

単純ヘルペスウイルスによる実験的網膜炎と視神経内 ウイルス伝播形式の免疫組織化学的研究

第1報 接種眼網膜および同側視神経の検索

松島 正史¹⁾, 宇山 昌延¹⁾, 大山 昭夫²⁾, 上山 禎造³⁾, 杉本 哲夫³⁾

¹⁾関西医科大学眼科学教室, ²⁾関西医科大学微生物学教室, ³⁾関西医科大学第2解剖学教室

要 約

単純ヘルペス網膜炎の発症機序と視神経内伝播経路を明らかにするため, SD ラットの片眼硝子体内に単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1) を接種し, ウイルス接種後1日から7日の連日にわたって接種眼網膜, 接種側視神経におけるウイルス抗原の局在を免疫組織化学法を用いて経時的に観察した. 接種後経過日数に対応して HSV-1 ウイルス抗原陽性構造物は末梢から中枢へ順次推移していることが明らかになった. すなわち, 硝子体内に接種されたウイルスは, まず Müller 細胞基底部から網膜内に侵入した. その核内で増殖した後, 周囲の神経細胞に cell to cell で伝播し, さらにそれぞれの神経細胞の核内で増殖したウイルス粒子は, 神経突起を通して他の神経細胞に伝播した. また, ウイルス粒子の視神経内移動には, まず神経線維にウイルス抗原がみられ, その後, 神経の長軸方向に沿って不連続的に, ウイルス抗原陽性の神経膠細胞の一群が配列した. 以上の結果, ウイルスが視神経の軸索内を中枢側へ移動すること, その途中で軸索から出て神経膠細胞に伝播することが確認された. (日眼会誌: 97: 474-482, 1993)

キーワード: ヘルペスウイルス性網膜炎, 単純ヘルペスウイルス感染, ウイルスの視神経伝播, 実験的網膜炎, 免疫組織化学

Immunohistochemical Investigation on Intraneural Localization of Herpes Simplex Virus Type 1 in Experimental Retinitis

1. Observation of the Retina and Optic Nerve on the Injected Side

Masashi Matsushima¹⁾, Masanobu Uyama¹⁾, Akio Ohya²⁾

Teizo Ueyama³⁾ and Tetsuo Sugimoto³⁾

Departments of ¹⁾Ophthalmology, ²⁾Microbiology and ³⁾Anatomy, Kansai Medical University

Abstract

In order to examine transfer of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) in the retina and optic nerve in rats with experimental retinitis, an HSV-1 suspension (Miyama strain, 1×10^7 plaque-forming units per ml, $10 \mu\text{l}$) was inoculated into the vitreous body. One to seven days after HSV-1 inoculation, the animals were perfused through the heart with Zamboni's fixative. Fifty- μm -thick cryostat-cut sections through the retina and optic nerve were immunostained for HSV-1 antigen with rabbit

別刷請求先: 570 守口市文園町1 関西医科大学眼科学教室 松島 正史

(平成4年6月22日受付, 平成4年9月28日改訂受理)

Reprint requests to: Masashi Matsushima, M.D. Department of Ophthalmology, Kansai Medical University.
1 Fumizono-cho, Moriguchi, Osaka 570, Japan

(Received June 22, 1992 and accepted in revised form September 28, 1992)

anti-HSV-1 antiserum and avidin-biotin-peroxidase complex. Some sections were counterstained with hematoxylin. At an early stage of the postinoculation period, HSV-1 immunoreactivity was first seen in the cytoplasm of Müller cells and then in various cells of the inner nuclear layer. HSV-1 immunoreactivity was extremely dense in the nuclei of these cells, suggesting that HSV-1 replicates in the nuclei and propagates through the cytoplasm to the membrane of cell processes. At a later stage of the postinoculation period, HSV-1 immunoreactivity was seen in some retinal ganglion cells and optic nerve fibers. The labeling of the optic nerve fibers was found even in the optic tract and often accompanied by labeled glial cells adjacent to the nerve fibers. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 474-482, 1993)

Key words: Herpes virus retinitis, Herpes simplex virus infection, Transfer of virus in optic nerve, Experimental retinitis, Immunohistochemistry

I 緒 言

ぶどう膜炎の原因として、ヘルペス科ウイルスが重要な位置をしめており、特に単純ヘルペスウイルス1型および2型、水痘・帯状ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルスは重篤な網膜炎を起こす^{1)~3)}。

単純ヘルペスウイルスによる網膜炎、視神経炎および脳炎については、種々の神経親和性ウイルス接種法により、その発生機序やウイルス伝播経路、免疫との関係などの研究が行われてきた^{4)~20)}。また *in vitro* においても網膜の培養細胞を用い、各網膜細胞のウイルスに対する感受性の違いが指摘されている²¹⁾。さらにヘルペスウイルス性網膜炎および脳炎の成人の剖検例の網膜、視神経、脳においてウイルスの局在を免疫組織化学法を用いて調べた報告があり²²⁾、罹患眼網膜の全層および一部網膜色素上皮細胞内、患側視神経の神経膠細胞、脳内にウイルス抗原を証明しており、眼球と脳の間を視神経経由でウイルスが伝播することを示唆している。

