



Title	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌肺炎に嫌気的環境が与える病的影響の検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	山下, 優
Description	配架番号 : 2563
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14097号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77930
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yu_Yamashita_review.pdf, 審査の要旨



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 山 下 優

主査 教授 畠 山 鎮 次
審査担当者 副査 教授 坂 本 直 哉
副査 教授 安 斉 俊 久
副査 教授 廣 瀬 哲 郎

学 位 論 文 題 名

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌肺炎に嫌氣的環境が与える病的影響の検討
(Studies on effects of anaerobic environment on Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia)

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）は院内肺炎の起炎菌として重要であるが、肺炎と気道定着の区別が困難であり、治療薬剤も限られる。MRSA 肺炎では肺膿瘍・誤嚥性肺炎などの嫌氣的環境の関与を示唆する画像所見が多いことが報告される。申請者は院内感染型 MRSA を用いたマウス肺炎モデルの確立、同モデルによる薬剤治療効果の評価及び MRSA 肺炎に嫌氣的環境が及ぼす病的影響の検討を研究の目的とした。本研究から、アジスロマイシン（AZM）により MRSA 増殖初期の抑制による抗 MRSA 効果を認めたこと、嫌気培養下の MRSA は病原性が減弱する傾向にあること、偏性嫌気性菌である *Prevotella intermedia* の培養上清（Pi Sup）の混合感染により MRSA 肺炎が重症化し、その機序として好中球の殺菌能低下を介した肺内菌増殖の亢進、及びそれに伴うクオラムセンシングによる毒素産生の亢進が示唆されることが明らかとなった。

審査にあたり、まず副査の廣瀬教授から①Pi Sup の好中球以外に対して想定される作用機序、②肺炎球菌の嫌気培養による病原性変化の既報、③嫌氣的環境で産生される Pi Sup と好気培養条件の MRSA の混合感染が起きる経路について質問があり、申請者は①Pi Sup による気道上皮細胞障害の報告があること、②嫌気培養時の肺炎球菌は自己融解が抑制されることで生存率が増加し、肺炎モデルの病状が重症化することが報告されたこと、③口腔内の嫌気環境で産生された Pi Sup が不顕性誤嚥により好気環境の肺内に到達し MRSA と混合感染を起こす経路が考えられることを回答した。次に副査の安斉教授から①本モデ

ルで肺炎以外に全身の感染が関与した可能性、②AZM の予防投与を選択した根拠、③シクロホスファミド (CY) が炎症性サイトカイン・毒素 mRNA 発現に影響を及ぼした可能性、④肺膿瘍の病態に対する起炎菌の嫌気培養の関与、⑤Pi Sup が好中球に及ぼす影響の機序の検討について質問があり、申請者は①菌血症の関与がない確認や病理組織で肺炎発症の確認を行ったこと、②AZM はマウスで血中より肺組織で高濃度であるという既報があること、本モデルの AZM 単回投与と予防投与の比較では予防投与でより強い効 MRSA 効果を呈したことを根拠としたこと、③CY の影響があった可能性は考えられること、④MRSA 肺膿瘍の内腔は嫌気環境だが、発症時の嫌気培養の関与についてはこれまで検証されておらず、本研究結果を通して検討したいこと、⑤Pi Sup による好中球への細胞障害性を検討したが対照群に使用した液体培地が細胞障害性をもち検証できなかったことを回答した。次に副査の坂本教授から①本モデルにおける CY による免疫抑制の評価、②AZM のみ 2 回投与で他薬剤が単回投与の理由、③治療実験に使用した菌株の MIC 結果、④MSSA ではなく MRSA を選択した理由、⑤好中球抑制という状態で Pi Sup の好中球殺菌能低下が主に影響したという結論の正当性について質問があり、申請者は①血中白血球数と好中球数減少を認めたこと、②他薬剤との比較ではなく、AZM による抗 MRSA 効果のポテンシャルを評価することが目的であり、事前により強い効果を確認した予防投与法を選択したこと、③MIC 結果から AZM 耐性の菌株であること、④実臨床上、肺炎の治療薬剤を選択する際に重要となる MRSA を選択したこと、⑤本モデルでは血中・BALF 中の好中球が枯渇しておらず、減少した好中球に対して更に Pi Sup による好中球殺菌能低下が影響を及ぼしたという観点では矛盾しないことを回答した。次に主査の畠山教授から①MRSA における多剤耐性の機序、②AZM による抗菌作用以外の作用の報告、③嫌気培養時の毒素 mRNA 発現減弱の機序、④Pi Sup 混合感染時の BALF 中炎症性サイトカイン増加の機序、⑤Pi Sup の成分で主要な病原因子と想定される物質について質問があり、申請者は①SCC*mec* の遺伝子領域に *mecA* や *ermA* など多彩な耐性遺伝子を保有すること、②免疫調整・毒素産生抑制などが報告され、βラクタム薬との併用で抗菌作用以上の肺炎の予後改善の報告などがあること、③嫌気培養時の菌量が少なく相対的にクオラムセンシングが働かず発現亢進が起きなかったことが主因と考えていること、④Pi Sup の好中球殺菌能低下による肺内菌増殖亢進に伴い侵襲が増大し、TNF- α などを介して IL-6、MIP-2 が亢進したと考えられること、⑤コハク酸などの既報があり今後の研究で病原因子特定のため成分解析などを検討したいことを回答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。