新規抗炎症物質：2系の関節炎モデルマウスに対する *Agaricus blazei Murri*(CJ-01)の影響

菊川忠裕^{*1)}, 江口文陽^{*3)}, 安倍千之^{*2)}, 吉本博明^{*4)}, 檜垣宮都^{*3)}

A novel anti-inflammatory substance : Effects of Agaricus blazei murri (CJ-01) on spontaneous arthritis in MRL/lpr mice and type II collagen-induced arthritis in DBA/1J mice

The effect of *Agaricus blazei Murri* (CJ-01) was studied in animal experimental models for arthritis to evaluate its efficacy. Spontaneous polyarthritis in MRL/Mp-1pr/1pr (MRP/1pr) mice and type II collagen-induced arthritis (CIA) in DBA/1J mice were studied. CJ-01 significantly reduced the incidence and severity of paw swelling in CIA in DBA/1J mice. And suppressed in serum C-reactive protein, lactate dehydrogenase and IgG-type rheumatoid factor levels in MRL/1pr mice. A high level of serum anti-type II collagen antibody was also suppressed in the group treated with dexamethasone but not CJ-01. Histopathological examination showed that CJ-01 proliferative inflammatory articular lesions were suppressed and a bone-remodelling effect was observed under a microscope. The bone-remodelling effect indicates both suppression of absorption and new bone formation. These results suggest that CJ-01 has an anti-arthritic effect and may be a valuable therapeutic drug for inflammatory disease.

Rec. 7/6/1999, Acc. 8/9/1999, pp 261~267

Tadahiro Kikukawa^{*1)}, Fumio Eguchi^{*3)}, Chiyuki Abe^{*2)},
Hiroaki Yoshimoto^{*4)}, Miyato Higaki^{*3)}

key words : *Agaricus blazei Murri*, CJ-01 strain,
anti-inflammatory agent, type II collagen arthritis, MRL/1pr arthritis in mice

薬用きのこ類の中で特に、注目を集めているのは薬理活性を有するハラタケ属のヒメマツタケ (*Agaricus blazei Murri* : CJ-01) である。CJ-01 子実体の熱水抽出液の飲用による薬理活性はヒトアトピー性皮膚炎の高 IgE 血症、好酸球の増多、C 反応性蛋白の改善がみられ、SHR ラットに対する降圧作用およびラット腎性高血圧モデルの腎病変・腎不全に対する改善効果を認めた^{1,2)}。一方、抗腫瘍効果および免疫増強効果についての報告も

散見される^{3~6)}。なかでも安定した人工栽培法の確立および生産性ならびに再現性にすぐれた CJ-01 を用いた⁷⁾。

一般的な生薬では柴胡を主成分とする小柴胡湯や柴苓湯は、関節炎モデルマウスの免疫反応や炎症反応を調節することが知られている^{8,9)}。本研究では、MRL/Mp-1pr/1pr (MRL/1pr) 自然発症マウスおよび II 型コラーゲン誘導関節炎の 2 系の関節炎モデルマウスを用いて CJ-01 による抗炎症作用の免疫学的側面から解析した。

材料と方法

1. CJ-01 溶液の調製法および薬剤投与法

CJ-01 乾燥粉末 5 g に滅菌水 600 ml を加え、80°C の湯浴中で 1 時間抽出後、室温まで放冷した。

^{*1)} Department of Biochemistry, ^{*2)} Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine ^{*1)} 聖マリアンナ医科大学大学生化学教室, ^{*2)} 同内科学

^{*3)} Department of Forest Products Chemistry, Tokyo University of Agriculture 東京農業大学林産化学教室

^{*4)} Bio Institute, Co., Ltd. 株式会社日本バイオ
Offprint requests to : Miyato Higaki, Department of Forest Products Chemistry, Tokyo University of Agriculture, 1-1-1 Sakuragaoka, Setagaya-Ku, Tokyo, 156-0054 Japan

上清溶液をろ紙(東洋ろ紙; No. 2 直径 90 mm)でろ過し、ろ液を熱水抽出物として使用した。マウスには飲用水として、5 g/60 kg/day の用量で自由摂取とした。対照薬剤のデキサメタゾン(DEX)は 0.5% carboxymethyl cellulose sodium salt (和光純薬)に懸濁し、1 mg/kg を週 3 回腹腔内投与を行い、固形飼料、飲料水は自由摂取とした。

