

学位授与番号：甲 1070 号

氏 名：吉井 悠

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 3 月 28 日

学位論文名：

**Norgestimate inhibits staphylococcal biofilm formation and resensitizes methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to  $\beta$ -lactam antibiotics.**

（Norgestimate は黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成を阻害し、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬高感受性を誘導する）

学位論文審査委員長：教授 嘉糠洋陸

学位論文審査委員：教授 高田耕司 教授 堀誠治

# 論文要旨

氏名	吉井 悠	指導教授名	水之江 義充
----	------	-------	--------

## 主論文

**Norgestimate inhibits staphylococcal biofilm formation and resensitizes methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to  $\beta$ -lactam antibiotics.**

(Norgestimate は黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を阻害し、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬高感受性を誘導する)

Yutaka Yoshii, Ken-ichi Okuda, Satomi Yamada, Mari Nagakura, Shinya Sugimoto, Tetsuo Nagano, Takayoshi Okabe, Hirotatsu Kojima, Takeo Iwamoto, Kazuyoshi Kuwano, Yoshimitsu Mizunoe  
NPJ biofilms and microbiomes. 2017; 3: 18.

## 要旨

黄色ブドウ球菌によるバイオフィーム感染症は種々の抗菌薬に耐性を示すため臨床  
上脅威であり、効果的な予防法・治療法の開発が急務である。また、黄色ブドウ球菌の  
薬剤耐性化は全世界的な問題となっている。そこで、黄色ブドウ球菌の増殖は阻害せず  
バイオフィーム形成を選択的に阻害するというコンセプトのもと、東京大学創薬機構が  
保有する化合物ライブラリーを使用したスクリーニングを行い、黄色ブドウ球菌と表皮  
ブドウ球菌に対してバイオフィーム形成阻害活性を示す **norgestimate (NGM)** を見出  
した。本研究では、NGM の作用機序解析および抗菌薬との併用効果の評価を行った。  
バイオフィームの構成成分である細胞外マトリクスを解析した結果、NGM は細胞外マ  
トリクス内の多糖とタンパク質の量を減少させることが明らかになった。また、黄色ブ  
ドウ球菌のタンパク質合成に与える影響をプロテオーム解析により評価したところ、  
NGM 存在下でバイオフィーム形成への関与が報告されている細胞壁アンカータンパク  
質 **surface protein G** や **enolase** の発現が低下することが示された。続いて、細胞壁合  
成への影響を透過電子顕微鏡観察により調べた結果、NGM 存在下では細胞壁の肥厚化  
や異常な隔壁合成が認められた。さらに、トランスクリプトーム解析の結果から、細胞  
壁の合成と分解に関与する複数の遺伝子の発現が NGM 存在下で上昇することが明ら  
かになった。加えて、NGM が抗菌薬の活性に与える影響を調べたところ、 $\beta$ -ラクタム  
系抗菌薬に対する黄色ブドウ球菌の感受性を有意に上昇させることが明らかになった。  
以上の結果から、NGM は黄色ブドウ球菌のタンパク質発現プロファイルを変化させる  
ことでバイオフィーム形成に重要な細胞外マトリクスの産生を抑制し、細胞壁の恒常性  
に影響を及ぼすことで  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬高感受性を誘導することが示唆された。

## 学位論文審査結果の要旨

吉井悠氏の主論文の英語題名は「Norgestimate inhibits staphylococcal biofilm formation and resensitizes methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to beta-lactam antibiotics」、日本語題名は「Norgestimate は黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成を阻害し、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬高感受性を誘導する」と題するもので、英文誌 NPJ Biofilms and Microbiomes 誌に掲載されたものです。指導教授は、細菌学講座の水之江義充教授です。以下、この論文に基づく論文審査委員会の結果をご報告申し上げます。

吉井悠氏は、黄色ブドウ球菌の増殖は阻害せず、バイオフィーム形成を選択的に阻害するというアイデアのもと、化合物ライブラリーのスクリーニングを行い、黄色ブドウ球菌と表皮ブドウ球菌に対してバイオフィーム形成阻害活性を示す norgestimate (NGM) の同定に成功しました。NGM は既に経口避妊薬等として実臨床に使用されている薬剤で、黄色ブドウ球菌のタンパク質発現プロファイルを変化させることでバイオフィーム形成に重要な細胞外マトリクスの産生を抑制すること、および細胞壁の恒常性に影響を及ぼすことで、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬高感受性を誘導することを示しました。

公開学位審査会は去る平成30年2月13日、審査委員として高田耕司、堀誠治両教授ご臨席のもと開催されました。席上、各教授から、黄色ブドウ球菌に対する NGM の多岐に渡る作用点を説明しうるメカニズムは何か、臨床応用を踏まえた NGM の薬物代謝動態はどのように考えるか、NGM を服用されている患者はバイオフィーム感染症に罹りにくい可能性はあるか、NGM のデリバティブに類似の作用はないのか、など、多数の質問・指摘があり、吉井氏は、これらの質問に対して未発表の実験データも活用し、的確な回答を致しました。よって、学位審査委員会は慎重審議の結果、本論文を学位申請論文として十分価値があるものと認めた次第です。なお、審査の過程で thesis の修正が必要な箇所が複数指摘されましたが、後日適切に修正され、再提出されたことを申し添えます。