今回、我々はSDラットの片眼の硝子体内に単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)を接種し、接種眼および同側視神経内における接種後1日目から7日目までのウイルス局在の経時的変化を免疫組織化学法を用いて詳細に観察したので報告する。

II 実験方法

使用ウイルスは、京都大学ウイルス研究所から分与された単純ヘルペスウイルス1型ミヤマ株を関西医科大学微生物学教室にて継代培養しているものを用いた。ウイルスは単層に培養した教室継代のアフリカミドリザル腎由来の株化細胞であるVERO細胞にMOI (multiplicity of infection) 0.01にてウイルス浮遊液

を感染させ、3%牛胎児血清を含むイーグルMEM培地「ニッスイ」にて3日間、37℃に培養した後、2度凍結融解を行い4℃にて5,000回転、5分間遠心した上清を-80℃にて凍結保存したものを使用前に融解しウイルス浮遊液として用いた。実験動物として、6週齢、体重200gのSDラットの雄を用いた。各ラットはHSV-1を含む主要ウイルス(単純ヘルペスウイルス1型および2型、水痘・帯状ヘルペスウイルス)の血清の中和抗体価を測定し、ウイルス接種前にこれらウイルスに対し感染のないことを確認した。

HSV-1ウイルス浮遊液をハンクス緩衝生理食塩水(HBSS)にて希釈し 1.0×10^7 plaque-forming units (pfu)/mlに調整、マイクロシリンジを用いて10 μ lをエーテル麻酔下にラットの片眼の輪部強膜から硝子体内に接種した。また対照としてHBSSのみを10 μ l、ラットの片眼硝子体内に接種した。硝子体接種後1日目から毎日前眼部および眼底を細隙灯顕微鏡、倒像検眼鏡にて観察した。また、接種後1日目から7日目まで各3から5匹のラットをエーテルにて麻酔後、ピクリン酸加2%パラホルムアルデヒド溶液(ザンボン液)にて灌流固定し、脳、視神経、眼球を摘出し、25%サッカロースにて3日間浸透、cryostatを用いて組織を50 μ mに薄切した。各切片に対して、以下の如くAvidin-biotin-peroxidase complex (ABC) 法を行った。

- 1) pH 7.3, 0.1 Mの磷酸緩衝生理食塩液(PBS)にて3回洗浄。
- 2) 2%正常ヤギ血清に20分間反応させて非特異反応を除去。
- 3) 抗HSV-1ポリクローナル抗体(家兎血清, DAKOPATTS社製を800倍に希釈)を一次抗体として4時間作用させた。
- 4) PBSにて2回洗浄。

- 5) Biotin 化した抗家兎 IgG 抗体を二次抗体として 1 時間作用させた。
- 6) PBS で 2 回洗浄。
- 7) Avidin-biotin-peroxidase complex を 2 時間作用させた。
- 8) PBS で洗浄。
- 9) トリス塩酸緩衝液 (50 mM) で洗浄。
- 10) Diaminobenzidine (DAB) に過酸化水素溶液を加えたもので 2 分間反応させた。

一部の切片はさらにヘマトキシリン対比染色を行った。なお ABC 法には VECTOR 社製染色キットを用いた。免疫染色の対照実験には、(1) HSV-1 抗血清に換えて、正常家兎血清を使用した。(2) 接種した HSV-1 によって、HSV-1 抗血清を吸収した。(1)(2)の染色標本上、特異的に HSV-1 抗原陽性を呈する細胞や神経線維が出現しないことを確認した。

これらの標本を光顕にて観察した。

III 結 果

1. 臨床的所見

前眼部にはほとんどのラットにおいて特別な所見をみなかった。一部のラットの前房内に炎症性細胞が接種後 1 日目にみられた。眼底所見は透見可能であったすべてのラットにおいて網膜静脈の拡張蛇行、網膜の出血斑、視神経乳頭の発赤腫脹をみた。網膜静脈の拡張蛇行、視神経乳頭の発赤腫脹は接種後 1 日目からみられ、網膜の出血斑は接種後 3 日目からみられた。対照のラットの前眼部には特別な所見をみなかった。眼底には軽度の静脈の拡張を認めた以外、特徴的な所見をみなかった。

2. 免疫組織化学的所見 (光顕的観察)

免疫組織化学法による検索では、早いものでは接種後 1 日目から接種眼網膜内 (3 眼中 1 眼, 33%) に、HSV-1 抗原陽性物質がみられた。組織学的には図 1 の如く、内顆粒層内の細胞核とその胞体の一部が染色されていた。

2 日目には網膜内の HSV-1 抗原陽性物質は、図 2 の如く、内顆粒層内の核、神経節細胞層内の核、内境界膜から外境界膜に達する Müller 細胞の胞体に見られた。

