

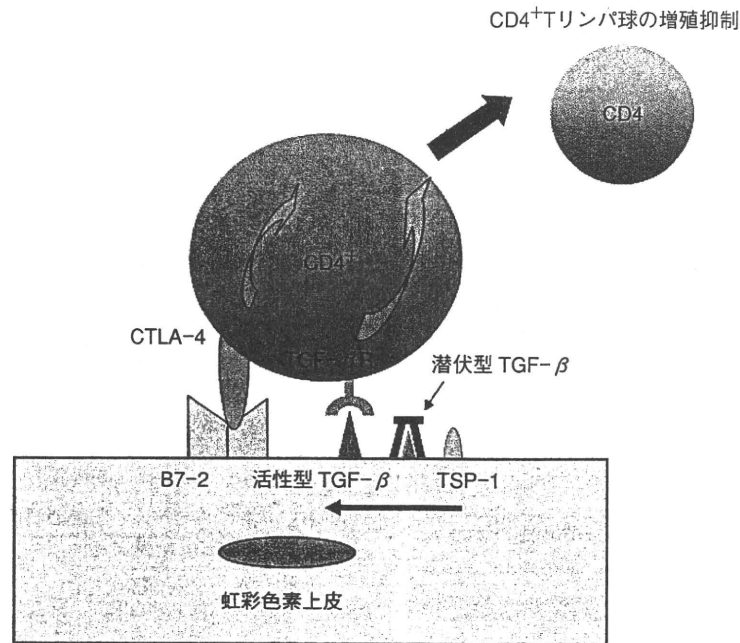


図 28 虹彩色素上皮の T リンパ球抑制分子機構.

虹彩色素上皮の TSP-1 により潜伏型 TGF- β から活性型に変化した TGF- β が CD4⁺ T リンパ球表面の受容体に結合して CD4⁺ T リンパ球を抑制する.

TSP-1 : thrombospondin-1, TGF- β : 形質転換増殖因子 β , TGF- β R : TGF- β 受容体, CTLA-4 : cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4.

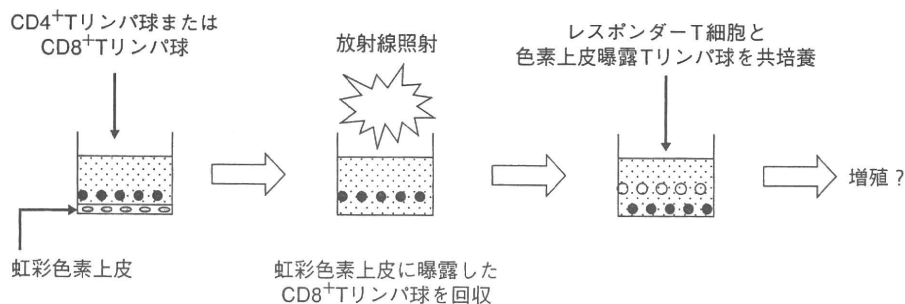


図 29 制御性 T 細胞の誘導実験方法.

マウスから採取した CD4⁺ T リンパ球あるいは CD8⁺ T リンパ球を抗 CD3 抗体 (0.01 μ g/ml) 存在下で眼色素上皮細胞と共培養し, T リンパ球を回収し放射線照射する. マウスから採取したレスポナー T 細胞 (CD4⁺ T リンパ球) と抗 CD3 抗体 (1 μ g/ml) の培養系に, 眼色素上皮細胞曝露 T リンパ球を加えて共培養し, この T リンパ球がレスポナー T 細胞を抑制するかを調べる.

御性 T 細胞はさらに可溶性 TGF- β や他の抑制性サイトカインを産生してレスポナー T 細胞 (活性化 CD4⁺ T リンパ球) を抑制する.

このように, 数に限りがある網膜色素上皮細胞は, 自身が直接活性化 T リンパ球を抑制すると同時に, 眼内に侵入して炎症を起こさずの活性化 T リンパ球を制御性 T 細胞に変化させて免疫抑制反応を増強させる巧妙な機構を有している.

5) 虹彩色素上皮による制御性 T 細胞の誘導

虹彩色素上皮細胞も同様に活性化 T リンパ球を制御性 T 細胞に変換して免疫抑制を増幅する機能がある. しかし, 虹彩色素上皮は網膜色素上皮と異なり, CD8⁺

T リンパ球を制御性 T 細胞に誘導する⁹⁰⁾¹⁴⁵⁾ (図 35). 虹彩色素上皮表面の B7-2 と CD8⁺ T リンパ球表面の CTLA-4 分子により二つの細胞が直接接触し, T リンパ球上の TSP-1 が潜伏型 TGF- β を膜結合型の活性化 TGF- β に変化させ, CD8⁺ T リンパ球表面の TGF- β 受容体に抑制シグナルを送ることで, CD8⁺ T リンパ球が制御性 T 細胞に誘導される.

4. ヒト眼色素上皮細胞による T 細胞抑制作用と制御性 T 細胞の誘導

これまではマウスの眼色素上皮細胞の実験結果を中心に眼の局所防御機構について述べてきたが, ヒトにおいてはどうか?

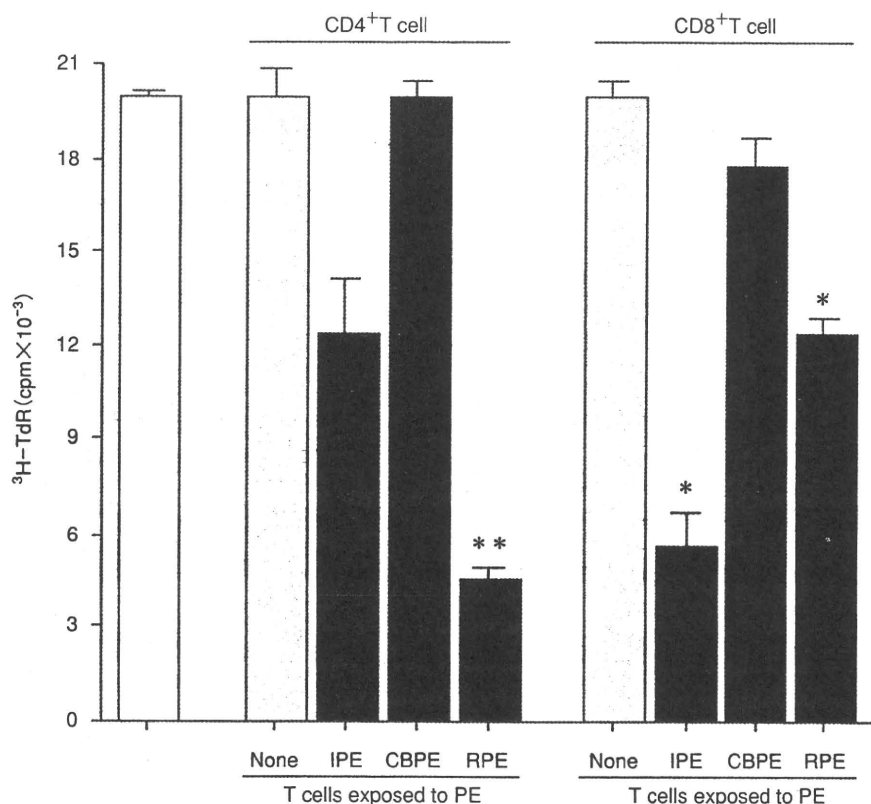


図 30 眼色素上皮による制御性 T 細胞の誘導.

眼色素上皮が CD4⁺T リンパ球と CD8⁺T リンパ球のどちらを制御性 T 細胞にするかを調べた. 虹彩色素上皮は CD8⁺T リンパ球を, 網膜色素上皮は CD4⁺T リンパ球を制御性 T 細胞へ誘導する.

□: レスポンダー T 細胞 + 抗 CD3 抗体, ◻: 眼色素上皮に曝露させない対照 T 細胞 + レスポンダー T 細胞 + 抗 CD3 抗体, ■: 眼色素上皮に曝露させた制御性 T 細胞 + レスポンダー T 細胞 + 抗 CD3 抗体.

IPE: 虹彩色素上皮, CBPE: 毛様体色素上皮, RPE: 網膜色素上皮, ³H-TdR: サイミジン取り込み, cpm: count per minutes, PE: 眼色素上皮.

*: p<0.05, **: p<0.005.

(文献 90, Figure 1 から許可を得て転載, 改変)

表 2 制御性 T 細胞のプロファイル

RPE Treg ¹⁾	IPE Treg ²⁾
CD4 ⁺	CD8 ⁺
CD25 ⁺	CD25 ⁺
Foxp 3 ⁺	Foxp 3 ⁺
可溶性 TGF-β	膜結合型 TGF-β
TGF-β 受容体	TGF-β 受容体
TSP-1	TSP-1

¹⁾RPE Treg: 網膜色素上皮により誘導された制御性 T 細胞.

²⁾IPE Treg: 虹彩色素上皮により誘導された制御性 T 細胞.

正常眼圧緑内障の緑内障手術時に採取した虹彩から虹彩色素上皮細胞を分離培養した. このヒト虹彩色素上皮細胞は, allogeneic または autogeneic な T リンパ球の増殖反応を抑制し, また, ぶどう膜炎患者の眼局所の浸潤細胞から樹立した CD4⁺T 細胞クローンの増殖反応も強く抑制した. これらの抑制反応は, 虹彩色素上皮と T 細胞の間に cell insert 膜を置くと消失した(未発表データ). これらのことはマウスの虹彩色素上皮で得ら

れた結果とまったく同じであることから, ヒトにおいてもマウスと同様な制御機構とその分子機構が存在し機能していると考えられる.

ヒトの網膜色素上皮細胞もマウスの網膜色素上皮細胞と同様に, 抗 CD3 抗体の存在下で共培養した CD4⁺T リンパ球を制御性 T 細胞に誘導した. しかし, ヒトの場合は効率よく制御性 T 細胞を誘導するには TGF-β の刺激が必要で, このようにしてヒト網膜色素上皮細胞により誘導したヒトの制御性 T 細胞は, ぶどう膜炎患者(原田病, サルコイドーシス, 急性網膜壊死)から樹立した T 細胞クローンの増殖反応を抑制した(未発表データ)(図 36).

