



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	蠕虫感染と肥満細胞：特にトリヒナ感染マウスにおける粘膜肥満細胞の起源とその役割
Author(s)	奥, 祐三郎
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	乙第3404号
Issue Date	1988-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/32732
Type	doctoral thesis
File Information	3404.pdf



蠕虫感染と肥満細胞

特にトリヒナ感染マウスにおける
粘膜肥満細胞の起源とその役割

奥 祐三郎

北海道大学獣医学部家畜寄生虫病学教室

目次

I. 序	1
II. 蠕虫感染動物での肥満細胞の増多における胸腺の関与	5
1. 腸間膜動脈内寄生コスタリカ住血線虫感染ヌード マウス腸管における globule leucocyte と結合織 肥満細胞の応答	6
III. 上皮下肥満細胞および globule leucocyte の起源	13
1. W/W^v および Sl/Sl^d マウスにおける上皮下肥満細胞 および globule leucocyte の欠損	14
2. bg^J/bg^J マウスの上皮下肥満細胞および globule leucocyte の形態的特徴	24
3. W/W^v および Sl/Sl^d マウスへの正常マウス造血系 およびリンパ系細胞の移植後における上皮下肥満 細胞および globule leucocyte の出現	27
IV. 寄生虫感染における肥満細胞の役割	34
1. W/W^v および Sl/Sl^d マウスにおけるトリヒナ成虫 の排虫現象、産仔能力および筋肉トリヒナ数	39
2. Sl/Sl^d マウスの IHA および PCA 抗体産生	49
3. 正常造血系およびリンパ系細胞移植後の W/W^v マ	

ウスにおけるトリヒナ成虫の排虫現象の正常化	
と粘膜肥満細胞の関連	55
4. $S1/S1^d$ マウスにおける広東住血線虫の発育	61
V. 肥満細胞と血中および組織好酸球増多	64
1. 各種寄生虫感染 $S1/S1^d$ および W/W^v マウスに	
おける血中および組織好酸球増多	65
VI. 総括	72
VII. 謝辞	74
VIII. 引用文献	75
IX. 英文抄録	103

略語一覽表

CTMC	connective tissue mast cell
ECF	eosinophil chemotactic factor
ECF-A	eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis
GL	globule leucocyte
GVH	graft versus host
IHA	indirect haemagglutination test
IL	interleukin
MFAA	methanol, formalin and acetic acid
MMC	mucosal mast cell
NE	not examined
PCA	passive cutaneous anaphylaxis
RMCP	rat mast cell protease
SMC	subepithelial mast cell
SRS-A	slow reacting substance of anaphylaxis

I . 序

肥満細胞 mast cell の役割は IgE 仲介性の即時型過敏症反応において最もよく知られ、さらに、遅延型過敏症反応への関与、免疫応答の調節、直接的な細胞傷害作用、好酸球やマクロファージの傷害作用の促進などの様々な機能も報告されている (BUTTERWORTH, 1984; FARRAM & NELSON, 1980; GALLI et al., 1984; 五十嵐・黒沢, 1986)。蠕虫感染、特に消化管線虫感染動物における消化管粘膜固有層中の上皮下肥満細胞 subepithelial mast cell (以下 SMC と略す) および上皮層中の globule leucocyte (以下 GL と略す) の顕著な増多はかなり以前から知られているが、その機能に関しては不明な点が多い (ASKENASE, 1980; GREGORY, 1979; LEVY & FRONDOZA, 1983)。寄生虫感染に対する免疫応答への肥満細胞および好塩基球の関与は、(i) 寄生虫周囲へのこれらの細胞の浸潤、(ii) おそらく、IgE を介すると考えられるこれらの細胞の脱顆粒、(iii) 寄生虫へのこれらの細胞による直接的傷害作用、(iv) もしくは寄生虫周辺へのエフェクター細胞および液性成分の誘導、などが考えられてきた (CAPRON & CAPRON, 1982)。マダニ や住血吸虫再感染防御においても肥満細胞や好塩基球の関与が示唆されている (ALLEN & NELSON, 1982; CAPRON & CAPRON, 1982; MATSUDA et al., 1985)。消化管線虫感染動物では消化管における SMC、GL および好塩基球の増加と排虫現象の関連性が示唆されているが、これは論議の多い研究課題の一つであり、宿主および寄生虫の系により排虫現象の機序は異なることも考慮に入れる必要がある (BEFUS & BIENENSTOCK, 1982; BUTTERWORTH, 1984)。

GL が様々な蠕虫感染において顕著に増多することが齧歯類や反芻獣においてよく調べられてきた。この GL と SMC は染色性に差があり、慣例のホルマリン固定・ヘマトキシリン・エオジン染色では前者の顆粒は赤色に明瞭に染色

され容易に同定しうるが（写真1）、SMCは困難であるとされている（GALLI et al., 1984）。GLの起源はリンパ球、形質細胞、好酸球、筋細胞、肥満細胞等と様々な説が提唱されてきたが、現在では光顕的および電顕的にGLとSMCの間に移行型があること、両細胞とも細胞内にIgEを含有すること、さらに両者がほぼ同時に出現することなどから、GLはSMC起源と考えられ、両者をまとめて粘膜肥満細胞 mucosal mast cell（以下MMCと略す）と同定する研究者が多く（GREGORY, 1979; GALLI et al., 1984）、本文でも両者を含む時はMMCと呼ぶ。しかし、両者は全く別の細胞であると考えている研究者もあり、これらの細胞の関係についてはまだ結論は出ていない（KITAGAWA et al., 1979; RUITENBERG & ELGERSMA, 1979）。

肥満細胞は結合組織や粘膜組織に多く、移動能力を有するが、MMCは結合組織肥満細胞 connective tissue mast cell（以下CTMCと略す）とは様々な点において異なる（BIENENSTOCK et al., 1982）。慣例のホルマリン固定・トルイジンブルー染色ではCTMCは明瞭に染色できるが、MMCは困難であるとされている。MMCの染色によく使用されるカルノワまたはMFAA（メタノール・ホルマリン・酢酸）固定・アルシアンブルーとサフラニンの二重染色ではMMCの顆粒はすべて青色に染色される（写真2）。一方、CTMCの未熟なものはMMCと同様に染色されるが、成熟CTMCの顆粒はサフラニンで赤色に染色される。さらに、MMCとCTMCはベルベリンに対する染色性も異なる。最もよく調べられているラットのCTMCおよびMMCでは、生化学的にプロテオグリカン（ヘパリンおよびコンドロイチン硫酸）、中性プロテアーゼ（rat mast cell proteaseのRMCP IもしくはRMCP II）およびヒスタミンなどの含有量が異なり、薬理学的にも脱顆粒刺激剤（compound 48/80、bee venom 401、脈管作動性ペプチド、ダイノルフィン等）および脱顆粒抑制剤（フォスファチジルセリン、クロ

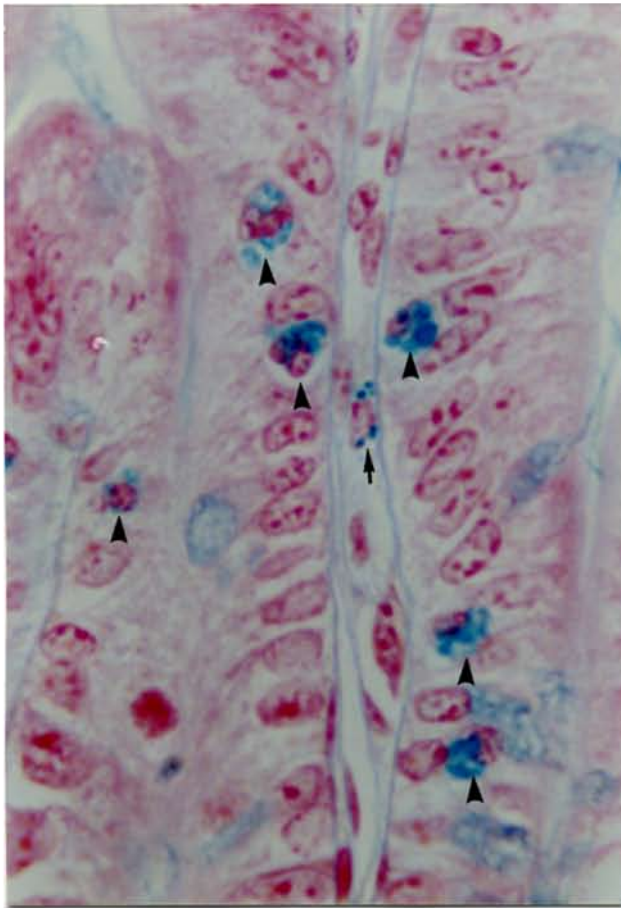


写真 1 ホルマリン固定・Domi-
nici 染色切片標本での小腸粘膜上皮層
中の globule leucocyte (▲). エオジ
ン・オレンジ G 好性の顆粒を有する

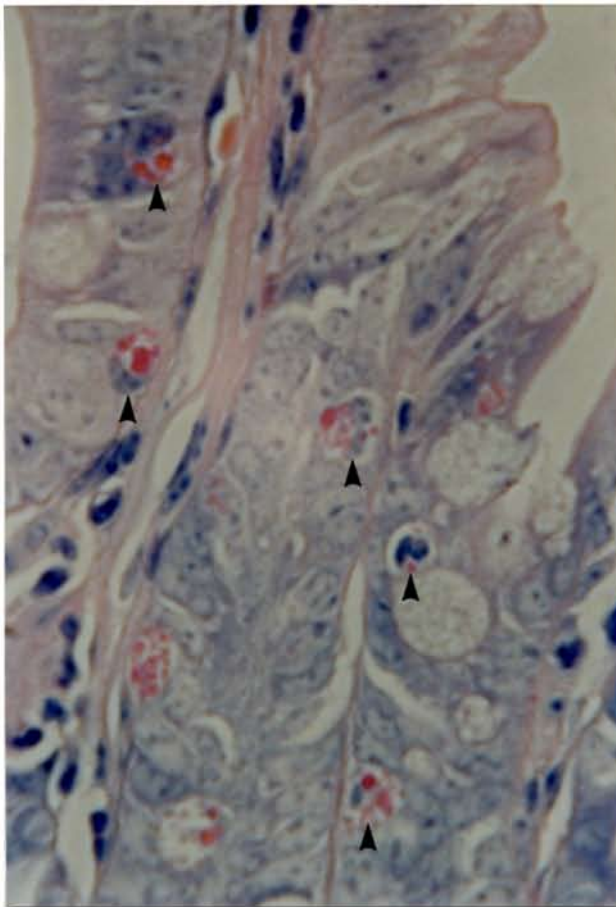


写真 2 カルノワ固定・アルシア
ンブルーおよびサフラニン O 染色切片
標本での粘膜肥満細胞。小腸粘膜上皮
層中の globule leucocyte (▲) およ
び上皮下肥満細胞 (↑)。両細胞とも
アルシアンブルー好性顆粒を有する。

モグリケイト、AH9679、テオフィリン等)の脱顆粒に対する効果が異なることが知られているが(ELSON et al., 1986; JARRETT & HAIG, 1984)、ラット以外の動物の MMC に関する情報は限られている(GALLI et al., 1984; HUNTLEY et al., 1984)。動物種により内容物や機能が異なることも考慮する必要がある(SCHWARTZ & AUSTEN, 1984)。

肥満細胞の起源について過去に多くの説が提唱されてきたが(GINSBURG et al., 1982)、KITAMURA et al.(1978)は肥満細胞欠損動物の W/W^V マウスを用いて CTMC が造血系細胞由来であることを明瞭に示した。

好酸球増多は蠕虫感染の主徴の一つであり、この細胞と肥満細胞の間には密接な関係があることはよく知られている(GOETZL & AUSTEN, 1977)。肥満細胞は脱顆粒によりいくつかの好酸球遊走性因子(E C F)を放出し、好酸球をアレルギー性炎症局所に動員する。一方、好酸球は肥満細胞から放出されたヒスタミン、SRS-A(ロイコトリエン C_4 、 D_4 および E_4) および血小板活性化因子を不活化し、さらにプロスタグランジン E_1 および E_2 により肥満細胞の脱顆粒を抑制し、炎症の鎮静化をすると考えられていた。しかし、最近の研究では好酸球もいくつかの細胞傷害活性を有する因子を保有することが報告され、以前考えられていたような肥満細胞は火付け役、好酸球は火消し役の単純な図式は見直されている(GLEICH & ADOLPHSON, 1986; 富岡, 1986)。

以上のように、CTMC、SMC および GL の三者の関連性、肥満細胞の抗寄生虫作用、さらに好酸球増多における肥満細胞の役割に関しては依然不明な点が多く、これらを解明するためには肥満細胞欠損動物が非常に有効であると考えられた。

本研究では、まず最初に肥満細胞増多における胸腺の役割を解明するために、腸間膜動脈寄生のコスタリカ住血線虫感染ヌード(nu/nu)マウスについて調

べ、腸管粘膜上皮の GL の増加は胸腺に依存しているが、粘膜下織および筋層の CTMC の増加は胸腺非依存性であることを示唆した。次に、すでに CTMC が欠損していることが報告されている W/W^v および Sl/Sl^d マウスの旋毛虫 *Trichinella spiralis* (以下トリヒナとする) 感染時において SMC および GL ともにほとんど認められないことを示し、正常マウスおよび肥満細胞の形態が異常なベージュ (bg^J/bg^J) マウスの造血系細胞およびリンパ系細胞をこの MMC 欠損 W/W^v マウスに移植し、その後の SMC および GL の出現を調べ、両細胞が造血系細胞由来であることを示した。さらに、排虫現象と肥満細胞の関係を解明するために、肥満細胞欠損マウスでのトリヒナ初感染および再感染における排虫現象、さらに造血系細胞の移植により肥満細胞が出現するようになった W/W^v マウスでの排虫現象を調べることにより、排虫現象における肥満細胞の重要性を示唆した。さらに、マウスを非固有宿主とする広東住血線虫の Sl/Sl^d マウスにおける発育を調べ、脳におけるこの線虫の死滅には肥満細胞はあまり重要ではないことを示唆した。最後に、好酸球の組織および血中での増多における肥満細胞の役割を寄生虫感染した肥満細胞欠損マウスを用いて調べたが、これらのマウスでは組織好酸球増多の時期が若干遅れるが、その後正常動物とほぼ同様の強い好酸球増多を認め、寄生虫感染時の好酸球増多には肥満細胞は不可欠ではないことが示唆された。

II. 蠕虫感染での肥満細胞の増多における胸腺の役割

MMC の増多は様々な消化管線虫に感染した反芻獣やラット、マウスの消化管粘膜においてよく認められるが、これらの細胞は消化管粘膜のみに出現する訳ではなく、寄生虫の寄生部位に応じて膀胱上皮層中、胆管、膵管、気管支粘膜などでも増多する (GREGORY, 1979)。さらにこのような管腔内周囲だけでなくネコ条虫の幼虫である Cysticercus fasciolaris 感染ラット肝臓実質の寄生虫周囲組織においても顕著に増多することが知られている (LINDSAY & WILLIAMS, 1985)。なお、寄生虫感染以外においても肥満細胞が増加することはよく知られている (ASKENASE, 1980; BIENENSTOCK et al., 1987b)。

CTMC は寄生虫感染で増多することもあると思われるが、特別には注目されていない。さらに腸管において GL, SMC および CTMC はそれぞれおもに上皮層、固有層、筋層に分布し、それぞれの存在部位がやや異なるが、しばしば中間型が認められるので、完全な同定は困難な場合がある。寄生虫に感染していない時では MMC および CTMC は無胸腺動物でも正常動物と同様に認められるが (MAYRHOFER & BAZIN, 1981; VOS et al., 1983)、寄生虫感染時における MMC の増加は胸腺依存性である (RUITENBERG et al., 1978a)。CTMC 増多と胸腺の関係はあまり注目されていない。好酸球は非感染時においてヌードマウスでも正常マウスと同様に認められるが、寄生虫感染時の好酸球増多における胸腺の重要性はよく認識されている (BARTELMERZ et al., 1982; RUITENBERG et al., 1978b)。このことから、非感染時の肥満細胞がある程度の数存在する機構と、寄生虫感染時に増加する機構は別けて考えるべきであると思われる。

1. 腸間膜動脈内寄生コスタリカ住血線虫感染ヌードマウス腸管における globule leucocyte の結合織肥満細胞の応答

コスタリカ住血線虫 Angiostrongylus costaricensis は中南米および近年では米国にも分布する人獣共通寄生虫で、おもに小児の腹部肉芽腫症の原因となる線虫である (LORÍA-CORTES & LOBO-SANAHUJA, 1980; MORERA, 1985)。中間宿主はナメクジおよび巻貝で、実験的には淡水産巻貝 Biomphalaria glabrata でも三期幼虫まで発育する (片倉ら, 1981)。自然界の終宿主はコットンラットを含む数種の齧歯類で、実験的にはラット、マウスおよびスナネズミなどにも感染し性成熟に達する (MATSUOKA, 1985; UBELAKER et al., 1981)。腸間膜動脈内に成虫が寄生し感染後18日以降産卵するので、虫卵は腸管の毛細血管に栓塞し、そこで孵化した一期幼虫が腸内容物に移行する。コットンラットでのプレパテントピリオドは24日である (MORERA, 1973)。本線虫感染マウスでは粘膜上皮層中の GL と粘膜下織および筋層中の CTMC の増多が顕著であり、本実験では GL と CTMC 増多における胸腺の役割を比較した。

材料および方法

実験動物

獣実験動物中央研究所から分与された6週齢♂の BALB/c-nu/nu および nu/+ マウスを実験に供した。

寄生虫および感染

本研究で用いたコスタリカ住血線虫は最初 MORERA 博士(コスタリカ大学)より分与されたもので、1976年から北海道大学獣医学部家畜寄生虫病学教室にお

いて継代されてきた。一期幼虫を感染させておいた *B. glabrata* からペプシン消化により三期幼虫を回収し、塩化ベンザルコニウムで消毒後マウス1匹当たり10匹ずつ経口投与した (PRZYJALKOWSKI & GORECKA, 1976)。感染後、経時的に各群2匹ずつエーテル麻酔下で放血殺した。

組織学的検査

消化管は10%ホルマリン固定、アルコール脱水、パラフィン包埋後切片を作製し、Dominici 染色変法 (LITT, 1963) を行った。粘膜下織および筋層の青色から青紫色の小型顆粒を有する細胞を CTMC とし、上皮層中の赤色から赤紫色の中型から大型顆粒を有する細胞を GL と同定した (写真1)。尚、GL とパネート細胞は区別は容易であった。

結果

GL は小腸下部、盲腸および結腸上部の粘膜上皮層中において、nu/+ マウスでは感染後2週以降、nu/nu マウスでは6週以降増多したが、この nu/nu マウスでの増多は nu/+ マウスに比べて著しく少なかった (写真3および4)。胃、小腸上部および中部ではほとんど GL の増多は認められなかった。最も GL の増多の顕著だった部位は盲腸である (表1)。この消化管の部位による差は虫体が分布する動脈が主に盲腸周囲であることによると思われる。盲腸の粘膜層の5視野 (オリンパスBH型顕微鏡接眼レンズWF×10、対物レンズ×40) 中に含まれる GL の総数から1視野当たりの平均個数を算出し図1に示した。nu/nu および nu/+ マウスにおいて GL の顆粒の大きさはほぼ均一のものから、著しく大小不ぞろいものまであり、顆粒の形も顆粒状だけでなく滴状や結晶状のものが多かった (写真5)。GL の核は一側に押し付けられ、時には馬蹄状を呈するものも認められた。顆粒は Dominici 染色で赤色から赤紫色

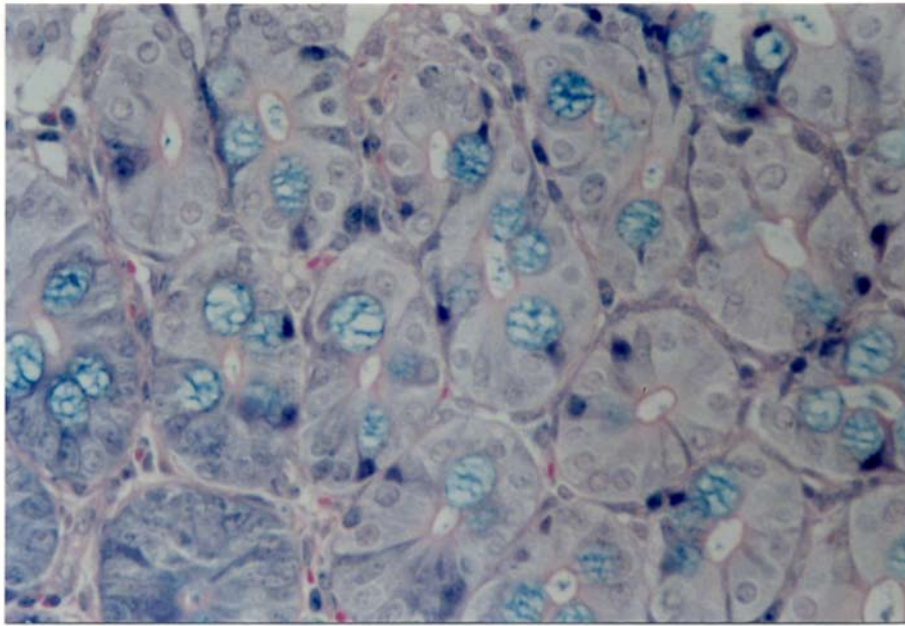


写真 3 コスタリカ住血線虫感染後21日目の nu/nu マウス
盲腸、globule leucocyte は認められない。(ホルマリン固定・
Dominici 染色)

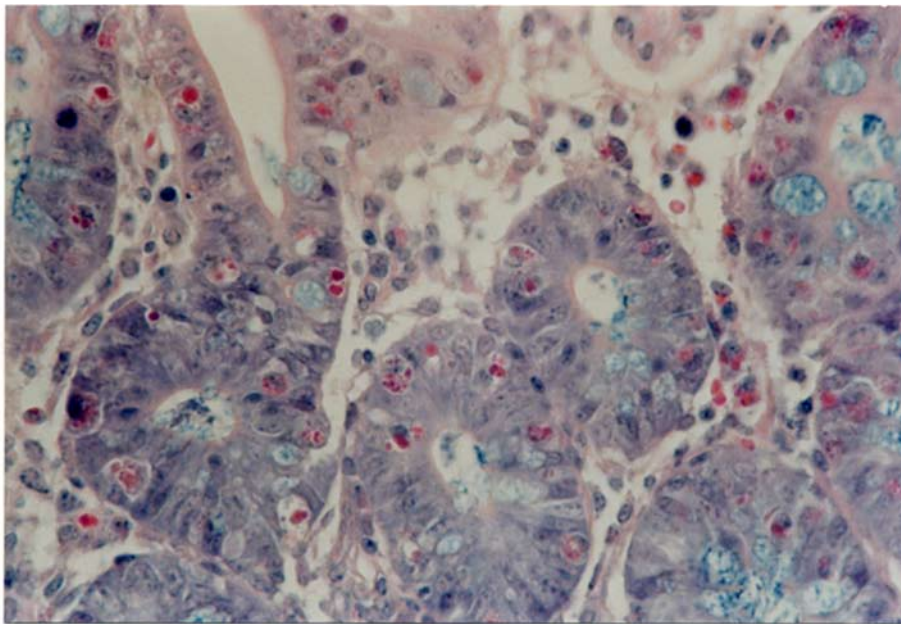


写真 4 コスタリカ住血線虫感染後21日目の nu/+ マウス
盲腸、多数の globule leucocyte が認められる。(ホルマリン固定・
Dominici 染色)

表 1 コスタリカ住血線虫 (10匹) 3 期幼虫経口投与後の BALB/c-*nu/nu* および *nu/+* マウス消化管における粘膜上皮層中の globule leucocyte 数の経時的推移

部位	マウス	感染前	感 染 後						
			1 週	2 週	3 週	6 週	9 週	12週	15週
小腸下部	<i>nu/nu</i>	—	—	—	—	—	±	—	—
	<i>nu/+</i>	—	—	+	+	±	+	+	NE
盲腸	<i>nu/nu</i>	—	—	—	—	±	±	±	±
	<i>nu/+</i>	—	—	++	+++	++	++	++	NE
結腸上部	<i>nu/nu</i>	—	—	—	—	—	±	—	—
	<i>nu/+</i>	—	—	+	+	+	++	++	NE

NE 検査せず
 — ほとんどもしくは全く検出されず
 ± 少数検出
 + 中等度の検出
 ++ 多数検出
 +++ 非常に多数検出

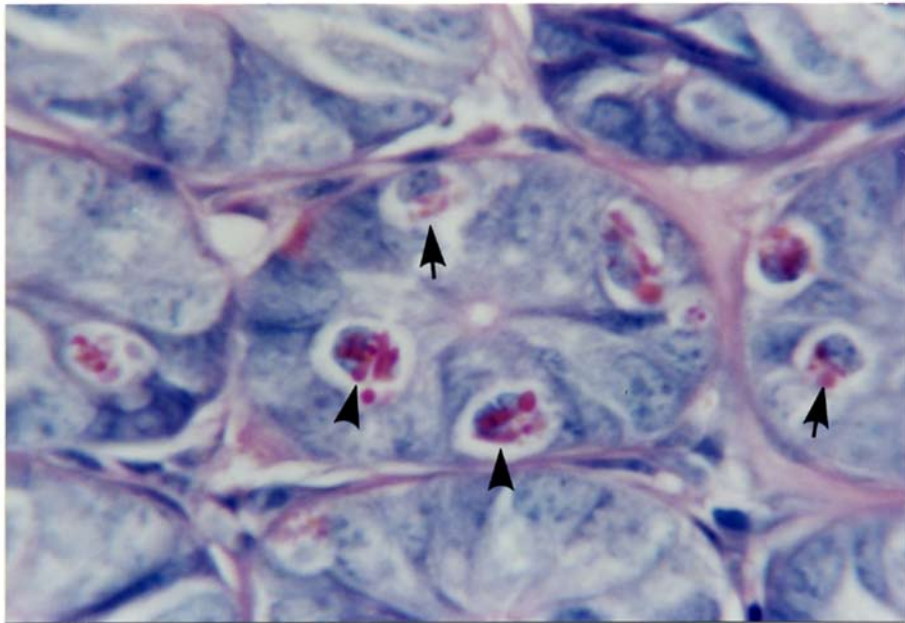


写真 5 コスタリカ住血線虫感染後21日目の nu/+ マウス
盲腸、顆粒状(↑)および結晶状(▲)のエオジン・オレンジG好性の
顆粒を有する globule leucocyte が認められる。(ホルマリン固定・
Dominici 染色)

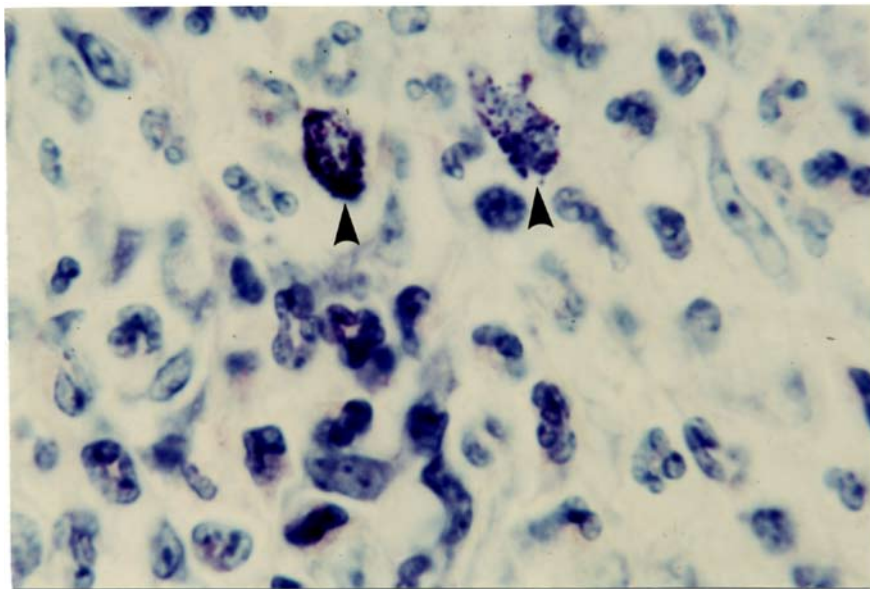
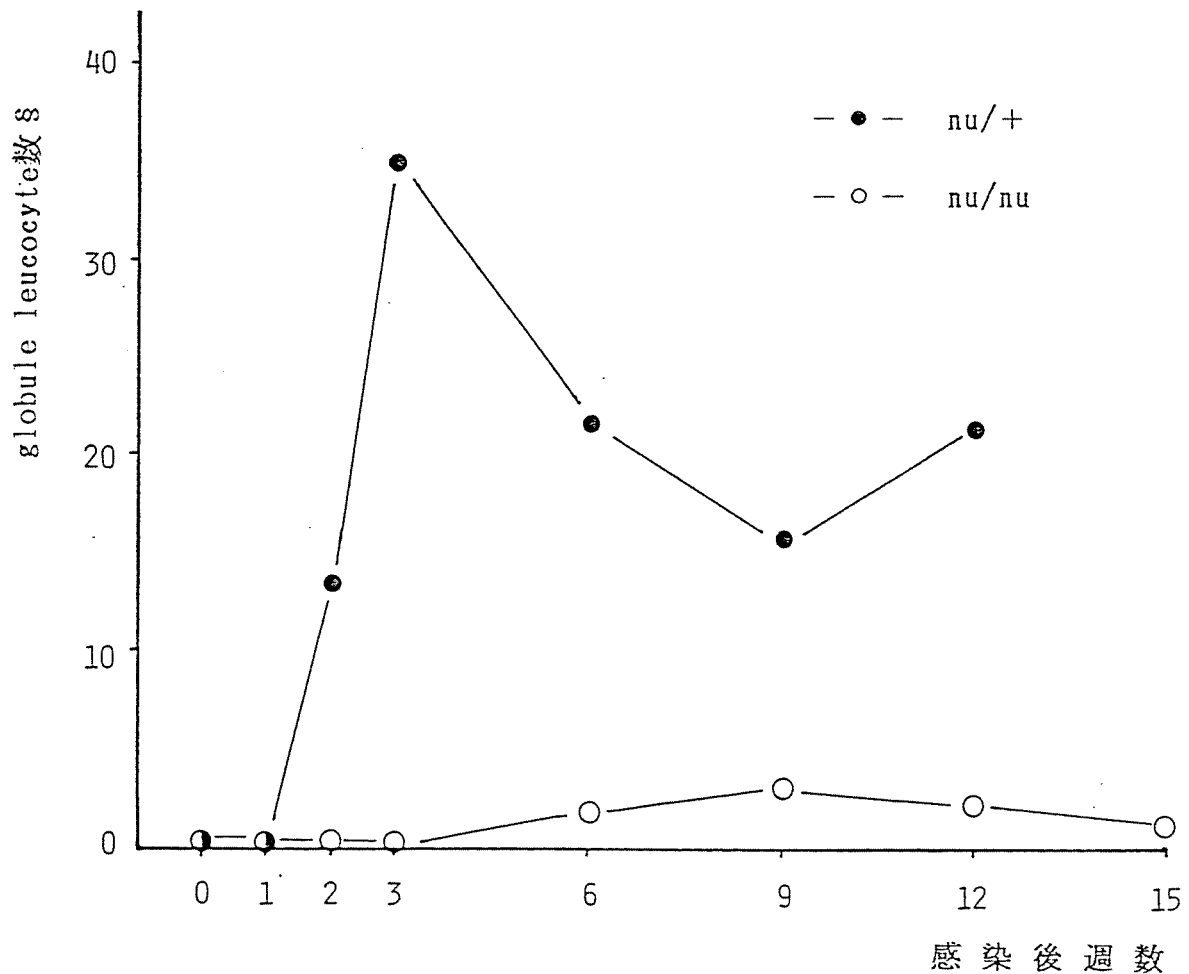


