



Title	Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Malawi, Africa : Genomic Characterization of Plasmids Encoding KPC, NDM, or OXA-48 Carbapenemases
Author(s)	Kumwenda, Peterkins Geofrey
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/82099">https://hdl.handle.net/11094/82099</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	Geofrey Peterkins Kumwenda
論文題名 Title	Carbapenemase-producing <i>Enterobacteriaceae</i> in Malawi, Africa: Genomic Characterization of Plasmids Encoding KPC, NDM, or OXA-48 Carbapenemases (アフリカ・マラウイにおけるカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 : KPC, NDM, あるいはOXA-48型カルバペネマーゼをコードするプラスミドのゲノム解析)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>Multidrug-resistant carbapenemase-producing <i>Enterobacteriaceae</i> (CPE) are a global health problem. Plasmids remain the primary genetic vehicles for the dissemination of carbapenemases. Dissecting the genetic constitution of CPE is important in order to understand transmission events and curtail spread. This study described the advent and genetic constitution of CPE and carbapenemase-encoding plasmids in Malawi.</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>We analyzed 200 ceftriaxone-nonsusceptible <i>Enterobacteriaceae</i> for carbapenemases, Jan 2016 - Dec 2017, using phenotypic/genotypic tests, and further characterize CPE genetically by WGS using Illumina MiSeq and Oxford Nanopore sequencers. We detected 16 (8%) CPE from a single hospital that exhibited resistance to multiple antibiotics. These comprised seven <i>bla</i><sub>KPC-2</sub>-positive <i>Klebsiella pneumoniae</i> ST340/CC258, two <i>bla</i><sub>NDM-5</sub>-positive <i>Escherichia coli</i> ST636 (phylogroup B2), six <i>E. coli</i> ST617 (phylogroup A) and one <i>Klebsiella variicola</i> carrying <i>bla</i><sub>OXA-48</sub>. Isolates of same strain-type displayed clonality despite originating from different wards, suggesting acquisition during admission and intra-hospital spread. <i>bla</i><sub>KPC-2</sub> was located on a mobile IncQ1 plasmid within a non-Tn4401 (NTE<sub>KPC-11d</sub>) element. In <i>E. coli</i> ST617 <i>bla</i><sub>OXA-48</sub> was located within a Tn1999.2 transposon on a self-transmissible IncL/M(pOXA-48) plasmid. In <i>K. variicola</i>, <i>bla</i><sub>OXA-48</sub> was encoded on an IncL/M(pOXA-48) plasmid-type that had acquired an extra genetic segment encoding <i>qnrS1</i> which was integrated into an inverted Tn1999.2, giving rise to a novel Tn1999 variant (designated Tn1999.Ø) and a putative novel <i>bla</i><sub>OXA-48</sub>- and <i>qnrS1</i>-encoding IS1-based composite transposon that could translocate into the chromosome. Additionally, this plasmid had <i>traH</i> and <i>traI</i> conjugation genes deleted, hence failed to self-transfer. <i>bla</i><sub>NDM-5</sub> was located on a conjugative IncX3 plasmid. IncL/M(pOXA-48) plasmids, but not IncQ1 and IncX3, were rapidly lost in the absence of antibiotic selective pressure despite possessing <i>parM</i> and <i>parAB</i> plasmid maintenance/stability genes.</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>The study highlights the existence of genetically diverse Multidrug-resistant CPE harbouring carbapenemase-encoding transferable and/or highly stable plasmids that are potential vehicles for the spread carbapenemases in Malawi.</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) Geofrey Peterkins Kumwenda		
論文審査担当者	(職)	氏名
	主査 大阪大学教授	謝意和志
	副査 大阪大学教授	飯田哲也
副査 大阪大学教授	江田亮次	
論文審査の結果の要旨		
<p>グローバルに広がる薬剤耐性菌の脅威が指摘される中、特に臨床上問題となっているカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) について、世界各地におけるCRE疫学情報が収集されている。しかしながら、アフリカ大陸におけるCREに関する報告は乏しくその収集解析が求められている。そこで本論文ではアフリカ大陸に位置するマラウイにおいてCREを収集し、その性状解析及び全ゲノム配列を用いた遺伝学的解析を行った。その結果、複数のカルバペネマーゼ型を保有するCRE株群が検出され、そのゲノム解析から保有されるカルバペネマーゼ搭載プラスミドは世界各国（インド、ブラジル、ヨーロッパ等）を由来とすると考えられたが、それ以外にもカルバペネマーゼ遺伝子がコードされた新規可動性遺伝子の存在を明らかにした。以上のように、本論文はアフリカ大陸、特にマラウイにおけるCREの蔓延状況、分子疫学を初めて報告するものであり、また世界のCRE伝播様式解析に貢献する成果であるといえ、博士（医学）の学位授与に値すると考えられる。</p>		