

地球規模保健課題推進研究事業（国際医学協力研究事業）  
「寄生虫疾患の病態解明及びその予防・治療をめざした研究」

研究協力者 報告書

寄生虫感染で誘導される肺好酸球の防御機能の解明

研究協力者 兵庫医科大学 免疫学医動物学 中西憲司

研究要旨

寄生虫に感染すると、われわれ動物は Th2 型免疫応答を発動して感染防御にあたる。Th2 細胞は IL-4、IL-5、IL-13 といった Th2 型サイトカインを産生する。その結果、IgG1/IgE 産生誘導、好酸球増多、腸粘膜上皮における粘膜型肥満細胞の増多等が起こる。本研究では、腸管寄生虫 *Strongyloides venezuelensis* (*S. venezuelensis*) の排除に IgG1 と IgE が必要か検討した。この目的で抗体のクラススイッチを起こすことが不可能な AID 欠損マウスに *S. venezuelensis* を感染させたところ、線虫の排除が著明に遅れることが明らかとなった。次に、*S. venezuelensis* に二度感染させたマウスの血清を AID 欠損マウスに移入したところ、正常の野生型マウス同様に *S. venezuelensis* を排除できることが明らかとなった。最後に、血清中に存在する *S. venezuelensis* 特異的 IgG1 と IgE が粘膜型肥満細胞を感作し、次に *S. venezuelensis* 由来の抗原がこれらの抗体に結合することで、*S. venezuelensis* 排除が起こることが明らかとなった。

A. 研究目的

腸管寄生線虫である *Nippostrongylus brasiliensis* (*N. brasiliensis*) の排除は、腸粘膜上皮に存在する杯細胞の作用によると考えられている。一方、別種の腸管寄生虫である *S. venezuelensis* の排除は活性化された粘膜型肥満細胞の作用が重要と考えられている。本研究では、以上の作業仮説が正しいか否かを検証するとともに、IgG1 と IgE がこれらの蠕虫の排除に緊密に関わるか否かを検討した。また、*S. venezuelensis* の排除に肥満細胞が必須か否かも検討した。

B. 研究方法

C57BL/6 マウスと C57BL/6 を背景とする AID 欠損マウスに、あるいは全身の肥満細胞を欠損する W/W<sup>v</sup> マウスに *S. venezuelensis* あるいは *N. brasiliensis* の L3 幼虫を感染させた後に、Th2 型免疫応答の誘導、IgG1 と IgE の産生、腸管内寄生虫の虫体数、さらに糞便中の虫卵数等を測定した。

C. 研究結果

C57BL/6 マウスと C57BL/6 を背景とする AID 欠損マウスに *S. venezuelensis* あるいは *N. brasiliensis* を感染させたところ、C57BL/6 野生型マウスでと同様に、AID 欠損マウスで

も正常にTh2細胞が誘導された。次に腸管内寄生虫体数を経時的に調べたところ、*N. brasiliensis*の排除の程度は、C57BL/6野生型とAID欠損マウスにおいて違いは認めなかった。以上のことから、*N. brasiliensis*の排除に抗体が必要でないことが明らかとなった。一方、*S. venezuelensis*の排除であるが、C57BL/6野生型に比して、AID欠損マウスにおいて著明に遅延していた。このことから抗体が排除に必要なことが示唆された。そこで、*S. venezuelensis*に二度感染したマウスの血清をAID欠損マウスに移入したところ、正常に*S. venezuelensis*を排除する能力を獲得していた。一方、*N. brasiliensis*に二度感染させたマウスの血清をAID欠損マウスに移入しても*S. venezuelensis*の排除能は回復しなかった。即ち、抗*S. venezuelensis*抗体が必要なが示された。次に、感染マウスの血清中にあるIgG1とIgEが*S. venezuelensis*の排除に必須であることを明らかにするため、AID欠損マウスに*S. venezuelensis*特異的IgG1とIgEを移入した。その結果、どちらの抗体を移入したAID欠損マウスにおいても、*S. venezuelensis*の排除能は回復していた。最後に、肥満細胞を欠損したマウスW/Wvは、*S. venezuelensis*の排除能力が著明に低いこと、そしてたとえ*S. venezuelensis*特異的IgG1とIgEを移入したとしても、*S. venezuelensis*の排除は遅延したままであ

