

京都大学	博士 (医 学)	氏 名	山 本 正 樹
論文題目	Regional Dissemination of <i>Acinetobacter</i> Species Harboring Metallo- β -Lactamase Genes in Japan (日本におけるメタロ β ラクタマーゼ遺伝子保有アシネトバクター属の地域伝播)		
(論文内容の要旨)			
<p>アシネトバクター属において、近年様々な菌種でカルバペネム系抗菌薬の耐性化が報告され、全世界的に問題となっている。特に <i>Acinetobacter baumannii</i> で OXA 型カルバペネム分解酵素産生によるカルバペネム耐性の報告が多くみられるが、京滋地域では 2000 年初めごろから、メタロβラクタマーゼ(MBL)産生に伴うアシネトバクター属のカルバペネム耐性が問題となってきた。そこで、京滋地域における MBL 遺伝子保有アシネトバクター属について遺伝子レベルで菌種を調べるとともに、保有する MBL 遺伝子の分子疫学的特徴について解析を行った。</p> <p>京滋薬剤耐性菌サーベイランス研究会参加施設において、2001 年から 2006 年の 6 年間で検出された MBL 遺伝子保有アシネトバクター属 48 株を対象とした。<i>rpoB</i> 遺伝子、16S-23S リボゾーム RNA ITS 領域の遺伝子配列から菌種の同定を行った。また、複数株の検出を認めた菌種については、相同性を pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) および multilocus sequence typing (MLST)にて確認した。その結果、<i>Acinetobacter pittii</i> 25 株(8PFGE タイプ/15MLST タイプ)、<i>Acinetobacter bereziniae</i> 9 株(5PFGE タイプ)、<i>Acinetobacter nosocomialis</i> (2PFGE タイプ/2MLST タイプ)、同一菌種と考えられるが、上記同定方法では分類不能のアシネトバクター属 3 株(2PFGE タイプ)を認め、その他 1 株ずつの <i>A. baumannii</i>、<i>Acinetobacter guillouiae</i>、<i>Acinetobacter genomic species 15TU</i>、<i>Acinetobacter genomic species 16</i>、<i>Acinetobacter junii</i>、<i>Acinetobacter ursingii</i> を同定した。複数菌株が検出された <i>A. pittii</i>、<i>A. bereziniae</i>、<i>A. nosocomialis</i> では、相同性のある株が複数の施設から検出されており、同一菌株の病院間伝播が示唆された。</p> <p>PCR法によりMBL遺伝子、インテグロン遺伝子を確認した。また、インテグロンの可変領域の遺伝子配列を、PCR法で増幅した後、ダイレクトシーケンスもしくはクローニングにより決定した。48 株の保有するMBL遺伝子は、IMP-19 型MBL遺伝子保有 41 株、IMP-1 型MBL遺伝子保有 4 株、IMP-11 型MBL遺伝子保有 3 株であった。MBL遺伝子はそれぞれクラス 1 インテグロン上の可変領域に、遺伝子カセットとして <i>bla_{IMP-19}-aac(6')-31-bla_{OXA-21}-aadA1</i>、<i>catB8-like/aacA4-bla_{IMP-1}</i>、<i>bla_{IMP-11}</i> の配列で存在した。18 株の <i>A. pittii</i> が ST119 に属し、4 施設から検出、いずれもIMP-19 型MBL遺伝子を保有しており、この地域で最も伝播している菌株であることが分かった。</p> <p>IMP-19 型 MBL 遺伝子を保有する <i>A. pittii</i> を中心に、様々なアシネトバクター属において、クラス 1 インテグロンを介した MBL 遺伝子の伝播を証明するとともに、MBL 遺伝子を保有するアシネトバクター属の地域への拡がりを証明し報告した。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

メタロ β ラクタマーゼ(MBL)遺伝子保有アシネトバクター属の菌種の詳細、MBL 遺伝子の分子疫学的特徴を解析した。

京滋地域の 5 病院で 2001 年から 2006 年に検出された MBL 遺伝子保有アシネトバクター属 48 株を対象とした。遺伝子レベルで菌種を同定、菌株の相同性を pulsed-field gel electrophoresis, multilocus sequence typing で確認した。*Acinetobacter pittii* 25 株、*Acinetobacter bereziniae* 9 株、*Acinetobacter nosocomialis* 5 株、その他 6 菌種のアシネトバクター属が同定され、複数菌株検出された菌種で、同一菌株の病院間伝播が確認された。

PCRを用いてインテグロン可変領域の遺伝子配列を決定した。48 株の保有するMBL遺伝子は、IMP-19 (41 株)、IMP-1 (4 株)、IMP-11(3 株)で、クラス 1 インテグロン可変領域に、*bla_{IMP-19}-aac(6')-31-bla_{OXA-21}-aadA1*、*catB8-like/aacA4-bla_{IMP-1}*、*bla_{IMP-11}* の配列で存在した。18 株のIMP-19 遺伝子保有*A. pittii*がST119 に属し最も多く伝播していた。

アシネトバクター属における MBL 遺伝子の拡がり、MBL 遺伝子を保有するアシネトバクター属の地域への拡がりを証明し報告した。

以上の研究はアシネトバクター属における耐性遺伝子の拡がりの解明に貢献し、地域における詳細な分子疫学の集積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 24 年 12 月 26 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。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降