



# プレス発表資料

## PRESS RELEASE

令和5年1月30日

弘前大学・慶應義塾大学・岩手大学

報道関係各位

### 寄生性扁形動物にはプラナリアに性を誘導する物質が含まれている ～「顧みられない熱帯病」、吸虫症撲滅を目指した創薬開発の手がかりにも～

#### 【本件のポイント】

- ・プラナリアを無性状態から有性状態に誘導することのできる有性化因子が寄生性扁形動物である単生類（主に魚類に感染）や吸虫類（主にヒト・家畜に感染）にも含まれていることを明らかにしました。
- ・メタボローム解析とトランスクリプトーム解析により、卵巣誘導物質を18種類同定しました。そのうち6種類はプリン代謝に関わる化合物であることから、プリン代謝が有性化機構に重要であることが示唆されました。
- ・プラナリアで知られていた有性化因子が寄生性の扁形動物にまで広く保存されていたことは、その下流のメカニズムも単生類・吸虫類の性成熟において保存されている可能性を強く示唆します。今後、安全なプラナリアをプラットフォームにして、有性化因子を出発とした性成熟の分子機構の解明や創薬研究が進めば、単生類・吸虫類による健康被害や経済的損失の軽減につながることを期待されます。

#### 【本件の概要】

自由生活性のプラナリアから派生したといわれる寄生性の単生類・吸虫類は扁形動物の中で最も繁栄しているグループです。これらの寄生虫の多くが宿主依存的に無性世代と有性世代を切り替えており、この生殖様式の転換が彼らの繁栄の礎になっています。とくに吸虫類は、有性世代でわれわれヒトを含む哺乳類の内臓（肝臓や肺など）に寄生し吸虫症の原因となり、「顧みられない熱帯病」として世界規模での問題となっています。一方、プラナリアは季節などの環境要因で、分裂・再生による無性生殖と、生殖細胞を形成して他個体と交配する有性生殖を切り替えます。プラナリアでは無性個体に有性個体をエサとして与えることで無性状態から有性状態に誘導（有性化）できることが古くから知られていて、このことは有性個体に「有性化因子」と呼ぶ生理活性物質が含まれていることを意味しています。私たちは有性化因子を同定することで、これを手がかりにプラナリアの生殖様式転換の仕組みを解明できると考え研究を行ってきました。

本研究では実験的に有性状態への転換をうながすことができるプラナリア、リュウキュウナミウズムシ<sup>#1</sup>（図1）を用いて、無性状態から有性状態に誘導することのできる有性化因子が、プラナリアとはかなり遠縁の寄生性のグループにも含まれていることを高速液体クロマトグラフィー<sup>#2</sup>による分画解析によって明らかにしました。この予想外の結果から、一見、全く異なる現象にみえるプラナリア有性化機構が単生類・吸虫類の性成熟の過程でも保存されていることが示唆されました。また、有性化因子を含んでいることがわかっているプラナリア卵カプセルを材料にしたトランスクリプトーム解析<sup>#3</sup>やメタボローム解析<sup>#4</sup>によって、有性化を促進する物質として働く卵巣誘導物質が18種類同定され、そのうち6種類はプリン代謝<sup>#5</sup>に関わる化合物であることから、プリン代謝が有性化機構に重要であることが示唆されました。本研究の成果は今後、広く扁形動物門に保存された有性化因子を出発とした分子機構の解明につながり、将来的には、有



## プレス発表資料

### PRESS RELEASE

性化（性成熟）を阻害するアンタゴニスト<sup>#6</sup>を作製することで、顧みられない熱帯病とされる吸虫症による健康被害の軽減などにつながるという波及効果が期待されます。

本研究成果は、2023年1月20日に国際科学誌「iScience」に掲載されました。



図1. リュウキュウナミウズムシの無性個体と有性個体

同じ遺伝子情報をもつクローン集団であるが、生殖器官をもたず分裂・再生を繰り返し増殖する無性状態（小型の個体）と生殖器官をもち交尾・産卵をすることのできる有性状態（大型の個体）がある。

