

## ここで線虫愛を語ってください

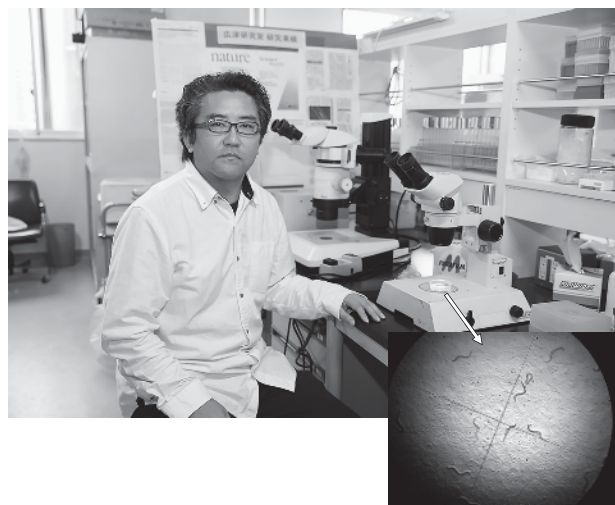
広津 崇亮

### はじめに

ここ最近、幸いにも私の研究が注目を浴びる機会が多くなり、メディアや講演会で話す機会も多くなった。その時によく注文されるのが、冒頭の言葉である。台本に書いてあることもある。これまで線虫を愛しているかどうか考えたこともなかった私だが、否応なく考えざるを得なくなったわけである。学生時代から20年以上も線虫研究を続けてきたのだから、嫌いではない。しかし愛しているのであれば、毎日実験でいじくり倒し、滅菌機にかけることができるわけもなく……ああでもないこうでもないと考えた結果、メディアでは「愛しています！」と空気を読んで答えてしまうのだが、やはり愛する対象と一言では片付けられない存在である。あるときは可愛い生き物、あるときは思い通りにいかない気難しい存在、あるときは生物の凄さを見せつける畏怖すべき対象、あるときは同志、そしてあるときは愛すべき存在。毎日毎日いろんな面を見せる奥深さ、尽きない魅力。そして、この懐の深さこそが、研究材料としての線虫の最大の魅力でもある。当初は発生と神経研究のモデル生物として導入されたが、遺伝、細胞死、性決定、生殖行動、筋肉、シグナル伝達、RNAi、老化、進化など、さまざまな生命現象においてモデルとなることが明らかとなってきた。さらに、以前はメカニズム解析のための基礎研究の対象としてのみ考えられてきたが、昨今社会利用の可能性も指摘されており、新たな魅力が加わっている。

### 線虫とは

線形動物門に属する動物の総称である。私が普段実験に使用しているのは *Caenorhabditis elegans* だが、一説には線虫は1億種以上いるとも言われており、*C. elegans* はその一種でしかない。線虫には寄生性のものと、自活性のものがある。人間との関わりでいえば、寄生性の有害線虫の方が有名であり、人間に寄生する線虫、家畜や農作物に寄生する線虫の生態や駆除法の研究が盛んに行われてきた。これら寄生性線虫を研究するのが、線虫学や寄生虫学といわれる学問分野である。ちなみに、2015年ノーベル生理学・医学賞の大村智博士の受賞理



由は「線虫の寄生によって引き起こされる感染症に対する新たな治療法に関する発見」であった。

人間に寄生する線虫で馴染み深いものといえば、カイチュウ (*Ascaris lumbricoides*) があげられる。哺乳類の小腸に寄生する体長20~30 cmの線虫で、雌雄異体である。雌は1日最大25万個の卵を産む。小腸で産み出された卵は糞便として体外に出るが、人糞で育てた野菜などから(最近は少なくなってきたと思われるが)卵が経口採取されると寄生する。まずはじめに小腸に寄生したあと、さらに体内を回って、最終的に小腸にたどり着いて成虫になることから、回虫という名前が付けられた。寄生すると毒素による体調不良がおこるが、日本人の寄生率は以前50%だったのが、現在は0.02%と激減している。

