

Title	Characterization of the Plasmidome Encoding Carbapenemase and Mechanisms for Dissemination of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae
Author(s)	阿部, 隆一郎
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/81875
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

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	阿部 隆一郎
論文題名 Title	Characterization of the Plasmidome Encoding Carbapenemase and Mechanisms for Dissemination of Carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> (北大阪におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌のプラスミドーム解析)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 Carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> (CRE) は地球規模で拡散し、使用できる抗菌薬が限られていることから、治療上大きな問題となっている。カルバペネム耐性は主にプラスミド上にコードされたカルバペネマーゼ遺伝子に依存しているが、プラスミドに焦点を絞った分子疫学は発展途上であり、地域単位でのカルバペネマーゼ遺伝子搭載プラスミドーム解析を詳細に行った報告は世界的に見てもこれまでなかった。北大阪の43医療施設において入院患者1507名を対象にしたCRE保菌サーベイランスの結果、対象被験者の12%がCRE陽性であり、CRE分離株の95%がIMP型カルバペネマーゼ遺伝子を保有していることが明らかにされている。本研究ではCRE分離株の保有するプラスミドのゲノム解析を行い、IMP-6産生菌の広範な地域拡散メカニズムについて調べた。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 上記サーベイランスで得たIMP-6産生CRE229株について全ゲノム解析及びサザンハイブリダイゼーション解析を併用し、<i>bla</i>_{IMP-6}遺伝子搭載プラスミドゲノム解析を行った。その結果、187株がpKPI-6プラスミド上に<i>bla</i>_{IMP-6}を保有しており、本プラスミドが菌種を超えて広く北大阪に拡散していることを示した。同プラスミドは高い接合伝達率を示し、カルバペネムをはじめ、ペニシリン、セフェム、アミノグリコシド、テトラサイクリンなどを含む多剤耐性をもたらしている。pKPI-6以外にも、<i>bla</i>_{IMP-6}の転写調節を行うことでメロペネムに対しヘテロ耐性を示すIncFプラスミド保有株が存在し、同株はカルバペネム耐性度を変化させつつ、同一施設内で拡散していることを見出した。また、<i>bla</i>_{IMP-6}は時に染色体上に取り込まれ、抗生剤非投与下においても長く保有され続けていることを明らかにした。 一方で、pKPI-6上の<i>bla</i>_{IMP-6}が一塩基置換すると、<i>bla</i>_{IMP-1}に変換し、結果的に薬剤耐性スペクトラムが拡大することを明らかにした。 〔総 括(Conclusion)〕 北大阪で分離したIMP-6産生CRE株における詳細なプラスミド解析を行うことにより、単一プラスミドの広範な拡散を見出した。また、このような状況下で様々な表現型を持つ株が派生していることを明らかにし、それぞれの環境に応じてカルバペネマーゼ遺伝子の伝播を促進していると推察された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 阿部 隆一郎			
論文審査担当者		(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授	藤 野 裕 士
	副 査	大阪大学教授	上 田 裕 次
	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、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の北大阪地域での拡散メカニズムについて検討している。 全ゲノム解析およびSouthern blotting法を組み合わせ、プラスミドに焦点を絞った分子疫学を行うことで、北大阪地域におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の拡散は、カルバペネマーゼ遺伝子bla_{IMP-6}を搭載する単一プラスミドの拡散によるものであることを明らかにした。また、その拡散の中で様々な表現型を持つ株が派生し、それぞれの環境に応じてカルバペネマーゼ遺伝子の伝播を促進していることを見出した。 プラスミドに焦点を絞った分子疫学は発展途上であり、地域単位でのカルバペネマーゼ遺伝子搭載プラスミド解析を詳細に行った報告は世界的に見てもこれまでなかった。本研究結果はカルバペネム耐性菌の感染制御対策を行う上で非常に価値ある業績である。よって本研究者は博士の学位を得る資格があることを認める。			