

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 坂野 弘嗣

論 文 題 目

Analysis of multidrug resistant group B streptococci with reduced penicillin susceptibility forming small, less hemolytic colonies

(小型で低溶血性のコロニーを形成する多剤耐性ペニシリン
低感受性 B 群レンサ球菌の解析)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

木 村 宏

名古屋大学教授

委員

八木 哲也

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

荒 川 実 毅

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、ペニシリン低感受性 B 群連鎖球菌 (Group B streptococci with reduced penicillin susceptibility, PRGBS) において血液寒天培地に小型のコロニーを形成し、溶血度が低下した臨床分離株を分離した。さらに、小型で低溶血性のコロニーを形成する原因について、それぞれ調べた。現在、これらの表現系を保有する株は、SCVs (small colony variants) と言われ、現在まで黄色ブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌などから分離されたことが報告されている。これら SCVs の起こる原因は、大きく分けて電子伝達系障害型とチミジン要求性型の二つのタイプがある。しかし、今回報告した原因とは異なり、新しいタイプの GBS 初の SCVs の報告となった。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今回分離された株は、血液寒天培地上で生育が遅く、また溶血度が低下した株である。一般的に、*in vitro* で生育が遅い株は生体内においても生育が遅いと考えられ、人に対する侵襲度が低いと考えられている。また、溶血度が低下した株に関しても、人に対する侵襲度が低いとされている。そのため、今回分離された株の人に対する侵襲度は、一般的な GBS と比較して低いと考えられる。
2. 今回発見された溶血度を低下させる変異を GBS の実験標準株に入れても MIC (最小発育阻止濃度) は標準株と同程度のものではあった。また、小型のコロニー形成に関与する変異を入れても同様の結果となった。その為、これらの変異は、薬剤耐性を上げるものではないと考えられる。
3. 小型のコロニー形成に関与する変異を GBS の標準株に入れることで、高濃度のアンピシリンを暴露しても、生存しやすいことは確認している。一方で、アンピシリンの濃度が GBS の標準株の MIC の 32 倍以上であると、GBS の標準株と同程度の生存になる。これらの現象は、アンピシリンが細胞壁合成酵素を標的部位としているため、生育の速度が遅くなることで、抗菌作用が薄れた結果であると考えられる。一方で、少しの増殖は確認されるため、高濃度のアンピシリンを暴露した場合には、抗菌作用が回復すると考えられる。一方で、生育が GBS の標準株と溶血度の低下を起こす変異を入れた変異体と同様であるため、高濃度抗菌薬に暴露しても特に変化がないと思われ、高濃度抗菌薬の暴露による生存に関する実験は実施していない。
4. 今回分離された患者 2 人は、高血圧の薬や糖尿病などの様々な薬を常時使用していた。その為、変異を獲得した株が、それらの環境下では生存に有利であったために増殖し、分離されたと考えられる。一方で、多剤耐性菌が出てきたメカニズムに関しては不明だが、PRGBS に変化することで多剤耐性化しやすいことは論文で報告されており、変異を獲得しやすくなったと示唆できる。従って、PRGBS になってから、多剤耐性や小型のコロニー形成、溶血度の低下の変異を獲得したのではないかと考えられる。

本研究は、SCVs の新しい機序の発見を通じて、細菌学分野にお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 | 坂野 弘嗣 |
| 試験担当者 | 主 査 大 野 宏  ハ 本 哲 也  長 岡 好 規  | | | |
| | 指導教授 荒 川 定 親  | | | |
| <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. 解析を行った株の人に対する侵襲度について 2. 今回発見した変異と薬剤耐性度との関係について 3. 今回発見した変異と高濃度抗菌薬暴露による生存との関係について 4. 解析を行った株の分離された背景について <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、分子病原細菌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> | | | | |