

氏名	みつ もり けん じ 光 森 健 二
学位(専攻分野)	博士 (医学)
学位記番号	医博第 2451 号
学位授与の日付	平成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科外科系専攻
学位論文題目	尿路病原性大腸菌の病原因子に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 光山正雄 教授 藤井信吾 教授 小川 修

### 論 文 内 容 の 要 旨

尿路感染症の成立には、(1)起炎菌の尿路内への侵入とともに、(2)宿主防御機構に打ち勝って定着、増殖することが重要である。本研究では、これら2つの要因について、病原因子を手がかりにして分子生物学的方法により解明することを目的とした。

女性の尿路感染症において、起炎菌は患者の糞便から会陰部を経由して尿道を逆行性感染するという fecal-peineal-urcthral route が提唱されているが、その根拠は主に大腸菌を起炎菌とする小児尿路感染症における研究に依っている。小児と成人女性では性的成熟、行動などの背景因子に大きな違いがあるため、成人女性の急性単純性腎盂腎炎においても fecal-peineal-urcthral route が主要な発症機序であるか否かを検証を目的として以下の実験を行った。

まず、大腸菌を起炎菌とする急性単純性腎盂腎炎患者12例の尿・直腸スワブから各々50株の大腸菌を分離し、それぞれの菌株について PCR 法を用いて6種の尿路病原因子遺伝子 (*pap*, *sfa*, *afaI*, *hly*, *cnf1*, *aer*) の有無を解析した。起炎菌と同一の病原因子パターンを示す菌株が直腸スワブから検出された場合に、パルスフィールドゲル電気泳動法を用いてモノクローナルな菌株であるか否かを確認した。12例中10例(83%)で糞便中に起炎菌と同一菌株を認め、うち9名では起炎菌が糞便内大腸菌の過半数を占めていた。また10例の起炎菌が少なくとも1種類以上の病原因子を保有していた。さらに30名の健康成人女性の糞便株について病原因子の分布を調べたところ、10名でP線毛遺伝子 (*pap*) 保有株が糞便中で優勢となっていた。

以上の結果より、成人女性の急性単純性腎盂腎炎においても、起炎菌は糞便に由来するとともに、糞便中で病原因子保有株が優勢となることが腎盂腎炎の発症に関与することが判明した。反面、健康成人女性の1/3でP線毛保有株が糞便中で優勢であったことから、腸上皮にも付着するP線毛が腸管内ひいては尿路への定着に有利となる一方で、病原因子保有株が糞便内で優勢となるだけでは必ずしも尿路感染症には至らず、宿主要因も影響を及ぼしているであろうと推測された。

つぎに、男性の性器感染症で大腸菌が主要な起炎菌である急性細菌性前立腺炎においても、女性の腎盂腎炎由来大腸菌と同一の病原因子が重要な役割を担っているかどうかを検証した。急性細菌性前立腺炎由来大腸菌107株について、6種類の病原因子遺伝子 (*pap*, *sfa*, *afaI*, *hly*, *cnf1*, *aer*) の分布を解析した。この過程で一部の線毛遺伝子 (*pap*, *sfa*) には遺伝子の相同性は高いがレセプターが異なる variant が存在することが明らかとなった (*pap* → allele I ~ III, *sfa* → S線毛とF1C線毛) ため、PCR法を用いた新しいタイピング法を考案してさらに詳細な病原遺伝子の同定を行うとともに、発現産物の phenotyping も行って最終的に病原因子の分布を決定した。

その結果、病原因子は、急性腎盂腎炎由来株と同様、健康人由来糞便株と比較して有意に高い遺伝子型・形質発現率を示したことから、病原因子が急性細菌性前立腺炎においても重要な役割を果たしていると結論した。特にP線毛 (allele III), F1C線毛, cytotoxic necrotizing factor 1 は腎盂腎炎由来株よりも高率に認められ (各々48%対32%, 35%対21%, 64%対36%), 大腸菌による細菌性前立腺炎の発症に関与している可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

尿路感染症の成立には、1) 起炎菌の尿路内への侵入と、2) 宿主防御機構に打ち勝って定着、増殖することが重要である。本研究は、これらの要因（侵入経路、病原因子）の解明を目的とした。

まず感染経路について検討した。成人女性の急性単純性腎盂腎炎12症例で、直腸より大腸菌を50株採取して、尿中の起炎菌と同一株が存在するかを病原因子保有パターン等を用いて調べた。また、健康成人女性30名の糞便株について病原因子の分布を調べた。

この結果、起炎菌は糞便に由来するとともに、糞便中で病原因子保有株が優勢となることが発症に関与することが判明した。反面、健康成人女性の1/3でP線毛保有株が糞便中で優勢であったことから、病原因子保有株が糞便内で優勢となるだけでは必ずしも尿路感染には至らず、宿主要因も関与すると推測された。

つぎに男性における尿路性器感染とくに細菌性前立腺炎における病原因子の役割について検討した。前立腺炎における病原因子の役割にはまだ不明な点が多いため、急性前立腺炎由来大腸菌107株につき、6種類の病原因子遺伝子の分布を解析した。その結果、女性の腎盂腎炎由来大腸菌と同様に、これらの病原因子保有率が糞便株より有意に高く、前立腺炎発症においても病原因子が関与するものと考えられた。特にP線毛 (allele III), F1C線毛, cytotoxic necrotizing factor 1,  $\alpha$ 溶血毒素は腎盂腎炎由来株よりも高率に認められ、発症への関与が大きいことが示唆された。

以上の研究は尿路感染症の分野で分子生物学的な解析を行い、感染経路や関与する病原因子について新たな知見を加えたものとして博士(医学)の学位論文として価値のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成14年2月6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。