

寄生蠕虫はいかにして宿主の免疫応答に逆って生きるか

誌名	日本獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association
ISSN	04466454
巻/号	3311
掲載ページ	p. 517-524
発行年月	1980年11月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



寄生蠕虫はいかにして宿主の免疫応答に逆って生きるか

吉村 堅太郎*

はじめに

寄生蠕虫は多細胞生物であるから、免疫学的にはきわめて複雑な抗原組成をもった病原生物ということが出来る。これに加えて、蠕虫は宿主特異性、複雑な宿主体内移行経路、寄生部位に関する臓器特異性など、それぞれの種に固有の特徴を有するため、蠕虫が感染した場合に誘導される宿主の免疫応答はきわめて複雑な様相を呈する。しかし、寄生蠕虫症の免疫学的診断法や予防法の確立にはこの免疫学的諸特徴を正しく理解することがまず第一条件となるであろう。

寄生蠕虫が他の病原生物と大きく異なることの一つは、ある宿主内で成虫にまで發育した虫体が、その後長期間（時に数年から10数年）に亘って宿主体内で生きながらえることであろう。つまり、寄生蠕虫は宿主の免疫応答に逆って生きる術を備えているのではないかと推察される。宿主と寄生体は長い進化の歴史の中で、互いに進化適応し、SPRENT¹⁰²⁾のいう“adaptation tolerance”の状態に近づいてきたものと考えられる。それは、免疫学的には、たとえ寄生虫が宿主に免疫応答を起こさせるとしても、その結果、虫体が直ちに宿主から排除されてしまわないように、少なくともその寄生虫が次の世代継続へのステップを確保するまでは宿主内で生存できるような機構を獲得するにいたる歴史であった、といってもよいであろう。

本稿では、寄生蠕虫が“宿主の免疫応答を巧みに避けながら生きる術”について、最近の知見を紹介するが、それを大別すると、表1に示したように、寄生虫が何らかの方法で自己の抗原性を低下させ、宿主に免疫応答を起こさせないようにするものと、もう一つは何らかの方法で宿主の免疫応答に変調を起こさせ、それにより免疫学的攻撃からまぬがれようとするものとなる。以下、これらについて若干詳しく論じたい。

1. 宿主抗原による擬態

蠕虫感染にみられる特徴の一つは概して感染が慢性に経過することである。これは最初の感染で侵入し、成虫にまで發育した虫体が長期間宿主内で生存することを意味している。いっぽう、この宿主は再感染に、程度の差こそあれ抵抗性を示すので、獲得免疫を産生しているこ

表1 寄生蠕虫が宿主の防御免疫を回避するための機構

1. 虫体の抗原性低下を目的としたもの
a. 宿主抗原による擬態
b. 遮断抗体
2. 宿主の免疫系の干渉を目的とするもの
a. 抗補体因子
b. 免疫抑制
c. 循環抗原や免疫複合体によるエフェクター機構の妨害

ともまた明らかである。このような免疫現象は *concomitant immunity*⁹⁵⁾ と呼ばれ、たとえば、マノン住血吸虫 (*Schistosoma mansoni*) の自然感染でも^{78,79)}、またアカゲザル (*Macaca mulatta*) の門脈系へ虫体を外科的に移植し、これに攻撃感染を行なった場合にも知られている⁹⁴⁾。このことは成虫には宿主の免疫に逆って生存できる何か特殊なメカニズムが存在するのに、セルカリアには存在しないことを推察させる。

ところで、宿主と寄生体は長い進化の過程で、抗原性を互いに一致させるという方向で適応してきたと考えられる^{25,33,34,102)}。この共通抗原の起源に関する仮説としては、さらに、(1) 自然選択説（または *molecular mimicry* 説²⁵⁾、(2) 抗原誘導説¹²⁾、(3) 抗原マスク説⁹⁷⁾の3つがある⁹⁹⁾。(1)と(2)の仮説は寄生虫自身が宿主抗原を合成する能力をもっているときみならず共通しているが、前者では進化の過程で、自然選択によって寄生虫が宿主抗原物質の合成をコントロールする遺伝子を獲得したというものであり、後者では、虫体は宿主抗原をコードした一連の遺伝子をもっているが、これが発現するためには、虫体が侵入した宿主の中で、何らかの誘導プロセスが働くというものである。これに対して、(3)の抗原マスク説では、虫体にみられる宿主抗原は虫体自身が合成したものではなく、宿主と寄生体との相互作用の過程で獲得されたもの、という。

1969年に、SMITHERS^ら⁹⁶⁾はマウスで發育した *S. mansoni* 成虫は体表にマウス由来の抗原を附着させているため、あらかじめマウスの細胞（赤血球、肝細胞、脾細胞）で免疫しておいた抗マウス・アカゲザルの門脈系へこの虫体を移植すると虫体の破壊がみとめられるが、サルヤスナネズミ由来の虫体を移植しても破壊されないことをみいだした。その際、破壊される部分は虫体体表であると

* 順天堂大学医学部（東京都文京区本郷2-1-1）

いう。この宿主抗原はセルカリアにはみとめられないが、感染後7日の幼虫 (schistosomula) にはすでにみとめられる¹⁶⁾。このような schistosomula への宿主抗原の附着には3層の体表構造 (セルカリア) から7層 (schistosomula) への変化が必須条件ではないかと考えられている⁵⁴⁾。以上の *in vivo* の実験に対して、*in vitro* の実験でも、マウス由来の抗原が schistosomula や成虫には吸着するが、セルカリアには吸着しないこと^{30, 90)}、さらに、schistosomula がヒトの A, B, H, Lewis 血液型物質 (抗原) を体表に吸着するが^{17, 28, 42)}、MNS, Rh, Duffy 抗原は吸着しないことが示されている⁴²⁾。つまり、赤血球膜に糖脂質として結合している血液型抗原は体表に吸着できるが、糖蛋白として結合しているものは吸着できないというのである⁴²⁾。また、ラジオアイソトープをラベルした脂質の前駆物質や赤血球などと schistosomula を培養した実験から、schistosomula の体表に存在する血液型抗原は虫体自身が合成したのではなく、受動的に吸着されたものであることが証明されている⁴³⁾。

