

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2報 脳, 他側視神経および他眼網膜の検索—

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⁾関西医科大学第二解剖学教室

要 約

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) を接種すると, 両眼のぶどう膜炎および脳炎が発症した。接種眼および接種側視神経内における HSV-1 の局在を免疫組織化学的に観察し, HSV-1 が接種眼網膜から網膜神経節細胞の軸索を経て脳へ伝播することを前報に報告した。本報では, 脳内および他眼網膜における HSV-1 の局在部位, 他眼網膜への HSV-1 の伝播経路を検討した。HSV-1 は視交叉, 両側視交叉上核, 両側外側膝状体, 両側上丘, 両側視蓋前域, 両側視皮質に証明された。他眼網膜では, 比較的限局した領域の神経節細胞と, その神経突起およびそれに連絡する内顆粒層の神経細胞, Müller 細胞にウイルスが検出された。これら

の成績から, 他眼網膜へは, これら中枢から他眼網膜神経節細胞の軸索内を逆行性に伝播し, なかでも, ウイルスは視交叉上核において他眼網膜由来の神経線維に移行することが強く示唆された。すなわち, 他眼網膜へは血行性ではなく, 視神経, 視路, 第一次視中枢内の神経線維を経て伝播し, 感染することが示された。(日眼会誌 98: 344—351, 1994)

キーワード: 単純ヘルペスウイルス, ヘルペス性網膜炎, ウイルス伝播経路, ヘルペス性脳炎, 軸索輸送

Immunohistochemical Localization of Herpes Simplex Virus Type 1 in Experimental Retinitis

—2. The Brain, Contralateral Optic Nerve and Retina—

Masashi Matsushima¹⁾, Masanobu Uyama¹⁾, Akio Ohyama²⁾,
Teizo Ueyama³⁾ and Tetsuo Sugimoto³⁾

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

Abstract

Unilateral intravitreal inoculation of herpes simplex virus type 1 (HSV) induced bilateral retinitis and encephalitis in rats. In a previous paper, we demonstrated immunohistochemical localization of HSV in the ipsilateral retina. In this paper, we report immunohistochemical localization of antigen to HSV in the brain and opposite eye. HSV was found in the optic chiasm, and bilaterally in the suprachiasmatic nuclei, lateral geniculate nuclei, superior colliculus, pretectum, and visual cortex. HSV was also found in the retinal ganglion cells,

neural cells in the inner nuclear layer, and Müller cells in the opposite eye. We demonstrated HSV infection in the retina of the opposite eye via the optic nerve, visual pathway, and nuclei, but not through the blood stream. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 344—351, 1994)

Key words: Herpes simplex virus, Herpetic retinitis, Viral transport, Herpetic encephalitis, Axonal transport

別刷請求先: 570 大阪府守口市文園町1 関西医科大学眼科学教室 松島 正史
(平成5年7月6日受付, 平成5年11月19日改訂受理)

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

(Received July 6, 1993 and accepted in revised form November 19, 1993)

I 緒 言

ヘルペスウイルス科は網膜炎を起こす原因ウイルスとして重要な位置を占めている¹⁾。最近、健康な成人に発症する桐沢型ぶどう膜炎(急性網膜壊死)は単純ヘルペスウイルス(HSV)および水痘・帯状ヘルペスウイルス(VZV)の感染であることが確立している^{1)~4)}。また、ヘルペス科ウイルスによる網膜炎は後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)など免疫力低下患者にも発生する。

単純ヘルペスによるウイルス性網膜炎に脳炎が合併した報告があり^{5)~9)}、ウイルス性網膜炎から脳炎へ⁵⁾、逆に、ウイルス性脳炎が先行した後、網膜炎を起こした報告がある⁷⁾。また、Rostadら¹⁰⁾は、AIDS患者に水痘・帯状ヘルペスウイルスによる左眼の角膜炎、虹彩炎、網膜炎が起こった後に脳炎を起こした症例の剖検結果を報告し、VZVが左側三叉神経から左眼に伝播し、さらに左側視神経、視交叉、両側視索、両側外側膝状体、さらに視皮質に神経線維内をシナプスを介して伝播したと考えている。これらの報告はウイルス性網膜炎と脳炎との強い関連を示している。

実験的に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)を接種すると、両眼にぶどう膜炎が発症し^{11)~14)}、さらに脳炎が発症することが知られている¹³⁾¹⁴⁾。この際、他眼でのぶどう膜炎発症経路について、血行性感染¹¹⁾と視路を経由する感染^{12)~14)}が示唆されているが、その直接の証明はない。我々は、第1報¹⁵⁾において接種眼網膜内におけるウイルスの局在、接種側視神経内での局在を検索し、ウイルスが接種眼網膜から視神経内を網膜神経節細胞の軸索を通して脳内に伝播することを免疫組織化学的に明らかにした。本研究では、引き続き脳内、他側視神経、他眼網膜内におけるウイルスの局在について検討した。

