

	(人)	(人)	(人)
脂肪肝	3	4	7
胆石	1	1	2
脂肪肝+胆石	0	1	1
合計	4	6	10

## 2) 国別・性別脂肪肝陽性者数

ペルー、ナイジェリア、ニュージーランド、ベトナム、ブラジル出身者に脂肪肝が観察された。国別・性別の脂肪肝陽性者数を表2に示した。

表2:脂肪肝観察者数

出身国	男性 (人)	女性 (人)	合計 (人)
ペルー	1	2	3
ナイジェリア	1	0	1
ニュージーランド	1	0	1
ベトナム	0	1	1
ブラジル	0	1	1
合計	3	4	7

## 3) 国別・性別胆石陽性者数

ペルー、ベトナム出身者に胆石が観察された。国別・性別の胆石陽性者数を表3に示した。いずれも無症候性の胆石保有者であった。

表3:胆石観察者数

出身国	男性 (人)	女性 (人)	合計 (人)
ペルー	1	0	1
ベトナム	0	1	1
合計	1	1	2

## 4) 国別・性別、脂肪肝と胆石合併観察者数

1人のベトナム出身の女性で、無症候性の脂肪肝と胆石の両者合併が観察された。

## (2) 住血吸虫に対する血清抗体測定

1人の男性ナイジェリア人の血清でマンソン住血吸虫抗体が陽性であった。ELISA値は0.268であった。この男性は肝・胆の超音波検査で脂肪肝がみられたが、慢性の住血吸虫症を示唆する異常所見はなく、かつ自覚症状もなかった。残りの304人の血清では住血吸虫抗体は陰性であった。

## D. 考察

今回の超音波を用いた検査で、肝に寄生虫症を示唆する所見がある受診者はみられなかったが、一部の受診者で肥満あるいは栄養過多を示唆する脂肪肝や胆石が観察された。このことは、日本に居住する外国人においては、慢性寄生虫症のみならず、栄養過多や肥満対策が重要な健康対策であり、将来は適切な過栄養政策がより重要となることを示すものであろう。

住血吸虫に対するELISA法による血清抗体の測定は、普遍的に行われており、いわゆる特殊な検査ではない。しかし、本報告でみられるように、多量の血清抗体を測定するには優れた方法である。今回、肝の超音波検査で慢性住血吸虫症を示唆する所見がなく、かつ、自覚症状もない1人で陽性となったことは、感染の疑いがある人を1次的に広く探索する目

的のスクリーニング検査に適した方法であると考えられる。

#### E. 結論

主に神奈川県に居住する 187 人の外国人を対象に、慢性寄生虫症にみられる所見を念頭におき、肝・胆の超音波検査を行ったところ、7 人に脂肪肝、2 人に胆石、1 人に脂肪肝と胆石の合併が観察された。慢性寄生虫症を示唆する所見を呈した受診者は 0 人であった。日本に居住する外国人においても、今後は栄養過多対策の必要性が高まるであろう。

主に神奈川県に居住する外国人 305 人の血清を用い、ELISA 法で住血吸虫に対する抗体を測定したところ、肝の超音波検査で慢性住血吸虫症を示唆する所見がなく、かつ、自覚症状のない 1 人のナイジェリア人でマンソン住血抗体が陽性であった。ELISA 法による抗体測定はスクリーニング法として有用な手法であろう。

#### F. 健康危険情報

該当項目なし。

#### G. 研究論文

該当項目なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当項目なし。

#### ② マラリアおよび条虫症に関する知識の普及

##### A. 研究目的

マラリアおよび条虫症は、世界的規模からみれば重要な感染症であり、日本国内に居住する外国人のみならず、日本人にとっても無視できない疾患である。しかし、外国人、日本人ともにこの両疾患の知識に乏しい現状にあり、正しい知識の普及を図る必要がある。

##### B. 研究方法および対象受診者

マラリアおよび条虫症の知識普及を目的として、スライド形式のパワーポイントを用い、可能な限り平易な内容の講演を行った。国籍を問わず、希望者は誰でも聴講可能であった。使用したスライドは外国人聴講者にも理解できるように英文で作成し、説明と解説は日本語で行った。末部に使用したスライドを示す(図 1)。

##### C. 研究結果

2009 年 7 月 5 日、9 月 5 日、10 月 10 日に講演を行い、いずれも質疑応答が行われた。

##### D. 考察

講演会を通してマラリアおよび条虫症の知識普及活動を行ったところ、質疑応答もあり、この両者に関する知識を聴講参加者が充分とは言えないまでも習得したと判断された。

##### E. 結論

マラリアおよび条虫症の講演活動を行うことで、聴衆への知識普及が図られた。講演会は、一般の人々へ感染症の知識や情報を伝達する手段として、有効な手法であろう。

**F. 健康危険情報**

該当項目なし。


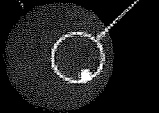
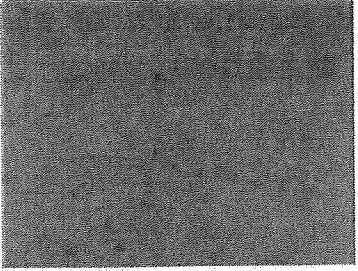

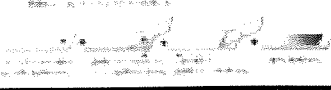
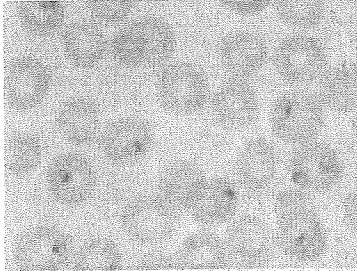

