

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金

(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

補助事業課題名： (日本語) 非結核性抗酸菌の疫学・診断・治療に関する研究
(英語) Study of epidemiology, diagnosis, and therapeutics for non-tuberculous mycobacteria infections

補助事業担当者 (日本語) 免疫部・部長・阿戸 学
所属役職氏名： (英語) Department of Immunology・Director・Manabu Ato

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

非結核抗酸菌(NTM)症の疫学研究(分担：御手洗聡・結核研究所・部長)として、2014年1月～3月の肺NTM症と新登録結核患者数に関してアンケート調査を実施し、罹患率の推定を行った。肺NTM症の罹患率は全国で14.7/10万人であり、NTM症の急速な増加と、結核の罹患率(2015年)をはじめて上回ったことを明らかにした。主要検査会社の抗酸菌データ(2012-2013年：11万件)を解析し、期間有病率(2年間)を24/10万人と推定した。更に、有病率はアンケート調査と同様に西日本で高いこと、菌種毎の地域差異を明らかとした。*M. intracellulare* は西日本に多く *M. avium* は東日本で高い。*M. kansasii* は近畿地方に、*M. abscessus* は九州沖縄地方で高い。ナショナルデータベースを用いて全国の肺NTM症罹患率・有病率を検討した結果、2012年における新規患者は32,265人、罹患率は人口10万対25.3であった。2013年における有病者は148,029人、有病率は年+12～22%増加しており人口10万対116.3であった。

分子疫学研究、診断・治療開発の基本となるゲノム解析研究(分担：西内由紀子・大阪市立大学・助教)として、肺NTM症のうち、わが国で最も多い *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis*(MAH) 症の悪化症例ならびに安定症例、計8症例から得られた8分離株の全ゲノム配列を解読した。さらに、これらの8症例について、数年にわたり経時的に分離した25株のゲノム分析を行った。その結果、安定症例分離MAH菌では、遺伝子変異が少ないことが判明した。また悪化症例、安定症例特有の遺伝子マーカーの候補としてPPE12遺伝子を見出した。MAH菌の関連した生物学的性状として、富栄養、低酸素環境が、MAH菌のバイオフィルム形成に重要で、グリコペプチドリピッド依存的に気液界面ペリクルが形成されることを明らかにした。さらに、複製とエネルギー合成の同時抑制が、抗酸菌の静止期以降の生存に重要で

あることを明らかにした

診断薬開発に関する研究（分担：松本壮吉・新潟大学・教授、前倉亮治・刀根山病院・副院長、杉田昌彦・教授、瀬戸真太郎・結核研究所・室長）では、肺 MAH 症の予後予測や病勢を評価できる宿主バイオマーカーとして、MAC-IgA 抗体と TBGL-IgG 抗体を同定した。また、菌側の診断用分子探索では、血中抗体が認識する診断候補抗原、および尿中の候補バイオマーカーを発見した。生体内で MAC 菌が増殖していることの免疫学的指標として、グルコースモノミコール酸を同定し、それに対する特異的 T 細胞応答を鋭敏かつ簡便に検出する ELISPOT 法を開発した。MAC 由来グルコースモノミコール酸合成酵素の X 線結晶構造を解明し、酵素反応の分子機序を明らかにした。肺 MAC 症感染組織標本のプロテオミクス解析を行い、乾酪壊死層と細胞層とでそれぞれ特異的に発現しているタンパク質を見出した。

治療法開発に関する研究（分担：大原直也・岡山大学・教授、瀬戸真太郎・結核研究所・室長）として、非結核性抗酸菌における薬剤排出能の評価系を確立した。MAH 臨床分離株では抗菌薬の排出には複数の種類の排出機構が関与していることを示す結果が得られた。ヒト末梢血由来マクロファージに MAH が感染した際に、myosin Ig やオートファジーアダプタータンパク質である p62 も結核菌や BCG 感染に比べて増加しており、新規薬剤ターゲットの候補となる可能性がある。

