

マウス単純ヘルペス性角膜炎に対する、抗インターフェロン抗体の影響 (図2)

桑山 和加子・糸井 素一 (京都府立医大眼科学教室)
今西 二郎 (京都府立医大微生物学教室)

Influence of Anti-Interferon on the Herpetic Keratitis in Mice.

Wakako Kuwayama and Motokazu Itoi

Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Jiro Imanishi

Department of Microbiology, Kyoto Prefectural university of Medicine

要 約

1) マウス単純ヘルペス性角膜炎の急性感染のモデルを作成し、抗IFN抗体の及ぼす影響を検討した。2) 抗IFN抗体投与群では、コントロール群に比べ、角膜病変の治癒の遅延、ならびにウイルス増殖量の増加が認められた。3) HSVの角膜感染初期においては、内因性のIFNが感染防御機構の一部に関与していることが示唆された。(日眼 91:157-160, 1987)

キーワード: マウス, 単純ヘルペス性角膜炎, 抗インターフェロン抗体

Abstract

It is known that interferon (IFN) plays a important role on the defense against various viral infections. However, there is very few about the study on the herpetic keratitis in the mouse by using anti-IFN antibody. In the present study, the effect of anti-IFN antibody on the herpetic keratitis of the mouse was examined. Herpes simplex virus type 1 (Amakata strain; HSV-1) was inoculated into the corneas of C57BL/6 mice, and anti-IFN antibody or normal rabbit globulin was dropped onto the eyes of the mice. The results showed that in the group treated with anti-IFN antibody, the delayed cure of corneal lesions and the increase in the virus yields were recognized, compared with the control group treated with normal rabbit globulin. Thus, it is suggested that endogenous IFN can be involved in the defense mechanism in the early stages of the herpetic keratitis. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 91: 157-160, 1987)

Key words: mouse, herpetic keratitis, anti-interferon antibody

I 緒 言

インターフェロン (interferon: IFN) は、ウイルスが細胞に感染した時、産生されてくるタンパク質であり、未感染の細胞に作用してウイルスの増殖を阻止する。IFN は、ウイルス感染の初期の段階の生体防御に

大きい役割を果しているものと考えられている。

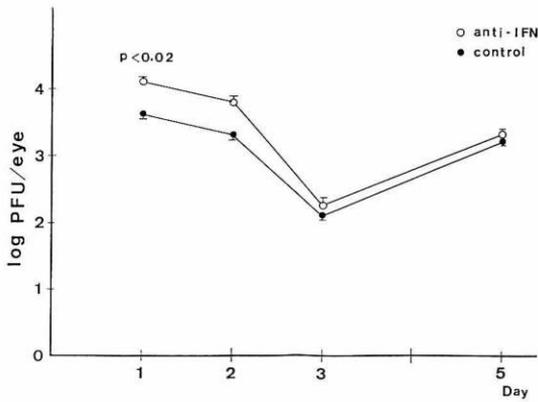
IFN は、近年量産され、さまざまなウイルス疾患の治療や予防への応用が試みられている。眼科領域においても、局所投与という利点もあり、単純ヘルペス性角膜炎に臨床応用され¹⁾、ある程度の効果を得ている。さらに、動物実験でも特に予防的な投与法に有効

別刷請求先: 602 京都市上京区河原町通広小路上ル 京都府立医科大学眼科学教室 桑山和加子

Reprint requests to: Wakako Kuwayama, M.D. Dept. of Ophthalmol., Kyoto prefectural Univ. of Med.

Hirokojiagaru, Kawaramachidōri, Kamigyō-ku, Kyoto 602, Japan

(昭和61年9月1日受付) (Accepted September 1, 1986.)



第2図 眼球内ウイルス増殖量の経過。縦軸にウイルス増殖量、横軸にウイルス接種後の日数を示す。全体を通して抗 IFN 抗体投与群ではコントロール群よりもウイルス増殖量が多く、特に第1日目でt検定により有意の差を認めた。

の消失しないものが多く、(mean score ± SD; 1.4 ± 1.1) 角膜病変の治癒の有意の遅延を認めた。

〔ウイルス増殖量の測定〕ウイルス接種後第1, 2, 3, 5日目に3匹6眼ずつ個々の眼球のウイルス増殖量をマイクロブラック法にて測定した(図2)。全体を通じて、抗 IFN 抗体投与群ではコントロール群よりも、ウイルス増殖量が多い傾向を認めた。特に第1日目においては、抗 IFN 抗体投与群で、 4.1 ± 0.35 (mean ± SD) log pfu/eye, コントロール群で 3.63 ± 0.44 (mean ± SD) log pfu/eye であり、両群間で t 検定により有意差 ($p < 0.02$) が認められた。

IV 考 按

IFN は1954年に、長野、小島がウサギ皮膚とワクチニアウイルスの系で、1957年に Isaacs と Lindenmann がニワトリ漿尿膜とインフルエンザウイルスの系で、干渉現象の一部を担う物質として発見した。IFN は高等動物のウイルス感染細胞が産生するタンパク質で未感染の細胞に働いてウイルスの増殖を抑制する。

眼科領域のウイルス感染症でも、感染初期に局所で IFN が産生され、感染防御の役割の一部をにこなることが推定される。

佐々木は ddy マウスを使ったヘルペス性角膜炎において、感染2日後と3日後に、1群30眼の感染角膜内に12単位ずつの IFN を検出した。IFN 活性はトリプシン処理により消失したが、pH 2.0で安定で、 56°C 15分加熱でも安定であり、抗原型は I 型であった

