

ぶどう膜網膜炎における多核白血球由来スーパー オキサイドと網膜過酸化脂質

後藤 浩, 山川 直之, 長谷見通子, 松浦 岳司, 白井 正彦

東京医科大学眼科学教室

要 約

実験的ぶどう膜網膜炎の、眼炎症局所における多核白血球由来スーパーオキサイドの存在を明らかにした。同モデルの眼球を経時的に摘出し、病理組織学的に検索を行い、網膜過酸化脂質を測定したところ、過酸化脂質値は炎症による網膜組織障害が著しい時期に高値を示した。一方、正常神経網膜を活性化させた多核白血球とともに培養し、その組織学的変化の検索と、網膜過酸化脂質の測定を行った。その結果、視細胞外節の変性と過酸

化脂質の上昇がみられ、この過酸化脂質の上昇は superoxide dismutase の添加によって抑制された。多核白血球の浸潤を伴う眼炎症性疾患では、スーパーオキサイドを介した過酸化脂質反応が網膜組織障害に関与していることが示唆された。(日眼会誌 98:1019-1026, 1994)

キーワード：実験的ぶどう膜網膜炎，多核白血球，スーパーオキサイド，過酸化脂質，組織障害

Superoxide Generated by Polymorphonuclear Leukocytes and Retinal Lipid Peroxidation in Uveoretinitis

Hiroshi Goto, Naoyuki Yamakawa, Michiko Hasemi,
Gakushi Matsuura and Masahiko Usui

Department of Ophthalmology, Tokyo Medical College

Abstract

The presence of superoxide generated by polymorphonuclear leukocytes (PMNs) was demonstrated in an experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) model. Histopathological examination of the eyes, enucleated sequentially after the onset of EAU, and determination of retinal lipid peroxidation (LPO) revealed an increase in LPO products with progressive retinal tissue damage. In addition, histopathological changes, predominantly degeneration of the retinal outer segments, and increased retinal LPO were confirmed *in vitro* by culturing naive neural retina with activated PMNs. This increased LPO

was inhibited by superoxide dismutase (SOD). These data suggest that lipid peroxidation reaction involving superoxide may play an important role in the pathogenesis of retinal tissue damage in ocular inflammatory disease characterized by the infiltration of PMNs. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 1019-1026, 1994)

Key words: Experimental autoimmune uveoretinitis, Polymorphonuclear leukocytes, Superoxide, Lipid peroxidation, Tissue damage

I 緒 言

多核白血球やマクロファージなどの食細胞の浸潤を伴う炎症性疾患では、これらの細胞から産生されるフリーラジカル（活性酸素）が、炎症の化学伝達物質として、また、組織障害因子として重要な役割を果たしているこ

とが知られている¹⁾²⁾。眼科領域においてもぶどう膜網膜炎や視神経炎などの炎症性疾患では、酸素フリーラジカルが様々な形で病像形成に関与していることが明らかにされつつある^{3)~6)}。ぶどう膜網膜炎では、多核白血球を中心とした食細胞から産生される過剰なフリーラジカルによる直接的な障害に加えて、フリーラジカルを引き金と

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

(平成5年12月21日受付，平成6年6月14日改訂受理)

Reprint requests to: Hiroshi Goto, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Medical College, 6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

(Received December 21, 1993 and accepted in revised form June 14, 1994)

して生じると考えられる過酸化脂質反応が、より組織障害を修飾し、増強させている可能性がある。その理由として脊椎動物の網膜、とくに視細胞外節には、脂質酸化を生じやすいドコサヘキサエン酸やアラキドン酸などの高級不飽和脂肪酸が極めて豊富に存在することが挙げられる⁷⁾。しかしながら、この過酸化脂質が組織障害の原因として病態に関与しているのか、あるいは組織障害の結果として増加しているのかを実験的に明らかにすることは非常に困難である⁸⁾。ぶどう膜網膜炎においても、網膜に浸潤した食細胞由来のフリーラジカルが過酸化脂質反応を引き起こし、組織障害を来すか否かは明らかでない。

そこで今回、実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎 (experimental autoimmune uveoretinitis, EAU) の眼局所における多核白血球由来のフリーラジカル、とくにスーパーオキシドの存在を確認した上で、網膜過酸化脂質を経時的に測定し、組織障害との関係について検討した。さらに、*in vitro* において、正常神経網膜に対する活性化多核白血球由来のスーパーオキシドの影響を、組織学的な変化の検索と網膜過酸化脂質を測定することにより検討したので報告する。

II 実験方法

1. EAU におけるフリーラジカルおよび網膜過酸化脂質

1) ラット EAU の作製

Redmond ら⁹⁾の方法に準じて、ウシ網膜から interphotoreceptor retinoid binding protein (IRBP) を精製し、その 50 μg を完全 Freund アジュバントとともに、生後 8 週齢の雄 Lewis ラットの片足臍部皮下に接種して EAU を惹起せしめた。

