琉球大学学術リポジトリ

[総説]寄生虫感染による宿主免疫応答の失調について

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 琉球大学医学部 公開日: 2014-07-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐藤, 良也, Sato, Yoshiya メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016353

琉大保医誌 4 (3)：198～213, 1981.

寄生虫感染による宿主免疫応答の失調について

琉球大学医学部寄生虫学教室
佐藤良也

はじめに

生体にとって寄生虫はもとより異物であり，寄生虫の感染にともなって生体には様々なかたちでの免疫応答が誘発される．寄生虫感染によってもたらされる宿主の免疫応答は，それ自体，他の感染症や特定の抗原物質を人為的に免疫することによってひき起される免疫応答と本質的に異なるものではないが，寄生虫の多くは複雑な体制と抗原組成を有し，宿主体内を移行しつつ，その間に発育，変態を行なうなど，多様な生活史を営なむ高等動物であることから，宿主の免疫応答には必然的に複雑，多彩な要素が加わってくる．かかる複雑，多様性を反映して，寄生虫感染にともなう宿主免疫応答にはIgE抗体産生の非特異的増強，好酸球増多などのユニークな特徴がみられるほか，免疫学の他の分野とも関連する興味深い現象が数多く知られており，寄生虫症の免疫学的研究は，有効な免疫診断法の開発という従来の寄生虫学がかかえてきた方法論上の問題にとどまらず，いろいろな分野でのひとつの好適な実験モデルとして取り上げられる気運にある．

かかる免疫現象のなかで興味あるもののひとつとして，著明な免疫応答の失調（免疫低下）があり，このなかには生体の免疫調節機構に直接関連すると思われるいくつかの興味深い知見も認められている．ここでは，日頃紹介されることの少ない寄生虫病の免疫現象のなかから，マラリアを中心としたいくつかの寄生虫感染と宿主免疫応答の失調について，著者らの若干の実験成積もまじえて最近の知見をもとに概説する．

I　マラリア感染による免疫低下

寄生虫感染症における免疫応答の低下は，McGregor and Barr (1962)[1]によって，マラリア罹患中の子供が破傷風トキソイドに対する抗体をつくらない場合が多いという事実として最初に見い出され，続いてSalaman *et al.*(1969)[2]がネズミマラリア(*Plasmodium yoelii*)感染BALB/C マウスにおいて，SRBCに対する抗体産生の著しい低下がみられることを実験的に明らかにした．当初，かかる免疫低下の現象は，他の病原体に対する低抗性獲得やワクチン効果への影響などの観点から注目を集め，たとえば，ヒトでのバーキットリンパ腫とマラリア感染との間に密接な相関があるという従来の指摘に関連して，マラリア感染マウスでモロニーウィルスに対するIgG抗体の産生が抑制され，結果として悪性リンパ腫の発生が著しく助長されるという実験結果[3]や百日咳，破傷風ワクチンの効果がマラリア感染によって抑制されるという事実[4]などが報告されている．また，熱帯アフリカ地域では自己免疫性疾患は稀であるのに対し，アメリカに生活する黒人の間ではSLEを含む自己免疫病はそれ程めずらしい疾患ではない．他方，自然発生的に自己免疫病をきたすことの知られているNew Zealand 系マウスにマラリアを感染させると，自己免疫の発生が抑制され，宿主は長期間にわたって生存できることから，熱帯アフリカ地域ではマラリアを含む様々な寄生虫病の流行がヒトにおける自己免疫病発生を抑制するひとつの外的要因となっている可能性も指摘されている．[5]

このような免疫低下の現象は，他にもいろいろな観点から検討され，その結果，免疫低下の様相は使用する抗原の性状およびマラリア原虫とマウス系統間の組み合わせなどによって必ずしも一様でないことが示されている．たとえば，*P. yoelii* 感染BALB/C マウスの場合，SRBCの

ほかに加熱凝集ヒトγグロブリンに対する抗体産生も有意に低下するが，φX－174バクテリオファージ，ヒト血清アルブミン，KLH（keyhole limpet haemocyanin）に対する抗体産生には変化がみられない.[6][7] また，同じ組み合せでは同種間の皮膚移植片の排除や遅延型過敏反応など細胞性免疫にも変化がなく，Tリンパ球のPHAに対する効若化反応も正常であった．これに対し，Swiss系マウスやBALB/Cマウスに同じネズミマラリアの*P. berghei* を感染させた実験では，細胞性の免疫応答にも有意の低下がみられ，同種皮膚移植片の生着日数の延長や遅延型過敏反応の低下する事実が示されている.[8][9]また，マラリア感染は抗体産生の量的低下をもたらすだけでなく，免疫記憶の低下，一時的ではあるが免疫学的寛容の誘導，抗体の結合活性（avidity）の低下などの質的変化をもたらすことも知られている.[10]-[12]

最近になって，生体の免疫調節機構に多くの免疫学者の関心が集められ，抗体産生統御のメカニズムが次第に明らかにされるにつれ，かかる免疫低下の解析も活発になされるようになってきた．今日まだ，そのメカニズムについては不明な点が多いが，種々の検討結果からいくつかの興味ある要因が指摘されている．そのひとつとして，従来よりマクロファージ（Mφ）の機能低下を原因としてあげる報告が数多くみられる．たとえば，Greenwood *et al.* (1971)[7]，Tanabe *et al.*(1977)[13] は免疫低下の状態にあるマラリア感染マウスからの脾細胞をX線照射によってリンパ球の働きを阻害しておいたマウスに移入した場合，このマウスはSRBCに対して充分な抗体産生能を発揮しだことから，移入した感染マウスのリンパ球は機能的な障害をうけておらず，免疫低下の原因はMφに求められることを報告した．また，Loose *et al.*(1972)[14] は，あらかじめSRBCで免疫しておいたマウスの腹腔Mφを正常なマウスに移入し，そのマウスでの抗体産生をみる実験において，SRBCで活性化された非感染マウスMφを移入されたマウスは，それ自体，SRBCで免疫されていないにもかかわらずかなりの抗体産生をひき起すのに対し，同様に活性化された感染マウスMφを移入されたマウスでは約⅕程度の抗体産生がみられるにすぎないことを示した．さらに，Brown *et al.* (1977)[15] の報告では抗原処理の段階でMφの関与を必要としないDNP抗原に対する抗体産生は *P. yoelii* の感染によって低下をきたさないことも示された．しかし，このようなマウスでは，一般にMφのphagocytic activity はむしろ促進されており，Mφの機能障害は恐らく抗原処理の段階で起っているものと考えられている．これに関連して Greenwood *et al.* (1971)[7]が感染マウスでの抗原クリアランスの状況を調べた実験では，末梢血からの抗原クリアランスは感染マウスで著しく促進されており，脾臓への取り込みも正常マウスと大差がなかった．しかし，加熱凝集ヒトIgGの脾臓胚中心への取り込みは阻害されており，抗原が免疫複合体のかたちで胚中心へ transport される過程が何らかの障害をうけている可能性が示唆されている．

