HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	下気道における偏性嫌気性菌の病原性の検討［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	長岡, 健太郎
Description	配架番号：2100
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11228号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55644
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Kentaro_Nagaoka_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏名　長　岡　健　太　郎

	主査	教授　有　川　二　郎
審査担当者	副査	教授　西　村　正　治
	副査	教授　笠　原　正　典
	副査	教授　瀬　谷　　司

学 位 論 文 題 名

下気道における偏性嫌気性菌の病原性の検討

(Studies on pathogenicity of obligate anaerobes in lower respiratory tract)

近年の誤嚥性肺炎の増加に伴い、口腔内病原微生物の下気道における病原性が注目されている。そうした中で、主要な歯周病原菌である *Fusobacterium nucleatum*、*Prevotella intermedia* による下気道への病原性の詳細は、未だ明らかではない。本研究では、これらの嫌気性菌の培養上清を用いて、*F. nucleatum* では粘液過剰産生、*P. intermedia* では PAFR の亢進などを介した肺炎球菌感染の増悪に寄与する可能性が示された。一方、嫌気性菌による動物モデルの作成では、肺炎モデルの作成は困難であったが、*Fusobacterium necrophorum* による血流感染を介した肝膿瘍モデルが確立された。これらの研究を通じて、歯周病原菌の下気道における病原性については、好気的環境下である肺での増殖は起こりがたく、細菌そのものによる感染に加えて嫌気性菌の生成物にも注目が必要であることが示された。

学位審査は 4 名の審査員により非公開で行われ、申請者の発表後、質疑応答が行われた。

瀬谷教授より、嫌気性菌感染が発症する際に必要な条件と、大腸癌の発癌に寄与するとされる *F. nucleatum* が生体に与える免疫応答について質問がなされた。これに対し申請者は、嫌気性菌が生体内で感染・増殖するためには、血流による酸素への暴露を遮断するために膿瘍形成が必須となること、膿瘍形成には感染初期の段階で高い菌量が必要であることを、論文中の肝膿瘍モデルのデータを示し回答した。また今回肝膿瘍を形成した *F. necrophorum* は、ヒトの咽頭感染の際には肺に、ウシの胃粘膜感染では肝臓に膿瘍を形成することが知られており、生体で膿瘍感染が成立する臓器の条件として、静脈を介して高菌量が流入する近隣臓器であることも条件となりうることを回答した。大腸癌の発癌に *F. nucleatum* が寄与する病的機序については、これまで菌体成分に対する反応が検証されているが、今後は生成物に注目した検証も重要と考えていると回答した。

笠原教授より、今回使用した菌種を含めた歯周病原菌の生成物で、病原性が証明されている成分はどの程度認知されているかについて質問があった。これに対し申請者は、現在歯周病菌については歯科領域での研究データが多く、そのほとんどが菌体に注目したものであり、歯周病原菌の生成物に関するデータは多くないこと、その中で病原性が証明されているものとして、酪酸が知られていることが回答された。また、さらなる病的成分の詳細についての解明を図り、今後の研究に生かしていくことが必要である旨の回答があった。

有川教授より、嫌気性菌による新たな下気道感染モデルの可能性と、免疫不全と嫌気性菌感染の関連性について質問がなされた。これに対し申請者から、嫌気性菌による下気道感染モデルの確立については、直接胸腔内に嫌気性菌を注入する感染方法や、血流を介した肺膿瘍形成を誘導する Agar Beads 法が有力な候補と考えられることが回答された。免疫不全との関連性については、これまでに申請者が行った研究に、長崎大学病院過去 5 年間の *F. nucleatum* による感染症を検証したものがあり、その中で糖尿病を基礎疾患に持つものが約 4 割に及んだことから、嫌気性菌感染には糖尿病による免疫不全が重要と考えられることが回答された。また、マウスモデル作成の実験の中で、シクロフォスファミドによる免疫抑制モデルでも嫌気性菌感染実験を行い、その際に、下気道感染が起こらなかったことも回答された。最後に、西村教授より *F. nucleatum* 培養上清を使用した in vitro の実験結果と臨床との相関性を、今後どのような方法で検証できるかについて質問があった。これに対し申請者は、細菌を用いた病原性の検証実験は、病原性のポテンシャルの検証までにとどまり、実際に臨床検体中の細菌の生成物を測定し、臨床との関連性を証明した報告は乏しいことを回答した。病原性を有する可能性のある細菌の臨床関連性については、潰瘍性大腸炎での *Fusobacterium varium* による酪酸、胃潰瘍における *Helicobacter pylori* で行われてきたように、除菌療法の臨床的有効性を検証し、その研究から、病態のさらなる解明に展開していく研究手法を考えていることが回答された。

この論文では、歯周病原菌が菌自体ではなく、その生成物を介して下気道へ病的影響を持つ可能性と、歯周病原菌ごとで病的影響が異なる可能性が明らかにされた。これらは、歯周病が下気道へ与える病的影響に対する新たな研究方針につながるものであり、誤嚥性肺炎を含めた口腔内微生物による下気道炎症の病態解明に向けて研究が進展することが期待される。

審査の結果、これらの成果を評価し、大学院課程における取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受ける十分な資格を有するものと判定した。