

原著論文

寄生虫感染により誘導された非特異的 IgE による
I 型アレルギー反応の抑制松岡 裕之¹, 大原 一倫¹, 田辺 正樹²

要 約

卵白アルブミン (OVA) 溶液を抗原とし、マウスの眼球結膜、鼻粘膜に塗布して抗 OVA IgE 抗体の誘導に成功した。つぎにマウスを 2 群に分け、1 群には旋毛虫 *Trichinella spiralis* Polish strain (Tsp) を感染させ、残りの 1 群には感染させなかった。Tsp 感染 5 週後全マウスを殺処分し、OVA 特異的 IgE を ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) および PCA (passive cutaneous anaphylaxis 受身皮膚アナフィラキシー) 反応にて評価した。ELISA によると OVA 特異的 IgE は Tsp 感染によって増加あるいは減少することはなかった。一方 PCA 反応では Tsp 感染群血清において OVA による皮膚反応の強い抑制がみられた。Tsp の感染を受けたマウスの肥満細胞が非特異的 IgE によって占領されたため、OVA 特異的 IgE の Fc レセプターへの結合、あるいは架橋反応が阻害されたためと考察した。総 IgE は OVA 塗布のみのコントロール群では $0.25 \mu\text{g/ml}$ 以下だったが、Tsp 感染群では $2.9\sim 11.7 \mu\text{g/ml}$ と高値を示した。このうち Tsp 特異的 IgE はごくわずかであると考えられた。以上より、OVA 特異的 IgE が存在していても、寄生虫感染により非特異的 IgE を増加させることで、競合的に I 型アレルギー反応を抑制できる可能性が示された。

(キーワード: ELISA, IgE, アレルギー, 受身皮膚アナフィラキシー, 寄生虫感染, 抗原感作, 旋毛虫)

【はじめに】

気管支喘息、花粉症、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患が増加していると言われて久しい。その原因としてアレルギー素因 (遺伝的なもの) に加え、環境因子の変化が考えられている。すなわち①アレルゲンの増加、②大気汚染、③社会経済状態の変化、④食生活の変化、⑤気候変化など多様な因子が考えられており¹、一概にいうことはできない。社会経済状態の変化のひとつに寄生虫感染が挙げられ、多々の疫学調査が行なわれている²。そのなかには、寄生虫感染はアレルギー疾患を抑制するという結論を支持する報告がある^{3,4}。また実験的に、寄生虫感染によりアレルギー疾患を軽減できたとする成績も出ている⁵。寄生虫感

染では血清中の総 IgE の増加、好酸球の増加など、I 型アレルギーの病像に類似の検査成績が認められ、歴史的に人類は寄生虫の排除に I 型アレルギーの機構を利用して来たことが窺われる。つまり寄生虫感染の減少に代わって I 型アレルギーの機構だけが残り、たまたま増加してきた花粉蛋白やダニ蛋白などに対して I 型アレルギーが生じるようになったと説明するものである。わが国の野生サル専門家からは、複数の寄生虫にさらされている野生サルでは総 IgE が増加しており、スギの多い山林に棲んでいながらスギ花粉症がみられない一方、動物園で飼育され寄生虫の感染を断たれているサルでは、総 IgE が増加しておらず、スギ花粉症が見られるという報告も提出されている⁶。寄生虫感染

1 自治医科大学医学部医動物学部門

2 三重大学医学部医動物学教室

とアレルギー疾患とはこのように表裏の関係にあるものなのか、それとも I 型アレルギーの機構は共通しているものの別個の存在であるのか、寄生虫学を専門とする者に課せられた宿題と言える。

我々は今日、I 型アレルギーの主役を演ずる IgE 抗体、通常、IgG 抗体の10万分の1しか存在しないという IgE 抗体を、高感度の蛍光 ELISA を利用して定量的に測定できるようになった。このシステムを利用して、寄生虫感染と総 IgE 抗体、抗原特異的 IgE 抗体の関係を直してみたいと考え以下の実験をおこなった。

【材料と方法】

実験動物および寄生虫：

マウス：BDF1マウス，雌，5週齢。浜松実験動物センターより購入。18匹使用した。

ラット：SDラット，雌，8週齢。浜松実験動物センターより購入。計8匹使用した。

旋毛虫 (*Trichinella spiralis* Polish strain: Tsp)：岐阜大学医学部寄生虫学教室より供与を受けた。雌の ddY マウス 4 匹で、Tsp 幼虫の経口感染を受けたのち 1 年間を経ていた。

試薬：

卵白アルブミン (ova albumin: OVA) (ナカライテスク，京都)

ウシ血清アルブミン (Bovine serum albumin: BSA) (Sigma-Aldrich Inc. St. Louis, MO, USA)

リン酸緩衝液 (Phosphate buffered saline: PBS) (栄研科学，東京)

ペプシン (和光純薬，大阪)

Tween 20 (Sigma-Aldrich Inc.)

