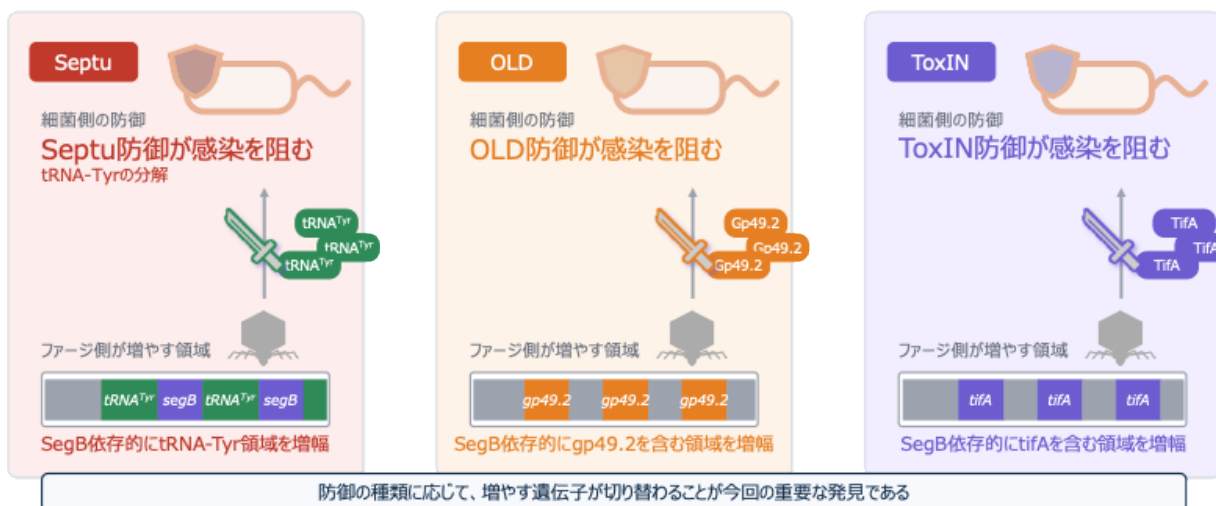


薬が効かない菌に挑む新戦略 細菌の防御網を破るウイルスの仕組みを解明

【発表（または研究成果）のポイント】

- 細菌に感染するウイルス「バクテリオファージ（ファージ）：細菌に感染し、殺菌するウイルスの総称。ヒトには感染しない。」が、細菌の防御システムに応じて、自らの抗防御遺伝子を一時的に増幅する仕組みを明らかにしました。
- ファージは DNA 切断酵素 SegB を使って、細菌の防御を突破するのに必要な遺伝子領域のコピー数を増やし、複数の抗ファージ防御システムを回避していました。
- 細菌側の防御を見極めて、それを越えられるファージを使うという次世代の抗菌治療戦略に重要な手がかりを与える成果です。



細菌の防御網を突破するファージの新戦略の解明

【概要】

抗菌薬が効きにくい薬剤耐性菌感染症が世界的な課題となる中、ファージを治療に利用するファージ療法が注目されています。ファージ療法では、原因菌が備える防御システムをファージがどのように突破するかが、治療効果を左右する重要な要素になります。

国立健康危機管理研究機構（JIHS）国立感染症研究所 治療薬開発研究部（部長：渡士幸一）の千原康太郎 研究員、氣賀恒太郎 室長らは、ルンド大学および国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センターの研究者らと共同で、ファージが細菌の防御を破るために、自らの抗防御遺伝子領域を増幅する仕組みを明らかにしました。

研究チームは、大腸菌ファージ T6 が、ホーミングエンドヌクレアーゼ SegB を介して自らのゲノムの一部を繰り返し増幅し、細菌の防御システム Septu、OLD、ToxIN を突破できることを示しました。防御の

種類によって増幅される領域は異なり、Septu 防御に対しては tRNA-Tyr を含む領域、OLD 防御に対しては gp49.2 を含む領域、ToxIN 防御に対しては tifA 領域の増幅に SegB が関わるということが分かりました。

