



Title	A comprehensive analysis of antimicrobial resistance of clinical emm89 Streptococcus pyogenes in Japan
Author(s)	龜，緯辰
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/101845">https://hdl.handle.net/11094/101845</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏名 Name	GONG WEICHEN
論文題名 Title	A comprehensive analysis of antimicrobial resistance of clinical <i>emm89 Streptococcus pyogenes</i> in Japan (日本におけるemm89型溶血性レンサ球菌臨床分離株の抗菌薬耐性解析)
論文内容の要旨	
〔目的(Objective)〕	
<p><i>Streptococcus pyogenes</i> is involved in a wide range of diseases, including pharyngitis and life-threatening invasive infections. Increasing prevalence of antimicrobial resistance (AMR) has been reported worldwide in various bacteria, limiting the use of antibiotics in infection cases. The present study investigated the AMR of most prevalent <i>S. pyogenes</i> <i>emm</i> types, including <i>emm89</i> strains in Japan.</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>A total of 368 previously identified <i>S. pyogenes</i> isolates (311 <i>emm89</i> strains and 57 of other <i>emm</i> types), which were previously isolated from patients with invasive and non-invasive infections throughout Japan, were used in the analyses. The minimum inhibitory concentrations of seven antibiotics, including penicillin-G, azithromycin and clindamycin, were determined, and whole-genome sequences of AMR-associated genes were screened.</p>	
<p>We identified 47 resistant strains, of which 91.47% (43/47) were resistant to azithromycin and/or clindamycin. A strong correlation between non-invasive phenotypes and AMR was observed. Additionally, whole genome analysis revealed the wide distribution of three AMR-related genes, <i>ermT</i>, <i>folP</i>, and <i>lmrP</i>, among the <i>emm89</i> strains. Next, using GWAS targeting the presence of genes, we detected one gene significantly associated with azithromycin-resistance, <i>group_31</i>, which encodes collagen-like surface protein A (SclA). The result suggests that novel genetic factors may assist in the development of AMR resistance in <i>S. pyogenes</i>. In addition to the azithromycin and/or clindamycin-resistant <i>emm89</i> strains, we found that three <i>emm89</i> isolates showed resistance to levofloxacin, while all three isolates were susceptible to both azithromycin and clindamycin. Additionally, <i>tetO</i> was detected in tetracycline-resistance and <i>soxS</i> and <i>mel</i> was detected in chloramphenicol-resistance only in <i>emm4</i> strains.</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>The high prevalence of <i>S. pyogenes</i> resistance to azithromycin and/or clindamycin poses a threat to public health in Japan; thus, the development of next-generation antimicrobial therapies is imperative. The results may prompt relevant facilities to emphasize the public health problem caused by AMR <i>S. pyogenes</i>.</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) GONG WEICHEN

論文審査担当者	(職)		氏名	署名
	主査	大阪大学教授	孔文 壮	
	副査	大阪大学教授	吉永 史郎	
	副査	大阪大学教授	飯田 哲也	

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、*Streptococcus pyogenes* (化膿レンサ球菌) の抗菌薬耐性 (AMR) に焦点を当て、日本で流行している主要なemm型 (特にemm89株) の分布状況を調査しました。研究チームは、日本の患者から分離された368株の*S. pyogenes* (emm89株311株) を分析し、ペニシリンG、アジスロマイシン、クリンダマイシンを含む7種類の抗生物質の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定するとともに、耐性関連遺伝子の全ゲノムスクリーニングを行いました。

研究の結果、47株の耐性菌株が特定され、そのうち91.47%がアジスロマイシンおよび/またはクリンダマイシンに耐性を示しました。また、非侵襲性表現型と耐性との間に有意な相関が認められました。さらに、全ゲノム解析により、emm89株に広く分布する3つの耐性関連遺伝子 (*ermT*, *folP*, *lmrP*) が明らかになりました。GWAS解析では、アジスロマイシン耐性と有意に関連する遺伝子 *group\_31* が発見され、これがコラーゲン様表面タンパク質A (SclA) をコードしていることが判明しました。この結果は、*S. pyogenes* の耐性発展を助ける新たな遺伝的要因の存在を示唆しています。また、アジスロマイシンおよびクリンダマイシン耐性に加え、3株のemm89株がレボフロキサシンに対する耐性を示し、これらの株はアジスロマイシンおよびクリンダマイシンには感受性を持っていました。さらに、テトラサイクリンおよびクロラムフェニコール耐性菌株では、それぞれ *tetO*、*soxS*、および *mel* 遺伝子が検出されました。

本研究の結果、*S. pyogenes* のアジスロマイシンおよび/またはクリンダマイシンに対する高い耐性は、日本の公衆衛生に深刻な脅威をもたらしていることが示されました。そのため、次世代抗菌療法の開発が急務です。本研究の成果は、耐性メカニズムのさらなる解明および公衆衛生政策の策定における重要な基盤を提供するものです。

以上より、本研究は設計が厳密であり、データが充実しており、*S. pyogenes* の耐性メカニズムおよび公衆衛生上の意義を明らかにした点で重要な科学的価値と実用的応用の可能性を有しています。したがって、博士 (医学) の学位授与に値する研究であると認められます。