信州医誌，29(1)：74～84，1981

原　著

実験的アレルギー性脳脊髄炎における Immune Complex の研究

高　昌星
信州大学医学部第三内科学教室

A STUDY OF IMMUNE COMPLEXES IN EXPERIMENTAL ALLERGIC ENCEPHALOMYELITIS

Chang-Sung KOH
Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

KOH, C. *A study of immune complexes in experimental allergic encephalomyelitis.* Shinshu Med. J., 29:74-84, 1981

Immune complexes in experimental allergic encephalomyelits were studied.

Experimental allergic encephalomyelitis was induced in the Hartley strain guinea pigs by immunizing them with three different encephalitogenic antigens, canine myelin basic protein, homogenates of canine cerebral white matter, and canine basic protein-acidic lipid complex, all with complete Freund's adjuvant. The circulating immune complexes in the sera of these guinea pigs were measured by Raji cell immunoassay. The result revealed elevated levels of the circulating immune complex in the all animals having allergic encephalomyelitis. A histological study showed perivascular cell cuffings of periventricular and meningeal vessels, and proliferation of choroid plexus. An immuonfluorescent study revealed granular deposition of FITC labeled anti-guinea pig IgG and C_3 in the wall of periventricular and meningeal vessels and choroid plexus. The increased circulating immune complex levels and the deposition of the immune complexes in the wall of the vessels in the lesion of induced experimental allergic encephalomyelitis suggest a possibility that the tissue injury observed might be caused by the immune complexes besides cellular immunity.

(Received for publication ; September 12, 1980)

Key words ; 実験的アレルギー性脳脊髄炎 (experimental allergic encephalomyelitis)
免疫複合体 (immune complex)
血中免疫複合体 (circulating immune complex)

I 緒　　言

実験的アレルギー性脳脊髄炎（以下 EAE と略す）に関する研究は古く，特にヒトの多発性硬化症や種痘後脳炎，感染後脳脊髄炎などの病変に類似していることから多数の報告がある。EAE の発症機序に関しては，細胞性免疫が重要な役割をしているとする説[1)2)]の他，EAE の発症機序を液性免疫に求める考え[3)-6)]もあり，EAE は細胞性免疫，液性免疫の両方が関与しているといわれている。一方，最近 EAE が実験モデルとされる多発性硬化症で circulating immune complex level の高値が高率に認められ[7)-10)]，その病因との関連が注目されている。一部の immune complex は細胞性免疫，液性免疫の両方に関与することが知られている[11)-14)]。EAE における immune complex の研究はこれまでになく，immune complex の EAE における病因との関連性を検索する目的で，著者は EAE の circulating immune complexを定量し，組織中の immune complex を免疫組織学的に検索し，EAE 惹起性抗原による差異についても比較検討した。

II 実験材料および方法

A 実験動物：200～300 g の Hartley 株幼若モルモット（静岡 strain）70匹を使用した。

B EAE の惹起性抗原の作製：犬を屠殺後，即座に大脳を採取，−20° C に凍結し，抗原材料に供した。抗原はすべてこの犬大脳白質を用い，(1)白質乳剤，(2)塩基性蛋白，(3)塩基性蛋白—酸性脂質複合体の3者を作製した。

1 白質乳剤の作製

大脳白質に等量の生理食塩水を加えて homogenize したものを用いた。

2 塩基性蛋白の作製

大脳白質を図1のごとく抽出し，その上清を透析，凍結乾燥後，20倍量の1％酢酸を用いて CM-cellulose のカラムにかけゲル濾過後，再び透析，凍結乾燥した。その後，20倍量の 0.2M酢酸アンモニウム塩で再抽出し，Sephadex G-75 のカラムによるゲル濾過，透析，凍結乾燥を繰り返した後，pure な塩基性蛋白を得た。

3 塩基性蛋白—酸性脂質複合体の作製

大脳白質から Sun ら[15)]の方法により，白質 myelin を調製し，Kunishita ら[16)]の方法により n-propanol-n-hexane (2 : 3) で抽出後，さらに chloroform-methanol (2 : 1) で再抽出したものを用いた。この中には slab 電気泳動法により(2)で得た塩基性蛋白とまったく同じものが入っていることを確かめた。

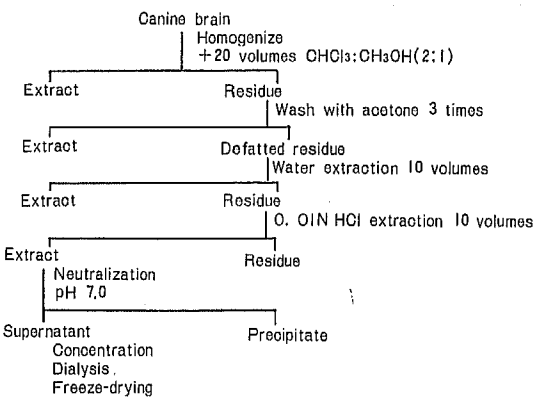


図1　塩基性蛋白の抽出法

C 感作方法：EAE 惹起性抗原液はすべて塩基性蛋白量 1 mg/ml となるよう生理食塩水で希釈し，それぞれ0.1ml を等量の complete Freund's adjuvant (5mg/ml の mycobacterium bovis を含む) とともに foot pad に1回注射した。

