

---

## 最終講義

---

# 寄生虫の進化と生存戦略

有 菌 直 樹\*

京府立医科大学大学院医学研究科寄生病態学

## Parasite Evolution and Survival Strategies

Naoki Arizono

*Department of Medical Zoology,*

*Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

## 抄 録

寄生虫の起源は、当然のことながら自由生活生物にある。現在の寄生線虫の祖先は、数億年前から複数の系統がそれぞれ独立して「寄生性」を獲得するに至ったと考えられることから、寄生性獲得の過程を1つの理論で説明することには無理があるだろう。しかし近年の研究から、少なくとも一部の寄生虫における寄生性の起源は、自由生活生物の幼虫期に獲得された phoresy や necromeny (共生の1型で、他動物に付着して遠隔地に運ばれたり、他動物が死亡したあとそこに増殖した細菌を捕食する性質)にあることが明らかにされつつある。一旦寄生性が獲得されると、宿主・寄生体関係は共進化と宿主転換によってさらに進化を遂げてきた。

キーワード：寄生虫，進化，線虫。

## Abstract

Many lineages of parasitic helminths originated independently in different geological periods at least since Silurian times. Although a single mechanism for the evolution of parasitism is an unlikely simplification, recent studies have shown that preadaptations, such as phoresy and necromeny, are crucial for the evolution of parasitism from a direct free-living lifecycle in certain nematode lineages. After acquisition of parasitism, host-parasite associations have further evolved through coevolution, host-switching, or combination of these two processes.

**Key Words:** Parasite, Nematode, Evolution.

## はじめに

私が若い時代に最初に抱いた興味は、「寄生

虫の進化」という課題だった。寄生虫には化石が残されていないことから、もとより実証的研究は不可能であるが、どのようにして自由生活

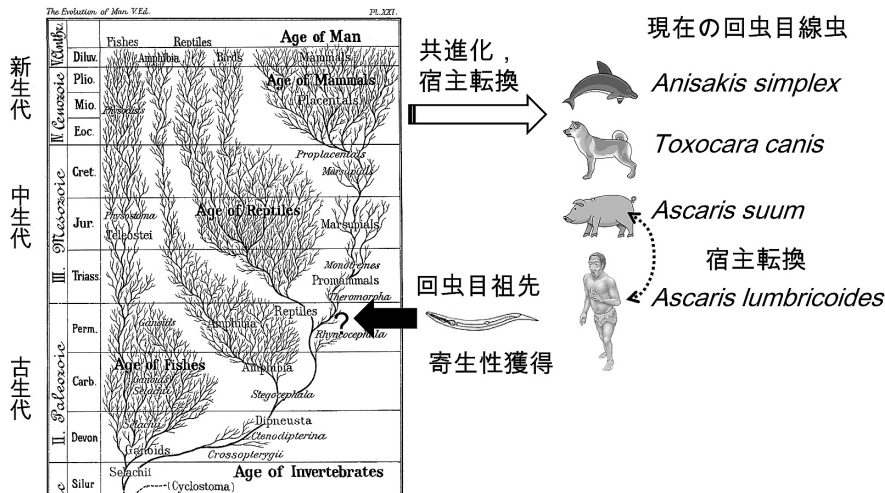
動物が寄生性を獲得し、どのような過程を経て進化を遂げてきたのかは最大の謎である。その後、宿主の免疫病理学の分野に興味は移行していったが、30年余りを経て再びこのことを考えるようになった。本論考では、寄生蠕虫進化に関する現在の学説を紹介するとともに、寄生虫進化と生存戦略に関する一側面について、自分自身の得た知見をまじえて概説する。

### 宿主・寄生体の共進化と宿主転換

寄生虫はもとより自由生活生物を起源とするが、寄生性を獲得した後は、その宿主・寄生体関係は共進化 host-parasite coevolution と宿主転換 host switch によってさらに進化を遂げてきたというのが現在もっとも広く受け入れられている学説である (図1)。共進化とは、第1の生物が第2の生物から受ける選択圧力により進化を遂げると同時に、第2の生物も第1の生物からの選択により進化することを指すが、これをさらに長期的、俯瞰的に見ると、2種の宿主動

