

マイコファージ療法



榮山 新¹⁾



安藤 弘樹²⁾

ファージとファージ療法

バクテリオファージ（ファージ）は細菌に感染するウイルスである。ファージはその生活環によって溶菌ファージと溶原ファージに大別されるが、本稿では特にことわりがない限り、ファージ=溶菌ファージとして扱う。ファージが感染した細菌は、子ファージの生産工場となり、最終的に溶菌させられる。環境中に放出された子ファージは新たな細菌に感染し、溶菌を繰り返すことにより増殖する。この特性を利用した細菌感染症治療が「ファージ療法」である。ファージ療法は1920年代から1950年代に盛んに行われていたが、抗菌薬の発見と普及に伴い下火になっていった¹⁾。しかし、ファージは薬剤耐性菌に対しても有効であり、近年問題になっている薬剤耐性細菌感染症や非結核性抗酸菌症などの難治性感染症に対する「古くて新しい治療法」として注目されている²⁾。

米国におけるパターソン症例は、近代ファージ療法の成功例として最も有名なものの一つである。患者は多剤耐性アシネトバクターに起因する複雑性壊死性膝関節炎を発症し、手の施しようがない状態であった。緊急条件下での未承認薬による治療（EIND）としてファージ療法が選択され、症状は寛解し健康を取り戻したのである³⁾。本症例報告が契機となり、欧米におけるファージ療法の実施報告数が増えていった。世界最大の臨床試験情報データベース「ClinicalTrials.gov」を見ると、2022年半ばまでに44件のファージ療法が実施されているようである⁴⁾。しかし、未だに臨床試験の蓄積は乏しく、欧米におけるファージ療法は緊急条件下で特例的に実施されているというのが現状である。現在進行している複数の臨床試験の結果を待ちたい。

マイコファージ療法

抗酸菌に感染するファージは特に「マイコファージ」と呼ばれる。本稿執筆時点で、結核症に対するマイコファージ療法の報告は把握していない。一方、非結核

性抗酸菌を対象としたマイコファージ療法は少数ながら実施されている。ここで2例を紹介したい。1つ目は、基礎疾患として嚢胞性線維症を有する15歳の患者が両肺移植後に発症した薬剤耐性*Mycobacterium abscessus*症を3種類のファージカクテルで治療した症例である⁵⁾。本症例の特筆すべき点は、野生型(天然)ファージに加えて改変型マイコファージも使われたことである。具体的には、使用したマイコファージのうち2株は殺菌性の低い溶原ファージであったため、殺菌性の低下を招くと予想された溶原遺伝子(群)をマイコファージゲノムから欠失し、殺菌性を増強させた。改変型マイコファージを含むファージカクテルを静脈内投与した結果、皮膚症状と肺機能の改善を示した。また、重篤な副作用はみられなかった。2つ目は、抗菌薬とマイコファージの併用療法を行った症例である。患者は*Mycobacterium chelonae*に感染しており、基礎疾患の血清反応陰性関節炎の治療として免疫療法を受けていた。治療開始時点では3剤併用療法が実施されていたが副反応に伴い治療を中断した結果、当該*M. chelonae*が薬剤耐性化した。その後感受性を示す抗菌薬に変更し治療を行うが難渋した。ここに至るまでに既に一年半が経過していたが、マイコファージ療法を併用したところ、わずか2週間程度で症状が大幅に改善した。その後数ヶ月間、治療を継続することで皮膚病変の寛解が見られた。本症例においても目立った副反応は報告されず、ファージ耐性菌の出現も見られなかった。また、本症例では、マイコファージに対する中和抗体産生の有無が調査されている。ファージ投与後3日では少量の抗体が産生され、17日後および16週後ではより多く産生されていた。また、16週後に採取した抗体はそれ以前のものより強力にファージを中和した。本症例においては16週目以降も良好な治療効果を示しており、中和抗体が治療にどの程度影響しているかは不明であった⁶⁾。