II 実験方法

前報¹⁵⁾同様、硝子体内接種には単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)ミヤマ株を用いた。

実験動物として、6週齢、体重200gの雄SDラットを用いた。使用前に各ラットは主要ウイルス(単純ヘルペスウイルス1型、2型、水痘・帯状ヘルペスウイルス)に対する血清の中和抗体価を測定し、ウイルス接種前に感染のないことを確認した。

ウイルス浮遊液をハンクス緩衝生理食塩水(Hank's buffer saline solution, HBSS)にて希釈して感染価を 1.0×10^7 plaque-forming units(pfu)/mlとし、マイクロシリンジを用いてその10 μ lをラットの片眼(左眼)の輪部強膜から硝子体内に接種した。対照として10 μ lのHBSSを片眼(左眼)硝子体内に接種した。接種後、毎日眼底検査を行い、接種後1~14日まで、毎日各1~5

匹のラットをエーテル麻酔下に、ザンボニ液で灌流固定し、その後、脳、両側視神経、両側眼球を摘出し、クリオスタットを用いて各組織を約50 μ mに薄切し、avidin-biotin-peroxidase complex(ABC)法を用いた免疫組織化学的染色を行った。抗ヘルペスポリクローナル抗体(ウサギ血清, Dakopatts社製)を一次抗体、biotin化した抗ウサギIgG抗体を二次抗体(山羊血清, Vector社製)とした。ABC法にはVector社製染色キットを用いた。眼球および視神経の切片はさらにヘマトキシリン対比染色を行い、脳切片にはクレシルバイオレット対比染色を行った。なお、脳部位の区分はPaxinosら¹⁶⁾に従った。

III 結 果

1. 臨床所見

接種後、6日以降14日までに観察したラットにおいて、12匹中9匹75%に他眼にぶどう膜炎が発生した。他眼に臨床的にぶどう膜炎が見られたラットのうち、最も早いものは接種後7日に、最も遅いものは接種後14日に発症した。それらのラットにおいては、まず、他眼では発症1日目に網膜静脈の拡張蛇行、視神経乳頭の発赤腫脹が見られ、2日目には前房内炎症細胞、滲出物、虹彩後癒着、毛様充血が見られた。他眼ぶどう膜炎発症後3日目の前眼部は図1の如くで、球結膜の浮腫、毛様充血、前房内滲出物、角膜の浮腫などを生じ、眼底は透見不能になった。また、ほとんどすべてのラットが振戦、異常行動など脳炎の合併を示唆する神経症状を呈した。対照ラットにおいては眼科的および神経学的異常所見を見なかった。

2. 免疫組織学的観察

1) 他 眼

接種後6日で、臨床的には他眼ぶどう膜炎がまだ発症していない動物において、他眼網膜神経節細胞の核に免疫組織学的にHSV-1抗原が見られた(図2)。視神経乳頭の発赤腫脹、網膜静脈の拡張蛇行の見られた他眼ぶどう膜炎発症1日目には、網膜神経節細胞の核とその神経突起にHSV-1抗原が見られ、さらにその神経節細胞に連絡する内顆粒層の神経細胞にHSV-1抗原が見られた(図3a, b)。また、この時期には組織学的に前房、硝子体内に炎症細胞の浸潤が見られた。

他眼ぶどう膜炎発症2日目以降には、他眼網膜におけるHSV-1抗原は、神経節細胞、内顆粒層に核を持つ神経細胞に見られ、内網状層、外網状層の神経突起を介して水平方向に広がった。また、この時期に初めて内境界膜から外境界膜に至るMüller細胞の胞体にHSV-1抗原が見られた(図4)。

他眼ぶどう膜炎発症5日目には、他眼の病巣部の網膜に強い炎症細胞の浸潤があり、網膜の層構造は崩壊した(図5)。少数の外顆粒層の核にもHSV-1抗原が見られ

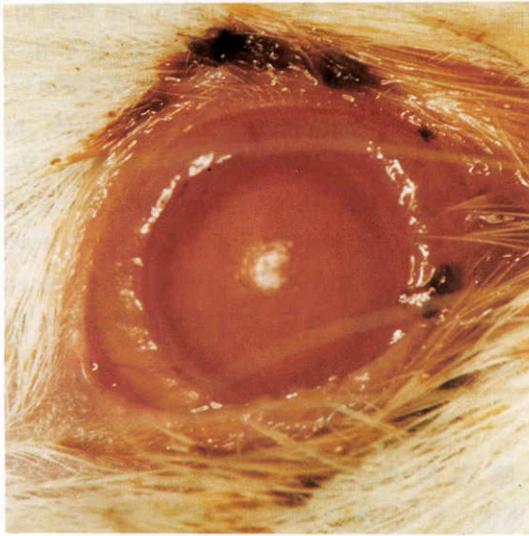


図1 片眼硝子体内ウイルス接種10日,他眼にぶどう膜炎発症後3日の他眼前眼部写真。
球結膜の浮腫,毛様充血,角膜浮腫,前房内滲出物など強い炎症所見を見る。眼底は透見不能である。



