

Erythromycin (EM) 耐性黄色ブドウ球菌における表現型特性の探索 ならびに EM 耐性機序の解析

岡部 加奈子

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) は多剤耐性により治療が難治化することから、医療現場に深刻な影響を及ぼしている。薬剤耐性 *S. aureus* の細菌学的特性に関する解析はこの疾患の対策の基盤であり、急務となっている。遺伝子学的解析が中心に展開されている一方、表現型、とくに形態学的な研究も始まっており、臨床由来マクロライド (MCL) 耐性 *S. aureus* において細胞壁肥厚という表現型特性が見出されている。本研究では、新たにエリスロマイシン (EM) 耐性 *S. aureus* を樹立し、その表現型特性を追究するとともに、EM 耐性化機序の解明を試みた。

まず、*S. aureus* 標準株 209P 株から、EM 含有 BHI 培地を用いた自然誘導により新たに EM 耐性株の樹立を試み、2EMR128 株 (EM MIC \geq 128 μ g/mL)、2EMR500 株 (EM MIC \geq 512 μ g/mL) を取得した。さらに、透過型電子顕微鏡 (TEM) 解析により、得られた EM 耐性株の細胞壁が EM 耐性度に応じて肥厚していることを確認した。

次に、*S. aureus* 特有の細胞表層タンパクである SpA を指標として、EM 耐性株の細胞壁構築変化について解析した。Ferritin 標識法により細胞壁表層 SpA を可視化し、SpA 発現量を定量した結果、EM 耐性株において細胞壁表層 SpA の発現が抑制されるという表現型特性を有することを新たに見出した。この特性は薬剤耐性 *S. aureus* 株を検出する迅速簡易鑑別法への応用につながることを期待される。また、細胞壁溶解酵素である lysostaphin に対する感受性を指標として EM 耐性株の細胞壁立体構築を追究した結果、EM 耐性株の lysostaphin 感受性が亢進するという特性を明らかとし、lysostaphin 感受性を誘発する細胞壁の立体構築変化が生じていることが示唆された。この特性は薬剤耐性株と感受性株の鑑別に応用できると考えている。さらに、lysostaphin を併用することで EM を含む他の抗菌物質の EM 耐性株に対する抗菌効果が亢進することが認められ、EM 耐性株による感染症に対する新たな治療法として lysostaphin の応用が期待される。

さらに、薬剤耐性 *S. aureus* による感染症対策の一環として、EM 耐性株の細胞壁構築の変化という表現型の特性に基づき、EM 耐性株の EM 耐性機序を解析した。その結果、肥厚化細胞壁による薬剤透過性の障害が EM 耐性化の主たる要因であることが示唆され、新たな耐性機序を提唱することができた。

本研究により明らかとなった EM 耐性株の特性は、EM を含めた薬剤耐性 *S. aureus* 対策の基盤となるものであり、新たな検査ならびに治療法への発展に貢献できると考えている。