







## 学位論文審査の結果の要旨

|   |       |      |   |
|---|-------|------|---|
| 審査区分<br>① 課 ・ 論   | 第643号 | 氏名   | AZZAYA DASHDORJ   |
| 審査委員会委員   | 主査氏名  | 上村尚人 |  |
|   | 副査氏名  | 斎藤功  |  |
|   | 副査氏名  | 田中遼丸 |  |
| <p>論文題目<br/>High Antibiotic Resistance of <i>Helicobacter pylori</i> and its Associated Novel Gene Mutations among the Mongolian Population<br/>(モンゴルにおける高頻度抗菌薬耐性ヘリコバクター・ピロリの出現と新規抗菌薬耐性遺伝子変異)</p> <p>論文掲載雑誌名<br/>Microorganisms</p> <p>論文要旨</p> <p>モンゴルはピロリ菌感染の有病率が高く、胃癌の発生率は世界で2番目に高い。したがって、抗生物質耐性の有病率とその根底にある遺伝的メカニズムの調査が必要である。モンゴル全体で361のピロリ菌株を分離した。寒天希釈アッセイを使用して、5つの抗生物質（アモキシシリン、クラリスロマイシン、メトロニダゾール、レボフロキサシン、ミノサイクリン）の最小発育阻止濃度を決定した。抗生物質耐性の遺伝的決定因子は、次世代シーケンシング（NGS）と CLC Genomics Workbench で特定した。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、ミノサイクリンに対する耐性は、それぞれ 78.7%、41.3%、29.9%、11.9% および 0.28% であった。多剤耐性は調査された分離株の 51.3% で確認され、さらに 9 つの抗菌剤耐性プロファイルに分類され、 <i>rdxA</i>、 <i>frxA</i>（ミスセンス、フレームシフト）、 <i>gyrA</i>（N87K、A88P、D91G / N / Y）、23S rRNA（A2143G）、 <i>pbp1A</i>（N562Y）、および 16S rRNA（A928C）など、多くの既知の抗生物質耐性変異が同定された。さらに、 <i>pbp1A</i>（L610*） および 23S rRNA 遺伝子（A1410G、C1707T、A2167G、C2248T、および C2922T）で以前に報告されていない変異を検出した。抗生物質耐性の程度は高く、モンゴルでの標準的な3剤療法の不十分さが示唆された。</p> <p>本研究は、モンゴルにおけるピロリ菌感染の実態を調査し、多剤耐性プロファイルを最小発育阻止濃度とさらに遺伝的決定因子の観点から明らかにした。薬剤耐性に関わる新しい遺伝子型も検出しており、臨床的にも価値の高い論文である。よって、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p> |       |      |   |

最終試験  
の結果の要旨  
~~学力の確認~~

|   |         |       |   |
|---|---------|-------|---|
| 審査区分<br>①・論   | 第 643 号 | 氏名    | AZZAYA DASHDORJ   |
| 審査委員会委員   | 主査氏名    | 上村尚人  |  |
|   | 副査氏名    | 高野 功  |  |
|   | 副査氏名    | 田中 遼人 |  |
| <p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>この研究は、モンゴルの5つの管区、ケンティ、フブスグル、ウランバートル、ウムヌゴビ、ウブスで実施された。この調査でモンゴルの5つの都市を選んだのはなぜか？</li> <li>この研究で女性被験者が多い理由は何か？</li> <li>被験者の背景が不明確である。教育、収入および社会的地位に関して、各州で選択された被験者間に違いはあったのか？</li> <li>アモキシシリンとクラリスロマイシンに対する抗生物質耐性が高率であることがウブス州で明らかにされている。この理由は何か？</li> <li>Table 1でメトロニダゾールの耐性化率が女性で高い理由は、婦人科系疾患に対してメトロニダゾールを使用する頻度が高いためか？</li> <li>メトロニダゾールの耐性化率が女性で高い傾向は他の国でも同様か？</li> <li>Table 2でクラリスロマイシンの耐性化率に地域差がみられている。クラリスロマイシンの使用密度と耐性化率に関係性はあるのか？</li> <li>モンゴルでの胃癌の発生率は非常に高い。この試験において約900名の被験者に対して上部内視鏡検査が実施されているが、そのうち何名に胃癌が発見されたのか？</li> <li>スウェーデンのクラリスロマイシンの薬剤耐性率は、中国や日本のそれより低い。この研究を開始する前に、欧州と中国に挟まれるモンゴルでどのような結果を予測していたのか？</li> <li>多地域、多施設での研究であったが、どのように試験全体を管理していたのか？</li> <li>モンゴル国内での倫理委員会の承認と大分大学での倫理委員会の承認を得ているが、そのふたつの委員会での審議対象は異なっていたのか？</li> <li>Penicillin-binding protein 1の局在について、既知または今回発見された変異部位はアモキシシリンの結合部位ということなのか？</li> <li>モンゴルやその他の国々におけるミノサイクリンの臨床的位置付けは？</li> </ol> <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p> |         |       |   |

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 Azzaya Dashdorj

## 論 文 題 目

High Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* and its Associated Novel Gene Mutations among the Mongolian Population

(モンゴルにおける高頻度抗菌薬耐性ヘリコバクター・ピロリの出現と新規抗菌薬耐性遺伝子変異)

## 要 旨

ア. 緒 言 **Introduction**

Mongolia has the high prevalence of *Helicobacter pylori* infection and the second highest incidence of gastric cancer in the world. Thus, investigating the prevalence of antibiotic resistance and its underlying genetic mechanism is necessary.

イ. 研究対象及び方法 **Methods**

We isolated 361 *H. pylori* strains from different locations of Mongolia. Agar dilution assays were used to determine the minimum inhibition concentration of five antibiotics; amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, levofloxacin, and minocycline. The genetic mutations of antibiotic resistance were identified with the next-generation sequence based approaches and the CLC Genomics Workbench.

ウ. 結果と考察 **Results and Discussion**

Resistance to metronidazole, levofloxacin, clarithromycin, amoxicillin, and minocycline were 78.7%, 41.3%, 29.9%, 11.9% and 0.28%, respectively. The multidrug resistance affected 51.3% of the isolates that area comprised of 9 different profiles. A number of known antibiotic resistance

mutations were identified including *rdxA*, *frxA* (missense, frameshift), *gyrA* (N87K, A88P, D91G/N/Y), *23S rRNA* (A2143G), *pbp1A* (N562Y) and *16S rRNA* (A928C) genes, respectively. Additionally, we detected novel mutations in *pbp1A* (L610\*) and *23S rRNA* gene (A1410G, C1707T, A2167G, C2248T, and C2922T).

## エ. 結語 Conclusion

Antibiotic resistance rate to *H. pylori* was high, indicating the inefficient result of standard triple therapy in Mongolia. Next-generation sequence is a comprehensive and powerful tool for detecting the antibiotic resistance associated genetic causes and determining novel mutations.