

—面白い寄生虫の臨床 (XII)—

～ 寄 生 虫 の 小 径 ～

糸 状 虫 ワ ク チ ン 作 製 の 試 み

早崎峯夫[†] (日本獣医臨床寄生虫学研究会会長・CHDラボ)



1 寄生虫ワクチン研究の歴史

臨床寄生虫学の究極の目的の一つは寄生虫ワクチンの開発でありましょう。それはすでに何十年も前から試みられているが、これまでに寄生虫ワクチンが製品化された話など聞いたことがないということは、現在、予防率100%のワクチン候補物質がまだ見つけ出されていないと考えてもよいであろう。

さて、効果的なワクチン候補物質を見つげ出すためには、寄生虫の抗原性の特性を知らねばならない。寄生虫の抗原特性というものは虫種ごとに異なるもので、その虫種ごとに一から解析を始めなければならない。研究の目標は、その寄生虫種の生理機構(神経系、筋肉系、消化器系など)を障害して生命力を弱め死に追いやる抗原物質、つまり虫体にとって致死的な抗原物質を探し出すのが目的となる。その物質を探し出して、感染実験によって、その抗原が確かに生命力を弱めて死に追いやることのできる免疫原性かどうかの実証実験を行う必要がある。

寄生虫ワクチンの試作のごく初期は、まず虫体を磨り潰して、高速遠沈で上清を分離し、次いで限界ろ過膜を用いた透析により精製し、ゲル濾過法やDEAEセルロースカラムクロマトグラフィー法で分子量別に分離し、精製抗原を作製していた。この精製抗原で免疫した実験動物に対して攻撃試験を行ったが、期待したワクチン効果はみられなかった。著者らの免疫実験では、この虫体精製物質で免疫した犬では、なぜか、感染率が逆に上昇し、無処置群対照群の感染率(平均約47%)の2倍近い感染率(平均約81%)となった[1]。もっともこれはこれで、研究的には、宿主に感染させやすくする機序の解明という、逆の発想からの、寄生現象の本質を解明するための大事な課題になるといえる。

米国では、生きた虫体からの生活代謝産物(分泌排泄抗原 Excretory and Secretory Antigen: ES Ag)が、ワクチン候補物質として有望だということになり、犬鉤虫の感染幼虫に放射線照射して生命力を減弱させた生きた感染幼虫が犬用生ワクチン(皮下注射用)として製品化され、流通した時期が一時期あった。30年以上も前の話である。皮下注射された生命力減弱感染幼虫は、数週間のうちに犬体内で死滅するが、死滅するまでに放出される、主に第3期幼虫期間中のES Ag、第3期幼虫から第4期幼虫への脱皮期間中のES Ag、あるいは第4期幼虫初期期間中のES Agが生体(犬)に吸収され、免疫を付与し、その後の犬鉤虫の自然感染を防御できるというものであった。しかし、製品化するためには、原材料となる鉤虫卵の十分量を常に確保し、虫卵培養で大量の感染幼虫を生産し、放射線照射にも大変なコストを要する。問題は流通にあり、いわゆる生ワクチン製剤である照射幼虫の出荷から獣医科病院までの恒温輸送、さらには獣医科病院で患者に接種するまで指定温度で保管してもらわなければならないことであり、獣医科病院には保温用インキュベーター(20℃前後)を無料配布するなど、企業側の涙ぐましい努力が重ねられたが、結局流通に成功せずに終わった。

言うまでもなく、ワクチンには投与してから免疫が成立するまでに必ず一定期間を要する。つまり、接種されたワクチン抗原物質が生体のリンパ球、マクロファージをはじめとする免疫担当細胞に抗原認識され感作状態に入り標的抗原攻撃態勢が整うまでにおおむね1~2週間かかる。そのため、接種後は屋内で飼育するなどして、犬鉤虫が感染しないようにしなければならない。これを説明する飼い主への指導マニュアルも準備されていたが、必ずしも飼い主に徹底されず、接種後帰宅してすぐに、鉤虫卵で汚染されている飼育場所に犬を放すなどして鉤虫感染を許し、その理由を理解しない飼い主からワクチン接種したのに感染したと獣医師や製薬会社にク

[†] 連絡責任者: 早崎峯夫 (CHDラボ)

