

審査結果報告書

2022年 1月 27日

主 査 氏 名

清 和 成



副 査 氏 名

林 俊 治



副 査 氏 名

岩村 正嗣



副 査 氏 名

久保 誠



1. 申請者氏名 : DM18005 江田 諒太郎

2. 論文テーマ :

カルバペネマーゼをコードする薬剤耐性プラスミドによる臨床および病院排水におけるカルバペネマーゼ IMP-1 の拡散

3. 論文審査結果 :

薬剤耐性菌の拡散が世界中で問題となっている。2014 年には、イギリスの Jim O'Neill によって、薬剤耐性菌 (ARB) に対して今後有効な対策が採られない場合、2050 年には ARB に起因する感染症によって年間死者数が 1,000 万人にも達するとの報告がなされるなど、その対策が喫緊の課題となっている。

本研究では、日本国内における薬剤耐性 (AMR) の拡散実態を明らかにすることを目的として、臨床分離株および病院排水由来株から、臨床現場で問題となっているカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌 (CPE) をスクリーニングし、IMP-1 産生腸内細菌目細菌の各種薬剤感受性試験を実施した。さらに、IMP 型カルバペネマーゼ産生菌の保有するプラスミドのゲノム情報ならびに伝達特性を解析した。

2018 年 10 月～2020 年 1 月の間に、広域スペクトラムβ-ラクタム薬耐性腸内細菌目細菌 853 株の臨床分離株から 42 株の CPE が得られ、このうち 39 株が IMP-1 産生腸内細菌目細菌であったこと、ESC 耐性グラム陰性細菌 575 株の病院排水由来株から 59 株のカルバペネマーゼ産生菌が得られ、このうち 58 株が *bla*_{IMP-1} を有し、その多くは *Aeromonas* 属細菌であったことから、*Aeromonas* 属細菌が水環境における薬剤耐性のリザーバーとなっている可能性を指摘した。また、合計 44 株の *bla*_{IMP-1} 保有腸内細菌目細菌について各種薬剤感受性試験、接合伝達試験を実施し、36.4%がステルス型のカルバペネム耐性腸内細菌目細菌であったこと、頻度は低いもののこれらの菌株から *Escherichia coli* および *Enterobacter cloacae* への接合伝達が起こりうることを示した。さらに、本研究で分離した *E. cloacae* complex の比較ゲノム解析の結果から、臨床分離株と病院排水由来株でゲノム背景は異なるものの、菌種を超えて、IMP-1 遺伝子が既報に類似した IncHI2 プラスミド上のクラス 1 インテグロン内にコードされていることを明らかにした。これらの成果は、臨床で問題となっているカルバペネマーゼ遺伝子がプラスミドの水平伝播を通して拡散している可能性を示し、病院排水中の AMR モニタリングの重要性を示したものであると評価された。

公開審査会では適切な発表が行われ、討議も活発に行われた。また、質疑に対する回答も適切であったことから、本研究は博士の学位に値するものであると判断された。