#### 【研究の背景】

「性」には男や女、♂♀、性別という意味がありますが、「同種の二個体間で遺伝子を混ぜ合わせる」という意味もあります。私たちヒトを含めた哺乳類は必ず精子と卵子が受精することで新たな生命がつくられます。まさに同種の二個体間で遺伝子を混ぜ合わせていますから、性が有るわけです。一方で、「新たな生命がつくられる」ことを「生殖」といいます。これらのことをあわせて有性生殖といいます。哺乳類の生殖様式が有性生殖に限定されているために見過ごされがちですが、性を伴わないで生殖が起こる無性生殖を行う生物も多く知られています。

有性生殖と無性生殖にはそれぞれメリットとデメリットがあります。有性生殖は無性生殖に比べて遺伝的多様性をつくりやすいのですが、無性生殖に比べて繁殖スピードが遅い上に生殖コストがかかると考えられています。実は、多くの動物が無性生殖と有性生殖とを転換することができます。つまり、この生殖様式転換現象は、2つの生殖様式の「いいところ取り」をした生殖戦略ともいえます。しかし、その転換のメカニズムはほとんど明らかになっていません。

ある種の扁形動物プラナリアは水温の変化が重要な要因となって季節的に生殖様式を転換します。無性状態から有性状態への転換は特に「有性化現象」とよばれ、プラナリアの分化多能性幹細胞から生殖器官が分化してくることから、生殖生物学的だけでなく発生生物学的にも興味深い現象といえます。50年程前に、無性個体に有性個体を餌として与えることによって有性化が引き起こせることが報告されました。この研究によって、無性個体に生殖器官を誘導する有性個体中の化合物「有性化因子」の存在が示唆されました。有性化因子が明らかとなれば、有性化機構を解明する手がかりになると考えられますが、その実体はまだ完全に明らかになっていません。弘前大学農学生命科学部の小林一也教授の研究室では、リュウキュウナミウズムシ無性クローン

## プレス発表資料

### PRESS RELEASE

集団であるOH株に有性個体をエサとして与えることによる有性化の実験系（有性化系）が確立されていて（図2）、有性化因子の単離や有性化機構の解明をめざす研究が行われてきました。

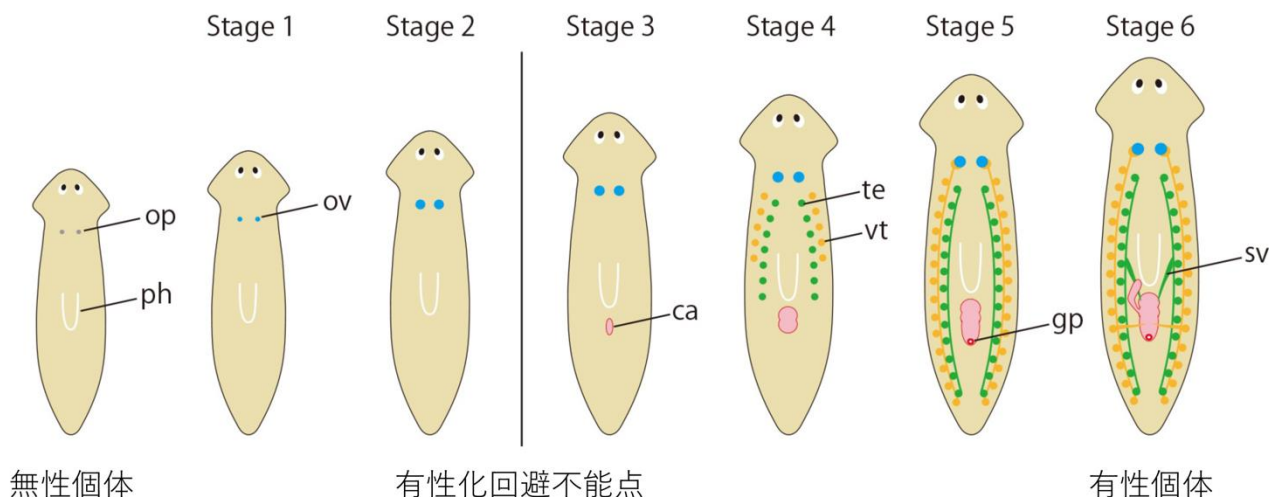


図2. リウキュウナミウズムシの有性化過程

リウキュウナミウズムシ無性クローン集団であるOH株に有性化因子を含むエサを毎日少しずつ与えることで実験的に有性化ができる。はじめに卵巣が発達し、その後精巣や卵黄腺などの生殖器官が発達してくる。その形態変化から有性化過程は6段階のステージに分けられた。ca, 交接器官; gp, 生殖孔; ph, 咽頭; op, 卵巣原器; ov, 卵巣; sv, 貯精嚢; te, 精巣; vt, 卵黄腺