3 日目には 5 眼中 3 眼 (60%) の網膜神経線維層内に HSV-1 抗原陽性物質がみられた。図 3a は HSV-1 抗原陽性の神経節細胞体を示す。図 3b の線維層内に HSV-1 抗原陽性の一筋の横走する軸索突起がみられ

た。図 3c は 4 日目の視神経乳頭付近の網膜である。神経線維層内に HSV-1 抗原陽性の大量の神経線維がみられた。また、図 4a, b の如く 3 日目の同側視神経内にも HSV-1 抗原陽性神経線維がみられた。

さらに 3 日目の網膜内においては図 5a, b の如く、HSV-1 抗原陽性アマクリン細胞をはじめとする内顆粒層の神経細胞が神経突起を出している所見、図 6a, b の如く神経突起を介して神経節細胞に HSV-1 抗原陽性物質が移行している所見がみられた。

4 日目以降は、網膜内における HSV-1 抗原陽性部位の接線方向への拡大がさらに進行し、組織学的には図 7a, b の如く内網状層内の神経突起の HSV-1 抗原陽性物質が顕著となった。また、図 8 の如く少数ながら外顆粒層内の視細胞にも HSV-1 抗原陽性物質がみられた。

5 日目以降の視神経内においては球後から視交叉、視索までの全長に長軸方向に不連続的に HSV-1 抗原陽性神経膠細胞の一群がみられた。視索における神経膠細胞の HSV-1 抗原陽性物質は対側だけでなく同側視索内にもみられた。図 9a, b は、ウイルス接種側視神経にみられた HSV-1 抗原陽性神経膠細胞を示す。

6 日目、7 日目には、網膜内の病巣の中心部 (図 10) においては HSV-1 抗原陽性の Müller 細胞胞体はみられず、神経線維層から外網状層までの網膜内層には HSV-1 抗原陽性物質が強くみられ、網膜の層構造も部分的に崩壊していた。外顆粒層内の細胞は少数に HSV-1 抗原陽性物質をみるのみであった。病巣の辺縁部においては、中心部と対照的に網膜の層構造は保たれ HSV-1 抗原陽性の Müller 細胞胞体がみられた。

IV 考 按

HSV-1 を実験動物の 1 眼の硝子体内に接種し接種眼におけるウイルスの局在を調べた結果は現在までに数編報告されている。吉岡ら⁴⁾⁵⁾は有色家兎の接種眼におけるウイルスの局在を電顕で観察するとともに、一次抗体としてウイルスのヌクレオカプシドに対するモノクローナル抗体を用いて ABC 法にて光顕で観察した。その結果、硝子体に接種されたウイルスはまず Müller 細胞の基底部に出現し、ついで内顆粒層の神経細胞に移行、その核内で増殖した後、周囲の内顆粒層の細胞、神経節細胞、外顆粒層の細胞に移行して増殖したと述べている。今回の研究においても、接種 1 日目に内顆粒層内の細胞核とその胞体に HSV-1 抗原陽性物質がみられ、2 日目以降には内顆粒層内の HSV-1

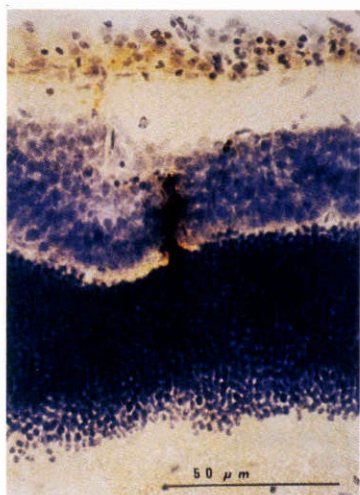
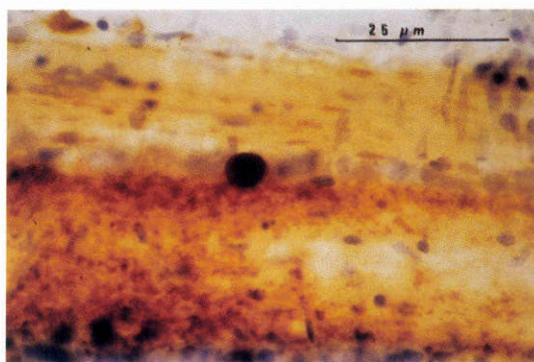
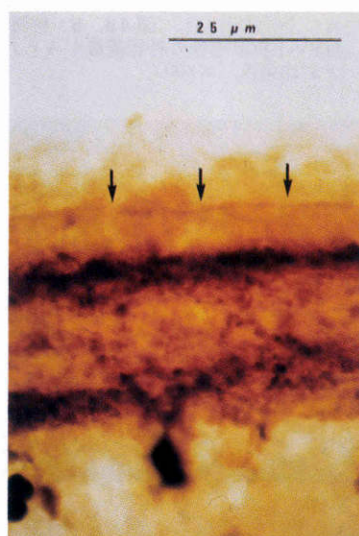


図 1 接種 1 日目, 接種眼網膜.