図2 ウイルス接種後6日の他眼網膜。
網膜神経節細胞の核内にHSV-1抗原陽性物質が見られる。臨床的にはぶどう膜炎所見はまだ発生していない。ABC法とヘマトキシリン重染色。

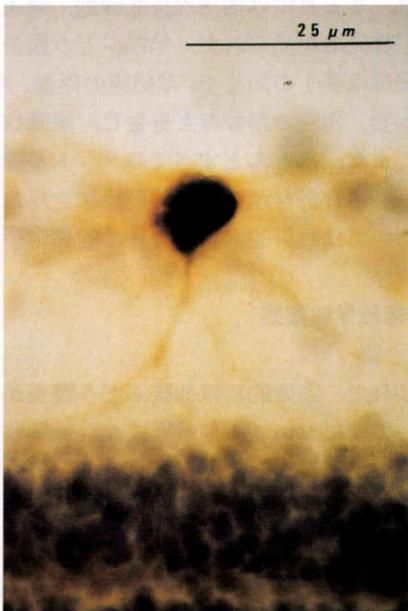


図3a 他眼ぶどう膜炎発症1日の網膜。
網膜神経節細胞の核,胞体,神経突起にHSV-1抗原陽性物質が見られる。ABC法とヘマトキシリン重染色。

た。

全経過を通じて前房,硝子体内へ浸潤した炎症細胞にはHSV-1抗原を見なかった。角膜,虹彩,毛様体,脈絡膜にもHSV-1抗原は証明されなかった。また,接種眼に比べ,他眼では網膜におけるHSV-1抗原陽性部位は比較的限局しており,接種眼のように網膜全域へのHSV-1抗原陽性部位の広がりは見られなかった。

2) 脳

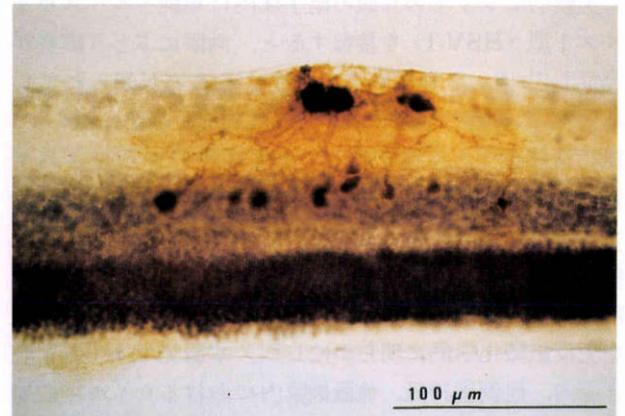


図3b 他眼ぶどう膜炎発症1日の網膜。
網膜神経節細胞の核,胞体,神経突起と,その神経突起に連絡する内顆粒層の神経細胞とその神経突起にHSV-1抗原陽性物質が見られる。ABC法とヘマトキシリン重染色。

他眼網膜にHSV-1抗原が見られたラットにおいて,HSV-1抗原は両側視交叉上核をはじめ,両側上丘,両側外側膝状体,両側視蓋前域,視覚野皮質である両側後頭葉皮質など視路全域にわたって高い頻度で見られた。

これらの脳内部位におけるHSV-1抗原の局在を調べると,上丘においては,他眼網膜HSV-1抗原陽性物質の有無に関わらず,視神経層(OS),浅灰白層(SGS)に主に見られた。図6a, bは,他眼網膜にHSV-1抗原が陽性であったラットの接種後10日目の水平断の接種側および他側上丘である。

