

ラット胎仔胸腺を移植したヌードマウスに発症する 自己免疫性ぶどう膜網膜炎

市 側 稔 博

東京医科大学眼科学教室

要 約

ヌード (*nu/nu*) マウスにラット胎仔胸腺を移植し、T細胞免疫能の獲得を試みたところ、組織学的に網膜の萎縮を伴う両眼性のぶどう膜網膜炎の発症を認めた。このぶどう膜網膜炎の発症率は、3か月、5か月、7か月および12か月で、それぞれ4.0%、18.2%、42.9%および70.4%であった。ぶどう膜網膜炎を発症しているマウスの血清中には、間接免疫蛍光抗体法において、網膜外節層と特異的に反応するIgG抗体が認められた。この自己抗体は免疫ブロッティング法およびELISA法により、光受容体レチノイド結合蛋白(IRBP)と反応するが、S抗原とは反応しない事が判明した。また、この眼病変は、脾細胞中のCD4陽性のTリンパ球を用いてトランスファーできた。以上より、胸腺移植ヌードマウスにおいては、自己の網膜にあるIRBPが自己抗原となり、ぶどう膜網膜炎を自然発症させた可能性が強く示唆された。(日眼会誌 96:592-599, 1992)

キーワード：実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎，ヌードマウス，光受容体レチノイド結合蛋白 (IRBP)，胸腺移植，自己抗原

A Novel Model of Autoimmune Uveo-retinitis in Nude Mice Grafted with Embryonic Rat Thymuses

Toshihiro Ichikawa

Department of Ophthalmology, Tokyo Medical College

Abstract

When the T cell functions of congenitally athymic nude (*nu/nu*) mice were reconstituted by implantation of embryonic rat thymi (thymus grafted nude mice), uveoretinitis histologically characterized by complete loss of photoreceptor layer was found to develop spontaneously in 4.0, 18.2, 42.9 and 70.4% of the mice at 3, 5, 7 and 12 months of age, respectively. In mice with uveoretinitis serum IgG antibody reacted with the retinal photoreceptor layer, and with interphotoreceptor retinoid-binding protein, but not with retinal S-antigen by immunoblot analysis and ELISA. The lesions could be transferred to syngeneic nude mice by splenic CD4⁺ T cells. This suggest that an autoimmune response to IRBP induced the uveoretinitis in thymus grafted nude mice. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 96:592-599, 1992)

Key words: Experimental autoimmune uveoretinitis, Nude mouse, Interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP), Thymus grafting, Autoantigen

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 市側 稔博

(平成3年7月17日受付，平成3年10月31日改訂受理)

Reprint requests to: Toshihiro Ichikawa, M.D. — Department of Ophthalmology, Tokyo Medical College.

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

(Received July 17, 1991 and accepted in revised form October 31, 1991)

I 緒言

人のぶどう膜網膜炎のいくつかは、その発症に自己免疫現象が重要な役割を演じていることが推察されている¹⁾²⁾。網膜から精製したいくつかの蛋白をフロイドの完全アジュバントと共にある系統のラットやモルモット等の実験動物に強化免疫する事により、実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎 (experimental autoimmune uveoretinitis, EAU) を発症させる事が試みられ、人ぶどう膜網膜炎の研究モデルとして用いられてきた。このモデルにおける、EAU の惹起抗原として S 抗原³⁾⁴⁾ や光受容体レチノイド結合蛋白 (interphotoreceptor retinoid-binding protein, IRBP)⁵⁾⁶⁾ が用いられてきた。しかしながら、強化免疫法により発症する EAU は一過性であり、慢性の経過をたどる人のぶどう膜網膜炎とは異なる点も多く、ホストの免疫能を解析するにはあまり有用とは言えない。

免疫能が欠如しているヌードマウスの腎皮膜下に異種であるラット胎仔の胸腺を移植する (thymus-grafted nude mouse, TG ヌードマウス) ことにより、ホストマウス由来の T 細胞免疫能は獲得されるが、唾液腺、甲状腺、胃、卵巣および副腎などの諸臓器に、多発性に臓器局在性の自己免疫病が自然発症する⁷⁾ ことが報告され、眼球においても慢性の経過をとるぶどう膜網膜炎の発症が観察された。今回、TG ヌードマウスのぶどう膜網膜炎を組織学的に検討するとともに、発症に伴って検出される自己抗体の対応抗原を検索し、さらにアダプティブトランスファーを行うことにより眼病変を移入できるエフェクター細胞の解析を行ったので報告する。

