


学位論文審査報告書

報告番号	北里大 甲 第1156号	氏 名	篠田 典子
------	--------------	-----	-------

論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 片山 和彦 (副査) 北里大学教授 高橋 孝 (副査) 北里大学特任教授 中山 哲夫 (副査) 北里大学准教授 岩月 正人	
---------	--	---

〔論文題目〕

「*Mycobacterium ulcerans* の感染制御とその病原因子に関する研究」

〔論文審査結果の要旨〕

Buruli 潰瘍は、*Mycobacterium ulcerans* の感染によって起こる皮膚潰瘍であり、後遺症として終生の運動障害を引き起こす。しかし主たる発生地域が西アフリカ地域の発展途上国であることから研究が進まず、顧みられない熱帯病の一つとして数えられている。学位申請者は、Buruli 潰瘍の感染制御研究のスタートアップに必要な消毒薬の検討を行い、その後、後遺症を残さないために必要な早期診断法の改良に成功した。さらに、*M. ulcerans* の主要病原因子であるマイコラクトンに着目し、本毒素が抗体産生抑制作用を有することを見出すのみならず、その応用利用の可能性を示した。

1. *M. ulcerans* を含む各種抗酸菌の消毒薬感受性に関する研究

学位申請者は、感染制御研究または検査等において、日常の感染制御に重要である各種消毒液の効果を確認した。*M. ulcerans* だけでなく、臨床で重要な結核菌および非結核性抗酸菌も被検菌とし、手指消毒を想定した短時間消毒の効果を調べた。その結果、*M. ulcerans* はアルキルジアミノエチルグリシン、グルコン酸クロルヘキシジン、およびポピドンヨードに感受性を示し、これらを適切に使用することで安全に検体の取り扱いができることを示した。一方、MAC 症起因菌は多くの消毒薬に対して感受性を示すが、カンサシ症起因菌は多くの消毒剤に対して抵抗性を示した。これは抗生物質に対する感受性と相関せず、消毒薬感受性と抗菌薬感受性は同じ機序（脂質細胞壁など）によるものではないことが示唆された。同様の現象は薬剤感受性結核菌と多剤耐性結核菌においても観察された。

2. Buruli 潰瘍の迅速診断法の改良

Buruli 潰瘍の治療においては、早期診断と早期の治療開始が鍵となる。*M. ulcerans* の検出法のゴールドスタンダードは IS2404 を標的としたリアルタイム PCR 法であるが、学位申請者は IS2404 が高度な多型性を示すこと、そして広く使用されている PCR 用プライマー・プローブセットが多型性の影響を受けることに気づいた。そして新たに多型性の影響を受けにくいプライマー・プローブセットを作製し、リアルタイム PCR の感度向上を成し遂げた。今後、多くの菌株を、臨床検体に近い条件で試験することによって実用化の道が開けると考えられる。













3. マイコラクトンによる抗体産生抑制作用の解析

M. ulcerans が産生するマイコラクトンは、各種サイトカインの産生を抑制し、各種の細胞性免疫機能を抑制することが知られている。しかし抗体産生に対する作用はほとんど研究されてこなかった。学位申請者は、粗精製マイコラクトンと抗原を混合して接種するとその抗原に対する抗体産生が抑制されることを見出した。この活性は局所的に作用し、全身作用に起因するものではない。そしてこの作用は毒性発現濃度以下で見られることから、免疫機能制御薬としての応用利用の可能性を示した。マイコラクトンの抗体産生抑制作用の機序解析は未だ道半ばであるが、マイコラクトン作用下においても抗原認識と抗原提示は行われている可能性が高いこと、また、マイコラクトンは一部のリンパ球サブセットに作用し、その数を増減させることを見出した。

以上の通り、学位申請者は Buruli 潰瘍に関する研究に必須となる消毒薬の使用法を検討し、その後、早期治療につながる迅速診断法の改良を行った。さらに Buruli 潰瘍の本態毒素であるマイコラクトンの新たな免疫抑制活性を見出した。この活性の発見によって *M. ulcerans* の病原性発現機序がまた一つ明らかとなり、予防、治療法の標的が新たに提起されたといえる。

本研究は Buruli 潰瘍の感染制御研究の進展に大きく寄与するものであり、学位を授与するに値するものと判断した。

最終試験結果報告書

報告番号	北里大 甲 第1156号	氏 名	篠田 典子												
論文審査担当者	<table><tr><td>(主査) 北里大学教授</td><td>片山 和彦</td><td rowspan="4"></td></tr><tr><td>(副査) 北里大学教授</td><td>高橋 孝</td><td></td></tr><tr><td>(副査) 北里大学特任教授</td><td>中山 哲夫</td><td></td></tr><tr><td>(副査) 北里大学准教授</td><td>岩月 正人</td><td></td></tr></table>			(主査) 北里大学教授	片山 和彦		(副査) 北里大学教授	高橋 孝		(副査) 北里大学特任教授	中山 哲夫		(副査) 北里大学准教授	岩月 正人	
(主査) 北里大学教授	片山 和彦														
(副査) 北里大学教授	高橋 孝														
(副査) 北里大学特任教授	中山 哲夫														
(副査) 北里大学准教授	岩月 正人														
<p>[成績]</p> <p>合 格</p> <p>[試験結果の要旨]</p> <p>試験担当者は、篠田典子氏に対し、学位論文内容及び関連事項に関し試問を行った結果、合格と判断した。</p> <p style="text-align: right;">以 上</p>															