

多包虫感染に対する宿主抵抗性因子の解析

1. 各種げつ歯類, 特にヌードマウスの感受性

神谷 晴夫* 神谷 正男* 大林 正士*
野村 達次†

(昭和54年8月6日 受領)

多包虫症 (multilocular hydatid disease) は, 北極圏を中心とした北半球において, その分布をひろげ, 世界的に重要な人畜共通寄生虫症である. 本症の原因虫が多包条虫 (*Echinococcus multilocularis* Leuckart, 1863) であることが明確になったのは比較的近年のことである. 我国においては, 安保ら (1954), 山下ら (1955) により, 本虫の北海道への伝播が明らかにされ, おもに北海道に患者が多発している. 1937年以降, 礼文島で128名, 1961年以降, 根室・釧路地方で56名の多包虫症患者と多数の要観察者が報告され (北海道衛生部, 1978年度集計), 年々増加の傾向が認められている. 加えて, 根室・釧路地方では, 終宿主としてキタキツネ (*Vulpes vulpes schrencki*) とイヌ, 中間宿主としてのエゾヤチネズミ (*Clethrionomys rufocanus bedfordiae*) とミカドネズミ (*C. rutilus mikado*) にその寄生が発見され, この両者間で生活環が維持されている. 一方, 最近, 著者ら (1977) は, これら汚染地域の小哺乳類の多包虫感染の疫学調査を実施して, 同地方の汚染の程度を明らかにし, 防遏対策における中間宿主の重要性を示唆した.

このように, 国内における重大な寄生性疾患であり, しかも流行の兆しが濃厚であるにもかかわらず, 本症に対する治療法としては適切なものはみつからない. 対策としては, 早期診断と早期外科的切除の処置以外にないのが実状である.

多包虫感染に対して, 異なる動物種間, 系統マウス間で感受性が一様でないことが知られている (Lubinsky,

1960; Sadun *et al.*, 1957; Vogel, 1955; Webster and Cameron, 1965; Yamashita *et al.*, 1958, 1960, 1963; 神谷, 1973). 今回, 著者らは, 先天的に胸腺を欠如するヌードマウスの感受性に主眼をおき, あわせて, 従来の感染方法に加えて, あらたに, 抵抗性であるモルモット, ラット, また感受性であるスナネズミを用いて, 外科的に多包虫組織塊を腹腔内に移植する方法での多包虫の発育を比較・検討した. 多包虫感染に対する宿主感受性—いいかえれば, 感染抵抗性—に関与する因子を解析することにより, 多包虫症の治療のための基礎的資料が得られるものと考えられる.

材料と方法

実験に使用したモルモット (JY-1), ラット (SD: JCL; 由来, 日本クレア), スナネズミ (由来, 1957年東京大学医科学研究所より分与) は, 当教室の恒温 (24°C) の実験動物舎で繁殖・飼育したものである. 多包虫 (アラスカ株) の接種方法は Yamashita *et al.* (1957) に準拠し, サスペンションにした嚢胞・原頭節の腹腔内接種 (以下, サスペンション接種) に加え, 今回は, 多包虫組織塊を外科的手術により, 腹腔内に接種する方法 (以下, シスト塊接種) も実施した. 多包虫の発育度・宿主組織反応はヘマトキシリン・エオジン染色組織切片標本を作製して調べた. また, 感染多包虫の重量は, 可能なかぎり宿主組織を除去して計量した. なお, 使用した多包虫は, 当教室で20年間余継代しているアラスカ株である.

a. モルモット (JY-1系): 生後40日齢の雌雄各3匹を使用した. 雄3には, それぞれ5gのシスト塊を, また他の雌3には各3gのサスペンションを接種した. 接種多包虫はスナネズミ由来で, わずかに未熟原頭節を有

この研究の一部は, 科学技術庁, 科学技術試験研究依頼託費「ヌードマウスの特性に関する試験研究」の補助により実施された. 記して謝意を表す.

* 北海道大学獣医学部家畜寄生虫病学教室

† 実験動物中央研究所

していた。感染モルモットは60日後、剖検した。

b. ラット (SD: JCL): 4週齢の雌5雄7をシスト塊接種に、雌4をサスペンション接種に使用した。接種方法はモルモットの場合と同じである。接種量はそれぞれシスト塊2g, サスペンション1gである。使用した多包虫はスナネズミ由来で、成熟原頭節を有していた。接種後30, 60, 90日に剖検した。

c. スナネズミ: 当教室で累代飼育している4カ月齢の雌雄各3匹にシスト塊接種を、雌4雄1にサスペンション接種をほどこした。接種量はそれぞれシスト塊2.5g, サスペンション2.5gである。使用した多包虫はスナネズミ由来で、わずかに未熟原頭節を有していた。接種後1カ月で剖検した。

d. ノドマウス (BALB/cA-nu/nu: JCL) および対照群 (BALB/cA+/nu: JCL)

実験動物中央研究所よりの4~5週齢のノドマウスおよび対照群のヘテロは無菌無塵装置をそなえた無菌室内で飼育し、器具類、敷ワラ、飲水等は滅菌して使用した。

シスト塊接種: スナネズミ由来の原頭節未形成のシスト塊を1例あたり0.35g接種した。シスト塊は1mlあたり300単位のペニシリンGカリウムと100 μ gのストレプトマイシンを加えた滅菌ハンクス液中で洗浄後、外科的に接種した。遊離シストは20倍ホルマリン液で固定後、万能投影器 (日本光学株式会社製, Pedestal Model 6) を用い、直径を計測した。

サスペンション接種: C3H/He系マウスに感染させた多包虫を摘出後、同様に調製したハンクス液で洗浄後、すりつぶし、2重のガーゼでろ過し、その沈渣を使用した。投与した多包虫は径0.05~0.2mm、繁殖胞未形成であり、1例あたり、囊胞約1,500個を接種した。

成 績

a. モルモット (JY-1系):

剖検時、シスト塊、サスペンション接種の両群ともに病巣が認められないか、あるいは、存在しても、完全に器質化の過程にある小肉芽腫病巣として認められたにすぎず、接種60日後で多包虫組織は見出せなかつた (Fig. 1)。したがって、モルモットは多包虫感染に対して、きわめて強い抵抗性を有するといえる。

b. ラット (SD系):

1. シスト塊接種例: 接種した2gのシスト塊は、接種後30日 (6例) で1.49~3.71g (平均2.50g)、接種時重量の0.75~1.86倍 (平均1.25倍) に達したが、6例中

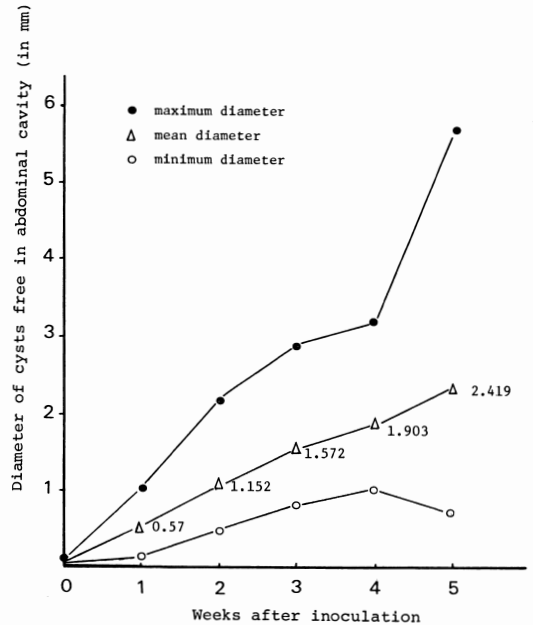


Fig. 1-1 Changes of diameter of *E. multilocularis* cysts in abdominal cavity of nude mice.

