単純ヘルペスウイルスの潜伏感染とその機構

I 生体レベルの研究

山田 雅夫, 新居 志郎

岡山大学医学部ウイルス学教室

(受付: 昭和60年1月30日)

1. はじめに

単純ヘルペスウイルス (HSV) の潜伏感染と再発は、このウイルスのもっともユニークな特性といえる。HSV 感染症が再発の形をとることは、かなり古くから記載されており^{1,2)}、1920年代には Goodpasture が、これらの現象を総合的に説明する仮説を提唱している^{3,4,5)}。それによると「HSV は、体の外表面での初感染ののち、その部分を支配する知覚神経に沿って上行し、対応する知覚神経節で潜伏感染に入る。その後おそらくはニューロンで再活性化され、上行してきた神経に沿って体の外表面に到達し、その神経の支配する領域に病巣を形成する。」というものである。その後約40年間は、見るべき成果が得られなかったが、1970年代に入り、続々と HSV の潜伏感染を直接証明する成績が報告されるようになった^{6,7)}。これより先、1965年 Roizman は⁸⁾、「ヒト再発性ヘルペス感染症の機構に関する設問」という総説を発表し、この中で次の4点の問題を提起している。

1) 再発性の発疹が形成される場合、中和抗体の存在する免疫状態の宿主体内で、ウイルスはどのようにして波及し、病巣を形成するのであろうか？

2) 再発性病巣は、しばらくすると治癒するが、この場合、ウイルスの増殖と感染の波及がいかにして停止するのか？

3) 肉体的あるいは感情的刺激が、どのようにして再発性病変を誘導するか？

4) 再発と再発の間、ウイルスが宿主体内に持続的に存在している機構は何か？

Mechanisms involved in latent herpes simplex virus infection. I. In vivo studies. by Masao YAMADA and Shiro NII Department of Virology, Okayama University Medical School, Okayama, 700, Japan

〒700 岡山市鹿田町2-5-1

HSV の潜伏感染が最初に実証されてから10年余を経た現時点で、上記の問題を含め HSV の潜伏感染と再発に関する基本的問題について、総合的に検討することは意義深いことと思われる。

2. 潜伏感染の場合

a. 潜伏感染の定義とその検出法；

「潜伏感染」を定義して、Stevens は^{1,4)}、「急性のウイルス感染症の間の時期に、通常のウイルス学的方法ではウイルスを検出できない状態で、この時期、ウイルスはある種の非増殖型として生体内に存在する。」としている。また潜伏感染と慢性持続感染とは、後者では感染性ウイルス粒子が連続的に検出できる点で異なる⁹⁾。一般に、ヒトに関連する5種のウイルスを含めて、ヘルペスウイルス科の大部分が潜伏感染の能力を持ち、潜伏の場としては神経組織、リンパ系組織および上皮系組織の3種が区別されている^{1,2)}。

HSV の潜伏感染を検出する一般的方法は、潜伏部位の組織を切り出して感受性細胞と長期間（通常2週間以上）共生培養し、in vitro で自然誘発的に活性化されるウイルスを検出する方法（explant-cocultivation 法）である^{7,10)}。この場合、定義に示すように、組織を磨砕して感受性細胞に接種する通常の方法ではウイルスが検出されないことが潜伏感染の条件となる。この両者の質的な差異について疑問視し、ウイルスに対して、より感受性の高いマウス胎児神経節細胞を用いれば、いわゆる「潜伏感染」においても、遊離の感染性ウイルスを検出できるという報告もあるが¹¹⁾、一般には、上述の定義と検出法が広く受容されている。この共生培養による自然誘発的なウイルス産生の活性化は、種々の培養条件により影響されるが¹⁰⁾、なかでもプロスタグランジン合成阻害剤のインドメサシンが活性化を抑制することが示されており¹²⁾、この点は、生体内の再発の際のプロスタグランジ

ンの関与との関連からも興味もたれる。

また、同様の方法として、神経節などの切除組織片をそのまま組織片として¹³⁾、あるいはトリプシン、プロナーゼで個々の細胞に分散して¹⁴⁾、長期間 *in vitro* で培養し、自然誘発的に活性化するウイルスを検出する方法もある。さらに、自然誘発的ウイルス産生の活性化が認められない切除組織片に、温度感受性変異株を感染させ、野生株の出現を認めることにより潜伏感染を検出する方法も一部で試みられている^{15,16)}。

一方、生体内に潜伏する HSV ゲノムを、再会合速度論の解析¹⁷⁾、*in situ* ハイブリダイゼーション法¹⁸⁾、およびサザン・ブロット・ハイブリダイゼーション法¹⁹⁾で直接証明する方法は、潜伏感染の検出法として有用であり、細胞レベルでの潜伏感染の場の検討や、潜伏ゲノムの構造の解析に用いられている。

b. 潜伏感染の場;

「HSV のヒトにおける潜伏感染の場がどこであるのか。」という問いに対して、病理解剖材料を用いて検討した結果によると、潜在ウイルスの検出部位は、神経節とその周辺にほぼ限定されている^{20,21)}。すなわち、知覚神経節（三叉神経節^{6,7,22)}、および仙骨部脊髄神経節²³⁾をはじめとする脊髄後根神経節）とその根部²⁴⁾、および自律神経節²⁵⁾（迷走神経節、および上頸神経節をはじめとする交感神経節）において潜在 HSV の検出が報告されており、その分離の頻度は、約40~60%といわれている。ヒトの三叉神経節から検出される潜在 HSV は、すべて1型であり^{6,7,20,26)}、他方仙骨部脊髄神経節からのものは、すべて2型であるといわれ^{23,26)}、型による住み分けは、体表部の病巣の場合より、はるかに厳密のようである。ただし動物実験では、2型を三叉神経節において潜伏させることは可能である²⁷⁾。

中枢神経系における HSV の潜伏感染と再活性化の可能性は、ヘルペス性脳炎の発症機構との関連から注目されている。しかしこれまでのところ、ヒトの脳あるいは脊髄における潜在ウイルスの検出の報告はない。ただし HSV の DNA が脳に存在することが、*in situ* ハイブリダイゼーション法¹⁸⁾およびサザン・ブロット・ハイブリダイゼーション法¹⁹⁾で示されているが、今のところその病態的意義は明らかではない。また、ヒトにおいては、皮膚などの神経組織以外の器官や臓器での HSV の潜伏感染の報告はみられない。

実験動物の系では、知覚神経節^{13,28)}あるいは自律神経節²⁹⁾での潜伏感染が、マウス、ウサギおよびモルモットなどで、比較的容易に成立し、ヒトの潜伏感染の実験モデルとして利用されている。マウスの系では、角膜や口唇などにウイルスを接種後約2週間は、接種部位の炎症

