

## IgE 産生機構に及ぼす寄生虫感染の影響

最近の知見に基づく一考察

小島 莊明<sup>†</sup> 横川 宗雄<sup>§</sup>

(昭和54年1月5日 受領)

寄生虫(蠕虫類)の感染により、いわゆるレアギン型抗体が比較的容易に産生されることは、古くから知られており、すでに1920年代後半に、Prausnitz-Küstner (P-K) 反応を用いて、包虫症および回虫症患者血清中に正常のヒトの皮膚を感作できる抗体の存在することが記載されている。わが国では、肺吸虫症について、横川ら(1955)が P-K 反応により患者血清中にレアギン型抗体を証明した。しかし、Brunner (1928), Campbell (1936), 横川ら(1955)をはじめとして、研究の方向は、このようなレアギンによる抗原特異的な反応を寄生虫症の診断に用いるべく、専ら抗原(アレルゲン)の分析の方向に向った。その後、Ogilvie (1964)により、ある種の蠕虫を感染させたラットに、比較的高い抗体価でかつ持続的にレアギン型抗体が産生されることが報告されて以来、実験的に寄生虫を感染させた各種の動物をモデルとする研究が相次いで報告された。その背景にあるものは、ヒトのレアギンは IgE という新しい免疫グロブリンに属する(Ishizaka *et al.*, 1966)という重要な発見である。一方、Johansson *et al.* (1968a)は、回虫に感染しているエチオピアの児童の血清 IgE 濃度は、非感染群のそれと比較し著しく高いことを見出した。われわれも、日本住血吸虫症、肺吸虫症、肝蛭症、鉤虫症患者血清について、同様の結果を報告した(Kojima *et al.*, 1972)。最近、このような血清中の総 IgE 値の上昇は、寄生虫と無関係な抗原(たとえば卵白アルブミン)

に対するラットの IgE 抗体産生が寄生虫感染によって非特異的に増強される現象(potentialiation) (Orr and Blair, 1969)と類似の現象であることが指摘されている(Jarrett *et al.*, 1976)。

ところで、寄生虫感染の場合と異なり、いろいろな蛋白抗原(寄生虫由来抗原も含む)を用いて動物を免疫する場合、IgE 抗体を産生させることは必ずしも容易ではなく、一般に使用する動物の種類または系統、抗原の量、アジュバントの種類、免疫のルートやスケジュールなど、種々の制約が存在し、また、たとえ抗体が産生されても、一定の方法・手段を講じない場合には、きわめて短期間にその抗体価は減少することが知られている。(Tada, 1975; Ishizaka, 1976)。1960年代後半から1970年代前半にかけてなされた免疫学の最も大きな発見の一つは、胸腺由来リンパ球(T細胞)が骨髄由来リンパ球(B細胞)に協調して、B細胞を抗体産生細胞へと分化増殖させるという事実の発見であることはよく知られているが、動物をハプテン-蛋白結合物で免疫するとき、IgE 抗体産生系においても、担体部分に特異的な補助T細胞とハプテン特異的なB細胞の協力によって、抗ハプテン IgE 抗体が産生されることは、マウス(Ishizaka and Okudaira, 1973; Hamaoka *et al.*, 1973)、ラット(Okumura and Tada, 1971; Tada *et al.*, 1972)、あるいはウサギ(Kishimoto and Ishizaka, 1972)において示された。さらに、Tada *et al.* (1973)は、担体特異的なT細胞には少なくとももう一つの亜細胞群が存在し、IgE 抗体の産生を negative に調節しており、その suppressor としての機能は、helper として働くT細胞からのそれとは異なった可溶性因子によって媒介されていることを明らかにした。

本研究の一部は、文部省科学研究費048062(昭和50年度一般研究B)、248157(昭和52~53年度一般研究B)及び112108(昭和51~53年度特定研究I)によった。記して謝意を表す。

<sup>†</sup> 信州大学医学部寄生虫学教室

<sup>§</sup> 千葉大学医学部寄生虫学教室

それでは、なぜ寄生虫感染の場合には、たやすくかつ比較的長期にわたって IgE 抗体が産生されるのであろうか。また、なぜ寄生虫感染によって血清 IgE 濃度の上昇、あるいは非特異的 IgE 抗体産生の増強などの現象がおこるのか、その細胞免疫学的機序は未だ明らかではない。また、感染によつて産生された IgE 抗体は、寄生虫症の病態にどのような影響を及ぼすものであろうか。前述のように、寄生虫アレルゲンの解析は多くの研究者によつてなされてきたが、寄生虫の感染した宿主の側に、どのような免疫応答がおこっているかを細胞レベルで解析した研究はきわめて少ない。とくに、最近、IgE 抗体がマクロファージを介して、*in vitro* においてマントン住血吸虫 *schistosomule* に対し殺滅効果を及ぼすとの報告がなされており (Capron *et al.*, 1975)、寄生虫感染の本抗体産生機構に及ぼす影響について、その細胞免疫学的機序を明らかにすることは、ますます重要な問題となつている。

そこで、本論文では、寄生虫症とくに宮崎肺吸虫症における血清並びに胸水 IgE 値の上昇について得られた若干の知見を述べるとともに、これらの疑問点を解明するための一つのモデルとして、主としてマウスを用いて行つたこれまでの研究について総括的に報告し、この分野への関心を喚起したい。

#### 実験方法と成績

##### 1. 宮崎肺吸虫症患者血清並びに胸水中の IgE 及び IgE 抗体について

###### 1) 血清並びに胸水 IgE 値の測定

宮崎肺吸虫症は、宮崎肺吸虫 *Paragonimus miyazakii* の第2中間宿主たるサワガニの生食に際し、これに寄生した本吸虫メタセルカリアを摂取することにより感染し、胸痛、胸水貯留、自然気胸、好酸球増多などを主症状とする疾患である (横川ら, 1974)。そこで、サワガ

ニ生食の既往、臨床症状、免疫学的診断法などの結果から本症と診断された患者13例の血清及び胸水について、Johansson *et al.* (1968b) の方法にしたがつて radio-immunosorbent test (RIST) により IgE 濃度を測定し、reference serum 68/341をもとに国際単位 (IU)/ml でその濃度を示した。また、サワガニ生食の既往はあるが、患者とみなし得ない者13例を対照群とした。

その結果、宮崎肺吸虫症と診断された患者では、血清総 IgE 値の平均値は3,462 IU/ml であつた (Table 1)。一方、対照群の平均値は1,027 IU/ml であつた。さらに、胸水貯留を来した本症患者 4 例およびウエステルマン肺吸虫症患者 1 例について、採血とほぼ同時期に得られた胸水中の IgE 値を測定すると、いずれの例においてもきわめて高濃度を示し、また血清 IgE 値よりも高いことが認められた (Table 2)。

###### 2) 血清あるいは胸水中の IgE 抗体活性の検討

次に、血清または胸水中のこのような高濃度の IgE 中にどの程度抗原と反応できる 特異的 IgE 抗体が含まれているかを知るために、3種類の肺吸虫抗原を結合させた immunosorbent column を作製した。すなわち、宮崎肺吸虫、ウエステルマン肺吸虫 *P. westermani*、大平肺吸虫 *P. ohirai* の成虫から得られた0.1% NaCl 抽出抗原 (以下それぞれを Pm, Pw, Po と略す) を、それぞれ CNBr で活性化した Sepharose 4 B (Pharmacia Fine Chemicals) に結合させ、その同量 (3 ml) を充填したカラムを作製した。結合した抗原の蛋白量は異なつており、Pm は23.5mg, Pw は46.7mg, Po は33.7 mg が結合していたが、カラムには血清または胸水 1 ml を apply するため、抗原はいずれも過剰に存在し、試料中に含まれるであろう種々の免疫グロブリンクラスの抗体を全て十分に吸着できるものと考えられた。試料を apply した後、カラムに結合して 0.17M グリシン塩酸緩衝液 (pH 2.3) にて溶出してくる部分に含まれる IgE

