

1995年(第42回)小泉賞受賞者による総説

IL-3 投与による腸管寄生虫防御と粘膜肥満細胞の 役割に関する研究

阿部達也

(秋田大学医学部寄生虫学教室, 〒010 秋田市本道1-1-1)

(掲載決定:平成7年8月29日)

Key words: IL-3; mucosal mast cells; expulsion; mice; *Strongyloides ratti*; *Nippostrongylus brasiliensis*.

はじめに

ある種の腸管寄生虫感染では、成虫が腸管に寄生してから一定期間後に‘自然排虫’が起きる。実験感染に使われるネズミの線虫、*Nippostrongylus brasiliensis* (Miller and Jarrett, 1971; Kelly and Dineen, 1976) や *Strongyloides ratti* (Moqbel and Denham, 1977; Dawkins and Grove, 1981), また *Trichinella spiralis* (Alizadeh and Wakelin, 1982; Woodbury et al., 1984) などを用いてこの自然排虫の機構は長い間よく研究されてきた。胸腺欠損ヌードマウスやヌードラットでは自然排虫が起きないことから、この自然排虫がT細胞依存性の免疫応答によることはよく知られている (Ruitenbergh and Steerenberg, 1974; Jacobson and Reed, 1974)。しかし、T細胞に依存する排虫の直接エフェクターが何かについては、この問題が長い間寄生虫免疫学者の興味をひいてきたにもかかわらず、様々な議論があり、その詳細についてはまだ完全には解明されていない。一方、ラット小腸に、結合組織型の肥満細胞とは組織化学的に異なる肥満細胞が存在することが見出されて以来 (Enerbäck, 1966)、肥満細胞の分化増殖、それにかかわるサイトカインの研究が盛んになった。そして、現在はネズミやヒトをはじめいくつかの動物種において、肥満細胞には結合組織型と粘膜型の少なくとも二つのサブポピュレーションが存在することが明らかとなっている (Galli, 1990)。それらの研究とあいま

て、腸管線虫感染により腸管の粘膜肥満細胞 (MMC) が顕著に増加すること、その増加が排虫時期と密接に関係することが明らかとなり、MMC が排虫のエフェクター細胞である可能性が考えられてきた。MMC が排虫のエフェクター細胞である証拠の一つは、肥満細胞欠損 W/W^v マウスに *T. spiralis* (Ha et al., 1983; Oku et al., 1984) や *S. ratti* (Nawa et al., 1985) を感染させた実験によって示されたが、*N. brasiliensis* 感染については異なる結果もあり (Crowle, 1983)、寄生虫の種により MMC の排虫への関与は意見が一致していない。

われわれは、MMC が排虫のエフェクター細胞として働くことを確認するために、*S. ratti* を用いて検討を続け、その過程で IL-3 をヌードマウスに投与すると腸管 MMC が増加し、*S. ratti* に対する防御が誘導できることを見出した (Abe and Nawa, 1988; Abe et al., 1988; Abe et al., 1992)。その後、ヌードマウスに投与したよりもはるかに少量の IL-3 投与により C57BL/6 マウスにも *S. ratti* に対する強い防御が誘導できることが分かった (Abe et al., 1993a; 1993b)。ここでは、C57BL/6 マウスに IL-3 を投与する系を用いて得られた結果を中心に述べる。

1. IL-3 反復投与により誘導される *S. ratti* に対する防御

S. ratti に対するマウスの感染感受性は系統と性により異なり、C57BL/6 マウスの雄が感受性が高く、感染が比較的継続する (Dawkins et al., 1980; Kiyota et al., 1984)。C57BL/6 マウスに *S. ratti* を感染させると、虫は感染4日目頃に小腸に達し、成虫となり産卵を始める。感染5日目には、虫卵から孵化した幼虫が糞便

Correspondence: Tatsuya Abe

本研究は、文部省科学研究費 (課題番号03670188, 05670219) および財団法人、金原一郎記念医学医療振興財団の助成金を受けて行われた。

内に検出され、感染7日目に糞便内幼虫数はピークに達し、感染12~14日目には、成虫の排虫に伴って糞便内幼虫は完全に消失する。ところが、胸腺欠損ヌードマウスに *S. ratti* を感染させた場合には、感染が3週間以上持続し、排虫はほとんど起きない。われわれは、そのような *S. ratti* 感染ヌードマウスに、合計 1.5×10^5 U の IL-3 を反復腹腔注射すると排虫が起きることを見出した。(Abe and Nawa, 1988)。

