HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Streptomycin and ethambutol resistance associated mutations of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates in Lusaka, Zambia [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Bwalya, Precious
Citation	北海道大学. 博士(感染症学) 甲第15047号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/86011
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	BWALYA_Precious_review.pdf (審査の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（感染症学）　　氏名： BWALYA Precious

審査委員	主査　教授	東　　秀　明
	副査　教授	鈴　木　定　彦
	副査　教授	中　島　千　絵
	副査　准教授	磯　田　典　和

学位論文題名
The title of the doctoral dissertation

Streptomycin and ethambutol resistance associated mutations of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in Lusaka, Zambia

（ザンビアで分離された多剤耐性結核菌におけるストレプトマイシンおよびエタンブトール耐性関連遺伝子変異の特徴）

ザンビアにおいては，多剤耐性結核が新たな問題として浮上してきている。しかしながら同国では，多剤耐性結核の治療に有用な第二次選択薬に対する薬剤感受性試験の実施が可能な施設は限られている。たとえ第二次選択薬に対する薬剤感受性試験が実施されていても，薬剤感受性が判明するまでに長い時間を要しており，効果的な治療の開始が遅れ，結果として多剤耐性結核菌株の伝播につながっている。この問題に対処するためには，迅速な診断と適切な薬剤による早期治療への取り組みを強化する必要がある。そこで，本学位論文提出者である Precious Bwalya 氏は，本問題に対する解決の緒となる情報の取得を目指して，ザンビアにおいて分離された結核菌株を対象として，1）薬剤耐性関連変異の解析とその解析結果の薬剤耐性予測への応用，2）薬剤耐性関連変異と結核菌遺伝子型との関連性，についての研究を遂行した。

第 1 章においては，対象となる臨床分離結核菌株のストレプトマイシン耐性関連遺伝子配列の解析により，薬剤感受性試験を行わずに高い精度でストレプトマイシン耐性菌鑑別が可能であることを明らかにした。また，ザンビアの臨床分離結核菌

株においては，リボゾーム蛋白質Ｓ12 の 43 番目のアミノ酸であるリジンをアルギニンに置換するストレプトマイシン耐性関連遺伝子変異（STR-K43R 変異）と CAS1_Kili 遺伝子型との間に強い相関があることを明らかにした。本研究で観察された CAS1_Kili 遺伝子型と STR-K43R 変異の関連は，ザンビアにおいてストレプトマイシン耐性形質を保有する特定の結核菌株が感染拡大している事を強く示唆するものである。STR-K43R 変異は，ストレプトマイシンの第一選択薬としての使用に相まって出現し，その後，ザンビア国内で広がっている可能性が高いものと推定された。これに加えて，LAM1 遺伝子型に属する多剤耐性結核菌株の中に遺伝子型が類似した一群のストレプトマイシン感受性菌株を見出した。この一群はストレプトマイシンが第一選択薬として使用されなくなった後，隣国アンゴラから多剤耐性結核菌株としてザンビアに持ち込まれたものと推定された。さらに，ザンビアにおける多剤耐性結核治療には，ストレプトマイシンが有用であることを示した。

第 2 章においては，エタンブトール耐性結核菌に着目して研究を進め，従来法である培養試験では感受性と判定されてきた低濃度エタンブトール耐性結核菌を，アラビノース転移酵素をコードする *embB* 遺伝子上のアミノ酸置換を伴う変異を検出することでエタンブトール耐性菌として鑑別が可能であることを示した。この事実は，従来法による判定を元にして誤った治療を施されてきた低濃度エタンブトール耐性結核菌株により発症した患者の適切な治療につながるものであった。さらに，CAS1_Kili 遺伝子型と *embB* 遺伝子上の 306 番目のメチオニンをイソロイシンに置換する変異の間に強い相関を見出した。加えて，遺伝的背景が薬剤耐性獲得に影響を与えることを示した。

Precious Bwalya 氏が本研究で得た知見は，ストレプトマイシン，並びにエタンブトール耐性結核菌の迅速検出には，従来の培養法に変えて遺伝子解析法を導入することが重要であることを示すものであった。また，薬剤耐性関連遺伝子配列解析が，分離株の薬剤耐性化の履歴，並びに同じ変異を持つ分離株のクラスター分析による伝播経路の解明に有用であることを示した。これらの知見は，ザンビアのみならず他の結核蔓延国においても有用なものであった。よって，審査委員一同は，上記学位論文提出者 Precious Bwalya 氏の学位論文は，北海道大学大学院国際感染症学院規程第 10 条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。