と神経節炎がおこり、感染性ウイルスの産生がみられるが、この急性期を過ぎると、もはや感染性ウイルスは接種部位からも神経節からも検出できなくなり、潜伏感染の状態に入る。また中枢神経系での潜伏感染がマウス^{30,31)}およびウサギ³²⁾の系で報告されている。すなわち、マウスの系で、舌に接種した HSV が、運動神経の舌下神経を介して脳幹の運動神経核の細胞に潜伏感染し、この潜在ウイルスが再活性化されて、脳炎が発症することが示されている^{30,31)}、またマウス脳に、HSV の DNA がかなり高頻度に潜伏し得るが、潜在ウイルスとして検出できるのはきわめて低率であることが報告されている³³⁾。以上述べたように、HSV の潜伏感染の場として神経組織がもっとも重要であるが、この事実は、マウスにウイルス血症をおこした場合、潜伏感染が神経節にもっとも高率におこり、次いで脳・脊髄・副腎で低率ながらみられるが、その他の組織では検出されていないことからもうかがえる³⁴⁾。また、神経組織以外の眼³⁵⁾あるいは子宮³⁶⁾での潜伏感染の報告も散見されるが、これらの場合も網膜のニューロンあるいは子宮筋層の自律神経ニューロンが潜伏感染の場とされている。

一方、神経組織とは全く無関係と考えられる体表部分での潜伏感染の報告もある^{37,38,39)}。モルモットでは、HSV-2 を足趾に接種すると、知覚神経節以外にこの部でも潜伏感染が成立することが報告されており^{37,39)}、マウスやウサギあるいはヒトの潜伏感染の状況と、やや異なった点があると思われる。また、この系においては、自然誘発的な再発が高頻度におこっている可能性も、なお考慮する必要がある。

ところで「細胞レベルでの HSV の潜伏感染の場がどこであるか。」という問題については、知覚神経節において HSV はニューロンに潜伏するのか、あるいは外套細胞 (satellite cell) やシュワン細胞に潜伏するのかという問題を中心とした論争があるが、最近の分子生物学的諸検討の結果は、ニューロンが HSV の潜伏感染の場である可能性を強く示唆している。すなわち、知覚神経節において、HSV の DNA が *in situ* ハイブリダイゼーション法によって、ニューロンに選択的に検出され⁴⁰⁾、さらに一部のニューロンでは HSV の mRNA も検出されている⁴¹⁾。また、ニューロン、外套細胞その他の神経節を構成する細胞を培養し、単クローン抗体を含め分化のマーカーにより細胞の同定を併行すると、まずニューロン内で HSV の活性化がおこりウイルスの産生が開始することが観察された¹⁴⁾。

3. 潜伏感染の神経生物学

HSV が体表の皮膚などから神経節へ波及する場合、

神経に沿って上行することは、Goodpasture の仮説以来³⁾、臨床的観察からも支持されているが、これを最初に実験的に証明したのは Cook と Stevens である⁴²⁾。彼等の実験成績によると、HSV の神経節への輸送は、シュワン細胞あるいは神経内の線維芽細胞を伝って、細胞から細胞へ次々に感染していくよりは、はるかに速く進行し (2-10mm/hr)^{42,43)}、この速度は、逆行性の軸索流により蛋白質が輸送される速度と同程度であった⁴⁴⁾。このことから、HSV は逆行性軸索内輸送によってニューロンに達するものとされている。その後 Ziegler らは^{45,46)}、in vitro で培養したニューロンを用いて、この機構による HSV の輸送を直接的に証明した。

次に、HSV が神経節で増殖して急性炎症をおこしたり、あるいは潜伏感染を樹立するためのウイルス側の条件として、HSV のコードする チミジン・キナーゼの関与の可能性が指摘されている。この酵素を欠損した変異株は、体表の皮膚や粘膜では野生株と同様な増殖を示すが、神経節を含めて神経組織では増殖できず、潜伏感染も成立しない⁴⁷⁾。さらにチミジン・キナーゼが潜伏感染組織で検出されるという報告もあり⁴⁸⁾、この酵素が神経病原性や潜伏感染の成立と維持に関与していることが示唆されている。

一方、宿主側の因子のうち、免疫機構については次項で触れるが、これ以外に 6-ヒドロキシ・ドーパミンによる選択的な神経線維の障害⁴⁹⁾、あるいは外科的な節後神経切断により⁵⁰⁾、急性期の神経節でのウイルス増殖が促進され、潜伏感染の頻度が低下することが報告されており、神経組織の生理的状態が、HSV との相互関係の上に微妙に影響することが示されている。

ところで、ヒトの神経節などから分離されたウイルスについて、産生するポリペプチド⁵¹⁾あるいは DNA の制限酵素の切断パターン^{51,52)}から株間の異同を解析することが試みられ、特に後者が有効な手段であることが示されている。これらの成果として、1)疫学上関連のない症例では、異なったパターンを示す。2)一人の個人については、複数の部位の神経節に単一の HSV が潜伏感染していることが示されている。一方、最近の報告では、少数例ながら、同一個人の三叉神経節から得た複数のウイルスが異なった切断パターンを示した場合もあり⁵³⁾、また脳炎発症例の解析では、同一個人であっても、脳からの分離株が発疹部分からの分離株と異なる例⁵⁴⁾も報告されている。このことから、一種類のウイルス株が神経節に潜伏感染すると、後から感染するウイルスの潜伏感染の成立が抑制されるかどうかという問題が提起される。マウスの系では、先行の株が潜伏感染している神経節では、後から接種した株の潜伏感染の成立が阻止^{55,56)}ある

いは抑制される⁵⁷⁾ことが報告されている。ただし同時に複数の株を、同一の神経節内に潜伏感染を成立させること、あるいは左右の神経節に別々の株を潜伏感染させることも可能であることが示されている⁵⁶⁾。

4. 潜伏感染の成立・維持と免疫機構

HSV の潜伏感染の成立・維持に免疫機構がいかなる役割を演じているかという問題について、Openshaw、関沢らは⁵⁸⁾、神経節細胞の HSV に対する permissiveness (ウイルスの増殖を支持する能力) と関連して、3 種類の仮説を紹介している。

1) 神経節の細胞は、本来 HSV に対して permissive であるが、免疫機構が関与して nonpermissive な状態となり潜伏感染が成立維持される。この説では免疫機構は、潜伏感染の成立と維持の両方に一義的役割を果たす。

2) 神経節の細胞には、HSV に対して permissive と nonpermissive な 2 種の集団があり、免疫機構の出現により前者の急性感染が排除され、後者の潜伏感染が前面に出る。この説では免疫機構は主に潜伏感染の成立の過程で役割を演じている。

3) 神経節の細胞は、本来 HSV に対して nonpermissive だが、急性期には体表部の炎症刺激が軸索を通して伝えられて permissive な状態に転換している。免疫機構の出現により体表の急性炎症が終息すると、神経節細胞は再び nonpermissive な状態に復帰して潜伏感染が成立する。体表面にさまざまな刺激が加わると再び神経節細胞は permissive な状態に転換し再活性化がおこる。したがって免疫機構は潜伏感染の維持に直接的には関与していない。またこの説では潜伏感染の成立・維持と再活性化が一元的に説明できるが、神経末端の刺激により HSV に対する神経節細胞の permissiveness が可逆的に変化するという成績は今のところ見当らない。

