




## 論文審査結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第 187 号	氏 名	伊藤 亮太
論文審査担当者	主 査 教授	大河原 雄一	
	副 査 教授	内田 龍児	
	副 査 教授	藤村 茂	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>今回提出された学位論文「ESBL産生株を含む<i>Escherichia coli</i>におけるcefmetazole耐性獲得とその抑制に関する研究」は三章で構成されており、第一章は世界的に増加傾向が明らかな薬剤耐性菌として知られるESBL(Extended-spectrum <math>\beta</math>-lactamase: 基質特異性拡張型<math>\beta</math>-ラクタマーゼ)産生大腸菌の宮城県内での出現傾向とESBL関連遺伝子を解析し、本邦でこれまで報告が極めて少なかったCTX-MとTEMの遺伝子型を併せ持つ株がESBL産生株の35.7%を占めていることを確認した。第二章では、わが国でESBL産生株による軽症から中等症の感染症の第一選択薬に推奨されるセファマイシン系抗菌薬cefmetazoleの耐性獲得機序が、ポーリンの1つであるompF遺伝子のmRNA発現が低下(0.3~0.67倍)することによるものであることを見出した。これはESBL産生の有無に関わらず大腸菌に対し10日間の<i>in vitro</i>薬剤負荷により57.7%が耐性を示すことを見出した。ESBL産生大腸菌は尿路感染症や腹腔内感染症、菌血症や肺炎などの原因菌として知られ、cefmetazoleの投与例が増加している状況の中で、抗菌薬の適正使用の観点から極めて意義のある結果と評価できる。さらに第三章では、こうしたcefmetazoleの耐性獲得を抑制する物質の探索として、グラム陰性菌の外膜ポーリンに作用するとみられる薬剤として安息香酸、サリチル酸および新規<math>\beta</math>-ラクタマーゼ阻害剤relebactamを用いて検討した。安息香酸およびサリチル酸との併用によりompF遺伝子のmRNA発現は不変もしくは低下を示す一方、relebactam併用において同遺伝子のmRNA発現を上昇(2.1~4.37倍)させ、耐性化を抑制することを見出した。これらの研究成果は、日本化学療法学会で報告するとともに、学術論文<i>Infection and Drug Resistance</i>に筆頭著者として掲載され、高い評価を得ている。以上より、本申請の内容は博士(薬学)の学位授与に値すると判断された。</p>			