Table 1 Serum IgE levels of patients with paragonimiasis miyazakii and other helminthiases

| Helminthiases            | No. of patients | IgE levels (IU/ml) |
|--------------------------|-----------------|--------------------|
|                          |                 | Mean (and range)   |
| Paragonimiasis miyazakii | 13              | 3,462(460-11,000)  |
| Schistosomiasis japonica | 60              | 1,210(150-16,000)  |
| Fascioliasis hepatica    | 4               | 2,960(350- 8,400)  |
| Hookworm disease         | 10              | 570(150- 2,430)    |

(Kojima *et al.*, 1972 ; Yokogawa *et al.*, 1976)

Table 2 Comparison of IgE concentration in pleural exudates and sera obtained from patients with paragonimiasis

| Patient | Age and sex | IgE concentration (IU/ml) |       | Diagnosis† |
|---------|-------------|---------------------------|-------|------------|
|         |             | Pleural exudate*          | Serum |            |
| M. F.   | 55 M        | 9,200                     | 4,400 | Pw         |
| T. O.   | 41 M        | 10,000                    | 6,400 | Pm         |
| H. H.   | 23 M        | 7,000                     | 840   | Pm         |
| T. H.   | 31 M        | 9,000                     | 2,500 | Pm         |
| S. S.   | 45 M        | 4,200                     | 3,900 | Pm         |

\* Obtained within 2 weeks after bleeding.

† Pw, paragonimiasis westermani; Pm, paragonimiasis miyazakii.

(Yokogawa *et al.*, 1976)

Table 3 Estimation of specific IgE in pleural exudates or sera of patients with paragonimiasis by immunoabsorbent coupled with antigens extracted from three species of *Paragonimus*

| Materials†                 | Estimation    | Original | Eluate from immuno-adsorbent coupled with* |     |     | Effluent from immuno-adsorbent coupled with |       |       |
|----------------------------|---------------|----------|--|-----|-----|---|-------|-------|
|                            |               |          | Pw   | Pm  | Po  | Pw  | Pm    | Po    |
| No. 1<br>(pleural exudate) | IgE (IU/ml)   | 23,400   | 1,300                                      | 820 | 520 | 8,400                                       | 9,000 | 8,400 |
|                            | Specific IgE‡ | 100      | 5.6  | 3.5 | 2.2 | —   | —     | —     |
|                            | P-K titer§    | 80       | 40   | 0   | 0   | 0   | 0     | 20    |
|                            | PCA titer§    | 1,280    | 320  | 160 | 40  | 320   | 640   | 640   |
| No. 2 (serum)              | IgE (IU/ml)   | 1,170    | 0  | 76  | 24  | 1,100                                       | 920   | 1,300 |
|                            | Specific IgE  | 100      | 0  | 6.5 | 2.1 | —   | —     | —     |
|                            | P-K titer     | 80       | 0  | 80  | 0   | 0   | 0     | 10    |
|                            | PCA titer     | 160      | 10   | 40  | 10  | 40  | 10    | 40    |
| No. 3<br>(pleural exudate) | IgE (IU/ml)   | 4,200    | 37   | 260 | 43  | 3,400                                       | 2,800 | 2,200 |
|                            | Specific IgE  | 100      | 0.9  | 6.2 | 1.0 | —   | —     | —     |
|                            | P-K titer     | —        | —  | —   | —   | —   | —     | —     |
|                            | PCA titer     | 320      | 10   | 40  | 0   | —   | —     | —     |

\* Pw, *Paragonimus westermani*; Pm, *P. miyazakii*; Po, *P. ohirai*.

† No. 1 was obtained from a patient with paragonimiasis westermani, Nos. 2 and 3 were obtained from patients with paragonimiasis miyazakii.

‡ Percentage of eluted IgE vs. original IgE.

§ For P-K reaction in monkeys and PCA in guinea pigs, Pw antigen was used for challenge. For the other materials (No. 2 and No. 3), Pm antigen was the challenging antigen.

(Yokogawa *et al.*, 1976)

の濃度を抗原に特異的な IgE 抗体とみなし、原試料中の総 IgE 量に対する百分率 (%) で表現した。また、溶出したものについて、サルを用いて P-K 反応を試み、IgE 抗体活性の有無を検討した (Yokogawa *et al.*, 1976)。また、モルモットにおける passive cutaneous anaphylaxis (PCA) (Ovary, 1964) により、IgG 抗

体価を測定するとともに、カラムの抗体吸着能力の有無の指標とした。

その結果、Table 3 に示すように、ウエステルマン肺吸虫症患者の胸水中には抗原 Pw と、宮崎肺吸虫症患者の試料中には抗原 Pm と最も多く結合する IgE が存在し、それぞれ特異的に溶出した分画は、サルに P-K

Table 4 Induction of carrier effect by *Nippostrongylus brasiliensis* infection on anti-hapten antibody responses in the mouse

| Mouse strain | Immunization schedule |   |                     | PCA titer* |                  |
|--------------|-----------------------|---|---------------------|------------|------------------|
|              | Primed with           | Infection or supplementary immunization | Boosted with        | IgE        | IgG <sub>1</sub> |
| A/J          | DNP-KLH<br>1 $\mu$ g  | Infection                               | DNP-Nb<br>1 $\mu$ g | 2,228.0    | 735.2            |
|              |                       | Nb 1 $\mu$ g+alum i.p.                  |                     | 1,470.0    | 1,470.0          |
|              |                       | None                                    |                     | 181.3      | 91.9             |
| BALB/c       | DNP-KLH<br>1 $\mu$ g  | Infection                               | DNP-Nb<br>1 $\mu$ g | 2,941.0    | 485.0            |
|              |                       | Nb 0.05 $\mu$ g+CFA in footpads         |                     | 242.5      | 80.0             |
|              |                       | None                                    |                     | 91.9       | 23.8             |
| SJL          | DNP-KLH<br>1 $\mu$ g  | Infection                               | DNP-Nb<br>1 $\mu$ g | 761.0      | 134.6            |
|              |                       | Nb 1 $\mu$ g+alum i.p.                  |                     | 76.5       | 369.3            |
|              |                       | None                                    |                     | 2.5        | 8.3              |

\* Geometric means of the PCA titer of five samples in each group.

