

## 単純ヘルペスウイルスのマウス硝子体内接種後の 細胞障害性Tリンパ球活性について

津 村 清

広島大学医学部眼科学教室

### 要 約

実験的に、マウスの硝子体内に単純ヘルペスウイルス (HSV) を接種した群と角膜に HSV を接種した群の両群において、それぞれ所属リンパ節および脾臓から細胞障害性 T リンパ球 (CTL) を誘導し、その活性度について比較検討した。方法は硝子体内接種群と角膜接種群ともに、接種後 2 週時まで、経時的に所属リンパ節と脾臓を摘出し、各々の CTL 活性を測定した。また、接種後 6 日時に耳介に HSV を接種した後、耳介の厚さを測定することによって、遅延型過敏反応の程度も検討した。接種後 10 日時まで、脾臓の CTL 活性は、硝子体内接種群と角膜接種群との間に有意差はなかった。一方、リンパ節の CTL 活性は、硝子体内接種では角膜接種群に比べて有意に低く、また硝子体内接種群における遅延型過敏反応の程度は、角膜接種群に比べて有意に少なかった。この結果は、硝子体内接種においては、いわゆる **anterior chamber associated immune deviation (ACAID)** と同様の現象が起きていることを示す。(日眼会誌 97: 820—826, 1993)

キーワード：単純ヘルペスウイルス 1 型、硝子体内接種、細胞障害性リンパ球、ACAID

## Cytotoxic T Lymphocyte Activity after Intravitreal Inoculation of Herpes Simplex Virus Type I in Mice.

Kiyoshi Tsumura

Department of Ophthalmology, Hiroshima University School of Medicine

### Abstract

After inoculating mice with herpes simplex virus (HSV) by a corneal or intravitreal route, cytotoxic T lymphocyte (CTL) activity in the cervical lymphnodes and spleen was assayed. The spleen and cervical lymph nodes were removed at various points till 2 weeks after inoculation, and CTL activity was assayed in a groups: (A) mice intravitreally inoculated with HSV, and (B) mice with topical application of HSV. The reactivity of delayed type sensitivity was determined by the thickness of the mouse ear pinna on the 6th day in both groups. CTL activity in the spleen was at the same level in both groups. Up to 10 days after inoculation CTL activity in the cervical lymph nodes in group (A) was lower than in group (B). The reactivity of delayed type sensitivity in group (A) was lower than in group (B). These results indicate that an anterior chamber associated immunue deviation (ACAID)-like phenomenon occurred after HSV inoculation into the vitreous cavity. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 820—826, 1993)

**Key words :** Herpes simplex virus type 1, Intravitreal inoculation, Cytotoxic T lymphocyte, Anterior chamber associated immunue deviation

別刷請求先：734 広島市南区霞 1—2—3 広島大学医学部眼科学教室 津村 清  
(平成 4 年 12 月 28 日受付, 平成 5 年 3 月 8 日改訂受理)

Reprint requests to: Kiyoshi Tsumura, M.D. Department of Ophthalmology, Hiroshima University School of Medicine. 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

(Received December 28, 1992 and accepted in revised form March 8, 1993)

## I 緒 言

単純ヘルペルウイルス (HSV) は、眼科領域では以前から樹枝状角膜炎や円板状角膜炎の原因ウイルスの一つとして知られていたが、近年になって、急性網膜壊死、いわゆる桐沢型ぶどう膜炎も HSV や帯状ヘルペスウイルス (VZV) の眼内感染によって生じることが Culbertson ら<sup>1)</sup>によって明らかにされた。その後、ウイルス学的にも組織学的にも HSV や VZV が原因ウイルスであるとする報告は数多くなされている。しかし、急性網膜壊死に関する免疫学的な分野については、これまで実験的に HSV を硝子体内に接種し、遅延型過敏反応 (DTH) が抑制されるとした Metzger ら<sup>2)</sup>の報告と、HSV の硝子体内接種では DTH は抑制されるが、液性免疫は抑制されないとした Atherton ら<sup>3)</sup>の研究があるだけである。しかし、著者の調べた範囲内では、HSV 感染からの回復に重要な役割を果たすと考えられている細胞障害性 T リンパ球 (CTL) について研究したものはない。

今回、マウスの硝子体内に HSV を接種し、細胞性免疫のうち CTL と DTH について検討したので、その結果を報告する。

## II 実験方法

### 1. ウイルス

角膜ヘルペス患者から分離した HSVI 型 (Moto 株) を使用した。感染価は  $1 \times 10^{6.2}$  T CID<sub>50</sub>/ml であった。