3例では接種時のシスト重量より減少した。接種後60日 (2例) で、重量は2.75, 4.59倍となり、90日後 (4例), 11.0~23.8g (平均16.32g)、接種時重量の5.5~11.9倍 (平均8.16倍) に達した。接種後30日で若干の未熟原頭節が、90日後にはすでに成熟原頭節が出現した (Fig. 2)。しかしながら、宿主組織反応は強く、外膜層に多量の好酸球、組織球、リンパ球、類上皮細胞、ラングハンス型巨細胞が集簇し、その線維化は強かつた。多包虫組織の中心部は死滅過程をたどるが、一方では辺縁部での多房化が顕著に認められた。脾臓は顕著に腫大していた。

2. サスペンション接種例: 接種後30日で若干の未熟原頭節が、90日後に若干の成熟原頭節が出現した。多包虫の発育・宿主組織反応など、おおむね前例に類似した。

これらのことから、多包虫の発育にとって、一般にラットは好適な宿主とはいえないが、このような感染方法をとれば、十分に発育するといえる。

c. スナネズミ:

1. シスト塊接種例: 接種した2.5gのシスト塊は、接種後30日で10~19.5g (平均15.6g)、接種時重量の4.0~7.8倍 (平均6.27倍) に達した。接種シスト塊の中心部はラットのそれに比して、さして広くはないが、壊死

におちっていた。また、一部の多包虫は、肝臓、脾臓、腹壁、横隔膜、腸間膜、肝胃間膜、子宮広間膜、腸管漿膜に転移していた。脾臓は著しく腫大し、その重量は0.6~1.2g、腸間膜リンパ節も同様に腫大していた。多包虫は著しく多房化し、外生芽出 (exogenous budding) は激しい。しかしながら、成熟原頭節は未だ出現せず、接種後30日では少数の未熟原頭節が認められた。

2. サスペンション接種例：多包虫は高頻度に肝臓に侵入し、肝胃間膜、胃脾間膜、腹壁、脾臓、腸間膜などに附着していた。また、シストの総重量は8.6~11.1g (平均9.82g)、接種時重量の3.44~4.44倍 (平均3.93倍) に達していた。シスト塊接種例に比し、脾臓ならびに腸間膜リンパ節の腫大はさして顕著ではなかった。感染後30日で、わずかの初期繁殖胞もしくは未熟原頭節が認められ、激しく多房化していた。多包虫の発育度は、ほぼ前例群と同様で、発育、宿主組織反応は Yamashita *et al* (1958) の虫卵経口投与例に類似しており、感受性は高いといえる。

d. ヌードマウスと対照群 (Figs. 3-18) :

1. サスペンション接種例：ヌードマウスにおいては病巣は胃脾間膜、肝胃間膜、肝臓、脾臓、腸間膜、横隔膜、腹壁などに認められた。加えて、感染後5週目まで

は、腹腔内に遊離したシストが多数認められた。腹腔内に遊離したシスト数とその発育、さらに腹腔内臓器に附着したシストを含めた総シスト重量との関係を Table 1 に示した。感染後15週以降の例では肝臓をはじめ腹腔内諸臓器に病巣が認められ、総シスト重量は体重を越えた。ヌードマウスは対照群に比し、遊離シスト数、繁殖胞、原頭節形成および重量からいっても、多包虫の発育は早く、感受性は高い ($P < 0.001$)。さらに、ヌードマウスにおける遊離シストの直径を Fig. 1-1 に示したが、その発育はきわめて早いといえる。対照群では遊離シストが少数で、正確な比較はできなかつたが、きわめて小さかつた (Figs. 4-6)。また、ヌードマウスでは6週以降は腹腔内の容量に限界があるためか、破裂して腹壁に附着し、その数は激減した。また、感染後1週ですでに径約1mmのシストが認められたことから、腹腔内に注入されたシストは、発育をそのまま継続することが考えられる。ヌードマウスにおける遊離シストの多房化は3週目よりはじまり、6週目以降になるときわめて激しくなる。繁殖胞、原頭節形成はヌードマウスのみ認められ、前者は2週目以降、後者は4週目以降に出現したが、8週目には成熟原頭節のシスト、すなわち娘胞への変態がはじまると同時に、原頭節の変性もはじまつてい

Table 1 Development and number of echinococcal cyst free in abdominal cavity of nude mice and total weight of echinococcal tissues

Host	Weeks after inoculation	No. examined	No. of cyst free in abdominal cavity (mean)	Brood capsule formation	Protoscolex formation	Total weight (g) of echinococci (mean)
Nude mice	1	1	93	—	—	Did not weigh
	2	2	407	+	—	0.63
	3	2	435	+	—	1.08
	4	2	637	+	+	2.43
	5	2	165	+	+	4.0
	6	2	1	+	+	5.45
	8	4	13	+	+	7.0
	15*	2	0	⊕	⊕	18.5
	18*	1	0	⊕	⊕	18.0
	19*	1	0	⊕	⊕	18.0
Control (Heterozygote)	2	1	27	—	—	0.25
	3	1	17	—	—	0.1
	4	1	10	—	—	0.4
	8	2	18	⊕	⊕	1.25

*: Many echinococci spread by metastasis to abdominal organs. It was difficult to weigh cysts exactly.

⊕: Examination of cysts attached to abdominal organs.

た。その後、15、18、19週例では肝臓をはじめ腹腔内の臓器に転移し、寄生した多包虫の総重量は体重を越えた (Figs. 3, 7-11)。なお、5週目にもまれに娘胞の形成が認められたが、これはきわめて早い出現であった。

遊離シスト壁に接し、少数の組織球、好酸球、線維芽細胞が散在もしくは単層をなし、集族することはまれで、しばしば、それらを欠如していた。

一方、対照群では、シスト壁は一般に厚く、クチクラに接して類上皮層が形成され、組織球、好酸球、リンパ球が集族し、しだいに外膜層の線維化が進み、宿主組織反応は強い。また、繁殖胞、原頭節形成は8週目まで認められなかった。

ヌードマウスでの臓器附着シストおよび転移病巣では感染後4週で成熟原頭節が出現し、5週ではすでに成熟原頭節の変性をはじめ、以後、6、8、15、19週においても多数の成熟原頭節が同時に出現することはなく、次々に変性過程を経ている所見が観察された。しかしながら、多房化はきわめて激しく、樹枝状に芽出 (budding) した像が認められた。胚芽細胞層は非常に発達し、径0.04~0.05 mm の小嚢胞でもほとんど胚芽細胞によつてみだされ、石灰小体を混じた像は、一見、他種条虫の断面と混同するほどである。宿主組織反応は若干の組織球、好中球、線維芽細胞が嚢胞をとりかこみ、時に少数の好酸球、リンパ球が参加したにすぎない。また嚢胞塊中心部が壊死融解におちいることは、きわめてまれであった。ヌードマウスにおける多包虫の発育は、多房

