

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) 結核の診断及び治療の強化等に関する革新的な手法の開発に関する研究
(英語) Research on development of innovative method with regard to strengthening diagnosis and treatment of tuberculosis

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 副所長 加藤 誠也
所属 役職 氏名：(英語) The Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association
Vice- Director, Seiya Kato

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) 1)医療提供体制の再編成に関する研究
2)効果的・効率的スクリーニングに関する研究

開発課題名：(英語) 1) Research on restructuring supply system of medical care
2) Research on effective and efficient screening of tuberculosis

研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人結核予防会結核研究所 副所長 加藤 誠也
所属 役職 氏名：(英語) The Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association
Vice- Director, Seiya Kato

分担研究 (日本語) LTBI における結核菌、宿主の相互攻防に関する研究展開の情報収集
開発課題名：(英語) Survey research on the host-TB mutual interaction and defense strategy related to LTBI

研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人結核予防会 常務理事 貫和 敏博
所属 役職 氏名：(英語) Japan Anti-Tuberculosis Association, Executive Director, Toshihiro Nukiwa

分担研究 (日本語) 結核菌の病原性と形態学的特徴との関連
開発課題名：(英語) Correlation between pathogenicity and ultrastructural characteristics of *Mycobacterium tuberculosis*.

研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人結核予防会結核研究所 抗酸菌部 主任研究員 山田 博之

所属 役職 氏名：(英 語) The Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association
Department of Mycobacterial Reference and Research, Senior Researcher,
Hiroyuki Yamada

分 担 研 究 (日本語) 小児を対象とした精度の高い結核感染診断法の導入
開 発 課 題 名：(英 語) Research on the accurate diagnostic assay of TB infection for children
研究開発分担者 (日本語) 独立行政法人国立病院機構 南京都病院 小児科医長 徳永 修
所属 役職 氏名：(英 語) National Hospital Organization MinamiKyoto Hospital
Chief Pediatrician, Osamu Tokunaga

分 担 研 究 (日本語) 免疫抑制宿主における潜在性結核感染症の診断
開 発 課 題 名：(英 語) The diagnosis of latent tuberculosis infection in immunocompromised host.
研究開発分担者 (日本語) 千葉大学医学部附属病院 准教授 猪狩 英俊
所属 役職 氏名：(英 語) Chiba University Hospital, Associated Professor, Hidetoshi Igari

分 担 研 究 (日本語) 結核菌の迅速な検出及び病原性評価法の研究
開 発 課 題 名：(英 語) Rapid and quantitative detection of viable *Mycobacterium tuberculosis*
研究開発分担者 (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) The Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association
Department of Mycobacterium Reference and Research, Head, Satoshi Mitarai

分 担 研 究 (日本語) 結核におけるヒト血液指標の解析
開 発 課 題 名：(英 語) Investigation of whole-blood miRNAs as potential biomarkers for tuberculosis
研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人結核予防会結核研究所 生体防御部長 慶長 直人
所属 役職 氏名：(英 語) The Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association,
Department of Pathophysiology and Host Defense, Head, Naoto Keicho

分 担 研 究 (日本語) 多剤耐性結核治療レジメンの開発
開 発 課 題 名：(英 語) Development of regimen against MDR TB
研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人結核予防会複十字病院 結核センター長 吉山 崇
所属 役職 氏名：(英 語) Fukuji hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association,
Tuberculosis center, Head, Takashi Yoshiyama

分 担 研 究 (日本語) 東アジアで広まっている結核菌の遺伝的特徴
開 発 課 題 名：(英 語) Genetic features of *Mycobacterium tuberculosis* spreading out in East Asia
研究開発分担者 (日本語) 北海道薬科大学 教授 前田 伸司
所属 役職 氏名：(英 語) Hokkaido Pharmaceutical University School of Pharmacy,
Professor, Shinji MAEDA

分 担 研 究 (日本語) 結核菌ゲノム情報のデータマイニングとゲノム情報解析システムの開発

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

1-1 医療提供体制の再編成に関する研究（加藤誠也）

1) 地理情報システムを用いた結核稼働病床の需給バランスの検討

地理情報システムを利用した Two Step Floating Catchment Area 法により、結核病床への空間的アクセシビリティ（任意の距離内での結核患者数と結核病床数の比率）を検討した。昨年度までの分析に加えて、地域の都市化の度合い 4 段階（低、中低、中高、高）と病床アクセスを検討した。都市化の度合いが“低”～“中高”地域において、感染症病床およびモデル病床を活用することで、アクセス不良の患者をより減少させる効果が示唆された。更に、需給間の最大移動距離を 5-50km まで変化させる分析を実施した。都市化の度合いが高い地域では、より近距離で需要は満たされ、全病床導入のインパクトは小さかった。一方で、都市化の度合いが低～中高の地域では、遠距離でないと需要は満たされない為、全病床導入のインパクトは大きいことが確認された。結核医療への許容可能な移動距離にコンセンサスは存在せず、地域ごとに異なるため、各地域の状況に合わせて結果を解釈する必要がある。さらに、本研究テーマである物理的アクセスの範疇を越えた、受診行動の分析が必要である。本研究成果を学会及び英文雑誌にて発表した。

2) 医療提供体制の現状と課題

結核対策（行政・医療）、病院建築専門家の参加のもとに医療提供体制の現状と課題に関するワークショップを開催した。論点は、結核病床の課題（病床数、アメニティ）、モデル病床、合併症（特に認知症）を持つ患者の医療、入院期間、地域医療連携、結核医療の不採算、医療の質（感染症診査会）の質の確保で、対策現場における課題が明らかになった。

1-2 効果的・効率的スクリーニングに関する研究（加藤誠也）

1) 留学生の国別結核罹患率の検討

【目的】本邦の結核罹患率は、1951年の人口10万人対698から、2015年の14.4まで低下してきた。しかるに、昨今はグローバル化に伴い、外国出生者の結核が増加している。2015年には全結核患者の6.5%、年齢20-29歳の階層では50.1%が外国出生者で占められている。このため、今後、外国出生者の入国前結核健康診断の導入の検討が必要になると考えられる。その際、入国前健診の要否を判断するため、国別の移民の結核発病リスクを推定する必要がある。本研究では2010-14年に登録された留学生の結核患者について疫学的解析を行い、出生国別結核罹患率を計算し、本国の結核罹患率と比較した。【方法】留学生の結核患者とは、出生国が日本以外で職業が学生・生徒である者と定義した。結核登録者情報システムから、2010-14年に登録された留学生の結核患者の情報を得た。国別結核罹患率は世界保健機関（WHO）及び中華民国（臺灣）保健省から得た。【結果】2010-14年の間、1128人の留学生の結核患者が登録された。およそ半数（ $n = 530$, 46.9%）は中国出生者であり、一方、688人（61.0%）は男性であった。年齢の中央値は23歳であった。留学生の出生国別結核罹患率では、フィリピンが一番高かった（人口10万人対675、95%信頼区間[CI]：372-977）。留学生の出生国別結核罹患率と本国の結核罹患率との比較では、7カ国（中国、インドネシア、モンゴル、ミャンマー、ネパール、フィリピン、ベトナム）で、留学生の結核罹患率が統計学的有意に高かった。一方、韓国と中華民国は留学生の結核罹患率が統計学的有意に低かった。【結論】留学生の結核罹患率は、本国の結核罹患率より、本邦への移民の結核罹患率をより正確に反映している可能性が考えられる。今後、本邦においても入国前結核健康診断の導入の是非について議論することになるだろうが、その際、本邦への移民の結核発病リスクを検討する際、