物が共通の祖先から進化してきた場合、その共通の祖先に寄生していた1種の寄生虫も新しい宿主とともに2種に進化を遂げると見ることが出来る。これを裏付ける証拠の1つは、寄生虫の系統図と宿主の系統図がしばしば一致を見ることにある。ただしこの場合、寄生虫の進化は宿主の進化よりも遅れて見られる。すなわち、宿主が2種の独立種に進化した場合、寄生虫は1種でありつづけるか、または2つの亜種に進化する。図1に数種の哺乳動物に寄生する回虫目の線虫を示したが、それぞれの宿主に寄生する回虫目線虫の種が異なっている。哺乳類が様々に種分化を遂げるよりはるか以前に、脊椎動物の祖先に1種の線虫が寄生するようになり、これが現在の回虫目線虫の祖先となったと推測できる。

このように見てくると、寄生虫の宿主特異性はきわめて強固で動かし難いもののように思えるが、実際にはどうであろうか。宿主特異性を規定する要因は複数ある。宿主が地理的に寄生



Haeckel's Paleontological Tree of Vertebrates (c. 1879).

図1 宿主と寄生虫の共進化と宿主転換。哺乳類に寄生するいくつかの回虫目線虫の学名を図の右に示した。これらの線虫は各宿主に対する特異性が見られ、宿主の進化とともに寄生虫も宿主特異的に進化してきたとみなせる。ブタに寄生する *A. suum* とヒトに寄生する *A. lumbricoides* はヒトがブタを家畜化した後にいずれか宿主の回虫が他方に宿主を転換したと考えられる。図中、「回虫目の祖先」とは、必ずしも自由生活線虫を指すのではなく、たとえばすでに昆虫に対して寄生性を有していた線虫であった可能性もある。

虫の到達範囲内に存在するか、寄生虫が好適な宿主個体を選択（認識する）能力があるか、寄生虫が宿主体内に入った場合、宿主体内で成長し生殖できるか等である。現存するある寄生虫が1種類の宿主にしか寄生していないという現象を見出した場合、どの要因がこの1寄生虫—1宿主の関係を規定する上でもっとも重要かは寄生虫の種によって異なる。すなわち、宿主転換が生じうる余地が十分にあることになる。寄生虫の進化は、共進化とともに宿主転換も重要な役割を果たしてきたと見られている。図1に示したブタ回虫 (*Ascaris suum*) とヒト回虫 (*Ascaris lumbricoides*) は形態学的には同一種といっても過言でないが、両者間には gene flow がほとんどなく、また rDNA 遺伝子の一部領域に塩基の差が認められることから別種または亜種とされている。ブタがヒトに家畜化されたのはおおよそ 10,000 年前とされるが、この頃にブタかヒトのいずれかの回虫が一方の宿主へ転換を遂げ、その後それぞれの宿主内で独立して早期の種分化が進行してきたと見做すことができる。

現在の日本ではヒト回虫がヒト—ヒト間で生活環を維持することを可能とする条件が急速に失われ、日本国内からヒトの回虫は次第に消滅しつつある。我々が日本人から排出され、国内感染と推測される回虫の rDNA ITS 領域の塩基配列を解析したところ、その 3/7 がブタ回虫の遺伝子型を有していた<sup>1)</sup>。このことは、寄生虫はいつも同一の地域に存在する他の宿主に対して、宿主転換の試みを行っていること示唆するものかもしれない。

### 寄生虫の遺伝的多様性

分子生物学の進歩により、過去 20 年間に多くの種の寄生虫の塩基配列解析が進み、寄生虫の系統関係や進化に関する知見が飛躍的に増大してきた。核 ribosomal DNA が幅広い系統間の解析に適しているのに対して、ミトコンドリア DNA (mtDNA) は核 DNA に比べて変異速度が早く、近縁種の系統関係の解析のみならず、遺伝的多様性の解析にも適している。我々が調べ

た条虫の場合、たとえば大複殖門条虫は mtDNA 遺伝子多様性は小さい<sup>2)</sup>。この遺伝的多様性の欠如をどのように見るべきであろうか。ごく最近新しい寄生虫として進化してきたものは遺伝的多様性がまだ見られないであろう。しかし、もっとも近縁の *Diphyllobothrium stammacephalum* と大複殖門条虫は mtDNA *cox1* 遺伝子で 8.6% の差が認められ、大複殖門条虫は十分に古い起源を有するものと考えられる。一方、自然界における個体群サイズが急速に縮小しつつある場合も、遺伝的多様性が失われて行く。もしそうなら、大複殖門条虫は絶滅の危機にあるといえる。

