

【第61回 小島三郎記念文化賞】

腸内細菌制御による革新的な疾患治療法の研究開発

Innovative Therapeutic Strategies Through Microbiome Control:
From Gut Bacteriome and Viromes to Mucosal Vaccines and Phage-Derived Endolysins

うえ まつ さとし
植 松 智
Satoshi UEMATSU

はじめに

ヒトは無菌の存在ではなく、膨大な数の常在細菌やウイルス、真菌と共生する「超個体 (superorganism)」として生活している。とりわけ腸内細菌叢は、栄養代謝、免疫制御、バリア機能の維持など、多岐にわたる生理機能に関与する一方、その構成や機能の乱れ (dysbiosis) は、多数の疾患の発症・進展と深く関わることが明らかとなってきた。さらに近年、従来はほとんど理解されてこなかった腸内バクテリオファージ (ファージ) 叢 (virome) が、腸内細菌叢の構造と機能を規定する「見えざる支配者」であることが示されつつある。

一方で、抗菌薬に依存したこれまでの感染症治療は、薬剤耐性菌 (antimicrobial resistance : AMR) の世界的拡大という深刻な問題に直面している。抗菌薬はしばしば、疾患の原因となる病原菌のみならず、本来宿主に有益な腸内細菌叢をも破壊し、dysbiosis を介して新たな疾患リスクを惹起し得る。今後の感染症治療には、単に病原体を殺すのではなく、「ヒトと共生微生物叢との関係をどのように再構築するか」という視点が不可欠である。

本稿では、筆者らがこれまで取り組んできた研究を中心に、

- 1) 腸内細菌叢・腸内ファージ叢の包括的解析による病態メカニズムの再定義^{1,2)}
- 2) 粘膜免疫、とくに抗原特異的 IgA を標的とした pathobiont 制御ワクチンの開発³⁾
- 3) ファージ由来エンドライシンを用いた精密抗菌

療法の確立¹⁾

という三つの柱を紹介する。これらは一見独立した領域のように見えるが、いずれも「腸内細菌制御による疾患治療」という共通のコンセプトに収斂するものであり、AMR時代の新たな感染症治療戦略として大きな可能性を有している。

I. 腸内細菌叢・腸内ファージ叢解析による病態メカニズムの再定義

1. 薬剤耐性菌と dysbiosis・pathobiont の概念

21世紀に入り、世界中で多剤耐性菌感染症が急増している。カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) など、従来の抗菌薬がほとんど奏功しない病原体が日常臨床の現場に現れ、WHOはAMRを「サイレントパンデミック」と表現している。抗菌薬の新規開発スピードがAMRの拡大に追いつかない現状において、既存の抗菌薬以外のアプローチが強く求められている。

一方で、ヒト腸内細菌叢の研究は、次世代シーケンサーの発展に伴い飛躍的に進展した。メタゲノム解析により、従来は培養困難であった細菌種も含めた腸内細菌叢の全体像と、その機能的ポテンシャルを把握できるようになり、肥満、糖尿病、炎症性腸疾患、がん免疫療法の効果など、多様な疾患との関連が報告されている。

ここで重要な概念が、病原性腸内共生菌 (pathobiont) である。本来は、共生細菌として宿主に益をもたらすが、宿主側の免疫・バリア機能の破綻や腸内環

境の変化により、病原性を発揮する細菌を指す。従来の「病原菌 vs. 常在菌」という二元論的な分類では捉えきれない存在であり、dysbiosis の文脈で病態形成に深く関与することが明らかになりつつある。筆者らは、このような pathobiont の同定と制御を目指し、腸内細菌叢と腸内ファージ叢を包括的に解析するプラットフォームの構築に取り組んできた。

2. 健常日本人コホートにおける腸内バクテリオーム・ビローム解析¹⁾

腸内細菌叢研究の多くは、細菌成分に焦点を当ててきたが、腸内ファージ叢 (virome) は長らく「viral dark matter」と呼ばれ、その実態はほとんど不明であった。ファージは、単離した宿主細菌に下水や便汁などの環境水を曝露して単離する。腸内細菌の多くは嫌気性で難培養性のため、ファージの宿主腸内菌の単離ができない。仮に培養法が確立していたとしても、嫌気環境下でファージを単離することは困難である。このため、既知のウイルスデータベースに登録されているリファレンスゲノムが極めて少なく、従来の BLAST ベースのアプローチでは分類できなかったことによる。