上記2例を含む20症例でマイコファージ療法が実施

1) 岐阜大学医学系研究科ファージバイオロジクス研究講座, 研究員, 2) 岐阜大学医学系研究科ファージバイオロジクス研究講座, 特任准教授

されている(表) ⁷⁾。そのうち、17症例で *M. abscessus* が起炎菌であり、*M. chelonae*、*Mycobacterium avium*、*Mycobacterium bovis* BCGがそれに続く。11症例で臨床上の改善が見られており、重大な副反応は報告されていない。また、8症例で中和抗体が検出され、そのうち4症例で治療成績への影響を示唆する結果となった⁷⁾。非結核性抗酸菌症に対するマイコファージ療法については徐々に臨床的知見が蓄積されつつあるが、治療における副反応や治療効果を見極めるには症例数が不十分である。実用化には緊急条件下での治療ではなく大規模治験が必要である。

結核症に対するマイコファージ療法の動向と展望

WHOの「Global Tuberculosis Report 2022」は、2021年に全世界で推定45万人が多剤耐性結核に罹患したと述べている⁸⁾。多剤耐性結核症に対するマイコファージ療法研究として、結核菌に有効性を示すマイコファージカクテルの薬効検証が *in vitro* で実施されている⁹⁾。しかしながら、非結核性抗酸菌症とは異なり、多剤耐性を含む結核症に対するマイコファージ療法の症例報告はない。その一因として、結核菌が細胞内寄生性であり、マイコファージを患部へ送達する方法が確立されていないことが考えられる。マイコファージは結核菌の外膜表層にある受容体を認識することで吸着・感染する。したがって、肺胞マクロファージ内に局在する結核菌にアクセスすることができない。これを解決するために、いくつかの手法が提案されている。例えば、非病原性の *Mycobacterium smegmatis* をマイコファージのキャリアとして利用する方法である¹⁰⁾。マイコファージに感染した *M. smegmatis* が結核菌を含むマクロファージに入ること、結核菌にマイコファージを感染させるというものである。また、リポソームにマイコファージを封入するという方法も報告されている¹¹⁾。リポソームに包まれたマイコファージは、通常のマイコファージに比べてマクロファージへの取り込みが促進されたという報告がある¹¹⁾。患部及びマクロファージ内へのマイコファージの効率的な送達の実現できれば、結核症に対するマイコファージ療法も実施されるようになるのではないだろうか。

近年、遺伝子組換え技術や合成生物学的手法によって、ファージゲノムから不要な遺伝子を欠損・欠失す

ることや、任意の有用遺伝子をファージに搭載することが可能になりつつある¹²⁾。これによって、野生型ファージより高い殺菌性を持たせる、感染宿主域を広げる⁵⁾、マクロファージ内の結核菌に感染して殺菌する、ということができるようになるかもしれない。結核症の治療は多剤併用による長期治療が必要であり、患者にとって大きな負担になっている。今後、野生型ファージや改変型ファージを用いたマイコファージ療法や抗菌薬との併用療法によって、多剤耐性を含む結核症治療が、より短期間で効果的なものになることを期待したい。マイコファージ療法及びファージ療法の一日でも早い実現を願っている。☺