さらに、最近 SHER ら⁹¹⁾ はマウスの肺から回収した schistosomula が *in vivo* でも、*in vitro* でも、宿主の主要組織適合複合体 (major histocompatibility complex: MHC) 遺伝子産物を体表に吸着しうることを証明した。MHC が自己と非自己の免疫学的識別において最も基本的な役割を果たしていること⁸³⁾ を考えると、schistosomula が宿主を欺くための変装手段として用いるのにこれ以上理想的なものはないであろう。この SHER らの成績は系統の異なる近交系マウス間では宿主抗原現象がみとめられないという BOYER ら¹¹⁾ の成績とは一致しないが、これは用いられた虫体の週齢や寄生部位の違いによるものかもしれない。

上述したように、*S. mansoni* では宿主抗原が虫体に受身に吸着することは疑う余地がなく、この宿主成分は血液型物質 (glycolipid または megaloglycolipid) にしろ、MHC 遺伝子産物 (glycoprotein) にしろ、化学的に共通な成分は糖質であることが注目し値する。このような糖質を含む宿主物質がなぜに虫体にとくに親和性を有するかについては今後の検討が必要であろう。

ところで、このように吸着された宿主抗原が *in vivo* で schistosomula の生存に役立っていることを示す直接的な証明はまだない。アカゲザルに *S. mansoni* を感染させると、*in vitro* で、補体の存在下で schistosomula に致死的作用する抗体を産生するようになるが、この抗体は5日間正常サル血清と赤血球を含む培地で培養された schistosomula やセルカリア感染後4日のマウスから回収した schistosomula には致死的作用を示さない¹⁵⁾。このことは間接的にはあるが、宿主抗原が標的抗原マスクの役割を果たしている可能性を示唆するものである。ところが実際には、成虫から致死抗体の産生を誘導

する抗原を分離精製し、ラットを免疫して得られた抗血清は *in vitro* では確かに schistosomula に致死的作用するが、*in vivo* での効果はあまり顕著でないとの報告⁹²⁾ もあり、*in vitro* のデータが *in vivo* での成績を必ずしも反映していない。また、皮膚 (マウス) から回収された schistosomula や成虫には宿主抗原が獲得されているにもかかわらず、抗住血吸虫抗体の結合を阻止することができないという否定的報告⁴⁴⁾ もみられる。さらに、DEAN²⁹⁾ によれば、宿主抗原の全くない、化学組成の明らかな培地中で schistosomula を培養しているだけで、防御抗体に抵抗性を示すようになるという。加うるに、最近の電顕やオートラジオグラフィを用いた研究結果^{109, 110, 111)} によると、schistosome の体表の更新はかなり短時間 (半減期は2~3時間) のうちに行なわれているという¹¹⁰⁾。もしそうであるとすると、体表についての宿主抗原による虫体のカムフラージュも必ずしも簡単ではないかもしれない。むしろ、体表の membranocalyx の turnover が早く、つぎつぎに体表がはがれ落ちていくことが宿主側の攻撃をまぬがれる一つの方法かもしれないとの見方もでき¹¹⁰⁾、今後はこのような体表新生の問題をもふまえた宿主抗原の役割を見直す必要があるかもしれない。

上述した宿主抗原の受身吸着 (マスク) 説に対して、molecular mimicry 説に立ったデータも報告されている。DAMIAN ら²⁷⁾ によると、マウスから回収された *S. mansoni* にも、またアカゲザルから回収された虫体にも、マウスの α_2 macroglobulin (α_2 M) 抗原決定基が存在するので、この α_2 M は虫体そのものが合成していると考えのほかはないという。KEMP ら⁶³⁾ もこの事実を追認している。ただ、マウスが *S. mansoni* の最も好適な宿主ともいい難いにもかかわらず、虫体にマウス以外の動物 (たとえばヒト) の抗原の存在が証明されないのはむしろ不思議であるとの反論^{14, 96)} もある。しかし、DAMIAN²⁶⁾ は *S. mansoni* はむしろ本来齧歯類の寄生虫であり⁸⁹⁾、さらに、本来人獣共通寄生虫の性格が強いものである⁷²⁾ など、疫学的データからの推論に重点をおき、これに加えて、*in vivo* での宿主抗原効果の実験でも、不思議なことに、抗原効果のみられるのは全てマウス虫体を抗マウス・recipient へ移植した系ばかりで、ハムスター虫体を抗ハムスター・マウスに移植した場合^{10, 118)} にはみとめられないこと、などの実験的事実に立脚して、マウスと *S. mansoni* の間には進化の過程ですでに特別な関係があった筈であり、そのためにマウスの α_2 M を合成する能力をもつようになったのではないかとしている。

このマウス α_2 M については、精製 α_2 M であらかじめ免疫されたサルにマウス虫体を移植しても、虫体の拒絶がみとめられない²⁷⁾ ことから、今のところその意義は不明であり、今後の検討に待つというところが多い。

DAMIAN²⁶⁾は最近、このマウス α_2M が T cell mitogen による宿主リンパ球の幼若化を阻害するとの成績を得ているので、このものの宿主の免疫系への積極的な干渉の可能性もでてきている。しかし、このような宿主抗原の合成が虫体の発育のどのステージで作動し始めるかなど、まだ基礎的な問題において未知の部分が多いように思われる。