### 2. 実験動物

6 週齢、雄 C 3 H/He マウスを用いた。

### 3. ウイルス接種方法

#### 1) 角膜接種 (図 1)

硝子体内接種の結果と比べるため角膜接種を行った。まず、生理食塩液で 10 倍に希釈した pentobarbital sodium 0.15 ml を腹腔内に注射して麻酔した後、27 ゲージ針で左眼角膜を乱切した。その後、10  $\mu$ l の HSV 液を滴下し、眼球マッサージを行い感染させた。

#### 2) 硝子体内接種 (図 1)

硝子体内接種も角膜接種群と同様な方法で麻酔した。次いで、角膜輪部から 1 mm 後方の強膜を幅 0.2 mm の自作ランセットで穿刺した。引き続き、25  $\mu$ l のマイクロシリンジに接続した外径 0.15 mm のガラス毛細管を刺入し、前もって吸引しておいた 10 倍に希釈した HSV 液 2  $\mu$ l を硝子体内に注入し、次いで空気を送り、HSV 液の眼外への漏出を防いだ。

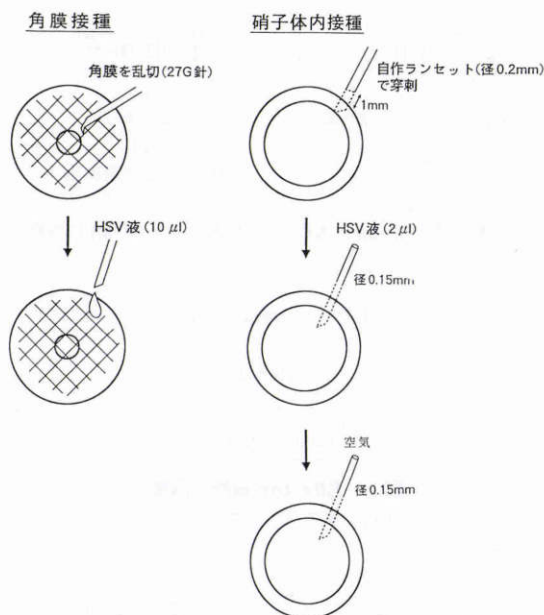


図 1 角膜接種と硝子体内接種の方法。

HSV: 単純ヘルペスウイルス

### 3) 皮下接種

角膜や硝子体内接種群の遅延型過敏反応の陽性対照とするために、マウス背部皮下に HSV 液 0.1 ml を接種した。

### 4. CTL 活性の測定

角膜接種群ならびに硝子体内接種群ともに、HSV 接種前(接種後 0 日)、および接種後 3, 5, 7, 10, 14 日の各時点においてマウスの脾臓と頸部リンパ節を摘出して、下記のように二次刺激を行う平川<sup>4)</sup>の方法に従って HSV 特異的 CTL 活性を測定した。

#### 1) Effector 細胞の調整 (図 2)

Stimulator 細胞として HSV 非接種マウスの脾単核細胞を、responder 細胞として HSV で感染させた各群のマウス脾単核細胞をそれぞれ分離して使用した。両者の比が 1 : 5 となるように混合して 37℃ とした 5% CO<sub>2</sub> インキュベーターで 4 日間培養し、二次刺激を与えたものを effector 細胞とした。Effector 細胞は、Hanks' balanced salt solution (HBSS, 日水) で 2 回洗浄した後、trypan blue 法で生細胞数を算定し、細胞数を  $1 \times 10^6$ /ml に調整した。

#### 2) 標的細胞の作製 (図 3)

標的細胞として L 929 細胞を使用した。3,700 KBq/ml の <sup>3</sup>H-proline を含む Eagle's minimum essential



