

論文審査の結果の要旨

氏名：渡部 浩平

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名： 野外環境におけるアゾール耐性 *Aspergillus fumigatus* 関連種の分布特性

審査委員：(主査) 教授 廣瀬 大

(副査) 教授 木澤 靖夫 教授 小林 弘子

近年、世界の臨床現場においてアゾール系抗真菌薬に対する耐性株の出現が問題となっている。高い致死率を示すアスペルギルス症を引き起こす *Aspergillus* 属は耐性株の広がり最も懸念されている分類群の一つである。本論文の研究対象である *Aspergillus fumigatus* 関連種（以後、関連種）は臨床での検出頻度は最重要菌種の *A. fumigatus* と比べ決して高くないが *A. fumigatus* と形態学的に類似している点、アゾール耐性株が複数種において高頻度で検出されている点、近年臨床からの分離報告件数が増えている点から世界的に関心が高まっている分類群である。関連種は他の *Aspergillus* 属と同様、元来ヒト体内や体表ではなく野外環境、特に土壌中で生活している。しかし、野外環境中における菌種の多様性や分布・生態、アゾール耐性株の存在状況に関する情報は極めて限られているのが現状である。本論文は日本国内の野外環境中におけるアゾール耐性関連種の多様性と各菌種の分布の実態解明を目的として行なったもので、本論は3章より構成される。

まず序論で関連種の分類、生活様式、分布、アゾール耐性に関するこれまでの知見を踏まえて本論文の目的について述べられた後、第1章では、北海道から沖縄に渡る18地点の土壌や空気中から分離された関連種の最新の分類体系に基づく種同定と薬剤感受性試験を行なっている。分離された72菌株は5菌種 (*A. felis*、*A. lentulus*、*A. pseudoviridinutans*、*A. udagawae*、*A. wyomingensis*) に同定されたが、いずれも国内の野外環境からこれまで分離されたことのない菌種である。全ての種においてイトラコナゾールやボリコナゾールに対し最小発育阻止濃度が4 mg/L以上の耐性株が確認された。環境由来株と臨床由来株は遺伝的に近縁であったことから、関連種のアゾール耐性は一次耐性の可能性が示唆された。本章により国内の野外環境にアゾール耐性関連種が普遍的に分布していることが明らかにされている。

第2章では、野外環境における関連種各種の分布特性を明らかにするために、海洋島である伊豆・小笠原諸島9島嶼68地点で定量的な分布調査を行なっている。調査地点から分離された1008菌株を種同定した結果、関連種6菌種の分布が確認された。これらの菌種のうち3菌種 (*A. pseudoviridinutans*、*A. udagawae*、*A. felis*) について調査地毎に出現頻度やアバンダンスを算出し菌種毎に比較している。その結果、全ての菌種がどの島嶼にも一様に分布している訳ではなく、各菌種の分布は植生や土壌環境、島嶼の位置に影響を受けていると考えられた。

第3章では、伊豆・小笠原諸島において代表的な関連種である *A. pseudoviridinutans*、*A. udagawae*、*A. felis* を対象にゲノムワイドな一塩基多型に基づくジェノタイプングを行い、それらのデータに基づく分子系統学的解析と集団遺伝学的解析から各菌種の島嶼集団間で遺伝的な分化が生じているか評価している。いずれの菌種においても島嶼集団間での遺伝的分化の程度は低く、島嶼間で胞子を介した遺伝子流動が比較的頻繁に行われてきたと考えられた。ただし、いずれの菌種も本州からの距離が増すと共に胞子分散が制限される可能性も示されている。本論文の最後には本論で得られた結果に基づきアゾール耐性関連種の将来の分布域の拡大の可能性について総合考察としてまとめている。

以上本論文は、超高齢化社会を迎え真菌症の罹患者数が今後急激に増大すると予想される本邦におけるアゾール耐性関連種の分布拡散リスクの評価を目指し、野外環境における多様性と分布特性を分類学、

生態学、分子系統学、集団遺伝学の見地から明らかにしたものであり、学術上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士（薬学）の学位論文として価値あるものとして認めた。

以 上

令和 4 年 1 月 20 日