S. mansoni にみられたような宿主抗原の存在は日本住血吸虫 (*S. japonicum*) においてもみとめられている。すなわち、マウス赤血球で免疫されたアカゲザル³⁷⁾、あるいはマウス赤血球やマウス γ グロブリンで免疫されたウサギ⁷¹⁾へマウス虫体を外科的に移植すると拒絶されるからである。しかし、肝蛭 (*Fasciola hepatica*) では同じような *in vivo* での解析が行なわれたにもかかわらず、幼虫にも成虫にも宿主抗原効果がみとめられていない^{55, 56)}。最近、YOSHIMURA ら¹¹⁷⁾はラットの肺動脈に寄生する広東住血線虫 (*Angiostrongylus cantonensis*) において類似の解析を行なったが、少なくとも脳クモ膜下虫体の移植に関する限り、宿主抗原効果はみとめられなかった。ただ、*F. hepatica* では antidonor-recipient への虫体の移植部位が固有の寄生部位である胆管ではなく、腹腔であったこと、また、*A. cantonensis* では、肺動脈内成虫を移植すれば、宿主抗原効果がみとめられるかもしれない、などの問題を残しており、今後さらに検討すべき余地がある。それにしても、*A. cantonensis* の場合は、肺動脈内成虫の移植が極めて困難である¹¹⁵⁾ことを考えると、*in vivo* の系を用いた解析は必ずしも容易ではないように思われる。*F. hepatica*⁵⁷⁾や *A. cantonensis*^{114, 115)}の感染においても、*S. mansoni* に類似の concomitant immunity がみとめられているので、成虫が宿主の免疫を回避しながら生存するメカニズムを備えていることだけは間違いあるまい。

その他、蠕虫からみいだされる宿主抗原物質としては豚の蛔虫 (*Ascaris suum*) に存在する豚の血液型物質がある。たとえば、A型物質を有する蛔虫が感染すると、宿主の抗A凝集素レベルが上がるが、この抗体は蛔虫の感染防御には無効である¹⁰¹⁾。

2. 遮断抗体

豆状条虫 (*Taenia pisiformis*) の虫卵をウサギに感染させると、六鉤幼虫は宿主が特異抗体を産生する前に、肝臓でこの抗体に抵抗できるステージにまで発育する。この抵抗性幼虫は体表に特異的免疫グロブリンをもっているため、虫体に障害性の強い抗体や細胞性免疫⁸⁸⁾による攻撃からのがれることができる⁸⁷⁾。ところが、再感染で新たに侵入してくる六鉤幼虫は宿主の既往反応によって急速に抗体産生がおこるために、抗体に抵抗性のあるステージに達する前に殺滅されることになるという。このよう

な抗体は腫瘍免疫学でよく知られており、遮断抗体と呼ばれる。すなわち、特異的抗腫瘍抗体が腫瘍細胞表面の抗原をブロックするために、より障害性の強い感作リンパ球による抗原認識を阻害できるというものである⁵⁾。

ラットの肝臓にシストを作って寄生する猫条虫 (*Taenia taeniaformis*) の幼虫の体表には蛍光抗体法で調べると宿主の産生した抗体が検出される。トリプシン処理によってこの抗体を除去してしまった幼虫を、あらかじめ抗原で免疫しておいたラットの腹腔へ移植すると、幼虫は死滅してしまうが、トリプシン未処理の幼虫を移植した場合は生着する⁶⁸⁾。つまり、この場合は、感染の初期に産生される IgM 抗体は虫体に致死的作用がなく^{69, 76)}、むしろ、虫体表面の抗原をことごとくブロックしてしまうため、後に出現し、致死効果の高い 7S γ 2a や 7S γ 1 抗体^{69, 76, 77)}の作用や感作リンパ球^{87, 88)}による抗原認識を阻害すると考えられる⁶⁸⁾。

このような遮断抗体、あるいは免疫エンハンスメント (immunological enhancement) と呼ばれる現象は *S. mansoni* においてもみとめられている。たとえば、*S. mansoni* 感染ラットのある時期 (3.5 週) に得られる血清はこれをリンパ球と一諸に recipient に移入すると、リンパ球の感染防御効果を著しく阻害する⁶⁵⁾。また、マウスから回収される *S. mansoni* 成虫の体表には補体結合性のない 7S γ 2b 抗体のみが結合しているために、虫体は抗体と補体との反応による損傷をまぬがれることができるという¹⁰⁰⁾。KEMP ら⁶²⁾もヒヒ (baboon) から回収した *S. mansoni* の体表に宿主の IgG を検出し、これが住血吸虫症にみられる免疫の modulation に何らかの役割を果たしているのではないかとしている。いっぽう、マウス由来の虫体にマウスの IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgA, IgM など、多数の免疫グロブリンが検出され⁶⁵⁾、さらに、この体表にみられる免疫グロブリンには *S. mansoni* 以外の抗原に対する、いわゆる非特異的抗体 (heterospecific antibody) も含まれているという⁶⁴⁾。したがって、*S. mansoni*, *T. pisiformis*, *T. taeniaformis* を含めて、蠕虫感染における遮断抗体の意義を論ずる場合、本来の意味での抗原特異的な遮断抗体がどれ位存在しているかが問題となる。つまり、虫体体表には非特異的抗体が確かに存在するとしても、抗原特異的なものがどれ位存在し、本来の意味での blocking にどの程度役立っているか、また非特異的抗体と特異的抗体とが共存するとすれば、それらの blocking における意義について検討する必要がある。

その他、単包虫 (*Echinococcus granulosus*) の包液やシスト壁に宿主 (マウス, モルモット, 羊) 由来の IgG^{106, 107)}、多包虫 (*E. multilocularis*) のシスト壁と原頭節の表面に IgG や IgM⁶¹⁾、縮小条虫 (*Hymenolepis diminuta*) の体表に IgG, IgM, IgA^{8, 104)}、*Mesocostoides corti* の幼

虫に IgG₁, IgM, IgG₂, IgG₃⁷⁵⁾ が検出されているが、これらが抗原特異的抗体であるかどうか、また宿主・寄生体関係に何らかの意義を有するかどうか、などについてはいまのところ全く不明である。

3. 抗 補 体 因 子

他の感染症の場合と同じように、補体は寄生蠕虫の感染防御に重要な役割を果たしている。ところが、このような補体依存性の障害作用をまぬがれるために、虫体は“抗補体因子”を出しているといわれる⁷⁶⁾。

