

2026年1月30日（金）
バイオ生成AI研究会

ファージと細菌の攻防のしくみと 新しい治療戦略

○氣駕 恒太朗 (Kotaro Kiga)

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
kiga.k@jlhs.go.jp

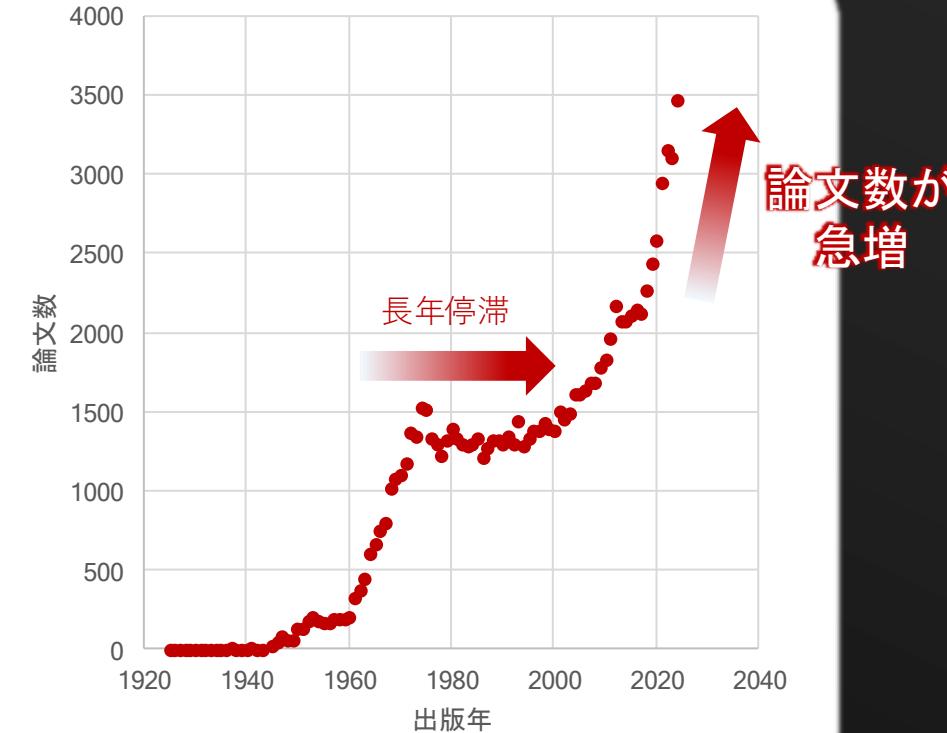
ファージは、AIが扱うモデルとして、ファージは最高に思います

- 完全合成できる（ゲノムが短い、即判定）
- 遺伝子組換えも容易（新しい技術であるが）
- 観測できる形質が明確（しかも迅速）
- 進化・適応が早いためデータが多く入る
- 遺伝子の機能が明確に分かれている
- コスト、時間、倫理的制約が少ない（特に大腸菌実験室株に感染するファージであれば）
- 遺伝子構成が単純

- 治療薬開発とも言える

『抗菌薬にもなる超注目の微生物』
ファージ（バクテリオファージ）





学歴

平成17年03月 東京大学 工学部 化学生命工学科卒業 学士

平成19年03月 東京大学 工学系研究科 化学生命工学専攻 修士課程修了 修士

平成23年03月 東京大学 医学系研究科 病因・病理学専攻 博士課程修了 博士

RNA、免疫学

職歴

平成20年04月 日本学術振興会特別研究員（DC1）

平成23年04月 Max-Planck-Institute of Immunobiology and Epigenetics ドイツ 博士研究員

平成26年03月 東京大学 医科学研究所 感染症国際研究センター 感染制御系 細菌学分野 特任研究員

平成26年11月 東京大学 医科学研究所 感染症国際研究センター 感染制御系 細菌学分野 特任助教

平成28年09月 自治医科大学 医学部 感染・免疫学講座 細菌学部門 講師

令和03年06月 自治医科大学 医学部 感染・免疫学講座 細菌学部門 准教授

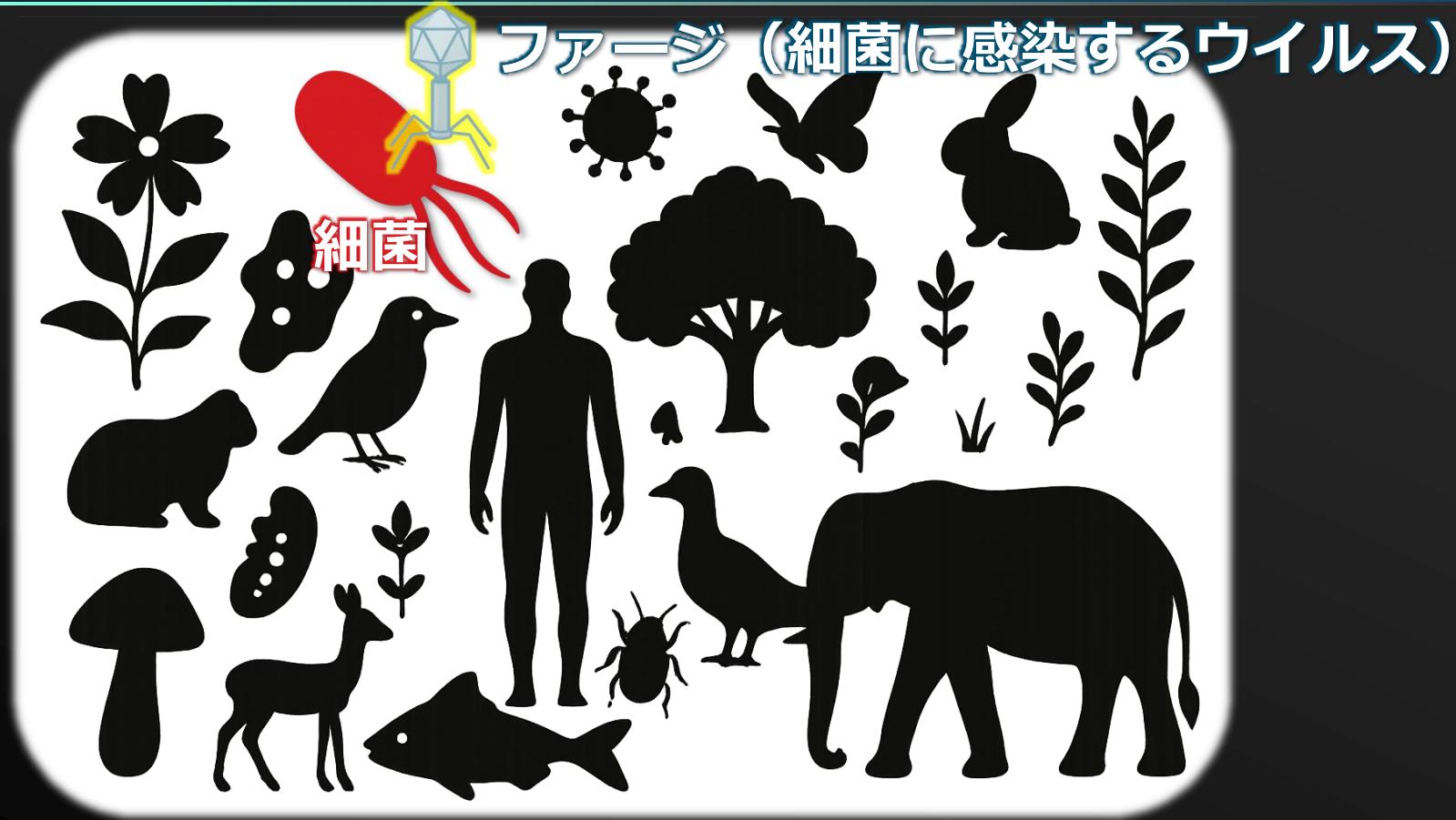
令和04年01月 国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター 室長

