

## 第 15 回日本化学療法学会東日本支部支部奨励賞受賞論文概要

**英文タイトル** : Epigenetic effects of ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* FC428 mosaic-like sequences found in PenA sequences unique to *Neisseria subflava* and related species

**和文タイトル** : *N. gonorrhoeae* FC428 に CTRX 耐性を付与する *N. subflava* 特異的 FC428 配列多型と epistatic 効果

**著者名** : 金坂伊須萌<sup>1)</sup>, 大野 章<sup>1)</sup>, 森田将弘<sup>1)</sup>, 勝瀬(金山)明子<sup>1)</sup>, 森鼻健史<sup>2)</sup>, 伊藤隆光<sup>3)</sup>, Hiroshi Takahashi<sup>1)</sup>, 小林寅喆<sup>1)</sup>

**著者所属** : <sup>1)</sup>東邦大学看護学部感染制御学

<sup>2)</sup>森鼻歯科医院

<sup>3)</sup>市立東大阪医療センター臨床検査技術科

**投稿雑誌** : *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Vol. 78, Issue 11, 2023, Pages 2683-2690, DOI: 10.1093/jac/dkad281

## 概要

【背景・目的】Ceftriaxone (CTRX) 耐性の *Neisseria gonorrhoeae* は、世界的に公衆衛生上の大きな問題の一つとなっている。特に PBP2 (PenA) の後半領域にアミノ酸モザイク配列をもつ FC428 clone (with *penA* 60.001 allele) は、現在世界的に拡大している。われわれは、これまでに FC428 clone の PenA FC428 配列が CTRX 耐性 *Neisseria subflava* に由来することを報告した。しかし、CTRX 耐性 *N. subflava* 株のみが解析されたため、CTRX 耐性 *N. subflava* 自体が他の *Neisseria* 属から FC428 配列を取得した可能性は否定できていない。本研究では、PenA FC428 配列の起源をさらに追求することを目的として、CTRX 感受性 *N. subflava* 株の PenA 配列を解析した。さらに、CTRX 耐性を引き起こす要因を明らかにするため、cefixime (CFIX) 連続曝露による *in vitro* 耐性獲得実験を行った。

【方法】2022年2月に日本の歯科医院を受診した患者を対象とし、唾液試料より分離した *N. subflava* を試験菌株とした。CTRX 感性 *N. subflava* 26 株および同薬低感受性 1 株の PenA 配列を Sanger 法により決定し、これらの PenA アミノ酸配列について ClustalW を用いた多重配列アライメントにより比較・解析した。また、CTRX 感性 *N. subflava* ATCC14799 を用い、CFIX subMIC への連続曝露による *in vitro* 耐性獲得実験を実施し、MIC が上昇したコロニーの PenA アミノ酸配列を解析した。

【結果・考察】すべての *N. subflava* 株は、CTRX 感受性にかかわらず PenA 後半の FC428 clone 配列と高い相同性 (94.49~95.22%) を示した。また、FC428 ではモザイク状のアミノ酸置換が相当数 (39~42/49 個) 認められた。*In vitro* 耐性獲得実験において、CFIX の MIC は 0.063 から 0.5 mg/L まで段階的に 8 倍増加した (CTRX : ≤0.015 から 0.063 mg/L)。しかし、MIC が上昇したコロニーでは、PenA 配列の新たな変異は認められなかった。

これまでに多くの PenA モザイクタイプで、9 個のアミノ酸置換が Expanded-spectrum cephalosporins (ESC) に対する耐性化に影響を与えることが報告されている。*N. gonorrhoeae* FC428 clone はそのうち 7 個のアミノ酸置換を有しており、今回解析した *N. subflava* のうち、ESC 低感受性 *N. subflava* 株においては、これらアミノ酸置換の 6 個を有していた。さらに、*N. subflava* 属は CTRX 感受性にかかわらず、FC428 と同様のモザイク状の PenA 配列を有していたことから、PenA FC428 モザイク配列におけるいくつかの特定のアミノ酸が CTRX 耐性レベルに寄与し、他のモザイクアミノ酸は耐性レベル自体に直接寄与せずに耐性発現を調節する、いわゆるエピスタシス効果に関与していることが示唆された。

*In vitro* での耐性獲得実験の結果は、必ずしも臨床結果と完全に相関するわけではないが、CFIX の長期連続曝露により ESC に対し耐性を獲得したにもかかわらず、*penA* 配列の変異が起こらなかったという事実から、*N. gonorrhoeae* の PenA FC428 配列は *N. subflava* の FC428 完全配列の *pbp2* 遺伝子アレル多型に由来することが明らかとなった。これらの結果は、*N. subflava* がもつ FC428 様配列がそれらに特有であり、これらの配列の単一の対立遺伝子多型が ESC 耐性を発現することを示唆している。

(この内容は、2023年10月27日に第70回日本化学療法学会東日本支部総会の一般演題「*N. gonorrhoeae* FC428 に CTRX 耐性を付与する *N. subflava* 特異的 FC428 配列多型と epistatic 効果」として発表し、第15回日本化学療法学会東日本支部支部奨励賞を受賞した演題に関する論文の概要である)