

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：30109

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H01506

研究課題名(和文)次世代型ファージ療法の開発と臨床応用

研究課題名(英文)Development and clinical application of next-generation phage therapy

研究代表者

岩野 英知 (Iwano, Hidetomo)

酪農学園大学・獣医学群・教授

研究者番号：60382488

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、薬剤耐性化が進む細菌感染症に対して、細菌にのみ感染し死滅させるバクテリオファージを用いたファージセラピーの実用化研究を行った。本研究では、細菌のファージ耐性化機構を詳細に解析することで、ファージ耐性化のメカニズムについて明らかにし、戦略的なファージカクテル化を設計する土台を築くことができた。また、日本で初めて、犬猫の臨床例に対してファージセラピーの臨床試験を実施し、成功を収めた。本臨床試験における細菌のファージ耐性化とその対処としてのファージカクテルの設計についての詳細は、今後の人への臨床応用に向けて貴重な知見となると確信しており、論文化と共に広く報告していく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬剤耐性菌が蔓延化し、2050年には薬剤耐性菌による死者は1000万人を超えると予想されており、その対策の切り札としてファージセラピーが期待されている。しかし、宿主病原細菌はファージ耐性化を獲得し得ること、それに対してどのように対処するかが大きな課題であった。本研究では、宿主細菌のファージ耐性化を詳細に解析することで、ファージ耐性化とのトレードオフにより、宿主細菌の病原性の低下や薬剤感受性の向上など、我々にとって有利な表現系の変化が起こることを証明できた。この成果は、今後のファージセラピーの動物、人への臨床応用に向けて大きく貢献する知見となることを確信している。

研究成果の概要(英文)：In this study, we conducted research on the practical application of phage therapy using bacteriophages that infect and kill only bacteria against drug-resistant bacterial infections. By analyzing in the mechanism of phage resistance in bacteria, this study clarified the mechanism of phage resistance and laid the foundation for designing strategic phage cocktail therapy. In addition, for the first time in Japan, a successful clinical trial of phage therapy was conducted on clinical cases in dogs and cats. We believe that the details of the phage resistance of bacteria in this clinical trial and the design of phage cocktails to deal with it will be valuable knowledge for future clinical applications in humans, and we plan to report them widely with the publication of a paper.

研究分野：分子生物学

キーワード：ファージセラピー 薬剤耐性菌 バクテリオファージ 黄色ブドウ球菌 大腸菌 緑膿菌 臨床試験

1. 研究開始当初の背景

本研究では、薬剤耐性化が進む細菌感染症に対して、細菌にのみ感染し死滅させるバクテリオファージを用いた次世代型のファージ療法を開発することとしてスタートした。次世代型のファージ療法とは、ファージの持つ溶菌酵素を最適化した「組換え溶菌酵素」を用いる方法と、ファージに的確な抗原を提示させたアジュバントを必要としない「ファージワクチン」による方法を計画した。その後、ファージ感染に伴う宿主細菌のファージ耐性化が容易に起こることがファージセラピーの実用化に大きな問題となっており、後半においては、研究の方向性をファージ耐性化メカニズムの解明にシフトさせた。

2. 研究の目的

本研究では、薬剤耐性化が進む細菌感染症に対して、細菌にのみ感染し死滅させるバクテリオファージを用いたファージセラピーの実用化研究を行った。ファージセラピーにおいては、宿主細菌がファージに耐性化しやすいことがその実用化において課題となっている。よって、本研究では、特にファージに耐性化しづらいとされるファージ由来の溶菌酵素の効果を精査すること、そしてファージ耐性化のメカニズムについて検討することとした。そしてさらに、犬猫におけるファージセラピーの臨床試験を行うことで、基礎研究のデータからデザインしたファージカクテル化戦略によるファージセラピーの実証を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

①ウシ乳房炎由来黄色ブドウ球菌に対するファージセラピーの検討

黄色ブドウ球菌を効果的に溶菌するファージ phiSA012 を用いてウシ乳房炎への治療展開を、乳房炎モデルマウスを用いた動物実験により実証した。

②黄色ブドウ球菌ファージ phiSA012 由来のエンドライシンの効果

黄色ブドウ球菌に感染するファージ phiSA012 の溶菌酵素エンドライシンの遺伝子を同定し、大腸菌により発現精製して in vitro での溶菌活性を精査した。

③MRSA のファージ耐性化機構について

ヒト由来 MRSA に対して、in vitro 試験にて、ファージで攻撃した際のファージ耐性化について精査した。ファージ耐性化した MRSA の全ゲノム解析を行い、耐性化に伴い変異がおこる遺伝子領域を精査した。