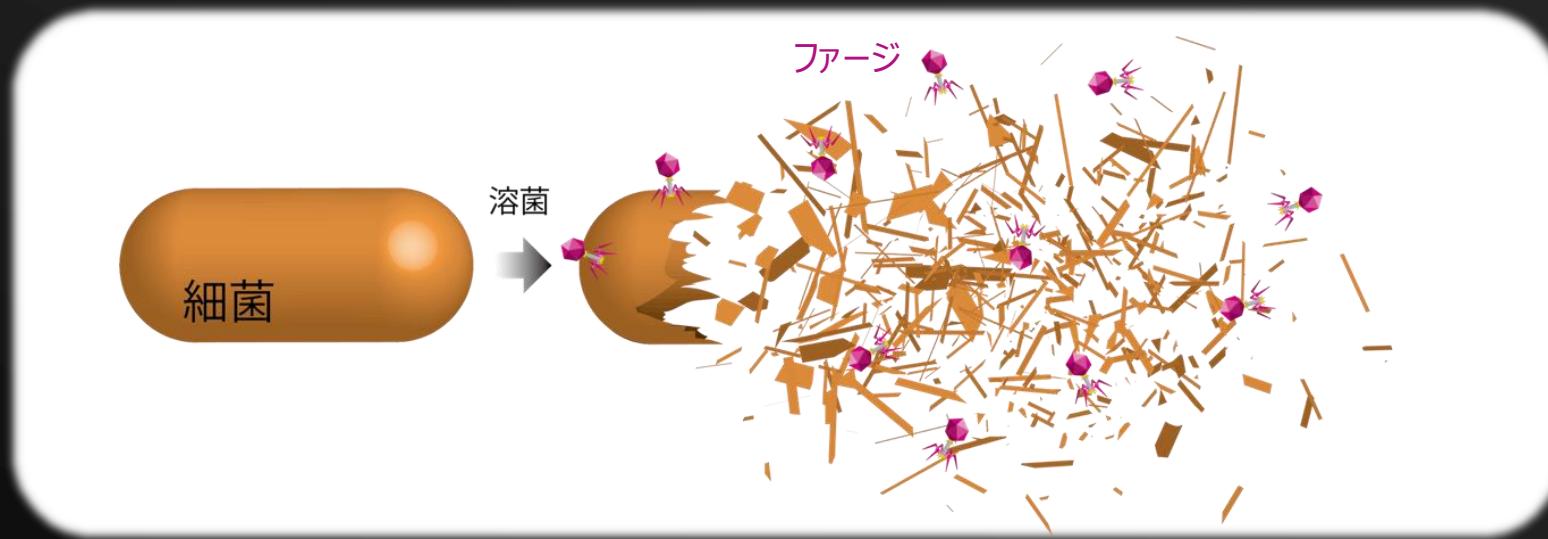
令和07年04月 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 治療薬開発研究部 室長

RNA、細菌学、がん

バクテリオファージ







ファージは細菌に感染・溶菌するウイルス



新たな抗菌薬としての利用検討が進められている

本日の話題

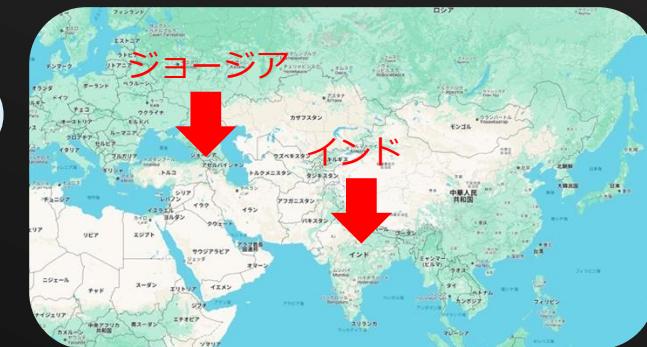
- 抗菌治療の概略史
- ファージについて
- ファージ療法について
- 防御システムの研究

本日の話題

- 抗菌治療の概略史
- ファージについて
- ファージ療法について
- 防御システムの研究

ファージ療法の臨床応用（100年前）

- 1927年 インド・パンジャブ州のコレラ流行
 - ファージ投与による死亡率低下
 - 致死率：約 8-40% (対照群約 60-90%)
- 赤痢（1920年代、インドやジョージア）
 - 症状改善、死亡率低下



