

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）
令和7年度追跡調査報告書

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26年度－平成30年度)

2. 研究開発代表者（所属は研究開発終了時）

- 日本側研究開発代表者：徳永 勝士（東京大学大学院医学系研究科 教授）
- 相手国側研究開発代表者：Surakameth Mahasirimongkol（タイ保健省医科学局 上級研究員）

3. 研究開発の概要

本研究課題では、ヒトと病原菌のゲノム情報の統合的な活用により、(i) 結核の発症高リスク群の診断法と(ii) 抗結核薬の有効性・副作用予測システムを開発し、将来的にはタイ国内のみならず、日本を含め国際的に広く応用可能な結核制圧に向けた対策作りを目指した。研究開発期間中には、(i) 北京型と非北京型の各型結核菌の感染に関連する遺伝子多型 (Single-nucleotide polymorphism) の同定、(ii) 抗結核薬による肝障害に関する NAT2 (N-acetyltransferase 2) 遺伝子多型の特定、NAT2 遺伝子多型検出法の開発に成功した。

4. 追跡調査結果

本研究開発の上位目標（研究開発期間終了後5年程度での実現を想定）は、「ヒトと結核菌のゲノム情報の統合的活用により開発された結核診断法及びリスク予測システムによって結核罹患率が低下する」ことであり、以下の項目について調査を行った。

4-1. 研究開発終了後も上位目標に向けた活動（研究活動のみならず関連する取組みも含む）が継続・発展しているか。

本研究開発の成果である「結核の集団発生調査への結核菌の全ゲノムシークエンス解析の活用」と「抗結核薬治療時におけるイソニアジド代謝に関する NAT2 遺伝子解析」がタイ結核対策ガイドライン 2018 年版に反映された。また、本成果が高く評価された結果、令和 5 年に国際協力機構（JICA）の科学技術実装型技術協力プロジェクトの支援案件「タイ国ゲノム情報や新技術を活用した感染症対策の社会実装プロジェクト」として採択され、現在も研究開発を継続している。以上より、研究開発終了後も上位目標に向けた活動が継続・発展している。

4-2. 研究成果はどのような形で相手国に普及されているか。

タイ結核対策ガイドライン 2018 年版に採用された「抗結核薬治療時におけるイソニアジド代謝に関する NAT2 遺伝子解析」が一部の病院で結核治療に活用され、結核患者の致死率の減少が報告されている¹。現在、この治療法をさらに多くの病院に普及させるべく、上記の JICA 科学技術実装型技術協力プロ

ジェクトにおいて医療従事者への解析方法のトレーニングが進められている。以上により、ゲノム情報等を活用した結核対策は、タイにおいて着実に普及しつつある。

4-3. 日本への波及効果はあるか。国際共同研究の実施による成果・波及効果は何か（日本と相手国の人材育成、開発途上国の自立的研究開発能力の向上、共同研究の増加、相手国からの委託研究など）。研究成果は地球規模課題の解決に向けた科学技術の発展にも波及・貢献しているか。

研究開発終了から現在に至るまで、当該研究開発に関連した 17 報²の共著論文が *Cell Host Microbe* 誌、*Lancet Microbe* 誌、*Emerg Infect Dis* 誌、*Nat Commun* 誌など著名な科学雑誌に掲載された。特に *Cell Host Microbe* 誌に掲載された成果は、将来の結核治療法（個別化医療）開発のロードマップとなるものである。また、本研究開発に参加した研究者からは、タイ保健省伝統医学局の研究企画部長やタイ保健省医科学局医学生命科学研究所ゲノム医学センター長が輩出されており、タイ国家プロジェクトである *Genomics Thailand* を通じた多くの共同研究の運営や本研究成果であるゲノム情報の結核 mRNA ワクチン開発への活用などが行われている。さらに、本研究チームは、アジアの代表として国際結核宿主遺伝学コンソーシアムに参画し、アフリカ系、アジア系、ヨーロッパ系集団 14,153 症例の解析から、結核の感受性には宿主遺伝が重要な影響を及ぼしていることを明らかにした。以上より、本研究課題は、日本とタイの二国間共同研究の枠を超えて、地球規模課題の解決のための科学技術の進展にも波及的な効果をもたらし貢献している。

