

平成 30 年度
『医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業』
地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS)
事後評価結果報告書

1. 研究開発課題名

効果的な結核対策のためのヒトと病原菌のゲノム情報の統合的活用
(平成27年4月から平成31年3月)

2. 研究開発代表者

2. 1 日本側研究代表者： 徳永 勝士
(東京大学 大学院医学系研究科 人類遺伝学分野 教授)
2. 2 相手国側研究代表者： Dr. Surakameth MAHASIRIMONGKOL
(タイ保健省 医科学局 生命医科学研究所 副所長)

3. 研究概要

結核症は世界三大感染症の一つであり、日本が国際的にその制御に貢献してきた歴史がある。本来、天然痘の様にヒトのみに罹るので撲滅も可能な疾患であるが、現在の抗結核薬による感染源の直接監視下による治療プログラム (DOTS: Directly-Observed Treatment with Short Course Chemotherapy) のみでは撲滅は困難であると考えられている。本研究では、これまでに蓄積してきた宿主と菌体のゲノム情報を統合的に解析するという独自の観点から、結核症撲滅に向けた対策を改善することを目指す。本研究の目的は、宿主と菌のゲノム情報の統合的活用により、結核症の発症高リスク群の検知に関する診断法を開発することと、抗結核薬の有効性・副作用予測システムを開発することである。

4. 評価結果

本研究は、研究計画に基づく研究の推進、成果の獲得、タイ側研究者との共同研究、次世代研究者の育成、公衆衛生学的貢献の全てにおいて顕著な成果を上げた。

結核菌の遺伝子情報とヒトの感受性遺伝子情報の統合的解析により、非北京型結核菌の感染はヒト免疫関連細胞表面抗原CD53の多型と関連性があること、北京型の結核菌感染は、ヒト特異的なHLAクラスII遺伝子の多型との関連性があることを示した。また、全ゲノム解析により抗結核薬による肝障害に関係するNAT2遺伝子の多型 (スローアセチレーター) を特定し、肝障害のゲノムバイオマーカーとして重要であることを示し、シンプルで迅速なNAT2遺伝子多型検出法を開発を行った。以上は、特筆すべき成果である。

さらに、研究成果から、イソニアジド治療による副作用の予測のための宿主NAT2遺伝子検査及び結核集団発生調査用の結核菌の全ゲノム配列検査の利用が国家ガイドラインへ記載された。ガイドラインに基づく結核対策実施は、結核予防や結核菌薬剤耐性化の減少に役立つであろう。このようにプロジェクト期間中に、大きな効果が期待される成果の社会実装ができたことは大変高く評価できる。

4-1. 地球規模課題解決への貢献

当初の計画にある以下の4つの研究分野で顕著な成果をあげている。

1) 結核患者ゲノム解析

次世代シーケンサーによるヒト全ゲノムSNP解析を行い、結核発症にかかわるヒト遺伝子としてMAFB及びHLAが結核感受性遺伝子として関与すること及び特定のヒト遺伝子の発現プロファイル（RNAの発現量）を調べることに依り結核発症の発病危険度予測プログラムを作成し、結核の発症状況（結核発症、潜在性結核など）を予測することが可能であることを示した。

2) 結核菌ゲノム解析

結核菌全ゲノム配列解析を用いた結核菌系統樹解析が結核集団発生の迅速検知に応用できることを示した。また抗結核薬に対する薬剤耐性に関与する遺伝子変異の検出に役立つことも示した。

3) 結核発症リスク関連遺伝子の統合的解析

結核菌の遺伝子型とヒトの感受性遺伝子型に関連性があることを発見した。非北京型結核菌の感染はヒト免疫関連細胞表面抗原CD53の多型と関連性があること、また、北京型の結核菌感染は、ヒト特異的なHLAクラスII遺伝子の多型との関連性があることを示した。

4) 抗結核薬のゲノム薬理学的解析（有効性及び副作用予測）

ヒト全ゲノム解析によりイソニアジド治療後肝障害に関係するNAT2遺伝子の多型（スローアセチレーター）を特定し、肝障害のゲノムバイオマーカーとして重要であることを示した。シンプルで迅速なNAT2遺伝子多型検出法の開発を行った。患者のNAT2遺伝子型と年齢情報を共変量とした肝障害発症リスク予測式の開発及び提示を行った。事前に患者のNAT2遺伝子の多型を調べることに依り、イソニアジドの投与方法を勘案し肝障害を防ぐことが可能となる。

以上の成果は、3大感染症の1つである結核というグローバルヘルスの最重要課題の解決に貢献するものである。その中でも結核発症リスク関連遺伝子の統合的解析及び抗結核薬のゲノム薬理学的解析の成果の利用は、大きな効果が期待されるものであり、特筆に値する。

4-2. 相手国ニーズの充足

研究成果から、イソニアジド治療による副作用の予測のための宿主NAT2遺伝子検査及び結核集団発生調査用の結核菌の全ゲノム配列検査の利用が国家ガイドラインへ記載された。これらの成果の社会実装は、タイのニーズの充足に大きなインパクトがあると考えられ、将来の結核罹患率の低減に貢献するであろう。また、プロジェクト期間中に、社会実装ができたことは大変高く評価できる。

波及効果として、本研究によって得られたゲノム解析技術が結核のみならず他の分野にも活かされることに依り、他の疾患も対象としたGenomics Thailandプロジェクトが、タイ側研究代表者を責任者として開始されている。

4-3. 付随的成果

若手研究者の育成に大きく貢献している。日本及びタイ研究者による原著論文は15報と多数の論文を発表している。日本及びタイの若手研究者が国際学会等で発表を行い、筆頭著者として複数の論文を発表している。

治療中の肝障害予測等、日本を含む世界でも利用される可能性のある成果が出ている。

4-4. プロジェクトの運営

日本側は、強いリーダーシップを持つ研究代表者の下、経験の豊富な分担研究者を配置

している。また、若手の研究者を継続的に2名、長期派遣をしている。タイ側でも数多くの若手研究者が本課題の研究に参加している。タイ側の研究代表者は、保健省の上層部及び部下からの信頼も厚く、研究分野のみならず保健医療行政にも広く人脈を持っている。

タイの研究代表者は、以前、日本の研究代表者の教室で研究し論文を発表したこと、他のタイ側の研究者も日本の結核研究所での研修や日本への留学等を経験している者も多く、日本とタイの研究者同士は、現地でのプロジェクト開始前から信頼関係が強固に築かれており、また、開始後も十分に維持できている。

5. 今後の課題

- 1) 発展的に継続されることが期待される。
- 2) 研究成果が、日本においても活用されることが期待される。
- 3) 知財を含め創薬への応用が期待される。

以上