

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 北岡 一樹

論 文 題 目

Carbapenem-Nonsusceptible *Haemophilus influenzae* with Penicillin-Binding Protein 3 Containing an Amino Acid Insertion

(アミノ酸挿入を含むペニシリン結合タンパク質 3 を持つカルバペネム非感性のヘモフィルス・インフルエンザ)

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

荒川 実 

論文審査の結果の要旨

今回、我々の研究室に保管されていたカルバペネム非感性与判定され、V525_N526insM を含むペニシリン結合タンパク質 3 (PBP3) を持つ *Haemophilus influenzae* の臨床分離 NUBL1772 株について、PBP3 をコードする *ftsI* 遺伝子の相同組換え等の解析を通じて、NUBL1772 株が獲得したカルバペネム非感性に対する新規メカニズムについて解析を実施した。NUBL1772 株の *ftsI* 遺伝子全体を持つ遺伝子組換え株においてはカルバペネム感受性が低下し、さらに、NUBL1772 株に由来する PBP3 のカルバペネムへの親和性が低下していたことから、*H. influenzae* では V525_N526insM を含む変異型 PBP3 の獲得がカルバペネム非感性に関係していることが強く示唆された。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. *H. influenzae* においては、 β -ラクタム系抗菌薬耐性に関わる PBP3 におけるアミノ酸変異として、アミノ酸置換が国内外で数多く報告されているが、我々の知る限りでは、アミノ酸挿入の報告は我々の他に一例だけである。他の菌種においては、 β -ラクタム系抗菌薬耐性に関わる PBP におけるアミノ酸挿入は、*Escherichia coli* の PBP3 と *Neisseria gonorrhoeae* の PBP2 に見られるだけである。総じて、PBP のアミノ酸挿入による β -ラクタム系抗菌薬耐性は稀である。
2. NUBL1772 株の臨床分離背景としては、2012 年の神奈川県内の病院において、1 歳男児の鼻腔から分離されたという情報のみであり、分離された患者の情報はなかった。NUBL1772 株の増殖速度と最高菌体濃度は、標準株のそれらと比べて低下しており、NUBL1772 株は抗菌薬の選択圧の存在下で選択されたと予想された。
3. NUBL1772 株の *ftsI* 遺伝子全体を持つ遺伝子組換え株に対するカルバペネムの最小発育阻止濃度 (MIC) は、NUBL1772 株に対する MIC のレベルには達せず、NUBL1772 株におけるカルバペネム非感性には他のメカニズムが関与していることが示唆された。そこで、薬剤排出系 (AcrR-AcrAB) について解析すると、NUBL1772 株は *acrB* 遺伝子の転写亢進に基づく排出量増強につながる、早期終結する不完全型 AcrR を持っていたことから、AcrR の機能欠落も NUBL1772 株におけるカルバペネム非感性に関与していることが示唆された。

本研究は、*H. influenzae* のカルバペネム非感性株が獲得した新規メカニズムを通じて、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	北岡 一樹	
試験担当者		主査	八木哲也 	木村宏 	長谷川好規 
		指導教授	荒川守 		

(試験の結果の要旨)

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。

1. 今回解析した株の稀少性について
2. 今回解析した株の臨床分離背景について
3. 今回解析した株のカルバペネム非感性に関する他のメカニズムについて

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。