II 実験方法

1. ラット胎仔胸腺移植ヌードマウス (thymus-grafted nude mouse, TG ヌードマウス) の作成と観察時期

胎齢 15 日の F 344 ラットから胸腺原基を採取し、4 週齢の雌 BALB/c-*nu/nu* (ヌード) マウス (Charles River, 厚木) の左側腎皮膜下に 2 葉移植した。マウスは月齢 3 か月、5 か月、7 か月および 12 か月でエーテル麻酔下にて腋動脈より採血し、屠殺した。血清は使用時まで -80°C に保存した。対象として、雌 BALB/c-*+* マウスおよび BALB/c-*nu/nu* マウス (Charles River, 厚木) を使用した。全てのマウスは SPF

(specific pathogen free) 下で飼育した。

2. 組織学的検討

屠殺時に摘出した臓器は、ブアン固定液で固定後パラフィンに包埋した。組織切片は、ヘマトキシリン-エオジン染色した後、光学顕微鏡にて観察した。

3. 間接蛍光抗体法

正常雌 BALB/c-*+* マウスの眼球を、凍結包埋した後、クライオスタットにて 6 μ m の切片を作成した。アセトン固定後、1 次抗体としてマウス血清 (1 : 160 希釈) と反応させた (25°C, 40 分)。その後、2 次抗体として FITC 標識抗マウス IgG 山羊血清 (1 : 200 希釈) (Cappel, Organo Teknika Corp. West Chester, PA) と反応 (25°C, 40 分) させ、燐酸緩衝食塩水 (PBS, pH 7.4) にて洗滌後、無蛍光グリセリンで封入し、蛍光顕微鏡にて観察した。

4. 網膜可溶性抗原の作成

新鮮牛網膜より crude 網膜抗原を作成し、さらに S 抗原⁸⁾ および IRBP も精製⁹⁾ した。

5. 免疫プロットング法 (ウエスタンププロットング法)

SDS-PAGE は、Laemmli の方法¹⁰⁾ に従い crude 網膜抗原を 7% SDS ポリアクリルアミドゲル (Gel thickness 1.0 mm, Tefco) を使用し、500 V, 20 mA の定電流で 90 分間泳動した。展開した蛋白のニトロセルロース膜への転写はマリソル社製の転写装置を用いた (7 v/cm, 4°C, 12 時間)。抗体の検出は以下のごとく酵素抗体法にて行った。ニトロセルロース膜は、3% 牛胎児血清中にて反応 (37°C, 1 時間) させ、PBS にて 3 回洗滌後、抗 IRBP 家兎血清 (1 : 100 希釈)、抗 S 抗原家兎血清 (1 : 100 希釈)、TG ヌードマウス血清 (1 : 100 希釈)、BALB/c-*+* マウス血清 (1 : 100 希釈) および BALB/c-*nu/nu* マウス血清 (1 : 100 希釈) とそれぞれ反応させた (37°C, 1 時間)。このニトロセルロース膜を PBS にて 3 回洗滌した後、ペルオキシダーゼ標識抗家兎 IgG 羊血清 (Cappel, Organo Teknika Corp. West Chester, PA) (1 : 200 希釈) またはペルオキシダーゼ標識抗マウス IgG 羊血清 (Cappel, Organo Teknika Corp. West Chester, PA) (1 : 200 希釈) と反応させた (37°C, 1 時間)。その後、PBS にて 3 回洗滌し、0.02% 3,3'-ジアミノベンチジン-0.05% H₂O₂ 液と反応させて発色を確認し、蒸留水にて洗滌し、反応を停止させた。