大複殖門条虫に比べ、日本海裂頭条虫 *Diphyllobothrium nihonkaiense* (以下 Dn と略) は著明な mtDNA の遺伝的多様性を示す<sup>3,4)</sup>。Dn は北太平洋西岸に局在し、ヒグマやヒトを終宿主、降海性を有する太平洋サケ属魚類 (*Oncorhynchus* spp.) を第 2 中間宿主としている。一方ヨーロッパには降海性を有しない淡水魚類を第 2 中間宿主、ヒトやその他の哺乳類を終宿主とする近縁種の広節裂頭条虫 *D. latum* (以下 Dl と略) が分布している。Dn と Dl の mtDNA には約 11% の差が見られる。ヒト mtDNA の蛋白コード領域の 3rd position における塩基置換速度は 100 万年当たり 1.9% と推測されている。条虫における分子時計が不明の中で、あえてヒトの数値を当てはめると、両種の分化は約 600 万年前頃に生じたことになる。太平洋サケは約 500~700 万年前に現在の種の分化が完成したといわれており、その年代にほぼ一致する。

奇妙なことに、Dn の *cox1* 及び *nd3* 遺伝子は約 1.8% の差を示す 2 系統に大きく分かれる (図 2)。現在 2 系統の日本海裂頭条虫が混在して見られる原因 (あるいはその進化過程) は、一時的に個体群サイズが大きく減少するような事象 (bottle neck) が過去に生じた可能性や、過去に一旦地理的隔離が生じていた可能性など、様々な推測が可能である。この謎を解くためには中間宿主、終宿主を含めた進化と、その地理的移動を総合的に見ていく必要があり、今後の課題と言える。

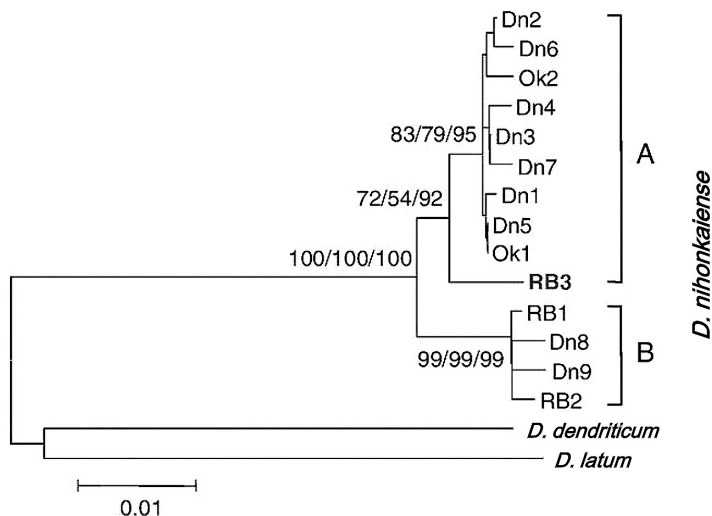


図2 日本海裂頭条虫 (*Diphyllobothrium nihonkaiense*) の *cox1* 及び *nd3* 遺伝子の塩基配列に基づく系統樹。

## 寄生性の進化

### —自由生活から寄生生活への転換—

寄生の始まり，すなわち自由生活動物が寄生性を獲得して行く初期の過程はどのようなものであっただろうか．宿主体内で生存，発育するためには宿主体内環境への生理的適応を必要とする．たとえば哺乳類の腸管内では，その低酸素状態下で生存できなければ直ちに死滅する．このため，寄生虫の祖先となった動物は，完全自由生活から，「phoresy」や「腐生」といった前適応過程を経て完全な寄生性の獲得に至ったとする仮説が提唱されている．phoresy とは共生 symbiotic association の一型で，ある動物が他の動物に付着し地理的移動を果たすことを指す．自由生活線虫の場合，dauer と呼ばれる発育停止，摂食停止した特殊な幼虫期がこれに相当する．dauer は他動物（たとえば昆虫）に付着し好適環境に運ばれるのみならず，ある種の dauer は付着した昆虫が死滅すると，そこに増殖する細菌類を捕食することで発育を再開する．それでは，現存する寄生虫を調べることにより自由生活から寄生への転換の過程を推測することが可能だろうか．