ラットの肝臓に寄生している *T. taeniaformis* の幼虫は感染初期 (5日間) の間は 7Sγ₂ 抗体の障害作用を受けやすいが、それ以後はこれに抵抗するようになる。この抗体の障害作用が補体依存性であることはコブラ毒由来の蛋白質 (Cobra venom factor) を用いてラットの血清補体を除去してしまると、作用が失われることから明らかである⁷⁶⁾。HAMMERBERG & WILLIAMS⁴⁹⁾ は *T. taeniaformis* の幼虫 (*Cysticercus fasciolaris*) のシスト液やこの幼虫を *in vitro* 培養した時の培養液中に、補体依存性の溶血を阻止し、C3 を活性化し、*in vitro* でアナフィラトキシン様活性を誘導し、ラットに静注すると血清の補体レベルを著しく低下させるほか、血管透過性にも変化をもたらす、いわゆる“抗補体因子”と呼ぶべきものをみだした。ところが、幼虫から抗補体因子がでてくる筈であるにもかかわらず、*T. taeniaformis* 感染ラット血清の補体レベルは正常ラットと変わらない。したがって、おそらく *in vivo* では、虫体周辺の補体を局所的に消費させることにより、虫体は補体依存性メカニズムに起因する炎症や免疫反応からまぬがれているものと考えられる⁴⁹⁾。ついで、彼ら⁵⁰⁾ は *T. taeniaformis* の抗補体因子の本体はおそらく polysulfated proteoglycan であり、これは従来ある種の細菌などでみとめられている補体活性化物質とその生化学的性状が似ているという。この抗補体因子は *T. taeniaformis* ばかりでなく、*T. crassiceps*, 無鉤条虫 (*T. saginata*), 胞状条虫 (*T. hydatigena*), *E. glanulosus*, *T. pisiformis* の抽出物やシスト液、また幼虫の *in vitro* 培養液中にも検出されている^{47,48)}。

この抗補体 (おそらく補体の alternative pathway の活性化) 因子の放出は寄生虫が宿主内で生存するための積極的な対策の一つとして考えると、真に興味深いが、実際にこの因子が *in vivo* での虫体の生存に役立っていることを示す証拠は今のところ得られていない。また、幼虫の抵抗性発現と抗補体因子の産生開始とが平行するものかどうか今のところ不明であり、今後に残された問題も多い。

E. glanulosus や *E. multilocularis* の原頭節や成虫は、血清補体の alternative pathway による活性化により、

抗体の関与がなくても *in vitro* で溶解作用を受けるが^{51, 59)}、抗体関与の classical pathway による活性化によっても溶解する⁶¹⁾。このような補体の障害作用に逆って *in vivo* で虫体が生存できるのは包液中や原頭節中に抗補体作用因子が存在するためであるが、この因子は石灰小体と密接な関係を有するという⁶⁰⁾。

4. 免 疫 抑 制

寄生虫感染による宿主の免疫抑制現象はマラリア、トリパノソーマ症などの原虫感染においてむしろよく知られている。免疫抑制には抗原特異的なものと、非特異的なものがあり、寄生蠕虫による免疫抑制については非特異的免疫抑制を検討した報告は多いが、特異的抑制については、その実態が必ずしも明らかでない。

非特異的免疫抑制は線虫では *Trichinella spiralis*^{6,40,46, 58)}, *Ascaris suum*^{24,66)}, *Brugia pahangi*⁸⁶⁾, *Heligmosomoides polygyllus* (syn. *Nematospiroides dubius*)⁹³⁾, 吸虫では *S. mansoni*^{3,4,23,32,84)}, 条虫では *T. crassiceps*^{45,73)}, *Mesocestoides corti*⁷⁴⁾ などにおいて、T cell 依存性抗原 (羊赤血球, ovalbumin, 卵白リゾチーム) や T cell 非依存性抗原 (DNP-Ficoll, PVP) に対する抗体産生, LPS, PHA, Con A などの mitogen に対するリンパ球の応答, oxazolone に対する接触過敏症, 皮膚移植片の拒絶反応や mixed lymphocyte reaction 等の細胞性免疫応答についても検討が行なわれており、その免疫抑制誘導については次のようなメカニズムが考えられている。(1) 抗原の競合がある^{45,93)}, (2) 虫体由来の免疫抑制因子または毒性物質が免疫応答に関与する細胞系へ障害作用をおよぼす^{32,38,39,40,66)}, (3) マクロファージの抗原処理などに欠陥がある^{23,73,74)}, (4) Suppressor T cell の誘導がある^{4,7,46,58,84,86)}, などがそれである。非特異的免疫抑制が虫体の生存にどのような意義を有するかは現在全く不明というほかないが、上に列記したメカニズムが寄生虫由来の抗原に対する免疫応答をも同時に抑制している可能性は十分にあると思われる。この点についての結論を得るまでには今後さらに詳細な検討が必要であろう。というのも、*S. japonicum* 感染患者の中には、末梢血リンパ球の PHA に対する応答には抑制がみられても、虫体抗原に対する応答には全く抑制がみられないケースもある、といわれているからである⁷⁰⁾。

いっぽう、抗原特異的免疫抑制の存在が論じられているものには *S. mansoni*, バンクロフト糸状虫 (*Wuchereria bancrofti*), 捻転胃虫 (*Haemonchus contortus*) などがある。マウスに *S. mansoni* を感染させると、肝臓や腸壁に虫卵が沈着し、これを中心として肉芽腫が形成されるが、これは虫卵抗原 (Soluble egg antigen: SEA) に対する遅延型の、T cell 依存性の免疫応答の結果であることが知られている^{85,109)}。この肉芽病変は *S. mansoni* 感染

後8週に最大となり、その後は徐々に縮小し、20~32週で最低となる^{2,80)}。この肉芽腫の自然退縮現象は spontaneous modulation と呼ばれ、丁度、この時期にはSEAに対する遅延型皮内反応の抑制⁹⁰⁾、SEAで刺激された脾細胞のリンホカイン産生の抑制、これとは全く逆に抗体産生の亢進^{9,20)}がみとめられている。