疫学およびゲノムデータを基本として、NTM 症の実態把握および新規診断・治療法開発を推進する体制構築が研究期間内に成し遂げられた。

英文

Regarding epidemiological studies for non-tuberculous mycobacteria (NTM) diseases (Dr Satoshi Mitarai, Research Institute for Tuberculosis (RIT), they estimate the incidence rate of lung NTM diseases in Japan from January to March 2013 is 14.7/ 100,000 by questionnaire to core hospitals for pulmonary diseases in Japan. The incidence of NTM was higher than that of tuberculosis at the same period (2015), suggesting incidence of NTM diseases has been rapidly increasing in these days. The similar trend is suggested by another study using Laboratory-based analysis during 2012-2013, which estimates 2-year prevalence rate of 24.0 per 100,000. The prevalence of *M. kansasii* was highest in the Kinki region, and *Mycobacterium abscessus* had the greatest prevalence in the Kyushu-Okinawa region. The proportion of *M. intracellulare* in MAC cases was higher in the South-western part of Japan than northern regions. They also estimate prevalence of lung NMN diseases from national database, resulting in number of newly-diagnosed lung NTM disease patients is 32,256 and the incident rate is 24/100,000 in 2012. They find the prevalence in 2013 is 148,029 and the prevalence rate is 116.3/ 100,000 and it shows 12-22% increase per year.

Regarding genomic studies of NTM (Dr. Yukiko Nishiuchi, Osaka City University), they determine whole genome sequences of 8 strains of *M. avium* subsp. *hominissuis* (MAH), which is the most frequently isolated NTM in Japan, from both stable and worsening patients with lung MAH infections at Toneyama Hosiptal. Furthermore, they find isolates from stable NTM disease have less mutations as compared with those from worsening NTM diseases. In addition, they identify a candidate gene marker, which could predict worsening clinical course of the NTM disease.

Regarding development of diagnostic tools and related studies (Drs Sohkiichi Matsumoto, Niigata University, Ryoji Maekura, Toneyama Hospital, Masahiko Sugita, Kyoto University, Shintaro Seto, RIT), they pick up anti-GPL-core-IgA and anti-HBNA IgG as host serum biomarkers, which could predict prognosis and clinical course. They also identify several MAH-derived biomarker candidates that are detected by sera or urine from the patients. They also identify glucose-monomycoric acid as an immunological biomarker for active NTM infection and develop an ELISPOT assay to detect NTM-specific T cell immune response. They further identify proteins that are specifically expressed

in NTM granulomas, suggesting they could be marker candidates to diagnose NTM disease in pathological approach.

Regarding development of new therapeutics and related studies (Dr Naoya Ohara, Okayama University), they establish a system for evaluating excretion of antibiotics from NTM. They find NAH clinical isolates have multiple excretion mechanism for antibiotics.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 4 件)

1. Morimoto K, Hasegawa N, Izumi K, Namkoong H, Uchimura K, Yoshiyama T, Hoshino Y, Kurashima A, Sokunaga J, Shibuya S, Shimojima M, Ato M, Mitarai S. A Laboratory-Based Analysis of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease in Japan from 2012 to 2013. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Jan;14(1):49-56. doi: 10.1513/AnnalsATS.201607-573OC.
2. Kewcharoenwong C, Rinchai D, Nithichanon A, Bancroft G, Ato M*, Lertmemongkolchai G*. Glibenclamide impairs responses of neutrophils against *Burkholderia pseudomallei* by reduction of intracellular glutathione. *Sci Rep*. 2016 Oct 7;6:34794. doi: 10.1038/srep34794.
3. Ikebe T, Matsumura T, Nihonmatsu H, Ohya H, Okuno R, Mitsui C, Kawahara R, Kameyama M, Sasaki M, Shimada N, Ato M, Ohnishi M. Spontaneous mutations in *Streptococcus pyogenes* isolates from streptococcal toxic shock syndrome patients play roles in virulence. *Sci Rep*. 2016 Jun;27 (6), 28761. doi:10.1038/srep28761.
4. Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, Hoshino Y, Hasegawa N, Ato M, Mitarai S. Nationwide survey on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in Japan(1). *Emerg Infect Dis*. 2016 Jun;22(6):1116-7. doi:10.3201/eid2206.151086.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Pulmonary Non-Tuberculous Mycobacterial Disease in Japan: Epidemiological and Genetic Analysis, 口頭, 阿戸学, The 13th Taiwan-Japan Symposium, 2016/9/7, 国外.
2. *Mycobacteria avium complex*(MAC)症の血清診断法、疫学、全ゲノム解析に関する研究について, 口頭, 阿戸学, 19th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim, 2017/2/8, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名：(日本語) 非結核性抗酸菌の疫学・診断・治療に関する研究
(英語) Study of epidemiology, diagnosis, and therapeutics for non-tuberculous mycobacteria infections