参考文献

- 1) Summers, W. C. The strange history of phage therapy. *Bacteriophage* 2012, 2 (2), 130-133. <https://doi.org/10.4161/bact.20757>.
- 2) Reardon, S. Phage therapy gets revitalized. *Nature* 2014, 510 (7503), 15-16. <https://doi.org/10.1038/510015a>.
- 3) Schooley, R. T.; Biswas, B.; Gill, J. J.; Hernandez-Morales, A.; Lancaster, J.; Lessor, L.; Barr, J. J.; Reed, S. L.; Rohwer, F.; Benler, S.; Segall, A. M.; Taplitz, R.; Smith, D. M.; Kerr, K.; Kumaraswamy, M.; Nizet, V.; Lin, L.; McCauley, M. D.; Strathdee, S. A.; Benson, C. A.; Pope, R. K.; Leroux, B. M.; Picel, A. C.; Mateczun, A. J.; Cilwa, K. E.; Regeimbal, J. M.; Estrella, L. A.; Wolfe, D. M.; Henry, M. S.; Quinones, J.; Salka, S.; Bishop-Lilly, K. A.; Young, R.; Hamilton, T. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017, 61 (10), 10.1128/aac.00954-17. <https://doi.org/10.1128/aac.00954-17>.
- 4) Strathdee, S. A.; Hatfull, G. F.; Mutalik, V. K.; Schooley, R. T. Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. *Cell* 2023, 186 (1), 17-31. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.017>.
- 5) Dedrick, R. M.; Guerrero-Bustamante, C. A.; Garland, R. A.; Russell, D. A.; Ford, K.; Harris, K.; Gilmour, K. C.; Sothill, J.; Jacobs-Sera, D.; Schooley, R. T.; Hatfull, G. F.; Spencer, H. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat. Med.* 2019, 25 (5), 730-733. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0437-z>.
- 6) Little, J. S.; Dedrick, R. M.; Freeman, K. G.; Cristinziano, M.; Smith, B. E.; Benson, C. A.; Jhaveri, T. A.; Baden, L. R.; Solomon, D. A.; Hatfull, G. F. Bacteriophage treatment of disseminated cutaneous *Mycobacterium chelonae* infection. *Nat. Commun.* 2022, 13 (1). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29689-4>.
- 7) Dedrick, R. M.; Smith, B. E.; Cristinziano, M.; Freeman, K. G.; Jacobs-Sera, D.; Belessis, Y.; Whitney Brown, A.; Cohen, K. A.; Davidson, R. M.; Van Duin, D.; Gainey, A.; Garcia, C. B.; Robert George, C. R.; Haidar, G.; Ip, W.; Iredell, J.; Khatami, A.; Little, J. S.; Malmivaara, K.; McMullan, B. J.; Michalik, D. E.; Moscatelli, A.; Nick, J. A.; Tupayachi Ortiz, M. G.; Polenakovic, H. M.; Robinson, P. D.; Skunik, M.; Solomon, D. A.; Sothill, J.; Spencer, H.; Wark, P.; Worth, A.; Schooley, R. T.; Benson, C. A.; Hatfull, G. F. Phage therapy of *Mycobacterium abscessus* infections: Compassionate use of phages in 20 patients with drug-resistant mycobacterial disease. *Clin. Infect. Dis.* 2023, 76 (1), 103-112. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac453>.
- 8) Bagochi, S. WHO's global tuberculosis report 2022. *Lancet Microbe* 2023, 4 (1), e20. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00359-7).
- 9) Guerrero-Bustamante, C. A.; Dedrick, R. M.; Garland, R. A.; Russell, D. A.; Hatfull, G. F. Toward a phage cocktail for tuberculosis: Susceptibility and tuberculocidal action of mycobacteriophages against diverse *Mycobacterium tuberculosis* strains. *mBio* 2021, 12 (3), e00973-21. <https://doi.org/10.1128/mBio.00973-21>.
- 10) Broxmeyer, L.; Sosnowska, D.; Miltner, E.; Chacón, O.; Wagner, D.; McGarvey, J.; Barletta, R. G.; Bermudez, L. E. Killing of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis* by a mycobacteriophage delivered by a nonvirulent *Mycobacterium*: A model for phage therapy of intracellular bacterial pathogens. *J. Infect. Dis.* 2002, 186 (8), 1155-1160. <https://doi.org/10.1086/343812>.
- 11) Nieth, A.; Verseux, C.; Barnert, S.; Süss, R.; Römer, W. A first step toward liposome-mediated intracellular bacteriophage therapy. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2015, 12 (9), 1411-1424. <https://doi.org/10.1517/17425247.2015.1043125>.
- 12) Mitsunaka, S.; Yamazaki, K.; Pramono, A. K.; Ikeuchi, M.; Kitao, T.; Ohara, N.; Kubori, T.; Nagai, H.; Ando, H. Synthetic engineering and biological containment of bacteriophages. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2022, 119 (48), e2206739119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2206739119>.