〒190-0001 立川市若葉町2-26-8

☎・FAX 042-535-4945 E-mail: tachikawa_hayasaki@yahoo.co.jp

レームが寄せられた。それに加えて、獣医科病院の生ワクチン保管取り扱いがマニュアル通りに必ずしも守られず保管中にワクチン虫体が死ぬなどして全くワクチン効果を発揮しないなど、原因は現場の未習熟ゆえの人的要因が複雑に絡んだものであった。30年前当時では、免疫学への理解は社会全体にまだ低く、早すぎた新ワクチンだったといえる。

この放射線照射生ワクチンの研究は、犬糸状虫でも、米国で試験的に行われた。これも30年前の話で、蚊の吻鞘から回収した感染幼虫（第3期幼虫）をコバルト60の20kRadの線量で放射線照射して生命力を弱らせたうえで実験感染させ、その3カ月後に攻撃実験を行うと、100%のワクチン効果を発揮したというものであった。照射幼虫は犬に接種後2～3カ月は生き続けこの間にES Agを放出し続け、免疫を付与する [2]。大変意欲的な研究で若い時代の著者は胸躍らせて論文を読んだが、製品化にたどりつくことはなかった。多分、上述の流通問題が教訓となり、製品化をあきらめたのであろう。

線虫の発育段階は、共通して、5期に分類され、各発育段階を昇る時は必ず“脱皮”し、一生の間に4回脱皮を繰り返す。この時、虫体はかなりの体液を放出する。脱皮期以外の時期は虫体から放出されるES Agには虫体由来抗原物質のすべての種類が含まれているわけではなく、通常、虫体内にとどまって隠れているものもあるが、脱皮の時にはそれらも放出されてしまうようで、宿主の免疫監視機構に認識されてしまい、虫体にとって、免疫攻撃に曝されて殺滅されやすい時期である。このように脱皮期は虫体の最も無防備な時期である。

一方、第3期幼虫（感染幼虫）は宿主に感染しても、速やかに第4期幼虫に発育しないと宿主の免疫（攻撃）に曝されて殺滅されやすい時期である。第3期幼虫は蚊に適応していたために、犬の体内に入ると、犬の免疫機構に異物と認識されやすいと考えられている。感染実験で感染率（成虫への発育率）を決めるのはこの2つの脱皮期（第3及び第4脱皮期）を生き抜くかどうかに掛かっていることが分かっている。つまり、感染蚊の吸血で犬体内に侵入した第3期幼虫は、そのままでは犬の感染防御攻撃の標的になるため、短期間で脱皮して抗原性が変異している第4期幼虫期に発育して、宿主の免疫攻撃を回避すると考えられている。

第3脱皮の時期は、米国の研究者たちは感染から数時間後あるいは1～2日後だといひ、著者らは約1週間前後と考えているが、まだ解明されていない。

このようなことから、第3脱皮液の中に含まれている致死的な抗原物質の正体とは何か重要な研究課題になっている。虫体から放出されるES Ag物質を用いると免疫効果が得られるところをみると、温度変化が加わったり、人工的に作り出した緩衝液や希釈液などと接触す

ると失活する物質、つまり虫体由来酵素類が主体である可能性は高いと考えられる。

著者らは、多数を収集することが難しい犬糸状虫の第3期幼虫を用いることは避けて、犬糸状虫との共通抗原物質があるであろうから、同じ線虫類の第3脱皮液中のES Agで免疫処置することで、犬糸状虫に対する免疫付与ができないかと考えた。候補に、豚肺虫に白羽の矢を立てた。今では養豚場の環境衛生は劇的に向上し、豚肺虫の蔓延は激減したが、当時は豚舎周辺のシマミミズから容易に感染幼虫が回収できた。回収した感染幼虫を洗浄し、これを宿主（犬）に経口投与し、消化管内で死滅するまでの短い間に、消化管から豚肺虫幼虫のES Agが吸収され、いわゆる腸管免疫で免疫が付与され、その後に行った犬糸状虫の正常感染幼虫の攻撃感染で感染させた幼虫の発育が阻害されるであろうというのが、研究の筋書きである。

実験の結果、免疫群の犬糸状虫の感染幼虫の感染率は約27%であった。これに対して、非免疫・対照群の犬糸状虫感染率は平均約47%であり、免疫群に明らかな感染率の低下がみられた。感染阻止率は約45%で、不確実ながら、ワクチン効果がみられたことは確認された [1]。シマミミズの実験室内飼育・繁殖は難しいものではなく、豚肺虫の虫体さえ採取できれば、ミミズへの虫卵感染は容易である。したがって、感染幼虫の回収も容易であり、かつ豚肺虫は犬では成虫感染が成立しないから取り扱いが容易であることと、将来、寒天栄養液などを応用して寒天内で豚肺虫を第3脱皮させて脱皮液を回収できるようになれば、抗原分子を精製して研究室内でワクチン候補物質が生産できることにもなり、もししたら化学合成して試験管内でワクチン抗原が産生できるようになるかもしれない。