2) EAU の病理組織学的検索

EAU 発症後、2~4 日ごとに経時的にラットをエーテル麻酔下に屠殺し、眼球を摘出した。眼球は 10% ホルマリンで 24 時間固定後、パラフィンに包埋して切片を作成、さらにヘマトキシリン・エオジン染色を施し、光学顕微鏡による観察を行った。また、4% グルタルアルデヒドと 1% 四酸化オスミウムによる二重固定後にエポンに包埋、切片を作成し、電子顕微鏡による組織学的検索を行った。

3) EAU 眼内のフリーラジカルの検出

EAU 発症後の眼球から網膜下に浸潤した細胞を採取し、この細胞のスーパーオキシド産生能を Ryer-Powder ら¹⁰⁾の方法に従って検索した。すなわち、スライドガラス上に浸潤細胞を採り、その上に 0.1% ニトロブルーテトラゾリウム (NBT) 10 μl を滴下し、カバーガラスを乗せて 37°C、5% CO₂ の条件のもとで 1 時間培養した。顕微鏡下にスーパーオキシド産生を示す青黒色の細胞、すなわち不溶性ホルマザン陽性細胞の有無を観察した。

4) EAU における網膜過酸化脂質の測定

EAU 発症後、2~4 日ごとに経時的に眼球を摘出し、輪部から 1 mm 後方の鋸状縁部で眼球壁の全周に切開を加え、水晶体、硝子体とともに前眼部を切離した。残された眼杯から神経網膜を静かに剝離し、視神経乳頭部で切断した。この得られた網膜をホモジナイズし、これを試料として過酸化脂質を測定した。測定にはチオバルビツール酸 (TBA) 反応¹¹⁾を行い、吸光係数 1.56×10^5 からマロンジアルデヒド量に換算して表した。

2. *In vitro* における多核白血球由来フリーラジカルと網膜過酸化脂質

1) ラット多核白血球の調整

Lewis ラットの腹腔内に 0.2% グリコーゲンを注入し、4 時間後に Hanks 緩衝液で灌流、Ficoll-Hypaque 法¹²⁾で多核白血球を回収し、 $2.5 \times 10^6/\text{ml}$ に調整した。この多核白血球を 0.1% グルコースおよび 0.25% スクロースを含んだ 0.1 M トリスマレイン酸緩衝液¹³⁾ (pH 7.4、以後 TM 緩衝液) 1 ml 中で培養し、60 分後の生存率をトリパンブルーを用いて調べた。

2) 多核白血球由来スーパーオキシドの検出

得られた多核白血球を 20 mg/ml のオプソニン化ザイモサンで活性化し、1-3) と同様、その細胞浮遊液 ($1.0 \times 10^6/\text{ml}$) 10 μl と 0.1% NBT を 10 μl をプレパラート上で混和、1 時間培養した。顕微鏡下にホルマザン生成を観察し、スーパーオキシドの産生を明らかにした。また、細胞浮遊液にスーパーオキシドジスムターゼ (SOD, Sigma) 10 U を添加して同様に培養を行い、ホルマザンの生成に対する影響を観察した。

3) 活性化多核白血球とラット神経網膜の培養

正常雄 Lewis ラットから 1-4) と同様にして神経網膜を採取し、オプソニン化ザイモサンによって活性化させた多核白血球 $2.5 \times 10^6/\text{ml}$ とともに、TM 緩衝液 1 ml 中で 60 分間培養した。対照として、正常神経網膜を TM 緩衝液で同様に培養したものをを用いた。培養後、それぞれの網膜組織に対して、電子顕微鏡による組織学的検索と TBA 反応¹¹⁾による過酸化脂質の測定を行った。さらに、活性化多核白血球に SOD 10 U、もしくは 100 U を加えて 60 分間培養した網膜の過酸化脂質を測定した。

III 結果

1. EAU におけるフリーラジカルの産生と網膜過酸化脂質

図 1 に正常ラット (図 1 A) と、IRBP によって惹起された EAU ラットの組織像の経時的变化を示した。EAU は IRBP 接種後、10 日目にはほぼ全例が発症した。組織学的には、まず毛様体や脈絡膜への細胞浸潤と網膜血管炎がみられた (図 1 B)。発症後 1~2 日もすると、網膜内層の血管から遊出した多核白血球や単核球などの炎症細胞は網膜外層に向かうように浸潤していき、外顆粒層に