感染ヌードマウスに IL-3 を投与した実験では腸管の MMC が顕著に増加しており、増加した MMC により *S. ratti* の排虫が起きたことが示唆された。しかし、IL-3 により誘導される防御が本当に MMC を介したもののなのか、MMC 以外の機構により排虫が起き、その結果として MMC が増加したものなのか、十分な説明はできていなかった。そこで、IL-3 を前もってマウスに投与し、MMC を増加させた状態で *S. ratti* を感染させた場合に排虫が起きるかどうかを C57BL/6 マウスを用いて検討した。さいわいなことに、*S. ratti* は感染ラットの頭蓋腔から回収した幼虫を経口投与することにより、速やかに腸管感染を起こすことができる。したがって、前もって増加させた腸管 MMC の効果を見るには、経口感染が都合の良い系といえる。IL-3 の投与にあたっては、その生体内半減期が短いため (Ihle and Weinstein, 1986)、十分な効果を得るために反復投与を行なった。C57BL/6 マウスに IL-3 を1日2回、5日間にわたり腹腔注射すると、腸管 MMC が顕著に増加した。この MMC の増加は osmotic mini-pump を用いて連続的に投与した場合にはさらに顕著になった (Table 1)。

Table 1 Effect of IL-3 injection using osmotic mini-pump on number of intestinal MMC

	MMC/10 VCU	
	5 Days i.p.	Mini-pump
Control	0.2±0.3	1.2±0.7
IL-3	65.5±19.2	115.4±29.1

C57BL/6 mice were injected i.p. with a total of 3.8×10^5 U rIL-3 or medium twice a day for 5 day, and then infected orally with *S. ratti* recovered from the head of rats and euthanized on day 8 of the first injection. Another group of mice were implanted with an osmotic mini-pump, Alzet 2001, containing 0.2 ml of 7×10^4 U rIL-3 or medium and euthanized on day 9 without infection. Four mice per group were used for i.p. injection and 6 mice per group for the mini-pump. Number of MMC (mean±SD) was obtained by counting 20–40 villi per section of two sections per mouse.

このように IL-3 の反復投与により腸管 MMC が増加することを確認した後、感染への影響を調べた。種々の量の IL-3 を5日間にわたり C57BL/6 マウスに注射し、最終注射の翌日、経口的に *S. ratti* を感染させると、用量依存的に腸管 MMC 数が増加し、その増加に伴い腸管からの虫体回収数が減少することが示された (Fig. 1)。この系で *S. ratti* の感染防御を有意に引き起こす IL-3 量は合計 1×10^4 U で、これは先にヌードマウスの実験で用いた量の $1/10$ から $1/50$ に相当する。また、同量の IL-3 でも3日間にわたる腹腔投与は5日間によるものよりも効果が低く、 1×10^5 U の IL-3 でも1日だけの投与では効果が無いことが分かった。したがって、IL-3 の防御効果が発現するためには4~5日の反復投与が有効であり、これは MMC の分化増殖に要する時間と一致する。また、IL-3 の前投与による防御効果は、頭蓋腔での回収でみた体内移行期幼虫に対しては全く観察されず、腸管で特異的に発現された。さらに、腸管では経口移入された幼虫だけではなく、成虫に対しても有効であり、IL-3 により誘導される防御が自然感染時の排虫に類似したものである可能性が示唆された (Abe et al., 1993a)。

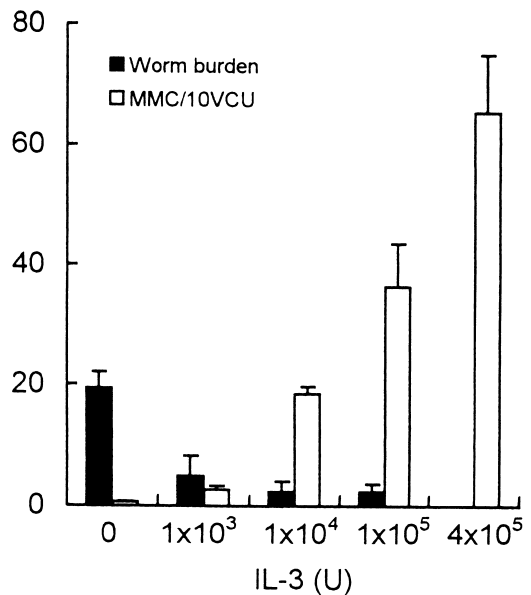


Fig. 1 Dose-dependent protection and mastocytosis by IL-3 treatment. C57BL/6 mice were treated with different doses of IL-3 or medium from Day -5 to Day -1, then infected orally with 300 larvae of *S. ratti* recovered from the head of donor rats on Day 0 and euthanized 44 h after infection. Means±SEM of intestinal worm burden and number of MMC were obtained from five mice each.