これに対し，T/Bリンパ球の機能障害が免疫低下の原因であるとする報告も多数みられ，それらによれば，マラリア感染によって宿主のT/Bリンパ球が特異的あるいは非特異的に活性化され，これが長期間持続することによってその後のT/Bリンパ球に数量的あるいは機能的なexhaustionが起ると考えられている．Krettli and Nussenzweig (1974)[16] と Gravely *et al.* (1976)[17] は，それぞれ感染マウスとラットで胸腺，リンパ節，脾臓のT/Bリンパ球の減少を認めているし，Spira *et al.*(1976)[18]とStrickland *et al.* (1979)[19]もLewisラットとBALB/Cマウスで脾細胞のT/Bマイトジェンに対する効若化反応の低下を報告している．また，Moran *et al.* (1977)[20]は，その組織学的検討において，感染マウス脾臓の胸腺依存領域で著しいIgG形質芽細胞の増殖が起り，相対的に小リンパ球の減少がみられることを報告した。彼らは，このような脾白髄の組織学的変化はマラリア感染による特異的IgG産生に関連するものであろうが，この状態では他の二次的な抗原刺激に対して正常な免疫反応は起し得ないであろうと指摘している．他方，マラリア感染では，しばし

ば著明な脾腫や高グロブリン血症をともなうことから，polyclonal なB リンパ球の活性化が起り，これが生体の免疫調節機構に働いて非特異的な免疫抑制をひき起すか，あるいはBリンパ球のその後の機能がexhaustion をきたす可能性も示唆され，注目されている．Freeman and Parish (1978)[21]は *P. berghei* および*P. yoelii*感染BALB/C マウスにおいて，SRBC やウマ赤血球に対するIgM 産生細胞数が非特異的に増加し，感染前の30～50倍にも達することを認め，また，原虫を破砕したその上清液を正常マウスに注射した場合にも同様のB リンパ球の活性化が起ったことから，原虫に由来する物質が宿主のB リンパ球に対して mitogenic に働くことを示唆した．同様に，Weinbaum *et al.* (1978)[22]も *P. yoelii* 感染BALB/C マウスで，SRBC やTNP に対するIgM 産生細胞数が polyclonal に増加し，続いてリンパ球のT/Bマイトジェンに対する幼若化反応やTNP-Ficoll に対する抗体産生能が著しく低下することを報告した．

以上の実験は，そのほとんどが*in vivo*での実験系で行なわれたものであり，生体のもつ複雑な要素と関連して，その解析には一定の限界を認めざるを得なかった．しかし，近年，T・Bリンパ球とMφを抗原とともに培養し，B リンパ球を抗体産生細胞へと分化させる方法（Marbrook 法）が確立されたのにともなって，免疫低下の現象をきわめて単純化した *in vitro* での実験系で解析することが可能となり，従来とは異なった研究の展開がみられるようになった．著者らも，これまでマラリア感染にともなう免疫低下をこの方法で解析してきたが，その成績を含めて最近の*in vitro*での知見を以下に紹介する．

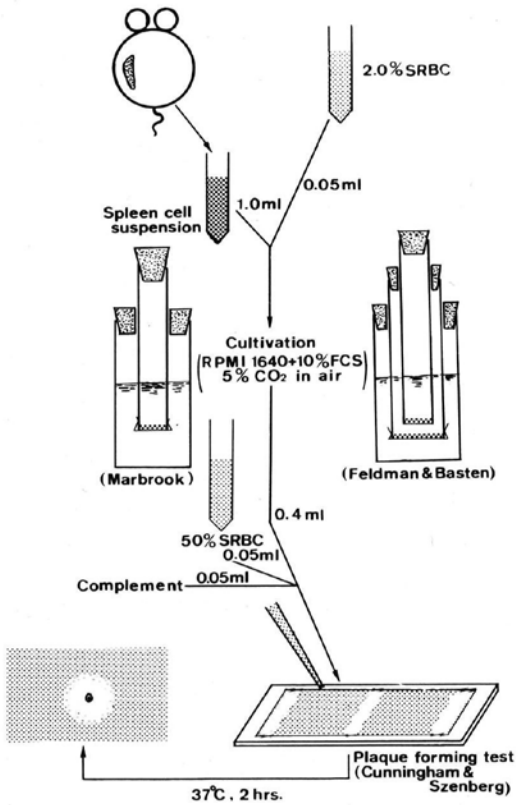

図1　In vitro での抗体産生の測定法（佐藤ら，1980[24]）

図1には参考までに著者らが行なっている *in vitro*での抗体産生のモデルを示した．Marbrook法は図に示した通り，培養室を透析膜で隔てた内・外室に分け，抗体産生に関与する細胞をSRBC抗原とともに内室で培養する．外室には多量の培養液のみを入れ，透析膜を通して新鮮な培養液が内室に供給されるようにしてある．Feldman and Basten法は，内室をさらにミリポア膜で仕切った上・下室に分け，上室にはいろいろな効果細胞（effector cell）を入れてそこからの液性因子が下室での抗体産生にどのような影響を与えるかをみるためのものである．これらの方法によれば，培養後4日目をピークとしてSRBCに対する多数の抗体産生細胞がプラーク形成細胞(plaque-forming cell：PFC)として検出されるようになる．

この方法をマラリア感染の免疫低下の解析に最初に応用したのは，Warren and Weidanz(1976)[23]であり，彼らは*P. yoelii*感染BALB/Cマウスの脾細胞をヒト赤血球とともに培養する実験系を用い，感染マウス脾細胞が正常マウス脾細胞に比べて1/10以下の抗体産生能しかもたないことを示した．さらに，感染脾細胞をプラスチック・シャーレの底に付着する性質をもつ細胞（adherent cell：A cell）と付着しない細胞（non-adherent cell：NA cell）とに分離し，これを正常マウスからのA cell，NA cellと相互に組み合せて培養した場合，感染A cellと正常NA cellの組み合せでPFC反応の低下がみられたが，逆に感染NA cellと正常A cellの組み合せではPFC数の減少はみられなかった．このことから，感染マウスのA cell（Mφ）に免疫低下の原因を求めることができるとしている．続いてBrown *et al.*(1977)[15]も*P. yoelii*感染CBAマウスを用いて同様の検討を行ない，感染直後に抗体産生能は一時的に約2倍に増加するが，原虫の増殖によるparasitemiaの上昇とともに急激に低下し，10日目にはやはり感染前の1/10以下にまで下がることを示した．この場合にも感染A cellと正常NA cellを組み合せた場合にのみPFC反応の減少がみられ，Mφの機能障害が免疫低下の原因と考えられている．しかし，感染マウスの腹腔から分離されたMφとの組み合せではこのような機能低下が認められず，免疫低下の原因は脾臓など原虫寄生赤血球に直接さらされる部位でのMφにのみ求められることが示唆されている．これらの実験では，感染A cellが単にその機能面で障害をきたしているだけなのか，あるいは正常脾細胞の抗体産生に対して抑制的に働いているのかについての検討が充分になされておらず，わずかにWarrenらの実験で，正常脾細胞にこれと同量あるいは10倍量の感染A cellを加えても正常脾細胞のPFC反応に低下がみられないという簡単な実験結果から，抑制作用の存在が否定されているにすぎない．しかし，同時に行なった正常脾細胞と正常A cellの組み合せでは，PFC数のかなりの増加が認められており，これは恐らくA cell分画中に相当量のリンパ球が混在していたためと考えられる．このような観点から考えると，10倍量もの感染A cell分画を添加したにもかかわらずPFC数が増加しなかったという事実はむしろ何らかの抑制作用が働いたためと考えることもでき，この実験系での抑制作用の有無についてはまだ検討の余地が残されていると思われる．著者らも*P. berghei*感染BALB/Cマウスを用いて行なった実験で，感染マウス脾細胞およびリンパ節細胞の抗体産生能がparasitemiaの上昇とともに低下することを認めたが（図2），[24]この場合，正常脾細胞に1/5量の感染脾細胞を添加しただけでPFC反応は1/5以下に抑制され，1/2量の添加ではさらに1/15にまで減少したことから，明らかな抑制作用の存在を確認することができた．しかも，感染ヌードマウス脾細胞を1/2量添加した場合にも正常脾細胞のPFC数は約1/5まで減少し，抑制作用は胸腺欠如マウスによっても発揮された．また，正常脾細胞の抗体産生はミリポア膜で隔てた感染脾細胞によっても抑制されたことから，そこに何らかの液性因子が介在していることも示された(表1)．[24][25]生体の免疫調節機構そのものが，まだ完全に明らかにされていない現状では，この抑制作用の本態が何であるかを確かめることは困難と思われるが，著者らのヌードマウスを用いた実験から，サプレッサーT細胞の関与は完全に除外で