化および胚芽細胞の発達がきわめて活発で、成熟原頭節は次々と変態、変性の過程を進んでいた。したがってヌードマウスが多包虫にとつて、必ずしも好適な中間宿主であるとはいえない。

一方、対照群では、多房化は軽度で、8週目で未熟原頭節が出現したにすぎず、全般に多包虫の発育は貧弱であった。宿主組織反応は強く、外膜層にはリンパ球、好酸球の集族を伴ない、組織球、ラングハンス型巨細胞、線維芽細胞が参加し、線維化が進んでいた。しばしば、シスト塊中心部が壊死融解におちいつていた (Figs. 13-18)。

また、サスペンション接種例でのヌードマウス雌雄間の感受性の差異を Table 2 にまとめた。繁殖胞、原頭節の出現の時期は雄では雌に比し1週間遅れ、さらに遊離シスト数、総シスト重量の点からも、雌は雄に比し、明らかに高い感受性が認められ ($P < 0.001$)、しかも、感染の初期の段階で、雌からきわめて多数の遊離シストが回収された。雄では、感染初期に多包虫の発育をさまたげる何らかの因子が存在したことが推測される。

2. シスト塊接種例：

移植シスト塊重量を Table 3 にまとめた。ヌードマウスでは急増し、8週後には接種時の重量に比べ、約13倍となつたが、対照群では約7.1倍にすぎなかつた。対照群の移植塊の中心部は、8週目でも壊死融解におちいつていたが、ヌードマウスの場合にはこの傾向はきわめて軽度であり、8週目においては、その中での多房化が

Table 2 Difference of susceptibilities to multilocular echinococcus between male and female nude mice

Sex	Weeks after inoculation	No. examined	No. of cyst free in abdominal cavity	Brood capsule formation	Protoscolex formation	Total weight (g) of echinococci	
Female	2	1	640	+	-	1.05	
	3	1	830	+	-	2.0	
	4	1	1251	+	+	3.15	
	5	1	327	+	+	5.70	
	6	1	1	+	+	6.2	
	8	3	7*	+	+	8.77*	
	Male	2	1	174	-	-	0.3
		3	1	41	+	-	0.15
4		1	24	+	-	1.7	
5		1	4	+	+	2.3	
6		1	0	+†	+†	4.7	
8		1	32	+	+	1.7	

* : Mean number † : Examination of echinococci attached to abdominal organs.

Table 3 Total weight of echinococcal cluster surgically inoculated in abdominal cavity of nude mice

Host	Weeks after inoculation	No. examined	Total weight (g) of echinococcal cluster (mean)
Nude mice	1	2	0.75
	2	2	0.80
	3	2	1.05
	4	1	1.70
	6	1	2.60
	8	2	4.60
Control (Heterozygote)	1	2	0.35
	2	2	1.40
	3	2	1.15
	8	2	2.50

Table 4 Difference of susceptibilities of various rodents to infection with larval *Echinococcus multilocularis*

Host species	Host tissue reaction	Development of parasite	Type of classification†
Guinea pig (JY-1)	‡	N	II
Rat (SD)	‡	F*	II
Mongolian gerbil	‡	S	I
Nude mouse (BALB/cA-nu/nu)	+	F	I
Heterozygous litter mate (BALB/cA-+/nu)	‡	S	II

*: Mature protoscolex appears in secondary echinococcosis 3 months after inoculation. The rat has strong resistance to oral infection with ova.

†: Classification by Yamashita *et al.* (1958).

+: Thin adventitial layer with slight cell accumulation.

‡: Fibrous adventitial layer with marked accumulation of histocytes, lymphocytes and eosinophils.

‡: Thick fibrous adventitial layer with severe cell accumulation.

F: Mature protoscolex appears within 3 months after infection.

S: Mature protoscolex appears later than 5 months after infection.

N: No development of the parasite.

はじまっていた (Fig. 12). ヌードならびに対照群での多包虫の発育, 宿主組織反応は, サスペンション接種例の臓器附着病巣に類似していた。

以上の動物種を, 宿主組織反応, 多包虫の発育速度で区分し, Table 4 にまとめた。

考 察

すべての寄生現象は, 宿主・寄生虫相互関係 (host-parasite relationship) の観点に立つて論じられなければならない。宿主と寄生虫間には, 一定の宿主特異性といわれる関係が存在するが, この特異性を惹起する因子に関する統一した見解は現在までのところ得られていない。しかしながら, 両者の形態, 生態, 生理, 生化学, 系統発生的因子などが複雑に交錯した結果であることは否定できず, 寄生虫の感染性と宿主の感受性 (または抵抗性) との相関で把握することができる。

包虫感染に対する宿主特異性, あるいは宿主感受性の発現に関しては, 年齢抵抗 (Schwabe *et al.*, 1959; Kamiya, 1972), 性抵抗 (Fay, 1970; Frayha *et al.*, 1970; Ohbayashi and Sakamoto, 1966; Rau and Tanner, 1972), 動物種間, 系統マウス間 (Lubinsky, 1960; Sadun *et al.*, 1957; Vogel, 1955; Webster and Cameron, 1961; Yamashita *et al.*, 1958, 1960, 1963; 神谷, 1973) の感受性の差異に関する報告がある。一方, 寄生虫自身の “biological strain” の違い (Ohbayashi *et al.*, 1971; Smyth and Davies, 1974; Thompson and Smyth, 1975; Thompson, 1976, 1977) やさらにそれを亜種の違いにまで昇格させて, そのために感染性に違いがあるとする報告もある (Williams and Sweatman, 1963)。このように, 今までのところ, 若干の報告を除き, 現象の把握にとどまっておき, その解析は少ない。したがって, 今回, 遺伝的に胸腺を欠損したヌードマウスの感受性を調べることにより, 抵抗性を発現する因子の解析のための端緒が得られるものと考えた。また, 比較のため種類のことなる動物で, 感染抵抗性とされているモルモット, ラット, および感受性のスナネズミにおける多包虫の発育を, 感染方法をも加味して調べたわけである。

今回, ヌードマウス雌雄間で, 雌に明らかに高い感受性が認められたが, Ohbayashi and Sakamoto (1966) は多包虫感染に対し, 1系統のマウス (KK系) で雄に感受性が高いこと, Fay (1970), Rau and Tanner (1972) は宿主の成熟に伴うと考えられる自然例, 実験例の季節的変動を報告している。一方, Frayha *et*

al. (1971) は、系統マウスの腹腔内に接種した単包虫 *Echinococcus granulosus* (Batsch, 1786) は、テストステロンの投与によりその発育が促進されることを明らかにしている。また、著者らは、去勢したマウス (AKR/MK 系) においては多包虫の発育が遅れることを観察している (神谷, 未発表)。したがって、今回のヌードマウスでの実験結果は雄に感受性が高いという通説に反している。一方、蠕虫感染に際し、雄に比し、雌が高い感受性を有するという報告も若干あるが、すべて自然例で実験例ではない (Bull, 1959; Thomas, 1964)。今回の結果をみると、感染の初期に雄に強い宿主抵抗性因子が、あるいは雌に感受性促進因子が発現していることが推測される。これが、ヌードマウスの有する特性に関連した現象なのか、性ホルモンの影響によるものかどうか、著者らの知る限りにおいて、この結果を説明できる報告は見出せなかった。したがって、今後、ヌードマウスの特性を考慮した上で、去勢、あるいはテストステロンなど性ホルモンの投与処置が、多包虫の発育に与える影響を調べる必要があろう。

