

Title	がん治療におけるAUN細菌コンソーシアム:作用機構と治療的可能性
Author(s)	岩田, 清吾
Citation	
Issue Date	2026-03
Type	Thesis or Dissertation
Text version	none
URL	https://hdl.handle.net/10119/20598
Rights	
Description	Supervisor: 都 英次郎, 先端科学技術研究科, 博士

氏 名	岩田 清吾
学 位 の 種 類	博士（マテリアルサイエンス）
学 位 記 番 号	博材第 628 号
学 位 授 与 年 月 日	令和 8 年 3 月 25 日
論 文 題 目	AUN Bacterial Consortium in Cancer Therapy: Mechanisms and Therapeutic Potential
論 文 審 査 委 員	都 英次郎 北陸先端科学技術大学院大学 教授
	栗澤 元一 同 教授
	松村 和明 同 教授
	山口 拓実 同 准教授
	高谷 直樹 筑波大学 教授

論文の内容の要旨

Tumor-resident bacterium is a highly potential therapeutic modality for cancer treatment. Here we show that the distinct bacterial consortium AUN composed of intratumoral *Proteus mirabilis* (A-gyo) and purple photosynthetic *Rhodopseudomonas palustris* (UN-gyo) produces transcendent antitumor activity in the microenvironment of mouse and human cancerous tumor transplants in immunocompromised mice, without the help of tumor-infiltrating cytotoxic immune cells. After receiving successive intravenous injections of a low and a high dose of AUN, mice demonstrated notably excellent complete responses to tumors and had prolonged survival rates without severe side effects and exhibited mitigation of cytokine release syndrome. Moreover, AUN induced an elegant mechanism based on unique bacterial features and intravascular biological reactions, such as intratumor vascular destruction, oncometabolites-triggered transformation of bacteria, and intratumoral bacterial colonization, and hence highly achieves tumor-targeted oncolysis, which work synergistically to achieve dramatic anticancer activity.

Keywords: bacteria, cancer, bacteria therapy, immunology, near-infrared, theranostics

論文審査の結果の要旨

がん治療における最大の課題は、固形腫瘍の持つ間質バリアや免疫特権的な低酸素環境により、既存の免疫療法が十分な効果を発揮できないこと、また従来のがん細菌療法が高病原性細菌の弱毒化や患者の免疫機能に依存することである。本論文では、これらの課題に対応するための革新的な治療戦略として、腫瘍内細菌コンソーシアム AUN を用いたがん細菌療法を提案する。本コンソーシアムは、*Proteus mirabilis* (A-gyo) および *Rhodopseudomonas palustris* (UN-gyo) から構成される非病原性の複合細菌であり、1) 腫瘍がユニバーサルに有する低酸素状態に自発的かつ高選択的に集積・増殖可能、2) 遺伝子組換えフリーで高い抗がん活性を発現、3) 免疫細胞に依存しない独自の抗腫瘍メカニズムを有することを特徴とする。これにより、免疫不全患者を含む幅広い患者層に対して安全かつ効果的ながん治療法としての可能性が示された。さらに本研究では、独自のアプローチにより、AUN が免疫不全マウスモデルにおいても卓越した抗腫瘍活性を発揮することを実証した。具体的には、マウス由来およびヒト由来腫瘍において、腫瘍浸潤性細胞傷害性免疫細胞の関与なしに顕著な完全奏効を達成し、重篤な副作用を伴うことなく生存期間の有意な延長が観察された。さらに、AUN は腫瘍内血管破壊、オンコメタボライトによって誘導される細菌形態変換、ならびに腫瘍内での細菌コロニー形成といった、細菌固有の特性および血管内生物学的反応に基づく洗練された作用機構を誘導することが明らかとなった。これらの機構が相乗的に作用することで、高度に腫瘍標的化された腫瘍溶解が達成され、結果として劇的な抗がん効果が発現した。本手法は、遺伝子組換えを必要とせず、安価な培地で無限に増殖可能であり、従来の高病原性細菌を用いる方法と比較して、費用対効果と安全性に優れている。これらの成果は、基礎研究から応用展開に至るまで、微生物工学とがん医療の融合による革新的治療法の新たな地平を拓くものである。

本研究成果の一部は、筆頭著者として生物医工学系の最高峰ジャーナル「**Nature Biomedical Engineering**」誌に採択されているほか、微生物学系の国際ジャーナル「**Gut Microbes**」誌にも掲載されている。さらに、共著論文として材料科学系トップジャーナル「**Advanced Composites and Hybrid Materials**」、「**JACS Au**」、「**Biomedicine & Pharmacotherapy**」、「**Advanced Functional Materials**」、「**Nano Today**」、「**Advanced Science**」など、多数の高インパクトジャーナルに研究成果が発表されており、国際的に極めて高い評価を得ている。

特筆すべきは、同氏が博士課程在学中に **Nature Biomedical Engineering** という生物医工学分野における最高峰の学術誌に筆頭著者として論文を掲載したことである。これは当該分野において極めて稀有な業績であり、研究内容の革新性、学術的インパクト、および将来的な臨床応用への展開可能性が国際的に最高レベルで評価されたことを意味する。また、短期間で複数の高インパクトジャーナルに筆頭著者および共著者として多数の論文を発表しており、その研究遂行能力、論文執筆能力、および学術的生産性は通常の博士課程学生を大きく凌駕している。これらの顕著な業績は、標準修業年限を 1 年間短縮して学位を授与するに十分な質と量を備えている。

以上、本論文は、今回開発した腫瘍内細菌コンソーシアム AUN が革新的ながん治療法の基盤技術となり得ることを示すだけでなく、腫瘍微小環境学、微生物学、血管生物学といった幅広い研究分野における新たな治療パラダイムを提示するものである。特に、免疫細胞に依存しない独自の抗腫瘍メカニズムは、従来のがん免疫療法や細菌療法の限界を超える概念的進歩を示しており、学術的意義は極めて高い。**Nature Biomedical Engineering** をはじめとする多数の国際トップジャーナルへの論文掲載実績、研究の独創性と完成度、ならびに将来的な医療応用への高い波及効果を総合的に勘案すると、同氏の研究業績は 1 年間の修業年限短縮に十分値するものである。よって、本論文は博士（マテリアルサイエンス）の学位論文として十分に価値あるものと認めた。