この *S. mansoni* 感染でみられる抗原特異的免疫抑制の誘導機序は現在まだよく解っていないが、慢性期患者の末梢血リンパ球は *S. mansoni* 以外の抗原や mitogen に対する応答は抑制されていない¹⁰⁵⁾にもかかわらず、本虫抗原に対する幼若化応答のみが抑制されているという^{80,81,105)}。そして、このような成虫抗原やセルカリア抗原に対するリンパ球応答の抑制原因は患者末梢血中の adherent/phagocytic (A/P) cells にあるらしい^{80,105)}。なぜなら、この A/P cells を除去してしまうとリンパ球の幼若化能は正常に復するからである。いっぽう、*S. mansoni* 患者の血清中にはリンパ球の虫体抗原に対する応答のみを選択的に阻害する因子が生ずるとの見解もある²¹⁾。いずれにしても、本虫の感染経過中に、患者リンパ球の虫体抗原に対する認識とその結果としての増殖に変調が起こるのは確かなようである⁸¹⁾。この患者をニダゾールで治療すると、リンパ球の特異抗原に対する応答が一時的にせよ回復するとの知見もあるが、その機序は不明である⁸¹⁾。

肉芽腫形成の抑制原因について CHENSUE & BOROS¹³⁾は、抑制のみられている donor マウス (感染後20週または32週)の脾細胞を recipient マウス (感染後6週)へ移入すると肉芽腫形成を抑制することを確認した上で、この脾細胞を antithy 1, 2, または anti-Ia^K-alloantisera と補体で処理して、同様な recipient マウスへ移入すると、抑制がみられなくなるのをみとめた。すなわち、肉芽腫形成の抑制は Ia 抗原を有する (Ia⁺) T cell subpopulation に起因することが推察される¹³⁾。

S. mansoni からでるリンパ球応答の抑制因子が虫体に対する応答を抑え、虫体の生存に有利な環境を積極的に作るかもしれないことを間接的に示唆するデータもでている。すなわち、*S. mansoni* の虫卵やセルカリアから抽出した可溶性抗原は正常人や患者の末梢血リンパ球の PHA に対する応答を阻害する働きがあるという²²⁾。このことは *in vivo* で虫卵やセルカリアからこの種の抑制因子が遊離して、局所的な免疫抑制を誘導するため、たとえばセルカリアが宿主に侵入して schistosomula に発育する時などに虫体に有利に作用することを推察させる²²⁾。

ヒトのバンクロフト糸状虫症でもやはり抗原特異的なリンパ球幼若化能の低下がみとめられ、このものとフィラリア症の病理発生との係り合いが推察されている⁸²⁾。また、捻転胃虫感染羊では、同虫の幼虫抗原に対するリ

ンパ球幼若化能は事実上欠除しているが、ConA や PHA に対する応答には変化がみられないことから、虫体抗原に対する選択的な免疫抑制が誘導されているという¹²⁾。

そして、このような抑制状態の誘導は虫体の生存にとって好都合な筈であり、宿主の免疫応答を避けるための一つの適応であるかも知れない¹²⁾。

以上述べた抗原特異的免疫抑制についても、これを誘導する虫体側の因子、免疫抑制のメカニズムについては今なお不明な点が多く、しかも、この免疫抑制状態が虫体の生存や病態生理に具体的にはどのような意味をもっているか、となると現在全く推測の域をでない。併せて将来の研究に期待したい。

5. 循環抗原や免疫複合体によるエフェクター機構の妨害

寄生虫の寄生部位やその周辺、あるいは流血中などに寄生虫の排泄産物を主とした抗原性物質がみいだされることがある。このような抗原のうち、最も代表的なものは *S. mansoni*^{31,41)}、*S. japonicum*^{52,53)}、*A. cantonensis*^{103,113)}に感染した動物の血中から検出される循環抗原である。この種の血中に遊離の状態で存在する循環抗原は、これに対応する抗体と反応し免疫複合体を作るため、特異抗体による虫体の攻撃を阻止したり、また、これらが感作リンパ球などのエフェクター細胞と事前に結合するため、その虫体に対するエフェクター細胞の作用を阻止するなど、ちょうど“煙幕”の効果を果たすことになる¹¹²⁾。この考え方は理論的には確かに虫体の生存に有利なものと考えられるが、まだそれを支持する実証がなく、全ては今後の検討課題である。WILSON¹¹²⁾が指摘しているように、動物に寄生虫を感染させる時点で、あるいは宿主が免疫応答を示し始める直前の頃に虫体由来の抗原 (とくに排泄物・分泌物抗原) を人工的に投与することにより、この“煙幕”効果の実際の意義を検討してみる価値があるかもしれない。もう一つ別の考え方は、このような抗原や免疫複合体が宿主の T cell や B cell に免疫寛容を誘導する可能性があることであろう。

いずれにしても、このような抗原が宿主の免疫担当細胞に何らかの意味で影響をおよぼし、免疫応答に変調をもたらす可能性は高いと思われる。

おわりに

以上、寄生蠕虫が宿主の免疫の影響を避けながら生活する機構について概説した。これまでに得られている知見だけでは深淵のほんの一部をかいま見たにすぎない感があるが、宿主と寄生体は真に驚嘆すべき巧妙な方法によって、たがいの生存のバランスを保っているようである。現在のところ、腸管寄生の蠕虫についてはこの種の知見に乏しいが、寄生蠕虫の種類、寄生部位を問わず、


どの寄生虫でも、何らかの意味で宿主の免疫に逆って生活する術を備えているものと思われる。その際、本稿で述べた個々のメカニズムがそれぞれ単独で働くばかりでなく、相互に密接に関係し、複合した形で虫体の生存を助けているのではなからうか。肝臓症を初めとして、全ての寄生虫病に対する有効な予防法の開発は獣医寄生虫学における将来の課題であるが、このためには寄生虫感染時の宿主の免疫応答とそれに対する虫体側の対応の詳細（寄生虫がいかにして宿主の免疫を回避しながら生きながらえ、また逆に、どのステージの虫体の、どの部分が宿主の免疫に対して無防備であるか、など）についての知識が不可欠であろう。寄生虫免疫学の今後の課題は有効なワクチンの開発、ハイブリドーマ (hybridoma) を利用した monoclonal antibody の産生とその診断や治療面への応用、免疫遺伝学的アプローチによる寄生虫感染機構の解明など、枚挙にいとまがないが、日進月歩の免疫学の成果を基礎にした寄生虫病撲滅への研究の進展が期待される。