った。

#### D. 考察

*S. venezuelensis* 特異的IgG1とIgEを結合した肥満細胞を、*S. venezuelensis*由来の抗原で刺激することで肥満細胞が活性化され*S. venezuelensis*の排除が促進されることが明らかとなった。

#### E. 結論

*N. brasiliensis*の排除はTh2細胞依存的に誘導された杯細胞の作用で十分であるが、*S. venezuelensis*の排除は、肥満細胞が*S. venezuelensis* 特異的IgG1とIgEを介した活性化が必要なこと、そして活性化は*S. venezuelensis* 由来の抗原刺激で誘導されることが明らかとなった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 和文論文

安田好文，中西憲司．蠕虫の排除と自然免疫・獲得免疫．臨床免疫・アレルギー科 2012;57(3):307-15

中平雅清，中西憲司．サイトカインのすべて、インターロイキン 18) IL-18．臨床免疫・アレルギー科 2012:57 (特別増刊): 125-36

安田好文，中西憲司．自然免疫による好酸球性肺炎発症機構．医学のあゆみ 2012;243(1):91-7

武藤太一郎，安田好文，中西憲司．寄生虫

感染と肺における Th2 型自然免疫応答. 実験医学 2012;30(19)3056-61  
中平雅清, 中西憲司. アレルギーに対するサイトカイン IL-4. アレルギー・免疫 2012;19(12):12-21

## 英文論文

1.Yoshimoto T, Nakanishi K. Generation and characterization of mouse basophils from bone marrow and purification of basophils from spleen. Curr Protoc Immunol 2012;98:3.24.1-3.24.16  
2.Tsutsui H, Nakanishi K. Immunotherapeutic applications of IL-18. Immunotherapy 2012 Dec;4(12)1883-94  
3.Yasuda K, Muto T, Kawagoe T, Matsumoto M, Sasaki Y, Matsushita K, Taki Y, Futatsugi-Yumikura S, Tsutsui H, Ishii K, Yoshimoto T, Akira S, Nakaishi K. Contribution of IL-33-activated type II innate lymphoid cells to pulmonary eosinophilia in intestinal nematode-infected mice. Proc Natl Acad Sci USA 2012;109(9):3451-6  
4.Haenuki Y, Matsushita K, Futatsugi-Yumikura S, Ishii K, Kawagoe T, Imoto Y, Fujieda S, Yasuda M, Hisa Y, Akira S, Nakaishi K, Yoshimoto T. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. J Allergy Clin

Immunol 2012;130:184-94  
5.Takahashi S, Futatsugi-Yumikura S, Fukuoka A, Yoshimoto T, Nakanishi K, Yonehara S. Fas deficiency in mice with the Balb/c background induces blepharitis with allergic inflammation and hyper-IgE production in conjunction with severe autoimmune disease. Int Immunol 2012;Dec 5

## 2.学会発表

(国際学会)

1.Nakanishi K, Function of natural adjuvant of helminth in induction of pulmonary eosinophilic infiltration. The 34th NAITO CONFERENCE 2012.10 Sapporo

(国内学会)

2.武藤太一郎, 安田好文, 河越龍方, 松本真琴, 松下一史, 石井健, 善本知広, 審良静男, 中西憲司. ChitinはIL-33依存症に好酸球性肺炎を誘導する. 第81回日本寄生虫学会大会 2012.3 西宮  
3.松本真琴, 佐々木由紀, 安田好文, 善本知広, 中西憲司. 抗体によるヴェネズエラ糞線虫排除機構. 第81回日本寄生虫学会大会 2012.3 西宮  
4.中西憲司. アレルギーに関与する基礎免疫の進歩 1-IL-18とIL-33で誘導されるアレルギー性炎症. (特別講演) 第24回日本

