

## 蠕虫感染宿主における IgE の産生機序と感染防御能

渡辺直熙

(掲載決定:平成5年10月8日)

Key words : Helminth, IgE, Protective immunity, Eosinophilia, IgE production

感染症における宿主の免疫応答は病原体によって多様である。これは病原体の寄生様式や複雑な抗原性による。免疫応答を病原体の感染に対する生体防御反応とするならば、各々の感染症で特徴的な免疫応答が、主な感染防御機構と考えることができる。一方、病原体は宿主の免疫応答を攪乱させることで、感染の成立を容易にしている場合もあり、これが特徴的免疫応答として表現されている可能性がある。

蠕虫感染宿主では、高 IgE 血症と好酸球増多とが特徴的である。この2つの反応は、ほとんどの蠕虫症で同時にみられることから (Hamada *et al.*, 1991 a), その発現機序に共通性および関連が想定され、さらに蠕虫感染防御との関係が示唆されてきた。IgE 抗体は、好酸球を含む各種のエフェクター細胞とともに蠕虫の殺滅に関与することが知られるようになった。また、IgE 抗体は肥満細胞を介して、好酸球増多の誘因ともなる。しかしながら、IgE 抗体が蠕虫感染防御に関与するか否かを検討した *in vivo* の実験は少ない。

本稿では、蠕虫感染における IgE に関して、その産生の機序について述べ、次に感染防御および好酸球増多への関与について *in vivo* の実験を中心に、主として著者らの研究を紹介する。

### IgE の産生機序

蠕虫感染宿主では総 IgE 値が非感染時の10倍以上になることはめずらしくない。IgM および IgG 抗体の産生は、蠕虫感染で通常にみられるが、総 IgM や総 IgG 値に変化を与えることはまれである。高 IgE 血症がきわだってみえるのは、IgE の総産生量が他の Ig に比べて著しく少ないことによる。健康人の血中量でみると IgE は IgG の 1/20000 である。これは IgE 産生系の特

徴といえる。しかし IgE の機能が他の Ig と違って少数の分子で発現されるとすれば、IgE 産生量が少ないことは機能上の問題とはならないかもしれない。

IgM, IgG はほとんどの外来抗原に対して強弱の差こそあれ産生をみるが、IgE の産生は蠕虫やアレルゲンと呼ばれる特殊な抗原に限られる。このことは、蠕虫感染が免疫系への特殊な刺激となることを表している。IgE の産生刺激としての蠕虫感染は、その寄生数、寄生部位、感染経路に依存しないと考えられている。

蠕虫感染宿主で産生される IgE をその抗原特異性からみると、蠕虫抗原に結合能をもつ特異 IgE 抗体と、それをもたない非特異 IgE とに区別される。この区別は、IgE による防御能を解析する上で重要となる。

IgE 産生に関与する細胞についてみると、感染による IgE 産生の誘導に伴って相互作用を行う細胞と、IgE の産生が誘導された後持続的となった状況下の自発的 IgE 産生細胞とがある。

一方、原虫感染では IgE 産生は一般にみられない。その機序について著者らはトキソプラズマを用いて検討した。トキソプラズマの抗原は IgE 産生の誘導能が低い。その理由として T 細胞によるトキソプラズマ抗原特異的な IgE 抗体産生の抑制作用が示唆される (Watanabe and Kobayashi, 1989 a)。さらにトキソプラズマ感染は他の抗原に対する IgE 産生を非特異的に抑制する。これは感染により活性化されたマクロファージが T 細胞および B 細胞に影響を与え、その機能低下をもたらしたと考えられる (Suzuki *et al.*, 1981 ab)。

### I IgE 産生の誘導

#### 1) T 細胞と IL-4

ここでいう IgE 産生の誘導とは、蠕虫感染刺激によって抗原提示細胞を介して B 細胞と T 細胞間に相互作用が起り、IgE の産生が惹起されることをさす。B 細胞は抗原刺激を受けて増殖分化し、IgE を分泌する。この過程を調節するのが T 細胞である。IgE 産生系は従来から T 細胞依存性の強い免疫系として知られている。最近、IgE 産生の調節因子として T 細胞からの

東京慈恵会医科大学寄生虫学教室

本研究は、文部省科学研究費 (課題番号: 57570166, 59570178, 61570199, 62570183, 62480150, 63570185, 03454179) および日本私学振興財団学術研究振興資金の助成を受けた。

interleukin-4 (IL-4) が重要であることが明らかにされた (Coffman *et al.*, 1986)。IL-4 はヘルパー T 細胞と呼ばれる CD4<sup>+</sup>T 細胞より分泌され、B 細胞を IgE 産生に運命づける (免疫グロブリンのクラススイッチ) 作用をもち、その結果として IgE の産生が誘導される。

蠕虫感染時の IgE 産生における IL-4 の重要性は *Nippostrongylus* 感染マウスで見い出されて以来いくつかの感染系で確認されている (Finkelman *et al.*, 1988 ; Sher *et al.*, 1990)。著者らも *Nippostrongylus* 感染マウスで IgE 産生と IL-4 産生の相関をみている。さらに IgE 産生の強弱が、IL-4 mRNA の発現に反映することを報告した (Mori *et al.*, 1990 ; Okudaira *et al.*, 1991)。

著者らは、蠕虫感染マウスの IL-4 産生を検討した。CD4<sup>+</sup>T 細胞は、IL-2 や IFN- $\gamma$  を産生する Th1 細胞と IL-4 や IL-5 を分泌する Th2 細胞とに分けられる (Mosmann and Coffman, 1989) (Fig. 1)。旋毛虫や *Nippostrongylus* 感染マウスのリンパ節細胞は *in vitro* でそれぞれの抗原で刺激すると、すぐに Th2 細胞に分化し IL-4 を産生するようになる。それに対して、遅延型アレルギーを起こす結核菌の PPD で免疫したマウスのリンパ節細胞は、*in vitro* で PPD の繰り返し刺激を行っても Th1 細胞のままで、Th2 細胞にはならない。すなわち、免疫応答の発現は、抗原に対する T 細胞の分化の仕方によって決ってくる。蠕虫抗原は、Th2 細胞からの IL-4 産生を誘導し易い性質をもつことが明らかとなった (Saito *et al.*, 1993)。この結果は、かつて著者らがハプテン結合 *Nippostrongylus* 抗原を用いて IgE 抗体産生の T 細胞による増強作用を検討した実験と関連する。*Nippostrongylus* 感染は Lyt-1 陽性のヘルパー T 細胞を強く誘導し、特異 IgE 抗体産生を増強した。また、ヘルパー T 細胞の誘導に関して、感染は抗原接種にまさるものであった (Kojima and Ovary, 1975 ; Watanabe *et al.*, 1977 ab ; Watanabe and Ovary, 1978 ; Ovary *et al.*, 1978)。

