

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 津田 裕介

論 文 題 目

Bird's-eye MApping of plasmids (BeMAp) for visualization and comparison of genomic structures of different plasmids by mapping antimicrobial resistance genes on spreadsheets

(スプレッドシート上での薬剤耐性遺伝子のマッピングによる複数プラスミドの遺伝子構造の比較と視覚化のための BeMAp)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 八木 哲也
名古屋大学教授

委員 木村 宏
名古屋大学教授

委員 岡島 徹也
名古屋大学教授

指導教授 柴山 恵吾

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

薬剤耐性遺伝子媒介プラスミドの遺伝子構造を薬剤耐性遺伝子に表示しスプレッドシート上で比較解析するツールとして、Bird's-eye Mapping of plasmids (BeMAp)を作成した。この BeMAp を用いて、カルバペネマーゼの 1 つである IMP 型メタロ-β-ラクタマーゼの遺伝子 *bla*_{IMP} を含むプラスミドを用い、その有用性を解析した。*bla*_{IMP-6} を含む 54 プラスミドで *bla*_{IMP-6} を中心にして表示したところ、それらのプラスミド上の薬剤耐性遺伝子のパターンを効果的に表示することができた。加えてプラスミドの不和合性(Incompatibility, Inc)の性質による分類である Inc group や分離宿主、分離国などによる色付け表示も行ない、その有効性を確認した。また、*bla*_{IMP}s を含む 303 プラスミドについても網羅的な表示を行い、先と同様にプラスミドの性質と共に表示することで、その有効性を確認した。以上から、BeMAp は、薬剤耐性遺伝子の種類や構成について着目することにより、これまで困難であった多数の薬剤耐性遺伝子媒介プラスミドの有効的な比較表示を可能とした。さらに、Inc group にとらわれない比較解析も可能とし、薬剤耐性遺伝子媒介プラスミドの新規解析法の可能性を示した。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. BeMAp は薬剤耐性遺伝子を特定し、遺伝子ごとに並べることができるオプションを提供している。しかしながら、遺伝子を特定すると微妙な塩基配列の違いによる並び替えになってしまう結果、クラスターが作られにくいことが考えられる。薬剤耐性遺伝子の種類として表示することで、クラスターが作られやすく、結果的に類似した構成がわかりやすくなるメリットがあると考えられる。

2. BeMAp による *bla*_{IMP-6} に関する表示で以下の 2 点を明らかにした。① *bla*_{IMP-6} 周辺の薬剤耐性遺伝子は Inc group を超えてよく保存されていた。② これまでの報告では Inc group と薬剤耐性遺伝子の種類についての関連についての報告は多々あるが、位置や構成についての解析とその表示はなく、BeMAp により Inc group 毎の特性を薬剤耐性遺伝子について示すことができた。また、*bla*_{IMP}s に関する表示では以下の 2 点を明らかにした。① これまで *bla*_{IMP}s を含むプラスミドを網羅的に表示した例はなく、表示自体が新規である。② *bla*_{IMP-4} を含むプラスミドでは Inc group を超えた類似した薬剤耐性遺伝子の構成があることを示した。

3. 不和合性の性質に基づく Inc group による分類は、プラスミド伝達についての表現型の結果と相関するという点で重要であるが、Inc group 毎にプラスミドの構成が大きく異なったり、Inc group に分類されないプラスミドが存在したりするため、プラスミドの関連性の解析に限界がある。全ゲノム解析が主流となっている近年では主に塩基配列に着目した分類が盛んに行われており、BeMAp のように Inc group に依らないプラスミドの新規解析法を創出することが必要であると考えられる。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	津田 裕介
試験担当者	主査 八木 哲也		副査 ₁ 木村 宏	
	副査 ₂ 岡島 徹也		指導教授 柴山 恵吾	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. BeMApで薬剤耐性遺伝子の種類の表示である必要性について2. <i>bla_{IMP}</i>に関する解析で得られた新しい知見について3. Inc groupを考慮に入れず分類することについての意義について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、分子病原細菌学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				