写真 6 コスタリカ住血線虫感染後21日目の nu/+ マウス
盲腸、粘膜下織にトルイジンブルーに染色された顆粒を有する結合
織肥満細胞(▲)が認められる。(ホルマリン固定・Dominici 染色)

図 1 コスタリカ住血線虫感染後の BALB/c- nu/nu および $nu/+$ マウスの盲腸粘膜上皮層中における globule leucocyte の動態



§ ホルマリン固定・Dominici 染色した盲腸の切片の1視野

(接眼10倍, 対物40倍) 当たりの globule leucocyte 数

に染色された。GL はほとんど上皮層中に認められたが、わずかのものは固有層中にも認められた。GL の顆粒の形態は nu/nu マウスのものと $nu/+$ マウスのものでは明らかな差は認められなかった。

CTMC は感染後6週以降において小腸下部、盲腸および結腸上部の筋層および粘膜下織において認められ(写真6)、感染の経過にともなって増多する傾向があった。幾つかの例を除いて nu/nu と $nu/+$ には明瞭な差は認められな

表 2 コスタリカ住血線虫 (10匹) 3 期幼虫経口投与後の BALB/c-*nu/nu* および *nu/+* マウス消化管
粘膜下組織および筋層中における結合組織肥満細胞数の経時的推移

部位	マウス	感染前	感 染 後						
			1 週	2 週	3 週	6 週	9 週	12週	15週
小腸下部	<i>nu/nu</i>	±	±	±	±	±	+++	+++	+++
	<i>nu/+</i>	±	±	±	±	++	+	+++	NE
盲腸	<i>nu/nu</i>	±	±	±	±	±	+	++	++
	<i>nu/+</i>	±	±	±	+	±	+	+++	NE
結腸上部	<i>nu/nu</i>	±	±	±	±	+	++	++	++
	<i>nu/+</i>	±	±	±	±	+	++	++	++

NE 検査せず
 ± 少数検出
 + 中等度の検出
 ++ 多数検出
 +++ 非常に多数検出

かった（表2）。なお一部の CTMC では GL において観察されたような顆粒の不均一性が認められたが、全般的には観察されなかった。

考 察

本研究においてコスタリカ住血線虫感染後 nu/nu マウスでは GL はわずかに増多したのみであったが、nu/+ マウスでは顕著な増加が観察され、GL 増多における胸腺の重要性が示唆された。T細胞を消耗させた動物の寄生虫感染では MMC の増加が抑えられ（MAYRHOFER & FISHER, 1979; BROWN et al., 1981）、トリヒナ感染した nu/nu マウスでは MMC の増加が非常に軽微であることが示されている（RUITENBERG & ELGERSMA, 1976; RUITENBERG et al., 1978b）。さらに胸腺摘出されたニワトリにおいても GL 数が減少する（KITAGAWA et al., 1979）。これらはT細胞が GL の増多に関与することを示唆しており、今回の実験結果と一致する。in vitro での骨髓細胞培養において肥満細胞（コンドロイチン硫酸を含むことからおそらく MMC と考えられる）の増加がインターロイキン3（IL-3）によって刺激されることが知られており（IHLE et al., 1983）、T細胞から放出される IL-3 およびその他の因子が MMC 増多に関与するものと推察される（LEE et al., 1986; GRENCIS et al., 1987）。肥満細胞がT細胞由来であると考えられたことがあったが（BURNET, 1977; GINSBURG, 1963）、この肥満細胞の起源に関してはⅢ節で述べる。

CTMC は無感染時では nu/nu マウスでも nu/+ マウスと同様の数が観察される（GUSTOWSKA et al., 1980）。コスタリカ住血線虫感染後 nu/nu マウスでは CTMC 数は nu/+ マウスと同様に増加し、両マウス間では CTMC の増多応答には顕著な差を認めなかった。今回の実験は観察したマウス個体数が少なく、時間的推移を調べるためには検査マウス頭数を多くする必要がある。最近 HA-

MAGUCHI et al. (1987) は in vitro において肥満細胞前駆細胞から CTMC の増殖分化に IL-3 と IL-4 の両者が関与することを示し、CTMC の増加にもT細胞が関与することを示唆したが、今回の結果は in vivo での CTMC の増加にはT細胞は必要とされないことを示している。

小括

コスタリカ住血線虫感染ヌードマウスにおいて消化管粘膜上皮の GL の増多は非常に軽微であるが、消化管筋層および粘膜下織の CTMC の増多は正常マウスとほぼ同様に認められることから、GL の増多は胸腺依存性であるが、CTMC の増多は胸腺非依存性であることが示唆された。

Ⅲ. 上皮下肥満細胞およびglobule leucocyteの起源

肥満細胞欠損マウスである W/W^V マウスを用いて KITAMURA et al. (1978) は CTMC の起源が骨髄中の多分化能血液幹細胞であることを示したが、彼等の検査法であるホルマリン固定トルイジンブルー染色では MMC は染色されず、同定できない。本研究では MMC が顕著に増加するトリヒナ感染時での MMC 増多マウスにおいてカルノワ固定アルシャンブルー染色またはホルマリン固定・Dominici 染色により MMC の起源を解明した。 W/W^V マウスは *N. brasiliensis* 感染において MMC が増多しないことはすでに知られている (REED et al., 1982)。本研究ではトリヒナ感染時において W/W^V だけでなく Sl/Sl^d マウスでも MMC がほとんど認められないことを確認後、MMC 欠損マウスへの造血系およびリンパ系細胞の移入を試み、造血系の細胞が MMC の出現に重要であることを示唆した。しかし、MMC の細胞が移入された造血系細胞に由来するのか、移入された造血系細胞の中に MMC 増多応答を調節する細胞が含まれているのかは断定できないので、細胞の由来を明らかにするために MMC の顆粒が巨大で他のマウスのものとは区別しうる bg^J/bg^J マウスの造血系細胞を移入することによって、 W/W^V マウスで出現した MMC が移入された造血系細胞に由来することを示した。

1. W/W^v および $S1/S1^d$ マウスにおける上皮下肥満細胞および globule leucocyte の欠損

MMC と CTMC の関係、さらに SMC と GL の関係に関する考え方は混乱している。 W/W^v および $S1/S1^d$ マウスはともに遺伝的貧血マウスとして知られ (RUSSELL & BERNSTEIN, 1966)、KITAMURA et al. (1978) および KITAMURA & GO (1979) によって CTMC が欠損することが報告されて以来、肥満細胞の研究分野において注目を集めてきた。これらのマウスにおける貧血と肥満細胞欠損の表現型は同様であるが、その機序は異なり W/W^v マウスはその造血幹細胞自体に欠陥があり、一方、 $S1/S1^d$ マウスでは細胞が分化する場に欠陥があると考えられている (北村ら, 1981)。MMC と CTMC、さらに SMC と GL の関連性を解明する前段階として、本実験では MMC 数が顕著に増加することが知られているトリヒナ感染において、これらの CTMC 欠損マウスにおける MMC の有無について調べた。

方法および材料

実験動物

WBB6F₁ ($WB-W/+ \times C57BL/6J-W^v/+$) の W/W^v およびその正常同腹仔 ($W/+$ 、 $W^v/+$ および $+/+$)、WCB6F₁ ($WC-S1/+ \times C57BL/6J-S1^d/+$) の $S1/S1^d$ およびその正常同腹仔 ($S1/+$ 、 $S1^d/+$ および $+/+$) は米国ジャクソン研究所から購入された。これらのマウスの遺伝子型はその毛色から判定した (表 3、写真 7)。 W/W^v および $S1/S1^d$ マウスとも生後 100 日を過ぎると皮膚の CTMC 数が正常同腹マウスの 1 % 以下になるので (KITAMURA et al., 1978, KITAMURA & GO, 1979)、感染実験は 100 日齢以降のマウスを用いた。

表 3 マウス毛色による遺伝子型の判定

系統	遺伝子型	毛色	血液
WB-W/+	W/W ^V	白色	貧血
× WBB6F ₁	W/+	黒色・白斑	正常
	W ^V /+	灰色・白斑	軽度貧血
C57BL/6J-W ^V /+	+/+	黒色	正常
WC-S1/+	S1/S1 ^d	白色	貧血
× WCB6F ₁	S1/+	灰色・白斑	軽度貧血
	S1 ^d /+	灰色	軽度貧血
C57BL/6J-S1 ^d /+	+/+	黒色	正常

寄生虫

実験に用いたトリヒナは1968年札幌円山動物園のホッキョクグマ *Thalarc-tos maritimus* から分離され (坂本ら, 1969)、その後北海道大学獣医学部家畜寄生虫病学教室において継代されてきたものである (OOI et al., 1986)。感染マウス筋肉をペプシン消化し、マウス1匹当たり400匹づつ経口投与した。

組織学的検査

マウスをエーテル麻酔下で放血殺し、小腸を4等分し各部より約1cmづつカルノワ (酢酸1:クロロホルム3:エチルアルコール6) 固定し、パラフィン切片作製後アルシアンブルー8GX (メルク社 0.1% w/v, 0.7N塩酸) およびサフラニンO (メルク社 0.5% w/v 酢酸緩衝液, pH5.0) で染色した (MAYRHOFER, 1979)。この染色標本において青色の顆粒を有する粘膜上皮層中の細胞を GL、

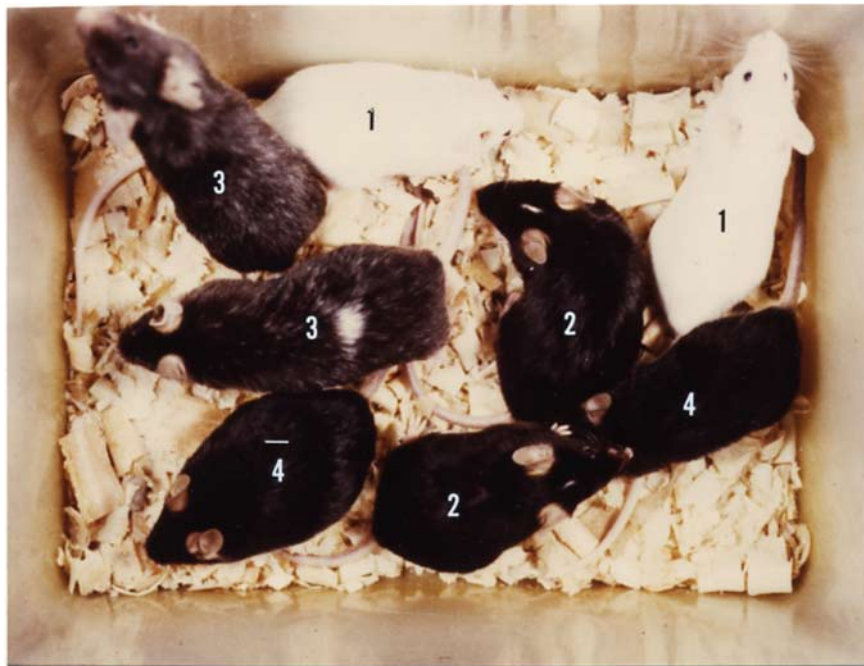


写真 7 WBB 6 F₁ マウス

1. W/W^V 2. $W/+$ 3. $W^V/+$ 4. $+/+$

固有層中の細胞を SMC と同定した (写真 1)。なお、一部はホルマリン固定・Dominici 染色を行った (LITT, 1963)。

結果

W/W^V マウスでは非常に少数の GL が認められる例もあったが、全体的にトリヒナ感染後も GL はほとんど出現しなかった (図 2)。 W/W^V の正常同腹仔では感染後 3 日目以降 22 日目まで増多し、ほぼ 14 日目にピークが認められた。40 日目には感染前と同様であった。なお、感染 5 日目の $+/+$ マウスで GL のピークがあるが、検査個体は 1 例のみであり、これが $+/+$ 群の傾向を示しているかどうかは不明である。この例以外では $W/+$ 、 $W^V/+$ および $+/+$ はほぼ同様の傾向を示した。固有層中の SMC の増多は W/W^V マウスでは認められなかったが、正常同腹仔においては感染後 5 日より後に顕著に増多し、10 日から 22 日ではほとんど増多せず、40 日においても多数の SMC が検出された。しかし、ピーク時における SMC 数は GL 数と比較するとかなり少なかった。

$S1/S1^d$ マウスでも GL および SMC の増多は認められず (図 3、写真 8)、正常同腹仔においてのみ GL の顕著な増多があり、感染 10 日目から 14 日目にピークが認められた (写真 9)。10 日目の $+/+$ マウス以外では正常同腹仔である $S1/+$ 、 $S1^d/+$ および $+/+$ マウスにおいてほぼ同様の傾向が見られた。SMC の増多は GL のそれと比較して非常に軽度であった。

さらに 2 回目の感染実験でチャレンジの 7 週および 3 週前に筋肉トリヒナ 100 匹を予め投与された再感染と初感染マウスにおいて調べた。正常マウスでは初感染と比べて再感染時の GL および SMC の増加は顕著になったが、 $S1/S1^d$ マウスでは GL および SMC は初感染だけでなく再感染時においても認められなかった (図 4 および図 5)。

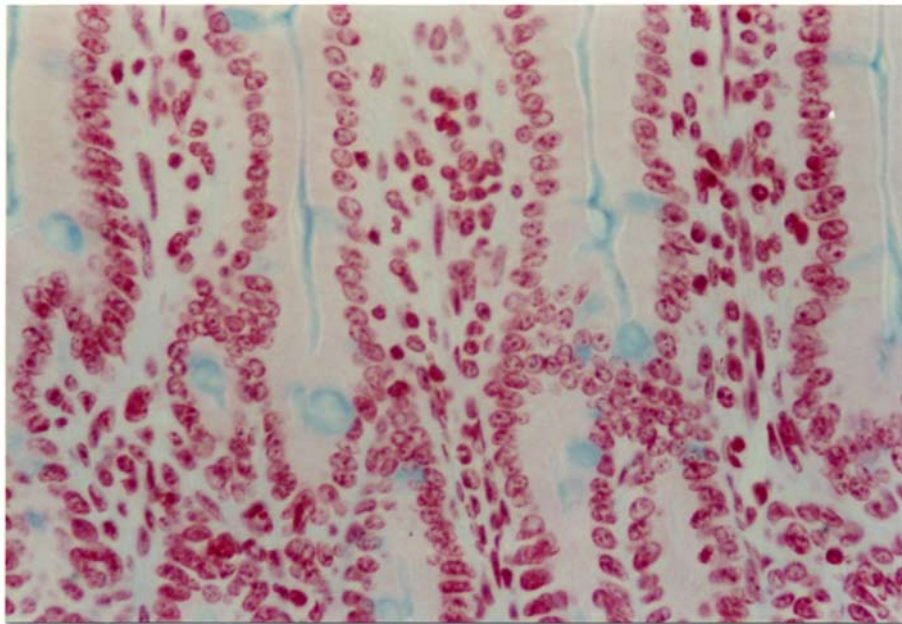


写真 8 トリヒナ初感染後14日目の SI/SI^d マウス小腸、粘膜
肥満細胞は認められない。(カルノワ固定・アルシアンブルーおよび
サフラニンO染色)

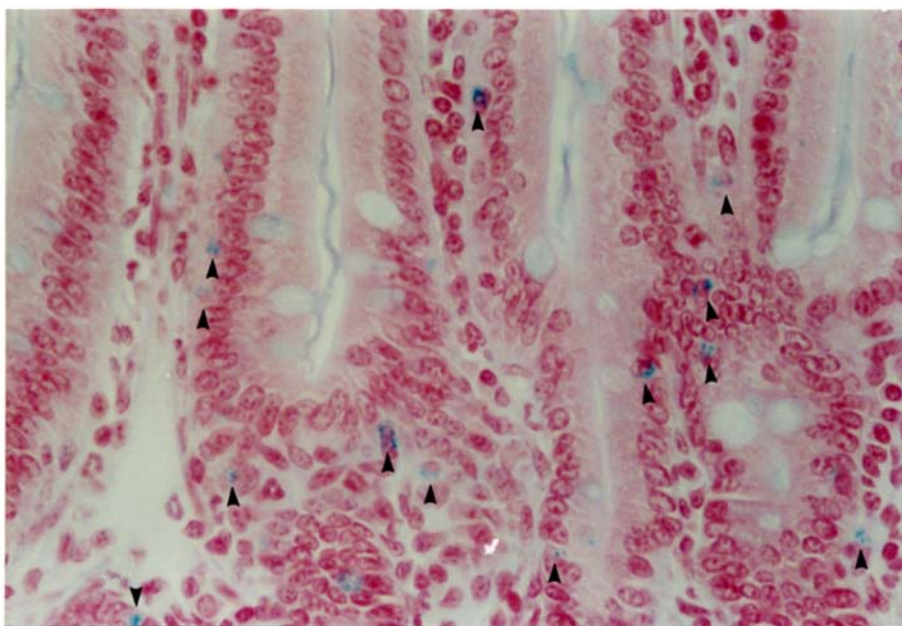
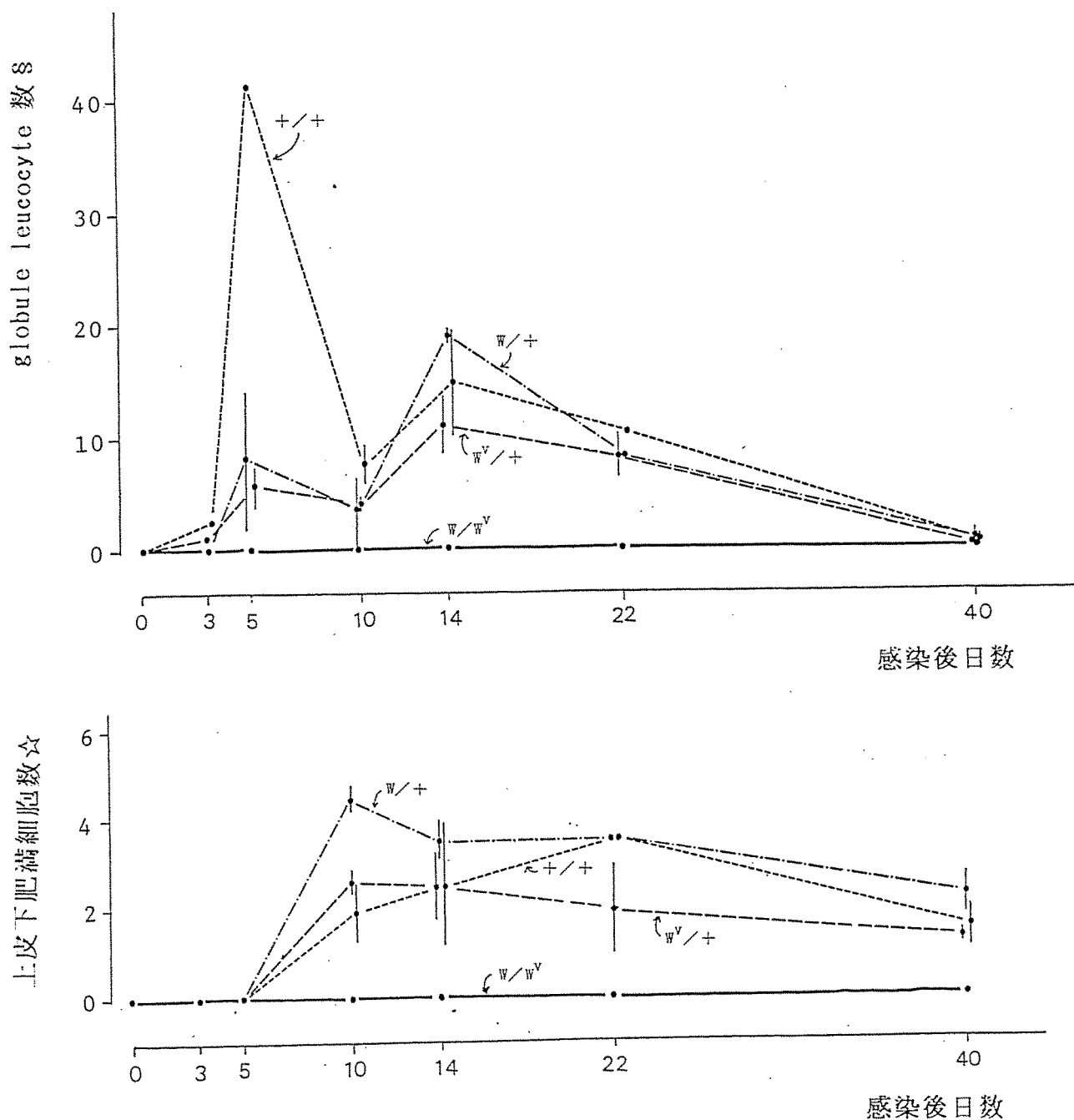


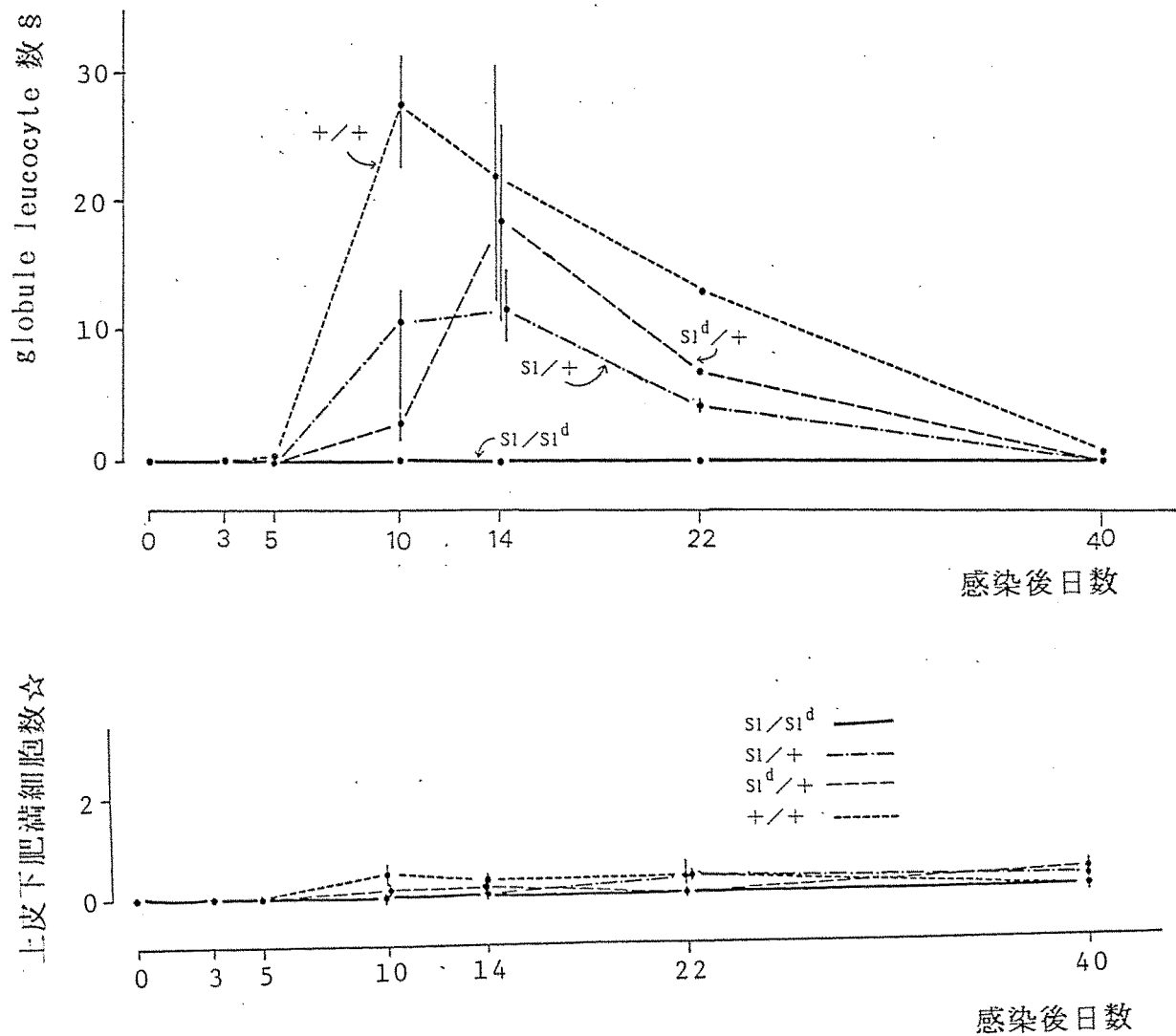
写真 9 トリヒナ初感染後14日目の正常マウス (+/+) 小腸、
多数の粘膜肥満細胞が認められる。(カルノワ固定・アルシアンブルー
およびサフラニンO染色)

図 2 トリヒナ感染後の $WBB6F_1$ W/W^V , $W/+$, $W^V/+$ および $+/+$ マウス
小腸における globule leucocyte と上皮下肥満細胞の動態



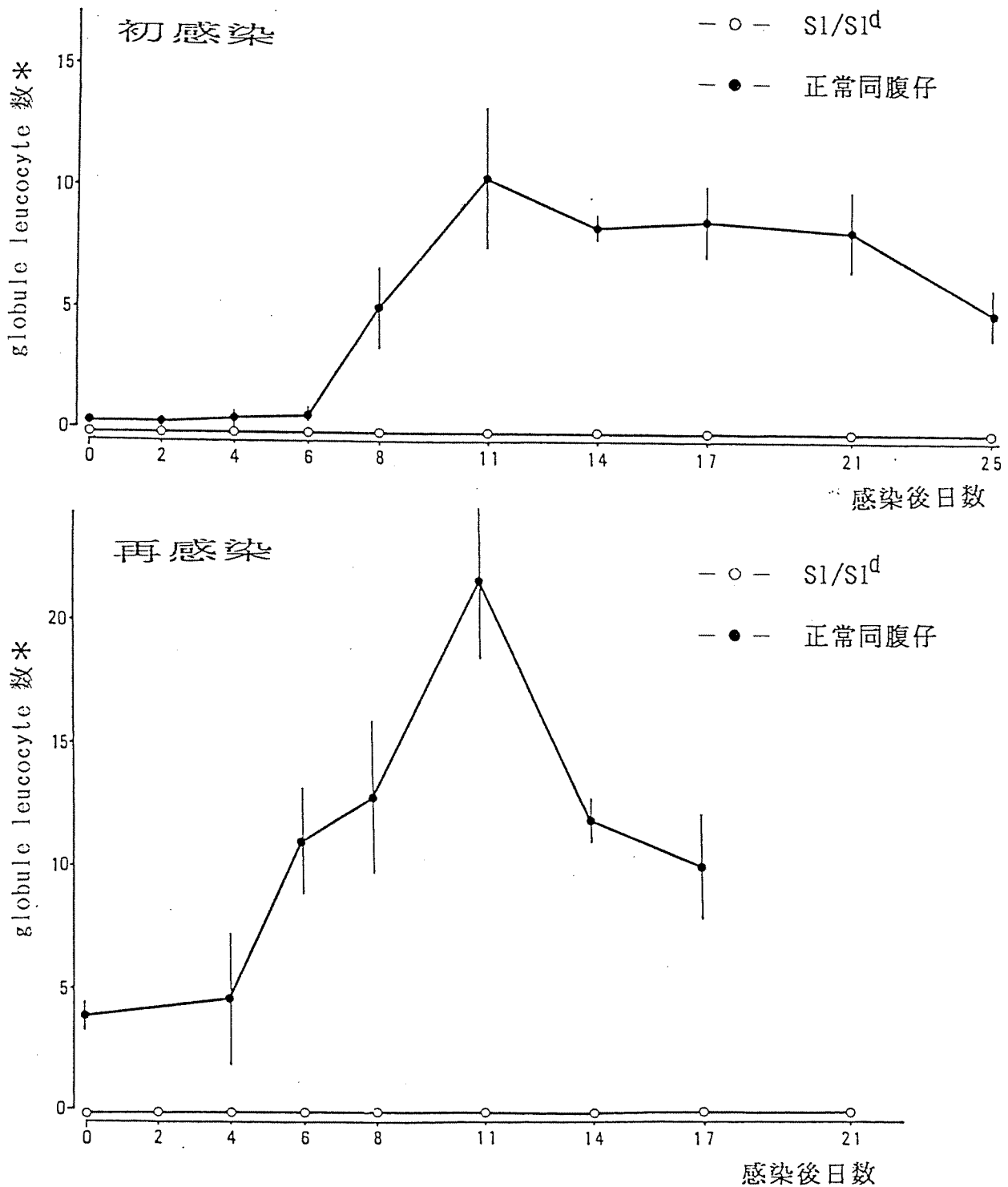
カルノワ固定・アルシアンブルー染色した小腸4区分の絨毛基部縦断面各5視野計20視野(1視野: $260\mu m \times 260\mu m$)から算出した1視野当たりの粘膜上皮層中の globule leucocyte (§) および上皮下肥満細胞数(☆) 各データは1~2匹のマウスから算定された。

