



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Genetic analysis of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae from humans and poultry in Zambia. [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Shawa, Misheck
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(感染症学)
Dissertation Number	甲第15041号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/86016
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SHAWA_Misheck_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： SHAWA Misheck

審査委員	主査 教授	鈴木 定彦
	副査 准教授	山岸 潤也
	副査 講師	古田 芳一
	副査 教授	東 秀明

学位論文題名

Genetic analysis of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* from humans and poultry in Zambia.

(ザンビアのヒトおよび家禽から分離された基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生腸内細菌の遺伝学的解析)

薬剤耐性菌がもたらす社会的影響は甚大かつ、非常に憂慮すべきものである。薬剤耐性菌の中でも ESBL (extended-spectrum β -lactamase) を発現する多剤耐性グラム陰性菌は、世界に広く蔓延しており、15 億人以上が ESBL 産生菌に感染、もしくは同菌を保菌していると考えられている。先進国において ESBL 産生菌の実態解明ならびに対策が進む中、アフリカを含めた発展途上国においては、その実態はほとんど明らかにされていない。そこで、本学位論文提出者 Misheck SHAWA 氏は、ESBL の中でも最も高頻度に発見される CTX-M 型 ESBL に着目し、ザンビアで分離されたセフトキシム耐性細菌の遺伝子解析を進めるとともに微生物学的性質を明らかにし、ザンビアにおける CTX-M 型 ESBL 産生菌の伝播、拡散の実態解明を進めた。

第 1 章では、ザンビアの病院患者から分離されたセフトキシム耐性腸内細菌科細菌 46 株について全ゲノム配列情報を取得するとともに薬剤感受性試験を行い、薬剤感受性プロファイルと薬剤耐性遺伝子の相関を解析した。その結果 Misheck SHAWA 氏は、分離株 46 株中 45 株から 4 種類の CTX-M 型 ESBL 産生に關与する *bla*_{CTX-M} 遺伝子と 54 種類のその他の薬剤耐性遺伝子を検出した。検出された *bla*_{CTX-M} 遺伝子は 38 株でプラスミド上に存在し、残りの 7 株では染色体上に存在することを見出した。さらに、染色体上に挿入された *bla*_{CTX-M} 遺伝子を含む遺伝子断片は、一端に *ISEcp1* 挿入配列を伴い、挿入断片サイズは 10 kb を超え、その塩基配列はこれまでに報告されている他の薬剤耐性遺伝子を含むプラスミドと高い相同性を示すことを明らかにした。これらの結果から、*ISEcp1-bla*_{CTX-M-15} は染色体上の多剤耐性因子として存在し、*ISEcp1* を介した転座がプラスミドから染色体へ多様な薬剤耐性遺伝子を移動させる事象に關与している事を示した。

第2章では、ザンビアの家禽とヒトに由来する多剤耐性大腸菌の系統解析を行い、家禽とヒトの間で多剤耐性菌が伝播、拡散している可能性を検討した。ザンビアの家禽から収集した20株の多剤耐性大腸菌の全ゲノム解析を行い、ヒトから分離された36株の多剤耐性大腸菌と比較した。その結果、家禽由来およびヒト由来の多剤耐性大腸菌 ST69 は遺伝学的に非常に近い関係にあることを見出した。家禽分離株4株とヒト分離株9株は O17:H18-ST69 に分類され、共通する2つのプラスミド上に14個の同一の薬剤耐性遺伝子が保有されていることを明らかにした。さらに、Misheck SHAWA 氏は O17:H18-ST69 株の系統解析を実施し、家禽およびヒト由来の同株は1つのクレードを形成することを見出し、クローン感染を示唆する結果を示した。加えて、家禽由来4株は *bla*_{CTX-M-55} 遺伝子を持つ IncFII (pCoo) プラスミドを、ヒト由来9株は *bla*_{CTX-M-14} 遺伝子を持つ IncHI プラスミドを、それぞれ保有しており、多剤耐性大腸菌 O17:H18-ST69 が家禽とヒトの間でクローン的に伝播し、その後に固有の *bla*_{CTX-M} 遺伝子を個々に獲得したことを示す結果を明らかにした。

Misheck SHAWA 氏が本研究で得た知見は、ザンビア国内の ESBL 産生菌の拡散状況と、その伝播経路の解明を大きく推し進めるものであり、同国の耐性菌対策ならびに抗菌剤使用の方針を考えていく上で、重要な情報を提供するものであり社会的意義の高い内容である。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 Misheck SHAWA 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。