各国の結核罹患率よりも、その国からの留学生の結核罹患率を検討する方が、より有用であると考えられる。

2) 日本で実施された航空機の接触者健診に関する追跡調査

【目的】 航空機内で結核患者と接触があった際の結核感染リスクを推定する。【方法】 全国 486 の保健所に対しアンケート調査を実施した。アンケート内容は、2012-2015 年の間、航空機内での接触に関連して、結核接触者検診を実施したか否か、について聞き、回答が Yes だった保健所にはさらに追加調査を実施した。追加調査では、初発患者の年齢階層、性別、結核菌検査結果、渡航地、利用した航空便名、滞空時間、接触者検診対象者数、接触者検診実施者数、IGRA 検査実施者数、IGRA 陽性者数であった。【結果】 対象 486 保健所の内、450 保健所から回答があった。計 42 名の塗抹陽性結核患者が 8 時間以上のフライトに搭乗し、接触者健診を実施した。651 名の接触者の IGRA 検査結果が得られた。このうち、25 名 (3.8%, 95%信頼区間: 2.5-5.6%) について IGRA 検査陽性であった。【考察】 航空機内において結核患者との接触があった者の接触者検診の結果を集計した。3.8%に IGRA 陽性であった。接触者には 65 歳以上の高齢者も含まれており、航空機内での接触以前に、既に結核に感染していた可能性も想定される。この中には航空機内での結核患者との接触は、必ずしも大きな結核感染リスクがあるとは考えにくい。今後、航空機内における結核患者との接触にかかる接触者検診の実施に当たっては、その対象を狭める (初発患者の周囲 2 席以内に座っていた者) 等の方策が考えられる。

3) 外国人留学生の IGRA 陽性率調査

日本における外国人留学生の結核感染率を調査するため、西村知泰専任講師(慶應義塾大学 保健管理センター)とともに、慶應義塾大学の外国人留学生を対象に、インターフェロン γ 遊離試験 (IGRA)を用いた結核感染調査を行った。結核高蔓延国出身の留学生 55 名の内、陽性 2 名、陰性 53 名、陽性率は 3.6%であった。慶應義塾大学の日本人学生の IGRA 陽性率は 0.73%であり、結核高蔓延国出身の留学生の IGRA 陽性率は高く、結核感染率が高いことが推測された。

4) 外国出生者健診の検討

昨年度に引き続き、外国人入国者における結核患者数及び入国前結核健診を導入した際の発見率について、推定を行った。今年度は対象者を新規入国者 (新規に入国査証を申請する者) と対象とし、また既に入国前健診を導入している諸外国からの発見率等の報告を参考に健診対象者となり得る集団を複数設定し、効果 (発見率) と影響 (発見者数) を比較検討した。また方法論を整理し、可能な限り推定値の精度の向上に努めた。その結果、新規入国者のうち、移住が主な目的である入国者に対して入国前結核健診を実施した場合の人口 10 万対発見率は既に同システムを導入している豪州・英国などと同程度であった。また、日本への入国者のうち、再入国の者が半数以上を占めることから、入国から 5 年以上経過している外国生まれ結核患者の課題も整理した。

2. LTBI における結核菌、宿主の相互攻防に関する研究展開の情報収集 (貫和敏博)

- 平成 28 年度計画申請時には、ボストンにおける情報収集を計画したが、その後、シンガポール大学 SPRINT-TB (Singapore Programme of Research Investigating New Approaches to Treatment of Tuberculosis) の年次報告に接し、創薬、診断、さらに臨床試験への展開とともに、宿主側要因への治療応用 (例えば抗 IL-4 抗体併用) 等興味ある内容に接し、アジアにおける新規の結核研究組織として研究展開の情報収集に変更し、調査を実施した。
- SPRINT-TB はシンガポール国立大学 (NUS) より約 18 億円の予算を獲得し、それ以外にも研究費を

集め、2019年までの5年計画で2014年に発足した。4つのテーマに分かれ、結核菌生理、創薬、臨床試験、及び公衆衛生的展開を有機的に組み合わせるとともに、NUSの先端組織A*STAR（Biopolis地区）との共同研究、またアジア諸国とA-TRACTION組織で臨床試験の展開や共同研究を計画している。抗結核薬短期有効多剤選択投与などの臨床試験とともに、抗IL-4抗体使用で宿主因子抑制による、結核治療の短期化臨床試験が注目される。結核菌に対する宿主反応の一部はLTBIを促進し、例えばIL-4は菌の排斥効果を妨げる。本臨床試験は、結核治療の短期的効率的改善を目的に、通常の抗結核治療（HRPE）に加え、抗IL-4抗体（Pasocolizumab、2.5 mg/kg、共同研究のGSK社より供与）を使用するもので、8週での菌陰性化と安全性を目的にした第2相臨床試験（ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01638520）である。すでに患者56名の登録が終了し、2017年内に結果を報告する予定であり、新規結核治療の可能性として注目される。

3. 結核菌の病原性と形態学的特徴との関連（山田博之）

マルチガスインキュベーターとガス透過性バッグを用いて、0.5%酸素濃度下で長期間結核菌を培養するシステムを確立した。本システムでは、同一菌集団を通常大気、低酸素環境間を任意に移行して継続観察出来る。

4. 小児を対象とした精度の高い結核感染診断法の導入（徳永修）

より精度の高い小児結核感染診断法を導入するため、小児結核感染・発病が疑われる例に対して、新たに開発されたQuantiFERON TB Plusを同時に適用し、その反応特性に関する検討を継続した。

5. 免疫抑制宿主における潜在性結核感染症の診断（猪狩英俊）

関節リウマチ患者(N=154)を対象に、潜在性結核感染症の診断目的に、QuantiFERON-TB Gold Plus(QFT)とTspot.TB(TSPOT)の比較試験を実施した。同時にCD4陽性リンパ球、CD8陽性リンパ球数を測定し、診断結果に及ぼす影響を分析した。

QFTの陽性率は9.7%、TSPOTの陽性率は4.5%であった。QFT、TSPOTの陽性率は、ともにCD4陽性リンパ球 $\geq 600/\mu\text{L}$ かつCD8陽性リンパ球 $\geq 400/\mu\text{L}$ で有意に陽性率が高かった。免疫抑制宿主の潜在性結核感染症の診断において、QFTもTSPOTもリンパ球サブセットに強く影響されることが明らかになった。CD4陽性リンパ球 $< 600/\mu\text{L}$ またはCD8陽性リンパ球 $< 400/\mu\text{L}$ の対象者では、潜在性結核感染症を正確にできない可能性が示された。

6. 結核菌の迅速な検出及び病原性評価法の研究（御手洗聡）

昨年度に実験室培養結核菌にて確立したEMA-qPCR法を用いた正死菌鑑別システムを、患者検体（喀痰）にて条件の再検討を行い、試薬濃度などの最適な条件を再設定した。使用する患者検体の保管条件（温度、採取後の時間など）の試験結果への影響についても、評価を行った。また、EMA/PMAの代わりとなる新規遺伝子増幅阻害試薬の検討を行い、結核菌に適すると考えられる候補試薬を選出した。

7. 結核におけるヒト血液指標の解析（慶長直人）

インターフェロン γ 遊離試験陽性・陰性の健常な医療従事者の全血液中のマイクロRNA発現量を

次世代シーケンサーを用いて網羅解析・比較し、陽性者で有意に発現の多い、潜在性結核感染症マーカーの候補を見出した。抗結核薬代謝関連遺伝子多型と結核臨床病態の関係を検討した。

8. 多剤耐性結核治療レジメンの開発 (吉山 崇)