D Circulating immune complex の測定：Theofilopoulos らが開発した Raji 細胞 immunoassay[17)18)] を用い，螢光抗体法[19)20)]で測定した。

1 Raji 細胞

Raji 細胞（大日本製薬総合研究所）は，RPMI 1640 培養液に胎児ウシ血清を10％添加して tissue culture medium とし，3日目ごとに culture medium を交換し，5％ CO_2 incubator 中で37° C で継代培養を行った。Culture medium 交換後3日目の Raji 細胞をトリパンブルーで超生体染色し，細胞が95％以上生存していることを確認した後，燐酸緩衝生理食塩水 (phosphate buffer saline, PBS pH 7.4) で3回洗浄し，測定用 Raji 細胞とした。

2 Circulating immune complex

上記 Raji 細胞 5×10^5 個ずつを小試験管にとり，低速遠心（約400G，5分）後，上清を除去し，細胞 pellet をつくる。PBS で2倍段階希釈系列を作った被検血清0.05ml を加えて，細胞を再浮遊し，4° C，1時間被検血清と反応させる。細胞を再び PBS で2回洗浄し，その pellet に fluorescein isothiocyanate (FITC) 標識抗モルモットウサギ血清 (Molar

ratio F/P=3.3, Miles Lab, Inc.) 0.05ml 加え，4°C，1時間反応させた後，細胞を PBS で3回洗浄し，pellet を50%グリセリン1滴に浮遊し，無螢光スライドグラスに細胞をとり，カバーグラスをのせて Nikon 螢光顕微鏡下に観察した。細胞表面に顆粒状に螢光を発している細胞を陽性とし，全生細胞中の百分率を算定し，陽性率が50%以下となる前段階の血清希釈をもって end point (titer) とした。

E　組織学的検索：モルモット屠殺後，脳，脊髄，腎などを取り出し，燐酸緩衝ホルマリン液で固定後，hematoxylin-eosin 染色および periodic acid Schiff 染色を行った。同時にグルタールアルデハイド固定，オスミウム酸にて後固定後，アルコール脱水，エポン包埋切片を toluidine blue で染色し，光顕にて検索した。

F　免疫組織学的検索：FITC 標識抗モルモット IgG ウサギ血清 (Miles Lab, Inc.) および FITC 標識抗モルモット C_3 ウサギ血清 (Miles Lab, Inc.) を用いた。モルモット屠殺後，即座に脳，脊髄等を取り出し，−70°C deep freezer 中の isopentane 液中で凍結した。この組織片をクリオスタット内で4 μ に薄切し，acetone で固定後，FITC 標識螢光抗体液と湿箱内で37°C，1時間反応させた後，PBS pH 7.2 で3回洗浄し，緩衝グリセリン液で封入した。これらの標本は Nikon 螢光顕微鏡で鏡検した。

Ⅲ 成　績

A　発症日および発症率

感作後，白質乳剤投与群（Ⅰ群）では10日～16日目より，塩基性蛋白投与群（Ⅱ群）では10日～13日目，塩基性蛋白—酸性脂質複合体投与群（Ⅲ群）では19日～34日目より発症しはじめ（表1），体重減少（平均値はⅠ群85g，Ⅱ群76g，Ⅲ群76g）とともに運動失調，後肢の麻痺症状が現れはじめ，同時に下痢，失禁等を伴い，次第に全身が衰弱していく。後肢の麻痺は進行性で不全麻痺から完全麻痺へと移行していき，やがて痙攣などの症状を伴い，呼吸麻痺を呈して死亡した。

Ⅰ群とⅡ群では全例発症し，発症から死に至る経過が短く，ほとんどの例で数日以内に末期状態を呈し，長いものでも5日位であった。一方，Ⅲ群では発症率は50%と低く（表1），発症からの経過も長く，数日以内に死に至るものもあったが，ほとんどの例で発症後10日以上の生存期間を有し，その後症状が停滞し，やがて回復に向かうもの（20%）があり，重篤な症状を示すものは少なかった。

表1　EAEの発症日および発症率

	発症日	発症率
白質乳剤投与群	10～16日	20/20(100%)
塩基性蛋白投与群	10～13日	20/20(100%)
塩基性蛋白—酸性脂質複合体	19～34日	10/20(50%)

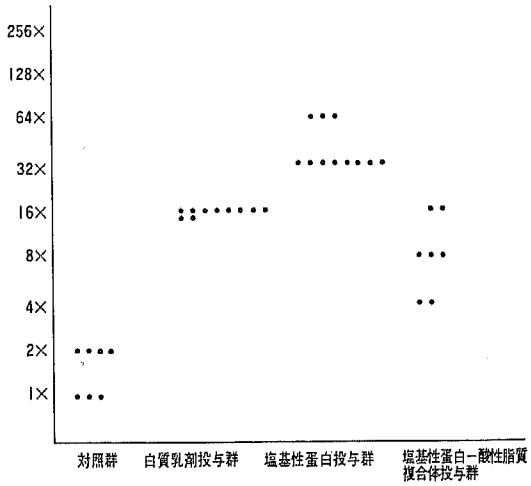


図2　Circulating immune complex の titer

B　Circulating immune complex

Circulating immune complex は免疫後20日目に測定し，Ⅰ群10例，Ⅱ群11例，Ⅲ群7例において測定したが EAE 発症全例に検出され，その titer はⅡ群が最も高く32～64×（平均値32×），次いでⅠ群が平均値16×を示し，Ⅲ群は最も低く 4～16×（平均値 8×）を示した。complete Freund's adjuvant のみを投与した対照群はたかだか 2× であった（図2）。