研究開発担当者 (日本語) 公益財団法人結核予防会結核研究所 抗酸菌部 部長 御手洗 聡
所属 役職 氏名：(英語) Satoshi Mitarai, Head, Department of Mycobacterium Reference and Research, the Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

実施期間：平成 27 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語)
開発課題名：(英語)

研究開発分担者 (日本語)
所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：国立感染症研究所・免疫部・阿戸 学 総括研究報告を参照。

[御手洗 聡]

呼吸器疾患診療専門施設を中心にアンケート調査を行い、2014 年時点での非結核性抗酸菌症の罹患率が 14.4/10 万人であり、すでに結核の罹患率を超えて増加していることを示した。また、検査センターデータを用いて細菌学的な診断からの検証もを行い、同疾患群が期間有病率として 12/10 万人程度であることを初めて示した。さらにナショナルデータベースを用いて全国の肺 NTM 症罹患率・有病率を検討し、レセプトが 5 回以上の者を肺 NTM 症患者と定義した場合、2012 年における新規患者は 32,265 人、罹患率は人口 10 万対 25.3 であった。2013 年における有病者は 148,029 人、有病率は年+12～22%増加しており人口 10 万対 116.3 であった。

[瀬戸真太郎]

1. マクロファージにおける *M. avium* 感染によって特異的に発現するタンパク質の探索

ヒト末梢血由来マクロファージに *M. avium* を感染させて、発現が増加するタンパク質を探索した。*M. avium* 感染ではマイナー組織適応抗原である myosin Ig の発現増加を観察した。また、オートファジーアダプタータンパク質である p62 も結核菌や BCG 感染に比べて増加していることが明らかになった。

2. 肺 MAC 症感染組織における特異的分子マーカーの探索

肺 MAC 症で手術切除されたホルマリン固定パラフィン胞埋 (FFPE) 標本のプロテオミクス解析を行った。ヘマトキシリン染色を行った FFPE からレーザーマイクロダイセクションで肉芽腫の乾酪壊死層と周辺の細胞層をそれぞれ切り出した。乾酪壊死層および細胞層からそれぞれ約 1200 タンパク質を同定することができた。ペプチドプリカーサーイオン強度を比較することによる非標識定量法によって、それぞれの感染組織に含まれるタンパク質の発現量を比較した。乾酪壊死層と細胞層とでそれぞれ特異的に発現しているタンパク質を見出すことができた。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 件、国際誌 件)

[御手洗 聡]

1. Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, Hoshino Y, Hasegawa N, Ato M, Mitarai S. Nationwide survey on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in Japan. *Emerg Infect Dis* 2016; 22(6): 1116–1117.
2. 御手洗聡. 非結核性抗酸菌の分類と検査法 特集・非結核性抗酸菌症の今日の問題点. 化学療法の領域 2016; 32(8): 33-40.
3. Morimoto K, Hasegawa K, Izumi K, Namkoong H, Uchimura K, Yoshiyama T, Hoshino Y, Kurashima A, Sokunaga J, Shibuya S, Shimojima M, Ato M, Mitarai S. A Laboratory-based Analysis of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease in Japan from 2012 to 2013. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14(1):49-56.