抗生素質の登場

- 1940年代以降、抗生素質が主流に
 - 1928年：ペニシリンの発見

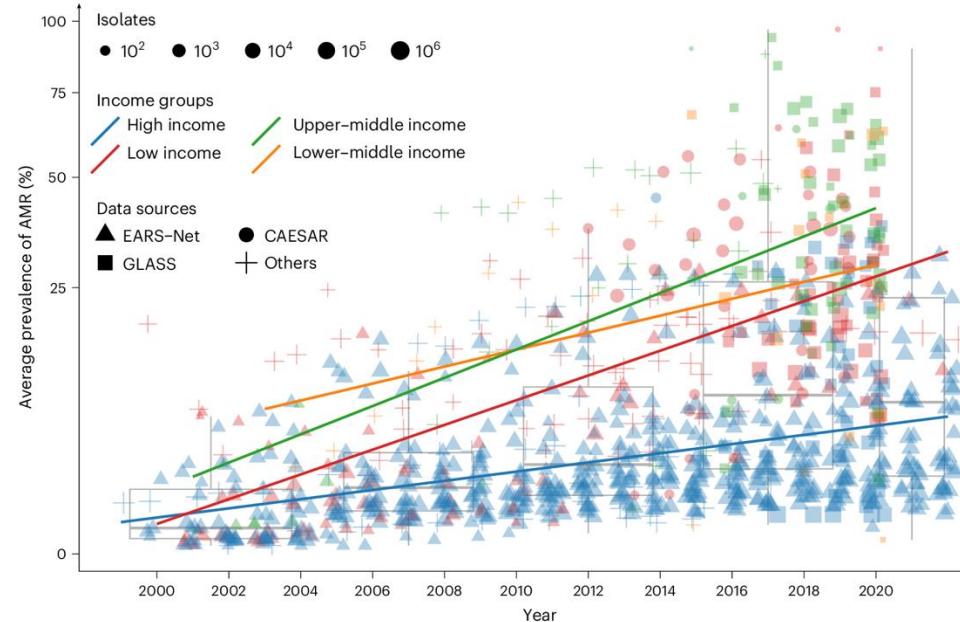


ファージの再注目

- 1990年代以降：**耐性菌問題の深刻化**により再び注目を浴びる

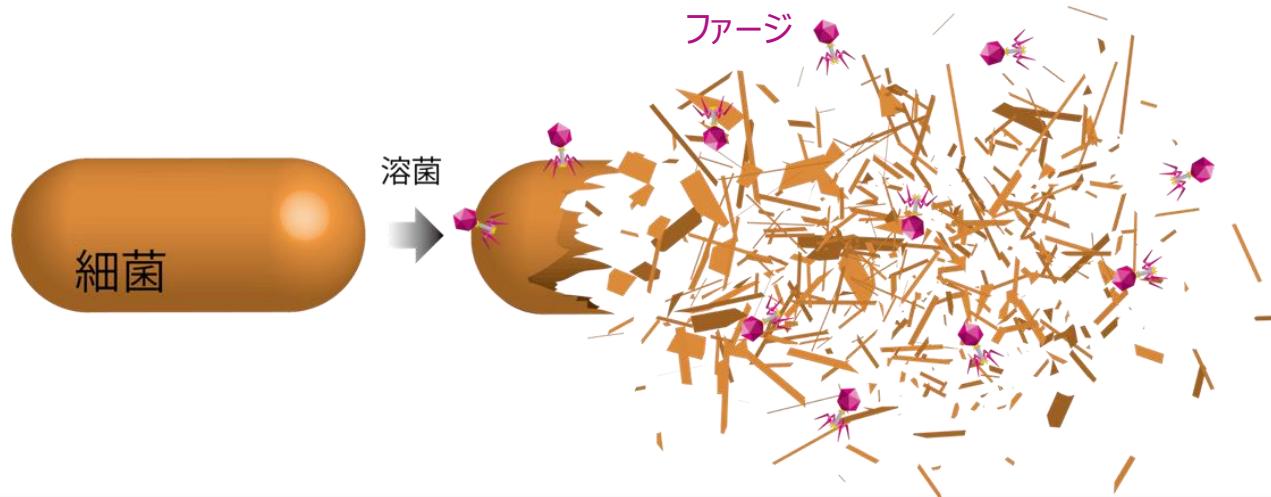


薬剤耐性菌の問題



薬剤耐性菌は年々増加：サイレントパンデミック

薬剤耐性菌の問題



ファージは薬剤耐性菌も殺菌できる：薬剤耐性問題の救世主？

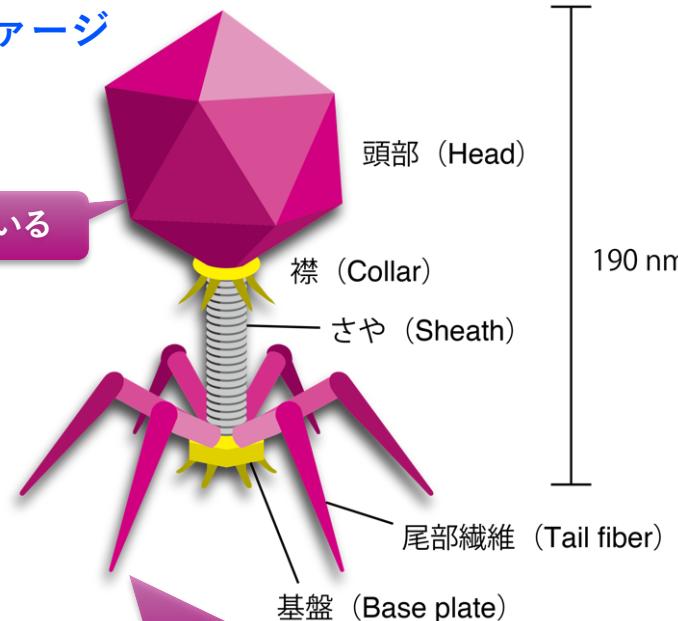
本日の話題

- 抗菌治療の概略史
- ファージについて
- ファージ療法について
- 防御システムの研究



代表的なT4ファージ

この中に核酸が入っている



標的細菌を認識する

ファージは地球上にどのくらいいる？

19/41

- ヒトの数 

8,000,000,000 (8×10^9)

- アリの数 

1,000,000,000,000,000,000 (1×10^{18})

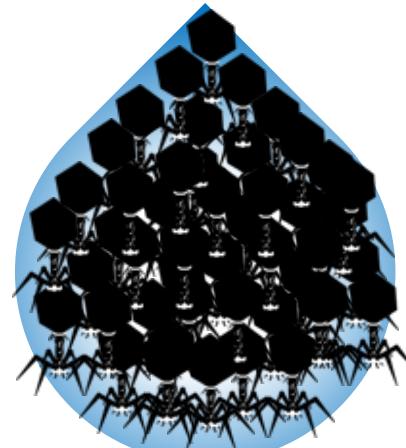
- 細菌の数 

5,000,000,000,000,000,000,000,000,000,000 (5×10^{30})

- ファージの数 = 細菌の数×10



表層の海水一滴には
10,000,000個（1000万個）の ファージ



ファージの採取方法

21/41



環境サンプル



ろ過液と宿主菌

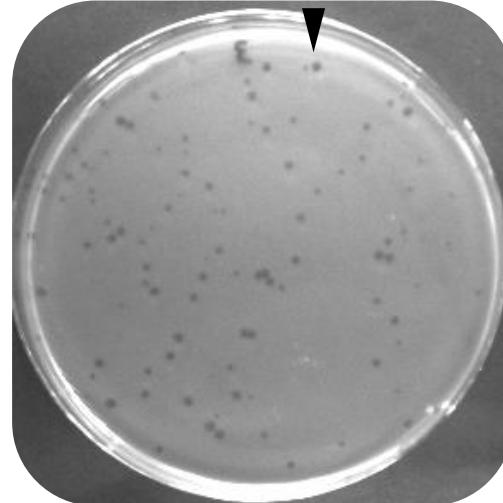


軟寒天トップアガー
0.5% agarose
(45-56 ° C)



LB plate等

ファージによるプラーク
(細菌が死滅した部分)

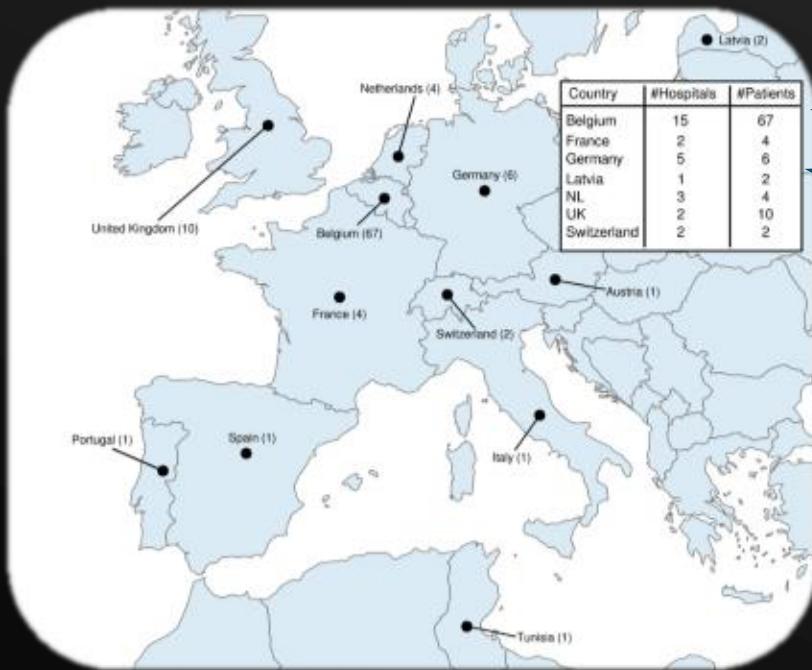


本日の話題

- 抗菌治療の概略史
- ファージについて
- ファージ療法について
- 防御システムの研究

ヨーロッパのファージ療法100例

23/41



77.2% (88/114) で
臨床的な改善が報告

61.3% (65/106) で
細菌数が減少

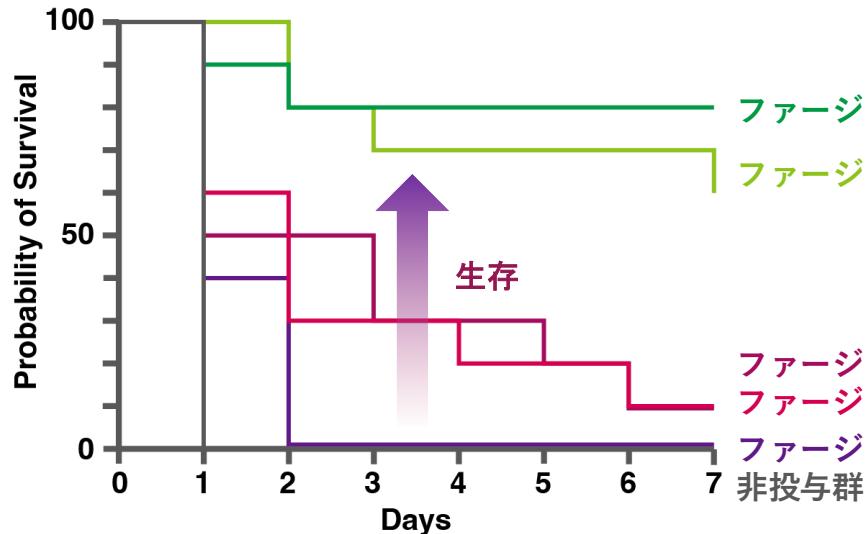
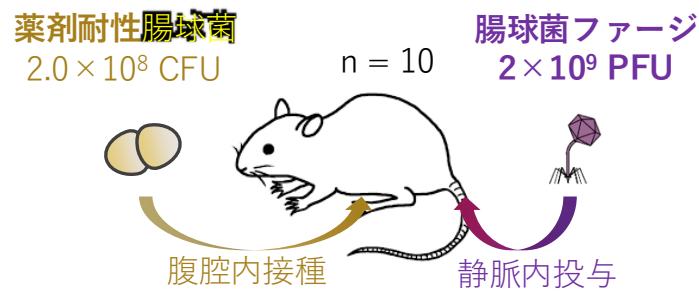