外側膝状体においては,他眼網膜HSV-1抗原陽性物

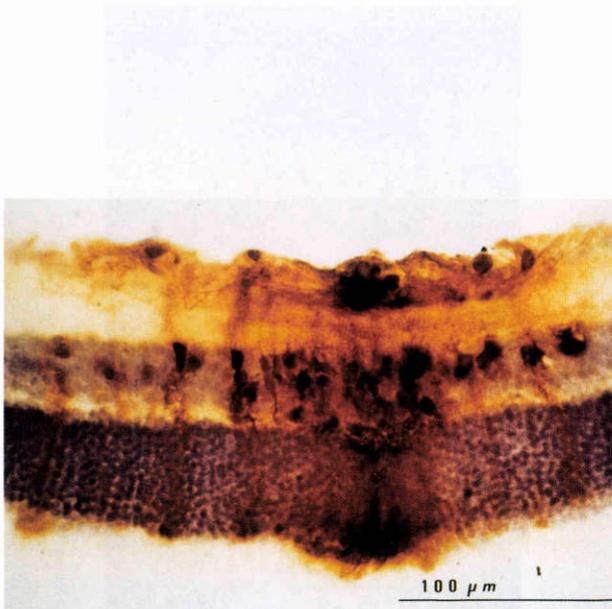


図 4 他眼ぶどう膜炎発症 2 日の網膜。

網膜神経節細胞, 内顆粒層の神経細胞, Müller 細胞の核およびその胞体, さらに少数であるが視細胞の核に HSV-1 抗原陽性物質が見られる。ABC 法とヘマトキシリン重染色。

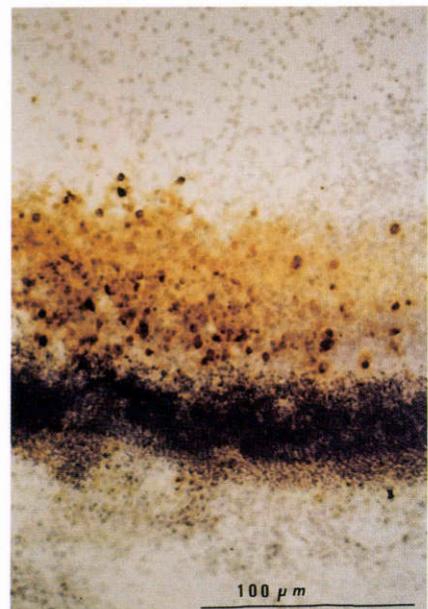
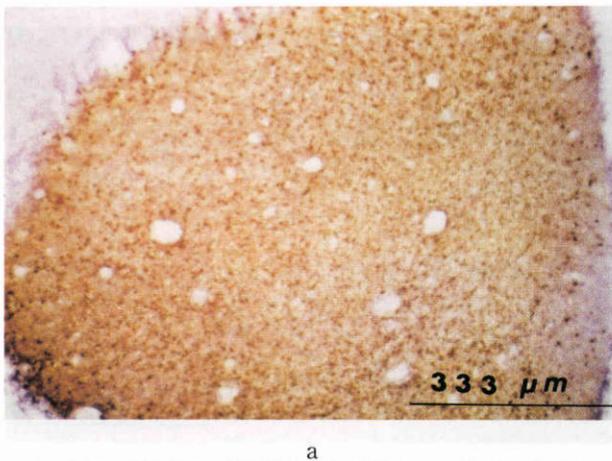
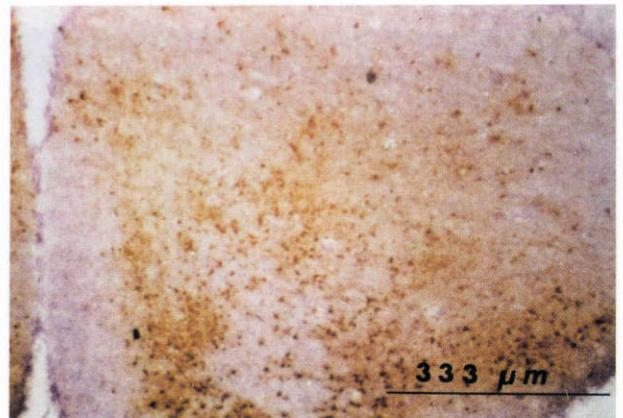


図 5 他眼ぶどう膜炎発症 5 日の網膜。

病巣部の網膜内層および硝子体に強い炎症細胞の浸潤を見る。網膜内層に多くの HSV-1 抗原陽性細胞を見, 網膜内層の層構造は崩壊している。ABC 法とヘマトキシリン重染色。



a



b

図 6 a, b ウイルス接種後 10 日, 他眼網膜に HSV-1 抗原が陽性であったラットの接種側および他側上丘。水平断切片。a: 他側上丘, b: 接種側上丘。両側とも上丘の視神経層に広範囲に HSV-1 抗原陽性細胞を見る。ABC 法とクレシルバイオレット重染色。

質の有無に関わらず, 両側外側膝状体に HSV-1 抗原陽性細胞が見られないもの, 両側外側膝状体の背側核および腹側核に HSV-1 抗原陽性細胞を見たものなど, 種々の所見が見られた。図 7 (349 頁) は外側膝状体の模式図, 図 8 は接種 7 日目における他眼網膜 HSV-1 抗原陽性ラットの他側 (非接種側) 外側膝状体を示す。