蛋白濃度測定キット (Bradford 法) (Bio Rad Laboratories, Hercules, CA, USA)

AP ラベル抗マウス IgE (Southern Biotech, Birmingham, AL, USA)

IgE 測定用基質液 4-methylumbelliferyl phosphate (4-MUP) (Sigma-Aldrich Inc.)

HRPO ラベル抗マウス IgG (Bio Rad Laboratories)

IgG 測定用基質 2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS) (Sigma-Aldrich Inc.)

ネンブタール注射液 (5%ペントバルビタール) (大日本住友製薬，大阪)

セラクター注射液 (2%キシラジン) (バイエル メディカル，東京)

エバンスブルー色素 (和光純薬)

マウス総 IgE 測定キット (ヤマサ醤油，千葉)

マウスへの抗原投与：

OVA 1 mg を PBS 1 ml に溶解したものを OVA 溶液とした (1 mg/ml)。OVA 塗布群とした14匹のマウスに対し、1匹につき OVA 溶液 50 μ l をマウスの眼から鼻にかけて滴下し、塗布した (50 μ g/匹)。PBS 塗布群とした4匹のマウスに対しては PBS 50 μ l を同様に滴下、塗布した。1日1回7日間連続塗布、次いで7日間放置を1クールとし、4クール実施した。4クール実施後 OVA 塗布群マウスから2匹を任意に選んで殺し (Group 1)、全採血を行って血清を取り、抗 OVA IgE 抗体が産生されていることを確かめた。

旋毛虫 (*Trichinella spiralis* Polish strain: Tsp) の感染：

OVA 塗布群から7匹 (Group 2)、PBS 塗布群から2匹 (Group 4) を選んで、経口的に感染させた。まず旋毛虫幼虫の感染したマウスを殺し、筋肉 (骨格筋) を取り出した。Tsp の感染を光学顕微鏡にて確認した後、腰高シャーレを9ヶ用意し、底に0.3g (約400匹の感染幼虫を含む) の肉片を置き、それぞれに前日から断食させておいた感染用マウスを入れ、肉片を食べさせた。残りの OVA 塗布群5匹 (Group 3) と、PBS 塗布群2匹 (Group 5) は、コントロールとしてそのまま飼育を続行した。

旋毛虫幼虫抗原液の調整：

旋毛虫幼虫に感染したマウスの骨格筋 2 g を、人工胃液 (0.7% 塩酸, 10単位/ml ペプシン) 500ml に入れて37 $^{\circ}$ C, 1時間攪拌して筋肉を消化した。旋毛虫幼虫は消化されないので、800rpm 5分間遠心し上清を捨て、さらに PBS 100ml を加えて混合の後、再度800rpm 5分間遠心し、上清を捨てた (洗浄)。この洗浄操作を再度行なった。沈渣に PBS2.5ml を加えて攪拌

し、一部を顕微鏡で観察して幼虫数を数え、回収された幼虫数を算定した。2,500匹の幼虫が回収されたと算定された (1 匹/ μ l)。この幼虫を含んだ溶液に超音波処理 (3 秒 \times 4 回)を行なった。次いで、 -80°C 冷凍10分、解凍、再び -80°C 冷凍10分という操作を3回実施し、再び超音波処理 (3 秒 \times 4 回)を行なった。これら操作により90%以上の虫体が破壊された。この溶液を8,000rpm 5 分間遠心し上清を旋毛虫幼虫抗原とした。次いで OVA 溶液を対照として Bradford 法により蛋白濃度を測定した。40mg/ml と算定された。

OVA 特異的 IgE, 旋毛虫幼虫特異的 IgE の測定 (enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA による)

