

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第709号	氏名	Ricky Indra Alfaray
審査委員会委員		主査氏名	太田 正之 
		副査氏名	伊東 弘樹 
		副査氏名	塩田 星児 
<p>論文題目</p> <p>Global Antimicrobial Resistance Gene Study of <i>Helicobacter pylori</i>: Comparison of Detection Tools, ARG and Efflux Pump Gene Analysis, Worldwide Epidemiological Distribution, and Information Related to the Antimicrobial Resistant Phenotype                  (地球規模のヘリコバクター・ピロリ薬剤耐性遺伝子研究：検出ツール、薬剤耐性遺伝子と薬剤排出ポンプ遺伝子解析、及び世界の疫学的分布と薬剤耐性表現型に関する情報)</p> <p>論文掲載雑誌名                  Antibiotics</p> <p>論文要旨</p> <p>私たちはヘリコバクター・ピロリ菌の抗生物質耐性遺伝子(ARG)を特定し、その世界的な分布を示し、臨床分離菌株の抗生物質耐性(AMR)表現型に対する効果を理解するために、世界規模の研究を行った。私たちは広範な細菌の ARG のデータベースにいくつかのよく知られたツールを使用し ARG を特定し、その後、各国の数十人の患者からの臨床的抗生物質耐性データとの相関関係を分析した。複数のツールとデータベースを組み合わせ、アノテーションの結果から手動で ARG を選択し、単一のツールやデータベースを単独使用するよりも、より包括的な結果得られることが明らかになった。整理を行った後に、ヘリコバクター・ピロリ菌が 11 の異なる抗生物質耐性を有する 42 個の ARG(16 遺伝子は単一抗生物質、26 遺伝子は多剤耐性)という結果になった。さらなる分析により、ヘリコバクター・ピロリ菌は ARG-CORE(コアゲノムに一般的に見られる ARG のセット)と呼ばれる ARG を自然に保有しているが、他方、ARG-ACC(アクセサリゲノム内の ARG)は特定の株に限定して存在することが明らかになった。さらに、私たちは大部分が ARG-CORE として分類される潜在的な排出ポンプ関連 ARG 29 遺伝子を同定した。ARG の分布は地理的やヘリコバクター・ピロリ菌の群とほぼ似かよっているが、いくつかの ARG は特定の地域や群のみに認められる傾向にあり全くユニークのものであった。最後に、私たちは ARG の存在が臨床患者分離株の感受性/耐性表現型と直接に相関しないが、最小発育阻止濃度(MIC)表現型に影響を与えることを示した。</p> <p>本研究は、ヘリコバクター・ピロリ菌の ARG の世界規模の包括的研究であり、非常に意義深い研究と考えられた。                  このため、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 課・論 ⑩	第709号	氏名	Ricky Indra Alfaray
審査委員会委員	主査氏名	太田 正之	⑩
	副査氏名	伊東 弘樹	⑩
	副査氏名	塩田 星児	⑩
<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背景、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>1. 研究の背景について、緒言には5大陸、方法には6大陸とあるがどちらが正しいのか。</li> <li>2. ピロリ菌に対する効果的なワクチンは確立されていないが、現在、どのような研究が行われているのか。</li> <li>3. ヘリコバクター ピロリの研究分野において、ARG検出目的のガイドラインがないのはなぜか。</li> <li>4. 世界におけるピロリ菌の耐性状況について示してください。</li> <li>5. 日本におけるピロリ菌のメトロニダゾールの耐性率が低い理由について示してください。</li> <li>6. Bラクタムやマクロライドなどのよく知られている抗生剤耐性遺伝子を除外した理由は何か。</li> <li>7. 方法について、インドネシア、ベトナム、バングラデシュからの分離株を除いた理由は何か。</li> <li>8. 使用した遺伝子配列の信憑性について示してください。</li> <li>9. 抗生剤の耐性のMICのデータはどのように収集したか示してください。</li> <li>10. どのような統計解析ソフトを使ったかもう一度示してください。</li> <li>11. 結果について、ポーランドではアミノグルコシド耐性遺伝子を持つピロリ菌が認めるとのことであるが、ポーランドにおけるアミノグルコシド耐性率はどれくらいか。</li> <li>12. 今回の抗生剤耐性遺伝子の5つのツールで42遺伝子すべてをカバーできなかったのはなぜか。</li> <li>13. Fig 4のHp populationを説明してください。</li> <li>14. 本研究で結局新たな耐性遺伝子は発見されたのか。</li> <li>15. 考察について、医薬品供給の観点から、その地域で多く使用される抗生剤がARG検出の原因となっている可能性はあるか。</li> <li>16. ARGの存在と実際の抗生剤耐性の表現型は関連していなかったが、ARGの存在は23S rRNAのpoint mutationと関係していたか。</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 Ricky Indra Alfaray

## 論 文 題 目

Global Antimicrobial Resistance Gene Study of *Helicobacter pylori*: Comparison of Detection Tools, ARG and Efflux Pump Gene Analysis, Worldwide Epidemiological Distribution, and Information Related to the Antimicrobial Resistant Phenotype

(地球規模のヘリコバクター・ピロリ薬剤耐性遺伝子研究：検出ツール、薬剤耐性遺伝子と薬剤排出ポンプ遺伝子解析、及び世界の疫学的分布と薬剤耐性表現型に関する情報)

## 要 旨

We conducted a global-scale study to identify *H. pylori* antibiotic resistance genes (ARG), address their global distribution, and understand their effect on the antimicrobial resistance (AMR) phenotypes of the clinical isolates. We identified ARG using several well-known tools against extensive bacterial ARG databases, then analyzed their correlation with clinical antibiogram data from dozens of patients across countries. This revealed that combining multiple tools and databases, followed by manual selection of ARG from the annotation results, produces more conclusive results than using a single tool or database alone. After curation, the results showed that *H. pylori* has 42 ARG against 11 different antibiotic classes (16 genes related to single antibiotic class resistance and 26 genes related to multidrug resistance). Further analysis revealed that *H. pylori* naturally harbors ARG in the core genome, called the ‘Set of ARG commonly found in

the Core Genome of *H. pylori* (ARG-CORE)', while ARG-ACC—the ARG in the accessory genome—are exclusive to particular strains. In addition, we detected 29 genes of potential efflux pump-related AMR that mostly were categorized as ARG-CORE. The ARG distribution appears to be almost similar either by geographical or *H. pylori* population, however, some ARG had unique distribution since they tend to be found only in a particular region or population. Finally, we demonstrated that the presence of ARG may not correlate directly with the sensitive/resistance phenotype of clinical patient isolates, but may influence the minimum inhibitory concentration phenotype.

.....

.....