図 3 トリヒナ感染後の WCB6F₁-S1/S1^d, S1/+, S1^d/+ および +/+
マウス腸における globule leucocyte と上皮下肥満細胞の動態



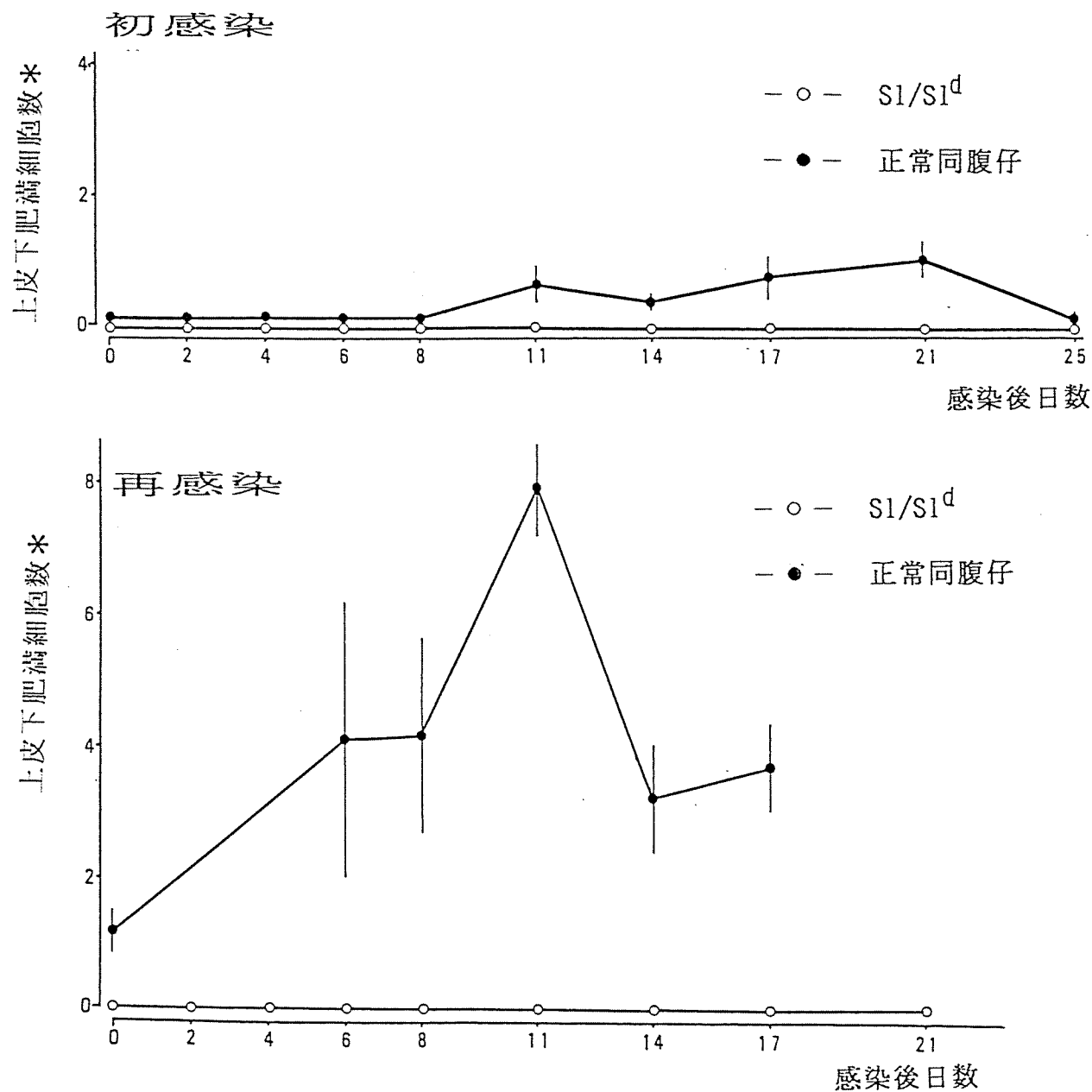
カルノワ固定・アルシアンブルー染色した小腸4区分の絨毛基部縦断面各5視野計20視野(1視野: $260\mu\text{m} \times 260\mu\text{m}$)から算出した1視野当たりの粘膜上皮層中の globule leucocyte (§) および上皮下肥満細胞数(☆) 各データは1~2匹のマウスから算定された。

図 4 トリヒナ初感染および再感染後の WCB6F₁-Sl/SI^d マウスおよび
正常同腹仔 (Sl/+ , SI^d/+ および +/+) 小腸における globule
leucocyte の動態



* カルノワ固定・アルシアンブルー染色した小腸4区分の絨毛基部縦断面各5視野計20視野(1視野: 200 μ m $\times$ 200 μ m)から算出した1視野当たりの粘膜上皮層中の globule leucocyte 数、平均 $\pm$ 標準偏差、各データは3~4匹のマウスから算定された

図 5 トリヒナ初感染および再感染後の WCB6F₁-S1/S1^d マウスおよび
正常同腹仔 (S1/+, S1^d/+ および +/+) 小腸における上皮
下肥満細胞の動態



* カルノワ固定・アルシアンブルー染色した小腸4区分の絨毛基部縦断面各5視野計20視野(1視野: 200 μ m $\times$ 200 μ m)から算出した1視野当たりの粘膜固有層中の上皮下肥満細胞数、平均 $\pm$ 標準偏差、各データは3~4匹のマウスから算定された

考 察

W/W^v および $S1/S1^d$ マウスにおいて MMC が欠損することが確認された。 W/W^v における MMC の欠損はすでに N. brasiliensis 感染において報告されており (REED et al., 1982)、今回の実験結果において再確認された。これらの結果は MMC と CTMC が全く別の細胞ではなく、その前駆細胞が同一か、MMC が CTMC の未熟な型の細胞であることを示唆している (GALLI et al., 1984)。 $S1/S1^d$ マウスは寄生虫学の分野ではほとんど用いられておらず、今回初めて $S1/S1^d$ マウスにおける MMC 欠損が明らかとなった。 $S1/S1^d$ および W/W^v マウスにおける貧血および CTMC 欠損に関して提唱されている機構が MMC の欠損にも適用できるかもしれない (北村ら, 1981)。すなわち、 W/W^v マウスでは MMC の起源である造血幹細胞の欠陥、 $S1/S1^d$ マウスでは造血幹細胞および肥満細胞の前駆細胞が MMC に分化する環境における欠陥である。なお、 $S1/S1^d$ の CTMC の分化のための環境における欠陥に関する詳細な情報はまだないが、正常マウスに $S1/S1^d$ マウスの皮膚を移植すると、その移植された皮膚には CTMC は出現しないことが報告されている (KITAMURA & GO, 1979)。一方、 W/W^v の CTMC の欠損は正常マウスの骨髓細胞を移植することによって回復する (KITAMURA et al., 1978)。今回の実験で GL 数と SMC 数のバランスは WBB6F₁ と WCB6F₁ マウスでは異なっている。トリヒナやネズミ鞭虫 Trichuris muris 感染マウスにおいて MMC の増多応答の時期および程度にはマウスの系統差が示されているが (ALIZADEH & WAKELIN, 1982b)、GL 数と SMC 数のバランスの系統差については言及されていない。なお、このバランスおよび MMC の増多の程度は動物種および感染した寄生虫種によっても異なる (RUITENBERG et al., 1979; MITCHELL et al., 1983; MAYRHOFER, 1979)。例えば、マウスでは一般

に GL の増多が顕著であるが、ラットでは SMC の増多が顕著であり、ヒトでも SMC の方が多いようである (GUSTOWSKA et al., 1983; MAYRHOFER & BAZIN, 1981)。SMC と GL の関連について、MURRAY et al. (1968) は SMC が透出分泌型の脱顆粒を行い GL になることを示唆しているが、もしこれが真実であれば、SMC の増多時において多くの SMC が脱顆粒した場合には GL が増多し、SMC があまり脱顆粒しない場合には GL はあまり増多しないということになる。しかしながら、寄生虫の排虫現象についてはⅣ章で述べるが、虫体は14日までに小腸内から排除されるので、14日以降の GL が SMC の脱顆粒により生じたとするならば、さらにマウスの小腸上皮細胞の転換が速いことも考慮すると (LEBLOND & MESSIER, 1958)、脱顆粒の原因は通常の IgE や T 細胞由来因子のような (PTAK et al., 1982; ASKENASE & VAN LOVEREN, 1983)、抗原を介した機序とは異なるものと思われる。このことは N. brasiliensis 感染ラットにおいて寄生虫のいない Thiry-Vella loop でも GL が増加することからも推察される (PITTS & MAYRHOFER, 1983)。さらに、nu/nu マウスにおいても少数であるが GL が認められるが、IgE 応答は観察されないことからこれは予想される。しかしながら、寄生虫、好中球、好酸球、補体および substance P など肥満細胞の脱顆粒を引き起こすことが知られており (COBLE et al., 1984; HENDERSON et al., 1980; ELSON et al., 1986; SHANAHAN et al., 1985; THOMPSON, 1972)、これらによって SMC が脱顆粒して GL になることも考えられる。この脱顆粒と関連があるかどうかは不明であるが、最近ラットの SMC の多くのものが神経末端と接していることが報告されている (BIENENSTOCK et al., 1987a)。排虫後の GL 数の増加は N. brasiliensis 感染マウスにおいても報告され、N. brasiliensis 感染ラットにおいて MMC から RMCP II が循環血中に増加し、排虫時に MMC が脱顆粒することが示唆されているが (MILLER

et al., 1983)、SMC が脱顆粒して GL になるのかどうか不明である。マウスの GL の顆粒には電顕的に多くの結晶状構造物を含むことが報告されており (CROWLE & PHILLIPS, 1983; SILVA, 1967)、特にマウスの場合は単純に SMC の脱顆粒だけで GL になるとは考えにくい。脱顆粒以外の事柄、たとえば上皮層という特別な環境の影響および細胞傷害過程なども考慮に入れる必要があると思われる (SILVA, 1967)。

小括

CTMC の欠損が知られている W/W^v および $S1/S1^d$ マウスのトリヒナ感染時においても SMC および GL がほとんど認められなかったことから、CTMC と SMC と GL の関連性が示唆され、これら細胞の関連性について考察した。

2. bg^J/bg^J マウスの上皮下肥満細胞および globule leucocyte の形態的特徴

細胞移入の実験において、移入する細胞に何等かの方法で標識し、ドナーの細胞であるかもしくはレシピエントの細胞であるかを区別する方法が用いられる。既知のアイソザイムや抗原性の異なる系統のマウスの細胞を移入する方法もある。LUTZNER et al. (1967) は bg^J/bg^J マウスの末梢血や骨髓細胞を調べ、巨大顆粒が好中球、好酸球およびリンパ球など認められることを示し、ヒトの Chediak-Higashi 症候群のモデル動物としての有用性を示唆した。その後 CTMC を含め様々な細胞にも巨大顆粒が含まれることが報告されている (CHI & LAGUNOFF, 1975)。この巨大顆粒をマーカーとして W/W^V マウスへの骨髓移植実験に用いられ、 bg^J/bg^J の骨髓細胞を移入された W/W^V マウスでは移入100日以降ではほとんどの好中球や CTMC が bg^J/bg^J 由来であることが示されている (MURPHY et al., 1973; KITAMURA et al., 1977)。本実験はトリヒナ感染時の bg^J/bg^J マウスの MMC が CTMC と同様に巨大顆粒を有し、 W/W^V マウスへの移植実験において指標細胞になりうるかどうかを調べるために行った。

材料および方法

実験動物

C57BL/6J- bg^J/bg^J マウスおよび WBB6F₁-+/+ マウスは米国のジャクソン研究所から購入し、実験に使用した。

寄生虫感染

Ⅲの1と同様に行った。

組織学的検査

トリヒナ感染マウスの小腸を4等分し、それぞれから約1 cmずつ、さらに盲腸

および結腸の一部をカルノワ固定・アルシャンプルー染色もしくはホルマリン固定・Dominici 染色した（詳細はⅢの1参照）。

結果

ホルマリン固定・Dominici 染色標本においてトリヒナ感染後10日目、14日目および21日目の bg^J/bg^J マウス各1匹ずつの観察において大型もしくは大小不ぞろいの顆粒を含む GL が小腸、盲腸および結腸において観察された（写真10）。一方、CTMC はすべて大型の顆粒を保有していた。

WBB6F₁-+/+ マウス小腸においては大型および大小不ぞろいの顆粒およびやや小型の顆粒の GL が認められ、これらの細胞の割合は小腸の部位によって様々であった。この正常マウス小腸の GL と bg^J/bg^J マウス小腸の GL の差はあまり明瞭ではなかった。一方、正常マウス盲腸および結腸の GL はすべてやや小型のほぼ均一な大きさの顆粒を持ち、 bg^J/bg^J マウス盲腸および結腸の GL と容易に識別できた（写真11）。

カルノワ固定・アルシャンプルー染色による肥満細胞の顆粒は青色に染色されたが、限界が不明瞭で C57BL/6J- bg^J/bg^J マウスと WBB6F₁-+/+ マウスの顆粒の識別はホルマリン固定・Dominici 染色と比べると困難であった。

考察

今回の観察において、C57BL/6J- bg^J/bg^J と WBB6F₁-+/+ トリヒナ感染マウスのカルノワ固定・アルシャンプルー染色標本や小腸の GL では明瞭な差は認められなかった。CROWLE & PHILLIPS (1983) は *N. brasiliensis* 感染 C57BL/6J- bg^J/bg^J と $bg^J/+$ マウスにおいて CTMC は容易に区別出来たが、小腸の MMC の区別出来なかったことを報告しているが、今回の小腸における観察とほぼ

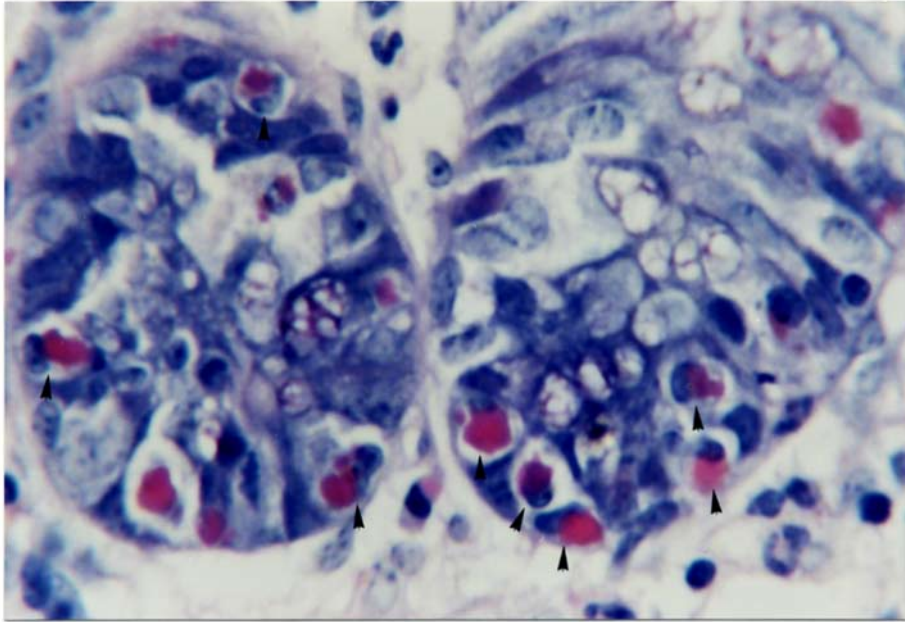


写真10 トリヒナ感染後14日目の bg^J/bg^J マウス盲腸における globule leucocyte (▲)、大型滴状顆粒を有する。(ホルマリン固定・Dominici 染色)

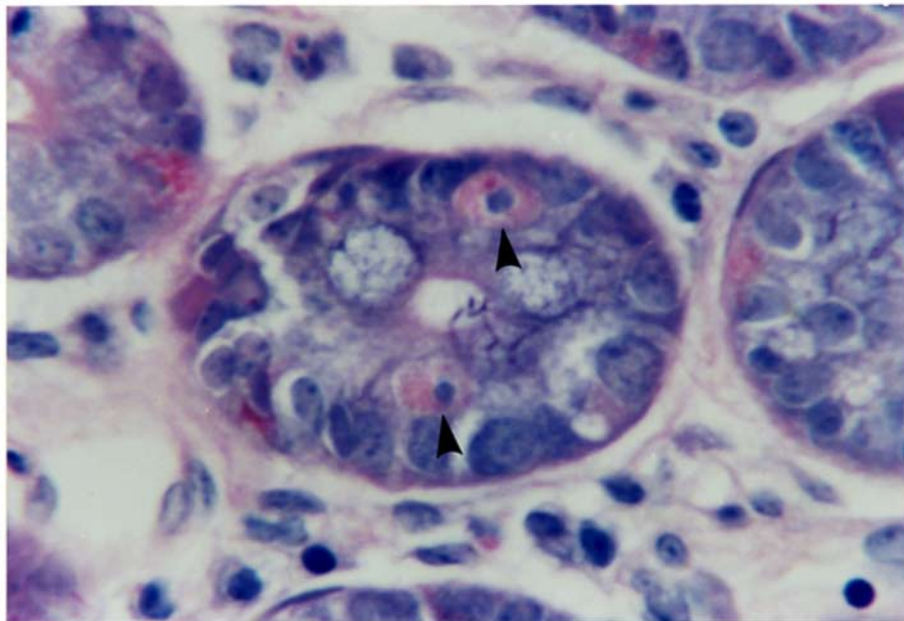


写真11 トリヒナ感染後14日目の正常マウス盲腸における globule leucocyte (▲)、小型顆粒を有する。(ホルマリン固定・Dominici 染色)

一致している。しかしながら、ホルマリン固定・Dominici 染色の盲腸および結腸の GL においては両マウス間で明瞭に異なっていることが観察され、観察する部位および固定染色方法を選択すれば bg^J/bg^J マウスの MMC は W/W^V マウスへの細胞移植後の MMC の由来を示すマーカーとなりうることが示された。今回のトリヒナ感染では大腸の GL はすべてやや小型の顆粒のみを保有していたが、Ⅱの1節のコスタリカ住血線虫感染マウスの観察では大腸の GL も大型の顆粒を有しており、この顆粒の形態的差はマウスの小腸および大腸の臓器の差によるものではなく、寄生虫の寄生部位の差によるものと考えられる。 bg^J/bg^J マウスの肥満細胞の形態的異常は知られているが (BENNETT et al., 1969; CROWLE & PHILLIPS, 1983)、機能に関しては正常に脱顆粒する (POON et al., 1981; DVORAK et al., 1987)。なお、 bg^J/bg^J マウスはナチュラルキラー細胞活性に欠陥があり (RODER, 1979)、マクロファージや好中球の殺菌活性にも欠陥があることが知られているが (GALLIN et al., 1974; PATINO et al., 1987)、このような bg^J/bg^J マウスでもトリヒナ成虫は正常な $bg^J/+$ マウスと同様に排虫され、好酸球増多も正常に認められ、好酸球の新生幼虫殺滅の能力も正常なマウスと同様であることが報告されている (JUNGERY et al., 1983)。

小括

bg^J/bg^J マウスおよび正常マウスのトリヒナ感染時における GL の形態を観察した。両群の感染前期の GL の顆粒は不均一で区別出来なかったが、感染後期の盲腸および結腸における正常マウス GL の顆粒の大きさはほぼ均一で小型であり、 bg^J/bg^J マウスのそれは大型の顆粒を含み不均一であることから両マウスの GL は区別できた。

3. W/W^v および $S1/S1^d$ マウスへの正常マウス造血系およびリンパ系細胞移植後における上皮下肥満細胞および globule leucocyte の出現

前述したように、肥満細胞のなかでも CTMC は造血系細胞由来であることが示されているが、MMC の由来に関してはリンパ系細胞由来であることを示唆する観察がいくつかある。さらに RUITENBERG & ELGERSMA (1979) は GL と SMC がそれぞれ別の細胞であると提唱している。本研究ではⅢの1節において MMC (GL および SMC) の欠損が確認された W/W^v および $S1/S1^d$ マウスへ正常マウスおよび bg^J/bg^J マウスの細胞移入を行い GL および SMC の起源を解明することを目的とした。

材料および方法

実験動物

$WBB6F1-W/W^v$ および $+/+$ マウス、 $WCB6F_1-S1/S1^d$ および $+/+$ マウス、および $C57BL/6J-bg^J/bg^J$ マウスは米国のジャクソン研究所から購入したものを実験に使用した。

細胞移入

8匹の無感染 $WBB6F_1-+/+$ マウス♂8週齢をエーテル麻酔下で放血殺し、大腿骨、小腸および大腸、腸間膜リンパ節、胸腺および脾臓をハンクス液 (50 μ /ml ペニシリンおよび 50mg/ml ストレプトマイシンを含む) に取り出した。小腸および大腸からはさらにパイエル板を切り取った。大腿骨は両端を切り落とし、22ゲージ針付きシリンジを用いハンクス液で骨髓を洗い出し、骨髓細胞を得た。パイエル板、腸間膜リンパ節、胸腺および脾臓はハサミで細切後、その

小片はステンレス金網（100メッシュ）で濾過した。これらの細胞浮遊液は各器官ごとにプールし、トリパンプルーを用いて生存細胞数を算定後8および16週齢の $WBB6F_1-W/W^V$ マウスの尾静脈より移入した。 $WCB6F_1-S1/S1^d$ マウスへは $WCB6F_1-+/+$ マウスの脾臓細胞を同様に採取し移入した。SMC および GL の起源を確認するためには、無感染 C57BL/6J- bg^J/bg^J マウス10週齢から採取した脾細胞を6匹の27週齢の $WBB6F_1-W/W^V$ マウスに移入した。なお、 W/W^V マウスは $WBB6F_1$ だけでなく親の系統マウスの骨髓細胞を GVH 反応なしで受容することが知られている。 $+/+$ マウスの骨髓細胞を移入された W/W^V マウスにおいて、移入後10週で正常マウスの約1/3の数の CTMC が皮膚に出現することから (KITAMURA et al., 1978)、細胞移入後10週目の W/W^V および $S1/S1^d$ マウスに400匹の筋肉トリヒナを経口投与し、その感染後12日目に MMC の出現を調べた。

組織学的検査

Ⅲの1節と同様に行った。さらに CTMC の出現を調べるために、背部皮膚および舌をホルマリン固定・Dominici 染色した。

結果

正常 $WBB6F_1-+/+$ マウスの造血系およびリンパ系細胞を移入された W/W^V マウスにおける GL および CTMC の出現を表4に示した。 $+/+$ マウス（トリヒナ感染）では多数の GL および CTMC が検出された。一方、細胞移入されていない W/W^V マウスでは GL (SMC も同様) および CTMC とも検出されなかった。脾細胞および骨髓細胞 10^4 個を移入された W/W^V (トリヒナ感染) では GL および CTMC は検出されず、 10^6 個および 10^8 個移入されたトリヒナ感染 W/W^V マウスでは GL および CTMC が認められた。しかし、脾細胞を 10^7 個移入され

表 4 WBB6F₁-W/W^V マウスへの正常同腹仔 (+/+) の各種細胞移入10週後
トリヒナ感染12日目における粘膜および結合組織肥満細胞の出現

マウス	例数	投与細胞		小腸GL数*	皮膚CTMC	舌CTMC
+/+	3	なし		13.6±4.5	+++	++
W/W ^V	3	なし		0	—	—
W/W ^V	2	脾細胞	10 ⁸	44.6±3.6	+	—
W/W ^V §	3	脾細胞	10 ⁷	0	NE	NE
W/W ^V	2	脾細胞	10 ⁶	27.0±0.8	—	—
W/W ^V	3	脾細胞	10 ⁴	0.7±0.7	—	—
W/W ^V	3	骨髓細胞	10 ⁸	37.7±5.6	+	—
W/W ^V	3	骨髓細胞	10 ⁶	22.1±4.0	+	—
W/W ^V	3	骨髓細胞	10 ⁴	0.3±0.3	—	—
W/W ^V	9	胸腺細胞	10 ⁴ ~ ⁸	0	—	—
W/W ^V	8	腸間膜リンパ節細胞	10 ⁴ ~ ⁷	0	—	—
W/W ^V	9	パイエル板細胞	10 ⁴ ~ ⁷	0	—	—

* はホルマリン固定・Dominici 染色切片 腸粘膜200μm×200μm内の GL 数

§ は無感染マウスその他はすべてトリヒナ感染マウス

+++ は非常に多数の CTMC 検出

++ は多数の CTMC 検出

+ は少数の CTMC 検出

— は CTMC なしもしくは非常に少数の CTMC 検出

NE は検査せず

た無感染 W/W^V では MMC は検出されなかった。CTMC は造血系細胞 10^7 個以上移入された W/W^V の皮膚で認められたが、あきらかに $+/+$ マウスの CTMC 数よりも少なく、舌ではほとんど認められなかった。一方、無感染 $+/+$ マウスの胸腺、腸間膜リンパ節およびパイエル板からの細胞を移入された W/W^V マウスでは GL も CTMC も出現しなかった。さらにトリヒナ感染 $+/+$ マウスの腸間膜リンパ節細胞の移入によってもほとんど認められなかった。

巨大顆粒の MMC および CTMC を有する bg^J/bg^J マウスの脾細胞 10^7 個を移入された W/W^V マウス全 4 例の盲腸および結腸において大顆粒の GL および CTMC が認められた。この大顆粒は正常 $+/+$ マウスの造血系細胞を移入された W/W^V マウスに出現した GL の顆粒よりも明らかに大きかった。 $S1/S1^d$ マウスに $WCB6F_1-+/+$ マウスの脾細胞 10^7 個を移入した成績を表 5 に示した。MMC も CTMC も細胞移入された $S1/S1^d$ マウスにおいても検出されなかった。

表 5 $WCB6F_1-S1/S1^d$ マウスへの正常同腹仔 ($+/+$) の脾細胞移入
10週後トリヒナ感染12日目における粘膜および結合組織肥満細胞の
出現

マウス	例数	投与細胞	小腸GL数*	皮膚CTMC	舌CTMC
$+/+$	3	なし	9.2	+++	++
$S1/S1^d$	3	なし	0	—	—
$S1/S1^d$	4	無感染マウス脾細胞 10^7 個	0	—	—
$S1/S1^d$	6	感染マウス脾細胞 § 10^7 個	0	—	—

§ トリヒナ感染10日目の $+/+$ マウスの脾細胞

*, +++, ++ および — は表 4 と同様

考察

本実験において GL および SMC はリンパ系細胞由来ではなく、造血系細胞由来であることが示された。ISHIZAKA et al. (1976) は長期間のラット胸腺細胞培養において肥満細胞が出現すること、GINSBURG et al. (1981) は腸間膜リンパ節細胞の培養において多数の肥満細胞が出現したが、骨髓細胞の培養では少数しか肥満細胞は出現しなかったことを報告している。これらの結果からこの著者らは肥満細胞がリンパ球から由来すると提唱しているが、彼等の結果は肥満細胞の分化・増殖におけるリンパ球の関与の重要性を示唆するものとも考えられる。HAIG et al. (1982) は N. brasiliensis 感染において、特異的抗原で in vitro で刺激されたリンパ球が正常ラット骨髓細胞培養において顕著な肥満細胞（おそらく MMC と考えられる）増加を引き起こす因子を放出することを報告している。ただし、これらの T 細胞由来の因子が MMC の分化・増殖にいつも必要という訳ではない（Ⅱの 1 節参照； Vos et al., 1983）。本実験の結果は CTMC だけでなく MMC も造血系細胞由来であり、両細胞が密接な細胞であることを示している。今回の実験において正常マウス造血系細胞を移入された W/W^V マウスでは MMC が $+/+$ マウスよりも多数出現した例が多かった。CROWLE (1982) も W/W^V マウスへの正常同腹仔の骨髓細胞移入後の N. brasiliensis 感染において同様の現象を観察している。KITAMURA et al. (1978) は胃においても肥満細胞出現数が $+/+$ マウスの骨髓細胞を移入された W/W^V マウスの方が $+/+$ マウスよりも多いことを報告している。ただし、彼等の組織学的検査方法の慣例のトルイジンブルー染色では CTMC を検出していると考えられるが、本実験においてもホルマリン固定・Dominici 染色で SMC のすくなくとも一部はトルイジンブルーで青もしくは青紫に染色されることから、彼等も MMC を一部は検出しているかもしれない。GVH 病の時

