

甲 第 号

角田 尚紀 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	伊藤 利洋
論文審査担当者	委員	病院教授	笠原 敬
	委員(指導教員)	教授	矢野 寿一

### 主論文

Molecular characteristics of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Japan: Predominance of CTX-M-15 and emergence of hypervirulent clones

日本における基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ産生肺炎桿菌の分子遺伝学的特徴: CTX-M-15 の優位性と高病原性クローンの出現

Naoki Kakuta, Ryuichi Nakano, Akiyo Nakano, Yuki Suzuki, Takashi Masui, Saori

Horiuchi, Risako Kakuta, Kohsuke Tsubaki, Miho Ogawa, Hisakazu Yano.

International Journal of Infectious Diseases. 2020 Sep;98:281-286.

## 論文審査の要旨

本研究は、本邦で分離される基質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ（ESBL）産生肺炎桿菌について、薬剤耐性の特徴と病原性との関連について詳細に解析したものである。

2018年6月から7月までに本邦の全国医療機関100施設から1株ずつ収集した計100株のESBL産生肺炎桿菌を対象に、薬剤耐性と病原性について解析した。その結果、全ての株がCTX-M型ESBLを保有し、CTX-M-15保有株が55株と最も多くみられ、MLST解析でこの55株は24のsequence type（ST）に分類され、ST25が8株と最多であった。対象株100株のうち63株で接合伝達能が確認され、CTX-M-15保有株55株においては34株で接合伝達能を有し、そのほとんどがIncFIIk（24株）のプラスミドに分類された。高病原性肺炎桿菌と同定されたものは31株であった。本研究の結果から、海外で流行しているCTX-M-15が本邦においても肺炎桿菌の主要なESBLであることが明らかとなった。また、CTX-M-15を保有する肺炎桿菌の拡散は、特定クローンの拡散ではなく、CTX-M-15をコードしたIncFIIkプラスミドの接合伝達による拡散と考えられた。

公聴会においては、本邦でESBL産生肺炎桿菌の分離率やキノロン耐性率が低い理由、海外諸国との相違点、バイオマーカーと高病原性との関連について、ならびに今後の研究の発展性等の質問があり、海外との抗菌薬仕様の相違点、本邦において特定のキノロン耐性が優位である点、患者情報を含めた解析の必要性など、適切に応答した。以上により、本研究は今後の耐性菌感染症治療に対し十分な知見を与えられる業績と評価され、学位に値すると考える。

## 参 考 論 文

1. Molecular and Epidemiological Characteristics of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates in Japan  
Yonekawa S, Mizuno T, Nakano R, Nakano A, Suzuki Y, Asada T, Ishii A, Kakuta N, Tsubaki K, Mizuno S, Ogawa M, Yano H, Kasahara K, Mikasa K.  
mSphere. 2020 Oct 21;5(5):e00490-20.
2. A Novel Mismatched PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism Assay for Rapid Detection of *gyrA* and *parC* Mutations Associated with Fluoroquinolone Resistance in *Acinetobacter baumannii*  
Kakuta N, Nakano R, Nakano A, Suzuki Y, Tanouchi A, Masui T, Horiuchi S, Endo S, Kakuta R, Ono Y, Yano H.  
Annals of Laboratory Medicine. 2020 Jan;40(1):27-32.
3. Comparison of the inoculum size effects of antibiotics on IMP-6  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae co-harboring plasmid-mediated quinolone resistance genes  
Ogawa Y, Nakano R, Kasahara K, Mizuno T, Hirai N, Nakano A, Suzuki Y, Kakuta N, Masui T, Yano H, Mikasa K.  
PLoS One. 2019 Nov 13;14(11):e0225210.
4. Development of a loop-mediated isothermal amplification assay for rapid *Helicobacter pylori* detection  
Horiuchi S, Nakano R, Nakano A, Hishiya N, Uno K, Suzuki Y, Tanouchi A,

Kakuta N, Masui T, Jojima N, Yano H.

Journal of Microbiological Methods. 2019 Aug;163:105653.

5. Emergence of IMP-34- and OXA-58-Producing Carbapenem-Resistant *Acinetobacter colistiniresistens*

Suzuki Y, Endo S, Nakano R, Nakano A, Saito K, Kakuta R, Kakuta N, Horiuchi S, Yano H, Kaku M.

Antimicrob Agents Chemother. 2019 May 24;63(6):e02633-18.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに微生物学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和2年12月8日

学位審査委員長

免疫学

教授 伊藤 利洋

学位審査委員

感染病態制御医学

病院教授 笠原 敬

学位審査委員(指導教員)

微生物学

教授 矢野 寿一