(Kojima and Ovary, 1975a)

反応を惹起することができた。また、別の試料について同様にを行った実験では、宮崎肺吸虫症患者血清中の IgE のうち、Pm カラムから溶出されてくるものは 8.4~12.5% であつたので、特異的 IgE とみなし得るものは、原試料中の IgE の 5~10% 程度に過ぎないものと考えられた。

## 2. マウスおよびラットの IgE 抗体産生機構に及ぼす寄生虫感染の影響について

### 1) 寄生虫感染による担体効果

本来、ラットの腸管に寄生する *Nippostrongylus brasiliensis* は、マウスにも感染することが可能であり感染後 15 日目頃にはほとんどの虫体は宿主の腸管より排出されてしまう (Porter, 1935)。本実験には、Dr. K. J. Bloch (ハーバード大学) より分与されたものを実験室内で維持培養し、感染幼虫を得、これを使用した。また、この寄生虫の成虫から、Kojima *et al.* (1974) の方法により、粗抗原 (Nb) を抽出した。Keyhole limpet hemocyanin (KLH) は、Pacific Bio-Marine Supply Co. より購入した。ウシ血清アルブミン (BSA)、卵白アルブミン (Ov) は、それぞれ Armour Pharmaceutical Corp. および Pentex Biochemical, Inc. より購入したものをを用いた。また、これらの抗原に dinitrophenyl (DNP) 基を結合させた DNP<sub>17</sub>Nb, DNP<sub>13.4</sub>KLH, DNP<sub>3.4</sub>Ov を免疫に、DNP<sub>14</sub>Ov, DNP<sub>37</sub>BSA を PCA (後述) に用いた。数字は、担体蛋白 1 分子当りの DNP

基の数を示している (Eisen *et al.*, 1953)。KLH および Nb については、10<sup>5</sup> ダルトンを 1 分子として計算した。

寄生虫感染によつて、宿主の免疫担当細胞にどのような反応がおこっているかを明らかにするため、“生きている”寄生虫の感染が抗 DNP IgE 抗体産生にどのような担体効果を与えるかをまず検討した。すなわち、マウスまたはラットの腹腔内に、それぞれ DNP-KLH 1  $\mu$ g または 10  $\mu$ g をアルミニウムゲル 1 mg または 10 mg と共に注射し、3 週後に *N. brasiliensis* の感染仔虫 (マウスでは 750 隻、ラットでは 1,000 または 3,000 隻) を皮下に注射し、さらに 2 週後にマウスでは DNP-Nb 1  $\mu$ g と Al (OH)<sub>3</sub> 1 mg、ラットでは DNP-Nb 10  $\mu$ g と Al (OH)<sub>3</sub> 10 mg の腹腔内注射により 2 次免疫をおこなった。その際、初回免疫 3 週後に感染をおこなわない無処置群、および感染のかわりに虫体抗原 Nb で補助免疫をおこなった群も設定し、2 次免疫後の抗体価を感染群と比較した (Kojima and Ovary, 1975a; Kojima and Ovary, 1976)。抗 DNP IgE または IgG<sub>1</sub> 抗体価は、それぞれ SD 系ラットまたは SJL マウスにおける PCA により決定した (Mota and Wong, 1969; Ovary *et al.*, 1975)。

その結果、マウスでは、DNP-Nb で 2 次免疫後 7 日目の抗 DNP 抗体価を測定すると、Table 4 に示す如く、感染のかわりに抗原 Nb で補助免疫をおこなった群

あるいは無処置群と比較し、*N. brasiliensis* の感染は IgE 抗体産生を著しく増強することが認められた。また、従来、IgE 抗体産生に関し、nonresponder とされてきた SJL マウスにおいても、感染によつて容易に IgE 抗体が産生された。また、これらの各群について、抗体産生の動態をみてみると、A/J および BALB/c マウスでは、感染群において抗 DNP IgE 抗体が長期間高い抗体価で持続的に産生されるのに対し、SJL マウスでは、抗体産生の持続は認められず、DNP-Nb で免疫後 14 日目には IgE 抗体を血中に証明できなくなった (Fig. 1)。なお、このような感染による IgE 抗体の増強は、IgG<sub>1</sub> 抗体のそれより顕著に認められ、後者に対しては、感染よりも抗原 Nb で補助的に免疫した場合に、より強い担体効果が認められた (Table 4)。さらに、SJL における IgE 抗体の急速な減少は、このクラスにのみ限定されており、IgG<sub>1</sub> 抗体に関しては、このような現象は認められなかった (Fig. 1)。

また、同様の実験を Lewis 系ラットを用いておこなったところ、幼虫 1,000 または 3,000 隻の感染により、感染群の全てのラットに高い抗体価の抗 DNP IgE 抗体が産生されたが、その産生の動態は SJL マウスにおけるそれと同様であつた (Table 5)。

さらに、このような担体効果がどのような細胞によつて担われているかを知るために、細胞移入実験をおこなったところ、Table 6 に示すような結果を得た。すなわち、*N. brasiliensis* 感染 14 日目の BALB/c マウスより得られた脾および腸間膜リンパ節細胞を、DNP-KLH で免疫した BALB/c マウスの細胞と共に X 線照射した同系マウスに移入し、DNP-Nb 10 $\mu$ g の腹腔内注射により免疫すると、抗 DNP IgE および IgG<sub>1</sub> 抗体が産生された。しかし、細胞移入の前に、感染マウスの細胞を抗 Thy 1.2 ( $\theta$ ) 血清と補体で処理したところ (Takahashi *et al.*, 1970)、抗体価は著しく減少したが、正常マウス血清と補体で処理した場合、あるいは、DNP-KLH で免疫した動物の細胞を抗 Thy 1.2 血清と補体で処理した場合には、抗体産生に影響は認められなかった。また、別の実験で、感染により誘導された担体効果は、抗原 Nb に特異的であることが示された。これらの成績から、寄生虫感染によつて IgE 抗体産生に好適な補助 T 細胞が多数出現するものと考えられた。

## 2) 寄生虫感染による IgE 抗体産生の非特異的増強効果

さきに宮崎肺吸虫症患者について認められたように、

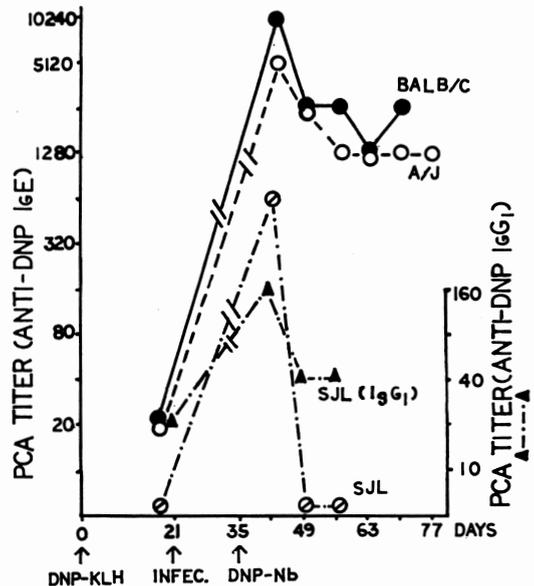


Fig. 1 Kinetics of anti-DNP IgE antibody response in different strains of mice.

BALB/c, A/J and SJL strains of mice were primed with an i. p. injection of 1  $\mu$ g DNP-KLH plus 1 mg Al(OH)<sub>3</sub> on Day 0. Three weeks later, they were inoculated subcutaneously with 750 larvae of *N. brasiliensis*, followed by an i. p. injection of 1  $\mu$ g DNP-Nb plus 1 mg Al(OH)<sub>3</sub> on Day 35. Equal volumes of blood samples were collected at appropriate intervals from five animals in each group and pooled. In SJL mice, quick termination of the IgE antibody response was observed while anti-DNP IgG<sub>1</sub> antibody remained detectable (Kojima and Ovary, 1975a).