きないまでも，これが免疫低下の主要な原因とは考えられなかった．これに関連して，最近，Mφによる免疫抑制作用が報告され，マラリア感染でもMφに免疫低下の原因を求める報告が多いことと考え合せると，何らかのかたちでサプレッサーMφが活性化されている可能性があると思われる．事実，Correa *et al.* (1980)[26]は *P. chabaudi* を用いたBC3F1マウスの実験で，やはり感染脾細胞による著明な抑制作用の発現を認め，抑制作用を発揮する細胞はプラスチック付着性を有し，X線に対して抵抗性を示すこと，また，Tリンパ球の表在抗原であるThy-1抗原をもたないことなどから，恐らくサプレッサーMφであろうとしている．

以上に述べたごとく，マラリア感染にともなう免疫低下の現象は一面的にはとらえにくく，

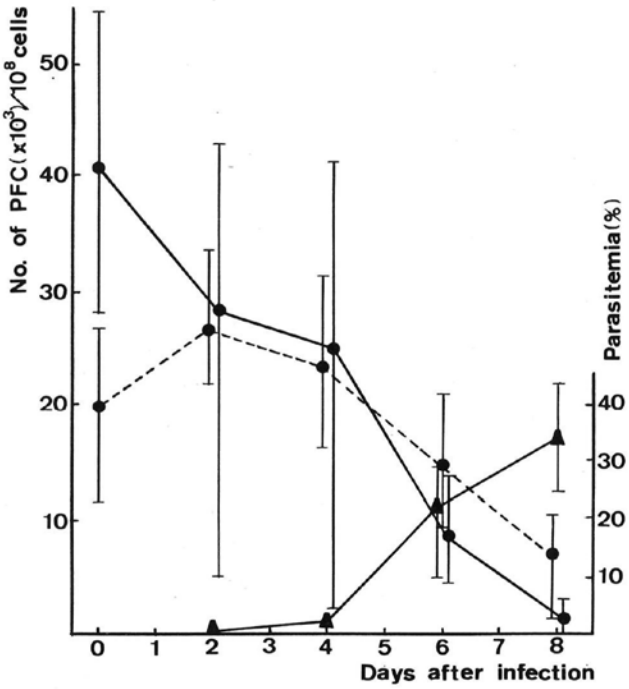

図2　ネズミマラリア感染BALB/Cマウスにおける抗体産生の低下．
感染後いろいろの時期の脾臓，リンパ節細胞をSRBCとともにMarbrook法で培養し，4日後に検出されるPFC数を記録したもの parasitemia（▲）の上昇とともに，脾臓（●——●），リンパ節（●－－●）細胞での検出PFC数は急激に少なくなるのが分る．（佐藤ら，1980[24]）

複雑な感染形態や病態の変化とも相まって，そのメカニズムも多様なものと考えられる．しかし，マラリア感染というユニークで複雑な抗原刺激形態がもたらす免疫失調は，生体の免疫調節機構の解明にとっても興味あるいくつかの問題点を提起していることは事実であり，今後，かかる観点からの知見集積が望まれる．

II．他の原虫感染による免疫低下

マラリアで認められたような著明な免疫低下は，トリパノソーマ，トキソプラズマ，リーシュマニアなど，他の原虫感染症でも報告されている．しかし，そのメカニズムとして指摘されているものは，マラリア感染の場合と共通するものが多く，ここではその概略と特徴的なものについて述べる．トリパノソーマ症では従来よ

表1 マラリア感染マウス脾細胞による抗体産生の抑制

Culture No.	Cells cultured	PFC/10^8 cells
1	Normal 1.0×10^7	35.6×10^7
2	Normal 1.0×10^7 +Normal 0.2×10^7	33.0×10^3
3	Normal 1.0×10^7 +Normal 0.5×10^7	29.5×10^3
4	Normal 1.0×10^7 +Infected 0.2×10^7	7.0×10^3
5	Normal 1.0×10^7 +Infect ed 0.5×10^7	1.9×10^3
6	Infected 1.0×10^7	1.3×10^3
7	Infected 1.0×10^7 +Normal 0.2×10^7	0.7×10^3
8	Infected 1.0×10^7 +Normal 0.5×10^7	1.0×10^3
9	Normal 1.0×10^7 +Infected (nu/nu) 0.2×10^7	13.9×10^3
10	Normal 1.0×10^7 +Infected (nu/nu) 0.5×10^7	6.0×10^3
11	Normal (nu/nu) 1.0×10^7	0.8×10^3
12	Infected (nu/nu) 1.0×10^7	0.9×10^3

Culture No.	Cells cultured in:		PFC/10^8 cells in lower chamder
	Upper chamber	Lower chamber	
13	None	Normal 2.0×10^7	19.7×10^3
14	None	Infected 2.0×10^7	1.1×10^3
15	Normal 0.5×10^7	Normal 1.5×10^7	18.3×10^3
16	Normal 1.0×10^7	Normal 1.0×10^7	16.2×10^3
17	Infected 0.5×10^7	Normal 1.5×10^7	16.1×10^3
18	Infected 1.0×10^7	Normal 1.0×10^7	10.8×10^3
19	None	Infected 0.5×10^7 +Normal 1.5×10^7	7.7×10^3
20	None	Infected 1.0×10^7 +Normal 1.0×10^7	2.9×10^3

正常マウス脾細胞の抗体産生は 1/5～1/2 量の感染脾細胞を混合するだけで著しく抑制され（Cult. No.4, 5），感染ヌードマウス（nu/nu）脾細胞によってもかなりの抑制が認められる（Cult. No.9, 10）. この抑制作用はミリポア膜で隔てられた細胞間でも発揮される（Cult. No.17, 18）。（佐藤ら，1980[24]：渡部ら，1980[25]より）

Cult. No.1～12：Marbrook法，Cult. No.13～20：Feldman & Basten法.