be and Ovary, 1978 ; Ovary *et al.*, 1978)。

2) B 細胞と Fc $\epsilon$ RII

IgE 産生に関係すると思われる B 細胞上の分子として、IgE の Fc 部分に対する低親和性受容体 (Fc $\epsilon$ RII) がある。Fc $\epsilon$ RII 陽性細胞は、骨髄にはほとんど見い出されないが、末梢のリンパ組織には存在する。末梢の Fc $\epsilon$ RII 陽性細胞は  $\mu$  および  $\delta$  鎖を強く表現している。マウスに *Nippostrongylus* を感染させると IgE の産生が数十倍にも増強する。それに伴って脾臓では Fc $\epsilon$ RII 陽性 B 細胞の増加と細胞あたりの Fc $\epsilon$ RII の発現量の増加とがみられる。この変化は IgE の産生量とも対応する。IgE 産生がみられない SJA/9 やヌードマウスでは *Nippostrongylus* 感染を行っても Fc $\epsilon$ RII 陽性細胞が出現しない (Adachi *et al.*, 1985 ; Azuma *et al.*, 1987 ; Kiniwa *et al.*, 1990)。これらの事実は Fc $\epsilon$ RII 陽性細胞が IgE 産生に関係することを示唆している。活性化した B 細胞に T 細胞からのリンホカインである IL-4 を添加して培養すると、Fc $\epsilon$ RII の発現とともに IgE の産生がみられるようになる (Azuma *et al.*, 1987)。以上の結果をもとに B 細胞の分化を想定したのが Fig. 2 である。 $\mu$  と  $\delta$  を表面にもつ B 細胞が T 細胞 (Th2) 由来の IL-4 の刺激を受けて Fc $\epsilon$ RII を発現する。その後この B 細胞は、 $\mu$ 、 $\delta$ 、Fc $\epsilon$ RII にかわって  $\epsilon$  のみを発現するようになり、最終的に IgE 産生細胞になる。このような過程を経て産生された IgE には、蠕虫抗原特異 IgE 抗体と非特異 IgE とがある。これは B 細胞が認識する抗原の種類によって決定される。蠕虫抗原を認識した B 細胞は特異 IgE 抗体を産生する。一方、蠕虫抗原を認識できない B 細胞が、IL-4 の刺激を受け入れる状態にあれば、非特異 IgE の産生となる。

ヒトの蠕虫症の IgE 産生亢進について、末梢血 B 細胞上の Fc $\epsilon$ RII (CD 23) の発現との関係を検討した。鉤虫症と肝吸虫症では、血中 IgE 値が健常人の 10-20

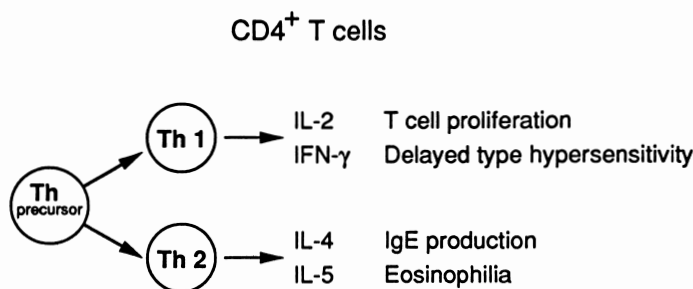


Fig. 1 Lymphokine production of CD4<sup>+</sup> T cell subsets.

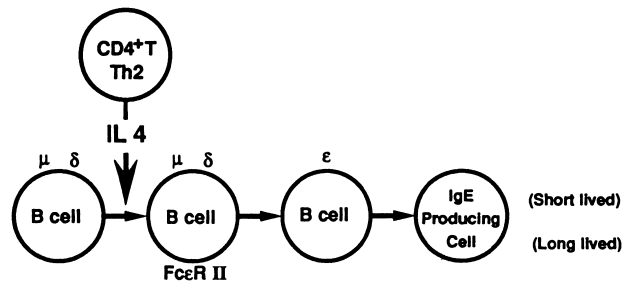


Fig. 2 Differentiation of B cells for IgE production.

倍を示すにもかかわらず、FcεR IIの陽性細胞数および細胞あたりの発現量のいずれも健康人のそれと差を認めず、マウスで得られた知見と一致しない。さらに血中の可溶性 FcεR IIの量も増えていない (Watanabe *et al.*, 1989; Hamada *et al.*, 1991 b)。そこで蠕虫症以外の高 IgE 血症を呈する疾患である高 IgE 症候群と木村氏病で同様の検討をすると、FcεR IIの発現は両疾患で増強をみる (城ら, 1986)。これらの結果は、高 IgE 血症の発現機序の多様性を示唆している。ちなみに、高 IgE 症候群は先天性免疫不全、木村氏病は腫瘍発生、蠕虫症は健康人が感染によって高 IgE を呈した状態である。

IgE 産生 B 細胞系の最終分化段階である IgE 抗体産生細胞の分布について *Nippostrongylus* 感染および抗原接種ラットで調べた。感染ラットでは、この線虫の体内移行と寄生部位に近傍のリンパ節に抗 *Nippostrongylus* IgE 抗体産生細胞が高頻度に分布している。抗原接種の場合も投与部位に近いリンパ節に IgE 抗体産生細胞が多く見出される。抗 *Nippostrongylus* IgG 抗体産生細胞の出現頻度も IgE 抗体産生細胞と相関している。これらの結果は、IgE 産生細胞と IgG 産生細胞の分布に基本的な差はなく、抗原刺激部位に対応して抗体産生細胞が誘導されることを示している (Watanabe *et al.*, 1987; Watanabe and Kobayashi, 1988 a)。したがって IgE 抗体が産生されれば IgG 抗体も産生されることになる。ところが IgG 抗体が産生されても IgE 抗体が産生されるとは限らない。この違いは刺激抗原の性質による IL-4 産生能に依存する。

## II 持続的 IgE 産生

蠕虫感染では IgE が多量に産生されるのに加えて長期にわたって産生される (渡辺, 1983; Watanabe and Kobayashi, 1989 b)。一般に抗体産生細胞の寿命は数日と考えられている。また IgE の血中半減期はきわめて短く 3 日以内である (Watanabe *et al.*, 1986)。IgE