寄生虫感染の結果、血清中の IgE 濃度の上昇が認められ、また、実験的に、寄生虫と無関係な蛋白抗原に対する IgE 抗体の産生が、非特異的に増強される。この現象を解析するため、マウスにおいて DNP-Ov に対して potentiation がおこるか否かをまず検討した。実験方法としては、担体効果を誘導するのに用いたと同様なスケジュールで免疫をおこない、2 次免疫には、DNP-Nb ではなく、初回免疫に用いた抗原 (DNP-KLH) とも担体部分の異なる DNP-Ov を用いた。

その結果、Table 7 の如く、感染群において IgE 抗体産生のみが増強が認められ、対照群とは有意の差を示した ( $P < 0.025$ )。また、A/J マウスについて、DNP-Ov に対する一次免疫応答において potentiation が

Table 5 Enhancement of anti-DNP IgE antibody response by *Nippostrongylus brasiliensis* infection in the rat

| Immunization schedule |   |                      | Days after booster              |                        |
|-----------------------|---|----------------------|---------------------------------|------------------------|
| Immunized with        | Infection or supplementary immunization | Boosted with         | 7                               | 12                     |
| DNP-KLH<br>10 $\mu$ g | Infected with<br>3,000 larvae           | DNP-Nb<br>10 $\mu$ g | 3,881.0(2,560-5,120)*<br>(5/5)† | 160.0(80-320)<br>(5/5) |
| DNP-KLH<br>10 $\mu$ g | Infected with<br>1,000 larvae           | DNP-Nb<br>10 $\mu$ g | 1,470.0(640-5,120)<br>(5/5)     | 160.0(80-320)<br>(5/5) |
| DNP-KLH<br>10 $\mu$ g | Nb + Al(OH) <sub>3</sub><br>i.p.        | DNP-Nb<br>10 $\mu$ g | 2.1(40)<br>(1/5)                | 23.0(5-40)<br>(5/5)    |
| DNP-KLH<br>10 $\mu$ g | none                                    | DNP-Nb<br>10 $\mu$ g | 1.4(5)<br>(1/5)                 | 3.5(5-20)<br>(3/5)     |

\* Geometric means of the PCA titer and range (in parenthesis).

† Number of IgE antibody-producing animals/animals examined. (Kojima and Ovary, 1976)

Table 6 Depletion of helper activity of lymphoid cells obtained from infected BALB/c mice by treatment with anti- $\theta$  serum and complement

| Cells from DNP-KLH primed mice*<br>(25 $\times$ 10 <sup>6</sup> cells per recipient) | Cells from infected mice*<br>(50 $\times$ 10 <sup>6</sup> cells per recipient) | PCA titer† |                  |
|--|--|------------|------------------|
|  |  | IgE        | IgG <sub>1</sub> |
| Untreated  | Untreated  | 2,560      | 320              |
| Untreated  | Treated with anti- $\theta$ serum plus C                                       | 40         | 0                |
| Untreated  | Treated with normal serum plus C   | 2,560      | 320              |
| Treated with anti- $\theta$ serum plus C   | Untreated  | 1,280      | 160              |
| Untreated  | None (control)   | 0          | 0                |

\* Lymphoid cells were obtained from spleens and mesenteric lymph nodes of either of DNP-KLH primed, or infected mice. Control group received only DNP-primed cells. Immediately after cell transfer into syngeneic, irradiated mice, the recipients were challenged i. p. with 10  $\mu$ g of DNP-Nb plus 2 mg alum. They were bled 7 days later.

† Sera from five animals of each group were pooled and reciprocal of the highest dilution giving PCA reaction was taken as titer. (Kojima and Ovary, 1975a)

Table 7 Potentiation of anti-DNP IgE antibody response by *Nippostrongylus brasiliensis* infection in BALB/c mice

| Group | Primed with<br>(Day 0)           | Infection or supplementary immunization<br>(Day 21) | Boosted with<br>(Day 35)        | PCA titer*<br>(Day 42) |                  |
|-------|----------------------------------|---|---------------------------------|------------------------|------------------|
|       |                                  |   |                                 | IgE                    | IgG <sub>1</sub> |
| 1     |                                  | Infection   |                                 | 367.0†                 | 34.8             |
| 2     | DNP-KLH<br>1 $\mu$ g + alum i.p. | Ov 0.05 $\mu$ g + CFA in footpads                   | DNP-Ov<br>1 $\mu$ g + alum i.p. | 320.0                  | 320.0            |
| 3     |                                  | None  |                                 | 80.0                   | 60.0             |

\* Geometric means of the PCA titer of five samples in each group.

† The *P* value of Group No. 1 vs No. 3 is significant (*P* < 0.025). (Kojima and Ovary, 1975b)

こるか否かを検討するため、免疫前後のいろいろな時期に *N. brasiliensis* を感染させ、非感染対照群と比較したところ、免疫の14日前または5日前に感染させた群に potentiation が認められ、対照群との IgE 抗体価の差は、免疫後20日目に最大となつた (Table 8)。さらに、細胞移入実験において、感染マウスから得られた細胞を、DNP-KLH 免疫動物の細胞とともに同系マウスに移入した場合、単に DNP-Ov で免疫しても IgE 抗体の産生はほとんどみられなかつたが (Table 9, Group 4)、DNP-Ov とともに抗原 Nb を同時に投与すると、正常

Table 8 Potentiation of primary anti-DNP IgE antibody response in A/J mice by *Nippostrongylus brasiliensis* infection

| Date of infection*  | PCA titer (IgE) |        |
|---------------------|-----------------|--------|
|                     | Day 12          | Day 20 |
| Day -14             | 640             | 1,280  |
| Day -5              | 640             | 640    |
| Day 5               | 320             | 320    |
| Uninfected(Control) | 320             | 80     |

\* Mice were infected with 750 *N. brasiliensis* larvae 14 or 5 days before (day -14 or day -5) or 5 days after (day 5) an i.p. injection of 1  $\mu$ g DNP-Ov plus 1 mg Al(OH)<sub>3</sub>. Control animals received only the i.p. injection. (Kojima and Ovary, 1975b)

Table 9 Potentiation of IgE antibody response to a heterologous hapten-carrier conjugate by lymphocytes obtained from *Nippostrongylus brasiliensis* infected mice

| Group No. | Cells from* (25 $\times$ 10 <sup>6</sup> cells per recipient) | Cells from (50 $\times$ 10 <sup>6</sup> cells per recipient) | Challenging antigen               | PCA titer† |                  |
|-----------|---|--|-----------------------------------|------------|------------------|
|           |   |  |                                   | IgE        | IgG <sub>1</sub> |
| 1         | DNP-KLH   | Infected   | DNP-KLH 10 $\mu$ g                | 254.0      | 4.6              |
| 2         | DNP-KLH   | Normal   | DNP-KLH 10 $\mu$ g                | 640.0      | 10.0             |
| 3         | DNP-KLH   | Infected   | DNP-Nb 10 $\mu$ g                 | 640.0      | 20.0             |
| 4         | DNP-KLH   | Infected   | DNP-Ov 10 $\mu$ g                 | 20.0       | 10.0             |
| 5         | DNP-KLH   | Normal   | DNP-Ov 10 $\mu$ g                 | 12.6       | 0                |
| 6         | DNP-KLH   | Infected   | Nb 1 $\mu$ g + DNP-Ov 10 $\mu$ g  | 52.8       | 2.5              |
| 7         | DNP-KLH   | Normal   | Nb 1 $\mu$ g + DNP-Ov 10 $\mu$ g  | 2.5        | 0                |
| 8         | DNP-KLH   | Infected   | Nb 10 $\mu$ g + DNP-Ov 10 $\mu$ g | 139.3      | 4.0              |
| 9         | DNP-KLH   | Normal   | Nb 10 $\mu$ g + DNP-Ov 10 $\mu$ g | 14.5       | 0                |

\* Lymphoid cells were obtained from spleens and mesenteric lymph nodes of either of DNP-KLH primed, infected, or normal A/J mice. Immediately after cell transfer into irradiated syngeneic mice, the recipients were challenged with an i.p. injection of antigens plus 1 mg Al(OH)<sub>3</sub> as shown in the fourth column. They were bled 7 days later.

