

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 号		
所属	医学系専攻 保健学分野 医療生命科学ユニット	氏名	林 航
学位論文題目	Genomic characterization and epidemiology of nosocomial <i>Serratia marcescens</i> isolates resistant to ceftazidime and their plasmids mediating rare <i>bla</i> _{TEM-61} (医療関連感染事例由来セフトジジム耐性 <i>Serratia marcescens</i> の全ゲノム解析による <i>bla</i> _{TEM-61} 保有プラスミド伝播事象の解明)		
論文審査担当者	主査 松田和之 副査 長野則之 樋口由美子 中野竜一 (外部審査)		
<p><i>Serratia marcescens</i> は自然環境や医療環境、特に湿潤環境に広く分布し、ヒトや動物の腸内常在菌の1種で、健常者の感染症起因菌とはならない。しかしながら、本菌は高齢者、新生児、基礎疾患を有する易感染患者の日和見感染症の重要な病原体として認識されている。さらに、種々抗菌薬に対する内因性耐性機構を有する <i>S. marcescens</i> は獲得性耐性遺伝子を担うプラスミドなどのリザーバー、拡散源となり得ることから感染症治療や医療関連感染の観点からも重要視すべき菌種である。本学位論文は同一医療機関の内科2病棟を主体とする7病棟で1年間に確認された医療関連感染20事例に由来するセフトジジム耐性 <i>S. marcescens</i> 20株の分子学的特性解析から耐性遺伝子とこれを担う可動性遺伝因子及び遺伝系統株の動態を解明したものである。本論文の特記すべき点として、<i>S. marcescens</i> 全株の保有する基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 遺伝子が世界で1報のみの <i>bla</i>_{TEM-61} であったことに加え、上流のプロモーター領域にこれまで確認されていない重複配列が2~4単位で認められたことである。さらに <i>bla</i>_{TEM-61} は転移因子のトランスポゾン TnI 上にコードされ、<i>S. marcescens</i> 特有の78.9-kb プラスミド (<i>Escherichia coli</i> に非伝達性) に担われていた。興味深い知見として、これらの78.9-kb プラスミドに加え <i>S. marcescens</i> の1株では <i>E. coli</i> への高頻度伝達性を示す TnI-<i>bla</i>_{TEM-61} 保有42.5-kb プラスミド、他の1株ではこのプラスミドから TnI-<i>bla</i>_{TEM-61} を除いた37.6-kb プラスミドが確認された。この37.6-kb プラスミドは種々のグラム陰性桿菌で認められており、広宿主域の高頻度伝達性プラスミドと考えられる。これにより、ESBL 遺伝子の院内伝播・拡散の戦略として狭宿主域プラスミドから広宿主域プラスミドへのトランスポゾンを経た転移事象が明らかとなった。全ゲノム配列を用いた single nucleotide polymorphism 解析、whole genome multilocus sequence typing 解析で <i>S. marcescens</i> 株は2系統群に大別されたが、病棟や分離時期、上流のプロモーター領域の重複配列単位数の違いとの関連性はなかった。また、これらの株は環境由来株 (水系環境, 植物等) とは遺伝的に異なり、ヒト臨床由来株の遺伝系統群に属していた。</p> <p>本学位論文では医療関連感染由来多剤耐性グラム陰性桿菌の間での耐性遺伝子とこれを担う可動性遺伝因子の動きを追跡することの重要性を示し、その結果として可動性遺伝因子の循環の正確な機序を推定し得た点で評価できる。研究は適正に行われており、学位審査においても質疑に対し適切に答えていることから、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			