[瀬戸真太郎]

1. Oishi S, Takano R, Tamura S, Tani S, Iwaizumi M, Hamaya Y, Takagaki K, Nagata T, Seto S, Horii T, Osawa S, Furuta T, Miyajima H, Sugimoto K. M2 polarization of murine peritoneal macrophages induces regulatory cytokine production and suppresses T-cell proliferation. *Immunology*. 2016, 149, 320-328

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

[御手洗 聡]

1. Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, Hoshino Y, Hasegawa N, Manabu A, Mitarai S. Nationwide Survey On The Epidemiology Of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial In Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 191; 2015: A5268 American Thoracic Society 2015 International Conference, May 15-20, 2015 – Denver.
2. 南宮湖, 倉島篤行, 森本耕三, 星野仁彦, 長谷川直樹, 阿戸学, 御手洗聡. 本邦における肺非結核性抗酸菌症の疫学的実態に関する全国調査 (第 1 報) 日本呼吸器学会誌 2015;. 第 55 回日本呼吸器学会総会 東京 2015 年 4 月 17–19 日
3. 南宮湖, 倉島篤行, 森本耕三, 長谷川直樹, 御手洗聡. 本邦における肺非結核性抗酸菌症の疫学的実態に関する全国調査 日本化学療法学会雑誌 2015; 63S: 202. 第 63 回日本化学療法学会総会 東京 2015 年 6 月 4-6 日

4. 御手洗聡. 非結核性抗酸菌症の最新疫学と治療. 水戸非結核性抗酸菌症講演会 (2/22, 水戸, 2016)
5. Morimoto K, Hasegawa N, Izumi K, Namkoong H, Uchimura K, Hoshino Y, Kurashima A, Sokunaga J, Shibuya S, Shimojima M, Ato M, Mitarai S. Laboratory based survey for pulmonary non-tuberculous mycobacteriosis in Japan: 2012-2013. Am J Respir Crit Care Med 193; 2016: A3719. American Thoracic Society 2016 International Conference, May 13-18, San Francisco, 2016.
6. 森本耕三, 長谷川直樹, 泉 清彦, 南宮湖, 内村和弘, 星野仁彦, 倉島篤行, 速永 淳, 渋谷俊介, 霜島正浩, 御手洗聡. 抗酸菌検査情報を用いた肺非結核性抗酸菌症サーベイランス: 2012-2013. 結核 2016; 91(3): 367. 第 91 回日本結核病学会総会 金沢 2016 年 5 月 26-27 日
7. Morimoto K, Aono A, Murase Y, Chikamatsu K, Igarashi Y, Yi L, Ofuji T, Yamada H, Takaki A, Kurashima A, Mitarai S. Clinico-microbiological analysis of *Mycobacterium abscessus* complex in Japan. ERS International Congress 2016, London, United Kingdom, 3-7 September 2016.
8. 御手洗聡. 抗酸菌感染症の現状 (シンポジウム) 日本臨床微生物学会雑誌 2017; 27(S1): 136. 第 28 回日本臨床微生物学会総会・学術集会 長崎 2017 年 1 月 20-22 日
9. 泉 清彦, 森本耕三, 内村和広, 長谷川直樹, 吉山 崇, 南宮湖, 星野仁彦, 倉島篤行, 御手洗聡. ナショナルデータベースを用いた非結核性抗酸菌症の疫学研究. 結核 2017; 92(2): 231. 第 92 回日本結核病学会総会 東京 2017 年 3 月 23-24 日
10. 森本耕三, 泉 清彦, 長谷川直樹, 吉山 崇, 南宮湖, 星野仁彦, 倉島篤行, 御手洗聡. ナショナルデータベースを用いた非結核性抗酸菌症の治療実態調査. 結核 2017; 92(2): 277. 第 92 回日本結核病学会総会 東京 2017 年 3 月 23-24 日

[瀬戸真太郎]

1. Seto S, Nagata T, Koide Y. Mycobacterium tuberculosis escapes from autophagic target by hijacking the function of the host actin binding protein Coronin-1a. 50th U.S. -Japan Cooperative Medical Sciences Program. North Bethesda, MD. January 11-15, 2016.
2. 瀬戸真太郎、慶長直人. 結核菌感染樹状細胞におけるオートファゴソーム形成機構. In: 第 91 回日本結核病学会総会: 5 月 26-27 日 2016; 金沢; 2016
3. 瀬戸真太郎, 森本耕三, 吉田 勤, 土方美奈子, 松下育美, 白石祐治, 永田 年, 倉島篤行, 慶長直人. プロテオミクス解析による肺 MAC 症肉芽腫の分子解剖. 第 90 回日本細菌学会総会, 仙台, 3 月 19-21 日, 2017
4. 瀬戸真太郎, 森本耕三, 吉田 勤, 土方美奈子, 松下育美, 白石祐治, 倉島篤行, 慶長直人. プロテオミクス解析による (多剤耐性) 結核症、および *Mycobacterium avium* complex 症感染組織における特異的分子マーカーの探索. 第 92 回日本結核病学会総会, 東京, 3 月 23-24 日, 2017