6. ELISA 法

S 抗原および IRBP を 1 μ g/ml に調整し、200 μ l ず

つポリスチレンマイクロタイトレーションプレート (Dynatech 社) に吸着させた (4°C, 24 時間). PBS にて 3 回洗滌後, 5% 牛胎児血清を用いて抗体の非特異的反応の出現を阻止した (37°C, 1 時間). 次に被検血清 (1:400 希釈より 2 倍連続希釈) を 100 μ l ずつ加え, 反応させた (37°C, 1 時間). 2 次血清としてペロオキサンダーゼ標識抗マウス IgG 羊血清 (Cappel, Organo Teknika Corp. West Chester, PA) (1:4,000 希釈) を 100 μ l ずつ加え反応させた (37°C, 1 時間). プレートを PBS にて 4 回洗滌した後, 酵素反応は 100 μ l の 0.01% H₂O₂ 加 0.04% O-フェニレンジアミンで行った. 室温で 15 分反応させた後, 4 N-HCl を 50 μ l 加え, 反応を停止し, 発色させた. 比色は, 492 nm のマイクロプレートフォトメーター (Corona, Tokyo) を用いて測定した. ELISA 法はすべて triplicate で行い, 吸光度が正常血清に比し, 0.3 以上の差を認めた被検血清を陽性とした.

7. アダプティブトランスファー

5~8 か月齢のぶどう膜網膜炎を発症している TG ノードマウスの脾臓よりリンパ球を採取し, トランスファーに使用した. モノクローナル抗体は抗 Thy-1.2 (IgM) マウスモノクローナル抗体 (Dr. F.W. Shen, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center New York, NY), 抗 L3T4 ラットモノクローナル抗体 (IgG 2 b, GK 1.5) および抗 Lyt-2 (IgG 2 a, 53.6.72) モノクローナル抗体 (Dr. N. Shinohara, National Cancer Insti-

tute, Bethesda, MD) を使用した. これらのモノクローナル抗体を ~1/10² の titer で cytotoxicity 法に用いた¹¹⁾. 得られたリンパ球を, Thy 1.2 陽性リンパ球除去群, CD4 陽性リンパ球除去群および CD8 陽性リンパ球除去群とし, それぞれ 2 × 10⁷ 個に調整した後, 正常雌 BALB/c-*nu/nu* の腹腔内に注入した. 注入後 8 週で移入を受けたマウスを屠殺し, 摘出眼球はブアン液で固定後組織学的検討を行った.

III 結果

1. 組織学的所見

TG ノードマウスにおける眼病変の発症率は, 月齢 3 か月, 5 か月, 7 か月および 12 か月でそれぞれ 4.0%, 18.2%, 42.9% および 70.4% で両眼性で, 左右

表 1 TG ノードマウスにおけるぶどう膜網膜炎の発症率

マウス	月齢	ぶどう膜網膜炎発症マウス数	発症率 (%)
TG ノードマウス			
	3 か月	1/25	4.0
	5 か月	4/22	18.2
	7 か月	15/35	42.9
	12 か月	19/27	70.4
BALB/c- ⁺ / ₊			
	12 か月	0/15	0.0
BALB/C- <i>nu/nu</i>			
	12 か月	0/10	0.0