皆さんは子供のころギョウチュウ検査を受けたことがあるのではないだろうか。ギョウチュウ (*Oxyuridae*) も寄生性線虫の一種である。人間では主に盲腸に寄生する体長2~10 mmの線虫で、雌雄異体である。寿命は約2か月。睡眠中に、肛門付近で産卵する。そのかゆみのため、掻いた時に手指に付着して拡散する。日本の小学生の感染率は、以前は30%だったのが現在は0.2%である。

刺身を食べたときなどに誤って飲み込むと、激しい腹痛や嘔吐を引き起こすのがアニサキス (*Anisakis*) であ

著者紹介 九州大学大学院理学研究院生物科学部門 (助教), 株式会社HIROTSUバイオサイエンス (代表取締役)

る。もともとは海洋動物に寄生する線虫で、人間の体内では増殖しない。

マツノサイセンチュウ (*Bursaphelenchus xylophilus*) は、松に寄生する体長1 mmの線虫で、雌雄異体である。マツノサイセンチュウの寄生は松枯れを引き起こし、松の致死率は100%である。さらにこの線虫は、マツノマダラカミキリに乗って松から松へと移っていくため、松林が壊滅する原因となっている。品種改良による抵抗性松の創出は線虫の進化に追い付かず、薬剤の散布は他の動植物や周辺環境への影響が大きいことから、有効な駆除法が確立できていないのが現状である。

ジャガイモシストセンチュウ (*Globodera rostochiensis*) は、ジャガイモに寄生して発育不良を引き起こす。雌は大量の卵を生み、この卵は雌が死んでもその体が球形になった包囊 (シスト) となり、その中で長期間生存する。それが孵化するとまたジャガイモの根に寄生し、卵を産むというサイクルを繰り返す。シストの状態では駆除が難しい。そこで、孵化促進物質によってシストからの孵化を人工的に誘導し、寄生植物のない状態で餓死させることで、有効な駆除法が開発できる可能性が指摘されている。1992年に孵化促進物質であるソラノエクレピンAが発見され、2011年に全合成に成功した報告がなされている<sup>1)</sup>。

一般の方々にとって、線虫といえば寄生性有害線虫を思い浮かべるらしく、「寄生虫ががんを見つける」とか「線虫を体内に入れたら、がん細胞を食べてくれますか？」などと聞かれることもあるが、*C. elegans* は寄生性ではなく、自活性の線虫である。

### 線虫 *C. elegans* とは

土壌中に生息している自活性線虫で、成虫は体長約1 mmである。研究室では寒天培地で大腸菌を餌として飼育するが、自然界ではバクテリアを捕食していると考えられている。*C. elegans* は実験材料として優れた性質を多く持つことから、モデル生物として利用されている。飼育するうえでの利点としては、①寒天培地で飼育できるため取り扱いが容易、②寄生しないうえにシャーレから出ると乾燥して死滅するため特別な防護施設が必要ない、③雌雄同体のため掛け合わせの必要がない、④世代交代が約4日、⑤1匹の成虫から100~300個の受精卵が生まれ、大量培養も容易、⑥凍結保存により半永久的に株を保存・維持できるため、突然変異による株の変化にも対応できる、⑦餌がない培地上ではdauer幼虫が発生し、この幼虫は餌と水がなくても数か月生き延びられるため、株の維持が容易、などがあげられる。常に研究者が見張っていないでも良いというのは、実際に使ってみるとそのありがたみがよくわかる。

次に研究上の利点をあげると、①雌雄同体の自家受精により生まれるため、遺伝的背景が同じクローンで個体差がほとんどない、②体が透明で観察しやすい、③すべての個体が同じ発生をたどる、④細胞系譜が明らかとなっている (体細胞数は雌雄同体が959個、雄が1031個)、⑤すべての神経接続が明らかとなっている (神経細胞数は302個)、⑥遺伝学が使用できる。多細胞生物で初めて全ゲノム配列が明らかにされた、⑦さまざまな生命現象が哺乳類と似ている、⑧解析手法の開発が進んでいる、などがある。さらに私が特筆すべき点としてあげたいのは、線虫研究者コミュニティでは、高い倫理観をもってお互いに無償で情報や資料を提供しあう関係が長年構築されており、Worm baseなどに情報が集約され無償で利用できることである。このことが、線虫の研究を大きく発展させる礎となったことは間違いない。

