次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業
(腸内マイクロバイオーム制御による次世代創薬技術の開発)
研究開発中間進捗／成果概要報告書 (公開版)

公開

令和6年 10月 7日

1. 公募研究開発課題名：公募課題5：疾患克服に資する腸内細菌を標的とした先端的MB制御技術の開発
2. 研究開発課題名：腸内MB制御モダリティとしての「未知腸内ファージ」：その探索プラットフォーム開発とMB制御型ファージセラピー基盤の構築
3. 代表機関名：国立研究開発法人 産業技術総合研究所
4. 研究開発代表者名： 玉木 秀幸
5. 所属・役職：生命工学領域 生物プロセス研究部門・副研究部門長/研究グループ長
6. 全研究開発期間：令和3年12月1日 ～ 令和9年3月31日 (予定)

【研究開発概要】

本研究開発では、腸内細菌に感染するバクテリオファージを新たな腸内マイクロバイオーム制御モダリティとして捉え、各種疾患の発症に関与する嫌気性腸内細菌を特異的に抑制可能な未知腸内ファージを活きたまま獲得するための基盤技術の開発を目指すとともに、腸内ファージライブラリ構築を通じた腸内マイクロバイオーム制御型ファージ療法の研究基盤の確立を目指している。具体的な研究実施内容としては、(1) 未知腸内ファージ探索プラットフォームの構築、(2) 疾患関連腸内細菌や有用腸内細菌に感染する未知腸内ファージの獲得と腸内ファージライブラリ構築、(3) 未知腸内ファージを活用した革新的マイクロバイオーム制御技術の開発、の3点から構成されている。

【研究開発中間進捗／研究成果概要】

未知腸内ファージ探索プラットフォーム構築においては、コアとなる重要な3つの要素技術である「①下水や糞便試料からファージ粒子を活きたまま回収精製する技術」、「②嫌気プラーク法によるファージ単離技術」ならびに「③ハイスループット嫌気培養ファージ集積単離技術」をそれぞれ確立すると同時に、これまで全く獲得されなかったことのない未発見のファージを単離するための独自ノウハウやコツを見出し、その知見をフィードバックしながら未知腸内ファージ探索プラットフォームのブラッシュアップを進めることで、最終的に、未知腸内ファージ探索プラットフォームのプロトタイプの構築に至っている。実際に、未知腸内ファージ探索プラットフォームで軸となる3つの要素技術を適宜組み合わせながら、実サンプルからのファージ探索を実施しその結果に基づいて改良を随時行うことで、下水汚泥やマウス糞便サンプル等から新規なファージの単離と機能解明に至っている。より具体的には、疾患に関連するとされる様々な腸内細菌群に感染し死滅させる腸内ファージを少なくとも100株以上(探索プラットフォームの構築の過程で単離した腸内細菌以外のファージを含めると120株以上)を獲得することに成功した。単離もしくは液体培地による集積培養に成功した新規ファージに関しては、形態情報解析ならびにゲノム解読を実施し、獲得に成功した新規ファージの系統学的新規性ならびに腸内フローラにおける分布・溶原化の有無、溶菌関連遺伝子情報、形態情報などの詳細な解析を進め、これら生物情報基盤とともに未知腸内ファージライブラリーを着実に構築した。また、未知腸内ファージを活用した革新的マイクロバイオーム制御技術の開発では、宿主腸内細菌と獲得した腸内ファージをマウスに投与し、その後のマウスの表現系の観察や疾患症状関連パラメーター、さらには免疫機能評価等の分子生物学的実験に至るまで、ファージ投与の効果を精緻に評価する系を確立しつつあり、今後のファージセラピーの有効性検証に向けた評価技術ならびにファージによるMB制御技術の評価技術確立に向けた研究基盤が整備できてきていると考えている。