有性化の過程には6つのステージがあります。ステージ3以降は有性化因子の外部投与なしでも有性化が進行する一方で、ステージ2までは有性化因子の外部投与をやめると無性状態に戻ってしまうことから、ステージ2と3の間にある特異点を「有性化回避不能点」と名付けました（図2）。先行研究で、この実験的有性化は有性化因子とその促進因子として働く卵巣誘導物質の相加／相乗効果によって引き起こされていることがわかりました。これまでに卵巣誘導物質としてトリプトファンやセロトニンを同定していますが、有性化回避不能点を越えるために必要な有性化因子を未だ同定できていません。近年、有性化因子は卵黄腺細胞を大量に含んでいる卵カプセルに貯蔵されていることがわかりました。卵黄腺は一部の扁形動物にだけ見られる生殖器官です。この発見が大きな動機となり、プラナリアと系統関係が遠縁ではあるものの、同じように卵黄腺を持つ寄生性扁形動物に注目することになりました。

#### 【研究の成果】

今回、弘前大学農学生命科学部の小林一也教授のグループ、慶應義塾大学の関井清乃助教ら、岩手大学農学部共同獣医学科の関まどか助教ら、ほか岐阜大学、栗田動物病院、東京医科歯科大学、近畿大学、目黒寄生虫館、沖縄科学技術大学院大学、旭川医科大学、津山工業高等専門学校から構成される研究チームは、寄生性扁形動物である単生類や吸虫類にもプラナリアの有性化を引き起こす化学物質「有性化因子」が含まれていることを明らかにしました。この発見により、一見、全く異なる現象に見えるプラナリア有性化機構が寄生性扁形動物の性成熟のシステムにも受け継がれ、保存されている可能性が強く示唆されました。

本研究では実験的に有性状態への転換をうながすことができるプラナリア、リウキュウナミウズムシ（図1）の有性化系（図2）を用いて、寄生性扁形動物9種類からの抽出物を生物検定したところ、魚のエラなどに寄生する単生類2種と哺乳類の内臓に寄生する吸虫類3種に有性化

## プレス発表資料

## PRESS RELEASE

活性を示す化合物が含まれていることが明らかとなりました（図3）。さらに双口吸虫（*Calicophoron calicophorum*）の抽出物を高速液体クロマトグラフィー<sup>#2</sup>により分画して、もっとも有性化活性を示す画分を特定したところ、プラナリアの有性化因子が含まれる画分と一致することがわかりました。この結果から、有性化因子は自由生活性のプラナリアのグループだけでなく、寄生性のグループにわたって広く保存された共通の化合物であることが示唆されました。