C　中枢神経系の組織学的所見

3群ともに共通してみられた中枢神経系病変は単核球および多核白血球の浸潤を伴った脳実質内の血管炎（写真1）を主体としており，その周囲にグリア細胞の増生がみられる。Virchow-Robin 腔にも円形細胞浸潤があり，所々にこれをとりまいた，あるいは一側に拡がったグリア細胞の増生がある。こうした病変は血管に沿って拡がっていた。病変の中心をなす血管は静脈，毛細管～小血管がほとんどであり，特に脳室周囲の血管で著明であった（写真2）。Ⅰ群およびⅡ群で

は血管を中心とした強い円形細胞浸潤があり，動静脈腔は拡張し，これらの血管は充血あるいはうっ血し，脳実質は疎鬆化し，特にⅠ群では白質に血管を囲んで，かなり強い破壊性病変がみられた（写真3）。一方，Ⅲ群では前2者に比べ，病変は比較的軽い傾向にあり，脳実質の疎鬆化および多核白血球の浸潤は軽度で，組織の退行性変化も軽く，perivascular cuffing とその周囲の軽度のグリア細胞の増殖がみられる程度であった。これら3群の中枢神経系における血管炎発現部位は脳室周囲，髄膜，脈絡叢などであり，EAE 発症全例に同部位での病変を認めた（表2）。エポン包埋切片のトルイジンブルー染色標本では3群とも明らかな脱髄病巣は認められず，わずかに炎症が強くみられた部位に軽度の脱髄を認めた。

＜脈絡叢＞

3群ともに脈絡叢の血管の充血，うっ血，脈絡叢上皮細胞の腫大，漿液の滲出などがあり，血管周囲には単核球，多核白血球，リンパ球の浸潤，線維芽細胞の増生があり，脈絡叢炎の所見を呈した。特に脈絡叢の脳室への付着部ではリンパ球の浸潤，線維芽細胞の増生が著明であった（写真4）。Ⅰ群，Ⅱ群では脈絡叢上皮細胞の増生が著明で，リンパ球の浸潤，線維芽細胞の増殖を伴い，高度の肉芽腫性変化を形成していることが多かった（写真5）。Ⅲ群では同様の脈絡叢上皮の増生性変化と，脳室付着部のリンパ球，線維芽細胞の浸潤を認めたが，前2者に比べ軽度であった。

＜髄膜＞

3群ともに髄膜の血管に充血，うっ血，巣状の出血などの循環障害を認め，クモ膜下腔の拡張，滲出物の貯留，浮腫，血管周囲の多核白血球，リンパ球および単核球の浸潤，meninges の肥厚，macrophage の浸潤がみられ，髄膜炎の所見を呈していた。

＜脊髄＞

脊髄の髄膜，白質内 Virchow-Robin 腔の血管周囲の単核球および多核白血球の浸潤があり，白質特に後索の血管に著明であった。エポン包埋切片のトルイジンブルー染色標本では3群とも明らかな脱髄病巣はなく，わずかに発症後長期間生存したモルモットで白質に軽度の脱髄を認めた（写真6）。

D　腎臓

腎臓では3群ともに軽度の糸球体メサンギウム細胞の増加を認めたものが多く，多くの例で間質，特に静脈周辺の間質にリンパ球の浸潤を伴い，focal interstitial nephritis の所見を呈した。

E　免疫組織学的所見

3群ともに病変のみられた脳実質内の血管壁，脊髄の髄膜の血管壁，脈絡叢に一致して IgG，C_3 の顆粒状沈着が認められた（写真7，8）。

表2　部位別病変発現頻度

	脳室周囲血管	脈絡叢	髄膜
白質乳剤投与群	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)
塩基性蛋白投与群	20/20 (100%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)
塩基性蛋白—酸性脂質複合体	10/10 (100%)	10/10 (100%)	10/10 (100%)

Ⅳ 考　察

EAE の発現機序については不明な点が少なくなく，脱髄が細胞性免疫のみか，または液性免疫が関与しているか，あるいは脱髄と血管炎との関連[21)-24)]などについても種々議論されている。本実験では白質乳剤投与群および塩基性蛋白投与群では血管を中心とした強い滲出現象があり，充血，うっ血などがみられ，特に白質乳剤投与群では脳実質内に血管を囲んだかなり強い破壊性病変をも形成していた。塩基性蛋白—酸性脂質複合体投与群ではこうした脳実質内の破壊的病変や強い滲出現象はなく，perivascular cuffing とその周囲の軽度のグリア細胞の増殖がみられる程度であった。こうした抗原の差による病変の違いがいかなる機序でおこって来るかについては明らかでないが，塩基性蛋白—酸性脂質複合体投与群では発症率も低く，かつ発症が遅れる傾向にあり，酸性脂質の主成分である sulfatide の役割が注目される。Nagai[25)]は，sulfatide で予め感作したモルモットに塩基性蛋白でさらに感作すると，塩基性蛋白単独投与群に比べ発症が遅れるとしており，sulfatide が何らかの機序で EAE 抑制因子として働いていることが推測される。塩基性蛋白—酸性脂質複合体投与群の EAE はこのように発症が遅延し，またいったん発症した後，寛解がみられるものがあり，この点従来の急性 EAE に比べ，寛解，増悪を繰り返すヒトの多発性硬化症により近いといえる。