④イヌ膿皮症を引き起こす *S. pseudintermedius* に対するエンドライシン (Lys-phiSA012) の効果

イヌにおいてヒトのアトピー様の症状を引き起こす膿皮症は、*S. pseudintermedius* によって引き起こされる。本実験では、犬から分離された *S. pseudintermedius* に対してファージ、エンドライシンの溶菌効果を検証した。

⑤イヌ多剤耐性緑膿菌に対するファージセラピー臨床試験

イヌ、ネコなどの伴侶動物医療においても多剤耐性菌が蔓延している。イヌ、ネコへの臨床応用を目指し、ファージセラピーの臨床試験を行った。まずは、ファージだけを犬に投与し、安全性に問題がないことを証明する実験を行い、学内での動物実験委員会の承認と倫理的な承認を得て、臨床試験を行った。対象は、ネコの大腸菌性の膀胱炎とイヌの緑膿菌性外耳炎の2件について臨床試験を行った。

4. 研究成果

① ウシ乳房炎由来黄色ブドウ球菌に対するファージセラピーの検討

黄色ブドウ球菌を効果的に溶菌する phiSA012 を用いてウシ乳房炎への治療展開をマウスを用いた動物実験により検証した。phiSA012 は、ウシ乳房炎由来黄色ブドウ球菌に対して広く溶菌活性を示し、マウス乳房炎モデルにて効果的に発症を防ぐことが示唆された (*Biology (Basel)*. 7(1). pii: E8. (2018) doi: 10.3390/biology7010008.)。

乳房炎モデルマウスによる検証

Isolation from Sewage Influent and Characterization of Novel *Staphylococcus aureus* Bacteriophages with Wide Host Ranges and Potent Lytic Capabilities

Phage K は、Phage K と近縁なバクテリオファージ

Phage K: the mother of all "polyvalent" phage

Bacteriophage ϕ SA012 Has a Broad Host Range against *Staphylococcus aureus* and Effective Lytic Capacity in a Mouse Mastitis Model

biology 2018, 7, 8, doi:10.3390/biology7010008

乳房炎モデルマウスによる検証

ファージの投与とルートの検討

Iwano et al. *Biology* 2018, 7, 8, doi:10.3390/biology7010008

血液を介したファージの投与により、乳腺内での細菌増殖を抑制できる可能性がある。

- ② 黄色ブドウ球菌ファージ phiSA012 由来のエンドライシンの効果
 エンドライシンについては、SA に対して迅速で強力な溶菌活性を示し、MRSA をはじめとして *Staphylococcus* 属細菌に効果が高いことを明らかにした。また、その活性には、ペプチドグリカンの切断を担う触媒ドメインの Chap domain と、ペプチドグリカンの認識、結合を担う細胞壁結合ドメイン (SH3b) が必要なことを明らかにした (Pharmaceuticals (Basel). 24;11(1). pii: E25. (2018) doi: 10.3390/ph11010025.)。

ブドウ球菌ファージ由来エンドライシンの応用

Characterization of the Lytic Capability of a LysK-Like Endolysin, Lys-phiSA012, Derived from a Polyvalent *Staphylococcus aureus* Bacteriophage

Jungel Fujiki^{1,2}, Tomohito Nakamura^{1,2}, Takashi Furusawa¹, Masaki Ohno¹, Hiromichi Takahashi¹, Junya Kitano¹, Masaru Usui¹, Hirotoshi Higuchi¹, Yasuohei Tanji^{1,2}, Yutaka Tamura^{1,2} and Hirotomo Iwano^{1,2}

エンドライシンの構造

◇Lys- ϕ SA012変異体の構築と機能性ドメインの検討

名称	構造	MW
WT	1-495	495
Δ mt1	161-495	335
Δ mt2	1-221, 390-495	327
Δ mt3	1-221	221
Δ mt4	1-408	408
Δ mt5	161-408	248
Δ mt6	1-187	187

◆ Δ mtを用いた溶菌活性の比較
 ▶WT、および Δ mt2のみが溶菌活性を示した

- ③ MRSA のファージ耐性化機構について
 phiSA012 による攻撃にて MRSA のファージ耐性化に関するゲノム変異領域を特定した。ファージに耐性化した MRSA では変異は2つの遺伝子に集約され流ことを明らかにし、現在その表現系の変化 (病原性、薬剤感受性など) について詳細に検証中である。