文 献

- 1) ADAMS, D. B.: *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.*, 56, 107~118 (1978).
- 2) ANDRADE, Z. A. and WARREN, K. S.: *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 58, 53~57 (1964).
- 3) ARAUJO, F. G., COELHO, P. M. Z., PEREIRA, L. H. and PELLEGRINO, J.: *Clin. exp. Immunol.*, 28, 289~291 (1977).
- 4) ATTALLAH, A. M., SMITH, A. H., MURRELL, K. D., FLEISCHER, T., WOODY, J., VANNIER, W. E., SCHER, I., AHMED, A. and SELL, K. W.: *J. Immunol.*, 122, 1413~1420 (1979).
- 5) BALDWIN, R. W. and ROBINS, R. A.: *Brit. med. Bull.*, 32, 118~123 (1976).
- 6) BARRIGA, O. O.: *Cell. Immunol.*, 17, 306~309 (1975).
- 7) BARRIGA, O. O.: *J. Parasitol.*, 64, 638~644 (1978).
- 8) BEFUS, A. D.: *Exp. Parasit.*, 41, 242~251 (1977).
- 9) BOROS, D. L., PELLEY, R. P. and WARREN, K. S.: *J. Immunol.*, 114, 1437~1441 (1975).
- 10) BOYER, M. H. and KETCHUM, D. G.: *J. Immunol.*, 116, 1093~1095 (1976).
- 11) BOYER, M. H., KETCHUM, D. G. and PALMER, P. D.: *Int. J. Parasit.*, 6, 235~238 (1976).
- 12) CAPRON, A., BIGUET, J., VERNES, A. and AFCHAIN, D.: *Pathol. Biol.*, 16, 121~138 (1968).
- 13) CHENSUE, S. W. and BOROS, D. L.: *J. Immunol.*, 123, 1409~1414 (1979).
- 14) CLEGG, J. A.: *In: Parasites in the Immunized Host: Mechanisms of Survival*, Ciba Foundation Symposium 25(new series), 161~176, Amsterdam, Associated Scientific Publishers (1974).
- 15) CLEGG, J. A. and SMITHERS, S. R.: *Int. J. Parasit.*, 2, 79~98 (1972).
- 16) CLEGG, J. A., SMITHERS, S. R. and TERRY, R. J.: *Int. J. Parasit.*, 1, 43~49 (1971).
- 17) CLEGG, J. A., SMITHERS, S. R. and TERRY, R. J.: *Nature*, 232, 653~654 (1971).
- 18) COELHO, P. M. Z., COLLEY, D. G., PELLEGRINO, J. and PEREIRA, L. H.: *J. Parasitol.*, 62, 159~161 (1976).
- 19) COLLEY, D. G.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 140, 772~775 (1972).
- 20) COLLEY, D. G.: *J. Immunol.*, 115, 150~156 (1975).
- 21) COLLEY, D. G., HIENY, S. E., BARTHOLOMEW, R. K. and COOK, J. A.: *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 26, 917~925 (1977).
- 22) COLLEY, D. G., TODD, C. W., LEWIS, F. A. and GOODGAME, R. W.: *J. Immunol.*, 122, 1447~1453 (1979).
- 23) COULIS, P. A., LEWERT, R. M. and FITCH, F. W.: *J. Immunol.*, 120, 1074~1076 (1978).
- 24) CRANDALL, C. A. and CRANDALL, R. B.: *Exp. Parasit.*, 40, 363~372 (1976).
- 25) DAMIAN, R. T.: *Amer. Nat.*, 98, 129~149 (1964).
- 26) DAMIAN, R. T.: *In: Host-Parasite Interfaces*, NICKOL, B. B., editor, 103~126, New York, Academic Press (1979).
- 27) DAMIAN, R. T., GREENE, N. D. and HUBBARD, W. T.: *J. Parasitol.*, 59, 64~73 (1973).
- 28) DEAN, D. A.: *J. Parasitol.*, 60, 260~263 (1974).
- 29) DEAN, D. A.: *J. Parasitol.*, 63, 418~426 (1977).
- 30) DEAN, D. A. and SELL, K. W.: *Clin. exp. Immunol.*, 12, 525~540 (1972).
- 31) DEELDER, A. M., Klappe, H. T. M., VAN DEN AARDWEG, G. J. M. J. and VAN MEERBEKE, E. H. E. M.: *Exp. Parasit.*, 40, 189~197 (1976).
- 32) DESSAINT, J. P., CAMUS, D., FISHER, E. and CAPRON, A.: *Eur. J. Immunol.*, 7, 624~629 (1977).
- 33) DINEEN, J. K.: *Nature*, 197, 268~269 (1963).
- 34) DINEEN, J. K.: *Nature*, 197, 471~472 (1963).
- 35) DOMINGO, E. O. and WARREN, K. S.: *Amer. J. Pathol.*, 51, 757~767 (1967).
- 36) DOMINGO, E. O. and WARREN, K. S.: *Amer. J. Pathol.*, 52, 369~377 (1968).
- 37) ERICKSON, D. G., BEATTIE, R. J., YAMAGUCHI, S., MIYASAKA, E. and WILLIAMS, J. E.: *Jap. J. Parasit.*, 22, 307~314 (1973).
- 38) FAUBERT, G. M.: *Immunology*, 30, 485~489 (1976).
- 39) FAUBERT, G. M.: *Exp. Parasit.*, 43, 336~341 (1977).
- 40) FAUBERT, G. M. and TANNER, C. E.: *Exp. Parasit.*, 30, 120~123 (1971).
- 41) GOLD, R., ROSEN, F. S. and WELLER, T. H.: *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 18, 545~552 (1969).

