



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Characterization of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains isolated in Nepal [an abstract of dissertation and summary of dissertation review]
Author(s)	Poudel, Ajay
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第11043号
Issue Date	2013-06-28
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/53202
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Poudel_Ajay_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：POUDEL AJAY

審査委員	主査	教授	鈴木	定彦
	副査	教授	杉本	千尋
	副査	教授	東	秀明
	副査	准教授	伊藤	公人

学位論文題名

Characterization of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*
strains isolated in Nepal

（ネパールにおいて分離された薬剤耐性結核菌株の特徴）

ネパールにおける結核対策は、公衆衛生上の最重要課題の一つである。近年になって出現した多剤耐性結核（リファンピシン[RIF]、イソニアジド[INH]を含む2剤以上の抗結核剤に耐性の結核菌により引き起こされる結核）ならびに超多剤耐性結核（RIF、INH、フルオロキノロン[FQ]剤のうちの1剤ならびに注射用2次抗結核剤のうちの1剤を含む4剤以上の抗結核剤に耐性の結核菌により引き起こされる結核）は、ネパールにおける結核の状況を更に悪化させた。その一方で、ネパールにおいて分離された薬剤耐性結核菌株に関する情報は欠落しており、対策立案の大きな障害となっていた。Poudel Ajay氏は、この情報を得るために研究を進め、以下に要約される2点の重要な成果を得て学位論文としてまとめた。

第一に、多剤耐性結核菌の薬剤耐性獲得機構を明らかにする目的で、RIF耐性に係るとの報告のあるRNA合成酵素 β サブユニット遺伝子（*rpoB*）、INH耐性に係るとの報告のあるカタラーゼ遺伝子（*katG*）ならびにアシルキャリアー還元酵素遺伝子（*inhA*）に焦点を絞り、ネパールで分離された109株における遺伝子変異の頻度と種類を解析した。その結果、97.3%（109株中106株）の多剤耐性菌株が*rpoB*の特定の領域に遺伝子変異を有する事を明らかとした。更に、多剤耐性菌株の87.6%（109株中99株）が*katG*、12.4%（109株中14株）が*inhA*の特定の領域に遺伝子変異を有する事を明らかにした。

第二に、超多剤耐性結核菌の薬剤耐性獲得機構を明らかにする目的で、*rpoB*、*katG*、*inhA*に加えて FQ 耐性に係るとの報告がある DNA ジャイレースの A および B サブユニット遺伝子 (*gyrA*、*gyrB*) ならびに注射用 2 次抗結核剤耐性に係るとの報告がある 16S リボゾーム RNA 遺伝子 (*rrs*) に焦点を絞り、ネパールで分離された 13 株における遺伝子変異の頻度と種類を解析して、全ての株において、各遺伝子に特定の変異を見出した。更に、Spoligotype 法ならびに Variable Number Tandem Repeat 解析法を用いてこれらの菌株の遺伝子型を決定した。その結果、北京型と呼ばれる特定の遺伝子型を持った菌株が超多剤耐性結核菌株の 69%を占めている事を明らかにした。また、ネパールでは、北京型の超多剤耐性結核菌株が若年層で蔓延している事、ならびにヒトからヒトへ伝播している事を明らかにした。

以上の様に Poudel Ajay 氏の研究は、ネパールにおいて分離された結核菌の薬剤耐性獲得機構ならびに耐性菌の伝播状況を明らかにするものであり、超多剤耐性結核患者の早期発見と隔離等による蔓延防止策の必要性を強く示唆するものであった。更に、同氏の研究により得られたデータは、遺伝子変異検出による簡便な薬剤感受性試験法開発に応用できるものである点でも重要な成果であったと言える。よって、審査員一同は、上記学位論文提出者 Poudel Ajay 氏の博士論文が、北海道大学大学院獣医学研究科規程第 6 条の規定による本研究科の行う博士論文の審査等に合格と認めた。