Stevens と Cook は⁵⁹⁾、HSV が潜伏感染しているマウスの神経節を、他のマウスの腹腔内に移植したところ、抗 HSV 抗体陽性の腹腔ではウイルス抗原が出現せず、抗体陰性の腹腔では出現したことを示し、上記 1) と同様の機構を提唱している。ただし、この場合、神経節の切除・移植により自然誘発的に再活性化され、もはや潜伏感染状態にないウイルスの、神経節内での波及に対する抗体の作用を見ている可能性を否定できない。これに関連して、HSV により感染細胞表面に誘導される Fc レセプターに、IgG が結合することにより、ウイルス DNA 合成が抑制されるという報告もある⁶⁰⁾。Lehner ら⁶¹⁾ および Babiuk と Rouse⁶²⁾ は、抗 HSV 抗体が、抗原部位と Fc レセプターの 2 点で感染細胞に結合することに

よりウイルス DNA 合成が抑制され、潜伏感染が維持されるという仮説を提出しているが、その後の成果について報告がみられない。一方、これらの潜伏感染の維持に抗体が積極的に関与するという説に対して、近年、関沢らは⁶³⁾、ウイルス接種と同時に抗 HSV 抗体を投与することにより宿主側の中和抗体の産生が欠如した条件を作り、このような中和抗体の非存在下でも潜伏感染が維持されることを報告し、潜伏感染の維持への抗体の関与について否定的な見解を示している。

5. 潜伏感染の分子生物学的機構

この領域への基本的な問題提起は、Roizman が^{8,64)}潜伏感染について、“static model”および“dynamic model”の概念を導入したことに始まったといつてよい。前者に関連する“static state”とは、HSV ゲノムが神経細胞の中で感染性粒子を全く産生することなく存続する状態であり、“dynamic state”とは、きわめて少数の細胞 (virogenic cell) で、少量の感染性粒子の産生が続く状態を指す。一部に“dynamic model”を支持する実験成績が報告されているものの^{11,65,66)}、現在では、“static model”が一般に認容されている。その理由として、1) 温度感受性変異株を用いた実験で、非許容温度下の生体内において、DNA 合成能を欠く変異株でも潜伏感染が成立すること^{39,67,68,69)}、2) Acyclovir をはじめとする抗ウイルス剤は、急性期のウイルス増殖を効率よく抑制し、潜伏感染への移行を抑制するが、既に成立している潜伏感染を停止させることには無効であることなどがしばしば引用される^{70,71,72,73)}。

また、潜伏感染組織における HSV ゲノムの転写に関する成績も蓄積しつつある。再会合速度論の解析から、HSV が潜在しているマウス三叉神経節において、HSV の DNA は検出 (1細胞あたり0.11コピー) されるが、mRNA は検出限界 (2000細胞あたり1コピー) 以下であり、潜伏感染状態では、HSV ゲノムの発現が転写レベルで停止、あるいはきわめて低く抑制されていることが示されている¹⁷⁾。しかしながら、個々の細胞での転写の情報を提供しうる *in situ* ハイブリダイゼーション法を用いた検索によると、ヒト⁴¹⁾およびモルモット⁷⁴⁾の知覚神経節では少数のニューロンで、HSV の mRNA が検出されている。さらに、ヒトの系で各 HSV・DNA 断片をプローブとした検討から、HSV ゲノムの左端約30%が特に高率に転写されているが、S領域からの転写は全く認められないことが報告されている⁷⁵⁾。これらの成績は、潜伏感染状態では、HSV ゲノムの特定の部分が低率ながら転写されており、この部分のゲノムの発現が潜伏感染の維持に積極的に関与している可能性を示唆

している。

しかしながら、上記の転写領域がどのような機能を有し、潜伏感染組織でこれらの mRNA がどのような産物として翻訳されているかについては未だ明確でなく混沌としている。現在までに潜伏感染組織からの検出が報告されているのは、チミジン・キナーゼ⁴⁸⁾と immediate early polypeptide に属する ICP4(=VP175)⁷⁶⁾のみである。このうち、チミジン・キナーゼは、先述のように潜伏感染状態でも転写のあることが報告されているゲノムの左端30%の部分のなかにコードされており⁷⁵⁾、この酵素活性が神経組織への感染に必須であることが示されているので、潜伏感染中の HSV ゲノムの産物の候補として有望であるが、モルモットの系では検出されておらず⁷⁷⁾、さらに詳細な検討が必要と思われる。一方 ICP4 の場合には、先に述べた転写の認められていない S 領域にコードされているので⁷⁵⁾、この点に矛盾がある。

また、温度感受性変異株を用いて潜伏感染の成立・維持に必要な機能を調べる試みも行われている^{67,68,69,78)}。

一方、潜伏感染状態の HSV のゲノムの構造についての解析も急速に進展しつつある^{79,80)}。Rock と Fraser は⁸¹⁾、サザン・ブロット・ハイブリダイゼーション法を用いて、マウスの脳および三叉神経節における潜在 HSV・DNA の構造を解析した。その結果、これら潜伏感染組織では、HSV ゲノムのほとんどの領域に対応する部分を検出できるが、末端部分は検出されず、潜在 HSV・DNA は、ビリオン中の線状・単位長の DNA とは異なった形に構造変化を受けていることを示唆している。このことから彼らは、潜伏感染状態の HSV・DNA の構造として 1) EB ウイルスと同様の閉鎖環状構造のプラスミド状態⁸²⁾、2)細胞 DNA に組み込まれた状態 (integration)、3) HSV の DNA 合成時に、感染細胞核内に認められるゲノムの単位構造が、線状に連なった状態の増殖中間体 (concatemer)⁸³⁾などを想定している。

ゲノム末端部分の構造変化に関する報告として、Puga らは⁸⁴⁾、HSV が潜伏感染するマウス三叉神経節の DNA を、サザン・ブロット・ハイブリダイゼーション法で解析し、末端反復部分に対応する断片の大きさが、ビリオン中のものとは明らかに異なり、1kb から 15kb の別個の数本のバンドとして検出しており、この領域のゲノムの大巾な再構成がおこっているかあるいは細胞 DNA の複数の特定部位への組み込みを予想している。

ところで、HSV ゲノムの断片をプローブとして、組織中の潜在 HSV ゲノムの存在や、ゲノム構造変化を解析する際に問題になることとして、宿主側の細胞 DNA に、HSV・DNA の一部分、特に末端反復部分とハイブリダイズする領域が重複して存在することが報告されて

いる^{85,86,87)}。この解釈については、真の塩基配列のホモロジーによるとする解釈と^{86,87)}、G+Cの豊富な領域同志の見せかけのハイブリダイゼーションであるとする反論があるが⁸⁸⁾、組織中の潜在 HSV ゲノムの存在などに関する成績の解釈には、この点を十分留意する必要があると思われる⁸⁹⁾。