糞線虫属の線虫 (*Strongyloides* spp. 以下糞線虫と略) は，その生活環の中に自由生活の痕跡を現在も残しているユニークな寄生虫である．すなわち，宿主から外界に排出された虫卵は，その後3期感染幼虫に発育し，発育を停止し宿主への感染の機会を待つか，あるいは外界でそのまま自由生活型成虫にまで発育するか，そのいずれかの経路をたどる(図3)．私は1970年代前半，*Strongyloides planiceps* という種の糞線虫を対象として寄生生活への移行と自由生活への

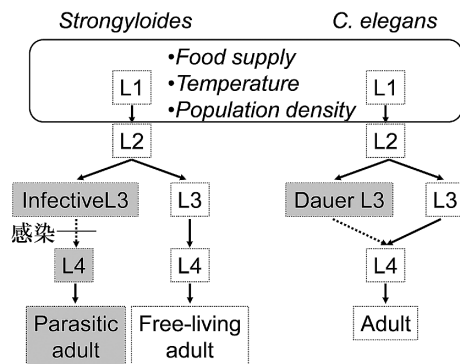


図3 糞線虫 (*Strongyloides* spp.) と *Caenorhabditis elegans* の生活史と環境因子に対する反応の類似性。

移行の選択を決定する要因について研究を行った<sup>56)</sup>。当時、糞線虫の自由世代と寄生世代への移行が環境条件によって左右されるか否かについて、定説はなかった。寄生世代の成虫由来の虫卵を様々な培養条件で培養し定量的な解析を行った結果、(1) 培養中に食物(細菌)が豊富に存在する場合、(2) 虫卵(幼虫)密度が低い場合、(3) 培養温度が好適(28度)の場合の3つの条件下では大半が自由生活型成虫に发育するが、そうでない場合は感染型幼虫となり发育停止することを見出した。さらに、培養条件を途中で変更する実験系により、寄生か自由生活かの選択は虫卵が孵化した後、第1期幼虫期の環境条件によって決定されることを明らかにした(図4)。この研究結果は、自然界における環境の悪化が寄生への転換を促す重要な要因であることを明確に示していた。

当時すでに、自由生活線虫 *Caenorhabditis elegans* は環境が悪化すると dauer (上述) を形成することが知られていたが、私の行った研究から8年後に、*C. elegans* においても dauer を誘導する要因が明らかにされた<sup>7)</sup>。それは糞線虫と全く同じく、第1期幼虫期における環境中の食物量、虫体密度、及び温度であった(図3)。*C. elegans* における dauer の形成要因と糞線虫における感染型幼虫形成要因の驚くべき類似性

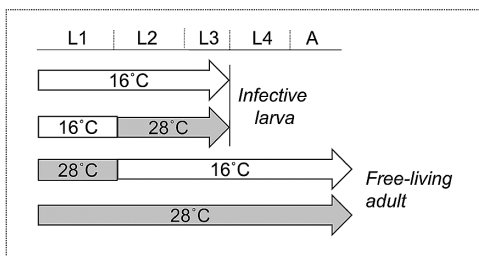


図4 *Strongyloides planiceps* の体外发育に及ぼす温度の影響。L1-L4は第1期～第4期幼虫、Aは成虫を示す。第1期幼虫期の培養温度が16度の場合、その後の培養温度に関わらず infective larva となり发育停止する(宿主に感染しないと发育再開できない)。第1期幼虫期の培養温度が28度の場合、その後の培養温度に関わらず第3期で发育停止することなく、自由生活型成虫にまで发育をとげる。