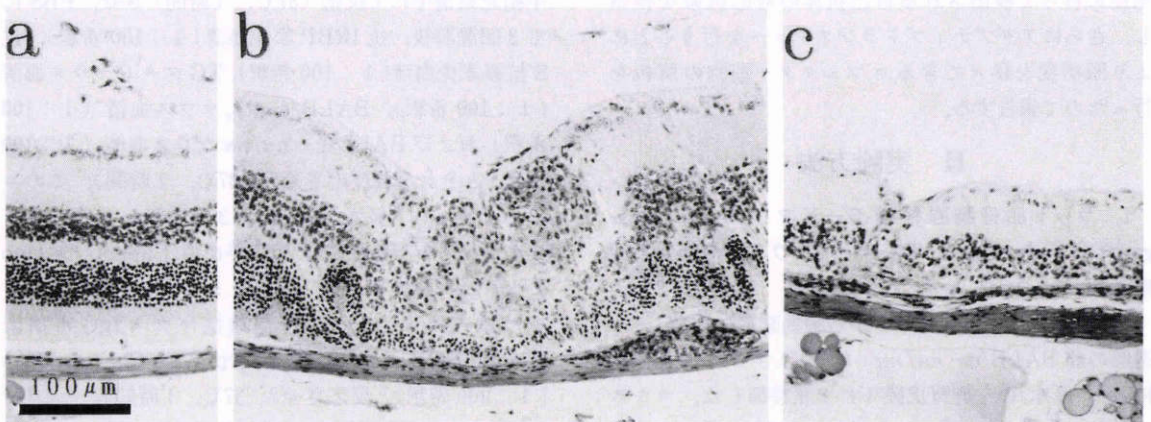


図 1 TG ノードマウスにおけるぶどう膜網膜炎の組織像 (ヘマトキシリンエオジン染色, ×135). (a) 7 か月齢 BALB/c-⁺/₊ マウスの正常網膜光顕像. (b) 5 か月齢 TG ノードマウスの網膜光顕像. 網膜すう壁と部分的な破壊と単核球の弱い浸潤がブルッフ膜の周囲に認められる. また肉芽腫性変化も観察できる. (c) 7 か月齢 TG ノードマウスの網膜光顕像. 杆状体錐状体層から外顆粒層までの完全な破壊消失像が観察される.

同程度であった(表1)。眼病変に伴い唾液腺、卵巣、胃、甲状腺、副腎等にもリンパ球性の炎症病変が観察された。初期の眼病変において、網膜や網膜血管周囲への単核球の軽度の浸潤と網膜の部分的な破壊が観察された(図1b)。毛様体や硝子体にも単核球の浸潤をごく軽度に認めたものもある。また肉芽腫性の変化は、

通常、網膜層や脈絡膜に観察された。7か月齢以降では、網膜は萎縮し、外顆粒層から杆状体錐状体層までが完全に消失している例が観察された(図1C)。上述のような眼病変は、BALB/c-+/+マウスやBALB/c-nu/nuマウスでは観察されなかった。

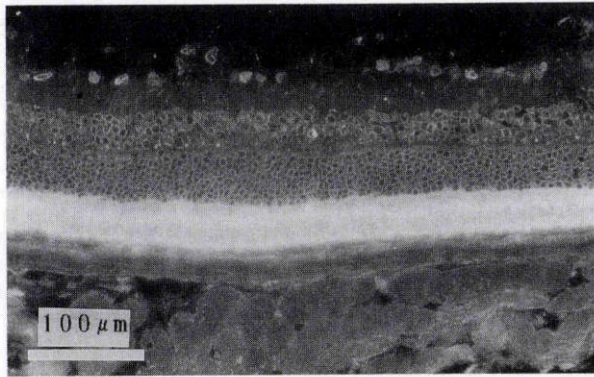


図2 正常BALB/c-+/+マウス網膜を用いたTGヌードマウス血清による間接免疫蛍光抗体法所見(×150)。杆状体錐状体層に蛍光が観察できる。

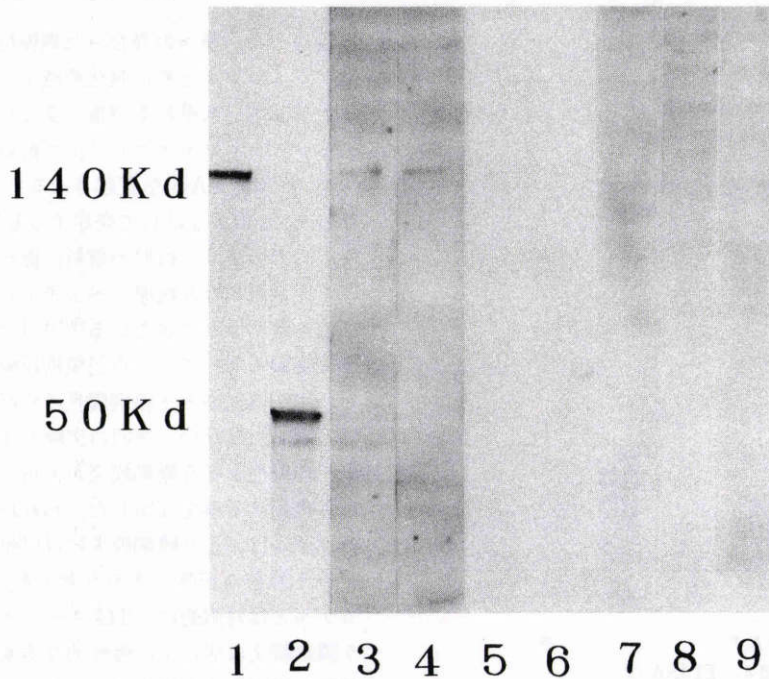


図3 ウェスタンブロッティング法。

1: 抗IRBP家兎血清, 2: 抗S抗原家兎血清, 3~4: ぶどう膜網膜炎を発症したTGヌードマウス血清, 5~7: ぶどう膜網膜炎を発症していないTGヌードマウス血清, 8: BALB/c-+/+マウス血清, 9: BALB/c-nu/nuマウス血清