の産生がその誘導のみによるとすれば、感染による抗原刺激がなくなると血中の IgE は速やかに低下するはずである。しかし、宿主から蠕虫が排除された後も長期間 IgE 抗体が高値のまま検出される。そこで高 IgE 血症が持続する機序の 1 つとして長期 IgE 産生細胞の存在を想定した。

*Nippostrongylus* 感染ラットでは排虫数ヵ月後でも抗 *Nippostrongylus* IgE 抗体が検出される。この IgE 抗体産生は感染ラットに強い X 線照射を行っても低下せず、X 線耐性の長期 IgE 産生細胞によるものと考えられる。IgE 抗体産生はその誘導期に同様の X 線照射を行うと完全に抑制されることから、長期 IgE 産生細胞との区別ができる。しかし、長期 IgE 産生細胞と誘導期の IgE 抗体産生細胞とは、その分布および認識抗原に差を認めない (Watanabe and Kobayashi, 1989 b)。

長期 IgE 産生細胞にあたるものがヒト蠕虫症患者の末梢血にもある。肝吸虫症患者の末梢血 B 細胞を高度に純化し、あらたな IgE 産生が誘導されない条件下で培養すると、多量の IgE が検出される。培養上清中の IgE は、B 細胞が単独で自発的に分泌したものと考えられ、この細胞を自発的 IgE 産生細胞とも呼ぶ。自発的 IgE 産生細胞は X 線照射に耐性である。さらに、培養による自発的 IgE 産生量と血中の総 IgE 値との間に相関が認められる。すなわち、肝吸虫症患者の血中 IgE は自発的 IgE 産生細胞に由来することが示唆される (Yanagihara *et al.*, 1989)。この事実は蠕虫症患者の高 IgE 血症が B 細胞の FcεR II の発現に反映しなかったことの説明にもなる。FcεR II の解析を行った蠕虫症では、IgE 産生の誘導より自発的 IgE 産生が優位な状態と考えられる。

## IgE と感染防御

感染防御における IgE の役割を知ることは、蠕虫症の IgE による予防や治療の可能性を考える上で意義深い。

また IgE はアレルギーを起すとして生体に不都合な面のみが最近とくに強調されている。しかし、アレルギーが IgE による免疫応答の過剰反応とするならば、本来生体に有利な機序の存在が期待されるし、それはアレルギーの理解にもつながる。マウスにおけるダニの再感染防御に IgE と肥満細胞の関与が示唆されている (Matsuda *et al.*, 1990 ; Ushio *et al.*, 1993)。ダニはその抗原性からアレルギーの原因となることは衆知のとおりである。ここにも感染防御とアレルギーの表裏関係がみられる。

IgE 産生の亢進は、蠕虫症以外の感染症ではまれであることから、蠕虫に対する感染防御との関係が指摘されてきた。IgE の感染防御へのかかわりには、肥満細胞を介する I 型アレルギー反応と IgE 抗体依存性蠕虫殺滅とが知られている。

I 型アレルギー反応は、とくに消化管からの蠕虫排除に直接関与し得るし、感染局所における本来の防御反応を効果的に発現させるための環境設定に間接的に働いている可能性がある。また肥満細胞から放出される化学伝達物質は好酸球増多を起す。

IgE 抗体依存性蠕虫殺滅は、感染した蠕虫の表面に IgE 抗体が結合し、次にこの IgE にエフェクター細胞が付着し、その結果エフェクター細胞から放出される物質によって蠕虫が傷害されることによる。このエフェクターとして注目されてきたのが好酸球である (Capron and Dessaint, 1985 ; Hamada *et al.*, 1992)。好酸球等のエフェクター細胞には IgE に対する低親和性受

容体 ( $Fc\epsilon RII$ ) がある。 $Fc\epsilon RII$  は肥満細胞上の高親和性 IgE 受容体 ( $Fc\epsilon RI$ ) とは構造上全く異なる分子である。抗体依存性の細胞傷害は、貧食不可能で強固な表面構造をもつ標的に対する宿主の防御反応といえる。この反応の特異性は、仲介抗体による標的の認識によって決定され、次にエフェクターから放出される各種の傷害物質に対する標的の感受性に依存する。

IgE を中心に蠕虫殺滅をとらえると Fig. 3 のようになる。感染によって産生された IgE 抗体は、肥満細胞から好酸球遊走因子 (ECF-A) などの化学伝達物質を放出させ、これが血中の好酸球増多を通して感染局所への好酸球集積を起こさせる。集まった好酸球は、IgE 抗体を介して蠕虫を認識し傷害を与える。しかしながら、好酸球増多と抗体依存性蠕虫殺滅はともに IgE 抗体の関与なしに起こり得る。すなわち好酸球増多を起こす因子として補体成分 (ECF-C), リンホカイン (IL-5), 蠕虫成分 (ECF-P) 等がある。蠕虫殺滅については、仲介抗体として IgG や IgA があり、エフェクターも多様である。各々の感染系の好酸球増多および蠕虫殺滅は、これらの複雑な組み合わせによって起こっていると思われる。

蠕虫感染防御における IgE 依存性を *in vivo* で解析するにあたって 2 つの観点を設定した。1 つは IgE がもつ抗原特異性であり、もう 1 つは宿主の IgE 応答性である。

抗原特異性とは、産生された IgE が蠕虫抗原と結合性をもつか否かである。蠕虫抗原特異 IgE 抗体は、そ

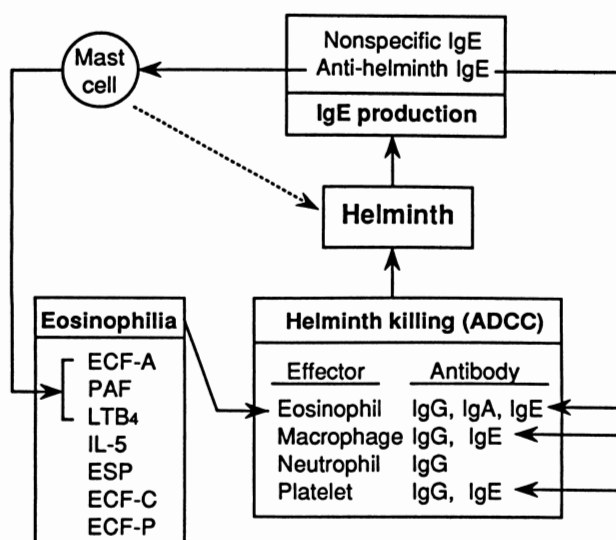


Fig. 3 IgE-dependent and -independent mechanisms of helminth killing and eosinophilia.