¹SATREPS 事業の社会実装を促進する取り組み事例集（2022 年）

²研究期間終了後に発表された当該研究開発に関連した共著論文

- Kasamatsu A, Miyahara R, Yoneoka D, Toyo-Oka L, Chiyasirinroje B, Imsanguan W, Suvichapanich S, Yanai H, Wattanapokayakit S, Nedsuwan S, Boonbangyang M, Palittapongarnpim P, Tokunaga K, Mushiroda T, Mahasirimongkol S., One-year mortality of tuberculosis patients on isoniazid-based treatment and its association with rapid acetylator NAT2 genotypes., 2025, *Int J Infect Dis.*, Mar 25:107895. doi: 10.1016/j.ijid.2025.107895. Epub ahead of print.
- Hamilton F, Schurz H, Yates TA, Gilchrist JJ, Möller M, Naranbhai V, Ghazal P, Timpson NJ; Genes & Health Research Team; International Tuberculosis Host Genetics Consortium, Altered IL-6 signalling and risk of tuberculosis: a multi-ancestry mendelian randomisation study., 2025, *Lancet Microbe.*, Jan;6(1):100922. doi: 10.1016/S2666-5247(24)00162-9. Epub 2024 Nov 21.
- Worakitchanon W, Yanai H, Piboonsiri P, Miyahara R, Nedsuwan S, Imsanguan W, Chaiyasirinroje B, Sawaengdee W, Wattanapokayakit S, Wichukchinda N, Omae Y, Palittapongarnpim P, Tokunaga K, Mahasirimongkol S, Fujimoto A., Comprehensive analysis of *Mycobacterium tuberculosis* genomes reveals genetic variations in bacterial virulence., 2024, *Cell Host Microbe.*, 32(11):1972-1987.e6. doi: 10.1016/j.chom.2024.10.004.
- Schurz H, Naranbhai V, Yates TA, Gilchrist JJ, Parks T, Dodd PJ, Möller M, Hoal EG, Morris AP, Hill AVS; International Tuberculosis Host Genetics Consortium., Multi-ancestry meta-analysis of host genetic susceptibility to tuberculosis identifies shared genetic architecture., 2024, *eLife*, Jan 15;13:e84394. doi: 10.7554/eLife.84394.
- Miyahara R, Piboonsiri P, Chiyasirinroje B, Imsanguan W, Nedsuwan S, Yanai H, Tokunaga K, Palittapongarnpim P, Murray M, Mahasirimongkol S., Risk for Prison-to-Community Tuberculosis Transmission, Thailand, 2017-2020, 2023, *Emerg Infect Dis.*, 29(3):477-483. doi: 10.3201/eid2903.221023.
- Phelan J, Gomez-Gonzalez PJ, Andreu N, Omae Y, Toyo-Oka L, Yanai H, Miyahara R, Nedsuwan S, de Sessions PF, Campino S, Sallah N, Parkhill J, Smittipat N, Palittapongarnpim P, Mushiroda T, Kubo M, Tokunaga K, Mahasirimongkol S, Hibberd ML, Clark TG., Genome-wide host-pathogen analyses reveal genetic interaction points in tuberculosis disease., 2023, *Nat Commun.*, 14(1):549. doi: 10.1038/s41467-023-36282-w.
- Netikul T, Thawornwattana Y, Mahasirimongkol S, Yanai H, Maung HMW, Chongsuvivatwong V, Palittapongarnpim P., Whole-genome single nucleotide variant phylogenetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* Lineage 1 in endemic regions of Asia and Africa., 2022, *Sci Rep.*, Jan 28;12(1):1565. doi: 10.1038/s41598-022-05524-0.
- Thawornwattana Y, Mahasirimongkol S, Yanai H, Maung HMW, Cui Z, Chongsuvivatwong V, Palittapongarnpim P., Revised nomenclature and SNP barcode for *Mycobacterium tuberculosis* lineage 2., 2021, *Microb Genom.*, Nov;7(11):000697. doi: 10.1099/mgen.0.000697.