2. 疾患モデル

MRL/lpr マウス(雌、4 週齢、日本チャールスリバー)は 1 週間の予備飼育後、5 週齢で体重が平均化するよう 2 群に分けた。日本バイオ産ヒメマツタケ(CJ-01)の熱水抽出液飲用群(n=16)および滅菌水飲用の対照群(n=15)とし、投与期間は 7 週齢から 22 週まで自由摂取させた。飼料は、固形飼料(NMF、オリエンタル酵母工業)を自由摂取とした。飼育室は温度 22°C±5°C、湿度 50%±10%、12 時間明暗サイクルの環境下で飼育した。正常マウスである ICR を用いて対照実験をした。

DBA/1J マウス(雄、6 週齢:日本チャールスリバー)は、CJ-01 飲用群(n=12)、滅菌水飲用の対照群(n=13)、DEX 群(n=5)とした。関節炎の誘発は Trentham 法¹⁰⁾に準じ、0.05 N 酢酸溶液に牛鼻中隔由来の II 型コラーゲン(II C、コスモバイオ社、KE-41)を溶解して、等量のフロイント完全アジュバント(FCA:和光純薬)と混じてエマルジョンとし、マウス尾根部皮内に II C を 100 µg/0.1 ml 投与した。初回免疫から 3 週後にフロイント不完全アジュバント(FIA:和光純薬)と同量の II C による追加免疫を同部に投与して、II 型コラーゲン関節炎マウスを誘発した(CIA)。CJ-01 の投与は追加免疫後、3 日目に発症マウスを確認して開始した。実験に供したマウスは無痛的に処理した。

3. MRL/1 pr マウス血清中の炎症マーカーおよび T 細胞サブセットの測定

(1) 生後 22 週目血清中の炎症マーカーの測定法

① C-反応性蛋白(CRP)の測定

CRP は分光光度計を用いた免疫比濁法(ピュア

表 1 自然発症関節炎モデルマウス MRL/lpr におけるヒメマツタケ(CJ-01)の抑制効果

マウス	コントロール	CJ-01 飲用群
数	4	4
用量	—	83 mg/kg/day
滑膜細胞重層化	—	※※
浮腫	—	※
肉芽による置換	—	※
リンパ球の浸潤	—	※
血管炎	—	※

MRL/lpr マウスは右後肢を解析対象とした。

※ p<0.05, ※※ p<0.01.

表 2 II 型コラーゲン誘導関節炎モデル DBA/1J マウスにおけるヒメマツタケ(CJ-01)の抑制効果

マウス	コントロール	CJ-01 飲用群
数	13	12
用量	—	83 mg/kg/day
滑膜細胞重層化	—	※※
線維芽細胞増殖	—	※
多核白血球増加	—	※
軟骨細胞の空胞変性	—	※
骨・軟骨結合組織置換	—	※

DBA/1J マウスは右前肢を評価の対象とした。DEX 群では、関節所見の異常は滑膜細胞の重層化と骨軟骨の結合組織置換は全く観察されず、そのほかの所見は軽微であった。※ p<0.05, ※※ p<0.01.

オート S CRP; 第一化学薬品)で測定した。CRP に対する特異抗体とマウス血清を加え、抗原抗体複合物が濁度を生じその濁度の強さを吸光度変化として測定した¹¹⁾。

② 乳酸脱水素酵素(LDH)の測定

LDH は、ピルビン酸を基質として乳酸を生成すると同時に、補酵素である還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NADH)は酸化型に変化する。NADH は 340 nm に吸収極大をもち、吸光度の減少速度を測定して、LDH の活性値を算定した(シノテスト社)¹²⁾。

③ リウマトイド因子(RF)の測定

熱変性 γ-グロブリンと反応するリウマトイド因子を免疫比濁法(日本製薬)によって測定した。複合物が濁度を生じその濁度の強さを吸光度変化

図1 MRL/lpr マウスの血清中の炎症マーカーに及ぼすCJ-01の影響
CJ-01 飲用群(n=16), 非飲用群(n=15)マウスの22週目の血清中の各炎症マーカーは測定値の平均値±標準偏差で表示し, 統計学的解析はWilcoxonのU検定, および χ^2 testで $p < 0.05$ を有意とした。