中川ら⁷の方法に若干の改変を加え実施した。

1. OVA 溶液または旋毛虫幼虫抗原を0.05M carbonate buffer (pH.9.6) で、10 μ g/ml に調整し、50 μ l/well duplicate でマイクロタイタープレートに吸着させた (4 $^{\circ}$ C overnight)。carbonate buffer のみのコントロール well も用意した。
2. 抗原液を捨て、150 μ l/well の PBS で2 回洗浄 (1 回当たり3分)。
3. PBS に1%の BSA を加えた液を調整し (BSA/PBS) 100 μ l/well 加えてブロッキングをおこなった。室温で30分放置した。
4. BSA/PBS に0.05% Tween20 を添加した液 (BSA/PBS/Tw) 297 μ l とマウス血清33 μ l を混和した後 (10倍希釈血清) 各抗原 well に50 μ l ずつ加え、室温で3時間反応させた。
5. 抗体液を捨て150 μ l/well の PBS/Tw で5 回洗浄 (1 回当たり3分) した。
6. AP ラベル抗マウス IgE を BSA/PBS/Tw で500倍希釈し、50 μ l/well で1 時間反応させた。
7. 150 μ l/well の PBS/Tw で5 回洗浄 (1 回当たり3分) した。
8. 基質液 (4-MUP) を50 μ l/well 加え、室温で60-90分反応させた。次いで蛍光検出用マイクロプレートリーダー (Spectra Max

M5: 日本モレキュラーデバイス、東京) を用いて、励起光 λ EX=365nm を当て、発する蛍光を λ EM=450nm で測定した。

1 血清について2つの well を用いたので、抗原を入れた測定値を算術平均し、抗原を入れなかった well から得られた測定値を差し引いて、各抗原特異的 IgE の値とした。

OVA 特異的 IgG, 旋毛虫幼虫特異的 IgG の測定 (ELISA による)

1. 抗原液量を100 μ l/well とした以外はブロッキングまで、前項と同様に行なった。
2. BSA/PBS/Tw 796 μ l とマウス血清4 μ l を混和した後 (200倍希釈血清) 各抗原 well に100 μ l ずつ加え、室温で1時間反応させた。
3. 抗体液を捨て150 μ l/well の PBS/Tw で3 回洗浄 (1 回当たり3分) した。
4. HRPO ラベル抗マウス IgG を BSA/PBS/Tw で2,000倍希釈し、100 μ l/well で1 時間反応させた。
5. 150 μ l/well の PBS/Tw で3 回洗浄 (1 回当たり3分) した。
6. citrate phosphate buffer (pH. 4.5) に、0.04% ABTS, 0.02% H_2O_2 を混和した基質溶液を100 μ l/well 入れ30分反応させた。
7. 405nm で optical density value (OD 値) を測定した。1 血清について2つの well を用いたので、抗原を入れた測定値を算術平均し、抗原を入れなかった well から得られた測定値を差し引いて、各抗原特異的 IgG の値とした。

受身皮膚アナフィラキシー反応 (Passive Cutaneous Anaphylaxis: PCA) による OVA 特異的 IgE の評価

1. マウス血清を生理的食塩水で5倍、10倍、20倍、40倍希釈した。
2. ラットをエーテルで軽く麻酔し、次いで0.15ml ネンブタールと0.05ml セラクタールを混和し、筋注した。
3. 麻酔がかかっているのを確認した後、ラットの背中の毛を剃り、試料を50 μ l ずつ皮

内注射した。ラット 1 匹あたりマウス 4 - 5 匹分の希釈血清を注射した (16-20 spots/匹)。

4. ラットが麻酔から醒めたのを確認した後、24時間放置した。
5. 2と同様にラットを麻酔した。
6. 麻酔がかかっているのを確認した後、大腿静脈にカニューレを挿入し、抗原液 (OVA 溶液 (10mg/ml) 0.1ml と 5 % エバンスブルー色素液 0.9ml を混和したもの) をラットに静注した (1 匹あたり OVA 1 mg, エバンスブルー 45mg)。
7. 30分後、ラットをエーテルで深麻酔して殺し、皮膚を剥いで、裏側から青色のスポットを確認した。直径 5 mm 以上を示したスポットを陽性と判定し、反応の強さを希釈倍数により評価した。