**G. 研究論文**

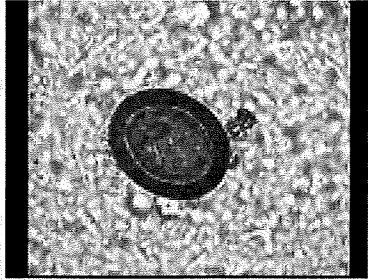
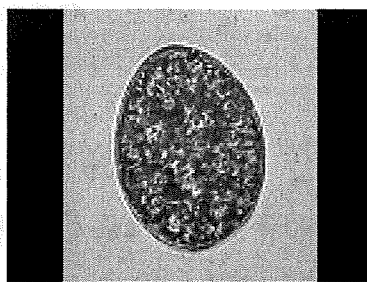
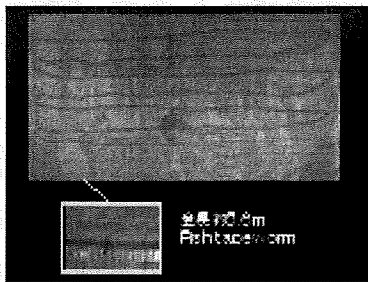
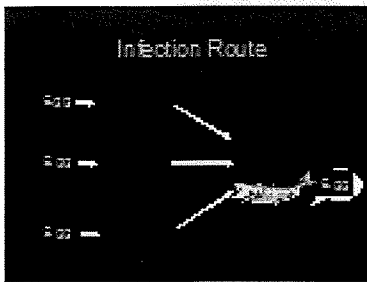
該当項目なし。

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

該当項目なし。

図 1. マラリアおよび条虫症のスライド

<p><b>Malaria</b> <b>Tapeworm Infection</b></p> <p>Kazuo Ohnishi, MD Department of Infectious Diseases Tokyo Metropolitan Bokusho General Hospital</p>	<p><b>Malaria</b></p>	<p><b>Malaria and Mosquito</b></p>  <p>Night time feeder (日頃～夜明けに活動) 屋内外で吸血するが室内で吸血するほうが多い</p>
<p><b>Blood</b></p> <p>White Blood Cells Platelets Red Blood Cells</p>	<p><b>Malaria</b></p> <p>Red Blood Cell      Malaria parasite (Ring form)</p> 	
<p><b>Four kinds of malaria</b></p> <p><b>Malignant malaria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Falciparum malaria</i></li> </ul> <p><b>Benign malaria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Vivax malaria</i></li> <li>- <i>Chlora malaria</i></li> <li>- <i>Malariae or quartan malaria</i></li> </ul>	<p><b>Malaria</b></p> <p>Patients : 300,000,000 ~ 400,000,000/year Deaths : 1,500,000 ~ 2,000,000/year</p> 	<p><b>Check for malaria</b></p> <p>blood check</p>
<p><b>Blood check for malaria</b></p> 		<p><b>Malaria</b></p> <p>incubation period : 1 week ~ 1month(or more)</p> <p>Symptom =&gt; Fever</p>
<p><b>Tapeworm Infection</b> <b>(Infection with Tapeworm)</b></p>	<p><b>Tapeworm</b></p> <p>Basic pattern</p>  <p>Head      Body</p>	<p><b>Infection with tapeworms</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fish =&gt; <i>Diphyllobothrium nihonkaiense</i> (Fish tapeworm infection)</li> <li>- Pork =&gt; <i>Taenias solium</i> (Pork tapeworm infection)</li> <li>- Beef =&gt; <i>Taenias saginata</i> (Beef tapeworm infection)</li> </ul>

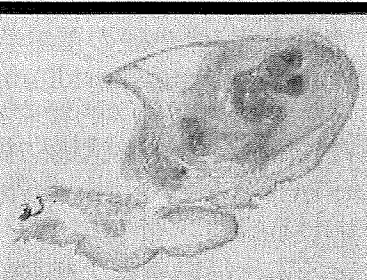
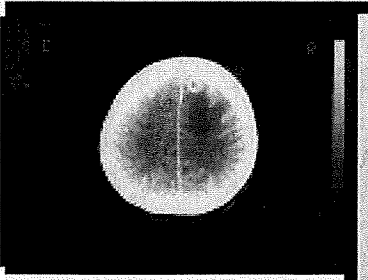


### Tapeworm infection

Symptoms  
mild diarrhea, mild abdominal pain

### Cysticercosis

Infection with larval stage of pork tapeworm  
Infection site: brain, muscle, etc.  
Symptoms: convulsion, disturbed consciousness



この図は、トウモロコシの葉に寄生するアブラムシの生活史を示しています。アブラムシは葉汁を吸って成長し、成熟すると卵を産みます。卵は風に飛ばされ、別の植物に落ちると孵化して若虫になります。若虫は再び葉汁を吸って成長し、また卵を産みます。このようにしてアブラムシは植物を伝って繁殖します。

トウモロコシの葉に寄生するアブラムシは、葉汁を吸って成長し、成熟すると卵を産みます。卵は風に飛ばされ、別の植物に落ちると孵化して若虫になります。若虫は再び葉汁を吸って成長し、また卵を産みます。このようにしてアブラムシは植物を伝って繁殖します。

トウモロコシの葉に寄生するアブラムシは、葉汁を吸って成長し、成熟すると卵を産みます。卵は風に飛ばされ、別の植物に落ちると孵化して若虫になります。若虫は再び葉汁を吸って成長し、また卵を産みます。このようにしてアブラムシは植物を伝って繁殖します。

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)

分担研究報告書

慢性寄生虫感染症の侵入監視及びその健康管理体制の確立  
慢性寄生虫症/原虫症の罹患状況調査とトキソプラズマ感染防御における  
STAT6 シグナルの役割の検討

研究分担者 高本 雅哉 信州大学大学院医学系研究科講師

研究要旨

(1) 研究代表者と共に、調査研究参画への同意が得られた方々を対象に健診を行った。健診によって得られた糞便検体から、慢性寄生虫症/原虫症の罹患状況調査を行った。また、健診によって得られた血液検体から、血清学的免疫診断法による慢性寄生虫症/原虫症の罹患状況調査を行った。腸管寄生原虫症では *Entamoeba*、*Giardia*、*Cryptosporidium* 陽性者が見出された。出身国による偏りは見いだされなかった。また、血清学的検査によりトキソプラズマ感染者が多数見出された。

(2) トキソプラズマ感染防御における STAT6 シグナルの役割を STAT6 ノックアウト (STAT6<sup>-/-</sup>) マウスと野生型 (WT) マウスを用いて検討した。感染後 28 および 56 日目における脳内シスト数は WT マウスに比べ STAT6<sup>-/-</sup> マウスで有意に多かった。STAT6 シグナルは抗原提示細胞の機能調節にもとづく CD8<sup>+</sup> T 細胞の活性化に重要で、このことがトキソプラズマ感染後の脳内シスト形成の抑制に関与していると考えられた。本研究の結果により、今後の他の感染症研究において、STAT6 ノックアウトマウスをもちいることにより CD8<sup>+</sup> T 細胞機能の重要性を明らかにすることができると予想される。