そこで筆者らは、101名の健常日本人ボランティアから便検体を収集し、細菌画分とウイルス画分をそれぞれ分離したうえで、ファージ DNA の抽出法を確立した。ファージゲノムのショットガンシーケンス解析を行い、得られた数多くのシーケンスリードをアセンブリし、contig を構築する手法を構築した。さらに、得られた contig 上のオープンリーディングフレーム (ORF) を予測する手法を開発した。ファージの分類は元来、電子顕微鏡で観察した際のカプシドやテールなどの特徴的な構造によってなされてきた。このため、分類に必須のマーカ分子に対応する遺伝子を取り込み、ORF を決定したファージ contig をスパコン上で自動で分類するパイプラインの構築に成功した。さらに、細菌ゲノム側に存在するプロファージ領域の同定、ならびに CRISPR spacer とその標的配列の対応関係解析を組み合わせることで、「どの細菌種がどのファージに感染し得るのか」という宿主-ファージネットワークを推定した。この解析により、腸内細菌叢と腸内ファージ叢が、単なる「共存」ではなく、密接な相互作用ネットワークを形成しながら宿主の腸内環境を形作っていることが明らかとなった¹⁾。

この健常者コホートは、後述する疾患コホートにおける dysbiosis やファージ叢の変化を評価するうえでの参照データベースとしても機能している。

3. 再発性 *Clostridioides difficile* 感染症に対する糞便移植治療の機能回復メカニズム^{2, 4~6)}

糞便移植 (fecal microbiota transplantation : FMT) は、抗菌薬投与により生じた重度の dysbiosis を、健常ドナー由来の腸内細菌叢で一括して置き換える治療法として、再発 *C. difficile* 感染症 (recurrent CDI : rCDI) に高い有効性を示している。しかし、その治療効果の分子メカニズム、とくに腸内ファージ叢や機能レベルでの変化については十分に理解されていなかった。筆者らは、rCDI 患者およびそのドナーから FMT 前後の便検体を Brigham & Women's Hospital から入手し、健常者コホートと同様に細菌画分とウイルス画分に分けてショットガンメタゲノム解析を行った。FMT 前の患者では、*Gammaproteobacteria* や *Fusobacteria* の著増と、*Clostridia*・*Bacteroidia* の著減という典型的な dysbiosis を認めた。

一方、FMT 後には、これらの細菌群の構成比および種多様性がドナーに近い状態に回復していた。興味深いことに、腸内ファージ叢についても顕著な変化が認められた。FMT 前には *Caudovirales* が支配的であったのに対し、FMT 後には *Microviridae* や crAss-like phage の増加がみられ、ビロームの組成がドナーに近づいていた。また、*Proteobacteria* 由来のプロファージは、FMT 後に宿主細菌とともに減少し、*Bacteroidetes* などの優占種では *Microviridae* を標的とした CRISPR spacer が増加していた。これらの結果は、FMT による腸内細菌叢の回復には、細菌叢だけでなくファージ叢の再構築が重要な役割を果たしていることを示唆している。

さらに、メタゲノムデータから KEGG パスウェイ解析を行うことで、FMT 前後における腸内細菌叢の機能的変化を評価した。その結果、FMT 後には二次胆汁酸生成やアミノ酸代謝など、宿主防御に重要な機能が回復する一方、FMT 前に特徴的であり腸炎状態を反映するフルオロベンゾエイト分解経路が消失していた。すなわち、FMT は「どの菌がいるか」という構成の回復のみならず、「何ができるか」という機能の回復をもたらす治療法であることが示された (図 1)²⁾。