5. 眼色素上皮による活性化 T リンパ球抑制の生物学的意義

眼の色素上皮細胞にこれまで明らかにされたような免疫抑制作用があることの生物学的な意義について触れない. 血液眼関門が破綻して眼内に活性化 T リンパ球が浸潤すると眼内に炎症を生じることになる. これを防ぐ

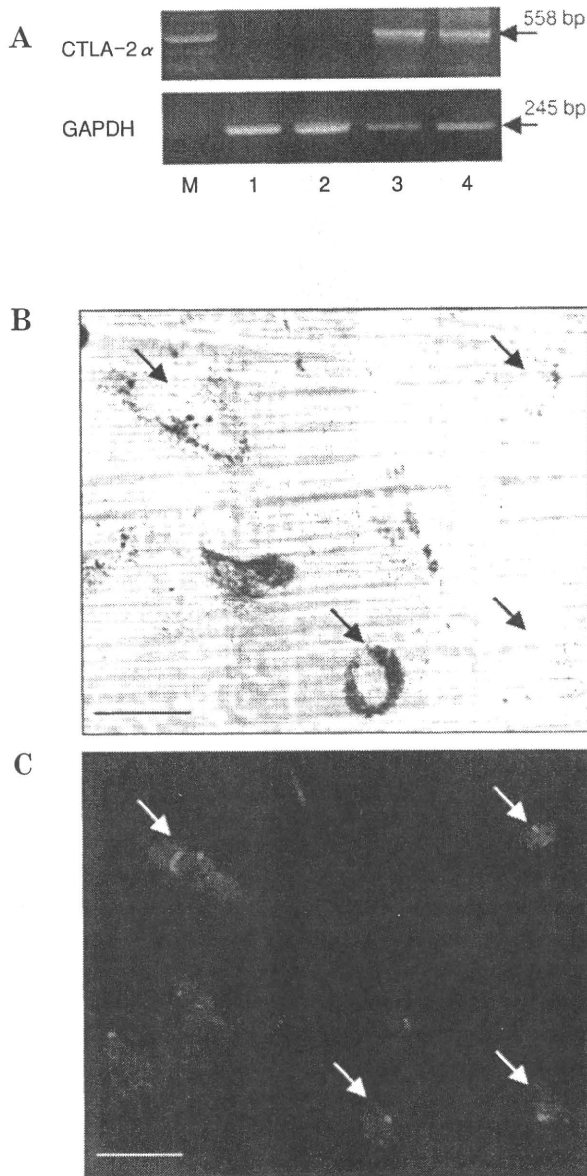


図 31 cytotoxic T lymphocyte-associated 2α(CTLA-2α)の眼色素上皮における発現。

A: CTLA-2αは網膜色素上皮と網膜色素上皮細胞株だけに強く発現しているが、他の眼色素上皮には発現しなかった。

1: 虹彩色素上皮, 2: 毛様体色素上皮, 3: 網膜色素上皮, 4: 網膜色素上皮細胞株, M: 分子量マーカー。

B: 虹彩色素上皮の光学顕微鏡写真(黒矢印: 虹彩色素上皮)。

C: Bと同じ視野の虹彩色素上皮のフルオレセイン蛍光顕微鏡写真(白矢印: 虹彩色素上皮, 赤: CTLA-2α)。

バー: 20 μm。

(文献 90, Figure 4 から許可を得て転載, 改変)

手段として血液眼関門の入り口に位置する虹彩色素上皮, 毛様体色素上皮, 網膜色素上皮が眼内に侵入しようとするこれらの T リンパ球を捕らえて不活性化すれば, いったん眼内に侵入した後で T リンパ球を捕えるより

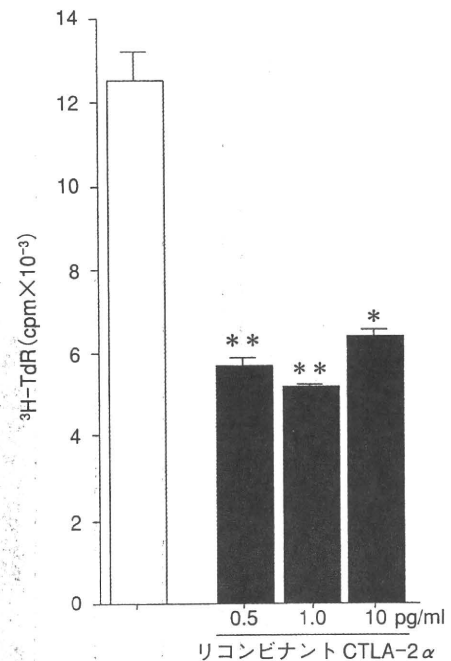


図 32 リコンビナント CTLA-2α による制御性 T 細胞の誘導。

□: レスポンダー T 細胞 + 抗 CD3 抗体, ■: レスポンダー T 細胞 + 抗 CD3 抗体 + リコンビナント CTLA-2α 前処理した T 細胞, ³H-TdR: サイミジン取り込み, cpm: count per minutes, CTLA-2α: cytotoxic T lymphocyte-associated 2α。

*: p < 0.05, **: p < 0.005。

(文献 90, Figure 5 から許可を得て転載, 改変)

もはるかに効率的であると考えられる。まさにそのような免疫機構が眼の 3 種類の色素上皮に存在することが明らかになったといえる。さらに、各々の色素上皮の位置する解剖学的環境に順応した免疫機構が発達している。すなわち、房水に囲まれた前眼部の虹彩色素上皮は細胞接触を介して T リンパ球を抑制する分子機構が存在し、液体が少なく細胞が高密度にある後眼部の網膜色素上皮は可溶性因子を介して免疫抑制を行う分子機構が存在する。しかし、無数に浸潤してくる活性化 T リンパ球を数に限りのある虹彩色素上皮や網膜色素上皮だけで処理しようとしても限界があると考えられる。このような状況に対しても眼は対応できる驚くべき機構をもっている。それが、眼色素上皮による制御性 T 細胞の誘導である。すなわち、眼色素上皮細胞は眼内に侵入してきた活性化 T リンパ球を利用して、これらの細胞を他の活性化 T リンパ球を抑制する能力をもつ制御性 T 細胞に変えて眼内局所の免疫防御の効率を上げているのである。その分子機構の詳細を本稿で述べてきたが、その生物学的意義として強調したいことは、実にさまざまな機能分子と遺伝子が相互に関与しながら厳格で効率的な制御機構を形成し、視機能に必要な細胞を無差別に傷害することなく必要な標的だけを抑制している。

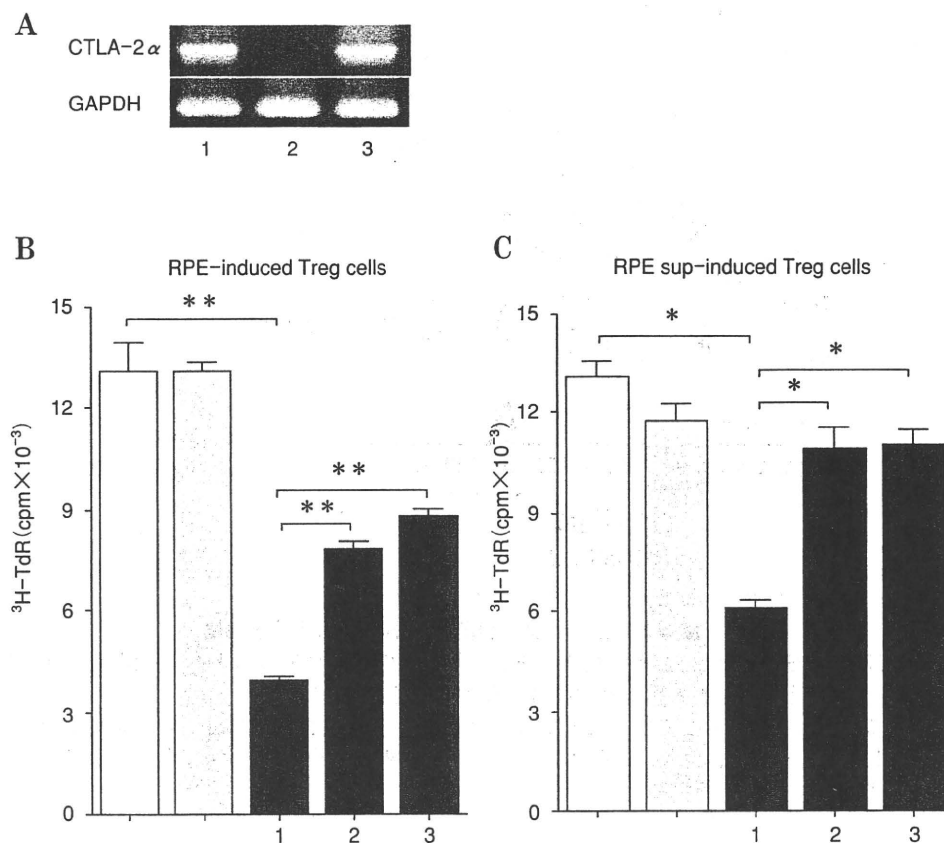


図 33 small interfering RNA (siRNA) CTLA-2 α による制御性 T 細胞の中和。

A : siRNA を導入した網膜色素上皮では CTLA-2 α の発現が抑制された。

1 : 網膜色素上皮の primary culture 細胞, 2 : siRNA を遺伝子導入した網膜色素上皮細胞,

3 : 抗 CD3 抗体で処置した T リンパ球(対照)。

B : 網膜色素上皮で誘導した制御性 T 細胞と siRNA の作用。

□ : レスポンダー T 細胞 + 抗 CD3 抗体, ■ : レスポンダー T 細胞 + 抗 CD3 抗体 + 無処理 T 細胞,

■ : 1. レスポンダー T 細胞 + 抗 CD3 抗体 + 網膜色素上皮誘導制御性 T 細胞, 2. レスポンダー T 細胞 + 抗 CD3 抗体 + 網膜色素上皮誘導制御性 T 細胞 (siRNA 1 nM), 3. レスポンダー T 細胞 + 抗 CD3 抗体 + 網膜色素上皮誘導制御性 T 細胞 (siRNA 10 nM)。