り体液性および細胞性の免疫応答が著しく低下するとともに，再感染に対する宿主の感受性も増大することが知られており，その原因として数多くのものが指摘されている．たとえば，Hudson *et al.*(1976)[27] は *Trypanosoma brucei* 感染BALB/Cマウスで SRBC に対するPFC反応の低下とともに脾臓において原虫とは無関係な各種の抗原に対する抗体産生細胞数が非特異的に増加することを示し，また，Corsini *et al.*(1977)[28]も同じ *T. brucei* 感染CBAマウスで脾臓のリンパ球数が著しく増加し，続いてPHA，LPSに対するリンパ球の幼若化反応が低下することを報告した．さらに最近，Ortiz *et al.*(1980)[29]は *T. cruzi* 感染マウスにおいてBリンパ球のpolyclonalな活性化の起ることを明らかにしており，恐らく寄生虫に由来

する何らかの要因がBリンパ球に対して mitogenicな刺激を与え，これが二次的にBリンパ球のexhaustion をひき起していると思われる．
また，Corsini らの実験では，LPS に対する脾細胞の反応性の低下はそこからTリンパ球を除去すると若干回復することや感染マウスMφ が Bリンパ球のLPSに対する反応性を抑制することなどから，polyclonal なBリンパ球の活性化が次の段階としてサプレッサーT細胞やサプレッサーMφ を誘導する可能性も示唆された．事実，Jayawardena and Waksman(1977)[30] は *T. brucei* 感染CBAマウスで，その脾細胞が正常脾細胞の幼若化反応を抑制することを示し，他方，この抑制作用は感染ヌードマウス脾細胞では示されないことから，サプレッサーT細胞の関与を指摘している．また，Eardly and Jayawardena(1977)[31]は同じ実験モデルを用い，感染脾細胞が正常脾細胞の *in vitro* での抗体産生を抑制し，この抑制作用はTリンパ球分画とA cell 分画の双方に認められたが，抗Thy-1血清と補体でTリンパ球の働きを阻害すると抑制作用はすべて失なわれたことから，A cell による抑制がTリンパ球からの何らかの因子を介して発揮されている可能性を示唆した．恐らく，トリパノリーマ原虫が直接Tリンパ球に働くか，あるいは前述のBリンパ球の活性化によってサプレッサーT細胞が非特異的に誘導され，そこから遊離される因子がMφ に働いてT・Bリンパ球の反応を抑制すると考えられている．このようなサプレッサーMφ の関与は，他にも，Wellhausen and Mansfield (1980)[32] が *T. rhodesiense* 感染C57BL/6マウスでも確認している．他方，Bagasra *et al.*(1981)[33]は同じ実験モデルでIa^+ Mφ の減少を報告し免疫低下の原因をMφに求めることはできるが，それは抗原のpresentationにおいて基本的な役割を担っているIa^+ Mφの減少が原因であるとしている．トリパノソーマ感染による免疫低下の現象のなかで，さらに興味ある知見がAlbright らによる一連の実験[34][35]で示されており，彼らは *T. musculii* 感染BC3F1およびC3Hマウスを用いた実験モデルで明らかな免疫抑制作用の発現を認め，このような感染脾細胞では原虫に由来するある種の物質がその細胞表面に検出されるようになり，その物質に対する抗体と補体とでこのような細胞の働きを阻害すると，免疫抑制作用は失なわれることを示した．また，原虫の抽出液で正常脾細胞を処理した場合にも同様の抑制作用が発現することを明らかにし，原虫に由来する物質が直接に，あるいは免疫複合体のかたちで宿主のeffector system を阻害するか活性化して免疫低下をもたらしている可能性を指摘した．

原虫類は一般に宿主の免疫攻撃の影響を受けやすいと考えられ，このためにいろいろな免疫回避のメカニズムが知られているが，この免疫低下の現象が原虫に対する感染防御免疫において，あるいは「宿主・寄生虫相互関係」の維持にとっていかなる役割を果たしているかが，もうひとつの興味ある点である．残念ながらマラリア感染の場合を含めて，これに対する充分な検討はされてない．しかし，免疫低下宿主にあっても寄生虫自身に対する免疫防御は比較的著明であることが従来より指摘されており，トリパノソーマ症の場合にも，Hudson and Terry (1979)[36] が感染マウスでのIgG，IgM 産生の非特異的低下とともに，これらの宿主で規則的なparasitemia の増減が繰り返されるという感染パターンが長期間持続することを認めている（図3）．このparasitemia の増減は原虫による頻繁な抗原性の転換とこれに対応して発現する宿主免疫応答との関係から生じるものであることが知られており、このことは宿主に免疫抑制剤であるcyclophosphamidを投与することによってparasitemia は上昇の一途を辿り，宿主は死亡することからもよく分る．不特定の抗原に対して著明な免疫低下をきたしながら，トリパノソーマ原虫の，しかも感染後あらたに生じる抗原変異原虫に対する防御免疫が阻害されない理由は不明であるが，Hudson らがひとつの可能性として指摘しているように，感染マウスでは原虫に対する抗体産生も他の不特定の抗原に対すると同様に低下している可能性があるが，反面，原虫に対する免疫統御はごく少量のIgM 抗体産生で充分であることが考えられる．このような

