

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	吉 岡 研 之
主 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)				
(内容の要旨)				
<p>骨軟部組織感染症はなお病態が不明な点があり、時に治療に難渋する。一方、基礎研究領域では同一個体におけるリアルタイム、低侵襲、定量的な遺伝子発現や細胞動態の把握を可能とした生体発光イメージング法が普及している。本研究の目的は、生体発光イメージング (Bioluminescence Imaging: BLI) の技術を用いて、再現性を有し、かつ長期にわたる細菌動態の追跡を可能とする定量的マウス軟部組織感染症モデルを確立する事である。</p> <p>本研究では、動物は成体雄Balb/cマウス、細菌はバクテリアル・ルシフェラーゼを発現するメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>: MRSA) を使用した。細菌数と発光強度の相関性を立証した上で、軟部組織感染症モデルはマウスの左浅殿筋にMRSA 1.5×10^8 CFUを注入し作成した。その後、細菌動態の経時的かつ定量的評価のためにBLIによる細菌の発光強度 (Photon intensity: PI) を4週間観察した。組織学的評価では、HE染色とグラム染色を用いた。また、生体内PIと細菌量の関係については、生体内発光強度と浅臀筋組織切片上のグラム染色陽性領域との相関性を検討した。血清学的評価は、術前から術後3週までのinterleukin-6 (IL-6)、interleukin-1β (IL-1β)、および <i>C-reactive protein</i> (CRP) 値を計測した。その結果、マウスにおけるBLIを用いた細菌動態では、術後4週以上にわたり細菌は浅殿筋局所に留まり、術後4週時においても術直後の約80%という安定したPIを維持していた。BLIにおいても感染巣とその周囲の炎症領域を可視化することができた。血清学的評価では術直後にIL-6、IL-1β、CRP値の上昇をみとめ、CRPは術後3週まで術前と比較し有意に高値を示していた。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と筋組織の破壊像と壊死像に加えて線維化を呈していた。</p> <p>本研究ではBLIを用いた定量的かつ再現性の高いマウス浅殿筋感染症モデルを確立した。浅殿筋は他の軟部組織と比較して強靱な筋膜を有し細菌を局所に留めることが可能で、軟部組織感染症モデルに適していることが証明された。本モデルは同一個体におけるリアルタイムの細菌動態追跡を可能とし、その定量性に加えて、簡便性と汎用性は骨軟部組織感染症の病態解明のみならず、新たな抗生剤や抗菌素材などの開発や治療効果判定に有用であると考えられた。</p>				