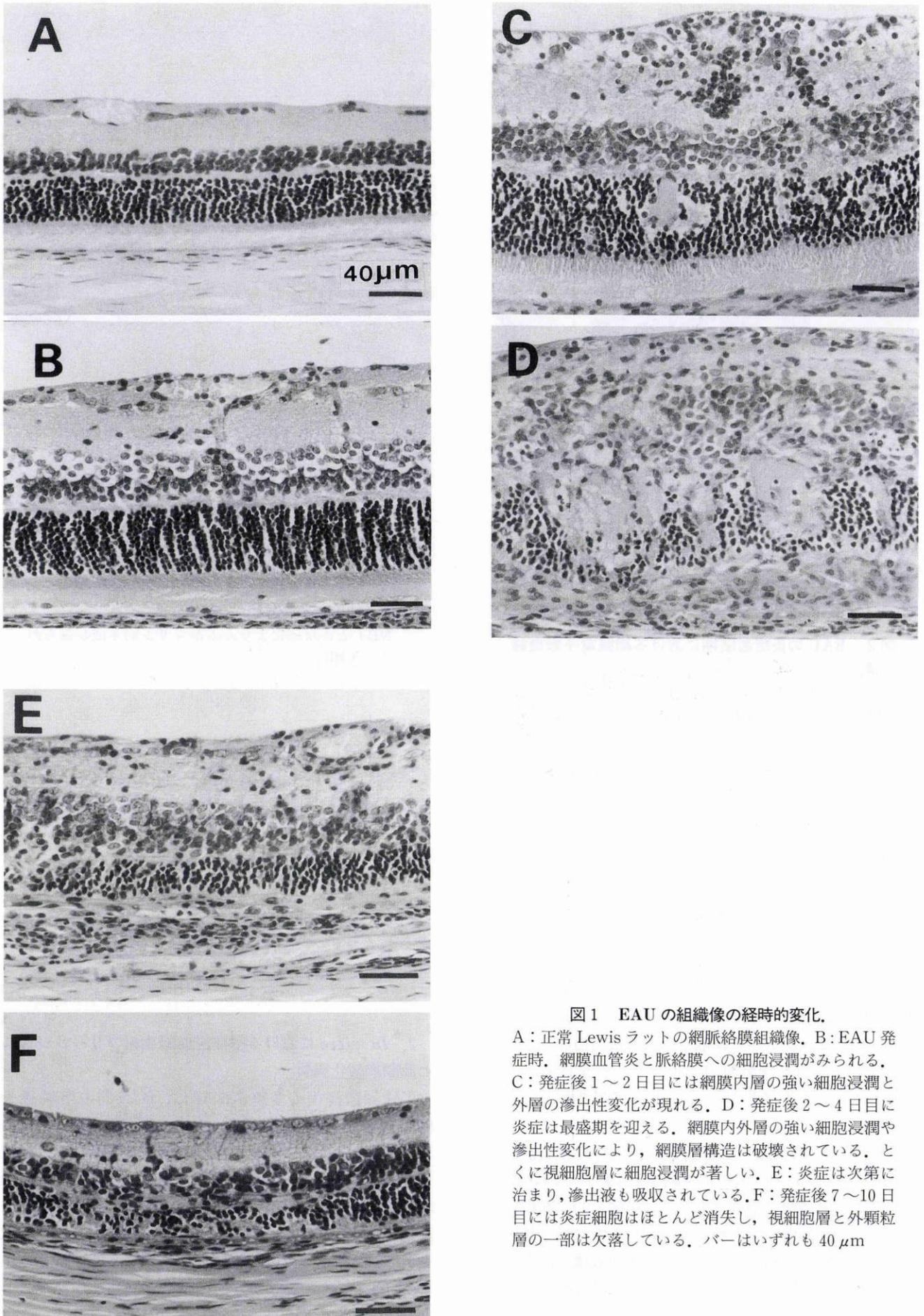


図1 EAUの組織像の経時的変化.

A: 正常 Lewis ラットの網脈絡膜組織像, B: EAU 発症時, 網膜血管炎と脈絡膜への細胞浸潤がみられる. C: 発症後1~2日目には網膜内層の強い細胞浸潤と外層の滲出性変化が現れる. D: 発症後2~4日目に炎症は最盛期を迎える. 網膜内外層の強い細胞浸潤や滲出性変化により, 網膜層構造は破壊されている. とくに視細胞層に細胞浸潤が著しい. E: 炎症は次第に治まり, 滲出液も吸収されている. F: 発症後7~10日目には炎症細胞はほとんど消失し, 視細胞層と外顆粒層の一部は欠落している. バーはいずれも40 μm

