

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏名	吉岡研之
論文審査担当者	主査	整形外科	松本守雄	
	感染症学	岩田敏	放射線医学	陣崎雅弘
	解剖学	相磯貞和		
学力確認担当者	河上裕		審査委員長	岩田敏
			試問日	平成27年10月14日

(論文審査の要旨)

論文題名：A Novel Mouse Model of Soft-Tissue Infection Using Bioluminescence Imaging Allows Noninvasive, Real-Time Monitoring of Bacterial Growth
(生体発光イメージングを用いた新たな軟部組織感染動物モデルの確立)

軟部組織を用いた動物感染症モデルは、組織の不安定性や細菌の流動性等の問題点から長期間の経過観察が困難であった。本研究では、生体発光メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) をマウス浅殿筋内に注入し、感染の状態を、生体発光イメージングシステム (BLI) を用いて経時的に評価した。その結果、BLIでは術後4週にわたり術直後の約8割と安定した発光量を維持し、感染巣を可視化し得た。血清学的評価では術直後にIL-6、IL-1 β 、CRP値の上昇を認め、CRPは術後3週まで術前より有意に高値であった。組織学的評価では術後1週では浅殿筋部の浮腫や好中球の集積、術後4週以降では膿瘍の形成・筋組織の壊死像と線維化を呈していた。以上の所見より、連続性と定量性を有し、かつ血清学的・病理学的に裏付けがあり、ヒト軟部組織感染症との近似性を有する新たな感染症モデルマウスを確立し得た。

審査では、使用細菌にMRSAを選んだ理由が問われた。整形外科領域感染症で起因菌として頻度が高く、また難治である事から、その病態や今後の治療法を考える上で重要な菌と考え使用したと回答された。また、モデル作製後の菌血症の有無が問われたが、本研究では検証できていないものの、本研究で使用した菌量では動物が死亡する事が殆ど無かったため、明らかな菌血症・敗血症には至っていないと考えられると回答された。そして細菌の浸潤範囲について問われたが、浅殿筋の区画を越えた横の広がりはないと回答された。

MRSA以外の菌種での再現性の有無についての質問に対しては、MRSAの他にメチシリン感受性黄色ブドウ球菌では同様の実験を行ったものの、その他の菌種においても今後本モデルの有用性を検証する必要があると回答された。また膿瘍形成時のBLI所見について問われたが、膿瘍形成時でも発光が持続している事から菌量は保たれていると考えられると回答された。また本研究の新規性に関する質問に対しては、浅殿筋を用いて長期にわたり生体内での感染状態の観察が可能な軟部組織感染モデルを確立した点であると回答された。

本研究における菌量に関する質問は、予備実験で検討し、少な過ぎると感染が成立せず、多過ぎるとマウスが死亡するため、本研究で用いた菌量が最適であると回答された。今後の方向性に関する質問に対しては、腸腰筋膿瘍など筋内膿瘍は临床上比較的頻度が高いにもかかわらずモデルがこれまでにあまり確立されていない事から、筋内膿瘍の病態解明に有用である可能性があるとして回答された。そして、本モデルは抗菌インプラントの開発や抗菌薬の効果判定などの臨床を見据えた研究への応用が可能である旨が回答された。

以上のように、本研究では今後さらに検討すべき課題を残しているものの、急性期から慢性期にかけての軟部組織感染症の病態解明や、新たな抗菌薬やインプラントの検証への応用が期待される新たな軟部組織感染症動物モデルを開発した点で、有意義な研究であると評価された。