に腸の肥満細胞数が増加することが知られているが (BIENENSTOCK et al., 1987b)、細胞移入されたがトリヒナには感染させなかった W/W^V マウスでは MMC はほとんど検出されなかったことから、細胞移入された W/W^V マウスにおける GL の顕著な増加の原因は GVH 病によるものではないと考えられる。一方、皮膚および舌の CTMC 出現数は明らかに $+/+$ マウスよりも少なかった。KITAMURA et al. (1978) も正常骨髓細胞移入後の W/W^V マウスの皮膚の CTMC は105日でも正常マウスの半分以下であることを示している。これらの組織における肥満細胞の出現程度の差は増多の機構の差を反映しているのかもしれないが、このような分布の差の原因は不明である。今回の造血系細胞移入された W/W^V マウスにおいて CTMC が少ないのに対し MMC が多いことは、トリヒナ感染によって MMC の増殖は顕著に促進されたが、CTMC の増殖はあまり促進されなかったことも一因と考えられる。

今回の実験では細胞移入後の CTMC と MMC の出現はいつも同時であった。このことは両細胞が同一前駆細胞から由来することを示唆しているのかもしれない。この場合前駆細胞から全く別の細胞のタイプとして MMC や CTMC に分化する可能性もあるが、相互に転換可能なタイプの細胞になる可能性も否定できない。SONODA et al. (1986) および NAKANO et al. (1985) は W/W^V マウスを用いて CTMC と MMC の前駆細胞は同一で、その分化する部位においてそれぞれの型の肥満細胞になること、さらに CTMC と MMC の相互転換の可能性を示唆している。CZARNETZKI & BEHRENDT (1981) はラットの腹腔肥満細胞 (CTMC と考えられている) を L 細胞培養上清とウマ血清を含む培養液で短期間培養したところ、高度に硫化されたコンドロイチン硫酸を保有し、ヒスタミン含量の少ない CTMC と MMC の中間型の肥満細胞が出現したと報告している。これらの事は CTMC と MMC が一連の細胞であることを示唆しており、さらに

in vitro において前駆細胞から培養・増殖された肥満細胞が MMC と同様の特性を示し、電顕的にも未熟な肥満細胞と似ていることから (GALLI et al., 1984)、両肥満細胞の差は成熟度の差によるものとも考えられる。もしそうであるならば、粘膜では未熟の肥満細胞が分化もしくは増殖し MMC となり、その以後の成熟は行わずに粘膜に存在することが予想される。

上述された MMC についての考察はおもに SMC についてのものであるが、GL と SMC の関連性も今回の移入実験で示された。同一の前駆細胞が GL もしくは SMC になるのか、SMC から GL が分化するのか、さらに両細胞が相互転換しうるのは今回の成績からは断定することは出来ない。上皮層中の顆粒含有上皮内リンパ球 granulated intraepithelial lymphocyte の少なくとも一部が肥満細胞に分化しうると報告されているが (SCHRADER et al., 1983; DILLON & MACDONALD, 1986; GUY-GRAND et al., 1984)、 W/W^V マウスはこの顆粒含有上皮内リンパ球を正常に保有する (GALLI et al., 1984)。なお、 $S1/S1^d$ マウスにおいて正常マウスの脾細胞を移入された時においても MMC が検出出来なかったことは、CTMC と同様 MMC の分化・増殖においてもなんらかの環境の欠陥があるものと推察しうる。

小括

正常マウスの造血系およびリンパ系細胞移入後のトリヒナ感染 W/W^V マウスにおいて GL および SMC が出現し、MMC が造血系由来であることが示唆され、さらに bg^J/bg^J マウスの脾細胞の移入によりそれが確認された。一方、 $S1/S1^d$ マウスでは正常マウスの脾細胞移入後も MMC は出現しなかった。

IV. 寄生虫感染における肥満細胞の役割

消化管線虫感染に対する防御機構に関する研究は、世界的に線虫感染が反芻家畜において経済的な損失をもたらしていることもあり、かなり精力的に行なわれている。寄生虫に対する抵抗性発現における寄生虫のパラメーターは (1) 感染幼虫の定着率の低下 (2) 幼虫の発育の遅延および停止 (3) 成虫になってからの発育不全 (4) 産卵産仔能力の低下 (5) 寄生部位の変更 (6) 成虫の排除などである (MILLER, 1984)。さらに、トリヒナ感染では (7) 産出された新生幼虫の筋肉への移行率および定着率の減少も重要と考えられる (KENNEDY, 1980; STEWART et al., 1982)。このような抵抗性発現に関与する因子は複雑で不明な事柄が多く、宿主と寄生虫の系により異なる。たとえば、モルモットと Trichostrongylus colubriformis の系では成虫はほぼ3週間で排除されてしまうが (ROTHWELL et al., 1978a)、この線虫感染のヒツジやスナネズミなどではこのような現象は認められず (岡本ら, 1985; GREGG et al., 1978)、虫体は長期間寄生する。また、トリヒナの再感染時においてラットでは2日以内にほとんどの虫体が排虫される、いわゆる迅速排除 rapid expulsion があるが (BELL et al., 1984)、マウスでは排虫はより早期に起こるようになるが、ほとんどの系統マウスではこのように迅速ではない (ALIZADEH & WAKELIN, 1982a; MILLER, 1984)。消化管線虫でも種によりその寄生臓器 (胃、十二指腸、空腸、回腸など)、寄生部位 (管腔内、粘膜上皮、粘膜固有層など) が異なり、さらに同じ種でも発育段階により寄生部位が異なるものが多い (SOULSBY, 1982)。発育部位だけでなく虫体の発育段階によっても抗原性および獲得抵抗性誘導能力に差がある (PARKHOUSE & ORTEGA-PIERRES, 1984; JAMES & DENHAM, 1974; GAMBLE, 1985)。感染幼虫数および感染に曝される期間によっても排虫の程度は異なる (WASSOM et al., 1984; BELL et al., 1983)。このように消化管線

虫だけでもその生活史およびそれに対する防御機構はかなり多様である。

すべての抵抗性を示す宿主応答の実験系において、共通することはT細胞の重要性である (MILLER, 1984)。このT細胞が抵抗性発現にどのような機構を介して関与するのかは不明であるが、最近トリヒナ感染マウスにおいて獲得抵抗性に関与するT細胞のあるラインが分離され、これらの細胞は IL-3 を分泌する (RIEDLINGER et al., 1986)。トリヒナ感染マウス腸間膜リンパ節細胞も IL-3 を分泌することが示されている (GRENCIS et al., 1987)。T細胞の欠損もしくは消耗された動物では排虫機能が障害されているが、同時に MMC の増加も軽微であることがよく知られている (第Ⅲ章参照)。

抗体の抵抗性への関与は、受動移入実験によりしばしば判定されるが、抗体そのみで直接虫体を排除するの可否かは不明である。いくつかの線虫と宿主の系で血清の移入による受動防御が報告されているが、多くの追試では成功せず、反芻獣での消化管線虫に対しても受動防御は成功していない (MILLER, 1984)。しかし、これらの結果が抗体が防御に関与しない事を証明しているとはかぎらない。すなわち、他の因子の関与をさらに必要としているのかもしれない。腸管での肥満細胞の脱顆粒により、抗体の虫体への接近が容易になると考えられる (MURRAY et al., 1971a; KING & MILLER, 1984)。N. brasiliensis 感染ラットではほとんどの報告においてある程度の受動防御が示されて来たが、この防御はレシピエントを致死量照射したときや肥満細胞の増多を抑制するコルチコステロイドや肥満細胞の脱顆粒を抑制するレセルピンを投与したときには消失する (JONES & OGILVIE, 1971; MILLER, 1984)。アナフィラキシー抗体、特に IgE は寄生虫感染時に増加することはよく知られているが、抗 ϵ 血清で処理され IgE 産生が障害されたトリヒナ感染ラットでは筋肉トリヒナ数は増加したが、成虫は無処理ラットと同様に排除される (DESSEIN et al., 1981)。

N. brasiliensis 感染マウスにおいて抗体は排虫現象には重要ではない事が、新生仔期に抗 μ 血清投与され抗体産生がほぼ完全に障害されたマウスにおいて排虫が正常マウスと同様に認められることから示唆されている (JACOBSON et al., 1977)。抗体の中でも IgA は一般に局所の粘膜感染防御において重要と考えられているが (BEFUS & BIENENSTOCK, 1982; JACQUELINE et al., 1981)、消化管線虫感染における重要性は疑問であり、ヒツジの胃虫感染では防御に関与することが示唆されているが (SMITH, 1977)、この系に関しても今後の検討が必要とされている。

粘液の線虫感染防御における重要性は、とくに迅速排除において研究されているが、自然排除でも防御機能を果たしているものと推察される (MILLER, 1987)。この粘液の放出とアナフィラキシーおよび免疫複合物の関連も知られている (WALKER et al., 1977; LAKE et al., 1980; CROMWELL et al., 1981)。

好酸球は寄生虫感染時に組織内および血中で増多するが、好酸球の寄生虫感染防御機構における重要性は、in vitro において住血吸虫のシストソミュールの殺滅作用があることが示されて以来多くの研究がなされてきた (BUTTERWORTH, 1984)。トリヒナの新生幼虫に対する殺滅作用も in vitro および in vivo においても示されてきたが、トリヒナの成虫に対する効果は報告されていない (GROVE et al., 1977; RUITENBERG & BUYS, 1983)。T. colubriformis 感染モルモットへの抗好酸球血清投与により、再感染後 6 日目の虫体数が少し無処理のモルモットよりも多いことが報告されているが (GLEICH et al., 1979)、これが幼虫の定着率上昇もしくは排虫障害のいずれによるものかは不明である。このように蠕虫感染において好酸球は防御的機能を有しているものと見なされているが、この好酸球増多に肥満細胞から放出される幾つかの好酸球遊走性因子が関与するものと考えられている (WASSERMAN, 1979)。さらに肥満細胞単独

では蠕虫に対する傷害作用を示さないが、好酸球による傷害作用をECF-Aが高めることが知られている (CAPRON et al., 1981)

さらに、骨髓細胞も線虫感染の防御に重要な役割を演じていることが知られているが (DINEEN & KELLY, 1973; WAKELIN & DONACHIE, 1981; ALIZADEH & WAKELIN, 1982b)、顆粒球やマクロファージだけでなく肥満細胞も骨髓由来である。

このように肥満細胞を含めた様々な因子が防御機構に関与し、排虫現象、抗体産生、杯細胞、好酸球および肥満細胞の増加に胸腺に関与することが知られている。抵抗性発現の機構は単純でなく、これらの因子が相互作用しているのかもしれない (GRENCIS et al., 1985; RUITENBERG & BUYS, 1983)。

さらに腸の蠕動運動の亢進、吸収分泌機能の変化、絨毛の萎縮や腸陰窩の過形成のような腸の機能や構造なども抵抗性に関与すると考えられる (CASTRO & BULLICK, 1983)。

近年まで排虫現象における肥満細胞の重要性は、排虫現象の時期と肥満細胞増多の時期および強度との関連性、IgE の応答と排虫現象の関連性さらに肥満細胞の脱顆粒を阻害もしくは誘発する薬剤およびアミン類とその拮抗薬を投与された動物における排虫現象を調べることにより評価されてきた。排虫現象の起こる時期、それ以前およびその後における肥満細胞増多が数多く報告されてきた (GREGORY, 1979)、また、MMC の増多の程度と抵抗性の関連性 (DOUCH et al., 1986; HANDLINGER & ROTHWELL, 1981)も報告されているが、肥満細胞増多と抵抗性は比例しないことも多く (KELLER, 1971; LEE & WAKELIN, 1982; MITCHELL et al., 1983)、ある程度の MMC の増加で抵抗性発現には十分かもしれない。さらに、メディエーターに対する感受性も動物により異なるかもしれない。IgE 応答と排虫現象の関連は依然不明で、明瞭な相関関係は認めら

れていない (BEFUS & BIENENSTOCK, 1982; GABRIEL & JUSTUS, 1979; JARRETT & MILLER, 1982)。また、肥満細胞の脱顆粒を引き起こす薬剤および阻害する薬剤、さらにアミン類とその拮抗薬の投与による排虫現象および雌成虫の産仔能力への影響に関する研究が行なわれ、アミン類の寄生虫抵抗性における関与が示唆されてきたが、薬剤による他の作用も考慮する必要がある (BRIGGS, 1963; CAMPBELL et al., 1963; DUTOIT et al., 1979; KARMANSKA & MICHALSKA, 1978; KATIYAR et al., 1985; KELLER, 1970; KELLER & OGILVIE, 1972; KELLY et al., 1974; MURRAY et al., 1971b; PARMENTIER et al., 1987; PAWLOWSKI & RAUHUT, 1974; ROTHWELL et al., 1971, 1974a,b, 1978b; STEWART et al., 1985)。また、肥満細胞の脱顆粒を引き起こす compound 48/80 を線虫感染後に投与すると、排虫現象が促進もしくは遅延することを報告し、脱顆粒を阻害するクロモグリケイトおよびテオフィリンの投与により排虫現象が遅延することを報告しているが、これらの薬剤は CTMC に対してはこのような作用があるが、MMC に対してはないことが示されている (LEE et al., 1986)。ただし、compound 48/80 投与により MMC 数が増加することが知られている (ENERBACK, 1966)。なお、トリヒナ感染マウスがヒスタミンに対して過敏状態にあることが知られている (BRIGGS, 1963; CAMPBELL & BLAIR, 1978; MUNOZ et al., 1974)。このように現在までの研究方法では明解には肥満細胞の影響を調べることは困難であった。肥満細胞欠損マウスの利用は非常に価値ある情報を提供できるものと期待できる (ASKENASE et al., 1983; ROBERTS-THOMSON et al., 1981; VAN LOVEREN et al., 1985)。

1. W/W^v および Sl/Sl^d マウスにおける トリヒナ成虫の排虫現象、産仔能力お よび筋肉トリヒナ数

トリヒナは人獣共通寄生虫症として重要な線虫であるばかりでなく、線虫に対する免疫応答を研究するためのモデルとして *N. brasiliensis* とともによく実験に用いられる線虫である (MILLER, 1984)。トリヒナの生活環は線虫の中でも特異で、同一宿主が終宿主でありかつ中間宿主である。筋肉トリヒナ (感染期幼虫) に感染した筋肉をある宿主 (多くの哺乳動物) が食べると、筋肉トリヒナは胃でシストから遊離し、小腸粘膜上皮に侵入し約2から6日で性成熟に達する。成熟した雌成虫は新生幼虫を産出する。この新生幼虫は筋肉へ移行し、筋繊維内で筋肉トリヒナに成長し長期間生存する (DESPOMMIER, 1983)。一方、小腸の成虫は短期間の寄生の後に排除される。非常に多数の研究に拘わらず、まだこの成虫の排虫現象の機構に関しては不明な点が多い (WAKELIN & DENHAM, 1983)。本研究ではマウスのトリヒナ成虫の排虫現象における MMC の関与を調べるために、肥満細胞を欠損する W/W^v および Sl/Sl^d マウスを用いてその排虫現象を調べた。さらに、トリヒナ成虫の産仔能力を筋肉トリヒナ数および *in vitro* での産仔数を指標に調べた。

材料および方法

実験動物および寄生虫感染

Ⅲの1参照。

寄生虫学的手技

腸管内トリヒナ成虫数を調べるために、マウスをエーテル麻酔死させ、小腸および大腸を取り出した。この内小腸の一部 (長さ約 2 cm) 以外は -80°C で凍

結保存し、これを虫体数カウント時に融解した。融解後生食中で縦に切り開き、アンチホルミン（次亜塩素酸ナトリウム）を適当量加え、腸管壁および腸内容から実体顕微鏡下で虫体を回収し、カウントした。

新生幼虫を採取するために、10週齢の Wistar ラットに筋肉トリヒナを感染させ6日目の小腸から成虫を回収した（ROSS, 1948）。この成虫を25%正常ウサギ血清加ハンクス液（ペニシリン50 U/ml, ストレプトマイシン50 μ g/ml 含む）内で37℃8時間培養し、産出された新生幼虫を採取した。この新生幼虫浮遊液 0.5ml（2500匹含む）をマウス尾静脈内に接種した。

結果

小腸における排虫現象

一回目の感染実験において W/W^V マウスでは感染後5日ではほぼ30～50%の成虫が回収されたが、10日では25%、14日では10～20%と緩やかに減少し、22日ではほとんど回収されなくなった（図6）。一方、正常同腹仔の $W^V/+$ 、 $W/+$ および $+/+$ の5日目では、 W/W^V とほぼ同様の成虫数が回収されたが、10日にはすでにほとんど回収されなくなっていた。 $S1/S1^d$ マウスでは感染5日目において約半数が回収され、その正常同腹仔（ $S1/+$ 、 $S1^d/+$ および $+/+$ ）よりも多数の虫体が回収されたが、10日目には $S1/S1^d$ マウスでも少数（約10%）のみ回収され、ほとんどの虫体が排除されていた（図6）。

二回目の感染実験において初感染 $S1/S1^d$ マウスでは感染後14日でも約50%の虫体が回収され、その後減少したが、25日でも依然少数の成虫が回収された（図7）。一方、正常同腹仔マウスでは14日にはかなり減少し、17日にはほとんど虫体は回収されなくなっていた。再感染 $S1/S1^d$ マウス（チャレンジ感染の7週および3週前に、それぞれ100匹の筋肉トリヒナを経口投与してある）で

図 6 筋肉トリヒナ400匹感染 WBB6F₁ (W/W^V , $W/+$, $W^V/+$ および $+/+$)
 および WCB6F₁ (Sl/Sl^d , $Sl/+$, $Sl^d/+$ および $+/+$) マウス腸
 からの排虫現象

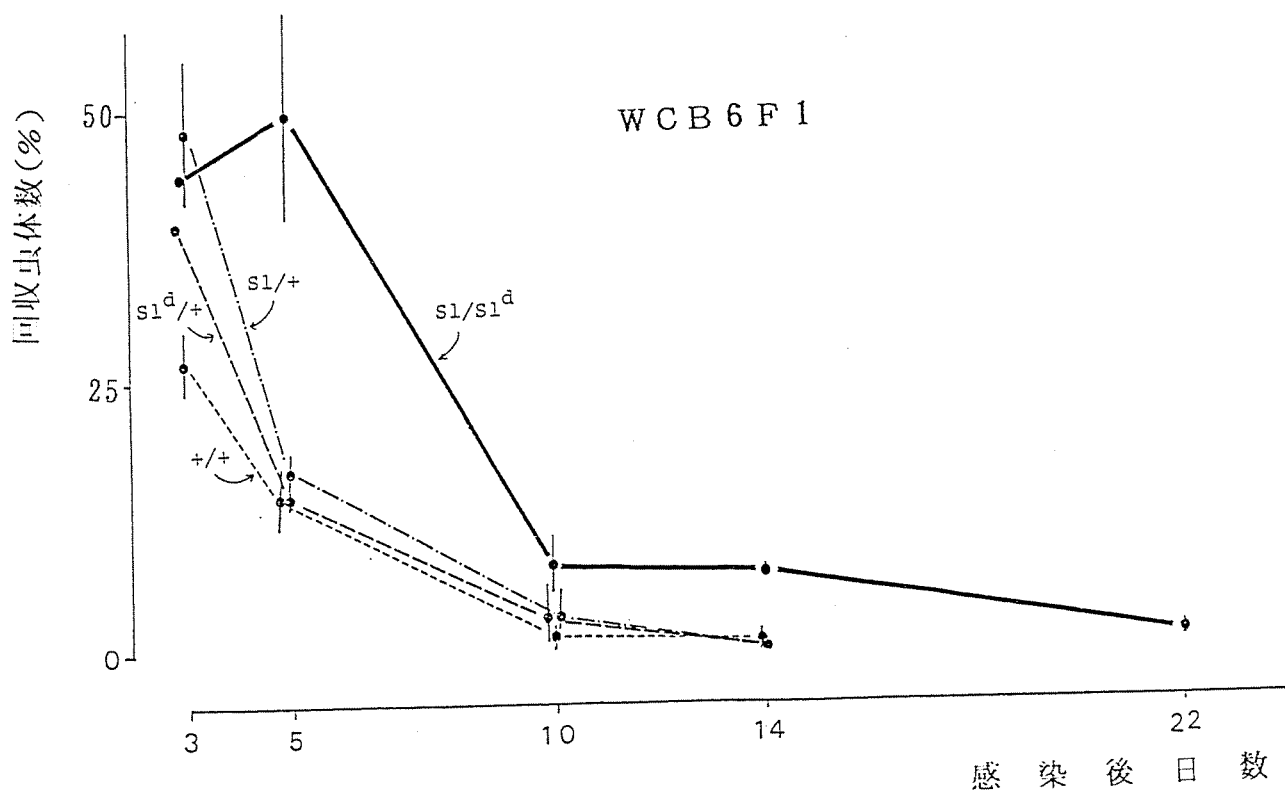
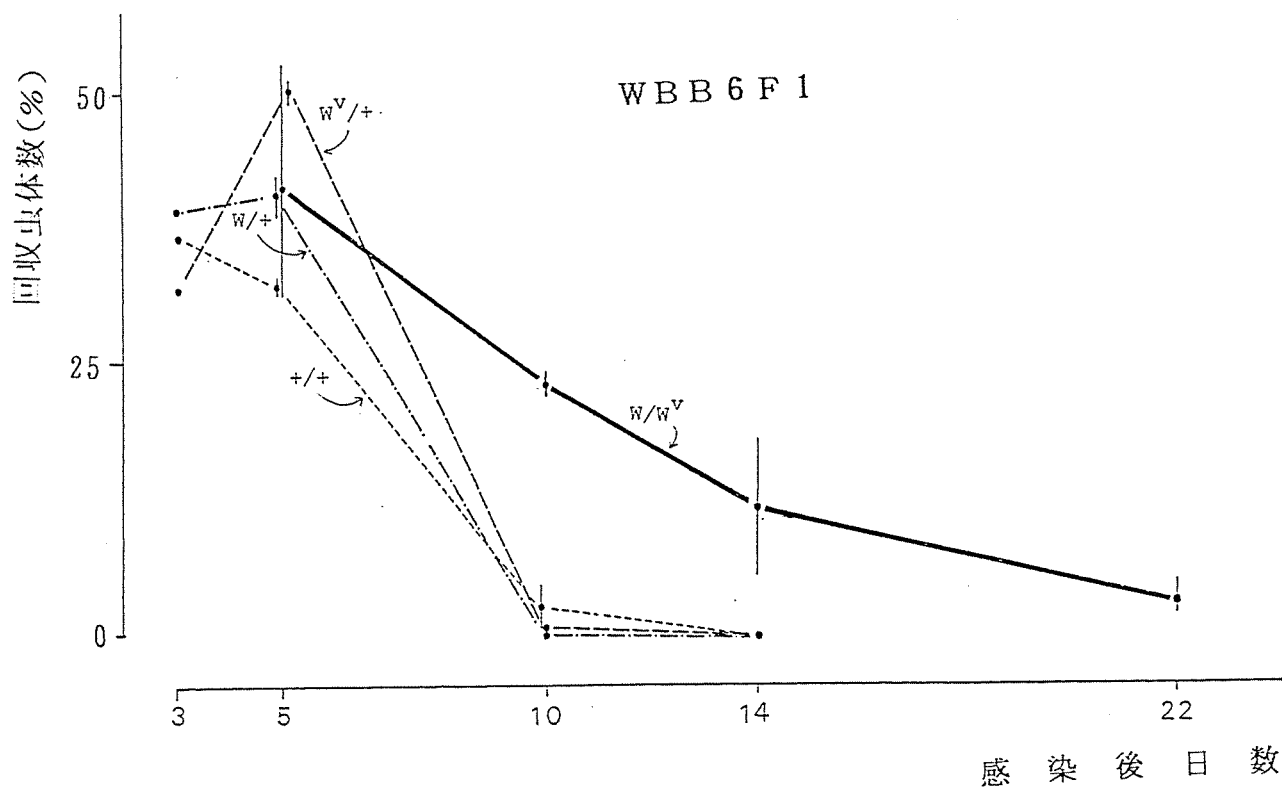
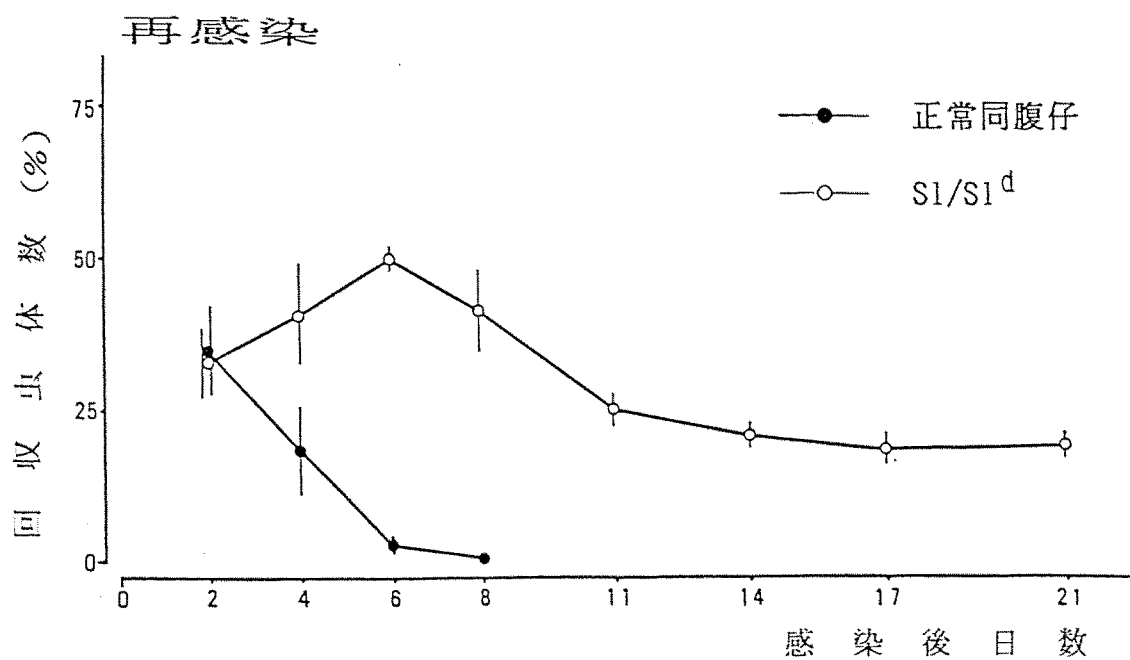
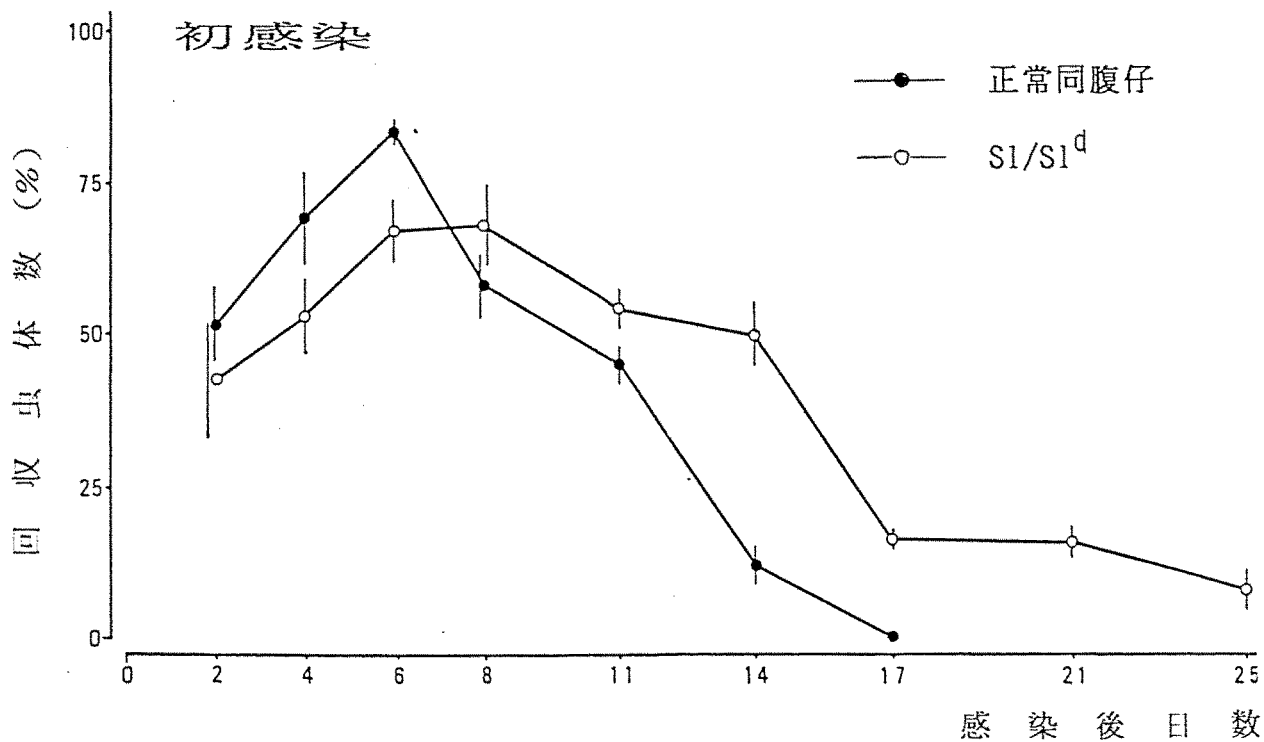


図 7 筋肉トリヒナ400匹初感染および再感染 WCB6F₁-SI/SI^d マウス
 およびその正常同腹仔 (SI/+ , SI^d/+ および +/+) 腸からの
 排虫現象



は初感染と比べると排虫現象がより早期に認められるようになったが、11日から21日においては約20%の虫体が回収されかなりの虫体が残存していた。一方、再感染正常同腹仔では初感染に比べ顕著に排虫現象が促進され、6日目ですでにほとんどの虫体は排除されていた。このように再感染時でも Sl/SI^d マウスは正常マウスより排虫現象がかなり阻害されていた。

なお、一回目と二回目の実験において旋毛虫の感染率および生存期間に差が認められるが、感染に用いた筋肉トリヒナの採取のためのペプシン消化時間が一回目の感染実験では長時間であったためと思われる。