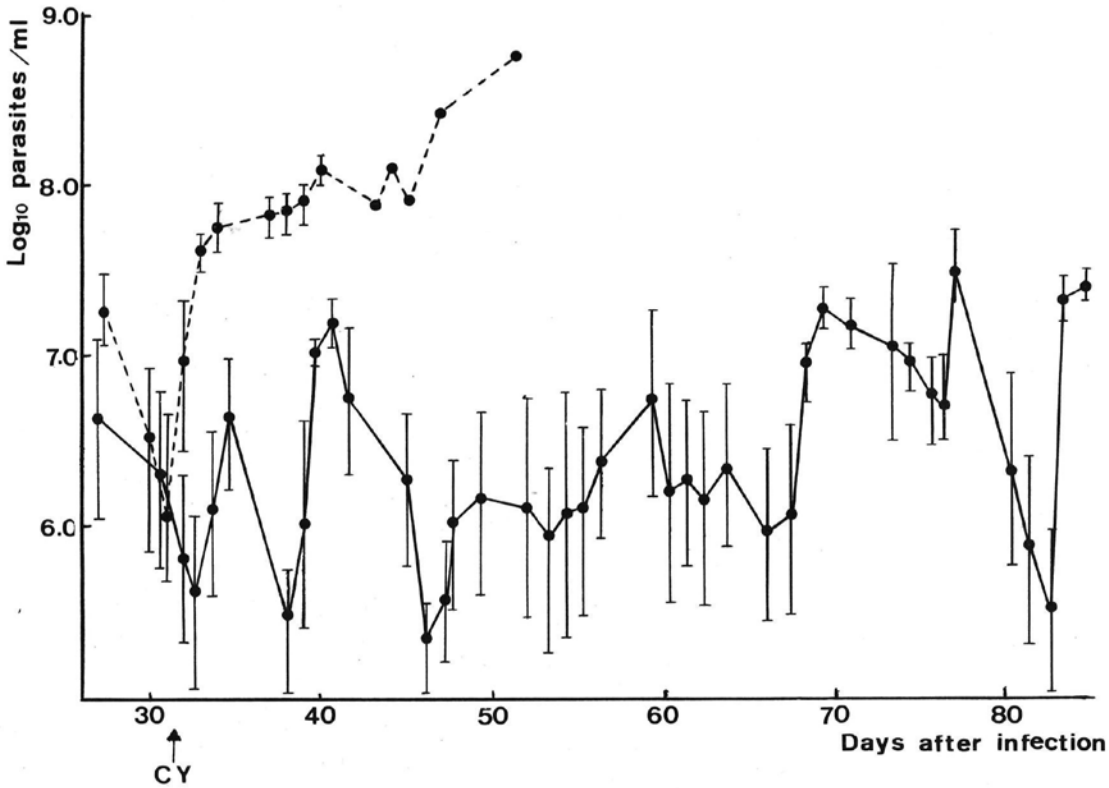

図3　トリパノソーマ感染BALB/Cマウスにおける parasitemia の変動と免疫抑制剤投与の影響
感染マウスでは，著明な免疫低下をきたしながら，実験で示すようなparasitemia の周期的な増減が長期間にわたって繰り返される．parasitemia の増減は抗原変異原虫と宿主免疫反応による統御とのバランスのうえに成り立っていることは，これに免疫抑制剤である cyclophosphamid（CY）を投与すると，parasitemia は破線で示したように上昇の一途をたどることから分る．（Hudson and Terry，1979[36]）

低レベルの抗体産生がむしろ原虫と宿主間の寄生関係を長期間持続させるバランスの役割を果たしていると考えることもでき，これはマラリア感染でみられる感染免疫（premunition）の誘導にとっても興味ある指摘であると思われる．しかし，この実験では，逆に高力価の抗血清を移入した場合に原虫の排除が起るか否かの検討は残念ながらされていない．

トキソプラズマ症では，やはりSRBC を含む各種の抗原に対する抗体産生の低下やマイトジェンに対するT/Bリンパ球の幼若化反応の低下が認められているが，これまでTリンパ球の減少などを指摘する若干の解析がなされているだけである。たとえば，*Toxoplasma gondii* 感染C57BL/6J マウスで胸腺の萎縮が早期に起り，これにともなって脾臓やリンパ節でのThy-1細胞が正常個体の⅓～⅐以下に減少することが Macario *et al.*(1980)[37]によって示されている．他方，わが国では慈恵医大・鈴木らが一連の解析を行ない，それによれば，同じC57BL/6Jマウスで SRBC, DNP-KLH, DNP-Ficoll など胸腺依存，非依存抗原に対する抗体産生が感染により非特異的に低下し、それはいずれの抗体分子種についても認められること，また，*in vitro* での実験で，感染脾細胞が正常脾細胞の抗体産生を抑制すること，この抑制作用

はプラスチック付着性を有する細胞によって発揮されることからサプレッサーMφの関与が考えられることなどが報告されている.[38] 続いて,宿主の免疫記憶に及ぼす影響も調べ,この場合にも,免疫記憶の低下を認めた.[39] あらかじめ抗原の刺激をうけた感作りンパ球の一部は長寿命を備えた免疫記憶細胞(primed cell)として,その後の既往反応に関与することが知られているが,トキソプラズマ感染マウスではハプテン,キャリアーのいずれに対するprimed cellの誘導も低下しており,しかも感染マウスに正常脾細胞を移入し,その直後に抗原刺激を与えても免疫記憶の成立を回復させることができないことから,何らかの抑制機序の関与が想定されている.また,あらかじめ感作しておいた宿主に原虫を感染させても免疫記憶の低下はみられず,Tリンパ球の感作の段階で抑制の起ることが考えられた.

Ⅲ.蠕虫感染による免疫低下

免疫低下の現象は,原虫類以外に,蛔虫幼虫,旋毛虫,フィラリア,住血吸虫,ある種の条虫など,蠕虫感染でも認められている.旋毛虫(*Trichinella spiralis*)感染マウスでは,SRBCに対する抗体産生能の低下や同種皮膚移植片の生着日数の延長,マイトジェンに対するリンパ球の反応性の低下などの現象が認められており,いくつかのメカニズムの関与が指摘されている.Jones *et al.* (1976)[40] はC 57BL/6Jマウスを用いて,感染脾細胞が正常脾細胞の抗体産生を抑制することを見い出し,この抑制作用は抗Thy-1血清で処理することによって消失することから,サプレッサーT細胞の関与を報告した.しかし,*T. spiralis* 感染にともなう免疫低下では,多くの報告が虫体に由来する抑制物質の働きを重要視しており,Barriga (1978;1980)[41][42] は,*T. spiralis* 幼虫の抽出液を連続投与されたC57BL/6Jマウスで脾細胞のマイトジェンに対する反応性や抗体産生細胞の動態,血中抗体価に通常ではみられない変化の生ずること,また,抽出液で処理されたマウスの脾細胞を正常マウスに移入した場合にも,その免疫系に種々の変調がみられることから,幼虫に由来する何らかの物質が宿主の免疫系に複雑に作用し,ある場面ではこれを阻害し,あるいは促進させるなどの失調をきたすことを指摘した.また,Faubert and Tanner (1975)[43] も *T. spiralis* 感染マウス血清中にリンパ球を凝集させたり,これを障害する因子の出現することを認め,同時に幼虫の抽出液も同様の凝集および細胞障害活性をもつこと,さらに感染血清を投与された正常マウスで同種皮膚移植片の排除が遅れることを報告し,幼虫に由来する物質が宿主の免疫系統に障害を与えている可能性を示唆している.感染マウス血清によるリンパ球障害活性と免疫低下は感染30日目頃に限って強く認められ,これは本寄生虫の宿主体内におけるlife cycleと関連していると考えられている.*T. spiralis*は,通常,感染後数日で成熟し,幼虫の産出を開始するが,成虫の多くは1か月内外で自然排虫される(intestinal phase).産出された幼虫は筋肉組織に移行し(migratory phase),やがて筋肉内に被嚢する(muscle phase)という3発育段階に分けられることから,各発育段階の虫体をミリポア膜で隔てて正常脾細胞とともに培養すると,この脾細胞の抗体産生はmigratory phaseの幼虫によって抑制されることが示され,免疫低下は幼虫の産出時期に一致して認められる一時的なものと考えられている(Faubert, 1976).[44] 免疫低下は多数の蛔虫(*Ascaris suum*)幼虫を感染させたマウスでも認められており,10,000個の感染卵を投与したCD-1マウスを用いた実験で,Crandal and Crandal (1976)[45] はSRBCに対するIgM抗体産生や延型過敏反応の低下を報告した.彼らはまた,同じ感染マウスでBリンパ球の増殖にともなうIgMレベルの上昇,寄生虫とは無関係な抗原に対する抗体産生の非特異的増強がみられること,感染脾細胞が正常脾細胞の抗体産生を抑制しないことなどから,Bリンパ球のpolyclonalな活性化とそれに続くBリンパ球機能のexhaustionを免疫低下の原因としてあげている(Crandal *et al.*, 1978).[46]