血清総 IgE の測定：

キットに紹介された測定方法に従った。

1. 抗マウス IgE を吸着させたマイクロプレートに、希釈用液で25倍に希釈したマウス血清を 100 μ l/well duplicate で加えた。濃度の分かっている標準液 (10, 50, 100, 250, 500ng/ml) も同様に加えた。室温で30分反応させた。
2. キットに附属している洗浄液で3回洗浄 (300 μ l/well, 1 回当たり 3分) した。
3. 酵素標識抗マウス IgE 液を 100 μ l/well 加

え、室温で30分反応させた。

4. 洗浄液で3回洗浄 (300 μ l/well, 1 回当たり 3分) した。
5. 発色液を 100 μ l/well 加え、室温で15分反応させた。
6. 反応停止液を 100 μ l/well 加え、マイクロプレートリーダーで450nm の吸光度を測定した。
7. 陽性コントロールの吸光度から標準曲線を描き、希釈検体の吸光度と比較して IgE 濃度を算出した。

【結果】

抗原の塗布と旋毛虫感染

卵白アルブミン (OVA) 溶液を抗原とし、14 匹の BDF1マウスの眼球結膜、鼻粘膜に、7日間連続塗布、7日間放置を1クールとし、これを4クール繰り返した。4クール終了後、任意の2匹を殺して採血し、血清中の OVA 特異的 IgE を測定したところ、上昇が確認された (Table 1)。他の12匹も OVA 特異的 IgE が上昇していると見込み、次いで7匹に対して旋毛虫 (Tsp) 幼虫を経口感染させ (感染群：Group 2)、5匹には感染させなかった (コントロール群：Group 3)。OVA の代わりに PBS を塗布していたマウス4匹についても、2匹に旋毛虫幼虫を感染させ (Group 4)、2匹には感染させずに (Group 5) 飼育を続けた。Tsp 感染5週後全マウスを殺処分し血清を回収した。

Table 1 OVA 特異的 IgE 抗体および旋毛虫特異的 IgE 抗体の測定

マウスへの処置	マウスの数	OVA 特異的 IgE 抗体		旋毛虫特異的 IgE 抗体
		ELISA 法*	PCA 法	ELISA 法*
Group 1 OVA 塗布後採血	2 匹	18.6 ^{**} \pm 5.0	$\times 20, \times 10$	0.2 \pm 0.1
Group 2 OVA 塗布後 Tsp 感染させ5W 後採血	7 匹	20.4 ^{***} \pm 5.1	$\times 5, \times 5, -, -, -, -, -$	6.4 ^{***} \pm 2.1
Group 3 OVA 塗布後5W 放置して採血	5 匹	16.9 ^{***} \pm 4.4	$\times 40, \times 40, \times 20, \times 10, \times 10$	0.2 \pm 0.2
Group 4 PBS 塗布後 Tsp 感染させ5W 後採血	2 匹	0.2 \pm 0.1	$-, -$	6.1 ^{**} \pm 1.6
Group 5 PBS 塗布後5W 放置して採血	2 匹	0.1 \pm 0.1	$-, -$	0.1 \pm 0.1

*励起光 λ_{EX} = 365nm を当て λ_{EM} = 450nm で測定した。抗原入り well の測定値からコントロール well の測定値を引き 10^{-3} 倍した数値を記載した。

**Group 5 と比較し有意差を認めた (*t*-test, $P < 0.05$)。

***Group 5 と比較し有意差を認めた (*t*-test, $P < 0.01$)。

Table 2 OVA 特異的 IgG 抗体および旋毛虫特異的 IgG 抗体 の測定 (ELISA 法*)

マウスへの処置		マウスの数	OVA 特異的 IgG 抗体	旋毛虫特異的 IgG 抗体
Group 1	OVA 塗布後採血	2 匹	0.98 ^{**} ± 0.16	0.01 ± 0.01
Group 2	OVA 塗布後 Tsp 感染させ5W 後採血	7 匹	1.06 ^{***} ± 0.18	0.67 ^{***} ± 0.16
Group 3	OVA 塗布後5W 放置して採血	5 匹	1.00 ^{***} ± 0.23	0.02 ± 0.02
Group 4	PBS 塗布後 Tsp 感染させ5W 後採血	2 匹	0.03 ± 0.01	0.74 ^{**} ± 0.11
Group 5	PBS 塗布後5W 放置して採血	2 匹	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01