【副作用について】

- 15件の有害事象が報告され、そのうち7件はファージ療法との関連が疑われる『非重篤な副作用』
- 疑われた副作用はすべて消失

マウス感染モデルを利用したファージ療法の検討

24/41



ファージの種類によって治療効果が変わる



まとめ

- ファージは細菌に感染するウイルス
- ファージ療法（ファージで細菌を殺菌）は抗生物質より古い
- ファージ療法対象患者は死亡リスクが高い
- 国内でのファージ療法実施を検討中

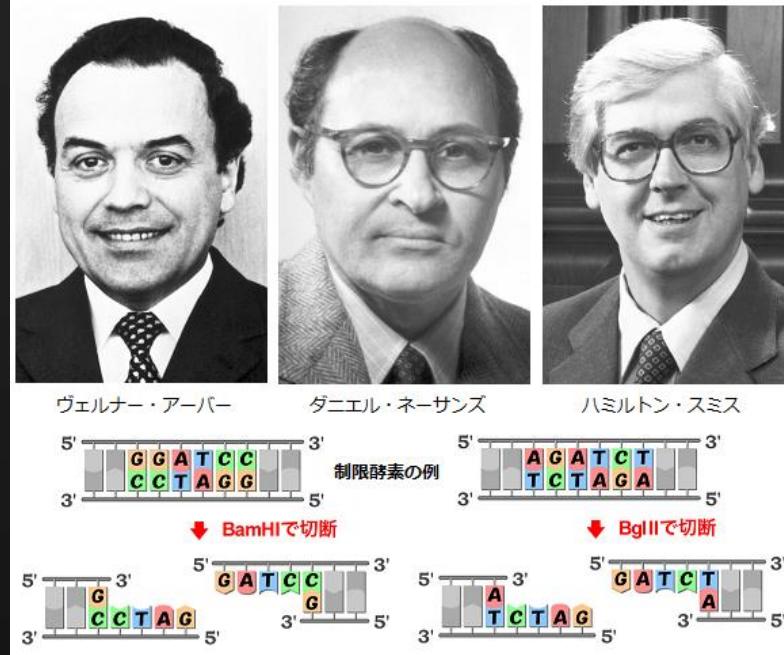
本日の話題

- 抗菌治療の概略史
- ファージについて
- ファージ療法について
- 防御システムの研究

▶ 分子生物学の重要な発見
ファージ・細菌関連

関連のノーベル賞

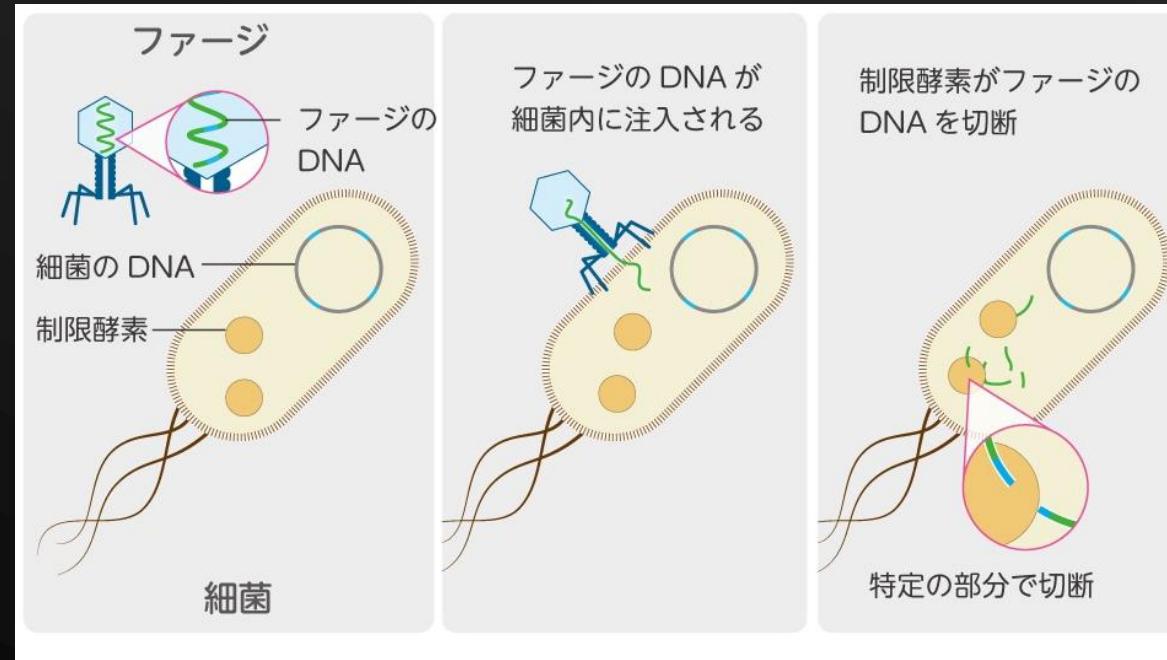
- ✓ 遺伝物質の発見 (1952)
- ✓ DNAポリメラーゼ (1952)
- ✓ 遺伝暗号と転写・翻訳 (1961)
- ✓ 制限酵素の発見 (1970)
- ✓ リボソームの構造 (2000)
- ✓ PCR (1983)
- ✓ CRISPR-Cas (2012)