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 平成 26 年度「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業」

(英語)

研究開発課題名：(日本語) 非結核性抗酸菌症の疫学・診断・治療に関する研究

(英語) Study of epidemiology, diagnosis, and therapeutics for non-tuberculous mycobacteria infections

研究開発担当者 (日本語) 阿戸 学

所属 役職 氏名：(英語) 国立感染症研究所 免疫部 部長

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) *M. kansasii* や *M. abscessus* など非結核性抗酸菌症の迅速診断系の確立

開発課題名：(英語) Development of the rapid diagnosis of NTM diseases

研究開発分担者 (日本語) 新潟大学大学院医歯学総合研究科細菌学分野 教授 松本 壮吉

所属 役職 氏名：(英語) Department of Bacteriology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Professor, Sohkiichi Matsumoto

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：国立感染症研究所 免疫部 部長 阿戸 学 総括研究報告を参照。

- (1) NTM 症の新規診断抗原 2 種を特定した。
- (2) 富栄養、低酸素環境が、MAC のバイオフィルム形成に重要で、グリコペプチドリピッド依存的に気液界面ペリクルが形成されることを明かにした (Totani et al Sci Rep, 2017)。
- (3) 複製とエネルギー合成の同時抑制が、抗酸菌の静止期以降の長期生存に重要であることを明かにした (Shymaa et al, Paper in Revision, 2017)。

- (1) We identified the novel two antigens for the diagnosis of NTM diseases.

- (2) We clarified nutrition rich and low oxygen condition induce biofilm-like pellicle formation of *Mycobacterium avium* subsp. *Hominissuis* depending on the glycolipid. We published this data on the Sci Rep, in 2017.
- (3) We clarified the suppression of DNA replication and energy production is necessary for long term survival of mycobacteria. The paper on this is in revision in the Journal..

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 1 件）

1. Totani, T., Y. Nishiuchi, Y. Tateishi, Y. Yoshida, H. Kitanaka, M. Niki, Y. Kaneko, and S. Matsumoto. 2017. Effects of nutritional and ambient oxygen condition on biofilm formation in *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* via altered glycolipid expression. *Sci, Rep* 2045-2322.

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Anna G. Savitskaya、西山晃史、大原直也、松本壮吉。抗酸菌における誘導発現系を用いた *Mycobacterial* DNA-binding protein 1 の機能解析第 90 回日本細菌学会総会。仙台、2017 年 3 月 19 日～21 日（国内）
2. 西山 晃史、Shymaa Enany、立石 善隆、尾関 百合子、Anna G. Savitskaya¹、山口雄大、西田由貴子、阿戸学、松本 壮吉。抗酸菌の長期の生存に必須な細胞機能のヒストン様タンパク質依存的な制御第 90 回日本細菌学会総会。仙台、2017 年 3 月 19 日～21 日（国内）
3. 西内 由紀子、戸谷 孝洋、金子 幸弘、松本 壮吉。非結核性抗酸菌のバイオフィルム形成における栄養条件と Glycopeptidolipid の役割。第 90 回日本細菌学会総会。仙台、2017 年 3 月 19 日～21 日（国内）
4. 松本 壮吉、シンポジウム、結核・抗酸菌に特徴的な薬剤標的と新規薬剤の開発研究、第 65 回日本感染症学会東日本地方会（新潟）、2016 年 10 月 26-28 日（国内）
5. Anna Savitskaya, Akihiko Nishiyama, and Sohkichi Matsumoto, Morphologic analysis of the functions of the mycobacterial protein, 第 53 回 日本細菌学会中部支部会、(新潟) 2016 年 10 月 28-29 日（国内）
6. Yoshitaka Tateishi, and Sohkichi Matsumoto, Biofilm formation in *Mycobacterium avium* subsp. *Hominissuis*, 第 53 回 日本細菌学会中部支部会、(新潟) 2016 年 10 月 28-29 日（国内）
7. 西山 晃史、Anna Savitskaya、松本 壮吉、第 10 回細菌学若手コロッセウム（草津）、ヒストン様 DNA 結合タンパク質による結核菌の増殖抑制作用、平成 28 年 7 月 31 日-8 月 2 日（国内）

- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 松本 壮吉、結核・抗酸菌症研究の重要性と面白さ、NOA-METS 新潟医療技術科学オープンアトリエ第 7 回講演会、平成 28 年 7 月 22 日

(4) 特許出願
無し

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 感染症実用化研究事業 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging infectious Diseases

研究開発課題名：(日本語) 非結核性抗酸菌症の疫学・診断・治療に関する研究

(英語) Study of epidemiology, diagnosis, and therapeutics for non-tuberculous mycobacteria infections

研究開発担当者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 非結核性抗酸菌の脂質代謝と免疫応答

開発課題名：(英語) Lipid metabolism and immunity in non-tuberculous mycobacteria infections

研究開発分担者 (日本語) 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 教授 杉田 昌彦

所属 役職 氏名：(英語) Institute for Frontier Life and Medical Sciences, Kyoto University
Professor Masahiko Sugita

II. 成果の概要(総括研究報告)

研究開発代表者：国立感染症研究所・免疫部・阿戸 学 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 1 件、国際誌 0 件)

1. 水谷龍明, 杉田昌彦. 脂質免疫の新視点からみた非結核性抗酸菌感染症. 化学療法の領域. 2016, 32(11), 49-55.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成 2 8 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名：(日本語) 非結核性抗酸菌の疫学・診断・治療に関する研究
(英語) Study of epidemiology, diagnosis, and therapeutics for
non-tuberculous mycobacteria infections

研究開発担当者 (日本語) 副院長 前倉 亮治
所属 役職 氏名：(英語) Vice President/Ryoji Maekura

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語)
開発課題名：(英語)

研究開発分担者 (日本語)
所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者： 国立感染症研究所・免疫部・阿戸 学 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 5件、国際誌 6件）

1. Kitada S, Maekura R, Yoshimura K, Miki K, Miki M, Oshitani Y, Nishida K, Sawa N, Mori M, Kobayashi K. J Levels of Antibody against Glycopeptidolipid Core as a Marker for Monitoring Treatment Response in Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease: a Prospective Cohort Study. Clin Microbiol. 2017 Mar;55(3):884-892
2. Ose N, Maeda H, Takeuchi Y, Susaki Y, Kobori Y, Taniguchi S, Maekura R. Solitary pulmonary nodules due to non-tuberculous mycobacteriosis among 28 resected cases. Int J Tuberc Lung Dis. 2016 Aug;20(8):1125-9.
3. Kitada S, Yoshimura K, Miki K, Miki M, Hashimoto H, Matsui H, Kuroyama M, Ageshio F, Kagawa H, Mori M, Maekura R, Kobayashi K. Validation of a commercial serodiagnostic kit for diagnosing pulmonary Mycobacterium avium complex disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2015 Jan;19(1):97-103.
4. Kuroyama M, Kagawa H, Kitada S, Maekura R, Mori M, Hirano H. Exogenous lipid pneumonia caused by repeated sesame-oil pulling: A report of two cases. BMC Pulm Med. 2015 Oct 30;15(1):135. doi: 10.1186/s12890-015-0134-8.
5. Kitada S, Yoshimura K, Miki K, Miki M, Hashimoto H, Matsui H, Kuroyama M, Ageshio F, Kagawa H, Mori M, Maekura R, Kobayashi K. Validation of a commercial serodiagnostic kit for diagnosing Mycobacterium avium complex pulmonary disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19(1):97-103.
6. Nishiuchi Y, Tamaru A, Suzuki Y, Kitada S, Maekura R, Tateishi Y, Niki M, Ogura H, Matsumoto S. Direct detection of Mycobacterium avium in environmental water and scale samples by loop-mediated isothermal amplification. J Water Health. 2014 Jun;12(2):211-9.
7. 北田清悟 肺非結核性抗酸菌症(教育講演) kekkaku Vol91 No11-12:685-689, 2016
8. 北田清悟 微生物検査における技術革新 抗 GPL-core IgA 抗体検査用キット「キャピリア®MAC 抗体 ELISA」 臨床と微生物 Vol 43 (増刊号)609-612
9. 森 雅秀, 揚塩 文崇, 香川 浩之, 押谷 洋平, 藤川 健弥, 斎藤 晴子, 佐子 肇, 矢野 幸洋, 北田 清悟, 前倉 亮治 気管支洗浄液の遺伝子検査が迅速診断に有用であった肺カンサシ症の1例 結核 2015,90 巻8号 Page619-623
10. 森 雅秀, 揚塩文崇, 香川浩之, 押谷洋平, 藤川健弥, 斎藤晴子, 佐子 肇, 矢野幸洋, 北田清悟, 前倉亮治. 孤立結節陰影に対する気管支洗浄液の遺伝子検査で迅速に診断確定に至った肺カンサシ症の1例. 結核 2015;90(8):619-623
11. 北田清悟 非結核性抗酸菌症の血清診断法の意義と問題点 化学療法の領域 8月号 Vol. 32 No. 8 2016 pp75-77