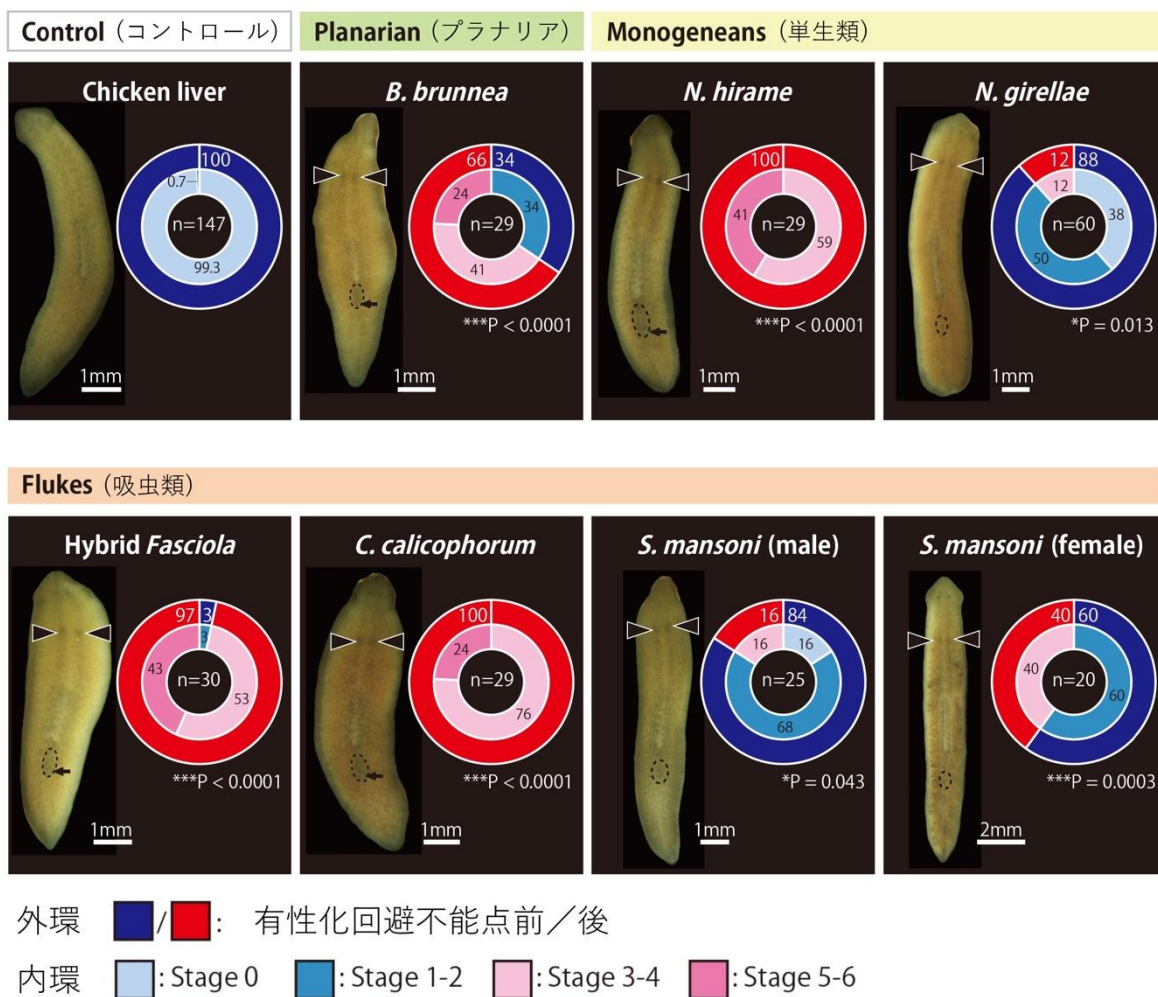


図3. 寄生性の単生類と吸虫類に由来する抽出物のプラナリア有性化活性

単生類2種と吸虫類3種の抽出物をリュウキュウナミウズムシの無性個体に4週間給餌したときの検定結果。各パネル中の生体写真は検定後のリュウキュウナミウズムシ。有性化が起こったときは、外部形態的に卵巣（矢尻）と交接器官あるいは生殖孔（矢印で示された点線部）が確認できる。各パネル中のドーナツチャートは検定個体の有性化の進行（図2）について、それぞれのステージに到達した個体の割合（内環）と有性化回避不能点を越えた個体の割合（外環）を示す。