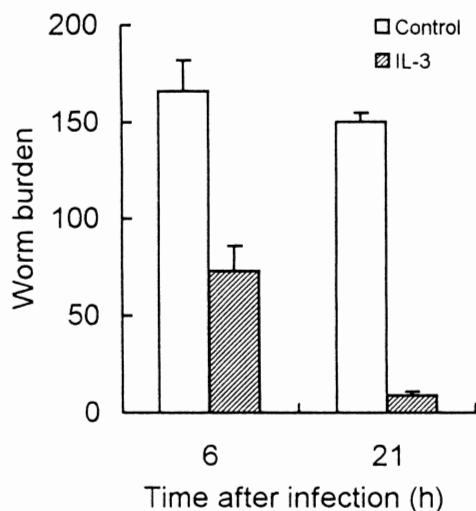


Fig. 2 Rapid expression of protective effects by IL-3 treatment. C57BL/6 mice were treated with IL-3 or medium from Day -5 to Day -1 and then infected orally with 320 larvae of *S. ratti* recovered from the head of infected rats on Day 0. Worm burdens were assessed 6 and 21 h after infection. Means \pm SEM from five mice.

2. IL-3により誘導される感染防御機構

つぎに、IL-3投与により誘導される *S. ratti* に対する防御が腸管 MMC を介したものであるかどうかを検討した。IL-3 で前もって処理したマウスに *S. ratti* を経口感染させ、短時間でその影響をみた (Fig. 2)。感染 6 時間後にすでに虫体の回収は 56% 減少し、21 時間後には 94% 減少した。このことは IL-3 投与により誘導される防御が、*S. ratti* 感染後の抗原刺激によって起こる特異的な免疫応答ではなく、感染前に準備された非特異的なエフェクター機構によることを示唆する。さらに、IL-3 投与による効果が体内移行期幼虫には働かないことを考えると、これはマクロファージや好中球などの活性化によるものではなく、腸管 MMC による可能性が強く支持される。IL-3 の反復投与により誘導された MMC が非特異的にエフェクターとして作用するためには、MMC からメディエーターが遊離されるものと思われる。そこで、IL-3 を 5 日間投与したマウスを感染させることなしに、腸管腔内の MMC 特異的のメディエーターを測定した (Fig. 3)。緩衝液投与のコントロールマウスでは MMC 特異的のプロテアーゼ MMCP-1 は検出されなかったが、IL-3 投与マウスでは腸管腔内に MMCP-1 が顕著に増加した。このことは、IL-3 投与により腸管 MMC が誘導され、かつ MMC からメディエーターが抗原抗体反応なしに腸管腔内に遊離されること意味する。さらに、

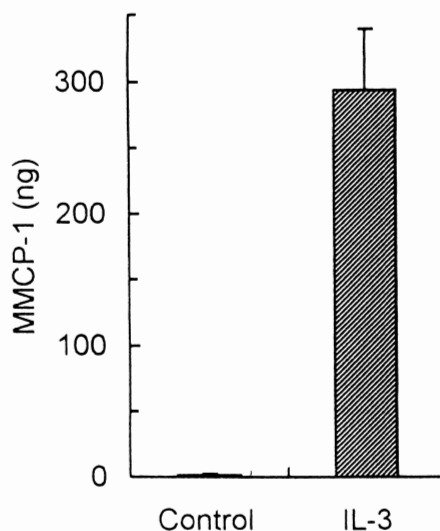


Fig. 3 Secretion of MMCP-1 in the intestinal lumen by IL-3 treatment. C57BL/6 mice were treated with IL-3 or medium for 5 days. MMCP-1 in upper half of the small intestinal lumen was measured by ELISA on the next day of the last injection. Means \pm SEM from four mice.

