関節炎モデル

Experimental animal models for arthritis

Chiyuki Abe 安倍 千之*

lecture

炎症 VOL.11 NO.6 NOVEMBER 1991

難治性疾患いわゆる難病をはじめ多くの疾患のなかには関節炎を伴うものがある。その関節炎に対応する関節炎モデル¹⁾がつくり出されている(表1)。これらの疾患モデルは、必ずしも単一の疾患に対応するものではない。慢性関節リウマチの疾患モデルと、変形性関節症の疾患モデルと、骨軟骨変性の疾患モデルなどが研究対象とされている。

ヒトの関節炎とまったく同一の病変を有する関節炎モデルはまだない。病態の“部分的類似性”のうえに組み立てられた動物実験の成績とヒトでの臨床試験の成績との間には、当然ながら大きな隔たりが生じうる。したがって、病態の類似性、病因の共通性などに関して詳細な検討が要求されることになる。

関節炎モデルは、自然発症モデルと誘発モデルとに二分される。前者としては MRL/Mp-lpr/lpr(MRL/l) マウスが、後者としてはアジュバント関節炎(AA)ラットとⅡ型コラーゲン関節炎(ⅡCA)ラットおよびマウスがよく知られている。これら実験上繁用されている関節炎モデルを採り上げて、以下に概説する。

炎症研究に関節炎モデルを用いる場合の、現場の実際に関して記述された論文はほとんどない。ここでは“レクチャー”欄の特徴をより強く具体化する目的から“実験者へのアドバイス”の項をそれぞれに設けた。

慢性関節リウマチの疾患モデル

関節炎の疾患モデルは数多く存在している。もちろんのこと、それらすべてが慢性関節リウマチのモデルとなるのではない²⁾。大型動物、中型動物は飼育管理の面で広大な場所を必要とし、また

表1 関節炎モデル

誘発モデル

1. 感染

- ① 細菌：ウサギ(丹毒、大腸菌)、ラット、マウス(連鎖球菌)
- ② マイコプラズマ：マウス
- ③ ウイルス：ウサギ、モルモット(単純性ヘルペス)

2. 死菌および菌体成分

ウサギ(ストレプトトリジンS、大腸菌O:14株加熱死菌)、ウサギ、ラット(連鎖球菌細胞壁)、ラット(結核死菌、ロウD、諸種グラム陽性菌細胞壁)

3. 抗原

ウサギ(自己または同種 IgG およびその Fab₂, Fab フラグメント)、ウサギ、マウス(フィブリン、卵白アルブミン、仔ウシ血清アルブミンなど)、ラット、マウス(Ⅱ型コラーゲン)

4. 化学物質

ウサギ(カラゲニン)、ラット(合成ムラミルジペプチド、合成アルキルジアミン)

5. 物理的刺激

ウサギ

6. 移植

マウス(胸腺細胞)

自然発症モデル

1. 感染

- ① 細菌：ブタ(丹毒)
- ② マイコプラズマ：ゴリラ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、七面鳥、ニワトリ、ラット、マウス
- ③ ウイルス：ニワトリ(レオウイルス)

2. 発症機序不明：MRL/l, MRL/n, twy, C57BL, STR/1N, DBA/2JN, STR/ORT, マウス

維持の面で経費がかさむなどといった問題が残る。そういった問題点が少なく、実験上繁用されている小型動物のなかから3系を選び、自然発症モデルと誘発モデルとにわけてここに概説する。

自然発症モデル

多発性関節炎を自然発症する動物として、ゴリ

* Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター

表 2 関節炎の臨床的所見の対比

	(マウス) MRL/l	(マウス) MRL/n	(マウス) Ⅱ型コラー ゲン関節炎	(ラット) アジュバン ト関節炎	SLE	RA	ライタ ー病	強直性 脊椎炎	乾癬性 関節炎	結節性 紅斑
急性反復性関節炎										
末梢関節	++	++	++	++	++	++	++	+	++	+
脊椎関節	0	0	0	+	0	0	+	++	+	0
慢性変形性関節炎	++	+	++	++	0	++	+	++	+	0
皮膚病変	+	0	0	+	++	0	+	0	++	++
性病変	0	0	0	++*	0	0	++*	0	++*	0
眼病変	0	0	0	+	+	+	++	+	0	+
進行性・破壊性 関節病変	++	++	++	++	+	++	+	++	+	0
皮膚および皮下結節										
リウマトイド結節	0	0	0	0	0	++	0	0	0	0
血管炎のみ	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0

注) SLE: 全身性エリテマトーデス, RA: 慢性関節リウマチ
0: なし, +: まれにある, ++: 通常ある, *: 雄に認める

ラ, ウマ, ウシ, ブタ, イヌ, ネコ, マウスなどが知られている. マウスは小型動物として諸種疾患の研究において疾患モデルの主座を占めている.