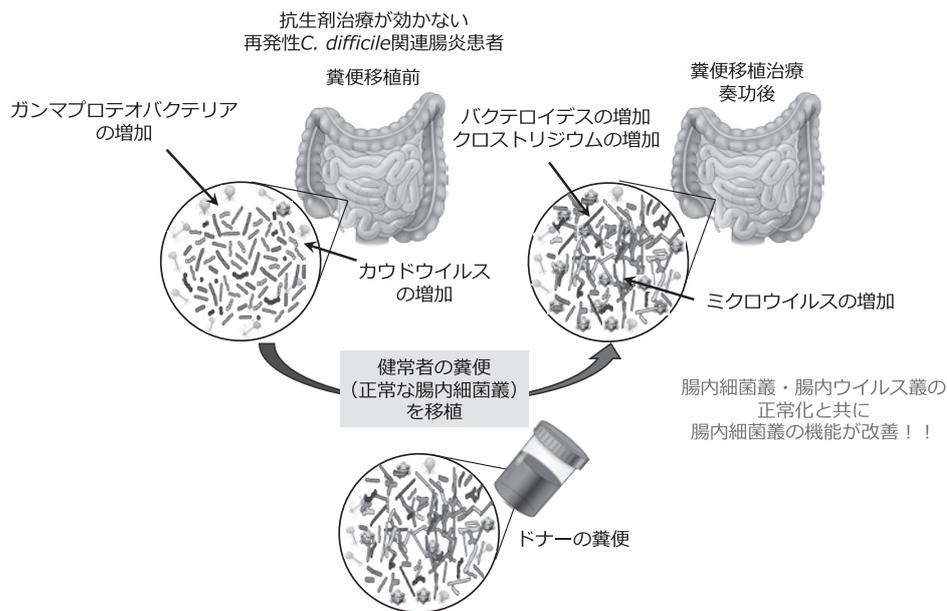


図1 糞移植治療による腸内細菌叢・ウイルス叢の正常化と機能回復

糞移植治療が効果的な場合、腸内細菌叢と腸内ウイルス叢の構成の正常化と共に腸内細菌叢の機能が改善する。

文献2) を基に著者より作成

(図1は巻末にカラーで掲載しています)

このように、腸内 bacteriome・virome とその機能を包括的に解析するプラットフォームは、dysbiosis に伴う疾患の病態理解と、新たな治療戦略の開発に不可欠な基盤となっている。

II. 粘膜免疫を標的とした pathobiont 制御ワクチンの開発

1. curdlan と CpG-ODN による mucosal-like 樹状細胞誘導と IgA クラススイッチ^{7,8)}

腸管をはじめとする粘膜面では、外界からの抗原侵入に対する第一線の防御として、分泌型 IgA が重要な役割を担っている。IgA は、病原体や毒素の粘膜面への付着を阻害するだけでなく、腸内細菌との「穏やかな共生関係」を保つうえでも重要である。しかし、従来のワクチンの多くは、筋肉内投与を前提としており、全身 IgG は誘導するものの、標的粘膜で十分な IgA 応答を引き出すことは容易ではなかった。

筆者らは、 β -グルカン受容体 dectin-1 のリガンドである curdlan と、TLR9 リガンドである CpG-ODN を組み合わせることで、脾臓の樹状細胞 (splenic DC) に粘膜樹状細胞 (mucosal DC) 様の性質を獲

得させ得ることを見出した。具体的には、curdlan と CpG-ODN を同時に刺激することで、TGF- β やレチノイン酸合成酵素 RALDH2 の発現が誘導され、IgA クラススイッチに必要なサイトカイン環境が形成されるとともに、 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンや CCR9 の発現を介して腸管へのホーミング能を獲得した IgA 産生細胞が誘導されることを明らかにした。

この知見に基づき、抗原と curdlan・CpG-ODN を不完全フロイントアジュバント中に封入し、筋肉内へ投与 (prime) した後、数週間後に同じ抗原を標的粘膜 (腸管・気道・膣など) にブースト投与する「prime-boost 型粘膜ワクチンプラットフォーム」を構築した。この方法により、全身性 IgG 応答と標的粘膜での持続的な抗原特異的 IgA 応答を両立させることが可能となった。

2. 腸内細菌を標的としたワクチンによる代謝疾患制御: *Clostridium ramosum*³⁾

この prime-boost プラットフォームは、従来の病原体ワクチンだけでなく、腸内細菌そのものを標的とする「腸内細菌ワクチン」にも応用可能である。筆者らは、肥満者の腸内細菌叢解析の結果から、肥満やイ

ンスリン抵抗性に関連する pathobiont の一つとして *Clostridium ramosum* を同定した。そこで、*C. ramosum* の全菌体を抗原とし、curdlan + CpG-ODN をアジュバントとしたワクチンを筋肉内に投与することで、腸管粘膜に *C. ramosum* 特異的 IgA を誘導した。*C. ramosum* が優占的に存在する肥満者便でヒト化した gnotobiotic マウスを用いたモデルでは、*C. ramosum* ワクチン接種群において、体重増加や脂肪組織蓄積、ブドウ糖トランスポーターである GLUT2 の腸上皮での発現亢進などが抑制され、耐糖能の悪化も軽減されることが示された。腸内細菌叢全体の多様性や門レベルの構成比には大きな変化はみられず、特定の pathobiont に対する IgA 応答を介して、その機能とニッチを選択的に制御する戦略が有効であることが示唆された。この成果は、「腸内細菌叢の構成を抗菌薬で一掃してリセットする」のではなく、「病態形成に寄与する特定の pathobiont のみを免疫学的に制御する」という新しい視点を与えるものである。