一方，3群に共通した基本病変は血管に沿って拡がっており，単核球および多核白血球の血管周囲性浸潤とともに，血管内皮細胞の膨化，血栓などがみられ，また脳実質の血管のみならず髄膜の動静脈にも細胞浸潤

があり，さらに Virchow-Robin 腔を通じ脳実質内に浸潤している像もあり，EAEの発症に脳の血管炎が関与していることが推測される。また本実験では3群ともに脈絡叢炎ともいうべき脈絡叢の浮腫，漿液の滲出，血管周囲の細胞浸潤があり，脈絡叢上皮細胞の増生，線維芽細胞の増生などを認めたが，こうした EAE における脈絡叢病変については宮崎[26]が血管周囲の細胞浸潤，脈絡叢上皮細胞の増生などを指摘しているが，その後の報告では脈絡叢病変についての記載はほとんどなく，あまり注目されていない。本実験では病変のみられた脳実質内，髄膜の血管，脈絡叢に一致して IgG, C_3 の顆粒状沈着がみられ，circulating immune complex が高値であることから，脳血管および脈絡叢に immune complex が沈着していると考えられる。本実験でみられた基本病変は主として単核球，macrophage，多核白血球などの浸潤を伴った血管を囲んだ炎症性滲出現象であり，EAE の病因に myelin basic protein による細胞性感作[1)2)]，cytophilic antibody，antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) などの関与の他に immune complex の血管への沈着による immune complex 自体の組織障害が関与している可能性が考えられる。EAE はこうした液性免疫[3)-6)]，細胞性免疫[1)2)]，immune complex など多因子の関与した複雑なアレルギー過程であろうと推測される。

一方，脈絡叢基底膜は元来その構造，機能が腎糸球体基底膜にきわめて類似している[27)-29)]。著者の EAE では腎に間質性炎がしばしば認められ，糸球体の病変は immune complex による糸球体病変と類似しており，immune complex の沈着により脈絡叢，腎糸球体に病変がおきることは充分考えられる。Atkins ら[30)]は systemic lupus erythematosus の患者の脈絡叢に immunoglobulin の局所的沈着および電顕で脈絡叢に electron dense material を認め，circulating immune complex が脈絡叢に沈着して病変をおこすのであろうとしており，Peress ら[31)]は immune complex をマウスに注射し，脈絡叢に IgG, C_3 の沈着を認め，脈絡叢に immune complex が沈着して病変がおきることを証明している。著者の EAE の脈絡叢病変は単核球および macrophage の浸潤が著明であり，線維芽細胞の増生もあり，脈絡叢上皮細胞の増生が認められた。Immune complex はリンパ球，マクロファージの出現，上皮細胞の増生を来すことが知られており，また，その生物学的活性として migration inhibition test などにより，immune complex による細胞性免疫の成立することが報告されており[11)-14)]，こうした脈絡叢病変は immune comlex の脈絡叢への沈着に続いておこるアレルギー反応により生ずる可能性も考えられる。

本研究では EAE 発症全例に circulating immune complex を検出し，その titer は塩基性蛋白投与群，白質乳剤投与群の順に高値であり，塩基性蛋白一酸性脂質複合体投与群が最も低く，臨床症状の程度および脳室周辺にある血管周囲の炎症所見の強さとほぼ正の相関関係がみられ，immune complex が EAE の病因に何らかの関与をしていることが示唆された。本実験で使用した抗原の共通抗原は塩基性蛋白であり，II群の塩基性蛋白は分子量約18,000から成る純化したもの単独を Freund の完全 adjuvant とともに皮下注射しており，本実験で検出した immune complex は塩基性蛋白を抗原とする immune complex である可能性も考えられるが立証するには至らなかった。

Immune complex はそれ自体が非常に多様性であり，抗原と抗体の反応性，結合様式によってその性質を異にし，また多くの免疫病で immune complex が関与すると考えられるがその本質についてはほとんど解明されていない。今後，EAE の成因を究明する上で immune complex の研究は重要な課題と考えられる。

V 結　語

犬白質を抗原材料とし，白質乳剤，塩基性蛋白，塩基性蛋白一酸性脂質複合体の3つの抗原を用い，EAE を作製し，EAE の病因における immune complex の関与および抗原による差異について比較検索し，以下の結論を得た。

(1) Circulating immune complex は塩基性蛋白投与群，白質乳剤投与群，塩基性蛋白一酸性脂質複合体投与群の順に高値で，その平均値は各々32×，16×，8×であった。