潜在 HSV の DNA の構造とその発現について、in vitro の潜伏感染モデルの解析も進行している。現在までのところ、完全に生体の潜伏感染を in vitro で再現する系は認められていないが、Tリンパ球の系では⁸⁹⁾、DNA のメチル化と潜伏感染の関連が指摘され、ヒト2倍体細胞ならびにニューロンの系では⁹⁰⁾、HSV・DNA が、組み込まれない状態で、線状単位長のまま存在することが報告されている。以上のように潜在 DNA の構造については、解析に用いた系による差異を含めて相矛盾する成績も報告されており、今後の検討に待たねばならない。

6. 潜在ウイルスの再活性化と再発

潜在ウイルスの活性化によっておこる再発性ヘルペス症は、角膜、口唇、陰部などの部位がみられる。これら再発性ヘルペス症をひきおこす誘因としては、発熱、日光浴、紫外線照射、疲労、月経、皮膚疾患、精神的ストレスなどの身体的条件⁹¹⁾のほかに、三叉神経根切除術⁹²⁾、⁹³⁾のような神経節に対する直接的刺激もある。

再発性ヘルペス症は約30%のヒトでみられており⁹⁴⁾、この数値は潜在 HSV の検出頻度（約40～60%）よりも低率であり、またヒトの抗 HSV 抗体保有率が80～90%であることを考慮すると、HSV が潜伏感染状態にあるヒトのうち、再発性ヘルペス症を経験するのは比較的少数のヒトにとどまっていることになる。また再発の頻度は各個人で著しく異なる⁹⁵⁾。一般に免疫不全状態のヒトでは、再発性疾患が重篤化することが知られている^{95,96)}。

HSV の潜在と再発現象に関連して、Wildy ら⁹⁷⁾および Blyth と Hill⁹⁷⁾ は次のように用語を区別して使用している。

- 1) “Reactivation”：潜伏組織において、自然誘発的あるいは外部刺激により、潜伏状態を脱して感染性ウイルスが出現してくること。
- 2) “Recurrence”：神経節で再活性化したウイルスが末梢部に移行し、皮膚や粘膜部で増殖がおこりウイルス分離も可能となるが、認むべき病巣形成のない場合。
- 3) “Recrudescence”あるいは“Recrudescent disease”：再活性化ウイルスが、末梢神経に沿って皮膚・粘膜部に達して増殖を開始し、臨床病変を生じる

こと。

以下の記述では、1)を「再活性化」、2)と3)を「再発」と表現し、とくに2)と3)を区別する場合には「ウイルスの再発 (recurrence)」と「病巣の再発 (recrudescence)」として表現することにする。

さて、HSV の再活性化および再発のメカニズムの解明には、好適な動物モデルの開発が不可欠であり、これまでに多くの実験系が発表されている。マウスおよびウサギでの系が一般的であるが、モルモット^{98,99)}やオマキザル¹⁰⁰⁾を使用したものもある。ただし自然誘発的な再活性化や再発がおこることがあり、とくにウサギ^{101,102)}あるいはモルモット^{98,99)}ではかなり高頻度に認められる。一方マウスではきわめて低頻度であることが知られており^{103,104,63)}、したがって何らかの刺激や処置をほどこしてのちの再活性化や再発の実験を行うためには、マウスの方が実験系としてより好適であると言える。

上述の実験モデルは、神経節での再活性化を指標としたものと、皮膚や粘膜部での再発を指標としたものに大別されるが^{97,102)}、これまでのところ後者について再現性の高いと言えるモデルの報告はあまり多くない。

主としてマウスを中心とした実験系で、再活性化や再発を引き起こす刺激は、以下の3種類に大別できる。

- 1) HSV の潜伏部位である神経節とその周囲に対する刺激。これには知覚神経根切断あるいは節後神経切断^{105,106)}、神経節の損傷¹⁰⁷⁾、神経節の電極刺激¹⁰⁸⁾、などが含まれる。
- 2) HSV を最初に感染させた局所の皮膚や粘膜部に対する刺激^{97,102)}。すなわちセロファンテープの剝離¹⁰⁹⁾、ドライアイス、紫外線¹¹⁰⁾といった物理的刺激、および各種化学物質 (DMSO、キシレン、レチン酸など)の塗布¹¹¹⁾、またエビネフリンを角膜に iontophoresis により投与方法¹¹²⁾などが含まれる。
- 3) 全身の処置。例えばサイクロフォスファミドの投与^{27,104)}、あるいは全身X線照射¹⁰⁴⁾などの全身的免疫抑制を目的とした処置や、肺炎双球菌感染¹¹³⁾など。

それでは、「刺激がどのようなメカニズムで HSV を再活性化させ、また再発に至るのか」について、Hill 一派は“マウス耳介モデル”を用いて耳介の局所に対する検討から¹¹⁴⁾、次の3種の仮説を提出している^{2,97,115,116)}。

その第一は“ganglion trigger theory”と呼ばれるものである。刺激で主に潜伏の場である神経節に作用し、潜伏感染中のウイルスを活性化し、ウイルスは末梢神経に沿って上皮細胞に到達して増殖し病巣を形成するというものである。なお潜伏感染状態の維持・制御には免疫

グロブリンの関与を想定している。この説によると、刺激のあるときにウイルス活性化と、これに続く病巣形成がみられることになる。

第二は“skin trigger theory”で、神経節ではウイルス粒子の産生がしばしばおこり、神経を通じて皮膚に到達している。その度に微小感染病巣が生じているが、通常は生体防御機構の関与によって排除されている。刺激が皮膚に作用するとき、微小病巣部のウイルス増殖を一層促進し、あるいは局所の防御機構を一時的に抑制して病巣の拡大がおこり、臨床症状の発現に至るというものである。なおこの場合皮膚刺激を受けたのちのプロスタグランジンの役割を重視している。

その後の彼等の研究によると、再発刺激が皮膚のみでなく神経節にも影響していることが明らかとなり¹¹⁷⁾、“ganglion and skin trigger theory”を提案することになった。この第三の仮説がもっとも真実に近いものであるとしている。現在のところ、皮膚の局所刺激が神経節における HSV の潜伏状態に変化を与えて再活性化を引き起こしているという直接の証明はないが、皮膚でのセロファンテープ剥離という物理的刺激により、三叉神経節で ³H—チミジンの取り込みの上昇することが示されている。

刺激が皮膚局所に作用することが病巣の再発の誘因となるという skin trigger theory にとって都合な例として、サイクロフォスファミドや抗胸腺細胞血清の全身投与では、神経節でのウイルスの再活性化はおこるが病巣の再発がみられないことが挙げられる^{115,118)}。