同様の結果は,著者らもイヌ蛔虫(*Toxocara canis*)感染マウスおよび広東住血線虫(*Angio-*

strongylus cantonensis）感染ラットで認めている．これらの寄生虫感染症について，脾臓でのリンパ球の増殖と免疫低下の関係をみると，両者の間にはかなりの密接な関連のあることが示される．図4にみられるごとく，イヌ蛔虫感染マウスでは感染10日目をピークとして脾臓の体重に占める割合は2倍以上に増加するが，その後次第に減少し，40日目にはほぼ正常レベルにもどる．他方，SRBCに対する抗体産生は感染直後，一時的に増強されるが，やがて低下し，20日目には正常値の⅓以下まで減少する．しかし，この場合の免疫低下は一時的であり，脾臓が正常状態に回復するにつれて，抗体産生能も正常レベルにもどっている．イヌ蛔虫幼虫にとってマウスは非固有宿主であり，幼虫は比較的短期間で死滅することが恐らく脾腫，免疫能が回復する原因になっていると考えられる．これに対し，広東住血線虫にとってラットは好適宿主であり，虫体は最初頭蓋内で発育するが，その後，肺動脈内に移行して長期間生存する．この場合には，図5に示したように，脾臓は虫体が肺動脈に現れるようになる30日目頃から肥大し始め，長期間持続する．宿主の免疫能の低下も脾腫の出現とともに認められ，感染前の⅓以下の状態が脾腫の持続している間続く．これらの感染宿主脾細胞は正常脾細胞の抗体産生を抑制せず，感染にともなうリンパ球の非特異的増殖・活性化がその状態で新たな抗原刺激を受けても充分な免疫反応を起し得ない状況をもたらしていると考えられる．しかし，これらの寄生虫がいかなるメカニズムを通して，あるいは寄生虫に由来するいかなる物質がリンパ球に対してmitogenicに働くのかは不明である．

最後に，住血吸虫症（schistosomiasis）でも著明な免疫低下が認められており，その原因としてサプレッサーT細胞/ Mφ の活性化，リンパ球機能の低下など，これまで種々の寄生虫感染で述べられてきたと同じメカニズムが指摘されている．このため，ここでは国立予研・小早川らによる興味ある論議についてのみ紹介する．そ

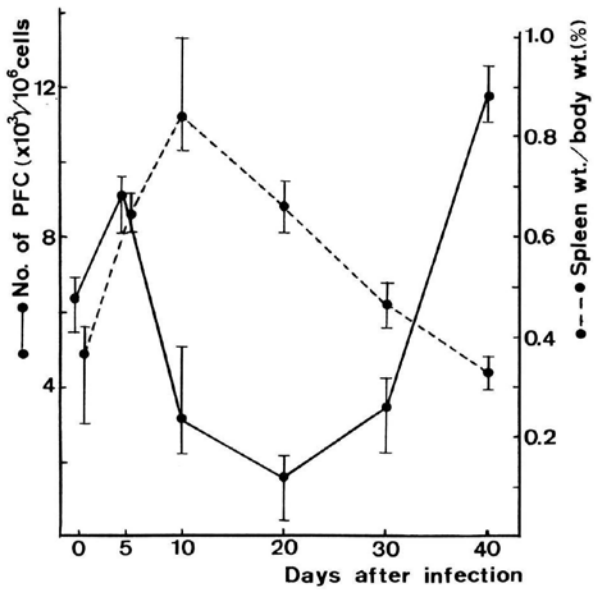

図4　イヌ蛔虫感染C57BL/6Jマウスにおける脾腫と抗体産生の低下．
感染後，脾臓の肥大とともにSRBCに対する抗体産生能は急激に低下するが，やがて脾腫の回復とともに抗体産生能も正常レベルにもどる．

れによると，日本住血吸虫（*Schistsoma japonicum*）を用いた実験で，感染マウスにはIgMタイプの抗一胸腺自己抗体の著しい産生が認められ，これと平行してTNP，PVP，SRBCなどに対する抗体産生細胞数も非特異的に増加することから，抗一胸腺自己抗体の産生は寄生虫の感染にともなうBリンパ球の polyclonal な活性化の結果と考えられることが報告されている（Kawabata *et al.*, 1981）.[47] 同様の検討はすでにトリパノソーマ（*T. brucei*）感染マウスについても実施しており，この場合にもBリンパ球のpolylonal な活性化とともにTNP, FITC, SRBCに対する抗体産生細胞が著しく増加し，同時にDNA，赤血球，胸腺細胞に対する自己抗体産生の増強を認めた（Kobayakawa *et al.*, 1979）.[48]

これらの結果より，寄生虫感染にともなうBリンパ球のpolyclonal な活性化は，それ自体，免疫応答の一時的なexhaustion の原因となるのであろうが，他方，このBリンパ球の活性化がもたらす抗一胸腺自己抗体がTリンパ球の働きを阻害し，次の段階として新たな免疫低下の原因となっている可能性を指摘している．生体において自己免疫の誘発される原因は種々指摘されているが，そのなかのひとつとして，生体は生理的に自己の成分と反応する抗体を産生しており，通常，この生理的自己抗体は一定量を越えて組織に障害を与えないように調節されながら，老廃物や傷害をうけた組織を除外する役割を演じていると考えられ，かかる生理的自己抗体の産生が免疫調節機構の破綻によって著しく増強さ

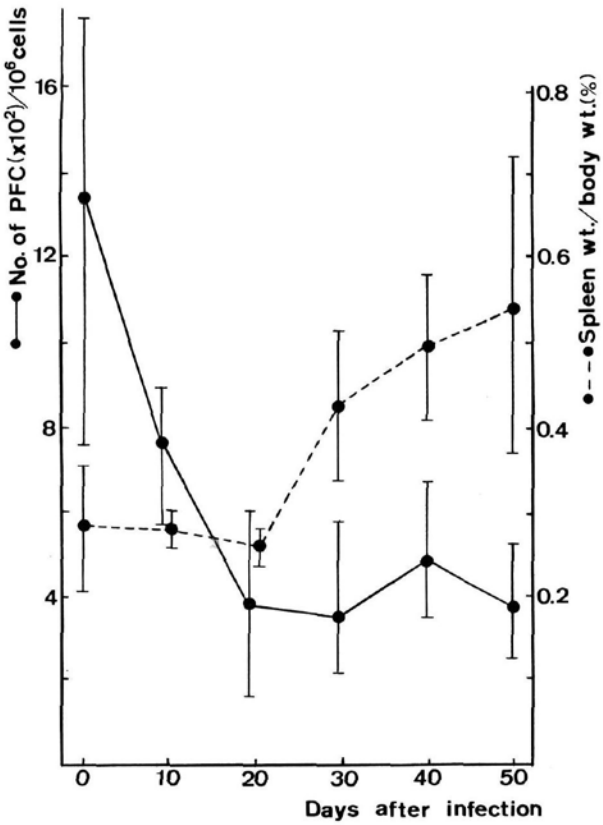

図5　広東住血線虫感染ラットにおける脾腫と抗体産生の低下．
虫体が肺動脈に寄生するようになる30日目頃から慢性的な脾腫が持続し，この間、SRBCに対する抗体産生能も著しい低下を示す．