A. 研究目的

(1) 慢性寄生虫症/原虫症の罹患状況の調査

特別永住者を除く在留外国人は、平成 19 年末において 150 万人を超えた。一般国民の隣人となった在留外国人の慢性感染症の罹患状況の調査、監視体制の確立、迅速診断/治療法の開発や健康管理/教育体制の整備、地方自治体と協調した本健康事案に対するガイドライン作成は、安全・安心な社会の形成のために必要不可欠である。日本は、世界の

中でも寄生虫感染症の流行が少ない国であり、これら感染症は日本には存在したことが無いが、またはかつては流行していたが既に撲滅に成功している。多くの日本人はトリインフルエンザ等日本国士へ侵入する可能性の高い感染症のニュースにより、国外の感染症の動向を感じるだけである。ある種の感染症は、検疫体制の強化により水際で日本への侵入を防ぎうるが、人的交流の拡大とともに人により持ち込まれる慢性感染症の実態の把握は困難である。本研究では外国人の急激な在留数の増加により国

内へ持ち込まれている可能性が指摘されている寄生虫症/原虫症の罹患状況を明らかにするとともに、侵入監視及びその健康管理体制の確立を目指す。

在日外国人の慢性寄生虫症/原虫症の罹患状況を明らかにするため、調査研究参画への同意が得られた方々を対象に健診をおこない、健診によって得られた糞便検体から虫卵・シストおよびオーシストの検索をおこなった。血液検体を持ちいて血清学的免疫診断法によるトキソプラズマ症の罹患状況調査をおこなった。

## (2) トキソプラズマ感染防御におけるSTAT6 シグナルの役割の検討

トキソプラズマ(*Toxoplasma gondii*)はヒトや動物に感染する細胞内寄生原虫で、妊娠初期～中期に初感染すると胎児に重大な障害を与えることがある。また、AIDS患者など免疫力の低下したヒトでは脳髄膜炎などを発症し死にいたる場合もある。トキソプラズマの感染防御にIFN- $\gamma$ が重要であることは多くの研究により明らかにされているが、インターロイキン4(IL-4)の役割についてはいまだ不明な点が多い。本研究では、IL-4シグナル伝達に關与する転写因子であるSTAT6のトキソプラズマ感染後の免疫応答における役割について検討をおこなった。

## B. 研究方法

### (1) 慢性寄生虫症/原虫症の罹患状況の調査

#### 糞便検査

糞便内の寄生虫卵検査にはホルマリン・エーテル遠心沈澱法を用いた。また、原虫類の囊子(シスト)の検出にはホルマリン・エーテル法の沈渣にヨード染色を施して観察した。また、クリプトスポリジウムオーシストの検出には簡易蔗糖浮遊法をおこなった。鏡検に際しては、20mm×20mmのカバーガラス1枚と18mm×18mm(ヨード染色標本)カバーガラス1枚のすべての視野を観察した。

#### クリプトスポリジウムおよび赤痢アメーバ・ランブル鞭毛虫の検出

糞便を対象にして、ホルマリン・酢酸エチル法(FEA法)を一部変えてクリプトスポリジウムのオーシストおよびランブル鞭毛虫のシストの検出を行った。便の約1gを精製水に浮遊し、ガーゼろ過した。FEA法では10%ホルマリン液を使用するが、今回は精製水を使用した。検出された場合にはDNA抽出を行って遺伝子型別を行うことになるが、糞便中のクリプトスポリジウムのオーシストあるいは赤痢アメーバ・ランブル鞭毛虫のシストをホルマリンで固定してしまうと、DNA抽出が困難になるために10%ホルマリン液に代えて精製水とした。

#### クリプトスポリジウムおよびランブル鞭毛虫の蛍光抗体法

得られた沈渣の少量を、スライドガラス上にDAKOペンにて描いた円の中に塗抹

し、インキュベータ内で乾燥させた。乾燥後、メタノールにて塗抹試料を固定した。クリプトスポリジウムのオーシストとランブル鞭毛虫のシストに対する特異抗体を有する蛍光抗体染色液 (Aqua-Glo Giardia/Cryptosporidium, Waterborne) と DAPI 液にて染色を行った。すなわち、蛍光抗体染色液をリン酸緩衝液 (pH7.4) にて 20 倍に希釈し、その 20 $\mu$ L を試料に滴下した。湿箱に入れて室温で 25 分間静置した。染色が終了する 5 分前に DAPI 液 10 $\mu$ L を加えた。染色終了後、試料をリン酸緩衝液で静かに洗浄し、マウント液 (2% DABCO 加グリセリン液) の適量を滴下し、カバーガラスをかけた。落射型蛍光顕微鏡を用いて B 励起光下で観察し、クリプトスポリジウムのオーシストおよびランブル鞭毛虫のシストの検出を行った。

#### トキソプラズマ抗体価の測定

トキソプラズマ抗体価の測定はトキソテスト MT (栄研) をもちいておこなった。すなわち、被検血清 50 $\mu$ L を小試験管に取り、緩衝液 0.35mL を加えて 8 倍希釈液とした。U 字型マイクロタイター用トレイに緩衝液を 25 $\mu$ L ずつ分注し、第 1 列に 8 倍希釈被検血清を 25 $\mu$ L 加え順次 2 倍希釈系列を作成した。トキソプラズマ抗原感作ポリスチレンラテックス液をよく振とうし、均一な懸濁液とした後、各ウェルに 25 $\mu$ L ずつ滴下した。トレイをよく振とう、混合し、室温に一夜静置した後、判定を

