

令和 6 年 6 月 28 日現在

機関番号：82603

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19666

研究課題名（和文）コリバクチン産生菌除去による大腸がん予防技術の開発 非ヒト霊長類を用いて

研究課題名（英文）Development of a new method for prevention of colorectal cancer by eliminating colibactin-producing bacteria

研究代表者

氣駕 恒太郎（Kiga, Kotaro）

国立感染症研究所・治療薬・ワクチン開発研究センター・室長

研究者番号：90738246

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、コリバクチン産生大腸菌を特異的に殺菌するファージを同定し、その効果を評価した。200種類のファージから3種類を選定し、これらがコモンマーモセット由来のコリバクチン産生性大腸菌に対して高い殺菌活性を示すことを確認した。20頭のマーモセットをの糞便を調査した結果、4頭がコリバクチン産生菌を保有していることを確認した。マーモセット4頭に対してコリバクチン産生大腸菌を定着させ、抗菌ファージを投与した。その結果、3頭で菌数の低下が確認された。今後、さらに実用化研究を進めることで、大腸がんの予防および治療の新たな手段としての確立が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、特定の細菌に感染するファージを用いた革新的な治療法の確立に寄与するものである。特に、コリバクチン産生性大腸菌を標的とすることで、大腸がんの発症メカニズム解明とその予防・治療の新たな道を開く可能性がある。また、ファージ療法の効果を霊長類で確認することにより、ヒトへの応用に向けた重要な知見を提供した。大腸がんは世界中で高い罹患率と死亡率を誇る深刻な疾患であり、効果的な予防および治療法の開発が急務である。本研究で得られた成果は、コリバクチン産生性大腸菌を除去する新たな方法として、将来的に大腸がんの予防に大きく貢献する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We identified and evaluated the efficacy of phages that specifically target and kill colibactin-producing *Escherichia coli*. From 200 screened phages, we selected three phages that exhibited high lytic activity against colibactin-producing *E. coli* isolated from common marmosets. Of the 20 marmoset fecal samples, four were found to harbor colibactin-producing bacteria. Colibactin-producing *E. coli* was colonized in four marmosets, and then they were administered with antimicrobial phages. As a result, the bacterial count decreased in three marmosets. Further research toward practical application is expected to establish a new method for the prevention and treatment of colorectal cancer.

研究分野：細菌学

キーワード：バクテリオファージ 大腸がん コリバクチン産生大腸菌

1. 研究開始当初の背景

大腸がんはわが国で最も罹患率の高いがんである。しかし、その発がん機序の多くは未だ不明である。近年、一部の細菌（特に大腸菌）が産生する『コリバクチン』が大腸発がん因子であるという報告が相次いだ（Pleguezelos-Manzano C. *et al.*, Nature 2020）。コリバクチンは *pks*（polyketide synthase）遺伝子群から産生される低分子有機化合物で、DNA をアルキル化することで大腸がんを引き起こす（Wilson MW. *et al.*, Science 2019）。コリバクチン産生菌を除去すれば大腸がんの予防や発症リスクを低減できると考えられるが、そのような技術は報告されていない。また、本細菌に対するワクチンや抗体治療は効果が乏しいと考えられている。

このような背景の中、我々は、ファージ（バクテリオファージ）の利用を考えた。ファージは特定の細菌に対して高い特異性を持ち、その菌株のみを標的として殺菌することができる。したがって、コリバクチン産生菌に対する特異的なファージを利用することで、大腸がんの予防や治療に寄与できる可能性があった。また我々は、新規ファージ改変技術を用いて、特定の遺伝子を有する細菌を選択的に殺菌する技術：遺伝子標的型殺菌技術（抗菌カプシド技術）を発表していた（Kiga K. *et al.*, Nat. Commun. 2020）。研究開始当初は、ファージや本技術を用いることで、腸内細菌叢からコリバクチン産生性大腸菌を選択的に除去できると考えた。

2. 研究の目的

大腸がんの革新的予防法の創出を目的とする。コリバクチン産生性大腸菌を特異的に殺菌するファージ製剤を開発し、大腸がん発症のリスクファクターであるコリバクチン産生性大腸菌の駆除を目指す。

3. 研究の方法

1. コリバクチン産生大腸菌に感染するファージの同定

コリバクチン産生菌を特異的に殺菌するファージを同定する。コリバクチン産生性大腸菌株を培養し、これに感染するファージを環境サンプルからスクリーニングする。得られたファージの殺菌活性を培養系で評価し、最も効果的なファージを選定する。その後、この選定されたファージがコモンマーモセットから採取されたコリバクチン産生性大腸菌に感染することを *in vitro* で確認する。具体的には、マーモセット由来の腸内フローラを含む培養系を用いて、ファージの感染および殺菌効果を評価する。

