

多包虫感染に対する宿主抵抗性因子の解析

III. 去勢の影響

神谷晴夫* 大林正士

(昭和55年8月5日 受領)

Key words: *Echinococcus multilocularis*, host resistance, castration, mouse

蠕虫類感染に対して、雄宿主は雌に比し高い感受性を有すると一般的に考えられている (Campbell and Melcher, 1940; Haley, 1958; Mathies, 1954; Mankau and Hamilton, 1972; Mascaró-Lazcano and Guevara-Pozo, 1977). 包虫感染に際しては, Frayha *et al.* (1971)は、テストステロンの投与によつて、無処置のマウスの腹腔内に接種した単包虫 (*Echinococcus granulosus* (Batsch, 1786)) の発育が促進されることを認めている。一方、多包虫感染では、Ohbayashi and Sakamoto (1966)は1系統のマウスの雄が明瞭な高い感受性を有することを報告し、また、Fay (1970), Rau and Tanner (1972)は宿主の性成熟によると考えられる季節的な多包虫の発育の違いを報告している。しかしながら、去勢した動物中での包虫の発育を検討した報告はない。

材料と方法

使用した AKR 系マウスは東京大学医科学研究所より分与を受けた。これらのマウスを恒温 (24C) の飼育室で繁殖させ、生後9週齢のマウスを次の3群に分けた。去勢マウス群雄9, コントロール群として、陰囊の切開のみの偽手術を施した偽去勢マウス群雄8, それに無処置の雌11である。さらに4週齢の若齢雄3, 雌7も比較のため使用した。去勢群およびすべてのマウスに、去勢群の手術後2日目に、1匹あたり300単位のペニシリンGカリウムを1回投与した。手術後1週間をにおいて、

イヌに実験感染させて得たアラスカ株の多包条虫卵を、マウス1匹あたり約2,000個、経口投与した。すべてのマウスは感染3カ月後に放血殺し、肝臓重量を計測し、病巣のスケッチと嚢胞の径の測定を行い、10%ホルマリン液で固定後、組織切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し、多房化の程度、繁殖胞形成、未熟原頭節、成熟原頭節の出現を調べた。これらの発育程度の区分は次の規準に従つた。

多房化の程度:

+: 病巣は10個以下で、おもに直径2mm以下の嚢胞よりなる。

++: 大型、直径5~10mmの嚢胞が数個散在し、小型の嚢胞よりなる多房化を伴う。

+++: ほぼ全域が多包虫によつて占められ、多数の大型嚢胞が出現する。

繁殖胞形成:

-: 繁殖胞の出現が認められない。

+: 若干の嚢胞に数個の繁殖胞が出現するが、ほとんどの嚢胞では認められない。

++: 繁殖胞は大型の嚢胞では認められるが、小型の嚢胞ではほとんど出現しない。

+++: ほとんどの嚢胞で繁殖胞が認められ、2~3個の原頭節を入れる繁殖胞が出現する。

未熟原頭節形成:

-: 原頭節の出現は認められない。

+: 若干の嚢胞で、ごくわずかな未熟原頭節が出現するが、大半の嚢胞では認められない。

++: 原頭節は大型となり、嚢胞壁に1列に並ぶ。約半数の嚢胞が未熟原頭節を伴い、少数の成熟原頭節が混じる。

+++: ほとんどの嚢胞に未熟原頭節が認められ、そのう

本研究は、文部省科学研究費、奨励研究 (課題番号776194) ならびに試験研究 (課題番号487027) の補助を受けて行われた。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

* 現所属: 秋田大学医学部寄生虫学教室

Table 1 Relationship between weight of liver and development of multilocular echinococcus 3 months after infection in castrated mice inoculated at 10 weeks of age

Case No.	Weight of liver (g)	Multilocular vesiculation	Brood capsule formation	Immature protoscolex formation	Mature protoscolex formation
1	1.4	+	-	-	-
2	2.1	++	-	-	-
3	2.4	++	+	+	-
4	4.0	++	+	+	-
5	4.1	++	-	-	-
6	4.8	+++	+	+	-
7	7.0	+++	++	++	+
8	9.4	+++	++	+	-
9	9.9	+++	+	+	-

The criteria of the development of multilocular echinococcus are as follows. These criteria were applied to Table 1 to 4.