C : 網膜色素上皮の培養上清で誘導した制御性 T 細胞誘導と siRNA の作用。

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.005$ 。

(文献 90, Figure 5 から許可を得て転載, 改変)

6. 今後の展望

このような眼局所の防御機構で働く機能分子と細胞は、ぶどう膜炎の治療に応用できる可能性を秘めている。網膜色素上皮細胞から産生・分泌される CTLA-2 α , あるいは強力な免疫抑制作用がある TGF- β なども候補である。制御性 T 細胞を用いた細胞治療が近い将来にぶどう膜炎の治療に応用されることが期待される。これには、ぶどう膜炎患者から末梢血を採取し T リンパ球を分離してヒトの網膜色素上皮細胞とヒトリコンビナント TGF- β と共培養し高純度制御性 T 細胞を作製する。この高純度制御性 T 細胞を同じ患者の末梢血, あるいは炎症のある眼内に戻すという方法である。

まだ多くの解決すべき課題が残っているが、本稿で述べた研究が難治性ぶどう膜炎の治療に役立つことを期待する。

V 結 語

過去三十数年間にわたりぶどう膜炎の臨床と研究に携わり、眼内炎症の発症機構とそれを制御する眼内の局所免疫機構に強い関心を抱き続けた。1981 年に日本学術振興会の奨学生として留学の機会を得て米国 National Eye Institute でインターロイキン-1 の発見者である Igal Gery 先生に師事し、網膜自己抗原の発見者で実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (EAU) を確立した Waldon Wacker 先生に S 抗原精製方法の指導を直接受けたことが、私の眼免疫研究のはじまりといえる。丁度、眼内炎症の研究が大きく飛躍しようとした時期にその分野に入り、EAU とヒトのぶどう膜炎の発症機序解明と治療法の開発の研究のめざましい進歩を見聞し体験できたことは非常に幸運であったと考える。

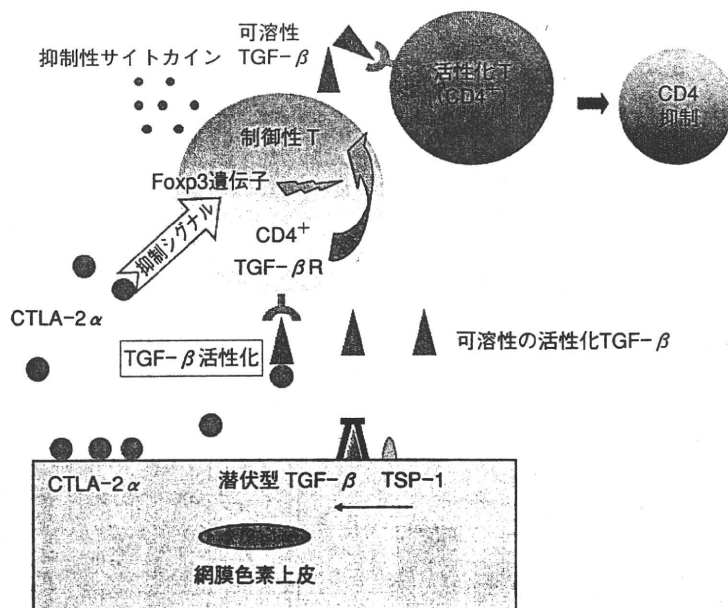


図 34 網膜色素上皮による制御性 T 細胞誘導の分子機構。

網膜色素上皮細胞の TSP-1 刺激により潜伏型 TGF- β は活性型の可溶性 TGF- β となり分泌され、CD4⁺T リンパ球表面の TGF- β 受容体と結合する。CTLA-2 α も網膜色素上皮から分泌され CD4⁺T リンパ球に抑制シグナルが入る。これらの刺激により、CD4⁺T リンパ球は Foxp3 遺伝子を発現して制御性 T 細胞へと変化する。この制御性 T 細胞は、さらに可溶性 TGF- β や他の抑制性サイトカインを分泌してレスポナー T 細胞 (活性化 CD4⁺T リンパ球) を抑制する。

TSP-1 : thrombospondin-1, TGF- β : 形質転換増殖因子 β , TGF- β R : TGF- β 受容体, CTLA-2 α : cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 2 α .

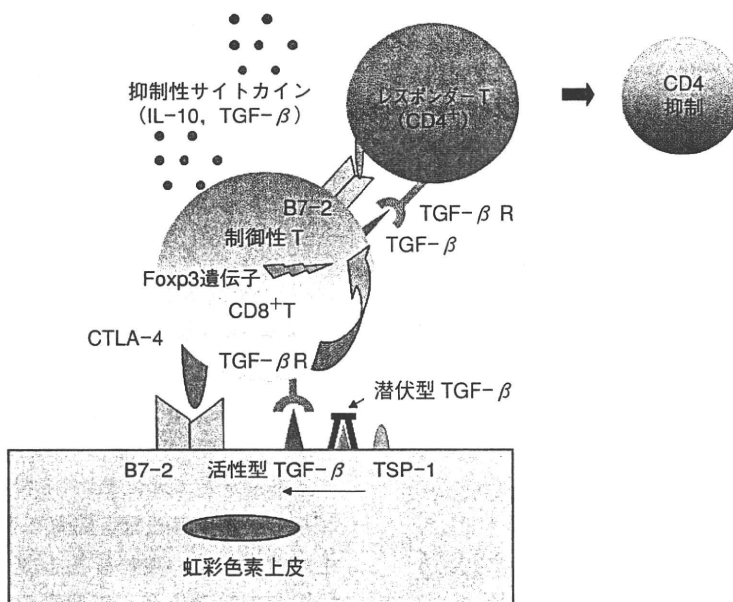


図 35 虹色素上皮による制御性 T 細胞誘導の分子機構。

虹色素上皮表面の B7-2 と CD8⁺T リンパ球表面の CTLA-4 分子が結合することで虹色素上皮と T リンパ球が細胞接触する。そして、T リンパ球の TSP-1 が潜伏型 TGF- β を膜結合型の活性化 TGF- β に変化させ、CD8⁺T リンパ球表面の TGF- β 受容体に抑制シグナルを送ることで、CD8⁺T リンパ球に Foxp3 遺伝子が発現し制御性 T 細胞へと誘導される。

TSP-1 : thrombospondin-1, TGF- β : 形質転換増殖因子 β , TGF- β R : TGF- β 受容体, CTLA-4 : cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4.

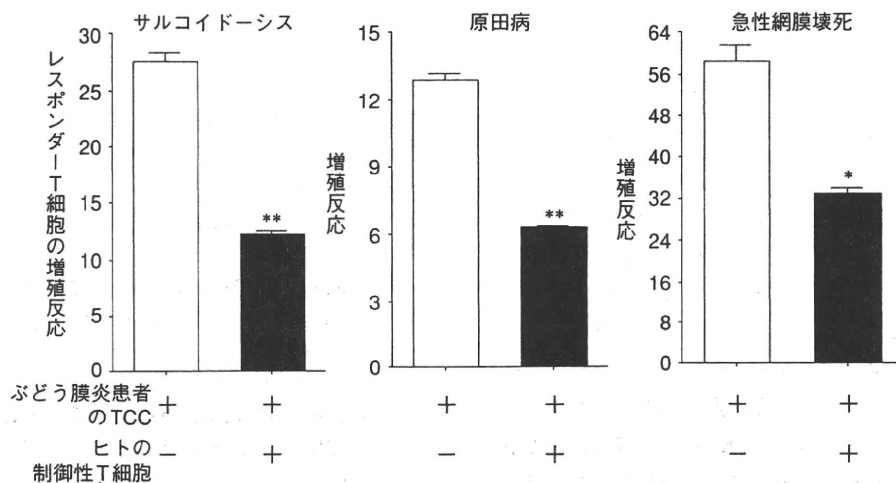


図 36 ヒト網膜色素上皮により誘導されたヒト制御性 T 細胞。

ヒトの $CD4^+$ T リンパ球をヒト網膜色素上皮細胞と抗 CD3 抗体と $TGF-\beta$ の存在下で共培養し、X 線照射処置した。このヒト網膜色素上皮細胞に曝露された T リンパ球は Foxp3 遺伝子を発現し、原田病、サルコイドーシス、急性網膜壊死の患者眼局所浸潤細胞から樹立した $CD4^+$ T 細胞クローンの増殖反応を抑制した (未発表データ)。

TCC: T 細胞クローン。

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.005$.

EAU モデルで行った発症機構の解析で、T リンパ球、特に活性化 $CD4^+$ T リンパ球の重要性が明らかになり、T リンパ球を選択的に抑制するシクロスポリンをはじめとする種々の免疫抑制薬の免疫薬理解析がシクロスポリンの臨床応用に結実した。さらに、私の関心は動物モデルの研究で得られた知識と研究方法をヒトのぶどう膜炎の理解に応用することに向けられた。久留米大学に赴任した直後に、宮崎県都城市の宮田典男博士から「宮崎には変な症状のぶどう膜炎患者が大変に多いので調べてほしい」という相談があり、これが HTLV-1 キャリアに生じるぶどう膜炎の臨床像確立と発症機序解明の研究の端緒となった。HTLV-1 ぶどう膜炎は HTLV-1 ウイルスに感染した活性化 $CD4^+$ T リンパ球が眼内に集積し、種々の炎症性サイトカインを産生することにより生じる眼内炎症であることが判明した。この研究の中で、久留米大学免疫学の伊東恭悟教授と佐川公矯教授の指導で確立した眼局所浸潤細胞から T 細胞クローンを樹立する方法は、その後、Vogt—小柳—原田病の局所浸潤細胞の機能解析に応用された。眼局所にメラノサイト関連抗原の tyrosinase とサイトメガロウイルスのエンベロープ糖蛋白質ペプチドに感作された活性化 $CD4^+$ T リンパ球が存在することが判明し、Vogt—小柳—原田病の発症機構に molecular mimicry も関与している可能性が示された。

一方、HTLV-1 ぶどう膜炎の発症機構の研究をしているときに、眼内浸潤細胞から樹立した HTLV-1 感染 T 細胞クローンは種々のサイトカインを産生し、患者末梢血のリンパ球もサイトカインを産生するにもかかわらず、患者から採取したばかりの新鮮な前房水中のリンパ

