

吸虫の*in vitro* 培養系の創出がもたらすパラダイムシフト



研究代表者	岩手大学・獣医学部・准教授	研究者番号：20700488
	関 まどか（せき まどか）	
研究課題 情報	課題番号：26B306	研究期間：2026年度～2028年度
	キーワード：寄生虫、吸虫、扁形動物、プラナリア、 <i>in vitro</i> 培養	

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

寄生性扁形動物（吸虫類・条虫類）に代表される大型の寄生虫が引き起こす感染症は、大部分がWHOにより「顧みられない熱帯病」に指定されている。持続可能な開発目標（SDGs）では2030年までの制圧が目標に掲げられているが、その実現は見通せない。そもそも、寄生性扁形動物の寄生現象の本質はほとんど何も解明されていない。寄生はどのように成立するのか？寄生適応に必須の因子は何なのか？これらの問いに私たちは答えを持ち合わせていない。答えがなければ、対策を講じることができないため、医学・獣医学領域では寄生虫疾患が長らく放置され続けてきた。研究上の障壁は「大型の寄生虫の試験管内（*in vitro*）培養は不可能」とされてきたことである。1980年代に種々の寄生虫について*in vitro* 培養が試みられたが、大型の寄生虫では悉く失敗におわり、基礎的研究に必要な実験アプローチ法に乏しい時代が長く続いた（図1）。最近、我々は、寄生性扁形動物の祖先とされる自由生活性扁形動物（プラナリア）の研究班を含む学際融合研究チームの叡智を集結して、吸虫の一種である肝蛭（かんとつ）を実験モデルに*in vitro* 培養系の創出に成功し、研究上の障壁をついに突破した。「吸虫が*in vitro* 培養できる」という発見は、感染症学・寄生虫学の常識を覆すパラダイムシフトである（図1）。本研究領域では、ひとまず研究対象を吸虫に限定して、*in vitro* 培養技術に基づいて寄生現象の本質を紐解くが、研究成果の波及効果は条虫類や寄生性線虫類にも及び、将来的に学術変革領域研究（A）につながる新しい研究概念が創成される（図1）。我々が創造するパラダイムシフトにより、寄生虫学研究が飛躍的に発展すると確信している。

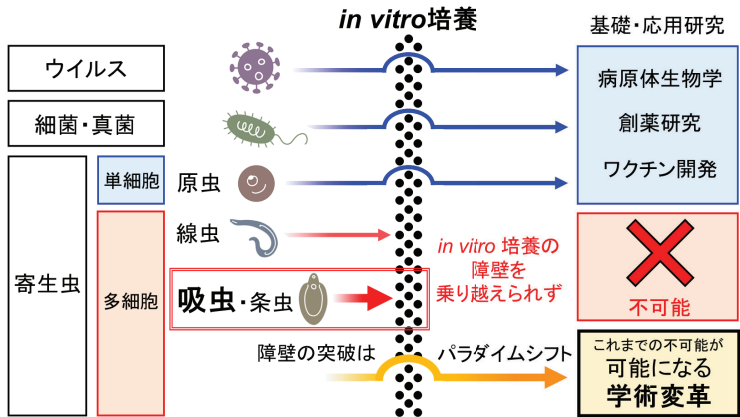


図1 病原体の*in vitro* 培養と基礎・応用研究の関係

●本研究領域が創成された経緯

世界で3億人が吸虫感染症に苦しんでいる。多くは人獣共通感染症であり、本研究で実験モデルとする肝蛭症だけでも、畜産業に対して年間32億USDに達する経済被害があると推計される（Spithill, 1999）。体内移行中の幼虫が肝臓を摂食することで起こる創傷性肝炎では、出血と炎症により宿主が死に至ることもある。このように非常に重要な疾患であるにもかかわらず、吸虫感染症対策は長らく放置されてきた。主な原因は研究基盤の不足にあり、その要因は2つあげられる。

1つ目は、吸虫の実験室株の継代には哺乳類と巻貝の両方が必要で、維持管理が難しく、研究者人口が少ないことである。**A01哺乳類班**を推進する領域代表者は、肝蛭の実験室株と、巻貝を恒常的に維持する技術の標準化に努め、普及を図ってきた。この努力が**A03巻貝班**と**A04遺伝子変換班**との関係構築に繋がった。2つ目は、吸虫は大型（図2）なので、常識的に考えて、*in vitro* 培養は不可能とされてきたことである。領域代表者自身も、当初は「まず無理だろう」という先入観を持っていた。この障壁の突破を実現したのが発生生物学を専門とする**A02プラナリア研究班**との学際融合である。学際融合研究により、プラナリアで生殖様式転換を担う有性化因子が、網のレベルを超えて寄生性扁形動物でも性成熟に関与し、*in vitro* で幼虫の発育を促進することが明らかになった。この発見が起爆剤になり、本研究領域の創成に至った。

