INVITATION

ユニークな研究の世界へご招待

酪農学園大学

1933年に創立された北海道酪農義塾を前身とする酪農学園大学。創立時から「循環農法」を推進し、北海道の一次産業を支えてきた。135ヘクタールの広々とした敷地には緑が広がる。正門を入るとすぐに牛舎があり、のんびり草を食む牛たちの姿が見えた

古くて新しい「ファージセラピー」で薬剤耐性菌問題に終止符を

学長 岩野英知さん

研究者として、学長として、忙しい日々を送っておられる岩野英知さん

天敵を利用して細菌を倒す

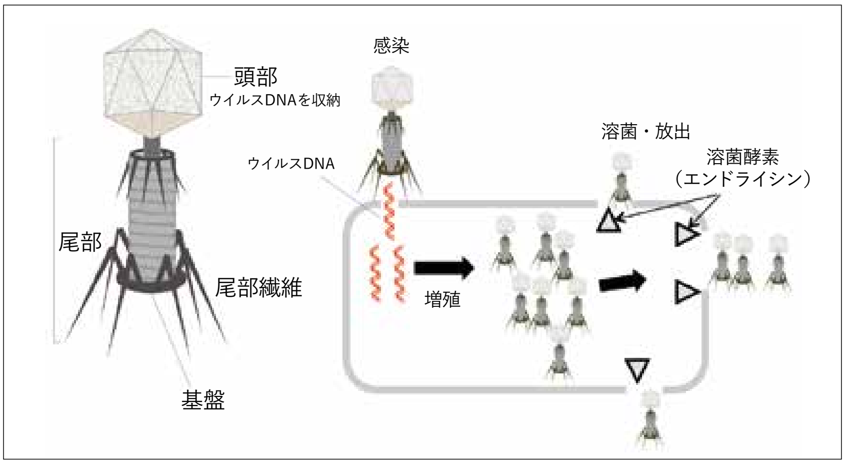
生物は増殖の過程でDNAとその使い方を変化させ、環境に適応しながら命をつないできた。その仕組みは人類の今日の繁栄をもたらした一方で、私たちの命を脅かす問題の原因ともなっている。代表例が薬剤耐性菌である。感染症を引き起こす細菌への対策として人類は抗菌薬を生み出したが、DNAの変異によって進化し薬剤耐性を身につけた細菌が体の中で増えてしまうと、薬による治療が困難になる。

2014年2月、英国政府の要請を受けた経済学者のジム・オニール氏が調査チームを率いて細菌の薬剤耐性(AMR：Antimicrobial Resistance)の問題についてまとめたレポート、通称「オニールレポート」が発表された。その中では、2013年時点のAMR感染症による死亡者は、少なく見積もっても世界全体で年間70万人にのぼり、このまま何も対策をせず現在のペースで薬剤耐性菌の発生率が増加した場合、2050年には年間1,000万人が死亡するという推計結果が示され、注目を集めた。世界全体で年間1,000万人という数は、がんによる死亡者数に匹敵する。

そして、AMR感染症の対策では、人々の意識の向上、新規抗菌薬開発の推進、診断精度の向上による抗菌薬の過剰使用の防止、農畜産業における抗菌薬の使用削減が重要であると提言している。

「それらに加え、抜本的な対策として期待できる治療法があります。それがファージセラピーです」と話すのは、酪農学園大学学長、獣医学博士の岩野英知さんだ。ファージセラピーとは、細菌に感染するウイルスであるバクテリオファージ(以下、ファージ)を用いる感染症の治療法。岩野さんは20年近く前からその研究に取り組んできた第一人者

上左：気さくに、かつ熱意を込めてファージセラピーについて教えてくださった岩野さん
上右：酪農学園大学の正門「狭き門」。門の下部には、名前の由来となった新約聖書マタイによる福音書の「狭き門より入れ」の一節が書かれたプレートが設置されている



［ファージの構造と感染サイクル］

であり、2021年には日本ファージセラピー研究会を発足させ初代会長を務めた。

「ファージは、いわば細菌の天敵です。ヒトの細胞がウイルスに感染するのと同じように細菌のレセプター分子に結合し、自分のウイルスゲノムを送り込んで娘ファージを増殖させ、溶菌酵素で細菌の膜を破壊して娘ファージを放出します。それによって細菌は死滅しますが、ファージはヒトや動物には感染せず害を及ぼしません。この仕組みを細菌感染症の治療に使えないかという考えは、1915年にバクテリオファージというものが発見された当時からすでにあり、実際に東欧諸国では活発に研究と臨床応用が行われてきました。現在、ロシア、ジョージア、ポーランドではファージが製剤化され、実際にヒトの細菌感染症の治療に利用されています」。

ファージセラピーが東欧中心に発展してきたのは、1920～30年代にファージの治療応用に積極的に取り組んだのが旧ソビエト連邦に属していたジョージアの細菌学者であったこと、さらに、ファージ発見から13年後の1928年にイギリスでペニシリンが発見され、製造や処方が簡単な抗菌薬として旧西側諸国で広く普及したことが挙げられる。世界大戦で東西が分断されていたという時代背景もあり、旧東側と西側で細菌感染症の治療法も異なる発展を遂げていった。

「ファージセラピーは、日本では徐々にその名が知られてきたという段階ですから新しい技術だと思われているかもしれませんが、実は100年前から臨床応用されてきた、歴史と実績のある治療法なのです」。