の抗原認識によってI型アレルギー反応の惹起と抗体依存性蠕虫殺滅の仲介抗体としての機能が想定される。非特異IgEとは、蠕虫抗原と結合性をもたないIgEをさす。その各々は該当する蠕虫以外の各種抗原と結合性をもっている。非特異IgEはほとんどの蠕虫感染で強く産生され、高IgE血症を構成するIgEの7割以上とされる。非特異IgEについてはその産生機序に免疫学的興味が集まったが、感染防御との関係についてはほとんど検討されていない (Orr and Blair, 1969; Jarrett and Miller, 1982; 渡辺 1986)。

宿主のIgE応答性とは遺伝的に規定されるIgE産生能の強弱を言う。著者らは *Nippostrongylus* 感染マウスのIgE産生調節を解析する過程で、IgE産生量規定遺伝子を見いだした。この遺伝子は刺激となる抗原の種類に関係なくIgE産生を支配し、常染色体上に単一で存在し、主要組織適合性抗原遺伝子と連関しない。とりわけ重要なことはこの遺伝子の支配がIgEに限定されていることである (Watanabe *et al.*, 1976 ab; Ovary *et al.*, 1977; Itaya *et al.*, 1978; Watanabe and Ovary, 1977 a; 1983 ab; 渡辺, 1982) (Table 1)。IgE抗体産生を調節する遺伝子としては抗原認識遺伝子もある。この遺伝子は抗原特異的で、各々の抗原に対して免疫応答を起すか否かを決めている (Vaz and Levine 1970; Sasazuki *et al.*, 1983)。しかし抗原認識遺伝子は、作用がIgE産生に限ることなく他のIgを含めた免疫応答全般におよぶことから、ここでいう宿主のIgE応答性から除外した。IgE産生系が他のIg産生に共通の調節機構に加えて、IgE産生のみを調節する機序をもつことは、そこに特別な意義が推測される。IgE産生量規定遺伝子はアレルギーの遺伝素因であるアトピーを説明するものとして受けとめられてきた。ところが後述するように、IgE産生の強弱が感染防御に影響を与えることが判明すると、IgE産生量規定遺伝子はIgE依存性感染防御遺伝子と言い換えることができよう。

蠕虫感染防御におけるIgE依存性の検討は、著者らが開発したIgE欠損マウスと遺伝的背景が同一のIgE産生対照マウスとにおける感染動態の比較によった。IgE単独欠損マウスには先天性と後天性とがある。先天性IgE欠損SJA/9マウスはSjL/JマウスのIgGアロタイプ遺伝子をBALB/cのそれと入れ換えたものだが、蠕虫感染によってもIgE産生を全く認めないことを著者らは見いだした (Kumagai *et al.*, 1983)。SJA/9のIgE産生対照マウスであるSjL/Jはさきに述べたIgE応答性からすると低応答性にあたる。後天性IgE欠損マウスは、正常マウスに生下時から繰り返し抗IgE抗体を投与することで得られる。この目的のために著者らは抗マウスIgEモノクローナル抗体を作成した (Hirano *et al.*, 1988)。後天性IgE欠損はマウスの系統にかかわらず誘導できることから、IgE高応答性マウスをIgE欠損に転換し実験に供した。この実験系は一般に行われている各種蠕虫のマウス感染系のすべてに適用できる。

#### I 蠕虫抗原特異IgE抗体と感染防御

蠕虫抗原特異IgE抗体の感染防御能について検討した結果をTable 2に示す。感染防御のIgE依存性は、それぞれに異なった寄生部位をもつ線虫・吸虫・条虫のいずれの感染にも認められる。これらすべての感染系でIgE抗体は防御の絶対条件ではない。IgE欠損マウスでは感染防御能がみられないのではなく、対照のIgE産生マウスに比べて弱い。すなわちIgE抗体は感染防御因子の1つとして働いている。宿主IgE応答性と感染防御能については、小形条虫の排虫や日本住血吸虫の虫卵結節形成にみられるようにIgE低応答性でもIgE抗体による防御効果を示されている。一方、旋毛虫感染のように防御能にIgE依存性が低応答性ではみられないが、高応答性で明らかになることがある。

小形条虫感染では成虫の排虫を検討した。小腸内の成

Table 1 Genetical regulation of IgE production

	IgE level regulatory gene (IgE dependent protection gene)	Ag recognition gene
Ag specificity	Nonspecific	Specific
Ig isotype specificity	IgE	IgE, IgG, etc.
IgE production	Suppress	Suppress or Enhance
MHC gene	Non-linked	Linked

MHC: Major histocompatibility complex

Table 2 Effects of anti-parasite IgE antibody on helminth infections

Parasite	Habitat	Host IgE response*	IgE dependency	
			Protection	Eosinophilia
<i>Trichinella spiralis</i>	muscle	low	No	No
		high	Yes	No
<i>Hymenolepis nana</i>	intestine	low	Yes	No
<i>Schistosoma japonicum</i> (Adult)	portal vein	low	No	No
	(Egg) liver	low	Yes	

\*Experiments were performed in high and low IgE responder and corresponding IgE-deficient mice.

虫数は、虫卵投与2週間後ではIgE欠損SJA/9と対照SJL/J間に差がないが、3週間後にはSJA/9で有意に多い。同様の結果は肥満細胞欠損W/W<sup>v</sup>とその対照+/+マウスでもみられる。抗小形条虫IgE抗体は感染3週後にSJA/9以外のマウスで同等に検出される。すなわち小形条虫の排虫にIgE抗体および肥満細胞が関与することが示唆される。しかし、いずれの欠損マウスでも回収虫体数は2週間後より3週間後で少なく、IgE抗体および肥満細胞は排虫の必須条件にはならない。

