HOKKAIDO UNIVERSITY

| | |
|---|---|
| Title | Characterization of streptomycin and pyrazinamide resistance in clinical multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from Myanmar [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review] |
| Author(s) | OO, Nan Aye Thida |
| Degree Grantor | 北海道大学 |
| Degree Name | 博士(獣医学) |
| Dissertation Number | 甲第13295号 |
| Issue Date | 2018-09-25 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/72050 |
| Rights(URL) | https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/ |
| Type | doctoral thesis |
| File Information | Nan_Aye_Thida_OO_review.pdf, 審査の要旨 |

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（獣医学）　　氏名：Nan Aye Thida Oo

| | | |
|---|---|---|
| 審査委員 | 主査　教授 | 鈴木　定彦 |
| | 副査　教授 | 東　　秀明 |
| | 副査　特任准教授 | 磯田　典和 |
| | 副査　准教授 | 中島　千絵 |

学位論文題名

Characterization of streptomycin and pyrazinamide resistance in clinical multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Myanmar

(ミャンマー由来臨床分離多剤耐性結核菌株のストレプトマイシン並びに
ピラジナミド耐性に関する研究)

多剤耐性結核は，ミャンマーにおいて公衆衛生上最も重要な課題の一つである。しかしながら，ミャンマーの多剤耐性結核菌に関する報告は限られており，また，迅速薬剤感受性試験法の構築に必要な薬剤耐性関連遺伝子変異に関する研究報告も十分ではない。とりわけ，結核治療の第一選択薬として広く使用されているストレプトマイシンならびにピラジナミドに対する耐性獲得に関与する遺伝子変異についての報告例はない。

世界の臨床分離結核菌株の遺伝子解析から，リボゾーム蛋白質 S12 をコードする *rpsL* 遺伝子, 16S リボゾーム RNA をコードする *rrs* 遺伝子ならびにリボゾーム RNA メチル転移酵素をコードする *gidB* 遺伝子上の変異がストレプトマイシン耐性に関与していることが知られている。一方, *pncA* 遺伝子はピラジナミド耐性に関与するピラジミダーゼをコードしており，その遺伝子上の変異が，ピラジナミド耐性獲得に関与していることが報告されている。しかしながらミャンマーで分離された結核菌株において，個々の薬剤に対する耐性獲得機構の解析はこれまでに行われておらず，このような情報を獲得することは，迅速薬剤感受性試験法の構築のために急務であった。

第 1 章では，ミャンマーで分離された 141 株のストレプトマイシン耐性を示す多剤耐性結核菌株について *rpsL*，*rrs* ならびに *gidB* 遺伝子変異の解析がなされ，当該遺伝子上の変異の頻度とその多様性が明らかとなった。さらに，スポリゴタイプ法

等を用いた遺伝子型解析により, 分離株の多く(105, 74.5%)が北京型結核菌株であることが判明した。また，ストレプトマイシン耐性株の 69.5% (98/141) において，リボゾーム蛋白質 S12 上の 43 番目のリジンがアルギニンに置換される *rpsL* 遺伝子変異が見出され，当該の変異を持つ株の大多数 (92.0%, 90/98) は北京型であることも明らかとなった。一方，*gidB* 遺伝子上には 15 種類の異なった変異が 23 株（16.3%）で見出された。最終的に，*rpsL*，*rrs* ならびに *gidB* 遺伝子変異の検出によって，ミャンマーで分離されたストレプトマイシン耐性結核菌株の 83.7%が検出可能である事が明らかとなった。

第 2 章では，ミャンマーで分離された 285 株の多剤耐性結核菌株の *pncA* 遺伝子の解析がなされた。その結果，約 44%の多剤耐性結核菌株が *pncA* 遺伝子上にピラジナミド耐性との関連が考えられる遺伝子変異を有していることが判明した。また, *pncA* 遺伝子上に見出された遺伝子変異の多様性から, ミャンマーにおいてピラジナミド耐性菌株による集団感染があった可能性は低いものと推察された。

本学位論文においては，ミャンマーで分離された多剤耐性結核菌株におけるストレプトマイシンならびにピラジナミド耐性に関連する遺伝子解析が実施され，当該抗結核薬に対する耐性獲得の分子基盤が明らかとなった。得られたデータは遺伝子変異検出法を応用した迅速なストレプトマイシンならびにピラジナミド耐性結核菌検出法の構築に貢献するものであり，ミャンマーのみならず世界の結核対策に大いに貢献すると考えられた。よって, 審査委員一同は, 上記学位論文提出者 Nan Aye Thida Oo 氏の学位論文は, 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学位論文の審査等に合格と認めた。