



# HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Molecular epidemiological study of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Lusaka, Zambia [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Chizimu, Yamweka Joseph; チジム, ヤムウェカ ジョセフ
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(感染症学)
Dissertation Number	甲第15043号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/86014">https://hdl.handle.net/2115/86014</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	CHIZIMU_Yamweka_Joseph_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： CHIZIMU Yamweka Joseph

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 epidemiological study of multidrug-resistant  
*Mycobacterium tuberculosis* in Lusaka, Zambia

(ザンビア，ルサカ市における多剤耐性結核の分子疫学的研究)

多剤耐性結核は世界的に大きな関心事となっている。これはザンビアにおいても例外ではなく、結核対策にとっての脅威となっている。ザンビアは世界保健機関によって結核高負担国 30 カ国の一つとしてリストアップされている。ザンビアにおける定期的なサーベイランス事業の成果として、多剤耐性結核患者の増加、特に新規肺結核患者における増加が示されているにも関わらず、同国の多剤耐性結核菌株の伝播に関する情報はほとんど得られていない。そこで本学位論文提出者の Joseph Yamweka Chizimu 氏は、ザンビアのルサカ市における多剤耐性結核菌の分子疫学解析を通じてその遺伝的多様性と伝播状況を明らかにした。

第 1 章においては、85 検体の多剤耐性結核菌について、薬剤耐性関連遺伝子配列解析、各種遺伝子型解析の結果を用いて研究を進めた。遺伝子型別法の一つであるスポリゴタイプ法によると結核菌株の遺伝子型の分布は、LAM 型 48%、CAS 型 29%、T 型 14%、X 型 6%、Harlem 型 2%であり、中でも、SIT21/CAS1-Kili 型

(29%) と SIT59/LAM11-ZWE 型 (16%) に属する株が多いことが明らかとなった。さらに反復配列多型解析の結果からは、SIT21/CAS1-Kili 型および SIT 20/LAM1 型に属する株が比較的大きなクラスターを形成していることを見出した。スポリゴタイプ法と反復配列多型解析を組み合わせた解析では、クラスター形成率は 63% であることが明らかとなった。このクラスター形成率の高さより、ザンビアのルサカ市における多剤耐性結核は、個々に発生したものではなく最近の SIT21/CAS1-Kili 型、並びに SIT20/LAM1 型結核菌の感染拡大によるものであると結論づけた。

第 2 章においては、従来の遺伝子型別法でクラスター形成を示した多剤耐性 CAS1-Kili 型結核菌 12 株について、次世代シーケンサーを用いて全ゲノム配列を決定し、詳細な比較を行った。コアゲノム解析の結果からは、CAS1-Kili 型結核菌 12 株のうち、92% (11/12) がクラスター (1 塩基多型 12 以下) に属し、50%

(6/12) は 1 塩基多型 5 以下の差異のみであったことから、最近の伝播事象に関与していると結論づけた。また、12 株すべてがイソニアジド耐性を付与する KatG Ser315Thr 変異、エタンブトール耐性を付与する EmbB Met306 変異、並びにリファンピシン耐性を付与する数種類の *rpoB* 遺伝子変異を有していることを見出した。更に、EmbA 制御領域の新規欠失 (-35A > del) を含む遺伝子発現の制御に関わる変異の存在も明らかにした。また、複数の菌株が薬剤耐性関連変異の組み合わせを共有しており、ルサカ市内において多剤耐性菌株による感染拡大が進行していることを示していた。さらに、CAS1-Kili 型結核菌の起源がタンザニアであり、その後、ザンビアを経てマラウイに伝播した

Joseph Yamweka Chizimu 氏が本研究で得た知見は、結核対策における分子疫学解析の重要性を示すとともに特定の遺伝子型を持つ結核菌株によって結核を発症している患者に焦点を絞って対策を進める事の重要性を示唆するもので、ザンビアのみならず他の結核蔓延国においても有用な知見であった。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 Joseph Yamweka Chizimu 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。