





学位論文審査報告書

報告番号	北里大 甲 第 1500 号	氏 名	栗田 吾郎
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 (副査) 信州大学教授 (副査) 日本薬科大学教授 (副査) ヤマザキ動物看護大学准教授	岡田 信彦 長野 則之 渡邊 峰雄 木村 祐哉	   
<p>[論文題目] 「Characteristics of eye-origin <i>Streptococcus canis</i>: Correlation between antimicrobial resistance and epidemiological features」 (眼科領域由来犬レンサ球菌が保有する特性：抗菌薬耐性と疫学特性との相関)</p> <p>[論文審査結果の要旨] 世界保健機関（WHO）が提唱する "One Health" は、人と動物の健康とそれを取り巻く環境をバランスよく最適な状態に維持するための包括的な取り組みで、世界的な規模で進められている。これ。薬剤耐性菌への対応は、この取り組みにおける重要な課題のひとつである。近年、我が国では犬や猫から分離された細菌の薬剤耐性率が増加している。さらに、薬剤耐性菌を含む細菌が伴侶動物と人との間で伝播することも報告されている。</p> <p>β 溶血性レンサ球菌は、人と獣医領域で問題となる重要な病原体である。β 溶血性レンサ球菌である <i>Streptococcus canis</i> (犬レンサ球菌) は、多くの犬や猫が保有する一般的な細菌で、膿汁、耳漏、角膜ぬぐい液、血液などの無菌検体、腹水などの臨床検体から多く分離される。ときに、劇症型溶血性レンサ球菌感染症や敗血症など、重篤な疾患を引き起こす。また、<i>S. canis</i> は、人獣共通感染症の重要な原因菌であることが知られている。</p> <p>本研究では、疫学的データに基づく β 溶血性レンサ球菌感染症治療に対する抗菌薬適正使用のためのエビデンスを確立することを目的に、わが国の伴侶動物における β 溶血性レンサ球菌の性状解析と薬剤耐性に関する疫学的調査を行った。特に、犬の眼疾患から分離される <i>S. canis</i> は、薬剤耐性菌が効率で分離されることから、眼科領域由来 <i>S. canis</i> の特性と薬剤耐性との関連性に着目した。</p> <p>まず、犬の病変部から分離された β 溶血性レンサ球菌の分離状況と薬剤耐性の関連性を調査した。2021 年 4 月 1 日から 5 月 31 日までに犬 (n=1464) および猫 (n=648) から 2112 例の臨床検体から 109 株の β 溶血性レンサ球菌を分離した (分離率 5.2%)。このうち、<i>S. canis</i> (93.6%)、<i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> (3.7%)、<i>S. agalactiae</i> (1.8%)、<i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>dysgalactiae</i> (0.9%) の 4 菌種であった。また、<i>S. canis</i></p>			

が分離された病変部は、眼疾患 9 検体 (8.8%)、耳漏 20 検体 (19.6%) であった。これらの分離株の多くは、テトラサイクリン系抗生物質に耐性を示したが、2017 年に実施した調査結果との有意差はみられなかった。

次に、犬の眼病変由来の *S. canis* の溶血活性と病原性関連遺伝子保有率との関連性を調査した。2021 年に分離した *S. canis* から眼病変分離株 (2021-eye、9 株)、耳漏分離株 (2021-ear、20 株)、2017 年の調査から分離した *S. canis* 眼病変分離株 (2017-eye、17 株) 及び *S. canis* 標準株 NCTC 12191^T 株の溶血活性を測定した。2017-eye のうち 1 株が高い溶血活性を有していたが、そのほかの株では低い溶血活性であった。また、*S. canis* における 10 個の病原性関連遺伝子プロファイリングによる遺伝子の検出率は、2021-eye、2021-ear、2017-eye との間で有意な差はみられなかった。

さらに、眼病変由来分離株の SCM アレル型別と MLST の分子型別を行った。2021-eye では、SCM アレル 2 型 (6 株、66.7%) が最優勢であった。一方、2021-eye では 1 型 (8 株、40.0%) /2 型 (6 株、30.0%) が、2017-eye では 1 型 (4 株、30.8%) /2 型 (3 株、23.1%) /4 型 (3 株、23.1%) がそれぞれ優勢であった。2021-eye と 2021-eye ($p = 0.106$) 及び 2017-eye ($p = 0.079$) を比較した場合、SCM アレル 2 型の *S. canis* による有病率に有意差はみられなかった。また、*S. canis* 臨床分離株を MLST により分類した。2021-eye は、7 株 (77.8%) が CC46 [ST46 (6 株) と ST2 (1 株)]、2021-ear は、CC9 及び CC46 [(ST2 (3 株)、ST46 (2 株)、ST69 (1 株))] が、それぞれ 6 株 (30.0%) であった。また、2017-eye は、CC9 及び CC46 [ST46 (2 株)、ST2 (1 株)] が、それぞれ 3 株 (23.1%) であった。*S. canis* における CC46 の分布は、2021-eye と 2021-ear ($p = 0.041$) 及び 2017-eye ($p = 0.027$) において有意に差がみられた。

最後に、眼病変由来分離株における薬剤耐性を解析した。2021-eye は、2021-ear 及び 2017-eye よりも高い薬剤耐性を示した。最も頻度の高い耐性はミノサイクリン (7 株)、クリンダマイシン (6 株)、エリスロマイシン/アジスロマイシン (5 株)、レボフロキサシン (4 株) で、薬剤耐性遺伝子型は、共通して *tet* (O)-*erm* (B) が検出された。*S. canis* における薬剤耐性の出現率は、2021-eye と 2021-ear ($p = 0.014$) 及び 2017-eye ($p = 0.027$) において有意な差が認められた。

以上の結果から、犬の眼病変から分離される *S. canis* において、薬剤耐性遺伝子型 *tet* (O)-*erm* (B) または *tet* (O) を保有する ST46/アレル 2 型のクローンが優勢となって動物間で拡散していることが強く示唆された。また、薬剤耐性株が増加していること、新たにフルオロキノロン耐性株を分離するなど、*S. canis* における薬剤耐性化が進んでいることが示された。

本研究は、獣医領域における犬レンサ球菌感染症の抗菌薬治療を考える上で、重要なエビデンスとなる。また、*S. canis* は、人獣共通感染症を引き起こす重要な病原体であることから、これらの研究成果は、人への犬レンサ球菌感染症に対する予防・診断・治療を考える上で大きく貢献することが期待される。なお、本研究内容の主要部分は、原著論文として英文学術誌に投稿受理されている。

以上のことから、本研究は、博士 (感染制御科学) の学位に十分値すると判断し、学位審査を合格と判定した。