れる場合がある．前述のBリンパ球の活性化がTリンパ球による統御をうけないことは，トリパノソーマ原虫をヌードマウスに感染させた場合にもBリンパ球のpolyclonal な増殖が起るという小早川らの実験から明らかであり，抗一胸腺自己抗体産生の増強も恐らくTリンパ球による調節機構とは無関係に生理的自己抗体産生のためのBリンパ球クローンが非特異的に活性化された結果と理解される．

お わ り に

寄生虫感染にともなう免疫低下の研究は，まだその途についたばかりであり、そのメカニズムの解析もいろいろな実験成積が錯綜し，体系づけはまだほとんどなされていないといっても過言でない(表２)．寄生虫感染にともなう免疫失調の裏にひそむメカニズムの根本を，これまでの知見からうかがい知ることはできないが，そこには寄生虫自体のもつ複雑な要素と寄生虫感染というひとつのユニークな抗原刺激形態がきわめて重要な要因として関与していることは確かである．かかる免疫失調の解析は，これが宿主・寄生虫相互関係において重要な意味をもつかもしれないということのほかに，寄生虫病の病態の多くが宿主の免疫応答を背景としたアレルギー反応を介して生じてくるという観点からも重要視されなければならず，今後は，個々の知見を相互に関連させつつ将来さらに明らかにされるであろう生体の免疫調節機構との絡みでも充分に検討する必要がある．

表２　寄生虫感染と免疫低下の原因．

抑制性Ｔリンパ球の活性化	トリパノソーマ，住血吸虫（寄生虫特異的），旋毛虫，
抑制性マクロフアージの誘導	トリパノソーマ，マラリア，住血吸虫（寄生虫特異的）
マクロフアージの機能低下	トリパノソーマ，マラリア，
リンパ球の機能低下	トリパノソーマ，マラリア，住血吸虫，蛔虫，イヌ蛔虫，広東住血線虫，
寄生虫による免疫系統の障害	トリパノソーマ，トキソプラズマ，旋毛虫
抗胸腺抗体の産生	トリパノソーマ，住血吸虫，
抗原競合	バンクロフト系状虫，

免疫低下の原因になる可能性を指摘されているものと寄生虫感染症との関連を示した．

参 考 文 献

1）McGregor, I.A. and Barr, M.: Antibody response to tetanus toxoid inoculation in malarious and non-malarious Gamdian children. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 56: 364－367, 1962.

2）Salaman, M. H., Wedderburn, N. and Bruce-Chwatt, L. J.: The immunodepressive effect of a murine *Plasmodium* and its interaction with murine oncogenic viruses. J. Gen. Microbiol. 59: 383－391, 1969.

3）Bomford, R. and Wedderburn, N.: Depression of immune response to Moloney leukaemia virus by malarial infection. Nature 242: 471－473, 1973.

4）Tarzaali, A., Viens, P. and Quevillon, M.: Inhibition of the immune response to whooping cough and tetanus vaccines by malaria infection, and the effect of pertussis adjuvant. Am. J. Trop. Med. Hyg., 26: 520, 1977.

5）Greenwood, B. M. and Voller, A.: Suppression of autoimmune disease in New Zealand mice associated with infection with

malaria. I. (NZBxNZW) F 1 hybrid mice. Clin. Exp. Immunol. 7: 793−803, 1970.

6) Barker, L. R. : Experimental malaria : Effects upon the immune response to different antigens. J. Infect. Dis. 123 : 99−101, 1971.

7) Greenwood, B. M., Playfair, J. H. L. and Torrigiani, G, : Immunosppression in murine malaria. I. General characteristics. Clin. Exp. Immunol. 8 : 467−478, 1971.

8) Sengers, R. C. A., Jerusalem, C. R. and Doesburg, W. H. : Murine malaria IV. Disturbed immunological responsiveness during *Plasmodium berghei* infection. Exp. Parasit. 30 : 41−53, 1971.

9) Tanabe, K., Takada, S. and Suzuki, M : Regional depression of delayed hypersensitivity to sheep erythrocytes in mice infected with *Plasmodium berghei*(NK65). J. Parasit. 64: 367−368, 1978.

10) Poels, L. G. and van Niekerk, C. C. : *Plasmodivm berghei*: Immunosuppression and hyperimmunoglobulinemia. Exp. Parasit. 42: 235−247, 1977.

11) McBride, J.S. and Micklem, H. S. : Immunosuppression in murine malaria. III. Induction of tolerance and of immunological memory to soluble bovine serum albumin. Immunology 36: 607−614, 1978.

12) McBride, J. S. and Micklem, H. S. : Immunosuppression in murine malaria. IV. The secondary response to bovine serum albumin. Parasit. Immunol. 1: 141−157, 1979.

13) Tanabe, K., Waki, S., Takada, S. and Suzuki, M. : *Plasmodium berghei*: Suppressed response of antibody-forming cells in infected mice. Exp. Parasit. 43: 143−152, 1977.

14) Loose, L. D., CooK, J. A. and Luzio, N. R. D. : Malarial immunosuppression—A macrophage mediated defect. Proc. Helminth. Soc. Wash. 39: 484−491, 1972.

15) Brown, I. N., Watson, S. R. and Sljivic, V. S. : Antibody response *in vitro* of spleen cells from *Plasmodium yoelii*-infected mice. Infect. Immun. 16: 456−460, 1977.

16) Krettli, A. U. and Nussenzweig, R. : Depletion of T and B lymphocytes during malaria infections. Cell. Immunol 13: 440, 1974.

17) Gravely, S. M., Hamburger, J. and Kreier, J. P. : T and B-cell population changes in young and in adult rats infected with *Plasmodium berghei*. Infect. Immun. 14: 178−183, 1976.

18) Spira, D. T., Golenser, J. and Gery, I. : The reactivity of spleen cells from malarious rats to non-specific mitogens. Clin. Exp. Immunol. 24: 139−145, 1976.

19) Strickland, G. T., DeSilva, S. and Sayles, P. C.: Lymphocyte changes in murine and human malaria. Tropenmed. Parasit. 30: 35−42, 1979.

20) Moran, C. J., de Rivera, V. S. and Turk, J. L. : The immunological significance of histological changes in the spleen and liver in mouse malaria. Clin. Exp. Immunol. 13: 467−478, 1973.

21) Freeman, R. R. and Parish, C. R. : Polyclonal B-cell activation during rodent malarial infections. Clin. Exp. Immunol. 32: 41−45, 1978.

22) Weinbaum, F. I., Weintraub, J., Nkrumah, F. K., Evans, C. B., Tigelaar, R. E. and Rosenberg, Y. J. : Immunity to *Plasmodium berghei yoelii* in mice. II. Specific and nonspecific cellular and humoral responses during the course of infection. J. Immunol. 121: 629−636, 1978.