* OD=405nm で測定した。抗原入り well の測定値からコントロール well の測定値を引き記載した。

** Group 5 と比較し有意差を認めた (*t*-test, $P < 0.05$)。

*** Group 5 と比較し有意差を認めた (*t*-test, $P < 0.01$)。

OVA 特異的, Tsp 特異的 IgE の測定

OVA 特異的 IgE を ELISA および PCA 反応にて評価した (Table 1)。OVA 塗布群において ELISA では OVA 特異的 IgE の上昇が見られた。Tsp 感染群における OVA 特異的 IgE は、コントロール群に比べ若干高い傾向にあったが、統計的有意差は認められなかった。一方 PCA 反応においては Tsp 感染群で OVA 特異的 IgE の減弱が確認された。OVA を塗布していない群では Tsp の感染の有無にかかわらず OVA 特異的 IgE は検出されなかった。ELISA による Tsp 特異的 IgE は、Tsp 感染マウスにおいて OVA の塗布群・非塗布群ともに上昇がみられたが、数値は OVA 特異的 IgE に比べ低値であった。

OVA 特異的, Tsp 特異的 IgG の測定

OVA あるいは Tsp に対する特異的 IgG を ELISA 法にて測定した (Table 2)。OVA 塗布群は OVA に対する IgG が、Tsp 感染群は Tsp に対する IgG がそれぞれ検出された。

総 IgE の測定

各マウス血清における総 IgE を測定した (Table 3)。OVA を塗布し Tsp 感染をさせなかった群は、PBS を塗布し Tsp 感染をさせなかった群と同様、総 IgE は 0.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。これに対し Tsp 感染群では、OVA の塗布にかかわらず、2.9~11.7 $\mu\text{g/ml}$ の産生を示した。

【考察】

BDF1マウスの鼻粘膜、眼瞼結膜に OVA 溶液を継続して塗布することで、OVA 特異的 IgE 抗体を誘導できることを実験的に示した (Table 1)。従来の抗原特異的 IgE の誘導法は、抗原をアジュバンドに吸着させて皮下もしくは腹腔に注射をするのが一般的で、こうすることで確実に高値の抗原特異的 IgE 抗体を得ることができる^{8,9}。しかし一般の人々がアレルゲンに感作されるのは、食物として食べたときあるいは皮膚や粘膜と接触したときである。我々はしたがって、動物実験でもできるだけ自然に近い方法で抗原感作をさせたいと考え、今

Table 3 血清総 IgE の測定

マウスへの処置		マウスの数	総 IgE 濃度 ($\mu\text{g/ml}$)
Group 1	OVA 塗布後採血	2 匹	<0.25
Group 2	OVA 塗布後 Tsp 感染させ5W 後採血	7 匹	7.4 ^{**} ± 3.1
Group 3	OVA 塗布後5W 放置して採血	5 匹	<0.25
Group 4	PBS 塗布後 Tsp 感染させ5W 後採血	2 匹	8.1 ± 4.0
Group 5	PBS 塗布後5W 放置して採血	2 匹	<0.25

** Group 5 と比較し有意差を認めた (*t*-test, $P < 0.05$)。

回の鼻粘膜、眼瞼結膜への塗布という方法を選んだ。その結果、この方法でも実験に使える濃度の抗 OVA IgE 抗体を誘導できることが分かった。誘導された抗 OVA IgE 抗体は、従来の可視光線による ELISA¹⁰では検出感度以下となり測定することはできなかったが、より感度のすぐれた蛍光度測定法を導入したことで測定することが可能となった。粘膜や結膜への抗原塗布は、アレルギー患者における抗原特異的 IgE 抗体産生の実体に近い感作方法であり、アレルギーの発症あるいは抑制メカニズム研究のためには今後、有用性の高い感作方法であると考えられる。ただしマウス毎における OVA 特異的 IgE 抗体および IgG 抗体の個体差がやや大きく出た (Table 1, 2)。これはマウス毎に被塗布時における行動が異なり、皮膚や粘膜への吸収を均一にできなかったためと考察した。塗布による感作方法を用いるにあたっては、用意するマウスの個体数を注射による定量投与実験のときより少し多めにして、統計的有意差を得やすいよう実験の計画段階で注意しておくべきであった。