† Geometric means of the PCA titer of five samples in each group. The *P* value of Group No. 6 vs No. 7 and Group No. 8 vs No. 9 is highly significant (*P* < 0.005). (Kojima and Ovary, 1975b)

細胞を移入して同様に抗原刺激を加えた対照群と比較し、著しい増強効果が認められた (Table 9, Groups 6 and 8).

以上の実験成績から、感染によつて誘導された Nb 特異的な T 細胞が、非特異的増強にも重要な役割を果しており、抗原 Nb の刺激に応じてある種の可溶性因子を分泌し、これが DNP-Ov に対する IgE 抗体産生系に非特異的に作用している可能性が考えられる。そこで、T 細胞が真に関与しているかどうかを確認するため、Table 9 に示したと同様の実験を行う際、あらかじめ感染動物の細胞をウサギ抗 brain associated  $\theta$  (BA  $\theta$ ) 血清と補体で処理した後に移入したところ、DNP-Ov とともに抗原 Nb を同時に投与しても potentiation はおこらなくなつた (Kojima *et al.*, submitted for publication).

次に、感染後 2 週目の BALB/c マウスの脾および腸間膜リンパ節細胞を分離後、50 $\times$ 10<sup>6</sup>コ/ml となるように 10% 牛胎児血清 (FCS) 添加 MEM 中に浮遊させ、その 2 ml を 35 $\times$ 10mm のプラスチック製 culture dish に分注し、37C、5% CO<sub>2</sub> 気相下で 3 時間抗原 Nb で刺激した。そして、細胞をよく洗滌後、再び同じ条件下で 20~24 時間培養し、遠沈して上清を得た。この上清の 20 $\times$ 10<sup>6</sup>コの細胞に相当する量を、DNP-Ov 10 $\mu$ g で免疫するいろいろな時期に、静脈内または腹腔内に投与し、上清中に何らかの増強活性が認められるか否かを検討し

た (Kojima *et al.*, submitted for publication). その結果, 免疫後 2 日目に上清を静脈内に投与した群で, 非投与群と比較し, 有意の差をもって IgE 抗体産生の増強が認められた. 同様の実験を, 感染動物の細胞から凍結融解によって抽出した物質についても試みたところ, これには非特異的増強活性は認められず, 細胞を *in vitro* で抗原 Nb で刺激することによって, はじめて培養上清中に活性が認められるようになった. また, このような活性の出現が, 刺激に用いる抗原 Nb の濃度に影響されるか否かを検討したところ, 感染動物の細胞  $50 \times 10^6$  コ/ml につき, 添加する抗原 Nb は  $10 \mu\text{g} \sim 50 \mu\text{g}$  含有されていればよいことが判明した.

次に, このような活性因子の標的となる細胞は何かを検討するため, C3H 系マウスを用いて細胞移入実験をおこなった. *N. brasiliensis* の感染が C3H において, Nb 特異的な補助 T 細胞を十分に誘導できることは, われわれの別の実験から明らかである (Watanabe *et al.*, 1976). しかし, C3H は Ov に対しては nonresponder であるが (Vaz *et al.*, 1971), bovine gammaglobulin (BGG) に対しては responder であるとされている (Levine and Vaz, 1970). このような免疫応答性に差の生ずるような蛋白抗原を担体とするハプテン結合抗原を, 2 次抗原刺激に用いることより, 非特異的増強効果が何らかの影響を受けるか否かを検討することは, 活性因子の作用機序を明らかにする意味でも興味深い. そこで, DNP-KLH で免疫した C3H マウスの細胞と感染動物の細胞を移入し, DNP-BGG  $1 \mu\text{g}$  と Nb  $10 \mu\text{g}$ , または, DNP-Ov  $10 \mu\text{g}$  と Nb  $10 \mu\text{g}$  のそれぞれの組合せで免疫したところ, 前者で免疫した場合のみ抗 DNP IgE 抗体の明らかな増強が認められた.

## 考 察

寄生虫の感染によって血清 IgE 値の上昇することは, Johansson *et al.* (1968 a) によつてはじめて報告されて以来, 回虫症のほか, 犬回虫症 (Hogarth-Scott *et al.*, 1969), 腸カピラリア症 (Rosenberg *et al.*, 1971) などについて報告され, われわれも日本住血吸虫症, 肝蛭症, 鉤虫症などの患者血清について同様の成績を得た (Table 1, Kojima *et al.*, 1972). また, 上記の寄生虫症のほか, フィラリア症, 鞭虫症における血清 IgE 値の上昇について, Ito *et al.* (1972), 中里 (1974) らの報告がある. さらに, 本論文にも示したように, われわれは, 宮崎肺吸虫症患者血清について, 平均  $3,462 \text{ IU/ml}$  という高い IgE 値を得るとともに, 胸水中にも高濃度

に IgE が存在することを明らかにした (Tables 1 and 2). また, immunoabsorbent を用いて, これらの高濃度に存在する IgE のうち, 抗原と特異的に反応し得るものは, およそ  $5 \sim 10\%$  程度であることを明らかにした (Table 3). しかしながら, このような IgE 抗体の存在により, 胸腔内における抗原との反応の結果, マスト細胞から vasoactive amines および好酸球遊走因子 (eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis, ECF-A) が分泌され, それぞれ胸水貯留, 好酸球増多など, 宮崎肺吸虫症の病態に大きな影響を及ぼすことが示唆される.

寄生虫感染による血清 IgE 値の上昇は, ラットにおいても認められている. 寄生虫と無関係な蛋白抗原に対して IgE 抗体の産生されているラットに, 寄生虫を感染させると, IgE 抗体の産生は一過性ながら非特異的に増強されるが (Orr and Blair, 1969), 血清総 IgE 値の上昇は時期的にこれと一致して認められることが報告されている (Jarrett *et al.*, 1976). したがって, マウスのように, 純系の入手が可能で, 免疫遺伝学的背景も明らかな動物を用いて, 非特異的増強について細胞免疫学的解析を行うことは, ヒトの寄生虫症における IgE 値の上昇の機序について重要な手懸りを与えることになるものと考えられる. このような観点から, まず寄生虫の感染によつて担体効果を誘導することを試みたところ, 寄生虫由来抗原で補助的に免疫を行った場合と異なり, “生きている” 寄生虫の感染が IgE 抗体産生に好適な補助 T 細胞の出現を容易にしていることが明らかとなった (Tables 4 ~ 6). Kishimoto and Ishizaka (1973a) および Kimoto *et al.* (1977) は, *in vitro* での抗体産生をみる実験系において, IgE 抗体産生のための補助 T 細胞は, IgG 抗体産生のためのそれとは質的に異なる細胞群に属する可能性を示唆しているが, われわれの実験系においても, *N. brasiliensis* の感染によつて誘導された helper activity は, IgG<sub>1</sub> 抗体よりも IgE 抗体産生により顕著であり, また, SJL マウスや Lewis ラットの場合を除き, 感染群のみに IgE 抗体産生の持続が認められることなどから, その可能性は十分考えられる. しかし, Hamaoka *et al.* (1973) は, マウスでの細胞移入実験で, この点に関し否定的な結果を得, 抗体産生の動態の異なるのは, IgE B 細胞と IgG B 細胞とは補助 T 細胞に対し異なつた感受性を示すためであるとしている. 一方, われわれの実験モデルは, IgE 抗体産生に関し nonresponder とされた SJL マウス (Levine and Vaz, 1970) においても, 容易に抗 DNP IgE 抗体を産

生させることができる (Table 4). 但し, この場合, SJL マウスは, 抗体産生を持続させることができないという特殊な応答性を示した (Fig.1). この点に関し, Watanabe *et al.* (1976) は X線照射, 細胞移入実験などにより, 正常 SJL マウスの脾細胞中に, 抗原非特異的な抑制性 T 細胞が存在し, 抗原特異的 T 細胞による抑制機構 (Tada *et al.*, 1973) のほかに, もう一つの IgE 抗体産生制御機構の存在することを明らかにした.