このように、宿主の性差が、宿主感受性の差異に関係していることは間違いないが、この因子は、動物種間、マウス系統間の感受性の差異を説明するには充分でなく、むしろ、同一種の個体間における感受性の差異の説明に符合する。さらに、これをもつて Rausch and Schiller (1956), Sadun *et al.* (1957), Yamashita *et al.* (1958), Lubinsky (1960), Webster and Cameron (1961) らがあいついで報告した動物種間の感受性の違いを説明することはできない。動物種間の感受性を Table 4 にまとめたが、モルモットでは、今回のように大きな多包虫組織塊を外科的に腹腔内に移植するという方法をとつても、Lubinsky (1960), Webster and Cameron (1961), Heath (1970), Araki (1973) と同様に多包虫は発育しなかった。特に、Araki (1973) はコーチゾン投与によつても、感染成立を認めていない。このように、非常に強い抵抗性を有するものから、ゴールデンハムスター (神谷, 1974) や今回のラットのように、感染方法によつては充分発育するものなど様々である。

一方、Ohbayashi (1960), Ohbayashi *et al.* (1971) が報告した宿主組織反応の違いは、動物種間の感受性の差異と関係があり、細胞性免疫とも関連して興味深い。

ヌードマウスは先天的に胸腺を欠如し、Tリンパ球の関与する細胞性免疫はないと考えられている。マンソン住血吸虫 *Schistosoma mansoni* (Byram and Lichtenberg, 1977; Hsu *et al.*, 1976; Phillips *et al.*, 1977,

Ramlho-Pinto *et al.*, 1976), 縮小条虫 *Hymenolepis diminuta* (Andressen and Hindsbo, 1976; Bland, 1976; Isaak *et al.*, 1975; Isaak, 1976), 旋毛虫 *Trichinella spiralis* (Ruitenbergh and Steerenberg, 1974; Ruitenbergh and Elgersma, 1976; Ruitenbergh *et al.*, 1977), マウスの蟯虫 *Aspicularis tetraptera*, *Syphacia obvelata* (Jacobson and Reed, 1974 a), *Nippostrongylus brasiliensis* (Jacobson and Reed, 1974 b, 1976; Mitchel *et al.*, 1976), 豚回虫 *Ascaris suum* (Mitchel *et al.*, 1976; Nielsen *et al.*, 1974) の感染に際してのヌードマウスの動態は、体外排出の抑制、いかえれば、寄生期間の延長、好酸球増多の欠如、肉芽腫形成能の低下、感知できるレベルの IgE, IgG1 抗体の欠損等で特徴づけられる。たとえば、Hsu *et al.* (1976), Byram and Lichtenberg (1977) が報告したヌードマウスのマンソン住血吸虫症では、対照群に比べ、虫卵結節が小さく、好酸球、巨細胞、形質細胞が出現しないか、もしくはきわめて少数で、しかも線維化はあまりおこらない。このように、宿主組織反応は明瞭にことなっている。今回の多包虫感染の場合でも、対照群では、虫体に接して類上皮細胞層が形成され、大量の組織球、好酸球、リンパ球が集族し、また、しばしばラングハンス型巨細胞が出現し、外膜層には線維芽細胞が多く、その線維化が進んでいた。一方、ヌードマウスでは、虫体に接し、少数の組織球、好酸球、線維芽細胞が出現しているにすぎなかった。加えて、多包虫の発育は非常に早く、本来抵抗性である BALB/cA 系マウスでのそれとは明らかにことなっていた。このことは Baron and Tanner (1976) がおこなつた、胸腺摘出と、抗胸腺細胞血清 (antithymocyte serum) の投与を受けたマウスの、多包虫に対する感受性の結果とほぼ合致する。また、著者らは、胸腺を移植したヌードマウスに接種した多包虫は、対照群であるヘテロの場合と同様の発育をなし、しかも対照群と同様の特異的流血抗体が出現することを、蛍光抗体法、免疫電気泳動法で確認している (神谷, 未発表)。以上のことから、胸腺が、多包虫感染に対する宿主の抵抗性の発現に重大な役割をはたしていると考えてさしつかえないであろう。しかしながら、これすら Yamashita *et al.* (1957, 1960), Baron *et al.* (1974) が報告した感染初期の抵抗性の発現や、また、Williams and Oriol (1976) が報告した接種した原頭節数による感染成立の成否の説明にはならない。したがって、今後、今回の結果を考慮して、さらに他の抵抗性因子の解明を企図している。

要 約

多包虫感染に対して、ことなる動物種間、系統マウス間で、感受性(抵抗性)がことなることが知られている。しかしながら、その宿主抵抗性に関する報告は、おもに現象の把握であり、その発現機序の解明に関するものは少ない。今回、先天的に胸腺を欠如するヌードマウス(BALB/cA-nu/nu: JCL), 対照としてヘテロ(BALB/cA+/nu: JCL) さらに比較のために、モルモット(JY-1系), ラット(SD系), スナネズミの多包虫に対する感受性の差異を検討し、胸腺の多包虫の発育に与える影響を調べた。

多包虫感染に対してモルモットが最も抵抗性が強く、従来の接種法とはことなる、外科的に大きな多包虫組織塊を腹腔内に接種する方法を用いても、短時間で器質化された。一方、ラットは、抵抗性であるが、腹腔内接種方法をとれば、多包虫は充分に発育し、感染後3カ月で成熟原頭節が出現した。スナネズミはこれらとことなり、すでに知られている虫卵経口投与例と同様に、良く発育した。

二次多包虫症によるヌードマウス腹腔内での多包虫の発育はきわめて早く、腹腔内遊離嚢胞で、感染2週間にはすでに繁殖胞形成がはじまっており、8週目では成熟原頭節が出現した。さらに、臓器附着多包虫では、4週目ですでに成熟原頭節が出現していた。また、宿主組織反応はきわめて弱かった。一方、対照群のヘテロでの多包虫の発育は遅く、腹腔内遊離嚢胞では、8週目でも繁殖胞形成はまだ認められず、臓器附着嚢胞では、若干の未熟原頭節が認められた。また、ヌードマウス雌雄間で、雌に明瞭な高い感受性が認められ、感染初期に雄に強い抵抗性因子、または雌に感受性促進因子が関係していることが推測された。

今回の結果から、多包虫感染に対する抵抗性の発現に胸腺が関与していることは明らかである。

終りに、御教示ならびに御校閲いただきました実験動物中央研究所、田嶋嘉雄先生に感謝致します。論文執筆にあたり御協力いただいた阪田裕美氏に感謝致します。

なお、本研究の一部は第25回日本寄生虫学会北日本支部大会において発表した。

文 献

1) Andressen, J. and Hindsbo, O. (1976): Responsiveness of congenitally athymic nude

mice to *Hymenolepis diminuta*. Parasitol. 73, 30-31.