我々は今回マウスにあらかじめ OVA 特異的 IgE 抗体を誘導しておき、次いで寄生虫感染群と非感染群とに分けて観察した結果、両群の間で OVA 特異的 IgE 抗体の濃度に差が認められなかったという結果を得た (Table 1)。このことから、すでに誘導されていた抗 OVA IgE 抗体産生 B 細胞は、寄生虫感染によって生じた Th2 型の各種サイトカインの刺激にさらされたにもかかわらず、抗 OVA IgE 抗体産生に誘導されなかったと考察される。今回の実験では、寄生虫感染を起こした 5 週間は OVA の塗布をしていなかったことから、Th2 型の各種サイトカインが上昇しても、その抗原の刺激がなければその抗原特異的 IgE 産生は亢進しないことが推察された。

さて従来、寄生虫感染と抗原感作の関係を評価する実験では、抗原特異的 IgE 抗体の量は PCA によって評価しており、寄生虫感染群では抗原特異的 IgE 抗体が減少するかのよう観察されていた^{8,9}。我々の実験により、抗原特異的 IgE 抗体は PCA では著しく減少したかのように見えるものの、実際は変化していない

ことが示された (Table 1)。この理由として、寄生虫非感染群の血清中の抗 OVA IgE 抗体は受動的に注入されたラット皮内のマスト細胞表面に吸着し、24 時間後の OVA 静脈注射により I 型アレルギー反応を起こした一方、寄生虫感染群の血清中には抗 OVA IgE 抗体は同様にあったものの、著しく多量の非特異的 IgE 抗体が存在していたため、これらがマスト細胞上の IgE レセプターを占拠してしまい、24 時間後に OVA が入ってきたときにマスト細胞上で抗 OVA IgE 抗体の架橋が起こらず、I 型アレルギーを起こせなかったものと推察した。古い実験であるがこの現象は、蛍光 ELISA による抗原特異的 IgE 抗体の測定ができなかった時代にすでに観察されており^{11,12}、非特異的 IgE により競合的に I 型アレルギーが抑制された実験として理解されている。

非特異的 IgE による肥満細胞上での I 型アレルギー反応の抑制に関しては、特異的 IgE と非特異的 IgE の比が重要であると思われる。抗 OVA IgE 抗体の上昇した Group 1, 3 において、総 IgE 抗体が $0.25 \mu\text{g/ml}$ 以下であったことから推測して、OVA 特異的 IgE や、寄生虫特異的 IgE は total IgE と比べて著しく少ないと考えられる。すなわち非特異的 IgE の総量は total IgE の総量とほぼ同じであると考えられる。我々の Tsp 感染マウスの場合、血清中の total IgE は $2.9 \sim 11.7 \mu\text{g/ml}$ に上昇していた (Table 3)。仮に OVA 特異的 IgE の濃度が $0.25 \mu\text{g/ml}$ だったとしても、非特異的 IgE は OVA 特異的 IgE の 12~47 倍はあったと計算される。寄生虫によるアレルギー疾患の治療を考える際、アレルギー特異的 IgE と非特異的 IgE の比が治療の目安となるので、今後この比を求めることは非常に有益である。

寄生虫疾患あるいはアレルギー疾患において、抗原特異的 IgE 抗体あるいは非特異的 IgE 抗体が著しく高値を示すのは、Th2 型のヘルパー T 細胞が Th1 型のヘルパー T 細胞を上回って働くため、これら疾患では IL-4, IL-5, IL-13 といった Th2 型のインターロイキンが上昇していることが示されて来た¹³。この現象は確固とした事実であり、アレルギー疾患や寄生虫感染における表現型である。最近では

Th1型と Th2型の T ヘルパー細胞に加え第3のヘルパー T 細胞サブタイプとして, IL-17ほかを産生し炎症細胞の局所集積を誘導する Th17細胞が注目されている¹⁴。あるいは CD25をもつヘルパー T 細胞 (Treg) の存在が明らかとなり¹⁵, 免疫系の調節が巧妙なサイトカインのネットワークに依っていることがますます明らかになってきている。とはいえ問題は, こうした病態において何故 Th2型が優位に働くのが解明されていないことである。新しい細胞やサイトカインが次々と見つかっているが, 今後ともそれらを利用しつつ寄生虫感染とアレルギー疾患の調節機構を丹念に検討してゆきたい。