複十字病院の治療成績ではリネゾリドの導入後治療成績が改善し、2011年以前の favorable な結果の症例が75%前後であったのが84%となった。しかし、デラマニド導入後の変化はまだ観察されていない。ベダキリン、デラマニド、リネゾリドを含んだ治療レジメンのトライアルが世界各地ですでに進行中である。

9. 東アジアで広まっている結核菌の遺伝的特徴 (前田伸司)

東アジア地区の結核研究者と共同で、各地域で広まっている結核菌の遺伝系統的な特徴を明らかにし、比較を行った。反復配列多型 (VNTR) のコピー数の分布の比較では、北京地区の結核菌 (北京型 modern) が他の地域の同系統の結核菌と異なり、独自に進化した可能性が高いことが示唆された。

10. 結核菌ゲノム情報のデータマイニングとゲノム情報解析システムの開発 (岩本朋忠)

H27年度に web 公開したゲノム情報解析システム (TGS-TB) の薬剤感受性予測機能を拡充し、特異度・感度の高いシステムを構築した。このツールを活用して、二次薬を含む12薬剤について最小発育阻止濃度と薬剤耐性関連遺伝子の変異箇所との相関を調べ、耐性強度を反映した迅速かつ高精度な薬剤感受性遺伝子検査法の開発に向けた基盤データを蓄積した。

11. 結核の伝播経路解明に関する分子疫学研究 (和田崇之)

結核低蔓延地域 (山形県) における結核患者由来菌株の遺伝型別解析から、高齢者が発端となる事例が多数存在し、再発事例の早期発見が結核の制圧において重要であることが示された。一方、高蔓延地域 (大阪市・あいりん地域) では、過去9年にわたる分離菌株の遺伝多型解析から、罹患率が高いものの大規模な集団事例は検出されなかった。また、新興型北京株が分離される傾向が年々高くなっており、同菌群の蔓延が徐々に進行しつつあることが示された。

12. 多剤耐性結核菌を中心とした結核菌ゲノムデータベースの構築と薬剤耐性マーカーの特定 (瀧井 猛将)

日本をはじめアジア諸国の結核菌株約1,600の全ゲノム情報とメタデータを収載したデータベース (GReAT) を構築した。メタデータには一般的な薬剤感受性試験の結果に加えて一次、二次の抗結核薬の最小増殖阻止濃度 (MIC) の結果も収載した。

13. 多様な連携による患者中心の医療と支援に関する研究 (永田容子)

日本版 DOTS の成功は保健所と病院の連携の構築・強化によるところが大きいと思われ、感染症法改正によってさらに多様な連携による患者支援が求められている。地域連携の評価の一つとして『結核看護システム (以下、本システム)』に「服薬支援パス」を搭載し試行した。また、医療職の感染発病リスク、喫煙習慣と再発との関連、医療機関から提供される連絡票について分析を行った。さらに、国のサーベイランスシステムの更改において、本システムをコホート情報入力画面に代わる『服薬支援システム』として反映させることを提案した。

14-1 再発に関する前向き研究（鎌田有珠）

2009年から行っている結核標準治療の prospective cohort 検討は2013年に entry を終わり、現在、追跡調査中である。2015年の研究課題の高齢者への標準治療の retrospective cohort の検討では、80才以上の高齢者では PZA を含む標準治療、含まない標準治療いずれも、もともと肝機能正常で治療開始前の PS が悪くない症例でも重篤な肝障害が起こりうることを報告した。

14-2. 全国薬剤耐性調査（鎌田有珠）

研究参加施設に於いて2012～2013年に結核患者から分離された結核菌8,681株分の薬剤感受性試験結果及び登録保健所と年齢・性別の情報を取得した。登録保健所から結核登録者情報へのアクセス権の貸与を受け、結核菌情報と臨床情報のマッチングを行った。アクセス権は266保健所（78.0%, 266/341）から得られており、2,482株のマッチングを実施できた。また、多剤耐性結核菌99株の感受性試験から、多剤耐性結核菌における超多剤耐性結核菌の割合が23.2%であることが判明した。

英文

1-1 Research on restructuring the medical care supply system (Seiya Kato)

1) Evaluating the impact of health resource reconstruction on improving spatial accessibility of tuberculosis care

In Japan, a decline in tuberculosis (TB) notification rates and shortening of the duration of hospitalization have led to a drastic decrease in the number of hospital beds for TB patients (TB beds), causing a severe undersupply in certain regions. We assessed the current status of spatial access to TB beds in Japan and evaluated the potential impact of health resource reconstruction in mitigating the undersupply of TB beds. A cross-sectional study was conducted whereby a two-step floating catchment area (2SFCA) method was used to calculate an accessibility score to evaluate spatial accessibility of TB beds in the regions classified by four levels of urbanization. The impact of introducing potential TB beds was assessed via changes in the proportion of undersupplied regions and TB patients notified from undersupplied regions. Undersupplied regions were characterized as very low, low, and moderate levels of urbanization. With the introduction of potential TB beds, the proportion of both undersupplied regions and TB patients could be significantly reduced, especially in less urbanized regions. Our results may be used to guide future decision-making regarding resource allocation of TB care in Japan. The 2SFCA method may be applied to other countries using appropriate demand and supply variables. We presented the study findings in the conference of the Academic Society, and they have been published in The International Journal.

2) Current situation and challenges with the supply system of medical care

A workshop on the supply system of medical care was held with the participation of experts on TB control, TB medical care, and the architecture of medical facilities. The agenda included TB beds (number, model beds, amenities), care for patients with complications (especially senile dementia), periods of hospitalization, medical service collaboration, financial deficit of the TB medical service, quality of medical service, and TB advisory committees. Current problems and challenges with TB medical service emerged through discussion.

1-2 Research on effective and efficient screening of tuberculosis (Seiya Kato)

1) Tuberculosis notification rates among foreign-born students

This study characterizes foreign students with tuberculosis (TB) registered in Japan from 2010 to 2014, and compares their TB notification rates with those in their countries of origin. TB notification rates among foreign students were retrieved from the National Epidemiological Surveillance of Infectious Disease system in Japan. National TB notification data from 16 countries and areas were extracted from the World Health Organization's website and the official health websites of the countries and areas.

Between 2010 and 2014, 1128 foreign students in Japan developed TB. Nearly half of these cases were from China ($n = 530$, 46.9%); 688 (61.0%) were male; and the median age was 23 years. TB notification data for foreign students were highest for students from the Philippines (675/100,000 person years, 95% confidence interval: 372 to 977). Notification rates for foreign students from seven countries were significantly higher than the average notification rates in their countries of origin (China, Indonesia, Mongolia, Myanmar, Nepal, the Philippines, and Viet Nam). Notification rates for foreign students from the Republic of Korea and Taiwan, China, were significantly lower than the rates in their countries of origin. Notification rates for foreign students in Japan may reflect a more accurate risk of developing TB among the immigrants to Japan than TB notification rates in their countries of origin. These results may be helpful to identify immigrants' countries/areas of origin that should require pre-entry TB screening.

2) Questionnaire survey on IGRA positivity related to tuberculosis and air travel in 2016

The World Health Organization recommends contact investigations around air travel-associated sputum smear-positive tuberculosis (TB) patients. However, evidence suggests that information thus obtained may overestimate the risk of TB infection because it involves some contacts who were born in countries with high TB burden and are likely to have been infected with TB in the past, or because tuberculin skin tests were used. These tests are less specific than the interferon gamma release assay (IGRA), particularly in areas where Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination coverage is high. We surveyed air travel-associated TB contact investigations in local health offices of Japan from 2012 to 2015, focusing on IGRA positivity. Among 651 air travel-associated TB contacts, average positivity was 3.8% (95% confidence interval (CI): 2.5 to 5.6) with a statistically significant increasing trend for older individuals ($p < 0.0094$). Positivity among 0- to 34-year-old contacts was 1.0% (95% CI: 0.12 to 3.5%), suggesting their risk of TB infection is as small as that among Japanese young adults with low risk of TB infection (positivity: 0.85 to 0.90%). Limiting contact investigation to fewer passengers (within two seats surrounding the index case, rather than two rows) seems reasonable for aircraft with many seats per row.