制限酵素はDNA配列を認識して切断する

制限酵素によるファージ感染防御

29/41

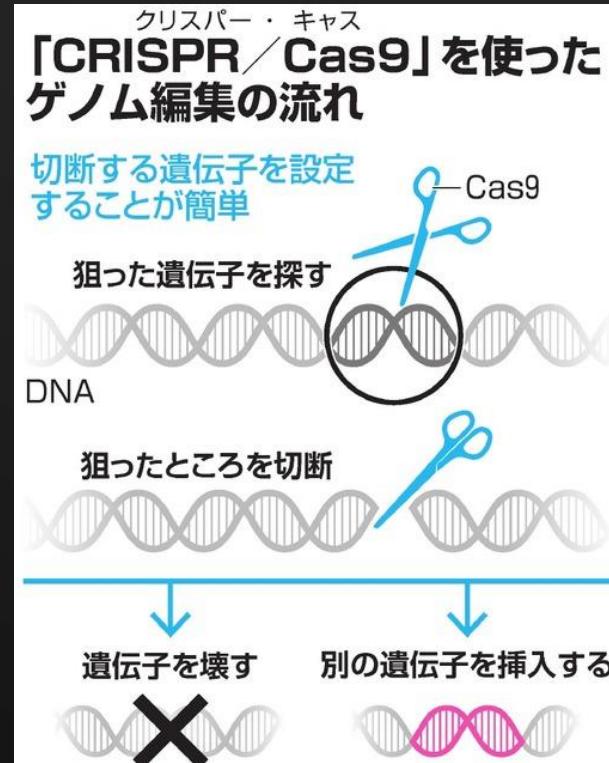


制限酵素はファージ（外来核酸）に対する防御機構

▶ 分子生物学の重要な発見
ファージ・細菌関連

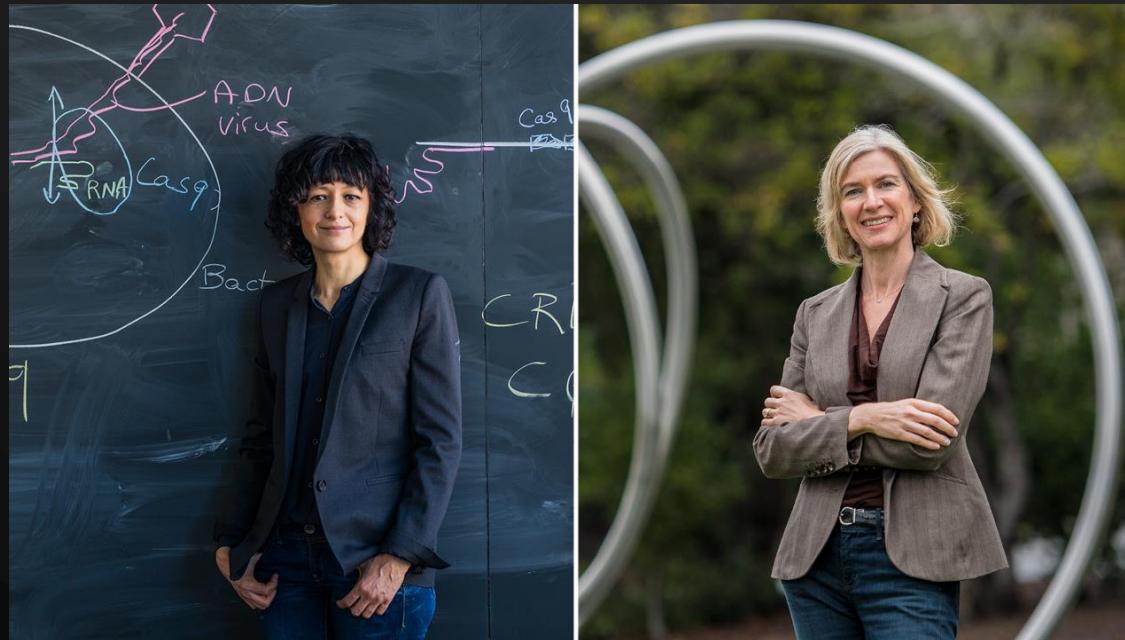
関連のノーベル賞

- ✓ 遺伝物質の発見 (1952)
- ✓ DNAポリメラーゼ (1952)
- ✓ 遺伝暗号と転写・翻訳 (1961)
- ✓ 制限酵素の発見 (1970)
- ✓ リボソームの構造 (2000)
- ✓ PCR (1983)
- ✓ CRISPR-Cas (2012)