3. PspA ワクチンプラットフォームによる呼吸器感染症制御⁹⁾

同じ prime-boost プラットフォームは、肺炎球菌を標的としたワクチン開発にも応用されている。肺炎球菌表面蛋白である pneumococcal surface protein A (PspA) の複数クレードを組み合わせた PspA3+2 を抗原とし、curdlan と CpG-ODN を含む WOW エマルジョンで筋肉内に prime し、数週間後に PspA 抗原を鼻腔からブースト投与することで、血清 IgG とともに気道粘膜に高力価の PspA 特異的 IgA を誘導することが可能となった。このワクチンは、マウスだけでなくカニクイザルを用いた前臨床モデルにおいても、有効な免疫応答と感染防御効果を示した。肺炎球菌チャレンジ後の生存率の改善、肺内菌数の減少、画像上の肺炎像の軽減などが確認され、粘膜 IgA を軸としたワクチンプラットフォームが、ヒトへの応用に向けた現実的な選択肢となり得ることを示している。

以上のように、curdlan + CpG-ODN を用いた prime-boost 型粘膜ワクチン技術は、病原体に限らず腸内 pathobiont を標的とした疾患制御にも応用可能な、汎用性の高いプラットフォームである。

Ⅲ. ファージ由来エンドライシンによる精密抗菌療法

1. メタゲノム・ファージゲノムからのエンドライシン探索プラットフォーム¹⁾

ファージ療法は、20 世紀初頭から提案されてきたが、ファージ粒子そのものを投与する従来型のファージ療法は、宿主免疫による中和やファージ耐性の出現などの課題を抱えていた。そこで筆者らは、ファージ粒子ではなく、ファージが細菌溶菌に用いる酵素であるエンドライシンに注目した。エンドライシンは、細菌のペプチドグリカン分解する酵素であり、その基質特異性や結合ドメインを工夫することで、標的細菌に対する高い選択性と強力な殺菌活性を両立し得る。

健常者コホートおよび各種疾患コホートにおけるメタゲノム解析から、特定の病態に関与する pathobiont を同定するとともに、そのゲノム内のプロファージ配列を抽出し、エンドライシン候補 ORF を網羅的に同定した。さらに、ドメイン構造や宿主範囲を予測しつつ、組換え蛋白質として発現させ、*in vitro* および *in vivo* での評価を行う一連のパイプラインを構築した。このプラットフォームは、特定の菌種や菌株を狙い撃ちする「精密抗菌剤」を迅速に設計・評価するための基盤となっている (図 2)¹⁾。

2. *C. difficile* 感染症モデルにおけるエンドライシン療法¹⁾

先に述べた健常者コホートと rCDI 患者の解析では、*C. difficile* に特異的な配列が複数同定された。*C. difficile* の臨床分離株および健常者由来株のゲノムからプロファージ配列を抽出し、Amidase_3 ドメインと細胞壁結合ドメイン (cell wall binding domain) を有するエンドライシン ORF を複数クローン化した。これら大腸菌で組換え発現させ精製したところ、*in vitro* で *C. difficile* 臨床株に対して強い溶菌活性を示すことが確認された。さらに、マウス急性 *C. difficile* 感染腸炎モデルにおいて、これらのエンドライシンを経口投与すると、腸内での *C. difficile* 菌数や毒素産生が減少し、生存率が改善することが示された。注目すべきは、エンドライシン投与によって腸内細菌叢全体の多様性や主要な共生細菌の構成に大きな乱れが生じなかった点である。すなわち、エンドライシンは、従来の広域抗菌薬と