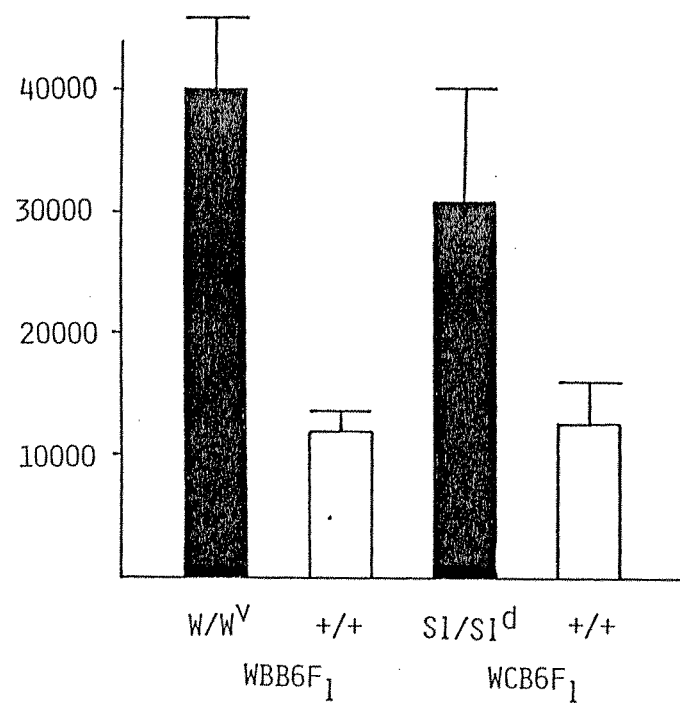
筋肉トリヒナ数

筋肉トリヒナ400匹経口感染後40日目の W/W^V および Sl/SI^d マウスとそれらの正常同腹仔の筋肉から検出された筋肉トリヒナ数を図8に示した。いずれの系統のマウスにおいても肥満細胞欠損マウスでは正常マウスと比べて多数の筋肉トリヒナが発見された。

成虫の産仔能力

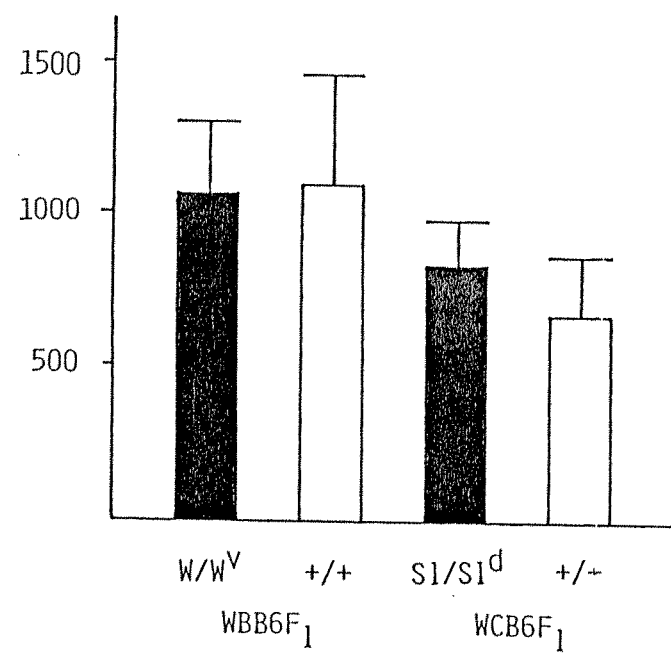
肥満細胞欠損マウスにおいて筋肉トリヒナ数が多いことは、成虫の寄生期間が長いことが一因と考えられたが、さらに成虫1匹当たりの産仔数の差および新生幼虫に対する感受性が高いことも他の要因と考えられた。まず、成虫の産仔能力を調べた。 Sl/SI^d マウス(4匹)とその正常同腹仔(4匹)に450匹筋肉トリヒナを経口投与後6日目に、マウスの小腸から成虫を回収し(ROSS, 1948)、この成虫100~150匹を正常ウサギ血清加ハンクス液10mlに入れ、37℃、0.5% CO_2 、24時間培養し、培養液中に産出された新生幼虫数をカウントした。 Sl/SI^d マウスから回収された雌成虫の産仔数は1匹当たり 78.4 ± 20.7 で、正

図 8 筋肉トリヒナ400匹経口感染40日目のマウス
筋肉から回収された筋肉トリヒナ数



* 各群5~7匹づつ

図 9 2500匹新生幼虫静注33日目のマウス
から回収された筋肉幼虫数



* 各群3~4匹づつ

常同腹仔からのそれは 40.5 ± 9.0 で $S1/S1^d$ マウス由来の成虫の約半分であった。両者間には有為差が認められた (t検定; $P < 0.05$)。この結果から肥満細胞欠損マウスでは腸内における成虫の産仔数も多いものと推察された。

新生幼虫に対する感受性

新生幼虫2500匹静脈内投与後33日目において、 $S1/S1^d$ マウス (4匹) からはその正常同腹仔 (3匹) とほぼ同数の筋肉幼虫が回収され、両マウス間には有為差は認められなかった (t検定; $P > 0.05$)。 W/W^V マウス (4匹) およびその正常同腹仔 (3匹) においても静脈内投与された時の新生幼虫に対する感受性には差は認められなかった (図9)

考察

今回の実験では肥満細胞欠損マウスのトリヒナ感染における排虫現象の遅延が、 W/W^V マウスの初感染、 $S1/S1^d$ マウスの初感染および再感染時に認められた。 W/W^V マウスにおける線虫感染実験は N. brasiliensis、トリヒナおよびネズミ糞線虫 Strongyloides ratti を用いて報告されている。最もよく調べられている N. brasiliensis 感染では、それぞれ異なった結果が示されている。UBER et al. (1980) は W/W^d とその正常同腹仔の間に排虫現象の差を認めず、さらに W/W^V マウスでは正常に杯細胞を認めたことから、肥満細胞ではなく杯細胞の分泌亢進が N. brasiliensis の排除に重要であろうと考察した。一方、KOJIMA et al. (1980) および CROWLE & REED (1981) は初感染 W/W^V マウスにおいて N. brasiliensis の排虫現象が遅延することを認めたが、再感染時では正常同腹仔と同様に排除されることを示した。さらに MITCHELL et al. (1983) は W/W^V マウスの排除遅延が KOJIMA et al. (1980) や CROWLE

& REED (1981) よりも短期間であることを示したが、この差は実験に用いたマウスの週齢の差によるものかもしれない。 W/W^V マウスでも週齢の少ないものでは週齢の多いものより肥満細胞数が多いことが知られている (KITAMURA et al., 1978)。これらの N. brasiliensis 感染実験では初感染時にも排虫現象が nu/nu マウスのように起こらない訳ではなく数日間遅延するだけで、再感染の排除は正常マウスと同様に起こることから、特に再感染時の排虫には肥満細胞は必須ではないことを示唆している。ただし、このような遺伝的細胞欠損動物を用いた実験において感染防御が正常動物と同様に認められたとしても、その細胞が正常動物でも排虫現象において全く機能していないという結論を出して良いかは疑問である。なぜならば、前述したように防御機構は単一ではなく、ある機構が欠損している場合他の機構による補償作用が働く可能性があるからである。また、MMC応答が顕著な系統マウス (Swissマウス) がそれほど顕著でない系統マウス ($WBB6F_1$ -+/+マウス) よりも排虫現象が遅いことから、MMC は排虫現象に重要ではないと MITCHELL et al. (1983) は述べているが、前述したようにある程度の数の MMC が出現すれば排虫現象に十分であるかもしれない。

トリヒナ感染 W/W^V マウスにおいては今回の実験結果と同様 HA et al. (1983) および ALIZADEH & MURRELL (1984) は排虫現象の遅延を認めている。N. brasiliensis とトリヒナ感染の差の原因は一部にその寄生部位によるのかもしれない。すなわち、トリヒナ成虫は GL の出現する粘膜上皮層に虫体の一部を挿入し、産仔するが (WRIGHT, 1979; DESPOMMIER, 1983)、N. brasiliensis は上皮細胞内や固有層には侵入しない (KASSAI, 1982)。本研究でもトリヒナの初感染時の排虫現象の遅延が肥満細胞欠損動物において認められたが、20日以降ほとんどの虫が排除されたことから、肥満細胞以外の因子も排虫現象に関与

していることが考えられる。今回の Sl/SI^d マウスの実験では初感染時だけでなく再感染時においても排虫現象の顕著な遅延が認められた。トリヒナ再感染 W/W^v マウスでも同様の結果が報告されている (ALIZADEH & MURRELL, 1984)。

これは N. brasiliensis の再感染では認められなかったことであり (CROWLE & REED, 1981)、再感染防御においてもその防御機構はトリヒナ感染とは異なるものと思われる。今回の実験でトリヒナに対する再感染防御においても肥満細胞が関与する事が示唆されたが、 Sl/SI^d マウスにおいても初感染時よりも再感染時に排虫現象が促進されることから、再感染防御においても肥満細胞以外の因子が関与するものと思われる。

今回の実験において、肥満細胞欠損マウスよりもその正常同腹仔に寄生した雌成虫の産仔能力が低いことが示されたが、DESPOMMIER et al. (1977a) は抗原で免疫した動物においてトリヒナの産仔能力が減少することを示し、その後コーチゾン投与されたマウスにおいて産仔能力が高められること (STEWART et al., 1982)、再感染マウスでトリヒナの産仔能力が低いこと (KENNEDY, 1980) などが報告され、トリヒナの産仔能力に免疫が影響することが示唆された。その機序としては抗体の関与が示唆されているが (JACQUELINE et al., 1981; GRENCIS & WAKELIN, 1983)、肥満細胞がトリヒナの産仔能力にいかにして影響するかは不明であるが、直接的にアミン類がトリヒナ成虫に作用するかも知れない。STEWART et al. (1985) はヒスタミンを経口投与されたマウスから回収されたトリヒナ成虫の in vitro での産仔数が少ないことを示している。今回の実験において静脈内投与された新生幼虫に対する肥満細胞欠損マウスの感受性は正常マウスと同様であったが、トリヒナ成虫感染時では新生幼虫は小腸固有層を通して血管内に侵入するので、正常な感染時の新生幼虫に対する感受性が肥満細胞欠損マウスと正常マウスで同様であることを意味するとは限らない

と思われる。

小括

肥満細胞欠損 W/W^v および Sl/Sl^d マウスのトリヒナ初感染における腸からの成虫の排除現象は遅延した。さらに、 Sl/Sl^d マウスでは再感染時にも遅延することが示された。これらの肥満細胞欠損マウスの筋肉トリヒナ数は多かったが、静脈内投与された新生幼虫に対する感受性は正常マウスと同様で、肥満細胞欠損マウスから回収された成虫の in vitro での産仔能力が高いことから、肥満細胞はおもに腸からの成虫の排虫現象および産仔能力抑制に関与することが示唆された。

2. S1/S1^dマウスの IHA および PCA 抗体 産生

前節において肥満細胞欠損マウスにおける排虫現象について述べたが、このトリヒナ初感染および再感染時の排虫現象における抗体の関与が予想されるので、この節では S1/S1^d マウスの抗体産生を IHA と PCA 反応を用いて調べ、S1/S1^d マウスでは正常マウスと同様の抗体応答を行うことを述べる。

材料および方法

実験動物および感染方法

前節で述べた二回目の実験感染の初感染および再感染 S1/S1^d マウスおよびその正常同腹仔マウスのみについて調べた。

血球凝集反応 (IHA)

IHA 用抗原として、トリヒナ感染マウス筋肉をペプシン消化し筋肉トリヒナを回収し、これを蒸留水で洗浄後 -80℃ で保存した。これに 0.15M の生理的リン酸緩衝液 (pH 7.2) を加え、超音波細胞破碎器を用いて氷冷しながら破碎した。この液を 4℃ で 24 時間スターラーで攪拌しながら抽出した後、16,000 G で 30 分間遠心し、上清を IHA 用の抗原原液とした。これを 0.15M (pH 6.4) リン酸緩衝液で希釈しボックス・タイトレーションを行い、適当な希釈液 (タンパク含量 36.4 μg/ml) を抗原感作用に用いた。

IHA は CSIZMAS (1960) の方法に準じて作製したホルマリン固定ヒツジ赤血球を用いた。血球のタンニン酸処理および抗原感作は KAMIYA & TANAKA (1969) に準じた。検査血清の IHA 抗体価測定には U 底のマイクロプレートを用い、二段階希釈血清 (生理的リン酸緩衝液に 0.6% 正常ウサギ血清加えた液で希釈) に抗原感作血球を加えた後 4℃ で一晩放置し、陽性限界(++)の血清希釈倍数を

IHA 抗体価とした (KAMIYA & TANAKA, 1960)。

PCA 抗原として、筋肉トリヒナを生理的リン酸緩衝液で洗浄後、水中でガラスホモジナイザーを用いて破碎した。さらに超音波細胞破碎機で破碎し、1,000G で10分間遠心後、その上清を PCA 用抗原 (タンパク量10.62mg/ml) とした。

PCA 反応による IgE 抗体価の測定は OVARY (1958) および OVARY et al. (1975) の方法に準じて行った。すなわち、剃毛した8~12週齢の Wistar 雄ラットの背部の皮内に、生食で5~2560倍まで二段階希釈した検査血清 (各群ごとにプールした血清) を0.05ml注射し、その48時間後に PCA 用抗原液0.8ml と2.5%エバンス・ブルー0.2ml (生食で希釈) の混合液を頸静脈内により注入した。その30分後にラットを放血殺し、剥皮後皮膚内面より観察し、色素斑の直径5mm以上を陽性とし、その限界希釈倍数をその血清の抗体価とした。なお、ラットの PCA 反応を起こすマウスの抗体には IgE と IgG₁ が知られ、血清の皮内注射後48時間後に抗原を投与した時の PCA 陽性は IgE によるものである (OVARY et al., 1975)。

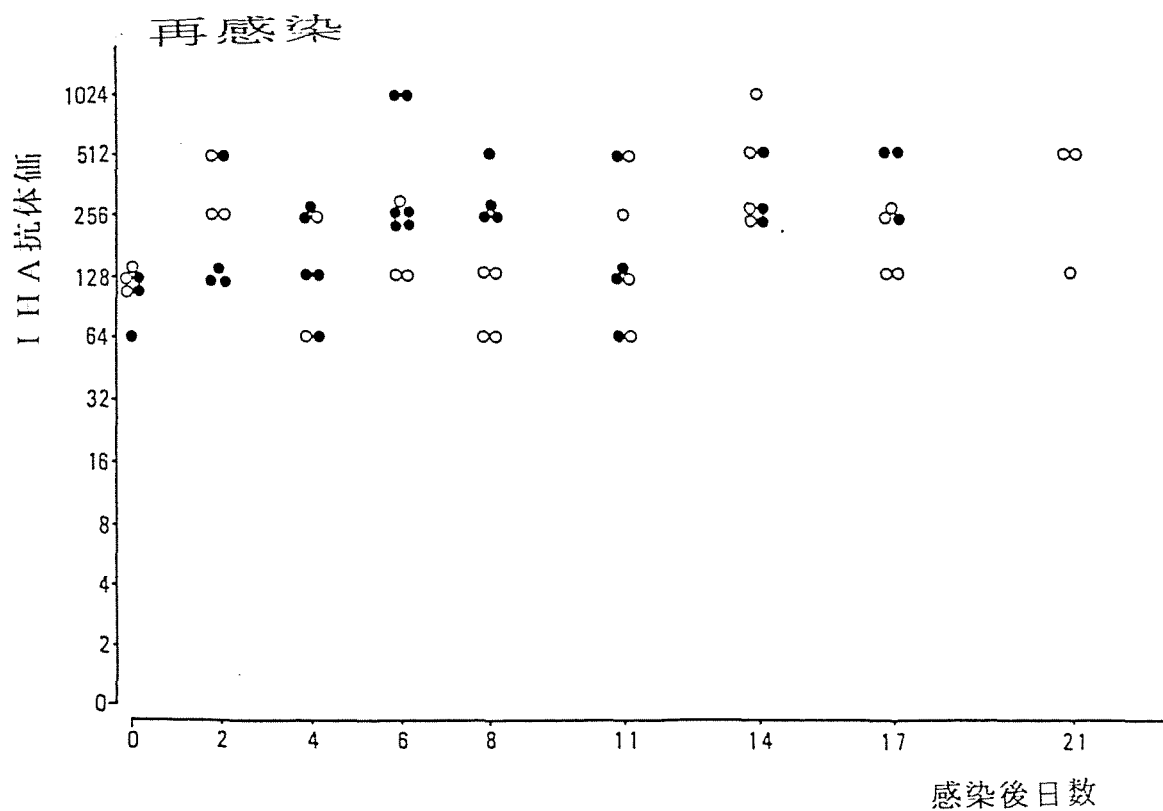
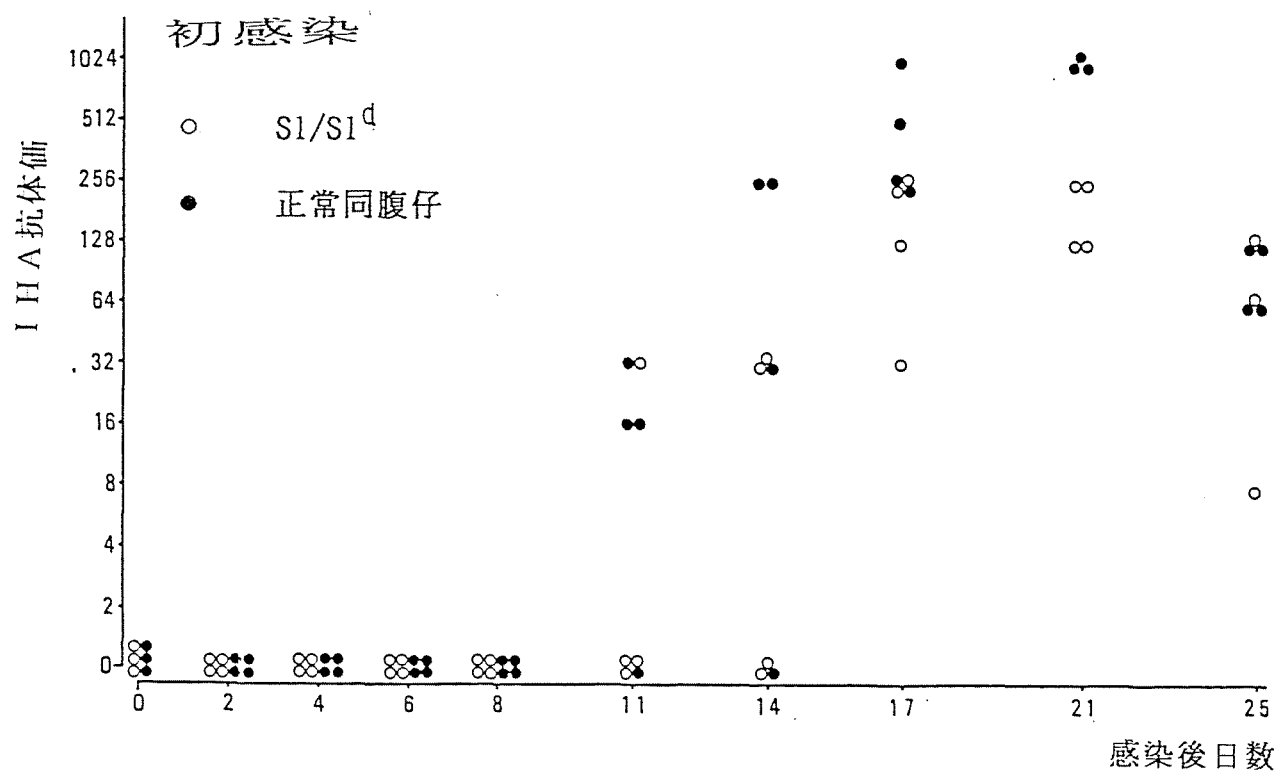
結果

IHA 抗体価

初感染では S1/S1^d マウスおよびその正常同腹仔とも感染11日目から IHA 抗体価の上昇が認められ、両群において顕著な差は認められなかった (図10)。さらに、再感染においてもチャレンジ時に既に高い抗体価を示し、その後も両群に差は認められなかった。

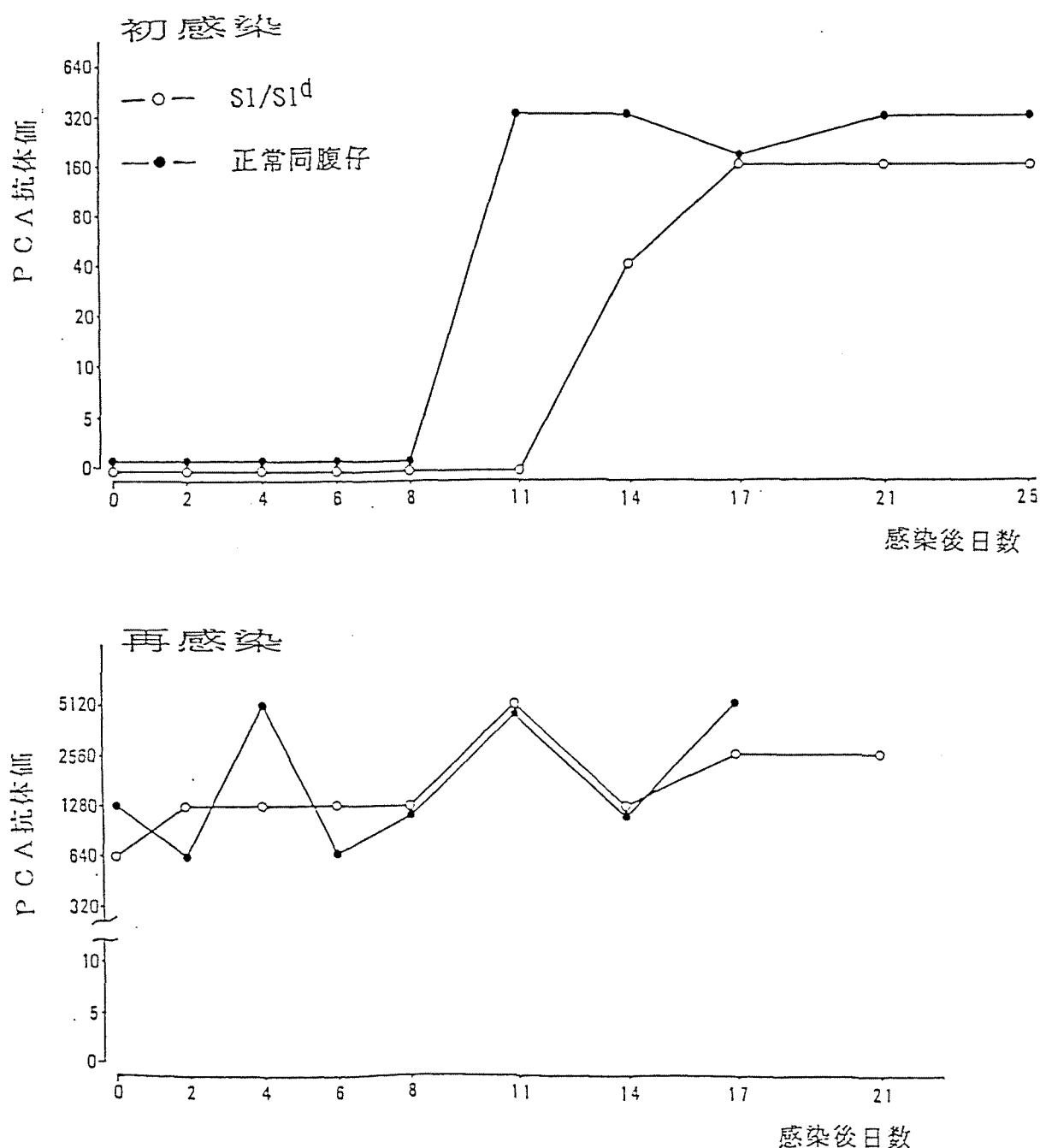
PCA 抗体価

初感染では S1/S1^d マウスでは感染14日目に、その正常同腹仔では感染11日



目に特異的 IgE が検出されたが、感染17日以降の IgE 抗体価には両群で差は認められなかった (図11)。再感染では両群ともチャレンジ時から640~5120と高い抗体価が検出され、その後もこの抗体価が持続され両群には差は認められなかった。

図 11 トリヒナ初感染および再感染時の WCB6F₁-SI/SI^d マウスおよびその正常同腹仔 (SI/+, SI^d/+ および +/+) の PCA 抗体価



考察

トリヒナに対する感染防御での抗体の重要性は、感染動物の血清を受動移入することにより排虫現象が早くなること (DESPOMMIER et al., 1977b; GABRIEL & JUSTUS, 1979; LOVE et al., 1976)、*in vitro* での雌成虫の産仔能力が低下すること (GRENCIS & WAKELIN, 1983)、さらに新生幼虫が免疫血清に暴露されたのち感染力が低下すること (MOLONEY & DENHAM, 1979) から示唆されている。しかし、腸管内のトリヒナ成虫に対しては効果がないとする報告が多い (BURGER, 1976; DENHAM, 1969; GRENCIS & WAKELIN, 1983)。今回の実験では IHA および PCA 抗体価について S1/S1^d マウスでは初感染で抗体価の上昇が若干遅れる傾向がみられたが、再感染ではチャレンジ時にすでに抗体価は上昇しており正常マウスと差は認められなかった。特に再感染では抗体価において両群で差がないにもかかわらず、排虫現象で S1/S1^d マウスでは正常マウスにくらべ顕著に遅れたことは、防御に抗体以外に肥満細胞などの他の因子も関与することを示唆しているものと考えられる。

IgE もトリヒナに対する感染防御に関与することが、IgE 高応答系統と低応答系統マウスの比較研究において高応答マウスでは感染後の筋肉トリヒナ数が少ないこと (RIVERA-ORTIZ & NUSSENZWEIG, 1976)、さらに前述したように抗 ϵ 血清処理を受けたラットでは筋肉トリヒナが多いこと (DESSEIN et al., 1981) から示唆されている。しかしながら、成虫に対する効果および IgE がどのような機構を介して筋肉トリヒナ数に影響するのかは不明である。なお、IgE の生物学的意義としては肥満細胞表面のレセプターに結合し、特異的抗原による IgE の架橋形成による脱顆粒を引き起こすことが最もよく知られているが、粘膜肥満細胞では細胞内にも IgE 検出されており、これらの細胞内 IgE の機能は不明である。好酸球が新生幼虫の殺滅に関与することが *in vi-*

tro および in vivo において示唆されているが、この幼虫殺滅に関与するモノクローナル抗体 (IgG) が作出されている (ORTEGA-PIERRES et al., 1984)。

小括

トリヒナ初感染および再感染時における S1/S1^d マウスにおける IHA および PCA 抗体応答を観察した。この肥満細胞欠損マウスにおいても正常マウスとほぼ同様の応答を示し、S1/S1^d マウスにおける排虫現象の遅延は抗体応答の差によるものではないことが示唆された。

3. 正常造血系およびリンパ系細胞移植後の W/W^V マウスにおけるトリヒナ成虫の排虫現象の正常化と粘膜肥満細胞の関連

すでに、肥満細胞の欠損する W/W^V および Sl/Sl^d マウスにおいて排虫現象の遅延が認められること、さらに W/W^V マウスでは正常同腹仔の骨髓細胞を移植することにより CTMC だけでなく MMC も増加することを述べてきた。この節においては W/W^V マウスにおけるトリヒナ排虫現象の遅延が肥満細胞の欠損によるものかどうかを知るために、 W/W^V マウスに正常マウスの造血系（骨髓および脾臓）細胞およびリンパ系（脾臓、腸間膜リンパ節、パイエル板および胸腺）細胞を移植し、その後の排虫現象および MMC の増加の関係について述べる。

材料および方法

実験動物および細胞移入

実験Ⅲの3を参照。

寄生虫

実験Ⅲの1参照。

寄生虫学的手技

実験Ⅳの1参照。

結果

各種細胞移植された W/W^V および Sl/Sl^d マウスにおける筋肉トリヒナ400匹経口投与後12日目における虫体回収率と MMC の出現の関係を表6に示した。

表 6 W/W^v および S1/S1^d マウスへの正常同腹仔 (+/+) の各種細胞
移入10週後旋毛虫感染12日目における粘膜肥満細胞の出現と腸か
らの回収成虫数

マウス	例数	投与細胞	小腸 GL*	回収成虫率(±SD)
WBB6F ₁				
☆+/+	3	なし	+	3.0±2.4
☆W/W ^v	3	なし	—	26.6±4.2
W/W ^v	2	脾細胞	10 ⁸	0.4±0.1
W/W ^v	2	脾細胞	10 ⁶	2.8±2.5
W/W ^v	3	脾細胞	10 ⁴	26.0±3.8
W/W ^v	3	骨髓細胞	10 ⁸	2.5±2.0
W/W ^v	3	骨髓細胞	10 ⁶	5.3±3.2
W/W ^v	3	骨髓細胞	10 ⁴	34.4±4.2
W/W ^v	3	胸腺細胞	10 ⁸	33.3±6.2
W/W ^v	3	胸腺細胞	10 ⁶	38.9±2.1
W/W ^v	3	胸腺細胞	10 ⁴	32.8±8.8
W/W ^v	1	腸間膜リンパ節細胞	10 ⁷	40.3
§ W/W ^v	3	腸間膜リンパ節細胞	10 ⁷	35.3±5.2
W/W ^v	2	腸間膜リンパ節細胞	10 ⁶	32.9±1.1
W/W ^v	2	腸間膜リンパ節細胞	10 ⁴	29.9±0.4
W/W ^v	3	パイエル板細胞	10 ⁷	44.5±7.6
W/W ^v	3	パイエル板細胞	10 ⁶	30.8±5.9
W/W ^v	3	パイエル板細胞	10 ⁴	34.3±6.4
WCB6F ₁				
☆+/+	3	なし	+	18.3±5.2
☆S1/S1 ^d	3	なし	—	65.2±12.8
S1/S1 ^d	4	脾細胞	10 ⁷	42.0±7.6
§ S1/S1 ^d	6	脾細胞	10 ⁷	43.9±10.8