おこなった。同様に測定したキット付属の陽性血清は 256 倍希釈まで陽性を示した。

#### (2) トキソプラズマ感染防御における STAT6 シグナルの役割の検討

##### トキソプラズマの感染

トキソプラズマ感染防御における STAT6 シグナルの役割を STAT6 ノックアウト (STAT6<sup>-/-</sup>) マウスと野生型 (WT) マウスを用いて検討した。トキソプラズマは弱毒株である深谷株を使用した。深谷株 10 シストを含む感染マウス脳ホモジネートをマウスに経口感染させた。感染 4 週間及び 8 週後にマウス脳を取り出し脳内シスト数を算定した。

##### 脳脊髄液中および脾臓の細胞の培養

脳脊髄液はマウス後頭部より血液の混入のないよう注意しておこなった。1 匹のマウスより約 10 $\mu$ L の脳脊髄液を採取した。遠心により細胞を分離し、トキソプラズマ強毒株である RH 株由来抗原を加えて 2 日間培養した。脾臓細胞も同様に培養を行い、培養終了後上清を採取し、産生されたサイトカインを CBA キット (Cytokine Beads Array; BD Bioscience) を用いて定量した。また、細胞内の IFN- $\gamma$  染色も行い、FACS Calibur を用いて検出をおこなった。

##### CD8<sup>+</sup> T 細胞の分離と細胞傷害性試験

CD8<sup>+</sup> T 細胞の分離は脾臓細胞懸濁液



をモノクローナル抗体とマグネチックビーズ(Dynabeads M-450, Dynal)、ナイロンウールカラムなどを用いておこなった。得られた CD8<sup>+</sup> T 細胞の純度は 95% 以上であった。マウス腹腔細胞をトキソプラズマ抗原を加えて培養し、PKH67 で標識した後ターゲット細胞として細胞傷害性試験をおこなった。CD8<sup>+</sup> T 細胞による傷害性の評価は 7-AAD に染色される細胞の割合を使用した。

(倫理面への配慮)

本研究は、信州大学医学部医倫理委員会による承認を得ておこなわれた。被験者に番号をつけ、検体はすべて番号管理によっておこなわれた。

また、動物実験は信州大学で承認された動物実験計画書に則っておこなった。遺伝子改変動物の使用も承認された遺伝子組換え実験によりおこなわれた。

## C. 研究結果

### (1-1) 慢性寄生虫症/原虫症の罹患状況の調査

216 名のうち糞便検査陽性者は以下のとおりであった。なお寄生蠕虫卵陽性者はいなかった。

Entamoeba (E. histolytica か dispar は不明)

Brasil 3 (うち 1 名は Giardia<sup>+</sup>、Crypto<sup>+</sup>)

Peru 1

Bolivia 1

Viet nam 1 (血清でも陽性)

Giardia

Brasil 3 (うち 1 名は Entamoeba<sup>+</sup>、Crypto<sup>+</sup>)

Bolivia 1

Peruana 1

Cryptosporidium

Brasil 1 (Entamoeba<sup>+</sup>、Giardia<sup>+</sup>)

Viet nam 5

ブラジル国籍の 1 名は 3 種の原虫に重複して感染していた(図 1)。また、昨年ペルーに帰国した際に出身国で Giardia 症と診断され、治療を受け来日した 1 名については、下痢は治ってはいるものの多数の Giardia シストが見出された(図 2)。

21 年度に実施したピンテープをもちいた蠕虫卵検査において、陽性者は 115 名中 1 名であった。

また、血清学的診断によるトキソプラズマ陽性者は 340 名中 99 名であった。その国籍別、年齢別内訳は表 1, 2 のとおりであった。特に南米出身者において感染率が高い傾向を示した。感染率は 20 歳以下で低く 60 歳以上で特に高い傾向を示した。男女間の差は特にみられなかった。

陽性血清で高い抗体価を示す例が多く見られたため、輸血によるトキソプラズマ感染の可能性を検討した。21 年度に採血した被験者血清約 0.5ML を、トキソプラズマを排除できない IFN- $\gamma$  ノックアウトマウスに腹腔内投与し経過を観察した。いずれのマウスにおいてもトキソプラズマ感染を疑わせる衰弱や死亡などの徴候は見られなかった。また感染 8 週後の脳内にシストも検出されなかった。以上の結果から今回の検診に参加していただいたような健常人からの輸血によるトキソプラズマ感染の可能性はほとんどないと考えられた。

(1-2) 症例報告「検診とは別に長野県内の〇〇病院より紹介された、皮膚筋炎治療により糞線虫症を発症した在日外国人の1例」

(症例) 53 歳、男性

(現病歴) ブラジルサンパウロ内のソロカバまたはレジストロの近くの村出身、16 年前に来日した。2004 年頃から糖尿病にて当院内科に通院していた。2007 年夏ごろから顔面、背中に皮疹が出現し、徐々に広がってきた。皮膚科受診し、顔面は脂漏性皮膚炎、上肢は乾燥性皮膚炎と診断された。2008 年 2 月頃から易疲労感と下肢特に大腿部の筋肉痛を自覚しはじめた。食欲が低下し、体重が約 10kg 減少した。4 月になり疲労感強くなり、トイレに行くのも困難になったため、精査加療目的で 4/10 入院となった。

(入院後経過)

入院時顔面、鼠径部、背中全面及び上腕部に掻痒を伴う暗紫色の皮疹あり、眼瞼周囲を中心とした浮腫、大腿部の把握痛が認められた。血液検査では汎血球減少、高 CK 血症、肝逸脱酵素の上昇が認められた。皮膚生検では血管周囲性のリンパ球浸潤が認められた。これらの所見から皮膚筋炎が最も疑われたため、悪性腫瘍の合併の有無の精査を行ったが、GIF、CF、造影 CT にて悪性腫瘍を示す所見は認められなかった。なお MRI では筋力の低下の認められる部位に明らかな炎症を示す所見は認められず、筋生検は施行できなかった。ステロイド療法開始前に高ビリルビン血症、高度の黄疸が生じたため、造影 CT にて認められていた慢性胆のう炎の増悪と考え、SBT/CPZ による治療を行ったが効果が認められなかった。結局高ビリルビン血症の原因は皮膚筋炎に伴う肝細胞性障害による肝内胆汁鬱滞とと考えてステロイド治療を開始した。ソルメドロール 500mg 点滴 3 日間の後、PSL80mg の内服に切り替えた。経過をみながら 2 週間毎に PSL を漸減したが、病勢の再燃はなく経過した。ステロイドによる耐糖能の低下に対してはインスリンを使用した。PSL を 40mg まで減量し、7/3 退院となった。