内顆粒層内の細胞核, およびその胞体に HSV-1 抗原陽性物質がみられる. ABC 法とヘマトキシリン対比染色, ($\times 400$)



a



b

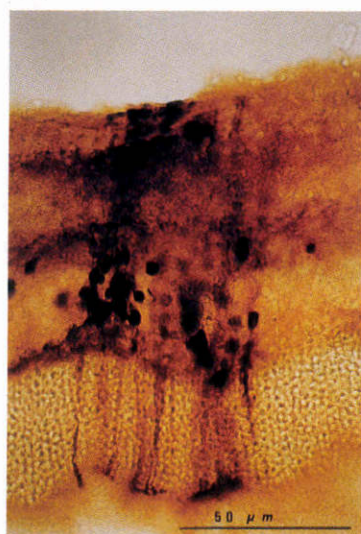
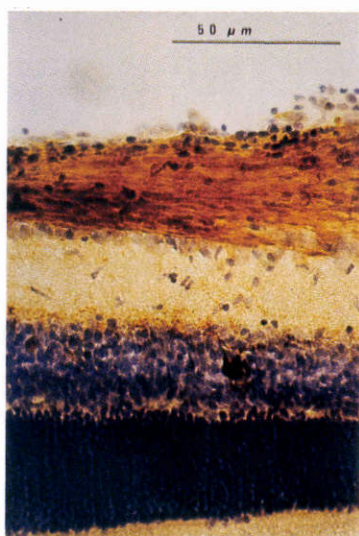


図 2 接種 2 日目, 接種眼網膜.

HSV-1 抗原陽性物質が, 内顆粒層内および神経節細胞層内の細胞核, Müller 細胞の胞体にみられる. ABC 法, ($\times 400$)



c

図 3a 接種 3 日目, 接種眼網膜.

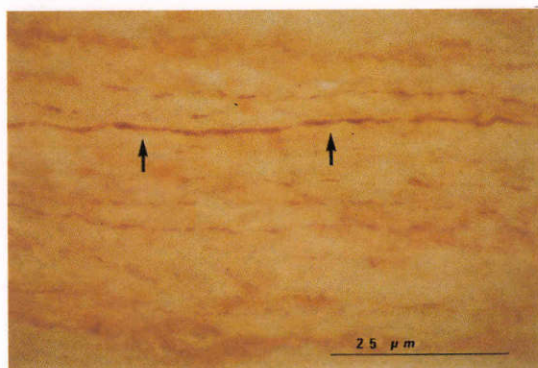
HSV-1 抗原陽性の神経節細胞の核を示す. ABC 法とヘマトキシリン対比染色, ($\times 800$)

図 3b 接種 3 日目, 接種眼網膜.

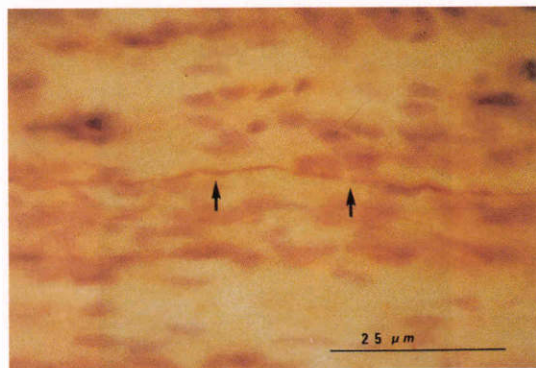
内顆粒層内の核, 内網状層内に HSV-1 抗原陽性物質がみられるが, さらに神経線維層内に HSV-1 抗原陽性の一筋の横走る神経線維がみられる (矢印). ABC 法, ($\times 800$)

図 3c 接種 4 日目, 接種眼網膜視神経乳頭近傍.

神経線維層内に HSV-1 抗原陽性の大量の神経線維がみられる. ABC 法とヘマトキシリン対比染色, ($\times 400$)