日本住血吸虫感染では虫卵結節の形成にIgE抗体依存性がみられる(Owhashi *et al.*, 1989)。また肥満細胞の関与も認められる。次にX線照射セルカリアで免疫したSJA/9とSJL/Jマウスに正常セルカリアを感染させ防御能を成虫回収数でみると、両者に差がない。また1次感染後の回収成虫数もIgEの有無に関係なく同等であった(Watanabe *et al.*, 1993 a)。マウスの住血吸虫感染防御へのIgE抗体の関与はIgE高応答性マウスにおいても疑問視されている(Sher *et al.*, 1990)。しかし日本住血吸虫に対するIgEモノクローナル抗体を投与したマウスには感染防御が賦与されるとする報告もある(Kojima *et al.*, 1987)。住血吸虫感染防御のIgE抗体依存性は、おもにヒトやラットを宿主とした*in vitro*の殺滅作用によって示されてきたが(Capron and Dessaint, 1985)、*in vivo*でもラットのマンソン住血吸虫感染防御にIgE抗体の関与が知られている(Kigoni *et al.*, 1986)。最近のアフリカにおける疫学調査では、ヒトのビルハルツ住血吸虫に対する再感染防御にIgE抗体が重要とする報告もみられる(Hagan *et al.*, 1991)。これらIgE依存性に関する結果の違いは、住血吸虫の種によるものか、防御機構が宿主によって異なるのか今後の検討が必要である。

旋毛虫感染では、IgE低応答性SJL/JとIgE欠損

SJA/9で感染防御能を筋肉内幼虫の回収で比較した。1次および2次感染後の回収幼虫数は両者に差がなく、IgE抗体の関与はみられない(Watanabe *et al.*, 1988)。次にIgE高応答性の3系統のマウスとその後天性IgE欠損マウスとに旋毛虫感染を行った。高応答性マウスでは低応答性に比し数倍の抗旋毛虫IgE抗体の産生をみる。1次感染後の回収幼虫数もIgE欠損に有意に多く、感染防御のIgE抗体依存性が示唆される。IgEによる感染防御能がIgE高応答性マウスにみられ、低応答性マウスにみられないことから、このIgE応答性の遺伝子をIgEによる感染防御遺伝子とよぶことができる。ラットの後天性IgE欠損を用いた同様の実験でもIgEの関与が示されている。この報告では血中および局所の好酸球の増加にもIgE抗体がかかわるといふ(Dessein *et al.*, 1981)。著者らのマウスの実験では血中好酸球増多にIgE抗体の関与は否定的である。

## II 非特異IgEと感染防御

非特異IgEの感染防御への関与について検討した結果はTable 3のごとくである。これらの蠕虫の感染でIgEは感染防御にかかわらない。また宿主のIgE応答性も感染防御に影響しない。ここに選択された蠕虫は、感染経過を通じて蠕虫特異IgE抗体が検出されないにもかかわらず、総IgE値が非感染時の数倍から数十倍に増加する。

*Nippostrongylus*では感染後の小腸からの回収成虫数によって防御能を判定した。1次および2次感染ともに防御能はIgEに関係しない(Watanabe *et al.*, 1988)。マレー糸状虫はヒトと異なりマウスでは腹腔に寄生し成虫にまで発育する。1次感染後の4期幼虫数および成虫数、2次感染後の4期幼虫数のいずれもIgEの有無に影響されない。ヒトでの糸状虫感染防御にIgEの関与を

Table 3 Effects of potentiated (nonspecific) IgE on helminth infections

Parasite	Habitat	Host IgE response*	IgE dependency	
			Protection	Eosinophilia
<i>Nippostrongylus brasiliensis</i>	intestine	low	No	No
		high	No	No
<i>Brugia malayi</i>	peritoneal cavity	high	No	No
<i>Strongyloides ratti</i>	intestine	high	No	No
<i>Angiostrongylus costaricensis</i>	mesenteric artery	low	No	No

\*Experiments were performed in high or low IgE responder and corresponding IgE-deficient mice.

示唆する報告があるが、それは特異 IgE 抗体によるものである。*Strongyloides ratti* 感染では 1 次感染後の排出幼虫数の動態に IgE 欠損の影響はみられない (Korenaga *et al.*, 1991)。コスタリカ住血線虫では 3 期幼虫の 1 次感染後、および感染後駆虫によって免疫を賦与したマウスに 3 期幼虫を再感染させた場合の腸間膜動脈内の成虫数により防御能を検討したが、IgE の関与は認められない (Watanabe *et al.*, 1993 b)。

以上の結果から蠕虫によって誘導された非特異 IgE が直接感染防御にかかわる可能性は少ない。一方、特異 IgE 抗体の産生がみられる場合は非特異 IgE の増加が共存することが多い。また自然界では 1 つの宿主に複数種の蠕虫感染はめずらしくない。そこで非特異 IgE が特異 IgE 抗体による感染防御に与える影響について検討した。まず、IgE 産生マウスに蠕虫抗原とは結合性のない抗ハプテン IgE モノクローナル抗体を投与し、人為的に高 IgE 血症の状態にする。この高 IgE 血症マウスに特異 IgE 抗体による感染防御が示された旋毛虫を感染させる。高 IgE 血症マウスでは、対照マウスに比し多数の旋毛虫が回収される (渡辺, 1991)。次に抗ハプテン IgE による人為的高 IgE 血症にかえて *Nippostrongylus* 感染で非特異 IgE による高 IgE 血症としたマウスに旋毛虫を感染させる。*Nippostrongylus* 感染マウスから回収された旋毛虫数は対照マウスより多い。この差が IgE によることは、IgE 欠損マウスで同様の実験を試みると、*Nippostrongylus* 感染の影響がみられないことで確認できる。これら 2 つの実験は、非特異 IgE が蠕虫特異 IgE 抗体による防御系に干渉し、感染の成立を容易にした可能性を示している。さらにこの両実験で旋毛虫に対する感染防御能への干渉作用は IgE 高応答性マウスでのみ認められ低応答性マウスにはみられない。この事実はさきに述べた IgE 依存性感染

防御遺伝子の考えを支持するものである。

多量の非特異 IgE の産生を促すことは、蠕虫が宿主の防御から免れるためと解釈できる。それは蠕虫の感染の経過に伴う防御機構に対抗する。また複数種の感染の場合は、先に寄生した蠕虫がその後寄生してくる他の蠕虫に対する防御を抑制する。このような過程を経て生き残った蠕虫ゆえに高 IgE 血症が一般的にみられるのかもしれない。逆に宿主は非特異 IgE を多量に産生することで特異 IgE 抗体によるアナフィラキシー反応を軽減し自らの生命を守っているのかもしれない。実際に蠕虫感染宿主では皮膚のアナフィラキシー反応 (Watanabe and Ovary, 1977 b) が IgE によって強く抑制されている (渡辺, 1983 ; Watanabe and Kobayashi, 1983 ; 1988 bc)。