これは、ファージが相手となる細菌の防御の種類に応じて、必要な抗防御遺伝子の量を増やし、感染を成立させることを示すものです。患者ごとに異なる原因菌の防御システムに応じて、効くファージを選ぶ・組み合わせる・設計するという次世代ファージ療法の実現に向けた重要な基礎的知見です。

【発表内容（または研究の背景）】

薬剤耐性菌による感染症は、既存の抗菌薬が効きにくく、治療が難しい症例が世界的に増えています。こうした中で期待されているのが、細菌だけを狙って感染・増殖し、最終的に細菌を壊すウイルスであるファージを用いる治療法です。

一方で、細菌はただファージに感染されるだけではありません。CRISPR-Cas や制限修飾系に加え、Septu、OLD、ToxIN など多様な抗ファージ防御システムを持ち、感染を強力に阻止します。このため、患者ごとに異なる原因菌に対して本当に有効なファージを選ぶには、細菌側の防御をファージがどのように突破するのかを分子レベルで理解することが不可欠です。

国立感染症研究所ではこれまでに、細菌の防御システム retron-Eco7 がファージ感染時に tRNA-Tyr を分解して防御活性を示すこと、さらにファージ側が tRNA を多量に生成してその防御を回避することを明らかにしてきました (Azam et al., Nat Commun. 2024, Ishikawa et al., Nat Commun. 2025)。しかし、ファージ側が tRNA を多量に生成するメカニズムは十分に解明されていませんでした。

本研究では、大腸菌ファージ T6 に着目しました。まず、細菌の防御システム Septu を持つ細菌に感染可能な T6 ファージの逃避変異株を分離し、そのゲノムを解析しました。その結果、逃避変異株では tRNA-Tyr と segB を含む領域が繰り返し増幅していることが分かりました。すなわち T6 は、細菌の防御を破るために、必要な遺伝子だけを選択的に増やしていたのです。

さらに解析を進めたところ、Septu は tRNA-Tyr を切断してファージ増殖を妨げる防御システムであることが分かりました。これに対し T6 は、tRNA-Tyr を含む領域を増幅して tRNA-Tyr の量を増やすことで、防御の効果を弱めていました。ファージが、防御によって減らされる分子を自ら補うことで感染を維持していたことになります。

この仕組みの鍵を握っていたのが、ファージの DNA 切断酵素 SegB です。segB を欠損させたファージや、酵素活性を失わせた変異ファージでは、この増幅は起こらず、防御突破能も低下しました。また、SegB がファージゲノムのどこを切断するのかを網羅的に調べたところ、複数の切断部位が確認され、SegB が DNA の切断と組換えを引き金として、必要な遺伝子領域の増幅を促していることが示されました。

重要なのは、この仕組みが Septu だけに限られなかった点です。OLD 防御に対しては、T6 は segB の近傍にある tRNA 領域ではなく、離れた場所にある gp49.2 を含む抗防御遺伝子領域を増幅していました。さらに、別のファージ T4 で知られている ToxIN 防御回避因子 tifA の増幅にも SegB が必要であることが分かりました。つまり SegB は、一つの防御だけに対応するのではなく、防御の種類に応じて必要な抗防御遺伝子を増やす仕組みに関わっていると考えられます。

しかも、この増幅は恒久的な変化ではありませんでした。防御圧がなくなると、増幅した領域はしだいに縮小しました。これはファージが、必要なときにだけ遺伝子コピー数を増やして適応する、可塑的な戦略を持つことを示しています。

本研究の意義は、個別ファージ療法の設計指針を与える点にあります。患者ごとに原因菌が違えば、持

っている防御システムも異なります。今後、原因菌がどの防御システムを持つのかを調べ、その防御を突破できるファージを選ぶ、複数のファージを組み合わせる、あるいは必要な抗防御遺伝子を備えたファージを設計するといった戦略が重要になります。本研究は、そのための重要な基礎となる成果です。

