

## ファージを利用した環境中の病原細菌制御

北島 正章

ウイルスの中で、ヒトに感染して病原性を示すインフルエンザウイルスやノロウイルスなどは病原体、すなわち我々にとって「有害な」ものとみなされる。一方で、ウイルスに感染するのは「有害な」病原細菌も例外ではなく、このような細菌ウイルス（バクテリオファージ：以下、「ファージ」と記載）は逆に我々にとって「有益な」ものであると考えることができる。ファージを利用した細菌感染症の治療（ファージセラピー）はこの考えに基づくものであり、今から約100年前に旧ソ連で研究・使用が始まっている<sup>1)</sup>。我が国を含む先進国においてはヒトへの使用は承認されていないが、近年になり食品微生物制御などの用途に限って認可する動きが出てきている。

このファージセラピーの方法論は、医学分野だけでなく病原細菌が問題となるあらゆる分野において応用できる可能性がある。その一例が、本稿で話題とする環境中の病原細菌制御、具体的には水質管理や水処理への応用である。水道や温泉、プールなどにおける微生物学的水質の管理のために現在使用されている主な消毒処理としては、塩素や紫外線があげられる。しかし、これらの消毒処理は、それぞれバイオフィルム中に存在する病原細菌に対して効果が小さい、残留性がなく持続的な消毒効果が期待できないなどの課題がある。一方、ファージの病原細菌制御への利用には以下のような利点がある。

(1) 宿主細菌が存在すればファージ自ら増殖し効果が持続する、(2) 宿主特異性が高く、ヒトや動物を含む非宿主生物に対する病原性・毒性がない、(3) 非宿主細菌叢に与える影響が小さい、(4) 抗生物質耐性菌にも有効である、(5) 薬剤に比べ自然界から比較的容易に見いだすことが可能である、(6) ファージは塩素などの消毒処理に対する耐性が比較的高いため、他の消毒処理との併用に適する、(7) バイオフィルムを破壊する酵素を有するものが存在する（後述）。

環境中の病原細菌の制御にあたっては、バイオフィルムに保護されることによる消毒剤への耐性の獲得が常に問題となる。実際に、バイオフィルム中で細胞外多糖（EPS）により保護された状態の細胞は、浮遊細胞に比べて塩素や抗生物質に対する耐性が1000倍程度も高くなり得ることが報告されている<sup>2,3)</sup>。ここで、バイオフィルムとファージに関する興味深い研究事例を紹介したい。Zhangらは、緑膿菌に感染するファージを下水から単離し、このファージと塩素の併用によるバイオフィル

ム状態の緑膿菌の不活化効果を調べている<sup>4)</sup>。具体的には、あらかじめ形成させたバイオフィルムに高濃度（210 mg/L）の塩素消毒を単独で施した場合には緑膿菌の不活化が見られなかったのに対し、 $3 \times 10^7$  PFU/mLのファージと併用（ファージ添加後に塩素消毒）した場合には88%の不活化効果が認められたことが報告されている。一般に、ファージの中にはバイオフィルム中に存在する宿主細菌細胞表面にアクセスするため外殻タンパク表面上にEPSデポリメラーゼ（EPSを分解する酵素）を携えているものが存在することが知られている。このようなファージは、うまく利用すればバイオフィルム中の病原細菌の制御に役立つ可能性がある。少し異なるアプローチとして、N-アセチル-D-グルコサミン分解酵素であるdispersin Bをコードする遺伝子（dspB）を組み込んだファージを利用した、新しいバイオフィルム破壊技術も提案されている<sup>5)</sup>。

これまで述べてきたように環境中の病原細菌制御に向けた応用が期待されるファージであるが、その利用にあたっては克服すべき課題も少なくない。たとえば、ファージゲノムが宿主細菌細胞DNAの一部として組み込まれたプロファージの状態となって宿主細菌の病原性を強める可能性や、細菌細胞間の遺伝子水平伝播のベクターとなる可能性も否定はできない。これらに代表される未知のリスクに加え、ファージという「不純物」あるいは「ウイルス」を添加することに対する心理的抵抗も根強い。また、宿主細菌が免疫（CRISPR-Casシステムなどのファージに対する感染防御メカニズム）を獲得し耐性株が出現することも十分に想定される。昨今の遺伝子解析技術の急速な進展に伴い、環境中の複合微生物系における細菌とファージとのせめぎ合い・相互作用に関する知見が次第に蓄積され始めた今、各種病原細菌の制御に有効なファージの発見とその実用化に向けた課題克服に期待したい。

- 1) Summers, W. C.: *Ann. Rev. Microbiol.*, **55**, 437 (2001).
- 2) LeChevallier, M. W. et al.: *Appl. Environ. Microbiol.*, **54**, 2492 (1988).
- 3) Mah, T. F. et al.: *Nature*, **426**, 306 (2003).
- 4) Zhang, Y. and Hu, Z.: *Biotechnol. Bioeng.*, **110**, 286 (2013).
- 5) Lu, T. K. and Collins, J. J.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 1197 (2007).