(1) MRL/Mp-lpr/lpr(MRL/l)マウス

MRL/l マウスは1978年 Murphy によって報告された³⁾. AKR/J, C57BL/6J, C3H/Di, LG/Jの交配から純系化された. 毛色は白色である. lpr 遺伝子は lymphoproliferation を示す常染色体性劣性の突然変異性遺伝子で, テストした限りほかのどの background 上でも, ホモはリンパ節腫大をきたす.

① 週 齢

8週齢頃からリンパ腫を肉眼で認めるようになる. 関節炎に関してはその症状が軽微であるために, 発症時期を明確にするのはきわめて難しい. 関節病変を発症するものは16週齢までに症状の確認が可能である. MRL/l マウスの平均寿命は, メスが17週齢(120±4日), オスが22週齢(154±3日)とされている³⁾.

② 発症頻度

メス, オスともに発症する. 関節病変の程度はメスに比してオスのほうがより著明な変化を示す傾向にある. その発症頻度に関しては異なった報告があり, 臨床的に関節病変を認めるのは25%⁴⁾, 5~6カ月齢のメスで病理組織学的に病変を認めるのは75%といった報告もある. 筆者らの成績で

は, 20週齢のオスで100%に関節病変を病理組織学的に認めている⁶⁾. 発症頻度に関しては, 施設間でばらつきがある. 飼育環境の違いに基づくものであろうか. 今後の解析が待たれる.

③ 臨床症状

四肢指趾に発赤腫脹を認める. しかし, その病変が軽微にとどまることに加えて徐々に発症するため, 病変の発症時期を臨床的に明確にすることはきわめて難しい. マウスは指趾をやや開いた格好をとり, 歩行が緩徐となる. 重篤な例では, 前肢指の外側偏位, 後肢趾の内側偏位を軽度にも認める. さらに進むと, 後肢を横にほうり出したかたちで前肢のみで引きずり歩行をしたり, 後肢をだらりと後方にのばしたまま引きずり歩行をする.

Pearson の分類⁷⁾にこの関節炎の臨床所見を加えて, 表2を作成した. この MRL/l マウスは全身性エリテマトーデス類似の病変をも自然発症する. そらでヒト全身性エリテマトーデスの関節病変の臨床像を加えて記した. さらに本題に含まれるマウスⅡ型コラーゲン関節炎, ラットアジュバント関節炎の臨床像をも加えて記した.

MRL/l マウスにみられる多関節炎の臨床像は, ヒトの慢性関節リウマチにも全身性エリテマトーデスにも, 完全に一致するというものではない. そのほか, 臨床的には血沈の亢進も認められている⁸⁾.

表 3 関節炎の病理組織学的変化の対比

	(マウス) MRL/l	(マウス) MRL/n	(マウス) II型コラーゲン 関節炎	(ラット) アジュバント 関節炎	SLE	RA	ライタ ー病	強直性 脊椎炎	乾癬性 関節炎	結節性 紅斑
急性・亜急性滑膜炎	++	+	++	++	+	++	++	+	++	+
原発性単核球反応	++	+	++	++	+	++	+	++	+	0
パンスの骨あるいは は関節腔への侵襲	++	++	++	++	0	++	+	+	+	0
滑液囊炎, 腱炎	++	+	++	++	+	++	+	+	0	+
骨炎, 骨周囲炎	++	+	+							
強直性変化										
線維性	+	0	+	++	0	+	+	+	0	0
骨性	0	+	0	+	0	+	0	++	0	0