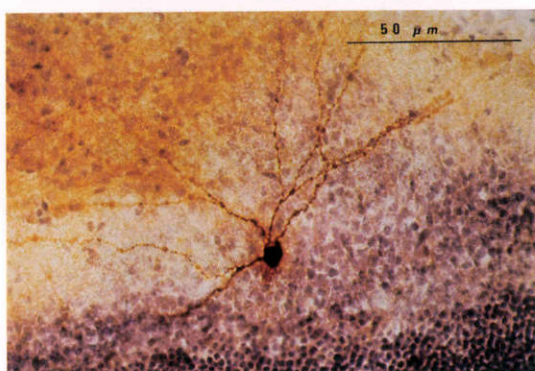


a

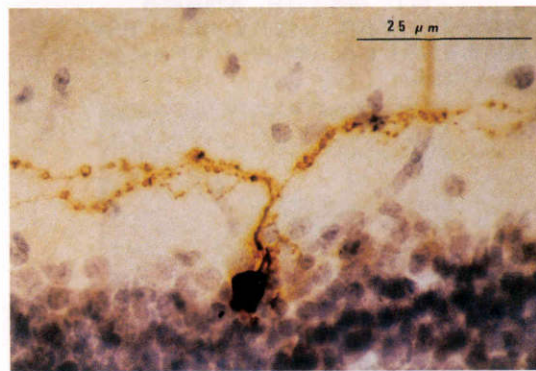


b

図4 a, b 接種3日目, 接種眼球後約3mmの視神経内.
HSV-1抗原陽性の神経線維がみられる(矢印). a: ABC法, (×800) b: ABC法とヘマトキシリン対比染色, (×800)

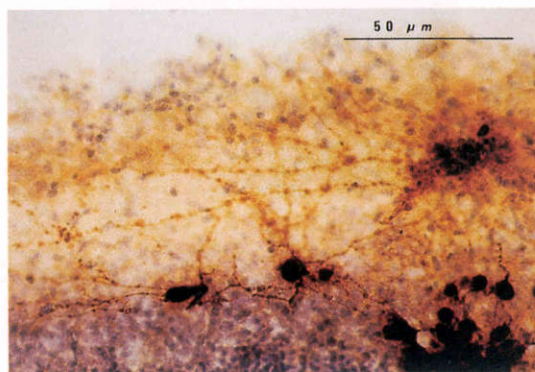


a

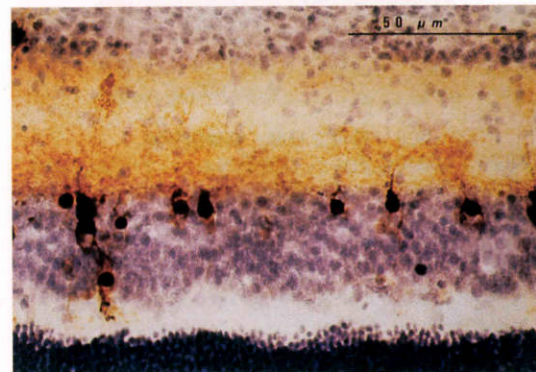


b

図5 a, b 接種3日目, 接種眼網膜.
内顆粒層内に核を持つ神経細胞の細胞核と神経突起にHSV-1抗原陽性物質がみられる. ABC法とヘマトキシリン対比染色, a: (×400), b: (×800)

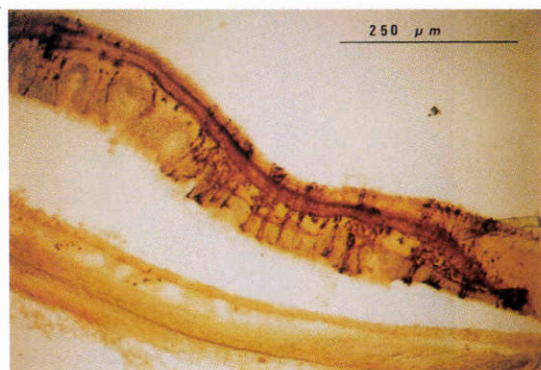


a

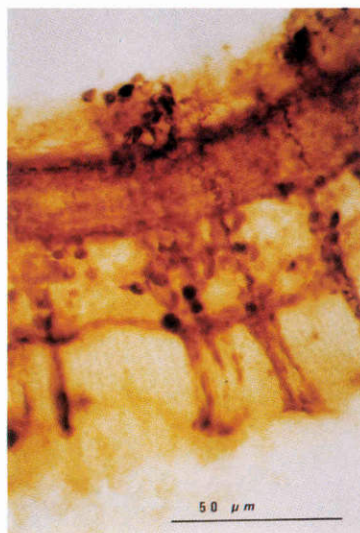


b

図6 a, b 接種3日目, 接種眼網膜.
HSV-1抗原陽性を示す内顆粒層の神経細胞間, あるいは内顆粒層の神経細胞と神経節細胞間において神経突起による連絡がみられる. ABC法とヘマトキシリン対比染色, (×400)



a



b

図 7 a, b 接種 5 日目, 接種眼網膜中間部から後極部.

HSV-1 抗原陽性物質が内顆粒層, および神経節細胞層内の細胞核, Müller 細胞胞体, そして内網状層, 外網状層に帯状に広範囲にみられる. ABC 法, a : ($\times 80$), b : ($\times 400$)

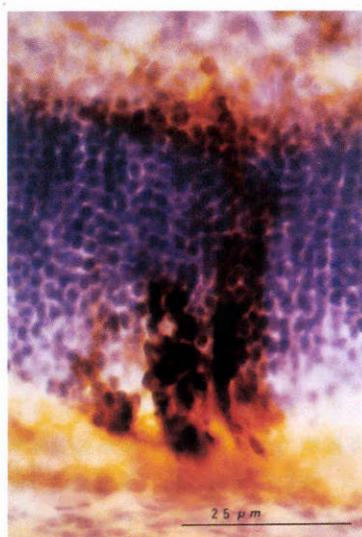


図 8 接種 5 日目, 接種眼網膜.