1) Degree of multilocular vesiculation: +: The number of the focus was less than 10. The size of cyst was less than 2 mm in diameter. ++: A few large cysts of 5 to 10 mm in diameter appeared. +++: The hepatic lobes were replaced by the echinococcal foci. Many large cysts were seen.

2) Degree of brood capsule formation: -: No brood capsule formation was seen. +: A few brood capsules were observed in few cysts, but almost all the cysts had no brood capsule. ++: Brood capsules were found in the large cysts, but not in the small cysts. +++: Almost all the cysts had brood capsules, and brood capsules with a few protoscolices appeared.

3) Degree of immature protoscolex formation: -: No protoscolex formation was seen. +: A few immature protoscolices were found in few cysts. ++: The immature protoscolex increased in its size, and approximately half number of cysts had immature protoscolices. A few mature protoscolices rarely appeared. +++: Immature protoscolices were seen in almost all cysts, and nearly half number of cysts accompanied with mature protoscolices.

4) Degree of mature protoscolex formation: -: No mature protoscolex formation was observed. +: Sometimes, a mature protoscolex was seen in a cyst, but not in almost all cysts. ++: Nearly half number of protoscolices were matured. Sometimes, 2 mature protoscolices appeared in a brood capsule.

ちほぼ半数は成熟原頭節を入れる。

成熟原頭節形成:

-: 成熟原頭節は出現しない。

+: 1 嚢胞中に、時に 1 個の成熟原頭節が出現する。

大半は欠如する。

++: 約半数の原頭節は成熟し、時に 1 繁殖胞中に 2 個の成熟原頭節が認められる。

成 績

全例の肝臓に多包虫の感染を認めた。多房化の程度、繁殖胞形成、未熟原頭節、成熟原頭節の出現を Table 1 ~ 5 にまとめた。

1. 去勢マウス群:

肝臓重量は 1.4~9.9g と変動があつた。9 例中 1 例に成熟原頭節が出現した。しかし、肝臓がほとんど多包虫で占められ、しかも多房化の激しい直径 8mm 以上の大型嚢胞が認められた No. 8, 9 の例で、成熟原頭節は出現しなかつた (Table 1)。

2. 偽去勢マウス群:

肝臓重量は 2.0~9.7g と変動があつた。しかし、繁殖胞、原頭節形成は去勢群より進み、8 例中 6 例に成熟原頭節が出現した (Table 2)。

3. 同齡の雌マウス群:

肝臓重量は 1.7~9.6g と変動した。成熟原頭節は 11 例中 3 例に認められただけである (Table 3)。

4. 若齡マウス群:

Table 2 Relationship between weight of liver and development of multilocular echinococcus 3 months after infection in sham-castrated mice inoculated at 10 weeks of age

Case No.	Weight of liver (g)	Multilocular vesiculation	Brood capsule formation	Immature protoscolex formation	Mature protoscolex formation
1	2.0	+	-	-	-
2	2.2	+	+	+	-
3	3.6	≡	≡	≡	≡
4	4.9	≡	≡	≡	+
5	5.1	≡	≡	≡	+
6	8.0	≡	≡	≡	≡
7	8.6	≡	≡	≡	≡
8	9.7	≡	≡	≡	+

Table 3 Relationship between weight of liver and development of multilocular echinococcus 3 months after infection in female mice inoculated at 10 weeks of age

Case No.	Weight of liver (g)	Multilocular vesiculation	Brood capsule formation	Immature protoscolex formation	Mature protoscolex formation
1	1.7	+	+	-	-
2	1.8	+	-	-	-
3	2.0	+	+	+	-
4	2.2	+	+	-	-
5	2.3	≡	+	+	-
6	3.1	+	+	+	-
7	3.1	≡	+	+	-
8	5.1	≡	≡	+	+
9	6.7	≡	≡	≡	≡
10	9.1	≡	≡	≡	+
11	9.6	≡	+	+	-

肝臓重量は1.6~9.7gと変動したが、2例を除き5gを越えた。多包虫の発育は最も進み、10例中8例に成熟原頭節を認めた (Table 4)。Table 1~4を4群の比較のために Table 5にまとめた。

