

学 位 論 文 題 名

猫条虫 *Taenia taeniaeformis* 感染成立における  
宿主－寄生虫相互作用の解析

学位論文内容の要旨

猫条虫－マウス・ラットの実験系を用いて、包虫症／囊虫症の感染防禦機構の解析、あるいは宿主－寄生虫相互作用の解析を試みた。とくに、体内に侵入した猫条虫の幼虫に対する宿主応答を個々の感染防禦因子について *in vivo* あるいは *in vitro* において検討し、以下の事柄を示した。

猫条虫感染に対して先天的に抵抗性のマウス（BALB/c）の遺伝子を背景にもち、かつ機能的な T、B 細胞を欠損した重症複合型免疫不全症（Severe Combined Immunodeficiency Syndrome ; SCID）のモデル動物である SCID マウスを用いて、初感染虫体に対する宿主応答のうち T および B 細胞に依存する応答を明確にした。それらは好酸球およびマクロファージの虫体周囲への集簇、感染初期の虫体殺滅および虫体周囲の著明な肝細胞の壊死であった。一方、非依存性応答は虫体周囲への早期多形核白血球の遊走および線維増多による虫体の被包化であった。また細胞移入によって感染防禦における T 細胞の必要性を示した。

ラットに感染した場合、肝臓内幼虫周囲に形成される宿主性被膜に肥満細胞が著明に増多するがマウスの場合極めて稀である。この肥満細胞についてラットにおけるその動態および性状を組織学的に観察した。肥満細胞は感染後 14 日目より宿主性被膜に著明に出現し、28 日目頃にピークを持つ一峰性の増多を示した。この増多はヌードラットにおける同様の観察より胸腺依存性であることが明らかとなった。組織化学的および compound 48/80 に対する脱顆粒性の観察から、増多する肥満細胞のうち、感染初期に増多する肥満細胞は粘膜肥満細胞タイプであるが、感染経過に伴い粘膜肥満細胞と結合組織肥満細胞との中間的な性質を有する肥満細胞が現れ、感染後 70 日目には結合組織肥満細胞タイプの肥満細胞が観察された。このことは幼虫周囲の宿主性被膜内で肥満細胞の分化・成熟が起きていることを示唆する。

感染初期虫体への宿主細胞の作用を調べるために、虫卵を人工的に孵化・活性化させ、*in vitro* 実験系の確立を検討した。テニア科条虫卵の活性化に重要であるとされてきた不溶性二酸化炭素は、猫条虫卵の活性化には効果を示さず、また人工腸液に加える胆汁はウサギ由来のものが

有効であった。活性化したオンコスフェアに対するラット血清中の易熱性因子が非特異的に傷害作用を示した。宿主への感染血清の受動移入による防禦効果を調べるために、感染血清で前処理したオンコスフェアを正常ラット腹腔細胞と共培養した。オンコスフェアへの細胞の付着が観察されたが、非特異的な細胞付着も見られた。付着細胞の多くは顆粒球であったが、短期間の培養では付着細胞によるオンコスフェアの傷害は認められなかった。次に、マウスの単核食細胞系の貪食能をブロックあるいは促進させることによって、感染初期虫体に対する肝臓のクッパー細胞の役割を調べたところ、貪食能をブロックしたマウスで無処理の対照マウスに比べて虫卵感染による肝臓内病巣数が減少した。一方、促進させたマウスでは対照マウスと病巣数に差は見られなかった。このことから、単核食細胞系による虫体物質の取り込みの過多は宿主の抵抗性を増強するというよりもむしろ抑制する方向へ働く可能性が示唆された。

最後に、感染初期虫体による宿主免疫系の調節とその感染性について検討した。ラットに適応した猫条虫株（MRn 株）をマウスに感染させるとその多くが変性・死滅し、生残した虫体数はマウスに適応した猫条虫株（BMc 株）よりも明らかに少ない。しかしながら、生残した MRn 株虫体は感染後12日目の宿主脾細胞の Con A 刺激による幼若化反応を BMC 株感染マウスのそれよりも抑制した。幼虫体培養上澄中の物質が高濃度で正常マウス脾細胞の幼若化反応を抑制したが、低濃度では増強した。この抑制作用は98℃、5分の加熱処理あるいはトリプシン処理で消失せず、また MRn 株でより強い傾向にあった。感染虫体による宿主免疫系の抑制能が強いほど感染性が高いという関連性を示すことはできなかったが、感染後生残した幼虫体による宿主免疫系の非特異的な抑制作用が示唆された。

