

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	ファージ MR003の宿主認識機構と黄色ブドウ球菌制御への応用
Title(English)	Host-recognition mechanism of phage MR003 and its application to controlling of Staphylococcus aureus
著者(和文)	PENGChanhol
Author(English)	Chanhol Peng
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11296号, 授与年月日:2019年9月20日, 学位の種別:課程博士, 審査員:丹治 保典,和地 正明,福居 俊昭,蒲池 利章,小倉 俊一郎
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11296号, Conferred date:2019/9/20, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	PENG Chanthol	
論文審査 審査員		氏名	職名		
	主査	丹治保典	教授	小倉俊一郎	准教授
	審査員	和地正明	教授		
		福居俊昭	教授		
		蒲池利章	教授		

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は英文で書かれ、「Host-recognition mechanism of phage Φ MR003 and its application to controlling of *Staphylococcus aureus* (ファージ ϕ MR003 の宿主認識機構と黄色ブドウ球菌制御への応用)」と題し、6章より構成されている。

第1章「General introduction」では、*Staphylococcus aureus* に対する抗生物質の頻用が Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に代表される薬剤耐性菌の出現をもたらすことを指摘し、抗生物質に代わる治療手段としてバクテリオファージ (ファージ) を用いる試み (ファージセラピー) がなされていると述べている。ファージを治療に用いるには *S. aureus* に対し広く感染性を示すファージの選択と宿主認識機構の解明が重要であり、本研究の意義と目的を述べている。

第2章「Evolution of *S. aureus* in the presence of the antibiotic」では、牛乳房炎起因黄色ブドウ球菌 SA003 を用い β -ラクタム系抗生物質で Methicillin 類似の抗菌作用を示す抗生物質である Oxacillin を加え、回分培養を何度も繰り返すことで SA003 が Oxacillin に対し耐性化し、耐性化 SA003 の全ゲノムを次世代シーケンサー (NGS) により解析したところ、細胞壁テイコ酸 (WTA) 形成に関わる遺伝子に変異が蓄積したと述べている。

第3章「Isolation and characterization of MRSA infectious phage」では、MRSA を対象としたファージセラピーを実践するために、ヒト由来 *S. aureus* 感染性ファージを下水流入水から複数スクリーニングし、杏林大学病院が保有する MRSA を用いファージ感染性を調べたところ、 ϕ MR003 ファージが院内感染型 MRSA 49 株中 49 株に、市中感染型 MRSA 55 株中 52 株にそれぞれ感染し、 ϕ MR003 がヒト由来 MRSA のファージセラピーに有望であると述べている。一方、牛乳房炎起因黄色ブドウ球菌感染性ファージ 2 種 (ϕ SA012, ϕ SA039) の MRSA に対する感染性はそれぞれ 75%、57%であったと述べている。また ϕ MR003 の全ゲノム解析により、同ファージは *Silviavirus* 属に分類されたと述べている。

第4章「Host-recognition mechanism of phage ϕ MR003」では、第3章で用いた MRSA の遺伝子解析をしたところ、解析に供したすべての株が WTA 合成初期段階に関わる glycosyltransferase (TarO) をコードする遺伝子 (*tarO*) を持っていたが、WTA の β -GlcNAc と α -GlcNAc による修飾に関わる transferase をコードする遺伝子は保有する株と保有しない株が存在したことから ϕ MR003 は WTA をレセプターに用いるが、 β -GlcNAc または α -GlcNAc による修飾は吸着に必須ではないと述べている。また ϕ MR003 と ϕ SA012 のゲノムの比較から ϕ MR003 の ORF (open reading frame) 117 と ORF119 がレセプター結合タンパク質 (RBPs) であることを示している。

第5章「Synergistic effects of ϕ MR003 and antibiotic on control of MRSA」では、回分培養により MRSA に ϕ MR003 を添加すると濁度の減少を伴う MRSA の溶菌が認められたが、培養を継続するとファージ耐性菌が出現することにより濁度の再上昇が認められた。しかし ϕ MR003 と Oxacillin 両方を添加すると耐性菌の出現が遅延し、相乗的な抗菌作用が示されたと述べている。

第6章「Conclusion and perspectives」では、第2章、第3章、第4章、および第5章の結果を総括するとともに、本研究の残された問題点を整理し、得られた知見の応用について展望を示している。以上を要するに、本論文は、ヒト由来 MRSA 感染性ファージ ϕ MR003 の分離、宿主域、宿主認識機構を解析したものであり、ファージによる MRSA の制御 (ファージセラピー) を実現するための知見を与え、工学上ならびに工業上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士 (工学) の学位論文として十分な価値があると認められる。