3) Tuberculosis IGRA rate in international students in Japan

To explore the TB infection rate for international students in Japan, we conducted a TB infection survey of international students at Keio University using interferon-gamma release assay (IGRA) in collaboration with Assistant Professor Tomoyasu Nishimura (Keio University Health Center). Among 55 international students who came from high-burden countries for TB, 2 were IGRA-positive and 53 were IGRA-negative. The IGRA-positive rate was 3.6%, whereas the positive rate of Japanese students at Keio University was 0.73%.

Therefore, we speculated that the TB infection rate of international students who came from high-burden countries for TB was higher than that of Japanese students.

4) Screening of foreign-born people newly entering Japan

We estimated the number of TB patients among foreign-born people newly entering Japan, and the yield of a hypothetical pre-entry TB screening program. Methodological refinements were made in an attempt to improve the accuracy of our estimates. Our results suggested similarity between the yield per 100,000 of pre-entry TB screening targeting those whose main purpose for entering Japan is residential, and the yield in countries that already conduct such screening (e.g., the UK and Australia). Furthermore, as almost half of the foreign-born TB patients in Japan entered Japan more than 5 years prior to being diagnosed, we referred to them as "old immigrants" and analyzed their characteristics to identify possible issues in terms of post-entry intervention.

2. Survey research on the host-TB mutual interaction and defense strategy related to LTBI (Toshihiro Nukiwa)

As survey research on host-TB interaction and its clinical application, I visited and conducted interviews at the Singapore Program of Research Investigating New Approaches to Treatment of Tuberculosis (SPRINT-TB) at the National University of Singapore (NUS). SPRINT-TB is a newly launched project with more than 20M dollars of research funding for 2014 to 2019. It consists of four themes; Bacterial Target Discovery, Drug Development, Clinical Trials, and Treatment Delivery, with the collaboration of the A*STAR cutting edge facilities and A-TRACTION Asian countries as alliances for clinical trials. SPRINT-TB is conducting a unique clinical Truncated-TB trial that involves a combination of candidate TB drugs of 2 months' use for non-inferiority evaluation of the current standard combination for 6 months. It has also launched host-directed therapy using pascolizumab (anti-IL-4-Ab, 2.5mg/kg, from GSK) with standard HRPE to evaluate the TB culture at 8 weeks (Clinical Trials.gov Identifier: NCT01638520). Enrollment for the trial is complete, and the results will be reported in 2017. This activity of SPRINT-TB is a highly unique TB project in Asia.

3. Correlation between pathogenicity and ultrastructural characteristics of Mycobacterium tuberculosis (Hiroyuki Yamada)

A hypoxic culture system for tubercle bacilli has been established using a multi-gas incubator and gas-permeable cell culture bags. This system provides a long-period culture of more than several months under 0.5% oxygen concentration, and a mutually exchangeable culture between ambient and hypoxia.

4. Research on the accurate diagnostic assay of TB infection for children (Osamu Tokunaga)

To introduce more accurate diagnostic assay of TB infection for children, we evaluated the performance of QuantiFERON-TB Plus, a new generation of QuantiFERON-TB Gold in-tube assay that includes an additional antigen tube, in Japanese children with suspected TB infection and disease.

5. Diagnosis of latent tuberculosis infection in the immunocompromised host (Hidetoshi Igari)

QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT) and T spot.TB (T-SPOT) were concurrently conducted to diagnose latent tuberculosis infection (LTBI) among rheumatoid arthritis patients (N=154). Lymphocyte subset (CD4 T-cell and CD8 T-cell) analysis was also conducted. The positive rate of QFT and T-SPOT was 9.7% and 4.5%, respectively. The positive rate in both examinations was strongly associated with the lymphocyte subset. LTBI should not be ruled out even if QFT and TSPOT were negative in patients of CD4 T-cell <600/ μ L or CD8 T-cell <400/ μ L.

6. Rapid and quantitative detection of viable Mycobacterium tuberculosis (Satoshi Mitarai)

We developed the EMA-qPCR system to clearly discriminate viable *M. tuberculosis* (MTB) in cultured H37Rv and re-establish EMA conditions for clinical samples (sputum). We also evaluated the effects of specimen storage conditions on the system performance. Furthermore, we searched for novel substances suppressing gene amplification with fewer procedures than EMA/PMA, and found some reagents that may be appropriate for testing MTB.

7. Investigation of whole-blood miRNAs as potential biomarkers for tuberculosis (Naoto Keicho)

Whole-blood miRNA expression of IGRA-negative healthcare workers and that of IGRA-positive healthcare workers were compared, and novel candidate miRNAs for the LTBI marker were found. Genetic polymorphism of a gene related to anti-tuberculosis drug metabolism was investigated in TB patients.

8. Development of a regimen against MDR-TB (Takashi Yoshiyama)

Treatment results of MDR-TB have improved since the introduction of Linezolid, with the proportion of favorable outcomes from 75% from 2000 to 2011 increasing to 84% since 2011. However, no difference has yet been observed since the introduction of Delamanid, perhaps due to the short duration of the period. Globally, several clinical trials including Bedaquilline, Linezolid, and Nitroimidazoles (Delamanid or Pretomanid) are in progress.

9. Genetic features of Mycobacterium tuberculosis spreading across East Asia (Shinji Maeda)

We compared genetic features of Mycobacterium tuberculosis spreading across East Asia areas in cooperation with tuberculosis researchers. Comparison of the distribution of the copy number of minisatellite DNA suggested that the tubercle bacilli (Beijing modern type) of the Beijing district in China might have evolved independently.

10. Data mining through genome information of Mycobacterium tuberculosis and development of the genome information handling system (Tomotada Iwamoto)

By integrating de-novo assembly BWA-mem mapping into the TGS-TB system, we improved its prediction of drug resistance. With its use, we thoroughly investigated the correlation between the minimum inhibitory concentration of 12 anti-tuberculosis drugs and drug resistance-conferring mutations. We successfully obtained fundamental data for the development of novel, rapid, and highly accurate molecular-based testing that can predict the level of bacterial drug resistance.

11. Molecular epidemiology for detecting transmission routes of tuberculosis (Takayuki Wada)

In this study, we conducted genotypic analysis of clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) isolated in a low-incidence area, Yamagata Prefecture. Transmission of TB seemed to be low in elderly-biased settings, but elderly cases can cause TB spread. This result suggests that elderly TB cases must not be neglected for appropriate TB control. We also analyzed genotypic data of Mtb isolated from the highest incidence area, Osaka City. Large outbreaks caused by restricted strains were not detected in the surveillance. We found that modern Beijing family strains have become predominant in the area, which means that the major sublineage has gradually changed from the ancient to the modern Beijing family.

12. The establishment of a whole genome database of tuberculosis focusing mainly on multidrug-resistant tuberculosis and the identification of a new genetic marker of drug resistance (Takemasa Takii)

We constructed the TB whole genome and metadata database, Genome Research for Asian Tuberculosis (GReAT), which stores more than 1,600 clinical isolates of TB. The metadata includes the results of not only conventional drug susceptibility tests, but also minimum inhibitory concentration of both first- and second-line anti-TB drugs.