- ④ イヌ膿皮症を引き起こす *S. pseudintermedius* に対するエンドライシン (Lys-phiSA012) の効果
 イヌにおいて、ヒトのアトピー様の症状を引き起こす膿皮症は、*S. pseudintermedius* によって引き起こされ、多剤耐性化しやすく、臨床的に問題となっている。本実験では、犬から分離された *S. pseudintermedius* に対してファージ、エンドライシンの溶菌効果を検証した。その結果、エンドライシンである Lys-phiSA012 は、強い溶菌活性を示すことが明らかとなった (Front. Med (Lausanne). 7:234. (2020) doi: 10.3389/fmed.2020.00234. eCollection 2020.)。

イヌ膿皮症の病原細菌である *S. pseudintermedius* に対する Lys-phiSA012 による溶菌活性

イヌ膿皮症から分離した *S. pseudintermedius* に対して、エンドライシン Lys-phiSA012 は、強い溶菌活性を示し、増殖を防いだ

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Munby Montgomery, Fujiki Jumpei, Aoki Kotaro, Kawaguchi Chika, Nakamura Keisuke, Nakamura Tomohiro, Sasaki Michihito, Sato Toyotaka, Usui Masaru, Sawa Hirofumi, Yokota Shin-ichi, Tamura Yutaka, Iwano Hidetomo	4. 巻 9
2. 論文標題 Whole-Genome Sequence of Fluoroquinolone-Resistant Escherichia coli HUE1, Isolated in Hokkaido, Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbiology Resource Announcements	6. 最初と最後の頁 e01135-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MRA.01135-20	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, Furusawa Takaaki, Munby Montgomery, Kawaguchi Chika, Matsuda Yumie, Shiokura Yusei, Nakamura Keisuke, Nakamura Tomohiro, Sasaki Michihito, Usui Masaru, Iwasaki Tomohito, Gondaira Satoshi, Higuchi Hidetoshi, Sawa Hirofumi, Tamura Yutaka, Iwano Hidetomo	4. 巻 64
2. 論文標題 Susceptibility of Pseudomonas aeruginosa veterinary isolates to Pbnavirus PB1 like phages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 778 ~ 782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12846	査読の有無 有
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 Nakamura Tomohiro, Kitana Junya, Fujiki Jumpei, Takase Masayuki, Iyori Keita, Simoike Kenta, Iwano Hidetomo	4. 巻 7
2. 論文標題 Lytic Activity of Polyvalent Staphylococcal Bacteriophage PhiSA012 and Its Endolysin Lys-PhiSA012 Against Antibiotic-Resistant Staphylococcal Clinical Isolates From Canine Skin Infection Sites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 eCollection
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2020.00234	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 Satoshi Gondaira, Koji Nishi, Takahiro Tanaka, Takashi Yamamoto, Takanori Nebu, Reina Watanabe, Satoru Konnai, Tomohito Hayashi, Yoshio Kiku, Mariko Okamoto, Kazuya Matsuda, Masateru Koiwa, Hidetomo Iwano, Hajime Nagahata, Hidetoshi Higuchi	4. 巻 88
2. 論文標題 Immunosuppression in cows following intramammary infusion of Mycoplasma bovis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Infection and immunity	6. 最初と最後の頁 e00521-19.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/IAI.00521-19.	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 Koji Nishi, Satoshi Gondaira, Mariko Okamoto, Takanori Nebu, Masateru Koiwa, Hiromichi Ohtsuka, Kiyokazu Murai, Kazuya Matsuda, Jumpei Fujiki, Hidetomo Iwano, Hajime Nagahata, Hidetoshi	4. 巻 216
2. 論文標題 Effect of Mycoplasma bovis on expression of inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases mRNA in bovine synovial cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Veterinary immunology and immunopathology	6. 最初と最後の頁 109920-109920
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vetimm.2019.109920	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 岩野英知、藤木純平、中村暢宏、権平智、樋口豪紀	4. 巻 10
2. 論文標題 ファージセラピーの現状と動物医療への応用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 産業動物臨床医誌	6. 最初と最後の頁 53-59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 岩野英知、藤木純平	4. 巻 34
2. 論文標題 ファージセラピーの臨床応用と課題	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bio Clinica 感染症とワクチン	6. 最初と最後の頁 46-49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Satoshi Gondaira, Hidetoshi Higuchi, Hidetomo Iwano, Koji Nishi, Takanori Nebu, Keiichi Nakajima, and Hajime Nagahata	4. 巻 19
2. 論文標題 Innate immune response of bovine mammary epithelial cells to Mycoplasma bovis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Vet Sci.	6. 最初と最後の頁 79-87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4142/jvs.2018.19.1.79	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 藤木純平、樋口豪紀、岩野英知	4. 巻 4