23) Warren, H. S. and Weidanz, W. P. : Malarial immunodepression *in vitro* : adherent spleen cells are functionally defective as accessory cells in the response to horse erythrocytes. Eur. J. Immunol. 6: 816−819, 1976.

24) 佐藤良也, 渡部久実, 高井昭彦, 大鶴正満 マラリア感染にともなう免疫低下——— *in vitro* でのprimary antibody response による解析. 新潟医学会雑誌 94 : 16−27, 1980.

25) 渡部久実, 佐藤良也, 高井昭彦, 大鶴正満: マラリア感染にともなう免疫低下の研究— ネズミマラリア感染マウスにおける *in vitro* での抗体産生の抑制——— 寄生虫誌 29 : 463−472, 1980.

26) Correa, M., Narayanan, P. R. and Miller, H. C. : Suppressive activity of splenic adherent cells from *Plasmodium chabaudi*-infected mice. J. Immunol. 125 : 749−754 , 1980.

27) Hudson, K. M. , Byner, C. , Freeman, J. and Terry, R. J. : Immunodepression, high IgM levels and evasion of the immune response in murine trypanosomiasis. Nature 264 : 256−258, 1976.

28) Corsini, A.C., Clayton, C. , Askonas, B. A. and Ogilvie, B. M. : Suppressor cells and loss of B-cell potential in mice infected with *Trypanosoma brucei*. Clin. Exp. Immunol. 29 : 122−131, 1977.

29) Ortiz, L.O., Parks, D. E., Rodriguez, M. and Weigle, W. O. :Polyclonal B lymphocyte activation during *Trypanosoma cruzi* infection. J. Immunol. 124 : 121 −126, 1980

30) Jayawardena, A. N. and Waksman, B. H. : Suppressor cells in experimental trypanosomiasis. Nature 265: 539−541, 1977.

31) Eardley, D. D. and Jayawardena, A. N.: Suppressor cells in mice infected with *Trypanosoma brucei*. J. Immunol. 119 : 1029−1033, 1977.

32) Wellhausen, S. R. and Mansfield, J. M. : Lymphocyte function in experimental African trypanosomiasis. III. Loss of lymph node cell responsiveness. J. Immunol. 124 : 1183−1186, 1980.

33) Bagasra, O. , Schell, R. F. and Frock, J. L. L. : Evidence for depletion of Ia^+ macrophages and associated immunosuppression in African trypanosomiasis . Infect. Immun. 32 : 188−193, 1981.

34) Albright, J. W. , Albright, J. F. and Dusanic, D. G. : Mechanisms of trypanosome-mediated suppression of humoral immunity in mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75 : 3923−3927, 1978.

35) Albright, J. W. and Albright, J. F. : Inhibition of murine humoral immune responses by substances derived from trypanosomes. J. Immunol. 126 : 300−303, 1981.

36) Hudson, K. M. and Terry, R. J. : Immunnodepression and the course of infection of a chronic *Trypanosoma brucei* infection in mice. Parasit. Immunol. 1 : 317−326, 1979.

37) Macario, A. J.L. , Stahl, W. and Miller, R. : Lymphocyte subpopulations and function in chronic murine toxoplasmosis. I. Thy-1^+ cells in lymphoid tissues. Clin. Exp. Immunol. 41 : 415−422, 1980.

38) Suzuki, Y., Watanabe, N. and Kobayashi, A. : Nonspecific suppression of primary antibody responses and presence of plastic-adherent suppressor cells in *Toxoplasma gondii*− infected mice. Infect. Immun. 34 : 30−35 1981.

39) Suzuki, Y. , Watanabe, N. and Kobayashi, A. : Nonspecific suppression of initiation of memory cells in *Toxoplasma gondii*-infected mice. Infect.

Immun. 34 : 36−42, 1981.

40) Jones, J. F., Crandall, C. A. and Crandall, R. B. : T-dependent suppression of the primary antibody response to sheep erythrocytes in mice infected with *Trichinella spiralis*. Cell. Immnnol. 27 : 102−110, 1976.

41) Barriga, O. O. : Modification of immune competence by parasitic infections. I. Responses to mitogens and antigens in mice treated with *Trichinella spiralis* extract. J. Parasit. 64 : 638−644, 1978.

42) Barriga, O. O. : Responses of B-cells to mitogens and antigen in mice receiving isogenic splenocytes from animals treated with *Trichinella* extract. J. Parasit. 66 : 730−734, 1980.

43) Faubert, G. M. and Tanner, C. E. : Leucoagglutination and cytoxicity of the serum of infected mice and of extracts of *Trichinella spiralis* larvae and the capacity of infected mouse sera to prolong skin allograft. Immunology 28 : 1041−1050, 1975.

44) Faubert, G. M. : Depession of the plaque-forming cells to sheep red blood cells by the new-born larvae of *Trichinella spiralis*. Immunology 30 : 485−489, 1976.

45) Crandall, C. A. and Crandall, R. B. : *Ascaris suum* : Immunosuppression in mice during acute infection. Exp. Parasit. 40 : 363−372, 1976,

46) Crandall, R. B., Crandall, C. A. and Jones, J. F. : Analysis of immunosuppression during early acute infection of mice with *Ascaris suum*. Clin. Exp. Immun. 33 : 30−37, 1978.

47) Kawabata, M., Hosaka, Y., Kumada, M., Matsui, N. and Kobayakawa, T.: Thymocytotoxic autoantibodies found in mice infected with *Schistosoma japonicum*. Infect. Immun. 32 : 438−442, 1981.

48) Kobayakawa, T., Louis, J., Izui, S. and Lambert, P. H. : Autoimmune response to DNA, red blood cells and thymocyte antigens in association with polyclonal antibody synthesis during experimental African trypanosomiasis. J. Immunol. 122 : 296−301, 1979.

Altered immunological responsiveness during the parasitic infections.

Yoshiya SATO

Department of Parasitology, School of Medicine,
University of the Ryukyus

Parasite infections have been shown to induce alteration in the immune responsiveness of host, including the immunosuppression. Such alterations are of obvious potential importance in the pathogenesis of parasitic infections, development of the acquired resistance and a long term survival of parasite in the host.

The mechanisms involved have been studied well in some parasitic infections such as malaria, trypanosomiasis, toxoplasmosis, schistosomiasis and trichinosis, but the subject remains still unclear. The speculations have centered on the activation of suppressor cells (T- tymphocytes and macrophages), exhaustion of lymphocyte responsiveness following the polyclonal lymphocyte activ ation and alteration of macrophage function in the presentation of antigen. Besides these speculations, several findings have been interpreted variously as the manifestations of suppressor products released by parasites, and the induction of anti-thymocyte autoantiboies by polyclonal B lymphocyte activation has also been suggested to play a role in the development of generalized immunosuppression. It can be clearly pointed out, however, that the complex fectors originated in parasite itself and unique immunostimulatory forms of parasitic infections take part as a very significant factor in the occurrence of the immune alterations.

It is surmised that the altered immune responsiveness plays an important role in the completion of "host-parasite relationships", and further analytical studies must be continued in relation with the basic immunoregulatory mechanisms.