注) SLE: 全身性エリテマトーデス, RA: 慢性関節リウマチ, 0: なし, +: まれにある, ++: 通常ある

④ 病理所見

経時的に 4, 7, 12, 16, 20, 24 週齢で関節病変を解析した。病理組織学的には、生後 4 週齢ですでに関節滑膜に絨毛形成の増加を認めた。病変の始まりは末梢指趾関節で、特に関節囊が付着する近辺の滑膜に初発病変を認めた。20 週齢になると、著明な滑膜被覆細胞の増殖、および侵襲するパンス形成を認めた。さらに線維芽細胞の増殖、フィブリンの析出、炎症性細胞の浸潤を認めた。浸潤細胞は好中球、リンパ球、形質細胞などが混在するものである。また、頻度は低いだが、一部には骨周囲炎、骨新生の像も認めた。

このようにして得られた病理組織学的所見を基に、Pearson⁷⁾ によって報告されたラットのアジュバント関節炎とヒトの諸関節炎との対比分類表に加筆するかたちで、新たに一覧表を作成した(表 3)。MRL/l マウスの関節炎の病理組織学的所見は、ヒトの慢性関節リウマチのそれに近似するが、完全に同一のものではない。ひとことでいいあらわすなら、“リンパ形質細胞反応に結合組織増生を伴う関節炎”と表現できよう。

血清学的にはリウマチ因子陽性である⁵⁾。

⑤ 関節外病変

MRL/l マウスは関節外病変として、ループス病変、リンパ腫、血管炎などを有する。

全身性エリテマトーデス類似の病変として、もっとも特徴的なのはループス腎炎である。亜急性増殖性糸球体腎炎の像を呈する。強度の蛋白尿を呈し、全身性浮腫を呈して死にいたる⁹⁾。さらに抗核抗体、抗 DNA 抗体、抗 Sm 抗体陽性など

自己抗体産生亢進を示す⁴⁾。

血管炎は、腎の小動脈炎、肺の動脈炎、および静脈炎として認められる¹⁰⁾。結節性肉芽腫性増殖性血管炎の像を呈する。臨床的に血管病変を認めるのは耳介においてである。

リンパ腫は、8 週齢頃からその腫脹が識別可能となる。これまでのところ、移植実験には成功していない。T 細胞リンパ腫である¹¹⁾。

唾液腺の病変から シェグレン (Sjögren) 症候群の疾患モデルともされている¹²⁾。

⑥ 実験者へのアドバイス

MRL/l マウスは短命であるため以下の各点を留意しておくべきである。i) 一腹目の仔を得るのは容易ながら、二腹目の仔を得るのはむずかしい。1 回の交配、分娩で親の代は終わると考えたほうがよい。ii) 交配に際してはオス 1 匹、メス 3 匹を 1 ケージに入れるのがもっとも効率がよかった。妊娠を確認してから、メス 1 匹を 1 ケージに入れて分娩を待つ。iii) 飼料は常に高カロリーの交配用を与える。普通食の餌を与えると自己免疫病変が軽微にとどまってしまうことが確認されている。iv) 分娩から離乳までの間、飼育室の湿度をやや高めに保つ必要がある。乾燥した状態におくと、親マウスは仔マウスを食べてしまうことがあるので注意が必要である。たとえば、湿度 45~65%、温度 22~25°C、点灯 7~21 時として飼育することが一般常識とされている。v) 関節病変の主座は足関節から先である。膝や手関節では病変が軽微にとどまり、解析評価が困難である。vi) オス、メスともに関節炎を自然発症する

が、メスではその病変が軽微にとどまる傾向がある。vii) 関節に線維性強直を認めるが、骨性強直の像は認められない。

(2) MRL/Mp-+/+(MRL/n)マウス

種はマウスであり、系は MRL/l の substrain である。

① 週 齢

発症は緩徐であるため、関節病変発症の時期を明確にするのはむずかしい。発症するものは16週齢頃から識別しうるものがある。寿命はメスが73週齢(513±32日)、オスが92週齢(646±33日)、と MRL/l に比してながくなっている³⁾。