少数ではあるが HSV-1 抗原陽性物質が視細胞の核にもみられる. ABC 法とヘマトキシリン対比染色, ($\times 800$)

抗原陽性細胞核が増加した. また, 神経節細胞層と少数の外顆粒層内の細胞に HSV-1 に抗原陽性物質がみられた. これらの HSV-1 抗原陽性部位の経過から,

ラットにおける HSV-1 接種後早期のウイルスの移動は家兎と同様の経路および経過, すなわち, 硝子体に接種したウイルスはまず Müller 細胞に感染し, cell to cell に周囲の神経細胞に伝播し, 次にシナプスを介して他の内顆粒層に核を持つ神経細胞, 神経節細胞およびわずかであるが, 視細胞に伝播の経路をたどることが明らかになった.

Holland ら⁶⁾は, Müller 細胞が HSV の付着と取り込みに強い感受性を持っていることを示した. 今回の研究結果においても, Müller 細胞には HSV-1 抗原が早期から強くみられた.

さらに, Müller 細胞から神経細胞へのウイルスの伝播は, 細胞膜を介した cell to cell の移行によると思われるが, 今回の結果では, HSV-1 抗原陽性物質をみた神経細胞が神経突起によって連絡している所見, さらに病巣辺縁部における内網状層の HSV-1 抗原陽性部位の拡大がウイルス接種後 4 日目以降に顕著になることから, その後の網膜におけるウイルスの垂直および接線方向への伝播は主に内・外網状層に豊富な神経細胞間シナプスを介して行われるであろうことが示唆された.

Norgren ら⁷⁾は, ゴールデンハムスターの上丘, 視床下部, 視交叉に単純ヘルペスウイルス 1 型を接種する



図9a 接種5日目, 接種側視神経.

視神経の長軸方向に不連続的に HSV-1 抗原陽性神経膠細胞の核と胞体がみられる, ABC 法とヘマトキシリン染色, ($\times 400$)

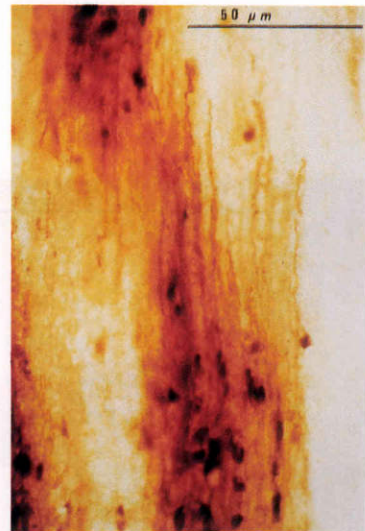


図9b 接種7日目, 接種側視神経.

HSV-1 抗原陽性神経膠細胞が増加し, 団塊となっている, ABC 法, ($\times 400$)

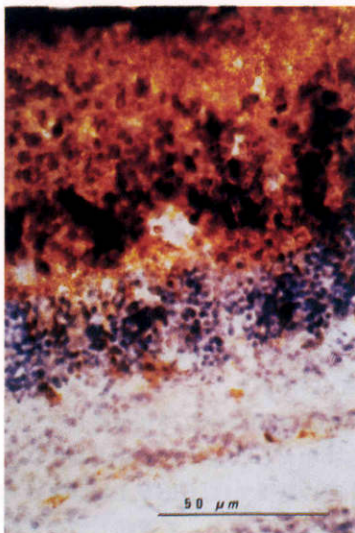


図10 接種7日目, 接種眼網膜.

病巣の中心部では, HSV-1 抗原陽性物質は Müller 細胞の胞体にはもはやみられず, 神経線維層から外網状層までの網膜内層に強く沈着し, 網膜の層構造も崩壊していた. 外顆粒層内の細胞核には少数に HSV-1 抗原陽性物質をみるのみであった, ABC 法とヘマトキシリン対比染色, ($\times 400$)

と視神経線維を逆行性に輸送された後に, 網膜にウイルス抗原が出現することを ABC 法にて観察している. 彼らは網膜内でウイルスが神経節細胞から双極細胞, さらに視細胞へと逆行性にシナプスを介した伝播をすることを考えているが, 今回のウイルス硝子体内接種においてもシナプスを介した伝播が主体であると思われる. 特に今回の結果は, Norgren ら⁷⁾の示したウイルスの輸送方向とは逆向きの, 順行性神経内輸送が存在していることを示している.

またウイルス接種後7日目の免疫染色所見から, 網膜炎後期における網膜層構造の崩壊は, 感染した Müller 細胞が崩壊し, 各層内の細胞配列が乱れた結果生じたものと思われた.

