HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study on the drug resistance in Salmonella and counter measure for it [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Toyting, Jirachaya
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(感染症学)
Dissertation Number	甲第16061号
Issue Date	2024-06-28
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92728
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Jirachaya_Toyting_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： Toyting Jirachaya

審査委員	主査　教授	中　島　千　絵
	副査　准教授	磯　田　典　和
	副査　准教授	佐　藤　豊　孝
	副査　教授	鈴　木　定　彦

学位論文題名

The title of the doctoral dissertation

Study on the drug resistance in *Salmonella* and counter measure for it

（サルモネラ菌の薬剤耐性とその対策に関する研究）

非チフス性サルモネラ属菌は，家畜，並びに家禽等の腸管に保持されており，食品を介してヒトに感染する。全世界の年間感染者数は約 1 億人，死亡者数は 15 万人以上と推定されており，公衆衛生上非常に重大な問題となっている。一方，本学位論文提出者 Toyting Jirachaya 氏の母国タイにおいては，首都バンコクをはじめとして，運河が，生活用水，並びに農業用水の源としてとして欠かせないものとなっている。また，運河は，水上マーケットに場所を提供するとともに水上交通の経路ともなっている。そのため，タイ国民の運河水との接触の機会は比較的多く，運河の薬剤耐性菌による汚染はタイ国民にとって大きなインパクトを有する。Toyting Jirachaya 氏は，運河の薬剤耐性菌汚染の指標として非チフス性サルモネラ属菌を選定し，(1)ゲノム解析によるバンコクの運河水から分離されたサルモネラ菌の薬剤耐性獲得機構の解明，並びに(2)DNA ジャイレースにアミノ酸置換を有するネズミチフス菌に対して高い阻害効果を示す新規フルオロキノロンの探索，を実施し，学術的に大きな成果をあげ，３章からなる本学位論文としてまとめた。

第１章においてToyting Jirachaya 氏は，2016年から2020年の５年間にバンコクの運河水サンプルから分離された 333 株のサルモネラ属菌のキノロン耐性獲得機構を解明するために，特に可移動性性因子であるPlasmid Mediated Quinolone Resistance (PMQR)遺伝子の有無を PCR 法により解析した。その結果，分離株の35.8%がPMQR遺伝子を持っており，中でも *qnrS* が優勢（97.2%，n＝139/143）である事を明らかにした。

第２章においてToyting Jirachaya 氏は，第１章において解析した333株のうち，特徴的なPMQR遺伝子パターンを示す30菌株を選定して，全ゲノム解析を実施した。その結果，対象菌株のうち23株（約77%）が多剤耐性遺伝子型を示しており，また，30 菌株すべてがサルモネラ症の原因となりうる病原性因子を保有している事を明らかにした。

第１章，並びに第２章の研究で見出したキノロン耐性非チフス性サルモネラ菌は，急性胃腸炎を引き起こす主たる病原体の一つであり，地球規模で公衆衛生上の問題となっている。そのため，世界保健機関（WHO）では，フルオロキノロン耐性サルモネラ菌を，新しい抗生物質の研究開発のための優先順位の高い病原体に位置づけている。これらを受けて，第３章においてToyting Jirachaya 氏は，新規フルオロキノロン系抗菌薬であるWQ-3034，およびWQ-3154の野生型および変異型ネズミチフス菌 DNA ジャイレースに対する阻害効果を検討するとともにネズミチフス菌に対する最小阻止濃度を算定した。その結果，WQ-3034が野生型および変異型ネズミチフス菌DNAジャイレースに対しても高い阻害効果を示し，シプロフロキサシン耐性非チフス性サルモネラ菌に対する有効な治療薬となりうる事を示した。

Jirachaya Toyting氏が本研究で得た知見は，バンコクの運河における潜在的な病原体ならびにそれらの薬剤耐性獲得機構に関する重要な知見を提供し，ワンヘルスアプローチの一環として，包括的な薬剤耐性菌サーベイランスの取り組みに環境水系のサンプルを含めることの重要性を示唆するものであった。加えて，バンコクの水系においての問題と考えられるフルオロキノロン耐性サルモネラ菌に有効な新規化合物の実用化の端緒を開いた。よって，審査委員一同は，上記学位論文提出者Jirachaya Toyting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。