2. 論文標題 ファージセラピーの臨床応用と世界の動向 - パターソン症例から	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ケミカルタイムス	6. 最初と最後の頁 25-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 J, Nakamura T, Furusawa T, Ohno H, Takahashi H, Kitana J, Usui M, Higuchi H, Tanji Y, Tamura Y, Iwano H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Characterization of the Lytic Capability of a LysK-Like Endolysin, Lys-phiSA012, Derived from a Polyvalent Staphylococcus aureus Bacteriophage.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals (Basel).	6. 最初と最後の頁 pii: E25.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph11010025.	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 Iwano H, Inoue Y, Takasago T, Kobayashi H, Furusawa T, Taniguchi K, Fujiki J, Yokota H, Usui M, Tanji Y, Hagiwara K, Higuchi H, Tamura Y.	4. 巻 7
2. 論文標題 Bacteriophage SA012 Has a Broad Host Range against Staphylococcus aureus and Effective Lytic Capacity in a Mouse Mastitis Model.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biology (Basel).	6. 最初と最後の頁 pii: E8.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biology7010008.	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 Gondaira S, Higuchi H, Iwano H, Nishi K, Nebu T, Nakajima K, Nagahata H.	4. 巻 19
2. 論文標題 Innate immune response of bovine mammary epithelial cells to Mycoplasma bovis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Vet Sci.	6. 最初と最後の頁 79-87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4142/jvs.2018.19.1.79.	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 岩野英知	4. 巻 64
2. 論文標題 獣医領域におけるファージセラピーの可能性	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 家畜診療	6. 最初と最後の頁 431-439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
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 Fujiki Jumpei, Yoshida Shin-ichi, Nakamura Tomohiro, Nakamura Keisuke, Amano Yurika, Nishida Keita, Nishi Keitaro, Sasaki Michihito, Iwasaki Tomohito, Sawa Hirofumi, Komatsuzawa Hitoshi, Hijioka Hiroshi, Iwano Hidetomo	4. 巻 13
2. 論文標題 Novel Virulent Bacteriophage SG005, Which Infects Streptococcus gordonii, Forms a Distinct Clade among Streptococcus Viruses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 1964 ~ 1964
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v13101964	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 Nakamura Keisuke, Fujiki Jumpei, Nakamura Tomohiro, Furusawa Takaaki, Gondaira Satoshi, Usui Masaru, Higuchi Hidetoshi, Tamura Yutaka, Iwano Hidetomo	4. 巻 306
2. 論文標題 Fluctuating Bacteriophage-induced galU Deficiency Region is Involved in Trade-off Effects on the Phage and Fluoroquinolone Sensitivity in Pseudomonas aeruginosa	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Virus Research	6. 最初と最後の頁 198596 ~ 198596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virusres.2021.198596	査読の有無 有
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 Nakamura Keisuke, Fujiki Jumpei, Furusawa Takaaki, Nakamura Tomohiro, Gondaira Satoshi, Sasaki Michihito, Usui Masaru, Higuchi Hidetoshi, Sawa Hirofumi, Tamura Yutaka, Iwano Hidetomo	4. 巻 10
2. 論文標題 Complete Genome Sequence of a Veterinary Pseudomonas aeruginosa Isolate, Pa12	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microbiology Resource Announcements	6. 最初と最後の頁 e0039821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MRA.00398-21	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 Nishi Koji, Gondaira Satoshi, Fujiki Jumpei, Katagata Michiko, Sawada Chizuru, Eguchi Ayako, Iwasaki Tomohito, Iwano Hidetomo, Higuchi Hidetoshi	4. 巻 253
2. 論文標題 Invasion of Mycoplasma bovis into bovine synovial cells utilizing the clathrin-dependent endocytosis pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Veterinary Microbiology	6. 最初と最後の頁 108956 ~ 108956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vetmic.2020.108956	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 Gondaira Satoshi, Nishi Koji, Fujiki Jumpei, Iwano Hidetomo, Watanabe Reina, Eguchi Ayako, Hirano Yuki, Higuchi Hidetoshi, Nagahata Hajime	4. 巻 52
2. 論文標題 Innate immune response in bovine neutrophils stimulated with Mycoplasma bovis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Veterinary Research	6. 最初と最後の頁 52-58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13567-021-00920-2	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 Kawai Kazuhiro, Kondo Yasuha, Shinozuka Yasunori, Kawata Ryusaku, Kaneko Sohei, Iwano Hidetomo, Enokidani Masafumi, Watanabe Aiko, Yuliza Purba Fika, Isobe Naoki, Kurumisawa Tomomi	4. 巻 92
2. 論文標題 Immune response during the onset of coliform mastitis in dairy cows vaccinated with STARTVAC	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Animal Science Journal	6. 最初と最後の頁 e13502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/asj.13502	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 -

