
【演題 4】

バクテリオファージを用いた疾患治療法の開発

自治医科大学 医学部 感染・免疫学講座

講師 氣賀 恒太郎 (きが こうたろう)

勤務先：

自治医科大学

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

学歴・職歴：

2016年9月 - 現在

自治医科大学 医学部 感染・免疫学講座 細菌学部門 講師

2014年11月 - 2016年8月

東京大学医科学研究所 感染症国際研究センター 細菌学分野 特任助教

2014年3月 - 2014年10月

東京大学医科学研究所 感染症国際研究センター 細菌学分野 特任研究員

2011年4月 - 2014年2月

Max-Planck-Institute of Immunobiology and Epigenetics 博士研究員

2008年4月 - 2011年3月

日本学術振興会特別研究員 (DC1)

2007年4月 - 2011年3月

東京大学 医学系研究科 病因・病理学専攻

2005年4月 - 2007年3月

東京大学 工学系研究科 化学生命工学専攻

2001年4月 - 2005年3月

東京大学 工学部 化学生命工学科

学位：

博士 (2011年 東京大学)

所属学会：

日本細菌学会

専門分野：

バクテリオファージ、細菌学、遺伝子工学

受賞歴：

2019年 JMU シンポジウム講演優秀賞

2014年 東京大学医科学研究所成果発表会 ベストポスター賞

要 旨

我々人類は、これまでに数多くの抗菌薬を開発し続け、様々な細菌感染症を治療してきた。しかし、抗菌薬の使用から間もなく薬剤耐性菌（抗菌薬が効かない細菌）が報告され始めた。今や耐性菌は世界中いたるところに存在し、臨床で使用されているほぼ全ての抗菌薬に対して耐性菌が出現している。その一方で、近年は新しい抗菌薬の開発が進んでおらず、薬剤耐性菌に起因する感染症の抗菌治療はますます困難になっている。このような状況を放置しておくと、2050年には年間1000万人の死者が出るというイギリス政府の報告もあり、耐性菌感染症の問題は解決しなければならない世界的な課題となっている。このような危機的な状況のなか、近年本国を含め、世界各国が相次いで薬剤耐性対策アクションプランを策定し、耐性菌に対する新たな予防・診断・治療法の開発を国家戦略として推進している。

薬剤耐性菌が生じてしまう原因として、抗菌薬の乱用や、抗菌スペクトルの広さが挙げられる。そのため、抗菌薬の適正使用や、病原細菌を狙い撃ちできるような抗菌薬の開発が求められている。そこで我々は、狙った細菌を選択的に殺菌できる抗菌薬の開発を試みた。まず初めに着目したのが配列標的型 RNA 切断酵素である CRISPR-Cas13 である。CRISPR-Cas13a は 2016 年に機能が解明された CRISPR-Cas (clustered regularly interspaced short palindromic repeat and CRISPR-associated proteins) システムで、標的 RNA を認識すると RNA 切断酵素の活性部位が露出し、菌の RNA を無差別に切断することで菌の増殖を抑制する (Abudayyeh O. O. et al., 2016, Science)。そこで私は、CRISPR-Cas13a に薬剤耐性遺伝子を狙わせることで、薬剤耐性菌の増殖を抑制できるのではないかと考えた。実際に、薬剤耐性遺伝子を標的にするよう設計した CRISPR-Cas13a を薬剤耐性遺伝子保有菌株に発現させると、その増殖を顕著に抑制した。

CRISPR-Cas13a の抗菌活性を発揮させるためには、それを菌体内へデリバリーする必要がある。そこで私は、細菌に核酸を注入することができるバクテリオファージ（通称ファージ）に着目した。実際に、ファージの殻（カプシド）に CRISPR-Cas13a 遺伝子を搭載した抗菌剤を作製し、これが狙った細菌を選択的に殺菌することを確認した (図)。類似の手法は配列標的型 DNA 切断酵素である CRISPR-Cas9 でも報告されていたが、CRISPR-Cas9 搭載ファージではプラスミド上に標的遺伝子が存在（実際に多くの薬剤耐性遺伝子はプラスミド性）すると殺菌できないことや、標的 DNA の切断が細菌に予期せぬ進化を引き起こす恐れがあったため、CRISPR-Cas13 の方が臨床使用に有利であることが示唆された。

このようにして我々は狙った細菌を殺菌できる新しい抗菌薬の開発に成功した (Kiga K. et al., in revision)。この抗菌剤はカプシドに抗菌性物質をコードする遺伝子を搭載したものであるため、抗菌カプシドと名付けた。抗菌カプシドは、薬剤耐性菌を選択的に殺菌できるため、薬剤耐性問題の解決に大きく貢献することが期待される。また、抗菌カプシドは抗菌治療のみならず、細菌叢の編集や、遺伝子検査にも応用できるため、医療、農林畜水産業、自然環境保全、食品製造などの幅広い分野での応用が期待される。

参考文献：

Kiga K. et al., Development of CRISPR-Cas13a-based antimicrobials capable of sequence-specific killing of target bacteria. bioRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/808741> 2019