肥満細胞欠損 *W/W^v* マウスに C57BL/6 マウスで有効な量の IL-3 を投与して、*S. ratti* を感染させても、防御効果は全くなく、肥満細胞も全く増加しなかった (Abe *et al.*, 1993a)。以上の結果から、IL-3 投与によって誘導される *S. ratti* に対する防御効果は、腸管 MMC を介した反応であると結論した。

3. 寄生虫種によるエフェクター機構の違い

IL-3 投与により *S. ratti* に対する感染防御が誘導され、それが MMC を介したものであることが分かったことで、以前から議論のあった *N. brasiliensis* の排虫と MMC との関連について興味もたれた。IL-3 を 5 日間反復投与した C57BL/6 マウスに *S. ratti* と *N. brasiliensis* をそれぞれ経皮感染させると、*S. ratti* に対しては顕著な防御が見られたが、*N. brasiliensis* に対しては全く防御が観察されなかった (Fig. 4)。この事実は、IL-3 投与したマウスに *S. ratti* と *N. brasiliensis* を同時に感染させた場合には、*S. ratti* だけが排除されるが、*N. brasiliensis* は排除されないことから確認された (Abe *et al.*, 1993b)。IL-3 を反復投与し、*S. ratti* と *N. brasiliensis* をそれぞれ感染させた時の腸管 MMC 数を調べてみると、感染 5 日目までは両方で大きな違いはないが、感染 6 日目には

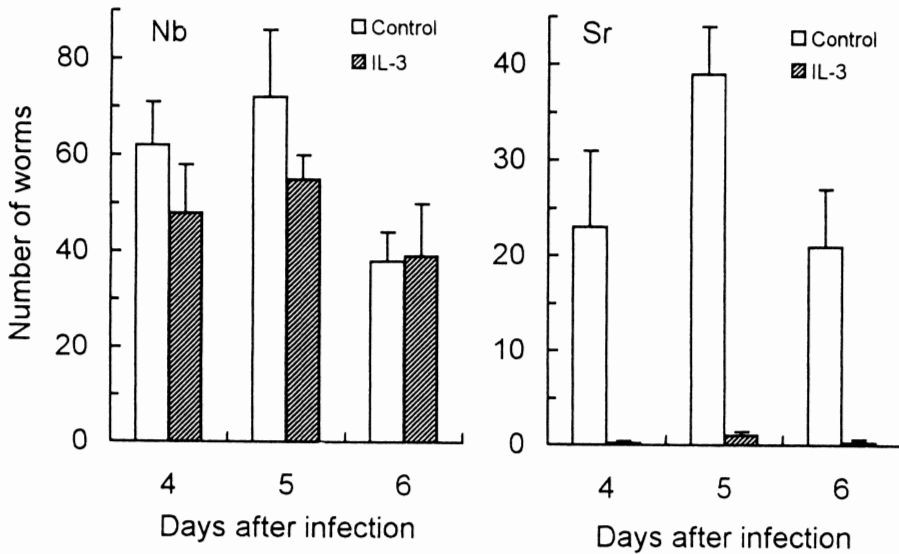


Fig. 4 Kinetics of intestinal worm recovery in mice treated with IL-3 and infected with *N. brasiliensis* or *S. ratti*. C57BL/6 mice were treated with IL-3 or medium and then infected with *N. brasiliensis* (Nb) or *S. ratti* (Sr). Number of intestinal worms (Mean \pm SEM) from five mice in each group was counted.

N. brasiliensis 感染においてむしろ MMC 数が増加した (Fig. 5)。これは、IL-3 投与マウスにおける *S. ratti* 感染では速やかに排虫が起きるのに対し、*N.*

brasiliensis 感染では排虫が起きないために成虫感染の刺激により IL-3 の MMC 増殖効果が増強されたためと考えられる。いずれにしても、*N. brasiliensis* の