球はサイトカインを産生しない現象から、眼内の局所免疫機構の存在を実感し、以後は眼の局所免疫防御機構に焦点を当てて研究を行った。従来から、Streilein らが提唱するように眼は免疫学的に特殊な環境をもっているが、我々は眼の色素上皮細胞、特に、虹彩色素上皮と網膜色素上皮が活性化 T リンパ球を抑制する仕組みを解析した。そして、前眼部と後眼部とでは免疫抑制の方法が大きく異なること、房水に囲まれた前眼部(虹彩色素上皮)では細胞接触で、細胞が密に存在する後眼部(網膜色素上皮)では可溶性因子で T リンパ球を抑制すること、これらの眼の色素上皮細胞は自らが直接活性化 $CD4^+$ T リンパ球を抑制するだけではなく、T リンパ球を制御性 T 細胞に変化させてさらに多くの活性化 $CD4^+$ T リンパ球を抑制する制御反応の増幅機構をもっていることを明らかにした。眼内の局所防御は $TGF-\beta$ 、TSP-1、CTLA-2 α 、B7-2 と CTLA-4 などの多くの免疫機能分子と遺伝子の相互作用で担われている。このような巧妙な眼内局所防御機構により、血液眼関門の破綻で眼内に侵入し眼内炎症を起こす活性化 $CD4^+$ T リンパ球は次第に抑制制御される。このような眼内の恒常性維持機構が高度視機能の保持に大きく寄与していると結論される。

第 112 回日本眼科学会総会において特別講演の機会を賜り、日本眼科学会理事長、第 112 回日本眼科学会総会会長の新家 眞先生(東京大学教授)、日本眼科学会の理事、監事、評議員の諸先生方および日本眼科学会会員の先生方に、心から感謝申し上げます。また根木 昭先生(神戸大学教授)には、当日座長の労をお取りいただき深く感謝申し上げます。

東京大学, 久留米大学, 東京医科歯科大学, そして米国 NEI 留学時代を通して, 多くの先生方のご指導とご支援を賜った。特に, 眼科医になった当初から眼科学の研究の楽しさと厳しさを教えてくださった恩師故・三島済一先生(東京大学名誉教授), ぶどう膜炎の臨床と研究の道に導いてくださった増田寛次郎先生(東京大学名誉教授), 眼免疫学を初歩からご指導いただいた NEI の Igal Gery 先生と Robert B Nussenblatt 先生, その機会を与えていただいた Jin H Kinoshita 先生(NEI, Scientific Director), 眼病理の重要性を教えてくださいくださった猪俣 孟先生(九州大学名誉教授)と故・桑原登一郎博士(NEI), HTLV-1 ぶどう膜炎研究のきっかけと研究フィールドを提供いただいた宮田典男先生(宮田眼科理事長), T 細胞クローンの樹立方法をご指導いただいた伊東恭悟先生(久留米大学教授)と佐川公矯先生(久留米大学教授), HTLV-1 ぶどう膜炎で協同研究していただいた渡邊俊樹先生(東京大学医科学研究所教授)と山口一成先生(国立感染症研究所部長)に心からの謝意を捧げたい。

この特別講演の内容のすべては, 東京大学, 久留米大学, 東京医科歯科大学眼科学教室の多くの先生方により行われたものである。特に, 杉田 直講師は久留米大学時代から今日に至るまで私と研究をともにし, 研究を大きく発展させたことに心からの謝意を表したい。また, 正田直文先生をはじめ多くの久留米大学眼科教室の先生方, 東京医科歯科大学の教室員全員, 特にぶどう膜炎専門外来, 眼免疫研究グループ, 網膜・硝子体グループの先生方の協力を心から感謝する。

文 献

- 1) **Elschnig A** : Studien, zur sympathischen ophthalmia. Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 76 : 509—546, 1910.
- 2) **Woods AC** : Immune reactions following injuries to the uveal tract. J Am Med Assoc 77 : 1317—1322, 1921.
- 3) **Collins RC** : Experimental studies on sympathetic ophthalmia. Am J Ophthalmol 32 : 1687—1699, 1949.
- 4) **Luntz MH** : Anti-uveal and anti-lens antibodies in uveitis and their significance. Exp Eye Res 7 : 561—569, 1968.
- 5) **Wacker WB, Lipton MM** : Experimental allergic uveitis : homologous retina as uveitogenic antigen. Nature 206 : 253—254, 1965.
- 6) **Wacker WB, Donoso LA, Kalsow CM, Yankeelov JA Jr, Organisciak DT** : Experimental allergic uveitis. Isolation, characterization, and localization of a soluble uveitopathogenic antigen from bovine retina. J Immunol 119 : 1949—1958, 1977.
- 7) **De Kozak Y, Usui M, Faure JP** : Experimental autoimmune uveoretinitis. Ultrastructure of chorioretinal lesions induced in guinea pigs by immunization against the outer rods of the bovine retina. Arch Ophthalmol 36 : 231—248, 1976.
- 8) **Faure JP, de Kozak Y, Dorey C, Tuyen VV** : Activite de differentes preparations antigeniques de la retine dans l'induction de l'uveo-retinite autoimmune experimentale chez le cobaye. Arch Ophthalmol 37 : 47—60, 1977.
- 9) **Kalsow CM, Wacker WB** : Pineal gland involvement in retina-induced experimental allergic uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 17 : 774—783, 1978.
- 10) **Rao NA, Wacker WB, Marak GE Jr** : Experimental allergic uveitis. Clinicopathologic features associated with varying doses of S antigen. Arch Ophthalmol 97 : 1954—1958, 1979.
- 11) **Nussenblatt RB, Gery I, Ballintine EJ, Wacker WB** : Cellular immune responsiveness of uveitis patients to retinal S-antigen. Am J Ophthalmol 89 : 173—179, 1980.
- 12) **De Kozak Y, Sakai J, Thillaye B, Faure JP** : S antigen-induced experimental autoimmune uveoretinitis in rats. Curr Eye Res 1 : 327—337, 1981.
- 13) **Nussenblatt RB, Kuwabara T, de Monasterio FM, Wacker WB** : S-antigen uveitis in primates. A new model for human disease. Arch Ophthalmol 99 : 1090—1092, 1981.
- 14) **Nussenblatt RB, Rodrigues M, Wacker WB, Cevalario SJ, Salinas-Carmona MC, Gery I** : Cyclosporin A. Inhibition of experimental autoimmune uveitis in Lewis rats. J Clin Invest 67 : 1228—1231, 1981.
- 15) **Salinas-Carmona MC, Nussenblatt RB, Gery I** : Experimental autoimmune uveitis in the athymic nude rat. Eur J Immunol 12 : 481—484, 1982.
- 16) **Nussenblatt RB, Palestine AG, Rook AH, Scher I, Wacker RB, Gery I** : Cyclosporin A therapy of intraocular inflammatory disease. Lancet ii : 235—238, 1983.
- 17) **Mochizuki M, Nussenblatt RB, Gery I** : Effects of cyclosporine (CsA) on the efferent limb of the immune response. Transpl Proc 15 (Suppl. 1) : 2364—2366, 1983.
- 18) **Mochizuki M, Charley J, Kuwabara T, Nussenblatt RB, Gery I** : Involvement of the pineal gland in rats with experimental autoimmune uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 24 : 1333—1338, 1983.
- 19) **Gregerson DS, Abrahams IW** : Immunologic and biochemical properties of several retinal proteins bound by antibodies in sera from animals with experimental autoimmune uveitis and uveitis patients. J Immunol 131 : 259—264, 1983.
- 20) **Gregerson DS, Putterman GJ** : Preparation, isolation and immunochemical studies of the cyanogen bromide peptides from a retinal photoreceptor cell autoantigen, S-antigen. J Immunol 133 : 843—848, 1984.
- 21) **Mochizuki M, Kuwabara T, Chan CC, Nussenblatt RB, Metcalfe DD, Gery I** : An Association between susceptibility to experimental autoimmune uveitis and choroidal mast cell numbers. J

