





学位論文審査の結果の要旨

審査区分 (課)・論	第 ⁶²⁰ 614 号 	氏名	Vo Phuoc Tuan
審査委員会委員		主査氏名	平松 和史 
		副査氏名	伊東 弘樹 
		副査氏名	渡邊 哲生 
<p>論文題目 A Next-Generation Sequencing-Based Approach to Identify Genetic Determinants of Antibiotic Resistance in Cambodian <i>Helicobacter pylori</i> Clinical Isolates (次世代シーケンスを用いたカンボジアにおけるヘリコバクター・ピロリ臨床分離株の薬剤耐性遺伝子の同定)</p> <p>論文掲載雑誌名 Journal of Clinical Medicine</p> <p>論文要旨 <i>Helicobacter pylori</i>は胃十二指腸疾患に関連し、胃がんと関連が明らかとなっている。その治療は抗菌薬投与によって行われるが、近年各国における薬剤耐性化がその治療を行う上で、臨床上問題となっている。カンボジアにおける <i>H. pylori</i> の薬剤耐性状況は明らかでなく、<i>H. pylori</i> 感染症に対するカンボジアでの治療レジメは作成されていない。そのためカンボジアにおける各種抗菌薬の感受性状況を検討し、耐性遺伝子を検索することを目的に本研究が行われた。 本研究においてはカンボジアの病院で上部消化管内視鏡検査によって、生検され、その生検材料より分離された 55 株の <i>H. pylori</i> の薬剤感受性を測定した。また、薬剤耐性に関連した遺伝子を同定するために、菌株の保有するプラスミドを解析した。さらに菌株を次世代シーケンサーにおいて全塩基配列の決定を行い、薬剤耐性の責任遺伝子変異の検索を行った。こうして得られた phenotype と genotype の関連を検討し、カンボジアにおける <i>H. pylori</i> の薬剤耐性の状況を評価した。 メトロニダゾール、レボフロキサシン、クラリスロマイシン、アモキシシリンの耐性率はそれぞれ、96.4%、67.3%、25.5%、9.1%であり、テトラサイクリン耐性は認めなかった。55 株のプラスミド保有の解析では、いずれの株も薬剤耐性に関連するプラスミドを保有せず、プラスミドによる耐性遺伝子の存在は否定的であった。次世代シーケンサーによる解析では、クラリスロマイシン耐性は 23S rRNA (A2146G、A2147G) の変異が、レボフロキサシン耐性は GyrA (N87K、D91Y/N/G) が、アモキシシリン耐性は pbp1(P473L)が、それぞれ責任遺伝子変化として検出された。メトロニダゾールやテトラサイクリン耐性に有意に関連する遺伝子は、今回の解析では明らかにすることができなかった。 レボフロキサシンやアモキシシリン、クラリスロマイシンで phenotype と genotype に高い相関を認めた。クラリスロマイシンやメトロニダゾール、レボフロキサシンの薬剤耐性率が高いため、カンボジアにおける <i>H. pylori</i> に対する薬剤感受性の評価や治療法をさらに検討していく必要がある。 本研究によってカンボジアにおける <i>H. pylori</i> の感受性状況や薬剤耐性遺伝子が明らかとなった。こうした研究は、カンボジアの <i>H. pylori</i> 感染症に対する治療法の検討に重要な役割を果たすものと考えられ、学位論文にふさわしい研究であると評価した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 VO PHUOC TUAN

論 文 題 目

A Next-Generation Sequencing-Based Approach to Identify Genetic Determinants of Antibiotic Resistance in Cambodian *Helicobacter pylori* Clinical Isolates

要 旨

We evaluated the primary resistance of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) to routinely used antibiotics in Cambodia, an unexplored topic in the country, and assessed next-generation sequencing's (NGS) potential to discover genetic resistance determinants. Fifty-five *H. pylori* strains were successfully cultured and screened for antibiotic susceptibility using agar dilution. Genotypic analysis was performed using NGS data with a CLC genomic workbench. PlasmidSeeker was used to detect plasmids. The correlation between resistant genotypes and phenotypes was evaluated statistically. Resistance to metronidazole (MTZ), levofloxacin (LVX), clarithromycin (CLR), and amoxicillin (AMX) were 96.4%, 67.3%, 25.5%, and 9.1%, respectively. No resistance to tetracycline (TET) was observed. Multi-drug resistance affected 76.4% of strains. No plasmids were found, but genetic determinants of resistance to CLR, LVX and AMX were 23S.