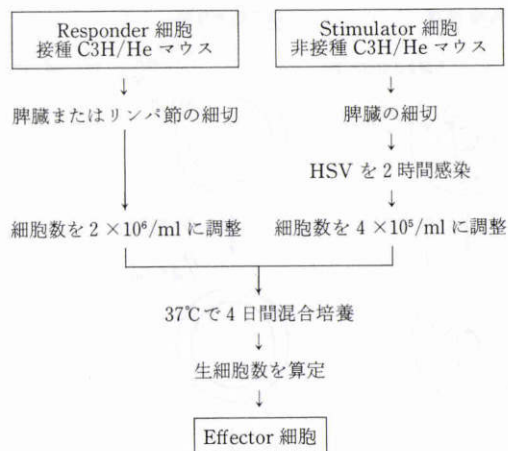


図2 Effector 細胞の調整  
HSV: 単純ヘルペスウイルス

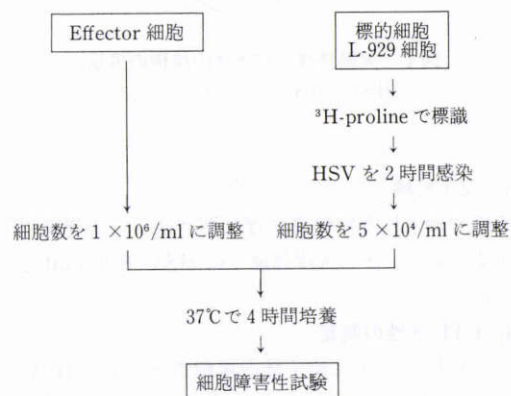


図3 標的細胞の作製  
HSV: 単純ヘルペスウイルス

medium (MEM) で、この L 929 細胞を 2 日間培養し標識した。次いで、トリプシン処理を行い、HSV で 2 時間感染させた後、HBSS で 2 回洗浄し、Roswell park memorial institute 1,640 液 (GIBCO) に浮遊させて細胞数を  $5 \times 10^4/\text{ml}$  に調整した。

### 3) 細胞障害性試験

上記のように調整した標的細胞と effector 細胞浮遊液を丸底の 96 well micro testplate に effector 細胞数と標的細胞数の比が 20:1 となるように分注し、1,200 回転で 5 分間遠沈した。その後、37°C の 5%CO<sub>2</sub> インキュベーター中で 4 時間培養した。培養後、培養上清中の放射能活性を測定し、下記に示した式に測定値を当てはめて percent lysis を求めて細胞障害性の

程度を算出した。

$$\text{Percent lysis} = \frac{A-C}{B-C} \times 100$$

- A: 標的細胞と effector 細胞を混合培養した培養液の上清 100  $\mu\text{l}$  中に含まれる  $^3\text{H}$  放射能活性  
 B:  $5 \times 10^3$  個の標的細胞に標識された  $^3\text{H}$  放射能活性  $\times 1/2$   
 C: 非接種マウスの脾細胞と標的細胞を混合培養した培養液の上清 100  $\mu\text{l}$  中に含まれる  $^3\text{H}$  放射能活性

### 4) 抗 Lyt-2.1 モノクローナル抗体処理

今回検討したリンパ球が CTL であるかどうかを確認するために、モノクローナル抗体を使用して下記のように検討した。

Effector 細胞の作製は、1)と同様に行った。硝子体内接種後 7 日時の脾細胞から誘導した effector 細胞に、抗 Lyt-2.1 モノクローナル抗体 (Cedarlane, USA) を加えて、4°C で 60 分間反応させた。次に、補体、Low-Tox-M (Cedarlane, USA) を添加し、37°C で 60 分間反応させた後、2) 3) の手順で細胞障害試験を行った。抗 Lyt-2.1 モノクローナル抗体と補体の調整は、山代<sup>5)</sup>の報告に従って最終希釈を 10 倍とした。

### 5. 遅延型過敏反応測定法

HSV の角膜接種群、硝子内接種群および皮下接種群のそれぞれにおいて、HSV 接種後 6 日時に耳介の厚さを測定した後、左側耳介に不活化した HSV 液を接種した。対照として右側耳介に Eagle's MEM を接種した。耳介接種後 24 時間時に耳介の厚さを測定した。なお、Williamson ら<sup>6)</sup>の報告した下記の式から、接種前後の耳介の厚さの差をもって DTH の程度を算定した。

$$\text{遅延型過敏反応} = [(A-B) - (C-D)] \times 10^{-2} \text{mm}$$

- A: HSV 接種後の耳介の厚さ  
 B: HSV 接種前の耳介の厚さ  
 C: 培養液接種後の耳介の厚さ  
 D: 培養液接種前の耳介の厚さ

### 6. 臨床的観察

硝子体内接種群のうち、接種後 14 日時に脾臓と頸部リンパ節の摘出を予定していたマウス 6 匹について、接種後 1, 3, 5, 7, 10, 14 日の各時点で、Zeiss 手術顕微鏡による前眼部検査と、Nikon +33 D レンズとボンノスコープで眼底検査を行った。