- Immunol 133 : 1699—1701, 1984.
- 22) Zigler JS Jr, Mochizuki M, Kuwabara T, Gery I : Purification of retinal S-antigen to homogeneity by the criterion of gel electrophoresis silver staining. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25 : 977—980, 1984.
 - 23) Mochizuki M, Kuwabara T, McAllister C, Nussenblatt RB, Gery I : Adoptive transfer of experimental autoimmune uveoretinitis in rats : immunopathogenic mechanisms and histological features. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26 : 1—9, 1985.
 - 24) Mochizuki M, Nussenblatt RB, Kuwabara T, Gery I : Effects of cyclosporine and other immunosuppressive drugs on experimental autoimmune uveoretinitis in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26 : 226—232, 1985.
 - 25) Gery I, Mochizuki M, Nussenblatt RB : Retinal specific antigens and immunopathogenic processes they provoke. *Prog Ret Eye Res* 5 : 75—109, 1986.
 - 26) Caspi RR, Roberge FG, Chan CC, Wiggert B, Chader GJ, Rozenszajn LA, 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.
 - 27) Fujino Y, Okumura A, Nussenblatt RB, Gery I, Mochizuki M : Cyclosporine-induced specific unresponsiveness to retinal soluble antigen in experimental autoimmune uveoretinitis. *Clin Immunol Immunopathol* 46 : 234—248, 1988.
 - 28) Kawashima H, Fujino Y, Mochizuki M : Effects of a new immunosuppressive agent, FK506, on experimental autoimmune uveoretinitis in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29 : 1265—1271, 1988.
 - 29) Singh VK, Yamaki K, Donoso LA, Shinohara T : Molecular mimicry. Yeast histone H3-induced experimental autoimmune uveitis. *J Immunol* 142 : 1512—1517, 1989.
 - 30) Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G : Double-masked trial of cyclosporine versus colchicine and long-term open study of cyclosporine in Behçet's disease. *Lancet* 8647 : 1093—1095, 1989.
 - 31) Gery I, Wiggert B, Redmond TM, Kuwabara T, Crawford MA, Vistica BP, et al : Uveoretinitis and pinealitis induced by immunization with interphotoreceptor retinoid-binding protein. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27 : 1296—1300, 1990.
 - 32) Kawashima H, Mochizuki M : Effects of a new immunosuppressive agent, FK506, on the efferent limb of the immune responses. *Exp Eye Res* 51 : 565—572, 1990.
 - 33) Mochizuki M, Kawashima H : Effects of FK506, 15-deoxyspergualin, and cyclosporine on experimental autoimmune uveoretinitis in the rat. *Autoimmunity* 8 : 37—41, 1990.
 - 34) Kawashima H, Fujino Y, Mochizuki M : Antigen-specific suppressor cells induced by FK506 in experimental autoimmune uveoretinitis in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31 : 2500—2507, 1990.
 - 35) Iwase K, Fujii Y, Nakashima I, Kato N, Fujino Y, Kawashima H, et al : A new method for induction of experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in mice. *Curr Eye Res* 9 : 207—216, 1990.
 - 36) 望月 學 : 眼科領域における免疫療法. *日眼会誌* 96 : 1608—1634, 1992.
 - 37) Mochizuki M, Masuda K, Sakane T, Ito K, Kogure M, Sugino N, et al : A clinical trial of FK 506 in refractory uveitis. *Am J Ophthalmol* 115 : 763—769, 1993.
 - 38) Dua HS, Lee RH, Lolley RN, Barrett JA, Abrams M, Forrester JV, et al : Induction of experimental autoimmune uveitis by the retinal photoreceptor cell protein, phosducin. *Curr Eye Res* 11 (Suppl) : 107—111, 1992.
 - 39) Mochizuki M, deSmet M : Use of immunosuppressive agents in ocular diseases. *Prog Ret Eye Res* 13 : 479—506, 1994.
 - 40) Caspi RR, Silver PB, Chan CC, Sun B, Agarwal RK, Wells J, et al : Genetic susceptibility to experimental autoimmune uveoretinitis in the rat is associated with an elevated Th1 response. *J Immunol* 157 : 2668—2675, 1996.
 - 41) Sun B, Rizzo LV, Sun SH, Chan CC, Wiggert B, Wilder RL, et al : Genetic susceptibility to experimental autoimmune uveitis involves more than a predisposition to generate a T helper-1-like or a T helper-2-like response. *J Immunol* 159 : 1004—1011, 1997.
 - 42) Gery I, Chanaud NP 3rd, Anglade E : Recoverin is highly uveitogenic in Lewis rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35 : 3342—3345, 1994.
 - 43) Tarrant TK, Silver PB, Chan CC, Wiggert B, Caspi RR : Endogenous IL-12 is required for induction and expression of experimental autoimmune uveitis. *J Immunol* 161 : 122—127, 1998.
 - 44) Jiang HR, Lumsden L, Forrester JV : Macrophages and dendritic cells in IRBP-induced experimental autoimmune uveoretinitis in B10 RIII mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 : 3177—3185, 1999.
 - 45) Takeuchi M, Yokoi H, Tsukahara R, Sakai J, Usui M : Differentiation of Th1 and Th2 cells in lymph nodes and spleens of mice during experimental autoimmune uveoretinitis. *Jpn J Ophthalmol* 45 : 463—469, 2001.
 - 46) Robertson M, Liversidge J, Forrester JV, Dick AD : Neutralizing tumor necrosis factor- α activity suppresses activation of infiltrating macrophages in experimental autoimmune uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44 : 3034—3041, 2003.
 - 47) 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 auto-

- immune uveitis. *J Immunol* 171 : 2652—2659, 2003.
- 48) Wilder G, Diedrichs-Mohring M : Autoimmune uveitis induced by molecular mimicry of peptides from rotavirus, bovine casein and retinal S-antigen. *Eur J Immunol* 33 : 2577—2587, 2003.
 - 49) Avichezer D, Grajewski RS, Chan CC, Mattapallil MJ, Silver PB, Raber JA, et al : An immunologically privileged retinal antigen elicits tolerance : major role for central selection mechanisms. *J Exp Med* 198 : 1665—1676, 2003.
 - 50) 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.
 - 51) Kezuka T, Takeuchi M, Keino H, Usui Y, Takeuchi A, Yamakawa N, et al : Peritoneal exudate cells treated with calcitonin gene-related peptide suppress murine experimental autoimmune uveoretinitis via IL-10. *J Immunol* 173 : 1454—1462, 2004.
 - 52) Gegg ME, Harry R, Hankey D, Zambarakji H, Pryce G, Baker D, et al : Suppression of autoimmune retinal disease by lovastatin dose not require Th2 cytokine induction. *J Immunol* 174 : 2327—2335, 2005.
 - 53) Keino H, Kezuka T, Takeuchi M, Yamakawa N, Hattori T, Usui M : Prevention of experimental autoimmune uveoretinitis by vasoactive intestinal peptide. *Arch Ophthalmol* 122 : 1179—1184, 2004.
 - 54) Grajewski RS, Silver PB, Agarwal RK, Su SB, Chan CC, Liou GI, et al : Endogenous IRBP can be dispensable for generation of natural CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells that protect from IRBP-induced retinal autoimmunity. *J Exp Med* 203 : 851—856, 2006.
 - 55) Keino H, Takeuchi M, Usui Y, Hattori T, Yamakawa N, Kezuka T, et al : Supplementation of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells suppresses experimental autoimmune uveoretinitis. *Br J Ophthalmol* 91 : 105—110, 2007.
 - 56) Tang J, Zhu W, Silver PB, Su SB, Chan CC, Caspi RP : Autoimmune uveitis elicited with antigen-pulsed dendritic cells has a distinct clinical signature and is driven by unique effector mechanisms : initial encounter with autoantigen defines disease phenotype. *J Immunol* 178 : 5578—5587, 2007.
 - 57) Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X, Mahdi RM, Clarke GL, Nussenblatt RB, et al : Th17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat Med* 13 : 711—718, 2007.
 - 58) 臼井正彦 : 実験的自己免疫性ぶどう膜炎(EAU)のトランスレーショナルリサーチ. *日眼会誌* 111 : 137—159, 2007.
 - 59) Yoshimura T, Sonoda KH, Miyazaki Y, Iwakura Y, Ishibashi T, Yoshimura A, et al : Differential roles for IFN- γ and IL-17 in experimental autoimmune uveoretinitis. *Int Immunol* 20 : 209—214, 2008.
 - 60) Liu X, Lee YS, Yu CR, Egwuagu CE : Loss of STAT3 in CD4⁺ T cells prevents development of experimental autoimmune diseases. *J Immunol* 180 : 6070—6076, 2008.
 - 61) Ravency BJ, Richards C, Akin ML, Copland DA, Burton BR, Kert E, et al : The B subunit of Escherichia coli heat-labile enterotoxin inhibits Th1 but not Th17 cell responses in established experimental autoimmune uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49 : 4008—4017, 2008.
 - 62) Kaplan HJ : Immune response to immunization via the anterior chamber of the eye. *J Immunol* 118 : 809—814, 1977.
 - 63) Kaplan HJ, Streilein JW : Immune response to immunization via the anterior chamber of the eye. II. An analysis of F1 lymphocyte induced immune deviation. *J Immunol* 120 : 689—693, 1978.
 - 64) Streilein JW, Niederkorn JY, Shadduck JA : Systemic immune unresponsiveness induced in adult mice by anterior chamber presentation of minor histocompatibility antigens. *J Exp Med* 152 : 1121—1125, 1980.
 - 65) Niederkorn J, Streilein JW, Shadduck JA : Deviant immune responses to allogeneic tumors injected intracamerally and subcutaneously in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 20 : 355—363, 1980.
 - 66) Ksander BR, Streilein JW : Analysis of cytotoxic T cell responses to intracameral allogeneic tumors. I. Quantitative and qualitative analysis of cytotoxic precursor and effector cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30 : 323—329, 1989.
 - 67) Wilbanks GA, Streilein JW : Distinctive humoral responses following anterior chamber and intravenous administration of soluble antigen. Evidence for active suppression of IgG_{2b}-secreting B-cells. *Immunology* 71 : 566—572, 1990.
 - 68) Streilein JW, Bradley D : Analysis of immunosuppressive properties of iris and ciliary body cells and their secretory products. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32 : 2700—2710, 1991.
 - 69) Streilein JW : Immune privilege as the result of local tissue barriers and immunosuppressive microenvironments. *Curr Opin Immunol* 5 : 428—432, 1993.
 - 70) Streilein JW : Ocular immune privilege and the faustian dilemma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37 : 1940—1950, 1996.
 - 71) Streilein JW, Ksander BR, Taylor AW : Immune deviation in relation to ocular immune privilege. *J Immunol* 158 : 2557—2560, 1997.
 - 72) Streilein JW : Molecular basis of ACAID. *Ocul Immunol Inflamm* 5 : 217—218, 1997.