として測定した¹³⁾。

④ T細胞サブセットの測定

脾組織よりT細胞を単離して, Lysing Regentで溶血させ, ナイロンメッシュを通した。OKT4 (CD4), OKT8 (CD8)を用いて, ヘルパー/インデューサーT細胞, サプレッサー/細胞障害性Tリンパ球と反応させた。実験はOKT4 (FITCラベル), OKT8 (PEラベル) 標識モノクローナル抗体の組合せでT細胞と反応させ, フローサイトメーター (Profile; Coulter, Hialeah, FL, USA) で解析した¹⁴⁾。

(2) CIA マウス血清中の抗II C抗体およびinterleukin (IL)-1 β , IL-6 測定

① 抗II C抗体の測定法

経時的に尾静脈より採取した血清中の抗II C抗体はELISA法によって測定した。牛由来のII Cを10 μ g/0.1 mlを96孔マイクロプレートに固相化し, 1%牛血清アルブミンでブロックしたのち, 一律2000倍希釈した被験マウス血清と反応させた。その後, peroxidase 標識ウサギ抗マウスIgG (H+L) 抗体 (Bio Makor) と反応させ, 2,2'-asinobis(3-ethylbenzo-thiazoline-6-sulfonic acid ammonium salt) (ABTS; 東京化成) を含む基質溶液で呈色後, 415 nmにおける吸光度をマイ

クロプレートリーダー (バイオラド社) で測定した。

② CIA マウス血清中のIL-1 β , IL-6の測定法
血清中のIL-1 β およびIL-6はGenzyme社のサンドイッチELISA法を用いて測定した。

4. 関節炎の評価法

MRL/lpr マウスの自然発症関節炎は発赤と腫脹は明確でなく, 病理組織学的解析で評価した。DBA/1J マウス関節炎発症の評価は毎週行い, 発症率を(発症した四肢の数/一群マウスの肢数 $\times$ 100)で表した。関節炎のスコア化は各肢について, 無変化を0点, 1指あるいは複数指の腫脹を1点, 全体にみられる発赤と腫脹を2点, 全体にみられる強度の腫脹を3点, 四肢の合計を12点とし, (発症マウス全スコアの合計点/一群マウスの肢数) で評価した。

5. 病理組織学的解析

MRL/lpr マウスおよびCIA マウスは実験終了時にクロロホルム麻酔下で開胸心穿刺して脱血死させた。右前肢を中性ホルマリンにて固定した。飽和EDTAで脱灰し, パラフィン包埋後薄切し, ヘマトキシリン・エオジン染色 (HE染色) して, 光

学顕微鏡下で解析評価した。

解析対象となった関節炎モデルの匹数は表 1, 2 に明示した。関節病変は顕微鏡下で観察した所見をすべてそのまま記載した。つまり、滑膜被覆細胞を例にとると、3 層であれば 3, 10 層であれば 10 と記載した。予備実験として近交系マウスである C57BL/6 は関節炎を発症しない。C57BL/6 を対照マウスとして関節を解析した。滑膜は 3 層以内であった。そこで、検鏡所見で 3 層以下を(－), 5 層以下を(+), 8 層以下を(++), 8 層以上を(+++)として評価分類した。そのほかの所見に関しても、実数を記入してその後に階層化して分類した。

数量への変換は 4 段階に階層化したものを数量変換して、病変進行度を点数で表現する試みをした。つまり、(－) = 0 点, (+) = 1 点, (++) = 2 点, (+++) = 3 点とした。観察したそれぞれの時点で成績を点数へ変換し、統計学的解析は RIDIT 法(多重解析)および chisquared test にて処理した。

結 果

1. MRL/1 pr マウスに及ぼす影響

① CJ-01 の炎症マーカーの抑制

生後 22 週目に全血採血して血清を分離した。血清中の各炎症マーカーは CJ-01 非飲用群を 100% として比較すると、飲用群での抑制率は CRP (52%), LDH (28%) および RF (35%) と低値であった(図 1)。

② CJ-01 の T 細胞サブセットに対する影響

全血採血した一部の血液を用いて、ヘルパー/インデューサー T 細胞(CD4⁺細胞), サプレッサー/細胞障害性 T リンパ球(CD8⁺細胞)をフローサイトメトリーによって解析した。正常マウスでは CD4⁺細胞(10%)と CD8⁺細胞(5.2%)で比は 1.9 であった。正常マウスに CJ-01 飲用させた群では、CD4⁺細胞(15.7%)と CD8⁺細胞(6.8%)で比は 2.3 であり、T 細胞が増加した。一方、CD4/CD8 の比は CJ-01 非飲用群(4.5)に比較して飲用群(3.5)では 22% 低値であった(図 2)。