- アレルギー学会春季臨床大会 2012.5 大阪
- 5.松本真琴, 佐々木由紀, 安田好文, 善本知広, 中西憲司. ヲヱネズエラ糞線虫に対する抗体依存性排虫機構. 第77回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 2012.6 神戸
- 6.Yasuda K, Muto T, Kawagoe T, Matsumoto M, Sasaki Y, Matsushita K, Taki Y, Futatsugi-Yumikura S, Tsutsui H, Ishi K, Yoshimoto T, Akira S, Nakanishi K. Contribution of IL-33-activated type II innate lymphoid cells to pulmonary eosinophilia in intestinal nematode-infected mice. 第77回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 2012.6 神戸
- 7.Nakahira M, Nakanishi K. Requirement of GATA binding protein 3 for *Il13* gene expression in IL-18-stimulated Th1 cells. 第77回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 2012.6 神戸
- 8.中西憲司. Type II Innate Cell とアレルギー性炎症.(シンポジウム) 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 2012.7 長野
- 9.安田好文, 武藤太一郎, 松本真琴, 中西憲司. 蠕虫感染による好酸球性肺炎は自然免疫応答で誘導される. 第68回日本寄生虫学会西日本支部大会 2012.10 奈良
- 10.今井康友, 善本隆之, 中西憲司, 山西清文, 善本知広. IL-27 は Tc17 誘導を抑制して接触過敏症を減弱させる. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012.11 大阪
- 11.萌拔陽子, 久 育男, 中西憲司, 審良静男, 善本知広. アレルギー性鼻炎モデルマウスにおける内因性 IL-33 の病因的役割. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012.11 大阪
- 12.Futatsugi-Yumikura S, Matsushita K, Fukuoka A, Yoshimoto T, Yonehara S, Nakanishi K. Balb/c FasKO mice develop severe autoimmunity, allergy and highly activated Tfh cells. 第41回日本免疫学会学術集会 2012.12 神戸
- 13.Matsumoto M, Sasaki Y, Yasuda K, Muramatsu M, Honjo T, Yoshimoto T, Nakanishi K. Antibody-mediated expulsion of *Strongyloides venezuelensis* in a primary infection. 第41回日本免疫学会学術集会 2012.12 神戸
- 14.Muto T, Yasuda K, Kawagoe T, Matsumoto M, Sasaki Y, Matsushita K, Futatsugi-Yumikura S, Tsutsui H, Ishi K, Yoshimoto T, Akira S, Nakanishi K. Chitin induces lung eosinophilia dependently on IL-33. 第41回日本免疫学会学術集会 2012.12 神戸
- 15.Yasuda K, Muto T, Kawagoe T, Matsumoto M, Sasaki Y, Matsushita K, Futatsugi-Yumikura S, Tsutsui H, Ishi K,

Yoshimoto T, Akira S, Nakanishi K.  
Contribution of IL-33-activated type II  
innate lymphoid cells to pulmonary  
eosinophilia in *Strongyloides*  
*venezuelensis*-infected mice. 第41回日  
本免疫学会学術集会 2012.12 神戸

16. Haenuki Y, Matsushita K,  
Futatsugi-Yumikura S, Hisa Y, Akira S,  
Nakanishi K, Yoshimoto T. Ragweed  
pollen-driven IL-33 contributes to the  
development of allergic rhinitis. 第41  
回日本免疫学会学術集会 2012.12 神戸

17. Fukuoka A, Futatsugi-Yumikura S,  
Takahashi S, Iyoda T, Yoshimoto T, Inaba  
K, Nakanishi K, Yonehara S. A novel type  
of type 2 innate immunocytes with ability  
to enhance IgE production found in Balb/c  
FasK0 mice with allergic blepharitis. 第  
35回日本分子生物  
学会年会 2012.12 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

41回日本免疫学会学術集会 2012.12 神戸  
18. 中西憲司. 蛋白抗原で免疫されたマウ  
スを経気道的に同一抗原でチャレンジする  
とき IL-18 が共存すると気道過敏性と気