

氏名	チン 陳	ケン 建	セン 先
学位の種類	博士 (医学)		
学位記番号	医博第 2758 号		
学位授与の日付	平成 16 年 3 月 23 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
研究科・専攻	医学研究科病理系専攻		
学位論文題目	Phenotypic and genotypic characteristics of <i>ctx</i> ⁺ strains of <i>V. cholerae</i> isolated from seafood in Malaysia and the significance of the strains in epidemiology (マレーシアで海産食品から分離した <i>ctx</i> 遺伝子陽性コレラ菌株の発現形質および遺伝学的形質と菌株の疫学的意義)		
論文調査委員	(主査) 教授 一山 智	教授 光山 正雄	教授 西淵 光昭

論文内容の要旨

ビブリオ・コレラ (*Vibrio cholerae*) に属する菌株のうち、コレラ毒性遺伝子を保有し、コレラ毒素を産生する能力を持つ菌株がコレラの流行を起こすコレラ菌である。コレラ毒素遺伝子保有株は O1 型あるいは新興型 (O139 型) のいずれかの血清型に属するとされる。また、患者の排泄したコレラ菌によって汚染した環境水が、最も重要なコレラの伝播経路とされているが、過去 30 年間には世界中の多くの国で食品 (特に海産物) が原因であると推定されるコレラ症例が報告されている。しかしコレラ症とは直接関係がない魚介類など環境サンプルからコレラ毒素遺伝子保有菌株が分離されることは非常にまれであり、自然環境中に分布する *Vibrio cholerae* 菌株とコレラ症との疫学的関係を明らかにすることはきわめて困難とされている。

申請者らのグループは、1998 年から 1999 年にかけてマレーシアで市販されている種々の海産物の調査においてビブリオ・コレラ (*Vibrio cholerae*) に属する 97 菌株の細菌を分離したが、本研究ではそのうち 20 菌株がコレラ毒素遺伝子を有し、実際にコレラ毒素を産生することを明らかにした。これら 20 菌株の血清型の内訳は O139 型 14 株、O1 型 1 株、ラフ型 5 株であった。ただしラフ型菌株の O 抗原 (*rfb*) 遺伝子型はすべて O1 型であった。またコレラ毒素遺伝子を保有する 20 菌株は生化学性状、コレラ毒素産生量、抗生剤に対する耐性パターン、および pTLC プラスミドの保有の有無に関して様々なパターンを示し、由来がかなり異なると考えられた。さらに、これら 20 菌株の DNA フィンガープリントを解析した結果、Arbitrarily primed PCR 法では 3 種類、ribotyping 法では 7 種類、パルスフィールドゲル電気泳動法では 10 種類のパターンが認められた。そこで、マレーシアの海産物に由来するコレラ毒素遺伝子保有株を国際的な疫学の観点から解析するために、マレーシア、他の国々、および海外旅行者から分離された臨床分離菌株との関係をパルスフィールドゲル電気泳動法による DNA フィンガープリントに基づく dendrogram 解析によって調べた。この解析結果は抗生剤に対する耐性パターンおよび pTLC プラスミドの保有状況の解析結果ともよく相関していた。すなわち、マレーシアの海産物から分離した O139 型菌株は 2 つのグループに分けられ、それぞれのグループはベンガル地域から別々の機会に持ち込まれたと判断された。マレーシアの海産物から分離したラフ型 5 菌株はすべてタイ-マレーシア-ラオス地域に特有のグループに属し、この地域に長期間存在していた可能性がある。マレーシアの海産物から分離した O1 型菌は O139 型菌株やラフ型菌株とは異なるルートにより他の国からマレーシアに持ち込まれたと考えられた。

以上の結果は、海産物に分布するコレラ菌がコレラの国際的な疫学に関与していることを示唆している。

論文審査の結果の要旨

Vibrio cholerae に属する菌株のうち、コレラ毒素産生株がコレラの流行を起こすコレラ菌であり、O1 あるいは O139 血清型に属する。このような菌は自然環境中に分布するにもかかわらず、環境サンプルから分離されることは非常にまれであ

り、自然環境中に分布する菌株とコレラ症との疫学的関係を明らかにすることはきわめて困難であるとされている。

本研究では、申請者らのグループが1998年から1999年にかけてマレーシアの市販海産物から分離した菌株中に、コレラ毒素遺伝子陽性株を20菌株検出した。血清型はO139型、O1型、またはラフ型で、生化学性状、コレラ毒素産生量、薬剤耐性パターン、およびpTLCプラスミドの保有に関して様々なパターンが認められた。DNAフィンガープリント解析では、パルスフィールドゲル電気泳動法が最も高解像度を示し、この方法に基づく dendrogram 解析結果は、薬剤耐性パターンおよびpTLCプラスミドの解析結果ともよく相関していた。すなわち、O139型菌株には2つのグループがあり、ベンガル地域から別々の機会に持ち込まれ、ラフ型菌株はタイ-マレーシア-ラオス地域に長期間存在し、O1型菌はこれらとは異なるルートにより他の国からマレーシアに持ち込まれたと考えられた。

得られた結果は、海産物に分布するコレラ菌がコレラの国際的な疫学に関与していることを示唆している。

以上の研究は、コレラ菌の生態および国際的伝播の解明に貢献し、コレラの疫学研究に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成16年2月19日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。