図 2 MRL/lpr マウスの T 細胞サブセットに及ぼす CJ-01 の影響
正常マウスとして ICR を用いて CJ-01 抽出液を飲用させて比較した。

③ 関節の臨床的所見

MRL/1pr 関節病変の評価結果を表 1 に示した。CJ-01 非飲用群に比較して飲用群は、滑膜細胞の重層化、滑膜下軟部組織の浮腫性変化、肉芽による置換、リンパ球の浸潤の部位で有意($p < 0.05$)に抑制がみられた。

2. DBA/1 J マウス

① CJ-01 の関節炎発症に対する抑制効果

関節炎の発症率は図 3 に示した。CJ-01 非飲用群の 7 週目では 65% の発症に対して、飲用群は 25% であり抑制効果が認められた。一方、DEX 群は 12% のみ発症を認めた。

関節炎係数に及ぼす影響は図 3 に一肢あたりの関節炎係数を示した。初回免疫後の 7 週の成績は CJ-01 非飲用群はスコア 4 点、飲用群は 1.2 点であった。DEX 群は 0.1 から 0.2 と著しく関節炎の進行抑制が認められた。

② CJ-01 の抗 II 型コラーゲン抗体価(抗 II C 抗体)およびサイトカイン産生に対する影響

経時的に採取した血清中の抗 II C 抗体の抗体価の測定結果は図 4 に示した。初回免疫後、CJ-01 非飲用群の抗体価は、3 週目で吸光度 0.41, 7 週

図3 DBA/1J マウス関節炎発症に及ぼすCJ-01の影響
CJ-01 飲用群(n=12), 非飲用群(n=13)およびデキサメタゾン(DEX)投与群(n=5)マウスの関節炎発症の評価は変化のないものを0点, 1点は1指の発赤・腫脹, 複数指の発赤・腫脹を2点, 前指の全体にみられる発赤・腫脹を3点とした. 薬剤コントロールとしてDEX(1 mg/kg)を用いた.

目に0.91と最高値を示した. 飲用群では3週目から観察終了時までの吸光度は0.40から0.83と対照と比較して, 抗II C抗体の産生抑制は認められなかった. DEX群の抗II C抗体の産生は低値で実験期間中推移した.

7週目に全血採血したのち血清を分離した. CJ-01 飲用群のIL-1 β 産生量はCJ-01 非飲用群に比較して, 有意に($P < 0.01$)低値であった. IL-6産生量はCJ-01 非飲用群に比較して, 有意に($P < 0.05$)抑制された(図4).

③ 関節の臨床的所見

II型コラーゲン関節病変の評価結果を表2に示した. CJ-01 非薬剤投与群に比較して投与群では, 滑膜細胞の重層化, 骨軟骨の結合組織置換, 線維芽細胞増殖, 多核白血球の増加および軟骨細胞の空胞変性に有意差が認められた. DEX群では, 関節所見の異常は滑膜細胞の重層化と骨軟骨の結合組織置換はまったく観察されず, そのほかの所見は軽微であった.

考 察

自然発症モデルMRL/lprマウスおよびDBA/1JマウスによるII型コラーゲン誘導関節炎モデ

ルを作製して, 2系の疾患モデルに対するヒメマツタケ(CJ-01)の熱水抽出液の関節炎に及ぼす影響を検討した. 関節炎に対するCJ-01の薬効を検討した研究は文献でも見当たらず, 筆者らの研究がはじめてである.

動物種の差異は, ヒト1日量をマウス体重に換算した用量を2系のモデルに与えた. DOCA-NaCl左腎摘出ラットを用いた腎機能不全に対する改善作用の実験において, ヒト1日量をラット体重に換算した用量分を投与している. 動物種を越えてヒト1日量で抗炎症効果を示した. 一方, ヒト1日量の10倍量ではベルシェーグレンの現象がみられた(未発表).

MRL/lprマウスは急性および慢性炎症が同時に起こり, 関節炎, 血管炎, リンパ腫, 腎炎, 自己抗体の産生を自然発症することから, 全身性エリテマトーデス(SLE)および慢性関節リウマチ(RA)の病態モデルとして繁用されている¹⁵⁾.