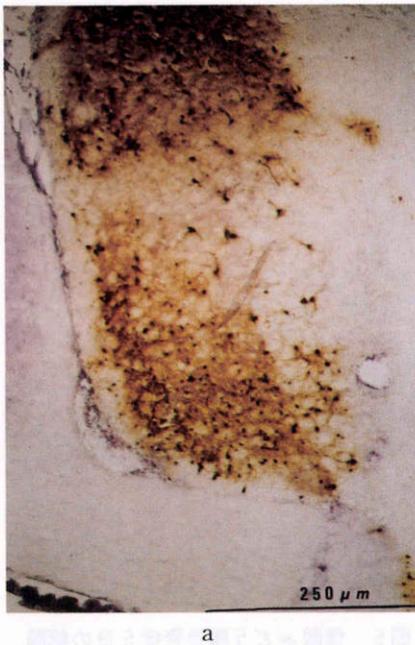
視蓋前域においては, 他眼網膜における HSV-1 抗原陽性物質の有無に関わらず, 視索核 (OT), 視蓋前域オリブ核 (OPT), 視蓋前域後核 (PPT) などに HSV-1 抗原陽性細胞が見られた。

視交叉上核においては, 他眼網膜に HSV-1 抗原が陽

性のラットにのみ, HSV-1 抗原を見た。図 9 は接種 7 日目他眼網膜 HSV-1 抗原陽性ラットの視交叉と視交叉上核を示す。視交叉に HSV-1 抗原陽性のグリア細胞が散在した。また, 他側視交叉上核に HSV-1 抗原陽性細胞を見た。

後頭葉皮質においては, 他眼網膜での HSV-1 抗原の有無に関わらず, 接種 6 日目以降に HSV-1 抗原陽性を呈するラットがあった。

他側視神経においては, 他眼網膜 HSV-1 抗原陽性のラットでは図 10 の如く HSV-1 抗原陽性のグリア細胞が散在した。他眼網膜に HSV-1 抗原が陰性であった



a



b

図8 a, b ウイルス接種後7日, 他眼網膜に HSV-1 抗原が陽性であったラットの他側 (非接種側) 外側膝状体.

水平断切片. a: 背側核および腹側核大細胞部に多くの HSV-1 抗原陽性細胞を見る. 腹側核小細胞部にも少数であるが HSV-1 抗原陽性細胞を見る. b: 主に背側核にのみ HSV-1 抗原陽性細胞を見る. ABC 法とクレシルバイオレット重染色.

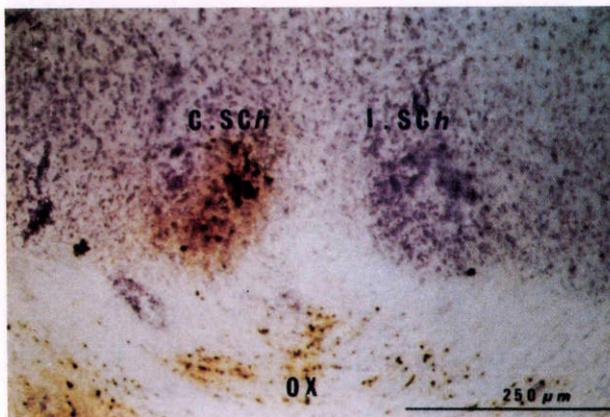


図9 ウイルス接種7日, 他眼網膜に HSV-1 抗原が陽性であったラットの視交叉および視交叉上核.

水平断切片. 視交叉に HSV-1 抗原陽性のグリア細胞が散在している. 他側視交叉上核に HSV-1 抗原陽性細胞を見る. ABC 法とクレシルバイオレット重染色.

C. SCh: 他側視交叉上核, I. SCh: 同側視交叉上核, OX: 視交叉

ラットでは, 他側視神経内に HSV-1 抗原陽性細胞を見なかった.

他眼網膜に HSV-1 抗原が陽性であったラット (9 匹) と, 陰性であったラット (3 匹) の脳内の各部位における HSV-1 抗原の陽性率を表 1 に示した. 脳内各部位における HSV-1 抗原陽性率は, 他眼網膜に HSV-1 抗原が陽性であったラットは, 陰性であったラットと比べてす

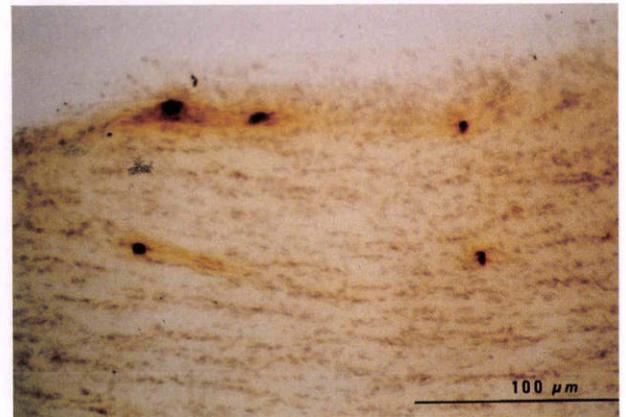


図10 ウイルス接種7日, 他眼網膜に HSV-1 抗原が陽性であったラットの他眼視神経.