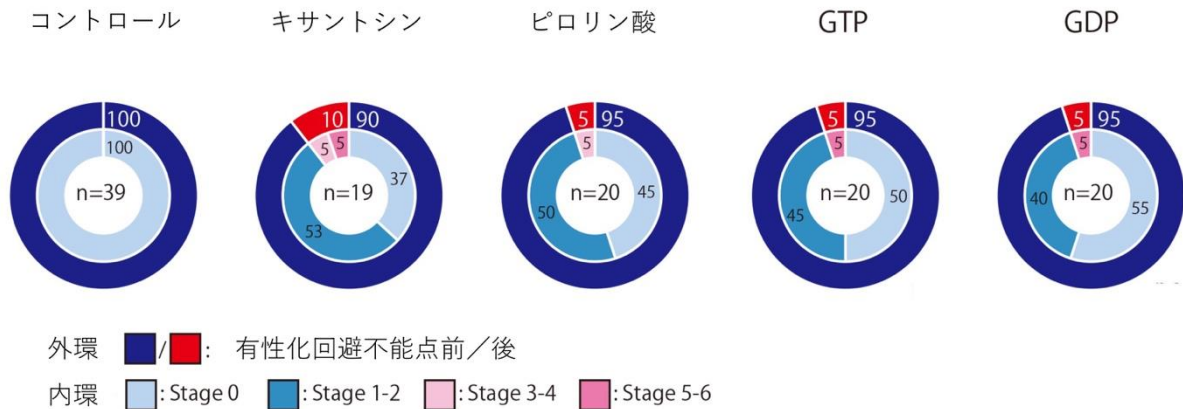
また、有性化因子を含んでいることがわかっているリュウキュウナミウズムシと別種のプラナリア、イズミオオウズムシの卵カプセル由来のRNAを材料にしたトランスクリプトーム解析<sup>#3</sup>によって、プラナリアの卵カプセルではプリン代謝が盛んに行われていることがわかりました。そして、リュウキュウナミウズムシの卵カプセル、有性個体、無性個体を材料にしてメタボローム解析<sup>#4</sup>を行い、無性個体に比べて卵カプセルや有性個体に豊富に含まれる既知の化合物を37種類選び出しました。これらの化合物をリュウキュウナミウズムシの無性個体に4週間給餌した結果、卵巣誘導物質が18種類同定されました。興味深いことに、その内、6種類はプリン代謝<sup>#5</sup>



## プレス発表資料

### PRESS RELEASE

に関わる化合物であることがわかりました。特に図4で示した4種の化合物の給餌では統計的に有意差はありませんでしたが、完全に有性化した検定個体が得られました。リュウキュウナミウズムシの無性個体は約40年間、研究室の飼育条件下で自然有性化は起こっていないことから、この結果は無視できないと思っています。どちらにせよ、トランスクリプトーム解析<sup>#3</sup>とメタボローム解析<sup>#4</sup>から得られた結果から、プリン代謝<sup>#5</sup>が有性化機構に重要であることが示唆されました。



#### 図4. プラナリア卵カプセルに豊富に含まれるプリン化合物の有性化活性テスト

メタボローム解析<sup>#4</sup>で選出された卵カプセルに豊富に含まれる化合物をリュウキュウナミウズムシの無性個体に4週間給餌したところ、18種類の化合物に卵巣誘導活性があった。その内、6種類はプリン代謝<sup>#5</sup>に関わる化合物であった。この図では6種類中4種の化合物の結果を示している。ドーナツチャートは検定個体の有性化の進行(図2)について、それぞれのステージに到達した個体の割合(内環)と有性化回避不能点を超えた個体の割合(外環)を示す。

#### 【今後の展開】

本研究の成果から、有性化因子を出発物質とするプラナリア有性化機構が、寄生性のグループの性成熟のシステムにも進化的に受け継がれ保存されている可能性が示唆されました。今後、安全なプラナリアをプラットフォームにして、広く扁形動物門に保存された有性化因子が同定されることで、吸虫類などの有性化(性成熟)を阻害するアンタゴニスト<sup>#6</sup>の作製が可能になり、顧みられない熱帯病とされる世界的な吸虫類による健康被害の軽減などにつながることを期待されます。

#### 【語句説明】

##### #1 リュウキュウナミウズムシ (*Dugesia ryukyuensis*)

プラナリアは和名をウズムシとよびます。本研究では、1984年に沖縄で採集されたリュウキュウナミウズムシ (*Dugesia ryukyuensis*) 1個体に由来する無性クローン集団、OH株(沖縄[Okinawa]で採集して弘前[Hirosaki]で株化したことに由来する)が用いられました。