これらの結果から、肝臓重量の増加と多包虫の発育は、ほぼ相関関係にあることが推測される。去勢したことは、多房化の程度にはさして影響を与えないが、去勢群は対照の偽去勢群と比べ、成熟原頭節形成が明らかに遅延し ($P < 0.05$)、同じ感染時年齢の雌マウス中の発育に似る傾向が認められた。

以上の結果から、去勢-雄性ホルモン-は多包虫の発育-特に原頭節形成-に影響をおよぼし、去勢マウス中では、その発育は遅れることが明らかとなった。

考 察

従来、蠕虫類感染に際して、雄宿主は雌に比し、感受性が高いと一般的に考えられている。おもに線虫類に関する報告が多いが、条虫類に関しては、Campbell (1939)、Campbell and Melcher (1940)、Addis (1946)、Beck (1952)、Dow and Jarrett (1960)、Novak (1975) などがあり、やはり雄は雌より感受性が高い。包虫 (*Echinococcus* spp.) では、単包虫 (*E. granulosus*) に関して、Frayha *et al.* (1971) により、無処置のマウス (NAMUR-2 系) を用いて、二次包虫症で、雄は雌より感受性が高く、しかもテストステロンの投与により雌雄ともに感受性が増し、エストラジオールの投与によ

Table 4 Relationship between weight of liver and development of multilocular echinococcus 3 months after infection in young male and female mice inoculated at 4 weeks of age

Case No.	Sex	Weight of liver (g)	Multilocular vesiculation	Brood capsule formation	Immature protoscolex formation	Mature protoscolex formation
1	♂	1.7	+	+	+	-
2	♂	5.8	卅	卅	卅	+
3	♂	9.7	卅	卅	卅	卅
4	♀	1.6	+	-	-	-
5	♀	5.1	卅	卅	卅	卅
6	♀	5.5	卅	卅	卅	卅
7	♀	6.0	卅	卅	卅	+
8	♀	7.4	卅	卅	卅	卅
9	♀	7.7	卅	卅	卅	卅
10	♀	8.1	卅	卅	卅	卅

Table 5 Comparison of liver weight and development of multilocular echinococcus among four mouse groups examined

Mouse group examined	Age of mice at inoculation (weeks)	Mean weight of liver (g)	Brood capsule formation	Immature protoscolex formation	Mature protoscolex formation
Castrated	10	5.0	6/9*	6/9	1/9†
Sham-castrated	10	4.9	7/8	7/8	6/8
Female	10	4.2	10/11	9/11	3/11
Juvenile†	4	5.7	9/10	9/10	8/10

*: No. positive/examined.

†: Consisted of 3 male and 7 female mice.

‡: Mature protoscolex formation was significantly delayed, comparing with that in sham-castrated male group ($P < 0.05$).

り感受性が低下することが報告された。また、多包虫感染に対しては、Yamashita *et al.* (1963) は、虫卵経口投与例で1系統のマウス (KK 系) の雄に高い感受性を認め、ついで Ohbayashi and Sakamoto (1966) により、系統マウス (KK 系) で、雄は雌に比し、高い感受性を有することが明らかにされた。しかしながら、いずれの場合も、性腺切除の処置は施されていない。今回の実験では、去勢した AKR 系マウス中では、対照群である偽去勢マウス群に比べ発育が遅れ、同齢の雌マウス中での発育に類似した。この結果は、Bailenger and Larcher-Fourrier (1972) による *Hymenolepis nana* に対する去勢マウスの感受性、Waddell *et al.* (1971) による去勢ラット中の *Nippostrongylus brasiliensis* の動態、Wesley (1973) による *Burgia pahangi* の去勢ス

ネズミのナ感受性、Mascaró-Lazcano and Guevara-Pozo (1977) による *Trichinella spiralis* 感染に対する去勢マウスの感受性の結果と符合し、去勢することによつて雄マウスは抵抗性が増した。

一方、Kamiya (1972) は、同一系統のマウスを用いて、年齢抵抗が存在することを示唆したが、今回の若齢マウス群でもそれが再確認された。このことは加齢にともなう宿主性ホルモンの活性状態が、多包虫の発育に関与していると考えてさしつかえないであろう。