さらに, マウスにおいて, しかも抗ハプテン IgE 抗体応答が, 寄生虫感染によって非特異的に増強されることを報告したのは, われわれが最初である. すなわち, ラットの場合には, potentiation がおこるためには, あらかじめ IgE 抗体産生が programme されていることが必要であったが (Jarrett *et al.*, 1972), マウスの場合には, 逆に, 免疫の14日前に感染させた群で, 1次または2次 IgE 抗体応答が最も増強された (Kojima and Ovary, 1975b). また, potentiation は, 感染によって出現してくる Nb 特異的な T 細胞が, 抗原 Nb の刺激に応じて何らかの増強因子を分泌する結果, DNP-Ov に対する IgE 抗体産生系に非特異的に作用しておこるものと考えられた (Table 9). 事実, 感染動物の脾および腸間膜リンパ節細胞を抗原 Nb で刺激後24時間 *in vitro* で培養すると, 培養上清中に IgE 抗体産生系のみが増強効果を与える活性が認められた (Kojima *et al.*, submitted for publication). このことは, 上清中に potentiating factor (PF) と呼ぶべき可溶性因子が分泌されていることを示唆している.

T細胞からは, 種々の可溶性因子が分泌されることが知られている. Alloantigen, Con A あるいは免疫に用いた特異抗原によって刺激された T 細胞から分泌される因子は, 補助 T 細胞の代りをなし, IgG 抗体産生を増強させることが報告されている (T-cell replacing factor, TRF) (Schimpl and Wecker, 1972; Wecker *et al.*, 1974; Hünig *et al.*, 1977). われわれの見出した PF は, IgE 抗体産生系には作用しない点で, TRF とは異なっている. また, 抗原特異的なラット T 細胞から抽出され, monomeric IgM 様の性質を有する因子が, 生下時胸腺摘出ラットのその抗原に対する IgE 抗体産生能を再建できることが報告されているが (Tada, 1976), この因子は, 抗原特異的な系に作用する点で, われわれの PF とは異なるようである. 一方, Kishimoto and Ishizaka (1973b) は, ragweed で感作したウサギの腸間膜リンパ節細胞を *in vitro* で同抗原で刺激し, 得られた上清を, DNP-Ascaris 感作細胞を DNP-KLH で

刺激する系に添加することにより, その培養上清に IgG および IgE 抗体産生を増強する因子が存在することを見出した. 彼らのその後の研究によつて, それぞれの免疫グロブリンクラスの抗体産生を非特異的に増強する可溶性因子は, 物理化学的に性質の異なるものであることが示された (Kishimoto and Ishizaka, 1975). われわれが見出した PF は, *in vitro* での培養上清への分泌の方法および IgE 抗体産生系にのみ作用する点で, 彼らの IgE 増強因子と類似している.

それでは, PF の標的となる細胞は何であろうか. この点に関しては, 未だ十分な証拠は得られていない. ただ, われわれの C3H マウスを用いた実験においては, DNP-Ov のかわりに DNP-BGG を2次免疫に用い, 抗原 Nb とともに注射することより, 感染動物の細胞移入群で増強効果が認められた (Kojima *et al.*, submitted for publication). このことは, PF が作用するためには, 2次免疫に使用する抗原の担体部分 (Ov または BGG) に反応できるもう一つの補助 T 細胞の存在を必要としていることを示唆している. なぜなら, C3H マウスには, *N. brasiliensis* 感染によつて Nb 特異的な補助 T 細胞は容易に出現するが (Watanabe *et al.*, 1976), Ov に対しては, C3H は nonresponder とされている (Vaz *et al.*, 1971). しかし, BGG に対しては responder である (Levine and Vaz, 1970). T 細胞由来の可溶性因子の標的となる細胞については, その実験系によつて種々の可能性が示されているが, 抗原非特異的な増強効果を示す T 細胞因子は, B 細胞が抗原または抗 Ig 抗体などによつて trigger された後に, 第2のシグナルとして働き, B 細胞を抗体産生細胞へと分化増殖させることが示されている (Kishimoto *et al.*, 1975). この点に関し, Urban *et al.* (1977) は, IgE の産生増強には, T 細胞が重要であることを指摘している. すなわち, 生下時胸腺摘出を行つたラットにおいて, *N. brasiliensis* 感染により, 種々のリンパ組織内に IgE 含有細胞の増加が認められるが, 血清中の IgE 値および腸間膜リンパ節内における IgE 産生細胞数は著しく減少することを報告している. さらに, 感染動物の B 細胞培養上清中には, IgE 含有細胞の発生を促進する活性が見出されるが (Urban and Ishizaka, 1978), この B 細胞が IgE 産生細胞へと分化するためには, 感染により prime された T 細胞が不可欠であるとも報告されている (Suemura and Urban, 1978), われわれの見出した PF も, もう一つの担体特異的な補助 T 細胞の存在下に効果を発揮するということは, 後者が B 細胞の trig-

gering に必要であり、PF は、trigger された IgE-B 細胞の分化増殖を促進するものかも知れない。もう一つの可能性としては、PF が担体特異的補助T細胞に作用し、その活性を高めることが考えられる。いずれにしても、PF の作用機序、その物理化学的性状などの解明は、本因子が IgE クラスに特異的に作用する点で極めてユニークなものであることから、今後、IgE 抗体産生機構を明らかにする上でも、重要な問題であると考えられる。

### まとめ

寄生虫感染によつて、ヒトを含め各種の動物において、その寄生虫自体に対する IgE 抗体が容易に産生されるばかりでなく、血清中の総 IgE 値も非特異的に上昇することはよく知られている。宮崎肺吸虫症においては、他の蠕虫疾患におけると同様、血清 IgE 値の著しい上昇が認められるばかりでなく、胸水中にも高濃度の IgE が存在することが明らかとなつた。また、これらの血清または胸水中の IgE のうち、immunoabsorbent column によつて抗原と反応する特異的 IgE は、約 5～10% 程度にしか過ぎなかつた。ヒトにおけるこのような IgE の非特異的上昇は、寄生虫感染のラットにも認められ、potentiation と呼ばれているが、われわれは、マウスにおいて 1 次または 2 次免疫に対する抗 DNP IgE 抗体産生が、*N. brasiliensis* の感染によつて非特異的に増強されることを見出した。これは、感染によつて Nb 特異的な T 細胞が多数出現し、一方で IgE 抗体産生に好適な担体効果を誘導するとともに、他方で抗原 Nb の刺激に応じて一種の可溶性増強因子を分泌することによるものと考えられた。この因子は、感染マウスの脾および腸間膜リンパ節細胞を抗原 Nb で刺激後 24 時間培養すると、その上清中に分泌される。その効果は、もう一つの担体抗原特異的な補助 T 細胞の存在する条件下で発揮されるものようで、今後標的となる細胞について、本因子の物理化学的性状とも併せ、さらに検討が必要である。

