

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 平林 亜希

論 文 題 目

Risk factors for and role of OprD protein in increasing minimal inhibitory concentrations of carbapenems in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*

(緑膿菌の臨床分離株におけるカルバペネム系抗菌薬のMIC値の上昇に関する危険因子とOprDの役割)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

荒川 実親 

名古屋大学教授

委員

木村 宏 

名古屋大学教授

委員

安藤 雄一 

名古屋大学教授

指導教授

八木 哲也 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

本研究では、当院で検出された同一患者の検体から分離された緑膿菌においてカルバペネム系抗菌薬(CARBs)の耐性化の臨床的危険因子や耐性化の機序を明らかにした。危険因子として CARBs の使用歴、人工呼吸器や気管切開が多変量解析で有意差を認めた。イミペネム(IPM)の MIC>8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の株で機能的な OprD 蛋白の消失が、4 あるいは 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の株では OprD 蛋白の減衰を認めた。MIC 値 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ は IPM 耐性の緑膿菌による感染症の治療に関して重要なブレイクポイントになりうる事が示された。CARBs の使用を抑え、抗菌薬を適正に使用することが、緑膿菌の IPM への耐性化抑制には重要である。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 同一症例内で異なる時期に採取された緑膿菌株で MIC 値の上昇が 4 倍未満であった株のそれぞれの OprD 蛋白量、mRNA 量を調べた結果、蛋白量、mRNA 量ともに同一症例内ではほとんど変化がなかった。2 症例の実験結果であるためメカニズムの詳細や普遍性を証明するにはより多くの症例数が必要である。

Isolate (X, Y)	Before the increase in the MIC (isolate X)				After the \geq fourfold increase in the MIC (isolate Y)			
	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		OprD	<i>oprD</i>	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		OprD	<i>oprD</i>
	IPM	MEM	protein	mRNA	IPM	MEM	protein	mRNA
20	2	2	0.05	0.23	2	2	0.08	0.27
21	2	≤ 1	0.85	0.05	2	≤ 1	0.81	0.01

2. CARBs に耐性化を示した 27 症例と、耐性化しなかった 79 症例との間で危険因子を比較したところ、心不全、脳梗塞、慢性肺疾患、糖尿病、転移性の癌などの基礎疾患はいずれも単変量解析で有意差はみられなかった ($P \geq 0.1$)。メタ解析の既報 (Voor et al. Antimicrob Agents Chemother. 2014)でも CARBs 耐性化の危険因子は CARBs の使用歴と人工物であった。以上のことから、化学療法や特定の診療科と CARBs 耐性化との関連は低いと考えられる。
3. 生物は進化の過程で新たな遺伝子を獲得するが、それによる生存の負荷の大きさは fitness cost で表される。細菌は耐性遺伝子等を獲得すると生存に必要な代謝等が変化し fitness cost が下がることもある。しかし、緑膿菌の *oprD* に変異が起こると CARBs に耐性を獲得し、変異を起こしていない株と比較すると生体内でより生存しやすくなることを示した報告 (Skurnik et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 2013) がある。この報告では、OprD 欠損株は pH が低い環境やヒトの血液の中でも死滅しにくく、ネズミのマクロファージ等免疫細胞への毒性が上昇することが示されている。このことから *oprD* の変異により fitness cost は下がると考えられる。

本研究は、緑膿菌臨床分離株におけるカルバペネム系抗菌薬の MIC 値の上昇に関する危険因子と OprD の役割について、重要な知見を提供した。

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	平林 亜希	
試験担当者		主査	荒川 宜毅	木村 宏	安藤 雄一
		指導教授	八木 哲也		
<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. カルバペネム系抗菌薬に4倍未満のMIC値の上昇を認めた株のOprD蛋白の変化について 2. カルバペネム系抗菌薬への耐性化の危険因子と化学療法や診療科との関連について 3. 緑膿菌の <i>oprD</i> 変異株のfitness cost 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、臨床感染統御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>					