2 モノクロナル抗体を利用したワクチン開発の研究

さて、敵を倒すには敵の弱点を知らなくてはならない。弱点とは、虫体にとっての致死抗原を見つけ出すことであることは前に触れた。各種寄生虫の抗原性を研究した原著論文はいくつもあるが、それを読みやすくまとめた総説は限られている。中でも、著者が秀逸と思うのは、単行本の、Parasite Antigens, -Toward new strategies for vaccines-。で、その中でも、私の専門分野のフィラリアの、第9章 Filariasis: Antigens and host-parasite interactions. Azizul Haque and André Capron 著 [3] である。この章は、フィラリア種といっても人のフィラリア種を中心に取り上げているが、詳細に解説されていて、犬フィラリアの研究に多大なヒントが潜んでいる。この総説には、主に、1970～1980年代前半の15年間に有力国際雑誌に掲載された論文の400編が網羅されている。この時代は、細胞融合技法により

ハイブリドーマ細胞を作り出し、試験管内 *in vitro* で、一種類の抗原分子にのみ特異的な抗体（モノクロナル抗体）を作り出す技法が完成して、標的物質の特定が容易になった時代である。寄生虫学領域では、あたかも、細菌病の血清療法のように、このモノクロナル抗体を使って寄生虫をノックアウトさせようと、盛んに研究していた時代であった。しかし、この方法では、寄生虫は簡単には死滅しないことから、人々があきらめかけ始めていた。

それならと、寄生虫ワクチン研究者の興味が、抗イデオ型抗体ワクチンに傾き始めたのが、1980年代後半から1990年代直前のころであった。抗イデオ型抗体という聞きなれない言葉は、1972年に、Jerne NK (Ontogeny and Acquired Immunity, Ciba Found. Symp., 1972) が提唱し、Richter PH (1975, 1978) や Hoffmann GW (1975, 1978) らによって理論固めが行われた [4]。抗イデオ型抗体とは抗原決定基の分子構造を忠実に模造している抗体のタイプをいう。われわれ動物が作り出す抗体はタンパク質からできているから、抗体自体も抗原性を持つ。一方、抗体分子は可変領域 (Fab 部位) と不変領域と呼ばれる分子構造から成り、可変領域は標的とする抗原分子と結合する部位で、可変領域の分子構造は抗原決定基 (抗原の活性部位) の分子構造と鍵と鍵穴の関係にある。したがって、抗体の可変領域に対する抗体 *i* (アイの字を用いて表現する約束となっている) のモノクロナル抗体を作製すれば、抗体 *i* (アイ) は標的とする抗原決定基と同じ分子構造を持ち、物質的には抗体タンパクであるが、機能的に標的とした抗原として働く、という理屈になるわけである。

そこで著者らは、フィラリア特異的抗イデオ型モノクロナル抗体の作製を試みた [5]。その時著者が属したフランスの研究機関の研究グループでは主にアフリカで蔓延している人の皮下寄生フィラリア種の回旋糸状虫オンコセルカ ボルブラス *Onchocerca volvulus* を研究課題に研究申請していたので、人フィラリア種を研究対象とした。

まず、この虫種の成虫虫体をアフリカ人患者から摘出し回収して *in vitro* 培養して、培養液中に放出される虫体の ES Ag を分離精製して、ラットに免疫処置した。この免疫ラットには、回旋糸状虫分泌排泄抗原 (O.v ES Ag) に特異的な抗体 (この段階ではまだ多 (ポリ) クロナル抗体) が産生される。このラットの脾細胞から、細胞融合技法により、O.v ES Ag に特異的なモノクロナル抗体を特に高抗体価で産生するハイブリドーマ細胞を作製し選別する。この抗体が抗体1に相当する。このハイブリドーマ細胞の選別には、¹²⁵Iを用いた競合的ラジオイムノアッセイを用いた。この細胞群を分離・培養し増殖させて、別のラットの腹腔内に注射し、ガン性腹水