*C. elegans* のモデル生物としての歴史は、1960年代にBrennerがモデル生物としての有用性を提唱したことから始まる。Brennerはその後、Horvitz, Sulstonとともに、「器官発生とアポトーシスの遺伝制御に関する発見をした成果」に対して2002年にノーベル生理学・医学賞を受賞している。さらにFireとMelloは「RNAiの発見」により、2006年のノーベル生理学・医学賞を受賞した。Chalfieは「緑色蛍光タンパク質 (GFP) の発見と開発」により、2008年のノーベル化学賞を受賞した。「なぜ線虫なんていう (マイナーな) 生物に注目したんですか？」とよく聞かれるのであるが、多数のノーベル賞科学者を輩出している通り、線虫は生物学の世界ではポピュラーな生物である。ちなみに、一般の方々にはモデル生物として使われているというのも馴染みがないらしく、「線虫の生態に興味がある研究者」と思われることも多いが、私自身はそもそも人間の嗅覚に興味があって、それを解明するためのモデルとして線虫を使っている。

### 線虫 *C. elegans* の嗅覚

線虫 *C. elegans* は嗅覚の優れた生物である。*C. elegans* の嗅覚神経はAWA, AWB, AWC, ASH, ADLの5種10個 (左右に1対存在する。線虫の神経はアルファベット3文字で表すことが多い) である<sup>2)</sup>。それぞれの嗅覚神経がどのような匂いを受容するかは一部が明らかにされており、AWA, AWCは主に好きな匂いを、残りの3種は主に嫌いな匂いを受容している<sup>3-5)</sup>。匂いと直接結合する嗅覚受容体は、7回膜貫通型Gタンパク質共役型の哺乳類と相同のタンパク質であり<sup>6-8)</sup>、嗅覚神経の感覚繊毛に局在している。*C. elegans* はゲノム上に嗅覚受容体遺伝子を約1200種以上有している<sup>9)</sup>。すなわち、一つの嗅覚神経におそらく100個を超える嗅覚受容体が発現していると予想され、一つの嗅覚神経が一種の嗅覚受



容体を発現する哺乳類の嗅覚神経とは異なっている<sup>7)</sup>。また匂いが嗅覚受容体に捉えられてから嗅覚神経が活性化するまでのシグナル伝達経路は哺乳類とほぼ同じであることがわかっている<sup>2)</sup>。哺乳類の場合、嗅覚神経で受容された匂いシグナルは、嗅球を経て中枢へと伝達されるが、*C. elegans*の場合嗅球は存在しない。嗅覚神経と神経接続を持つ下流の介在神経を経て、運動神経に伝えられ、匂いに対する応答が導き出される。*C. elegans*の匂いに対する応答は走性行動であり、好きな匂いには寄っていく誘引行動を、嫌いな匂いからは逃げる忌避行動を示す。誘引行動、忌避行動は寒天プレート上で容易に観察することができるため、*C. elegans*の匂いに対する反応を調べる指標として使用できる<sup>3)</sup>。

*C. elegans*の持つ1200個以上という嗅覚受容体遺伝子数は、ヒトの約3倍、犬の約1.5倍に相当する。そのため、おそらくより多くの匂いを識別する能力を備えていると予想される。また当研究室の実験結果では、匂い物質によっては*C. elegans*は犬と同レベルの感度を示している。「なぜこんなに嗅覚が優れているんですか？」という問いについては、「目がないから、自然界で餌を探すには優れた嗅覚が必要なんです」と答えているが、それにしてもなぜこんなに嗅覚が優れている必要があるのかは疑問である。

