

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 (課)・論	第 572 号	氏 名	吉 岡 大 介
審 査 委 員 会 委 員		主査氏名	伊 東 弘 樹 (伊東印)
		副査氏名	西 園 晃 (西園印)
		副査氏名	杉 尾 賢 二 (杉尾印)
<p>論文題目 Efficacy of β-Lactam-plus-Macrolide Combination Therapy in a Mouse Model of Lethal Pneumococcal Pneumonia (致死性肺炎球菌肺炎マウスモデルにおける β ラクタム系抗菌薬 + マクロライド系抗菌薬併用治療の効果)</p> <p>論文掲載雑誌名 Antimicrobial Agents and Chemotherapy</p> <p>論文要旨 【緒言】市中肺炎は考慮すべき罹患率と死亡率を伴う身近な病気で、その主要な原因菌は肺炎球菌である。この市中肺炎に対する β ラクタム系抗菌薬 + マクロライド系抗菌薬の併用治療は様々なガイドラインで推奨されているものの、その臨床効果については議論の余地がある。そこで本研究において、致死性肺炎球菌肺炎マウスモデルにおけるこれら併用治療の効果を調査し、<i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> においてその作用機序を探索した。 【研究対象及び方法】チェッカーボード法を用いて、肺炎球菌 741 株に対するセフトリアキソン + アジスロマイシンの併用効果の有無を調べた。また致死性肺炎球菌肺炎マウスモデルにおいて、これら併用治療群、単独治療群、コントロール群における生存、肺内菌数について比較分析を行った。さらに、併用治療群、単独治療群間における気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の総細胞数および好中球比率を測定し、好中球、マクロファージ、樹状細胞表面上の CD86 や major histocompatibility complex (MHC) class II の発現レベル、ヘルパー T 細胞、制御性 T 細胞表面上の cytotoxic-T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) や programmed death 1 (PD-1) の発現レベルについて比較検討を行った。 【結果】<i>In vitro</i> において、肺炎球菌株に対する併用効果の解析ではシナジー効果を認めなかったものの、<i>in vivo</i> における致死性肺炎球菌肺炎マウスモデルにおいて、単独治療群はコントロール群と比較し、さらに併用治療群は単独治療群と比較して有意な生存の改善を認めた。感染 3 日後において、併用治療群とセフトリアキソン治療群との間で肺内菌数に有意差はなかったものの、併用治療群はセフトリアキソン治療群と比較して BALF 中の総細胞数および好中球比率が有意に減少していた。また、併用治療群は単独治療群と比較して、好中球、CD11b⁺CD11c⁺マクロファージ、CD11b⁺CD11c⁺樹状細胞の CD86 および MHC class II の発現レベルは増加していた一方で、ヘルパー T 細胞や制御性 T 細胞の CTLA-4 および PD-1 の発現レベルは減少していた。 【考察】本研究から致死性肺炎球菌肺炎マウスモデルにおける併用治療は単独治療と比較して有意な生存改善効果が示された。また、併用治療における生存改善効果は炎症系のモジュレーションだけでなく免疫系のモジュレーションも関与している可能性が示唆された。 本論文は、致死性肺炎球菌肺炎モデルにおける β ラクタム系抗菌薬 + マクロライド系抗菌薬の併用治療が、単独治療群と比較して有意な生存改善効果を示した学術的に意義のある論文である。よって、審査員の合議により、本論文は学位論文に値するものと判断した。</p>			

最終試験
の結果の要旨
学力の確認

審査区分 (課)・論	第572号	氏名	吉岡大介
審査委員会委員	主査氏名	伊東 弘樹 (伊東印)	
	副査氏名	西園 晃 (西園印)	
	副査氏名	杉尾 賢二 (杉尾印)	

学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。

1. β ラクタム系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬の基本的な抗菌作用機序を説明せよ。
2. マクロライド系抗菌薬として、アジスロマイシンを選択した理由を説明せよ。
3. クラリスロマイシンやエリスロマイシン投与で同様の結果を示した論文は、あるのか。
4. マウスとヒトで、セフトリアキソンの半減期の違いはあるのか。
5. 本マウスモデルは肺炎球菌感染のどのような病態を再現しているのか。
6. 実験に使用したマウス CBA/JN の免疫学的バックグラウンドについて説明せよ。
7. 菌血症であればマウス血中の細菌量やサイトカイン量は測定したか。
8. マウスの病理組織学的変化は観察していないのか。
9. 免疫系の modulation は主に macrolide の役割だけで説明できるのか。併用が免疫系に与える効果について in vitro でサポートするデータはないか。
10. In vivo での抗菌薬のマウスへの投与について、セフトリアキソンは腹腔内投与、アジスロマイシンは皮下投与がなされているが、その投与経路を選んだ理由と、その場合のマウスの血中濃度や組織中濃度の測定を行ったかを説明せよ。
11. この実験に用いた抗菌薬の容量は、ヒトでの有効濃度に相当するか。
12. アジスロマイシン投与量の設定根拠を説明せよ。
13. Fig.1(A) : セフトリアキソン投与量は一定であるが、その理由は何か。
14. Fig.1(A)と(B)において、コントロールおよびセフトリアキソン 20mg は共通であるが、その生存の結果が異なっている。その理由を説明せよ。
15. 併用群の 75mg/kg と 100mg/kg の統計学的有意差はあったか。量依存的に効果は上がるのか。
16. Fig.2(B) : day 3 でアジスロマイシン単独群のみ、肺内菌数が有意に高いことをどのように考察するか。
17. 肺胞洗浄液(BALF)の解析における細胞表面マーカーの CD11b+CD11c+と CD11b-CD11c+の意味するところを説明せよ。
18. CD11b+CD11c+のマクロファージと樹状細胞の区別をどのようにして行ったのか。
19. 肺内浸潤細胞に関する遊走能の検討は行ったか。
20. 図3の併用群での好中球数、マクロファージ数の低下は、BAL中に遊走してこなかったからかと考えられないか。
21. 自然免疫で説明しようとしているが、最終的なT細胞の効果としての抗体産生や細胞性免疫による菌排除のメカニズムについてどのように考察するか。

これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。