- 2) 安保 寿・市川公穂・飯田広夫・阿部信夫(1954): 礼文島の地方的寄生虫病“多房性エキノコックス症”について。北海道衛研報、特報、4, 1-19.
- 3) Araki, J. (1973): Studies on experimental infection with larval *Echinococcus multilocularis* in guinea pig. Jap. J. Vet. Res., 21, 95.
- 4) Baron, R. W., Rau, M. E. and Tanner, C. E. (1974): Growth of secondary *Echinococcus multilocularis* in experimentally infected hosts. Can. J. Zool., 52, 587-589.
- 5) Baron, R. W. and Tanner, C. E. (1976): The effect of immunosuppression on secondary *Echinococcus multilocularis* infection in mice. Internat. J. Parasit., 6, 37-42.
- 6) Bland, P. W. (1976): Immunity to *Hymenolepis diminuta*: Unresponsiveness of the athymic nude mouse. Parasitol. 72, 93-97.
- 7) Bull, P. C. (1959): A seasonal sex difference in the infestation of rabbits with the nematode *Trichostrongylus retortaeformis*. Nature, 184, 281-282.
- 8) Byram, J. E. and Lichtenberg, F. (1977): Altered schistosome granuloma formation in nude mice. Am. J. Trop. Med. Hyg., 26, 944-956.
- 9) Fay, F. H. (1970): Development of larval *Echinococcus multilocularis* Leuckart in relation to maturation of the intermediate host. J. Parasit., 56, Section II. 97-98.
- 10) Frayha, G., Lawlor, W. K. and Dajani, R. M. (1971): *Echinococcus granulosus*: Effect of host sex and sex hormones on the growth of hydatid cysts. Exp. Parasit., 29, 255-262.
- 11) Heath, D. D. (1970): The development of *Echinococcus granulosus* larvae in laboratory animals. Parasitol. 60, 449-456.
- 12) Hsu, C. -K., Hsu, S. H., Whitney, R. Jr. and Hansen, C. T. (1976): Immunopathology of schistosomiasis in athymic mice. Nature, 262, 397-399.
- 13) Isaak, D. D., Jacobson, R. H. and Reed, N. D. (1975): Thymus dependence of tapeworm (*Hymenolepis diminuta*) elimination from mice. Infec. Immun., 12, 1478-1479.
- 14) Isaak, D. D. (1976): Analysis of the mechanisms of immune expulsion from mice of *Hymenolepis diminuta* and *Hymenolepis nana*. Diss. Abstr. Int., 37 B, 2675.
- 15) Jacobson, R. H. and Reed, N. D. (1974 a): The thymus dependency of resistance to pinworm infection in mice. J. Parasit., 60,

- 976-979.
- 16) Jacobson, R. H. and Reed, N. D. (1974 b) : The immune response of congenitally athymic (nude) mice to the intestinal nematode *Nippostrongylus brasiliensis*. *Prco. Soc. Exp. Biol. Med.*, 147, 667-670.
 - 17) Jacobson, R. H. and Reed, N. D. (1976) : The requirement of thymus competence for both humoral and cell-mediated steps in expulsion of *Nippostrongylus brasiliensis* from mice. *Int. Archs Allergy appl. Immun.*, 52, 160-168.
 - 18) Kamiya, H. (1972) : Studies on echinococcosis. XXIV. Age difference in resistance to infection with *Echinococcus multilocularis* in AKR strain of mouse. *Jap. J. Vet. Res.*, 20, 69-76.
 - 19) 神谷晴夫 (1973) : 多包虫感染に対する系統マウスの感受性について. *寄生虫誌*, 22, 294-299.
 - 20) 神谷晴夫 (1974) : 多包虫感染に対するゴールデンハムスターの感受性について. *日本獣医学会誌*, 36, 99-109.
 - 21) 神谷晴夫・大林正士・菅原憲治・服部睦作 (1977) : 北海道産小哺乳類の多包虫感染調査. *寄生虫誌*, 26, 148-156.
 - 22) Lubinsky, G. (1960) : The maintenance of *Echinococcus multilocularis sibiricensis* without the definitive host. *Can. J. Zool.*, 38, 149-151.
 - 23) Mitchel, G. F., Hogarth-Scott, R. S., Edwards, R. D., Lewers, H. M., Cousins, G. and Moore, T. (1976) : Studies on immune responses to parasite antigens in mice. I. *Ascaris suum* larvae numbers and antiphosphorylcholine responses in infected mice of various strains and hypothyroid nu/nu mice. *Int. Archs Allergy Appl. Immun.*, 52, 64-78.
 - 24) Mitchel, G. F., Hogarth-Scott, R.S., Edwards, R. D. and Moore, T. (1976) : Studies on immune responses to parasite antigens in mice. III. *Nippostrongylus brasiliensis* infections in hypothyroid nu/nu mice. *Int. Archs Allergy Appl. Immun.*, 52, 95-104.
 - 25) Nielsen, K., Fogh, L. and Andersen, S. (1974) : Eosinophil response to migrating *Ascaris suum* larvae in normal and congenitally thymus-less mice. *Acta Path. Microbiol., Scand.*, 82, 919-920.
 - 26) Ohbayashi, M. (1960) : Studies on echinococcosis. X. Histological observations on experimental cases of multilocular echinococcosis. *Jap. J. Vet. Res.*, 8, 134-160.
 - 27) Ohbayashi, M. and Sakamoto, T. (1966) : Studies on echinococcosis. XVI. Sex difference in resistance to infection with *Echinococcus multilocularis* in uniform strains of mice. *Jap. J. Vet. Res.*, 14, 65-70.
 - 28) Ohbayashi, M., Rausch, R. L. and Fay, F. (1971) : On the ecology and distribution of *Echinococcus* spp. (Cestoda: Taeniidae), and characteristics of their development in the intermediate host. II. Comparative studies on the development of larval *E. multilocularis* Leuckart, 1863, in the intermediate host. *Jap J. Vet. Res.*, 19, Suppl., 1-53.
 - 29) Phillips, S. M., Diconza, J. J., Gold, J. A. and Reid, W. A. (1977) : Schistosomiasis in the congenitally athymic (nude) mouse. I. Thymic dependency of eosinophilia granuloma formation, and host morbidity. *J. Immunol.* 118, 594-599.
 - 30) Ramlho-Pinto, F. J., Souza, J. B. and Playfair, J. H. L. (1976) : Stimulation and suppression of response of mouse T cells to the schistosomes of *Shistosoma mansoni* during infection. *Nature*, 256, 603-604.
 - 31) Rau, M. E. and Tanner, C. E. (1972) : *Echinococcus multilocularis* in the cotton rat. A sexual proliferation following the intraperitoneal inoculation of graded doses of protoscolices. *Can. J. Zool.*, 50, 941-946.
 - 32) Rausch, R. and Schiller, E. L. (1956) : Studies on the helminth fauna of Alaska. XXV. The ecology and public health significance of *Echinococcus sibiricensis* Rausch and Schiller, 1954, on St. Lawrence Island. *Parasitol.* 46, 395-419.
 - 33) Ruitenber, E. J. and Steerenberg, P. A. (1974) : Intestinal phase of *Trichinella spiralis* in congenitally athymic (nude) mice. *J. Parasit.*, 60, 1056-1057.
 - 34) Ruitenber, E. J. and Elgersma, A. (1976) : Absence of intestinal mast cell response in congenitally athymic mice during *Trichinella spiralis* infection. *Nature*, 264, 258-260.
 - 35) Ruitenber, E. J., Elgersma, A., Kruijzinga, W. and Leenstra, A. (1977) : *Trichinella spiralis* infection in congenitally athymic (nude) mice : parasitological, serological and haematological studies with observations on intestinal pathology. *Immunol.* 33, 581-587.
 - 36) Sadun, E. H., Norman, L., Allain, N. L. and King, N. M. (1957) : Observation on the susceptibilities of cotton rats to *Echinococcus multilocularis* (Leuckart, 1863). *J. Infect. Dis.*, 100, 273-277.
 - 37) Schwabe, C. W., Schinazi, L. A. and Kilejian, A. (1959) : Host-parasite relationships

