

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	江 原 佳 史
論文審査担当者	主 査	臨床検査医学	村 田 満	
	臨床薬剤学	谷川原 祐 介	内科学	岡 本 真一郎
	微生物学・免疫学	本 田 賢 也		
学力確認担当者：			審査委員長：谷川原 祐介	
			試問日：平成29年 6月12日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Enhancement of bactericidal activity against group B streptococci with reduced penicillin susceptibility by uptake of gentamicin into cells resulting from combination with β -lactam antibiotics (β -ラクタム系抗生物質の併用によるゲンタマイシンの細胞内取り込みによるペニシリン低感受性B群溶血性レンサ球菌に対する殺菌効果の増強)				
<p>本研究では、ペニシリン低感受性B群溶血性レンサ球菌 (group B streptococci with reduced penicillin susceptibility: PRGBS) に対してβ-ラクタム系薬にgentamicin (GM) を併用すると、殺菌効果の増強が起こることを示すとともに、そのメカニズムの解明を試みた。解析はkilling kinetics、liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) による細胞内GM濃度の測定、および電子顕微鏡による形態変化の観察に基づいた。Ampicillin (ABPC) あるいはcefotaximeの作用で細胞壁合成が阻害され脆弱部位が生じ、GMが菌体内に取り込まれる可能性が示された。GMはリボゾームへ結合して、タンパク合成が阻害され、殺菌効果が増強されると推測された。</p> <p>審査では、臨床から分離されるPRGBSの最小発育阻止濃度 (MIC) はどの程度かと問われ、耐性菌であってもpenicillin G (PCG) のMICは0.25 μg/mlであり、PRGBSと名付けられているが軽度耐性という表現が適切であると回答された。LC/MS/MSによるGM濃度測定実験において、細胞壁を酵素で破壊しても細胞膜があるがその処理は超音波処理で破壊されているのか問われ、そうであると回答された。また、濃度測定時に対照薬剤をおいたほうがよいこと、作用後どの位の経過時間で取り込みが飽和状態になるのかを示す結果があった方がよかった旨の助言を得た。PCG感受性GBS (PSGBS) とPRGBSとを比較すると、ABPC単独の場合殺菌効果に差がないのではと問われたが、両菌に対する作用濃度が異なっていること、またPRGBSでは髄膜炎治療を想定した濃度を作用させていると回答されたが、同一濃度での実験も必要との助言を得た。2薬剤併用で細胞内GM濃度は上昇しているが、リボゾームに結合してタンパク合成を阻害していることを実証した証拠は形態観察以外にあるのかと問われ、そこまでの実験は行っていないと回答された。また、β-ラクタム系薬の作用で細胞壁は脆弱化するが、その内側の脂質二重層の細胞膜を水溶性のGMがその取り込みメカニズムを欠くPRGBSにおいてどのように通過していくのかと問われた。標識GMを用いその動態を探るということを考えたが、研究期間内に実証することは無理であったと回答された。電子顕微鏡による形態観察において陽性コントロールを置くべきとの助言があった。</p> <p>本研究には今後さらに検討すべきいくつかの課題が残されているものの、β-ラクタム系薬との併用によりGMは菌体内へ取り込まれ、その結果PRGBSに対しても殺菌効果の増強が起こることを見出したことで、臨床への応用が期待できる研究であると評価された。</p>				