

京都大学	博士 (医 学)	氏 名	今井 誠一郎
論文題目	Distribution and clonal relationship of cell surface virulence genes among <i>Streptococcus pneumoniae</i> isolates in Japan (日本の肺炎球菌株を用いた細胞表面病原性遺伝子の分布とクローン関連性の検討)		
(論文内容の要旨)			
<p>市中肺炎の最大の起因菌である肺炎球菌では、ハウスキーピング遺伝子の遺伝子多型に基づく Multilocus sequence typing (MLST) 型解析の結果、特定の MLST 型を持つクローンが全世界的に分布していることが報告されている。肺炎球菌分子疫学ネットワーク (Pneumococcal Molecular Epidemiology Network, PMEN) では、2 大陸以上から検出の報告があるクローンのうち病原性の高いものや抗菌薬耐性を持つものを PMEN クローンとして認定し疫学解析を行っている。</p> <p>また、鼻咽頭は肺炎球菌の主要な保菌箇所であり、抗菌薬耐性をはじめとする各種病原遺伝子を菌種・菌株間の水平伝播により獲得する場として重要である。肺炎球菌の血清型解析の結果、鼻咽頭保菌株には特定の血清型が多く認められることが報告され、これらの血清型を一括して carriage serotypes と称する。</p> <p>2003 年 5 月から 2004 年 10 月までに関西肺炎球菌研究班の各病院で成人市中肺炎患者から分離された肺炎球菌 141 株の検討では、鼻咽頭への定着と関連する carriage serotypes、線毛遺伝子 <i>rlrA</i>、多剤耐性が PMEN クローンであることと有意に相関する因子であった。ただし相関性は必ずしも良好ではなく、特定の菌株が PMEN クローンに発展することに寄与する新たな因子の存在が推測された。</p> <p>2003 年 3 月から 2005 年 2 月まで分離された成人市中肺炎由来の肺炎球菌 156 株について細胞表面分子 <i>eno</i>, <i>pavA</i>, <i>piuA</i>, <i>cbpA</i>, <i>cbpG</i>, <i>hyl</i>, <i>piaA</i>, <i>rlrA</i>, <i>pclA</i>, <i>psrP</i>, <i>nanC</i>, <i>pspA</i> family 1 型の有無を PCR 法で検索した。これら遺伝子の有無や血清型と PMEN クローン、抗菌薬耐性、MLST 型の相関を検討した。</p> <p><i>eno</i>, <i>pavA</i>, <i>piuA</i>, <i>cbpA</i>, <i>cbpG</i> は全ての菌株に、<i>hyl</i>, <i>piaA</i> はほとんどの菌株に存在した。<i>rlrA</i>, <i>pclA</i>, <i>psrP</i>, <i>nanC</i>, <i>pspA</i> family 1 型は多様な分布を示し、MLST 型は、各遺伝子の有無の有意な予測因子であった (Wallace coefficients (W) > 0.84)。MLST 型は血清型の有意な予測因子であり (W, 0.97)、血清型からの MLST 型予測 (W, 0.75) よりも相関性が高かった。MLST 型クローン依存性に分布する <i>rlrA</i>, <i>pclA</i>, <i>psrP</i>, <i>nanC</i>, <i>pspA</i> family 1 型、carriage serotypes について多変量ロジスティック解析を行った結果 <i>pclA</i> と <i>rlrA</i> が PMEN クローンと抗菌薬感受性の双方に相関を示した。</p> <p>以上より、細胞表面蛋白 <i>pclA</i> は既報の <i>rlrA</i> と並び PMEN クローンとしての全世界的拡散に寄与している可能性があると考えられた。MLST に相関して偏在する因子があり、<i>rlrA</i> に加えて、<i>pclA</i> は、PMEN クローンと薬剤耐性の両方に相関し、クローン選択的な広がりにより有利であると考えられた。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

ハウスキーピング遺伝子の遺伝子多型に基づく型別分類である multilocus sequence typing (MLST) の結果、特定の肺炎球菌クローンが世界中に分布することが報告されてきた。このような 2 大陸以上から分離された肺炎球菌クローンのうち、病原性の高いものや抗菌薬耐性を持つものを、肺炎球菌分子疫学ネットワーク (Pneumococcal Molecular Epidemiology Network, PMEN) では PMEN クローンとして認定してきた。本研究では、日本の成人市中肺炎患者由来の肺炎球菌 156 株に対して MLST を行い、11 の PMEN クローンで 103 株 (66.0%) を占めることを明らかにした。

耐性菌クローンが市中で伝播する理由としては、抗菌薬の使用量の増加に加え、近年、肺炎球菌の持つ定着に関する病原因子の関与が検討されてきた。本研究では、上記肺炎球菌株を用いて菌の持つ 12 の細胞表面病原性遺伝子の有無を PCR 法にて検討したところ、従来報告のある定着血清型 (carriage serotypes)、肺炎球菌線毛遺伝子 *rlrA* islet に加え、新たに接着と侵襲性に関与する pneumococcal collagen-like protein A をコードする *pclA* が独立して PMEN クローンに関係することを明らかにした。

以上の研究は、肺炎球菌感染症の疫学研究に加え、市中で優勢に伝播する肺炎球菌クローンに関係する病原因子の解明にも貢献し、今後の本感染症の制御にも寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 23 年 3 月 28 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降