13. Research on patient-centered TB care and support with multi-sectoral collaboration (Yoko Nagata)

The success of Japan's DOTS owes much to effective coordination and cooperation among hospitals and public health centers. Under the revised Infectious Diseases Control Law, further multisectoral collaboration is required to promote patient-centered care.

14-1 Study on the relapse rate of the standard regimen

Prospective study of the standard regimen began in 2009, entry of cases was completed in 2013, and the present follow-up stage will continue through 2017. Retrospective study of the standard regimen for patients older than 80 has been ongoing since 2015, and indicate that severe hepatotoxicity among originally healthy old cases with regimens both including PZA and excluding PZA.

14-2. Nationwide survey on drug-resistant tuberculosis (Arisu Kamada)

A total of 8,681 *M. tuberculosis* (MTB) drug susceptibility testing data was collected with information about the patients (gender, date of birth, and registered health center only). Access to the TB patient registration system was obtained from each registered health center, and bacterial information and clinical information were matched. Access was obtained from 266 health centers (78.0%, 266/341), and 2,482 isolates were matched with clinical information. In addition, 99 multidrug-resistant MTB (MDR-TB) cases were tested, and the proportion of extensively drug-resistant MTB among MDR-TB was 23.2%.

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 6件、国際誌 15件)

加藤 誠也

1. Masaki Ota, Kazuhiro Uchimura, Seiya Kato. Tuberculosis in foreign students in Japan, 2010–2014: a comparison with the notification rates in their countries of origin. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*. 2016;7(2):1–6. doi:10.5365/WPSAR.2015.6.4.009, 国外
2. 太田正樹. 外国人の結核：日本における留学生の結核, 2010-2014 その疫学, 出身国の罹患率との比較. *保健師・看護師の結核展望*. 2016;54: 59-62. 国内
3. K. Izumi, L. Kawatsu, A. Ohkado, K. Uchimura, and S. Kato. Evaluating the impact of health resource reconstruction on improving spatial accessibility of tuberculosis care. *INT J TUBERC LUNG DIS* 2016, 20(11):1501–1508, 国外
4. M Ota, S Kato. Risk of tuberculosis among air passengers estimated using interferon-gamma release assay: Survey of contact investigations, Japan, 2012-2015. 2017;22(12):30492. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.12.30492, 国外

貫和 敏博

1. 貫和敏博. 結核医療における糖尿病合併：その今日的課題. *糖尿病合併症*, 31, 7-13, 2017, 国内

山田 博之

1. 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 青野昭男, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡. TRCReady® MTB による *Mycobacterium tuberculosis complex* と TRCReady® MAC による *Mycobacterium avium* および *Mycobacterium intracellulare* の同定精度評価. *結核* 2016; 91(10): 623-629. 国内
2. 御手洗聡, 山田博之, 青野昭男, 近松絹代, 樋口武史, 五十嵐ゆり子, 高木明子. 三種病原体等に相当する結核菌 (超多剤耐性結核菌) の同定検査に関する外部精度評価. *結核* 2016; 91(11): 717-725. 国内
3. Yamaguchi M, Yamada H, Higuchi K, Yamamoto Y, Arai S, Murata K, Mori Y, Furukawa H, Uddin M S, Chibana H. High-voltage electron microscopy tomography and structome analysis of unique spiral bacteria from the deep sea. *Microscopy (Oxf)* 2016; 65(4): 363-369. 国外
4. Yi L, Sasaki Y, Nagai H, Ishikawa S, Takamori M, Sakashita K, Saito T, Fukushima K, Igarashi Y, Aono A, Chikamatsu K, Yamada H, Takaki A, Mori T, and Mitarai S. Evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus for Detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in Japan. *Sci Rep* 2016; 29; 6: 30617, 国外
5. Yoshioka Y, Mizutani T, Mizuta S, Miyamoto A, Murata S, Ano T, Ichise H, Morita D, Yamada H, Hoshino Y, Tsuruyama T, Sugita M. Neutrophils and the S100A9 protein critically regulate granuloma formation. *Blood Advances* 2016 1:184-192. 国外
6. Yamada H, Sato C. Now is the time for morphology: Microscopes, from their origin to the state of the art. - The 59th Symposium of The Japanese Society of Microscopy- Guest Editor. *Microscopy (Oxf)* 2016; 65 (suppl_1), 国外
7. Yamada H, Chikamatsu K, Aono A, Yi L, Igarashi Y, Takaki A, Mitarai S. Comparison of electron microscopical quantitative data between two mycobacterial species. *Microscopy (Oxf)* 2016; 65 (suppl_1): i30, 国外

8. Yamada H, Yamaguchi M. Novel insight from structome analysis data of *Mycobacterium tuberculosis* and *Escherichia coli*. *Microscopy (Oxf)* 2016;65(suppl_1): i8, 国外

猪狩 英俊

1. Matsumura R, Igari H, Nakazawa T, Ishikawa S, Tsuyuzaki M, Suzuki K, Yamagishi F. Comparative utility of interferon- γ release assay, QuantiFERON® TB-GIT and T-SPOT®.TB in rheumatoid arthritis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20:1546-1553, 国外
2. Igari H, Watanabe A, Ichimura Y, Sakurai T, Taniguchi T, Ishiwada N. Quality control in QuantiFERON-TB gold in-tube for screening latent tuberculosis infection in health care workers. *J Infect Chemother.* 2017;23:211-213, 国外

慶長 直人

1. 慶長直人. 結核へのゲノムベースのアプローチ-病原体と宿主. *感染炎症免疫.* 2016, 46, 73-84. 国内
2. Hijikata M, Matsushita I, Hang NTL, Thuong PH, Tam DB, Maeda S, Sakurada S, Cuong VC, Lien LT, Keicho N. Influence of the polymorphism of the DUSP14 gene on the expression of immune-related genes and development of pulmonary tuberculosis. *Genes and Immunity*, 2016, 17, 207-212, 国外
3. Thuong PH, Tam DB, Sakurada S, Hang NT, Hijikata M, Hong LT, Ngoc PT, Anh PT, Cuong VC, Matsushita I, Lien LT, Keicho N. Circulating granulysin levels in healthcare workers and latent tuberculosis infection estimated using interferon-gamma release assays. *BMC Infect Dis.* 2016, 16, 580, 国外

岩本 朋忠

1. Mokrousov I, Vyazovaya A, Iwamoto T, Skiba Y, Pole Ilva, Zhdanova S, Arikawa K, Sinkov V, Umpeleva T, Valcheva V, Figueroa MA, Ranka R, Jansone I, Ogarkov O, Zhuravlev V, Narvskaya O. Latin-American-Mediterranean lineage of *Mycobacterium tuberculosis*: Human traces across pathogen's phylogeography. *Molecular Phylogenetics and Evolution* 2016, 99, 133-143, 国外

和田 崇之

1. Seto J, Wada T, Suzuki Y, Ikeda T, Mizuta K, Yamamoto T, Ahiko T. *Mycobacterium tuberculosis* transmission among elderly persons, Yamagata Prefecture, Japan, 2009–2015. *Emerg Infect Dis.* 23(3): 448–455. 2017, 国外

永田 容子

1. 山内祐子, 永田容子, 小林典子, 森亨. 近年の日本における女性看護師・男性医師の結核感染・発病リスクの検討. *結核.* 2017, 92(1), 5-10, 国内

瀧井 猛将

1. Itoh S, Takii T, Onozaki K, Tsuji T, Hida S. Identification of the blood coagulation factor interacting sequences in staphylococcal superantigen-like protein 10. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017, 485(1), 201-208, 国外