② 性

メス、オスともに発症する。発症頻度などの詳細な解析は今後の課題となっている。

③ 臨床症状

四肢指趾に関節腫脹を認めるが、その程度はきわめて軽微である。発赤も著明なものとはならない。発赤腫脹の有無にかかわらず、加齢とともに歩行が緩徐となる傾向が認められた。Pearson の分類⁷⁾に、MRL/l マウスの関節炎、マウスⅡ型コラーゲン関節炎、およびヒト全身性エリテマトーデスの関節病変の臨床所見を加えて作成した表2に、MRL/n マウスの関節炎の臨床所見を付記してある。MRL/n マウスにみられる多関節炎の臨床像は、ヒト慢性関節リウマチにもヒト全身性エリテマトーデスにも、完璧に一致するといったものではない。つまり、MRL/n マウスの関節病変の臨床症状は軽微なものにとどまっているといえよう¹⁾。

④ 病理組織所見

MRL/l マウスの場合と同様に、MRL/n マウスにおいても4週齢ですでに関節滑膜に絨毛増殖の像を認めた。病変のはじまりは末梢指趾関節で、特に関節嚢が骨に付着する付近の滑膜に初発病変を認めた。20週齢になると、滑膜被覆細胞の増殖、骨に侵襲するパンスス形成を認めた。滑膜被覆細胞の増殖、結合組織の増生を著明に認めたが、炎症性細胞の浸潤像はきわめて弱い。44週齢以後になると、関節軟骨の肥厚変性を、あるいは変性剥離の像を認めるようになる。64週齢になると骨新生の像をも認める。この頃から、骨性の強直性変化を示すものが散見されるようになる。

これらの病理組織学的所見を MRL/l マウスの

場合と同様に、Pearson の分類⁷⁾に付記した。MRL/n マウスの関節病変の病理組織像は、軟骨変性像を伴うが、強直性変化を欠く。ヒトの変形性関節症にみられるような、軟骨細胞の著明な増殖、脂肪変性、線維性の絨毛増生などといった像は認められなかった¹⁾(表3)。

⑤ 関節外病変

MRL/n マウスはリンパ腫を欠くが、全身性エリテマトーデス、血管炎を自然発症する。オス、メスともに自己免疫病変を自然発症するが、オスのほうがより重篤な病変を呈する。老化 MRL/n マウスの約半分が悪性腫瘍を発症するが、その1/3は細網細胞肉腫である。MRL/n マウスの腸間膜リンパ節のT細胞とB細胞との比率は、6週齢で66%と28%である。そして、その組成比率は18週齢になっても不変である³⁾。脾におけるT細胞とB細胞との比も C57BL/6 マウスのそれと同等である¹⁴⁾。

MRL/n は、MRL/l に比して抗体価は低いが、自己抗体を産生する。抗核抗体、抗 Sm 抗体、高γグロブリン血症を有する。ただし、抗T細胞抗体を欠く⁴⁾。

誘発モデル

誘発モデルとしては、アジュバント関節炎(ラット)、Ⅱ型コラーゲン関節炎(ラット、マウス)、大腸菌関節炎(ウサギ)¹⁵⁾、連鎖球菌関節炎(ラット)¹⁶⁾、Dumond-Glynn 関節炎(ウサギ)¹⁷⁾、結晶性関節炎(ラット)¹⁸⁾などが知られている。これらのなかから、アジュバント関節炎およびⅡ型コラーゲン関節炎について概説を進める。

(1) アジュバント関節炎(adjuvant arthritis:

AA)

AA に関するすぐれた総説^{7,19)}がすでに刊行されているので、それらを参照されたい。

① 週 齢

加齢によって免疫応答能に差がみられるごとく、週齢によって AA 発症の感受性が異なる。8～10週齢のラットは、感受性が高くかつ再現性もよい。

② 発症頻度

種差をみるとラットがもっとも感受性が高い。ハムスターやマウスにも発症したという報告がある¹⁹⁾。

系統差をみるとつぎのごとくになる¹⁹⁾。

高感受性系：Lewis, Wister, PVG/c,

Splague-Dawley

中等度感受性系：Brown Norway, MAXX,

Fischer(F 344)

低感受性系：Buffalo, SHR

非感受性系：nude rat

オスとメスとではオスのほうが AA 発症率が高い。

③ 誘発方法

用いるアジュバントは、脂溶性のものと水溶性のものがある。その活性を有する最小有効構造がムラミルジペプチドである²⁰⁾。菌体由来のアジュバント以外にも、合成化学薬剤にとっても AA の誘発が可能である。アルキルジアミン²¹⁾がそれで、分子量 714、抗原性はない。また用いる油性基剤によっても AA 発症率が異なる。一般的には鉱物油が用いられる。

