

15. キノロン耐性GBSの疫学的解析ならびに耐性機序の解明

臨床検査医学

岡本友紀, 樽川友美, 吉田 敦, 小池幸子, 三澤慶樹, 山本芳尚, 大内友二, 鈴木里和, 奥住捷子, 沼部敦司, 菱沼 昭, 家入蒼生夫

【背景】我々はこれまでに、キノロン投与歴のある高齢者、ならびにキノロン投与歴のない母子の両方からキノロン耐性GBS (Group B *Streptococcus*) が分離されていることを報告してきた。今回さらに臨床的・疫学的解析を進めるとともに、耐性機序の解析を行い、発生・伝播経路に関する考察を行った。

【材料および方法】2005年10月から2006年8月までに当院検査部に提出された臨床材料(陰分泌物19件, 尿7件, 呼吸器由来検体14件, 閉鎖膿2件, 血液2件, 腹水1件)から分離されたGBS45株のMICを測定し, 血清型とキノロン耐性遺伝子変異を解析した。

【成績】キノロン耐性は11株(24%)に認められた。血清型については, 感受性株ではV, Ia, III型が多く, IV, 7271型を除くすべての型に分かれたのに対し, 耐性株ではNT6の1例を除き, すべてIb型であった。キノロン耐性遺伝子については, すべての耐性株において*gyrA*遺伝子の81番アミノ酸がTCAからTTAに, *parC*遺伝子の79番がTCCがTTCに, 81番がATCがATTに変異していた。耐性株の分離例の内訳は, 高齢者の髄膜炎1例, 腸腰筋膿瘍1例, 糖尿病性壊疽+敗血症1例, 尿路感染症1例と, 妊婦の前期破水・新生児多呼吸であった。

【考察】キノロン耐性株は1例を除いて同じ血清型に属し, さらに同じ遺伝子変異を有していた。キノロンの長期ないし頻回投与に伴って耐性株が出現, 選択され, さらに同一または近縁のクローンが市中で広まった可能性がある。

16 新しいエリスロマイシン誘導体EM703はCCAAT boxを介して正常および強皮症線維芽細胞のI型コラーゲンの転写を抑制する

皮膚科学

池田秀幸, 濱 直人, 川村由美, 沖田 博, 濱崎洋一朗, 簗持 淳, 山崎雙次

【目的】新しいエリスロマイシン誘導体EM703の正常および強皮症皮膚線維芽細胞のコラーゲン産生に対する影響を検討し, そのメカニズムを調べる。

【対象と方法】正常および強皮症線維芽細胞を培養する。細胞にEM703を加え培養し, 細胞増殖能の測定, I型コラーゲン産生量測定, RNAの抽出とノーザンブロット, ルシフェラーゼアッセイ, 核蛋白の抽出およびGel mobility shift assayを行った。

【結果】EM703は正常線維芽細胞に対してI型コラーゲン産生, mRNAレベルを最大30%にまで濃度依存性に抑制し, I型コラーゲン遺伝子の転写を30%に抑制した。この抑制は上流遺伝子を下流へ徐々に欠失させても見られ, わずか133 baseまで欠失しても認められた。一方, -100のCCAAT-boxをGCAAGに置換変異すると約90%に抑制されたのみであった。しかしEM703添加で核のCBFの結合活性の低下はなかった。EM703は強皮症線維芽細胞に対してもI型コラーゲン発現を抑制した。

【考察】結果からはEM703によるCOL1A1の転写の抑制がProximalCCAAT boxを介して起こることが示された。またGel mobility shift assayでEM703がCBFの結合活性に影響を示さなかったため, CBFへの直接の影響による以外の機序が想定された。将来, 強皮症の皮膚硬化の治療にも応用できる可能性が考えられた。

【結論】EM703は線維芽細胞のI型コラーゲン産生を転写のレベルで抑制し, その効果は正常および強皮症線維芽細胞に対しても見られた。転写の抑制はI型コラーゲン遺伝子のCCAAT boxを介してなされるが, それはCBFのCCAAT boxへの結合活性の低下を伴わないメカニズムでなされることが示唆された。