HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Molecular characterization of Mycobacterium tuberculosis isolates from pulmonary tuberculosis patients in Sri Lanka [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Mendis, Balapuwaduge Charitha Gayathri
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第13724号
Issue Date	2019-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/76393
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Balapuwaduge_Charitha_Gayathri_MENDIS_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：Balapuwaduge Charitha Gayathri Mendis

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

Molecular characterization of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from pulmonary tuberculosis patients in Sri Lanka

（スリランカにおいて肺結核患者より分離された結核菌株の分子疫学的解析）

結核は、公衆衛生上の主たる問題である。結核中まん延国に分類されているスリランカにおいてもそれは例外ではなく、新規患者、並びに死亡例を無くし、結核の蔓延に終止符を打つことが重要な課題とされている。この様な課題を解決するためには、スリランカにおいて、現在どの様な遺伝子型の結核菌株が流行しており、どの様なパターンで伝播し、どの様な薬剤耐性関連遺伝子変異を有しているかを明らかにする必要があるが、いまだに十分なデータが得られているとは言い難い。そこで本学位論文では、結核の分子疫学的解析データが不足しているスリランカにおいて肺結核患者から分離された結核菌の遺伝子解析を実施し、分子疫学的考察を加えた。

第１章では、先ず、Spoligotype 法、Large Sequence Polymorphism（LSP）法、並びに Multi Locus Variable number tandem repeat Analysis（MLVA）法を用いた遺伝学的解析により、スリランカのキャンディ地域において最も多く見られる結核菌の遺伝学的系統が lineage 4 である事が明らかとなった。また、当該地域における結核菌の lineage 分布が南アジア地域で見られるそれと大きく異なっているのみでなく、他グループから既に発表されているスリランカ国内で分離された結核菌の lineage 分布とも大きく異なっている事が示された。これらに加え、キャンディ地域で独自に進化したと考えられる lineage 4/SIT3234 のクローン増殖と新規患者からのイソニアジド耐性北京遺伝子型株が検出された。これらの事実により、キャンディ地域のみならず、スリランカ国内の臨床分離結核菌株の継続的な監視が必要である事が示された。

第2章では、第1章で明らかとなった事実を踏まえて、キャンディ地域において結核流行の主たる原因となっている lineage 4 の結核菌 20 株に焦点を絞って、次世代シーケンサーによる全ゲノムデータの取得と詳細な遺伝系統解析が実施された。sublineage 特異的遺伝子領域（Region of Difference；RD)、並びに一塩基多型（SNPs）の解析により、キャンディ地域で分離された lineage 4 結核菌株が、L4.1.2.1 Haarlem を筆頭とする 6 つの sublineage に分類される事が示された。また、解析の過程で、これまでに報告のない、12 種の RD（SL-RD 1 - 12 と命名）の存在も明らかとなり、更に、新規 RD のうち、SL-RD 3、6、並びに 9 がスリランカにおいて局所的に循環している Haarlem 株の同定に使用可能であることも明らかとなった。第1章において、キャンディ地域において lineage 4/SIT3234 がクローン増殖を見せている可能性が示されたが、第2章の全ゲノム解析によりこれが確認された。また、lineage 4/SIT3234 が SL-RD11 の有無により 2 つの clade(SIT 3234/clade I、並びに SIT 3234/clade II)に分類されることが示された。さらに、SIT 3234/clade II における SL-RD11 の欠失が、クローン増殖前に地域適応として発生したものである可能性も示された。

第1章、並びに第2章のデータを合わせて、キャンディ地域で最もよく見られる結核菌株が Haarlem 系統（34.1%）であり、EAI、並びに北京型系統（それぞれ 28.4%、並びに 23.6%）がこれに続いている事が示された。Haarlem 系統は、集団発生を起こす事が知られていることから、十分な警戒が必要である事が示された。

本学位論文を通じて、スリランカにおける結核対策の一助となる重要な情報が提供された。よって、審査委員一同は，上記学位論文提出者 Balapuwaduge Charitha Gayathri Mendis 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。