P57W5-3

Defective protection of FcR γ -knockout mice against *Strongyloides venezuelensis* infection at the intestinal phase is due to the failure of mucosal mast cells to release sulphated proteoglycans ONAH N Denis¹, O NAKAMURA-UCHIYAMA Fukumi¹, ISHIWATA kenji¹, ONO Masao², TAKAI Toshiyuki², NAWA Yukifumi¹ (¹Dept. of Parasitol, Miyazaki Medical College, ²Inst. Dev. Aging and Cancer, Tohoku Univ., and CREST, JST)

In primary *Strongyloides venezuelensis* (Sv) infection, FcR γ -knockout (KO) mice were unable to expel the parasite in spite of similar MMC and serum MMCP-1 responses (Onah *et al.*, *Infection and Immunity*, 2000) with their wild-type (WT) counterpart. The reason might be related to the inability of MMC in FcR γ -KO mice to degranulate and release high molecular weight sulphated proteoglycans. We investigated this in challenge Sv infection.

Larval recovery from the lungs of KO and WT were low showing strong secondary protection against migratory phase. Surprisingly, low level but persistent patent infection later occurred in KO but not in WT mice although the numbers of lung larvae from KO mice on day 3 were significantly lower than those from WT against our expectation ($p < 0.05$). Analysis of gut washings revealed significantly higher concentration ($p < 0.001$) of MMC-derived chondroitin sulphate in WT than KO mice. This shows that while MMC mediates intestinal protection by degranulative mediator release other molecules and cell types independent of FcR γ subunit signalling system mediate protection against migratory phase.

P58

Nippostrongylus brasiliensis はマウス小腸からの排除時に宿主免疫応答による傷害を受けているか？

○石渡賢治、中尾 博、中村 (内山) ふくみ、名和行文
(宮崎医大・寄生虫学)

ラット小腸からの *N. brasiliensis* (以下 Nb) の排除には、1) 宿主免疫応答による傷害とそれに引き続く、2) 杯細胞の粘液糖鎖変化の2段階が必要であることが示唆されてきている。マウス小腸からの Nb の排除は感染仔虫の感染から 8~10 日目と比較的早期に見られることから、マウスでの Nb の排虫もラットと同様の2段階説が成り立つかどうかについて検討した。

Balb/c マウスより感染 5 日目(傷害を受けていないと考えられる) および 8 日目(排除直前; 傷害を受けていると考えられる) の Nb を回収し、同系の naive マウス小腸に外科的に移入したところ、どちらも移入後 5~6 日目に排除された。次に、Balb/c マウスより感染後 8.5 日目の Nb を回収し、naive な Stat6 欠損マウスに移入したところ、少なくとも移入後 9 日まで Nb は排除されなかった。Stat6 欠損マウスの抗体産生は wild-type と差がないが、杯細胞の粘液糖鎖に変化を起こさない。このことから、マウスにおける Nb の排除は宿主の免疫応答による傷害を必要とせず、杯細胞の粘液糖鎖の変化に依存していることが示唆された。Stat6 欠損マウスより感染後 5 日目と 14 日目に回収した Nb を Balb/c マウスに移入したところ、感染後 14 日目の Nb はより早期に排除された。したがって、Stat6 欠損マウスに感染しづつける Nb は宿主の免疫学的な攻撃により傷害を受けるが、その傷害だけでは排除されないことが示された。

P59

Nippostrongylus brasiliensis 抗原のラットパイエル板および腸管膜リンパ節における局在について ○山田稔、内川隆一、有菌直樹 (京府医大・医動物)

我々はすでに *Nippostrongylus brasiliensis* (Nb) の抗原が①Nb 感染によって容易にしかもすみやかに小腸粘膜上皮間を通過して粘膜固有層に達すること、②一部抗原は直接粘膜上皮に取り込まれ、ライソゾームに運ばれることを明らかにした。今回、抗原の粘膜からの吸収機序の更なる解明のため、Nb 感染ラットにおけるパイエル板と腸管膜リンパ節での抗原の局在を調べた。まず SD ラットに Nb 2,000 隻感染させ、7 日後にパイエル板と腸管膜リンパ節を摘出、グルタルアルデヒド・パラフォルムアルデヒドによる固定後、LR white で包埋、超薄切片を作製、家兎で作製した ES (Nb 由来の excretory-secretory substance) に対するポリクローナル抗体を反応させ、電子顕微鏡的に観察した。また、適宜、ラット樹状細胞に対するマウスモノクローナル抗体 (MRC OX-62, Serotec 社製) も用いた。その結果、寄生虫抗原は、パイエル板では基本的に M 細胞内やその近辺の粘膜上皮細胞間に局在していた。さらに、パイエル板の粘膜下や胚中心に見られたマクロファージや樹状細胞にも抗原の局在が観察された。一方、腸管膜リンパ節では、リンパ球には反応が見られず、樹状細胞の細胞突起に抗原の局在が見られた。これらのことから、寄生虫抗原は①腸管では、マクロファージや樹状細胞のような抗原提示細胞で提示される、②腸管で抗原を提示した樹状細胞がリンパ管を経由して所属リンパ節へ移動するか、又は吸収抗原が所属リンパ節へ移動しリンパ節内の樹状細胞で提示される可能性があると思われる。

P60W5-4

トキソプラズマ SAG1 遺伝子ワクチン皮膚片移植による防御免疫誘導 ○青才文江¹、斎藤聖子²、文恵聖¹、野呂瀬一美¹、陳梅¹、畑英一¹、カ久直昭²、ラビー モハメド イブラハム¹、ウサマ サラ ベラル¹、矢野明彦¹ (¹千葉大・医・寄生虫、²千葉大・医・形成外科)

トキソプラズマ感染症に対する遺伝子ワクチン開発において、naive T 細胞を活性化させることの出来るプロフェショナル抗原提示細胞 (皮膚ランゲルハンス細胞 (LC)・樹状細胞 (DC)) へのワクチン遺伝子導入は防御免疫反応誘導のための重要なストラテジーであるが、DC は分裂増殖をしないためベクター選択が難しい。我々は SV40 初期プロモーターに HTLV 1 LTR 部分を合わせることで 10-100 倍強力かつ多目的に用いることのできる SR α プロモーターを組み込んだプラスミドを用い、遺伝子銃を用いた遺伝子ワクチン法を開発した。トキソプラズマ感染感受性 C57BL/6 マウスおよび抵抗性 BALB/c マウスの皮膚 LC/DC にトキソプラズマ SAG1 遺伝子を直接導入した後、遺伝子導入皮膚片を (C57BL/6 x BALB/c) F1 マウスに移植して以下の結果を得た。1) Donor 皮膚片の遺伝子導入 LC/DC が Recipient の局在リンパ節に遊走した。2) C57BL/6 皮膚片の移植を受けた F1 マウスに、皮膚移植 2 週間から持続する強い抗 SAG1 抗体産生がみられた。BALB/c 皮膚片移植 F1 マウスの抗体産生は低値であった。3) SAG1 遺伝子導入 BALB/c 皮膚片の移植を受けた F1 マウスはトキソプラズマ深谷株シストの経口感染後、腸管膜リンパ節のトキソプラズマ数が減少し、防御免疫の誘導がみられた。C57BL/6 皮膚片移植 F1 マウスでは減少しなかった。これらの結果から、C57BL/6 および BALB/c マウスの LC/DC は F1 マウスに異なる宿主防御免疫応答を惹起することが明らかになり、感受性マウス LC/DC は宿主 F1 マウスに Th2 優位の免疫反応、抵抗性マウス LC/DC は Th1 優位の防御免疫応答を惹起することが示唆された。