表. マイコプラズマ療法を適応した抗酸菌感染症 20 症例の詳細

菌種	感染部位	患者背景	天然ファージ	変更ファージ	投与方法 (投与期間)	主要な臨床情報と転帰
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i>	肺	嚢胞性線維症, 肺移植	-	BPs Δ 33HTH_HRM ^{GD03}	静脈注射 (1 ヶ月)	塗沫陰性化: 死亡 (アデノウイルス感染症)
	肺	嚢胞性線維症	-	BPs Δ 33HTH_HRM ^{GD03}	静脈注射 (7 ヶ月)	臨床症状の改善
	肺	嚢胞性線維症	Muddy	BPs Δ 33HTH_HRM ^{GD03}	静脈注射, 気管支鏡 (1 年)	塗沫および培養陰性化: 治癒
	全身	嚢胞性線維症, 肺移植	ltos	BPs Δ 33HTH_HRM ^{GD03}	静脈注射 (1 年)	塗沫および培養陰性化: 治癒
	肺	嚢胞性線維症	Muddy	-	治療 1: 静脈注射 (10 ヶ月) 治療 2: 吸入 (4 週)	臨床症状の改善
	肺	嚢胞性線維症	-	BPs Δ 33HTH_HRM ^{GD40} D29_HRM ^{GD40}	静脈注射 (1.1 年, 継続中)	培養陰性化: 再発無し (肺移植後)
	肺	嚢胞性線維症	ltos	BPs Δ 33HTH_HRM10	治療 1: 静脈注射 (2 日, 両ファージ) 休薬 (18 日) 治療 2: 静脈注射 (8 日, BPs Δ 33HTH_HRM10)	死亡
	肺	嚢胞性線維症	Muddy	-	治療 1: 吸入 (3 ヶ月) 治療 2: 静脈注射 + 吸入 (7 ヶ月) 治療 3: 吸入 (3 ヶ月)	塗沫および培養陰性化
	肺	嚢胞性線維症	Muddy	-	治療 1: 静脈注射 (3 ヶ月) 休薬 (2 ヶ月) 治療 2: 吸入 (8 ヶ月)	治療効果無し
	肺	嚢胞性線維症	-	BPs Δ 33HTH_HRM ^{GD03}	静脈注射 (6 ヶ月)	治療効果無し
	肺	嚢胞性線維症	-	BPs Δ 33HTH_HRM10 D29_HRM ^{GD40}	静脈注射 (11 ヶ月, 継続中)	治療効果無し
	肺	嚢胞性線維症	ltos	BPs Δ 33HTH_HRM10	治療 1: 静脈注射 (5 ヶ月) 治療 2: 吸入 (<1 ヶ月, 継続中)	治療効果無し
	全身	嚢胞性線維症, 両肺移植	Muddy	BPs Δ 33HTH_HRM10 ZoeJ Δ 45	静脈注射 (3.5 年)	塗沫および培養陰性化: 死亡 (移植合併症)
	<i>M. abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i>	肺, 胸骨	硬皮症, 肺移植	Muddy	-	静脈注射, 胸部洗浄 (1 ヶ月)
肺		嚢胞性線維症	Muddy	-	静脈注射 (1.7 年, 継続中)	胸部レントゲン改善
肺		慢性気管支拡張症	Muddy	BPs Δ 33HTH_HRM10 ZoeJ Δ 45	治療 1: 静脈注射 (6 ヶ月) 治療 2: 吸入 (12 ヶ月)	死亡
肺		嚢胞性線維症	Muddy	-	治療 1: 静脈注射 (4 ヶ月) 治療 2: 静脈注射 + 吸入 (継続中)	症状の改善が見られる
肺		嚢胞性線維症	Muddy	-	治療 1: 静脈注射 (3 ヶ月) 治療 2: 吸入 (継続中)	症状の改善
全身		メンデル遺伝型 抗酸菌易感染症	Muddy D29	Fionbharth Δ 43 Δ 45 Fred313cpm Δ 33	静脈注射 (1.7 年)	症状の改善: 死亡 (他の感染症)
肺		血清陰性関節炎 (免疫抑制下)	Muddy	-	静脈注射 (9 ヶ月, 継続中)	症状の改善, 培養陰性化