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 肺 MAC 症において増悪する空洞の画像的特徴 口頭 押谷洋平、北田清悟、揚塩文崇、香川浩之、藤川健弥、森雅秀、前倉亮治 第 91 回日本結核病学会総会 2016. 5. 26 国内
2. 肺 Mycobacterium indicus pranii の一例 口頭 押谷洋平、北田清悟、澤信彦、西田浩平、香川浩之、里見明俊、藤川健弥、好村研二、三木真理、三木啓資、森雅秀、前倉亮治 第 117 回日本結核病学会近畿地方会・第 87 回日本呼吸器学会近畿地方会 2016. 7. 9 国内

3. TRC-kansasii に対して偽陽性を示した M. shinjukuense 症の一例 口頭 澤信彦、西田浩平、香川浩之、里見明俊、押谷洋平、好村研二、三木真理、三木啓資、北田清悟、前倉亮治 第 118 回日本結核病学会近畿地方会 2016. 12. 10 国内
4. 抗酸菌塗沫陽性・遺伝子検査陰性の肺抗酸菌症の実地診療 口頭 森 雅秀、揚塩文崇、香川浩之、松井秀記、北田清悟、前倉亮治 第 112 回日本内科学会講演会 2015/4/10 国内
5. NTM 症における今日の問題点 難治性肺 MAC 症患者に対するアミカシン吸入療法についての臨床的検討 口頭 北田清悟、揚塩文崇、香川浩之、押谷洋平、好村研二、三木真理、三木啓資、森 雅秀、前倉亮治 第 55 回日本呼吸器学会総会 2015/4/17 国内
6. 孤立結節陰影に対する気管支洗浄液の遺伝子検査で迅速に診断確定に至った肺カンサシ症の 1 例 秀、口頭 澤 信彦、揚塩文崇、押谷洋平、香川浩之、藤川健弥、橋本尚子、木村裕美、好村研二、三木啓資、三木真理、北田清悟、前倉亮治 第 85 回呼吸器学会近畿地方会 2015/7/11 国内
7. 浴室より分離された Mycobacterium avium subsp. hominissuis のバイオフィルム形成における環境因子の検討 口頭 前倉亮治 第 46 回 結核・非定型抗酸菌症治療研究会 2015/12/6
8. M. kansasii 遺伝子検査の臨床的有用性 口頭 森 雅秀、揚塩文崇、香川浩之、押谷洋平、藤川健弥、矢野幸洋、北田清悟、有村泰晃、齋藤晴子、佐子 肇、前倉亮治 第 90 回日本結核病学会総会 2015/3/27 国内
9. 気管洗浄液培養で診断された肺 Mycobacterium avium complex 症の長期臨床経過. 口頭 揚塩文崇、北田清悟、押谷洋平、香川浩之、矢野幸洋、藤川健弥、森 雅秀、前倉亮治 第 90 回日本結核病学会総会 2015/3/27 国内
10. 肺 MAC 症の血清診断、化学療法と経時的抗体価変化 口頭 北田 清悟、前倉亮治 第 90 回日本結核病学会総会 2015/3/27 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名：(日本語) 非結核性抗酸菌症の疫学・診断・治療に関する研究
(英語) Study of epidemiology, diagnosis, and therapeutics for non-tuberculous mycobacteria infections