HSV-1 抗原陽性グリア細胞が散在している. ABC 法とヘマトキシリン重染色.

べて高い値を示した.

IV 考 按

我々は, 第 1 報¹⁵⁾において, 接種眼では, ウイルスはまず Müller 細胞に侵入し, その核内で増殖し, その周囲の内顆粒層に核をもつ神経細胞, および神経節細胞に伝播することを報告した. 本報では, 他眼網膜において, HSV-1 抗原はまず神経節細胞の核内において陽性になり, その神経節細胞から神経突起, シナプスを介して内顆粒層に核をもつ神経細胞へと伝播し, あるいは cell to cell に Müller 細胞に伝播することを示した. また, 他眼

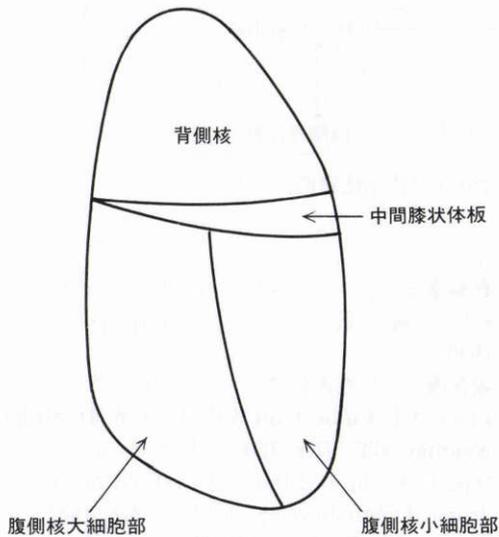


図7 外側膝状体の模式図 (Paxinos ら¹⁶⁾から). 背側核, 腹側核大細胞部, 腹側核小細胞部, 中間膝状体板を示す.

網膜では視細胞にはほとんどウイルス抗原を証明出来なかったが, 接種眼においても視細胞にはほとんど感染を見なかったこと¹⁵⁾から, 視細胞は他の網膜神経細胞と比較して HSV-1 に対して感受性が低いと考えられた. なお, 我々はこれらのラットの HSV-1 に対する血清中の抗体価の経時的な測定は行っていない.

さらに, 我々は前報¹⁵⁾において, 片眼硝子体内に接種したウイルスがその側の網膜神経節細胞の軸索, すなわち視神経内を順行性に脳へ伝播していくことを示した. 脳内での HSV-1 抗原陽性細胞は, 両側の視交叉上核, 外側膝状体, 視蓋前域, 上丘および視皮質に局限されていた. この所見から, ウイルスが接種眼網膜から網膜神経節細胞の軸索内を順行性に伝播して脳内の第一次視中枢に達し, さらにシナプスを介して次の神経細胞の軸索内を移動して視皮質へ伝播する状況が示された.

さらに, 脳内各部位における HSV-1 抗原陽性細胞の局在と他眼網膜内における HSV-1 抗原陽性細胞の有無との対応を見ると, 他眼網膜に HSV-1 抗原陽性のラットのみでなく, 陰性のラットにおいても, 上記の視中枢に HSV-1 抗原陽性の動物が存在したが, 両側視交叉上核のみは, 他眼網膜 HSV-1 抗原陰性ラットでは HSV-1 抗原陽性細胞を見なかった. このことは, 他眼網膜へのウイルスの伝播に視交叉上核が深く関与していることを示している.

1924年, Von Szily¹⁷⁾が一眼前房内に HSV を接種し, 他眼に網膜炎が起こることを報告して以来, 一眼前房あるいは硝子体内に HSV を接種し, 同側および他側網膜炎を発症せしめる研究が多く研究者によってなされてきた. 接種眼から脳^{18)~20)}あるいは他眼^{11)~14)}へのウイルス伝播ルートも多く研究されており, 視神経内軸索輸送¹⁹⁾²⁰⁾, 視神経内神経膠細胞を cell to cell で¹³⁾, 血行性¹¹⁾

表1 脳内各部位におけるウイルス抗原陽性率

		他眼網膜ウイルス抗原	
		陽性ラット	陰性ラット
視交叉上核	接種側	67(%)	0(%)
	他側	100	0
外側膝状体	接種側	89	33
	他側	89	67
視蓋前域	接種側	100	67
	他側	100	33
上丘	接種側	100	67
	他側	100	67
視皮質	接種側	100	67
	他側	78	33

など種々のルートが検討されている. また, 脳内に HSV を接種し網膜への伝播ルートも検討されている²¹⁾²²⁾.