2. マーモセットが保有するコリバクチン産生性大腸菌の調査

霊長類であるコモンマーモセットは、ヒトに遺伝的に近縁な実験動物として利用される。本研究では、実験動物としての適性を評価するため、マーモセットの糞便中のコリバクチン産生性大腸菌の有無を調査する。具体的には、糞便サンプルを採取し、PCR 法や培養法を用いてコリバクチン産生性大腸菌の存在を確認する。予備的な調査結果として、マーモセットの陽性率は 25.0% であり、これはヒトの陽性率（20～30%）に近い。この結果から、マーモセットがコリバクチン産生菌の除去研究に適していることが示唆された。

3. マーモセットを用いた腸内コリバクチン産生性大腸菌除去の実験

コリバクチン産生性大腸菌を保有するマーモセットを対象に、抗菌ファージの効果を検証する。選定された抗菌ファージを経口投与し、その後、糞便中の大腸菌およびコリバクチン産生性大腸菌の量を経時的に測定する。糞便サンプルは、経時的に採取し、培養法にて菌数を定量する。これにより、抗菌ファージの経時的な効果と持続性を評価する。

4. 研究成果

本研究では、コリバクチン産生菌を特異的に殺菌するファージの同定およびその効果の評価を行い、以下の成果を得た。

1. コリバクチン産生大腸菌に感染するファージの同定

コリバクチン産生性大腸菌株を用いて、環境サンプルからファージをスクリーニングし、200 種類の大腸菌ファージを調査した。その結果、溶菌活性の高いファージとして 3 種類のファージを同定することに成功した。これらのファージの殺菌活性は培養系で確認され、さらにコモンマーモセット由来の腸内フローラを含む培養系においても、これらのファージがコリバクチン産生性大腸菌に感染し、効果的に殺菌することを確認した。



図 1. コリバクチン産生大腸菌に感染するファージのプラーク像

本研究では溶菌活性の高い 3 種類のファージを使用した。

2. マーモセットが保有するコリバクチン産生性大腸菌の調査

マーモセットの実験動物としての適性を評価するため、20 頭のコモンマーモセットの糞便サンプルを調査した（次ページ図 2）。PCR 法および培養法を用いてコリバクチン産生性大腸菌の存

在を確認したところ、4頭のマーモセットからコリバクチン産生性大腸菌が検出された。予備的調査結果では、マーモセットの陽性率は25%程度であったが、より少ない結果であった。さらに単離した大腸菌の一部しかコリバクチン陽性でなかった。これらの結果はPCRによりCib遺伝子を検出し、確かめた。当初、コリバクチン産生性大腸菌を保有するマーモセットに直接ファージを投与する予定であったが、予想よりコリバクチン産生性大腸菌の保有率が低かったため、コリバクチン産生性大腸菌をあらかじめ定着させたマーモセットでファージ投与の実験を行うことにした。

3. マーモセットを用いた腸内コリバクチン産生性大腸菌除去の実験

コリバクチン産生性大腸菌を保有するマーモセットを対象に、同定された抗菌ファージ3種類を経口投与し、その効果を評価した(図3)。ファージ投与の7日前と6日前に 1×10^9 CFUのコリバクチン産生大腸菌をマーモセットに経口投与し、Day0に 1×10^{10} PFUのファージを投与した。その結果、ファージを投与しなかった群のマーモセットの糞便からは安定してコリバクチン産生性大腸菌が確認されたが、ファージを投与した群の4頭中3頭でコリバクチン産生性大腸菌の菌数の低下が確認された。1頭については特に変化がなかった。

これらの結果から、ファージがコリバクチン産生性大腸菌の菌数を低下させることが可能であることが示唆された。ヒトでのファージ療法はまだ限られた数しか行われていないが、今回の霊長類での実験においては副作用なども観察されず、4頭中3頭で標的細菌の菌数の低下が確認された。この成果は、ファージを用いたコリバクチン産生菌の除去が大腸がんの予防および治療において有望であることを示す重要なステップとなると考えている。