研究開発担当者 (日本語) 医学部附属刀根山結核研究所 助教 西内由紀子

所属 役職 氏名：(英語) Toneyama Institute for Tuberculosis Research, Osaka City University Medical School,
Assistant Professor Yukiko Nishiuchi

実施期間：平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 全ゲノム解析による MAC 症の分子疫学解析法の確立と MAC 菌と環境/宿主相互作用の解明

開発課題名：(英語) Molecular epidemiological analysis and elucidation of the host-environmental interaction of MAC disease based on the whole genome analysis.

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語) i

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立感染症研究所 免疫部 阿戸 学 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0件、国際誌 2件)

1. Totani, T., Nishiuchi, Y., Tateishi, Y., Kitanaka, H., Niki, M., Kaneko, Y., and Matsumoto S. Effects of nutritional and ambient oxygen condition on biofilm formation in *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* via altered glycolipid expression. 2017. Sci. Rep. 7, 4177.
2. Nishiuchi, Y., Iwamoto, T., and Maruyama F. Infection sources of a common nontuberculous mycobacterial pathogen, *Mycobacterium avium* complex. 2017. Front. Med. 4. 27.
- 3.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 非結核性抗酸菌のバイオフィルム形成における細胞壁糖脂質の役割. ポスター, 西内由紀子, 立石善隆, 金子幸弘, 松本壮吉, 第91回日本結核病学会, 2016.5.27. 国内.
2. Pathogenic slow growers —environmental niches and biofilm formation—, 口頭, Nishiuchi, Y. ASM Microbe 2016. シンポジウム “Non-tuberculous mycobacteria” 2016.6.16-20 国外.
3. Role of nutritional richness, hypoxia, bioactive cell-wall glycopeptidolipid on biofilm formation in *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis*. ポスター, Tateishi, Y., Matsumoto, S., Nishiuchi, Y. ASM Microbe 2016. 2016.6.16-20 国外.
4. 低栄養条件下における非結核性抗酸菌のバイオフィルム形成, 口頭, 西内由紀子, 戸谷孝洋, 金子幸弘, 松本壮吉, 第30回日本バイオフィルム学会, 2016.7.2. 国内.
5. 非結核性抗酸菌のバイオフィルム形成における栄養条件と Glycopeptidolipid の役割 (The role of nutritional condition and glycopeptidolipid on biofilm formation of nontuberculous mycobacteria), ポスター, 西内由紀子, 戸谷孝洋, 立石善隆, 金子幸弘, 松本壮吉, 第90回日本細菌学会総会, 2017.3.19-21. 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 増え続ける肺 MAC 症の感染源 —浴室の MAC 菌の生態と定着を防ぐために— 西内由紀子, 清瀬地区学術講演会, 清瀬市, 結核研究所, 2017/3/3, 国内.

(4) 特許出願

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名： (日本語) 非結核性抗酸菌症の疫学・診断・治療に関する研究
(英語) Study of epidemiology, diagnosis, and therapeutics for non-tuberculous mycobacteria infections

研究開発担当者 (日本語) 大原 直也

所属 役職 氏名： (英語) Naoya OHARA, Professor, Department of Oral Microbiology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 非結核性抗酸菌の新規治療薬の開発を目指した細菌学的評価法と手法の開発

開発課題名： (英語) Development of an evaluation method and procedure for drug resistant non-tuberculous mycobacteria

研究開発分担者 (日本語) 大原 直也

所属 役職 氏名： (英語) Naoya OHARA, Professor, Department of Oral Microbiology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 国立感染症研究所・免疫部・阿戸学 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 0 件)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. チミジル酸合成酵素 ThyX の過剰発現は BCG の増殖を促進させる, 口頭, 竜門亜矢子, 中山真彰, 有村友紀, 阿戸学, 中島千絵, 鈴木定彦, 小崎弘貴, 大原直也, 第 69 回日本細菌学会中国・四国支部総会, 2016/10/15, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
無し

(4) 特許出願
無し