### 謝 辞

本研究を遂行するにあたり、種々御指導御協力を戴いた千葉大学 多田富雄教授（現東京大学教授）、同富岡玖夫講師、New York University Zoltan Ovary 教授に深く感謝致します。論文執筆にあたり御協力下さった岡江理恵子嬢に感謝致します。

### 文 献

- 1) Brunner, M. (1928) : Immunological studies in human parasitic infestation. I. Intradermal testing with parasitic extracts as an aid in the diagnosis of parasitic infestation. *J. Immunol.*, 15, 83-101.
- 2) Campbell, D. H. (1936) : An antigenic polysaccharide fraction of *Ascaris lumbricoides* (from hog). *J. Inf. Dis.*, 59, 266-280.
- 3) Capron, A., Dessaint, J. -P., Capron, M. and Bazin, H. (1975) : Specific IgE antibodies in immune adherence of normal macrophages to *Schistosoma mansoni* schistosomules. *Nature*, 253, 474-475.
- 4) Eisen, H. N., Belman, S. and Carsten, M. E. (1953) : The reaction of 2, 4-dinitrobenzenesulfonic acid with free amino groups of proteins. *J. Amer. Chem. Soc.*, 7, 4583-4585.
- 5) Hamaoka, T., Katz, D. H. and Benacerraf, B. (1973) : Hapten-specific IgE antibody responses in mice. II. Cooperative interactions between adoptively transferred T and B lymphocytes in the development of IgE response. *J. Exp. Med.*, 138, 538-556.
- 6) Hogarth-Scott, R. S., Johansson, S. G. O. and Bennich, H. (1969) : Antibodies to *Toxocara* in the sera of visceral larva migrans patients: The significance of raised levels of IgE. *Clin. Exp. Immunol.*, 5, 619-625.
- 7) Hünig, Th., Schimpl, A. and Wecker, E. (1977) : Mechanism of T-cell help in the immune response to soluble protein antigens. I. Evidence for in situ generation and action of T-cell-replacing factor during the anamnestic response to dinitrophenyl keyhole limpet hemocyanin in vitro. *J. Exp. Med.*, 145, 1216-1227.
- 8) Ishizaka, K. (1976) : Cellular events in the IgE antibody response. *Adv. Immunol.*, 23, 1-75.
- 9) Ishizaka, K. and Okudaira, H. (1973) : Reagenic antibody formation in the mouse. II. Enhancement and suppression of anti-hapten antibody formation by priming with carrier. *J. Immunol.*, 110, 1067-1076.
- 10) Ishizaka, K., Ishizaka, T. and Hornbrook, M. M. (1966) : Physicochemical properties of human reagenic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reagenic activity. *J. Immunol.*, 97, 75-85.
- 11) Ito, K., Sawada, T. and Sato, S. (1972) : Increased serum IgE level in individuals infected with *Schistosoma japonicum*, *Wu-*

- chereria bancrofti* or hookworm, and the changes by treatment in schistosomiasis. Jap. J. Exp. Med., 42, 115-123.
- 12) Jarrett, E. E. E., Henderson, D., Riley, P. and White, R. G. (1972) : The effect of various adjuvant regimens and of nematode infection on the reaginic antibody response to egg-albumin in the rat. Int. Arch. Allergy, 42, 775-781.
  - 13) Jarrett, E. E. E., Haig, D. M. and Bazin, H. (1976) : Time course studies on rat IgE production in *N. brasiliensis* infection. Clin. Exp. Immunol., 24, 346-351.
  - 14) Johansson, S. G. O., Mellbin, T. and Vahlquist, B. (1968a) : Immunoglobulin levels in Ethiopian preschool children with special reference to high concentrations of immunoglobulin E (IgND). Lancet, 1, 1118-1121.
  - 15) Johansson, S. G. O., Bennich, H. and Wide, L. (1968b) : A new class of immunoglobulin in human serum. Immunology, 14, 265-272.
  - 16) Kimoto, M., Kishimoto, T., Noguchi, S., Watanabe, T. and Yamamura, Y. (1977) : Regulation of antibody response in different immunoglobulin classes. II. Induction of *in vitro* IgE antibody response in murine spleen cells and demonstration of a possible involvement of distinct T-helper cells in IgE and IgG antibody responses. J. Immunol., 118, 840-845.
  - 17) Kishimoto, T. and Ishizaka, K. (1972) : Regulation of antibody response *in vitro*. III. Role of hapten-specific memory cells and carrier-specific helper cells on the distribution of anti-hapten antibodies in IgG, IgM and IgE classes. J. Immunol., 109, 612-622.
  - 18) Kishimoto, T. and Ishizaka, K. (1973a) : Regulation of antibody response *in vitro*. V. Effect of carrier-specific helper cells on generation of hapten-specific memory cells of different immunoglobulin classes. J. Immunol., 111, 1-9.
  - 19) Kishimoto, T. and Ishizaka, K. (1973b) : Regulation of antibody response *in vitro*. VII. Enhancing soluble factors for IgG and IgE antibody response. J. Immunol., 111, 1194-1205.
  - 20) Kishimoto, T. and Ishizaka, K. (1975) : Immunologic and physicochemical properties of enhancing soluble factors for IgG and IgE antibody responses. J. Immunol., 114, 1177-1184.
  - 21) Kishimoto, T., Miyake, T., Nishizawa, Y., Watanabe, T. and Yamamura, Y. (1975) : Triggering mechanism of B lymphocytes. I. Effect of anti-immunoglobulin and enhancing soluble factor on differentiation and proliferation of B cells. J. Immunol., 115, 1179-1184.
  - 22) Kojima, S. and Ovary, Z. (1975a) : Effect of *Nippostrongylus brasiliensis* infection on anti-hapten IgE antibody response in the mouse. I. Induction of carrier specific helper cells. Cell. Immunol., 15, 274-286.
  - 23) Kojima, S. and Ovary, Z. (1975b) : Effect of *Nippostrongylus brasiliensis* infection on anti-hapten IgE antibody response in the mouse. II. Mechanism of potentiation of the IgE antibody response to a heterologous hapten-carrier conjugate. Cell. Immunol., 17, 383-391.
  - 24) Kojima, S. and Ovary, Z. (1976) : Carrier effect by *Nippostrongylus brasiliensis* infection on rat anti-hapten IgE antibody response. Int. Arch. Allergy, 50, 81-86.
  - 25) Kojima, S., Yokogawa, M. and Tada, T. (1972) : Raised levels of serum IgE in human helminthiases. Am. J. Trop. Med. Hyg., 21, 913-918.
  - 26) Kojima, S., Yokogawa, M. and Tada, T. (1974) : Production and properties of reaginic antibodies in rabbits infected with *Clonorchis sinensis* or *Schistosoma japonicum*. Exp. Parasit., 35, 141-149.
  - 27) Kojima, S., Kamijo, T. and Ovary, Z. : Nonspecific enhancement of mouse anti-hapten IgE antibody response : Involvement of a T-cell subpopulation and its product for the potentiation. Submitted for publication.
  - 28) Levine, B. B. and Vaz, N. M. (1970) : Effect of combinations of inbred strain, antigen, and antigen dose on immune responsiveness and reagin production. A potential mouse model for immune aspects of human atopic allergy. Int. Arch. Allergy, 39, 156-171.
  - 29) Mota, I. and Wong, D. (1969) : Homologous and heterologous passive cutaneous anaphylactic activity of mouse antisera during the course of immunization. Life Sci., 8, 813-820.
  - 30) 中里秀男 (1974) : 腸管寄生虫 (鉤虫, 回虫, 鞭虫) 感染者における血清免疫グロブリンの変動. 寄生虫誌, 23, 325-334.
  - 31) Ogilvie, B. M. (1964) : Reagin-like antibodies in animals immune to helminth parasites. Nature, 204, 91-92.
  - 32) Okumura, K. and Tada, T. (1971) : Regulation of homocytotropic antibody formation