CRISPR-Cas9はゲノム編集を可能にする

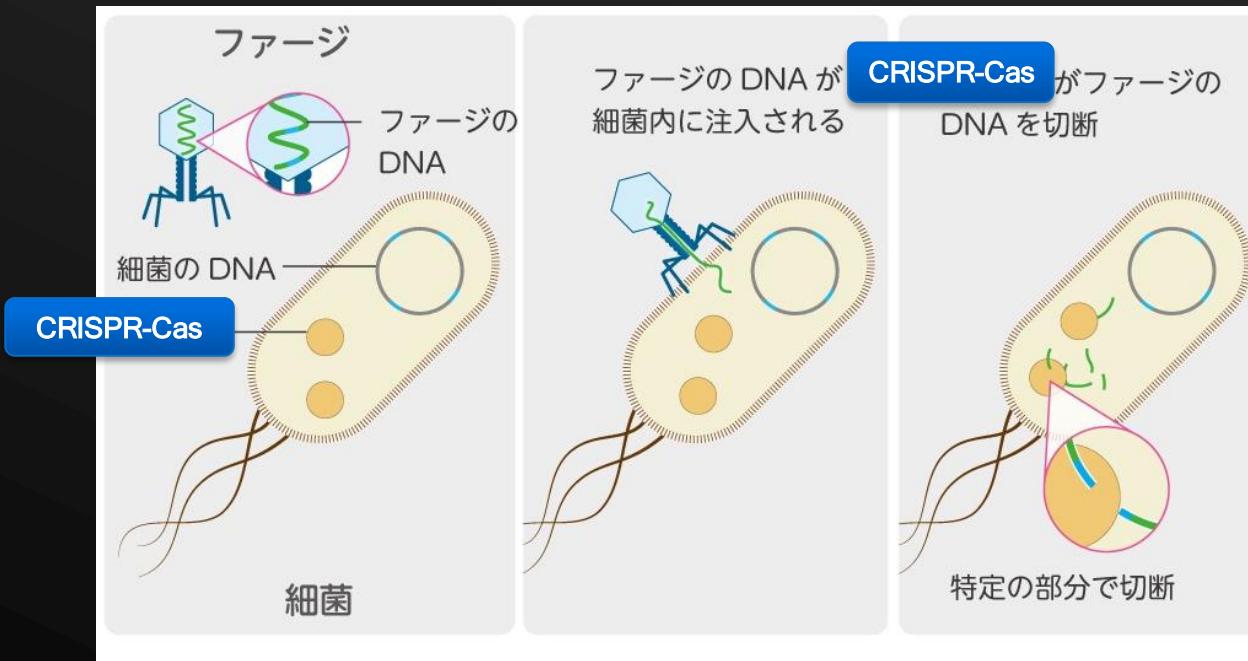
2人の微生物学者



CRISPR-Cas9によるゲノム編集法の開発でノーベル化学賞（2020）

CRISPR-Casによるファージ感染防御

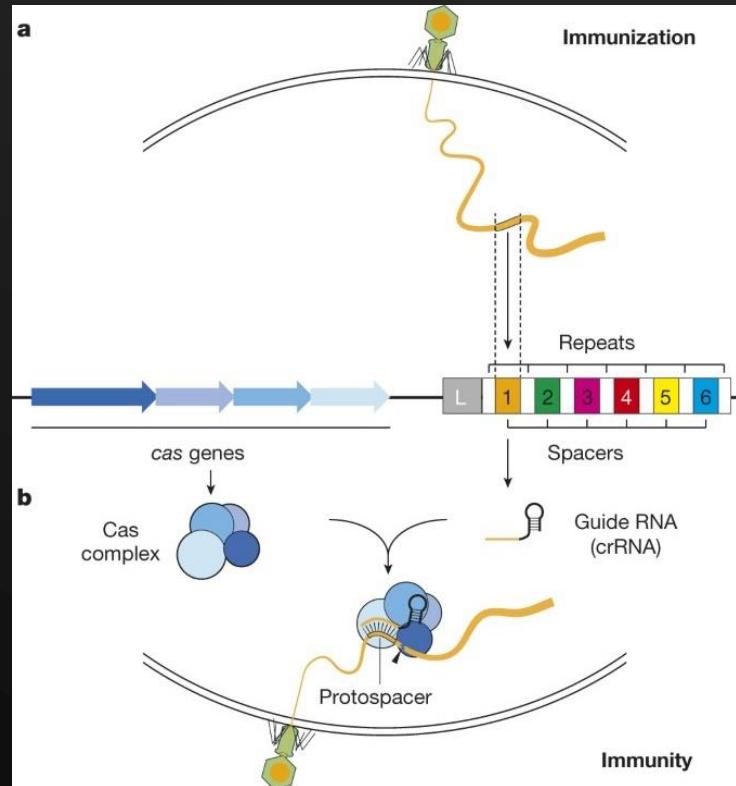
32/41



CRISPR-Casはファージ（外来核酸）に対する防御機構

CRISPR-Casによるファージ感染防御

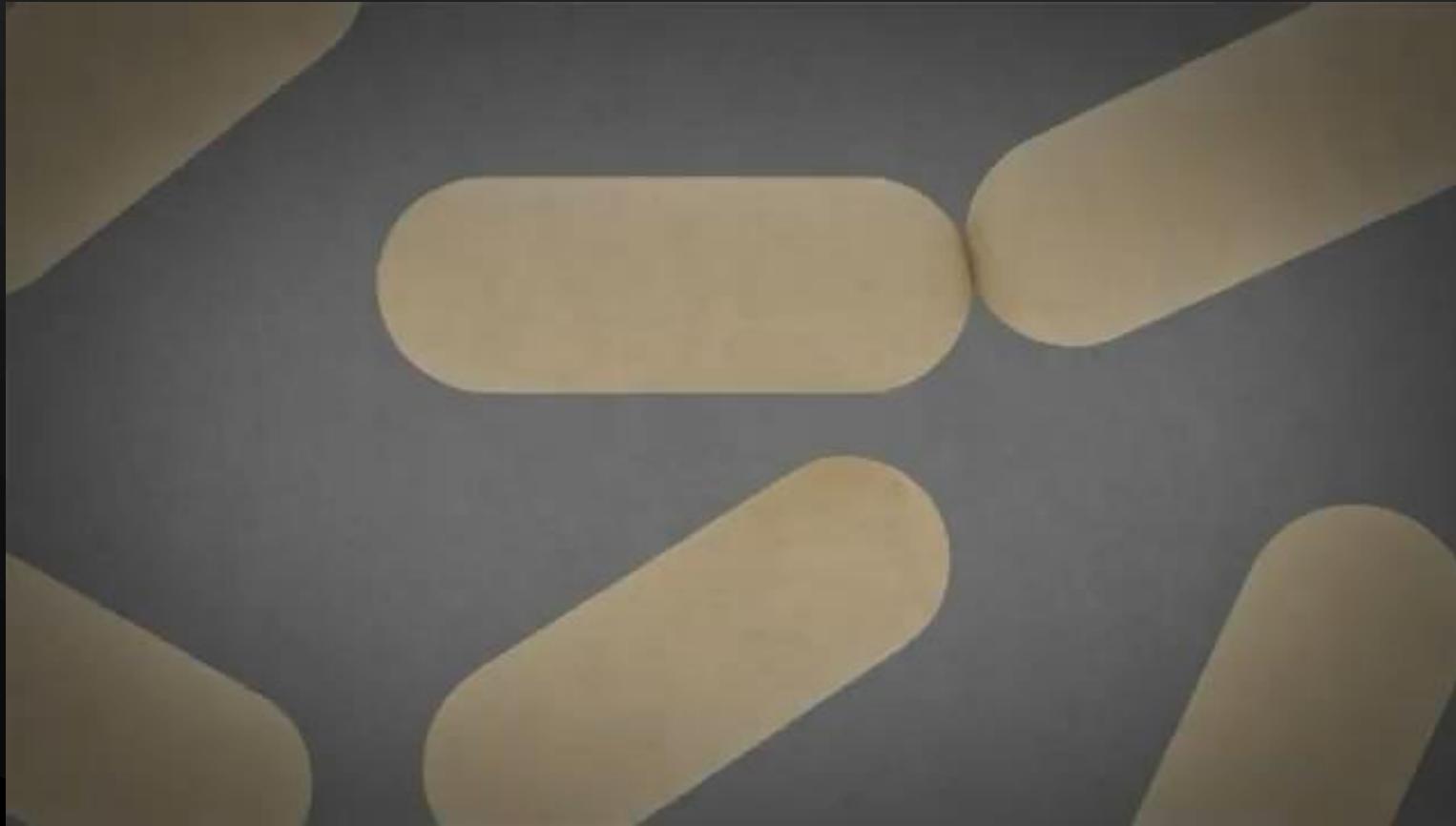
33/41



CRISPR-Casはファージ（外来核酸）に対する防御機構

CRISPR-Casによるファージ感染防御

34/41



細菌はディフェンスシステムで防御を固めている
例 (制限修飾系, CRISPR-Cas)



制限酵素、CRISPR-Cas以外も多数見つかってきた

現在、250以上

報告してきた防御システム

- 制限修飾系、CRISPR-Cas
- Nhi (*Cell Host Microbe* 2022)
- DdmABC and DdmDE (*Nature* 2022)
- Bacterial TIR (Toll/interleukin-1 receptor domain) (*Nature* 2022)
- CBASS (*Mol Cell* 2021)
- Mobile Genetic Elements (*Science* 2021)
- Pycsar (*Cell* 2021)
- BstA (*Cell Host Microbe* 2021)
- SspABCD-SspFGH (*mBio* 2021)
- Gabija (*Nucleic Acids Res.* 2021)
- ToxIN (*Mol Cell.* 2021)
- Card1 (*Nature* 2021)
- Viperin (*Nature* 2021)
- Bacterial retrons (*Cell* 2020)
- STING (*Nature* 2020)
- 21 new defense systems (*Nat Microbiol.* 2022)
- 21 new defense systems (*Cell Host Microbe.* 2022)
- gop-beta-cII, nitrilase_1TM, TIR-NLR, helicavse-DUF2290, hydrolase-3TM, DUF4238, DprA-PPRT (*BioRxiv* 2021)
- DRT 1-5, apeA, Avast 1-5, tmn, qatABCD, hhe, mza ABCDE, TerY-P, upx, ppl, ietAS, SIR2-HerA, DUF4297-HerA (*Science* 2020)
- Thoeris, Hachiman, Shedu, Gabija, Septu, Lamassa, Zorya, Kiwa, Druantia, Wadjet (*Science* 2018)