(2) 中枢神経系病変は3群とも単核球および多核白血球の浸潤を伴った白質の血管を囲んだ炎症性滲出現象を主体とし，脈絡叢の増生性変化と脈絡叢の脳室付着部のリンパ球の浸潤，線維芽細胞の増生を認めたが，塩基性蛋白一酸性脂質複合体投与群は他の2群に比べ軽度であった。

(3) 病変のみられた脳実質内，髄膜の血管壁，脈絡叢に一致して IgG, C_3 の顆粒状沈着を認めた。

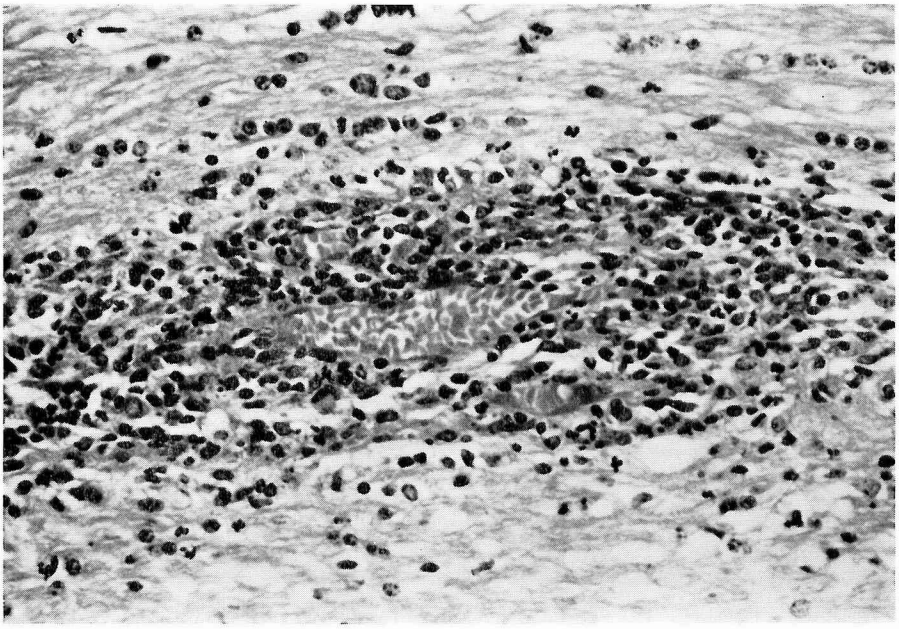


写真1　塩基性蛋白投与群
血管を囲んで，単核球，多核白血球の著しい浸潤を認める。（H．E．染色，×200）

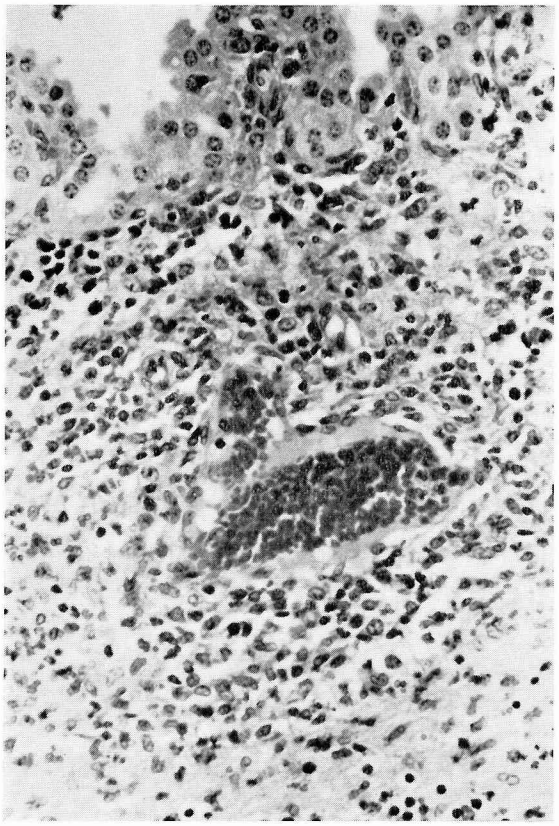


写真2　塩基性蛋白—酸性脂質複合体投与群
脳室周囲の血管，単核球，多核白血球の著明な浸潤を伴っている。　（H．E．染色，×400）

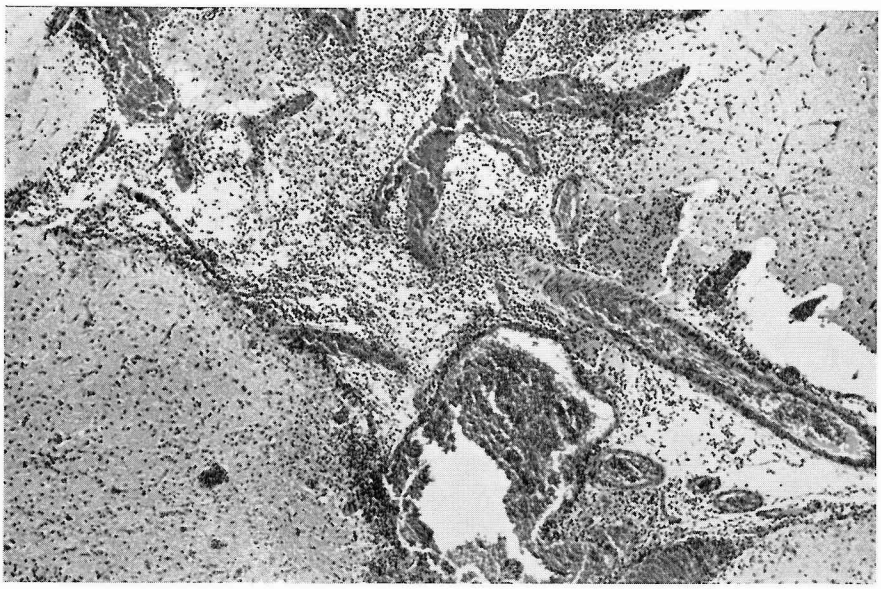