- in the rat. III. Effect of thymectomy and splenectomy. *J. Immunol.*, 106, 1019-1025.
- 33) Orr, T. S. C. and Blair, A. M. J. N. (1969) : Potentiated reagin response to egg albumin and conalbumin in *Nippostrongylus brasiliensis* infected rats. *Life Sci.*, 8, 1073-1077.
- 34) Ovary, Z. (1964) : Passive cutaneous anaphylaxis. In: *Immunological Methods* (Ed. by Ackroyd, J. F.), pp. 259-284, Blackwell, Oxford.
- 35) Ovary, Z., Caiazza, S. S. and Kojima, S. (1975) : PCA reactions with mouse antibodies in mice and rats. *Int. Arch. Allergy*, 48, 16-21.
- 36) Porter, D. A. (1935) : A comparative study of *Nippostrongylus muris* in rats and mice. *Amer. J. Hyg.*, 22, 444-466.
- 37) Rosenberg, E. B., Whalen, G. E., Bennich, H. and Johansson, S. G. O. (1971) : Increased circulating IgE in a new parasitic disease—human intestinal capillariasis. *New Engl. J. Med.*, 283, 1148-1149.
- 38) Schimpl, A. and Wecker, E. (1972) : Replacement of T cell function by a T cell product. *Nature New Biol.*, 237, 15.
- 39) Suemura, M. and Urban, J. F. Jr. (1978) : Differentiation of rat B cells to IgE forming cells *in vitro*. *Fed. Proc.*, 37, 1678.
- 40) Tada, T. (1975) : Regulation of reaginic antibody formation in animals. *Progr. Allergy*, 19, 122-194.
- 41) Tada T. (1976) : T cell-mediated regulation of IgE antibody production. In: *Molecular and Biological Aspects of the Acute Allergic Reaction* (Ed. by Johansson, S. G. O. *et al.*), pp. 79-98, Plenum Publishing Corp., New York.
- 42) Tada, T., Okumura, K. and Taniguchi, M. (1972) : Regulation of homocytotropic antibody formation in the rat. VII. Carrier functions in the anti-hapten homocytotropic antibody response. *J. Immunol.*, 108, 1535-1541.
- 43) Tada, T., Okumura, K. and Taniguchi, M. (1973) : Regulation of homocytotropic antibody formation in the rat. VIII. An antigen-specific T cell factor that regulates anti-hapten homocytotropic antibody response. *J. Immunol.*, 111, 952-961.
- 44) Takahashi, T., Carswell, E. A. and Thorbecke, G. J. (1970) : Surface antigens of immunocompetent cells. I. Effect of O and PC. 1 alloantisera on the ability of spleen cells to transfer immune responses. *J. Exp. Med.*, 132, 1181-1189.
- 45) Urban, J. F. Jr. and Ishizaka, K. (1978) : Generation of IgE-bearing lymphocytes by a soluble factor. *Fed., Proc.*, 37, 1678.
- 46) Urban, J. F. Jr., Ishizaka, T. and Ishizaka, K. (1977) : IgE formation in the rat following with *Nippostrongylus brasiliensis*. II. Proliferation of IgE bearing cells in neonatally thymectomized animals. *J. Immunol.*, 118, 1982-1986.
- 47) Vaz, N. M., Phillips-Quagliata, J. M., Levine, B. B. and Vaz, E. M. (1971) : H-2-linked genetic control of immune responsiveness to ovalbumin and ovomucoid. *J. Exp. Med.*, 134, 1335-1348.
- 48) Watanabe, N., Kojima, S. and Ovary, Z. (1976) : Suppression of IgE antibody production in SJL mice. I. Nonspecific suppressor T cells. *J. Exp. Med.*, 143, 833-845.
- 49) Wecker, E., Schimpl, A., Hünig, T. and Kuhn, L. (1974) : A T-cell-produced mediator substance active in the humoral immune response. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 249, 258-263.
- 50) 横川宗雄・大島智夫・勝呂毅 (1955) : 肺吸虫症の皮内反応に関する研究 (1). *寄生虫誌*, 4, 276-281.
- 51) 横川宗雄・荒木国興・斎藤祺一・百瀬達也・木村満・鈴木昭次・千葉直彦・久津見晴彦・葉袋勝 (1974) : 最近関東地区に多発した宮崎肺吸虫症について——特に免疫血清学的診断法について. *寄生虫誌*, 23, 167-179.
- 52) Yokogawa, M., Kojima, S., Araki, K., Tomioka, H. and Yoshida, S. (1976) : Immunoglobulin E: Raised levels in sera and pleural exudates of patients with paragonimiasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 25, 581-586.

**Abstract**

EFFECT OF HELMINTH INFECTIONS ON IgE PRODUCTION IN MAN  
AND ANIMALS. NOTES ON RECENT OBSERVATIONS

SOMEI KOJIMA AND MUNEO YOKOGAWA

(*Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Shinshu University,  
Matsumoto, and Department of Parasitology, Chiba University School  
of Medicine, Chiba, Japan*)

It is well known that in man and animals helminth infections easily elicit IgE antibody responses to the parasite concerned and that elevation of the serum IgE levels may occur in a variety of helminthic diseases. The elevation of IgE levels was also observed in pleural exudates as well as in sera of patients with paragonimiasis miyazakii. Samples obtained from patients with paragonimiasis miyazakii or westermani were applied to immunosorbent columns of Sepharose 4B beads coupled with either of *Paragonimus* antigens extracted from different three species. IgE eluted from the corresponding column was considered to be specific, being only around 5-10% of the total IgE. This kind of non-specific increase of IgE has been considered as a similar phenomenon demonstrated in the rat in which potentiated reagin response to non-helminthic antigens may occur after parasitic infections. In order to clarify the mechanism of the potentiation, we have established a new model system in which *Nippostrongylus brasiliensis* infection is able to potentiate primary and secondary mouse IgE antibody response to a hapten coupled to a non-helminthic antigen. It was also found in adoptive transfer experiments that potentiation of antibody responses of IgE class but not of IgG class could be obtained by concomitant administration of *N. brasiliensis* antigen (Nb) with DNP-ovalbumin (Ov) into recipient mice that had been given a combination of lymphocytes from infected animals and cells from DNP-KLH-primed donors. The involvement of Nb specific T cells was shown by the fact that the pretreatment of cells from infected mice with anti-brain associated  $\theta$  serum and C abrogated the ability of the cells to potentiate the response. These results suggest that Nb specific T cells release a soluble factor that nonspecifically potentiates IgE class of antibody responses. Further studies revealed the evidence that such a factor may be released in culture supernatants of lymphocytes obtained from infected mice and stimulated *in vitro* with antigen Nb. Another experiment suggested that the factor exerts its potentiating effect in the presence of helper T cells specific for the carrier portion of the second antigen.