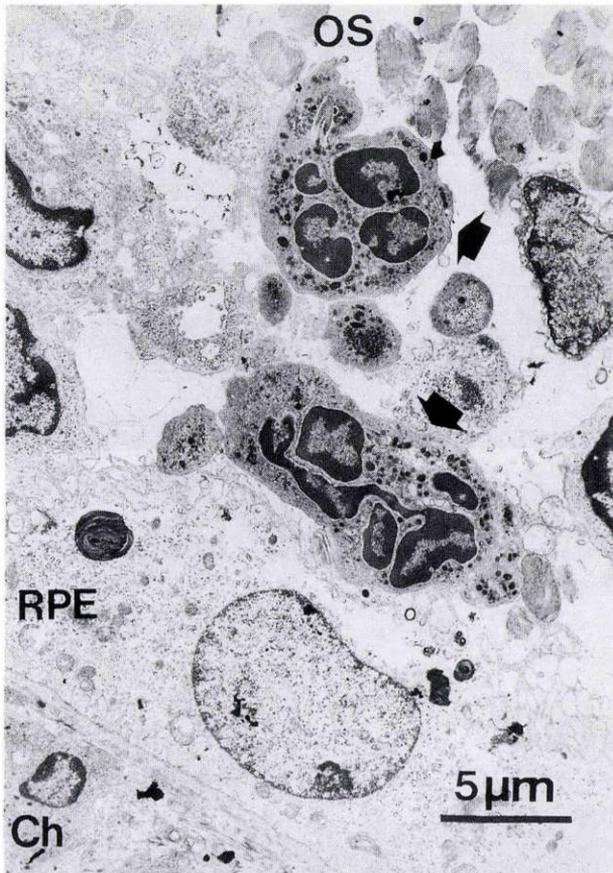


図2 EAUの炎症最盛期における網膜電子顕微鏡像。
視細胞層に多核白血球(矢印)の浸潤が観察される。
OS: 視細胞外節, RPE: 網膜色素上皮, Ch: 脈絡膜

は滲出液の貯留が認められた(図1C)。EAU発症後2~4日目に炎症は最も激しくなり、視細胞層を中心とした網膜外層の細胞浸潤が著明となって、網膜層構造の破壊が観察された(図1D)。やがて炎症は鎮静化し、網膜滲出液も吸収された(図1E)。その頃からマクロファージを中心とした細胞が視細胞層に集積し、視細胞層と外顆粒層は部分的に消失し、EAU発症後約7~10日目で炎症は完全に消退していった(図1F)。

IRBP接種後12日目の炎症最盛期において、多核白血球の網膜視細胞層への浸潤を電子顕微鏡で確認した(図2)。同時期に網膜下から採取された多核白血球は、NBTとの反応によって青黒色のホルマザンを生成し、スーパーオキシドを産生していることが明らかとなった(図3)。

EAUの各病期における網膜過酸化脂質の測定結果を図4に示した。対照である正常網膜と比較して、EAU発症初期に網膜過酸化脂質は上昇し、組織学的に網脈絡膜の炎症、網膜外層の障害が極期を迎える頃に最も高い値を示した。網膜外層、とくに視細胞層が破壊、消失してしまう炎症消退期には、過酸化脂質は低値となった。

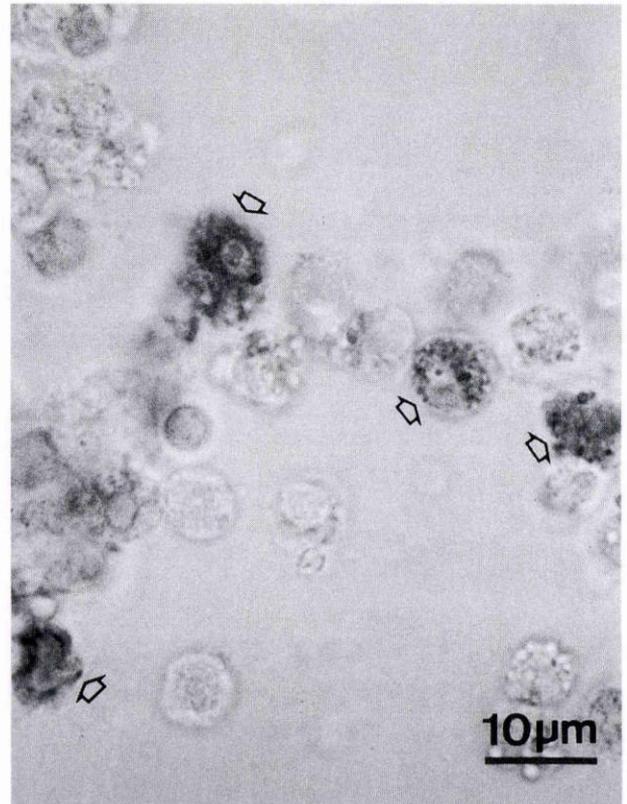


図3 EAUの網膜下より採取した多核白血球のスーパーオキシド産生。
NBTとの反応により、ホルマザンの生成がみられる(矢印)。

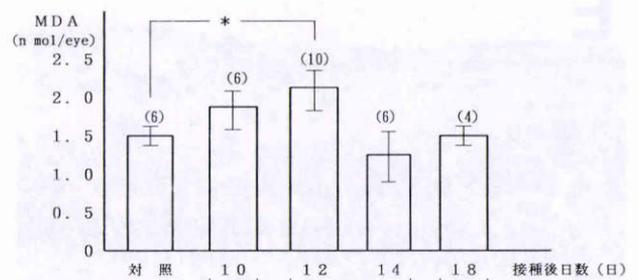


図4 EAUの各病期における網膜過酸化脂質の推移。

*: $p < 0.01$ (t-test)