- in echinococcosis. II. Age resistance to secondary echinococcosis in the white mouse. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 8, 29-36.
- 38) Smyth, J. D. and Davies, Z. (1974): Occurrence of physiological strains of *Echinococcus granulosus* demonstrated by in vitro culture of protoscoleces from sheep and horse hydatid cysts. *Internat. J. Parasit.*, 4, 443-445.
- 39) Thomas, J. D. (1964): A comparison between the helminth burdens of male and female brown trout, *Salmo trutta*, from a natural population in the River Teify, West Wales. *Parasitol.* 54, 263-272.
- 40) Thompson, R. C. A. and Smyth, J. D. (1975): Equine hydatidosis: A review of the current status in Great Britain and the results of an epidemiological survey. *Vet Parasit.*, 1, 107-127.
- 41) Thompson, R. C. A. (1976): The mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) as a laboratory host for the cystic stage of *Echinococcus granulosus* of British horse. *Internat. J. Parasit.*, 6, 505-511.
- 42) Thompson, R. C. A. (1977): Growth, segmentation and maturation of the British horse and sheep strains of *Echinococcus granulosus* in dogs. *Internat. J. Parasit.*, 7, 281-285.
- 43) Vogel, H. (1955): Über den Entwicklungszyklus und die Artzugehörigkeit des europäischen Alveolarechinococcus. *Dt. Med. Wschr.*, 80, 931-932.
- 44) Webster, G. A. and Cameron, T. W. M. (1961): Observations on experimental infections with *Echinococcus* in rodents. *Can. J. Zool.*, 39, 877-891.
- 45) Williams, R. J. and Sweatman, G. K. (1963): On the transmission, biology and morphology of *Echinococcus granulosus equinus*, a new subspecies of hydatid tapeworm in horses in Great Britain. *Parasitol.* 53, 391-407.
- 46) Williams, J. F. and Oriol, R. (1976): Immunological response to experimental echinococcosis in *Meriones unguiculatus*. *J. Parasit.*, 62, 563-568.
- 47) 山下次郎・大野善衛門・高橋 弘・服部睦作 (1955): 礼文島の犬に初めて確認した猫粒条虫寄生並びに同島に於ける包虫症 (エヒノコックス症) の感染経路考察. 北大農学部紀要, 2, 142-150.
- 48) Yamashita, J., Ohbayashi, M. and Konno, S. (1957): Studies on echinococcosis. VI. Secondary echinococcosis multilocularis in mice. *Jap. J. Vet. Res.*, 5, 197-202.
- 49) Yamashita, J., Ohbayashi, M., Kitamura, Y., Suzuki, K. and Okugi, M. (1958): Studies on echinococcosis. VIII. Experimental echinococcosis multilocularis in various rodents; especially on the difference of susceptibility among uniform strains of the mouse. *Jap. J. Vet. Res.*, 6, 135-155.
- 50) Yamashita, J., Ohbayashi, M. and Sakamoto, T. (1960): Studies on echinococcosis. XI. Observations on secondary echinococcosis. *Jap. J. Vet. Res.*, 8, 315-322.
- 51) Yamashita, J., Ohbayashi, M., Sakamoto, T., Orihara, M., Suzuki, K. and Okugi, M. (1963): Studies on echinococcosis. XIV. Further observations on the difference of susceptibility to *Echinococcus multilocularis* among uniform strains of the mouse. *Jap. J. Vet. Res.*, 11, 50-54.

Abstract

STUDIES ON THE HOST RESISTANCE TO INFECTION WITH
ECHINOCOCCUS MULTILOCULARIS. I. DIFFERENCE OF
SUSCEPTIBILITY OF VARIOUS RODENTS, ESPECIALLY
OF CONGENITALLY ATHYMIC NUDE MICE

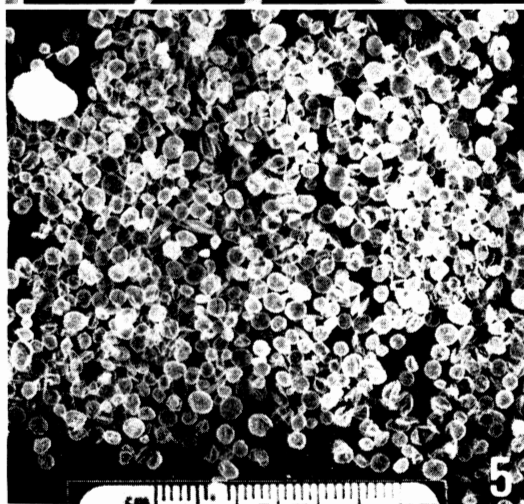
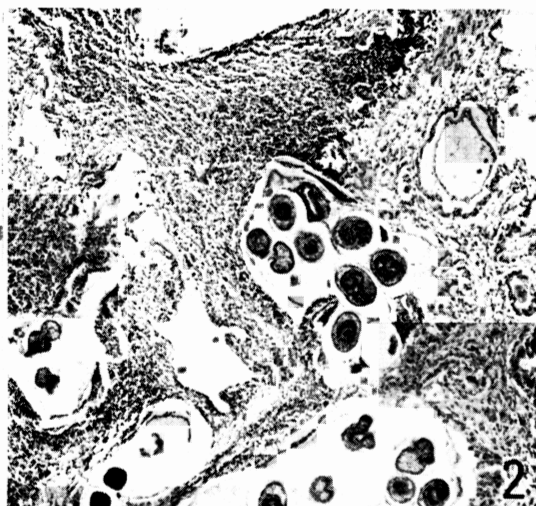
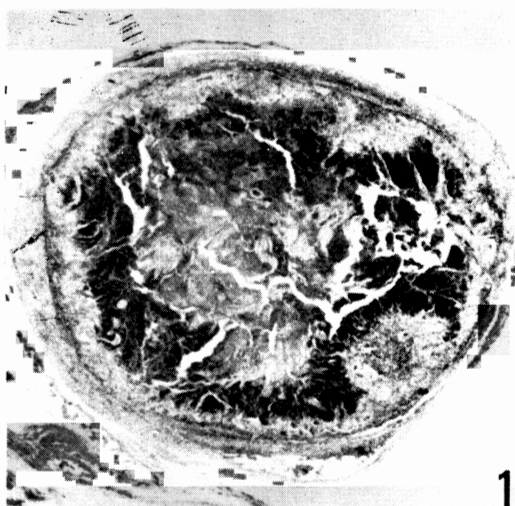
HARUO KAMIYA, MASAO KAMIYA, MASASHI OHBAYASHI
(*Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,
Hokkaido University, Sapporo, Japan*)