本研究は主として基礎研究であり、直ちに臨床でのファージ療法実用化を示すものではありません。しかし、薬が効かない菌に対し、患者ごとに最適なファージを選ぶ・組み合わせる・設計するという次世代の抗菌治療の考え方を前に進める成果であり、今後の難治性感染症対策に大きな示唆を与えるものです。本研究は4月20日、英国科学誌「*Nature Communications*」(オンライン版)に公表されました。

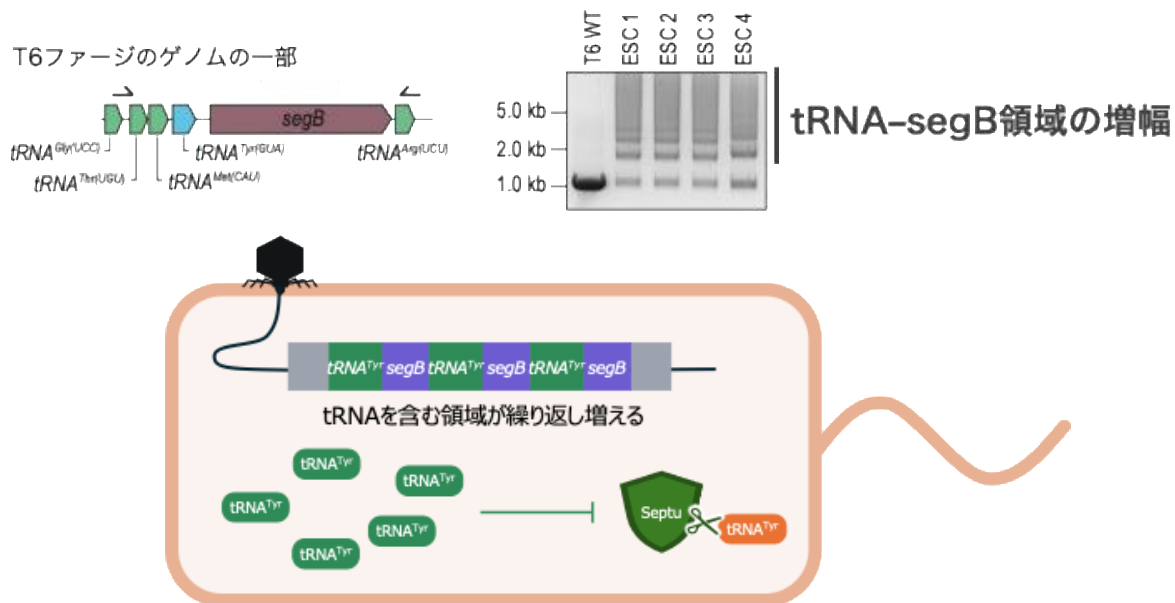


図1 細菌の防御システム Septu に対して、T6 ファージが tRNA-segB 領域を増幅して突破する

上：Septu 防御システムから回避する T6 ファージ (ESC ファージ) は、tRNA-segB 領域を増幅していることを PCR 法で確認した。下：Septu 防御システムから回避する T6 ファージの模式図