網膜の各細胞のウイルスに対する感受性に関する研究報告では, 特に視細胞における感受性の差異が動物間において, また同一動物でも *in vivo*, *in vitro* の間で異なることが報告されている²¹⁾. 今回の SD ラットにおいては, 視細胞は他の神経細胞や Müller 細胞に比べ比較的ウイルスに対する感受性が低いと考えられた.

本研究で1日から7日目まで実験的網膜炎を追跡したが, 臨床報告^{23)~26)}におけるヘルペス性網膜炎の晩期に網膜の層構造が崩壊すること, ウイルス粒子, ウイルス抗原が網膜神経節細胞層, 内顆粒層に核を持つ神

経細胞を中心にみられたことから、今回のラットのモデルがヘルペス性網膜炎の病理をよく反映していると思われた。

眼球から中枢神経系へのウイルスの移動は、ウイルスを前房内に接種した場合は毛様神経経路、視神経経路、血行性など複数の経路が考えられており^{8)~14)}、接種側の視神経をウイルス接種に先立って切断しても非接種眼網膜に網膜炎が起こることから視神経経路以外のルートの存在が強く疑われている¹³⁾。しかし硝子体内接種の場合はウイルスは血行性に¹⁵⁾、あるいは視神経内を軸索内輸送により¹⁶⁾¹⁷⁾、または、神経膠細胞を cell to cell に¹⁸⁾脳へ移動すると考えられている。特に、Kristensson ら¹⁶⁾による家兎の1眼硝子体内に単純ヘルペスウイルス2型を接種した実験において網膜神経線維層内の軸索と対側の外側膝状体内にはほぼ同時期にウイルスを確認した報告や、吉岡ら¹⁷⁾による視神経の球後から視交叉にいたる全長の神経膠細胞の核にウイルス抗原が同時に出現した報告など、ウイルスの移動速度から軸索内輸送によるウイルスの移動が考えられている。今回の研究では、接種3日目に、網膜の神経線維層内から視神経内へ続く神経節細胞の軸索にまず HSV-1 抗原陽性物質が認められ、その後に視神経内に長軸方向に不連続的な HSV-1 抗原陽性神経膠細胞の集団を認めたことからウイルスが脳内に伝播するルートは軸索内輸送によることが確認された。

また、ウイルスの軸索内を順行性に移動する速度は、 $3\sim5\text{ mm/h}^{27)}$ または $2\sim10\text{ mm/h}^{28)}$ と報告されており、これは順行性軸索輸送の内の早い軸索輸送²⁹⁾に相当すると思われる。今回接種後1ないし7日目にウイルスが移動した最遠部位は、従来言われている軸索輸送の速度に照らして妥当である。

今回の視神経、視索の所見では、特にウイルス接種眼と同側の視索において、若干の神経線維と周辺部の神経膠細胞が HSV-1 抗原陽性を呈した。ラットの視交叉における非交叉線維は少数存在し³⁰⁾、アルビノラットにおいては有色ラットよりもさらに少数であると言う。ウイルス接種側の視索に今回認められた標識は、これらの線維の存在を示したものと言える。

結論として、今回の実験において、ラットの片眼硝子体内に接種された HSV-1 は接種後早期に、網膜の Müller 細胞膜に吸着して、Müller 細胞内に移行し、その核内において増殖した。その後、ウイルスは細胞膜を介して cell to cell に周囲の神経細胞に伝播し、さらに、その核内において増殖するとともに神経細胞の神

経突起およびシナプスを介して他の神経細胞へと伝播していくことが示された。また、同側視神経内においては、ウイルスは感染した神経節細胞の核で増殖し、その胞体内にでて、軸索突起に入り軸索流によって順行性に中枢へと運ばれ、その途中で軸索突起から放出されたウイルスが周囲の神経膠細胞に感染し増殖することが確認された。