〔学会発表〕 計58件（うち招待講演 16件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 中村暢宏, 西田啓太, 藤木純平, 村田亮, 市川聡, 山本一貫, 岩野英知
2. 発表標題 黄色ブドウ球菌におけるファージ耐性化と病原性低下のトレードオフ
3. 学会等名 第44回 分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田啓太, 中村暢宏, 藤木純平, 村田亮, 山本一貫, 市川聡, 岩野英知
2. 発表標題 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌におけるファージ耐性化機構と耐性化によるトレードオフ機構の解明
3. 学会等名 第44回 分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村圭佑, 藤木純平, 中村暢宏, 古澤貴章, 権平智, 白井優, 樋口豪紀, 田村豊, 岩野英知
2. 発表標題 0抗原の糖鎖長に基づくP.aeruginosaのPB1-like ファージ耐性獲得機構
3. 学会等名 第44回 分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 天野有里加, 藤木純平, 中村暢宏, 田村豊, 白井優, 岩野英知
2. 発表標題 子宮感染症に対するファージセラピー の検討
3. 学会等名 第44回 分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村圭佑, 藤木純平, 中村暢宏, 古澤貴章, 権平智, 白井優, 樋口豪紀, 田村豊, 岩野英知
2. 発表標題 緑膿菌のファージ耐性brown mutantで見られた抗菌薬感受性のトレードオフ
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 中村暢宏, 酒井俊和, 藤木純平, 中村圭佑, 岩野英知
2. 発表標題 イヌ緑膿菌性外耳炎に対するファージカクテル療法の実施とファージ多生菌の出現について
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 天野有里加, 藤木純平, 中村暢宏, 田村豊, 白井優, 岩野英知
2. 発表標題 子宮感染症に対するファージセラピー の検討
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 西田啓太, 中村暢宏, 藤木純平, 村田亮, 山本一貫, 市川聡, 岩野英知
2. 発表標題 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌におけるファージ耐性化機構と耐性化によるトレードオフ機構の解明
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 岩野英知
2. 発表標題 敵の敵は味方！？～ファージの力を利用して細菌と戦う戦略～
3. 学会等名 iSeminar（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩野英知
2. 発表標題 ファージセラピーの開発の現状と実用化への課題
3. 学会等名 第35回バイオフィルム学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩野 英知
2. 発表標題 古くて新しい治療法、ファージセラピーの獣医療への応用～細菌感染症対策の切り札となりうるか？～
3. 学会等名 令和2年度中堅獣医師講習会並びに高度獣医療実習（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩野 英知
2. 発表標題 黄色ブドウ球菌感染症に対するファージセラピーの実用化に向けて
3. 学会等名 第65回ブドウ球菌研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩野 英知
2. 発表標題 ファージセラピーの実用化に向けて
3. 学会等名 第94回日本感染症学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩野 英知
2. 発表標題 ファージセラピーを応用していくために何が必要か？
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤木純平, マンピモンゴメリ, 中村暢宏, 権平智, 佐々木道仁, 白井優, 樋口豪紀, 澤洋文, 田村豊, 岩野, 英知
2. 発表標題 Fitness costによって誘導される <i>P. aeruginosa</i> 変異株のファージ感受性トレードオフ
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村 暢宏, 藤木 純平, 北名 純也, 岩野 英知
2. 発表標題 黄色ブドウ球菌ファージ由来エンドライシンの溶菌活性解析
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北名 純也, 中村 暢宏, モンゴメリ マンビ, 藤木 純平, 樋口 豪紀, 白井 優, 田村 豊, 岩野 英知
2. 発表標題 Staphylococcus aureus に対する効果的なファージセラピーの応用
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤木純平, 古澤貴章, マンビ・モンゴメリ, 川口千佳, 松田由美恵, 佐々木道仁, 白井優, 樋口豪紀, 澤洋文, 田村豊, 岩野英知
2. 発表標題 P. aeruginosaにおけるファージ耐性はFitness costとしてファージ感受性をシフトする
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 マンビ・モンゴメリ, 藤木純平, 青木弘太郎, 川口千佳, 佐々木道仁, 白井優, 石井良和, 舘田一博, 澤洋文, 田村豊, 岩野英知
2. 発表標題 多剤耐性大腸菌におけるファージ耐性形質獲得に伴う進化的トレードオフのForward genomics解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北名純也, 高橋宏充, 中村暢宏, マンビ・モンゴメリ, 藤木純平, 樋口豪紀, 白井優, 田村豊, 岩野英知
2. 発表標題 Staphylococcus aureusに対するバクテリオファージライブラリー構築に向けたファージ選抜法の検討
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村暢宏, 藤木純平, 松田研史郎, 松田浩珍, 岩野英知
2. 発表標題 バクテリオファージを用いた新規アトピー性皮膚炎制御戦略の構築
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩野英知
2. 発表標題 薬剤耐性菌に対するファージセラピーの応用と課題
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujiki J, Furusawa T, Montgomery Munby, Nakamura T, Usui M, Iwasaki T, Gondaira S, Higuchi H, Tamura Y, Iwano H
2. 発表標題 Trade-off effects on phage sensitivity induced by phage resistance has a potential for strategic phage cocktails construction in phage therapy