写真３　白質乳剤投与群
白質の血管を囲んで強い破壊性病変を呈している。（H．E．染色，×40）

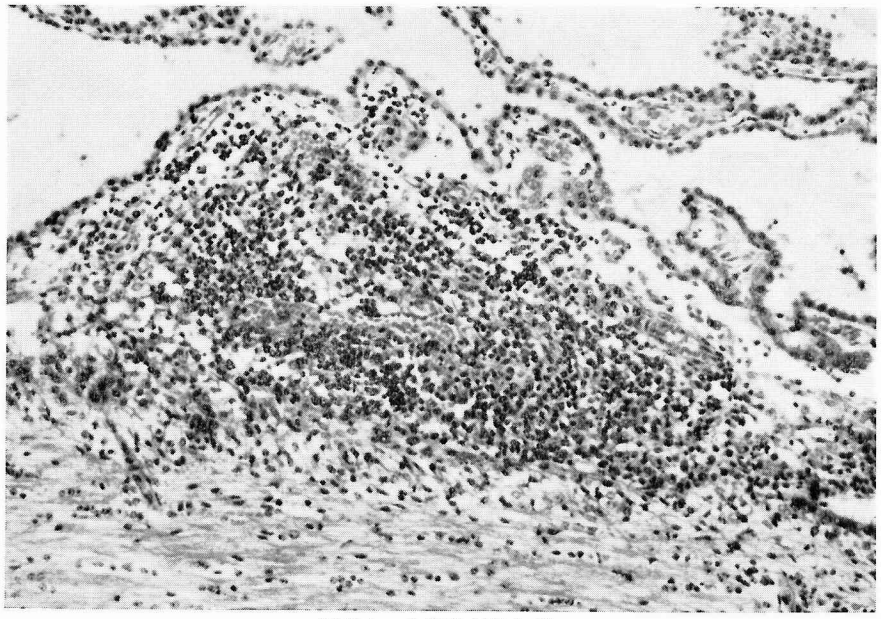


写真４　白質乳剤投与群
脳室，脈絡叢の脳室付着部にリンパ球が浸潤しており，血管周囲性円形細胞浸潤も著明で，脈絡叢炎の所見を呈している。（H．E．染色，×100）

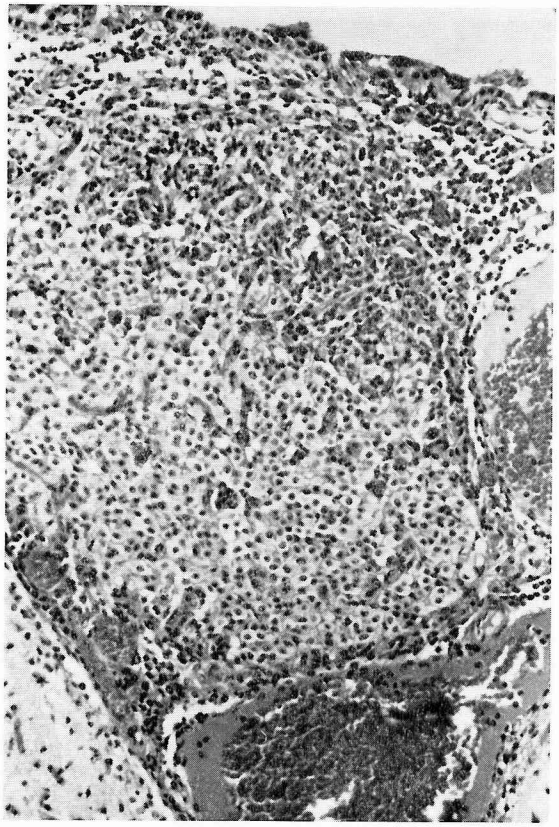


写真5　白質乳剤投与群
脈絡叢上皮細胞は著明に増生し，リンパ球の浸潤，線維芽細胞の増生も著明で，肉芽腫性変化を呈している。
（H．E．染色，×200）

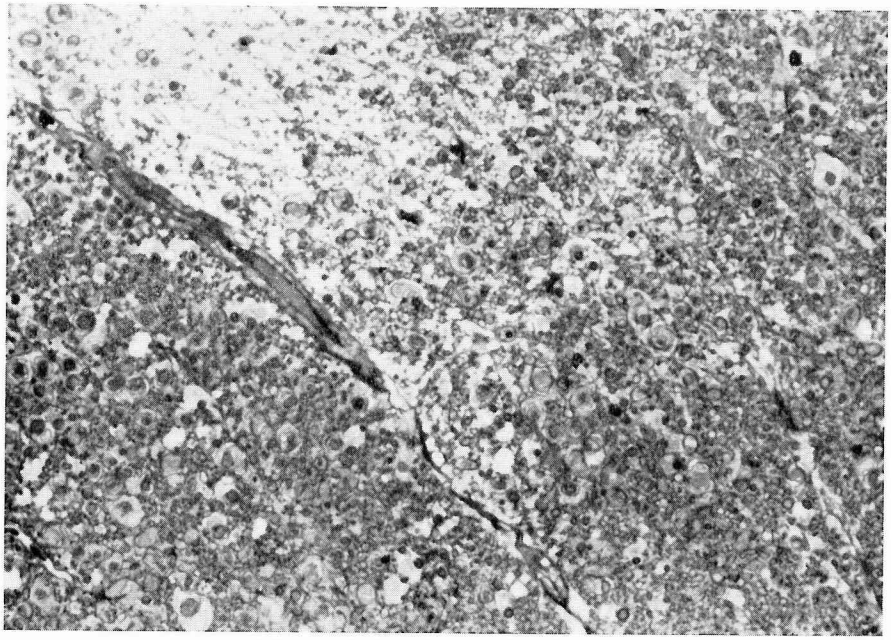


写真6　塩基性蛋白—白質乳剤投与群
脊髄（腰髄）。白質に限局した小脱髄巣がみられる。
（エポン包埋。トルイジンブルー染色，×200）

