

Rapid acquisition of linezolid resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Role of hypermutation and homologous recombination

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2015-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 井口, 成一 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001638

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1541 号

Rapid acquisition of linezolid resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*:
implication of hypermutation and homologous recombination

(MRSA における急速なリネゾリド耐性の獲得: hypermutation および相同組み替えとの関
連)

井口 成一 (いぐち しげかず)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、MRSA におけるリネゾリド耐性獲得のメカニズムについて、検討したものである。黄色ブドウ球菌のリネゾリド耐性にはいくつかの機序が知られているが、臨床分離株で最も多いのが 23S rRNA domain V の点変異である。黄色ブドウ球菌には 5~6 コピーの 23S rRNA が遺伝子上に存在し、リネゾリド耐性レベルは点変異 domain V がいくつかの 23S rRNA コピーに置換されているかに依存する。しかし、点変異が別々に複数の 23S rRNA 内で起きるか、1 カ所で生じた点変異が元々の rRNA と相同置換されるか、については明らかになっていなかった。我々はリネゾリド使用後急速に耐性を獲得した MRSA 株について、点変異がどのように複数の rRNA に生じるのか、そのメカニズムを突然変異率と相同組換えの寄与から解析した。段階的獲得耐性試験により、臨床分離 MRSA 株はコントロールに比べ、リネゾリド耐性を急速に獲得することが再現された。しかし、本株の突然変異率はコントロールと変わらず、rRNA オペロン全体の組み替えも観察されなかった。しかし、臨床分離株ではコントロールや他の株にみられない RecQ 遺伝子の変異が見つかった。RecQ は大腸菌では illegitimate recombination を抑制し、ヒト RecQ の機能不全は遺伝子内での rRNA 遺伝子組換え頻度を上昇させることが知られている。黄色ブドウ球菌における RecQ の詳細な機能解析が必要ではあるが、今回認められた結果は、リネゾリドの早期耐性獲得のメカニズムを示している可能性があると考えられた。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。