2. 間接蛍光抗体法所見

ぶどう膜網膜炎を伴う TG ヌードマウスの血清中には、網膜外節層と特異的に反応する IgG 抗体の存在が認められた (図 2).

3. 抗原の同定

ぶどう膜網膜炎を発症した TG ヌードマウスの血清は、ウエスタンブロッティング法 (図 3) でニトロセルロース膜上に 1 本の鮮明な蛋白バンド (レーン 3 ~ 6) が確認できた. このバンドは、分子量約 14 万で、IRBP のバンド (レーン 1) と一致していた. BALB/c⁺/₊ マウス (レーン 8), BALB/c⁻/nu/nu マウス (レーン 9) およびぶどう膜網膜炎を発症していない TG ヌードマウス (レーン 5 ~ 7) では如何なるバンドも観察されなかった. ELISA 法の検討で TG ヌードマウスの血清中の抗体は、IRBP とは強く反応するが、S 抗原とは反応しなかった. ぶどう膜網膜炎を発症した TG ヌードマウスにおいて、15 匹中 13 匹の血清は

IRBP に対して 3,200 倍以上の抗体価を有しており、その内の 6 匹には 6,400 倍以上の抗体価が認められた (図 4). しかし、S 抗原に対する抗体価の上昇を示すマウスは確認できなかった (図 4).

4. ぶどう膜網膜炎のトランスファー

表 2 に示すように CD 8 陽性リンパ球除去群では、10 匹中 8 匹にぶどう膜網膜炎のトランスファーが組織学的に確認できたが (図 5 b), 一方、Thy 1.2 陽性リンパ球除去群あるいは CD 4 陽性リンパ球除去群で

表 2 ぶどう膜網膜炎のアダプティブトランスファー

リンパ球注射群	ぶどう膜網膜炎発症マウス数
未処理リンパ球注射群	8/10
Thy 1.2 陽性リンパ球除去注射群	0/10
CD 4 陽性リンパ球除去注射群	0/10
CD 8 陽性リンパ球除去注射群	8/10

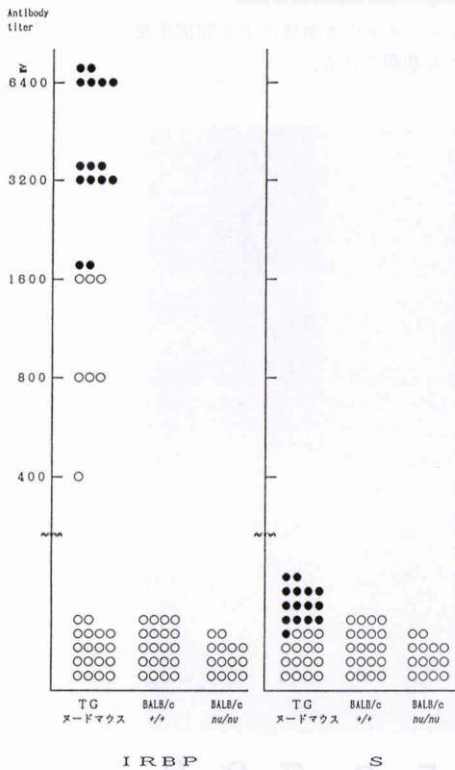


図 4 ELISA 法.

○ : ぶどう膜網膜炎 (-) マウス, ● : ぶどう膜網膜炎 (+) マウス

IRBP : interphotoreceptor retinoid-binding protein
S : S 抗原

はぶどう膜網膜炎のトランスファーは確認されなかった (表 2, 図 5 a).