筆者らは, MRL/lprマウスの5週齢を2群に分け, 1群にはCJ-01の投与を開始した. MRL/lprマウスは観察期間最終の22週目に外見所見を比較したところ, CJ-01 飲用群, 非飲用群ともに全身のリンパ節腫脹は確認されたが, CJ-01 飲用群では, リンパ腫脹の軽減化, 血管炎より生じる

図 4 血清中の抗II型コラーゲン抗体産生およびサイトカイン産生に及ぼす CJ-01 の影響
抗II型コラーゲン抗体はウシ由来の IIC を固相化した ELISA 法で測定した。サイトカイン IL-1 β および IL-6 は ELISA 法で測定した。

耳介の壊死および皮膚炎はみられなかった。血清中の C 反応性蛋白 (CRP), 乳酸脱水素酵素 (LDH) およびリウマトイド因子 (RF) は CJ-01 飲用群で明らかに低値であった (図 1)。川島らは, MRL/lpr マウスの血管炎は血管透過性の亢進した皮下に免疫複合体が沈着して, マクロファージの反応性貪食による炎症の進行が重要であると報告している¹⁶⁾。

CJ-01 による血管炎抑制は自己抗体産生能の抑制によることが示唆された。T リンパ球サブセットの解析では, CJ-01 飲用させた正常の ICR マウスは CD4⁺細胞, CD8⁺細胞数を増加させた。一方, CJ-01 飲用群の T サブセット比は改善効果を認めた。関節病変では, 滑膜細胞の重層化, 滑膜下軟部組織の浮腫性変化, 肉芽による置換, リンパ球の浸潤の部位で有意に抑制が認められた。すなわち, CJ-01 による MRL/lpr マウスの抗炎症作用および免疫応答の調節に関与していることが示唆された。

II 型コラーゲン誘導関節炎 (CIA) モデルは液性免疫と細胞性免疫の共同作用から関節炎の慢性化

へと進展する。CIA の初期病変の経時変化をみると, 病変起りはきわめて早く急性炎症が先行して, のちに抗 II C 抗体価が上昇する。追加免疫後 3 週目には慢性炎症へと移行する¹⁷⁾。

CJ-01 飲用群では発症率および関節炎スコアは抑制したが, 抗 II C 抗体価は非飲用群に比較して有意差はなかった。炎症性サイトカインである IL-1 β および IL-6 の産生に対する CJ-01 の影響も検討した。CJ-01 は両サイトカインを抑制したが IL-6 よりも IL-1 β の産生に対して顕著な抑制を示した。

この結果は炎症初期での IL-1 β 産生抑制がその後の一連の炎症反応を軽症化した可能性が考えられる。IL-1 β 産生抑制の機序は, IL-1 β 遺伝子からの転写, IL-1 β mRNA のプロセッシング, 転写の調節から翻訳, IL-1 前駆体の合成, 翻訳後の細胞輸送, 細胞外への分泌など一連の流れのどの段階で CJ-01 による抑制があるのか, 作用機序を解明するうえで重要な検討課題である。

一方, CJ-01 による IL-6 産生抑制は IL-1 β に比較して弱く, CRP 産生抑制も同程度であり, 抗

II型コラーゲン抗体価には有意差はみられない。CJ-01はデキサメサゾンがIL-6 mRNAの発現を直接抑制する作用と異なる機序であると考えられた。CJ-01にはステロイドホルモンの存在は確認されておらず、興味深いところである。

病理組織学的な検討では免疫調節薬は、滑膜細胞の重層化、滑膜下軟部組織の浮腫性変化、などの比較的早期の滑膜病変に対して改善作用を示すが、軟骨の破壊あるいは骨・軟骨の結合組織置換などの進行した病変に対する効果は弱いことが示唆されている¹⁸⁾。

今回、CJ-01飲用群では滑膜細胞の重層化、滑膜下軟部組織の浮腫性変化のみならず、線維芽細胞の増殖、多核白血球の増加、軟骨細胞の空胞変性、骨・軟骨結合組織置換に対しても抑制を示した。

以上の研究結果から、CJ-01は2系の関節炎モデルにおいて、関節炎の発症抑制および治療効果を示した。CJ-01は抗炎症作用および免疫調節作用を併せもつことが強く示唆された。今後の課題として、CJ-01のマクロファージへの作用機序および有効成分の解明が重要である。