ことを報告している⁵⁾。また、鎌田は HSV 感染に対して感受性の異なる3種類の近交系マウスを用いて、HSV 感染による角膜および血清内の IFN の推移を経時的に測定し、検討している⁶⁾。

抗 IFN 抗体を使うことにより IFN のウイルス感染における重要性を明らかにする実験は、Gresser らによって行われた⁷⁾。すなわち、実験的ウイルス感染を行った動物に、高力価の抗 MuIFN- α/β 抗体を投与することによって脳心筋炎ウイルスの致死量未満の投与においてもマウスの感染死を認め、さらに各臓器において極めて早期からのウイルス増殖を認めた。HSV, Moloney 肉腫ウイルス、水疱性口炎ウイルス、ニューカッスル病ウイルスでも同様の結果を認めている。これらのことは、全身性ウイルス性感染の防御に IFN が大きい役割を果たしていることを示唆している。

また、Hoshino et al. はインフルエンザウイルスの致死量未満を感染させたマウスに抗 IFN 抗体を鼻腔内に滴下して死亡率を有意に高めることを示している⁸⁾。これは IFN が局所ウイルス感染の防御にも大きい役割を果たしていることを示唆するものである。いずれにしても、IFN がウイルス感染の初期防御に極めて重要な役割を果たしていることは、まちがいないであろう。

今回、著者らは、HSV 角膜局所感染に対して抗 IFN 抗体の局所投与を行ない、角膜病変ならびにウイルス増殖量におよぼす影響を検討してみた。その結果、抗 IFN- α/β 抗体投与群ではコントロール群に比べ、角膜病変の治癒の遅延ならびにウイルス増殖量の増加を認めた。しかし、角膜病変が、樹枝状潰瘍から地図状潰瘍へと悪化していく所見はえられず、また個々の眼球のウイルス増殖量についてもウイルス感染後第1日目で有意の差は認められたが、実験全体を通してその差はあまり大きくはなかった。

さらに付け加えると、結果には触れていないが、角膜病変がほぼ治癒した第5日目頃より、眼瞼のヘルペス性病変(脱毛、瞼裂幅縮小)がほぼ全例に認められ、2週間のうちに自然治癒した。眼瞼の病変の程度は、抗 MuIFN- α/β 抗体投与群で強く、中には、顔面～頭部広範囲に及ぶものもあり、その治癒日数もコントロール群に比べ、非常に長かった。

実験に使用した抗 IFN- α/β 抗体は、10単位を1単位に中和する希釈倍数で、640単位の力価をもっており、 $50\mu\text{l}$ ずつ2回の投与でも HSV 感染のマウス角膜内 IFN を充分中和できる力価ではある。しかし、マウ

スを麻酔して結膜下注射する都合上ウイルス接種直後および24時間後の投与であったので、角膜内で産生されるIFNが最大量になる時間と抗IFN抗体を投与した時間が多少ずれてしまい、IFNを完全に中和できなかったことも考えられる。

Hoshino et al.はヒツジを免疫して得られた、もっと高力価の抗体を使用して鼻腔への局所投与を行った⁸⁾。それゆえ、私たちの実験系でも、もっと高単位の抗IFN抗体を投与すれば、もっと著明な変化が認められる可能性があるかもしれない。

IFNは感染後、細胞性免疫や体液性免疫が成立する以前より検出される。局所で産生されたIFNは、感染のごく初期において感染防御に重要な役割を果たしていると思われる。しかし、これにも限界があり、マクロファージ、NK細胞などの因子と複雑にからみあってウイルス感染防御機構を形づくっているであろう。

HSV-1天方株を提供していただいた横浜市立大学医学部眼科学教室佐々木隆敏先生に深く感謝致します。

本論文の要旨は、第23回眼感染症学会（昭和61年7月19日、東京）で発表した。

文 献

- 1) 金子行子, 内田幸男: 樹枝状角膜炎に及ぼすヒト線維芽細胞インターフェロン点眼の影響. 眼科 21: 1395-1401, 1979.
- 2) Sugar J, Kaufman HE, Varnell ED: Effect of exogenous interferon on herpetic keratitis in rabbits and monkeys. Invest Ophthalmol 12: 378-380, 1973.
- 3) Smolin G, Stebbing N, et al: Natural and cloned human leukocyte interferon in herpes virus infections of rabbit eyes. Arch Ophthalmol 100: 481-483, 1982.
- 4) 山西律子: ヒト線維芽細胞インターフェロン点眼の実験的ウサギ角膜ヘルペスに及ぼす効果. 日眼 84: 1206-1212, 1980.
- 5) 佐々木隆敏: 単純ヘルペスウイルス感染角膜内に検出されるインターフェロンの性状について. 日眼, 86: 870-872, 1982.
- 6) 鎌田光二: 近交系マウスの単純ヘルペス角膜炎における角膜及び血清内インターフェロンの動態について. 日眼 87: 1271-1277, 1983.
- 7) Grreser I, Tovey MG, Bandu MT, et al: Role of interferon in pathogenesis of virus diseases in mice as demonstrated by the use of anti-interferon serum. J Exp Med 144: 1305-1323, 1976.
- 8) Hoshino A, Takenaka H, Mizukoshi O, Imanishi J, Kishida T, Tovey MG: Effect of anti-interferon serum of influenza virus infection in mice. Antiviral Research 3: 59-65, 1983.