(退院後経過)

7/4 に腹部膨満感と下痢を訴えて救急外来受診。その後も同症状で連日外来

受診した。7/9Na;111mEq/lと低Na血症を認め再入院した。

(再入院後経過)

入院時 38.8°Cの発熱を認め、ホスミシンの点滴を開始した。

7/10 ベッドサイドで転倒、意識混濁状態になっているのを発見された。頭部CT施行し。右内包前脚部に長径 17mmの淡い高濃度域を認め、急性期血腫の可能性があるため、ペルジピンで血圧のコントロールを行った。

7/11 3%塩化ナトリウム溶液によるNaの補正を開始した。Na;121 で呼びかけに対して小さな返事をするようになった。ホスミシンをスルペラゾンに変更した。

7/13 pO<sub>2</sub>;69.4, pCO<sub>2</sub>;21.1 発語あり。

7/14 HR;130-150/min で洞性頻脈を認めた。Na;146

呼びかけに開眼するも意味のある会話できず。

Plt;29000,DIC score;4点でFOY開始。

マスク5L pO<sub>2</sub>;52.9, pCO<sub>2</sub>;26.9。ソルメドロール 1000mg 開始。抗生剤フィニバックスに変更。

7/15 マスク10LでもSpO<sub>2</sub><80%となり、深夜に挿管、ICU管理となる。

呼吸器 SIMV FiO<sub>2</sub>;80%、PEEP;12、VT;440mlでSpO<sub>2</sub>;99%

SRDSと考え、エラスポール開始。プレドパ2γで開始。

7/16 FiO<sub>2</sub>;60%でSpO<sub>2</sub>;99%

7/17 プレドパをハンプに変更。

PSL80mgにする。

泥状便多量でCDトキシン(+)。バンコマイシン経管投与開始。フィニバックスをユナシンに変更。

7/18 β-D-グルカン;91.3pg/ml,カンジテック(-)

ベナンバックス、ジフルカン開始

7/20 Plt;5000 となり血小板 20 単位輸血。

7/21 FiO<sub>2</sub>;40%、PEEP;6 抗生剤をチエナムに変更。

Hb;6.6 で赤血球 4 単位輸血

7/22 FiO<sub>2</sub>;35%までおとす。Na;127、ハンプ中止。ラシックス開始。

7/23 FiO<sub>2</sub>;30%,PEEP;6 で抜管可能なレベルにまでなる。

喀痰細胞診から線虫多数みつかると。培養により下図に示すように尾端にV字型の切れ込みが見られ(図3)、糞線虫症と診断。

7/23 より ストロメクトール15mg投与(5日間)により軽快する。

(2) トキソプラズマ感染防御におけるSTAT6シグナルの役割の検討

トキソプラズマ感染防御におけるSTAT6シグナルの役割をSTAT6ノックアウト(STAT6<sup>-/-</sup>)マウスと野生型(WT)マウスを用いて検討した。感染後28および56日目における脳内シスト数はWTマウスに比べSTAT6<sup>-/-</sup>マウスで有意に多かった(図4)。トキソプラズマ抗原刺激による感染STAT6<sup>-/-</sup>マウス脳脊髄液および脾

臓中の CD8<sup>+</sup> T 細胞からの IFN- $\gamma$  の産生は WT マウス CD8<sup>+</sup> T 細胞より有意に低下していた(図5)。CD25 発現や細胞傷害性について比較すると、STAT6<sup>-/-</sup>マウスの CD8<sup>+</sup> T 細胞は WT マウスに比べ機能が低下していた(図6)。感染した WT マウスの CD8<sup>+</sup> T 細胞を STAT6<sup>-/-</sup> マウスに移入することにより脳内のシスト数は減少した。しかし、非感染 WT マウスの CD8<sup>+</sup> T 細胞を STAT6<sup>-/-</sup> マウスに移入しても CD8<sup>+</sup> T 細胞の活性化も脳内シスト数の減少も認められなかった(図7)。WT マウスより採取した脾 Adherent cell を STAT6<sup>-/-</sup> マウスに移入すると CD8<sup>+</sup> T 細胞が活性化し、脳内シスト数も減少した。トキソプラズマ感染後の脾樹状細胞における CD86 の発現や IL-12p40 産生は STAT6<sup>-/-</sup> マウスに比べ WT マウスで有意に高かった(図8)。

#### D. 考察

Entamoeba、Giardia、Cryptosporidium は病原性のあるなしは別としていずれも感染源となるシスト・オーシストの陽性者が見出された。国により偏りがあるようにも思われるが、陽性者は受診者数の多いブラジル、ボリビア、ペルー、ベトナム国籍であった。したがって受診者数が増えるとこれらの感染症が流行している国より来日している人々の一定の割合は陽性者であると考えられる。

今年度は検診の時期が夏季であり、便

検体が長時間高温にさらされた。また、鉤虫類の再検査のために便を冷蔵せず運搬・保管したため Entamoeba のシストの同定ができなかった。昨年度は鉤虫類の虫卵が見出されたが、便を低温で保存していたためろ紙培養ができなかった。便の回収方法および、回収後冷蔵と室温保存の2つに分けるなど工夫が必要である。

慢性感染症は、トキソプラズマ・糞線虫のような日和見感染症をはじめ、症状がなくシストがほとんど見出されない日和見的な感染症も多い。今回の検診でも複数回の検査ではじめて陽性となった例もあり、検出感度の問題で陰性となっている例もあると思われる。

長野県での皮膚筋炎症例からもわかるように、外国人が長期間日本で生活することにより、ステロイド投与の必要な疾患を発症するケースも今後増加すると思われる。また、AIDS をはじめとする免疫力の低下する疾患を発症したり、臓器移植のレシピエントやドナーとなる事もある。その際日本人患者では考慮に入られていない種々の日和見感染症が発症することが考えられるが、見落とされて大事に至るケースが起こらぬよう注意が必要である。今回の症例も発見が遅れれば死に至ることも考えられたケースである。医療機関に向けて外国人患者の治療に際し日和見感染症に対する注意を呼びかける必要もあると考えられる。

