HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Molecular characterization of Mycobacterium tuberculosis isolates and their association to multidrug resistance in Lusaka, Zambia [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Solo, Eddie
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(感染症学)
Dissertation Number	乙第7141号
Issue Date	2021-09-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83345
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Eddie Solo_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（感染症学）

氏名： Solo Eddie

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

学位論文題名

Molecular characterization of *Mycobacterium tuberculosis* isolates and their association to multidrug resistance in Lusaka, Zambia

（ザンビア共和国 Lusaka 市で分離された患者由来結核菌株の遺伝学的特徴と多剤耐性との関連に関する研究）

結核は地球規模で蔓延し，人類の健康を脅かしている。ザンビア共和国では，世界保健機関が推奨する Directly Observed Treatment Short cource（DOTS）による治療プログラムを励行しているにもかかわらず患者数の増加が見られ，公衆衛生上重要な問題となっている。加えて，多剤耐性結核核の出現とその増加が，ザンビアにおける結核対策をさらに難しいものとしている。従って，多剤耐性結核増加の要因を明らかにすることは，ザンビアにおける結核対策に直結するものと考えられる。しかしながら，これまでの多剤耐性結核の研究は，社会的・経済的な要因に関するものが大半であり，原因微生物である結核菌に関する研究は限られていた。特に多剤耐性結核菌に焦点を当てた研究は皆無であった。そこで Solo Eddie 氏は，ザンビア共和国の首都であり人口の約 18%が集中する Lusaka 市における多剤耐性結核菌の遺伝学的特徴を明らかにしてザンビア共和国の結核対策に資する情報を得る事を目的として，保健省大学研究病院結核研究室に保存

されている 2013 年から 2017 年の 5 年間に患者より分離された 274 株の結核菌について遺伝子解析を実施した。

第 1 章で Solo 氏は，Spacer Oligonucleotide Typing 法（Spoligotyping 法）と Long Sequence Polymorphysm 解析法（LSP 法）を駆使して，対象結核菌株の遺伝子型を決定し，ザンビア共和国 Lusaka 市では，主として 4 遺伝系統の結核菌が広がっている事を明らかにした。また，274 株のうち 3 株がウシ型結核菌であることも明らかとし，人獣共通感染症としての結核も発生していることを示した。Solo 氏はさらに，Spoligotyping 法より得られた遺伝子型の詳細分類により，Spoligo International Type（SIT）21 型と 20 型の結核菌において多剤耐性の表現形質が有意に多く見られる事を明らかにした。一方，ザンビア共和国 Lusaka 市において最も多く見られる SIT 59 型を含む他の SIT 型と多剤耐性の表現型の間には相関性が見られないことも明らかとした。このことは，SIT21 型と 20 型に焦点を絞った継続的監視と当該遺伝子型の結核菌感染により発症した結核患者の隔離等の対策により，多剤耐性結核の増加を未然に防ぐことができる可能性を示唆するものであった。

第 2 章で Solo 氏は，第一選択抗結核薬であるリファンピシンとイソナイジドに対する耐性を付与することが知られている結核菌遺伝子配列を解析した。その結果，リファンピシン耐性分離株の 98%（97/99）が RNA ポリメラーゼ β サブユニットをコードする *rpoB* 遺伝子中のリファンピシン耐性決定領域に点変異を持つ事を明らかにした。また，イソニアジド耐性株の 96%（95/99）は，カタラーゼ蛋白質をコードする *katG* 遺伝子上の特定のコドンに点変異を持つ事を明らかにした。一方，両剤に感受性の 49 株の結核菌は，*rpoB* および *katG* 遺伝子のいずれにも変異を有していない事を明らかとした。これらの結果から，*rpoB* および *katG* 遺伝子の塩基配列を決定することにより，それぞれ 98%および 96%の感度でリファンピシンおよびイソニアジド耐性を予測できることを証明した。

Solo 氏の以上の成果は、ザンビア共和国における多剤耐性結核の迅速な検出と有効な対策のための重要な情報を提供し、公衆衛生に大きく貢献した。よって，審査員一同は，上記学位論文提出者 Solo Eddie 氏が，博士（感染症学）の学位を授与されるに十分な資格を有するものと認めた。