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

加藤 誠也

1. To screen or not to screen – estimating the prevalence of tuberculosis among newly arriving foreign-born persons to Japan, and the potential yield of pre-entry screening. 口頭, Kawatsu L, Uchimura K, Izumi K, Ohkado A, Kato S. Tuberculosis Surveillance Research Unit meeting; London, April 2016, 国外
2. 地理情報システムを用いた結核稼働病床の需給バランスの検討 (第 2 報)、口頭、泉清彦、大角晃弘、内村和広、河津里沙、加藤誠也：第 91 回日本結核病学会、2016 年 5 月 26 日、金沢、国内
3. 外国人入国者における菌陽性肺結核患者数の推定と入国前結核スクリーニングによる菌陽性肺結核患者発見率の推定. 口頭、大角晃弘、河津里沙、泉清彦、内村和広、加藤誠也：第 31 回日本国際保健医療学会学術大会 (発表番号 O-07-03) 2016 年 12 月、国内
4. 航空機内での結核患者との接触にかかる結核感染リスク評価. ポスター、太田正樹、加藤誠也：日本公衆衛生学会; 大阪, 2016 年 10 月、国内
5. 外国人留学生における結核罹患率, 2010-2014 年. 口頭、太田正樹、内村和広、加藤誠也：第 92 回日本結核病学会総会、東京, 2017 年 3 月、国内
6. Tuberculosis among “old immigrants” in Japan – some issues for post-entry interventions. 口頭, Kawatsu L, Uchimura K, Izumi K, Ohkado A, Kato S. Tuberculosis Surveillance Research Unit meeting; Johannesburg, March 2017, 国外

貫和 敏博

1. 結核医療における糖尿病合併：その今日的課題, 口頭、貫和敏博, 特別講演、日本糖尿病合併症学会, 仙台, 2016 年 10 月、国内

山田 博之

1. 喀痰中に薬剤耐性菌、感受性菌が混在した巨大空洞を伴う肺結核症の一例, 大藤 貴, 松田周一, 麻生純平, 大澤武司, 伊麗娜, 森本耕三, 宮本 牧, 國東博之, 奥村昌夫, 佐々木結花, 吉山 崇, 倉島篤行, 尾形英雄, 後藤 元, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 近松絹代, 山田博之, 村瀬良朗, 高木明子, 御手洗聡. 結核 2016; 91(3): 327. 第 91 回日本結核病学会総会 金沢 2016 年 5 月 26–27 日 国内
2. 迅速発育抗酸菌 (rapidly growing mycobacteria: RGM) の各種抗酸菌薬に対する薬剤感受性. 結核 2016; 91(3): 349. 口頭、青野昭男, 森本耕三, 伊麗娜, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 大藤 貴, 山田博之, 高木明子, 小川賢二, 御手洗聡. 第 91 回日本結核病学会総会 金沢 2016 年 5 月 26–27 日 国内
3. 肺 *M. abscessus complex* 症の臨床微生物学的分析. 結核 2016; 91(3): 354, 口頭, 森本耕三, 青野昭男, 大藤 貴, 近松絹代, 伊麗娜, 倉島篤行, 五十嵐ゆり子, 佐々木結花, 山田博之, 高木明子, 後藤 元, 御手洗聡. 第 91 回日本結核病学会総会 金沢 2016 年 5 月 26–27 日 国内
4. *Mycobacterium smegmatis* の single-cell ストラクチャー解析. 結核 2016; 91(3): 355, 口頭, 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 伊麗娜, 大藤 貴, 高木明子, 御手洗聡. 第 91 回日本結核病学会総会 金沢 2016 年 5 月 26–27 日, 国内
5. STH-PAS 法による *Mycobacterium* 属の同定精度評価. 結核 2016; 91(3): 412, 口頭, 近松絹代, 小寺拓也, 川瀬三雄, 大藤 貴, 高木明子, 青野昭男, 山田博之, 五十嵐ゆり子, 江崎孝行, 御手洗聡. 第 91 回日本結核病学会総会 金沢 2016 年 5 月 26–27 日 国内

6. 2010–2013年に分離された結核菌における各試験法によるイソニアジド感受性の齟齬及び耐性遺伝子変異の検討. 結核 2016; 91(3): 413, 口頭, 高木明子, 近松絹代, 吉多仁子, 田村嘉孝, 永井崇之, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 山田博之, 御手洗聡.第91回日本結核病学会総会 金沢 2016年5月26–27日 国内
7. *Mycobacterium smegmatis* のストラクチャー解析, 口頭, 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 大藤貴, 伊麗娜, 高木明子, 御手洗聡. 日本顕微鏡学会第72回学術講演会発表要旨集、顕微鏡 2016; 51 (Suppl_1): 124.日本顕微鏡学会第72回学術講演会、仙台、2016年6月14–16日. 国内
8. Comparison between SEM, phase-contrast and structome analysis data on *Escherichia coli*, ポスター, **Yamada H**, Yamaguchi M, Murayama S, Shimizu K, Chibana H, Sasakawa C, Mitarai S. 日本顕微鏡学会第72回学術講演会発表要旨集、顕微鏡 2016; 51 (Suppl_1): 190.日本顕微鏡学会第72回学術講演会、仙台、2016年6月14–16日. 国内
9. 大腸菌のストラクチャー解析によるリボソーム定量, 口頭, 山田博之, 山口正視. 真菌、抗酸菌、第4回 Ribosome Meeting. 大阪 2016年9月17–18日. 国内
10. Comparison of electron microscopical quantitative data between two mycobacterial species. Microscopy (Oxf) 2016; 65 (suppl_1): i30, ポスター, Yamada H, Chikamatsu K, Aono A, Yi L, Igarashi Y, Takaki A, Mitarai S.日本顕微鏡学会第59回シンポジウム, 東京, 2016年11月18-19日. 国内
11. Novel insight from structome analysis data of *Mycobacterium tuberculosis* and *Escherichia coli*. Microscopy (Oxf) 2016;65(suppl_1): i8, 口頭, Yamada H, Yamaguchi M.日本顕微鏡学会第59回シンポジウム, 東京, 2016年11月18-19日. 国内
12. 改良型アクリジンオレンジ蛍光染色液による抗酸菌塗抹検査の精度評価 日本臨床微生物学会雑誌 2017; 27(S1): 281, 五十嵐ゆり子, 青野昭男, 近松絹代, 石井加津恵, 青井秀樹, 水野和重, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡.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 国内
13. 核酸クロマトグラフィー法による *Mycobacterium* 属の同定精度評価 (第1報), 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 波多宏幸, 河合明子, 青野昭男, 高木明子, 山田博之, 御手洗聡.日本臨床微生物学会雑誌 2017; 27(S1): 282. 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 国内
14. 稀少非結核性抗酸菌の臨床分離頻度に関する検討, 高木明子, 池田将之, 富井貴之, 玉井清子, 山下知成, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 青野昭男, 山田博之, 御手洗聡.日本臨床微生物学会雑誌 2017; 27(S1): 377. 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 国内
15. *Mycobacterium smegmatis* と *M. tuberculosis* のストラクチャー解析データ比較, ポスター, 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 伊麗娜, 五十嵐ゆり子, 村瀬良朗, 高木明子, 御手洗聡.日本細菌学会雑誌 2017; 72(1): 83. 第90回日本細菌学会総会 仙台 2017年3月19–21日 国内
16. 結核菌薬剤感受性試験における小川法 Kanamycin および Amikacin 精度の検討. 結核 2017; 92(2): 259.口頭, 青野昭男, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 伊麗娜, 大藤 貴, 山田博之, 高木明子, 加藤誠也, 鎌田有珠, 御手洗聡.第92回日本結核病学会総会 東京 2017年3月23–24日 国内
17. マルチガスインキュベーターとガス透過性細胞培養バッグを用いた結核菌低酸素環境長期培養の試み. 結核 2017; 92(2): 259, 口頭, 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 伊麗娜, 五十嵐ゆり子, 大藤 貴, 高木明子, 瀧井猛将, 御手洗聡.第92回日本結核病学会総会 東京 2017年3月23–24日 国内
18. 結核菌における MPT64 産生量と病原性との関連評価. 結核 2017; 92(2): 260, 口頭, 近松絹代, 村瀬