##### #2 高速液体クロマトグラフィー

サンプル(液体)中に含まれる物質を化学的な性質(分子の大きさや極性など)によって分離し、検出できる方法。どのような化合物かまでは分からなくても、サンプル中にそれがどれくらい含まれているか、他の物質と分離して調べることができます。



## プレス発表資料

### PRESS RELEASE

#### #3 トランスクリプトーム解析

生物の体の中で発現している遺伝子（mRNA）を網羅的に解析する方法。どのような遺伝子がどれくらいの量で発現しているかを調べることができます。

#### #4 メタボローム解析

生物の体の中にある様々な化合物（代謝産物）を網羅的に解析する方法。化学的な特徴をデータベースと照合する方法をとるので、主に既知の物質がターゲットとなります。人間がまだ把握していない、未知の化合物は残念ながら調べることができません。

#### #5 プリン代謝

プリン骨格をもつ様々な化合物の代謝のこと。DNAやRNAの材料になる物質や、細胞の中で重要なシグナル伝達物質として働く物質などが含まれ、生物にとって重要な代謝経路のひとつです。

#### #6 アンタゴニスト

ターゲットの化合物の「似て非なる」物質。ターゲットの化合物が結合すべき受容体に結合することができてしまいますが、果たすべき機能を果たしません。結果的にターゲットの化合物の機能を阻害することになります。

#### 【論文情報】

##### タイトル：

“Sex-inducing effects toward planarians widely present among parasitic flatworms”

##### 著者名：

Kiyono Sekii<sup>1,12\*</sup>, Soichiro Miyashita<sup>1</sup>, Kentaro Yamaguchi<sup>1</sup>, Ikuma Saito<sup>1</sup>, Yuria Saito<sup>1</sup>, Sayaka Manta<sup>1</sup>, Masaki Ishikawa<sup>1</sup>, Miyu Narita<sup>1</sup>, Taro Watanabe<sup>1</sup>, Riku Ito<sup>1</sup>, Mizuki Taguchi<sup>2</sup>, Ryohei Furukawa<sup>2</sup>, Aoi Ikeuchi<sup>3</sup>, Kayoko Matsuo<sup>4,13</sup>, Goro Kurita<sup>5,14</sup>, Takashi Kumagai<sup>6</sup>, Sho Shirakashi<sup>7</sup>, Kazuo Ogawa<sup>8</sup>, Kimitoshi Sakamoto<sup>1</sup>, Ryo Koyanagi<sup>9</sup>, Noriyuki Satoh<sup>9</sup>, Mizuki Sasaki<sup>10</sup>, Takanobu Maezawa<sup>11</sup>, Madoka Ichikawa-Seki<sup>3\*</sup>, and Kazuya Kobayashi<sup>1\*</sup> (\*: 責任著者)

##### 所属：

1. 弘前大学農学生命科学部、2. 慶應義塾大学自然科学研究教育センター、3. 岩手大学農学部共同獣医学科、4. 岐阜大学応用生物科学部、5. 栗田動物病院、6. 東京医科歯科大学寄生虫学熱帯医学分野、7. 近畿大学水産研究所、8. 目黒寄生虫館、9. 沖縄科学技術大学院大学マリンゲノミクスユニット、10. 旭川医科大学医学部寄生虫学講座、11. 津山工業高等専門学校総合理工学科

##### 現所属：

12. 慶應義塾大学商学部、13. 熊本県阿蘇保健所、14. 北里大学大村智記念研究所・大学院感染制御科学府

##### 掲載誌：

国際科学誌 iScience

##### DOI：

10.1016/j.isci.2022.105776



弘前大学  
HIROSAKI UNIVERSITY



慶應義塾大学



岩手大学  
IWATE UNIVERSITY

# プレス発表資料

## PRESS RELEASE

本研究は科学研究費補助事業、科学研究費補助事業、新学術領域研究「動物における配偶子産生システムの制御」（課題番号26114501、16H01249）、科学研究費補助事業、新学術領域研究「配偶子インテグリティの構築」（課題番号19H05236）、科学研究費補助事業、基盤研究(B)（課題番号19H03256）、科学研究費補助事業、若手研究（課題番号19K16175）、弘前大学次世代機関研究によって支援されました。