また、Money *et al.* (1952) は、テストステロンの投与を受けたラットでは、リンパ節の重量が増加し、胸腺重量は逆に減少することを報告した。また、Schrewbury and Reinhardt (1955) は、性腺切除はリンパ節には影響がなく、胸腺重量の増加を惹起することを観察し、さ

らに, Cherry *et al.* (1967) は, テストステロン, エストロジェンが胸腺の上皮成分に影響を与えることを報告した。したがって, 性ホルモンが, リンパ系, 特に細胞性免疫 (cell mediated immunity) に関係する胸腺に影響をおよぼし, 間接的に宿主の抵抗性に関与すると推測することができる。このことは, 神谷ら (1980) が報告した。先天的に胸腺を欠如するヌードマウス (BALB/cA-nu/nu) が対照のヘテロ (BALB/cA+/nu) に比べてきわめて高い感受性を有する事実によつても示唆されよう。また, 橋本 (1980) は, その総説の中で, 性が, 体液性, 細胞性免疫などに影響をおよぼし, 胸腺非依存性抗原に対する体液性免疫は, 去勢された雄マウスでは亢進し, このことから, 雄マウスにおいては, テストステロンがヘルパーT細胞の機能を抑制し, 結果的にB細胞の抗体産生を減少させている可能性を示唆している。しかし, 性と免疫との関係も, 複雑に交錯した生体の防御機構の一面にすぎず, 宿主抵抗性に関係する他の因子を含めた総合的な検討が必要である。

今回の結果をより確実にするためには, 性腺切除を施したマウスに, テストステロンなどの性ホルモンを投与して, 多包虫の発育やリンパ組織に与える影響を調べる必要があり, 今後の研究に待たなければならない。

要 約

多包虫 (*Echinococcus multilocularis*) 感染に対して感受性の AKR 系マウスを去勢し, その影響を調べた。

生後9週のマウスを去勢, 偽去勢, 雌マウスの3群に分け, 処置後1週間目にイヌより実験的に得たアラスカ株の多包条虫卵を経口的に投与し, 感染後3カ月にその発育を比較した。同時に4週齢の若齢群にも同数の虫卵を投与し, 発育を比較した。

去勢群は対照群に比べ, 多房化の程度は類似しているが成熟原頭節の出現が著しく遅れた。また4週齢の若齢マウスは, きわめて感受性が高いことが再確認された。

これらのことから, 宿主の性は, 多包虫の発育, あるいは宿主の抵抗性を発現することと関連があることが示唆された。さらに, 性ホルモンと多包虫の発育, および胸腺, リンパ節との関係に言及した。

文 献

- 1) Addis, C. J. (1946) : Experiments on the relation between sex hormones and the growth of tapeworms (*Hymenolepis diminuta*) in rats. *J. Parasit.*, 32, 574-580.
- 2) Bailenger, J. and Larcher-Fourrier, M. F.

- (1972) : Influence des hormones androgenes sue le parasitisme des souris males par *Hymenolepis nana*. I. Effects de l'orchiectomie. *Ann. Parasit. Hum. Comp.*, 47, 773-777.
- 3) Beck, J. W. (1952) : Effect of gonadectomy and gonadal hormones on singly established *Hymenolepis diminuta* in rats. *Exp. Parasit.*, 1, 109-117.
- 4) Campbell, D. H. (1939) : The effect of sex hormones on the normal resistance of rats to *Cysticercus crassicolis*. *Science*, 89, 415-416.
- 5) Campbell, D. H. and Melcher, L. R. (1940) : Relationship of sex factors to resistance against *Cysticercus crassicolis* in rats. *J. Infect. Dis.*, 66, 184-188.
- 6) Cherry, C. P., Eisenstein, R. and Glucksmann, A. (1967) : Epithelial cords and tubules of the rat thymus. *Br. J. Exp. Pathol.*, 48, 90-106.
- 7) Dow, C. and Jarrett, W. F. H. (1960) : Age, strain and sex differences in susceptibility to *Cysticercus fasciolaris* in the mouse. *Exp. Parasit.*, 10, 72-74.
- 8) 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.
- 9) Frayha, G., Lawlor, W. K. and Dajani, R. M. (1971) : *Echinococcus granulosus* : Effect of host sex hormones on the growth of hydatid cysts. *Exp. Parasit.*, 29, 255-262.
- 10) Haley, A. J. (1958) : Sex difference in the resistance of hamsters to infection with the rat nematode, *Nippostrongylus muris*. *Exp. Parasit.*, 7, 338-348.
- 11) 橋本博史 (1980) : 性と免疫. からだの科学, 92号, 45-49.
- 12) 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.
- 13) 神谷晴夫・神谷正男・大林正士・野村達次 (1980) : 多包虫感染に対する宿主抵抗性因子の解析. I. 各種げっ歯類, 特にヌードマウスの感受性. 寄生虫誌, 29, 87-100.
- 14) Mankau, S. K. and Hamilton, R. (1972) : The effect of sex and sex hormones on the infection of rats by *Trichinella spiralis*. *Can. J. Zool.*, 50, 597-602.
- 15) Mascaró-Lazcano, M. C. and Guevara-Pozo, D. (1977) : Influencia del sexo y la gonade-

