

論文審査の結果の要旨

報告番号	<input checked="" type="checkbox"/> 甲 口	第 488 号	氏 名	MUHAMMAD REZA PAHLEVI
	<input type="checkbox"/> 甲口保 <input type="checkbox"/> 乙 口 <input type="checkbox"/> 乙口保 <input type="checkbox"/> 口 修			
審 査 委 員	主 査 湯本 浩通 副 査 工藤 保誠 副 査 尾崎 和美			

題 目

pruR and PA0065 Genes Are Responsible for Decreasing Antibiotic Tolerance by Autoinducer Analog-1 (AIA-1) in *Pseudomonas aeruginosa*

(*pruR*およびPA0065遺伝子はAutoinducer Analog-1 (AIA-1)による緑膿菌の抗菌薬耐性の低減に関与する)

要 旨

抗菌薬の投与は、生命を脅かす感染症に対して極めて有効な手段であるが、抗菌薬の長期間投与や不適切な使用による耐性菌の出現が抗菌療法を困難とし、院内感染症のリスクを高めるなど社会的な大きな問題となっている。中でも、緑膿菌による院内感染症による死亡率は高く、特に高い肺炎患者や免疫が低下した患者では極めてリスクが高いことが知られている。近年、新しい化合物であるAutoinducer Analog-1 (AIA-1) が、抗菌薬耐性を低下させ、抗菌活性を高める効果を有することが示されたが、そのメカニズムは不明であった。本研究では、AIA-1の緑膿菌に対する抗菌薬耐性を低下させるメカニズムを遺伝子レベルで解明することを目的とする。

miniTn5proを用いて作製したトランスポゾン変異ライブラリーから、BiapenemおよびAIA-1 に対する高耐性変異体をスクリーニングし、2種の変異体を分離した。変異体のトランスポゾン挿入部位を決定した結果、*pruR*とPA0065遺伝子であることが明らかとなり、これら(*pruR*遺伝子とPA0066-65-64 operon)の欠失変異株と相補株を作製し、抗菌薬と AIA-1 によるkilling assayを行った結果、Tn5-*pruR* および Tn5-PA0065トランスポゾン変異体と、それらの欠失変異体 Δ *pruR* および Δ PA0066-65-64は、高い抗菌薬耐性を示した。また、*pruR* と PA0066-65-64 のそれぞれの欠失補完株は、抗生物質耐性低下を示した。さらに、PA0066-65-64の欠失により抗菌薬耐性調節因子である*rpoS* 発現が増加し、PA0066-65-64 は、*rpoS*経路を介して抗生物質耐性に影響を与えることが示された。以上の結果から、*pruR*とPA0066-65-64 は、抗菌薬耐性抑制因子である可能性が示された。