

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 大館 満

論 文 題 目

Predominance of Serogroup 19 CC320/271 among Penicillin-Nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* Isolates after Introduction of the PCV7 Vaccine in Several Regions of Japan

(日本における7価肺炎球菌ワクチン導入後のペニシリン非感性肺炎球菌株での血清型19 CC320/271の流行)

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

石 尾 龍 弘 

名古屋大学教授

指導教授

長谷川 好 想 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

7 価抱合型肺炎球菌ワクチン (PCV7) 導入後、多剤耐性クローンである莢膜型 19A clonal complex 320 (CC320) の出現が世界中に問題となっている。しかし、日本では PCV7 導入後のペニシリン耐性株についての疫学研究の報告はなく、特に、multilocus sequence typing による分子疫学研究は限られているため、これらの株を対象に疫学研究を行った。結果、日本においても諸外国と同様に PCV7 導入後のペニシリン耐性株において CC320/271 の流行を認めた。しかしながら、莢膜型は 19F が 60.9% と最も多くを占め、ノンワクチンタイプの 19A は 13% と少数であった。さらに、我々が調べた CC320 株に対して  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬は高い薬剤耐性を示し、特に三代セファロスポリンではその傾向が強い特徴があった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 諸外国の PCV13 導入後の疫学研究では、血清型 19A CC320 の減少が報告されており、今後日本でも同様の傾向となることが推察される。しかし一方で、特に 65 歳以上の成人では血清型 19A の減少はワクチン導入のタイミングとは一致していないとの報告もある。本研究においても PCV7 後のペニシリン耐性株においてワクチンカバータイプである莢膜型 19F の流行が確認されている。これについてはワクチン接種対象が幼児であり、ワクチン効果が成人に波及するまでには一定の時間が掛かるためと考察された。
2. 今回調査した菌株におけるペニシリン結合蛋白 (PBP) 遺伝子変異の解析で、PBP1a および PBP2b ではセファロスポリン高度耐性株に特徴的なアミノ酸置換は認めなかった。しかし、PBP2x ではセファロスポリン耐性株に特徴的とされているアミノ酸置換をいくつも保有しており、CC320/271 はこれらのアミノ酸置換を保有ことでセファロスポリン耐性と示すことが示唆された。
3. ワクチン導入後の莢膜型および遺伝型の流行状況を調べることにより、今後の流行の予測が可能となる。他の研究でもワクチン導入によって、ワクチンタイプの莢膜型の減少しノンワクチンタイプが増加することが報告されている。また、ワクチン選択圧による莢膜型が変化する可能性も指摘されている。本研究において、PCV7 導入後のペニシリン耐性株における同一クローンの流行が認められ、しかしセファロスポリン高度耐性傾向を有する臨床的にインパクトが大きいクローンであることが示唆された。このため、PCV13 導入後も CC320 に対する引き続きの追跡調査が必要と考えられた。

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	大館 満
試験担当者	主査	八木哲也	副査 <sub>1</sub>	木村 宏
	副査 <sub>2</sub>	長谷川好規	指導教授	長谷川好規
(試験の結果の要旨)				
<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"><li>1. PCV13導入後における血清型や遺伝型の流行について</li><li>2. PBP遺伝子変異とセファロスポリン耐性について</li><li>3. 今回の研究結果の臨床への影響や貢献について</li></ol> <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、呼吸器内科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>				