以上の結果を基に、さらにファージ療法の実用化に向けた研究を進めることで、大腸がんの予防および治療の新たな手段を提供することが期待される。

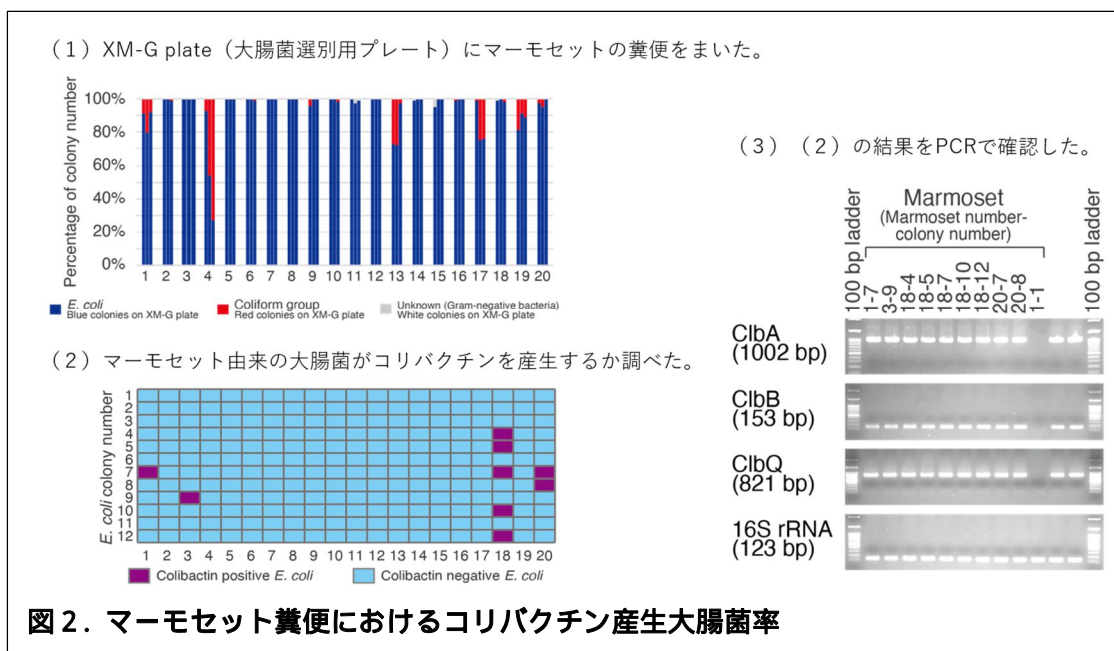
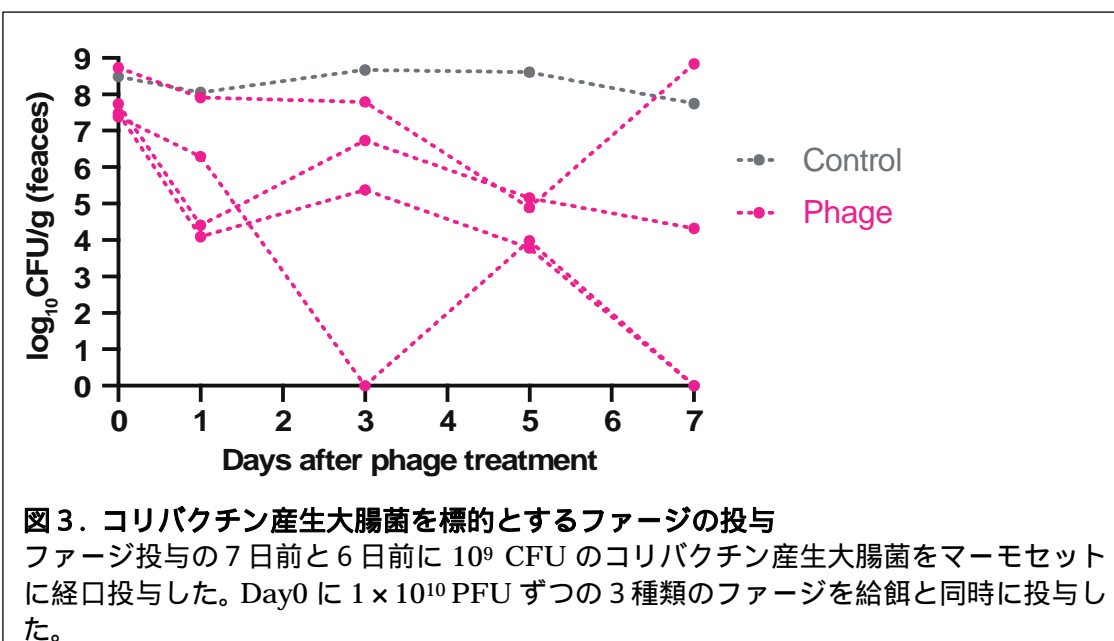