3. 学会等名 Phage Futures Europe
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤木純平, 古澤貴章, マンビ・モンゴメリ, 川口千佳, 松田由美恵, 権平智, 白井優, 樋口豪紀, 岩野英知
2. 発表標題 表皮疾患由来Pseudomonas aeruginosaに対する広域スペクトル溶菌性ファージの探索
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北名純也, 中村暢宏, 藤木純平, 権平智, 白井優, 樋口豪紀, 田村豊, 岩野英知
2. 発表標題 ウシ乳房炎由来Staphylococcus aureusに対する効果的なバクテリオファージの応用
3. 学会等名 第6回乳房炎サマーキャンプ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 マンビ・モンゴメリ, 藤木純平, 青木弘太郎, 川口千佳, 白井優, 石井良和, 舘田一博, 田村豊, 岩野英知
2. 発表標題 キノロン耐性大腸菌HUE1に対する新規バクテリオファージの探索
3. 学会等名 第6回乳房炎サマーキャンプ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤木純平, 古澤貴章, マンビ・モンゴメリ, 川口千佳, 松田由美恵, 権平智, 白井優, 樋口豪紀, 田村豊, 岩野英知
2. 発表標題 ファージ感受性トレードオフを応用した戦略的ファージカクテルの構築
3. 学会等名 第6回乳房炎サマーキャンプ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩野英知
2. 発表標題 バクテリオファージの耐性菌感染症への応用
3. 学会等名 第85回日本細菌学会北海道支部会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	藤木純平, 古澤貴章, マンビ・モンゴメリ, 中村暢宏, 権平智, 佐々木道人, 白井優, 樋口豪紀, 澤洋文, 田村豊, 岩野英知
2. 発表標題	ファージ耐性化のFitness costは <i>P. aeruginosa</i> のファージ感受性にトレードオフを誘導する
3. 学会等名	第85回日本細菌学会北海道支部会学術総会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	マンビ・モンゴメリ, 藤木純平, 青木弘太郎, 石井良和, 舘田一博, 川口千佳, 白井優, 田村豊, 岩野英知
2. 発表標題	多剤耐性大腸菌におけるファージ耐性形質獲得に伴う進化的トレードオフのForward genomics解析
3. 学会等名	第85回日本細菌学会北海道支部会学術総会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	中村暢宏, 藤木純平, 北名純也, 岩野英知
2. 発表標題	黄色ブドウ球菌ファージ由来溶菌酵素 (Lys SA012) の機能解析
3. 学会等名	第85回日本細菌学会北海道支部会学術総会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	北名純也, 高橋宏充, マンビ・モンゴメリ, 中村暢宏, 藤木純平, 樋口豪紀, 白井優, 田村豊, 岩野英知
2. 発表標題	<i>Staphylococcus aureus</i> に対するバクテリオファージライブラリー構築に向けた溶菌活性評価法の検討
3. 学会等名	第85回日本細菌学会北海道支部会学術総会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 藤木純平, 古澤貴章, マンビ・モンゴメリ, 川口千佳, 松田由美恵, 佐々木道仁, 白井優, 樋口豪紀, 澤洋文, 田村豊, 岩野英知
2. 発表標題 P. aeruginosaが獲得した特異的ファージ耐性が示すファージ感受性の進化的トレードオフ
3. 学会等名 第13回細菌学若手コロッセウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村暢宏, 藤木純平, 北名純也, 岩野英知
2. 発表標題 黄色ブドウ球菌ファージ由来溶菌酵素 (Lys SA012) の機能解析
3. 学会等名 第13回細菌学若手コロッセウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩野英知
2. 発表標題 ファージセラピーは細菌感染症対策の切り札となりうるか？
3. 学会等名 第3回ヒトと伴侶動物の比較医学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩野英知
2. 発表標題 獣医療域へのファージセラピーの応用
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北名純也, 高橋宏充, 藤木純平, 中村暢宏, 白井優, 樋口豪紀, 猪俣夢, 岩野英知
2. 発表標題 Staphylococcus aureuに対するファージライブラリー構築に向けたファージ選抜法の検討
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤木純平, 中村暢宏, 北名純也, 白井優, 樋口豪紀, 田村豊, 岩野英知
2. 発表標題 多価黄色ブドウ球菌ファージ由来エンドライシンの溶菌活性の検討
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村暢宏, 藤木純平, 北名純也, 伊従慶太, 下地健太, 高瀬雅行, 岩野英知
2. 発表標題 イヌ皮膚感染症より分離されたStaphylococciの薬剤耐性調査及びバクテリオファージ由来酵素による溶菌評価
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 猪俣夢, 小原潤也, 藤木純平, 古澤貴章, 中村暢宏, 佐和貞治, 岩野英知
2. 発表標題 緑膿菌感染症に対するファージセラピーの有効性の検討
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩野英知
2. 発表標題 ファージセラピーは細菌感染症征圧への1つの有効な武器となりうるか？ 獣医療への応用
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会 シンポジウム18 多剤耐性菌への挑戦（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤木純平、白井優、樋口豪紀、田村豊、岩野英知
2. 発表標題 薬剤耐性菌に対するファージセラピーの応用と展開
3. 学会等名 Medical Cluster City Sapporo (MeCCS) フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩野英知
2. 発表標題 ファージ療法の獣医臨床への応用について
3. 学会等名 CVDD学術セミナー2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩野 英知、藤木 純平、中村 暢宏、樋口 豪紀、樋口 優、田村 豊
2. 発表標題 獣医療域におけるファージセラピーの可能性
3. 学会等名 第161回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤木純平、中村暢宏、高橋宏充、北名純也、臼井優、古澤貴章、樋口豪紀、田村豊、岩野英知
2. 発表標題 黄色ブドウ球菌ファージ由来LysK様エンドライシン (Lys SA012) の機能解析
