


学位論文審査報告書

報告番号	北里大 甲 第 1388 号	氏 名	福島 康仁
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授	岡田 信彦	
	(副査) 北里大学教授	阿部 章夫	
	(副査) 北里大学教授	清原 寛章	
	(副査) 日本薬科大学教授	渡邊 峰雄	
<p>[論文題目]</p> <p>「犬レンサ球菌に関する抗菌薬耐性機構の解明・疫学解析基盤の構築・感染制御に向けた基礎的検討」</p> <p>[論文審査結果の要旨]</p> <p>World Health Organization (WHO) の提唱した人・動物・環境を一つとして考え、良い状態へと導く“One Health”を実践するにあたり、人と動物相互に感染する人獣共通感染症は、人と動物の健康を考えるうえで欠くことのできない課題となっている。近年、人と伴侶動物の距離が密接になったことから、伴侶動物の保有する病原体が起因菌となる人獣共通感染症の報告がなされている。その1つが、伴侶動物の正常細菌叢を構成する犬レンサ球菌 (<i>Streptococcus canis</i>) である。犬レンサ球菌は、Lancefield 分類において G 群を示し、ヒツジ血液寒天培地上で β 溶血を示すことを特徴とし、伴侶動物では、開放膿や耳漏といった非無菌的臨床材料から血液といった多様な臨床材料より分離される。一方、人においては、血液や人工物関連感染症の患者からの分離が報告されている。しかし、犬レンサ球菌の病原性、疫学特性、薬剤耐性機構に関しては、十分な研究報告がされていない。そのため、犬レンサ球菌感染症は、人医療、獣医療において、犬レンサ球菌の病原性が十分に認識されていないことに基づき過小評価されている恐れがある。本研究は、犬レンサ球菌の人医療、獣医療における臨床的意義を明確なものとし、その微生物学的特性を明らかにすることで、診断および治療における有益な情報を提供することを目的として研究を実施した。</p> <p>1. 犬レンサ球菌が示すフルオロキノロン系薬剤耐性に関するメカニズムの解明</p> <p>犬レンサ球菌分離株からレボフロキサシンに対する MIC が 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上である 27 株を対象とし、Etest[®]法によるフルオロキノロン系薬剤非感受性株 13 株を同定した。この 13 株について、高 MIC 7 株および低 MIC 6 株を確認した。さらに、非感受性株において、同属菌種の <i>S. pneumoniae</i>, <i>S. pyogenes</i>, <i>S. agalactiae</i> と同様に、<i>parC</i> のキノロン耐性決定領域における Ser67, Asp71 および <i>gyrA</i> のキノロン耐性決定領域における Ser81 のアミノ酸変異を確認した。また、同非感受性株群では、<i>Streptococcus canis</i> M-like protein (SCM) allele type 2 や ST46 (CC46) といった特定のクローンを多く認め、マクロライド/リンコサ</p>			

ミド系薬剤耐性遺伝子、テトラサイクリン系薬剤耐性遺伝子の保有も確認した。

伴侶動物より高頻度に分離される犬レンサ球菌においても、人における重要薬剤の耐性株が存在し、薬剤耐性機構も人病原体と同様であった。このことは、伴侶動物医療においても、抗菌薬の適正使用とともに、適切に精度管理された微生物検査（薬剤感受性試験等）を実施が重要であることを強く示唆している。

2. 新規 SCM の分子タイピングとその関連因子探索

本邦で収集された犬レンサ球菌分離株の SCM allele type を決定し、系統解析を行った。また、同菌株が保有する各種関連因子（ST /CC、薬剤耐性表現型/遺伝子型）と SCM allele type との関連性を解析した。分離株 40 株について、既存の SCM allele type 1 が 1 株、新規 SCM allele type 10~15 の 39 株を決定した。さらに、これまで SCM allele type を決定した分離株 185 株について、既存の SCM allele type (type 1~9) を Group I、新規 SCM allele type (type 10~15) を Group II とし ST 分類と比較すると、Group I 株が属する ST と Group II 株が属する ST は完全に異なっていた。一方、Group I および II において、マクロライド系薬剤耐性遺伝子型の分布、フルオロキノロン系薬剤の薬剤耐性率に有意な差が認められた。

以上の結果から、本邦の伴侶動物より分離された犬レンサ球菌において、新規 SCM 配列を保有する菌株が存在することを明らかにし、犬レンサ球菌のクローン分布に地域特性があることが示唆された。本研究は、犬レンサ球菌の SCM allele type と疫学解析因子の関連性に関するはじめての報告である。

3. 犬レンサ球菌のバイオフィーム産生能とその関連因子探索

犬レンサ球菌のバイオフィーム産生能を調べ結果、biofilm producer 35 株、non-producer 48 株を同定した。biofilm producer と有意に関連する微生物学的因子は、2017 年の分離株、SCM allele type 10、ST21、テトラサイクリン系薬剤耐性遺伝子の保存、線毛関連遺伝子 *apl* の保有であった。

本研究より、犬レンサ球菌において、バイオフィームを高度に産生する株が存在することを明らかにしたことから、カテーテル等の人工物関連感染症を呈する症例等において、犬レンサ球菌を起因菌とする感染症の可能性を検討する必要性が示唆された。

本研究は、犬レンサ球菌のフルオロキノロン系薬剤への耐性機構、地域による多様性と特定クローン分布の可能性、バイオフィーム生産菌による人工物関連感染の可能性を明らかにし、犬レンサ球菌が獣医領域だけでなく人への感染症原因菌としての重要性を示した。これらの成果は、新たな人獣共通感染症としての犬レンサ球菌感染症に対する予防・診断・治療の分子基盤の構築に大きく貢献するものである。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）の学位授与に値すると判断し、学位審査を合格と判定した。