投与方法でもっともふつうに行われているのは、ラット足趾の皮内または皮下に注射する方法と、尾根部 1 cm 以内の皮下に注射する方法である。アジュバントを鼠径部リンパ節内に注射するほうがより強く AA を発症する¹⁹⁾。

④ 臨床症状

古典的な方法では 2 週間後に惹起注射部位の壊死がみられる。惹起注射後約 12 日で四肢指趾の小関節に発赤、腫脹、疼痛が発現する。関節炎は多発性で、移動性、反復性を有する。関節の可動性も傷害される⁷⁾。

関節外症状としては、耳介の結節性の炎症巣、オスにみられる尿道炎、さらに眼に虹彩炎がある。そのほか、皮下結節、下痢などが報告されている(表 2)。

⑤ 病理所見

慢性肉芽腫性増殖性炎症の像を呈する。病変部位は、四肢関節、尾、脊椎、耳介軟骨、尾軟骨である。その所見は、Lack らのいうリウマチ性滑膜炎の五つの条件²²⁾を満たしている。病理組織所見の類似性とは別に、臨床的に皮下結節、尿道炎、虹彩炎、下痢といった多彩な症状を伴う点から、RA よりもむしろライター症候群に近いともいわれている(表 3)⁷⁾。

⑥ 実験者へのアドバイス

菌体成分による古典的 AA の惹起に必須な最少

構造成分として、ムラミルジペプチドが同定されている。そのムラミルジペプチドとはまったく異なった合成化学物質であるアルキルジアミンが抗原性のない、低分子アジュバントとして新しいいくつかの問題を提起している。さらに、i) AA では血中にリウマチ因子が認められない。ii) ヒト RA にみられるような長期にわたる増悪、寛解の繰り返しが認められない。

(2) II 型コラーゲン関節炎(II CA)

慢性関節リウマチ患者血清中あるいは関節液中に、II 型コラーゲンに対する抗体が証明される^{23,24)}。1977 年、Trentham らによってラットを用いた II 型コラーゲン誘発関節炎が報告された²⁵⁾。

① 週 齢

Wistar ラットでは 4～5 週齢(体重 90～100 g)がもっとも感受性が高いとされる²⁶⁾。しかし一般的には、8～12 週齢(体重 150～250 g)が用いられている。DBA/1J マウスでは 8～12 週齢のものが実験に供されている²⁷⁾。

② 発症頻度

ラットでは Lewis, WFC, DA は発症率が高く、ときに 100% 発症する。BUF, MAXX, Lew B3, AUG は発症率が低い²⁸⁾。

オスとメスとのあいだで発症率に性差はない。

マウスでは DBA/1J, B10 マウスで H-2 ハプロタイプが q のもの、つまり B10G, B10Q などに発症がみられる²⁹⁾。

③ 誘発方法

II 型コラーゲンの精製法に関しては文献^{25,30,31)}を参照されたい。誘発方法は、Trentham の原法、さらにその変法による。背部皮内²⁵⁾よりも尾根部皮内³²⁾へ注射するほうが発症率が高い。完全アジュバントのかわりに、合成ムラミルペプチドを不完全アジュバントに混ぜたものを用いることによって、II CA の発症率および重症度を上昇させることができる³³⁾。

④ 臨床症状

ラットでは、感作後 12～14 日後に発症し、発赤、腫脹を伴う。四肢指趾の小関節を中心に発症し、5～8 週間持続したのち、徐々に症状が軽減し、やがて関節変形を残すのみとなる(表 2)³²⁾。X 線で著明な骨破壊像をみる³⁴⁾。

マウスでは、4～5 週後に発病する。

関節外症状としては耳介軟骨炎が特徴的である。関節以外では脾およびリンパ節の腫大を認めるが、皮膚、肺、腎には変化を認めない耳介においては弾性軟骨の破壊、炎症細胞浸潤、軟骨芽細胞の浸潤、軟骨再生像を認める気管の軟骨は病変を欠く³²⁾。

⑤ 病理所見

関節は、慢性増殖性滑膜炎の像を呈する。パンス形成、炎症性細胞浸潤、骨膜性骨新生、線維性ときに骨性の強直といった所見を認める(表3)。経時的にみると、フィブリン沈着期、滑膜増殖期、細胞浸潤期、終末期の四期にわけることができよう³²⁾。