を発症させる。この腹水中には、高濃度の抗体1が含まれていて、この腹水から抗体1を精製分離する。

この抗体1を、今度はマウスに免疫すると、このマウス体内には、抗イデオ型モノクロナル抗体を産生する感作リンパ球が多数増殖する。それらは脾臓中に多数存在することから、この脾臓細胞を用いて、細胞融合技法により、回旋糸状虫 ES Ag に特異性を持った抗イデオ型抗体 (抗体2) を高濃度 (高抗体価) で産生するハイブリドーマ細胞を作製する。このハイブリドーマ細胞を、新たに準備したマウス (近交系マウス) の腹腔内に注射して、ガン性腹水を発症させ、この腹水中から大量の抗体2を精製分離した。最後に、この抗体2が真に回旋糸状虫の抗原性を有しているかどうかを確認しなければならない。そのための実験手法として、これをラットに免疫して免疫血清 (抗体3) を得る。ここで、もし抗体2が確かな回旋糸状虫抗原特異性を持つならば、抗体3は回旋糸状虫抗原と強い抗原抗体結合反応を示すはずである。この抗体3の抗原特異性の検証は、回旋糸状虫成虫虫体の凍結切片と、抗体3、それに蛍光色素 (FITC) 標識抗ラット IgG 抗血清を用いた免疫蛍光抗体法で試験した。その結果、抗体3と反応させた時の蛍光抗体法反応像では虫体切片に強い陽性蛍光がみられ、抗体3は O.v ES Ag に対して確かな特異性を持つことが証明された。

以上のように、著者らが細胞工学的手法で作出した ES Ag 特異抗イデオ型モノクロナル抗体 (抗体2) は高い抗体価の回旋糸状虫抗原認識特性を有したことから、ワクチン候補物質としての有用性が期待される。

なお、このような方法でこれまでに作製された寄生虫特異抗イデオ型モノクロナル抗体によるワクチン候補物質は、マンソン住血吸虫、マラリア、げっ歯類の線虫など何種類もあり、これらはそれぞれマウスあるいはラットに実験感染が可能で、容易にワクチン効果が検証できるため感染実験が行われ、その結果、不完全ではあるものの、それでも70%あるいは80%の高い感染阻止効果すなわちワクチン効果が確認されている。

寄生虫ワクチン研究の共通した重要な課題は、ワクチン効果は100%でなくてはならないということは機会あるごとに書いてきた。つまり、ワクチン効果が不完全だと、死を免れて生き残った虫体は、特にマラリアなどの単細胞寄生虫 (原虫類) では、ワクチン抵抗性株や薬剤抵抗性株へ変異して、さらに病原性を強める可能性がある。このワクチン効果を試すには感染実験により実証する以外に方法はない。ところが、フィラリア種はどの種でも宿主特異性が大変高く、犬糸状虫は犬以外のラットや家兎などの実験動物に感染実験しても寄生が成立しない。これと同じように、人のフィラリアもまた人へのみ寄生し、実験動物に寄生しない。このため、人でのワク

チン効果は検証できない。これが人のどのフィラリア種でもフィラリア寄生虫の研究を遅らせている原因ともいえる。したがって、ここで創りだした回旋糸状虫ワクチン候補物質の感染阻止効果を確かめる術はなく、著者らのワクチン作製を目的とした研究は、このワクチン特性を持った抗イデオ型モノクロナル抗体の抗原特異性を確認できたところでやむなく終了となった。

人のフィラリア種で抗イデオ型モノクロナル抗体ワクチン候補物質を作製した研究は著者らの研究が初めてであった。著者らの研究グループ内で、抗イデオ型モノクロナル抗体の作製が著者の任務であり、抗原特異性の高い同抗体が作製されないことにはその後の研究計画はとん挫するのだった。作製されたワクチン候補物質が、回旋糸状虫の致死組織部位あるいは致死代謝機序を攻撃する特異性を持つかどうかは感染実験を行わないことには分からない。しかし、人にしか感受性を持たない寄生虫病のワクチンの検証試験は不可能である。人の代替試験法として、抗寄生虫ワクチン力価感受性試験といったようなものが確立し、人でも動物でも、寄生虫ワクチン候補物質のすべてが、それで検定できるようにならないものと夢だけは膨らむ。