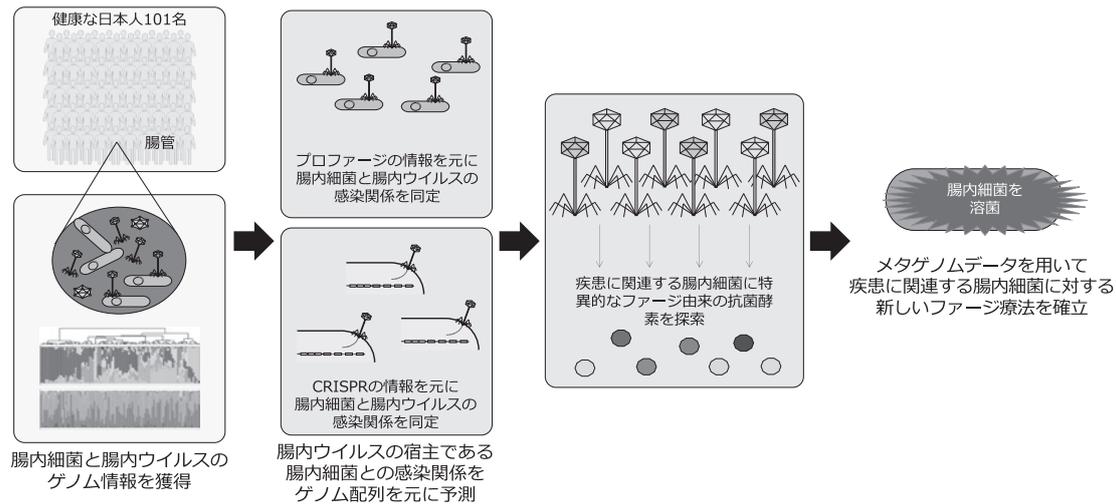


図2 メタゲノムに基づく宿主-ファージ感染関係の予測と次世代ファージ療法の開発

腸内細菌ゲノムと腸内ウイルスゲノムを網羅的に解析することで、疾患特異的な腸内細菌の制御する新規抗菌物質の同定が可能となる。

文献1) を基に著書より作成

(図2は巻末にカラーで掲載しています)

は対照的に、病態形成に関与する特定の病原体のみを選択的に除去し、腸内細菌叢のエコシステムを温存する「精密抗菌療法」として機能し得る。

3. GVHD と *Enterococcus faecalis* バイオフィルムを標的とした治療^{10, 11)}

造血幹細胞移植後の graft-versus-host disease (GVHD) は、依然として重大な合併症である。近年、移植後の腸内細菌叢の変化、とくに *Enterococcus* 属優位化が、GVHD の予後不良と関連することが報告されているが、その分子メカニズムや治療標的は明らかではなかった。

筆者らは、同種造血幹細胞移植患者における縦断的腸内細菌叢・ファージ叢解析を行い、多くの症例で移植後に *Enterococcus* 属、とくに cytolysin 遺伝子とバイオフィルム形成関連遺伝子を保有する *E. faecalis* の優位化が生じることを見出した。これらの株は、*in vitro* で強いバイオフィルム形成能と宿主細胞毒性を示し、マウス GVHD モデルにおいても生存率を悪化させることが確認された。そこで、これら cytolysin 陽性 *E. faecalis* 株のゲノムからプロファージ配列を抽出し、GH25 ムラミダーゼドメインと ZoocinA 様の特異性決定ドメインを有するエンドライシンを同定・精製した。このエンドライシンは、*in vitro* で *E. faecalis* のバイオフィルムを強力に溶解しつつ、*E. faecium* や他の腸内細菌にはほとんど作

用しない狭域スペクトルを示した。

GVHD モデルマウスおよび *Enterococcus* 属優位なヒト糞便を移植した gnotobiotic マウスにこのエンドライシンを経口投与したところ、腸内の cytolysin 陽性 *E. faecalis* の菌数と毒素遺伝子コピー数が減少し、GVHD の生存率が改善した。腸内細菌叢全体の多様性や主要構成菌には大きな変化はなく、特定の pathobiont とそのバイオフィルムのみを標的とした治療戦略が実現可能であることが示された。

4. 腋臭症に対する *Staphylococcus hominis* 特異的エンドライシン¹²⁾

腸管以外の粘膜・皮膚においても、常在細菌叢と疾患との関連が明らかになりつつある。腋臭症(腋臭)は、アポクリン汗腺由来の無臭の前駆物質が皮膚常在細菌によって分解され、揮発性の悪臭物質が産生されることにより生じる。その主たる原因菌の一つが *Staphylococcus hominis* であり、とくに特定の酵素 (PatB など) を介して強いニオイ物質を産生する株が同定されている。筆者らは、腋窩の臭気パターンに基づいて被験者を分類し、メタゲノム解析とメタボローム解析を組み合わせることで、強い臭気を呈する群において、*S. hominis* の増加とニオイ前駆体の増加が相関することを示した。さらに、*S. hominis* のゲノムからプロファージ配列を抽出し、Amidase_2 と CHAP ドメインからなるエンドライシン