### III 好酸球増多と IgE

蠕虫感染による好酸球増多は IgE に依存しない。これは特異 IgE 抗体または非特異 IgE を誘導する蠕虫感染で、好酸球増多が IgE 欠損と IgE 産生対照とで同等に発現することから得られた結論である (Table 2, 3)。すなわち好酸球増多は Fig. 3 に示した肥満細胞からの化学伝達物質による機序以外の因子を介して起ることになる。最近の知見によると、感染で誘導された T 細胞からの IL-5 が好酸球増多の主要な誘因と考えられている (Finkelman *et al.*, 1991)。IL-5 を産生する T 細胞亜集団 (Th 2) は IgE 産生に重要な IL-4 をも産生する (Fig. 1)。したがって蠕虫感染宿主で高 IgE 血症と好酸球増多とが共にみられるのは、IgE 産生に起因する一連の反応ではなく、Th 2 細胞の選択的誘導の結果といえる。

## ま と め

蠕虫感染宿主の IgE について産生機序と感染防御能を検討して得られた著者らの知見は以下のごとくである。IgE の産生機序は、蠕虫感染による IgE 産生の誘導と持続的 IgE 産生とに区別される。IgE 産生の誘導は、蠕虫による刺激でヘルパー T 細胞 (Th 2) が選択的に活性化され分泌した IL-4 の作用で、B 細胞が分化し FcεRII を発現した後 IgE を産生する過程である。持続的 IgE 産生は感染後慢性期の高 IgE 血症の維持に関与し、すでに分化した IgE 産生細胞が単独で長期に IgE を分泌する機序である。

IgE の感染防御能については、おもに IgE 欠損マウスと IgE 産生対照マウスにおける蠕虫の感染動態を比較することで検討した。蠕虫抗原特異 IgE 抗体には感染防御能がある。しかし特異 IgE 抗体は感染防御の必須因子とはならない。さらに産生される総 IgE 量を規定するとして見いだされた遺伝子が、特異 IgE 抗体による防御能をも支配する。一方蠕虫感染による高 IgE 血症の大部分を占める非特異 IgE は、感染防御への直接の関与は否定されるが、特異 IgE 抗体による反応に干渉し防御能を低下させる作用をもつことが示唆される。

蠕虫感染における好酸球増多は、IgE に非依存性で、Th 2 細胞の選択的誘導による反応と考えられる。

## 文 献

- 1) Adachi, M., Okumura, K., Watanabe, N., Noro, N., Masuda, T. and Yodoi, J. (1985): Lack of Fc receptor for IgE in SJA 9 mice. *Immunogenetics*, 22, 77-83.
- 2) Azuma, M., Hirano, T., Miyajima, H., Watanabe, N., Yagita H., Enomoto, S., Furusawa, S., Ovary, Z., Kinashi, T., Honjo, T. and Okumura, K. (1987): Regulation of murine IgE production in SJA/9 and nude mice. Potentiation of IgE production by recombinant interleukin-4. *J. Immunol.*, 139, 2538-2544.
- 3) Capron, A. and Dessaint, J. P. (1985): Effector and regulatory mechanisms in immunity to schistosomes: A heuristic view. *Annu. Rev. Immunol.*, 3, 455-476.
- 4) Coffman, R. L., Ohara, J., Bond, M. W., Carty, J., Zlotnik, A. and Paul, W. E. (1986): B cell stimulatory factor-1 enhances the IgE response of lipopolysaccharide-activated B cells. *J. Immunol.*, 136, 4538-4541.
- 5) Dessein, A. J., Parker, W. L., James, S. L. and 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*. *J. Exp. Med.*, 153, 423-436.
- 6) Finkelman, F. D., Katona, I. M., Urban Jr, J. F., Holmes, J., Ohara, J., Tung, A. S., Sample, J. vG. and Paul, W. E. (1988): IL-4 is required to generate and sustain in vivo IgE responses. *J. Immunol.*, 141, 2335-2341.
- 7) Finkelman, F. D., Pearce, E. J., Urban Jr, J. F. and Sher, A. (1991): Regulation and biological function of helminth-induced cytokine responses. *Immunology Today*, 12, A 62-66.
- 8) Hagan, P., Blumenthal U. J., Dunn, D., Simpson, A. J. G. and Wilkins, H. A. (1991): Human IgE, IgG 4 and resistance to reinfection with *Schistosoma haematobium*. *Nature*, 349, 243-245.
- 9) Hamada, A., Watanabe, N., Kobayashi, M., Okusawa, E., Nozaki, T., Barbosa, I., Tateno, S. and Kobayashi, A. (1991 a): The etiological factor for eosinophilia and hyperglobulinemia E in Brazilian school children. *Jpn. J. Trop. Med. Hyg.*, 19, 203-208.
- 10) Hamada, A., Watanabe, N., Yanagihara, Y., Barbosa, I., Tatano, S. and Kobayashi, A. (1991 b): Soluble CD 23 in the serum of children with ascariasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 85, 529-530.
- 11) Hamada, A., Watanabe, N. and Kobayashi, A. (1992): Occurrence and characteristics of hypodense eosinophils in rats infected with *Trichinella spiralis*. *Parasite Immunol.*, 14, 503-512.
- 12) Hirano, T., Miyajima, H., Kitagawa, H., Watanabe, N., Azuma, M., Taniguchi, O., Hashimoto, H., Hirose, S., Yagita, H., Furusawa, S., Ovary, Z. and Okumura, K. (1988): Studies on murine IgE with monoclonal antibodies I. Characterization of rat monoclonal anti-IgE antibodies and the use of these antibodies for determination of serum IgE levels and for anaphylactic reactions. *Int. Arch. Allergy Appl. Immun.*, 85, 47-54.