せっかく作ったこの回旋糸状虫ワクチン候補物質は、その後、別の目的の研究に使われることとなった。その話は、別の機会に改めて紹介したい。

3 わが国の人と犬のフィラリア症

なお、世界の人のフィラリア種には、主なものだけでも、バンクロフト糸状虫（世界中に蔓延）、マレー糸状虫（中国沿岸部、東南アジア、豪州北部）、マンソネラ（アフリカ、中南米、南米）、回旋糸状虫（アフリカ中央部、中南米）、ロア糸状虫（アフリカ中西部）、メジナ虫（インド、中近東全域、アフリカ）などがあり、併せると数億人の患者がいると推測されている。

わが国でも、今は撲滅できたが、例えば、バンクロフト糸状虫患者は、平安時代の古来より近代まで風土病として全国に蔓延していた。この病気は、京都国立博物館所蔵の平安時代の絵巻物に描かれて残っており、古来、原因不明の奇病として民衆の間ではよく知られ、罹患者数は少なくなかったようである。これら絵巻物については、内田博士が多数の写真を以て詳細に紹介しており、貴重な資料を容易にみることが出来る（内田明彦ほか、図説獣医寄生虫学、改訂第3版、2011）。

大正時代においても青森から奄美大島まで全国に患者がいたことが陸軍の全国調査記録（1912年陸軍省資料）に残っている。戦後、厚生省はフィラリア対策に力を注ぎ、昭和30年代後半には奄美地方を最後にわが国の人のフィラリア症は撲滅され、昭和46年頃まで最後の患者さんが生存していたそうだが（故榎屋富一琉球大内科教

授、私信）、その後は、今日まで、全く患者の発生はないということであった。

さらにもう1種、マレー糸状虫がなぜか八丈小島（八丈島の西4キロほどの小島）に限局して蔓延していた。現在、無人島であるこの島には、明治時代以前から少数の家族が代々この島で暮し続けていた。この家族たちの間で熱が出て白い尿が出る、原因不明の病気が土着していることが、明治時代の終わりか大正時代になって初めて、行政の記録に奇病として記録されるようになった。当然、隣の島の八丈島の住民の間でもかなり以前から知られていたようであるが、治療法がないままに放置されていた。戦後間もなく政府が本格的調査に乗り出して、住民の血液検査などの医療調査などを行い、これがマレー糸状虫によるものと判明した。1956年の夏に行われた現地調査では、住民66名に夜間血液検査を行い、22名がマイクロフィラリア陽性であったとある。この時すでに、多くの島民が住んでいて、島民の3割以上もの高率でマレー糸状虫症の感染していたことを示すものである。おそらく、感染は明治以前から始まっていると考えられるが、この島に何時、どこからこのフィラリア症が侵入して土着したのかは全く不明であった。興味深いことは、当時すでに八丈島にはバンクロフト糸状虫が浸潤していたがこれは八丈小島には伝播せず、八丈小島のマレー糸状虫は八丈島には伝播しなかったということである。当時、調査した研究者（佐々学、林滋生ら、東京大・伝研・寄生虫研究部）たちは、これは糸状虫の虫種別間における棲み分け現象ではないかと考えたという。この時の調査から、政府は、島の天水槽（雨を溜めた飲み水槽）の全部に多数のメダカを放流してボーフラ退治をし、島の水たまりという水たまりにはすべて殺虫剤を撒いて回り、患者にはスパトニンによる治療が続けられた。以後、1969年（昭和44年）には島民の集団離村が行われて無人島になった、と記録にある。こうして、八丈小島からマレー糸状虫は撲滅された。小島に限局していたフィラリア症であり、また島民を移住させ無人島にすることができたことが完全撲滅に有利に働いた。

獣医学領域では、わが国には、犬糸状虫症があり、セタリア症がある。戦前は、まとまった学術調査が行われたことはなかったので、全国の感染実態は不明であるが、疫学的見地から考えると、古来より感染していたものと考えられている。

犬糸状虫症は、蚊が媒介動物となるため、本来熱帯・温帯の寄生虫病であるが、わが国では、それまで北の蔓延地は青森までであった。しかし、本州の犬糸状虫マイクロフィラリア血症犬が避暑旅行の飼い主に同道して北海道を訪れて、夏期に一斉に湧く蚊によって本症が媒介され、1970年代には函館や札幌にも犬糸状虫症が定着していることが明らかとなった。一方本州でも、以前は犬

