Osaka University Knowledge Archive

Title	6ーHydroxydopamineのイオントフォレーゼとエピネフリン局所投与によるHSVー1再活性化について
Author(s)	下村, 嘉一
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34769
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【27】

氏名・（本籍）	下村嘉一（しもむら よしかず）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 6543 号
学位授与の日付	昭和59年5月29日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**6－Hydroxydopamineのイオントフォレーゼとエピネフリン局所投与によるHSV－1再活性化について**
論文審査委員	（主査）教授 眞鍋 禮三 （副査）教授 高橋 理明　教授 羽倉 明

論文内容の要旨

（目　的）

Herpes Simplex Virus(HSV) の潜伏感染，再活性化，再発及び化学療法等を研究するにあたり，HSV再活性化動物モデルを開発することは非常に重要である。従来より，Epinephrine(EPI) の局所投与が，HSV潜伏感染家兎涙液中にHSV-type 1 (HSV－1) を誘導することが確認されている。しかしながら，その再活性化は，他の再活性化動物モデル（三叉神経節刺激モデル等）に比し信頼性に乏しい。本実験では，6－Hydroxydopamine (6－HD) をイオントフォレーゼ (IPS)により角膜内へ移行させることによって化学的交感神経切除を行った。即ち，アドレナリン作働性受容器のEPIに対する反応を高め，EPIの点眼で高率にHSV潜伏感染家兎涙液中にHSV－1を誘導させることを試みるとともに，EPIによるHSVの再活性化の機序を解明しようとした。

（方　法）

白色家兎 (1.5～2.0 kg) を用い，HSV－1 McKrae株 (0.2～1.0 $\times 10^6$ PFU／ml) を両眼に接種し，初感染症状（樹枝状潰瘍）を細隙灯顕微鏡で確認した後，実験に供した。潜伏感染に移行する時期（感染4週後）より，涙液中へのHSV－1の偶発的放出 (spontaneous shedding) を調べた。涙液の採取は清潔綿棒を用いて行い，Primary Rabbit Kidney細胞にて細胞変性効果を観察した。細胞変性効果陽性のsampleは，後日，中和抗体法にてHSV－1であることを同定した。

IPSは1％6－HD溶液で角膜浴を施行し，3分間0.75 mAの直流電流を通電して行った。EPI点眼はIPS施行同日に1回，翌日より1日2回4日間行った。IPSは以下の実験開始時に1回施行した。

（実験1）潜伏感染時期に涙液中HSV－1を偶発的に放出した潜伏感染家兎 (shedder)を使用した。動

物群を4群に分けた。A群には6－HD・IPSと2％EPI点眼の混合処置を施行した。B群には6－HD・IPSのみ施行し，C群には2％EPI点眼のみ行った。D群には角膜中央部直径10㎜の上皮欠損を機械的にナイフを用いて作成した。

（実験2）潜伏感染時期に一度も涙液中にHSV－1を放出しなかった感染家兎（non-shedder）を使用した。動物群を3群に分けた。E群には6－HD・IPS＋EPI，F群には6－HD・IPSのみを施行し，G群にはEPI点眼のみを施行した。実験1，2共に涙液を処置前と後7日間連続採取した。

（成績及び考按）

実験成績を下表に示した。A群の再活性化率は他の6群との間に有意の差を認めた。

	群	再活性化率(%)	平均連続HSV-1放出期間(日)
shedder	A	100	3.2
	B	50	1.0
	C	60	1.4
	D	12	0.19
non-shedder	E	22	0.22
	F	0	0
	G	20	0.20

A群の成績は従来の再活性化法と比較して，本法が眼局所において，非常に高率にHSV－1を再活性化できることを示している。加えてC群と比較すると，化学的交感神経切除によりEPIの薬理作用が増強され，再活性化におけるアドレナリン作働性受容器が関与している可能性を示唆している。B群における再活性化は化学的交感神経切除による内因性カテコールアミンの放出の影響と考えられる。皮膚ヘルペスでは外傷によりHSVが再活性化される事がマウスを用いて確認されているが，角膜上皮欠損作成群（D群）では再活性化はほとんど認められなかったと言える。shedder群（実験1）とnon-shedder群（実験2）における同処置群の再活性化について，AとE，BとFの間に有意の差を認め，これらはHSV－1再活性化法を開発する上で，spontaneous sheddingの確認が重要であることを示唆している。

（総　括）

① 6－HD・IPSとEPI点眼によって，HSV－1潜伏感染家兎より100％HSV－1が涙液中に再活性化することが判明した。

② 抗ウイルス剤は潜伏HSV－1に対して無効であるが，本法で再活性化することによって有効となり，潜伏HSV－1を根絶ないし減少させる可能性がある。

③ 6－HD・IPSを用いて，他のアドレナリン作働性薬物のHSV－1再活性化率を検討することにより，HSV－1再活性化の機序を解明できる。

論文の審査結果の要旨

再発性角膜ヘルペスの治療法を開発するにあたり，動物モデルを作成することは非常に重要である。本論文は6－Hydroxydopamineのイオントフォレーゼを用いた化学的交感神経切除後エピネフリン局所投与によるHerpes Simplex Virus（HSV）潜伏感染家兎涙液中のHSV再活性化を検討したものである。その結果HSVを涙液中に100％再活性化することに成功した。さらに，再活性化動物モデルを開発する上で，spontaneous sheddingの確認が重要であることが判明した。

本論文は信頼性の高いHSV再活性化動物モデルを開発したものであり，HSV再活性化の機序解明と潜伏HSV根絶に貢献するところが大であり，博士論文に値する。