文 献

- 1) Higaki M, Eguchi F, Watanabe Y: A stable culturing method and pharmacological effects of the *Agaricus blazei*. *Folia Pharmacol Jpn* 110: 98-103, 1997.
- 2) 江口文陽, 渡辺泰雄, 菊川忠裕, 吉本博明, 安倍千之, 檜垣宮都: DOCA-NaCl左腎摘出ラットを用いたヒメマツタケ子実体熱水抽出物質(CJ-01)の腎機能不全改善作用. *Journal of Traditional Medicines* 16: 24-31, 1999.
- 3) Fujimiya Y, Suzuki Y, Oshima K, Kobori H, Moriguchi K, Nakajima H, Matumoto Y, Takahara S, Ebina T, Katakura R: Selective tumoricidal effect of soluble proteoglycan extracted from the basidiomycete, *Agaricus blazei* Murill, mediated via natural killer cell activation and apoptosis. *Cancer Immunology Immunotherapy* 46: 147-159, 1998.
- 4) Mizuno M, Morimoto M, Minato K, Tsuchida H: Polysaccharides from *Agaricus blazei* stimulate lymphocyte T-cell subsets in mice. *Bioscience, Biotechnology & Biochemistry* 62: 434-437, 1998.
- 5) Ito H, Shimura K, Itoh H, Kawade M: Antitumor effects of a new polysaccharide-protein complex (ATOM) prepared from *Agaricus blazei* (Iwade strain 101) "himematutake" and its mechanisms in tumor-bearing mice. *Anticancer Research* 17: 277-284, 1997.
- 6) Ito H, Itoh H, Amano H, Noda H: Inhibitory action of $\alpha(1 \rightarrow 6)$ -D-glucan-protein complex (F III-2-b) isolated from *Agaricus blazei* Murill ("himematutake") on meth A fibrosarcoma-bearing mice and its antitumor mechanism. *Japanese Journal of Pharmacology* 66: 265-271, 1994.
- 7) Eguchi F, Yoshimoto H, Higaki M: A year-round cultivation method of *Agaricus blazei* (CJ-01) and the effect of hotwater extract from its fruit bodies. *DABIA*: 511-518, 1997.
- 8) 菊川忠裕, 三木知博, 安倍千之, 小久保毅, 磯橋文秀, 水島 裕, 坂根 剛: マウスII型コラーゲン関節炎抑制に対する TJ114 の作用機序. *炎症* 15: 129-133, 1995.
- 9) 竹中輝仁, 沖津祥子, 柱新太郎, 阿部敏明, 古野加津哉: 柴苓湯によるサイトカイン産生の調節作用—2面的作用機序—. *炎症* 14: 371-377, 1994.
- 10) Trentham DE, Townes AS, Kang AH: Autoimmunity to type II collagens: An experimental model of arthritis. *J Exp Med* 146: 857-868, 1977.
- 11) Otsuji S: Turbidimetric Immunoassay of serum C-reactive protein. *Clin Chem* 28: 2121-2124, 1982.
- 12) Henry JR, Chiamori N, Olub JO, Berkman S: Revised spectrophotometric methods for the determination of glutamin-oxalacetic transaminase, glutamic-pyruvic transaminase, and lactic acid dehydrogenase. *Am J Clin Path* 34: 381-398, 1960.
- 13) Yokohari R: Heat polymerization of human immunoglobulin G. *Immunochemistry* 10: 583-589, 1973.
- 14) 高瀬浩造: Flow cytometry 分析上の注意点. *新リンパ球機能検査法*. (矢田純一編), 改訂4判, 中外医学社, 東京, 1990, p 100-106.
- 15) 深町知博, 萬丸博幸, 澤井高志: MRL/lpr マウス自然発症関節炎. *炎症と免疫* 2: 104-114, 1994.
- 16) 川島正次, 京極方久: 血管炎と動物モデル—Serum sickness と自然発症動脈炎. *現代医療* 13: 2079-2088, 1981.
- 17) 安倍千之, 菊川忠裕, 小松靖弘, 後藤 真, 藤平栄一, 平野伸一: 関節炎の質—4系の関節炎モデルにおける早期病変の解析—. *炎症* 15: 395-399, 1995.
- 18) 安倍千之, 菊川忠裕, 古川浩司, 小松靖弘: 疾患モデルのイムノモニタリング. *薬効評価の新しい展開*. (日本リウマチ財団薬効検定委員会編), 医科学出版, 1993, p 76-83.