<0.01)減少した(図9)。

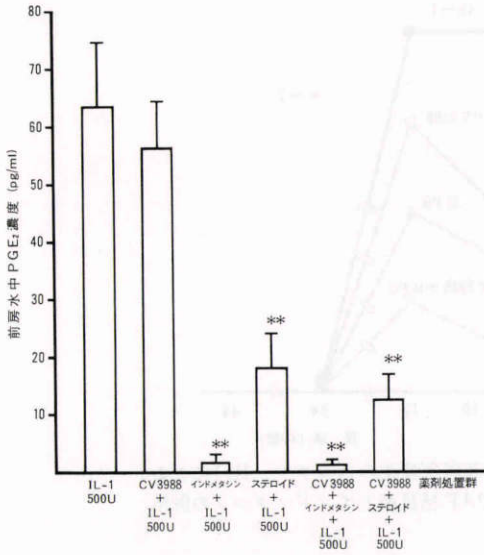


図10 IL-1による眼内炎に対する薬剤の効果(房水中PGE₂量)。房水中PGE₂量はCV-3988処置ではほとんど減少しなかった。インドメタシン、インドメタシンとCV-3988の併用が最も有意(p<0.01)に抑制した。

前房水中PGE₂濃度は、CV-3988とインドメタシンの併用で 1.2 ± 1.0 pg/ml、CV-3988とステロイドの併用で 12.5 ± 4.6 pg/mlとともに有意に(p<0.01)減少した(図-10)。

3. 組織検索(図11)

IL-1による眼内炎、IL-1による眼内炎に対するPAF拮抗剤とPG合成阻害剤の併用効果を検討するため炎症のピークの12時間後に眼球摘出し組織検索をした。

1) IL-1による眼内炎

隅角部血管に好中球を中心に炎症細胞浸潤、前房にフィブリン析出を認めた。虹彩血管壁に好中球を認め前房に好中球浸潤を認めた。

2) IL-1による眼内炎に対するPAF拮抗剤とPG合成阻害剤の効果

隅角部血管、虹彩への好中球の浸潤は抑制されていた。前房へのフィブリン析出の程度は軽度となった。

IV 考 按

IL-1の生物活性は多くの細胞に様々な作用を示す。T細胞にはIL-2の産生を誘導しリンホカインの産生を誘導し、B細胞に対しては分化を促進させる。マクロファージにはPGの産生を誘導し好中球には走化性を促進させる。また血管内皮細胞に作用し増殖の誘導、

壁への付着性の上昇、PAFの産生誘導作用がある¹⁾。

一方、PAFの生物活性は、血小板凝集作用以外に血圧下降、ショック、気管支収縮、プロスタノイドの生成増加作用、血管透過性亢進作用がある²⁾。

本実験は、IL-1の硝子体内注入により眼内炎を引き越こし、ついで本炎症がPAF拮抗剤やPG合成阻害剤で抑制されるかを検討する目的でおこなった。

IL-1の500U以上を硝子体内1回注入することで眼内炎を作製できることを確かめた。

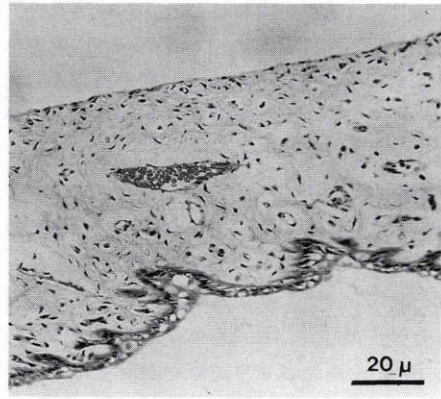
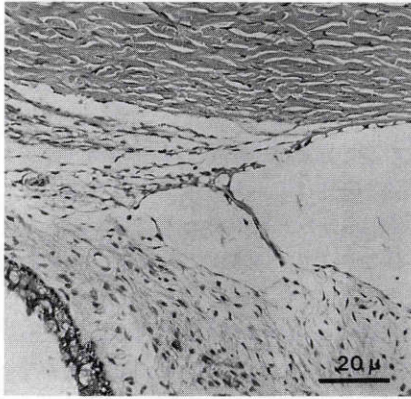
このIL-1による眼内炎の特徴は、組織所見で示されたように前眼部とくに隅角部、虹彩血管を中心とした炎症であること、IL-1 500U以上で2/5眼にフィブリン析出を認めた様に、多量のIL-1では前房内ファブリン析出をとともなうこと、炎症は、投与後2時間でおこりはじめピークは6時間から12時間であり24時間後に消退したこと、前房水中の蛋白質濃度はIL-1 500U以上の投与で有意な(p<0.01)上昇となり、PGE₂濃度はIL-1 500Uで有意に(p<0.01)上昇することである。