医療センター 早川先生

個別ファージ療法

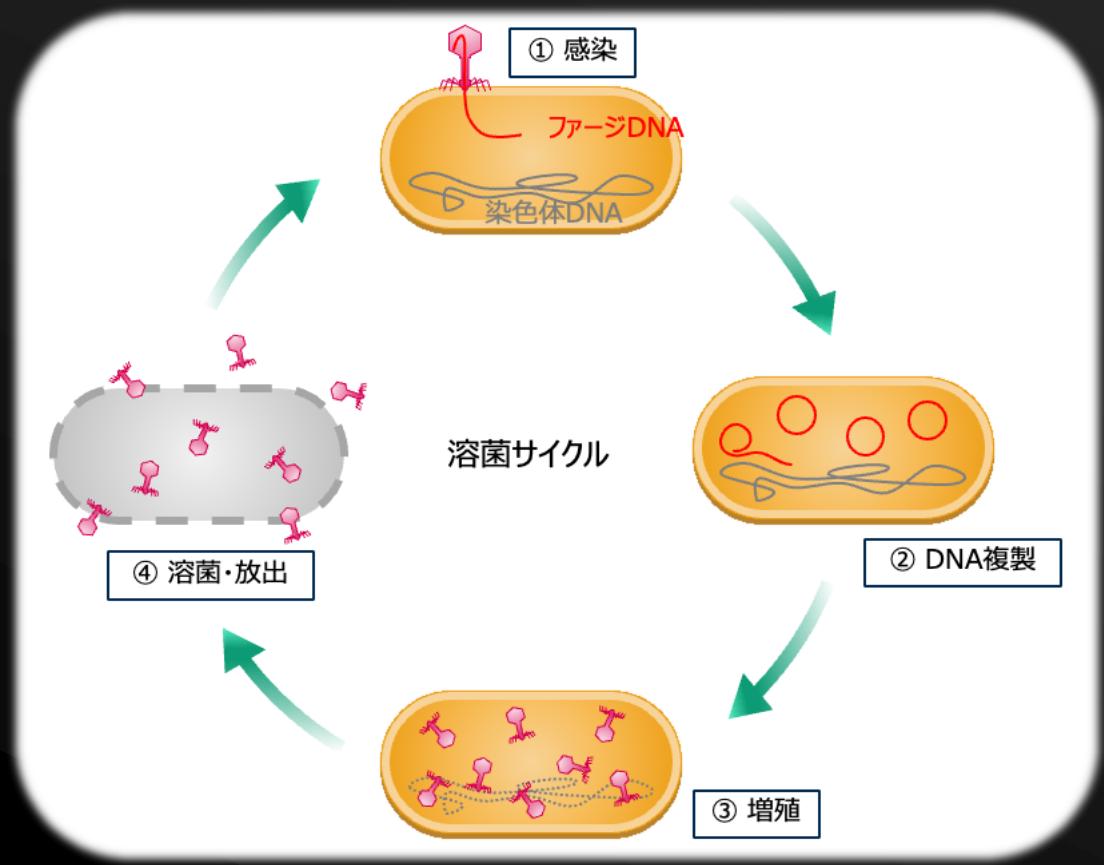
ファージの基礎研究

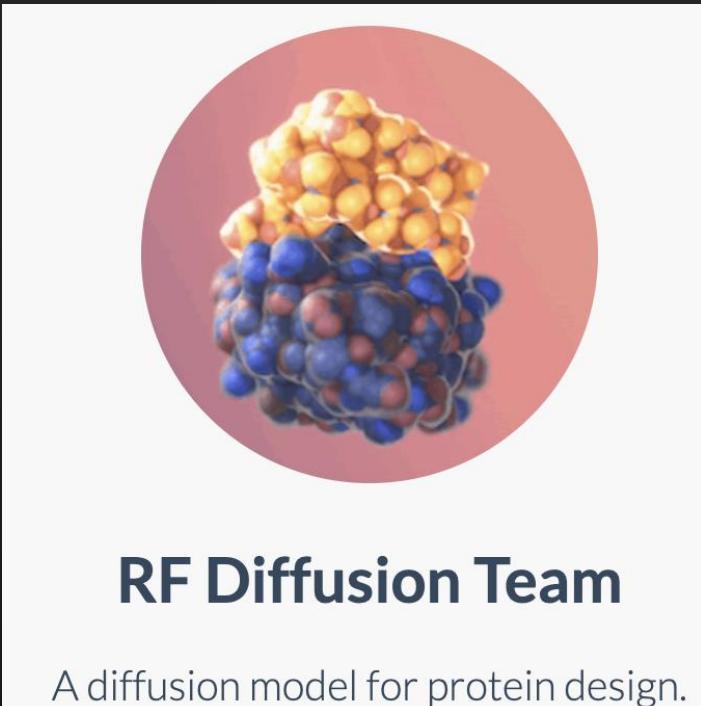
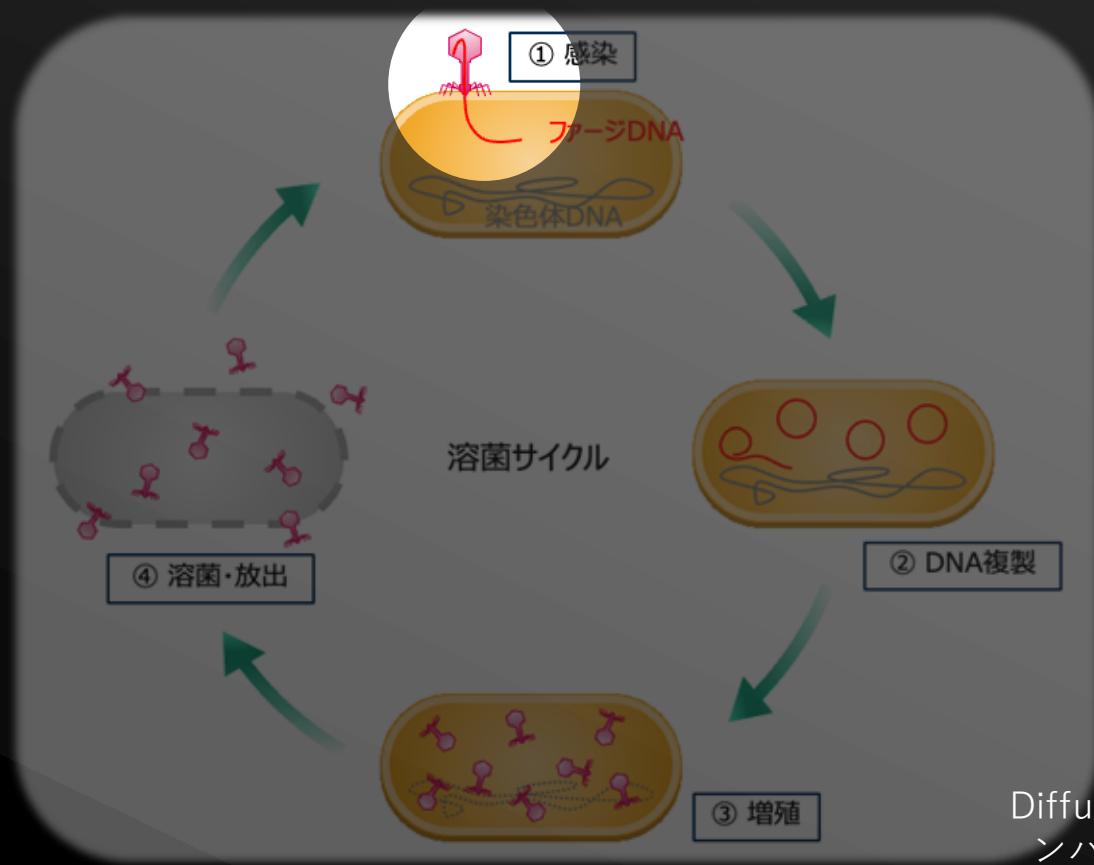
ファージ創薬



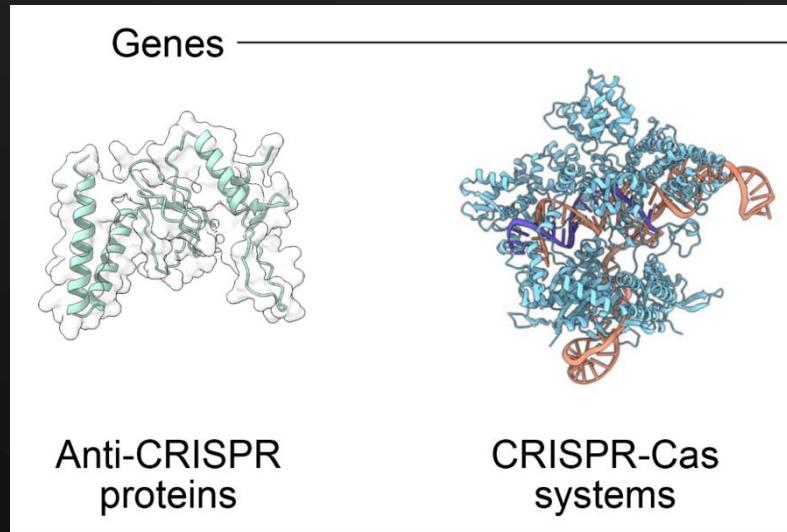
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

- Chihara, Kiga* et al. *Nat Commun*, under review
- Ojima, Kiga* et al. *Commun Biol*, under review
- Sakai, Azam, Kiga* et al. *Phage*, under review
- Kiga et al. *Trends in Microbiol*, 2025
- Ishikawa, Azam, Kiga* et al. *Nat Commun*, 2025
- Kiga* et al. *PNAS Nexus* 2025
- Yamashita, Kiga* et al. *Commun Biol* 2025
- Yamashita, Sato, Imanaka, Kiga* et al. *Sci Rep* 2025
- Imanaka, Kiga* et al. *Sci Rep* 2025
- Azam, Kiga* et al. *Nat Commun* 2024
- Azam, Kiga* et al. *Microbiol spectrum* 2024
- Tamura, Kiga* et al. *Commun Biol* 2024
- Yamashita, Kiga* et al. *BioDes Res* 2024



