

氏名	三沢 和央
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 6 2 6 号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	令和2年2月21日
論文題目	遺伝子解析情報を基にした細菌の薬剤耐性に関わる領域の解析ならびに新しい変異検出法の検討
審査担当専門委員	(主査) 昭和 大学 教授 福地 邦彦 慶應義塾大学 教授 伊藤 裕 群馬 大学 教授 村上 正巳

審 査 の 結 果 の 要 旨

細菌の抗菌薬耐性化の進行が顕著であり、抗菌薬耐性菌による感染症患者の治療においては抗菌薬選択が困難となる場合がある。このため、抗菌薬耐性菌の周囲への蔓延は避けなくてはならず、抗菌薬耐性菌の迅速な検出が必須となる。申請者はインフルエンザ菌と結核菌の抗菌薬耐性株を次世代シーケンサーおよび携帯型ナノポアシーケンサーを用いた遺伝子解析により検出するための基礎実験を実施した。

インフルエンザ菌の耐性解析には、 β ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性(BLNAR)について申請者が所属する施設での分離株 34 株を対象とした。*ftsI* 遺伝子内の SSN および KTG モチーフ内の塩基置換と MIC 値の関連を確認したところ、遺伝子型と表現型はほとんどで一致した。耐性変異と表現型が一致しない株において、排出ポンプなど抗菌薬耐性に関わる遺伝子変異との関連は認められなかったため、他の遺伝子変異が関わっている可能性が示唆された。一方、他領域の塩基配列解析の結果、2 株ではインフルエンザ菌以外の種であることが明らかとなり、従来法でインフルエンザ菌と同定された中にも他の種が存在することが示され、細菌の同定法の課題も示された。

結核菌を使用した耐性遺伝子解析では、ナノポアシーケンサーを利用し標準治療に用いる 5 薬物（リファンピシン、イソニアジド、ピラジナミド、ストレプトマイシン、エタンブトール）とニューキノロン薬耐性に関わる 15 種の耐性関連遺伝子の塩基配列の決定を試みた。その結果、これら耐性関連遺伝子の一塩基置換を検出することが可能な実験条件を設定することができた。

本法を利用することで、表現型のみでは検出し得なかった抗菌薬耐性菌の検出と、未同定の抗菌薬耐性関連遺伝子変異の検出が可能となり、抗菌薬耐性菌の疫学ならびに感染症治療の向上に寄与することが期待される。よって、本論文の学術的価値は高く、博士（医学）として合格と判定した。