


# 審査結果報告書

2020年 2 月 4 日

主査 氏名 清 和成 

副査 氏名 市川 尊文 

副査 氏名 辻 尚利 

副査 氏名 古川 尊士 

1. 申請者氏名 : DM16011 川田 逸人

2. 論文テーマ :  
*Staphylococcus aureus* N315 株を用いた Daptomycin 低感受性因子 MprF の機能解析及び低感受性機序の解析

3. 論文審査結果 :

環状リポペプチド系抗菌薬であるダプトマイシン (daptomycin : DAP) は、MRSA への抗菌薬として用いられており、一般に耐性菌が出現しにくいとされているが、近年の使用頻度の増加に伴って、DAP 低感受性の MRSA が散見されている。一方、これまでに知られている DAP 低感受性 MRSA は、multiple peptide resistant factor (MprF) に生じる変異が原因とされているが、菌株によって様々な表現型が報告されており、一定の知見が得られるには至っていない。本研究は、DAP 低感受性機序の解明を目的として、DAP 低感受性 MRSA 臨床分離株の遺伝子解析による変異の特定、ならびに DAP 感受性標準株として全ゲノムが解析されている *S. aureus* N315 株に特定された変異を導入し、MprF の機能と DAP 低感受性メカニズムの解析を行った。

臨床検体から分離された 7 株のうち、4 株で DAP 低感受性が認められた。これらの遺伝子解析の結果、MprF にそれぞれ異なる 4 種の変異を確認しており、MprF 変異が DAP 低感受性の原因であることを明らかにした。この結果をもとに、*S. aureus* N315 株にこれらの変異を導入して、膜電位の測定および細胞膜組成の解析を行った。膜電位変化と MprF 変異の相関は得られなかったが、細胞膜外膜における lysylphosphatidylglycerol (L-PG) 量は有意に低下しており、MprF 変異によって、これが担う L-PG 転位機能が低下することを明らかにした。他方、細胞膜における cardiolipin (CL) 含有量が MprF 欠損株では有意に増加、一部の変異株で有意に減少していることを明らかにし、CL 含有量の減少が細胞膜の流動性を上昇させ、DAP 低感受性獲得につながるという新たな DAP 低感受性機序の可能性を指摘した。

公開審査会では適切な発表が行われ、討議も活発に行われた。また、質疑に対する回答も適切であったことから、本研究は博士の学位に値するものであると判断された。