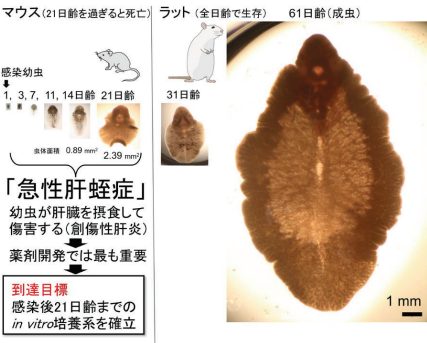


図2 肝蛭（かんとつ）の発育と到達目標

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●研究領域および各計画研究の達成目標

本研究領域では、**A01-04の計画研究により、吸虫の培養系を創出し、創薬・ワクチン標的分子の探索を含むあらゆる基礎・応用研究を可能にする。**

A01 哺乳類班：吸虫の*in vitro* 培養系の完成
一網羅的解析を駆使した哺乳類体内の発育の再現
本研究計画が*in vitro*で達成した性成熟の鍵物質はA02プラナリア班が見出した有性化因子であった。しかし、現状の培養系には発育限界がある。そこで、網羅的解析を駆使して、さらなる発育を支持する因子を見出すことにより、哺乳類体内の発育を「正確」に模倣した培養系を完成させて、より実用的な*in vitro* 研究基盤を創出する。

A02 プラナリア班：プラナリアから寄生虫へ
一生産戦略転換の鍵物質、有性化因子合成経路の分子進化の解明

吸虫類の生殖戦略転換の鍵物質である有性化因子の合成経路の分子進化を解明する。自由生活性の扁形動物であるプラナリア有性化系をプラットフォームとして有性化因子の構造決定と有機合成を行う。また、トランスクリプトーム解析から有性化因子生合成に関わる遺伝子群を推定し、有性化因子の構造に照らし合わせて有性化因子合成酵素を同定する。さらに、A01との領域内共同研究として、吸虫類の有性化を阻害する有性化因子アンタゴニストを有機合成する。アンタゴニストの発見は新規伝播阻止薬の開発に繋がる。

A03 巻貝班：肝蛭人工発育モデルの確立と感染制御への挑戦—*in vitro* 発育システムの開発
巻貝体内での無性生殖では圧倒的に個体数が増加する。したがって、肝蛭の防圧には、無性生殖世代でライフサイクルを断ち切ることが最も重要になる。本研究班では、まず巻貝体内の幼虫の動態を解析する。また、巻貝由来タンパク質、細胞外マトリックスの抽出・同定により発育環境の成分を解析し、幼虫の*in vitro* 培養系を設計する。これらの研究成果により、巻貝体内の幼虫の発育阻害による世界初の吸虫症感染制御法の構築を目指す。

A04 遺伝子変換班：宿主体外での寄生虫操作による遺伝子変換肝蛭の作製
肝蛭をはじめとする寄生性扁形動物の病原性、薬剤耐性あるいは寄生戦略を司る寄生虫側の因子はほとんど分かっていない。これは偏性寄生性という複雑な生活様式が障害となり、ノックアウトやノックインといった遺伝子変換技術の開発が遅れていることに原因がある。本研究班では、いったん宿主から取り出した肝蛭の生殖細胞・胚細胞に遺伝子変換を加え、操作済みの虫体を培養系を用いて維持・成熟させ、遺伝子変換された次世代の虫体を得ることを目指す。このような技術の確立により、寄生性扁形動物の特定遺伝子の機能解析が可能になり、これまで不可能であった発育責任遺伝子の正確な同定が実現できる。

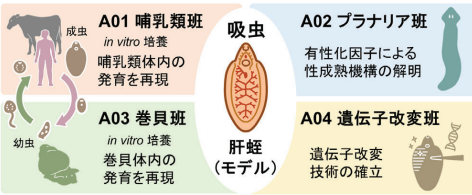


図3 本領域の計画研究