3. 学会等名 第7回ファージ研究会・2018年日本細菌学会関東支部インターラボセミナー合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋宏充、北名純也、藤木純平、臼井優、樋口豪紀、田村豊、岩野英知
2. 発表標題 バクテリオファージ由来溶菌酵素「エンドライシン」の構成能化の検討
3. 学会等名 第7回ファージ研究会・2018年日本細菌学会関東支部インターラボセミナー合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩野英知
2. 発表標題 ファージ療法の獣医臨床への応用について
3. 学会等名 第7回ファージ研究会・2018年日本細菌学会関東支部インターラボセミナー合同大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩野英知
2. 発表標題 薬剤耐性菌問題に対するファージセラピーの可能性
3. 学会等名 第92回日本感染症学会総会/第66回日本化学療法学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 FUJIKI Jumpei , TANJI Yasunori, HIGUCHI Hidetoshi and IWANO Hidetomo
2. 発表標題 Characterization of the Lytic Capability of Lys-phiSA012 Derived from a Polyvalent Staphylococcus aureus Bacteriophage
3. 学会等名 5th World Congress on Targeting Infectious Diseases Targeting phage & antibiotic resistance (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 IWANO Hidetomo, FUJIKI Jumpei , TANJI Yasunori and HIGUCHI Hidetoshi
2. 発表標題 Bacteriophage SA012 Has a Broad Host Range against Staphylococcus aureus and Effective Lytic Capacity in a Mouse Mastitis Model
3. 学会等名 5th World Congress on Targeting Infectious Diseases Targeting phage & antibiotic resistance (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩野英知
2. 発表標題 バクテリオファージの耐性菌感染症への応用
3. 学会等名 動物用抗菌剤研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大野葉月, 中村暢宏, 藤木純平, 北名純也, 高橋宏充, 古澤貴章, 岩野英知
2. 発表標題 Staphylococcus aureusファージ由来溶菌酵素の分子進化に基づく最適化溶菌酵素の検討
3. 学会等名 日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡本真理子, 西航司, 笹川操緒, 田中貴大, 権平智, 根布貴則, 大塚浩通, 松田一哉, 岩野英知, 小岩政照, 樋口豪紀, 永幡肇
2. 発表標題 Mycoplasma bovisに対するウシ滑膜細胞の免疫学的応答性の解明
3. 学会等名 日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 笹川操緒, 西航司, 岡本真理子, 田中貴大, 権平智, 根布貴則, 大塚浩通, 小岩政照, 松田一哉, 岩野英知, 樋口豪紀, 永幡肇
2. 発表標題 子牛のマイコプラズマ関節炎罹患関節における免疫学的応答性の評価
3. 学会等名 日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西航司, 権平智, 岡本真理子, 笹川操緒, 根布貴則, 岩野英知, 松田一哉, 大塚浩通, 小岩政照, 樋口豪紀, 永幡肇
2. 発表標題 子牛のマイコプラズマ関節炎における骨融解の病態解明
3. 学会等名 日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岩野英知
2. 発表標題 乳房炎治療におけるファージセラピーについて
3. 学会等名 平成29年度特別講演会（農林水産省動物医薬品検査所）（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岩野英知
2. 発表標題 細菌感染症に対するファージセラピーの可能性
3. 学会等名 京都府立医科大学大学院特別講演会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤木純平、中村暢宏、大野葉月、北名純也、高橋宏充、古澤貴章、岩野英知
2. 発表標題 バクテリオファージ由来溶菌酵素（エンドライシン）を用いた黄色ブドウ球菌に対する溶菌活性の検討
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会(ConBio2017) 第40回日本分子生物学会年会/第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 メチリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に対する抗菌薬の薬剤感受性を向上させるための組成物、MRSA感染症を治療又は予防するための組成物及びMRSAの病原性を低下させるための組成物	発明者 岩野英知、藤木淳平、樋口豪紀、権平智、白井優ほか	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-137252	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>本学 獣医学研究科 1年 中村暢宏さんが令和2年度日本学術振興会 特別研究員（DC1）に採用内定（2019） https://www.rakuno.ac.jp/archives/7429.html</p> <p>本学 獣医学類 藤木純平助教が第85回日本細菌学会北海道支部学術総会で優秀発表賞を受賞（2019） https://www.rakuno.ac.jp/archives/3094.html</p> <p>本学 獣医学研究科1年中村暢宏さんが第13回細菌学若手コロッセウムで微生物特別賞を受賞（2019） https://www.rakuno.ac.jp/archives/3102.html</p> <p>本学学生が「第92回日本細菌学会総会」で優秀発表賞を受賞（2019） https://www.rakuno.ac.jp/archives/3469.html</p> <p>本学学生・大学院生が第6回乳房炎サマーキャンプで各賞を受賞（2019） https://www.rakuno.ac.jp/archives/3013.html</p> <p>獣医学類6年の中村圭佑さんが 第164回日本獣医学会学術集会/微生物分科会奨励賞を受賞（2021） https://www.rakuno.ac.jp/archives/18138.html</p> <p>本学大学院生の中村暢宏さんが「日本ファージセラピー研究会 第1回研究集会」で最優秀賞を受賞（2021） https://www.rakuno.ac.jp/archives/20710.html</p>
--