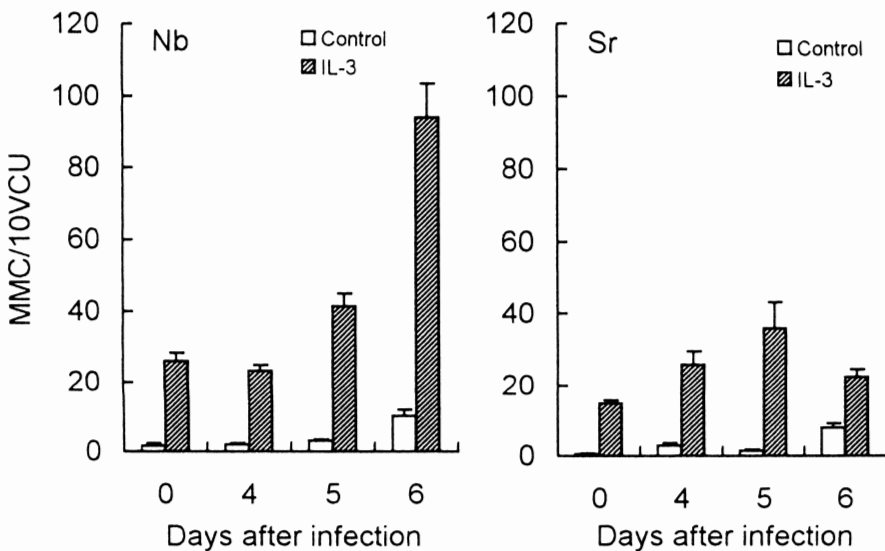


Fig. 5 Kinetics of intestinal MMC in mice treated with IL-3 and infected with *N. brasiliensis* or *S. ratti*. C57BL/6 mice were treated with IL-3 or medium and then infected with *N. brasiliensis* (Nb) or *S. ratti* (Sr). Number of intestinal MMC (Mean \pm SEM) from five mice in each group was counted. Day 0 means uninfected mice.

排虫には MMC は関与しないように見える。またこの実験から引き出せる明確な結論は、*S. rattii* と *N. brasiliensis* の排虫機構は異なるということである。

4. 考察と展望

マウスに IL-3 を投与すると *S. rattii* に対する腸管での感染防御が誘導できることは明らかである。重要な点は、どのような機構により感染防御が起きるのかということである。IL-3 は multi-CSF と呼ばれ、肥満細胞増殖因子活性の他に多彩な作用がある (Ihle and Weinstein, 1986)。したがって、IL-3 の投与によりどのような生体内変化が起きているかを完全に知るのは困難である。われわれが用いたよりもはるかに多い合計 1.8×10^8 UIL-3 をマウスに反復投与した時に、血中の好酸球、好中球、単球、および脾臓の巨核球、肥満細胞などが増加することが報告されている。しかし、その変化はそれ程著しいものではない (Metcalfe *et al.*, 1986)。それを考えると、われわれの用いた合計 1×10^4 UIL-3 では腸管 MMC 以外の血球系の変化はあまり大きくはないと思われる。逆に、比較的少量の IL-3 により腸管 MMC には顕著な変化が見られることから、腸管 MMC は IL-3 に感受性の高い細胞であるといえる。われわれは、腸管 MMC が *S. rattii* の排虫に関与するという仮定の下に検討を加え、現時点で少なくとも MMC の関与は否定されないという証拠を提出できたと思う。しかし、排虫現象は単一のエフェクターだけで起きるものではなく、複雑な免疫応答の結果として起きるものと考えられる。IL-3 投与により MMC 以外の生体内変化が起きていることは十分考えられるため、われわれは、他のエフェクター機構も MMC と同時に働いている可能性を否定するものではない。

S. rattii の排虫と MMC の関係を考える時に、自然排虫において生体内の IL-3 が MMC の分化増殖に実際に関与しているのかどうか、MMC のどのような分子が排虫に作用するのかという問題が残る。排虫時に内因性の IL-3 がどの程度関与するのかについては、現在検討中である。MMC 由来の排虫エフェクター分子としては、プロテアーゼ、プロテオグリカン、ロイコトリエン、プロスタグランジンなどが可能性としてあげられるが、それらを *in vivo* で確認するには特異抗体の投与などが必要となる。やみくもに高価な抗体を投与するのも実際的ではなく、*in vitro* の系が望まれるところである。しかし、排虫により虫体が死ぬわけではないので、肥満細胞と虫体を *in vitro* で接触させても変化は見られず、適切な *in vitro* の系はまだ見つかっていない。したがって、排虫のエフェクター分子の同定については難しい現状にある。