皮膚局所の刺激によって惹起される各種の炎症メディエーターのうち、とくにプロスタグランジンの役割が重視されている^{110,111,119)}。プロスタグランジンは、HSV の増殖を直接促進するほか¹¹⁹⁾、局所の ADCC^{120,121)} やインターロイキン 2 の産生¹²²⁾ の抑制や、抗原提示細胞である皮膚ランゲルハンス細胞の枯渇により^{123,124)}、局所的な免疫抑制状態を形成することが知られており、再活性化された HSV が皮膚で増殖し、病巣を拡大するのに好適な条件をもたらすといわれている。

以上のように、skin trigger あるいは ganglion and skin trigger theory はマウス耳介モデルでの再発現象をよく説明するが、ヒトでは再発の誘因が必ずしも皮膚局所への刺激を含んでいない場合もあり、再活性化・再発現象一般を説明するには未だ至っていないと考えられる。

再発の抑制に全身的免疫機構が関与していることは、サイクロフォスファミド^{27,104)}、プレドニゾロン¹²⁵⁾ の投与あるいは全身 X 線照射¹⁰⁴⁾ などの免疫抑制をねらった処置により再活性化が引き起こされることから予想され

る。ただしサイクロフォスファミド投与や X 線照射は、神経細胞に対する障害作用もあるので¹⁰⁴⁾、これらによる再活性化が免疫抑制のみによって起こっているとは断定し難い。

ヒトの再発性ヘルペス症と免疫機構との相互関係についても多数の報告がなされているが、成果については必ずしも合致をみていない^{126,127)}。これらの研究での各種の免疫学的パラメーター、すなわち中和抗体¹²⁸⁾、HSV の各種ポリペプチドに対する抗体^{129,130)}、IgA 抗体¹³¹⁾、リンパ球の芽球化^{132,133,134)}、リンホカイン産生^{134,135,136)}、NK 様活性を含む細胞障害活性^{137,138)} などの諸活性について、頻回再発症例と非再発症例との比較、また再発症例については潜伏期、再発期、回復期の各時期での比較を行なっている。このような臨床例での検討から因果関係を結論づけることは容易でないが、少なくとも液性免疫については再発の抑制への関与の可能性が少ないこと、細胞性免疫のうちリンホカインの産生の障害が再発と関連がありそうなこと、などが示唆されている。

最近、Aurelian 一派はヒトの臨床例において、再発時 T リンパ球のうち サプレッサー機能を有する T8+Ia+ 細胞の増加を観察している¹³⁹⁾。さらに自然誘発的な再発が比較的高率に認められるモルモットの系では^{99,140)}、再発時にリンパ球の芽球化の障害、リンホカイン産生の障害を認め、これらがサプレッサー細胞の誘導と液性の抑制因子の産生によることを報告している。そこで彼等は、再発は、潜伏組織での再活性化と、局所でのウイルス増殖と病巣の形成の 2 段階で進行し、この第 2 の段階での病巣の拡大あるいは排除の過程に細胞性免疫が重要な役割を演じているとしている。

Cunnighan と Merigan は¹⁴¹⁾、再発性口唇ヘルペス症患者の末梢血中に γ インターフェロンを産生する細胞が再発時に出現し、この産生量の多い患者では次の再発までの間隔が長いことを報告している。また NK 様活性が再発の直前に一時低下し再発時およびその後数週にわたり高値を示し、この活性と再発間隔が相関するという成績も最近報告されている¹⁴²⁾。これらの点を含め再発と免疫反応の問題について免疫学の進歩を背景とした詳細な手法で再検討すること、およびヒトの系についても局所の免疫状態を併せて検討することが今後の課題とされている^{126,127)}。

一方再発の頻度を規定するウイルス側の因子についてはほとんど解明されていないが、最近ウサギの角膜の系で、高頻度に再発する株 (HFRc) と低頻度の株 (LFRc) について解析が進行している⁵⁶⁾。

また再活性化が起こったのちの神経節内の細胞の動態については明確になっていないが、ウイルスの潜伏のフ

オーカスが減少することが示されており¹⁴³⁾, おそらくは再活性化のたびにウイルス増殖性の感染が進行し, これら感染細胞はウイルス粒子産生ののち死滅するものと考えられる. なお再発を繰り返しながら長期間にわたって潜伏感染が維持されるメカニズムとして, 再活性化ののち体表に再発をおこしたウイルスが, 再び末梢神経を上行して神経節に到達し, 別の神経細胞に潜伏感染が成立するという“round trip mechanism”が提唱されている^{144,145)}.

以上のような体表部における再発現象のほかに, 中枢神経系における再発の有無が問題となっている. Kasturukoff らは¹⁴⁶⁾, HSV 潜伏感染マウスに高度の免疫抑制を施すことにより, 脳から HSV が検出されることを示した. この現象は, ヘルペス脳炎発症の機構, あるいは多発性硬化症などの慢性疾患との関連から注目に値する.

Openshaw と関沢らはマウスの系で, 神経節で再活性化した HSV の脳への波及と, 脳内の舌下神経核に潜伏した HSV の in situ での再活性化の 2 種の機構による脳炎発症のモデルを発表している^{30,81)}. 現在までのところ, ヒトの中枢神経系における HSV の再活性化や再発の確実な証拠は示されていないが, 今後の課題として残される.

7. 今後への展望

HSV の潜伏と再発の機構を明らかにするには, まず HSV と神経細胞との相互関係の詳細な理解が必要である. とくに次の 3 点の早急な解明が望まれる.

- 1) 潜伏感染の成立, 維持, 再活性化の動的過程における HSV ゲノムの構造の変化とその調節機構, また転写, 翻訳の調節機構.
- 2) 潜伏感染の成立・維持と再発に必要なウイルス産物の同定.
- 3) 再発刺激と関連する宿主の全身的免疫状態, および局所の免疫あるいは生理的状态の変化と発症に至る機構の解析.

上記の解明と相俟って, 当然のこととして再発性ヘルペス症の予防への道が開かれることになるであろう. これに関しては原理的に 2 種の方策が考えられうる. その第一は, 潜在 HSV ゲノムに作用してこれを排除あるいは再活性化できない状態にする方法であり, 第二は宿主の局所あるいは全身性の免疫状態を変化させて再発過程を中断し, ウイルス産生や病巣の形成を阻止するものである. いずれにせよこのような潜在ウイルスに対する征圧の問題と, HSV の潜伏感染の謎の解明が相互に依存しながら進展するものと思われ, 今後の成果を期待したい.

い.