- ctomia en la suceptibilidad del raton albino a la infectacion con *Trichinella spiralis*. Rev. Iber. Parasit., 37, 99-107.
- 16) Mathies, A. W. (1954) : The influence of sex on mouse pinworm infection. J. Parasit., 40, 702.
 - 17) Money, W. L., Fager, J., Lucas, V. and Rawson, R. W. (1952) : The effects of vitamins A and Reichstein's compound L on thyroid-adrenal and lymphoid systems of the rat. Endocrinology, 51, 87. [Elves, M. W. (1972) : The lymphocytes. 2 ed. London, Lloyd-Luke Ltd.]
 - 18) Novak, M. (1975) : Cortisone and the growth of populations of *Mesocestoides tetra-thyridia* in mice. Int. J. Parasit., 5, 517-520.
 - 19) 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.
 - 20) Rau, M. E. and Tanner, C. E. (1972) : *Echinococcus multilocularis* in the cotton rat. Asexual proliferation following the intraperitoneal inoculation of graded doses of protoscolices. Can. J. Zool., 50, 941-946.
 - 21) Schrewsbury, M. M. and Reinhardt, W. O. (1955) : Relationships of adrenals, gonads, and thyroid to thymus, and lymph nodes and to blood and thoracic duct leucocytes. Blood, 10, 633. [Elves, M. W. (1972) : The lymphocytes. 2 ed. London, Lloyd-Luke Ltd.]
 - 22) Waddell, A. H., Jarrett, W. F. H. and Murry, M. (1971) : The influence of sex on intestinal immunological reactions. The effect of gonadectomy on worm expulsion in rats infected with *Nippostrongylus brasiliensis*. Res. Vet. Sci., 12, 396-398.
 - 23) Wesley, I. V. (1973) : Sex hormones and their influence on preferential susceptibility of the male jird (*Meriones unguiculatus*) to infection by *Burgia pahangi* (Nematoda: Filarioidea). Diss. Abst. Int., 34B, 1617.
 - 24) Yamashita, J., Ohbayashi, M., Sakamoto, T., Orihara, M., Suzuki, K. and Okugi, N. (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 MULTILOULARIS
III. EFFECT OF CASTRATION ON MALE MICE

HARUO KAMIYA* AND MASASHI OHBAYASHI
(*Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,*
Hokkaido University, Sapporo 060, Japan)

The effect of the castration on the development of multilocular echinococcosis in AKR strain mice was studied. Three groups of mice (9 males castrated at 9 weeks of age, 8 males sham-castrated and 11 females) were orally inoculated 2,000 eggs of *Echinococcus multilocularis* each at 10 weeks after birth. Additionally, 10 mice of 4 weeks of age, 3 males and 7 females, were also inoculated with the same dosage of eggs as that used in experiments. Every mouse was autopsied by bleeding at 3 months after inoculation.

All of the mice were infected. The appearance of mature protoscolices in castrated mice was markedly delayed, comparing with those in sham-castrated male group and in normal female group. Young mice (4-week-old mice), however, were more susceptible to the parasite than any other groups.

These results showed that the castration caused the delay of the development of the parasite in male mice.

Consequently, it can be concluded that the sex of the host might be one of the factors to exhibit the host resistance to infection with larval *E. multilocularis*.

(* : Present address : Department of Parasitology, School of Medicine, Akita University, Akita 010, Japan)