

審査の結果の要旨

氏名 小林 竜也

本研究は、大腸菌菌血症を繰り返した症例の臨床的および分子微生物学的特徴を明らかにするため、大腸菌菌血症の症例を遺伝的相同性のある群とない群の2群に分けての比較解析および大腸菌の溶血に関与する遺伝子の検索・配列比較と培養条件による溶血能の検証を行い、下記の結果を得ている。

1. 大腸菌菌血症を繰り返した症例の臨床的特徴を比較し、遺伝的相同性のある群で腎不全、遺伝的相同性のない群で悪性新生物がそれぞれ有意に多かった。
2. 研究対象とした大腸菌菌株を phylogenetic group および MLST によって分類し、phylogenetic group および Sequence type (ST)の分布に関して2群間で有意差がみられた。事後解析で phylogenetic group に関しては、phylogenetic group B2 と phylogenetic group B1 の比較で、phylogenetic group B2 が遺伝的相同性のある群で有意に多かった。STについてはいずれの組み合わせにおいても有意差を認めなかった。
3. 研究対象とした大腸菌菌血症株について、20個の病原因子の有無を解析し、遺伝的相同性のある群で2群に分け比較したところ、20個の病原因子のうち、8個の病原因子の保有率が遺伝的相同性のある群で有意に高かった。また、遺伝的相同性のある群で病原因子の保有数が有意に多かった。バイオフィーム形成能や抗菌薬耐性に関しては2群間で有意差を認めなかった。
4. 上記の病原因子のうち、溶血性を司る遺伝子に着目し、既知の溶血に関与する遺伝子である *hlyA* を保有しない菌株の中に、血液寒天培地上で溶血を示すものが存在することを発見した。上記菌株が保有する *hlyE* の遺伝子配列解析で、*hlyE* に塩基欠損によるフレームシフト変異がある菌株が存在し、*hlyA* および *hlyE* 以外の未知の溶血に関与する因子の存在が示唆された。液体培地を使用した培養条件の検証では、血液寒天培地上での培養が当該菌株の溶血における重要な役割を占めている可能性を示した。また、遺伝的相同性が極めて高いにも関わらず、血液寒天培地上での溶血性に相違がある大腸菌菌株の組み合わせが存在し、この現象の原因として *hlyE* を含めた遺伝子発現の調節に相違がある可能性が示唆された。

以上、本研究では繰り返す大腸菌菌血症症例の臨床的・微生物学的特徴を過去最大の症例数を対象とした研究デザインで解析し、繰り返す大腸菌菌血症症例やその原因となった大腸菌をそれぞれ特徴づけることに役立つ結果を得た。これらの結果は今後さらなる検証を行うにあたって有用と考えられる。

大腸菌菌血症を繰り返す症例には、微生物側の要因と宿主側の要因の双方の影響があると考えられる。特に遺伝的相同性のある大腸菌による菌血症を繰り返した症例においては、原因微生物となった大腸菌の臨床的特徴や微生物学的特徴を明らかにすることが、大腸菌菌血症の再発に注意すべき症例を特定できることにつながり、今後大腸菌菌血症の治療や予防に寄与することが期待される。

また、大腸菌の病原因子の中で、溶血に関与する遺伝子に着目し、細胞傷害性毒素としてはたらく *hlyA* の他に、未知の溶血に関与する因子の存在を示唆する結果を得た。この因子を特定し、生体内での機能や病原性を解析することも、繰り返す菌血症の原因となった大腸菌を特徴づけることに大きな役割を果たすものと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。