2. *In vitro*における多核白血球由来フリーラジカルと網膜過酸化脂質

TM緩衝液中の多核白血球は、60分間の培養後も90%以上の生存率を示した。ラット腹腔から得られた多核白血球とNBTとの反応の結果を図5に示した。活性化していない多核白血球はホルマザンの生成がなく(図5A)、オプソニン化ゼイモサンによって活性化された多核白血球では不溶性、青黒色のホルマザンが多量に生成され(図5B)、これはSODの添加によって抑制された(図5C)。以上の結果から、活性化多核白血球からスーパーオキシドが産生されることが確認された。

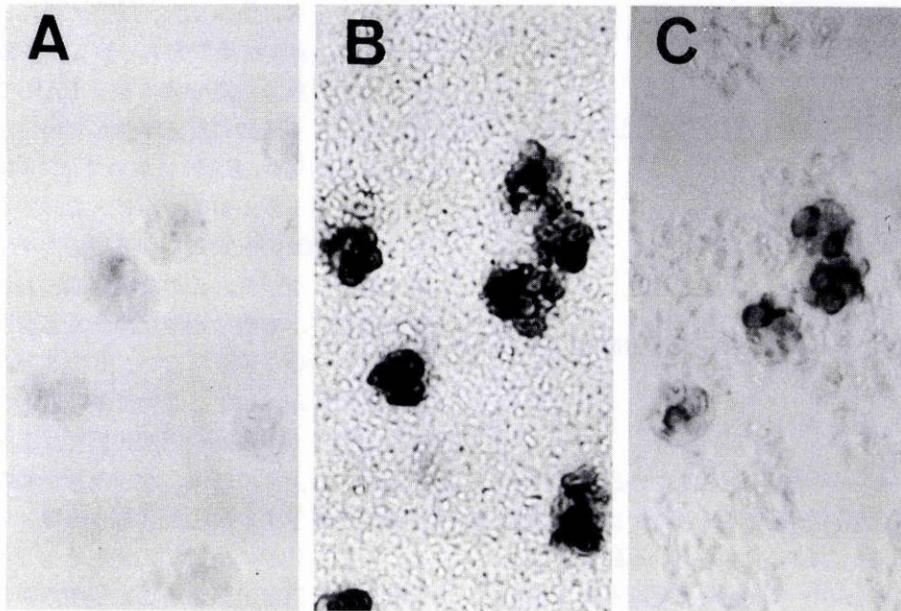


図5 *In vitro*における多核白血球のスーパーオキシド産生 (NBT 反応)。

A: 無処置多核白血球, B: オプソニン化ザイモサンによる活性化多核白血球, ホルマザンの生成が著しい, C: B にスーパーオキシドジスムターゼを添加した際の多核白血球, ホルマザンの生成が抑制されている。

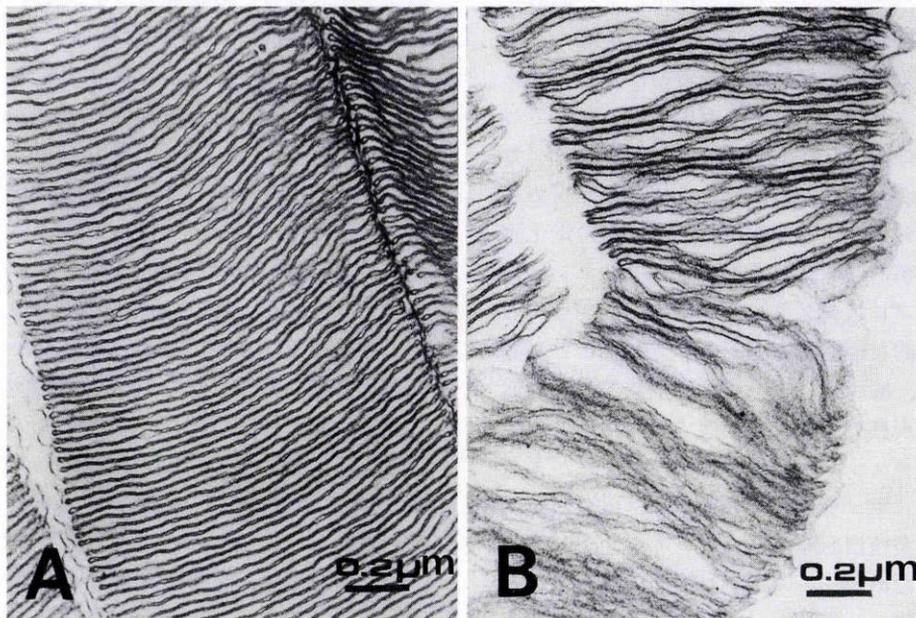


図6 培養網膜の視細胞外節の電子顕微鏡像。

A: トリスマレイン酸緩衝液による培養 (60 分後), 外節の構造は比較的よく保たれている, B: 活性化多核白血球とともにトリスマレイン酸緩衝液で培養 (60 分後), 外節円盤膜の肥厚, 層構造の乱れがみられる。

