

京都大学	博士 (泌尿器科 学)	氏 名	高 橋 彰
論文題目	Molecular epidemiological studies of <i>Escherichia coli</i> isolates obtained from lower urinary tract infections. (下部尿路感染症由来大腸菌の分子疫学的研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>以前より単純性尿路感染症由来大腸菌の病原性については多くの研究がなされているが、複雑性尿路感染症や無症候性細菌尿由来株についての報告は少ない。そこで、単純性膀胱炎 (153 株)、複雑性膀胱炎 (56 株)、複雑性無症候性細菌尿 (74 株) 由来株について分子疫学的特徴を比較した。系統分類 A、B1、B2、D の特定と 18 の病原因子 (VF) 遺伝子 (<i>aer</i>, <i>afa</i>, <i>cnf1</i>, <i>cvaC</i>, <i>ETTT</i>, <i>fimH</i>, <i>fyuA</i>, <i>hly</i>, <i>ibeA</i>, <i>iha</i>, <i>iroN</i>, <i>kpsMT</i>, <i>ompT</i>, <i>PAI</i>, <i>pap</i>, <i>sfa/foc</i>, <i>traT</i>, <i>usp</i>) の保有を multiplex PCR 法を用いて調べ、O 血清型をガラススライド法により判定した。いずれの群においても系統群 B2 が最多 (71%、73%、61%) であった。O 血清型の分布も 3 群の間で類似していた。VF 遺伝子では <i>pap</i> (47%、29%、30%)、<i>iha</i> (31%、30%、13%)、<i>ompT</i> (84%、79%、70%) の保有に若干の有意差を認めたものの、その他の VF 遺伝子の保有率に有意差は認められなかった。このように、3 群の間で細菌側の分子疫学的背景に大きな差が認められなかったことから、これら 3 つの病態の違いは宿主側因子の差により惹起されている可能性が示唆された。</p> <p>一方、尿路感染症から分離されるキノロン耐性大腸菌は病原因子の保有率が低いことが報告されている。そこで、膀胱炎由来フルオロキノロン耐性大腸菌 89 株について、背景因子を一致させた感受性 89 株をコントロールとして、系統分類、18 の VF 遺伝子の保有、PAI_{usp} サブタイプを比較した。その結果、キノロン感受性群に比較して、耐性群では系統群 B2 が有意に少なく (49% vs 78%; P=0.0138)、<i>sfa/foc</i>, <i>cnf1</i>, <i>hly</i>, <i>kpsMT</i>, <i>ompT</i>, <i>ibeA</i>, <i>usp</i>, <i>iroN</i> の保有率が有意に低く (1.1% vs 24%; P<0.0001, 0% vs 29%; P<0.0001, 7.9% vs 33%; P<0.0001, 74% vs 90%; P=0.01, 71% vs 87%; P=0.017, 5.6% vs 37%; P<0.0001, 54% vs 82%; P<0.0001, 7.9% vs 32%; P=0.0001)、<i>aer</i>, <i>iha</i>, <i>ETTT</i> の保有率が有意に高い (85% vs 36%; P<0.0001, 66% vs 29%; P<0.0001, 53% vs 16%; P<0.0001) ことが示された。PAI_{usp} サブタイプを検討したところ、キノロン感受性株の系統群 B2 69 株においてサブタイプ 1a、1b、2a、2b、nontypeable がそれぞれ 17、8、29、13、2 株と万遍なく分布していたのに対し、耐性株の系統群 B2 44 株においては 36 株 (82%) がサブタイプ 2a であった。またこの 44 株中 QRDR 変異パターンが <i>gyrA</i> S83L、D87N、<i>parC</i> S80I、E84V のものが 36 株 (82%) であったのに対し、A、B1、D 群合計 45 株中同じ変異パターンを示す株は 1 株のみであった。</p> <p>これらの結果から、キノロン耐性の獲得は、PAI_{usp} サブタイプ 2a のような限られた株に特異的に発生しやすい事象であることが示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

複雑性膀胱炎や無症候性細菌尿、またキノロン耐性菌による尿路感染症は増加している。しかし病態と病原菌の遺伝子背景の相関には不明な点が多く、これを明らかにすることは尿路感染症の治療・予防に重要である。

まず申請者は単純性膀胱炎 (153 株)、複雑性膀胱炎 (56 株)、無症候性細菌尿 (74 株) 由来株について、PCR 法により系統分類と 18 の病原因子遺伝子の保有を調べた。細菌の分子疫学的背景には 3 つの病態間で違いが認められず、宿主因子が大きな要因と考えられた。

次に申請者は膀胱炎由来フルオロキノロン耐性菌、感受性菌各 89 株につき PCR 法により系統及び病原因子遺伝子分布を比較した。耐性群では感受性群より S 線毛、毒素系、細胞防御系遺伝子などの保有率が低く、鉄取込系遺伝子の保有率が高かった。さらに直接シーケンス法によりキノロン耐性決定領域の変異の決定を行った。感受性系統群 B2 では PAI_{usp} サブタイプは万遍なく分布するのに対し、耐性系統群 B2 では 82% がサブタイプ 2a であった。また耐性系統群 B2 では他系統では殆ど見られない同一の変異パターンが 83% をしめていた。これらの結果から、キノロン耐性の獲得は限られた株に特異的に発生しやすい事象であることが示唆された。

以上の研究は分子疫学の立場から、キノロン耐性を含む新たな大腸菌感染の特徴を明らかにしており、今後の尿路感染症研究発展に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 22 年 1 月 27 日実施の論文内容とそれに関する試問を受け、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