図2. マーモセット糞便におけるコリバクチン産生大腸菌率



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Yamashita Wakana, Ojima Shinjiro, Tamura Azumi, Azam Aa Haeruman, Kondo Kohei, Yuancheng Zhang, Cui Longzhu, Shintani Masaki, Suzuki Masato, Takahashi Yoshimasa, Watashi Koichi, Tsuneda Satoshi, Kiga Kotaro	4. 巻 6
2. 論文標題 Harnessing a T1 Phage-Derived Spanin for Developing Phage-Based Antimicrobial Development	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 BioDesign Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34133/bdr.0028	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Azam Aa Haeruman, Chihara Kotaro, Kondo Kohei, Nakamura Tomohiro, Ojima Shinjiro, Tamura Azumi, Yamashita Wakana, Cui Longzhu, Takahashi Yoshimasa, Watashi Koichi, Kiga Kotaro	4. 巻 -
2. 論文標題 Viruses encode tRNA and anti-retron to evade bacterial immunity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 -	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2023.03.15.532788	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Azam Aa Haeruman, Sato Koji, Miyanaga Kazuhiko, Nakamura Tomohiro, Ojima Shinjiro, Kondo Kohei, Tamura Azumi, Yamashita Wakana, Tanji Yasunori, Kiga Kotaro	4. 巻 -
2. 論文標題 Selective bacteriophages reduce the emergence of resistant bacteria in the bacteriophage-antibiotic combination therapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 -	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2023.01.22.525106	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Akazawa Daisuke, Ohashi Hirofumi, Hishiki Takayuki, Morita Takeshi, Iwanami Shoya, Kim Kwang Su, Jeong Yong Dam, Park Eun-Sil, Kataoka Michiyo, Shionoya Kaho, Mifune Junki, Tsuchimoto Kana, Ojima Shinjiro, Azam Aa Haeruman, Nakajima Shogo, Park Hyeongki, Yoshikawa Tomoki, Shimojima Masayuki, Kiga Kotaro他	4. 巻 -
2. 論文標題 Potential Anti-Mpox Virus Activity of Atovaquone, Mefloquine, and Molnupiravir, and Their Potential Use as Treatments	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/infdis/jiad058	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Fujiki Jumpei, Nakamura Tomohiro, Nakamura Keisuke, Nishida Keita, Amano Yurika, Watanabe Yusaku, Gondaira Satoshi, Usui Masaru, Shimizu Masaru, Miyanaga Kazuhiko, Watanabe Shinya, Iwasaki Tomohito, Kiga Kotaro, Hanawa Tomoko, Higuchi Hidetoshi, Sawa Teiji, Tanji Yasunori, Tamura Yutaka, Cui Longzhu, Iwano Hidetomo	4. 巻 12
2. 論文標題 Biological properties of Staphylococcus virus SA012 for phage therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-25352-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kiga Kotaro	4. 巻 77
2. 論文標題 RNA functions in bacterial infections and its application to antimicrobial therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nippon Saikingaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 139 ~ 144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3412/jsb.77.139	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shinoda Hajime, Iida Tatsuya, Makino Asami, Yoshimura Mami, Ishikawa Junichiro, Ando Jun, Murai Kazue, Sugiyama Katsumi, Muramoto Yukiko, Nakano Masahiro, Kiga Kotaro, Cui Longzhu, Nureki Osamu, Takeuchi Hiroaki, Noda Takeshi, Nishimasu Hiroshi, Watanabe Rikiya	4. 巻 5
2. 論文標題 Automated amplification-free digital RNA detection platform for rapid and sensitive SARS-CoV-2 diagnosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03433-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Taki Yusuke, Watanabe Shinya, Sato 'o Yusuke, Tan Xin-Ee, Ono Hisaya K., Kiga Kotaro, Aiba Yoshifumi, Sasahara Teppei, Azam Aa Haeruman, Thitianapakorn Kanate, Veeranarayanan Srivani, Li Feng-Yu, Zhang Yuancheng, Kawaguchi Tomofumi, Hossain Sarah, Maniruzzaman, Hu Dong-Liang, Cui Longzhu	4. 巻 13