IV 考 按

現在まで、種々の異なった網膜抗原をフロイドの完全アジュバントと共に強化免疫する事により、ラット、モルモット、家兎および猿¹²⁾あるいは、免疫抑制剤であるサイクロフォスファミドで前処理した幾種類かのマウス¹²⁾に、EAU を惹起させることができるようになった. このようにして発症する EAU は、急性で一過性のものであり、抗原の解析に優れたモデルとなっている. 最近になり抗原のペプチドレベルにおける病原部位も解明されてきている¹³⁾¹⁴⁾. しかしながら、このような実験モデルでは、自己免疫現象が関与すると考えられている人ぶどう膜網膜炎の免疫状態を研究するには適当ではない. 今回の実験で TG ヌードマウスに自己免疫性ぶどう膜網膜炎が何らの感作をする事なく自然発症する事を証明した. われわれが知る限り、このモデルはぶどう膜網膜炎に自己免疫が関与しているという最初の証明であると考え、強化免疫の EAU モデルとは対照的に、TG ヌードマウスにおけるぶどう膜網膜炎は明らかに慢性的な病変であり、さらに肉芽腫を形成する組織像は、人ぶどう膜炎の原田病や交感性眼炎²⁾のそれに類似性がある.

次に興味深い点として、ウエスタンブロッティング法や ELISA 法の所見より、TG ヌードマウスにおいて

IRBPに対する自己抗体ができてきている点である。これは、IRBPがTGヌードマウスの眼病変発症において、内因性抗原となっていることを強く示唆する所見である。IRBPは、分子量140 Kdの糖タンパク質で、網膜の視細胞のmatrixに主に局在し、その役割は色素上皮層と網膜外節間のレチノイドの運搬と考えられている¹⁵⁾。最近になり、IRBPを構成するペプチドの病原部位も判明されてきているが¹³⁾¹⁴⁾、TGヌードマウスにおいてもどの部位が標的となっているのか現在検討中である。また、このTGヌードマウスの血清は、IRBPのみと反応し、同じ網膜抗原であるS抗原とは反応しなかった事はきわめて興味ある結果である。最近の報告によれば、IRBPの発現は胎齢17日目とされ、一方S抗原は生後3日目¹⁶⁾であると言う事から、これらの抗原の発現時期や量も発病に何らかの影響を与えている可能性がある。

胸腺の最も重要な機能は、Tリンパ球に対する教育である。この教育とは、“自己と非自己”を認識し、何が自己で、何が非自己であるかを識別する能力を獲得させることである。この課程は、Tリンパ球のプリカサーと胸腺の上皮細胞や、樹状細胞のような非リンパ球系細胞の相互作用に依存している。移植胸腺は、上皮細胞のみドナー由来であり、一方、Tリンパ球、樹状細胞、マクロファージなどの他の細胞は全て宿主由来となりキメラを形成している(田口ら、未発表成績)。TGヌードマウスは、移植されたラットの胸腺を通して宿主Tリンパ球の免疫機能を獲得できるが、

しかしながら、自己の特定の抗原に対しては正常な免疫機能を獲得できず、甲状腺炎や胃炎などの臓器特異的な自己免疫病を発症すると考えられる⁷⁾¹¹⁾。トランスファー実験の結果から病変の発症に関与するリンパ球は、移植ラット胸腺で教育されたCD4陽性のTリンパ球であることが明かとなった。TGヌードマウスで観察された病変と同様の病変が、新生児期の生後3日目に胸腺摘出したマウスにも自然発症する^{17)~22)}。この事は、異種のラット胸腺でのTリンパ球の教育の程度が、新生児期のマウスにおける胸腺のそれと同程度である事が伺える。新生児期の胸腺摘出マウスにおいては、サブレッサーTリンパ球が欠落し、その結果自己免疫病変が種々の臓器に発症すると考えられている^{17)~22)}。今回のTGヌードマウスにおける自己免疫病の発現においてもサブレッサーTリンパ球の機能異常または欠落が、重要な要因と思われる。つまりIRBPの様な自己抗原の免疫的寛容は、組織抗原特異的サブレッサーTリンパ球が、組織抗原特異的自己反応性Tリンパ球の活性化を抑制または制御する働きによって保たれていると考えられている。そして正常胸腺では、自己反応性Tリンパ球とサブレッサーTリンパ球の両方が生産されているが²³⁾、後者が優性であると考えられている。しかしながら、TGヌードマウスのキメラ胸腺では、自己反応性Tリンパ球は産生されているが、IRBPに対する組織抗原特異的サブレッサーTリンパ球の産生が障害されていると推察できる。つまり、サブレッサーTリンパ球は、胸腺においてより緻密で