- Soe PT, Hanthamrongwit J, Saelee C, Kyaw SP, Khaenam P, Warit S, Satproedploi N, Mahasirimongkol S, Yanai H, Chootong P, Leepiyasakulchai C., Circulating IgA/IgG memory B cell against Mycobacterium tuberculosis dormancy-associated antigens Rv2659c and Rv3128c in active and latent tuberculosis., 2021, *Int J Infect Dis*, Sep;110:75-82. doi: 10.1016/j.ijid.2021.07.033.
- Chanhom N, Wattanapokayakit S, Satproedploi N, Suvichapanich S, Mahasirimongkol S, Chaikledkaew U, Udomsinprasert W, Mushiroda T, Jittikoon J., CYP2E1, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms and their associations with susceptibility to antituberculosis drug-induced liver injury in Thai tuberculosis patients., 2021, *Heliyon*, Apr 20;7(4):e06852. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06852.
- Tantivitayakul P, Juthayothin T, Ruangchai W, Smittipat N, Disratthakit A, Mahasirimongkol S, Tokunaga K, Palittapongarnpim P, Identification and in silico functional prediction of lineage-specific SNPs distributed in DosR-related proteins and resuscitation-promoting factor proteins of *Mycobacterium tuberculosis*., 2020, *Heliyon*, 6(12): e05744, 2020. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05744.
- Wichukchinda N, Pakdee J, Kunhapan P, Imunchot W, Toyo-Oka L, Tokunaga K, Mahasirimongkol S., Haplotype-specific PCR for NAT2 diplotyping., 2020, *Hum Genome Var*, May 11;7:13. doi: 10.1038/s41439-020-0101-7.
- Miyahara R, Piyaworawong S, Prachamat P, Wongyai J, Bupachat S, Yamada N, Summanapan S, Yanai H, Mahasirimongkol S., High tuberculosis burden among HIV-infected populations in Thailand due to a low-sensitivity tuberculin skin test., 2020, *J Infect Public Health*, Apr;13(4):657-660. doi:10.1016/j.jiph.2019.08.010.
- Tantivitayakul P, Ruangchai W, Juthayothin T, Smittipat N, Disratthakit A, Mahasirimongkol S, Viratyosin W, Tokunaga K, Palittapongarnpim P; Homoplastic single nucleotide polymorphisms contributed to phenotypic diversity in *mycobacterium tuberculosis*., 2020, *Sci. Rep.*, 10(1): e8024, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-64895-4.
- Suvichapanich S, Wattanapokayakit S, Mushiroda T, Yanai H, Chuchottawon C, Kantima T, Nedsuwan S, Suwankesawong W, Sonsupap C, Pannarunothai R, Tumpattanakul S, Bamrungram W, Chaiwong A, Mahasirimongkol S, Mameechai S, Panthong W, Klungtes N, Munsoo A, Chauyachana U, Maneerat M, Fukunaga K, Omae Y, Tokunaga K., Genomewide Association Study Confirming the Association of NAT2 with Susceptibility to Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury in Thai Patients, 2019, *Antimicrob Agents Chemother*, Jul 25;63(8):e02692-18. doi: 10.1128/AAC.02692-18.
- Ajawatanawong P, Yanai H, Smittipat N, Disratthakit A, Yamada N, Miyahara R, Nedsuwan S, Imasanguan W, Kantipong P, Chaiyasiliroje B, Wongyai J, Plitphonganphim S, Tantivitayakul P, Phelan J, Parkhill J, Clark TG, Hibberd ML, Ruangchai W, Palittapongarnpim P, Juthayothin T, Thawornwattana Y, Viratyosin W, Tongsim S, Mahasirimongkol S, Tokunaga K, Palittapongarnpim P, A novel Ancestral Beijing sublineage of *Mycobacterium tuberculosis* suggests the transition site to Modern Beijing sublineages., 2019, *Sci. Rep.*, 9(1): 13718, 2019. doi: 10.1038/s41598-019-50078-3.
- Disratthakit A, Toyo-oka L, Thawong P, Paiboonsiri P, Wichukjinda N, Ajawatanawong P, Thipkrua N, Suthum K, Palittapongarnpim P, Tokunaga K, Mahasirimongkol S, An optimized genomic VCF workflow for precise identification of *Mycobacterium tuberculosis* cluster from cross-platform whole genome sequencing data., 2019, *Infect. Genet. Evol.*, 79: 104152, 2019. doi: 10.1016/j.meegid.2019.104152.

以上