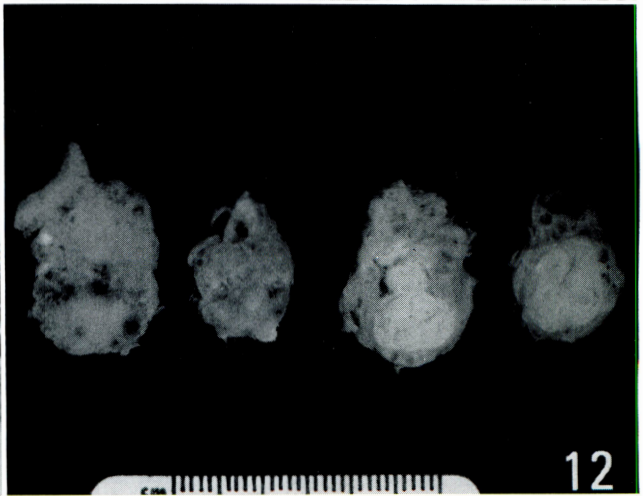
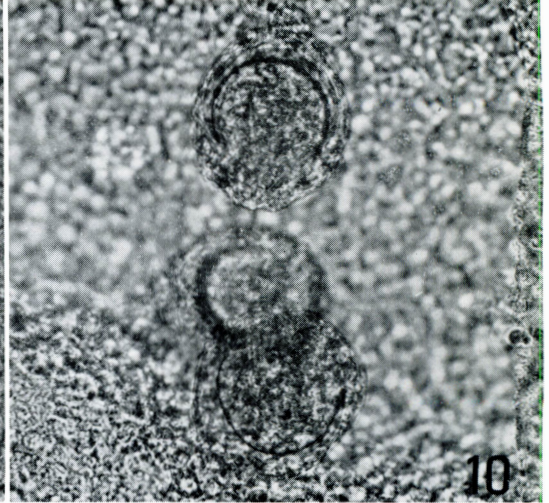
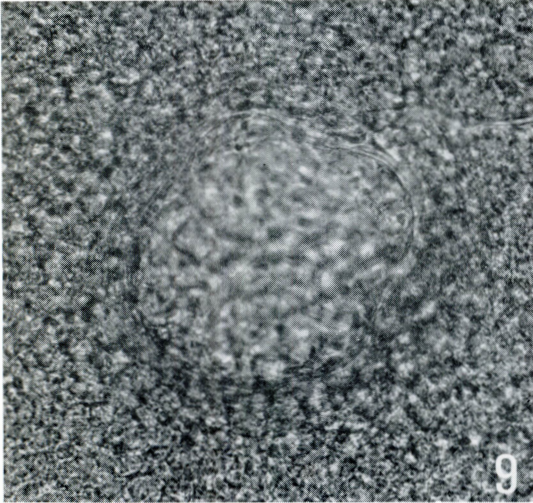
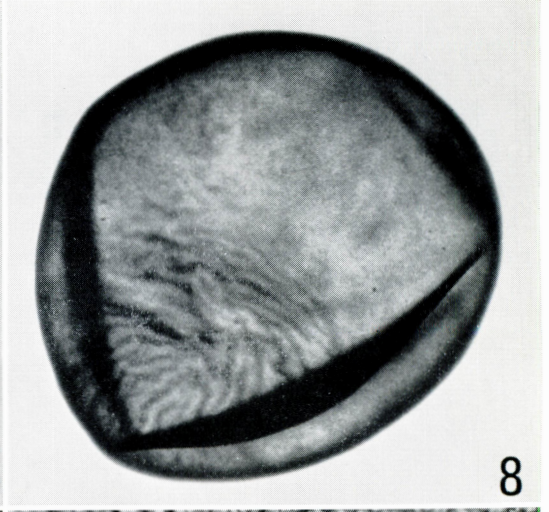
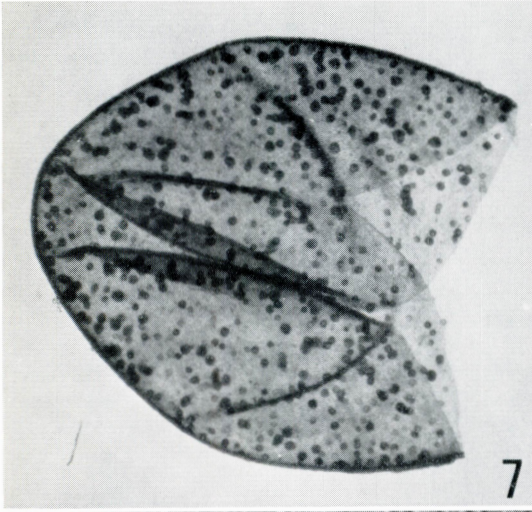
AND

