

## 2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	<b>バクテリオファージ KHP40 を利用するピロリ菌除菌法の開発</b>
キーワード	① バクテリオファージ、② ピロリ菌、③ ライフサイクル

### 研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	イワモト マサヒロ 岩本 昌大
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	高知学園大学 健康科学部 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	高知学園大学 健康科学部 助教
プロフィール	大阪大学大学院医学系研究科にて癌免疫療法の臨床試験の研究にかかわる。その後、現職。現在は臨床検査技師養成の傍ら、将来の薬剤耐性感染症に対する新規治療法の実現に向けてファージ研究に取り組んでいる。主な所属学会として、ファージ研究会、日本癌学会、日本臨床検査学教育協議会。

### 1. 研究の概要

バクテリオファージ（ファージ）とは、細菌にのみ感染するウイルスの総称である。なかでも、ピロリ菌に感染して溶菌を起こすことができるファージは世界でもたった4種しか発見されていない。溶菌を起こすということは、ピロリ菌の除菌に活用できるポテンシャルを有していることを意味する。この研究では、そのうちの1種である KHP40 について着目した。KHP40 を治療用ファージとして確立させるためには、その基礎的な解析が非常に重要である。本研究ではそのライフサイクルについて解析を行った。現在も治療用ファージとして有用か否か、あるいはより除菌能力が高い改良型 KHP40 の作成について継続して実験を行っている。

### 2. 研究の動機、目的

ピロリ菌は急性胃炎や慢性活動性胃炎を惹起し、胃がんなどとの関連が報告されている。また、薬剤耐性化に伴い、除菌が困難となる可能性も有している。我が国の若年層においては、感染率が減少傾向にあるといわれているものの、世界人口の約半数が感染しているとの推計がなされており、その治療選択オプションが待たれる。ピロリ菌ファージは非常に珍しく、KHP40 はその基礎的な情報さえも明らかでない部分が多い。本研究はこれらを明らかにするため、実施された。

### 3. 研究の結果

ピロリ菌ファージ KHP40 のライフサイクルを明らかにするため、以下（1）～（4）のポイントを明らかにした（図参照）。

#### （1）吸着効率

溶菌のために必要な第1段階である、ピロリ菌に対するファージKHP40の吸着実験を行った。治療用ファージでは、多種多様なピロリ菌であっても吸着し、同様の活性を示さなければその有

用性は低くなる。そのため、本実験では異なるピロリ菌株を用いて吸着効率を明らかにした。

#### (2) 潜伏期間とバーストサイズ

KHP40 のライフサイクルを解明するために、シングルステップファージ増殖実験を行った。潜伏期間とは、ファージである KHP40 がピロリ菌に吸着して子ファージが産生されるまでの期間である。バーストサイズとは、KHP40 が感染した後に 1 個のピロリ菌から何個の子ファージが産生されるかを意味する。これらのデータを明らかにした。

#### (3) pH 安定性

ピロリ菌は胃に定着するため、KHP40 も胃で活性をもたなければピロリ菌の除菌は期待できない。胃の環境は酸性下にあるため、酸性条件下においてもファージの活性を維持できるか明らかにした。

#### (4) 偽溶原化の安定性(保持)

KHP40 は、そのライフサイクルの一部として、溶菌サイクル以外に溶菌を伴わない偽溶原化を起こすことが明らかとなっている。治療用ファージにおいて、偽溶原化の存在は不適であるとされている。そのため、偽溶原化の保持がどの程度安定的であるのかを明らかにした。



図. 本研究で明らかにした KHP40 ライフサイクルのポイント

ファージ KHP40 は宿主となるピロリ菌に吸着した後、宿主の細胞内で子ファージを産生して放出する。放出の際に、宿主細胞を破壊する必要があるため、溶菌が生じる。このため、これらの一連のサイクルを溶菌サイクルという。一方、KHP40 はピロリ菌に感染したにも関わらず、溶菌を起こさず、ピロリ菌ゲノムと独立してファージ DNA だけで存在するサイクルももつ。これを偽溶原化という。本研究では青色で示す上記 4 つのポイントについて明らかにした。

## 4. 研究者としてのこれからの展望

KHP40 のライフサイクルを明らかにするとどまったが、本ファージは未だ不明な点が多く、今後も KHP40 の理解や治療応用に向けた研究を遂行する。また、ピロリ菌ファージだけでなく、他の感染症に係る治療用ファージについても新規の分離や調査を実施し、ファージ研究の幅を広げていきたい。また、ヒトの体には微生物が数多く存在し、腸内細菌叢の重要性が明らかになってきたが、同様にファージも体内に存在し、細菌叢の制御を通して間接的あるいは直接的にヒトの生命活動に関与しているはずである。このような生体中でのファージの存在意義 (どのような共存関係にあるのか) を明らかにしたい。

## 5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本研究に賛同し、ご寄付をいただきました関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。人類は新型コロナウイルスによって、ウイルスの悪い側面を痛烈に思い知らされることとなりました。しかし、我々の身の回りには非常に多くの微生物が存在しており、その中で、《敵の敵は味方であるように》、同じウイルスであるバクテリオファージは、寧ろ治療に活用することのできるヒトにとって良い側面を持つウイルスであるといえます。かなり近い将来、がんを抜いて、薬剤耐性感染症（AMR）が死因の第1位になると予想されています。これは、薬の効かない難治性の細菌等の感染症がまた我々を苦しめることを意味します。このため、AMRに対する治療のオプションは喫緊の課題です。再び流行しうる感染症に備えて、今度はウイルスを《味方につける》ファージ療法がその一筋の光となるよう信じて取り組んで参ります。今後とも変わらぬ御支援をよろしくお願い申し上げます。