前眼部を中心に炎症がみられたことは、おそらくIL-1に対するレセプターが、blood aqueous barrier (BAB)を中心とした領域に多く存在する為と推測される。

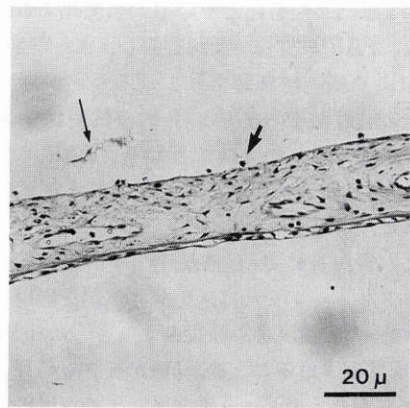
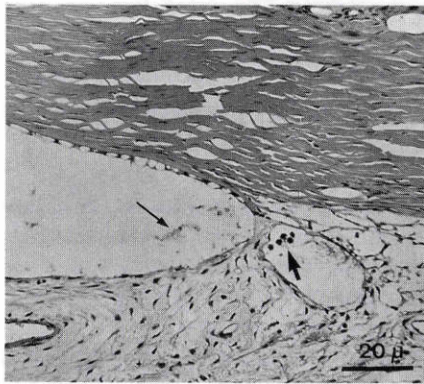
多量のIL-1により前房内フィブリン析出を伴うことは、IL-1が血管内皮に作用しPAFを産生誘導し血小板凝集を活性化することは知られている¹⁾³⁾が、その影響であると考えられる。

炎症経過に関し、マウス腹腔内にカゼインを注入し炎症をおこし炎症細胞と滲出液をとりだしリンパ球活性化因子の推移を調べた実験によると、刺激後1~3時間で細胞中に活性化因子が検出され、滲出液中には2~4時間で検出され⁴⁾、また発熱は刺激後2時間目より出現し6時間目でピークとなり24時間で消失したという⁵⁾。正常人には流血中に少量のIL-1が存在するといわれている⁶⁾が、通常IL-1は刺激が加わりはじめて産生される。今回の実験では直接IL-1を作用させているのでやや早めの眼反応をおこしているものの、この実験モデルと著者のIL-1による眼炎症反応とはよく類似した経過をとり、IL-1を介した眼反応であると考えられた。

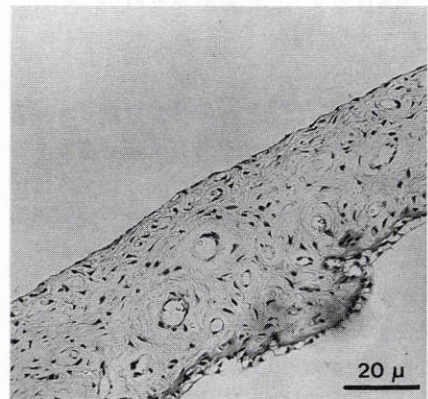
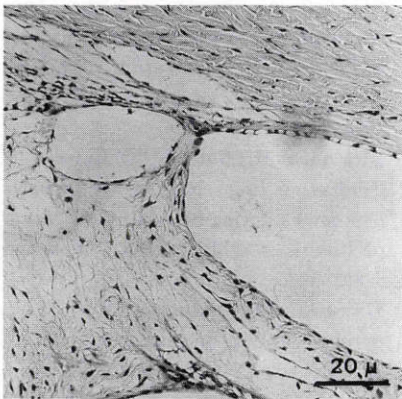
IL-1による眼内炎にPAF拮抗剤を作用させた実験において房水中蛋白質濃度は、有意に減少したが、房水中のPGE₂濃度はやや減少したにとどまった。このようにPAFは眼内においても特に前房内蛋白漏出に関与し、血管透過性亢進に作用することが示され、眼