⑥ 実験者へのアドバイス

i) ラット II CA では、完全アジュバントを用いても不完全アジュバントを用いても、関節炎の発症率に大差はない。しかし、マウス II CA ではその差がかなり明確になる。ii) ラットは1回感作で発症するが、マウスでは追加免疫をしないと通常発症しない。iii) 発症がラットでは感作後約12日であるのに、マウスでは4～5週間後と遅い。iv) DBA/1J マウスを用いる場合、手の関節病変が解析に適している。足の関節病変は重度に進行しすぎるため、その解析はむずかしくなる。v) 病変は骨破壊と骨新生とが混在する形をとる。vi) X線による解析も可能である³⁴⁾。

変形性関節症の疾患モデル

変形性関節症モデルとしては、イス、ウサギ、などが多く用いられてきた³⁵⁾。その結果、初期病変として、水分の増加、プロテオグリカンの増加とその組成の変化、すなわちコンドロイチン硫酸のケラタン硫酸に対する比率の上昇を認めている。また、プロテオグリカンの抽出性の増加をも認めた、などといった報告がなされている³⁶⁾。

マウスのレベルでは変形性関節症の発症率は2～93%と系統差がきわめてはっきりしている。Sokoloffによると³⁷⁾、STR/1N マウスの病変は膝関節にみられ、オスに高率に起こる。発症は15～17カ月でみられる。はじめ関節軟骨の摩耗、変性が限局的に起こる。軟骨細胞は幾分大きくなる。ついで亀裂が深層にまで達するようになる。関節軟骨と石灰化層との間に水平の裂け目ができ、広

範な軟骨の剥離が生じる。壊死軟骨が遊離してきて、滑膜組織中に取り込まれる。ついで反応性の骨硬化が起こる。オス C57BL マウスでの解析の報告もある³⁸⁾。これは突然変異がもたらした産物である。そのほか DBA/2JN マウス³⁷⁾、STR/ORT マウス³⁹⁾ についても報告がなされている。

プロテオグリカン、グリコサミノグリカン、コラーゲンなどの生化学的解析は、イスやウサギで可能であるものの、さらに小動物であるマウスではまだ将来の課題とされている。

骨軟骨変性の疾患モデル

骨軟骨変性の疾患モデルとして、twy マウスが報告されている。

twy マウスは、近交系 ICR マウスから歩行異常の系として単離された。つま先立ち歩行と発見者吉村氏にちなんで、tiptoe walking Yoshimura (twy)と命名された⁴⁰⁾。

骨性強直にいたる過程のなかに骨軟骨変性が認められている。ロヒゲ毛包部、大動脈、腱などに石灰沈着を認めるものの、カルシウム代謝異常は証明されない。骨粗鬆症も認めるが、リンの代謝も正常である。上皮小体に病理組織学的な変化を認めない。骨軟骨の変性崩壊に注目して、骨軟骨の代謝異常の解析が進められている⁴⁰⁾。

twy マウスはアミノ酸代謝異常が証明されている。メチオニン、ロイシンなどの異常高値が指摘されているが、まだ疾患としての意義づけがなされるに至っていない⁴¹⁾。

おわりに

関節炎モデルに関する最新の知見を概説した。まだまだ将来の研究成果が待たれる分野が残されている。今後の研究の発展を大いに期待する。

文 献

- 1) 京極方久, 安倍千之・編: 関節炎モデル動物, 医歯薬出版, 東京, 1985.
- 2) 安倍千之: 慢性関節リウマチの新しい治療法, 新内科学体系, 年間版 '84-B. (鎮目 和夫, 石川 誠, 鈴木秀郎, 和田 政, 土屋雅春, 国府達郎・編), 中山書店, 東京, 1984, p 227-236.
- 3) Murphy, E.D., Roth, J.B.: Autoimmunity and lymphoproliferation: Induction by mutant gene *lpr*, and acceleration by a male-associated factor