良朗, 中石和成, 青野昭男, 高木明子, 山田博之, 五十嵐ゆり子, 御手洗聡.第 92 回日本結核病学会
総会 東京 2017 年 3 月 23~24 日 国内

19. 新型プラスチック工藤 PD 培地の性能評価. 結核 2017; 92(2): 271, 口頭, 五十嵐ゆり子, 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡.第 92 回日本結核病学会総会 東京 2017 年 3 月 23~24 日 国内
20. 三種病原体等に相当する結核菌を含む薬剤感受性試験外部精度評価. 結核 2017; 92(2): 286, 口頭, 高木明子, 山田博之, 青野昭男, 近松絹代, 樋口武史, 五十嵐ゆり子, 御手洗聡.第 92 回日本結核病学会総会 東京 2017 年 3 月 23~24 日 国内
21. Quantitative PCR using ethidium/propidium monoazide for monitoring treatment outcome of tuberculosis patients., ポスター, Takaki A, Chikamatsu K, Igarashi Y, Aono A, Honda K, Kokuto H, Sasaki Y, Yoshiyama T, Ohfuji T, Sakashita K, Lina Y, Yamada H, Mitarai S. 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Asia Pacific Region, Tokyo, Japan, March 22–25, 2017.国内
22. Clinico-microbiological analysis of *Mycobacterium abscessus* complex in Japan. ポスター, Morimoto K, Aono A, Murase Y, Chikamatsu K, Igarashi Y, Yi L, Ofuji T, Yamada H, Takaki A, Kurashima A, Mitarai S. ERS International Congress 2016, London, United Kingdom, 3–7 September 2016.国外
23. Can *M. smegmatis* be used as a real alternative for *M. tuberculosis*? ポスター, Yamada H, Chikamatsu K, Aono A, Igarashi Y, Yi L, Takaki A, Mitarai S. ERS International Congress 2016, London, United Kingdom, 3–7 September 2016.国外
24. Aero-environmental bacteriological survey of respiratory non-tuberculosis mycobacterial disease patients. ポスター, Aono A, Morimoto K, Murase Y, Chikamatsu K, Igarashi Y, Yi L, Ofuji T, Sakashita K, Yamada H, Takaki A, Kurashima A, Mitarai S. ERS International Congress 2016, London, United Kingdom, 3–7 September 2016.国外
25. MIC and *gyrA/B* genetic analyses of fluoroquinolones against *Mycobacterium tuberculosis* isolated in Japan. ポスター, Yi L, Aono A, Chikamatsu K, Igarashi Y, Ofuji T, Sakashita K, Yamada H, Takaki A, Mitarai S. ERS International Congress 2016, London, United Kingdom, 3–7 September 2016.国外

猪狩 英俊

1. インターフェロン γ 遊離試験(IGRAs)の正しい使い方、口頭、猪狩英俊、第 56 回日本呼吸器学会学術講演会・国立京都国際会館、2016 年 4 月 8 日、国内 (日本結核病学会との共同企画)
2. 結核の予防 潜在性結核感染症の診断と治療、口頭、猪狩英俊、第 56 回日本感染症学会学術講演会・仙台国際センター、2016 年 4 月 16 日 (日本結核病学会 合同シンポジウム)
3. 免疫抑制宿主における潜在性結核感染症の診断 インターフェロン γ 遊離試験の役割、口頭、猪狩英俊、第 60 回 日本リウマチ学会学術講演会・パシフィコ横浜、2016 年 04 月 21 日
4. The comparison of Interferon- γ Release Assays in CKD patients including Renal Transplantation and Hemodialysis for Latent Tuberculosis Infection、ポスター発表、Hidetoshi Igari, Satoru Ishikawa , Fumio Yamagishi、American Thoracic Society サンフランシスコ、2016 年 5 月 17 日
5. インターフェロン γ 遊離試験(IGRAs)の利用方法について、口頭、猪狩英俊、第 91 回日本結核病学会・石川県立音楽堂・ホテル日航金沢、2016 年 5 月 28 日
6. 慢性腎不全 腎移植患者での QFT の使用成績、口頭、猪狩英俊、第 61 回 日本透析医学会 学術集会・総会・リーガロイヤルホテル・リーガロイヤル NCB、2016 年 06 月 10 日

7. Evaluation of IGRAs in Japanese patients with rheumatoid arthritis. 口頭、Satoru Ishikawa、Hidtsoshi Igari、The UNION APCR 2017 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region・東京国際フォーラム、2017年3月18日、国内

御手洗 聡

1. Quantitative PCR using ethidium/propidium monoazide for monitoring treatment outcome of tuberculosis patients, ポスター, Akiko Takaki, Kinuyo Chikamatsu, Yuriko Igarashi, Akio Aono, Kohjiro Honda, Hiroyuki Kokuto, Yuka Sasaki, Takashi Yoshiyama, Takashi Ohfuji, Kentaro Sakashita, Lina Yi, Hiroyuki Yamada, Satoshi Mitarai, 第6回国際結核肺疾患予防連合アジア太平洋地域学術大会(東京国際フォーラム), 2017/03/22-25, 国内

慶長 直人

1. Genetic susceptibility to tuberculosis: the host and pathogen, 口頭, N. Keicho, TB Institutes Academic Forum 2016/9/5-6, 国外.
2. Mycobacterium tuberculosis-specific interferon-gamma responses, the Beijing-lineage, and plasma adipocytokine levels in patients with active tuberculosis, 口頭, P. H. Thuong, N. T. L. Hang, S. Maeda, I. Matsushita, D. B. Tam, M. Hijikata, L. T. Lien and N. Keicho, 47th Union World Conference on Lung Health, 2016/10/26-29, 国外.
3. Investigations of RNA/miRNA signature as potential biomarkers for tuberculosis, 口頭, M. Hijikata, I. Matsushita, N. T. L. Hang, D. B. Tam, H. V. Huan, V. C. Cuong, P. H. Thuong, and N. Keicho, 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Asia Pacific Region, 2017/3/22-25, 国外.
4. 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, 口頭, 瀬戸真太郎, 慶長直人, 第91回日本結核病学会総会: 2016/5/26-27, 国内.
5. 活動性結核患者のIGRA偽陰性化に関わる因子の検討, 口頭, 松下育美, 土方美奈子, 吉山崇, 野内英樹, 樋口一恵, 原田登之 and 慶長直人, 第91回日本結核病学会総会, 2016/5/26-27, 国内.
6. ベトナムハノイ市で検出される結核菌の特徴と再発の関連性について, 口頭, 慶長直人, 前田伸司, 松下育美, 櫻田紳策 and 土方美奈子, 第91回日本結核病学会総会, 2016/5/26-27, 国内.
7. 次世代シーケンサーを用いた結核患者全血中マイクロRNAの網羅解析, 口頭, 土方美奈子, 松下育美 and 慶長直人, 第91回日本結核病学会総会, 2016/5/26-27, 国内.
8. ハノイ地区の結核再治療群から分離された結核菌の遺伝系統と型別, 口頭, 前田伸司, 松下育美, 土方美奈子 and 慶長直人, 第91回日本結核病学会総会, 2016/5/26-27, 国内.
9. ヒト抗酸菌症における宿主関連遺伝子と菌ゲノム情報を活用した統合的研究分野について, 口頭, 慶長直人, 第90回日本細菌学会総会, 2017/3/19-21, 国内.
10. 遺伝子から結核の何がわかるのか, 口頭, 慶長直人, 第92回日本結核病学会総会, 2017/3/23-24, 国内.
11. 薬物の体内動態の個体差に関わるヒト遺伝子多型と多剤耐性結核, 口頭, 土方美奈子, 松下育美, 瀬戸真太郎, 慶長直人, 第92回日本結核病学会総会, 2017/3/23-24, 国内.
12. 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, 口頭, 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, 第92回日本結核病学会総会, 2017/3/23-24, 国内.