A



B



C

図11 組織

A) コントロール (×200, HE 染色), B) IL-1による眼内炎 (×200, HE 染色), 隅角部血管, 虹彩血管壁, 前房に好中球 (↑) を認め, 前房にフィブリン析出 (↑) を認めた, C) IL-1による眼内炎に対する CV-3988 とインドメタシン併用処置 (×200, HE 染色), 隅角部血管, 虹彩への好中球の浸潤は抑制され, 前房へのフィブリン析出の程度は軽くなっていた.

内炎の発症機序に PAF が関わることを示唆された。また PGE₂ と PAF との関係については PAF 受容体拮抗剤を投与しても PGE₂ の産生を抑制できなかったことは PAP と PGE₂ の受容体が異なり PG 系とは異なる作用機序であることが示された。

血管内皮細胞は IL-1¹⁾, トロンピン⁷⁾, ヒスタミン⁸⁾, バゾプレッシン⁷⁾, カルシウムイオノフォア⁷⁾, VIII 凝固因子⁷⁾ などの一定の刺激により細胞内 PAF を産生することが知られている。このことにより IL-1 による眼内炎モデルの発症機序は、IL-1 自体が直接血管内皮細胞に作用し PAF を産生させ白血球を血管壁に粘着させ、PGI₂ の産生、血管透過性亢進により炎症が惹起されたと考えられる。

IL-1 による眼内炎の惹起とその IL-1 に関連する炎症系において、PAF が重要な役割を演じ、また PAF 以外の因子により様々に修飾されていることが示された。PG 合成阻害剤やステロイド剤の抗炎症効果が PAF 拮抗剤より著しかったことから、PAF よりも PGE₂ の方が、本眼内炎の発症に強く関与する可能性が示唆された。

IL-1 による眼内炎に PAF 拮抗剤と PG 合成阻害剤であるインドメタシンまたはステロイド剤を併用させると、房水中蛋白質濃度を単独投与よりさらに抑制し、PGE₂ 濃度も抑制されることは、PAF と PG が IL-1 による血管透過性のメディエーターとしての作用に相乗的に作用し、PAF 拮抗剤と PG 合成阻害剤を併用することにより BAB をさらに保護できたが、完全でなく、従って PAF と PGE₂ 以外の因子の一部関与も考えられた。

PAF の定量に関し、PAF は非常に微量でありまた分解されやすく試料の純化法にも工夫が必要である。著者は PAF 定量を PAF RIA KIT を用い試みたが再現性に乏しかった(データ未発表)。今後、検討の予定である。

エンドトキシン (LPS) 眼内炎は、腹腔内にエンドトキシンを注射しその炎症物質により眼内炎が惹起されると考えられている⁹⁾¹⁰⁾。

エンドトキシン眼内炎と IL-1 による眼内炎の類似点は、BAB の破壊により前眼部を中心とした炎症が起こることであり、相違点は、エンドトキシン眼内炎で眼炎症が炎症刺激後 24 時間でピークとなり 1 週間で回復することなどである。

LPS が、IL-1 産生誘導に働くことは *in vitro* の実験で数多く証明され⁴⁾¹¹⁾¹²⁾、眼内においてもその作用の可

能性が示されている¹⁵⁾。また IL-1 は、炎症の初期に作用するとされていることよりおそらくエンドトキシン眼内炎において初期には IL-1 が作用しているものと考えられる。しかし、エンドトキシン眼内炎は炎症の持続の点から IL-1 単独の影響とは考えにくい。

IL-1 の研究は *in vitro* ではかなり進んでいる¹³⁾¹⁴⁾ ものの *in vivo*^{16)~18)} ではまだすくない。エンドトキシン硝子体内注入後、虹彩の PAF 量が有意に増加したとの報告もある¹⁹⁾。今後、エンドトキシン眼内炎と IL-1 による眼内炎の関係について IL-1, PAF の定量化などの方法により検討していくことが必要であると思われる。