は、寄生線虫の感染性(感染幼虫形成)が自由生活線虫における dauer 形成の性質を起源として進化してきたことを如実に物語っている。

その後、*C. elegans* が分子生物学の研究対象として脚光をあびるようになり、dauer の形成機序について飛躍的な研究の進歩が見られた。1991年 Bargmann は、*C. elegans* の amphid neuron の1つをレーザー線で破壊することによって dauer が誘導されることを示し、amphid (chemosensory receptor) を介して線虫は環境要因を感受することを示した<sup>8)</sup>。*C. elegans* は生活環が極めて短く様々な mutant の選別が容易である。1990年代後半から2000年代前半にかけ様々な mutant の解析から、dauer 形成に関与する多数の遺伝子が明らかにされた(図5)。寄生線虫についても類似の遺伝子の探索がなされてきたが、近年になり、dafachronic acid と呼ばれるホルモンと核ホルモンレセプターが *C. elegans* の dauer 形成、糞線虫の感染幼虫形成のいずれにおいても重要な役割を果たしていることが明らかにされた<sup>9)</sup>。現在の寄生虫は、太古の昔、自由生活時代にすでに獲得されていた形質をたくみに利用することにより寄生性を獲得してきたと見るができるだろう。

### 寄生虫の宿主内生存戦略

*C. elegans* における研究の進歩の中で、dauer

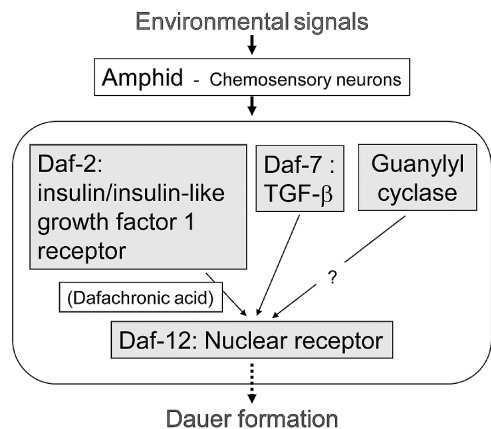


図5 *Caenorhabditis elegans* における dauer 形成の情報伝達経路。

の形成に関与する遺伝子は、同時に老化を制御する遺伝子のカスケードにも組み込まれていることが明らかとなってきた。dauer 形成と長生きを制御する遺伝子の下流では small heat shock proteins (例えば Hsp12.6)、活性酸素防御、及び解毒第Ⅱ相が長生きに重要な役割を果たすことが明らかにされつつある。寄生線虫も自由生活線虫が持つシステムを保持、活用することによって宿主内での生存をはかっているのだろうか。

我々は寄生線虫 *Nippostrongylus brasiliensis* (以下 Nb と略) を用いて研究を進めた結果、Nb は *C. elegans* と極めて類似した Hsp12.6 を発現していることを明らかにした<sup>10</sup>。Nb は感染から 2 週間以内に Th2 免疫反応により腸管から排除される。面白いことに、Nb-Hsp12.6 は 3 期感染幼虫期のみならず成虫が腸管から排除される時期に限定的に発現していた (図 6)、3 期感染幼虫期は外界の厳しい環境に耐え、宿主に感染し

うるまで長期生存を続けなければならない時期であり、腸管からの排除期は宿主からもっとも厳しい免疫学的攻撃を受ける時期である。Nb を胸腺欠損ラットに感染させると Nb-Hsp12.6 の発現は見られない。我々は、Th2 免疫によってマスト細胞増多症、腸管粘膜における粘液産生の亢進、Relm- $\beta$  の分泌等が生じ、これらが Nb に対する攻撃に重要な役割を果たすであろうことを指摘してきた<sup>11-15</sup>。Nb をマスト細胞欠損 *Ws/Ws* ラットに感染させた場合、ラットにおける Relm- $\beta$  の発現は低レベルで、Nb-Hsp12.6 の発現もまた低レベルであった。これらの結果から、Nb は宿主腸管管腔内において Relm- $\beta$  等の宿主由来分子を感知し Hsp12.6 を発現させるのではないかと推測している (図 7)。Nb 成虫を無栄養下で *in vitro* 培養すると Nb は数日で死滅するが、Nb-Hsp12.6 高発現の成虫は Nb-Hsp12.6 低発現の成虫に較べて *in vitro* における生存期間が約 1 日長い (未公表データ)。Nb-Hsp12.6