2. 論文標題 The Association Between Onset of Staphylococcal Non-menstrual Toxic Shock Syndrome With Inducibility of Toxic Shock Syndrome Toxin-1 Production	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2022.765317	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akine Dai, Sasahara Teppei, Kiga Kotaro, Ae Ryusuke, Kosami Koki, Yoshimura Akio, Kubota Yoshinari, Sasaki Kazumasa, Kimura Yumiko, Ogawa Masanori, Watanabe Shinya, Morisawa Yuji, Cui Longzhu	4. 巻 11
2. 論文標題 Distribution of Extended-Spectrum β -Lactamase Genes and Antimicrobial Susceptibility among Residents in Geriatric Long-Term Care Facilities in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antibiotics	6. 最初と最後の頁 36 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antibiotics11010036	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Veeranarayanan Srivani, Azam Aa Haeruman, Kiga Kotaro, Watanabe Shinya, Cui Longzhu	4. 巻 23
2. 論文標題 Bacteriophages as Solid Tumor Theragnostic Agents	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 402 ~ 402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23010402	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Azam Aa Haeruman, Tan Xin-Ee, Veeranarayanan Srivani, Kiga Kotaro, Cui Longzhu	4. 巻 10
2. 論文標題 Bacteriophage Technology and Modern Medicine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antibiotics	6. 最初と最後の頁 999 ~ 999
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antibiotics10080999	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita-Daitoku Ryo, Kiga Kotaro, Miyakoshi Masatoshi, Otsubo Ryota, Ogura Yoshitoshi, Sanada Takahito, Bo Zhu, Phuoc Tuan Vo, Okano Tokuju, Iida Tamako, Yokomori Rui, Kuroda Eisuke, Hirukawa Sayaka, Tanaka Mototsugu, Sood Arpana, Subsomwong Phawinee, Ashida Hiroshi, Binh Tran Thanh, Nguyen Lam Tung et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 A bacterial small RNA regulates the adaptation of Helicobacter pylori to the host environment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22317-7	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 SATO ' O Yusuke, OMOE Katsuhiko, AIKAWA Yasuko, KANO Mayuko, ONO Hisaya K., HU Dong-Liang, NAKANE Akiyo, SUGAI Motoyuki	4. 巻 83
2. 論文標題 Investigation of Staphylococcus aureus positive for Staphylococcal enterotoxin S and T genes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 1120 ~ 1127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.20-0662	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogura Kohei, Furuya Hiroka, Takahashi Natsuki, Shibata Kana, Endo Maho, Watanabe Shinya, Cui Longzhu, Miyoshi-Akiyama Tohru, Okamoto Shigefumi, Ogai Kazuhiro, Sugama Junko	4. 巻 13
2. 論文標題 Interspecies Regulation Between Staphylococcus caprae and Staphylococcus aureus Colonized on Healed Skin After Injury	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2022.818398	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 YOSHIMURA AKIO, SASAHARA TEPPEI, AE RYUSUKE, KOSAMI KOKI, AKINE DAI, OGAWA MASANORI, HAMABATA KENJI, HATAKEYAMA SHUJI, MORISAWA YUJI, CUI LONGZHU	4. 巻 26
2. 論文標題 Influenza Outbreak and a Group Meal in a Geriatric Long-term Care Facility in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biocontrol Science	6. 最初と最後の頁 207 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4265/bio.26.207	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ae Ryusuke, Sasahara Teppei, Yoshimura Akio, Kosami Koki, Hatakeyama Shuji, Sasaki Kazumasa, Kimura Yumiko, Akine Dai, Ogawa Masanori, Hamabata Kenji, Cui Longzhu	4. 巻 11
2. 論文標題 Prolonged carriage of ESBL-producing enterobacteriales and potential cross-transmission among residents in geriatric long-term care facilities	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-01190-w	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Gholizadeh Pourya, Aghazadeh Mohammad, Ghotaslou Reza, Rezaee Mohammad Ahangarzadeh, Pirzadeh Tahereh, Cui Longzhu, Watanabe Shinya, Feizi Hadi, Kadkhoda Hiva, Kafil Hossein Samadi	4. 巻 20