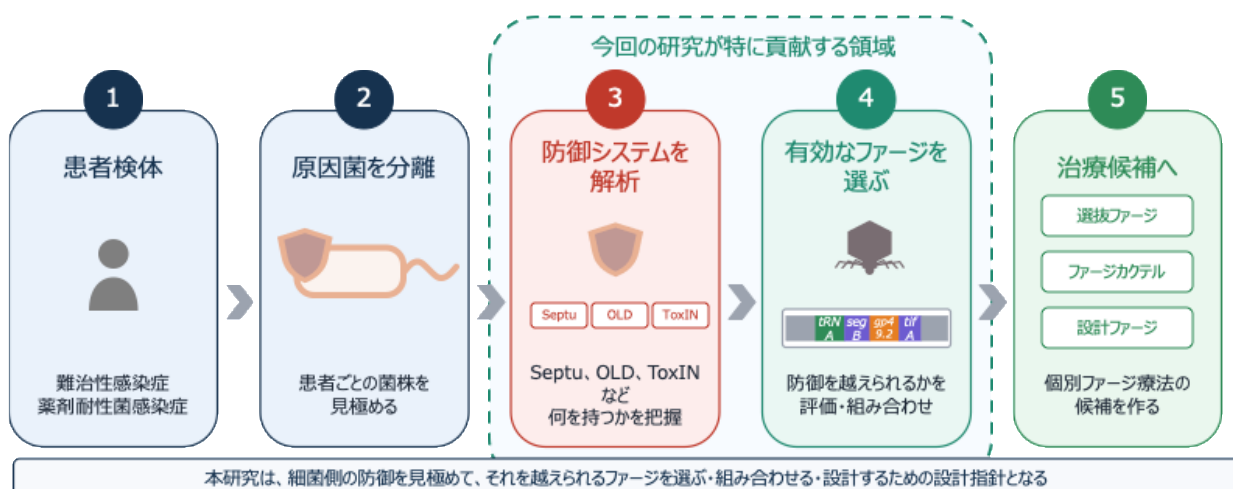


図2 本研究成果のファージ療法への展開

患者ごとに原因菌の防御システムを調べ、突破できるファージを選ぶ・組み合わせる・設計する流れを支える基礎知見

【発表者・研究者等情報】

国立健康危機管理研究機構

国立感染症研究所 治療薬開発研究部

千原 康太郎 研究員

氣賀 恒太朗 室長

【論文情報】

雑誌名 : *Nature Communications*

題 名 : Phage homing endonuclease amplifies anti-defense genes to evade bacterial immunity

著者名 : Kotaro Chihara, Aa Haeruman Azam, Artyom A. Egorov, Ilya Terenin, Masanori Hashino, Koichi Watashi, Kazuhiro Horiba, Vasili Hauryliuk, Kotaro Kiga

責任著者

〈DOI〉 10.1038/s41467-026-71036-4

〈URL〉 <https://www.nature.com/articles/s41467-026-71036-4>

【研究助成】

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）JP24gm1610002、JP23wm0325065、JP24fk0108698、JP25ym0126806、JP22fk0108562、JP23fk0108599、日本学術振興会（JSPS）科研費 21H02110、25K21732、23K19475、25K18809、塩野義感染症研究振興財団、G-7 Scholarship、Knut and Alice Wallenberg Foundation、Vetenskapsrådet、Göran Gustafsson Foundation の支援により実施されました。

【用語解説】

注1 バクテリオファージ（ファージ）：

細菌に感染し、細菌の中で増殖して、最終的に細菌を壊すウイルスです。ヒトには感染しません。特定の細菌を狙いやすいことから、新たな抗菌治療の候補として注目されています。

注2 ファージ療法：

ファージを使って細菌感染症を治療する方法です。とくに薬剤耐性菌感染症への応用が期待されています。

注3 抗ファージ防御システム：

細菌がファージ感染から身を守るための仕組みです。CRISPR-Cas のほかにも、Septu、OLD、ToxIN など多様な防御システムがあります。

注4 SegB：

ファージが持つ DNA 切断酵素です。本研究では、SegB が DNA 切断と組換えを通じて、抗防御遺伝子領域の増幅を促すことが分かりました。

【問い合わせ先】

《研究に関すること》

国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 治療薬開発研究部

氣賀 恒太郎

Tel : 03-5285-1111

《取材に関すること》

国立健康危機管理研究機構 危機管理・運営局 広報管理部

Tel : 03-3202-7181 E-mail : press@jihs.go.jp

【記者ブリーフィングのお知らせ】

本リリースの内容を含む「ファージ」に関する記者ブリーフィング（オンライン）を、4月22日（水）15:00より行います。ご参加をご希望の方は、以下 Forms よりお申し込みください。

※4月22日（水）12:00〜

（申込 Forms）

[「ファージ」記者ブリーフィング（オンライン） 参加申込フォーム](#)