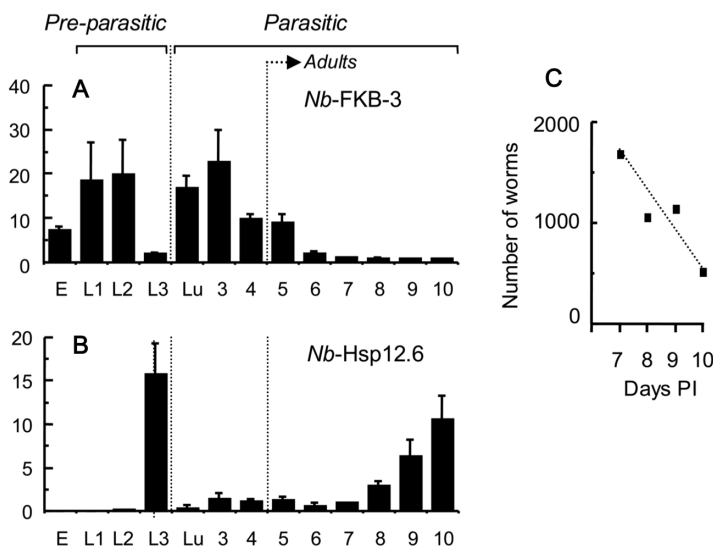


図 6 *Nippostrongylus brasiliensis* の各発育段階における遺伝子発現 (A, B)。E, 虫卵; L1-L3, 第 1 期~第 3 期幼虫; Lu, ラット感染後肺に到達した第 3 期幼虫; 3~10, ラット感染後 3~10 日後に腸管から回収された虫体。感染 5 日後に成虫が完成する。Nb-FKB-3 は peptidyl-prolyl cis-trans isomerase の 1 種でクチクラの形成に関与する。C. ラット感染 7~10 日後における小腸内成虫数の推移。この時期に成虫は腸管から排除される。

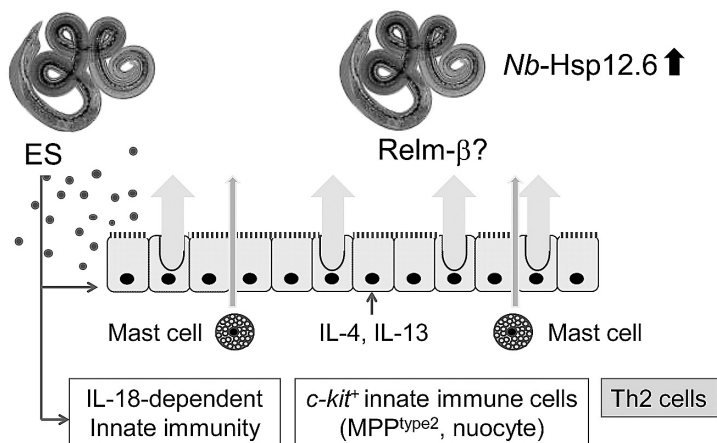


図7 腸管免疫に対する *Nippostrongylus brasiliensis* の Hsp12.6 応答

は, *C. elegans* のそれと同様に, 非好適環境下における生存に関与しているのではないかと推測される。

## おわりに

現在の寄生虫は, 自由生活動物の有する環境への適応戦略を, 寄生性獲得への前適応 preadaptation としてたくみに利用して, 寄生への転換をとげ宿主内での生存を果たしていることが次第に明らかとなりつつある。しかし, 寄生虫は決して単一種の自由生活動物を起源とするのではなく, 例えば寄生線虫においても多数の系統が, それぞれ独立して様々な時代に寄生

性を獲得してきたと推測されている。また中間宿主と終宿主を持ち, より複雑な生活環を示す寄生虫の進化過程もまだ推論の域を出ていない。寄生性の進化の研究は, 今やと緒についたばかりと言えるだろう。

## 謝 辞

吉田幸雄名誉教授をはじめとし, 多くの師, 同僚, そして, 研究室内で共に試験管を振って仕事をしてくれた多くの共同研究者に恵まれた。この方々がいなければ, 40年近くにわたり研究を続けることができなかつたらう, ここに深甚なる感謝の意を表する。