- 13) Itaya, T., Okumura, K., Watanabe, N. and Ovary, Z. (1978) : Absence of correlation of Ig-1 allotype and IgE antibody suppression in SJL mice. *J. Immunol.*, 120, 1758-1759.
- 14) Jarrett, E. E. E. and Miller, H. R. P. (1982) Production and activities of IgE in helminth infection. *Prog. Allergy.*, 31, 178-233.
- 15) 城 宏輔・堀内 清・富田有祐・木谷信行・渡辺直熙・城 謙輔・今井健郎・松本文夫 (1986) 長期経過観察をしえた hyper IgE syndrome の一例における臨床像と免疫学的組織学的検討. *日本臨床免疫学誌*, 9, 185-196.
- 16) Kigoni, E. P., Elsas, P. P. X., Lenzi, H. L., and Dessein, A. J. (1986) : IgE antibody and resistance to infection. II. Effect of IgE suppression on the early and late skin reaction and resistance to rats to *Schistosoma mansoni* infection. *Eur. J. Immunol.*, 16, 589-595.
- 17) Kojima, S. and Ovary, Z. (1975) : 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.
- 18) Kiniwa, M., Yanagihara, Y., Watanabe, N. and Tasaka, K. (1990) : Regulation of in vivo expression of Fc receptors for IgE (Fc $\epsilon$ R) on murine lymphocytes. I. Detection of Fc $\epsilon$ R+ lymphocytes by flow cytometry. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 91, 95-102.
- 19) Kojima, S., Niimura, M. and Kanazawa, T. (1987) : Production and properties of a mouse monoclonal IgE antibody to *Schistosoma japonicum*. *J. Immunol.*, 139, 2044-2049.
- 20) Korenaga, M., Watanabe, N. and Tada, I. (1991) : Effects of anti-IgE monoclonal antibody on a primary infection of *Strongyloides ratti* in mice. *Parasitol. Res.*, 77, 362-363.
- 21) Kumagai, Y., Hirano, T., Watanabe, N., Okumura, K. and Ovary, Z. (1983) : Studies on IgE production in mice I. Spontaneous suppression of IgE production in SJA/9 mice. *Immunogenetics.*, 18, 147-153.
- 22) Matsuda, H., Watanabe, N., Kiso, Y., Hirota, S., Ushio, H., Kannan, Y., Azuma, M., Koyama, H. and Kitamura, Y. (1990) : Necessity of IgE antibodies and mast cells for manifestation of resistance against larval *Haemaphysalis longicornis* ticks in mice. *J. Immunol.*, 144, 259-262.
- 23) Mori, A., Yamamoto, K., Suko, M., Watanabe, N., Ito, M., Miyamoto, T. and Okudaira, H. (1990) : Interleukin-4 gene expression in high and low IgE responder mice. *Int. Archs. Allergy appl. Immunol.*, 92, 100-102.
- 24) Mosmann, T. R. and Coffman, R. L. (1989) : Th1 and Th2 cells : different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu. Rev. Immunol.*, 7, 145-173.
- 25) Okudaira, H., Mori, A., Akiyoshi, K., Yamamoto, K., Suko, M., Watanabe, N., Ito, K., Takahashi, K. and Juji, T. (1991) : Interleukin-4 gene expression and IgE responsiveness. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 94, 184-186.
- 26) Orr, T. S. C. and Blair, A. M. J. (1969) : Potentiated reagin response to egg-albumin and conalbumin in *Nippostrongylus brasiliensis*-infected rats. *Life Sci.*, 8, 1073-1077.
- 27) Ovary, Z., Itaya, T., Levinson, J., Caiazza, S. S. and Watanabe, N. (1977) : Anti-DNP IgE production and suppression in SJL mice. in : *Immune system : Genetics and regulation.* ed. Sercerz, E. Hersenberg, L. A. and Fox, C. F. Academic Press., 559-566.
- 28) Ovary, Z., Itaya, T., Watanabe, N. and Kojima, S. (1978) : Regulation of IgE in mice. *Immunol. Rev.*, 41, 26-51.
- 29) Owhashi, M., Nawa, Y. and Watanabe, N. (1989) : Granulomatous response in selective IgE-deficient SJA/9 mice infected with *Schistosoma japonicum*. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 90, 310-312.
- 30) Saito, S., Tadakuma, T., Watanabe, N. and Dorf, M. E. (1993) : Preferential induction of IL-4 is determined by the type and duration of antigenic stimulation. *Cell. Immun.* in press.
- 31) Sasazuki, T., Nishimura, Y., Muto, M., and Ohta, N. (1983) : HLA-linked genes controlling immune response and disease susceptibility. *Immunol Rev.*, 70, 51-75.
- 32) Sher, A., Coffman, R. L., Hieny, S. and Cheever, A. W. (1990) : Ablation of eosinophil and IgE responses with anti-IL-5 or anti-IL-4 antibodies fails to affect immunity

- against *Schistosoma mansoni* in the mouse. *J. Immunol.*, 145, 3911–3916.
- 33) Suzuki, Y., Watanabe, N. and Kobayashi, A. (1981 a) : Nonspecific suppression of primary antibody responses and presence of plastic-adherent suppressor cells in *Toxoplasma gondii*-infected mice. *Infect. Immun.*, 34, 30–35.
- 34) Suzuki, Y., Watanabe, N. and Kobayashi, A. (1981 b) : Nonspecific suppression of initiation of memory cells in *Toxoplasma gondii*-infected mice. *Infect. Immun.*, 34, 36–42.
- 35) Ushio, H., Watanabe, N., Kiso, Y., Higuchi, S. and Matsuda, H. (1993) : Protective immunity and mast cell and eosinophil responses in mice infested with larval *Haemaphysalis longicornis* ticks. *Parasite Immunol.*, 15, 209–214.
- 36) Vaz, N. M. and Levine, B. B. (1970) : Immune responses of inbred mice to repeated low doses of antigen : relation to histocompatibility (H-2) type. *Science.*, 168, 852–854.
- 37) Watanabe, N., Kojima, S. and Ovary, Z. (1976 a) : Suppressor T cells for IgE antibody production in SJL mice. *Fed. Proc.*, 35, 734.
- 38) Watanabe, N., Kojima, S. and Ovary, Z. (1976 b) : Suppression of IgE antibody production in SJL mice. I. Nonspecific suppressor T cells. *J. Exp. Med.*, 143, 833–845.
- 39) Watanabe, N., Kojima, S. and Ovary, Z. (1977 a) : Tolerizing effect of DNP-Ficoll on IgE antibody production. *J. Immunol.*, 118, 251–255.
- 40) Watanabe, N., Kojima, S., Shen, F. W. and Ovary, Z. (1977 b) : Suppression of IgE antibody production in SJL mice. II. Expression of Ly-1 antigen on helper and nonspecific suppressor T cells. *J. Immunol.*, 118, 485–488.
- 41) Watanabe, N. and Ovary, Z. (1977 a) : Suppression of IgE antibody production in SJL mice. III. Characterization of a suppressor substance extracted from normal SJL spleen cells. *J. Exp. Med.*, 145, 1501–1510.
- 42) Watanabe, N. and Ovary, Z. (1977 b) : Antigen and antibody detection by in vivo methods ; A reevaluation of passive cutaneous anaphylactic reactions. *J. Immunol. Methods.*, 14, 381–390.
- 43) Watanabe, N. and Ovary, Z. (1978) : Enhancement of IgE antibody production in AKR mice. *Int. Arch. Allergy Appl. Immun.*, 57, 554–559.
- 44) 渡辺直熙 (1982) : SJL マウスと IgE サプレッサー免疫学 (4) (岸本忠三, 渡辺 武, 平野俊夫編, 中山書店), 186–194.
- 45) 渡辺直熙 (1983) : 蠕虫感染宿主における IgE 抗体に関する研究 I. 感染宿主肥満細胞の IgE 受動感作能. *寄生虫誌*, 32, 55–62.
- 46) Watanabe, N. and Kobayashi, A. (1983) : Sensitivity of passive cutaneous anaphylaxis in rats. I. Inverse relationship between PCA sensitivity and amount of IgE present on mast cells. *Int. Arch. Allergy Appl. Immun.*, 72, 53–58.
- 47) Watanabe, N. and Ovary, Z. (1983 a) : Suppression of IgE antibody response by irradiated reticulum cell sarcoma cells in SJL mice. *Int. Arch. Allergy Appl. Immun.*, 72, 6–8.
- 48) Watanabe, N. and Ovary, Z. (1983 b) : Suppression of IgE antibody production in SJL mice. V. Effect of irradiation and adult thymectomy on the suppression of IgE antibody production in SJL mice. *Cell. Immunol.*, 79, 407–409.
- 49) 渡辺直熙 (1986) : 蠕虫感染宿主における IgE 抗体に関する研究 II. *Nippostrongylus brasiliensis* 感染ラットの IgE 抗体産生. *寄生虫誌*, 35, 229–236.
- 50) Watanabe, N., Owhashi, M. and Nawa, Y. (1986) : Clearance of passively transferred IgE antibody from peripheral blood of mast cell-deficient W/W<sup>V</sup> mice. *Int. Arch. Allergy Appl. Immun.*, 81, 385–387.
- 51) Watanabe, N., Kobayashi, A., Miyajima, H., Hirano, T. and Ovary, Z. (1987) : Detection of IgE antibody-forming cells by passive cutaneous anaphylaxis using cell extract from lymphoid organs. *J. Immunol. Methods.*, 96, 41–45.
- 52) Watanabe, N. and Kobayashi, A. (1988 a) : IgE antibody-forming cells in rats infected with *Nippostrongylus brasiliensis* and immunized with antigens. *Cell. Immunol.*, 115,

