HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Molecular characteristics of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Thailand [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Rudeeaneksin, Janisara
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(感染症学)
Dissertation Number	乙第7182号
Issue Date	2023-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90414
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Janisara_Rudeeaneksin_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： Rudeeaneksin Janisara

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

The title of the doctoral dissertation

Molecular characteristics of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Thailand

（タイにおける薬剤耐性結核菌の遺伝学的特性）

薬剤耐性結核は、結核対策における重要な課題である。薬剤耐性変異の頻度および特徴を解析することは、薬剤耐性結核を迅速に診断するための遺伝子検査の開発に有用な情報を与える。また、薬剤耐性結核の伝播状況を的確に把握することは、公衆衛生上重要で、伝播阻止に資する適切な措置の立案に必要不可欠である。

第1章においてRudeeaneksin氏は、タイにおいて結核患者から分離された合計178株の薬剤耐性結核菌について抗結核薬イソニアジド（INH）活性化に係るカタラーゼ／ペルオキシダーゼをコードする*katG*、活性化INHの標的であるエノイル-アシルキャリアー蛋白質還元酵素をコードする*inhA*、並びにリファンピシン（RIF）の標的であるRNA合成酵素βサブユニットをコードする*rpoB*の遺伝子変異の有無を確認した。その結果、168株のINH耐性結核菌株の*katG*コード領域と*inhA*調節領域に、それぞれ136/168（81.0%）と29/168（17.3%）の変異を見いだし、最も多い変異は*katG*上でKatGタンパク質の315番目のアミノ酸がセリンからスレオニンに置換されるもの（Ser315Thr；126/168 = 75.0%）である事を示し

た。また、*inhA* 調節領域においては、開始コドンから 15 塩基上流のシトシンがチミンに置換された変異が優位であった（26/168；15.5%）。加えて、RIF 耐性結核菌 125 株のうち、118 株（94.4%）が *rpoB* 上の RIF 耐性決定領域（RRDR）にアミノ酸置換をもたらす変異を有しており、コドンでは、450、445 および 435 番目において、それぞれ 74 株（59.2%）、26 株（20.8%）、12 株（9.6%）に変異を確認した。遺伝子変異は、INH および RIF 耐性と高い関連性を示し、その大部分はタイや他のアジア諸国における先行研究のものと類似していた。このデータは、薬剤耐性結核迅速診断のための遺伝子検査の開発に有用な情報を与えるものであった。

第 2 章において Rudeeaneksin 氏は、タイ・カンチャナブリ県 Thamaka 地区での多剤耐性結核の伝播状況について詳細に解析する事を目的として、患者より分離された結核菌 72 株を対象として、スポリゴタイピング、mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat を標的とした反復配列多型(MIRU-VNTR)解析、一塩基多型解析、並びに薬剤耐性関連遺伝子解析を実施した。スポリゴタイピングの結果からは、北京型結核菌株が優位（38/72、52.8%）であることを示した。また、一塩基多型解析の結果より、北京型結核菌株の多く（37/38、52.8%）がモダン型に属している事を明らかにし、MIRU-VNTR 解析の結果から、5 つのクラスターが形成されていることを見出した。興味深いことに、INH 耐性関連遺伝子変異は *katG* の Ser315Thr 変異のみであり、RIF 耐性関連遺伝子変異としては、*rpoB* 上の Ser450Leu 変異が優位（36/38、94.7%）であった。これら 2 つの変異を持つ北京型菌株のクラスターが、Thamaka 地区で以前に報告された結核菌株と MIRU-VNTR 遺伝子型が同じであったことから、Rudeeaneksin 氏は、当該遺伝子型を有する結核菌株が同地区において長期に蔓延していると結論づけた。一方、U SIT523 遺伝子型を有する結核菌 2 株がカナマイシン／アミカシンの標的である 16S リボゾーム RNA をコードする *rrs* 上の 1400 番目の塩基のアデニンからグアニンへの変異とキノロンの標的である DNA ジャイレースをコードする *gyrA* 上の 94 番目のアミノ酸のアスパラギン酸をグリシンに置換する変異を共通に保有している事を見出し、Thamaka 地区で超多剤耐性結核が拡散している事を明らかにした。

Rudeeaneksin Janisara 氏の以上の成果は、タイにおける薬剤耐性結核対策に資する情報を提供し、同時に、周辺の国々の結核対策にも有用となる情報を提供するものであり、公衆衛生分野における貢献は特筆すべきものと評価された。よって，審査員一同は，上記学位論文提出者 Rudeeaneksin Janisara 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。