本論文の要旨は第95回日本眼科学会総会(平成3年5月18日、京都)で松島が発表した。

文 献

- 1) 内田幸男:その他の感染症によるぶどう膜炎。宇山昌延(編):眼科 Mook, 12, ぶどう膜炎。金原出版, 東京, 175-184, 1980.
- 2) 真鍋禮三:ヘルペス性疾患の臨床。眼とヘルペス。真鍋禮三(編):眼とヘルペス。医学書院, 東京, 1-3, 1990.
- 3) 臼井正彦:ウイルスと眼底疾患。眼科 26: 1189-1206, 1984.
- 4) 吉岡正樹, 大熊 紘, 宇山昌延, 谷村英紀, 大山昭夫:単純ヘルペスウイルスによる実験的網膜炎。第1報 感染初期の変化。日眼会誌 94: 367-376, 1990.
- 5) 吉岡正樹, 大熊 紘, 宇山昌延, 蝶良愛朗, 大山昭夫:単純ヘルペスウイルスによる実験的網膜炎。第2報 感染初期の酵素抗体法による検索。日眼会誌 94: 705-714, 1990.
- 6) Holland GN, Togni BI, Briones OC, Dawson CR: A microscopic study of herpes simplex virus retinopathy in mice. Invest Ophthalmol Vis Sci 28: 1181-1190, 1987.
- 7) Norgren RB, Lehman MN: Retrograde trans-neuronal transport of herpes simplex virus in the retina after injection in the superior colliculus, hypothalamus and optic chiasm. Brain Res 479: 374-378, 1989.
- 8) Pettit TH, Kimura SJ, Uchida Y, Peters H: Herpes simplex uveitis: An experimental study with the fluorescein-labeled antibody technique. Invest Ophthalmol 4: 349-357, 1965.
- 9) Atherton SS, Streilein W: Two waves of virus following anterior chamber inoculation of HSV-1. Invest Ophthalmol Vis Sci 28: 571-579, 1987.
- 10) 中川 尚, 林浩三郎, 内田幸男, 井上幸次, 大橋裕一:単純ヘルペスウイルスによる実験的網脈絡膜炎の研究 1. ウイルス伝播経路について。日眼会誌 91: 1023-1029, 1987.
- 11) Whittum-Hudson JA, Pepose JS: Immunologic modulation of virus-induced pathology in a murine model of acute herpetic retinal

- necrosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 1541—1548, 1987.
- 12) 中川 尚: 実験的単純ヘルペス性網膜炎 (von Szily モデル) におけるウイルス伝播経路について. *東女医大誌* 58: 671—676, 1988.
- 13) Olson RM, Holland GN, Goss SJ, Bowers WD, Meyers-Elliott RH: Routes of viral spread in the von Szily model of herpes simplex virus retinopathy. *Curr Eye Res* 6: 59—62, 1987.
- 14) Vann VR, Atherton SS: Neural spread of herpes simplex virus after anterior chamber inoculation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 2462—2472, 1991.
- 15) 林 重伸: 単純ヘルペスウイルスによる実験的眼内炎の研究 IV. 他眼の発病. *眼紀* 32: 1371—1377, 1981.
- 16) Kristensson K, Ghatti B, Wisniewski HM: Study of the propagation of herpes simplex virus (type 2) into the brain after intraocular injection. *Brain Res* 69: 189—201, 1974.
- 17) 吉岡正樹, 大熊 紘, 宇山昌延, 蝶良愛朗, 大山昭夫: 単純ヘルペスウイルスによる実験的網膜炎第3報 視神経の検索. *日眼会誌* 94: 715—722, 1990.
- 18) Narang HK, Codd AA: Progression of herpes encepharitis in rabbits following the intraocular injection of type I virus. *Neuropathol Appl Neurobiol* 4: 457—470, 1978.
- 19) Cousins SW, Gonzalez A, Atherton SS: Herpes simplex retinitis in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 1485—1494, 1989.
- 20) Pepose JS, Whittum-Hudson JA: An immunogenetic analysis of resistance to herpes simplex virus retinitis in inbred strains of mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 1549—1552, 1987.
- 21) Merges MJ, Whittum-Hudson JA: In vitro susceptibility of newborn murine retinal cells to herpes simplex virus type 1 infection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 1224—1230, 1990.
- 22) Pepose JS, Kreiger AE, Tomiyasu W, Cancilla PA, Foos RY: Immunocytologic localization of herpes simplex type 1 viral antigens in herpetic retinitis and encephalitis in an adult. *Ophthalmology* 92: 160—166, 1985.
- 23) Johnson BL, Wisotzkey HM: Neuroretinitis associated with herpes simplex encephalitis in an adult. *Am J Ophthalmol* 83: 481—489, 1977.
- 24) Cibis GW, Flynn JT, Davis EB: Herpes simplex retinitis. *Arch Ophthalmol* 96: 299—303, 1978.
- 25) Minckler DS, McLean EB, Shaw CM, Hendrickson A: Herpesvirus hominis encephalitis and retinitis. *Arch Ophthalmol* 94: 89—95, 1976.
- 26) Pepose JS, Hilborne LH, Cancilla PA, Foos RY: Concurrent herpes simplex and cytomegalovirus retinitis and encephalitis in the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Ophthalmology* 91: 1669—1677, 1984.
- 27) Lycke E, Kristensson K, Svennerhorm B, Vahlne A, Ziegler R: Uptake and transport of herpes simplex virus in neurites of rat dorsal root ganglia cells in culture. *J Gen Virol* 65: 55—64, 1984.
- 28) Kuypers HGJM, Ugolini G: Viruses as trans-neuronal tracers. *TINS* 13: 71—75, 1990.
- 29) 若倉雅登: 軸索輸送一形態学的側面より一. 筒井純 (編): 眼科 Mook, 35, 神経眼科, 最新の進歩. 金原出版, 東京, 21—30, 1987.
- 30) Sefton AJ, Dreher B: Visual system. In: Paxinos G (Ed): *The rat nervous system vol 1. Forebrain and Midbrain*. Academic Press Sydney 169—221, 1985.