ンを同定した。このエンドライシンは、*S. hominis* には強い溶菌活性を示す一方、*S. epidermidis* や *Corynebacterium* など、腋窩常在細菌叢の他の構成菌にはほとんど作用しない高度な選択性を示した。

このようなエンドライシンは、腋窩常在叢全体を乱すことなく、ニオイ形成に関与する特定の pathobiont のみを標的として制御する外用薬としての応用が期待される。これは、腸内や皮膚を問わず、「必要な細菌は残し、問題となる細菌だけを狙い撃つ」という精密抗菌療法のコンセプトを体現するものである。

IV. 腸内微生物叢と宿主免疫を統合制御する 未来型感染症治療

1. 薬剤耐性菌対策とワンヘルスの観点から

AMR の問題は、人医療だけでなく、獣医領域や環境も含めた「ワンヘルス」の視点で捉えるべき地球規模の課題である。抗菌薬はヒトと動物の双方で広く使用され、その結果として環境中にも抗菌薬と耐性遺伝子が拡散している。今後、抗菌薬の使用を抑制・最適化するとともに、抗菌薬に依存しない新たな感染症制御戦略を構築することが求められる。

本稿で紹介したエンドライシンやファージ由来の酵素は、従来の抗菌薬とは異なる作用機序を持ち、病原体や pathobiont を選択的に標的とすることができることから、AMR 時代における有望な選択肢である。また、腸内細菌叢やファージ叢を解析し、ヒト・動物・環境をまたぐ微生物ネットワークを可視化することは、AMR の発生・伝播経路を理解し、介入ポイントを見出すうえでも重要である。

2. 「臓器」としての腸内細菌叢・ファージ叢

腸内細菌叢は、数千種類の細菌と膨大な数のファージからなる複雑なエコシステムであり、その総体としての機能は、もはや一つの「臓器」とみなすべきである。細菌叢の構成と機能は、宿主の遺伝背景、食事、生活習慣、薬剤曝露など多くの要因によって変化し、免疫系と双方向性のクロストークを行う。本稿で述べたように、腸内細菌叢・ファージ叢を包括的に解析することで、疾患に関連する pathobiont やその機能を同定し、粘膜免疫やエンドライシンを用いてこれらを選択的に制御することが可能となりつつある。今後は、個々の患者の腸内微

生物情報と免疫状態を統合的に評価し、それに応じてワクチンやエンドライシンの標的や投与方法を最適化する「マイクロバイオーム・プレジジョンメディシン」が現実味を帯びてくると考えられる。

3. ファージ酵素製剤・ワクチンの臨床応用と産業展開

エンドライシンなどのファージ酵素は、生物学的製剤としての製造・安定性、安全性評価、投与経路の最適化など、多くの課題を抱えている。一方で、タンパク質工学的手法を用いたドメイン再構成や半減期延長、送達システムの工夫などにより、医薬品としての実用化に向けた取り組みが進んでいる。すでに欧州を中心に、ファージやエンドライシンを用いた製剤の臨床応用が始まりつつあり、本邦においても基盤整備と産官学連携が急務である。また、腸内細菌を標的とするワクチンや、粘膜 IgA を軸としたワクチンプラットフォームも、感染症のみならず代謝疾患や炎症性疾患など、多様な領域への応用が期待される。これらの技術は、医療のみならず、食品・化粧品・動物衛生など産業界への展開可能性も有しており、学際的な連携が重要となる。

おわりに

筆者が大学院生として免疫学の世界に足を踏み入れた頃、研究の主な対象はリンパ球や抗原提示細胞など、宿主側の免疫細胞であった。その後、自然免疫受容体や粘膜免疫の研究を通じて、「宿主が何をどのように認識しているのか」という視点から、病原体や共生細菌との相互作用に関心を抱くようになった。腸内細菌叢・ファージ叢研究やファージ療法の研究に携わるようになったのは、その延長線上にある。

本稿で紹介した一連の研究は、多くの共同研究者・学生・技術スタッフの皆様との共同作業の結晶であり、単独では到底成し得なかったものである。また、腸内細菌やファージを標的とした治療という発想は、当初必ずしも広く受け入れられたわけではなく、研究費獲得や研究環境整備の面で試行錯誤を重ねてきた。しかし、糞便移植治療やエンドライシン療法の有効性が徐々に明らかになり、国内外の多くの研究者がこの領域に参入するようになった現在、腸内微生物叢を標的とした医療は、新たなステージに入