- in strain BXSB mice. Genetic Control of Auto-immune Disease. (ed. Rose, N., Bigazzi, P., Warner, N.), Elsevier North Holland, New York, 1978, p 207-221.
- 4) Andrews, B.B., Eisenberg, R.A., Theofilopoulos, A.N., Izui, S., Wilson, C.B., McConahey, P.J., Murphy, E.D., Roth, J.B., Dixon, F.J.: Spontaneous murine lupus-like syndromes. I. Clinical and immunopathological manifestation in several strains. *J. Exp. Med.* 148: 1198-1215, 1978.
 - 5) Hang, L., Theofilopoulos, A.N., Dixon, F.J.: Spontaneous rheumatoid arthritis-like disease in MRL/l mice. *J. Exp. Med.* 155: 1690-1701, 1982.
 - 6) Abe, C., Mitsunaga, K., Shiokawa, Y.: Spontaneous polyarthritis in MRL/l mice. *Rheumachi* 20: 233-239, 1980.
 - 7) Pearson, C.M.: Arthritis in animals. Arthritis and Allied Conditions. (9th ed.), Lea & Febiger, Philadelphia, 1979, p 308-319.
 - 8) Stim, T.B., Garabrant, T.A., Kimball, E.S., Persico, F.J.: Erythrocyte sedimentation rate as parameter for drug evaluation in the MRL/l autoimmune mouse. *Brit. J. Rheum.* 18: 82-84, 1989.
 - 9) Abe, C., Shiokawa, Y., Ohishi, T., Hata, S., Takagaki, Y.: The effect of N-(2-carboxyphenyl)-4-chloroanthranilic acid disodium salt (CCA) on spontaneous autoimmune disorders in MRL/l mice. *Rheumachi* 21(suppl): 165-170, 1981.
 - 10) Kono, Y., Abe, C., Matsumoto, M.: Long-term therapeutic study with immunomodulators or interleukin-2 on the pulmonary lesions in MRL/l mice. *Int. J. Immunotherapy* 2: 149-154, 1986.
 - 11) Abe, C., Hirose, S.: Manipulation with interleukin-2 and T cell subsets analysis in MRL/l and (NZB×NZW) F1 hybrid mice, experimental animal models for lymphoma and autoimmune disease. *Rec. Adv. RES. Res.* 24: 100-105, 1987.
 - 12) Tanaka, A., Osullivan, F.X., Koopman, W.J., Gay, S.: Ultrastructural study of Sjögren's syndrome-like disease in MRL/l mice. *J. Oral Pathol.* 17: 460-465, 1988.
 - 13) Kubo, C., Day, N.K., Good, R.A.: Influence of late dietary restriction of life span and immunological parameters in MRL/Mp-lpr/lpr mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 5831-5835, 1984.
 - 14) Theofilopoulos, A.N., Eisenberg, R.A., Bourdon, M., Crowell, J.S. Jr., Dixon, F.J.: Distribution of lymphocytes identified by surface markers in murine strains with systemic lupus erythematosus. *J. Exp. Med.* 149: 516-534, 1979.
 - 15) 青木重久：大菌腸関節炎。関節炎モデル動物。(京極方久, 安倍千之・編), 医歯薬出版, 東京, 1985, p 101-117.
 - 16) 大國寿士：連鎖球菌関節炎. *ibid.*, 1985, p 118-131.
 - 17) 大野 修, 石川 斉, 広畑和志：Dumond-Glynn 関節炎. *ibid.*, 1985, p 132-139.
 - 18) 星野 孝：結晶性関節炎. *ibid.*, 1985, p 140-147.
 - 19) 小橋 修：アジュバント関節炎。難治疾患のモデルと動物実験。(京極方久・編), ソフトサイエンス社, 東京, 1984, p 340-350.
 - 20) Chedid, L., Audibert, F., Johnson, A.G.: Biological activities of muramyl dipeptides, a synthetic glycopeptide analogous to bacterial immunoregulating agents. *Prog. Allergy* 25: 63-105, Kager, Basel, 1978.
 - 21) Chang, Y-H., Pearson, C.M., Abe, C.: Adjuvant polyarthritis. Induction by a synthetic adjuvant: immunologic, histopathologic, and other studies. *Arthritis Rheum.* 22: 62-71, 1980.
 - 22) Lack, C.H., Path, F.C.: Experimental models of rheumatoid arthritis. *Med. Clin. N. Am.* 52: 667-672, 1968.
 - 23) Andriopoulos, N.A., Mestecky, J., Miller, E.J., Bradley, E.L.: Antibodies to native and denatured collagens in sera of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 19: 613-617, 1976.
 - 24) Cracchiolo, A., Michaeli, D., Goldberg, I.S., Fudenberg, H.H.: The occurrence of antibodies to collagen in synovial fluid. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 3: 567-574, 1975.
 - 25) Trentham, D.E., Townes, A.S., Kang, A.H.: Autoimmunity to type II collagens: An experimental model of arthritis. *J. Exp. Med.* 146: 857-868, 1977.
 - 26) Stuart, J.M., Cremer, M.A., Kang, A.H., Towns, A.S.: Collagen-induced arthritis in rats: Evaluation of early immunological events. *Arthritis Rheum.* 22: 1344-1351, 1979.
 - 27) Clague, R.B., Morgan, K., Shaw, M.J., Holt, P.J.L.: Native type II collagen-induced arthritis in the rat: II. Relationship between the humoral immune response to native type II collagen and arthritis. *J. Rheumatol.* 7: 775-782, 1980.
 - 28) Griffith, M.M., Eichwald, E.J., Martin, J.H., Smith, C.B., DeWitt, C.W.: Immunogenetic control of experimental type II collagen-induced arthritis. I. Susceptibility and resistance among inbred strains of rats. *Arthritis Rheum.* 24: 781-789, 1981.
 - 29) Wooley, P.H., Luthra, H.S., Stuart, J.M., David, C.S.: Type II collagen-induced arthritis in mice. I. Major histocompatibility complex (I region) linkage and antibody correlates. *J. Exp. Med.* 154: 688-700, 1981.
 - 30) Miller, E.J.: Isolation and characterization of a collagen from chick cartilage containing three identical α chains. *Biochemistry* 10: 1652-1659, 1971.