III 結 果

1. CTL 活性

1) 脾臓の CTL 活性 (図 4)

脾臓の CTL 活性は、硝子体内接種群および角膜接種群ともに、HSV 接種後 5 日時に初めて検出された。HSV 接種後 10 日時には、CTL 活性は硝子体内接種群で  $29.1 \pm 6.7$  (平均値  $\pm$  標準偏差)、角膜接種群では  $32.2 \pm 8.2$  で、ともに最大値を示した。14 日時には硝子体内接種群では  $20.2 \pm 8.4$ 、角膜接種群では  $23.2 \pm$

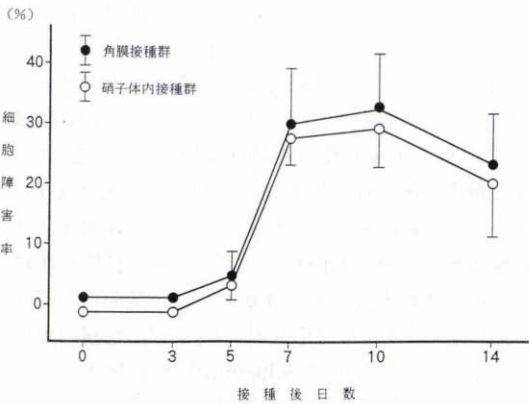


図 4 脾細胞における CTL 活性の経時的変化。  
HSV をマウス硝子体内と角膜に接種し、3、5、7、10、14 日時に脾臓を摘出した。L 929 細胞を標的細胞として使用した。Effector 細胞と標的細胞の割合は 20 : 1 とした。各時点の数はすべて 6 である。

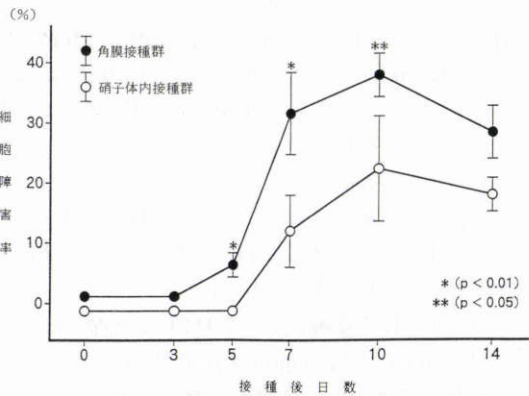


図 5 頸部リンパ節における CTL 活性の経時的変化。  
HSV をマウス硝子体内と角膜に接種し、3、5、7、10、14 日時に脾臓を摘出した。L 929 細胞を標的細胞として使用した。Effector 細胞と標的細胞の割合は 20 : 1 とした。各時点の数はすべて 6 である。

9.4 とやや低下した。なお、両群の間には、いずれの時点においても有意差はなかった。

2) リンパ節の CTL 活性 (図 5)

リンパ節の CTL 活性は、角膜接種群では、HSV 接種後 5 日時に初めて認められた。HSV 接種後 10 日時には、CTL 活性は  $37.1 \pm 3.3$  で最大となり、14 日時には  $28.3 \pm 4.7$  とやや低下した。これらの経時的な変化ならびに活性度の程度は脾臓の場合とほぼ同じものであった。これに対し、硝子体内接種群の CTL 活性は、HSV 接種後 7 日時に初めて検出された。10 日時には  $22.6 \pm 9.0$  と最大となり、14 日時には  $18.3 \pm 2.3$  とやや低下する傾向がみられた。両群の CTL 活性を比較すると、HSV 接種後 5、7、10 日時に於いて、硝子体内接種群では角膜接種群に比べ細胞障害性は有意に低かった (各  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ )。

3) 抗 Lyt-2.1 モノクローナル抗体処理 (表 1)

抗体処理をしなかった場合の CTL 活性は  $18.7 \pm 0.8$ 、抗体処理をした場合には CTL 活性は  $3.2 \pm 4.1$  となり、抗体処理によって CTL 活性は著明に低下した。この結果から誘導された細胞は、Lyt-2.1 抗原をもつ CTL と考えられた。

2. 遅延型過敏反応 (表 2)

耳介の厚さの程度は、硝子内接種群では  $2.5 \pm 3.1$ 、角膜接種群では  $8.2 \pm 3.1$ 、皮下接種群では  $6.0 \pm 1.2$  であった。硝子体内接種群の遅延型過敏反応は、角膜接種群および皮下接種群と比べて、有意に抑制されて