糸状虫症の無病地域といわれていた山梨・長野の高原地域も、やはりその頃常在地になった。犬糸状虫は獣医学上、また人獣共通寄生虫病学上重要な寄生虫種であることから、戦後は世界各国での感染調査が活発に行われ、その結果、北米大陸のカナダやアラスカなどの亜寒帯・寒帯地方でも定着していることが分かり蔓延の拡大が明らかになった。この半世紀における明瞭な感染の拡大は地球温暖化の影響によると思われる。なお、沖縄には、極めて低率 (<2~3%) ながら、戦後に米駐留軍とともに沖縄に運ばれてきた軍用犬が持ち込んだと考えられる、*D. repens* (犬) と *Dipetaronema* (旧属名) (*Acanthocheilonema* (新属名)) *viteae* (犬) の感染が知られている。この調査研究は米軍により行われ、1960年代に報告されている。これらは皮下組織寄生種で、目立つ病害作用は表さないが、マイクロフィラリアは血中に出てくるので、犬糸状虫のマイクロフィラリアとの鑑別診断が必要となる。なお、沖縄県以外の国内での感染は確認されていない。ここでも犬糸状虫感染との間に一種の生物学的棲み分け現象が働いているのではないかと、国内のフィラリア感染症専門の寄生虫学者の興味を引いている。ただし、この2種フィラリアのその後の感染調査は行われておらず、現在の感染状況は分からない。特別な病害作用もないことから大がかりな感染調査は行われていないのであろう。これに対して、犬糸状虫は、上に述べたように、北海道から沖縄まで蔓延していて、その感染率は、平成24年のデータで、30%近くあり(ペットフード工業会)、大変高率であるといわざるを得ない。

4 あとがき

ここに紹介した抗イデオ型抗体型ワクチンの開発は、今は研究されていないようである。しかし、決して古い手法になったということではない。著者は、機会があれば、犬糸状虫で抗イデオ型抗体型ワクチンを作製し、実験犬でのワクチン効果検証実験を行いたいと熱望している。

今から25年前には、多くの研究者たちも、種々の寄生虫種を対象に高度に精製した寄生虫抗原物質(ワクチン免疫処置)で感染阻止率が高まるとして、虫体の各臓器(消化器系や生殖器系など)に特異的な抗原物質を分

離、精製した、単一の虫体蛋白質のワクチン効果が確かめられていた。かなり高いワクチン効果を示すものの100%には届かず、今から10年ぐらい前には、いくつかの特異性の異なる精製抗原をミックスさせて「カクテルワクチン」と称して、ワクチン効果をみるための感染実験が盛んに行われていたが、確実なワクチン効果を示すものはなかった。これとでも、カクテルワクチン手法はあきらめられたということではない。まだ工夫する余地があり、いつまたこれまでの手法をヒントに改良した手法が開発されてくるかもしれず、著者らの抗イデオ型抗体型ワクチン手法にも新たな発想が加わって確実なワクチンが生まれてこないとも限らない。

免疫学は1970~1980年代にその基礎・応用が飛躍的に発展した。ワクチン開発の研究などは、臨床には程遠い基礎学者の問題とばかりに、臨床医はつい頭の引き出しに仕舞いっぱなしにしてしまいがちである。しかし、今の臨床はさらに高度化し医学理論的複雑度を増し、特に、内科臨床では次々に明らかにされる病気の成り立ち(病態生理学)を常々研修しておくことが求められる。飼い主にしっかり説明できるためにも“臨床の基礎”を日頃より勉強して“理論武装”しておく必要が求められる時代である。

引用文献

- [1] Hayasaki M, et al. : Influence of immune treatments against *Dirofilaria immitis* infection in dogs, *Jpn J Vet Sci*, 51, 540-546 (1989)
- [2] Wong MM, et al. : *Dirofilaria immitis* : Fate and immunogenicity of irradiated infective stage larvae in beagles, *Exp Parasitol*, 35, 465-474 (1974)
- [3] Haque A, Capron A : Chapter 9, Filariasis: Antigens and host-parasite interactions. *In. Parasite Antigens, -Toward new strategies for vaccines-*, Terry W Pearson, ed, Marcel Dekker Inc, New York (1986)
- [4] 坂戸信夫 : イデオタイプ・ネットワーク説と免疫応答, 代謝, 15, 臨時増刊号(免疫'78), 1371-1379 (1978)
- [5] Cesbron JY, Hayasaki M, Joseph M, Lutsch C, Grzych JM, Capron A : *Onchocerca volvulus*: Monoclonal anti-idiotypic antibody as antigen signal for the microfilaricidal cytotoxicity of diethylcarbamazine-treated platelets, *J Immunol*, 141, 279-285 (1988)