- 31) Trelstad, R.L., Kang, A.H., Toole, B.P., Gross, J.: Collagen heterogeneity: High resolution separation of native $[\alpha_1(\text{II})]_3$ and their component α chains. *J. Biol. Chem.* 247: 6469-6473, 1972.
- 32) 垣本毅一, 古賀敏生: コラーゲン関節炎, 難治疾患のモデルと動物実験. (京極方久・編), ソフトサイエンス社, 東京, 1984, p 351-364.
- 33) 古賀敏生, 垣本毅一, 広藤卓雄, 税所幸一郎, 住吉昭信: コラーゲン関節炎—ラットⅡ型コラーゲン液性抗体の特異性の解析ならびにマウスコラーゲン関節炎の特徴. 厚生省特定疾患難病の疾患モデル調査研究班 昭和 57 年度 研究報告書, 1983, p 99-106.
- 34) Jamieson, T.W., DeSmet, A.A., Cremer, M.A., Kage, K.L., Lindsley, H.B.: Collagen-induced arthritis in rats. Assessment by serial magnification radiography. *Invest. Radiol.* 20: 324-330, 1985.
- 35) 七川敏次, 大井憲二, 藤田資文: 変形性関節症. 新薬開発のための動物モデル利用集成. (伊藤隆太, 高橋 良, 本田西男・編), R & D プランニング, 東京, 1985, p 466-478.
- 36) McDevitt, C.A., Juir, H., Eyre, D.: Macromolecular biochemistry of cartilage in the initial stages of experimental canine osteoarthritis. *The Aetiopathogenesis of Osteoarthritis.* (ed. Nuki, G.), Pitman Medical, London, 1980, p 52-64.
- 37) Sokoloff, L.: Natural history of degenerative disease in small laboratory animals. *AMA Arch. Path.* 62: 118-127, 1956.
- 38) Wilhelmi, G., Faust, R.: Suitability of the C57 black mouse as an experimental animal for the study of skeletal changes due to aging, with special reference to osteoarthritis and its response to tribenoside. *Pharmacology* 14: 289-296, 1976.
- 39) Walton, M.: Degenerative joint disease in the mouse knee; histology observations. *J. Path.* 123: 109-122, 1977.
- 40) 細田泰弘: twy マウス遺伝性関節炎, 難治疾患のモデルと動物実験—ヒト疾患との共通理解のために. (京極方久・編), ソフトサイエンス社, 東京, 1984, p 111-121.
- 41) 安倍千之: マウスとラットの血清アミノ酸マップ—代謝異常マウスを探す. *Medical Immunology* 15: 505-509, 1988.