2. 論文標題 Role of CRISPR-Cas system on antibiotic resistance patterns of Enterococcus faecalis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12941-021-00455-6	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Katahira Katsuyuki, Watanabe Shinya, Wakamatsu Kentaro, Nagasawa Zenzo, Kawasaki Masayuki, Cui Longzhu	4. 巻 10
2. 論文標題 Complete Genome Sequencing of Mycobacterium heckeshornense Strain JMUB5695, Isolated from Necrotizing Granulomatous Lesions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microbiology Resource Announcements	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MRA.00141-21	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kita Mizuki, Kanai Kazutaka, Ono Hisaya K., Otaka Yuya, Okada Daiki, Nagai Noriaki, Kudo Rina, Yamashita Yohei, Hino Shiori, Matsunaga Toru, Tajima Kazuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Retention, Bacterial Adhesion, and Biofilm Formation between Anionic and Zwitterionic Bandage Contact Lenses in Healthy Dogs: A Pilot Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Veterinary Sciences	6. 最初と最後の頁 238 ~ 238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/vetsci8100238	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Umeda Kaoru, Ono Hisaya K., Wada Takayuki, Motooka Daisuke, Nakamura Shota, Nakamura Hiromi, Hu Dong-Liang	4. 巻 357
2. 論文標題 High production of egc2-related staphylococcal enterotoxins caused a food poisoning outbreak	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Food Microbiology	6. 最初と最後の頁 109366 ~ 109366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijfoodmicro.2021.109366	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugiyama Makoto, Machida Nao, Yasunaga Arata, Terai Nanako, Fukasawa Hanae, Ono Hisaya K, Kobayashi Ryosuke, Nishiyama Keita, Hashimoto Osamu, Kurusu Shiro, Yoshioka Kazuki	4. 巻 105
2. 論文標題 Vaginal mucus in mice: developmental and gene expression features of epithelial mucous cells during pregnancy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biology of Reproduction	6. 最初と最後の頁 1272 ~ 1282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biolre/ioab157	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 OJIMA Shinjiro, OKAMURA Masashi, OSAWA Nana, TAMURA Akiko, YOSHIOKA Kazuki, KASHIMOTO Takashige, HANEDA Takeshi, ONO Hisaya K., HU Dong-Liang	4. 巻 83
2. 論文標題 Characteristics of systemic infection and host responses in chickens experimentally infected with <i>Salmonella enterica</i> serovar Gallinarum biovar Gallinarum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 1147 ~ 1154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.21-0227	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 ONO Hisaya	4. 巻 76
2. 論文標題 Studies on the biological activities and emetic mechanism of staphylococcal enterotoxins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nippon Saikingaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 139 ~ 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3412/jsb.76.139	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計42件（うち招待講演 15件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 氣鷹 恒太郎
2. 発表標題 ファージによる抗菌治療革命
3. 学会等名 日本薬学会第144年会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 氣鷲 恒太郎
2. 発表標題 地球上の極限バトル：細菌 vs ウイルス（ファージ）
3. 学会等名 第20回グローカル感染症研究セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 氣鷲 恒太郎
2. 発表標題 ディフェンスシステムとアンチディフェンスシステム -細菌とファージの死闘-
3. 学会等名 大隅基礎科学創成財団 微生物機能探求コンソーシアムG3 定例会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 氣鷲恒太郎, アア ハエルマン アザム
2. 発表標題 ファージの逆襲：tRNAを利用した細菌へのカウンターアタック
3. 学会等名 第34回日本生体防御学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 木下遼, 西田叶, 木村幸司, 氣鷲恒太郎, 柴山恵吾
2. 発表標題 ヘリコバクター・ピロリのsRNAを介した病原性遺伝子の発現制御
3. 学会等名 第34回日本生体防御学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 氣駕恒太郎