猫条虫の幼虫に対する感染抵抗性を担う主たる防禦因子を特定することはできなかったが、このことは感染防禦が複数の因子によってなされている事を支持する。

## 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 神 谷 正 男  
副 査 教 授 杉 村 誠  
副 査 教 授 板 倉 智 敏  
副 査 教 授 小 沼 操

包虫症／囊虫症は、テニア科に属する条虫の幼虫感染によってヒトおよび家畜に重篤な症状を引き起こすことから公衆衛生上かつ畜産上、世界的に問題となっている疾患である。同科に属する猫条虫は宿主としてマウス・ラットをとり（肝臓に寄生）、また、その他の同科条虫と交叉免疫性のあることから囊虫症の感染防御機構の解析あるいは宿主－寄生虫相互作用の解析にしばしば利用されてきたが、防御因子の特定、エフェクター細胞の関与などについて未だ明らかとされるべき点を残している。

そこで申請者は、猫条虫の幼虫の感染初期における宿主応答を中心に関連する個々の感染防御因子について検討し、宿主－寄生虫相互作用の解析を試みた。これらの結果をまとめた本論文は、邦文142頁よりなり、その内容の一部を APMIS (1991)、Parasitology (1992) に公表し、その他、参考論文1編を付している。その内容は次のように要約される。

1) 猫条虫感染に対して先天的に抵抗性のマウス (BALB/c) の遺伝子を背景にもち、かつ機能的な T、B 細胞を欠損した重症複合型免疫不全症のモデル動物である SCID マウスを用いて、初感染虫体に対する宿主応答のうち T および B 細胞に依存する応答を明確にした。それらは好酸球およびマクロファージの虫体周囲への集簇、感染初期の虫体殺滅および虫体周囲の著明な肝細胞の壊死であった。一方、非依存性応答は虫体周囲への早期多形核白血球の遊走および線維増多による虫体の被包化であった。

2) ラットに感染した場合、肝臓内幼虫周囲に形成される宿主性被膜に肥満細胞が著明に増多するがマウスの場合極めて稀である。この肥満細胞についてラットにおけるその動態および性状を組織学的に観察した。肥満細胞は虫卵感染後14日目より出現し、28日目頃にピークを持つ一峰性の増多を示し、この増多がヌードラットにおける同様の観察より胸腺依存性であることを明らかにした。また増多する肥満細胞のうち、感染初期に増多する肥満細胞は粘膜肥満細胞タイプであるが、感染経過に伴い粘膜肥満細胞と結合組織肥満細胞との中間的な性質を有する肥満細胞が現れ、感染後70日目には結合組織肥満細胞タイプの肥満細胞を観察し、幼虫周囲の宿主性被膜内

で肥満細胞の分化・成熟が起きていることを示唆した。

3) 感染初期虫体への宿主細胞の作用を検討した。まず宿主への感染血清の受動移入による防御効果を調べるために虫卵を人工的に孵化・活性化させ、*in vitro* 実験系の確立を検討した。活性化したオンコスフェアに対してラット血清中の易熱性因子が非特異的に傷害作用を示し、既報より補体仲介性であることを考察した。非働化感染血清で前処理したオンコスフェアを正常ラット腹腔細胞と共培養し、オンコスフェアへの顆粒球の付着を観察したが、非特異的な細胞付着も見られた。短期間の培養では付着細胞によるオンコスフェアの傷害は認められなかった。次にマウスの単核食細胞系の貪食能をブロックあるいは促進させることによって、感染防御におけるクッパー細胞の役割を調べ、単核食細胞系による虫体物質の取り込みの過多は宿主の抵抗性を増強するというよりもむしろ抑制する方向へ働く可能性を示唆した。

4) 感染初期虫体による宿主免疫系の調節とその感染性について検討した。ラットに適応した猫条虫株 (MRn 株) をマウスに感染させるとその多くが変性・死滅し、生残した虫体数はマウスに適応した猫条虫株 (BMc 株) よりも明らかに少ないが、MRn 株虫体は感染後12日目の宿主脾細胞の Con A 刺激による幼若化反応を BMC 株感染マウスのそれよりも抑制した。この作用物質は幼虫体培養上澄中に含まれ、この作用は MRn 株でより強い傾向にあった。感染虫体による宿主免疫系の抑制能が強いほど感染性が高いという関連性を示すことはできなかったが、感染後生残した幼虫による宿主免疫系の非特異的な抑制作用を示唆した。

以上のように、本論文は猫条虫-マウス・ラットの実験系により、宿主-寄生虫相互作用をより明確にした。また寄生虫側からの作用を検討に加えることによってさらにこの研究領域の枠を広げたといえる。これらの結果は包虫症/囊虫症の感染防御機構の解析に資するところが大きいと考える。よって審査員一同は、申請者石渡賢治氏が博士 (獣医学) の学位を受ける資格が十分あるものと認める。