

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 ( 学 術 )	氏名	Ahmed Mahrous
学位授与の要件	学位規則第4条第①項該当		Ahmed Soliman
論 文 題 目			
Role of Mobile Genetic Elements (MGEs) in the Dissemination of Antimicrobial Resistance Genes in Pathogenic Gram-Negative Bacteria (病原性グラム陰性細菌における薬剤耐性遺伝子の伝播に関する可動性遺伝因子の役割)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	島 本 整	
審査委員	教 授	中 野 宏 幸	
審査委員	教 授	三 本 木 至 宏	
審査委員	教 授	成 谷 宏 文	
〔論文審査の要旨〕			
<p>近年、さまざまな抗生物質に対して耐性を示す薬剤耐性菌が大きな社会問題となっている。細菌のもつ薬剤耐性化機構は大きく2つのタイプに分かれる。1つは内在性の遺伝子の突然変異などによる耐性化機構であり、基本的に他の細菌に耐性遺伝子が伝達されることはない。2つ目は、プラスミドやファージのような可動性遺伝因子上の薬剤耐性遺伝子を獲得することによるものであり、耐性遺伝子が広く他の細菌へと伝達されることから大きな脅威となっている。本論文は、薬剤耐性菌の耐性化機構を遺伝子レベルで明らかにするとともにプラスミドや <b>genomic island</b> のような可動性遺伝因子の役割をゲノムレベルで明らかにすることによって、公衆衛生上の助けとなることを目指している。</p> <p>本論文は、4章で構成されている。第1章は「序論」であり、抗生物質に関する基礎と薬剤耐性菌の耐性化機構についての現状をまとめて述べている。また、第4章「総括」では、本論文で明らかにした結果について総合的な考察を加え、将来の展望をまとめている。</p> <p>第2章では、病原性グラム陰性菌におけるカルバペネマーゼ遺伝子およびコリスチン耐性遺伝子の伝播におけるプラスミド、インテグロン、および挿入配列 (IS) などの可動性遺伝因子の役割について解析結果をまとめている。</p> <p>2章の研究1では、エジプトの大学病院より分離されたカルバペネマーゼ産生グラム陰性細菌について解析を行った。大腸菌、肺炎桿菌、<i>Providencia stuartii</i> から <i>bla</i><sub>NDM-1</sub> 遺伝子を保有するプラスミドを同定した。</p> <p>2章の研究2では、<i>bla</i><sub>NDM-1</sub> と <i>bla</i><sub>OXA-244</sub> を保有する大腸菌のドラフトゲノムシーケンスを明らかにした。</p> <p>2章の研究3では、プラスミド性のコリスチン耐性遺伝子 <i>mcr-1</i> を保有する2株の大腸菌について、詳細な解析を行った。いずれも株においても <i>mcr-1</i> は接合伝達可能なプラスミド上に存在していることが明らかになった。</p> <p>2章の研究4では、<i>mcr-9</i> と <i>bla</i><sub>VIM-4</sub> を保有するエジプト由来の多剤耐性 <i>Enterobacter hormaechei</i> の全ゲノムを明らかにした。</p>			

2章の研究5では、国産の鶏肉由来で2つのカルバペネマーゼ遺伝子 *bla*<sub>NDM-1</sub>, *bla*<sub>VIM-1</sub> とコリスチン耐性遺伝子 *mcr-9*を同時に保有する多剤耐性肺炎桿菌について、全ゲノムを明らかにし、接合伝達可能な2つの多剤耐性プラスミド上にそれらの遺伝子の存在を明らかにした。

また、第3章では、グラム陰性細菌における薬剤耐性遺伝子の伝達に重要な役割を果たしている *Salmonella* genomic island 1 (SGI1) の役割について、詳細な解析を行っている。

3章の研究6では、エジプトの鶏とヒトから SGI1 を保有する *Proteus mirabilis* を分離して解析を行い、両者が関連性のあるクローンであることを明らかにした。本研究結果は、動物とヒトとの間の耐性菌の伝達について明らかにした重要な成果である。

3章の研究7では、ヒト臨床分離の多剤耐性 *Providencia stuartii* が SGI1 を保有していることを初めて明らかにした。本研究結果は、SGI1 がサルモネラのみでなくさまざまなグラム陰性細菌に伝達され、多剤耐性が広がる要因となっていることを示す重要な成果である。

3章の研究8では、エジプトのヒト臨床分離の肺炎桿菌が SGI1 を保有していることを初めて明らかにした。一般的に広く分布している腸内細菌の一種である肺炎桿菌で SGI1 が見つかったことは SGI1 の伝達能力の強さを示す重要な成果である。

本論文は、病原性および抗菌剤耐性グラム陰性菌の普及と拡散におけるさまざまな可動性遺伝因子の重要な役割を実験的に明らかにしました。本論文は、薬剤耐性菌に関して多くの新しい知見を与えるとともに薬剤耐性菌に対する対策法として感染対策のスクリーニングポリシーを提案しており興味深いものである。

以上、審査の結果、本論文の著者は博士（学術）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。