2. 発表標題 バイオテクノロジーで感染症を治療する
3. 学会等名 筑波会議（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Feng-yu Li, Xin-Ee Tan, Kotaro Kiga, Shinya Watanabe, Yuzuki Shimamori, Yutaro Nishikawa, Takayuki Shimojyo, Longzhu Cui
2. 発表標題 Establishment of phagemid-based packaging technology for generation of antimicrobials against MRSA
3. 学会等名 日本ファージセラピー研究会 第3回 研究集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 島守祐月, 李 峰宇, タン シンイー, 西川裕太郎, Anujin Batbold, Tergel Nayanjin, 氣駕恒太郎, 渡邊真弥, 下條誉幸, 崔 龍洙
2. 発表標題 野生型ファージの混入を防ぐファージミドのパッケージング方法の開発
3. 学会等名 日本ファージセラピー研究会 第3回 研究集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田中真由子, 花輪智子, 須田智也, Le Nhat Minh, Aa Haeruman Azam, 氣駕恒太郎, 大森拓哉, 山田 慎, 西田 豊, 丹治保典, 松田剛明
2. 発表標題 尿路感染症由来のESBL産性大腸菌とそれを溶菌するファージの解析～ファージ感受性に基づくクラスタリング～
3. 学会等名 日本ファージセラピー研究会 第3回 研究集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田村あずみ, Aa Haeruman Azam, 中村暢宏, 李 謙一, 近藤恒平, 小島新二郎, 千原康太郎, 山下和可奈, 崔 龍洙, 伊豫田 淳, 明田幸宏, 渡士幸一, 高橋宜聖, 四柳 宏, 氣鷲恒太郎
2. 発表標題 合成ファージによる高感度・高特異的な大腸菌0157:H7検出方法の開発
3. 学会等名 日本ファージセラピー研究会 第3回 研究集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Aa Haeruman Azam, Kotaro Chihara, Kohei Kondo, Tomohiro Nakamura, Shinjiro Ojima, Azumi Tamura, Wakana Yamashita, Wenhan Nie, Yuta Sato, Longzhu Cui, Yoshimasa Takahashi, Koichi Watashi, Kotaro Kiga
2. 発表標題 Viruses encode tRNA and harbor Anti-retron to evade bacterial immunity
3. 学会等名 日本ファージセラピー研究会 第3回 研究集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田村あずみ, Aa Haeruman Azam, 中村暢宏, 李 謙一, 伊豫田 淳, 近藤恒平, 小島新二郎, 千原康太郎, 山下和可奈1, 崔 龍洙, 明田幸宏, 渡士幸一, 高橋宜聖, 四柳 宏, 氣鷲恒太郎
2. 発表標題 合成ファージによる高感度・高特異的な大腸菌0157:H7検出方法の開発
3. 学会等名 第1回ファージ若手会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山下和可奈, 千原康太郎, 小島新二郎, Aa Haeruman Azam, 田村あずみ, 常田聡, 氣鷲恒太郎
2. 発表標題 ディフェンスシステムtmn/anti-tmnの解明
3. 学会等名 第1回ファージ若手会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 氣鷲 恒太郎, アザム アア ハエルマン
2. 発表標題 ファージによる異種ファージの感染阻害
3. 学会等名 第67回日本ブドウ球菌研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 千原 康太郎, 近藤 恒平, Aa Haeruman Azam, 小島 新二郎, 菅原 庸, 氣鷲 恒太郎
2. 発表標題 大腸菌臨床分離株に保存された新規ファージ防御システムの多様性とファージ防御能の評価
3. 学会等名 第19回21世紀大腸菌研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Aa Haeruman Azam, Kohei Kondo, Tomohiro Nakamura, Shinjiro Ojima, Azumi Tamura, Wakana Yamashita, Koichi Watashi, Yoshimasa Takahashi, Longzhu Cui, Kotaro Kiga
2. 発表標題 Endless battle between phage and bacteria: discovery of bacterial defense system and phage anti-defense system
3. 学会等名 第96回日本細菌学会総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山下和可奈, 小島新二郎, アア ハエルマン アザム, 近藤恒平, 中村暢宏, 田村あずみ, 渡士幸一, 崔龍洙, 常田聡, 氣鷲恒太郎
2. 発表標題 ファージ由来溶菌酵素の殺菌力と作用域の調査
3. 学会等名 第96回日本細菌学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田村 あずみ, アザム アア ハエルマン, 小島 新二郎, 近藤 恒平, 中村 暢宏, 山下 和可奈, 渡士 幸一, 高橋 宜聖, 四柳 宏, 氣駕 恒太朗
2. 発表標題 腸管出血性大腸菌O157:H7の検出を可能とするバクテリオファージの合成
3. 学会等名 第96回日本細菌学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小島 新二郎, 田村 あずみ, 山下 和可奈, アザム アア ハエルマン, 近藤 恒平, 中村 暢宏, 岩野 英知, 高橋 宜聖, 渡士 幸一, 氣駕 恒太朗
2. 発表標題 大腸菌に感染する広域宿主域バクテリオファージの単離と性状解析
3. 学会等名 第96回日本細菌学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 ヴィーラナラヤナン スリワニ, Kanate Thitianapakorn, 菅野 貴史, 渡邊 真弥, Aa Haeruman Azam, 氣駕 恒太朗, Longzhu Cui
2. 発表標題 Engineered Phage Capsids for Cancer Cell Targeted Drug Delivery Application
3. 学会等名 第96回日本細菌学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Srivani Veerananarayanan, Sugano Takashi, Shinya Watanabe, Aa Haeruman Azam, Kotaro Kiga and Longzhu Cui.
2. 発表標題 Multi-Therapeutic Applications of Engineered Phage Capsids.
3. 学会等名 ISAJ Symposium-2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 氣駕 恒太郎
2. 発表標題 ファージを確実に効かせるために
3. 学会等名 日本ファージセラピー研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tan Xin-Ee, Kotaro Kiga, Shinya Watanabe, Yusuke Sato 'o, Yoshifumi Aiba, Teppei Sasahara, Li Feng-Yu, Kanate Thitianapakorn, Aa Haeruman Azam, Longzhu Cui