りつつあると感じている。

第61回小島三郎記念文化賞という伝統と榮譽ある賞を賜ったことは、このような研究の方向性に対する大きな励ましであるとともに、身の引き締まる思いでもある。今後も、腸内細菌叢・ファージ叢と宿主免疫の相互作用を軸に、AMRの克服と、ヒトと微生物が共生する新しい医療のあり方を模索していきたい。あわせて、次世代を担う若手研究者の育成にも力を注ぎ、本邦におけるファージ療法・マイクロバイオーム医療の基盤整備に微力ながら貢献していきたいと考えている。

謝 辞

このたびは、第61回小島三郎記念文化賞という伝統と榮譽ある賞を賜り、身に余る光栄に存じます。本賞を設けられた公益財団法人黒住医学研究振興財団、ならびに選考委員の先生方、栄研化学株式会社の皆様に、心より御礼申し上げます。

本稿で紹介した研究は、これまで所属した大阪大学、東京大学医科学研究所、千葉大学、大阪公立大学など、多くの研究機関における共同研究の成果であり、研究室のスタッフ、大学院生、学部生の皆さんの献身的な努力によって支えられてきました。とくに、自然免疫研究の原点を教えてください、本研究の方向性に大きな影響を与えてくださった恩師の審良静男先生に深く感謝申し上げます。

ファージを用いて腸内細菌を制御するという着想は、当初はなかなか理解されにくく、研究費の獲得や研究環境の整備にも苦労した時期がありました。そのような中で、粘り強く議論に付き合い、実験とともに進めてくれた共同研究者の皆さん、基礎研究の成果を臨床に橋渡ししてくださった臨床医の先生方、製薬企業の共同研究者の方々に、この場をお借りして深く御礼申し上げます。

今後は、ファージ由来酵素の製剤化・実用化を進めるとともに、腸内細菌叢・ファージ叢と宿主免疫を統合的に制御する新しい医療の実現に向けて、微

力ながら努力を続けてまいります。また、本邦におけるこの分野の発展のため、若手研究者の育成にもこれまで以上に取り組む所存です。

文 献

- 1) Fujimoto K, Kimura Y, Shimohigoshi M, et al. Metagenome data on intestinal phage–bacteria associations aids the development of phage therapy against pathobionts. *Cell Host Microbe*. 2020 ; 28(3) : 380-389.e9.
- 2) Fujimoto K, Kimura Y, Allegretti JR, et al. Functional restoration of bacteriomes and viromes by fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*. 2021 ; 160(6) : 2089-2102.e12.
- 3) Fujimoto K, Kawaguchi Y, Shimohigoshi M, et al. Antigen-specific mucosal immunity regulates development of intestinal bacteria-mediated diseases. *Gastroenterology*. 2019 ; 157(6) : 1530-1543.e4.
- 4) Liu Q, Xu Z, Dai M, et al. Faecal microbiota transplantations and the role of bacteriophages. *Clin Microbiol Infect*. 2023 ; 29(6) : 689-694.
- 5) Gupta S, Mullish BH, Allegretti JR. Fecal microbiota transplantation: The Evolving Risk Landscape. *Am J Gastroenterol*. 2021 ; 116(4) : 647-656.
- 6) van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013 ; 368(5) : 407-415.
- 7) Fujimoto K, Uematsu S. Vaccine therapy for dysbiosis-related diseases. *World J Gastroenterol*. 2020 ; 26(21) : 2758-2767.
- 8) Fujimoto K, Uematsu S. Development of prime-boost-type next-generation mucosal vaccines. *Int Immunol*. 2020 ; 32(9) : 597-603.
- 9) Yokota C, Fujimoto K, Yamakawa N, et al. Prime-boost-type PspA3+2 mucosal vaccine protects cynomolgus macaques from intratracheal challenge with pneumococci. *Inflamm Regen*. 2023 ; 43 : 55.
- 10) Fujimoto K, Hayashi T, Yamamoto M, et al. An enterococcal phage-derived enzyme suppresses graft-versus-host disease. *Nature*. 2024 ; 632(8023) : 174-181.
- 11) Stein-Thoeringer CK, Nichols KB, Lazrak A, et al. Lactose drives *Enterococcus* expansion to promote graft-versus-host disease. *Science*. 2019 ; 366(6469) : 1143-1149.
- 12) Watanabe M, Uematsu M, Fujimoto K, et al. Targeted Lysis of *Staphylococcus hominis* Linked to Axillary Osmidrosis Using Bacteriophage-Derived Endolysin. *J Invest Dermatol*. 2024 ; 144(11) : 2577-2581.

