

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 稲 葉 正 人

論 文 題 目

In vitro reduction of antibacterial activity of tigecycline
against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*
with host stress hormone norepinephrine

(宿主ストレスホルモンのノルエピネフリンによる多剤耐性
アシネトバクターバウマニに対するチゲサイクリンの抗菌
活性低下機構)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

八木 哲也 


名古屋大学教授

委員

木 村 宏 

名古屋大学教授

委員

長谷川 好規 

名古屋大学教授

指導教授

松 田 直 之 

論文審査の結果の要旨






宿主ストレスホルモンであるノルエピネフリン (NE) の多剤耐性アシネトバクターバウマニ (MDR-AB) に与える作用の解析を目的とし、チゲサイクリン (TIG) とコリスチン (COL) の MDR-AB に対する抗菌活性とバイオフィーム産生性や接着性、efflux pump gene の mRNA 発現に与える影響について検討した。本研究によって、NE が MDR-AB に対する TIG の抗菌活性を著明に低下させ、増殖やカテーテルの主要な素材であるポリウレタン、シリコン、ポリ塩化ビニルへの接着、バイオフィーム産生、及び AdeFGH efflux pump gene の mRNA 発現を促進させることが確認された。この結果、NE 投与が MDR-AB 感染症に対する TIG 治療の効果を減弱させる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 最小発育阻止濃度以下の抗菌薬への暴露によりバイオフィーム産生が亢進した *Acinetobacter baumannii* について、バイオフィーム産生量と *Abal* 及び *adeG* の mRNA 発現量が正の相関を示したとの報告がある。これは抗菌薬の刺激により過剰発現した AdeFGH が、抗菌薬の排出と同じ経路でより多くの autoinducer を放出し、菌体外の autoinducer 濃度の上昇から quorum sensing 機構を介してバイオフィームの過剰産生につながったと考察されている。本検討では NE 刺激により *adeG* の mRNA 発現が亢進しており、これがバイオフィーム過剰産生につながった可能性がある。
2. NE の細菌増殖促進作用の機序として、ノルエピネフリンによる細菌内への鉄の移動の促進が報告されている。NE の細菌に対する作用は直接的ではなく間接的であるため、効果発現に数時間の経過が必要であったと考えられる。
3. NE の他にアドレナリンやドパミンについても、細菌の増殖や病原性を促進させたとの報告がある。しかし、今回検討した MDR-AB については、ノルエピネフリンのみ効果を認めた。
4. *adeG* の transcriptional regulator である AdeL の mRNA 発現に対し、NE は効果を示さなかった。NE による *adeG* の mRNA 発現促進の作用機序については不明である。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	稲葉正人
試験担当者	主査  八木哲也  木村宏  長谷川好規 			
	指導教授  松田直之			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. <i>adeG</i> とバイオフィルム産生の関連について2. ノルエピネフリンの効果が発現するのに8～10時間を要する理由について3. ノルエピネフリン以外のカテコラミンで同様の現象が認められるかについて4. ノルエピネフリンによる <i>adeG</i> の過剰発現の機序について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、救急・集中治療医学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				