

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 足立 崇

論 文 題 目

Molecular typing and genetic characterization of *Mycobacterium avium*

subsp. *hominissuis* isolates from humans and swine in Japan

(日本の *Mycobacterium avium* subspecies *hominissuis* の

ヒト・ブタ由来株における分子タイピングと遺伝的特徴)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

荒川 宜親 


名古屋大学教授

委員

長谷川 能雅 


名古屋大学教授

委員

清井 仁 

名古屋大学教授

指導教授

長谷川 好規 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の原因である *Mycobacterium avium* の亜種である *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* (MAH) は、ヒトまたはブタを宿主とし病気を引き起こすが日本における MAH 株の分子疫学的・遺伝的特徴は明らかではない。本論文では肺 MAC 症患者の喀痰由来株、HIV 感染患者の血液培養由来株、ブタのリンパ節由来株を対象とし Heat shock protein65 塩基配列解析、VNTR 型別解析、16S-23S rDNA ITS 解析、ISMav6 の保有率や clarithromycin の感受性検査など、様々な分子疫学的・遺伝学的手法を用いることにより、日本で分離された MAH 株の異なる宿主における遺伝的特徴を解析した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 日本で分離された MAH 株は欧米の株とは異なり（保有率 0-8%）ISMav6 保有株が高頻度に検出されてきた。韓国でもこの挿入配列は高頻度に見つかり東アジアにおける MAH の特徴である可能性も示唆されている。ISMav6 の挿入位置は 7 箇所特定されており、そのうちの 1 つは感染宿主における IFN- $\gamma$  の産生誘導に関与している遺伝子 *cfp29* の ShineDalgarno 配列に挿入されており、宿主の IFN- $\gamma$  の産生誘導を抑制し細胞性免疫による防御反応から逃れるようになるという仮説がなされている。また、2016 年に ISMav6 と moxifloxacin 耐性との関わりを示す論文が出るなど、治療抵抗性との関わりが示唆されている。

2. 現在まで、MAH がヒトからヒト、動物からヒト、あるいはヒトから動物へ感染が伝播した報告はない。本研究で用いた HIV-MAC 株の保有者が特にブタと濃厚な接触歴を有していた事実はない為、ブターヒト間で菌が伝播した可能性は低く、環境中から日和見感染したものと考えられる。

3. 本研究の MATR-VNTR 解析によって HIV-MAC 株は pMAC 株よりむしろ消化管から感染をおこす swine 株により近いことが明らかになり、感染様式によって菌の遺伝子に違いがある可能性が示唆された。また、MAC 感染には感染型と宿主応答型があり免疫学的背景が異なっていると考えられている。AIDS 患者の播種性 MAC 症では感染が中心の病態（滲出性反応）で Th1 細胞以外にも Th2 細胞や Th17 細胞が役割を演じているとされる一方、AIDS でも免疫再構築のリンパ節限局型や肺 MAC 症の結節・気管支拡張型は菌量が少なく、宿主応答が中心の病態（増殖性反応）で Th1 細胞中心の免疫反応であると考えられている。このように HIV-MAC 株では pMAC 株と感染経路、菌が宿主から受ける免疫応答の違いにより遺伝学的な多様性を示している可能性があると考えられる。

本研究で行った様々な分子疫学的・遺伝学的手法によって、異なる宿主から分離された MAH 株の遺伝的特徴における重要な知見を提供した。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	足立 崇
試験担当者	主査	荒川 宜親 (印) 長谷川 好規 (印) 清井 (一) (印)		
	指導教授	長谷川 好規 (印)		

(試験の結果の要旨)

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。

1. ISMar6保有とMAHに対する免疫の関わりについて
2. HIV-MAC株の豚から人への感染について
3. HIV-MAC株のITS sequevarsの多様性について

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、呼吸器内科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。