米国は移民の国家と言われるとおり世界中の多くの人々が永住を希望し、またそれを受け入れている国である。しかし、シャーガス病を例にとっても、献血時に本症を念頭に置いたスクリーニングテストは実施されておらず、中南米からの移民増加により輸血、臓器移植を介した感染危険性の増大が議論されているが (Kirchhoff LV, N.E.J.M., 329:639, 1993)、大規模な調査研究に着手できない理由は不法就労者が多く、疾患の実態把握以前に在留外国人の実数すら把握できないという現状が影響しているものと考えられる。わが国でも不法就労者は存在する可能性はあるが米国ほどではなく、本研究の遂行に当たって重要な前提条件となる合法的に在留する外国人が大半を占めるという特色がある。世界的に見て対策手法のあり方につき明快な統一見解の無い本健康事案に対し、代表的な慢性感染症である寄生虫症/原虫症を選び対策ガイドラインの作成までを目指す本研究を遂行するにあたり、わが国は最適な環境を備えていると言えるであろう。

衛生基盤がしっかりと整備された現代の日本で、慢性寄生虫症/原虫症罹患者の流入が国内で再流行を引き起こす可能性は高くないと考えられるが、在留外国人の慢性感染症の罹患状況の調査、監視体制の確立は国民の先入観や根拠の無い不安の払拭に寄与し、健康管理/

教育体制の整備は予測外の感染事例の可能性を未然に防ぎ、作成ガイドラインは本事案に対する先駆的な対策マニュアルとなる成果が期待される。また、輸血や臓器移植によって感染する可能性があるシャーガス病やマラリアなどに関して、国内において実態調査を行うとともに新規迅速診断技術を開発することは、安全な献血・輸血システムを確立するうえでも重要である。

## E. 結論

### (1) 慢性寄生虫症/原虫症の罹患状況の調査

在日外国人の慢性寄生虫症/原虫症の罹患状況の調査をおこない、腸管寄生虫症では *Entamoeba*、*Giardia*、*Cryptosporidium* 陽性者が見出された。出身国による偏りは見いだされなかった。また、血清学的検査によりトキソプラズマ感染者が多数見出された。

### (2) トキソプラズマ感染防御における STAT6 シグナルの役割の検討

STAT6 シグナルは抗原提示細胞の機能調節にもとづく CD8<sup>+</sup> T 細胞の活性化に重要で、このことがトキソプラズマ感染後の脳内シスト形成の抑制に関与していると考えられる。本研究の結果により、STAT6 ノックアウトマウスでは CD8<sup>+</sup> T 細胞の活性化が抑制されていることが明らかとなった。今後他の感染症研究において、STAT6 ノックアウトマウスをもちいることにより CD8<sup>+</sup> T 細胞機能の重要性を

明らかにすることができると予想される。

## F. 健康危険情報

該当項目なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Yan H, Takamoto M, Sugane K. Exposure to Bisphenol A Prenatally or in Adulthood Promotes TH2 Cytokine Production Associated with Reduction of CD4+CD25+ Regulatory T Cells. *Environ Health Perspect.* 116(4):514-9, 2008.

Jin D, Takamoto M, Hu T, Taki S, Sugane K., STAT6 signalling is important in CD8(+) T-cell activation and defence against *Toxoplasma gondii* infection in the brain. *Immunology.* 127(2):187-95, 2009

Sekiguchi Y, Ichikawa M, Takamoto M, Ota H, Koh CS, Muramatsu M, Honjo T, Agematsu, Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein are not involved in the severity of chronic non-relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunol Lett.* 122,145-149 (2009)

Murayama, H, Takahashi M, Takamoto

M, Shiba Y, Ise H, Koyama J, Tagawa YI, Iwakura Y, Ikeda U. Deficiency of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Interferon- $\gamma$  in Bone Marrow Cells Synergistically Inhibits Neointimal Formation Following Vascular Injury. *Cardiovasc Res.* 80(2):175-80, 2008.

Hida S, Yamasaki S, Sakamoto Y, Takamoto M, Obata K, Takai T, Karasuyama H, Sugane K, Saito T, Taki S: Fc receptor  $\gamma$ -chain, a constitutive component of the IL-3 receptor, is required for IL-3-induced IL-4 production in basophils. *Nat Immunol* 10(2):214-22, 2009.

Hu T, Takamoto M, Hida S, Tagawa YI, Sugane K. IFN- $\gamma$  deficiency worsens *Pneumocystis pneumonia* with Th17 development in nude mice. *Immunol Lett.* 127:55-59, 2009.

### 2. 学会発表

Tao Hu, Masaya Takamoto, Sigeaki Hida, Yohichi Tagawa, Kazuo Sugane: The role of IFN- $\gamma$  and IL-17 on *Pneumocystis pneumonia* in nude mice. Keystone symposia, Oct, 2008 (Bangkok)

Donghao Jin, Masaya Takamoto, Hu Tao, Shinsuke Taki, Kazuo Sugane: STAT6

signaling is important in CD8+ T cell activation and defense against *Toxoplasma gondii* infection in the brain. Keystone symposia, Oct, 2008 (Bangkok)

伊藤路子、青木見佳子、高本雅哉、松岡裕之、川名誠司:お好み焼き粉に繁殖したダニによる即時型アレルギー、第38回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会、2008年11月(大阪)

Hu Tao, 高本雅哉, 肥田重明, 菅根一男:マウスカリニ肺炎における IFN-g, IL-17 の役割についての研究、第38回日本免疫学会総会・学術集会 2008年12月(京都)

高本雅哉、閻会敏、菅根一男:ビスフェノ

ールA出世前暴露による Th2 免疫応答誘導メカニズム、第11回日本内分泌攪乱化学物質学会大会、2008年12月(東京)

高本雅哉、金東浩、菅根一男:STAT6 シグナルはトキソプラズマ感染時の CD8+T 細胞の活性化と脳内における防御に重要である、第78回日本寄生虫学会大会、2009年3月(東京)

高本雅哉、菅根一男、金井信一郎、宮平靖:長野県における輸入糞線虫症の再興、第20回日本臨床寄生虫学会大会、2009年6月(吹田市)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当項目なし