- 73) Takeuchi M, Alard P, Streilein JW : TGF- β promotes immune deviation by altering accessory signals of antigen-presenting cells. *J Immunol* 160 : 1589—1597, 1998.
- 74) Taylor AW : Ocular immunosuppressive micro-environment. *Chem Immunol* 73 : 72—89, 1999.
- 75) Nishida T, Taylor AW : Specific aqueous humor factors induce activation of regulatory T cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 : 2268—2274, 1999.
- 76) Yoshida M, Takeuchi M, Streilein JW : Participation of pigment epithelium of iris and ciliary body in ocular immune privilege. 1. inhibition of T-cell activation *in vitro* by direct cell-to-cell contact. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 811—821, 2000.
- 77) Yoshida M, Kezuka T, Streilein JW : Participation of pigment epithelium of iris and body in ocular immune privilege. 2. Generation of regulatory T cells that suppress bystander T cells via TGF- β . *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 3862—3870, 2000.
- 78) Niederkorn JY : Immune privilege in the anterior chamber of the eye. *Crit Rev Immunol* 22 : 13—14, 2002.
- 79) Ishida K, Panjwani N, Cao Z, Streilein JW : Participation of pigment epithelium of iris and ciliary body in ocular immune privilege. 3. Epithelia cultured from iris, ciliary body, and retina suppress T cell activation by partially non-overlapping mechanisms. *Ocul Immunol Inflamm* 11 : 91—105, 2003.
- 80) Streilein JW : Ocular immune privilege : therapeutic opportunities from an experiment of nature. *Nat Rev Immunol* 3 : 879—889, 2003.
- 81) Sugita S, Streilein JW : Iris pigment epithelium expressing CD86(B 7-2) directly suppresses T cell activation *in vitro* via binding to cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Exp Med* 198 : 161—171, 2003.
- 82) Sugita S, Ng TF, Schwartzkopff J, Streilein JW : CTLA-4⁺CD8⁺ T cells that encounter B 7-2⁺ iris pigment epithelial cells express their own B 7-2 to achieve global suppression of T cell activation. *J Immunol* 172 : 4184—4194, 2004.
- 83) Sugita S, Ng TF, Lucas PJ, Gress RE, Streilein JW : B 7⁺iris pigment epithelium induced CD8⁺ T regulatory cells ; both suppress CTLA-4⁺ T cells. *J Immunol* 176 : 118—127, 2006.
- 84) Sugita S, Keino H, Futagami Y, Takase H, Mochizuki M, Stein-Streilein J, et al : B 7⁺ iris pigment epithelial cells convert T cells into CTLA-4⁺, B 7-expressing CD8⁺ regulatory T cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 : 5376—5384, 2006.
- 85) Sugita S, Futagami Y, Smith B, Naggar H, Mochizuki M : Retinal and ciliary body pigment epithelium suppress activation of T lymphocytes via transforming growth factor beta. *Exp Eye Res* 83 : 1459—1471, 2006.
- 86) Futagami Y, Sugita S, Vega J, Ishida K, Takase H, Maruyama K, et al : Role of thrombospondin-1 in T cell response to ocular pigment epithelial cells. *J Immunol* 178 : 6994—7005, 2007.
- 87) Sugita S, Takase H, Taguchi C, Mochizuki M : The role of soluble TNF receptors for TNF- α in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48 : 3246—3252, 2007.
- 88) Sugita S, Taguchi C, Takase H, Sagawa K, Sueda J, Fukushi K, et al : Soluble Fas ligand and soluble Fas in ocular fluid of patients with uveitis. *Br J Ophthalmol* 84 : 1130—1134, 2000.
- 89) Takase H, Sugita S, Rhee DJ, Imai Y, Taguchi C, Sugamoto Y, et al : The presence of macrophage migration inhibitory factor in human trabecular meshwork and its upregulatory effects on the T helper 1 cytokine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 : 2691—2696, 2002.
- 90) Sugita S, Horie S, Nakamura O, Futagami Y, Takase H, Keino H, et al : Retinal pigment epithelium-derived cytotoxic T lymphocyte antigen-2 α induces TGF β -producing T regulatory cells. *J Immunol* 181 : 7525—7536, 2008.
- 91) Vogt A : Fruhzeitiges ergrauen der Zilien und Bemerkungen uber den sogenannten plotzlichen Eintritt dieser Veränderung. *K Monatsbl Augenhk* 44 : 228—242, 1906.
- 92) 小柳美三 : 葡萄膜炎ニ伴フ毛髪ノ脱落白變ニ就テ. *日眼会誌* 18 : 1183—1193, 1914.
- 93) 原田永之助 : 非化膿性脈絡膜炎ノ臨牀知見補遺(急性瀰蔓性脈絡膜炎ニ就テ). *日眼会誌* 30 : 356—378, 1926.
- 94) 猪俣 猛 : フォークト・小柳・原田病. 猪俣 猛, 大西克尚, 向野利彦, 石橋達朗(編) : 網脈絡膜疾患の臨床病理. 医学書院, 東京, 88—93, 1989.
- 95) Yamaki K, Kondo I, Nakamura H, Miyano M, Konno S, Sakuragi S : Ocular and extraocular inflammation induced by immunization of tyrosinase related protein 1 and 2 in Lewis rats. *Exp Eye Res* 71 : 361—369, 2000.
- 96) Yamaki K, Gocho K, Hayakawa K, Kondo I, Sakuragi S : Tyrosinase family proteins are antigens specific to Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Immunol* 165 : 7323—7329, 2000.
- 97) Gocho K, Kondo I, Yamaki K : Identification of autoreactive T cells in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 2004—2009, 2001.
- 98) Yamaki K, Takiyama N, Itho N, Mizuki N, Seiya M, Sinsuke W, et al : Experimentally induced Vogt-Koyanagi-Harada disease in two Akita dogs. *Exp Eye Res* 80 : 273—280, 2005.
- 99) Sugita S, Sagawa K, Mochizuki M, Shichijo S, Itoh K : Melanocyte lysis by cytotoxic T lymphocytes recognizing the MART-1 melanoma antigen in HLA-A 2 patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Immunol* 8 : 799—803, 1996.
- 100) Sugita S, Takase H, Taguchi C, Imai Y, Kamoi

- K, Kawaguchi T, et al : Ocular infiltrating CD4⁺ cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease recognize human melanocyte antigens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 : 2547—2554, 2006.
- 101) Shindo Y, Inoko H, Yamamoto T, Ohno S : HLA-DRB1 typing of Vogt-Koyanagi-Harada's disease by PCR-RFLP and the strong association of DRB1*0405 and DRB1*0410. *Br J Ophthalmol* 78 : 223—226, 1994.
 - 102) Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumoto T, Kinoshita K, et al : Adult T-cell leukemia : antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci USA* 78 : 6476—6480, 1981.
 - 103) Yoshida M, Miyashi I, Hinuma Y : Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 79 : 2031—2035, 1982.
 - 104) Yoshida M, Seiki M, Yamaguchi K, Takatsuki K : Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 81 : 2534—2537, 1984.
 - 105) Tajima K, The T, B-cell Malignancy Study Group : The 4th nation-wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan : Estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features. *Int J Cancer* 45 : 237—243, 1990.
 - 106) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H : Adult T-cell leukemia : clinical and hematological features of 16 cases. *Blood* 50 : 481—492, 1977.
 - 107) Yamaguchi K, Seiki M, Yoshida M, Nishimura H, Kawano F, Takatsuki K : The detection of human T-cell leukemia virus provirus DNA and its application for classification and diagnosis of T-cell malignancy. *Blood* 63 : 1235—1240, 1984.
 - 108) Salahuddin SZ, Markham PD, Lindner SG, Gootenberg J, Popovic M, Hemmi H, et al : Lymphokine production by cultured human T cells transformed by human T-cell leukemia-lymphoma virus- I. *Science* 223 : 703—707, 1984.
 - 109) Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gou O, Galender A, de-The G : Antibodies to the human T-lymphotropic virus type I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 2 : 407—410, 1985.
 - 110) Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A : HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1 : 1031—1032, 1986.
 - 111) 大庭紀雄, 鮫島宗文, 上原文行, 鶴木一彦, 上村昭典, 平島節生, 他 : HTLV-I ウイルス感染の眼科的検討. *あたらしい眼科* 5 : 265—267, 1988.
 - 112) 中尾久美子, 大庭紀雄, 松元 実 : ヒト T リンパ球指向性ウイルス 1 型 (HTLV-I) 感染に関連したぶどう膜炎—HTLV-I-associated uveitis (HAU) 一. *あたらしい眼科* 6 : 1549—1551, 1989.
 - 113) 横山八千代, 伊佐敷誠, 上原文行, 大庭紀雄, 有馬直道 : 成人 T 細胞白血病における眼症状. *臨眼* 42 : 139—141, 1988.
 - 114) Ohba N, Matsumoto M, Sameshima M, Kabayama Y, Nakao K, Unoki K, et al : Ocular manifestations in patients with human T-lymphotropic virus type I. *Jpn J Ophthalmol* 33 : 1—12, 1989.
 - 115) Nakao K, Ohba N, Matsumoto M : Noninfectious anterior uveitis in patients with human T-lymphotropic virus type I. *Jpn J Ophthalmol* 33 : 472—481, 1989.
 - 116) 玉井一司, 白井正一郎 : 抗ヒト T リンパ球指向性ウイルス I 型抗体陽性の患者にみられたぶどう膜炎. *眼紀* 42 : 44—48, 1991.
 - 117) Nakao K, Matsumoto M, Ohba N : Seroprevalence of antibodies to HTLV-I in patients with ocular disorders. *Br J Ophthalmol* 75 : 76—78, 1991.
 - 118) Sasaki K, Morooka I, Inomata H, Kashio N, Akamine T, Osame M : Retinal vasculitis in human T-lymphotropic virus type I associated myelopathy. *Br J Ophthalmol* 73 : 812—815, 1989.
 - 119) Hayasaka Y, Takatori Y, Noda S, Hayashi H : Retinal vasculitis in a mother and her son with human T-lymphotropic virus type I associated myelopathy. *Br J Ophthalmol* 75 : 566—567, 1991.
 - 120) 稲田晃一郎, 牧野晶子, 根木 昭, 緒方圭治, 池間昌陸, 久富木原 真 : HTLV-I 高浸淫地区における HTLV-I ぶどう膜炎の有病率. *臨眼* 51 : 1839—1842, 1997.
 - 121) Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi T, Takatsuki K, Yoshimura K, Shirao M, et al : HTLV-I uveitis : a distinct clinical entity caused by HTLV-I. *Jpn J Cancer Res* 85 : 236—239, 1992.
 - 122) Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, Yoshimura K, Nakashima S, Shirao M, et al : Uveitis associated with human T-cell lymphotropic virus type I. *Am J Ophthalmol* 114 : 123—129, 1992.
 - 123) Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, Tajima K, Yoshimura K, Nakashima S, et al : Uveitis associated with human T lymphotropic virus type I : seroepidemiological, clinical and virological studies. *J Infect Dis* 166 : 943—944, 1992.
 - 124) Yoshimura K, Mochizuki M, Araki S, Miyata N, Yamaguchi K, Tajima K, et al : Clinical and immunological features of human T-cell lymphotropic virus type I uveitis. *Am J Ophthalmol* 116 : 156—163, 1993.
 - 125) Yamaguchi K : Human T-lymphotropic virus type I in Japan. *Lancet* 343 : 213—216, 1994.
 - 126) Yamaguchi K, Mochizuki M, Watanabe T,