### 線虫 *C. elegans* の利用

*C. elegans*のモデル生物としての有用性はよく知られており、基礎研究の対象として長年幅広く利用されてきた。私自身、長年*C. elegans*を基礎研究の研究材料としてのみ捉えてきたが、数年前から二つの疑問が沸いてきた。①*C. elegans*はモデル生物であるという割には、そこでの成果を哺乳類に応用した例が案外少ない。②*C. elegans*の特性を生かして社会利用できないだろうか。①については、線虫に限らないのかもしれないが、生物種が異なると、その間の情報交換が速やかに行われにくい問題があると考えている。一つの研究室は一種の生物種の研究をすることが多く、また同じ生物種の研究者同士でコミュニティーを作ることが多いことも要因である。これが解決したら、*C. elegans*の有用性はもっと増すに違いない。②については、社会に役立つ研究に*C. elegans*が使えないかといくつか研究テーマを考えて進めていたら、しばらくして、がんの匂いの研究テーマが降ってきたから面白い。

最近私は*C. elegans*の優れた嗅覚を利用してがん検査に用いる研究を進めている。がんの解決には早期発見が最重要であるが、早期がんは組織が小さく、がん細胞が出す特有の物質が微量すぎて検知するのは困難であった。そこに、生物の嗅覚を利用しようというのである。

世の中にある検査はほぼすべてが人工機器か人工キットで行われている。検知する物質が大量な場合は問題にならないが、微量な場合、それを検知するには高額な人工機器が必要となることが多い。そうすると、1回数十数万円という検査ができてしまい、技術はいくら優れていても実用化は遠くなってしまう。つまり、高精度と低コストの両立が非常に難しい。生物の嗅覚を利用することで感度は機械以上、そのうえ飼育コストがほとんどかからない線虫を使うことで、両者を成り立たせているところが線虫がん検査N-NOSEの他にない特徴である。

これまで、*C. elegans*の研究材料としての有用性を述べてきたが、がん検査に用いる生物として見た場合にも、それがそっくりそのままあてはまる。掛け合わせの必要がなく、4日間で100倍に増える。そのため飼育が容易で大量培養でき、しかも低コストである。さらに生まれてくる子孫は遺伝的背景が同じクローンのため、個体差がほとんどない点でも制御がしやすい。また凍結保存により半永久的に株を保存・維持できるため、突然変異による株の変化にも対応できる。これらの点は検査に限らず、線虫を商業利用するうえでも大きな利点になり得る。今後、線虫のさまざまな利用法が開発されていくと予想される。

### あとがき

私が長年線虫のことを基礎研究の生物として捉えてきたのと同じく、私自身のことも基礎研究者として捉えてきたが、線虫の産業利用を思いついた途端、私自身もベンチャーの経営者として産業界の一員となった。某局のサイエンス番組に出演した時に、線虫が集まって私自身に変化する演出があって、オンエアを見たときに「とうとう線虫にされてしまった」とひっくり返ってしまったのだが、確かに自身の人生も線虫と一体化していついかなる気がしないでもない。数年後には「線虫を心の底から愛しています」と言えるよう、実用化の実現に向けて邁進していきたい。

### 文 献

- 1) Tanino, K. *et al.*: *Nat. Chem.*, **3**, 484 (2011).
- 2) Bargmann, C. I.: *WormBook*, p. 1 (2006).
- 3) Bargmann, C. I. *et al.*: *Cell*, **74**, 515 (1993).
- 4) Troemel, E. R. *et al.*: *Cell*, **83**, 207 (1995).
- 5) Troemel, E. R. *et al.*: *Cell*, **91**, 161 (1997).
- 6) Robertson, H. M. and Thomas, J. H.: *WormBook*, p. 1 (2006).
- 7) Bargmann, C. I.: *Nature*, **444**, 295 (2006).
- 8) Sengupta, P. *et al.*: *Cell*, **84**, 899 (1996).