

甲 第 号

鈴木 由希 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

Environmental presence and genetic characteristics of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from hospital sewage and river water in the Philippines

フィリピンの環境（病院排水・河川）より分離されたカルバペネマーゼ産生腸内細菌科の分子遺伝学的解析

Yuki Suzuki, Pearl Joy Nazareno, Ryuichi Nakano, Melisa Mondoy, Akiyo Nakano, Mark Philip Bugayong, Josie Bilar, Mauricio Perez, V, Emarld Julian Medina, Mariko Saito-Obata, Mayuko Saito, Kazutoshi Nakashima, Hitoshi Oshitani, Hisakazu Yano. Applied and Environmental Microbiology. 2020 Jan 7;86(2). pii: e01906-19.

## 論文審査の要旨

世界における薬剤耐性菌による死亡は、2050年には年間1,000万人に昇ると推測されている。この耐性菌対策を行っていくにあたり、ヒトのみならず、動物や環境をも包括的に捉えて講じる必要がある。本研究では、フィリピンの環境水から分離されたカルバペネマーゼ産生腸内細菌科について、ヒト由来耐性菌との関連性を検討した。フィリピンの病院排水と河川水から採取した83検体より、51株のカルバペネマーゼ産生腸内細菌科が分離され、菌種は大腸菌や肺炎桿菌、エンテロバクター属等様々であった。そのうち39株(76.4%)はNDM型(NDM-1、NDM-7など)カルバペネマーゼを保有していた。環境中にはヒト由来耐性菌と同様の特徴を持つカルバペネマーゼ産生腸内細菌科が多く存在し、それらはフィリピンのヒト臨床で流行しているカルバペネマーゼと同様であり、ヒトと環境の耐性菌の関連性は高いことを見出した。一方で、GES型やOXA-48型といった未だフィリピンのヒト臨床では検出されていない遺伝子型も見られ、今後ヒト臨床において問題となる可能性が考えられた。さらに、幅広い宿主に定着する可能性のあるCC10に属する大腸菌が多いことを明らかにし、環境中の耐性菌がヒトに伝播してくる危険性について言及した。また、排水処理を適切に行えば環境中の耐性菌の減少が可能なことも明らかにし、適切な排水処理の必要性等、具体的な対策も示した。

公聴会においては、フィリピンにおける耐性菌の特徴や細菌間の伝播メカニズム、ならびに今後の対策や展望について等の質問があり、適切かつ明快な質疑応答であった。特に自身の研究の展望について、今後の耐性菌対策の一環として「排水中の耐性菌モニタリングシステム」構築の可能性についても述べ、自身の研究を発展させる具体的なビジョンを示すなど、将来性も大いに期待された。以上より、本研究は今後の耐性菌研究に対し十分な知見を与えられると思われ、学位に値すると思われる。

## 参 考 論 文

1. Filifactor alocis brain abscess identified by 16S ribosomal RNA gene sequencing: A case report.  
Hishiya N, Uno K, Amano M, Asada K, Masui K, Ishida Y, Suzuki Y, Hirai N, Nakano A, Nakano R, Kasahara K, Yano H, Mikasa K.  
J Infect Chemother. 2020 Feb;26(2):305-307.
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.  
Ann Lab Med. 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.

J Microbiol 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). pii: e02633-18.

6. Emergence of VIM-2-producing *Citrobacter freundii* in Japan.

Ando S, Nakano R, Kuchibiro T, Yamasaki K, Suzuki Y, Nakano A, Mizuno T, Kasahara K, Yano H.

Infect Dis (Lond). 2018 Nov - Dec;50(11-12):862-863.

7. Rapid Identification of bla(IMP-1) and bla(IMP-6) by Multiplex Amplification Refractory Mutation System PCR.

Nakano A, Nakano R, Suzuki Y, Saito K, Kasahara K, Endo S, Yano H.

Ann Lab Med. 2018 Jul;38(4):378-380.

8. Molecular diagnosis and characterization of a culture-negative mycotic aneurysm due to ST54 *Haemophilus influenzae* type b with PBP 3 alterations.

Hirai N, Kasahara K, Fujikura H, Yoshihara S, Ogawa T, Ogawa Y, Hishiya N, Suzuki Y, Nakano R, Yano H, Yoshikawa M, Mikasa K.

J Infect Chemother. 2018 Jul;24(7):570-572.

9. Suitability of Carbapenem Inactivation Method (CIM) for Detection of IMP Metallo- $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae.

Saito K, Nakano R, Suzuki Y, Nakano A, Ogawa Y, Yonekawa S, Endo S, Mizuno F, Kasahara K, Mikasa K, Kaku M, Yano H.

J Clin Microbiol. 2017 Apr;55(4):1220-1222.

10. Hand hygiene using a new hand-cleansing formulation without sanitizers: Effect on *Staphylococcus aureus* removal and recovery of properties against skin damage.

Asaoka K, Endo S, Suzuki Y, Komuro S, Nemoto T, Kaku M.

Am J Infect Control. 2016 Aug 1;44(8):e129-32.

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3月5日

学位審査委員長

免疫学

教授 伊藤 利洋

学位審査委員

感染症態制御医学

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