- Yoshimura K, Shirao M, Araki S, et al : Human T lymphotropic virus type 1 uveitis after Graves' disease. *Br J Ophthalmol* 78 : 163—166, 1994.
- 127) Ono A, Miura T, Araki S, Yamaguchi K, Takatsuki K, Mori S, et al : Subtype analysis of HTLV-1 in patients with HTLV-I uveitis. *Jpn J Cancer Res* 85 : 767—770, 1994.
- 128) Ono A, Mochizuki M, Yamaguchi K, Miyata N, Watanabe T : Increased number of circulating HTLV-I infected cells in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-I uveitis patients : a quantitative polymerase chain reaction study. *Br J Ophthalmol* 79 : 270—276, 1995.
- 129) Sagawa K, Mochizuki M, Masuoka K, Katagiri K, Katayama T, Maeda T, et al : Immunopathological mechanisms of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) uveitis : detection of HTLV-I-infected T cells in the eye and their constitutive cytokine production. *J Clin Invest* 95 : 852—858, 1995.
- 130) Masuoka K, Sagawa K, Mochizuki M, Oisumi K, Itoh K : Polyclonal use of T-cell receptor α for human T-cell lymphotropic virus type 1-infected T cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36 : 254—258, 1995.
- 131) Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, Tajima K : Human T-lymphotropic virus type I associated disease. In : Pepose JS, et al (Eds) : *Infection & Immunology*. Mosby, St. Louis, 1366—1387, 1996.
- 132) 鶴田 実, 池田英子, 疋田直史, 望月 學, 岡田浩輔, 宮田典男, 他 : 九州北部・南部および関東地方におけるぶどう膜炎の比較. *眼紀* 47 : 854—857, 1996.
- 133) 木原邦博, 鶴田 実, 小野綾子, 池田英子, 疋田直史, 宮田典男, 他 : 小児にみられたヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型ぶどう膜炎の 5 例. *日眼会誌* 101 : 538—543, 1997.
- 134) Ono A, Mochizuki M, Yamaguchi K, Miyata N, Watanabe T : Immunologic and virologic characterization of the primary infiltrating cells in the aqueous humor of human T-cell leukemia virus type 1 uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38 : 676—689, 1997.
- 135) Ono A, Ikeda E, Mochizuki M, Matsuoka M, Yamaguchi K, Sawada T, et al : Provirus load in patients with human T-cell leukemia virus type 1 uveitis correlates with precedent Graves' disease and disease activity. *Jpn J Cancer Res* 89 : 608—614, 1998.
- 136) 池田英子, 小野綾子, 疋田直史, 有馬加津子, 望月 學, 山口一成, 他 : 福岡県筑後地方における HTLV-I ぶどう膜炎の推定有病率. *日眼会誌* 102 : 327—332, 1998.
- 137) 池田英子, 小野綾子, 疋田直史, 望月 學, 川端勝徳, 前田邦彦, 他 : 対馬成人検診における HTLV-I キャリアと非キャリアの臨床所見の比較. *眼紀* 49 : 604—610, 1998.
- 138) Taylor AW, Streilein JW, Cousins SW : Immunoreactive vasoactive intestinal peptide contributes to the immunosuppressive activity of normal aqueous humor. *J Immunol* 153 : 1080—1086, 1994.
- 139) Taylor AW, Streilein JW, Cousins SW : Identification of alpha-melanocyte stimulating hormone as a potential immunosuppressive factor in aqueous humor. *Curr Eye Res* 11 : 1199—1206, 1992.
- 140) McAdam AJ, Schweitzer AN, Sharpe AH : The role of B7 co-stimulation in activation and differentiation of CD4⁺ and CD8⁺ T cells. *Immunol Rev* 165 : 231—247, 1998.
- 141) Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH : The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol* 23 : 515—548, 2005.
- 142) Brunet JF, Denizot F, Luciani MF, Roux-Dosseto M, Suzan M, Mattei MG, et al : A new member of the immunoglobulin superfamily—CTLA-4. *Nature* 328 : 267—270, 1987.
- 143) Chen W, Jin W, Hardegen N, Lei KJ, Li L, Marinos N, et al : Conversion of peripheral CD4⁺ CD25-naïve T cells to CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells by TGF- β induction of transcription factor Foxp 3. *J Exp Med* 198 : 1875—1886, 2003.
- 144) Sakaguchi S : Naturally arising Foxp 3-expressing CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol* 6 : 345—352, 2005.
- 145) Sugita S, Futagami Y, Horie S, Mochizuki M : Transforming growth factor β -producing Foxp 3⁺ CD8⁺CD25⁺T cells induced by iris pigment epithelial cells display regulatory phenotype and acquire regulatory functions. *Exp Eye Res* 85 : 626—636, 2007.

Comment : 大野 重昭

この度、第112回日本眼科学会総会で行われた望月 學教授による特別講演「眼内炎症と恒常性維持」は非常に斬新、かつ独創性に優れ、国際的にも世界の眼免疫学をリードする素晴らしい内容であった。この講演を拝聴した多くの日本眼科学会会員諸氏は強い感銘を受けるとともに、日本からこれだけの最新データが世界に向けて発信されたことに大きな誇りを感じたことであろう。

本論文を読ませていただくと、望月教授のライフワークである眼免疫学、とりわけ眼局所での免疫応答の特殊性、眼内微小免疫環境の検討、そして全身免疫機構とは異なる透明性維持のための特殊な眼内免疫恒常性維持機構の解明過程が詳細に記載されている。

本論文は大きく3つの研究課題から成り立っている。最初の「1. ぶどう膜炎動物モデルにおける眼内炎症発症機構」の部分では、CD4⁺Tリンパ球が実験的自己免疫性ぶどう膜炎(EAU)発症の中心的役割を担っていることを明らかにした。これは望月教授がアメリカのNational Eye Instituteグループとともに世界に先駆けて見出したものであり、これをもとにシクロスポリンやタクロリムス治療が臨床応用される重要な基礎データとなった。次いで「2. ヒトのぶどう膜炎における眼内炎症発症機構」の部分では、日本人に多発するVogt-小柳-原田病(原田病)およびHTLV-1ぶどう膜炎を取り上げ、両疾患の発症機構を分子免疫学的に検討した。なかでも原田病ではtyrosinaseとサイトメガロウイルスの分子擬態説を提唱され、原田病におけるサイトメガロウイルスの関与を世界で初めて報告した。一方、HTLV-1ぶどう膜炎の研究は、やはり世界の研究者の追従を許さない望月教授の非常にオリジナリティの高い研究成果である。眼内炎症局所から樹立されたHTLV-1感染CD4⁺Tリンパ球の各種サイトカイン産生、発症機構の解明が見事に記載されている。そして最後の「3. 眼内局所防御機構」の章では、望月教授の最新の研究テーマである眼内の特殊免疫機構について、眼色素上皮細胞の免疫抑制作用を解明した。特に虹彩色素上皮はCD4⁺Tリンパ球と直接接触して抑制作用を示すのに対し、網膜色素上皮は可溶性因子を介してTリンパ球機能を抑制することを明らかにした。また、制御性T細胞の機能解析、臨床応用は近未来の眼内炎症新規治療法として大きな期待がもたれる。

これらの成果はいずれも海外の一流雑誌にきちんと英文原著論文として掲載され、日本発の独創性あふれる業績として世界的に高い評価を受けていることはいうまでもない。眼という非常に特殊な微小環境における炎症の発症機構、防御機構を動物モデル、そしてヒトの眼内炎症性疾患を対象にして、詳細かつ綿密に研究を進め、その輝かしい成果が報告されている本論文は、明日の日本の眼科学を担う多くの若手眼科医師、眼科研究者に大きな励みとなるものであり、研究者としてのあるべき姿を示している。ここに改めて望月 學教授、およびご一門の皆様の長年のご努力に対し、心からの敬意と祝福を贈りたい。

Q10 HTLV-1 Uveitis について教えてください

宮永 将^{*1} 望月 學^{*2}

1. ヒトTリンパ球向性ウイルス1型 (human T-lymphotropic virus type 1 : HTLV-1) は成人T細胞白血病の原因ウイルスとして同定されたウイルスで、HTLV-1 キャリアは南九州、沖縄、南西諸島に多い。
2. HTLV-1 uveitis は HTLV-1 キャリアに発症するぶどう膜炎で、日本全国でのぶどう膜炎の原因疾患の1.1%程度である。
3. HTLV-1 uveitis は急性に発症する片眼性または両眼性の飛蚊症、霧視を自覚症状として出現することが多い。
4. HTLV-1 uveitis は軽度から中等度の硝子体混濁が特徴的で、中間部ぶどう膜炎として発症することが多い。
5. HTLV-1 uveitis はステロイド治療に対する反応が良好である。

HTLV-1 について

ヒトTリンパ球向性ウイルス1型 (human T-lymphotropic virus type 1 : HTLV-1) はレトロウイルスに属し、成人T細胞白血病 (adult T cell leukemia : ATL) や HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy : HAM, tropical spastic paralysis : TSP) などの原因ウイルスとして知られている。このほか、ぶどう膜炎の成因にも関連することが明らかになり、HTLV-1 ぶどう膜炎 (HTLV-1 uveitis : HU)¹⁾ あるいは HTLV-1 関連ぶどう膜炎 (HTLV-1 associated uveitis : HAU)²⁾ とよばれている。

HTLV-1 の感染経路として、母乳を介した母子感染が挙げられる。感染率は約 20% と報告されており、現

在は事前のスクリーニングにより人工栄養の指導が行われており減少している。また、性交渉、輸血による水平感染も挙げられる。性交渉では男性から女性へ精液を介して感染すると報告されているが、感染率は結婚後2年で約 20% 程度と高くない。一方、輸血による感染は、日本国内では 1987 年に輸血用血液のスクリーニング検査が導入され HTLV-1 抗体陽性の血液は輸血に使用されていないためなくなっている。

HTLV-1 uveitis の疫学

HTLV-1 の感染は世界中に広がっているが、特異な地理的分布を示し、日本、カリブ諸島、南米、中央アフリカなどに高淫浸地域がある。国内では南九州、沖縄の感染率がきわだって高い。日本全国でのぶどう膜炎の原因疾患調査によると HTLV-1 uveitis は 1.1%³⁾ と報告されている。一方で HTLV-1 キャリアの多い南九州においては原因疾患の 17.1%⁴⁾ を占める施設もある。