表 1 抗 Lyt-2.1 モノクローナル抗体処理と細胞障害性 (硝子体内接種 7 日、脾細胞)

| 処 理   | 細胞障害性 (%)            |
|-------|----------------------|
| 抗体非処理 | $18.7 \pm 0.8$ (n=4) |
| 抗体+補体 | $3.2 \pm 4.1$ (n=4)  |

モノクローナル抗体、補体の希釈は 10 倍  
Effector : Target = 20 : 1  
( $p < 0.01$ ) (平均値  $\pm$  標準偏差)

表 2 遅延型過敏反応 (24 時間)

| 接種方法   | 耳介肥厚の程度 ( $\times 10^{-2}$ mm) |
|--------|--------------------------------|
| 皮下接種   | $6.0 \pm 1.2$ (n=10)           |
| 角膜接種   | $8.2 \pm 3.1$ (n=10)           |
| 硝子体内接種 | $2.5 \pm 3.1$ (n=10)           |
| 非接種    | $1.3 \pm 1.3$ (n=10)           |

\* ( $p < 0.01$ ) \*\* ( $p < 0.05$ )  
(平均値  $\pm$  標準偏差)



いた (各  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ).

### 3. 臨床的所見

6例中4例で5日時から接種眼に虹彩炎が発症し、瞳孔は散瞳傾向を示した。そのうち、2例では強い炎症のため虹彩炎後癒着を生じ、また対光反応が消失した。しかし、7日時をピークに虹彩炎は消退傾向を示し、前房は透明となり、虹彩はそのまま萎縮した。また、その2例は10日時から反対眼にも虹彩炎がみられ、散瞳傾向を示した。しかし、角膜浮腫や角膜潰瘍はみられなかった。

眼底は、6例中3例で7日時から接種眼に網膜炎が発症した。発症眼では網膜血管は拡張し、多数の滲出斑がみられた。また、そのうち1例はさらに炎症が増強し、14日時から硝子体混濁が強くなり、眼底が透見不能となった。また同時に、このマウスでは対側の非接種眼にも10日時から網膜炎がみられたが、硝子体は観察した14日時まで透明であった。

## IV 考 按

一般的に、HSV 感染では HSV が cell to cell infection を示すことから、その感染防御には細胞性免疫が重要と考えられている。細胞性免疫のうち主役を演じているのが、DTH であるか CTL であるのか現在もお考えは一致していない<sup>7)</sup>が、HSV に対する免疫反応を解明していく上で、この DTH と CTL の動態を調べることは大切なことである。本実験では、硝子体内に直接 HSV を接種することによってヘルペスウイルス性網膜炎のモデルを作製して DTH と CTL の動態を検討してみた。その結果、硝子体内接種では DTH の抑制がみられ、この点については Metzger ら<sup>2)</sup>や Atherton ら<sup>3)</sup>の報告と同様の結果が得られた。一方、CTL については、著者が調べた範囲内ではこの研究が初めての報告であるが、頸部リンパ節の CTL 活性は接種後7日時まではほとんどみられなかったのに対し、脾臓では角膜接種の場合とほぼ同程度の数値と経時的な変化を示した。今回のこの DTH と CTL に関する細胞性免疫の結果は、Streilein ら<sup>8)</sup>が提唱した前房内接種における anterior chamber associated immune deviation (ACAID) に類似している。ACAID とは、前房内に各種の抗原を接種した場合、細胞性免疫だけに限れば、脾臓の CTL は正常に誘導されるのに対して、DTH は抑制される現象のことを言う。ヘルペスウイルスの前房内接種時にも ACAID が生じることはすでに Whittum ら<sup>9)</sup>によって報告されているが、今回の

結果 (脾臓の高い CTL 活性と、抑制された DTH 反応) から、前房内接種時と同様に、硝子体内接種時にも細胞性免疫については ACAID と類似の現象が起ることが確認された。なお、Jiang ら<sup>10)</sup>は、腫瘍細胞を硝子体内に接種して DTH が抑制することを報告している。