## 文 献

- 1) Arizono N, Yoshimura Y, Tohzaka N, Yamada M, Tegoshi T, Onishi K, Uchikawa R. Ascariasis in Japan: is pig-derived *Ascaris* infecting humans? *Jpn J Infect Dis* 2010; 63: 447-448.
- 2) Arizono N, Fukumoto S, Tademoto S, Yamada M, Uchikawa R, Tegoshi T, Kuramochi T. Diplogonoporiasis in Japan: genetic analyses of five clinical isolates. *Parasitol Int* 2008; 57: 212-216.
- 3) Arizono N, Shedko M, Yamada M, Uchikawa R, Tegoshi T, Takeda K, Hashimoto K. Mitochondrial DNA divergence in populations of the tapeworm *Diphyllobothrium nihonkaiense* and its phylogenetic relationship with *Diphyllobothrium klebanovskii*. *Parasitol Int* 2009; 58: 22-28.
- 4) Arizono N, Yamada M, Nakamura-Uchiyama F, Ohnishi K. Diphylobothriasis associated with eating raw pacific salmon. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 866-870.
- 5) Arizono N. Studies on the free-living generations of *Strongyloides planiceps* Rogers, 1943. I. Effects of quantity of food and population density on the developmental types. *Jpn J Parasitol* 1976; 25: 274-282.
- 6) Arizono N. Studies on the free-living generations of *Strongyloides planiceps* Rogers, 1943. II. Effect of

- temperature on the developmental types. Jpn J Parasitol 1976; 25: 328-335.
- 7) Golden JW, Riddle DL. The *Caenorhabditis elegans* dauer larva: developmental effects of pheromone, food, and temperature. Dev Biol 1984; 102: 368-378.
- 8) Bargmann CI, Horvitz HR. Control of larval development by chemosensory neurons in *Caenorhabditis elegans*. Science 1991; 251: 1243-1246.
- 9) Ogawa A, Streit A, Antebi A, Sommer RJ. A conserved endocrine mechanism controls the formation of dauer and infective larvae in nematodes. Curr Biol 2009; 19: 67-71.
- 10) Arizono N, Yamada M, Tegoshi T, Takaoka Y, Ohta M, Sakaeda T. Hsp12.6 expression is inducible by host immunity in adult worms of the parasitic nematode *Nippostrongylus brasiliensis*. Plos One 2011; 6: e18141.
- 11) Yamauchi J, Kawai Y, Yamada M, Uchikawa R, Tegoshi T, Arizono N. Altered expression of goblet cell- and mucin glycosylation-related genes in the intestinal epithelium during infection with the nematode *Nippostrongylus brasiliensis* in rat. APMIS 2006; 114: 270-278.
- 12) Kawai Y, Yamauchi J, Soga K, Yamada M, Uchikawa R, Tegoshi T, Arizono N. T cell-dependent and -independent expression of intestinal epithelial cell-related molecules in rats infected with the nematode *Nippostrongylus brasiliensis*. APMIS 2007; 115: 210-217.
- 13) Hashimoto K, Uchikawa R, Tegoshi T, Takeda K, Yamada M, Arizono N. Depleted intestinal goblet cells and severe pathological changes in SCID mice infected with *Heligmosomoides polygyrus*. Parasite Immunol 2009; 31: 457-465.
- 14) Hashimoto K, Uchikawa R, Tegoshi T, Takeda K, Yamada M, Arizono N. Immunity-mediated regulation of fecundity in the nematode *Heligmosomoides polygyrus*-the potential role of mast cells. Parasitology 2010; 137: 881-887.
- 15) Takeda K, Hashimoto K, Uchikawa R, Tegoshi T, Yamada M, Arizono N. Direct effects of IL-4/IL-13 and the nematode *Nippostrongylus brasiliensis* on intestinal epithelial cells in vitro. Parasite Immunol 2010; 32: 420-429.

### 著者プロフィール

有菌 直樹 Naoki Arizono

所属・職：京都府保健環境研究所・所長

略 歴：1972年3月 京都府立医科大学 卒業

1989年4月 京都府立医科大学医動物学教室 教授

2003年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科寄生虫学 教授

2011年3月 定年退職

専門分野：寄生虫学，医動物学

主な業績：各種寄生虫疾患の疫学についての調査研究を行ってきたほか，研究室内では線虫感染に対する生体防御機構や線虫が寄生生活に転換する機構に焦点をあて研究を行ってきた。日本寄生虫学会理事，日本熱帯医学会理事，日本臨床寄生虫学会理事，国際寄生虫学者連盟理事，Parasitology International 誌編集長等を歴任。