われわれの研究で明らかになったもう一つの重要な点

は、*S. rattii* と *N. brasiliensis* の排虫機構が異なるということである。この点については既に名和らにより、*S. rattii* と *N. brasiliensis* を同時に感染させたラットにおいて、それぞれの排虫時期が異なり肥満細胞と杯細胞の増加時期も異なるということが示されていた (Nawa and Korenaga, 1983)。また、感染ヌードマウスに IL-3 を投与した実験においても二つの寄生虫の排虫機構の違いが示されている (Abe *et al.*, 1992)。このようにいくつかの異なったアプローチにより同じ結論が得られたことから、*S. rattii* と *N. brasiliensis* の排虫機構は異なるという事実が確認されたといえる。このことは分かってみれば当然のように思われるが、寄生虫の感染防御機構を考える上でわれわれに新たな認識を与えた。腸管線虫の排虫と MMC の関与について、寄生虫の種により意見の相違があった。寄生虫の種により排虫機構が異なるということが明確になった時点で、これまでの相違点は解決されるものと思われる。また、腸管 MMC が排虫に関与する場合と関与しない場合があるということは、MMC の役割に関する研究の価値を減じるものではない。逆に、寄生虫の排除だけが MMC のすべての機能ではなく、MMC には排虫以外の生体内機能があることが示唆される。MMC には結合組織肥満細胞とは異なった生体内機能がある可能性が考えられるが、現在のところどのようなものかは分かっていない。寄生虫感染を用いて、MMC の一般的な生体内機能にアプローチできないものかと考えている。

寄生虫の宿主への適応は両者の長い進化の過程で成立してきたものであろう。生体がある防御機構を 작동させる時に、それに対し寄生虫も種によって異なった対応をすると考えるのはむしろ当然といえる。したがって、寄生虫の種が異なれば、生体の防御機構も異なると考える方が原則的なものかもしれない。さらに考えを進めるならば、同じ寄生虫に対しても宿主が異なれば防御のエフェクター機構も異なる可能性があるであろう (Horii *et al.*, 1993)。われわれは *S. rattii* と *N. brasiliensis* の感染防御をマウスにおいて検討してきた。これらの線虫にとってマウスは必ずしも好適な宿主とはいえない。ラットのような好適宿主においても、マウスと同じ防御機構が働いているのかどうかについては慎重な判断が必要であろう。それでは、われわれは一つ一つの寄生虫と宿主の組み合わせについて防御機構を調べるという研究の細分化を余儀なくされるのであろうか。あるいは、できるだけ原則的な機構に注目し、感染防御機構の集約化を図ることが可能なのであろうか。筆者は、感染防御機構の研究に限らず、自然科学の目標とするところは集約化にあると考える。今後の研究により、腸管線虫の排虫機構が集約化される可能性はある。

N. brasiliensis の排虫機構に関しては本稿では触れ

なかった。それについては、ラットを用いた見事な実験により、杯細胞から分泌される粘液の糖鎖構造が重要であることが示されている (Ishikawa *et al.*, 1993; Ishikawa *et al.*, 1994a, 1994b)。名和らは、*S. ratti* の排虫に関する MMC 顆粒のプロテオグリカンと *N. brasiliensis* の排虫に関する杯細胞のムチンがいずれも硫酸化糖鎖構造を持つことに注目し、一見異なるようにみえる腸管線虫の排虫機構が糖鎖という共通構造に依存している可能性を指摘している (Nawa *et al.*, 1994)。これは、排虫機構の細分化とは逆方向の集約化に向かう考え方であり、非常に魅力的な説である。今後、腸管寄生虫の排虫機構の研究を通し、生体防御の最前線で最も重要な器官の一つである腸管での防御機構の一環が明らかになることが期待される。

ま と め

C57BL/6 マウスに IL-3 を反復投与すると腸管 MMC が増加し、*S. ratti* に対する腸管での感染防御を誘導できる。この防御は虫体が腸管に達してから数時間以内で発現されること、腸管腔内に MMC 特異的なプロテアーゼが遊離されること、肥満細胞欠損 *W/W^v* マウスでは発現しないことなどから、MMC を介した機構によるものと考えられる。しかし、IL-3 投与マウスにおいても *N. brasiliensis* に対する防御は誘導できず、*S. ratti* と *N. brasiliensis* のマウスにおける排虫機構は異なっていることが示された。

謝 辞

本研究は、著者が宮崎医科大学寄生虫学講座在職中に名和行文教授の下で開始した仕事を発展させたものです。終始、御指導と有意義な御助言を下された名和行文教授に深謝いたします。また、共同研究者として御援助、御協力下さった吉村堅太郎教授、島田(菅谷)博子博士、石田和人博士、Dr. Waliul I. Khan, Dr. Isik Tasdemir に、技術的な援助を頂いた石郷岡清基氏、山下恵子氏に感謝いたします。