図1 3種の原虫に重複して感染していたブラジル国籍の1名より見出されたEntamoeba および GiardiaのシストとCryptosporidiumオーシスト

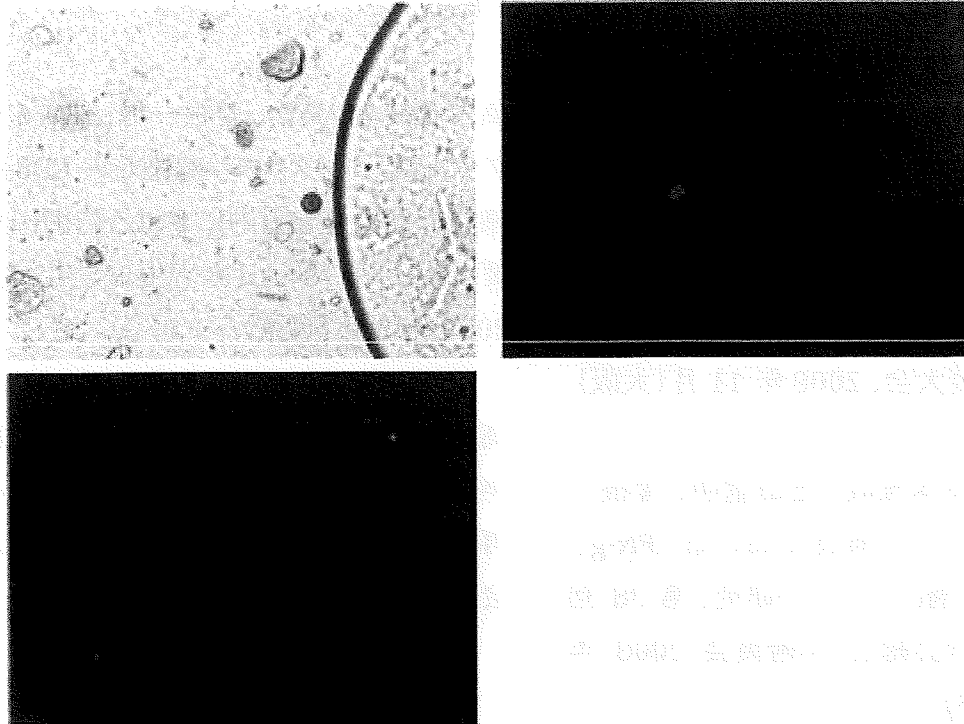


図2 ペルー国籍の1名より見出されたGiardiaのシスト

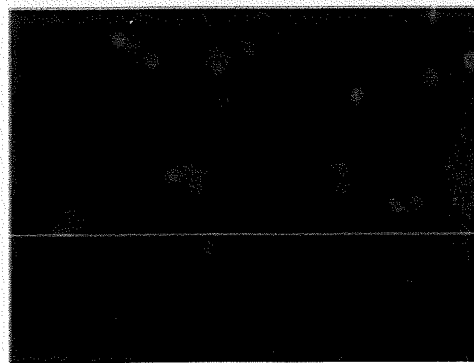


図3 長野県の症例より分離された糞線虫の尾端





図4 感染後28および56日目における脳内シスト数

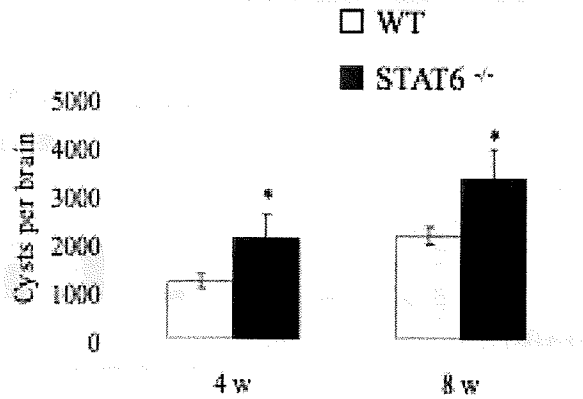