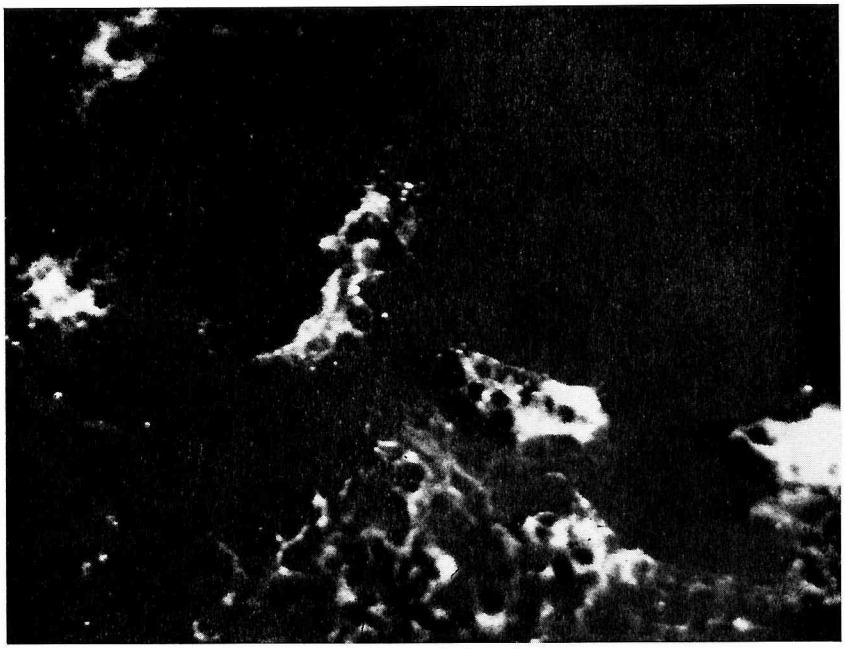


写真7　塩基性蛋白投与群

病変のみられた脈絡叢に一致して，FITC 標識抗モルモット IgG により陽性を示す顆粒状沈着物を示す。（×200）



写真8　塩基性蛋白投与群

病変のみられた脈絡叢に一致して FITC 標識抗モルモット C_3 により陽性を示す顆粒状沈着物を示す。（×200）

以上より EAE の病因に immune complex が何らかの関与をしていることが示唆された。

御指導，御校閲いただいた前信州大学塚越 廣教授（現東京医科歯科大学教授）および信州大学柳沢信夫教授に深謝します。また研究に協力していただいた塚田直敬博士，教室諸氏に感謝します。本研究に貴重な助言を下さり，抗原の作製に協力していただいた信州大学順応生化学武富 保教授，岡野 照先生，国下龍英先生に感謝します。腎臓の病理所見につき御教示下さった信州大学第一病理学重松秀一教授に感謝します。

