

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 号		
所属	医学系専攻 保健学分野 医療生命科学ユニット	氏名	小出 将太
学位論文題目	Genomic traits associated with virulence and antimicrobial resistance of invasive group B <i>Streptococcus</i> isolates with reduced penicillin susceptibility from elderly adults (高齢患者由来侵襲性ペニシリン低感受性 B 群レンサ球菌の病原性・薬剤耐性に関わるゲノム特性)		
論文審査担当者	主査 安尾将法 副査 長野則之 木村文一 高橋孝 (外部審査員: 北里大学)		
<p>B 群レンサ球菌(group B <i>Streptococcus</i>, GBS)は新生児侵襲性感染症の主要な原因菌である。また、近年では GBS による高齢者や基礎疾患を有する成人の侵襲性感染症事例も増加してきており、特に65歳以上では原発性血流感染症が優位で高い死亡率をもたらす。ペニシリン系薬剤が感染症治療及び分娩時予防投与の第一選択薬であるが、2008年に Nagano らがペニシリン低感受性 GBS (PRGBS)を初めて報告して以降、米国をはじめ諸外国で PRGBS の報告が相次いでいる。国内の GBS 臨床分離株におけるペニシリン低感受性の割合は2008年の4.8%から2020年の5.8%と増加傾向にある。しかしながら、PRGBS の臨床的意義については未だ不明である。本学位論文はこれまで報告のない成人侵襲性感染症由来 PRGBS 株を対象に病原性、薬剤耐性に関する特性を解明したものである。PRGBS8株の pan-genome の総遺伝子数は3,531個で、うち core-genome 遺伝子数は1,694個であった。Pan-genome のサイズはゲノムの添加に伴い継続的に増加していき、べき指数(power-law exponent) 0.210をもってオープンパンゲノムの特性を示したことから水平伝播による遺伝子獲得事象が高頻度に存在する可能性が示唆される。PRGBS 8株はペニシリン結合蛋白(PBPs)に既報のアミノ酸置換を有し、ペニシリンの MIC は0.25-1 µg/mL で他系統の薬剤にも耐性を示した。これらの多剤耐性 PRGBS 株は薬剤耐性遺伝子 <i>tet(M)</i>, <i>erm(B)</i>, <i>mef(A)</i>-<i>msr(D)</i>の保有に加え、GBS では極めて稀なアミノグリコシド高度耐性遺伝子 <i>aac(6')-aph(2'')</i>が1株で確認された。また、キノロン耐性の6株ではキノロン耐性決定領域にアミノ酸置換を認めた。さらに主要な病原遺伝子群 (<i>bibA</i>, <i>fbxA-B-C</i>, <i>cspA</i>, <i>cfb</i>, <i>hylB</i>, <i>scpB</i>, <i>lmb</i>, and the <i>cyl</i> operon)を保有し、侵襲性 GBS と同等の病原性を有する可能性が示唆される。ST1に特異的な AlpST-1付着因子遺伝子が Ia-ST1株で確認された。PRGBS8株を含む全100株の Gubbins 解析による core SNPs 系統樹で、本報の血清型 Ia ST1 及び III ST1の PRGBS 株は組換え変異率3.97で一つの独立したクレードに属した。この変異率はヒト血液由来株が優位な V ST1 GBS が形成するクレードの組換え変異率0.11より36倍高値であった。血清型 Ia や III は ST1 GBS 株では非常に稀である。よって、Ia ST1 及び III ST1の PRGBS 株の遺伝系統は ST1の集団の中から組み換えにより出現してきたと考えられる。以上の研究知見は、侵襲性 PRGBS 株が GBS が保有する主要な病原因子遺伝子群を保有し、さらには多剤耐性であることから早期診断、早期治療の重要性を強調している。</p> <p>研究は適正に行われており、学位審査においても質疑に対し適切に答えていることから、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			