* 1 視野 (200μm×200μm) 当たり平均 globule leucocyte 数 1 個以下は—, 9 個以上は+とした。なお 2～8 個の例は無かった。詳細は表4および5参照

☆無細胞移入コントロール

§ トリヒナ感染10日目のマウスからの細胞を移入した

骨髓および脾臓細胞を移植され MMC 出現の認められた W/W^d マウスでは正常同腹仔と同様にトリヒナ成虫が排除されたが、骨髓や脾臓細胞を少数(10^4 個)移入された個体では無処置の W/W^V マウスと同様排虫が遅延した。リンパ系細胞を移入された W/W^V マウスでは無処置の W/W^V マウスと同様排虫は遅延し、MMC の増加も認められなかった。脾臓細胞を移入された $S1/S1^d$ マウスでは MMC の増加は認められなかったが、排虫現象は無処置の $S1/S1^d$ マウスと正常同腹仔のほぼ中間であった。

考 察

T細胞はトリヒナの排虫現象に決定的な役割を果たし (RUITENBERG et al., 1978a)、T細胞が造血および MMC の増加に関与することも示唆されている (SHARKIS et al., 1978)。正常同腹仔の W/W^V マウスへのリンパ系細胞の移入は全く排虫現象には影響しなかったことから、これらの W/W^V マウスにおけるトリヒナ排虫現象の遅延はリンパ系細胞の欠陥によるものではないと考えられる。 W/W^V マウスは WB と C57BL の骨髓細胞を GVH 反応を示さず受容することから免疫系に何等かの欠陥があることも考えられるが、慣例の免疫学的検査では正常の免疫応答を示す事が知られている (ALIZADEH & MURRELL, 1984; ASKENASE et al., 1983; HA et al., 1986; MEKORI & PHILLIPS, 1969; SHARKIS et al., 1981)。今回の結果は造血系細胞、特に肥満細胞がトリヒナの排虫現象に関与していることを示唆している。MURRAY et al. (1971a) はいわゆる “leak lesion” 説を提唱した。これは肥満細胞から放出されたアミン類が血管の透過性を亢進させ、寄生虫が寄生する周囲に血管内の抗体、白血球や血漿成分の流入を促進させるとする説である。その後 KING & MILLER (1984) は MMC の脱顆粒により RMCP II が血中および腸管管腔内に放出される時期と

腸の透過性亢進の相関関係を認めこの説を支持している。WEDRYCHOWICZ et al. (1983)は N. brasiliensis 感染ラットで糞便抗体を検出している。しかしながら、KELLER (1971)は N. brasiliensis の排虫後に MMC が増加することを報告し、NAWA (1979)は腸の透過性の亢進は寄生虫によって引き起こされた機械的もしくは毒素による組織損傷によるものかもしれないと述べている。現在でも“leak lesion”説の正否は不明である。肥満細胞はヒスタミン、セロトニン、ロイコトリエン、好酸球や好中球の走化性物質などを放出し、これらのメディエーターが感染局所へエフェクター細胞を誘引すると考えられている (WASSERMAN, 1979)。肥満細胞からのメディエーターが排虫およびそれに関連する病理に関与することが以下のように示唆されている。ROTHWELL et al. (1974b)はセロトニンが Trichostrongylus colubriformis 4期幼虫に直接的に作用することを示唆したが、一方ヒスタミンは T. colubriformis 成虫の摂食活性を高め、傷害作用は示されていない (BONE & BOTTJER, 1985)。PARMENTIER et al. (1987)はセロトニン拮抗剤を投与されたマウスのトリヒナ感染において MMC および好酸球の増加、杯細胞の過形成および腸絨毛の萎縮がある程度抑えられることを報告している。

粘液も寄生虫の捕捉に関与することが示唆されている (BELL et al., 1983; LEE & OGILVIE, 1981; MILLER, 1987)。これにも肥満細胞が関与するかもしれない。粘液は腸の杯細胞から免疫複合物やアナフィラキシー反応、さらにロイコトリエンC₄によっても放出されることが知られており (WALKER et al., 1977; LAKE et al., 1980; CROMWELL et al., 1981)、ラットにおけるトリヒナの迅速排除時にロイコトリエンが腸管内で増加することが示されている (MOQBEL et al., 1987)。DOUCH et al. (1983)は T. colubriformis 抵抗性であるヒツジから得られた粘液による幼虫移動阻止活性が SRS-A 様成分と関連があるこ

とを示している。

W/W^V マウスへの正常骨髓細胞移入実験では Giardia muris および N. brasiliensis の排除は速められないが (CROWLE, 1982; ERLICH et al., 1983)、本実験および HA et al. (1983) ではトリヒナの排除は速められた。トリヒナ排虫現象への骨髓細胞の関与も知られており (DINEEN & KELLY, 1973; WAKELIN & WILSON, 1977)、トリヒナ感染抵抗性近交系である NIH 系と感受性の B10.G 系の放射線照射マウスへのそれぞれの骨髓細胞移植により抵抗性マウスの骨髓細胞が移入された動物では排除が早くなるが、リンパ球の移入ではこのような現象は認められない (WAKELIN & DONACHIE, 1981)。しかし、この骨髓細胞がどのような機序を介して排虫現象に関与するのかは不明である。 Strongyloides ratti 感染においても正常マウスの骨髓細胞を移入された W/W^V マウスにおいて排虫現象が促進される (NAWA et al., 1985)。骨髓由来細胞で排虫現象に関与する主なものとしてはマクロファージ、好酸球、好中球および肥満細胞であるが、今後は骨髓細胞を培養し各種細胞のコロニーのみを W/W^V マウスに移植するとさらに詳細な機序が判明するものと思われる (NAKANO et al., 1985)。正常マウスの脾細胞移入された SI/SI^d マウスにおいて排虫が促進されたことは肥満細胞以外の骨髓細胞の関与を示唆しているのかもしれない。最近、ABE & NAWA (1987) は骨髓細胞を培養し肥満細胞のコロニー細胞を W/W^V マウスに移植し、Strongyloides ratti の排虫が促進されないことを報告しているが、移植後の W/W^V マウスにおける肥満細胞が未熟であったかもしれないこと、骨髓細胞に含まれる他の因子の排虫現象への関与も考慮する必要があることを考察している。

小括

トリヒナ成虫の腸からの排虫現象における肥満細胞の関与を解明するために、正常マウスの造血系細胞やリンパ系細胞を移入された W/W^V マウスにおけるトリヒナの排虫現象を調べた。正常造血系細胞を移入され MMC が出現した W/W^V マウスではトリヒナの排虫が正常マウスと同様認められ、正常リンパ系細胞移入 W/W^V マウスおよび細胞移入されていない W/W^V マウスでは MMC は出現せず排虫現象も遅延した。これらの結果はトリヒナ排虫には造血系細胞、特に肥満細胞が重要であることを示唆しているものと考えられる。

4. SI/SI^d マウスにおける広東住血線虫の発育

消化管線虫排除における MMC の関与は注目されて来たが、他のタイプの肥満細胞である CTMC と寄生虫感染の関係については住血吸虫に集中している。肥満細胞が単独で虫体を傷害するのではなく、好酸球によるシストソミュールへの傷害作用を高めることにより、寄生虫感染防御に関与することが示唆されて来た。広東住血線虫 Angiostrongylus cantonensis はおもに東南アジアから日本、ハワイにかけて分布する人獣共通寄生虫の一つである。中間宿主は淡水産巻貝、カタツムリおよびナメクジで1期幼虫から3期幼虫までこれらの中間宿主体内で発育する。本来の終宿主であるドブネズミ類に3期幼虫が食べられると、ネズミの消化管から侵入し、感染後4週間脳に寄生し、幼若成虫にまで発育した後移行し最終寄生部位である肺動脈に達する。ヒトおよびマウスなどの非固有宿主 nonpermissive host では脳へ寄生しある程度発育するが、中枢神経系の顕著な好酸球増多を引き起こし、そこで死滅する。この非固有宿主における虫体の死滅には好酸球の関与が示唆されている（吉村，1983）。この好酸球による幼虫傷害作用に肥満細胞が関与するかどうかは不明である。本研究では肥満細胞欠損 SI/SI^d マウス脳における広東住血線虫の発育を調べることにより、幼虫死滅における肥満細胞の関与を知ることを目的とした。

材料および方法

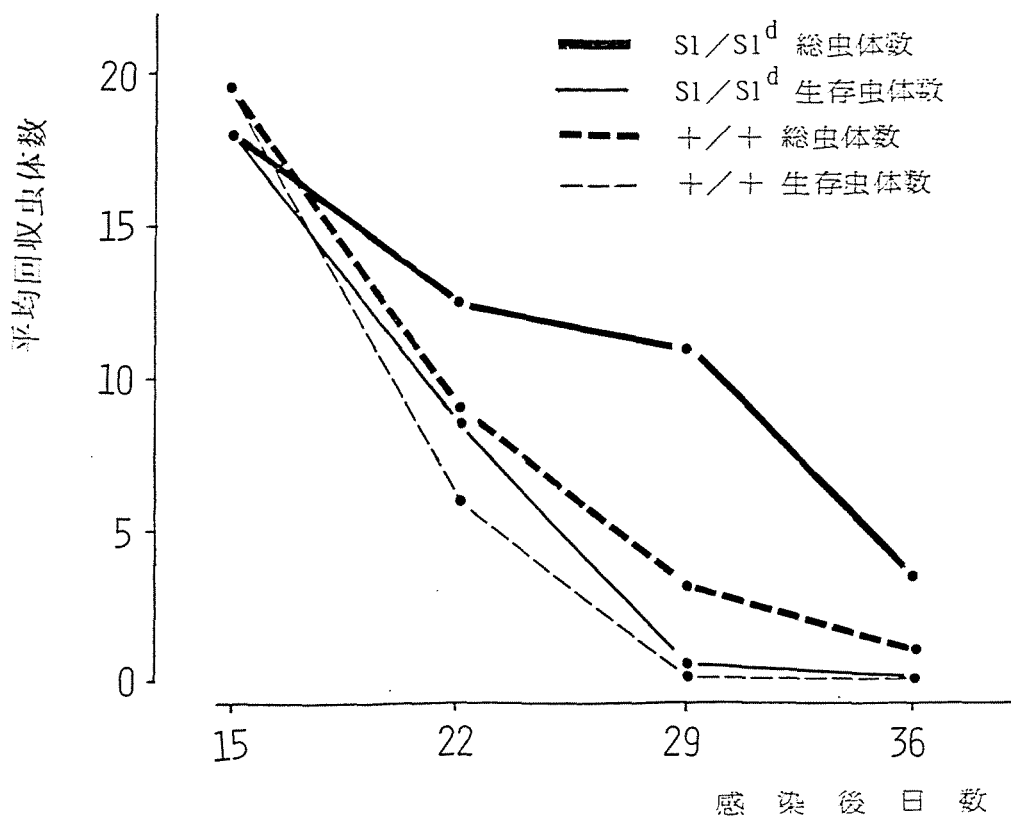
本研究で用いた広東住血線虫は1976年以降北海道大学獣医学部家畜寄生虫病学教室において、中間宿主として淡水産巻貝 B. glabrata、終宿主としてラットを用いて継代されているハワイ分離株である。1期幼虫感染1箇月以降の B. glabrata をペプシン消化（II章参照）して得た3期幼虫をマウスに経口投与

した。114日齢の WCB6F₁-S1/S1^d および +/+ マウス♂を用いた。

結果

広東住血線虫の3期幼虫30匹の経口投与後の S1/S1^d および +/+ マウスの脳から回収された生存および死滅変性虫体数を図12に示した。感染15日後では S1/S1^d および +/+ マウスとも同様の生存虫体数が回収され、その後の生存虫体数は減少し、29日目では総て寄生虫は死滅していた。一方、死滅変性虫体数は29日目では +/+ マウスではわずかしこ回収されなかったが、S1/S1^d マウスからは多数回収された。36日目では +/+ マウスでは死滅変性虫体は回収されず、S1/S1^d マウスでも少数であった。

図12 広東住血線虫30匹感染後の WCB6F₁-S1/S1^d マウスおよびその正常同腹仔 (+/+) の脳から回収された生存虫体数および総虫体数 (変性虫体を含む)



考 察

今回の結果はマウス脳における広東住血線虫の死滅には肥満細胞はあまり重要ではない事を示唆している。 Manson 住血吸虫感染マウスでは compound 48/80 投与により再感染防御能が阻害されるが (DEAN et al., 1976)、Manson 住血吸虫感染 W/W^V および $S1/S1^d$ マウスでは正常マウスと同様に獲得抵抗性を示すことが示されている (SHER et al., 1983)。 *in vitro* では好酸球のシストソミュール殺滅に肥満細胞が関与することが報告されているが (CAPRON & CAPRON, 1982)、 *in vivo* でもこのような現象が起こっているか否かおよびその重要性に関しては疑問である。また、マダニに対する抵抗性における肥満細胞の役割に関しても、*Haemaphysalis longicornis* に対しては W/W^V マウスは獲得抵抗性が阻害されているが (MATSUDA et al., 1985)、*Dermacentor variabilis* に対しては正常マウスと同様に獲得抵抗性を示す (DEN HOLLANDER & ALLEN, 1985)。以上のように寄生虫の種により宿主の防御機構は様々で、広東住血線虫に関しては肥満細胞の重要性を示唆することは出来なかった。なお、死滅変性虫体が $S1/S1^d$ マウスにおいて数多く残存したことは、 $S1/S1^d$ マウスの脳における異物貪食機能が劣っている事を示唆しているのかもしれない。しかしながら、 $S1/S1^d$ マウスの皮膚におけるランゲルハンス細胞数やマクロファージの抗原提示機能は正常であるとされている (ASKENASE et al., 1983)。

小 括

マウスを非固有宿主とする広東住血線虫の $S1/S1^d$ マウス脳における幼若成虫の死滅は正常マウスと同様に起こることから、肥満細胞はこの幼若成虫の死滅には決定的ではないものと考えられる。

V. 肥満細胞と血中および組織好酸球増多

寄生虫感染での血中および局所組織における好酸球増多の成因およびその機序に関しては不明な点が多い。in vitro においては好酸球の遊走性因子および移動を促進もしくは阻止する因子として様々なものが報告されている (BUTTERWORTH, 1977; WELLER & GOETZL, 1979)。肥満細胞や好塩基球の脱顆粒により放出されるものとして ECF-A (テトラプチド)、中間的分子量 (1500~2500MW) の ECF、12-hydroxy-5,8,10,14-eicosatetraenoic acid (12-HETE)、11-hydroxy-5,8,12,14-eicosatetraenoic acid (11-HETE)、lipid chemotactic factor (LCF)、ヒスタミンおよびプロスタグランジン D₂ が知られている。ECF-A はマクロファージや好中球にも認められる。肥満細胞以外に補体成分である C5a および C567、リンパ球由来の eosinophil stimulation promotor (ESP) および ECF前駆物質、好中球からの ECF_{PMW} (CZARNETZKI & ZIMMERMANN, 1981) がある。さらに、寄生虫自身も ECF を保有し、ブタ回虫、アニサキスおよびネコ条虫の抽出物からも報告されているが、すべての寄生虫においてその抽出物が ECF 活性を有するとは限らない (WINE et al., 1977)。また、寄生虫の抽出物において ECF 活性が認められたとしても寄生虫がその物質を宿主内で放出するとはかぎらない。in vivo において好酸球増多に T 細胞が重要な役割を演じることが、T 細胞を移入もしくは消耗された動物や遺伝的無胸腺動物を用いてよく調べられている。BROWN et al. (1982) は抗好塩基球血清で好塩基球を消耗させたモルモットにおいてマダニ Amblyomma americanum の吸血部位における好酸球浸潤の抑制も認められることから、両細胞の関係性を示唆している。この好酸球増多における肥満細胞の関与に関しては肥満細胞欠損マウスが有用なデータを提供できると思われる。

1. 寄生虫感染 $S1/S1^d$ および W/W^v マウスにおける血中および組織好酸球増多

本研究ではトリヒナ、広東住血線虫、マンスン住血吸虫および多包虫などの寄生虫感染時における肥満細胞欠損マウス (W/W^v および $S1/S1^d$) の好酸球増多応答を調べ、寄生虫感染時の好酸球増多における肥満細胞の重要性を考察した。

材料および方法

実験動物

Ⅲの1節の同じ $S1/S1^d$ および W/W^v マウスとそれらの正常同腹仔を用いた。なお、トリヒナ感染 $S1/S1^d$ マウスとその正常同腹仔はⅣの1の実験に用いた動物である。

寄生虫

トリヒナと広東住血線虫については前述した(Ⅲの1節およびⅣの4節参照)。多包虫 *Echinococcus multilocularis* はアラスカ株で、1956年より北海道大学獣医学部家畜寄生虫病学教室で包虫シストのスナネズミおよびマウス腹腔内投与による二次包虫症により継代されてきたものである。今回の実験におけるマウスへの感染は包虫シスト塊を細切後金網で濾過し、この浮遊液(原頭節500個を含む)を注射筒で腹腔内投与することによる二次包虫症である。マンスン住血吸虫 *Schistosoma mansoni* は秋田大学医学部神谷晴夫氏から分与されたものである。*B. glabrata* から遊出したセルカリア100匹を皮下投与した。

組織学的検査

トリヒナ感染マウスでは小腸、舌、横隔膜および腹壁の筋肉を、広東住血線虫感染マウスでは脳を、多包虫感染マウスでは包虫シスト塊およびその寄生し

た臓器、マンスン住血吸虫感染マウスでは肝臓および小腸をホルマリン固定・Domonici 染色した。血中好酸球に関しては血液塗抹をメタノール固定・ギムザ染色を行い白血球200個における好酸球の百分率を調べた。

結果

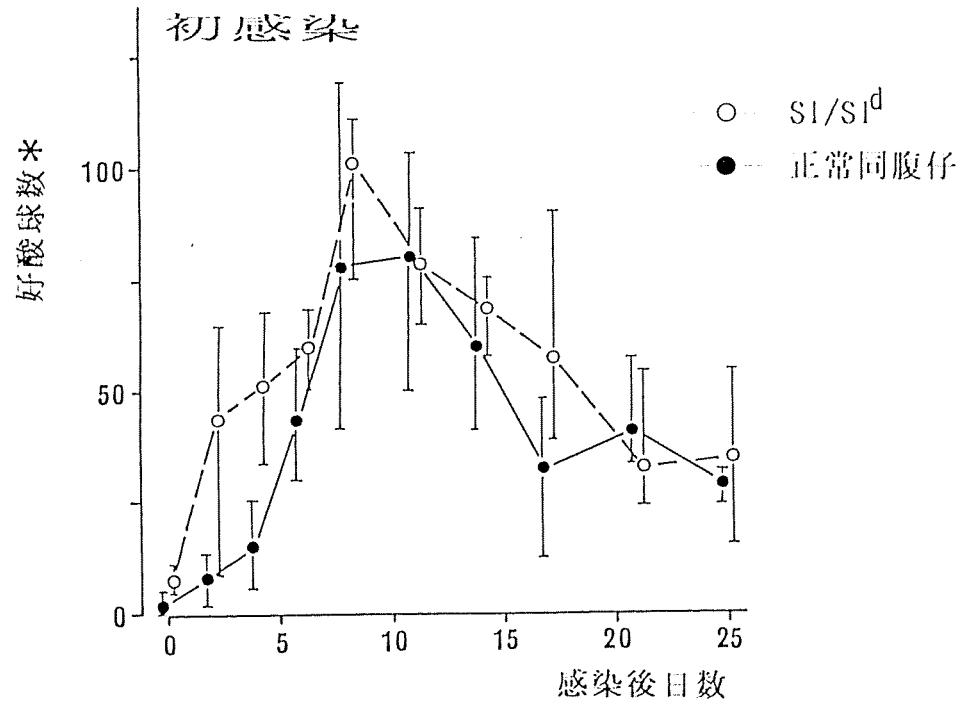
トリヒナ感染マウス小腸における好酸球増多の成績を図13に示した。初感染時の $S1/S1^d$ マウスでは正常同腹仔とほぼ同様の好酸球増多が認められたが、3日から5日にはこの増多は正常同腹仔より軽微であった。両群において9日から12日にピークが認められた。再感染時の $S1/S1^d$ マウスではチャレンジ時にすでに多数の好酸球が検出され、その後明瞭なピークはなかったが、7日目が高い傾向にあった。20日目でも多数の好酸球が検出された。一方、正常同腹仔では4から9日にピークが有り、10日以降正常値に減少した。トリヒナ感染マウスの筋肉における好酸球増多応答に関しては表7に示した。 $S1/S1^d$ マウスの

表 7 トリヒナ感染時の WCB6F₁- $S1/S1^d$ マウスおよびその正常同腹仔 ($S1/+$, $S1^d/+$ および $+/+$) の筋肉(舌, 横隔膜, 腹壁)における好酸球増多

マウス	感 染 後 日 数						
	0	3	5	10	14	22	40
$S1/S1^d$	- *	-	-	-	-	++	+++
$S1/+$	-	-	-	-	+++	+++	+ ~ +++
$S1^d/+$	-	-	-	-	+ ~ +++	+++	+++
$+/+$	-	-	-	± ~ +	+ ~ +++	+++	++

* - から ++ まで好酸球増多の程度により区別した。すなわち、- はほとんど全く好酸球の認められないもの、± はまれに好酸球が認められるもの、+ は軽度の好酸球増多、++ は中等度の好酸球増多、+++ は強度の好酸球増多。

図 13 トリヒナ初感染および再感染時の WCB6F₁-SI/SI^dマウスおよびその
正常同腹仔 (SI/+ , SI^d/+ および +/+) の小腸における好酸球増多



* 小腸上部約1/3付近1cmのホルマリン
固定・Dominici染色縦断面切片の絨毛
基部5視野 (1視野:200 μ m $\times$ 200 μ m)
に認められた好酸球数、平均 $\pm$ 標準
偏差 (各群3~4個体のデータ)

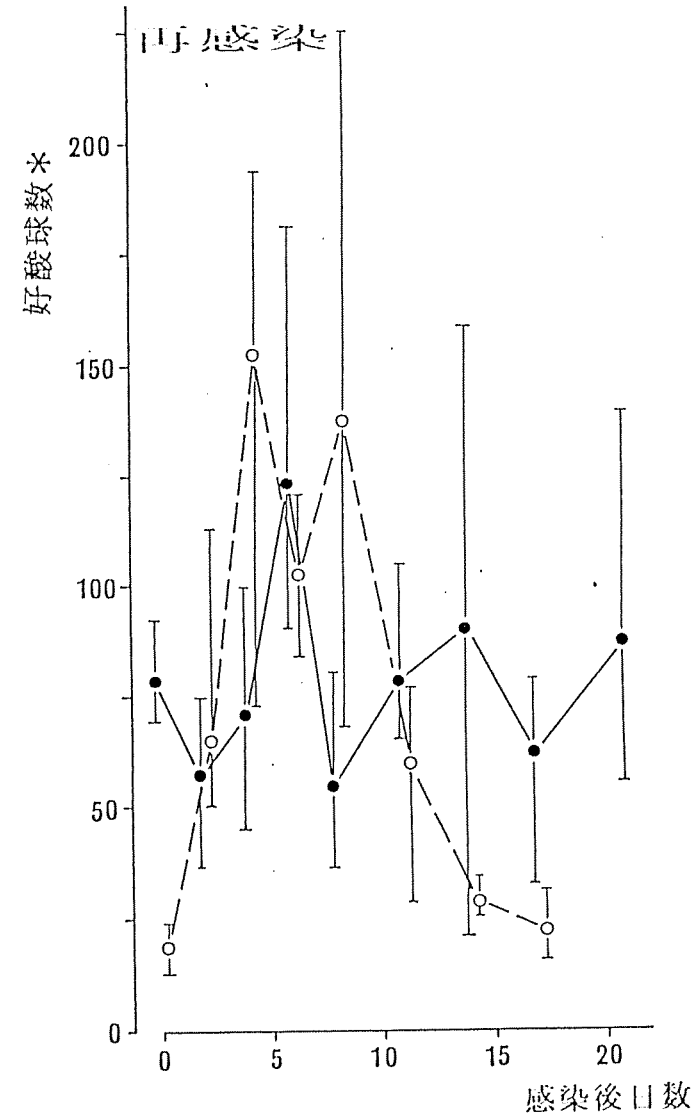
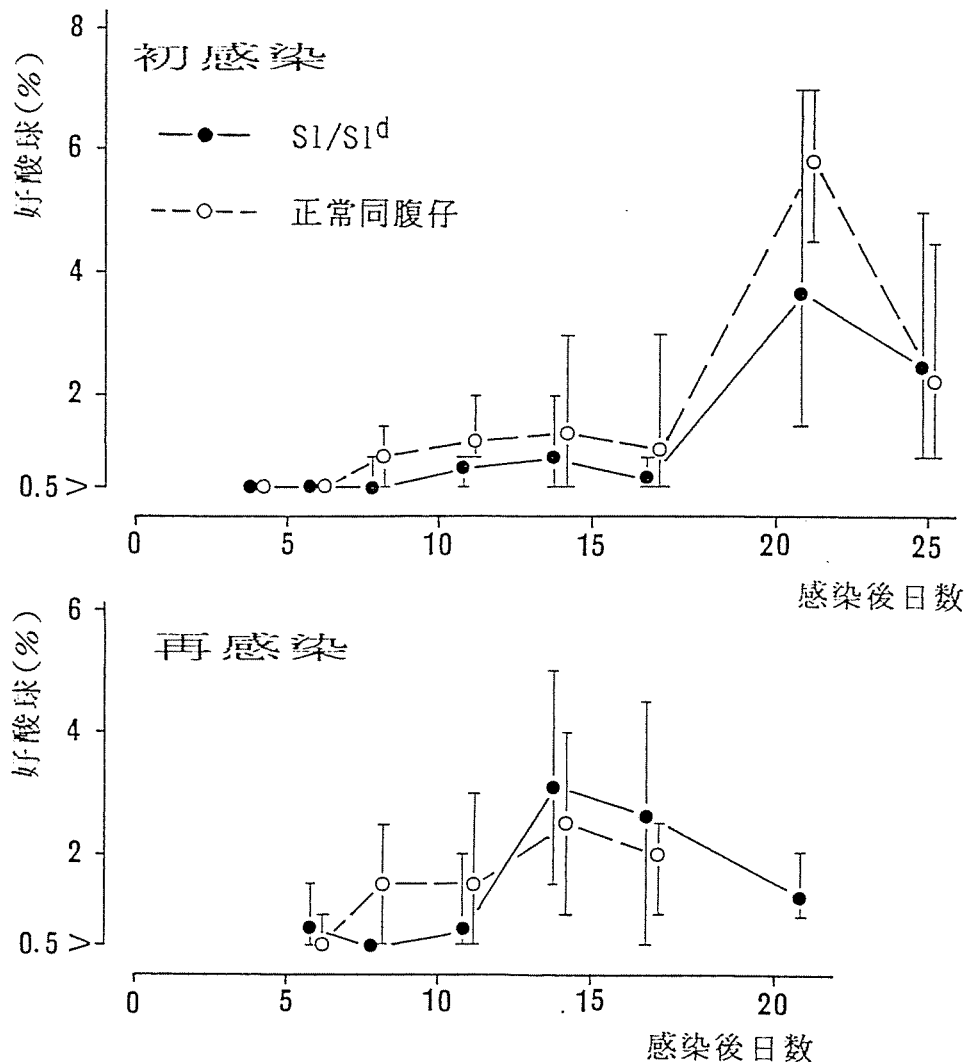


図 14 トリヒナ初感染および再感染時の WCB6F₁-S1/S1^d マウスおよびその正常同腹仔 (S1/+, S1^d/+ および +/+) の末梢血中における好酸球増多



好酸球増多は正常同腹仔よりも遅れたが、22日および40日日では顕著な好酸球増多が認められた。トリヒナ感染後における尾静脈からの末梢血中好酸球百分率を図14に示した。好酸球は S1/S1^d マウスでも正常同腹仔とほぼ同様の成績であった。S1/S1^d および +/+ マウスにおける広東住血線虫感染脳（感染後19～29日各2匹づつ）、マンスン住血吸虫感染肝臓および小腸の虫卵結節周囲（感染後51日各4匹づつ）、および多包虫シスト周囲（感染後4箇月各5匹づつ）の好酸球増多に関しても差は認められなかった。

考 察

好酸球増多は血中および局所組織で認められ、それぞれの機序は異なる。血中での増多は造血系における好酸球の産生および放出の増加、血中から組織内へ移行するまでの期間の延長などが考えられるが、詳細に関しては不明な点が多い。トリヒナ感染時の血中好酸球数の推移についてはよく調べられ、最近成虫によって産出される新生幼虫や筋肉内の幼虫ではなく、腸管内の虫体が好酸球増多を引き起こす重要な原因であることが示唆された(PINCUS et al., 1986)。BASTEN et al. (1970) はトリヒナ幼虫を経口投与および静脈内投与することにより血中好酸球増多を引き起こしたが、寄生虫の抽出物の投与ではそのような効果は認められていない。この血中好酸球増多はT細胞が関与していることが知られている(WALLS & BEESON, 1972)。これはリンパ球からの好酸球産生因子によるものかもしれない(BARTELMEZ et al., 1982)。しかしながら、SUGANE & OSHIMA (1982) はヌードマウスを用いてT細胞非依存性の血中好酸球増多をイヌ回虫感染において示し、BLOMJOUS et al. (1986) もヌードラットを用いて示している。T細胞はIgE 応答に関与し抗 ϵ 血清でIgE を消耗させたラットにおいてトリヒナ感染時の血中好酸球増多の期間が短縮され(DESSEIN et al., 1981)、抗ヒスタミン剤のプロメタジン投与により血中好酸球増多応答が阻害される(ISMAIL & TANNER, 1972)。しかしながら、イヌ回虫抗原投与に対してIgE 応答が弱い SJL 系や AKR 系マウスにおいて顕著な血中好酸球増多を示す(SUGANE & OSHIMA, 1984)。このことはIgE とは別にこれらのマウス骨髄における好酸球産生の特性を示したものかも知れない(WAKELIN & DONACHIE, 1983)。今回の肥満細胞欠損マウスにおける血中好酸球の成績は百分率のみの成績であるが、肥満細胞は血中好酸球増多にあまり重要ではない事を示唆しているように思われる。さらに、血中好酸球増多の程度も低く、今