HTLV-1 低淫浸地域においても高淫浸地域の出身者がいるので、HTLV-1 uveitis は高淫浸地域だけの限られたぶどう膜炎でなく、低淫浸地域でも留意すべきぶどう膜炎と考えておく必要がある。なお、HTLV-1 uveitis の有病率は HTLV-1 キャリア人口 10 万人に対して 112.2 人と考えられている⁵⁾。

HTLV-1 uveitis の臨床像

HTLV-1 uveitis は急性に発症し、飛蚊症、霧視を訴えることが多い。性差では女性に多く、罹患眼は片眼性

^{*1} Masaru Miyanaga : 東京医科歯科大学医歯学総合研究科眼科学分野／宮田眼科病院 ^{*2} Manabu Mochizuki : 東京医科歯科大学医歯学総合研究科眼科学分野

〔別刷請求先〕 望月 學 : 〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 東京医科歯科大学医歯学総合研究科眼科学分野

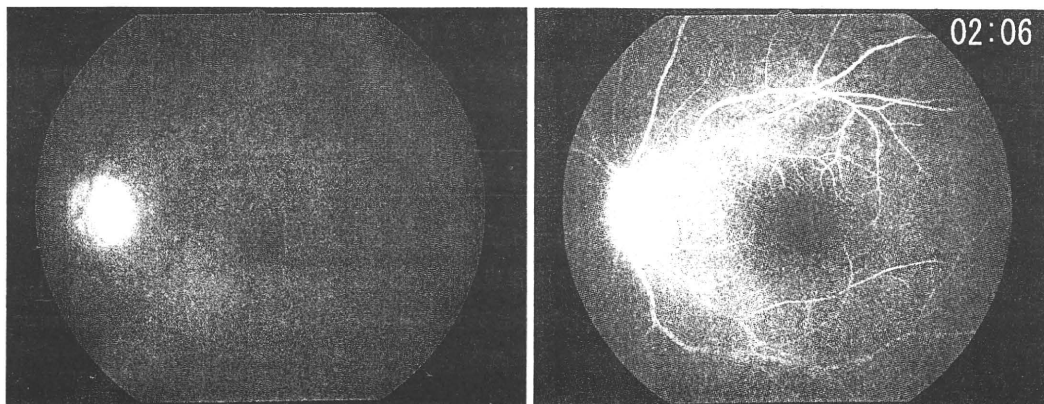


図1 HTLV-1 uveitis にみられたパール状の硝子体混濁

症例は26歳，女性，矯正視力は1.5. パール状の硝子体混濁がみられる．蛍光眼底造影検査で，軽度の網膜血管炎と視神経乳頭の過蛍光がみられる．

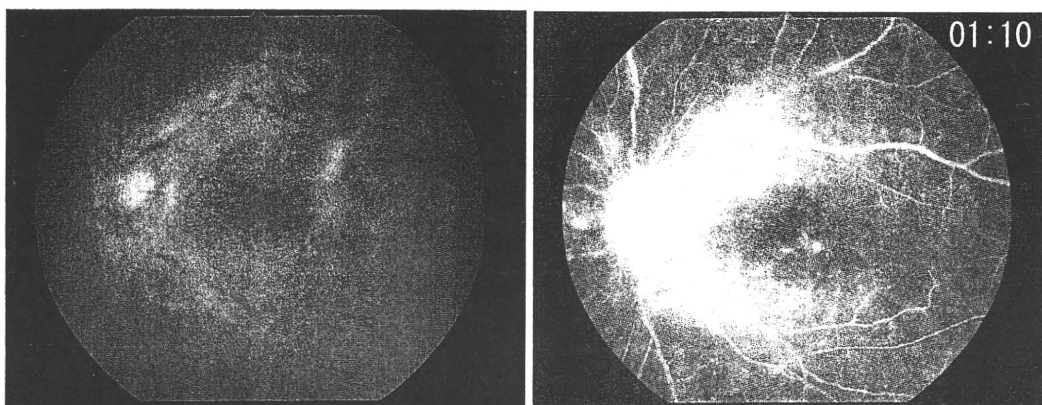


図2 HTLV-1 uveitis にみられた索状の硝子体混濁

症例は54歳，女性，矯正視力は0.7. 索状の硝子体混濁がみられる．蛍光眼底造影検査で著明な網膜血管炎と視神経乳頭の過蛍光がみられる．

が多い．虹彩炎を伴う中間部ぶどう膜炎として発症することがほとんどであり，肉芽腫性ぶどう膜炎の形態をとることが多い．通常，虹彩炎は軽度から中等度で，細かい角膜後面沈着物がみられることが多い．結節が隅角にみられることがあるが，サルコイドーシスでみられるようなテント状，台形状の虹彩周辺前癒着を起こすことは少ない．眼圧は一般に正常範囲にとどまる．硝子体混濁がほとんどの症例でみられ，微塵状，パール状（図1），索状（図2）の形態をとることが多い．通常，硝子体混濁の程度は軽度から中等度で，視神経乳頭や網膜の大病管が透見できないような強い硝子体混濁はまれである．眼底には網膜血管炎がみられることがあるが程度は軽いことが多く，硝子体混濁の重篤さに比べて網膜血管炎は軽度であることが多い．

HTLV-1 uveitis の診断

HTLV-1 uveitis と診断するには，患者血清中の抗 HTLV-1 抗体が陽性でなければならない．しかし，ぶどう膜炎患者で血清抗 HTLV-1 抗体が陽性だからといってただちに HTLV-1 uveitis とみなすことはできない．HTLV-1 uveitis には特異的な眼所見が乏しいため，既知のぶどう膜炎を除外することが大切である．鑑別診断として，肉芽腫性ぶどう膜炎や網膜血管炎を呈する疾患が対象となるが，特にサルコイドーシスとの鑑別が重要となる．ツベルクリン反応，胸部 X 線，血液検査などの全身検索を行い，サルコイドーシスを除外する必要がある．HTLV-1 の感染経路として母乳を介した母子感染が挙げられるため，本人の出身地や母親の出身地を問診することも参考となる．また，HTLV-1 uveitis と甲

状腺機能亢進症との合併が多く25%程度⁶⁾と高いため、甲状腺疾患をチェックすることも重要である。

HTLV-1 uveitis の治療

HTLV-1 uveitis はステロイド治療によく反応し、一般的には視力予後が良好な疾患である。症例の重症度に応じて治療法を組み合わせる治療を行う。しかしながら、ぶどう膜炎の再発は多く約半数の症例にみられる。また、内科と連携してHAMやATLの合併がないか全身検索を行う必要がある。

① ステロイド点眼

前房の炎症、硝子体混濁がともに軽度の症例では、リン酸ベタメサゾン点眼(4~6回/日)で経過をみる。

② ステロイド眼局所注射

中等度以上の片眼性の硝子体混濁がある症例やステロイド点眼では改善しない症例では、トリアムシノロンのTenon嚢下注射(20~40mg/回)を行う。なお、眼圧上昇を避けるために事前にステロイドレスポンダーでないことを確認しておく。

③ ステロイド内服

中等度以上の両眼性の硝子体混濁がある症例では、ステロイドの内服を行う。通常、プレドニゾロンを0.5mg/kgより開始し、漸減投与する。

文 献

- 1) Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K et al : Uveitis associated with human T-cell lymphotropic virus type I. *Am J Ophthalmol* 114 : 123-129, 1992
- 2) 中尾久美子, 大庭紀雄, 松元 実 : ヒトTリンパ球指向性ウイルス1型(HTLV-I)感染に関連したぶどう膜炎—HTLV-I-Associated Uveitis (HAU)—. *あたらしい眼科* 6 : 1549-1551, 1989
- 3) Goto H, Mochizuki M, Yamaki K et al : Epidemiological survey of intraocular inflammation in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 51 : 41-44, 2007
- 4) Miyanaga M, Shimizu K, Kawaguchi T et al : A clinical survey of uveitis in HTLV-1 endemic region. *Ocul Immunol Inflamm* 17 : 335-341, 2009
- 5) 池田英子, 小野綾子, 疋田直文ほか : 福岡県筑後地方におけるHTLV-Iぶどう膜炎の推定有病率. *日眼会誌* 102 : 327-332, 1998
- 6) Yamaguchi K, Mochizuki M, Watanabe T et al : Human T lymphotropic virus type I uveitis after Graves' disease. *Br J Ophthalmol* 78 : 163-166, 1994

* * *

(資料) HTLV-1 キャリア指導の手引

HTLV-1 キャリア 指導の手引



厚生労働省研究班

「本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策」

厚生労働科学研究費補助金

「本邦におけるHTLV-1感染及び関連疾患の実態調査と総合対策」研究班

主任研究者：山口 一成（国立感染症研究所）

班員・研究協力者：

渡邊 俊樹（東京大学）

内丸 薫（東京大学）

山田 恭暉（長崎大学）

塚崎 邦弘（長崎大学）

出雲 周二（鹿児島大学）

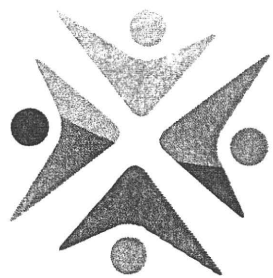
望月 學（東京医科歯科大学）

高 起良（大阪市立大学）

魚住 公治（鹿児島大学）

緒方 正男（大分大学）

岡山 昭彦（宮崎大学）



HTLV-1 キャリア 指導の手引

目 次

1. 手引きの目的と指導の方針	2
2. HTLV-1 について	3
3. HTLV-1 感染関連疾患	
3-1 成人T細胞白血病	4
3-2 HTLV-1 関連脊髄症	4
3-3 HTLV-1 関連ぶどう膜炎	5
4. HTLV-1 感染の診断	
4-1 検査法	6
4-2 どのような時に検査するか	6
4-3 検査における同意の必要性和結果の説明	7
5. HTLV-1 キャリアの指導方針	
5-1 HTLV-1 感染が判明するきっかけ	8
5-2 説明と指導の要点	10
5-3 不安の解消	11
5-4 一般的な生活管理	11
5-5 疑問が起こりやすい点	12
6. まとめ	13
キャリア指導のQ & A	14
参考資料 HTLV-1 感染関連疾患の詳細	24
相談対応JSPFAD施設一覧	30