

学位審査結果報告書

学位申請者氏名 高田 和也

学位論文題目 Glucose supplementation enhances the bactericidal effect of penicillin and gentamicin.

審査委員（主査氏名）竹内 弘 （署名） 竹内弘

（副査氏名）秋房 住郎 （署名） 秋房住郎

（副査氏名）臼井 通彦 （署名） 臼井通彦

学位審査結果の要旨

感染性心内膜炎（IE）は一度発症すると死に至る可能性があり、歯科処置もきっかけとなる全身の敗血症性疾患であるが、抗菌薬治療後の再発も問題となる。近年、抗菌薬や飢餓などのストレス環境下でも一部の細菌集団が生存する能力を獲得する細菌表現型としての *persister* が注目されている。*persister* は耐性菌と異なり耐性遺伝子を獲得しておらず、他の感受性細菌と遺伝的に同じであることが知られており、感受性細菌が非成長状態になることで抗菌薬から生き残る能力として定義される。*persister* として生存した細菌が再度増殖することで感染症の再発を引き起こす可能性があるため、原因菌を完全に排除することは感染症の治癒及び再発リスクの減少において重要である。申請者の高田和也氏は、IE の再発における *persister* の関与が不明であることに着目し、本研究において IE の原因菌の一つである *Streptococcus sanguinis* に関して、ガイドラインに記載されているペニシリン G（PCG）及びゲンタマイシン（GM）の併用治療に対する *persister* の存在を検討するとともに、その効果的な殺菌方法を調べた。

まず *S. sanguinis* に対する PCG と GM の最小発育阻止濃度を検討したところ、それぞれ 0.06 $\mu\text{g/mL}$ および 64 $\mu\text{g/mL}$ であり、十分な感受性を有することが確認された。次に *S. sanguinis* をアメリカ心臓協会の治療ガイドラインに従い、PCG（1600 $\mu\text{g/mL}$ ）および GM（64 $\mu\text{g/mL}$ ）にて処理したところ、24 時間以降 48 時間時点でも少数の菌が生存していた。この菌は再増殖後も PCG と GM の併用処理に対して当初の菌と同様の感受性を示したことから *persister* であることが示唆された。PCG と GM の併用処理にグルコースまたはアルギニンを添加すると、残存する *persister* に対する殺菌効果が高まり、生存菌数が減少した。特にグルコースは 10 mg/mL 以上の濃度の添加により、殺菌効果を大幅に向上させた。

以上の結果は、*S. sanguinis* には PCG と GM の併用療法に対して *persister* が存在すること、*S. sanguinis* の *persister* 殺菌にグルコース添加が有効であることを示しており、口腔内レンサ球菌が引き起こす IE に対する新たな治療戦略の開発を促進する可能性がある。

本研究内容について申請者の高田氏に対し、研究の背景や実験方法の詳細、結果の解釈と限界、今後の課題と展望等について主査と 2 名の副査による諮問を行い、概ね適切な回答を得た。本研究成果は、歯科医療分野にも関連性の高い IE の治療方法改善へと発展する可能性を有するものと考えられ、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。