文 献

- 1) Stevens, J. G. (1977): *Adv. Cancer Res.*, **26**, 227-256.
- 2) Wildy, P., Field, H. J. and Nash, A. A. (1982): *Virus Persistence Symposium 33* (ed. Mahy, W. J., Minson, A. C. and Darby, G.), 133-167, Cambridge University Press, Cambridge.
- 3) Goodpasture, E. W. (1929): *Medicine*, **8**, 223-243.
- 4) Stevens, J. G. (1980): *Oncogenic Herpesviruses Vol. II* (ed. Rapp, F.), 1-11, CRC Press, Boca Raton.
- 5) Paine, T. F. Jr. (1964): *Bacteriol. Rev.*, **28**, 472-479.
- 6) Bastian, F. O., Rabson, A. S., Yee, C. L. and Tralka, T. S. (1972): *Science*, **178**, 306-307.
- 7) Baringer, J. R. and Swoveland, P. (1973): *N. Engl. J. Med.*, **288**, 648-650.
- 8) Roizman, B. (1965): *Perspectives in Virology IV* (ed. Pollard, M.), 283-304, Alan R. Liss, New York.
- 9) Mims, C. A. and White, D. O. (1984): *Viral Pathogenesis and Immunology* (ed. Mims, C. A. and White, D. O.), 200-253, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- 10) Lewis, M. E., Warren, K. G., Jeffrey, V. M. and Shnitka, T. K. (1982): *Can. J. Microbiol.*, **28**, 123-129.
- 11) Schwartz, J., Wheelwright, W. O. and Elizan, T. S. (1978): *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **37**, 45-47.
- 12) Kurane, I., Tsuchiya, Y., Sekizawa, T. and Kumagai, K. (1984): *J. Gen. Virol.*, **65**, 1665-1674.
- 13) Stevens, J. G. and Cook, M. L. (1971): *Science*, **173**, 843-845.
- 14) Kennedy, P. G. E., Al-Saadi, S. A. and Clements, G. B. (1983): *J. Gen. Virol.*, **64**, 1629-1635.
- 15) Brown, S. M., Subak-Sharpe, J. H., Warren, K. G., Wroblewska, Z. and Koprowski, H. (1979): *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **76**, 2364-2368.
- 16) Lewis, M. E., Brown, S. M., Warren, K. G. and Subak-Sharpe, J. H. (1984): *J. Gen. Virol.*, **65**, 215-219.
- 17) Pugá, A., Rosenthal, J. D., Openshaw, H. and Notkins, A. L. (1978): *Virology*, **89**, 102-111.
- 18) Sequiera, L. W., Jennings, L. C., Carrasco, L. H., Lord, M. A., Curry, A. and Sutton, R. N. P. (1979): *Lancet*, **2**, 609-612.
- 19) Fraser, N. W., Lawrence, W. C., Wroblewska, Z., Gilden, D. H. and Koprowski, H. (1981): *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **78**, 6461-6465.

- 20) Baringer, J. R.(1981): The Human Herpesviruses (ed. Nahmias, A. J., Dowdle, W. R. and Shinazi, R. F.), 202-205, Elsevier, New York.
- 21) Rajčani, J. and Szánto, J.(1983): *Acta Virol.*, **27**, 442-450.
- 22) Warren, K. G., Gilden, D. H., Brown, S. M., Delvlin, M., Wroblewska, Z., Subak-Sharpe, J. and Koprowski, H. (1977): *Lancet*, **2**, 637-639.
- 23) Baringer, J. R.(1974): *N. Engl. J. Med.*, **291**, 828-830.
- 24) Warren, K. G., Marusyk, R. G., Lewis, M. E. and Jeffrey, V. M. (1982): *Arch. Virol.*, **73**, 85-89.
- 25) Warren, K. G., Brown, S. M., Wroblewska, Z., Gilden, D., Koprowski, H. and Subak-Sharpe, J.(1978): *N. Engl. J. Med.*, **298**, 1068-1069.
- 26) Nahmias, A. J., Darnenberger, J., Wickliffe, C. and Muther, J.(1981): The Human Herpesviruses (ed. Nahmias, A. J., Dowdle, W. R. and Schinazi, R. F.), 3-9, Elsevier, New York.
- 27) Kurata, T., Kurata, K. and Aoyama, Y.(1978): *Japan. J. Exp. Med.*, **48**, 427-435.
- 28) Tenser, R. B. and Hsiung, G. D. (1977): *Infect. Immun.*, **16**, 69-74.
- 29) Price, R. W., Katz, B. J. and Notkins, A. L. (1975): *Nature*, **257**, 686-688.
- 30) Openshaw, H. and Ellis, W. G.(1983): *Infect. Immun.*, **42**, 409-413.
- 31) Sekizawa, T. and Openshaw, H. (1984): *J. Virol.*, **50**, 263-266.
- 32) Knotts, F. B., Cook, M. L. and Stevens, J. G.(1973): *J. Exp. Med.*, **138**, 740-744.
- 33) Cabrena, C. V., Wohlenberg, C., Openshaw, H., Rey-Mendez, M., Puga, A. and Notkins, A. L. (1980): *Nature*, **288**, 288-290.
- 34) Cook, M. L. and Stevens, J. G. (1976): *J. Gen. Virol.*, **31**, 75-80.
- 35) Openshaw, H.(1983): *Infect. Immun.*, **39**, 960-962.
- 36) Walz, M. A., Price, R. W., Hayashi, K. and Notkins, A. L. (1977): *J. Infect. Dis.*, **135**, 744-752.
- 37) Scriba, M. (1977): *Nature*, **267**, 529-531.
- 38) Scriba, M.(1981): *Med. Microbiol. Immunol.*, **169**, 91-96.
- 39) Al-Saadi, S. A., Clements, G. B. and Subak-Sharpe, J. H.(1983): *J. Gen. Virol.*, **64**, 1175-1179.
- 40) Cook, M. L., Bastian, V. B. and Stevens, J. G. (1974): *Infect. Immun.*, **9**, 946-951.
- 41) Galloway, D. A., Fenoglio, C., Shevchuk, M. and McDougall, J. K. (1979): *Virology*, **95**, 265-268.
- 42) Cook, M. L. and Stevens, J. G.(1973): *Infect. Immun.*, **7**, 272-288.
- 43) Kristensson, K., Lycke, E. and Sjöstrand, J. (1971): *Acta Neuropathol.*, **17**, 44-53.
- 44) Kristensson, K. (1978): *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **18**, 97-110.
- 45) Ziegler, R. J. and Herman, R. E. (1980): *Infect. Immun.*, **28**, 620-623.
- 46) Lycke, E., Kristensson, K., Svennerholm, B., Vahlne, A. and Ziegler, R. (1984): *J. Gen. Virol.*, **65**, 55-64.
- 47) Price, R. W. and Khan, A. (1981): *Infect. Immun.*, **34**, 571-580.
- 48) Yamamoto, H., Walz, M. A. and Notkins, A. L. (1977): *Virology*, **76**, 866-869.
- 49) Price, R. W. (1979): *Science*, **205**, 518-520.
- 50) Price, R. W. and Schmitz, J. (1979): *Infect. Immun.*, **23**, 373-383.
- 51) Lonsdale, D. M., Brown, S. M., Subak-Sharpe, J. H., Warren, K. G. and Koprowski, H. (1979): *J. Gen. Virol.*, **43**, 151-171.
- 52) Lonsdale, D. M., Brown, S. M., Lang, J., Subak-Sharpe, J. H., Koprowski, H. and Warren, K. G.(1980): *Ann. NY Acad. Sci.*, **354**, 291-308.
- 53) Lewis, M. E., Leung, W-C., Jeffrey, V. M. and Warren, K. G.(1984): *J. Virol.*, **52**, 300-305.
- 54) Whitley, R., Lakeman, A. D., Nahmias, A. and Roizman, B. (1982): *N. Engl. J. Med.*, **307**, 1060-1062.
- 55) Centifanto-Fitzgerald, Y. M., Varnell, E. D. and Kaufman, H. E. (1982): *Infect. Immun.*, **35**, 1125-1132.
- 56) Gerdes, J. C. and Smith, D. S. (1983): *J. Gen. Virol.*, **64**, 2441-2454.
- 57) Meignier, B., Norrild, B. and Roizman, B. (1983): *Infect. Immun.*, **41**, 702-708.
- 58) Openshaw, H., Sekizawa, T., Wohlenberg, C. and Notkins, A. L. (1981): The Human Herpesviruses (ed. Nahmias, A. J., Dowdle, W. R. and Schinazi, R. F.), 289-296, Elsevier, New York.
- 59) Stevens, J. G. and Cook, M. L.(1974): *J. Immunol.*, **113**, 1685-1693.
- 60) Costa, J., Rabson, A. S., Yee, C. and Tralka, T. S.(1977): *Nature*, **269**, 251-252.
- 61) Lehner, T., Wilton, J. M. A. and Shillitoe, E. J. (1975): *Lancet*, **2**, 60-62.
- 62) Babiuk, L. A. and Rouse, B. T. (1979): *Can. J. Microbiol.*, **25**, 267-274.
- 63) Sekizawa, T., Openshaw, H., Wohlenberg, C. and Notkins, A. L.(1980): *Science*, **210**, 1026-1028.
- 64) Docherty, J. J. and Chopan, M.(1974): *Bacteriol. Rev.*, **38**, 337-355.
- 65) Baringer, J. R. and Swoveland, P. (1974): *Lab. Invest.*, **30**, 230-240.
- 66) Baringer, J. R.(1975): *Prog. Med. Virol.*, **20**, 1-26.
- 67) Lofgren, K. W., Stevens, J. G., Marsden, H.

