



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Molecular characterization of Mycobacterium avium clinical isolates from Japan and development of diagnostic tools [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Akapelwa, Mwangala Lonah
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(感染症学)
Dissertation Number	甲第15050号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/86007
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Mwangala_Lonah_AKAPELWA_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（感染症学）氏名： Mwangala Lonah AKAPELWA

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

学位論文題名

The title of the doctoral dissertation

Molecular characterization of *Mycobacterium avium* clinical isolates from Japan and development of diagnostic tools

（日本の臨床分離トリ型結核菌株の遺伝子解析と診断法開発）

非結核性抗酸菌による感染症は近年世界的に増加してきている。非結核性抗酸菌の中でも特に *Mycobacterium avium* は患者から分離される頻度の最も高い菌種の一つである。しかしながら、*M. avium* 感染症に関する研究はいまだに非常に限られており、科学的知見の不足から対処を誤り、結果として、多くの人命が失われるという事態が起こっている。*M. avium* 感染症の早期発見と治療開始が良好な予後を得るための重要な要素であると考えられているが、現行の *M. avium* 感染症の細菌学的診断は、時間と手間がかかる培養法に依存しているため、早期発見は現実のものとはなっていない。加えて、*M. avium* 感染症の治療については、使用できる薬剤が限られている事と既にその薬剤に対する耐性菌が出現してきているという問題がある。そこで本学位論文提出者の Mwangala Lonah Akapelwa 氏は、*M. avium* 感染症診断のための高感度遺伝子検出法を開発すると共に、*M. avium* 感染症治療薬の一つであるフルオロキノロンに着目して、これに対する *M. avium* の耐性獲得機構を分子レベルで明らかにした。

第1章においては、*M. avium* の染色体 DNA 上に複数存在する事が知られている挿入配列 IS1245 を標的として、Loop Mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法を応用することにより、*M. avium* を高感度、迅速かつ安価に検出する新しい遺伝子診断法を確立した。次に、本遺伝子診断法の有用性を評価するために、様々な感染宿主？ 環境？由来の *M. avium* における IS1245 の存在について調査をした。その結果、日本においては、100%の豚由来 *M. avium* において IS1245 が保持されているのに対して、ヒト由来 *M. avium* は約 1/3 において IS1245 が検出されない事が明らかになった。一方、欧州においては、(上記) 由来とは関係なく、100%の *M. avium* において IS1245 が保持されていた。この事は、国と地域によっては本研究で開発された新しい検出法の有用性が制限される事を示すものであった。

第2章においては、*M. avium* 感染症治療薬の一つであるフルオロキノロンに着目して、本薬剤に対する耐性獲得機構解明に向けて研究を進めた。その結果、結核菌を始めとする多くの細菌において主たる耐性獲得機構として知られている DNA ジャイレース A サブユニット上のキノロン耐性決定領域中のアミノ酸置換の寄与が *M. avium* においては低いことを明らかにした。一方、DNA に構造が類似したペプチド繰返し蛋白質の一種で、結核菌およびスメグマ菌においてキノロン耐性獲得に寄与することが報告されている *Mycobacterium fluoroquinolone resistance protein A* (MfpA) をコードする遺伝子上の 1 塩基欠失がフルオロキノロンの一種であるレボフロキサシン感受性形質に関与する可能性を示唆するデータを得た。

Mwangala Lonah Akapelwa 氏の本研究は、*M. avium* の迅速検出法の開発を通じて *M. avium* 感染症の制圧に貢献するものであり、また、*M. avium* のフルオロキノロン耐性獲得機構に関わる知見は、フルオロキノロン耐性菌迅速検出法開発の基礎となるものであることから、*M. avium* 感染症の対策に大きく貢献するものである。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 Mwangala Lonah Akapelwa 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。