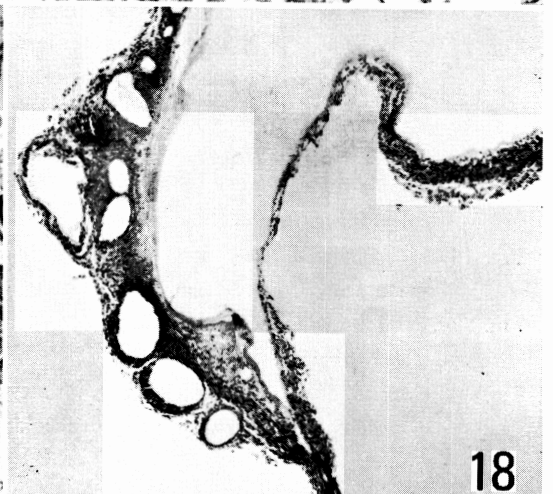
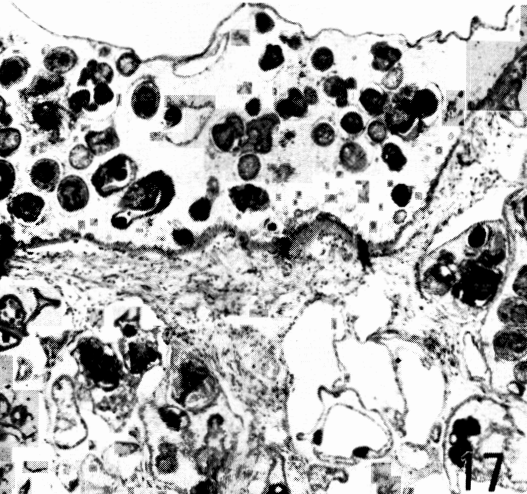
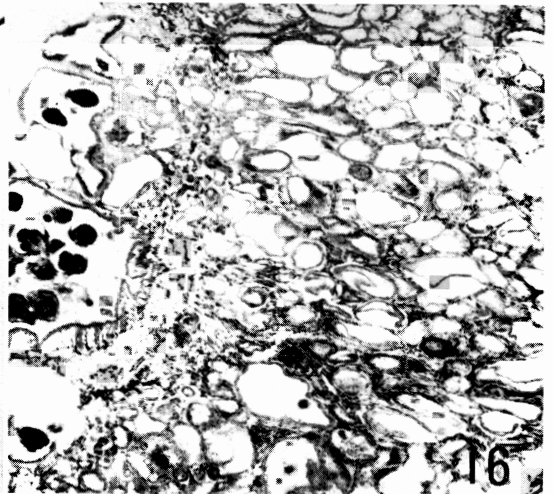
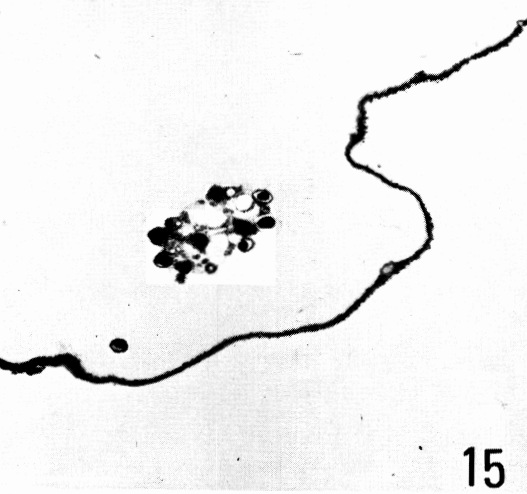
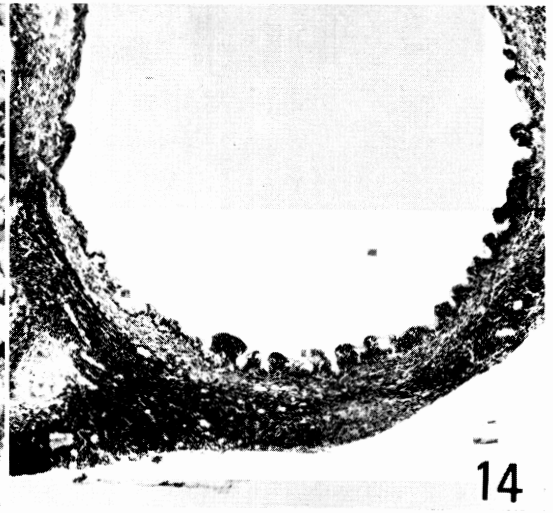
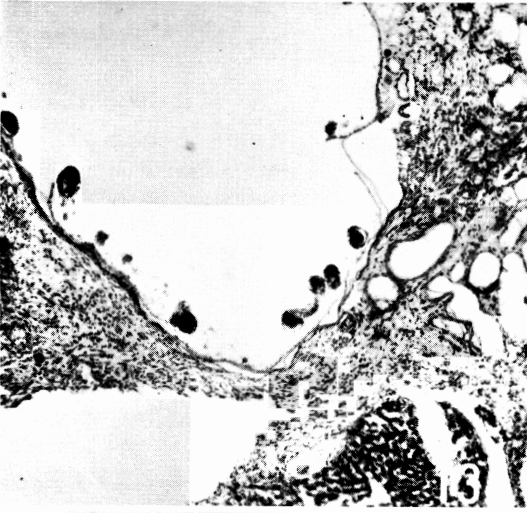
TATSUJI NOMURA
(*Central Institute for Experimental Animals, Kawasaki, Japan*)

The host resistance to infection with *Echinococcus multilocularis* Leuckart, 1863, varied among different species of host animals. The guinea pig (JY-1) showed the strongest resistance to the parasite; surgically transplanted echinococcal cluster in the abdominal cavity did not develop. On the other hand, the parasite developed in the abdominal cavity of the rat (SD). The development of the parasite in the abdominal cavity of congenitally athymic nude mice, BALB/cA-nu/nu: JCL, was very rapid and host tissue reaction was very slight as compared with those of control heterozygous mice, BALB/cA-+/nu: JCL. Brood capsules and mature protoscolices were recognized in nude mice 2 and 4 weeks after infection, respectively. Furthermore, female nude mice were more susceptible to the parasite than male nude mice. This suggests that some unknown factors might exhibit the initial resistance after the infection of the parasite in male nude mice.

It is evident that the thymus is closely related to the resistance to infection with *E. multilocularis*.







Explanation of Figures

- Fig. 1 Guinea pig (Strain JY-1), 60 days after surgical inoculation of echinococcal cluster (SIEC), showing an echinococcal nodule being organized. $\times 24$
- Fig. 2 Rat (Strain SD), 90 days after surgical inoculation of echinococcal cluster, showing mature protoscolices and severe host tissue reaction. $\times 50$
- Figs. 3-18 show cases of the nude mice and heterozygote mice.
- Figs. 4-8, 10, 13 and 14 are cases 4 weeks after inoculation.
- Figs. 12, 17 and 18 are cases 8 weeks after inoculation.
- Fig. 3 Female nude, 15 weeks after inoculation of suspended echinococcus tissue (ISET), showing echinococcal foci of abdominal organs, especially of liver, spread by metastasis.
- Fig. 4 Female nude, ISET, showing numerous spherical and transparent cysts free in abdominal cavity.
- Fig. 5 Female nude, ISET, showing numerous cysts with brood capsule formation, removed from abdominal cavity.
- Fig. 6 Control, female heterozygote, ISFT, showing a few, small and not transparent cysts free in abdominal cavity.
- Fig. 7 Female nude, ISET, showing a cyst with numerous brood capsules. $\times 17$
- Fig. 8 Control, female heterozygote, showing a cyst with thick cuticle and without brood capsule formation. $\times 17$
- Fig. 9 Male nude, 3 weeks after ISET, showing external budding of a cyst free in abdominal cavity. $\times 240$
- Fig. 10 Female nude, ISET, showing protoscolex formation of a cyst free in abdominal cavity. $\times 240$
- Fig. 11 Female nude, 18 weeks after ISET, showing many mature protoscolices and calcareous corpuscles. $\times 50$
- Fig. 12 The section of transplanted echinococcal clusters. Two at the left are from nude, showing lack of necrotic area. Two at the right are from heterozygote, showing presence of large necrotic area.
- Fig. 13 Male nude, ISET, showing hepatic lesion accompanying with protoscolex formation and slight host tissue reaction. $\times 50$
- Fig. 14 Control, female heterozygote, ISET, showing no brood capsule formation and severe host tissue reaction with accumulation of many histocytes and eosinophils. $\times 50$
- Fig. 15 Female nude, 5 weeks after ISET, showing a cyst, free in abdominal cavity, with protoscolex formation and almost no host tissue reaction. $\times 50$
- Fig. 16 Male nude, 5 weeks after ISET, lesion attached to lig. gastro-lienale, showing extensive multilocular vesiculation, slight host tissue reaction and protoscolex formation. $\times 50$
- Fig. 17 Female nude, ISET, hepatic lesion, showing plentiful mature protoscolices and metamorphosis of protoscolices. $\times 50$
- Fig. 18 Control, female heterozygote, ISET, cyst free in abdominal cavity, showing no brood capsule formation and poor multilocular vesiculation. $\times 50$