稿を終えるにあたりご指導、ご校閲いただいた川崎医大、藤原久子助教授に深謝いたします。

本論文の要旨は第 93 回日本眼科学会 (1989 年 5 月 11 日) にて、本論文の一部は The 5th International Symposium on the Immunology and Immunopathology of the Eye (1990 年 3 月 14 日) にて発表した。

文 献

- 1) Oppenheim JJ, Kovacs EJ, Matushima K, et al: There is more than one interleukin-1. *Immunol Today* 7: 45-56, 1986.
- 2) 工藤一郎, 井上圭三: PAF 研究の現状と展望. *炎症* 7: 309-325, 1987.
- 3) Mantovani A, Dehana E: Modulation of endothelial function by interleukin-1. *Biochem Pharmacol* 36: 301-305, 1987.
- 4) Goto K, Nakamura S, Goto F, et al: Generation of an interleukin-1-like lymphocyte-stimulating factor at inflammatory sites: Correlation with the infiltration of polymorphonuclear leucocytes. *Br J Exp Pathol* 65: 521-532, 1984.
- 5) Kitamura M, Goto F, Ohkawara S, et al: Production of pyrogen by polymorphonuclear leukocytes during the course of casein-induced peritonitis in rabbits. *Acta Pathol Jpn* 36: 791-803, 1986.
- 6) Gannon JG, Kluger MJ: Endogenous pyrogen activity in human plasma after exercise. *Science* 220: 617-619, 1983.
- 7) Camussi G, Aglietta M, Malavasi F, et al: The release of platelet-activating factor from human endothelial cells in culture. *J Immunol* 131: 2397-2403, 1983.
- 8) McIntyre TM, Zimmerman GA, Satoh K, et al: Cultured endothelial cells synthesize both platelet-activating factor and prostacyclin in response to histamine, bradykinin and

- adenosine triphosphate. *J Clin Invest* 76: 271—280, 1985.
- 9) **Rosenbaum JT, McDevitt HO, Guss RB, et al:** Endotoxin-induced uveitis in rats as a model for human disease. *Nature* 286: 611—613, 1980.
 - 10) 奥村敦司, 望月 学: 内因性ぶどう膜炎のエンドトキシン. モデル1. 形態学的研究. あたらしい眼科 4: 551—557, 1987.
 - 11) **Bayne EK, Rupp EA, Limjuco G, et al:** Immunocytochemical detection of interleukin 1 within stimulated human monocytes. *J Exp Med* 163: 1267—1280, 1986.
 - 12) **Gery I, Davies P, Derr J, et al:** Relationship between production and release of lymphocyte activating factor (interleukin 1) by murine macrophages. 1. Effect of various agents. *Cell Immunol* 64: 293—303, 1981.
 - 13) **Kunkel SL, Chensue SW, Phan SH:** Prostaglandins as endogenous mediators of interleukin 1 production. *J Immunol* 136: 186—192, 1986.
 - 14) **Rola-Pleszczynski M, Lemaire I:** Leukotriens augment interleukin 1 production by human monocytes. *J Immunol* 135: 3958—3961, 1985.
 - 15) **Cousins SW, Guss RB, Howes EL, et al:** Endotoxin-induced uveitis in the rat: Observations on altered vascular permeability, clinical findings, and histology. *Exp Eye Res* 39: 665—676, 1984.
 - 16) **Bhattacharjee P, Henderson B:** Inflammatory responses to intraocularly injected interleukin 1. *Curr Eye Res* 6: 929—934, 1987.
 - 17) **Rubin RM, Rosenbaum JT:** A platelet-activating factor antagonist inhibits interleukin 1-induced inflammation. *Biochim Biophys Res Commun* 154: 429—436, 1988.
 - 18) **Rosenbaum JT, Samples JR, Hefeneider SH, et al:** Ocular inflammatory effects of intravitreal interleukin 1. *Arch Ophthalmol* 105: 1117—1120, 1987.
 - 19) 藤原久子, 滝川 泰, 片山寿夫: 血小板活性化因子 (Platelet-Activating Factor) PAF の眼組織での働きに関する研究. 眼紀 39: 1278—1281, 1988.