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	樋口 豪紀 (Higuchi Hidetoshi) (00305905)	酪農学園大学・獣医学群・教授 (30109)	
研究分担者	岩崎 智仁 (Iwasaki Tomohito) (30305908)	酪農学園大学・農食環境学群・教授 (30109)	
研究分担者	鈴木 一由 (Suzuki Kaxuyuki) (30339296)	酪農学園大学・獣医学群・教授 (30109)	
研究分担者	藤木 純平 (Fujiki Jumpei) (30805114)	酪農学園大学・獣医学群・助教 (30109)	
研究分担者	橋口 周平 (Hashiguchi Shyuhei) (40295275)	鹿児島大学・理工学域工学系・助教 (17701)	
研究分担者	萩原 克郎 (Hagiwara Katsuro) (50295896)	酪農学園大学・獣医学群・教授 (30109)	
研究分担者	村田 亮 (Murata Ryo) (50590311)	酪農学園大学・獣医学群・講師 (30109)	
研究分担者	山下 和人 (Yamashita Kazuto) (60244844)	酪農学園大学・獣医学群・教授 (30109)	

6. 研究組織（つづき）

	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	臼井 優 (Usui Masaru) (60639540)	酪農学園大学・獣医学群・准教授 (30109)	
研究分担者	前原 誠也 (Maehara Seiya) (50438363)	酪農学園大学・獣医学群・准教授 (30109)	

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