McLean ら²¹⁾は, ラットの視皮質に接種した HSV-1 (McIntyre 株) は同側の外側膝状体に伝播し, さらに, 両眼網膜 (特に他眼網膜) に伝播することを示した. また, Norgren ら²²⁾は, ゴールデンハムスターの上丘, 視交叉上核, 視交叉に HSV-1 (McIntyre 株) を接種し, 網膜へ伝播することを証明した. 彼らは, 脳内の網膜投射神経核に HSV-1 を接種すれば網膜神経節細胞の軸索を逆行性にウイルスは伝播し, 網膜に到達すると述べた. Vann ら²³⁾は, β ガラクトシダーゼを産生する遺伝操作した HSV-1 (RH 116 株) を BALB/C マウスの片眼前房に接種し, 他眼への伝播ルートの研究を行い, 接種眼から脳の Edinger-Westphal 核へと動眼神経の副交感神経線維を伝播し, さらに, 同側視交叉上核に伝播, そして, 脳から他眼網膜への伝播ルートとして同側視交叉上核から他眼へ HSV-1 が伝播するという.

また, ラットでは視交叉において, 網膜神経節細胞軸索の大部分は交叉し, 5~10% あるいは, それよりも少数の軸索が非交叉性であると報告されている¹⁶⁾.

我々の研究では, 他側視神経には接種側視神経のように網膜神経節細胞の軸索に HSV-1 抗原陽性物質を確認することはできなかった. しかし, 他眼網膜において HSV-1 抗原陽性物質が, まず, 網膜神経節細胞の核に見られたことと, その出現の時間的経過から, ウイルスは中枢の種々の核から, 他眼網膜神経節細胞の軸索内を逆行性に他眼網膜に伝播したと考えられた.

すなわち, すべての第一次視中枢から, HSV-1 は網膜神経節細胞の軸索を逆行性に網膜へと伝播し得る. なかでも, 一侧の視交叉上核には, 両眼網膜の神経節細胞の軸索が終止していること, 網膜からの距離が最も近いこと, 視交叉上核にウイルスが出現しない場合, 他眼網膜にもウイルスが検出されなかったことから, 視交叉上核から HSV-1 は最も容易に逆行性に他眼網膜へと伝播し得ると考えられ, ラットでは視交叉上核が片眼の眼球から他眼へのウイルス伝播の経路として重要と思われた.

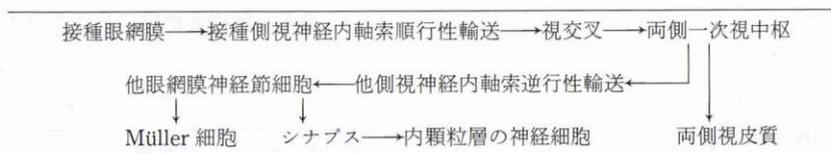


図11 HSV-1接種眼から他眼網膜へのウイルスの伝播経路

接種眼から他眼網膜へのウイルスの伝播形式を図11に示した。また、他眼の角膜、虹彩、毛様体にはHSV-1抗原陽性物質が見られなかったことから、三叉神経ないしは動眼神経を介しての、脳から他眼へのウイルスの伝播はないと思われた。

Norgrenら²⁴⁾は、HSV-1(McIntyre株)、HSV-2(186株)を用いて片眼硝子体内接種後の脳内におけるそれぞれのウイルスの局在の違いを調べ、McIntyre株と186株では明らかに脳内におけるウイルスの分布が異なっており、186株では第一次視中樞である神経核のすべてにウイルスの局在が見られたが、McIntyre株ではウイルスは第一次視中樞の神経核内の限局した部位に局在していた。また、Cardら²⁵⁾は α ヘルペスウイルス群の仮性狂犬病ウイルスの二つの異なった株を片眼硝子体内に接種し、脳内における局在の違いを検討して、ウイルスの局在の違いはそれぞれの株を認識できるレセプターの違いによると推定した。ウイルスの種、あるいは株により脳内における局在が異なるという報告を、今回の研究での、脳内におけるウイルス局在部位が他眼網膜炎発症に関与している可能性と比べると、ウイルスの違いによって他眼に網膜炎が発症するかどうかの違いを生じると思われる。

また、真鍋²⁾はHSV-1(CHR-3株)前房内接種後、種々の純系マウスにおける他眼伝播の頻度を調べ、マウスの系統によって大きな差のあることを示し、ウイルスの他眼への伝播性に遺伝的な因子が関与している可能性を示唆している。