文 献

- 1) Abe, T. and Nawa, Y. (1988): Worm expulsion and mucosal mast cell response induced by repetitive IL-3 administration in *Strongyloides ratti*-infected nude mice. *Immunology*, 63, 181-185.
- 2) Abe, T., Ochiai, H., Minamishima, Y. and Nawa, Y. (1988): Induction of intestinal mastocytosis in nude mice by repeated injection of interleukin-3. *Int. Archs Allergy Appl. Immunol.*, 86, 356-358.
- 3) Abe, T., Sugaya, H., Ishida, K., Khan, W. I., Tasdemir, I. and Yoshimura, K. (1993a): Intestinal protection against *Strongyloides ratti* and mastocytosis induced by administration of interleukin-3 in mice. *Immunology*, 80, 116-121.
- 4) Abe, T., Sugaya, H. and Yoshimura, K. (1993b): Different susceptibility to the IL-3 induced-protective effects between *Strongyloides ratti* and *Nippostrongylus brasiliensis* in C57BL/6 mice. *Parasite Immunol.*, 15, 643-645.
- 5) Abe, T., Sugaya, H., Yoshimura, K. and Nawa, Y. (1992): Induction of the expulsion of *Strongyloides ratti* and retention of *Nippostrongylus brasiliensis* in athymic nude mice by repetitive administration of recombinant interleukin-3. *Immunology*, 76, 10-14.
- 6) Alizadeh, H. and Wakelin, D. (1982): Comparison of rapid expulsion of *Trichinella spiralis* in mice and rats. *Int. J. Parasitol.*, 12, 65-73.
- 7) Crowle, P. K. (1983): Mucosal mast cell reconstitution and *Nippostrongylus brasiliensis* rejection by *W/W^v* mice. *J. Parasitol.*, 69, 66-69.
- 8) Dawkins, H. J. S. and Grove, D. I. (1981): Transfer by serum and cells of resistance to infection with *Strongyloides ratti* in mice. *Immunology*, 43, 317-322.
- 9) Dawkins, H. J. S., Grove, D. I., Dunsmore, J. D. and Mitchell, G. F. (1980): *Strongyloides ratti*: Susceptibility to infection and resistance to reinfection in inbred strains of mice as assessed by excretion of larvae. *Int. J. Parasitol.*, 10, 125-129.
- 10) Enerbäck, L. (1966): Mast cells in rat gastrointestinal mucosa. I. Effects of fixation. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 66, 289-302.
- 11) Galli, S. J. (1990): Biology of disease: New insights into "The riddle of the mast cells": Microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. *Laboratory Investigation*, 62, 5-33.
- 12) Ha, T-Y., Reed, N.D. and Crowle, P. K. (1983): Delayed expulsion of adult *Trichinella spiralis* by mast cell-deficient *W/W^v* mice. *Inf. Immunol.*, 41, 445-447.
- 13) Horii, Y., Khan, A. I. and Nawa, Y. (1993): Persistent infection of *Strongyloides venezuelensis* and normal expulsion of *Nippostrongylus brasiliensis* in Mongolian gerbils, *Meriones unguiculatus*, with reference to the cellular responses in the intestinal mucosa. *Parasite Immunol.*, 15, 175-179.
- 14) Ihle, J. N. and Weinstein, Y. (1986): Immunological regulation of hematopoietic/lymphoid stem cell differentiation by interleukin 3. *Adv. Immunol.*, 39, 1-50.