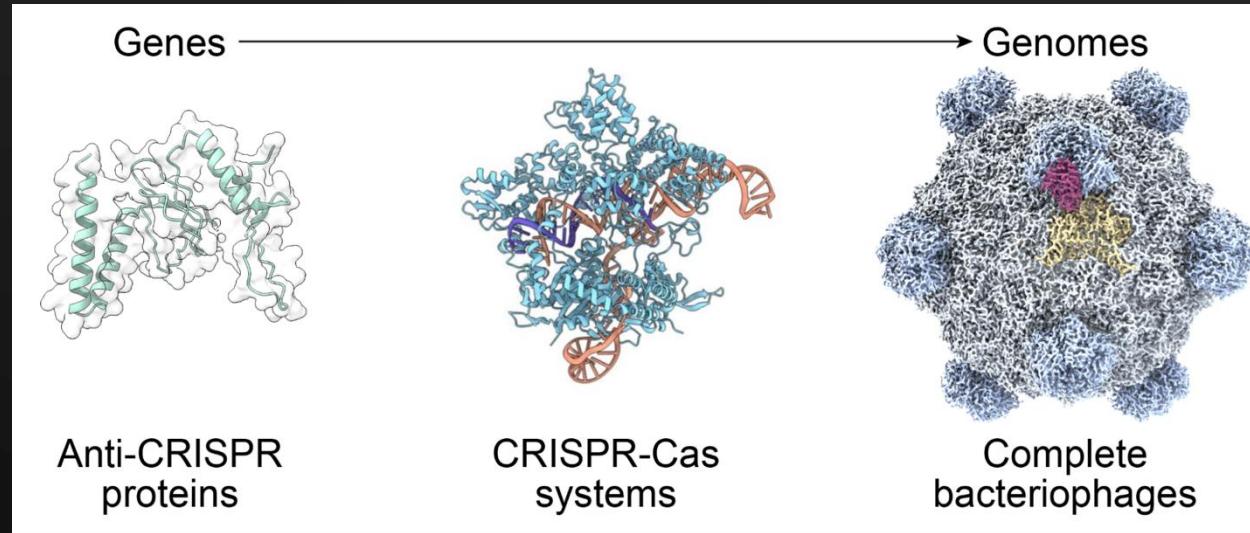


Diffusionモデルを用いて、標的構造に結合するタンパク質をゼロから生成できることを示した。



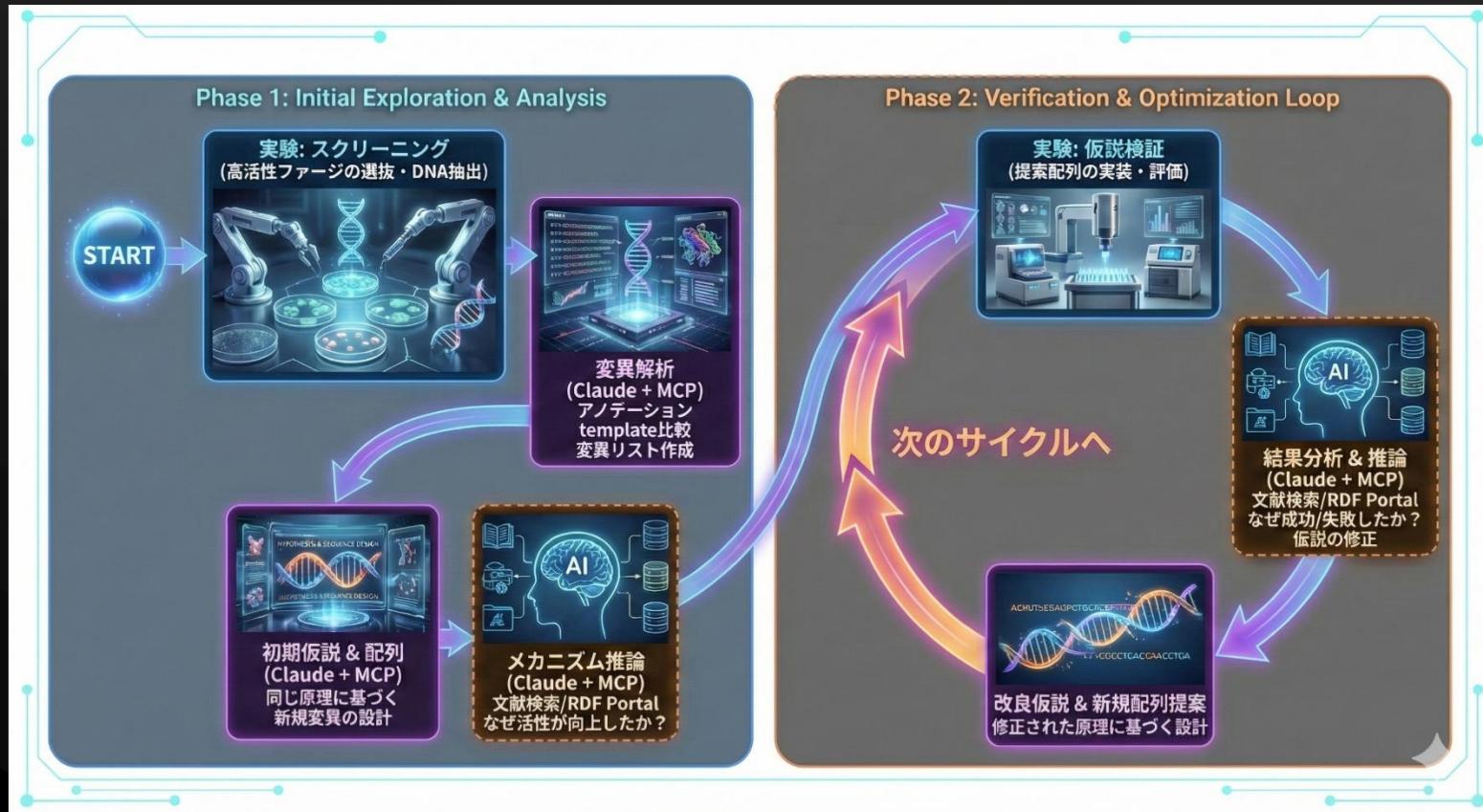
大規模モデル「Evo」でDNA配列を超ロングコンテキストとして学習

- CRISPR-Casシステムの構築、実験的に機能確認
- ウイルスゲノム断片（数万塩基）を生成



AIファージの誕生

- ・ ゲノム全体（約5,400塩基）をAIでゼロから生成
- ・ AIが生成した300種類の設計図からDNAを合成し、細菌に導入したところ、16種類のファージが実際に「誕生」し、細菌に感染して殺す能力を持っている
- ・ **新しいファージの機能：**生成されたファージの中には、元になった天然のファージ（ ϕ X174）よりも溶菌スピードが速いものや、天然ファージに耐性を持つ細菌すら殺せるファージが含まれていた



ファージは、AIが扱うモデルとして、ファージは最高に思います

- 完全合成できる（ゲノムが短い、即判定）
- 遺伝子組換えも容易（新しい技術であるが）
- 観測できる形質が明確（しかも迅速）
- 進化・適応が早いためデータが多く入る
- 遺伝子の機能が明確に分かれている
- コスト、時間、倫理的制約が少ない（特に大腸菌実験室株に感染するファージであれば）
- 遺伝子構成が単純

- 治療薬開発とも言える

2026年1月30日（金）
バイオ生成AI研究会

ファージと細菌の攻防のしくみと 新しい治療戦略

○氣駕 恒太朗 (Kotaro Kiga)

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
kiga.k@jlhs.go.jp