梶原<sup>1)</sup>は、HSV を角膜に接種した場合、頸部リンパ節の CTL 活性は脾臓のそれに比べて2日早く上昇し、角膜接種では少なくとも CTL 活性に関する限り頸部リンパ節の方が感染のごく初期には反応の開始の主たる場になっていると推察している。この梶原の結果は、脾臓の CTL 活性が頸部リンパ節のそれより2日早く上昇した今回の硝子体内接種の結果、ならびに今回の実験系と同じものを使って測定した渡辺<sup>12)</sup>の前房内接種の結果と比べると、頸部リンパ節と脾臓の CTL 活性の出現時期が時間的に逆転している。このような角膜接種と前房内接種で頸部リンパ節の CTL 活性の出現時期に差がでる理由として、Ksander ら<sup>13)</sup>は角膜接種では角膜周囲からリンパ行性に抗原が所属リンパ節に移動するため、脾臓より早い時間に頸部リンパ節に達して CTL 反応を起こし、一方、前房内接種では抗原は房水とともに Schlemm 管から房水静脈に入り、血行性に脾臓に達し、頸部リンパ節より早く免疫反応を起こすのではないかと推察している。硝子体内接種では、注入された HSV 抗原は硝子体内に停滞するわけではなく、前房側にも感染が広がるので<sup>14)</sup>、Ksander ら<sup>13)</sup>の考え方に従えば、前房内接種と同様に硝子体内接種でも血行性に脾臓へ到達し、前房内接種と類似した反応を示すものと考えられる。

HSV 抗原が頸部リンパ節や脾臓に達する経路については、Ksander ら<sup>13)</sup>の考え方が正しいかどうかは不明であるが、少なくとも感染初期の CTL 活性の生じる場所は、硝子体内接種では前房内接種と同じく脾臓である可能性が高い。しかし、脾臓に比べれば低値であるとは言え、感染後期になってある程度活性が上昇してくる頸部リンパ節の CTL も何らかの感染防御を果たしているものと考えられる。

一方、硝子体内接種における DTH の抑制については、Metzger ら<sup>2)</sup>は、suppressor T 細胞に対して特異的な抗体で処理をした脾細胞を移入することにより HSV の硝子体内接種における DTH の抑制が解除されたと報告している。前房内接種でも Whittum ら<sup>15)</sup>は同じように特異的な抗体で処理をした脾細胞を移入することで DTH の抑制が解除されたと報告し、前房



内接種での DTH の抑制には suppressor T 細胞が関与していると推察している。これらの報告から考えると、硝子体内接種での DTH の抑制には主に suppressor T 細胞が関与している可能性がある。また、DTH 抑制の別の可能性として、Williamson ら<sup>6)</sup>は、ヘルペス性角膜炎の感染初期に抗原提示能を通じて免疫反応に重要な役割を呈していると考えられている結膜や角膜の Langerhans 細胞<sup>16)17)</sup>に注目している。彼らは、前房内では抗原提示をするこの Langerhans 細胞が欠如しているため、接種された HSV 抗原が局所での抗原提示の機会を逃れ、その結果 DTH が抑制されるのではないかと推測している。また、Metzger ら<sup>2)</sup>も前房内接種を Langerhans 細胞のある角膜輪部から行くと Langerhans 細胞のない角膜中央部のそれに比べて DTH の抑制が少なくなることから、Williamson<sup>6)</sup>と類似した考察をしている。しかし、前房内や硝子体内で抗原提示を逃れたとしても、Schlemm 管からの血中経路で脾臓に達し、そこで macrophage によって抗原提示され得るので、Williamson ら<sup>6)</sup>の考え方をそのまま受け入れることには問題はあるが、局所の抗原提示細胞の有無によって DTH の抑制が生じる要因のひとつとなる可能性はある。

次に、HSV を硝子体内接種した後に生じる網膜炎について検討する。硝子体内接種における網膜炎は、接種眼および非接種眼に生じるとされ、接種眼の網膜炎は、非接種眼に比べ早期に発症し、程度は軽いとされている<sup>3)18)</sup>。接種眼の網膜炎は、HSV が直接網膜に侵入し、感染することによるものとされている。非接種眼に網膜炎が生じる理由として、Olson ら<sup>18)</sup>は von Szily のモデルを用いて、接種眼や非接種眼の視神経を切断した後に、HSV を硝子体内と前房内に接種すると、非接種眼に網膜炎が生じにくいことから、HSV が視神経を介して反対眼に伝達し網膜炎が起きると推測している。しかし、HSV が視神経にどのようにして取り込まれるのかあるいは侵入してくるのかいまだ不明である。中川ら<sup>19)</sup>は、前房に HSV を接種したヌードマウスに、HSV の前房内接種で感作したマウスから7日時に採取した脾細胞を、移入することによって、他眼の網膜炎の発生を防ぐことができることから、CTL が HSV の他眼への侵入防御に重要な役割をしていると述べている。しかし、実際にこれらの CTL が網膜炎をどのようにして防御するのか、あるいは低下した DTH がどのような意味をもつかは、今回の実験からは推測できない。ただ、CTL の活性が上昇し