- S. and Subak-Sharpe, J. H. (1977): *Virology*, **76**, 440-443.
- 68) Watson, K., Stevens, J. G., Cook, M. L. and Subak-Sharpe, J. H. (1980): *J. Gen. Virol.*, **49**, 149-159.
- 69) Stevens, J. G. (1981): *The Human Herpesviruses* (ed. Nahmias, A. J., Dowdle, W. R. and Shinazi, R. F.), 251-252, Elsevier, New York.
- 70) Field, H. J., Bell, S. E., Elion, G. B., Nash, A. A. and Wildy, P. (1979): *Antimicrob. Ag. Chemother.*, **15**, 554-561.
- 71) Blyth, W. A., Harbour, D. A. and Hill, T. J. (1980): *J. Gen. Virol.*, **48**, 417-419.
- 72) Field, H. J. and De Clercq, E. (1981): *J. Gen. Virol.*, **56**, 256-265.
- 73) Svennerholm, B., Vahlne, A. and Lycke, E. (1981): *Arch. Virol.*, **69**, 43-48.
- 74) Tenser, R. B., Dawson, M., Ressel, S. J. and Dunstan, M. E. (1982): *Ann. Neurol.*, **11**, 285-291.
- 75) Galloway, D. A., Fenoglio, C. M. and McDougall, J. K. (1982): *J. Virol.*, **41**, 686-691.
- 76) Green, M. T., Courtney, R. J. and Dunkel, E. C. (1981): *Infect. Immun.*, **34**, 987-992.
- 77) Fong, B. S. and Scriba, M. (1980): *J. Virol.*, **34**, 644-649.
- 78) Gerdes, J. C., Marsden, H. S., Cook, M. L. and Stevens, J. G. (1979): *Virology*, **94**, 430-441.
- 79) Minson, A. C. (1983): *Nature*, **302**, 477.
- 80) 柳壹夫 (1983): 蛋白質 核酸 酵素, **28**, 1259-1261.
- 81) Rock, D. L. and Fraser, N. W. (1983): *Nature*, **302**, 523-525.
- 82) Lindahl, T., Adams, A., Bjursell, G., Bornkamm, G. W., Kaschka-Dierich, C. and Jehn, U. (1976): *J. Molec. Biol.*, **102**, 511-530.
- 83) Jacob, R. J., Morse, L. S. and Roizman, B. (1979): *J. Virol.*, **29**, 448-457.
- 84) Puga, A., Cantin, E. M., Wohlenberg, C., Openshaw, H. and Notkins, A. L. (1984): *J. Gen. Virol.*, **65**, 437-444.
- 85) Maitland, N. J., Kinross, J. H., Busuttil, A., Ludgate, S. M., Smart, G. E. and Jones, K. W. (1981): *J. Gen. Virol.*, **55**, 123-137.
- 86) Peden, K., Mounts, P. and Hayward, G. S. (1982): *Cell*, **31**, 71-80.
- 87) Puga, A., Cantin, E. M. and Notkins, A. L. (1982): *Cell*, **31**, 81-87.
- 88) Jones, T. R. and Hyman, R. W. (1983): *Virology*, **131**, 555-560.
- 89) Youssoufian, H., Hammer, S. M., Hirsch, M. S. and Mulder, C. (1982): *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 2207-2210.
- 90) Wigdahl, B., Scheck, A. C., Ziegler, R. J., De Clercq, E. and Rapp, F. (1984): *J. Virol.*, **49**, 205-213.
- 91) Rapp, F. and Jerkofsky, M. A. (1973): *The Herpesviruses* (ed. Kaplan, A. D.), 271-287, Academic Press, New York.
- 92) Carton, C. A. and Kilbourne, E. D. (1952): *N. Engl. J. Med.*, **246**, 172-176.
- 93) Carton, C. A. (1953): *J. Neurosurg.*, **10**, 463-468.
- 94) Embil, J. A., Stephens, R. G. and Manuel, F. R. (1975): *Can. Med. Assoc. J.*, **113**, 627-630.
- 95) Spruance, S. L., Overall, J. C., Kern, E. R., Kreuger, G. G., Pliam, V. and Miller, W. (1977): *N. Engl. J. Med.*, **297**, 69-75.
- 96) Pass, R. F., Whitley, R. J., Whelchel, J. D., Diethelm, A. G., Reynolds, D. W. and Alford, C. A. (1979): *J. Infect. Dis.*, **140**, 487-492.
- 97) Blyth, W. A. and Hill, T. J. (1983): *Immunobiology of Herpes Simplex Virus Infection* (ed. Rouse, B. T. and Lopez, C.), 9-25, CRC Press, Boca Raton.
- 98) Scriba, M. (1975): *Infect. Immun.*, **12**, 162-165.
- 99) Donnenberg, A. D., Chaikof, E. and Aurelian, L. (1980): *Infect. Immun.*, **30**, 99-109.
- 100) Reeves, W. C., DiGiacomo, R. F., Alexander, E. R. and Lee, C. K. (1976): *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **153**, 258-261.
- 101) Laibson, P. R. and Kibrick, S. (1969): *Invest. Ophthalmol.*, **8**, 346-350.
- 102) Nesburn, A. B., Elliott, J. H. and Leibowitz, H. M. (1967): *Arch. Ophthalmol.*, **78**, 523-529.
- 103) Hill, T. J., Blyth, W. A. and Harbour, D. A. (1978): *J. Gen. Virol.*, **39**, 21-28.
- 104) Openshaw, H., Asher, L. V. S., Wohlenberg, C., Sekizawa, T. and Notkins, A. L. (1979): *J. Gen. Virol.*, **44**, 205-215.
- 105) Price, R. W. and Schmitz, J. (1978): *Infect. Immun.*, **19**, 523-532.
- 106) Walz, M. A., Price, R. W. and Notkins, A. L. (1974): *Science*, **184**, 1185-1187.
- 107) Nesburn, A. B., Green, M. T., Radnoti, M. and Walker, B. (1977): *Infect. Immun.*, **15**, 772-775.
- 108) Green, M. T., Rosborough, J. P. and Dunkel, E. C. (1981): *Infect. Immun.*, **34**, 69-74.
- 109) Harbour, D. A., Hill, T. J. and Blyth, W. A. (1981): *J. Gen. Virol.*, **55**, 31-40.
- 110) Blyth, W. A., Hill, T. J., Field, H. J. and Harbour, D. A. (1976): *J. Gen. Virol.*, **33**, 547-550.
- 111) Harbour, D. A., Hill, T. J. and Blyth, W. A. (1983): *J. Gen. Virol.*, **64**, 1491-1498.
- 112) Hill, J. M., Kown, B. S., Shimomura, Y., Colborn, G. L., Yaghamai, F. and Gangarosa, L. P. (1983): *Invest. Ophthalmol. Visual. Sci.*, **24**, 243-247.