- 15) Ishikawa, N., Horii, Y. and Nawa, Y. (1993): Immune-mediated alteration of the terminal sugars of goblet cell mucins in the small intestine of *Nippostrongylus brasiliensis*-infected rats. *Immunology*, 78, 303-307.
- 17) Ishikawa, N., Horii, Y., Oinuma, T., Sugnuma, T. and Nawa, Y. (1994b): Goblet cell mucins as the selective barrier for the intestinal helminths: T-cell-independent alteration of goblet cell mucins by immunologically 'damaged' *Nippostrongylus brasiliensis* worms and its significance on the challenge infection with homologous and heterologous parasites. *Immunology*, 81, 480-486.
- 16) Ishikawa, N., Horii, Y. and Nawa, Y. (1994a): Inhibitory effects of concurrently present 'normal' *Nippostrongylus brasiliensis* worms on expulsion of 'damaged' worms and associated goblet cell changes in rats. *Parasite Immunol.*, 16, 329-332.
- 18) Jacobson, R. H. and Reed, N. D. (1974): The immune response of congenitally athymic (nude) mice to the intestinal nematode *Nippostrongylus brasiliensis*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 147, 667-670.
- 19) Kelly, J. D. and Dineen, J. K. (1976): Prostaglandins in the gastrointestinal tract: Evidence for a role in worm expulsion. *Aust. Veter. J.*, 52, 391-397.
- 20) Kiyota, M., Korenaga, M., Nawa, Y. and Kotani, M. (1984): Effect of androgen on the expression of the sex difference in susceptibility to infection with *Strongyloides ratti* in C57BL/6 mice. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 62, 607-618.
- 21) Metcalf, D., Begley, C. G., Johnson, G. R., Nicola, N. A., Lopez, A. F. and Williamson, D. J. (1986): Effects of purified bacterially synthesized murine multi-CSF (IL - 3) on hematopoiesis in normal adult mice. *Blood*, 68, 46-57.
- 22) Miller, H. R. P. and Jarrett, W. F. E. (1971): Immune reactions in mucus membranes I. Intestinal mast cell response during helminth expulsion in the rats. *Immunology*, 20, 277-288.
- 23) Moqbel, R. and Denham, D. A. (1977): *Strongyloides ratti*: I. parasitological observations on primary and secondary infections in the small intestine of rats. *J. Helminthol.*, 51, 301-308.
- 24) Nawa, Y., Ishikawa, N., Tsuchiya, K., Horii, Y., Abe, Y., Khan, A. I., Bing-Shi, Itoh, H., Ide, H. and Uchiyama, F. (1994): Selective effector mechanisms for the expulsion of intestinal helminths. *Parasite Immunol.*, 16, 333-338.
- 25) Nawa, Y., Kiyota, M., Korenaga, M. and Kotani, M. (1985): Defective protective capacity of W/W^v mice against *Strongyloides ratti* infection and its reconstitution with bone marrow cells. *Parasite Immunol.*, 7, 429-438.
- 26) Nawa, Y. and Korenaga, M. (1983): Mast and goblet cell responses in the small intestine of rats concurrently infected with *Nippostrongylus brasiliensis* and *Strongyloides ratti*. *J. Parasitol.*, 69, 1168-1170.
- 27) Oku, Y., Itayama, H. and Kamiya, M. (1984): Expulsion of *Trichinella spiralis* from the intestine of W/W^v mice reconstituted with haematopoietic and lymphopoietic cells and origin of mucosal mast cells. *Immunology*, 53, 337-344.
- 28) Ruitenberg, E. J. and Steerenberg, P. A. (1974): Intestinal phase of *Trichinella spiralis* in congenitally athymic (nude) mice. *J. Parasitol.*, 60, 1056-1057.
- 29) Woodbury, R. G., Miller, H. R. P., Huntley, J. F., Newlands, G. F. J., Palliser, A. C. and Wakelin, D. (1984): Mucosal mast cells are functionally active during spontaneous expulsion of intestinal nematode infections in rat. *Nature*, 312, 450-452.

Abstract

– A Review –

STUDIES ON PROTECTION AGAINST INTESTINAL PARASITES
INDUCED BY IL-3 ADMINISTRATION AND
ROLES OF MUCOSAL MAST CELLS IN MICE

TATSUYA ABE

*Department of Parasitology, Akita University School of Medicine
1-1-1 Hondo, Akita 010, Japan*

Protection against intestinal parasites induced by IL-3 administration and roles of intestinal mucosal mast cells on the protection were reviewed. A repetitive injection of low dose of recombinant IL-3 induced protection against intestinal worms of *Strongyloides ratti* in C57BL/6 mice. Number of intestinal mucosal mast cells (MMC) was increased by the protective dose of IL-3. The protective effect of IL-3 on intestinal worms was observed within 6 hr post oral infection. An MMC specific protease was secreted 200 times of control in the intestinal lumen by the IL-3 treatment. The IL-3 treatment induced no protection in mast cell deficient *W/W^v* mice. Therefore, we concluded that the IL-3-induced intestinal protection against *S. ratti* is mediated by MMC. Interestingly, the IL-3 treatment was ineffective in protection against *Nippostrongylus brasiliensis*. Significance of different expulsion mechanisms between the two nematodes was discussed.