

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	古 市 宗 弘
論文審査担当者 主 査 微生物学・免疫学 本 田 賢 也 内科学 金 井 隆 典 微生物学・免疫学 石 垣 和 慶 感染症学 長谷川 直 樹 学力確認担当者： 審査委員長：金井 隆典 試問日：2024年12月23日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Commensal consortia decolonize Enterobacteriaceae via ecological control (腸内常在細菌を用いた生態学的制御による腸内細菌科細菌の排除)				
本研究では、クレブシエラや大腸菌などの腸内細菌科細菌の増殖を抑制する菌を単離することを目指し、正常な腸内細菌叢から18菌株を同定した。さらに、トランスポゾンミュータジェネシスを用いて、これらの菌がクレブシエラを抑制する主なメカニズムとして、グルコン酸の競合が関与していることを明らかにした。この18株は生菌製剤として利用することで、多剤耐性菌や炎症性腸疾患の治療への応用が期待される可能性を示した。 審査では、複数菌株の同定を前提にした探索を行った理由を問われ、常在細菌は多くの場合複数の菌がコンソーシアムとして効果を発揮する事が知られているためと回答された。菌株コンソーシアムによってクレブシエラ抑制効果が違っていたが、グルコン酸の競合能の違いで説明可能か問われ、グルコン酸消費能と一致すると回答された。炎症性腸疾患患者の便に含まれるクレブシエラを排除する能力を検討する際に、18菌株投与前にバンコマイシンを使用した点に関しては、臨床応用する場合でも18株を定着させるためには抗菌薬などの前処理が必要となる可能性が高いと回答された。18株の免疫系への影響を問われ、少なくとも主要な免疫細胞の欠損がクレブシエラの排除に影響しなかったと回答された。アンピシリンを投与している中で18菌の菌量が回復した点については、アンピシリンの給水瓶中での力価低下が影響しており、抗生物質耐性を獲得したわけではないと考えられると回答された。投与時の18株の混合比率の影響を問われたが、腸管内でそれぞれの株がバランスをとるので、初期投与量は定着する最低量が含まれば効果に変化はなかったと回答された。クレブシエラの完全除去ができないことの臨床的な意義を問われたが、多くの疾患ではdose effectがあり、観察された抑制で、臨床上也十分意義があると回答された。 便は有効だが菌株コンソーシアムの効果が不十分なケースがあった理由について、必要な菌を十分に単離できていなかったこと、さらに追加で菌株を単離すると効果が得られたと回答された。今回同定された18株がヒトの便中にどのくらい一般的に存在するかを問われ、同じような機能をする細菌種はほとんどの健常人で存在すると回答された。数ある炭水化物の中で、グルコン酸がなぜクレブシエラにとって一番重要かを問われ、無菌マウスの腸管内で一番多い炭水化物であるためである可能性が高いと回答された。グルコン酸に着目した理由を問われ、トランスポゾンランダム変異クレブシエラを用いた検討で、グルコン酸オペロンのレプレッサー遺伝子gntRに変異の入った株がマウスの中で、18株で抑制されていたが、抑制効果が無いコンソーシアムで異常増殖していたことからグルコン酸に着目したことを回答された。 以上、本研究は耐性菌対策や炎症性腸疾患治療になり得る18種類の菌株を同定し、そのメカニズムとしてグルコン酸の競合を解明しており、有意義な研究であると評価された。				