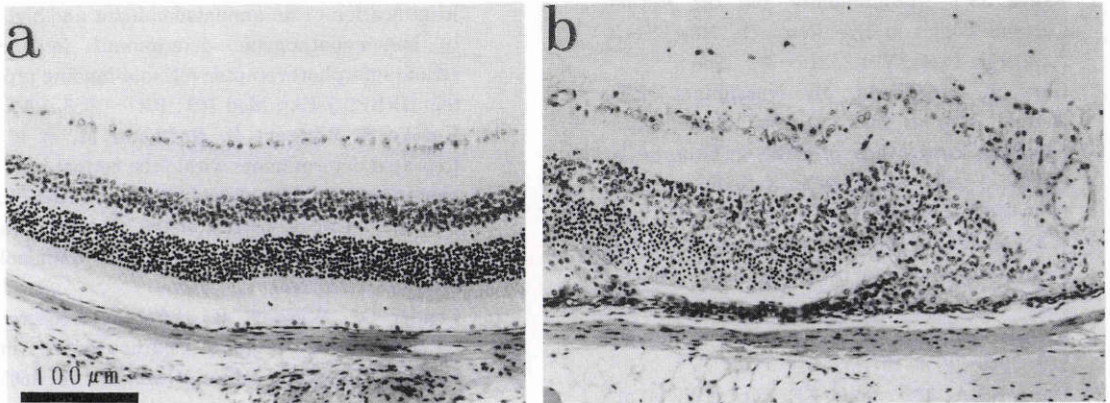


図5 眼病変を有するTGヌードマウスのリンパ球をトランスファーされたマウスの眼組織像(ヘマトキシリンエオジン染色、×135)。

(a) CD4陽性リンパ球除去注射群、(b) CD8陽性リンパ球除去注射群。(a)は、正常な網膜を呈しているが、(b)では著明なぶどう膜網膜炎が観察できる。

高度な教育が要求されると考えられるが、キメラ胸腺では教育不十分なサブレッサーTリンパ球しか産生されず、そのためIRBPに対する自己反応性Tリンパ球の制御ができず、ぶどう膜網膜炎の発症をきたすものと思われる。また、これとは対照的に、キメラ胸腺での異常な自己反応性Tリンパ球の産生も推察される。つまり、サブレッサーTリンパ球による制御不可能な自己反応性Tリンパ球の産生である。

自己免疫病の病因論の1つとして、胸腺における細胞間の相互作用による教育の欠如が考えられてきた。これは、今回のTGヌードマウスのモデルに当てはまると思われる。

人のぶどう膜炎の原因論は未だ不明な点も多いが、幾つかのタイプのぶどう膜網膜炎はIRBPにより活性化された免疫系によって惹起されているのかもしれない。TGヌードマウスは、外界からの抗原刺激を加えることなくぶどう膜網膜炎を発症する実験モデルであり、慢性の経過をたどる人ぶどう膜網膜炎の解析に今後有用な手がかりを与えてくれるものと考えられる。

稿を終えるに臨み、ご懇篤なるご指導とご校閲を賜りました恩師東京医科大学白井正彦教授に深謝致します。また終始、ご指導とご協力いただきました愛知県がんセンター第二病理田口修博士、同センター副所長高橋利忠博士、同センター名誉所長西塚泰章博士、愛知医科大学病理池田洋博士、東京医科大学田中孝男先生、同大学竹内大先生に謝意を表します。また時を惜しまずご援助くださった井澤峰子、横井教子、伊藤久美および猪股直美の各氏にお礼申し上げます。