- 42) GOLDRING, O. L., CLEGG, J. A., SMITHERS, S. R. and TERRY, R. J.: *Clin. exp. Immunol.*, 26, 181~187 (1976).
- 43) GOLDRING, O. L., KUSEL, J. R. and SMITHERS, S. R.: *Exp. Parasit.*, 43, 82~93 (1977).
- 44) GOLDRING, O. L., SHER, A., SMITHERS, S. R. and McLAREN, D. J.: *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 71, 144~148 (1977).
- 45) GOOD, A. H. and MILLER, K. L.: *Inf. Immun.*, 14, 449~456 (1976).
- 46) HALL, B. T., JONES, J. F., CRANDALL, R. B. and CRANDALL, C. A.: *Exp. Parasit.*, 47, 305~312 (1979).
- 47) HAMMERBERG, B., MUSOKE, A. J., HUSTEAD, S. T. and WILLIAMS, J. F.: In: *Pathophysiology of Parasitic Infection*, SOULSBY, E. J. L., editor, 233~240, New York, Academic Press (1976).
- 48) HAMMERBERG, B., MUSOKE, A. J. and WILLIAMS, J. F.: *J. Parasitol.*, 63, 327~331 (1977).
- 49) HAMMERBERG, B. and WILLIAMS, J. F.: *J. Immunol.*, 120, 1033~1038 (1978).
- 50) HAMMERBERG, B. and WILLIAMS, J. F.: *J. Immunol.*, 120, 1039~1045 (1978).
- 51) HERD, R. P.: *Parasitology*, 72, 325~334 (1976).
- 52) 平田瑞城: 寄生虫誌, 25, 396~401 (1976).
- 53) 平田瑞城, 阿久沢実: 寄生虫誌, 24, 250~254 (1975).
- 54) HOCKLEY, D. J. and McLAREN, D. J.: *Int. J. Parasit.*, 3, 13~25 (1973).
- 55) HUGHES, D. L. and HARNES, E.: *Res. vet. Sci.*, 14, 151~154 (1973).
- 56) HUGHES, D. L. and HARNES, E.: *Res. vet. Sci.*, 14, 220~222 (1973).
- 57) HUGHES, D. L., HARNES, E. and DOY, T. G.: *Nature*, 267, 517~518 (1977).
- 58) JONES, J. F., CRANDALL, C. A. and CRANDALL, R. B.: *Cell. Immunol.*, 27, 102~110 (1976).
- 59) 神谷晴男, 神谷正男, 大林正士: 寄生虫誌, 29, 169~179(1980).
- 60) KASSIS, A. I. and TANNER, C. E.: *Int. J. Parasit.*, 6, 25~35 (1976).
- 61) KASSIS, A. I. and TANNER, C. E.: *Immunology*, 33, 1~9 (1977).
- 62) KEMP, W. M., DAMIAN, R. T. and GREENE, N. D.: *J. Parasitol.*, 62, 830~832 (1976).
- 63) KEMP, W. M., DAMIAN, R. T., GREENE, N. D. and LUSHBAUGH, W. B.: *J. Parasitol.*, 62, 413~419 (1976).
- 64) KEMP, W. M., MERRITT, S. C., BOGUCKI, M. S., ROSIER, J. G. and SEED, J. R.: *J. Immunol.*, 119, 1849~1854 (1977).
- 65) KEMP, W. M., MERRITT, S. C. and ROSIER, J. G.: *Exp. Parasit.*, 45, 81~87 (1978).
- 66) KOMATSU, T., NISHIMURA, T., SANO, R. and SHINKA, S.: *Exp. Parasit.*, 47, 158~168 (1979).
- 67) KWA, B. H. and LIEW, F. Y.: *Southeast Asian J. trop. Med. pub. Hlth.*, 6, 483~487 (1975).
- 68) KWA, B. H. and LIEW, F. Y.: *J. Helminthol.*, 52, 1~6 (1978).
- 69) LEID, R. W. and WILLIAMS, J. F.: *Immunology*, 27, 195~208 (1974).
- 70) LEWERT, R. M., YOGORE, M. G. Jr. and BLAS, B. L.: *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 28, 92~98 (1979).
- 71) LEWERT, R. M., YOGORE, M. G. Jr., PARA, J. M. and ÖZCEL, M. A.: *J. Parasitol.*, 63, 825~830 (1977).
- 72) MARTINS, A. V.: *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 18, 931~944 (1958).
- 73) MILLER, K. L., GOOD, A.H. and MISHELL, R. I.: *Inf. Immun.*, 22, 365~370 (1978).
- 74) MITCHELL, G. F. and HANDMAN, E.: *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.*, 55, 615~622 (1977).
- 75) MITCHELL, G. F., MARCHALONIS, J. J., SMITH, P. M., NICHOLAS, W. L. and WARNER, N. L.: *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.*, 55, 187~211 (1977).
- 76) MUSOKE, A. J. and WILLIAMS, J. F.: *Immunology*, 29, 855~866 (1975).
- 77) MUSOKE, A. J., WILLIAMS, J. F., LEID, R. W. and WILLIAMS, C. S. F.: *Immunology*, 29, 845~853 (1975).
- 78) NAIMARK, D. H., BENENSON, A. S., OLIVER-GONZALEZ, J., McMULLEN, D.B. and RITCHIE, L. S.: *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 9, 430~435 (1960).
- 79) OLIVIER, L. and SCHNEIDERMAN, M.: *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 2, 298~306 (1953).
- 80) OTTESEN, E. A.: *J. Immunol.*, 123, 1639~1644 (1979).
- 81) OTTESEN, E. A., HIATT, R. A., CHEEVER, A. W., SOTOMAYOR, Z. R. and NEVA, F. A.: *Clin. exp. Immunol.*, 33, 38~47 (1978).
- 82) OTTESEN, E. A., WELLER, P. F. and HECK, L.: *Immunology*, 33, 413~421 (1977).
- 83) PAUL, W. E. and BENACERAF, B.: *Science*, 195, 1293~1300 (1977).
- 84) PELLEY, R. P., RUFFIER, J. J. and WARREN, K. S.: *Inf. Immun.*, 13, 1176~1183 (1976).
- 85) PHILLIPS, S. M., REID, W. A., BRUCE, J. I., HEDLUND, K., COLVIN, R. C., CAMPBELL, R., DIGGS, C. L. and SADUN, E. H.: *Cell. Immunol.*, 19, 99~116 (1975).
- 86) PORTARO, J. K., BRITTON, S. and ASH, L. R.: *Exp. Parasit.*, 40, 438~446 (1976).
- 87) RICKARD, M. D.: *Z. Parasitenk.*, 44, 203~209 (1974).
- 88) RICKARD, M. D. and OUTERIDGE, P. M.: *Z. Parasitenk.*, 44, 187~201 (1974).
- 89) SCHWETZ, J.: *Trans. roy. soc. trop. Med. Hyg.*, 48, 89~100 (1954).
- 90) SELL, K. W. and DEAN, D. A.: *Clin. exp. Immunol.*, 12, 315~324 (1972).

