




論文審査の要旨および担当者

| | | | |
|--|----------|----|---|
| 報告番号 | ※甲第 169号 | 氏名 | 早川 幸子 |
| 論文審査担当者 | 主査 | 教授 | 柴田 信之  |
| | 副査 | 教授 | 久下 周佐  |
| | 副査 | 教授 | 藤村 茂  |
| <p>(論文審査の要旨)</p> <p>本論文「多剤耐性グラム陰性桿菌に対する抗菌化学療法と耐性獲得制御に関する研究」は三章で構成されており、緑膿菌の多剤耐性獲得機構を解明し、それを抑制する化合物を見出した。世界的に多剤耐性グラム陰性桿菌の出現が問題になり、薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランが内閣府より公表された。同アクションプランを踏まえ第一章では、わが国の AMR の動向調査・監視として緑膿菌やアシネトバクター属、大腸菌などの腸内細菌科細菌の多剤耐性株に対し、海外より緊急導入されたグリシルサイクリン系抗菌薬チゲサイクリンの抗菌力を調査した。調査に用いられた多剤耐性グラム陰性桿菌 5 菌種 94 株に対し、緑膿菌とプロテウス属を除き感受性を示したが、多剤耐性緑膿菌はチゲサイクリンにも 100% 耐性を示すことを確認した。第二章および第三章では、研究開発・創薬の一環として緑膿菌における多剤耐性獲得メカニズムを解析し、その阻害物質を見出した。緑膿菌標準株 PAO-1 に対し、<i>in vitro</i> で抗緑膿菌活性を有する各種抗菌薬と感染部位に存在する活性酸素種 (ROS) を負荷することにより、多剤耐性を獲得する条件を明らかにした。この多剤耐性機序が、D2 ポーリンの発現低下と染色体上の QRDR にある <i>parE</i> 遺伝子変異であることを示した。さらに第三章では、緑膿菌の臨床分離株の中から全ての抗菌薬に感受性を示す株を抽出し、ピペラシリンと ROS の <i>in vitro</i> 負荷実験を行った。これにより対象株の 33% が多剤耐性を獲得した。これら臨床株の多剤耐性機序として、PAO-1 と同様に D2 ポーリンの発現低下を示した株が 1 株あり、それ以外は薬剤排出ポンプ MexAB, MexCD, MexXY の高発現によることを示した。また、この多剤耐性獲得が抗 ROS 薬 DHL-His-Zn により阻害されることを明らかにした。著者が本論文で示した知見は多剤耐性菌の出現抑制につながると考えられ、博士 (薬学) の学位授与に値すると判断される。</p> | | | |