まずは獣医学領域で
ファージセラピーを推進

その古くて新しいファージセラピーに岩野さんが注目したのは2007年のこと。もともと酪農学園大学・大学院で学んだ岩野さんは、獣医学博士号を取得後、基礎研究の道に進み、薬物、発がん性物質などの代謝に関する研究を手がけてきた。大阪大学や海外の研究所での研究活動を経て2003年に母校の獣医生化学研究室へ戻り、環境ホルモンの代謝酵素などを研究していた。そして次の研究テーマを模索する中で、薬剤耐性菌が将来の社会問題になる可能性と、その対策としてのファージセラピーの有効性に注目したという。

「私自身、遺伝子クローニング（特定のDNA断片を大量に複製する技術）にファージを用いていたので扱い慣れていましたし、当時、ファージの治療応用に取り組んでいる研究者もごくわずかしかいなかったことから、これはやり甲斐があるのではないかと思ったのが研究をはじめたきっかけです」。

AMR対策では抗菌薬の適正使用が重要であり、厚生労働省が推進する「薬剤耐性対策アクションプラン」の取り組みを背景に、日本における抗菌薬の消費量は減少傾向にある。ただ、2023年の消費量はヒト用が約600トンなのに対し、畜産・水産動物用の薬としての消費分は約800トン、飼料に添加している分は約200トンにのぼる。

「家畜は体が大きいため1頭あたりの使用量が多く、また成長の初期段階から使用することで発育がよくなることもあって畜産の現場は抗菌薬に頼りがちです。そのため獣医

獣医生化学ユニットの皆さん。自由を尊重しているという岩野さんの指導のもと、研究室にも活気があふれる

学領域が耐性菌発生の温床になっているとも指摘されており、まずはその領域でファージセラピーを進めることが重要だと考えています」と岩野さんは語る。

細菌とファージの共進化の仕組みを利用

ファージは特殊な存在ではなく、環境中から私たちヒトを含む動物の腸管内まで普遍的にいるものだ。多種多様な細菌それぞれに特異的に感染するファージがおり、その数は細菌の10倍(10^{31})以上と見積もられている。もちろん、薬剤耐性菌に対するファージも必ず存在する。細菌はファージに対しても耐性を獲得しようと変異を繰り返すものの、ファージのほうも進化してまた感染するということを進化の長い歴史の中で繰り返してきた。

「細菌とファージはおよそ30億年にわたって、お互いの生存をかけた共進化を遂げてきました。進化は必ずしも宿主細菌を強くする方向に向かうわけではなく、ときには病原性を失ったり、増殖能力が低下したりと不利な方向に向かう場合もあります。このファージと細菌の共進化の仕組みをうまく利用するのがファージセラピーで、抗菌薬のようにさまざまな細菌に一律に作用するのではなく、狙った細菌を選択的に攻撃できることが最大の特長です。それにより、病原菌だけでなく常在菌が薬剤耐性化することも防げるのです。また細菌自体の能力を弱める変異を誘発することで、抗菌薬の効き目を高めたりすることも可能です」と岩野さんはファージセラピーの利点を語る。細菌のファージへの耐性化に対しては、複数種類のファージを混合し、カクテル化して投与することにより効果的に対応することが可能だという。

ファージセラピーのヒトへの臨床応用における成功例として広く知られているのが、2016年にアメリカで、多剤耐性菌によって全身状態が悪化していたパターソン氏を治療した「パターソン症例」だ。ファージセラピーによるヒトの治療実績を持つベルギーの研究チームなどの協力を得ながら、同氏から検出された多剤耐性菌に適したファージを選抜し、カクテル化して投与。昏睡状態から、数か月で無事に退院するに至った症例である。この最初の成功例をきっかけに、アメリカではその後もヒトへのファージセラピーが実施されているほか、食肉加工場では食中毒予防のスプレーとしてファージが使用され、ファージ製剤の開発も進んでいる。またフランスや中国などでも臨床試験が行われている。

薬剤耐性菌を出現させない世界をめざして

「今後、日本でも一部でヒトを対象とした臨床試験が始まり、ファージセラピーの認知度が高まると期待されます。私たち獣医生化学ユニットでは、2021年に従来の抗菌薬治療では治せない難治性外耳炎のイヌに日本で初めてファージセラピーを実施し、外科的治療との組み合わせで完治させることに成功しました[*1]。イヌの外耳炎のほかにもネコの膀胱炎など難治性の感染症に悩まされるペットは数多いことから、この症例をきっかけにペットでの臨床試験の成功例を増やそうと、資金集めのためのクラウドファンディング[*2]を2022年に実施しました。今後も症例を積み上げていくことで、ファージセラピーの可能性を示したいと考えています」。

ファージセラピーの普及には、投与法の確立や製剤化など、克服すべき課題も多い。多種多様なファージからターゲットに適した複数種をカクテル化して投与するためには、できるだけ多種の有用なファージを揃えておくライブラリーの充実も求められる。

「臨床試験を行いながら、私たちはそれらの課題にも取り組んでいます。ファージセラピーは『AMR対策の切り札』と言われていますが、むしろ抗菌薬の前にまずファージセラピーを行うことで、薬剤耐性菌を出現させないような世界が理想です。治療の選択肢を増やすことにより感染症で苦しむヒトと動物を少しでも減らすことが、この研究の目標です」と岩野さんは未来を見つめる。自分自身もいつ当事者になるかわからないAMR感染症。もしものときのためにも、ファージセラピーの今後の発展に期待と関心を持ち続けたい。（取材・文　関 亜希子）

*1 https://www.rakuno.ac.jp/archives/20710.html
*2 https://readyfor.jp/projects/Rakuno_Phage_Therapy