一方, 正常ラット神経網膜を TM 緩衝液で 30~120 分間培養したところ, 少なくとも 60 分間は視細胞外節を含めて, 組織学的にほぼ正常な構築を維持し得ることが確認された (図 6 A)。正常神経網膜を, 上記のごとくスーパーオキシドの産生が確認された活性化多核白血球と 60 分間培養したところ, 視細胞外節円盤膜の肥厚や配列の乱れが観察された (図 6 B)。さらに, 同じ条件で網膜を培養した際には, TM 緩衝液のみで培養した対照群と

比較して, 有意に網膜過酸化脂質が上昇し, この増加は SOD を加えることによって抑制された (表 1)。なお, ザイモサンにより活性化させた多核白血球そのものは過酸化脂質の値にほとんど影響しないことが確認された。

IV 考 按

炎症に伴う組織障害因子としては, 細胞障害性 T 細胞, ナチュラルキラー細胞, 細胞障害性マクロファージ

表1 培養神経網膜の過酸化脂質
—活性化多核白血球との培養—

試料	MDA (n mole/eye)
神経網膜(対照)	2.50±0.43
神経網膜+PMNs	3.79±0.67
神経網膜+PMNs+SOD(10 U)	2.85±0.63
神経網膜+PMNs+SOD(100 U)	2.47±0.28
PMNs	0.36±0.05

*: $p < 0.01$ (t-test)

MDA: マロンジアルデヒド, PMNs: 活性化多核白血球,
SOD: スーパーオキシドジスムターゼ

などの浸潤細胞そのものや、細胞から産生されるサイトカイン、食細胞由来の蛋白分解酵素、さらには免疫複合体など様々な要素が考えられるが、その具体的な機序については不明な点も多い^{14)~16)}。食細胞の浸潤を伴う炎症局所では、サイトカインや免疫複合体などの刺激により、多核白血球やマクロファージなどの細胞膜上にあるNADPH酸化酵素が活性化され、細胞内外にある酸素分子が一電子還元を受けてスーパーオキシドが産生される^{11)~15)}。このスーパーオキシドは不均化により過酸化水素となり、二価鉄の存在のもと、フェントン反応によってヒドロキシラジカルを生じたり、あるいは、ハロゲン化物とともにミエロパーオキシダーゼの基質となってヒポクロライドなどの、より反応性に富んだ一連のラジカル群を生じることが知られている^{11)~16)}。これらのラジカル群は蛋白分解酵素の活性化を促したり、血清中の走化因子を活性化して多核白血球を引き寄せるケモタキシス作用があり²⁾、また、プロスタグランジン合成に関与するなど、直接、間接的な組織障害因子として働くことが明らかにされている。临床上、眼内局所に多数の多核白血球の浸潤を伴い、視機能に障害を及ぼす可能性のある疾患としては、ベーチェット病や細菌性眼内炎などが考えられる。とくにベーチェット病においては、正常対照人と比較して末梢血多核白血球のスーパーオキシド産生能が亢進しているために、この過剰なフリーラジカルが組織障害や病像形成の一因を担っている可能性が指摘されている^{18)~19)}。一方、ベーチェット病に限らず炎症局所に食細胞の浸潤を伴うぶどう膜網膜炎では、間接的な組織障害の原因としての過酸化脂質反応は極めて重要と考えられる。なぜならば網膜、とくに視細胞外節には、脂質酸化を起こしやすい高級不飽和脂肪酸が豊富に存在するからである⁷⁾。

今回の実験で、IRBPによって惹起されたラットEAUの視細胞層に、スーパーオキシドを産生する多核白血球が浸潤していることが明らかとなった。そして、EAUの初期から極期にかけて、すなわち、視細胞を含む網膜外層の組織障害が著明となる時期にほぼ一致して、網膜過酸化脂質が上昇することが明らかとなった。この過酸