SDラットの片眼硝子体内にHSV-1を接種し、脳、他側視神経および他眼におけるHSV-1抗原陽性物質の局在を調べた。脳では、感染早期にはHSV-1抗原陽性物質は視交叉、両側視索、両側第一次視中樞内に限局していた。脳から他眼網膜へ、ウイルスは第一次視中樞の核から他側網膜神経節細胞の軸索を逆行性に伝播したと思われた。他眼網膜内では、ウイルスは神経節細胞から近傍の神経細胞やMüller細胞に伝播したと思われた。

本論文の要旨は第96回日本眼科学会総会(平成4年5月7日、横浜)で松島が発表した。

文 献

- 1) 白井正彦：急性網膜壊死の病因—桐沢・浦山型ぶどう膜炎—。眼科 30：793—804, 1988.
- 2) 真鍋禮三：眼とヘルペス。日眼会誌 92：1—26, 1988.

- 3) 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.
- 4) 坂井潤一：急性網膜壊死。臨眼 46：677—680, 1992.
- 5) Lewis ML, Culbertson WW, Post MJD, Miller D, Kokame GT, Dix RD：Herpes simplex virus type 1. A cause of the acute retinal necrosis syndrome. Ophthalmology 96：875—878, 1989.
- 6) Pepose JS, Kreiger AE, Tomiyasu U, 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.
- 7) Johnson BL, Wisotzkey HM：Neuroretinitis associated with herpes simplex encephalitis in an adult. Am J Ophthalmol 83：481—489, 1977.
- 8) Cibis GW, Flynn JT, Davis EB：Herpes simplex retinitis. Arch Ophthalmol 96：299—302, 1978.
- 9) 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.
- 10) Rostad SW, Olson K, Mcdougall J, Shaw C, Alvord EC：Transsynaptic spread of varicella zoster virus through the visual system：A mechanism of viral dissemination in the central nervous system. Hum Pathol 20：174—179, 1989.
- 11) 林 重伸：単純ヘルペスウイルスによる実験的網膜炎の研究 IV。他眼の発病。眼紀 32：1371—1377, 1981.
- 12) Howe JW, Narang HK, Codd AA：Herpes simplex virus uveitis and optic neuropathy, An experimental investigation. Trans Ophthalmol Soc VK 99：111—116, 1979.
- 13) Narang HK, Codd AA：Progression of herpes encephalitis in rabbits following the intra-ocular injection of type 1 virus. Neuropathol Appl Neurobiol 4：457—470, 1978.
- 14) 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.
- 15) 松島正史, 宇山昌延, 大山昭夫, 上山禎造, 杉本哲夫：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。日眼会誌 97：474—482, 1993.
- 16) Sefton AJ, Dreher B：Visual system. In：Paxinos G (Ed)：The rat nervous system Vol 1. Fore-

- brain and midbrain, Academic Press. Sydney : 169—221, 1985.
- 17) **Von Szily A** : Experimentelle endogene Infektionsübertragung von Bulbus zu Bulbus. *Klin Mbl Augenheilkd* 73 : 593—602, 1924.
 - 18) **Goodpasteur EW, Teague O** : Transmission of the virus of herpes febrilis along nervus in experimentally infected rabbits. *J Med Res* 44 : 139—141, 1923.
 - 19) **Kristensson K, Ghetti B, Wisniewski HM** : Study on the propagation of herpes simplex virus (type 2) into the brain after intraocular injection. *Brain Res* 69 : 189—201, 1974.
 - 20) 吉岡正樹, 大熊 紘, 宇山昌延, 螺良愛朗, 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.
 - 21) **McLean JH, Shipley MT, Bernstein DI** : Golgi-like transneuronal retrograde labelling with CNS injections of herpes simplex virus type 1. *Brain Res Bull* 22 : 867—881, 1989.
 - 22) **Norgren RB, Lehman MN** : Retrograde transneuronal transport of herpes simplex virus in the retina after injection in the superior colliculus, hypothalamus and optic chiasma. *Brain Res* 479 : 374—378, 1989.
 - 23) **Vann VR, Atherton SS** : Neural spread of herpes simplex virus after anterior chamber inoculation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32 : 2462—2472, 1991.
 - 24) **Norgren RB, Mclean JH, Bubel HC, Wander A, Bernstein DI, Lehman MN** : Anterograde transport of HSV-1 and HSV-2 in the visual system. *Brain Res Bull* 28 : 393—399, 1992.
 - 25) **Card JP, Whealy ME, Robbins AK, Moore RY, Enquist LW** : Two α -herpesvirus strains are transported differentially in the rodent visual system. *Neuron* 6 : 957—969, 1991.