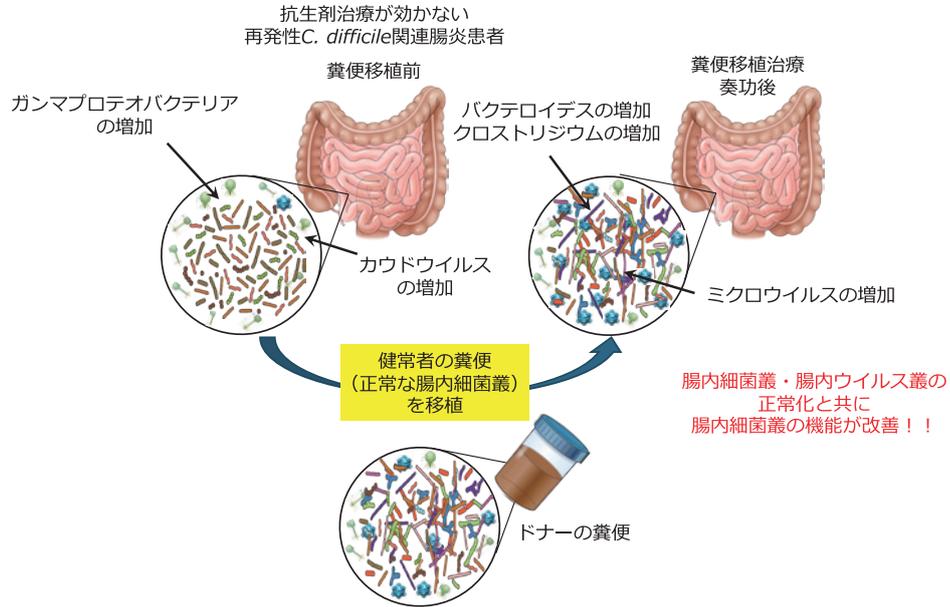


図1 糞便移植治療による腸内細菌叢・ウイルス叢の正常化と機能回復

糞便移植治療が効果的な場合、腸内細菌叢と腸内ウイルス叢の構成の正常化と共に腸内細菌叢の機能が改善する。

文献 2) を基に著者より作成

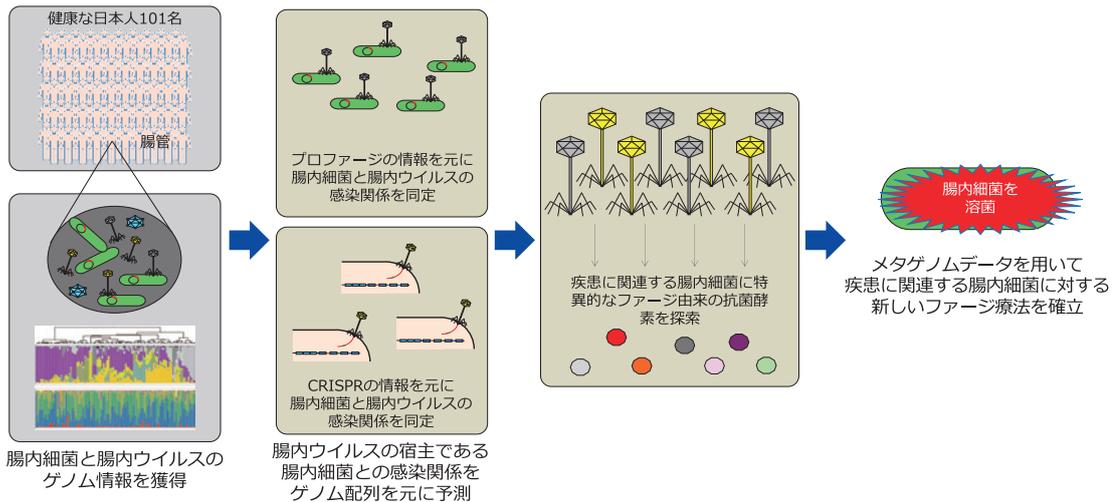


図2 メタゲノムに基づく宿主-ファージ感染関係の予測と次世代ファージ療法の開発

腸内細菌ゲノムと腸内ウイルスゲノムを網羅的に解析することで、疾患特異的な腸内細菌の制御する新規抗菌物質の同定が可能となる。

文献 1) を基に著書より作成