化脂質の上昇については、以前に報告したS抗原を用いたEAUの実験結果²⁰⁾とも一致し、多核白血球の浸潤を伴いながら網膜組織障害を来すEAUでは、接種抗原の違いによらず同様の反応が生じていることが示された。これらの結果は、EAUにおいては、多核白血球由来の酸素フリーラジカルがきっかけとなって過酸化脂質反応を生じ、組織障害を来している可能性を示唆するものである。しかしながら、この炎症局所におけるフリーラジカルの存在が、本当に過酸化脂質反応を開始する引き金として働いている確証はない。そこで、*in vivo*の実験結果をもとに、*in vitro*においても活性化多核白血球由来のフリーラジカルが網膜過酸化脂質反応を来し得るか否かを検討した。その結果、ラット神経網膜はスーパーオキシドを産生する活性化多核白血球と培養することにより、視細胞外節に組織学的変化を生じるとともに、その過酸化脂質値が上昇することが明らかとなった。さらに、この上昇はスーパーオキシドのスカベンジャーであるSODによって抑制される結果が得られた。一般的にはスーパーオキシド自身はラジカルとしての反応性は高くないことが知られ、スーパーオキシドが脂質の水素原子を引き抜き、直接脂質ラジカルを生成して過酸化脂質反応を開始する可能性は低いとされている¹⁷⁾。したがって、スーパーオキシドに端を発して生じた、水酸化ラジカルなどのより反応性に富んだラジカル群が過酸化脂質反応を引き起こし、ペルオキシラジカルなどを経てさらなる反応を生じていく過程が想定されている²¹⁾。ただし、水酸化ラジカルについては、これによる過酸化脂質反応の開始を疑問視する考えもあり、眼科領域においても*in vitro*における視細胞外節の過酸化脂質反応は、水酸化ラジカルでは生じないことを示す実験結果も報告されており²²⁾、今後もおお検討の必要がある。

過酸化脂質が細胞膜に対して障害作用を有することは広く知られており⁸⁾、眼科領域においても網膜組織障害や白内障などに関する数多くの報告がみられるものの^{20)~23)~24)}、実際、*in vivo*で生じた過酸化脂質の隣接組織に及ぼす影響や、生体内における意義については不明な点が少なくない。Armstrongら²⁵⁾は、硝子体腔に過酸化脂質を注入した家兎の網膜を電子顕微鏡で観察し、視細胞外節の乱れや円盤膜における高電子密度の変化を示し、とくに後者は過酸化脂質による特異的な組織変化であろうと推論している。しかしながら、人為的に眼内へ過酸化脂質を注入したり、培養眼組織に過酸化脂質を添加した場合、光刺激や炎症などをきっかけとして生体内もしくは培養組織そのものから産生された過酸化脂質産物では、量的な問題も含めて、組織に対する作用が異なる可能性が考えられる。今回の*in vitro*の実験では、網膜過酸化脂質の増加とともに視細胞外節円盤膜の肥厚所見や配列の乱れが観察されたが、この組織学的変化が本当に多核白血球由来のフリーラジカルをきっかけとし

て生じた過酸化脂質によるものであることを明確にするためには、SOD以外のスカベンジャーについての抑制効果についても調べるとともに、さらに詳細な組織学的検索が必要であろう。

酸素フリーラジカルの寿命は非常に短いため、これをきっかけとして過酸化脂質反応を生じたり、一次的、二次的に組織障害を来すには、ラジカル種が標的細胞に極めて近く、もしくは標的細胞内に存在することが重要な一つの条件と考えられる¹⁵⁾。ぶどう膜網膜炎では、フリーラジカルを産生する多核白血球が不飽和脂肪酸の豊富な視細胞層を含む網膜外層にまで浸潤することが、過酸化脂質反応を生じるための一つの条件と思われる。実際、EAUでは大量の多核白血球が視細胞層にまで直接到達、浸潤していることが確認された。一方で、活性化多核白血球がその病態に大きく関与していると考えられているパーチェット病患者¹⁸⁾¹⁹⁾が、眼底の炎症発作を繰り返しながらもEAUのように短期間のうちに網膜の著しい組織障害を来さずに、一定の期間視機能を維持し得ることの理由としては、ヒトの眼内にもともと備わっているSODやトコフェロールなどの抗酸化因子の存在だけでなく、発作時における活性化した多核白血球をはじめとする炎症細胞の浸潤がEAUほど広範囲で激しくないことや、炎症の主座が網膜の比較的内層にあるために、EAUのように網膜視細胞層での過酸化脂質反応が起こりにくいのかも知れない。過酸化脂質はそれ自身が組織障害性を有するばかりでなく、プロスタグランディンの生合成に関わったり、スーパーオキシドと同様、炎症細胞に対して走化性作用を発揮するため²⁰⁾、EAUのように局所において産生された過酸化脂質は、炎症や組織障害をさらに増幅していくものと考えられる。

今回の実験結果からも明らかなように、多核白血球由来フリーラジカルの眼組織への暴露をできるだけ少なくすることは、視機能の保持のためには意義のあることと考えられる。パーチェット病のように完全に眼炎症発作を抑制し得る薬剤がない現状では、組織障害を最小限に押さえるためにも、より副作用の少ないラジカルスカベンジャーなどの開発、臨床応用が期待される。

文 献

- 1) Halliwell B: Production of superoxide, hydrogen peroxide, and hydroxy radicals by phagocytic cells: A cause of chronic inflammatory disease? *Cell Biol Int Rep* 6: 529-542, 1982.
- 2) Petrone WF, English DK, Wong K, McCord JM: Free radicals and inflammation: Superoxide-dependent activation of a neutrophil chemotactic factor in plasma. *Proc Natl Acad Sci* 77: 1159-1163, 1980.
- 3) Rao NA, Romero JL, Fernandez MS, Sevanian A, Marak GE: Role of free radicals in uveitis. *Surv Ophthalmol* 32: 209-213, 1987.

