

〔別紙2〕

審査の結果の要旨

氏名 田渕 史晃

本研究は、高度バンコマイシン耐性 MRSA (VRSA) のモデル菌株を人工的に樹立し、その性状の解析を行うとともに、カイク感染モデルを用いることで、その治療方法の確立を試みたものである。

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) が世界中で臨床上の問題となっている。MRSA に有効な数少ない抗生物質の一つとして、バンコマイシン (VCM) が使用されているが、その頻用により VCM に対して高度耐性を示す MRSA (VRSA) の出現が危惧されている。しかしながら VRSA に関する研究報告は乏しく、その耐性機構は不明な点が多い。また、その対策はほとんどなされていないのが現状である。そのため、VRSA の性状を理解し、有効な治療方法を探索することは、重要な研究課題である。

申請者はまず、VCM 感受性の臨床分離 MRSA から、人工的な手法により高度 VCM 耐性 MRSA の取得を試みた。臨床分離 MRSA に対して変異原処理および VCM 選択を繰り返すことにより、最終的に最小発育阻止濃度 (MIC) が 16 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す高度 VCM 耐性株 MRSA を複数株取得することに成功した。

次に申請者は、取得した VRSA の耐性機構の解明を試みた。その結果、VRSA 株は既存の抗 MRSA 薬 (リネゾリドおよびリファンピシン) および申請者の研究グループが見出した新規抗生物質ライソシン E に対して親株と同等の感受性を示した。このことから、変異原処理により得られた VRSA の VCM 耐性は、上記の抗生物質に対する耐性機構とは異なることが示唆される。また、VRSA 株の細胞壁は、その親株に比べて約 2 倍に肥厚していた。さらに、次世代シーケンサーによる全ゲノム配列の比較により、複数の高度 VCM 耐性株において、*ausA*、*sdrC*、SA1584 に変異が存在することを新たに見出した。以上の結果から、MRSA は、VCM の頻用によりゲノム上に複数の遺伝子変異を蓄積し、細胞壁の肥厚を伴う高度 VCM 耐性を獲得することが示唆される。

続いて申請者は、取得した VRSA 株に対して有効な治療方法の探索を行った。抗生物質の併用による相乗効果に着目し、*in vitro* における評価を行ったところ、VRSA に対して、複数の β -ラクタム系抗生物質が VCM の抗菌活性を上昇させることを見出した。また、VCM と β -ラクタム系抗生物質の一つであるセフトリアキソンの併用が VRSA 感染カイクに対して延命効果をもたらすことを見出した。さらに、申請者は VRSA に対して VCM と相乗的に作用する抗生物質をスクリーニングしたところ、新たに D-サイクロセリン (CS) を見出した。また、VCM と CS を併用することにより、VRSA 感染カイクの延命が認められた。以上の結果は、VRSA 感染症に対して、抗生物質の併用療法が有効であることを示唆している。

本研究は、未だ不明な点が多い高度 VCM 度耐性黄色ブドウ球菌のモデル菌株を人工的に樹立する方法を確立し、その耐性機構を検証するとともに、有効な抗生物質の組み合わせを明らかにしたものである。VCM 耐性機構の解明は、新規の抗生物質の開発ならびに、生物が外界のストレスに適応する進化のメカニズムの理解に貢献するものである。また、既存の抗生物質には、過去の臨床実績から体内動態や安全性のデータが豊富に存在する。そのため、本研究で提案した既存薬の併用療法は、VRSA を含めた薬剤耐性菌感染症を低コストで、より迅速に克服する上で有効であると期待される。以上のことから、本研究は薬学および基礎生物学に対して大きく貢献するものであると判断した。

よって本論文は博士 (薬科学) の学位請求論文として合格と認められる。