文 献

- 1) **Faure JP**: Autoimmunity and the Retina. Current Topics in Eye Research. New York, Academic Press, Vol 2, 215—302, 1980.
- 2) **Gery I, Mochizuki M, Nusenblatt RB**: Retinal specific antigens and immunopathogenic processes they provoke. in Osborne N, Chader J (eds): Progress In Retinal Research, New York, Pergmon Press, 75—109, 1986.
- 3) **Wacker WB, Donoso LA, Kalsow CM, et al**: Experimental allergic uveitis. Isolation, characterization and localization of a soluble uveitopathogenic antigen for bovine retina. J Immunol 119: 1949—1958, 1977.
- 4) **Donoso LA, Merryman CF, Sery TW, et al**: S-antigen: Characterization of a pathogenic epitope which mediates experimental autoimmune uveitis and pinealitis in Lewis rats. Curr Eye Res 6: 1151—1159, 1987.
- 5) **Hirose S, Kuwabara T, Nussenblatt RB, et al**: Uveitis induced in primates by interphotoreceptor retinoid-binding protein. Ophthalmology 104: 1698—1702, 1986.
- 6) **Sanui H, Redmond TM, Hu LH, et al**: Synthetic peptides derived from IRBP induced EAP in Lewis rats. Curr Eye Res 7: 727—735, 1988.
- 7) **Taguchi O, Takahashi T, Seto M, et al**: Development of multiple organ-localized autoimmune diseases in nude mice after reconstitution of T cell function by rat fetal thymus graft. J Exp Med 164: 60—61, 1986.
- 8) **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.
- 9) **Redmond TM, Wiggert B, Robey FA, et al**: Isolation and characterization of monkey interphotoreceptor retinoid-binding protein, a unique extra-cellular matrix component of the retina. Biochemistry 24: 787—793, 1985.
- 10) **Laemmli UK**: Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. Nature 227: 680—685, 1970.
- 11) **Ikeda H, Taguchi O, Takahashi T, et al**: L3T4 effector cells in multiple organ-localized autoimmune disease in nude mice grafted with embryonic rat thymus. J Exp Med 168: 2397—2402, 1988.
- 12) **Capsi RR, Roberge FG, Chan CC, et al**: A new model of autoimmune disease. Experimental autoimmune uveoretinitis induced in mice with two different retinal antigens. J Immunol 140: 1490—1495, 1988.
- 13) **Sanui H, Redmond IM, Kotake S, et al**: Identification of an immunodominant and highly immunopathogenic determinant in the retinal interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP). J Exp Med 169: 1947—1958, 1989.
- 14) **Kotake S, Wiggert B, Redmond M, et al**: Repeated determinants within the retinal interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP): Immunological properties of the repeats of an immunodominant determinant. Cell Immunol 126: 331—342, 1990.
- 15) **Chader GJ, Wiggert B**: Interphotoreceptor retinoid-binding protein. Characteristics in bovine and monkey retina. Vision Res 24: 1605—1614, 1984.
- 16) **Donoso LA, Merryman CF, Edelberg KE, et al**: S-antigen in developing retina and pineal gland: A monoclonal antibody study. Invest Ophthalmol Vis Sci 26: 561—567, 1985.

- 17) **Kojima A, Tanaka-Kojima Y, Sakakura I, et al:** Spontaneous development of autoimmune thyroiditis in neonatally thymectomized mice. *Lab Invest* 34: 550—557, 1976.
- 18) **Kojima A, Taguchi O, Nishizuka Y:** Experimental production of possible autoimmune gastritis followed by macrocytic anemia in athymic nude mice. *Lab Invest* 42: 387—395, 1980.
- 19) **Taguchi O, Nishizuka Y, Sakakura T, et al:** Autoimmune oophoritis in thymectomized mice: Detection of circulating antibodies against oocytes. *Clin Exp Immunol* 40: 540—553, 1980.
- 20) **Taguchi O, Nishizuka Y:** Experimental autoimmune orchitis after neonatal thymectomy in the mouse. *Clin Exp Immunol* 46: 425—434, 1980.
- 21) **Taguchi O, Kojima A, Nishizuka Y:** Experimental autoimmune prostatitis after neonatal thymectomy in the mouse. *Clin Exp Immunol* 60: 123—129, 1981.
- 22) **Tung KSK, Smith S, Teuscher C, et al:** Murine autoimmune oophoritis, epididymoorchitis, and gastritis induced by day 3 thymectomy. *Am J Pathol* 126: 293—298, 1987.
- 23) **Taguchi O, Nishizuka Y:** Self tolerance and localized autoimmunity. Mouse models of autoimmune disease that tissue-specific suppressor T cells are involved in self tolerance. *J Exp Med* 165: 146—156, 1987.