- 4) Rao NA, Sevanian A, Fernandez MS, Romero JL, Faure JP, Kozak Y, et al: Role of oxygen radicals in experimental allergic uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 886-892, 1987.
- 5) Yamada M, Shichi H, Yuasa T, Tanouchi Y, Mimura Y: Superoxide in ocular inflammation: Human and experimental uveitis. *J Free Rad Biol Med* 2: 111-117, 1986.
- 6) Guy J, Ellis EA, Hope GM, Rao NA: Influence of antioxidant enzymes in reduction of optic disc edema in experimental optic neuritis. *J Free Rad Biol Med* 2: 349-357, 1986.
- 7) Stone WL, Fronsforth CC, Dratz EA: A reinvestigation of the fatty acid content of bovine, rat and frog rod outer segments. *Exp Eye Res* 28: 387-397, 1979.
- 8) 内山 充: 過酸化脂質とは何か. 内山 充, 他(編): 過酸化脂質と生体. 学会出版, 東京, 3-11, 1985.
- 9) Redmond TM, Wiggert B, Robey FA, Nguyen RN, Lewis MS, Lee L, et al: Isolation and characterization of monkey interphotoreceptor retinoid-binding protein, a unique extracellular matrix component of the retina. *Biochem* 24: 787-793, 1985.
- 10) Ryer-Powder JE, Forman HJ: Adhering lung macrophages produce superoxide demonstrated with desferal-Mn (IV). *Free Rad Biol Med* 6: 513-518, 1989.
- 11) Uchiyama M, Mihara M: Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Ann Biochem* 86: 271-278, 1978.
- 12) Hirsh JG, Church AB: Studies of phagocytosis of group A streptococci by polymorphonuclear leukocytes *in vitro*. *J Exp Med* 111: 309-322, 1960.
- 13) Ohno Y, Hirai K, Kanoh T, Uchino H, Ogawa K: Subcellular localization of H₂O₂ production in human neutrophils stimulated with particles and an effect of cytochalasin-B on the cell. *Blood* 60: 253-260, 1982.
- 14) 吉川敏一, 谷川 徹, 近藤元治: フリーラジカルと炎症・アレルギー・免疫. 最新医学 45: 1729-1735, 1990.
- 15) 吉川敏一, 吉田憲正, 近藤元治: 炎症と活性酸素, フリーラジカル. 炎症 13: 413-421, 1993.
- 16) 大澤利昭, 高山 大, 西村孝司, 仙道富士郎, 内田温士, 八木田正人, 他: 細胞障害性細胞の操作. 組織培養 16: 69-89, 1990.
- 17) 二木鋭雄: 活性酸素とは何か. 二木鋭雄, 他(編): 活性酸素. 医歯薬出版, 東京, 1-32, 1987.
- 18) Niwa Y, Miyake S, Sakane T, Shingu M, Yokoyama M: Auto-oxidative damage in Behçet's disease-endothelial cell damage following the elevated oxygen radicals generated by stimulated neutrophils. *Clin Exp Immunol* 49: 247-255, 1982.
- 19) 山田光則: Behçet病患者好中球におけるLysosome酵素活性と活性酸素産生能. 眼紀 34: 1678-1685, 1983.

- 20) 後藤 浩: 実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎における網膜組織障害と過酸化脂質. 日眼会誌 95: 455—461, 1991.
- 21) **Ward PA, Till GO, Hatherrill JR, Annesley TM, Kunkel RG**: Systemic complement activation, lung injury, and products of lipid peroxidation. *J Clin Invest* 76: 517—527, 1985.
- 22) **Monica A, Anderson RE**: Lipid peroxidation in rod outer segments. Role of hydroxy radical and lipid hydroperoxides. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 2091—2096, 1992.
- 23) **Wiegand RD, Jose JG, Rapp LM, Anderson RE**: Free radicals and damage to ocular tissues. In: Armstrong D, et al (Eds): *Free radicals in molecular biology, Aging and disease*. Raven Press, New York, 317—353, 1984.
- 24) **Anderson RE, Rapp LM, Wiegand RD**: Lipid peroxidation and retinal degeneration. *Curr Eye Res* 3: 223—227, 1984.
- 25) **Armstrong D, Hiramitsu T**: Studies of experimentally induced retinal degeneration. 2. Early morphological changes produced by lipid peroxides in the albino rabbit. *Jpn J Ophthalmol* 34: 158—173, 1990.
- 26) **Goto H, Wu GS, Gritz DC, Atalla L, Rao NA**: Chemotactic activity of the peroxidized retinal membrane lipids in experimental autoimmune uveitis. *Curr Eye Res* 10: 1009—1014, 1991.