本研究の要旨は第21回日本神経病理学会（1980年5月，東京）および第21回日本神経学会総会（1980年6月，京都）において発表した。

文　献

1) Paterson, P. Y. : Transfer of allergic encephalomyelitis in rats by means of lymph node cells. J Exp Med, 111 : 119-143, 1960
2) Stone, S. H. : Transfer of allergic encephalomyelitis by lymph node cells in inbred guinea pigs. Science, 134 : 619-620, 1961
3) Bornstein, M. B. and Appel, S. H. : The application of tissue culture to the study of experimental "allergie" encephalomyelitis. J Neuropathol Exp Neurol, 20 : 141-157, 1961
4) Bergstrand, H. : Localization of antigenic determinants on bovine encephalitogenic protein. Studies with a second set of protein fragments and the macrophage-migration-inhibition technique in guinea pigs. Eur J Biochem, 27 : 126-135, 1972
5) Bergstrand, H. and Källén, B. : Localization of antigenic determinants on bovine encephalitogenic protein. Studies in guinea pigs with macrophage migration inhibition. Cell Immunol, 3 : 660-671, 1972
6) Spitler, L. E., Müller, C. M., Fudenberg, H. H. and Eyler, E. H. : Experimental allergic encephalitis. Dissociation of cellular immunity to brain protein and disease production. J Exp Med, 136 : 156-174, 1972
7) Antel, J. P., Arnason, B. G. W. and Medof, M. E. : Suppressor cell function in multiple sclerosis : Correlation with clinical disease activity. Ann Neurol, 5 : 338-342, 1979
8) Tachovsky, T. G., Lisak, R. P., Koprowski, H., Theofilopoulos, A. N. and Dixon, F. J. : Circulating immune complexes in multiple sclerosis and other neurological diseases. Lancet, 2 : 997-999, 1976
9) Jacque, C., Davous, P. and Baumann, N. : Circulating immune complexes and multiple sclerosis. Lancet, 2 : 408-408, 1977
10) Goust, J. M., Chenais, F., Carnes, J. E., Hames, C. G., Fudenberg, H. H. and Hogan, E. L. : Abnormal T cell subpopulations and circulating immune complexes in the Guillain-Barré syndrome and multiple sclerosis. Neurology (Minneap), 28 : 421-425, 1978
11) Tsukada, N., Kawahara, I. and Kawai, H. : Studies on the allergic arthritis induced by intra-articular injection of soluble immune complexes. Rheumachi, 16 : 255-275, 1976
12) 茆原忠夫，広瀬俊一：MIT よりみた RA の細胞性感作—細胞性リウマトイド因子の可能性．臨床免疫，5 : 365-369, 1973
13) 岩本幸子，大浜用八郎，井上哲文：Immune Complex の生物学的活性と抗原特異性．日臨，33 : 2685-2690, 1975
14) 広瀬俊一，山田昭夫：Rheumatoid Factor と Immune Complex．日臨，33 : 2787-2792, 1975
15) Sun, G. Y. and Sun, A. Y. : Phospholipids and acyl groups of synaptosomal and myelin membranes isolated from the cerebral cortex of squirrel monkey (*Saimiri Sciureus*). Biochim Biophys Acta, 280 : 306-315, 1972
16) Kunishita, T., Uemura, K., Okano, A. and Taketomi, T. : Isolation of basic protein-acidic lipid complex from myelin. Jpn J Exp Med, 49 : 391-396, 1979
17) Theofilopoulos, A. N., Dixon, F. J. and Bokisch, V. A. : Binding of soluble immune complexes to human lymphoblastoid cells.

I. Characterization of receptors for IgG Fc and complement and description of the binding mechanism. J Exp Med, 140 : 877–894, 1974

18) Theofilopoulos, A. N., Wilson, C. B., Bokisch, V. A. and Dixon, F. J. : Binding of soluble immune complexes to human lymphoblastoid cells. II. Use of Raji cells to detect circulating immune complexes in animal and human sera. J Exp Med, 140 : 1230–1244, 1974

19) 矢田純一，沢　文博：培養株 Raji 細胞を用いた免疫複合体の検出法，免疫実験操作法．日本免疫学会，VI：1753–1756, 1977

20) 矢田純一，沢　文博：Raji 細胞を用いた血清免疫複合体の検出法．臨床免疫，9 ：1001–1006, 1977

21) Lumsden, C. E. : Discussion on experimental allergic encephalitis. Proc R Soc Med, 49 : 148–154, 1956

22) Waksman, B. H. : Experimental allergic encephalomyelitis and the "auto-allergic" diseases. Int Arch Allergy Appl Immunol, 14 : 1–87, 1959

23) Clark, G. and Bogdanove, L. H. : The induction of the lesions of allergic meningoencephalomyelitis in a predetermined location. J Neuropathol Exp Neurol, 14 : 433–437, 1955

24) Waksman, B. H. and Adams, R. D. : A histologic study of the early lesion in experimental allergic encephalomyelitis in the guinea pig and rabbit. Am J Pathol, 41 : 135–162, 1962

25) Nagai, Y. : In "Proceedings of the Asian multiple sclerosis workshop", Japan Medical Research Foundation (ed.), pp. 207–223, University of Tokyo Press, Tokyo, 1975

26) 宮崎吉夫：脱髄性脳脊髄炎の実験的研究．日病会誌，44 : 1–34, 1955

27) Cserr, H. F. : Physiology of the choroid plexus. Physiol Rev, 51 : 273–311, 1971

28) Dohrmann, G. J. : The choroid plexus : A historical review. Brain Res, 18 : 197–218, 1970

29) Dohrmann, G. J. and Bucy, P. C. : Human choroid plexus : a light and electron microscopic study. J Neurosurg, 33 : 506–516, 1970

30) Atkins, C. J., Kondon, J. J., Quismorio, F. P. and Friou, G. J. : The choroid plexus in systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med, 76 : 65–72, 1972

31) Peress, N. S., Miller, F. and Palu, W. : The choroid plexus in passive serum sickness. J Exp Neuropathol, 37 : 561–566, 1979

(55. 9. 12受稿)