後血中好酸球増多の数に関して調べる必要がある。最近、NAWA et al.(1987)は W/W^V マウスにおいてイヌ回虫抗原およびシクロフォスファミド投与による血中の高度好酸球増多が阻害されていることを示したが、この阻害は骨髓細胞自体の欠陥によるものかも知れず、肥満細胞の欠損によるものかどうかは不明である。

組織好酸球増多の機序としては、血中から局所への好酸球の移行、局所からの好酸球の遊出の阻害および髄外造血などが考えられるが、in vivo における成因および機序については不明な点が多い。肥満細胞の好酸球遊走性因子の in vitro での作用については前述したが、今回の in vivo の実験では寄生虫感染における組織好酸球増多における肥満細胞の決定的な重要性は認められなかった。なお、広東住血線虫はモルモット好酸球に対して遊走性活性を示すが(東儀ら, 1983)、トリヒナや住血吸虫からは寄生虫自身の好酸球遊走性活性は認められておらず(WINE et al., 1977; JENSEN & CASTRO, 1981)、多包虫においてもそのような活性は報告されていないが、多包虫に近縁なネコ条虫ではその存在が証明されている(GOETZL & AUSTEN, 1977)。 W/W^V マウスの好酸球は合成された ECF-A に対して正常マウスの好酸球と同様に遊走能力を有する(NAWA et al., 1987)。

トリヒナ初感染 $S1/S1^d$ マウスにおいて腸の好酸球増多が正常同腹仔よりも若干遅れるが、これは肥満細胞の関与を示唆するものかも知れない。GRIFFIN & MENDOZA (1986)は Sindbis ウィルス感染 W/W^V マウスにおいて脳における組織反応が若干遅延することを認めている。しかし、初感染初期(2~4日)においてはまだ特異的な IgE は検出されず、好酸球増多が IgE を介した肥満細胞の脱顆粒により引き起こされるとは考えられない。トリヒナ再感染において $S1/S1^d$ マウスの小腸での好酸球増多が正常同腹仔よりも長期間持続した

が、これは排虫現象が阻害され長期間トリヒナ成虫が腸管内に残存したことによると考えられる。おそらくトリヒナ虫体からの物質が何等かの機序を介して腸管での好酸球増多を引き起こしたと考えられるが、抗原の除去に肥満細胞が関与する事が示唆されている。すなわち、JUSTUS & MARAKOTE (1981) は肥満細胞から放出された顆粒が周囲の抗原と結合しマクロファージの抗原取り込みを促進することを示し、PADAWER (1969) は肥満細胞も貪食能力を有することを報告している。CTMC は細胞表面に IgE を付着させているが、MMC はその細胞内に IgE を含むことが示されており (JARRETT & HAIG, 1984)、*in vitro* では証明されていないが MMC は少なくとも IgE を取り込む能力を有するものと考えられる。これらのことから、肥満細胞欠損動物では抗原の除去が遅れ、残存した抗原が何等かの機序を介して好酸球を遊走させたのかもしれない。しかしながら、*in vivo* の抗原除去における肥満細胞の重要性は不明である。

トリヒナ感染マウス筋肉における好酸球の増多は遅れるが、S1/S1^d マウスは肥満細胞の欠損だけでなく、造血におけるの欠陥も考慮する必要がある。

小括

肥満細胞は好酸球に対する幾つかの遊走性因子を保有することが良く知られているので、肥満細胞欠損マウスの寄生虫感染時における組織好酸球増多を調べた。W/W^v および S1/S1^d マウスでは若干の遅れが認められたが、正常マウスとはほぼ同様の強い好酸球増多を示した。この結果から寄生虫感染時のマウスの好酸球増多には肥満細胞は決定的ではないことが示唆された。

VI. 総括

肥満細胞には二つのタイプ、すなわち結合織肥満細胞と粘膜肥満細胞があり、消化管線虫感染時の反芻獣や実験動物において粘膜肥満細胞（粘膜固有層中の上皮皮下肥満細胞と上皮層中の globule leucocyte の2種を含む）の数が顕著に増加する事が知られている。寄生虫感染に対する防御に肥満細胞の関与が示唆されてきたが、現在でもこの肥満細胞の重要性は論争の的となっている。本研究においては遺伝的胸腺欠損マウスおよび肥満細胞欠損マウスを用いて、(1) コスタリカ住血線虫感染時の肥満細胞増多における胸腺の役割、(2) 粘膜肥満細胞の起源、(3) 腸管からのトリヒナ成虫の排虫現象における粘膜肥満細胞の重要性、(4) マウス脳における広東住血線虫の死滅における肥満細胞の役割、(5) 寄生虫感染での好酸球増多における肥満細胞の役割について調べた。

まず、コスタリカ住血線虫感染ヌードマウス (nu/nu) において腸管の粘膜肥満細胞、特に、globule leucocyte はほとんど認められず、正常マウス (nu/+) では顕著に増加することから、粘膜肥満細胞数の増加は胸腺依存性であることを示唆した。一方、腸管の筋層および粘膜下織の結合織肥満細胞の増加については両マウスにおいて顕著な差は認めず、結合織肥満細胞数の増加は胸腺非依存性である事が示唆された。

第二に、結合織肥満細胞が欠損することが知られている W/W^V マウスおよび Sl/Sl^d マウスにおいて粘膜肥満細胞も欠損することを示した。さらに W/W^V マウスへの正常マウスおよび肥満細胞に巨大顆粒を有する bg^J/bg^J マウスの造血系およびリンパ系細胞の移入実験において、globule leucocyte や粘膜上皮皮下肥満細胞も結合織肥満細胞と同様造血系細胞由来であり、これらの細胞は同時に出現することから密接な関係にある事が示唆された。なお、 Sl/Sl^d マウスへの正常マウスの細胞移入では肥満細胞欠損は改善されなかった。

第三に、マウス小腸からのトリヒナ成虫の排虫現象における肥満細胞の関与を解明するために、トリヒナ感染時の肥満細胞欠損マウス (W/W^V および Sl/Sl^d マウス) における排虫現象を調べ、肥満細胞欠損マウスにおいてはトリヒナ成虫の排除が遅れることおよび肥満細胞欠損マウスから回収された成虫の産仔能力が高いことから、トリヒナ成虫に対する防御における肥満細胞の関与を示唆した。さらに、造血系細胞を移入され肥満細胞が出現した W/W^V マウスでは、正常マウスと同様の排虫現象が認められた。しかしながら、新生幼虫静脈内投与実験では、新生幼虫の血中から筋肉への移行・定着における肥満細胞の重要性は示すことは出来なかった。

第四に、マウスを非固有宿主とする広東住血線虫の肥満細胞欠損マウス脳における発育を調べたが、脳におけるこの線虫の死滅時期は正常マウスと同様で、この抵抗性における肥満細胞の関与することを示すことは出来なかった。

最後に、様々な好酸球遊走性因子を放出し、組織好酸球増多に関与すると考えられてきた肥満細胞を欠損するこれらのマウスにおいて、トリヒナ、広東住血線虫、多包虫およびマンソン住血吸虫感染時に正常マウスとほぼ同様の組織好酸球増多応答を示すことから、寄生虫感染時の好酸球増多応答には肥満細胞は必ずしも必要ではないことが示唆された。

VII. 謝 辞

本研究に際し、御指導、御鞭撻頂いた北海道大学獣医学部家畜寄生虫病学教室大林正士教授並びに神谷正男助教授、さらに御校閲を頂いた北海道大学獣医学部家畜解剖学教室工藤規雄教授並びに獣医生理学教室菅野富夫教授に深謝いたします。また、globule leucocyte について御教示頂いた北海道大学獣医学部家畜解剖学教室北川浩助手、 W/W^V マウスに関する情報を提供された慈恵会医科大学医学部寄生虫学教室片倉賢助手、マンソン住血吸虫を分与頂いた秋田大学医学部寄生虫学教室神谷晴夫助教授に深謝致します。さらに、本研究において終始援助頂いた板山裕氏および教室員各位に衷心より謝意を表します。

VIII. 引 用 文 献

- ABE, T. & NAWA, Y. (1987): Reconstitution of mucosal mast cells in W/W^V mice by adoptive transfer of bone marrow-derived cultured mast cells and its effects on the protective capacity to Strongyloides ratti-infection. Parasite Immunol., 9, 31-38
- ALIZADEH, H. & MURRELL, K. D. (1984): The intestinal mast cell response to Trichinella spiralis infection in mast cell-deficient w/w^V mice. J. Parasitol., 70, 767-773
- ALIZADEH, H. & WAKELIN, D. (1982a): Comparison of rapid expulsion of Trichinella spiralis in mice and rats. Int. J. Parasitol., 12, 65-73
- ALIZADEH, H. & WAKELIN, D. (1982b): Genetic factors controlling the intestinal mast cell response in mice infected with Trichinella spiralis. Clin. Exp. Immunol., 49, 331-337
- ALLEN, J. R. & NELSON, W. A. (1982): Immunological responses to ectoparasites. In: Immune reactions to parasites, Ed. FRANK, W., 169-180, New York, Gustav Fischer Verlag
- ASKENASE, P. W. (1980): Immunopathology of parasitic disease: involvement of mast cells and basophils. Springer Semin. Immunopathol., 2, 417-442
- ASKENASE, P. W. & VAN LOVEREN, H. (1983): Delayed-type hypersensitivity: activation of mast cells by antigen-specific T-cell factors initiates the cascade of cellular interactions. Immunology Today, 4, 259-264
- ASKENASE, P. W., VAN LOVEREN, H., KRAEUTER-KOPS, S., RON, Y., MEADE, R., THE-

- OHARIDES, T.C., NORDLUND, J.J., SCOVERN, H., GERHSON, M.D. & PTAK, W. (1983): Defective elicitation of delayed-type hypersensitivity in W/W^V and Sl/Sl^d mast cell-deficient mice. J. Immunol., 131, 2687-2694
- BARTELMEZ, S.H., DODGE, W.H. & BASS, D.A. (1982): Antigen mediated release of eosinophil growth stimulating factor from Trichinella spiralis sensitized spleen cells: a comparison of T. spiralis stage-specific antigen preparations. Immunology, 45, 605-611
- BASTEN, A., BOYER, M.H. & BEESON, P.B. (1970): Mechanism of eosinophilia. I. Factors affecting the eosinophil response of rats to Trichinella spiralis. J. Exp. Med., 131, 1271-1287
- BEFUS, D. & BIENENSTOCK, J. (1982): Factors involved in symbiosis and host resistance at the mucosa-parasite interface. Prog. Allergy, 31, 76-177
- BELL, R.G., MCGREGOR, D.D., WOAN, M.C. & ADAMS, L.S. (1983): Trichinella spiralis: selective intestinal immune deviation in the rat. Exp. Parasitol., 56, 129-142
- BELL, R.G., ADAMS, L.S. & OGDEN, R.W. (1984): Intestinal mucus trapping in the rapid expulsion of Trichinella spiralis by rats: induction and expression analyzed by quantitative worm recovery. Infect. Immun., 45, 267-272
- BENNETT, J.M., BLUME, R.S. & WOLFF, S.M. (1969): Characterization and significance of abnormal leucocyte granules in the beige mouse: a possible homologue for Chediak-Higashi Aleutian trait. J. Lab. Clin. Med., 73, 235-243

- BIENENSTOCK, J., BEFUS, A.D., PEARCE, F., DENBURG, J. & GOODACRE, R. (1982): Mast cell heterogeneity: derivation and function, with emphasis on the intestine. J. Allergy Clin. Immunol., 70, 407-412
- BIENENSTOCK, J., TOMIOKA, M., MATSUDA, H., STEAD, R.H., QUINONEZ, G., SIMONS, G.T., COUGHLIN, M.D. & DENBURG, J.A. (1987a): The role of mast cells in inflammatory processes: evidence for nerve/mast cell interactions. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 82, 238-243
- BIENENSTOCK, J., TOMIOKA, M., STEAD, R., ERNST, P., JORDANA, M., GAULDIE, J., DOLOVICH, J. & CENBURG, J (1987b): Mast cell involvement in various inflammatory processes. Am. Rev. Resp. Dis., 135, S5-S8
- BLOMJOUS, F.J.E.M., ELGERSMA, A., KRUIZINGA, W. & RUITENBERG, E.J. (1986): Thymus independence of eosinophilia induced by a non-parasite antigen. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 79, 376-379
- BONE, L.W. & BOTTJER, K.P. (1985): Stimulation of ingestion in Trichostrongylus colubriformis (Nematoda). Proc. Helminthol. Soc. Wash., 52, 80-84
- BRIGGS, N.T. (1963): Hypersensitivity in murine trichinosis: Some responses of Trichinella-infected mice to antigen and 5-hydroxytryptophan. Ann. New York Acad. Sci., 113, 456-466
- BROWN, P.J., BRUCE, R.G., MANSON-SMITH, D.F. & PARROTT, D.M.V. (1981): Intestinal mast cell response in thymectomised and normal mice infected with Trichinella spiralis. Vet. Immunol. Immunopathol., 2, 189-198
- BROWN, S.J., GALLI, S.J., GLEICH, G.J. & ASKENASE, P.W. (1982): Ablation of immunity to Amblyomma americanum by anti-basophil serum: Cooperation

- between basophils and eosinophils in expression of immunity to ectoparasites (ticks) in guinea pigs. J. Immunol., 129, 790-796
- BÜRGER, H.J. (1976): Untersuchungen über die Immunelimination von Trichinella spiralis bei Ratten. 3. Passive Immunisierung. Zentralbl. Veterinärmed., B, 23, 793-800
- BURNET, F.M. (1977): The probable relationship of some or all mast cells to the T-cell system. Cell. Immunol., 30, 358-360
- BUTTERWORTH, A.E. (1977): The eosinophil and its role in immunity to helminth infection. Curr. Top. Microbiol. Immunol., 77, 127-168
- BUTTERWORTH, A.E. (1984): Cell-mediated damage to helminths. Adv. Parasitol., 23, 143-235
- CAMPBELL, W.C. & BLAIR, L.S. (1978): The role of enteral and parenteral stages of Trichinella spiralis in the induction of histamine sensitivity in mice. In: Trichinellosis, Eds. KIM, C.W. & PAWŁOWSKI, Z.S., 263-269, Hanover, University Press of New England
- CAMPBELL, W.C., HARTMAN, R.K. & CUCKLER, A.C. (1963): Effect of certain antihistamine and antiserotonin agents upon experimental trichinosis in mice. Exp. Parasitol., 14, 23-28
- CAPRON, M. & CAPRON, A. (1982): Role of mast cells and basophils in immune defence against parasites. In: Immune reactions to parasites, Ed. FRANK, W., 89-100, Stuttgart, Gustav Fischer Verlag
- CAPRON, M., CAPRON, A., GOETZL, E.J. & AUSTEN, K.F. (1981): Tetrapeptides of the eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis (ECF-A) enhance eosinophil Fc receptor. Nature (Lond.), 289, 71-73

- CASTRO,G.A. & BULLICK,G.R. (1983): Pathophysiology of the gastrointes-
tinal phase. In: Trichinella and trichinosis, Ed. CAMPBELL,W.C., 265-
308, New York, Plenum Press
- CHI,E.Y. & LAGUNOFF,D. (1975): Abnormal mast cell granules in the beige
(Chediak-Higashi syndrome) mouse. J. Histochem. Cytochem., 23, 117-
122
- COBLE,B.I., LINDROTH,M., MOLIN,L. & STENDAHL,O.(1984): Histamine release
from rat mast cells during phagocytosis and interaction with acti-
vated neutrophils. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 75, 32-37
- CROMWELL,O., WALPORT,M.J., MORRIS,H.R., TAYLOR,G.W., HODSON,M.E., BATTEN,
J. & KAY,A.B. (1981): Identification of leukotrienes D and B in sputa
from cystic fibrosis patients. Lancet, ii, 164
- CROWLE,P.K. (1982): Mucosal mast cell reconstitution and Nippostrongylus
brasiliensis rejection by W/W^V mice. J. Parasitol., 69, 66-69
- CROWLE,P.K. & PHILLIPS,D.E.(1983): Characteristics of mast cells in Che-
diak-Higashi mice: light and electron microscopic studies of connect-
ive tissue and mucosal mast cells. Exp. Cell Biol., 51, 130-139
- CROWLE,P.K. & REED,N.D. (1981): Rejection of the intestinal parasite Ni-
ppostrongylus brasiliensis by mast cell-deficient W/W^V anemic mice.
Infec. Immun., 33, 54-58
- CSIZMAS,L. (1960): Preparation of formalinized erythrocytes. Proc. Soc.
Exp. Biol. Med., 103, 157-160
- CZARNETZKI,B.M. & BEHRENDT,H. (1981): Studies on the in vitro develop-
ment of rat peritoneal mast cells. Immunobiology, 159, 256-268

- CZARNETZKI, B.M. & ZIMMERMANN, R.E. (1981): Evidence for the non-peptide nature of neutrophil-derived eosinophil chemotactic factor. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 65, 23-26
- DEAN, D.A., MURRELL, K.D., MINARD, P. & VANNIER, W.E. (1976): Evidence for mast cell requirement in immunity of mice to schistosome infection. Fed. Proc., 35, 228 (Abstr No.116)
- DENHAM, D.A. (1969): Immunity of Trichinella spiralis. IV. Passive immunity in mice. Folia Parasitol. (Prague), 16, 183-187
- DEN HOLLANDER, N. & ALLEN, J.R. (1985): Dermacentor variabilis: Resistance to ticks acquired by mast cell-deficient and other strains of mice. Exp. Parasitol., 59, 169-179
- DESPOMMIER, D.D. (1983): Biology. In: Trichinella and Trichinosis. Ed. CAMPBELL, W.C., 75-151, New York, Plenum Press
- DESPOMMIER, D.D., CAMPBELL, W.C. & BLAIR, L.S. (1977a): The in vivo and in vitro analysis of immunity to Trichinella spiralis in mice and rats. Parasitology, 74, 109-119
- DESPOMMIER, D.D., MCGREGOR, D.D., CRUM, E.D. & CARTER, P.B. (1977b): Immunity to Trichinella spiralis. II. Expression of immunity against adult worms. Immunology, 33, 797-805
- DESSEIN, A.J., PARKER, W.L., JAMES, S.L. & DAVID, J.R. (1981): IgE antibody and resistance to infection. I. Selective suppression of the IgE antibody response in rats diminishes the resistance and the eosinophil response to Trichinella spiralis infection. J. Exp. Med., 153, 423-436

- DILLON, S.B. & MACDONALD, T.T. (1986): Limit dilution analysis of mast cell precursor frequency in the gut epithelium of normal and Trichinella spiralis infected mice. Parasite Immunol., 8, 503-511
- DINEEN, J.K. & KELLY, J.D. (1973): Expulsion of Nippostrongylus brasiliensis from the intestine of rats: the role of a cellular component derived from bone marrow. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 45, 759-766
- DOUCH, P.G.C., HARRISON, G.B.L., BUCHANAN, L.L. & GREER, K.S. (1983): In vitro bioassay of sheep gastrointestinal mucus for nematode paralysing activity mediated by substances with some properties characteristic of SRS-A. Int. J. Parasitol., 13, 207-212
- DOUCH, P.G.C., HARRISON, G.B.L., ELLIOTT, D.C., BUCHANAN, L.L. & GREER, K.S. (1986): Relationship of gastrointestinal histology and mucus anti-parasite activity with the development of resistance to trichostrongyle infections in sheep. Vet. Parasitol., 20, 315-331
- DUTOIT, E., TRONCHIN, G., VERNES, A. & BIGUET, J. (1979): The influence of prostaglandins and vasoactive amines on the intestinal phase of experimental trichinellosis in CBA mice and Wistar rats. Ann. Parasitol. Hum. Com., 54, 465-474
- DVORAK, A.M., HAMMEL, I. & GALLI, S.J. (1987): Beige mouse mast cells generated in vitro: ultrastructural analysis of maturation induced by sodium butyrate and of IgE-mediated, antigen-dependent degranulation. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 82, 261-268
- ELSON, C.O., KAGNOFF, M.F., FIOCCHI, C., BEFUS, A.D. & TARGAN, S. (1986): In-

- testinal immunity and inflammation: recent progress. Gastroenterology, 91, 746-768
- ENERBACK, L. (1966): Mast cells in rat gastrointestinal mucosa 3. Reactivity towards compound 48/80. Acta Pathol. Microbiol. Scand., 66, 313-322
- ERLICH, J.H., ANDERS, R.F., ROBERTS-THOMSON, I.C., SCHRADER, J.W. & MITCHEL, G.F. (1983): An examination of differences in serum antibody specificities and hypersensitivity reactions as contributing factors to chronic infection with the intestinal protozoan parasite, Giardia muris, in mice. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci., 61, 599-615
- FARRAM, E. & NELSON, D.S. (1980): Mouse mast cell as anti-tumor effector cells. Cell. Immunol., 55, 294-301
- GABRIEL, B.W. & JUSTUS, D.E. (1979): Quantitation of immediate and delayed hypersensitivity responses in Trichinella-infected mice. Correlation with worm expulsion. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 60, 275-285
- GALLI, S.J., DVORAK, A.M. & DVORAK, H.F. (1984): Basophil and mast cell: morphologic insights into their biology, secretory patterns, and function. Prog. Allergy, 34, 1-141
- GALLIN, J.I., BUJAK, J.S., PATTEN, E. & WOLFF, S.M. (1974): Granulocyte function in the Chediak-Higashi syndrome of mice. Blood, 43, 201-206
- GAMBLE, H.R. (1985): Comparison of immune effects in mice immunized with Trichinella spiralis adults and larval antigens. J. Parasitol., 71, 680-682
- GINSBURG, H. (1963): The in vitro differentiation and culture of normal

- mast cells from mouse thymus. Ann. N. Y. Acad. Sci., 103, 20-39
- GINSBURG,H., BEN-SHAHAR,D. & BEN-DAVID,E. (1982): Mast cell growth of fibroblast monolayers: two-cell entities. Immunology, 45, 371-380
- GINSBURG,H., OLSON,E.C., HUFF,T.F., OKUDAIRA,H. & ISHIZAKA,T. (1981): Enhancement of mast cell differentiation in vitro by T cell factor(s). Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 66, 447-458
- GLEICH,G.J. & ADOLPHSON,C.R. (1986): The eosinophilic leukocyte: structure and function. Adv. Immunol., 39, 177-253
- GLEICH,G.J., OLSON,G.M. & HERLICH,H. (1979): The effect of antiserum to eosinophils on susceptibility and acquired immunity of the guinea-pig to Trichostrongylus colubriformis. Immunology, 37, 873-880
- GOETZL,E.J. & AUSTEN,K.F. (1977): Cellular characteristics of the eosinophil compatible with a dual role in host defense in parasitic infections. Am. J. Trop. Med. Hyg., 26,142-150
- GREGG,P., DINEEN,J.K., ROTHWELL,T.L.W. & KELLY,J.D. (1978): The effect of age on the response of sheep to vaccination with irradiated Trichostrongylus colubriformis larvae. Vet. Parasitol., 4, 35-48
- GREGORY,M.W. (1979): The grobule leucocyte and parasitic infection - a brief history. Vet. Bull., 49, 821-827
- GRENCIS,R.K., LEE,T D G. & WAKELIN,D. (1985): Adoptive transfer of immunity to Trichinella spiralis in mice: generation of effective cells by different life cycle stages. Int. J. Parasitol., 15, 195-202
- GRENCIS,R.K., RIEDLINGER,J. & WAKELIN,D. (1987): Lymphokine production by T cells generated during infection with Trichinella spiralis. Int.

- Arch. Allergy Appl. Immunol., 83, 92-95
- GRENCIS, R.K. & WAKELIN, D. (1983): Immunity to Trichinella spiralis in mice. Factors involved in direct anti-worm effects. Wiad. Parazytol., 29, 387-399
- GRIFFIN, D.E. & MENDOZA, Q.P. (1986): Identification of the inflammation cells present in the central nervous system of normal and mast cell-deficient during sindbis virus encephalitis. Cell. Immunol., 97, 454-459
- GROVE, D.I., MAHMOUD, A.A.F. & WARREN, K.S. (1977): Eosinophils and resistance to Trichinella spiralis. J. Exp. Med., 145, 755-759
- GUSTOWSKA, L., RUITENBERG, E.J. & ELGERSMA, A. (1980): Cellular reactions in tongue and gut in murine trichinellosis and their thymus-dependence. Parasite Immunol., 2, 133-154
- GUSTOWSKA, L., RUITENBERG, E.J., ELGERSMA, A. & KOCIECKA, W. (1983): Increase of mucosal mast cells in the jejunum of patients infected with Trichinella spiralis. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 71, 304-308
- GUY-GRAND, D., DY, M., LUFFAU, G. & VASSALI, P. (1984): Gut mucosal mast cells. Origin, traffic and differentiation. J. Exp. Med., 160, 12-28
- HA, T.Y., REED, N.D. & CROWLE, P.K. (1983): Delayed expulsion of adult Trichinella spiralis by mast cell-deficient W/W^V mice. Infect. Immun., 41, 445-447
- HA, T.Y., REED, N.D. & CROWLE, P.K. (1986): Immune response potential of mast cell-deficient W/W^V mice. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 80, 85-94

- HAIG, D.M., MCKEE, T.A., JARRETT, E.E.E., WOODBURY, R. & MILLER, H.R.P. (1982)
: Generation of mucosal mast cells is stimulated in vitro by factors
derived from T cells of helminth-infected rats. Nature (Lond.), 300,
189-190
- HAMAGUCHI, Y., KANAKURA, Y., FUJITA, J., TAKEDA, S.-I., NAKANO, T., TARUI, S.,
HONJO, T. & KITAMURA, Y. (1987): Interleukin 4 as an essential factor
in vitro clonal growth of murine connective tissue-type mast cells. J.
Exp. Med., 165, 268-273
- HANDLINGER, J.H. & ROTHWELL, T.L.W. (1981): Studies of the responses of
basophil and eosinophil leucocytes and mast cells to the nematode
Trichostrongylus colubriformis: comparison of cell populations in pa-
rasite resistant and susceptible guinea-pigs. Int. J. Parasitol., 11,
67-70
- HENDERSON, W.R., CHI, E.Y. & KLEBANOFF, S.J. (1980): Eosinophil peroxidase-
induced mast cell secretion. J. Exp. Med., 152, 265-279
- HUNTLEY, J.F., NEWLANDS, G. & MILLER, H.R.P. (1984): The isolation and
characterization of globule leucocytes: their derivation from mucosal
mast cells in parasitized sheep. Parasite Immunol., 6, 371-390
- 五十嵐康, 黒沢元博 (1986): 炎症, 免疫反応とヒスタミン - 白血球, リンパ球
との関連を中心に - 臨床免疫, 18, 687-696
- IHLE, J.N., KELLER, J., OROSZLAN, S., HENDERSON, L.E., COPELAND, T.D., FITCH,
F., PRYSTOWSKY, M.B., GOLDWASSER, E., SCHRADER, J.W., PALASZYNSKI, E., DY,
M. & LEBEL, B. (1983): Biologic properties of homogeneous interleukin
3. I. Demonstration of WEHI-3 growth factor activity, mast cell

- growth factor activity, P cell-stimulating factor activity, colony-stimulating factor activity, and histamine-producing cell-stimulating factor activity. J. Immunol., 131, 282-287
- ISHIZAKA, T., OKUDAIRA, H., MAUSTER, L.E. & ISHIZAKA, K. (1976): Development of rat mast cells in vitro. 1. Differentiation of mast cells from thymus cells. J. Immunol., 116, 747-754
- ISMAIL, M.M. & TANNER, C.E. (1972): Trichinella spiralis: the effect of antiserotonin and antihistamine reagents on the eosinophilic response in rats. Exp. Parasitol., 31, 273-283
- ITAYAMA, H., OKU, Y. & KAMIYA, M. (1987): Longevity and fecundity of Trichinella spiralis in mast cell-deficient Sl/Sl^d mice. Jpn. J. Vet. Res., 35, 195-207
- JACOBSON, R.H., REED, N.D. & MANNING, D.D. (1977): Expulsion of Nippostrongylus brasiliensis from mice lacking antibody production potential. Immunology, 32, 867-874
- JACQUELINE, E., CRINQUETTE, J., BOUT, D., BARROIS, J. & VERNES, A. (1981): Trichinella spiralis in rats: in vivo effects of the bile and in vitro action of secretory IgA from bile. Ann. Parasitol. Hum. Com., 56, 395-400
- JAMES, E.R. & DENHAM, D.A. (1974): The stage specificity of the immune response to Trichinella spiralis. In: Trichinellosis, Ed. KIM, C.W., 345-351, New York, Intext Educational Publishers
- JARRETT, E.E.E. & HAIG, D.M. (1984): Mucosal mast cells in vivo and in vitro. Immunol. Today, 5, 115-118