岩本 朋忠

1. 薬剤耐性結核診断、次世代への挑戦，口頭，岩本朋忠，第 28 回日本臨床微生物学会総会，2017/01/20-22，国内。
2. 結核菌全ゲノム薬剤耐性マーカー検出と感受性予測法の構築，ポスター，山下明史、岩本朋忠、関塚剛史、瀧井猛将、御手洗聡、加藤誠也、黒田誠，第 90 回日本細菌学界総会，2017/03/19-21，国内。
3. 結核菌遺伝子型別の方法と利用，口頭，岩本朋忠，第 92 回日本結核病学会総会，2017/03/23-24，国内。

和田 崇之

1. 結核菌全ゲノム解析を活用した「M 株-神戸市分離株」の感染・伝搬様式の推定．口頭．岩本朋忠、有川健太郎、村瀬良朗、横山真一、南谷千絵、和田崇之、藤山理世．第 91 回日本結核病学会総会．2016.5.26-27. 金沢.
2. 結核菌反復配列多型分析結果と遺伝系統情報の組み合わせによる新たな分子疫学情報の提供，口頭，瀬戸順次、鈴木裕、和田崇之、阿彦忠之．第 91 回日本結核病学会総会．2016.5.26-27. 金沢.
3. 大阪市あいりん地域における結核菌伝播状況解析（2006～2014），口頭．山本香織、和田崇之、小向潤、長谷篤、松本健二、下内昭、山本太郎．第 91 回日本結核病学会総会．2016.5.26-27. 金沢.
4. 結核患者情報は菌株の遺伝多型（VNTR 型別）解析に基づく感染源推定に影響を与えるか？口頭．和田崇之、山本香織、山本太郎、阿彦忠之．第 75 回日本公衆衛生学会．2016.10.26-28. 大阪.
5. 大阪市内の 40 歳未満結核患者から分離された結核菌株の分子疫学解析，ポスター．山本香織、和田崇之、小向潤、松本健二、下内昭、山本太郎．第 75 回日本公衆衛生学会．2016.10.26-28. 大阪.
6. 結核菌分子疫学の将来展望．口頭．瀬戸順次、和田崇之．第 90 回日本細菌学会総会．2017.3.19-21. 仙台.

永田 容子

1. 結核患者の喫煙習慣；[1]予後調査（『結核看護システム』の試行を通して），口頭，山内祐子，永田容子，森亨，第 91 回日本結核病学会総会，2016/5/27，国内。
2. 『結核看護システム』を活用して；（Ⅰ）集計結果と効果的な保健指導活動を目指して，口頭，永田容子，山内祐子，第 75 回日本公衆衛生学会総会，2016/10/27，国内。
3. 『結核看護システム』を活用して；（Ⅱ）国のサーベイランスシステムへの提言，口頭，山内祐子，永田容子，第 75 回日本公衆衛生学会総会，2016/10/27，国内。
4. 結核病床を持つ医療機関から提供される『保健所への連絡票』の検討，ポスター発表，永田容子，島村珠枝：第 5 回日本公衆衛生看護学会学術集会，2017/1/22，国内。
5. 『結核看護システム』の活用を通して；服薬支援を円滑に行なうために（1），口頭，永田容子，山内祐子，森亨，第 92 回日本結核病学会総会，2017/3/24，国内。
6. 『結核看護システム』の活用を通して；服薬支援を円滑に行なうために（2），口頭，山内祐子，永田容子，森亨，第 92 回日本結核病学会総会，2017/3/24，国内。

瀧井 猛将

1. 複合オフィスビルで発生した結核集団発生事例における結核菌の全ゲノム解析，口頭、村瀬良朗，

- 大角晃弘, 関塚剛史, 渡部ゆう, 神楽岡澄, 石原恵子, 誉田千晶, 辰巳由里子, 黒田誠, 瀧井猛将, 石川信克, 第 28 回微生物シンポジウム, 2016/9/2-3, 国内
2. 結核菌の型別検査で実施されている VNTR 法とマルチプレックス法を組み合わせた結核/BCG 鑑別の試み, 口頭, 安田直美, 前田伸司, 山本三郎, 瀧井猛将, 第 171 回日本結核病学会関東支部会, 2017/2/18, 国内
 3. アジアの結核菌のゲノムデータベース” GReAT” の構築 Construction of the Asian Tuberculosis whole genome sequence database, named as "GReAT"(Genome Research for Asian Tuberculosis), ポスター, 瀧井猛将, 御手洗聡, 岩本朋忠, 慶長直人, 吉田志緒美, 土方美奈子, 高木明子, 関航平, 若林靖貴, 近松絹代, 青野昭男, 村瀬良朗, 加藤健吾, 関塚剛史, 山下明史, 黒田 誠, 加藤誠也, 第 90 回日本細菌学会総会, 2017/3/19-21, 国内
 4. 結核菌全ゲノム薬剤耐性マーカー検出と感受性予測法の構築 Prediction Tool for Drug-resistant Genetic Marker Based on Whole Genome Sequence of TB, ポスター, Akifumi Yamashita, Kengo Kato, Tomotada Iwamoto, Tsuyoshi Sekizuka, Yoshiro Murase, Takemasa Takii, Satoshi Mitarai, Seiya Kato, Makoto Kuroda, 第 90 回日本細菌学会総会, 平成 29 年 3 月 19-21 日, 国内
 5. 留置場における初発結核患者死亡から一年後に発覚した結核の集団感染事例, 口頭, 前田秀雄, 小林一司, 小松美和, 岩崎智子, 高田恵理, 渡瀬博俊, 広松恭子, 大角晃弘, 村瀬良朗, 瀧井猛将, 石川信克, 第 92 回結核病学会総会, 2017/3/23-24, 国内
 6. 村瀬良朗, 前田伸司, 岩本朋忠, 瀧井猛将, 御手洗聡, 口頭, 核菌型別分析における制度保証, 第 92 回結核病学会総会, 2017/3/23-24, 国内
 7. アジア結核菌ゲノムデータベース' GReAT' の構築 Construction of the Asian tubercle whole genome sequence database, "Genome Research for Asian Tuberculosis, GReAT", 口頭, 瀧井猛将, 御手洗聡, 岩本朋忠, 慶長直人, 吉田志緒美, 土方美奈子, 高木明子, 関航平, 若林靖貴, 近松絹代, 青野昭男, 村瀬良朗, 加藤健吾, 関塚剛史, 山下明史, 黒田 誠, 加藤誠也, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/27, 国内

鎌田 有珠

1. 80 歳以上の結核患者におけるピラジナミドを含んだ標準治療と含まない標準治療患者の比較について, 口頭, 吉山崇, 結核病学会シンポジウム, 2017/3/24, 国内

(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