【参考文献】

- 1) 秋山一男: 生活環境病としてのアレルギー疾患. アレルギー・免疫 12: 9-11, 2005.
- 2) Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J: Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 514-523, 2006.
- 3) Scrivener S, Yemameberhan H, Zebenigus M et al.: Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia: a nested case-control study. *Lancet* 358: 1493-1499, 2001.
- 4) van den Biggelaar AH, Rodrigues LC, van Ree R et al.: Long-term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren. *J Infect Dis* 189: 892-900, 2004.
- 5) Kitagaki K, Businga TR, Racila D et al.: Intestinal helminths protect in a murine model of asthma. *J Immunol* 177: 1628-1635, 2006.
- 6) 中村伸, 後藤穰, 大久保公裕: サルのアレルギーモデルの特徴 - 臨床の立場から - . アレルギー・免疫 13: 1430-1439, 2006.
- 7) 中川武正, 宮本昭正, 秋山一男 他: FAST (Fluorescence Allergosorbent Test: 蛍光酵素免疫測定法) による総 IgE および特異 IgE 抗体の測定. アレルギー 41: 93-105, 1992.
- 8) Jarrett EE, Haig DM: Time course studies on rat IgE production in *N. brasiliensis* infection. *Clin Exp Immunol* 24: 346-351, 1976.
- 9) Munoz LL, Cole RL: Effect of *Trichinella spiralis* infection on passive cutaneous anaphylaxis in mice. *Infect Immun* 15: 84-90, 1977.
- 10) Matsuoka H, Maki N, Yoshida S et al.: A mouse model of the atopic eczema/dermatitis syndrome by repeated application of a crude extract of house-dust mite *Dermatophagoides farinae*. *Allergy* 58: 139-145, 2003.
- 11) Jarrett EEE, Or SC, Riley P: Inhibition of allergic reactions due to competition for mast cell sensitization sites by two regains. *Clin Exp Immunol* 9: 585-594, 1971.
- 12) Bazaraal M, Orgel HA, Hamburger RN: The influence of serum IgE levels of selected recipients, including patients with allergy, helminthiasis and tuberculosis, on the apparent P-K titre of a reaginic serum. *Clin Exp Immunol* 14: 117-125, 1973.
- 13) 渡辺直熙: 蠕虫感染宿主における IgE の産生機序と感染防御能. 寄生虫学雑誌 42: 369-380, 1993.
- 14) Obiki K, Ohno T, Saito H et al.: Th17 and allergy. *Allergol Int* 57: 121-134, 2008.
- 15) Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R: Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 296: 490-494, 2002.

Inhibition of type 1 allergic reaction using non-specific immunoglobulin E induced by parasite infection

Hiroyuki Matsuoka¹, Kazuhiro Ohara¹, Masaki Tanabe²

Abstract

We induced antigen-specific immunoglobulin (Ig) E in BDF1 mice by repeat painting with ovalbumin (OVA) on the nose and eyes. One group (n=7) was infected with *Trichinella spiralis* parasites (Tsp), and another group (n=5) was not infected with Tsp. Mice were sacrificed 5 weeks later and levels of anti-OVA IgE were measured using enzyme immunosorbent assay (ELISA) and passive cutaneous anaphylaxis (PCA). ELISA results showed that anti-OVA IgE did not increase or decrease with Tsp infection. From the PCA results, skin reactions with OVA were strongly inhibited. This suggests that IgE receptors on mice mast cells are occupied with non-specific IgE induced by Tsp infection or that IgE bridging on the mast cell surface is inhibited with non-specific IgE. When we measured total IgE in the sera of mice painted with OVA but not infected with Tsp, the amount was $<0.25 \mu\text{g/ml}$. Conversely, the Tsp-infected group showed high IgE levels (2.9-11.7 $\mu\text{g/ml}$). Almost all IgE was considered to be non-specific IgE (not anti-OVA or anti-Tsp). We thus conclude that we could inhibit type I allergic reactions using a large amount of non-specific IgE induced by parasite infection.

¹ Division of Medical Zoology, Department of Infection and Immunity, Jichi Medical University

² Department of Medical Zoology, Mie University Graduate School of Medicine