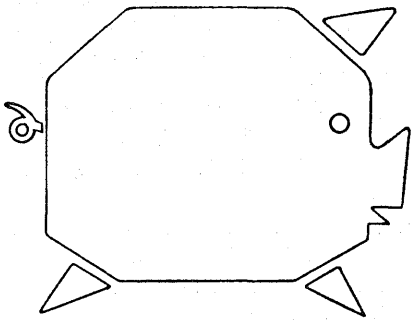
- 91) SHER, A., HALL, B. F. and VADAS, M. A.: *J. exp. Med.*, 148, 46~57 (1978).
- 92) SHER, A., KUSEL, J. R., PEREZ, H. and CLEGG, J. A.: *Clin. exp. Immunol.*, 18, 357~369 (1974).
- 93) SHIMP, R. G., CRANDALL, R. B. and CRANDALL, C. A.: *Exp. Parasit.*, 38, 257~269 (1975).
- 94) SMITHERS, S. R. and TERRY, R. J.: *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 61, 517~533 (1967).
- 95) SMITHERS, S. R. and TERRY, R. J.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 160, 826~840 (1969).
- 96) SMITHERS, S. R. and TERRY, R. J.: *Advanc. Parasit.*, 14, 399~422 (1976).
- 97) SMITHERS, S. R., TERRY, R. J. and HOCKLEY, D. J.: *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 62, 466~467 (1968).
- 98) SMITHERS, S. R., TERRY, R. J. and HOCKLEY, D. J.: *Proc. roy. Soc.*, B. 171, 483~494 (1969).
- 99) SMYTH, J. D.: *Canad. J. Zool.*, 51, 367~377 (1973).
- 100) SOGANDARES-BERNAL, F.: *J. Parasitol.*, 62, 222~226 (1976).
- 101) SOULSBY, E. J. L. and COOMBS, R. R. A.: *Parasitology*, 49, 505~510 (1959).
- 102) SPRENT, J. F. A.: In: *The Evolution of Living Organisms*, LEEPER, G. W., editor, 149~165, Melbourne, Melbourne Univ. Press (1959).
- 103) 高井昭彦, 佐藤良也, 渡部久実, 大鶴正満, 山下隆夫: 寄生虫誌, 28, 411~420 (1979).
- 104) THREADGOLD, L. T. and BEFUS, A. D.: *Exp. Parasit.*, 43, 169~179 (1977).
- 105) TODD, C. W., GOODGAME, R. W. and COLLEY, D. G.: *J. Immunol.*, 122, 1440~1446 (1979).
- 106) VARELA-DIAZ, V. M. and COLTORTI, E. A.: *J. Parasitol.*, 58, 1015~1016 (1972).
- 107) VARELA-DIAZ, V. M. and COLTORTI, E. A.: *J. Parasitol.*, 59, 484~488 (1973).
- 108) WARREN, K. S., DOMINGO, E. O. and COWAN, R. B. T.: *Amer. J. Path.*, 51, 735~756 (1967).
- 109) WILSON, R. A. and BARNES, P. E.: *Parasitology*, 68, 239~258 (1974).
- 110) WILSON, R. A. and BARNES, P. E.: *Parasitology*, 74, 61~71 (1977).
- 111) WILSON, R. A. and BARNES, P. E.: *Parasitology*, 78, 295~310 (1979).
- 112) WILSON, R. J. M.: In: *Parasites in the Immunized Host: Mechanisms of Survival*, Ciba Foundation Symposium 25(new series), 185~195, Amsterdam, Associated Scientific Publishers (1974).
- 113) YAMASHITA, T., SAITO, Y., SATO, Y., TAKAI, A., WATANABE, H. and OTSURU, M.: *Jap. J. Parasit.*, 28, 393~401 (1979).
- 114) YOSHIMURA, K., AIBA, H., HIRAYAMA, N. and YOSIDA, T. H.: *Jap. J. vet. Sci.*, 41, 245~259 (1979).
- 115) YOSHIMURA, K., AIBA, H. and OYA, H.: *Int. J. Parasit.*, 9, 97~103 (1979).
- 116) YOSHIMURA, K., SATO, K. and OYA, H.: *Exp. Parasit.*, 50, in press (1980).
- 117) YOSHIMURA, K., SATO, K., OYA, H. and NAKAGAWA, M.: *Jap. J. vet. Sci.*, 42, 567~572(1980).



製造 北里研究所
販売 北里薬品産業

1914

■特許第855911号



ARの清浄化に……

ARワクチン「北研」

動物用 ■豚ホルテセラ感染症予防液 ■要指示医薬品

★養豚経営の生産性の向上に、
ARの清浄化は不可欠です。


★従来の子豚の用法に加えて、
成豚に対する用法も承認されました。

畜舎の消毒・飲水消毒に

動物用 「北研」 **ゼットコンク**

■家畜伝染病予防法指定消毒薬成分含有製剤

発売元



第一製薬株式会社