2. 発表標題 Characterization of a broad-host-range staphylococcal phage isolated from lysogenic clinical strains of Staphylococcus aureus
3. 学会等名 日本ファージセラピー研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 氣駕 恒太郎, アザム アア ハエルマン, 小島 新二郎, 近藤 恒平, 中村 暢宏, 田村 あずみ, 山下 和可奈, 渡士 幸一, 高橋 宜聖, 崔 龍洙
2. 発表標題 RNA 標的型 CRISPR-Cas の標的配列指向性
3. 学会等名 日本ファージセラピー研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山下 和可奈, アザム アア ハエルマン, 小島 新二郎, 近藤 恒平, 中村 暢宏, 田村 あずみ, 高橋 宜聖, 渡士 幸一, 常田 聡, 氣駕 恒太郎
2. 発表標題 ファージ由来溶菌酵素 T1spanin の殺菌域の解明
3. 学会等名 日本ファージセラピー研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tan Xin-Ee, Kotaro Kiga, Shinya Watanabe, Yusuke Sato 'o, Yoshifumi Alba, Teppei Sasahara, Kanate Thitianapakorn, Aa Haeruman Azam, Li, Feng-Yu, Longzhu Cui
2. 発表標題 Isolation and characterization of a broad-host-range staphylococcal phage for the loading of CRISPR-Cas system.
3. 学会等名 第 66 回 日本ブドウ球菌研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Aa Haeruman Azam, Kohei Kondo, Tomohiro Nakamura, Shinjiro Ojima, Longzhu Cui, Kotaro Kiga
2. 発表標題 Construction of a killer phage capable to eradicate MRSA USA300
3. 学会等名 第 66 回 日本ブドウ球菌研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村暢宏、西田啓汰、竹中匡貴、村田亮、岩崎智仁、氣鷲恒太郎、Azam Haeruman、崔 龍洙、藤木純平、岩野英知
2. 発表標題 MRSAのファージ耐性獲得に伴う病原性低下のトレードオフ
3. 学会等名 第165回日本獣医学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kotaro Kiga
2. 発表標題 Exploring the applications of engineered bacteriophages for the prevention of bacterial infections.
3. 学会等名 第20回あわじ感染と免疫国際フォーラム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 氣鷲恒太郎
2. 発表標題 ファージ研究の最先端
3. 学会等名 大分大学 グローカル感染症研究セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 氣鷲恒太郎
2. 発表標題 ファージを制して感染症を制す
3. 学会等名 酪農学園大学 獣医学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 氣鷲恒太郎
2. 発表標題 バクテリオファージの先端研究
3. 学会等名 早稲田大学 先端微生物学講義（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 氣鷲恒太郎
2. 発表標題 細菌を翻弄するバクテリオファージ 薬剤耐性菌問題の救世主になり得るのか
3. 学会等名 千葉大学真菌医学研究センターMonthlyセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 氣鷲 恒太郎
2. 発表標題 バクテリオファージを利用した細菌感染症の治療
3. 学会等名 第461回 北里大学獣医学科セミナー <Cutting Edge> (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤祐介、氣鷲恒太郎、渡邊真弥、Tanit Boonsiri、李峰宇、相羽由詞、李俊傑、Azam Haeruman、笹原鉄平、崔龍洙
2. 発表標題 クロストーク法によるKlebsiella pneumoniaeに対する広感染宿主域ファージの分離
3. 学会等名 日本ファージセラピー研究会 第1回研究集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西川裕太郎、氣鷲恒太郎、渡邊真弥、鈴木貴子、下條誉幸、崔龍洙
2. 発表標題 抗菌カプシドの殺菌活性向上に向けたCRISPR-Cas13aの最適化
3. 学会等名 日本ファージセラピー研究会 第1回研究集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 氣鷲 恒太郎
2. 発表標題 バクテリオファージを利用した次世代創薬研究
3. 学会等名 iSeminar (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 氣鷲 恒太郎
2. 発表標題 バクテリオファージを用いた疾患治療法の開発
3. 学会等名 千里ライフサイエンスセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西川 裕太郎, 氣鷲 恒太郎, 渡邊 真弥, 須藤 貴子, 下條 誉幸, 崔 龍洙
2. 発表標題 細菌遺伝子検査用CRISPR-Cas13抗菌カプシドの作製条件の最適化
3. 学会等名 第69回 日本化学療法学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 ティティアナンパコーン カネート, 渡邊 真弥, 笹原 鉄平, 氣鷲 恒太郎, 相羽 由詞, 崔 龍洙
2. 発表標題 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）のmprF変異はダプトマイシンとバンコマイシンの交差耐性に寄与する
3. 学会等名 第69回 日本化学療法学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊 真弥, Kanate Thitianapakorn, 相羽 由詞, 氣鷲 恒太郎, 笹原 鉄平, 崔 龍洙
2. 発表標題 オキサシリン感性mecA陽性黄色ブドウ球菌のオキサシリン耐性化に関わる変異遺伝子の同定と評価
3. 学会等名 第69回 日本化学療法学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 氣 篤 恒太郎
2. 発表標題 ファージを創る：次世代抗菌治療法の開発
3. 学会等名 早稲田大学 学術講演（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 執筆者:101名、技術情報協会	4. 発行年 2021年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 598
3. 書名 創薬研究者・アカデミア研究者が知っておくべき最新の免疫学とその応用技術	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	佐藤 祐介 (Sato'o Yusuke) (20757265)	麻布大学・獣医学部・講師 (32701)	
研究分担者	崔 龍洙 (Cui Longzhu) (50306932)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	
研究分担者	小野 久弥 (Ono Hisaya) (80704569)	北里大学・獣医学部・准教授 (32607)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------