- JARRETT, E.E.E. & MILLER, H.R.P. (1982): Production and activities of IgE in helminth infection. Prog. Allergy, 31, 178-233
- JENSEN, L.J. & CASTRO, G.A. (1981): Trichinella spiralis: Generation in vitro of factors chemotactic for rat cells in the presence of rat serum. Exp. Parasitol., 52, 53-61
- JONES, V.E. & OGILVIE, B.M. (1971): Protective immunity to Nippostrongylus brasiliensis: the sequence of events which expels worms from the rat intestine. Immunology, 20, 549-561
- JUNGERY, M., MCLAREN, D.J. & OGILVIE, B.M. (1983): Functional abnormalities in the beige mouse eosinophil assessed using T. spiralis as a target. J. Pathol., 139, 323-335
- JUSTUS, D.E. & MARAKOTE, N. (1981): Mast cell degranulation associated with sequestration and removal of Trichinella spiralis antigen. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 64, 371-384
- KAMIYA, M. & TANAKA, H. (1969): Hemagglutination test in rats infected with Angiostrongylus cantonensis. Jpn. J. Exp. Med., 39, 593-599
- KAMIYA, M., OKU, Y., KAMIYA, H. & NOMURA, T. (1982): Characteristic responses of nude mice in angiostrongyliasis and echinococcosis. In: Proc. 3rd Int. workshop on nude mice, 133-145, New York, Gustav Fischer
- KAMIYA, M., OKU, Y., FUKUMOTO, S. & OOI, H.K. (1983): Preliminary observation on the absence of globule leucocytes in mast cell-deficient W/W^V anemic mice after Trichinella spiralis infection. Jpn. J. Vet. Res., 31, 133-140
- KAMIYA, M., OKU, Y., ITAYAMA, H. & OHBAYASHI, M. (1985): Prolonged expulsion

- of adult Trichinella spiralis and eosinophil infiltration in mast cell-deficient W/W^V mice. J. Helminthol., 59, 233-239
- KARMANSKA, K. & MICHALSKA, Z. (1978): Studies on the mechanism of "self-cure" in trichinellosis. In: Trichinellosis, Eds. KIM, C.W. & PAWLOWSKI, Z.S., 3-25, Hanover, University Press of New England
- KASSAI, T. (1982): Handbook of Nippostrongylus brasiliensis (Nematode). Akademiai kiado, Budapest
- 片倉賢, 奥祐三郎, 神谷正男, 大林正士 (1981): 腸間膜動脈寄生性タイ住血線虫 Angiostrongylus siamensis の淡水産巻貝 Biomphalaria glabrata 体内における発育. 寄生虫誌, 30, 23-30
- KATIIYAR, J.C., GUPTA, S. & SEN, A.B. (1985): Action of diethylcarbamazine citrate on protective immunity in rats infected with Nippostrongylus brasiliensis. Z. Parasitenkd., 71, 401-408
- KELLER, R. (1970): On the mechanism of expulsion of helminths. Clin. Exp. Immunol., 6, 207-210
- KELLER, R. (1971): Nippostrongylus brasiliensis in the rat: failure to relate intestinal histamine and mast cell levels with worm expulsion. Parasitology, 63, 473-481
- KELLER, R. & OGILVIE, B.M. (1972): The effect of drugs on worm expulsion in the Nippostrongylus brasiliensis infected rat: a discussion of the interpretation of drug action. Parasitology, 64, 217-227
- KELLY, J.D., DINEEN, J.K., GOODRICH, B.S. & SMITH, I.D. (1974): Expulsion of Nippostrongylus brasiliensis from the intestine of rats. Role of prostaglandins and pharmacologically active amines (histamine,

- 5-hydroxytryptamine) in worm expulsion. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 47, 458-465
- KENNEDY, M.W. (1980): Effects of the host immune response on the longevity, fecundity and position in the intestine of Trichinella spiralis in mice. Parasitology, 80, 49-60
- KING, S.J. & MILLER, H.R.P. (1984): Anaphylactic release of mucosal mast cell protease and its relationship to gut permeability in Nippostrongylus-primed rats. Immunology, 51, 653-660
- KITAGAWA, H., OGATA, K., SUGIMURA, M., HASHIMOTO, Y. & KUDO, N. (1979): Thymus origin of globule leucocytes in chicken. Jpn. J. Vet. Res., 27, 16-18
- 北村幸彦, 横山正雄, 園田隆 (1981): 肥満細胞の起源と分化. 細胞, 13, 222-228
- KITAMURA, Y. & GO, S. (1979): Decreased production of mast cells in S1/S1^d anemic mice. Blood, 53, 492-497
- KITAMURA, Y., GO, S. & HATANAKA, K. (1978): Decrease of mast cells in W/W^V mice and their increase by bone marrow transplantation. Blood, 52, 447-452
- KITAMURA, Y., SCHIMADA, M., HATANAKA, K. & MIYANO, Y. (1977): Development of mast cells from grafted bone marrow cells in irradiated mice. Nature (Lond.), 265, 442-443
- KOJIMA, S., KITAMURA, Y. & TAKATSU, K. (1980): Prolonged infection of Nippostrongylus brasiliensis in genetically mast cell-depleted W/W^V mice. Immunol. Letters, 2, 159-162

- LAKE, A.M., BLOCH, K.J., SINCLAIR, K.J. & WALKER, W.A. (1980): Anaphylactic release of intestinal goblet cell mucus. Immunology, 39, 173-178
- LEBLOND, C.P. & MESSIER, B. (1958): Renewal of chief cells and goblet cells in the small intestine as shown by radioautography after injection of thymidine- H^3 into mice. Anat. Rec., 132, 247-259
- LEE, G.B. & OGILVIE, B.M. (1981): The mucus layer of the small intestine - its protective effect in rats immune to Trichinella spiralis. In: Trichinellosis, Eds. KIM, C.W., RUITENBERG, E.J. & TEPPEMA, J.S., 91-95, Chertsey, Reedbooks Ltd.
- LEE, T.D.G., SWIETER, M. & BEFUS, A.D. (1986): Mast cell responses to helminth infection. Parasitol. Today, 2, 186-190
- LEE, T.D.G. & WAKELIN, D. (1982): The use of host strain variation to assess the significance of mucosal mast cells in the spontaneous cure response of mice to the nematode Trichuris muris. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 67, 302-305
- LEVY, D.A. & FRONDOZA, C. (1983): Immunity to intestinal parasites: role of mast cells and goblet cells. Proc. Fed., 42, 1750-1755
- LINDSAY, M.C. & WILLIAMS, J.F. (1985): Hepatic mast cells in rat infected with Taenia taeniaeformis. Int. J. Parasitol., 15, 203-209
- LITT, M. (1963): Studies in experimental eosinophilia. V. Eosinophils in lymph nodes of guinea pigs following primary antigenic stimulation. Am. J. Pathol., 42, 529-549
- LORIA-CORTES, R. & LOBO-SANAHUJA, J.F. (1980): Clinical abdominal angiostrongylosis, a study of 116 children with intestinal eosinophilic

- granuloma caused by Angiostrongylus costaricensis. Am. J. Trop. Med. Hyg., 29, 538-544
- LOVE, R.J., OGILVIE, B.M. & MCLAREN, D.J. (1976): The immune mechanism which expels the intestinal stage of Trichinella spiralis from rats. Immunology, 30, 7-15
- LUTZNER, M.A., LOWRIE, C.T. & JORDAN, H.W. (1967): Giant granules in leukocytes of the beige mice. J. Hered., 58, 299-300
- MATSUDA, H., FUKUI, K., KISO, Y. & KITAMURA, Y. (1985): Inability of genetical mast cell-deficient W/W^V mice to acquire resistance against larval Haemaphysalis longicornis ticks. J. Parasitol., 71, 443-448
- MATSUOKA, Y. (1985): Migration and development of Angiostrongylus costaricensis and A. siamensis in mice following oral, intraperitoneal, subcutaneous and intravenous infection. Jpn. J. Vet. Res., 33, 85
- MAYRHOFER, G. (1979): The nature of the thymus dependency to mucosal mast cells. I. An adaptive secondary response to challenge with Nippostrongylus brasiliensis. Cell. Immunol., 47, 304-311
- MAYRHOFER, G. & BAZIN, H. (1981): Nature of the thymus dependency of mucosal mast cells. III. Mucosal mast cells in nude mice and nude rats, in B rats and in a child with the Di George syndrome. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 64, 320-331
- MAYRHOFER, G. & FISHER, R. (1979): Mast cells in severely T-cell depleted rats and the response to infection with Nippostrongylus brasiliensis. Immunology, 37, 145-155
- MEKORI, T. & PHILLIPS, R.A. (1969): The immune response in mice of geno-

- types W/W^V and Sl/Sl^d. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 132, 115-119
- MILLER, H.R.P. (1984): The protective mucosal response against gastrointestinal nematodes in ruminants and laboratory animals. Vet. Immunol. Immunopathol., 6, 167-259
- MILLER, H.R.P. (1987): Gastrointestinal mucus, a medium for survival and for elimination of parasitic nematodes and protozoa. Parasitology, 94, S77-S100
- MILLER, H.R.P., WOODBURY, R.G., HUNTLEY, J. & NEWLANDS, G. (1983): Systemic release of mucosal mast-cell protease in primed rats challenged with Nippostrongylus brasiliensis. Immunology, 49, 471-479
- MITCHELL, L.A., WESCOTT, B. & PERRYMAN, L.E. (1983): Kinetics of expulsion of the nematode Nippostrongylus brasiliensis, in mast-cell deficient W/W^V mice. Parasite Immunol., 5, 1-12
- MOLONEY, A. & DENHAM, D.A. (1979): Effects of immune serum and cells on newborn larvae of Trichinella spiralis. Parasite Immunol., 1, 3-12
- MOQBEL, R., WAKELIN, D., MACDONALD, A.L., KING, S.J., GRENCIS, R.K. & KAY, A.B. (1987): Release of leukotriens during rapid expulsion of Trichinella spiralis from immune rats. Immunology, 60, 425-430
- MORERA, P. (1973): Life history and redescription of Angiostrongylus costaricensis Morera and Cespedes, 1971. Am. J. Trop. Med. Hyg., 22, 613-621
- MORERA, P. (1985): Abdominal angiostrongyliasis: a problem of public health. Parasitol. Today, 1, 173-175
- MUNOZ, J.J., SOGANDARES-BERNAL, F. & BERGMAN, R.K. (1974): Histamine sensi-

- tization of mice by Trichinella spiralis infection. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 147, 524-526
- MURPHY, E.D., HARRISON, D.E. & ROTH, J.B. (1973): Giant granules of beige mice: a quantitative marker for granulocytes in bone marrow transplantation. Transplantation, 15, 526-530
- MURRAY, M., JARRETT, W.F.H. & JENNINGS, F.W. (1971a): Mast cells and macro-molecular leak in intestinal immunological reactions. The influence of sex of rats infected with Nippostrongylus brasiliensis. Immunology, 21, 17-31
- MURRAY, M., MILLER, H.R.P. & JARRETT, W.F.H. (1968): The globule leucocyte and its derivation from the subepithelial mast cell. Lab. Invest., 19, 222-234
- MURRAY, M., SMITH, W.D., WADDELL, A.H. & JARRETT, W.F.H. (1971b): Nippostrongylus brasiliensis: Histamine and 5-hydroxytryptamine inhibition and worm expulsion. Exp. Parasitol., 30, 58-63
- NAKANO, T., SONODA, T., HAYASHI, C., YAMATODANI, A., KANAYAMA, Y., YAMAMURA, T., ASAI, H., YONEZAWA, T., KITAMURA, Y. & GALLI, S.J. (1985): Fate of bone marrow-derived culture mast cells after intracutaneous, intraperitoneal, and intravenous transfer into genetically mast cell-deficient W/W^V mice: Evidence that cultured mast cells can give rise to both connective tissue type and mucosal mast cells. J. Exp. Med., 162, 1025-1043
- NAWA, Y. (1979): Increased permeability of gut mucosa in rats infected with Nippostrongylus brasiliensis. Int. J. Parasit., 9, 251-255

- NAWA, Y., KIYOTA, M., KORENAGA, M. & KOTANI, M. (1985): Defective protective capacity of W/W^V mice against Strongyloides ratti infection and its reconstitution with bone marrow cells. Parasite Immunol., 7, 429-438
- NAWA, Y., Ohashi, M., IMAI, J. & ABE, T. (1987): Eosinophil response in mast cell-deficient W/W^V mice. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 83, 6-11
- 岡本宗裕, 神谷正男, 奥祐三郎, 大林正士 (1985): スナネズミにおける T. axei および T. colubriformis 感染実験. 第100回日本獣医学会演題抄録集, 182
- OKU, Y., ITAYAMA, H., KAMIYA, M. & OHBAYASHI, M. (1984): Tissue and blood eosinophilia in mast cell-deficient Sl/Sl^d mice infected with Trichinella spiralis. Jpn. J. Vet. Res., 32, 165-170
- OKU, Y., ITAYAMA, H. & KAMIYA, M. (1984): Expulsion of Trichinella spiralis from the intestine of W/W^V mice reconstituted with haematopoietic and lymphopoietic cells and origin of mucosal mast cells. Immunology, 53, 337-344
- OOI, H.-K., KAMIYA, M., OHBAYASHI, M. & NAKAZAWA, M. (1986): Infectivity in rodents and cold resistance of Trichinella spiralis isolated from pig and polar bear, and T. pseudospiralis. Jpn. J. Vet. Res., 34, 105-110
- ORTEGA-PIERRES, G., MACKENZIE, C.D. & PARKHOUSE, R.M.E. (1984): Protection against Trichinella spiralis induced by a monoclonal antibody that promotes killing of newborn larvae by granulocytes. Parasite Immunol., 6, 275-284
- OVARY, Z. (1958): Passive cutaneous anaphylaxis in the mouse. J. Immunol., 81, 355-357

- OVARY,Z., CALAZZA,S.S. & KOJIMA,S. (1975): PCA reaction with mouse antibodies in mice and rats. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 48, 16-21
- PADAWER,J. (1969): Uptake of colloidal thorium dioxide by mast cells. Cell Biol., 40, 747-760
- PARKHOUSE,R.M.E. & ORTEGA-PIERRES,G. (1984): Stage-specific antigens of Trichinella spiralis. Parasitology, 88, 623-630
- PARMENTIER,H.K., VRIES,C.DE, RUITENBERG,E.J. & VAN LOVEREN,H. (1987): Involvement of serotonin in intestinal mastocytopoiesis and inflammation during a Trichinella spiralis infection in mice. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 83, 31-38
- PATINO,M.M., WILLIAMS,D., AHRENS,J. & GRAYBILL,J.R. (1987): Experimental histoplasmosis in the beige mouse. J. Leuko. Biol., 41, 228-235
- PAWLOWSKI,Z. & RAUHUT,W. (1974): Mast cells and elimination of T. spiralis adults in experimental rats. Wiad. Parazytol., 20, 21-27
- PINCUS,S.H., CAMMARATA,P.V., DELIMA,M. & DESPOMMIER,D. (1986): Eosinophilia in murine trichinellosis. J. Parasitol., 72, 321-325
- PITTS,R.M. & MAYRHOFER,G. (1983): Local and systemic factors regulating mucosal mast cells. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 71, 309-316
- POON,K.C., LIU,P.I. & SPICER,S.S. (1981): Mast cell degranulation in beige mice with the Chediak-Higashi defect. Am. J. Pathol., 104, 142-149
- PRZYJALKOWSKI,Z. & GORECKA,T. (1976): Angiostrongylus cantonensis Chen, 1935 (Nematoda, Metastrongylidae) development in germfree and conventional mice. Acta Parasitol. Pol., 24, 57-67

- PTAK, W., ASKENASE, P.W., ROSENSTEIN, R.W. & GERSHON, R.K. (1982): Transfer of an antigen-specific immediate hypersensitivity-like reaction with an antigen-binding factor produced by T cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 79, 1969-1973
- REED, N.D., CROWLE, P.K. & HA, T.-Y. (1982): Use of mast cell-deficient W/W^V mice to study host-parasite relationships. Exp. Cell Biol., 50, 324-325
- RIEDLINGER, J., GRENCIS, R.K. & WAKELIN, D. (1986): Antigen-specific T-cell lines transfer protective immunity against Trichinella spiralis in vivo. Immunology, 58, 57-61
- RIVERA-ORTIZ, C.I. & NUSSENZWEIG, R. (1976): Trichinella spiralis: anaphylactic antibody formation and susceptibility in strains of inbred mice. Exp. Parasitol., 39, 7-17
- ROBERTS-THOMSON, I.C., ANDERS, R.F., UNDERDOWN, B.J. & MITCHELL, G.F. (1981): Giardia muris in inbred mouse strains. Gastroenterology, 80, 1263-
- RODER, J.C. (1979): The beige mutation in the mouse. I. A stem cell pre-determined impairment in natural killer cell function. J. Immunol., 123, 2168-2173
- ROSS, W.M. (1948): A note on the collection of live adults of Trichinella spiralis. Can. J. Comp. Med., 12, 152-154
- ROTHWELL, T.L.W., DINEEN, J.K. & LOVE, R.J. (1971): The role pharmacologically-active amines in resistance to Trichostrongylus colubriformis in the guinea-pig. Immunology, 21, 925-938
- ROTHEWELL, T.L.W., LE JAMBRE, L.F., ADAMS, D.B. & LOVE, R.J. (1978a): Tricho-

- strongylus colubrifomis infection of guinea-pigs: genetic basis for variation in susceptibility to infection among outbred animals. Parasitology, 76, 201-209
- ROTHWELL, T.L.W., JONES, W.O. & LOVE, R.J. (1974a): Studies on the role of histamine and 5-hydroxytryptamine in immunity against the nematode Trichostrongylus colubrifomis. III. Inhibition of worm expulsion from guinea-pigs by treatment with reserpine. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 47, 875-886
- ROTHWELL, T.L.W., PRICHARD, R.K. & LOVE, R.J. (1974b): Studies on the role of histamine and 5-hydroxytryptamine in immunity against the nematode Trichostrongylus colubrifomis. I. In vivo and in vitro effects of the amines. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 46, 1-13
- ROTHWELL, T.L.W., LOVE, R.J. & EVANS, D.P. (1978b): Studies on the role of histamine and 5-hydroxytryptamine in immunity against the nematode Trichostrongylus colubrifomis. IV. Inhibition of the expulsion of worms transplanted into the duodenum of immune guinea pigs. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 56, 457-462
- RUITENBERG, E.J. & BUYS, J. (1983): Involvement of rat eosinophils, neutrophils and mononuclear cells in antibody-and/or complement mediated adherence and stage-specific killing of Trichinella spiralis in vitro. Wiad. Parazytol., 29, 421-437
- RUITENBERG, E.J. & ELGERSMA, A. (1976): Absence of intestinal mast cell response in congenitally athymic mice during Trichinella spiralis infection. Nature (Lond.), 264, 258-260

- RUITENBERG, E.J. & ELGERSMA, A. (1979): Response of intestinal globule leucocytes in the mouse during a Trichinella spiralis infection and its independence of intestinal mast cell. Br. J. Exp. Pathol., 60, 246-251
- RUITENBERG, E.J., ELGERSMA, A., KRUIZINGA, W. & LEENSTRA, F. (1978a): Host protection to the intestinal phase of Trichinella spiralis. In: Trichinellosis, Eds. KIM, C.W. & PAWLOWSKI, Z.S., 169-181, Hanover, University Press of New England
- RUITENBERG, E.J., ELGERSMA, A. & LAMERS, C.H.J. (1978b): Thymus-dependence and kinetics of intestinal mast cells and globule leucocytes. Z. Immunitaetsforsch. Exp. Ther., 154, 357-359
- RUITENBERG, E.J., ELGERSMA, A. & LAMERS, C.H.J. (1979): Kinetics and characteristics of intestinal mast cells and globule leucocytes. In: The mast cell: its role in health and disease. Eds, PEPYS, J. & EDWARDS, A. M., 732-737, Tunbridge Well, Pitman Medical Publishing
- RUSSELL, E.S. & BERNSTEIN, S.E. (1966): Blood and blood formation. In: Biology of the laboratory mouse, Ed. GREEN, E.L., 2nd ed, 351-372, New York, McGraw-Hill
- 坂本司, 金田寿夫, 中川敏 (1969): ホッキョクグマの1例より得られた旋毛虫 Trichinella spiralis (OWEN, 1935) について. 寄生虫誌, 18, 715
- SCHRADER, J.W., SCOLLAY, R. & BATTYE, F. (1983): Intramucosal lymphocytes of the gut: Lyt-2 and Thy-1 phenotype of the granulated cells and evidence for the presence of both T cells and mast cell precursor. J. Immunol., 130, 558-564

- SCHWARTZ, L.B. & AUSTEN, K.F. (1984): Structure and function of the chemical mediators of mast cells. Prog. Allergy, 34, 271-321
- SHANAHAN, F., DENBURG, J.A., FOX, J., BIENENSTOCK, J. & BEFUS, D. (1985): Mast cell heterogeneity: effects of neuroenteric peptides on histamine release. J. Immunol., 135, 1331-1337
- SHARKIS, S.J., WIKTOR-JEDREZEJCZAK, W., AHMED, A., SANTOS, G.W., MCKEE, A. & SELL, K.W. (1978): Anti-theta-sensitive regulatory cell (TSRC) and hematopoiesis: Regulation of differentiation of transplanted stem cell in W/W^V anemic and normal mice. Blood, 52, 802-817
- SHARKIS, S.J., WIKTOR-JEDREZEJCZAK, W. & AHMED, A. (1981): The W/W^V mouse. A model of bone marrow failure. In: Immunologic defects in laboratory animals 1, Eds. GERSHWIN, M.E. & MERCHANT, B., 79-97, New York, Plenum Press
- SHER, A., CORREA-OLIVEIRA, R., HIENY, S. & HUSSAIN, R. (1983): Mechanisms of protective immunity against Schistosoma mansoni infection in mice vaccinated with irradiated cercariae. IV. Analysis of the role of IgE antibodies and mast cells. J. Immunol., 131, 1460-1465
- SILVA, D.G. (1967): The ultrastructure of crystal-containing cells in the colonic epithelium of mice. J. Ultrastruc. Res., 18, 127-141
- SMITH, W.D. (1977): Anti-larval antibodies in the serum and abomasal mucus of sheep hyperinfected with Haemonchus contortus. Res. Vet. Sci., 22, 334-338
- SONODA, S., SONODA, T., NAKANO, T., KANAYAMA, Y., KANAKURA, Y., ASAI, H., YONEZAWA, T. & KITAMURA, Y. (1986): Development of mucosal mast cells

- after injection of a single connective tissue-type mast cell in the stomach mucosa of genetically mast cell-deficient W/W^V mice. J. Immunol., 137, 1319-1322
- SOULSBY, E.J.L. (1982): Helminths, arthropods, and protozoa of domesticated animals. 7th ed., London, Bailliere Tindall
- STEWART, G.L., KRAMAR, G.W., CHARNIGA, L. & KRAMAR, M. (1985): The effects of histamine and antihistamine on Trichinella spiralis and on trichinous enteritis in the host. Int. J. Parasitol., 15, 327-332
- STEWART, G.L., KRAMAR, G.W., KRAMAR, M. & CHARNIGA, L. (1982): The effects of cortisone on fecundity, number, and distribution of adult Trichinella spiralis and on trichinous enteritis in the host. J. Parasitol., 68, 909-915
- SUGANE, K. & OSHIMA, T. (1982): Eosinophilia, granuloma formation and migratory behaviour of larvae in the congenitally athymic mouse infected with Toxocara canis. Parasite Immunol., 4, 307-318
- SUGANE, K. & OSHIMA, T. (1984): Interrelationship of eosinophilia and IgE antibody production to larval ES antigen in Toxocara canis infected mice. Parasite Immunol., 6, 409-420
- THOMPSON, A. (1972): Isolation and characterisation of a mast cell degranulating substance from Ascaris suum. Biochem. Biophys. Acta, 261, 245-257
- 東儀宣哲, 下村浩, 岩崎晴治, 野城成子, EXCONDE, A.C., 辻守康 (1983): 広東住血線虫抗原のモルモット好酸球遊走能. 寄生虫誌, 32(増), 88
- 富岡玖夫 (1986): 好酸球とアレルギー. 細胞, 18, 369-375

- UBER, C.L., ROTH, R.L. & LEVY, D.A. (1980): Expulsion of Nippostrongylus brasiliensis by mice deficient in mast cells. Nature (Lond.), 287, 226-228
- UBELAKER, J.E., CARUSO, J. & PENA, A (1981): Experimental infection of Sigmodon hispidus with third-stage larvae of Angiostrongylus costaricensis. J. Parasitol., 67, 219-221
- VAN LOVEREN, H., DEN OTTER, W., MEADE, R., TERHEGGEN, P.M.A.B., ASKENASE, P.W. (1985): A role for mast cells and the vasoactive amine serotonin in T cell-dependent immunity to tumors. J. Immunol., 134, 1292-1299
- VOS, J.G., RUITENBERG, E.J., VAN BASTEN, N., BUYS, J., ELGERSMA, A. & KURUI-ZINGA, W. (1983): The athymic nude rat. IV. Immunocytochemical study to detect T-cells, and immunological and histopathological reactions against Trichinella spiralis. Parasite Immunol., 5, 195-215
- WAKELIN, D. & DENHAM, D.A. (1983): The immune response. In: Trichinella and trichinosis, Ed. CAMPBELL, W.C., 265-308, New York, Plenum Press
- WAKELIN, D. & DONACHIE, A.M. (1981): Genetic control of immunity to Trichinella spiralis. Donor bone marrow cells determine responses to infection in mouse radiation chimaeras. Immunology, 43, 787-792
- WAKELIN, D. & DONACHIE, A.M. (1983): Genetic control of eosinophilia. Mouse strain variation in response to antigens of parasite origin. Clin. Exp. Immunol., 51, 239-246
- WAKELIN, D. & WILSON, M.M. (1977): Evidence for the involvement of a bone marrow-derived cell population in the immune expulsion of Trichinella spiralis. Parasitology, 74, 225-234

- WALKER, W.A., WU, M. & BLOCH, K.J. (1977): Stimulation by immune complexes of mucus release from goblet cells of the rat small intestine. Science, 197, 370-372
- WALLS, R.S. & BEESON, P.B. (1972): Mechanisms of eosinophilia. VIII. Importance of local cellular reactions in stimulating eosinophil production. Clin. Exp. Immunol., 12, 111-119
- WASSERMAN, S.I. (1979): The mast cell and the inflammatory response. In: The mast cell: its role in health and disease, Eds. PEPYS, J. & EDWARDS, A.M., 9-20, Tunbridge Wells, Pitman Medical Publishing
- WASSOM, D.L., DOUGHERTY, D.A., KRICO, C.J. & DAVID, C.S. (1984): H-2-controlled, dose-dependent suppression of the response that expels adult Trichinella spiralis from the small intestine of mice. Immunology, 53, 811-818
- WEDRYCHOWICZ, H., MACLEAN, L.M. & HOLMES, P.H. (1983): The detection and measurement of coproantibodies to Nippostrongylus brasiliensis in rats following a primary infection. Parasite Immunol., 5, 277-287
- WELLER, P.F. & GOETZL, E.J. (1979): The regulatory and effector roles of eosinophils. Adv. Immunol., 27, 339-371
- WINE, A.C., STONE, M.K. & MAHMOND, A.A.F. (1977): Eosinophil chemotaxis by products of antigen-stimulated spleen cell. Clin. Res., 25, 351 A
- WRIGHT, K.A. (1979): Trichinella spiralis: An intracellular parasite in the intestinal phase. J. Parasitol., 65, 441-445
- 吉村堅太郎 (1983): 広東住血線虫症における好酸球増多とその意義. 秋田医学, 10, 151-165

HELMINTH INFECTIONS AND MAST CELLS:
ORIGIN AND ROLE OF MUCOSAL MAST CELLS
IN TRICHINELLA SPIRALIS INFECTION

Yuzaburo OKU

Department of Parasitology

Faculty of Veterinary Medicine

Hokkaido University, Sapporo 060, Japan

Helminth infections cause local mast cell hyperplasia and eosinophilia. Mast cells are heterogeneous, including mucosal mast cell and connective tissue mast cell. In this study, the regulation of mast cell hyperplasia, the origin of mucosal mast cells and the role of mast cells in helminth infections and eosinophil response were investigated.

Result of experimentation with athymic nude mice following Angiostrongylus costaricensis-infection suggests that there is a thymus dependency of mucosal mast cell hyperplasia in the intestinal lamina propria (subepithelial mast cell) and epithelium (globule leucocyte), and a thymus independency of connective tissue mast cell hyperplasia in submucosal tissue and muscle layers.

W/W^v and Sl/Sl^d mice show defects in subepithelial mast cells, globule leucocyte and connective tissue mast cells. Beige (bg^J/bg^J) mice have mucosal and connective tissue mast cells containing giant granules. W/W^v mice were transplanted with haematopoietic or lymphopoietic cells of normal littermate and bg^J/bg^J mice, and then were infected with Trichinella

spiralis. Results of the transplantation experiment provided evidence that the origin of subepithelial mast cell and globule leucocyte were haematopoietic cells.

The rejection of T. spiralis was delayed in the mast cell-deficient mice following primary and tertiary infection, while the mast cell re-constituted W/W^V mice showed normal worm expulsion. The number of muscle larvae in the mast cell-deficient mice following oral inoculation of infective muscle larvae was significantly higher than that of their normal littermates. Adult female worms collected from the mast cell-deficient mice laid significantly more larvae than that of their normal littermate in vitro. The number of muscle larvae in the mast cell-deficient mice following intravenous injection with newborn larvae was similar to that of their normal littermate. These results suggest that the mucosal mast cells play important roles in the resistance against T. spiralis.

The timing of killing of Angiostrongylus cantonensis in the brain of Sl/Sl^d mice was similar in normal littermates, this suggests that mast cells did not contribute to the killing of A. cantonensis in mice.

The mast cell granules contain some eosinophil chemotactic factors. However, tissue eosinophilia was observed in the mast cell-deficient mice following T. spiralis, A. cantonensis, Echinococcus multilocularis and Schistosoma mansoni-infections. These results suggest that the mast cells are not always required for an eosinophil response to helminth infection.