図5 感染後28および56日目における脳および脾臓細胞からのIFN- $\gamma$ 産生

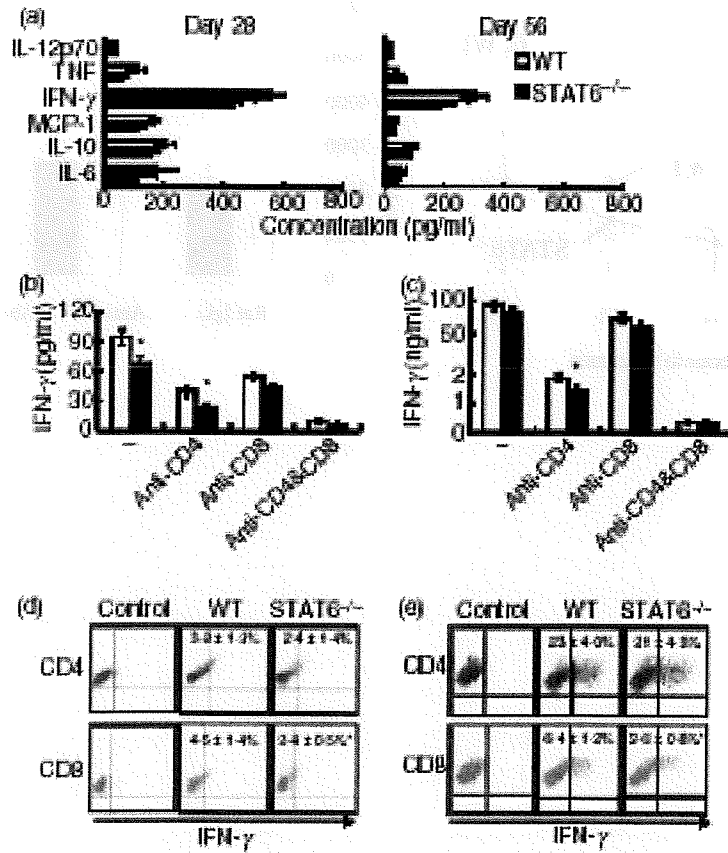


図6 野生型とSTAT6ノックアウトマウスのCD8+ T細胞の機能の比較

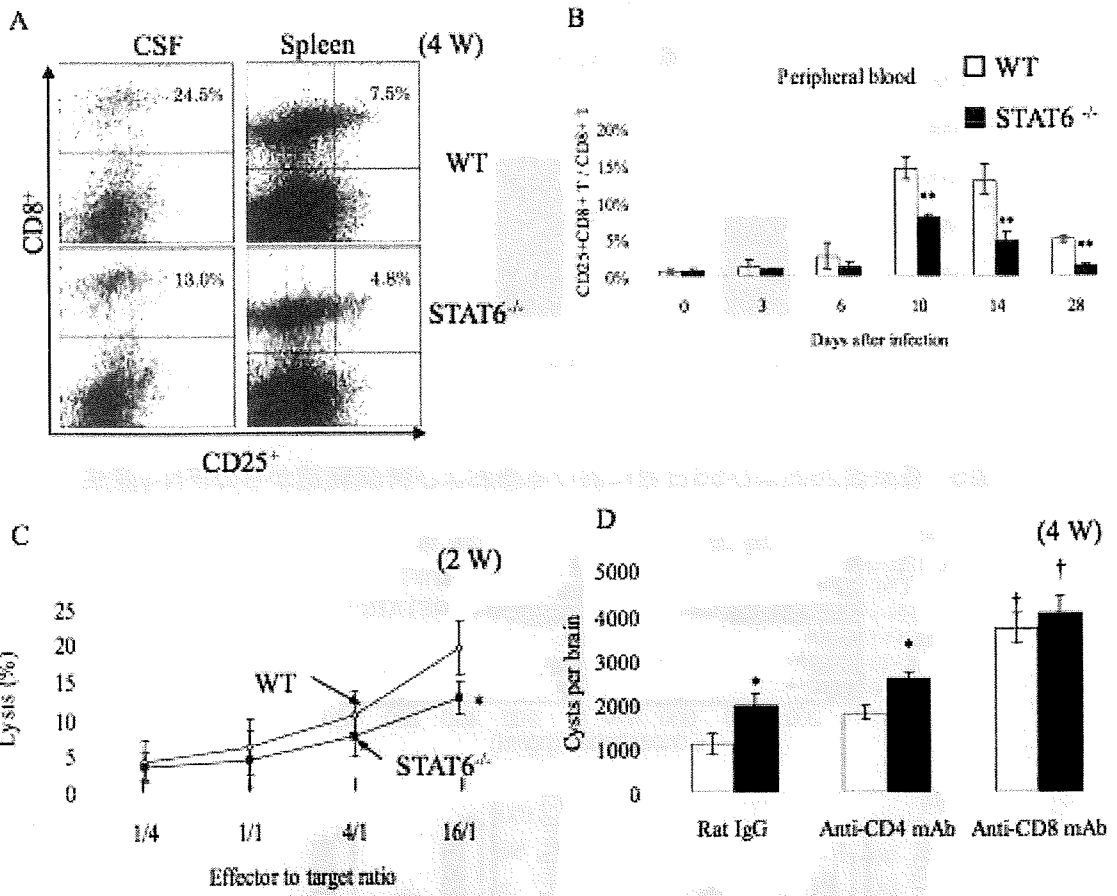


図7 CD8+ T細胞の移入によるSTAT6ノックアウトマウス脳内のシスト数の減少

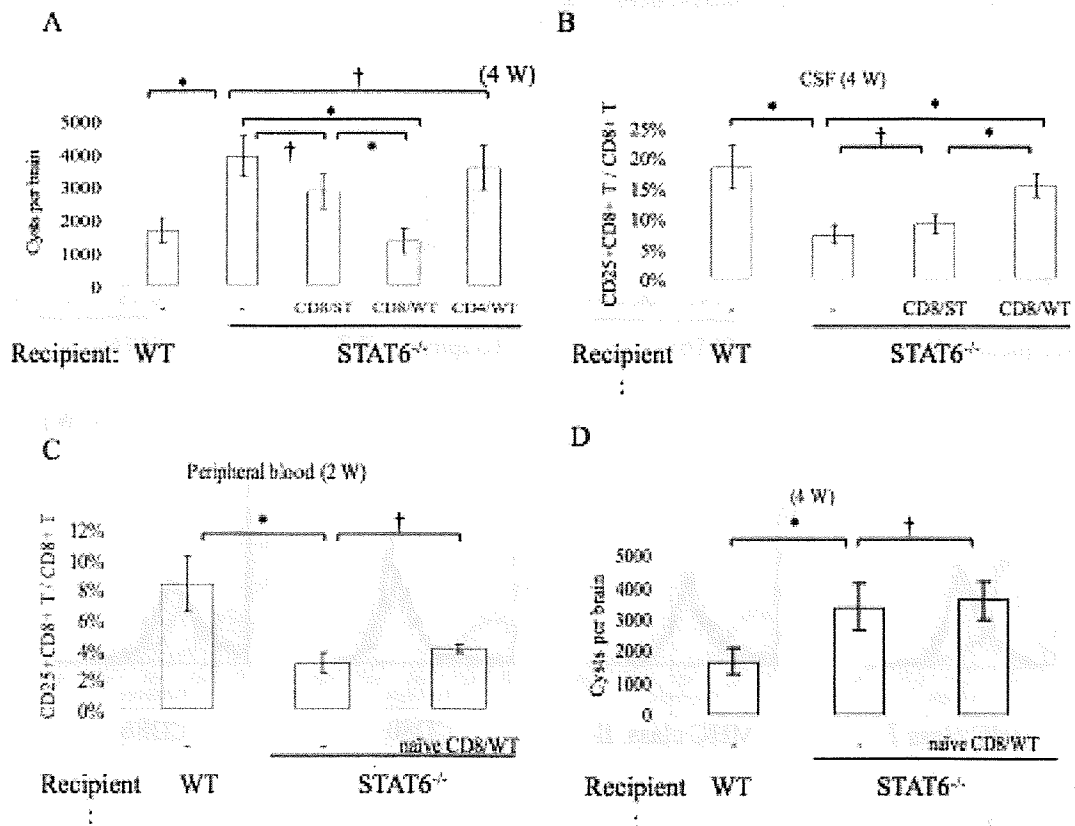


図8 脾Adherent cellや樹状細胞の機能比較