DTH の抑制がみられる HSV の硝子体内接種では、その眼底病変の回復には、主に CTL が関与していると考えられる。

ご校閲いただきました調枝寛治教授に深謝いたします。終始ご指導いただきました坂田広志講師、渡辺道夫先生に深謝いたします。

本論文の要旨は、第96回日本眼科学会総会（講演）で発表した。

#### 文 献

- 1) Culbertson WW, Blumenkranz MS, Haines H, Gass DM, Mitchell KB, Norton ED: The acute retinal necrosis syndrome. Part 2: Histopathology and etiology. *Ophthalmology* 89: 1317—1325, 1982.
- 2) Metzger EE, Whittum-Hudson JA: The dichotomy between herpes simplex virus type 1-induced ocular pathology and systemic immunity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 1533—1540, 1987.
- 3) Atherton SS, Pesicka GA, Streilein JW: Retinitis and deviant immune responses following intravitreal inoculation of HSV-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 859—866, 1987.
- 4) 平川裕二: 単純ヘルペス角膜炎の免疫学的研究—マウス脾 cytotoxic T lymphocyte について—。日眼会誌 89: 208—213, 1985.
- 5) 山代浩人: 単純ヘルペス角膜炎の免疫学的研究—感染マウス脾細胞のリンパ球サブセットと細胞障害性について—。あたらしい眼科 6: 1367—1372, 1989.
- 6) Williamson JP, Dimarco S, Streilein JW: Immunobiology of Langerhans cells on the ocular surface. I. Langerhans cells within the central cornea interfere with induction of anterior chamber associated immune deviation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 1527—1532, 1987.
- 7) 森 良一: 個体レベルでの感染—動物モデル、潜伏感染、感染防御。森 良一、他(編): ヘルペスウイルス感染症。メディカルトリビューン、東京、24—34, 1986.
- 8) Streilein JW, Niederkorn JY: Induction of anterior chamber-associated immune deviation requires an intact, functional spleen. *J Exp Med* 153: 1058—1067, 1981.
- 9) Whittum JA, Niederkorn JY, McCulley JP, Streilein JW: Intracameral inoculation of herpes simplex virus type I induces anterior chamber associated immune deviation. *Curr Eye Res* 2: 691—697, 1983.

- 10) **Jiang LQ, Streilein JW**: Immune privilege extended to allogeneic tumor cells in the vitreous cavity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 224—228, 1991.
- 11) **梶原 良**: 実験的角膜ヘルペスの免疫学的研究—マウス頸部リンパ節と脾臓における cytotoxic T lymphocyte 活性について—, *日眼会誌* 91: 1296—1301, 1987.
- 12) **渡辺道夫, 梶原 良, 坂田広志, 山代浩人**: 単純ヘルペスウイルスのマウス前房接種—脾臓とリンパ節の CTL 活性—, *眼紀* 41: 1879, 1990.
- 13) **Ksander BR, Streilein JW**: Analysis of cytotoxic T cell responses to intracameral allogeneic tumors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 323—329, 1989.
- 14) **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, 第1報, 硝子体内接種実験, *日眼会誌* 84: 1715—1722, 1980.
- 15) **Whittum JA, Niederkorn JY, McCulley JP, Streilein JW**: Role of suppressor T cells in herpes simplex virus-induced immune deviation. *J Virol* 51: 556—558, 1984.
- 16) **田川義継, 竹内 勉, 佐賀徳博, 松田英彦**: 角膜結膜におけるランゲルハンス細胞—その分布と表面抗原について—, *日眼会誌* 86: 825—832, 1982.
- 17) **Asbell PA, Kamenar T**: The response of Langerhans cells in the cornea to herpetic keratitis. *Curr Eye Res* 6: 179—182, 1987.
- 18) **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.
- 19) **中川 尚, 林皓三郎, 内田幸男**: 単純ヘルペス性網膜炎における T リンパ球の役割, *日眼会誌* 91: 138, 1987.