- 113) Stevens, J. G., Cook, M. L. and Jordan, M. C.(1975): *Infect. Immun.*, **11**, 635-639.
- 114) Hill, T. J., Field, H. J. and Blyth, W. A. (1975): *J. Gen. Virol.*, **28**, 341-353.
- 115) Hill, T. J.(1981): *The Human Herpesviruses* (ed. Nahmias, A. J., Dowdle, W. R. and Schinazi, R.F.), 241-244, Elsevier, New York.
- 116) Hill, T. J. and Blyth, W. A.(1976): *Lancet*, **1**, 397-399.
- 117) Hill, T. J., Blyth, W. A. and Harbour, D. A.(1983): *J. Gen. Virol.*, **64**, 2763-2765.
- 118) Blyth, W. A., Harbour, D. A. and Hill, T. J.(1980): *Infect. Immun.*, **29**, 902-907.
- 119) Harbour, D. A., Blyth, W. A. and Hill, T. J.(1978): *J. Gen. Virol.*, **41**, 87-95.
- 120) Russel, A. S. and Miller, C.(1978): *Immunology*, **34**, 371-378.
- 121) Troffater, K. F. and Daniels, C. A. (1979): *J. Immunol.*, **122**, 1363-1370.
- 122) Rappaport, R. S. and Dodge, D. R.(1982): *J. Exp. Med.*, **155**, 943-948.
- 123) Braathen, L. R., Berle, E., Mobeck-Hanssen, U. and Thorsby, E.(1980): *Acta Derm. Venereol.*, **60**, 381-387.
- 124) Friedman, P. S. (1981): *Immunol. Today*, **2**, 124.-128
- 125) Underwood, G. E. and Weed, S. D. (1974): *Infect. Immun.*, **10**, 471-474.
- 126) Rouse, B. T. (1984): *Immunobiology of Herpes Simplex Virus Infection* (ed. Rouse, B. T. and Lopez, C.), 131-144, CRC Press, Boca Raton.
- 127) Shore, S. L. and Nahmias, A. J.(1982): *Immunology of Human Infection, Part II* (ed. Nahmias, A. J. and O'Reilly, R. J.), 21-72, Plenum Press, New York.
- 128) Douglas, R. G. and Couch, R. B. (1970): *J. Immunol.*, **104**, 289-295.
- 129) Zweerink, H. J. and Stanton, L. W. (1981): *Infect. Immun.*, **31**, 624-630.
- 130) Eberle, R., Mou, S. W. and Zaia, J. A.(1984): *J. Gen. Virol.*, **65**, 1839-1843.
- 131) Friedman, M. G. and Kimmel, N.(1982): *Infect. Immun.*, **37**, 347-377.
- 132) Lopez, C. and O'Reilly, R. J. (1977): *J. Immunol.*, **118**, 895-902.
- 133) Kirchner, H., Schwentek, M., Northoff, H. and Schöpf, E.(1978): *Clin.Immunol. Immunopathol.*, **11**, 267-274.
- 134) Shillitoe, E. J., Wilton, J. M. A. and Lehner, T.(1977): *Infect. Immun.*, **18**, 130-137.
- 135) O'Reilly, R. J., Chibbaro, A., Anger, E. and Lopez, C.(1977): *J. Immunol.*, **118**, 1095-1102.
- 136) Rattray, M. C., Peterman, G. M., Altman, L. C., Corey, L. and Holmes, K. K. (1980): *Infect. Immun.*, **30**, 110-116.
- 137) Fujiyama, Y., Babiuk, L. A. and Rouse, B. T.(1978): *Can. J. Microbiol.*, **24**, 1076-1061.
- 138) Reichman, R. C., Dolin, R., Vincent, M. M. and Fauci, A. S. (1977): *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **155**, 571-576.
- 139) Sheridan, J. F., Donnenberg, A. D., Aurelian, L. and Elperin, D. J. (1982): *J. Immunol.*, **129**, 326-331.
- 140) Iwasaka, T., Sheridan, J. F. and Aurelian, L. (1983): *Infect. Immun.*, **42**, 955-964.
- 141) Cunningham, A. L. and Merigan, T. C.(1983): *J. Immunol.*, **130**, 2397-2400.
- 142) Rola-Pleszczynski, M. and Lieu, H. (1984): *Clin. Exp. Immunol.*, **55**, 224-228.
- 143) McLennan, J. L. and Darby, G. (1980): *J. Gen. Virol.*, **51**, 233-243.
- 144) Klein, R. J.(1976): *Arch. Virol.*, **51**, 1-13.
- 145) Klein, R. J. (1982): *Arch. Virol.*, **72**, 143-168.
- 146) Kastrukoff, L., Long, C., Doherty, P. C., Wroblewska, Z. and Koprowski, H. (1981): *Nature*, **291**, 432-433.