- 460-470.
- 53) Watanabe, N. and Kobayashi, A. (1988 b) : IgE antibody production and cutaneous anaphylactic reactions in rats infected with *Clonorchis sinensis*. Am. J. Trop. Med. Hyg., 39, 74-78.
- 54) Watanabe, N. and Kobayashi, A. (1988 c) : Sensitivity of passive cutaneous anaphylaxis in rats. II. Suppression of passive cutaneous anaphylactic reactions in rats infected with *Nippostrongylus brasiliensis*. Int. Arch. Allergy Appl. Immun., 86, 436-439.
- 55) Watanabe, N., Katakura, K., Kobayashi, A., Okumura, K. and Ovary, Z. (1988) : Protective immunity and eosinophilia in IgE-deficient SJA/9 mice infected with *Nippostrongylus brasiliensis* and *Trichinella spiralis*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 85, 4460-4462.
- 56) Watanabe, N. and Kobayashi, A. (1989 a) : Regulation of immunoglobulin E production in mice immunized with an extract of *Toxoplasma gondii*. Infect. Immun., 57, 1405-1408.
- 57) Watanabe, N. and Kobayashi, A. (1989 b) : *Nippostrongylus brasiliensis* : Radioresistant IgE antibody-forming cells in infected rats. Exp. Parasitol., 68, 216-222.
- 58) Watanabe, N., Yanagihara, Y., Joh. K., Hamada, A., Tomita, Y. and Kobayashi, A. (1989) : Fc-epsilon-receptor-bearing lymphocytes in patients with clonorchiasis. Int. Arch. Allergy Appl. Immun., 89, 103-107.
- 59) 渡辺直熙 (1991) : 寄生虫感染症と IgE. 東京慈恵会医科大学雑誌, 106, 627-645.
- 60) Watanabe, N., Janecharut, T., Kojima, S. and Ovary, Z. (1993 a) : *Acquired resistance to Schistosoma japonicum* in IgE-deficient SJA / 9 mice immunized with irradiated cercariae. Int. Arch. Allergy. Immun., 102, 191-194.
- 61) Watanabe, N., Ishiwata, K., Kaneko, S., Oku, Y., Kamiya, M. and Katakura, K. (1993 b) Immune defence and eosinophilia in congenitally IgE-deficient SJA/9 mice infected with *Angiostrongylus costaricensis*. Parasitol. Res., 79, 431-434.
- 62) Yanagihara, Y., Kiniwa, M., Kajiwara, K., Joh, K., Kobayashi, A. and Watanabe, N. (1989) Detection and characterization of IgE-producing cells in patients with clonorchiasis. Int. Arch. Allergy Appl. Immun., 89, 197-201.

**Abstract**

– A review –

PRODUCTION AND PROTECTIVE ROLES OF IgE IN THE HOST  
WITH HELMINTH INFECTION

NAOHIRO WATANABE

*Department of Parasitology, Jikei University School of Medicine,  
3-25-8 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan*

The induction and persistence of IgE production are the two main mechanisms of hyperglobulinemia E in the host with helminth infection. In the induction of IgE production, the helminth infection induces IL-4 production by preferential activation of helper T cells (Th2 subset). The B cells stimulated by IL-4, differentiate through the expression of FcεRII on their surface and finally secrete IgE. Persistent IgE production participates hyperglobulinemia E in the chronic stage of infection, where IgE producing cells are spontaneously secreting IgE without help of other cells.

Protective roles of IgE were examined by comparing the kinetics of infection in IgE-deficient and IgE-producing control mice. Anti-helminth IgE antibody plays protective roles for helminth infection, but is not essential for protection. Moreover, IgE level regulatory gene, as has been found to determine magnitude of IgE production, operates on the protective roles by anti-helminth IgE antibody. The helminth infection induces a large amount of IgE which has no binding activity to helminth antigens. No protective role is found in the nonspecific IgE. Alternatively, the nonspecific IgE suppresses the protective activity of anti-helminth IgE antibody.

Eosinophilia in helminth infection is not dependent on IgE and seems to be due to the preferential induction of Th2 cells.