

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) 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)  
(英語) International Collaborative Research Program  
Science and Technology Research Partnership for Sustainable  
Development (SATREPS)

研究開発課題名：(日本語) 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  
(英語) Integrative Application of Human and Pathogen Genomic Information for  
Tuberculosis Control

研究開発担当者 (日本語) 大学院医学系研究科 教授 徳永勝士  
所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of medicine, Professor, Katsushi Tokunaga

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)

本プロジェクトの目的は、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。タイ国内にとどまらず、日本を含めて国際的に応用可能な結核撲滅に向けた対策法の構築につながることを期待される。この成果がもたらされれば、現在の DOTS 戦略が改善され、世界的に結核罹患率が低下することが期待される。

本プロジェクトは 2015 年 4 月 1 日に開始された。昨年度にはヒトと病原菌のゲノム情報の統合的活用に関する研究開発を進めるべく、JICA タイ事務所の協力を得て次世代シーケンサー、デジタル PCR、タンデムマススペクトロメトリーやその他 5 種類の機材が調達・設置された。それらの機材を活用した学会発表成果が今年度得られてきている。今年度もさらに本プロジェクトの活動を促進するためマヒドン大学へのデータ解析用サーバー導入や保健省医科学局へのデジタル PCR 装置関連装置の導入など計 4 機材の導入を新たに行った。また、今年度もヒトゲノム解析や血中薬物濃度測定に関するタイ側研究者のキャパシティ・ディベロップメントを目的として、プロジェクトに附帯する研修事業が東京大学と理研において実施され、4 名が参加した。

今年度の研究成果としては、タイ人における薬剤性肝障害に関するリスク要因を同定した論文“NAT2 slow acetylator associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Thai patients.”を International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 誌にて発表するなど、薬剤性肝障害に関する論文 3 報および結核菌の薬

剤耐性に関する論文 1 報を国際誌に発表した。また、宿主ゲノム解析に関する成果 6 課題を第 13 回国際人類遺伝学会（ICHG2016）にて発表し、病原体ゲノム解析に関する成果を主とする 7 課題を第 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（APRC2017）に発表した。これらの学会発表成果について論文化が期待される他、宿主ゲノムと病原体ゲノムの統合的解析を行った成果 2 報が国際誌における査読中であり、近日中の論文発表が期待されている。また、発症メカニズムの解析を行う結核研究所グループも”Influence of the polymorphism of the DUSP14 gene on the expression of immune-related genes and development of pulmonary tuberculosis.”の Genes and immunity 誌への論文報告を行っており、本プロジェクトで同定されたリスク遺伝要因について発症の分子メカニズムを明らかにするための機能解析が来年度以降行われる。

Our SATREPS project aims to analyze the variation of both host and pathogen genomes among TB patients, patients who suffered side effects from the medication, and individuals who have not developed TB, in order to reveal how genomic DNA variants are associated with the development of TB and the side effects of the drug treatment. From the results of the genomic analysis, this project will identify genetic factors associated with tuberculosis and establish highly effective and less side-effect causative treatment method. The research findings intend to improve the tuberculosis control strategies currently called DOTS to reduce TB patients and provide better quality of life to the patients globally.

This Project started on April 1, 2015. Procurement for 9 machines to research and develop capacity for integrative application of human and genomic information has progressed in cooperation with JICA Thailand Office and Next generation sequencing machine (NGS), digital PCR, LC/MS/MS and other 5 machines had been installed by the end of last fiscal year. Thai researchers utilized the installed machines and produced several outcomes which were reported in the international conferences in this fiscal year. Four new machines including data analysis server and auto droplet digital PCR system were procured and installed into Mahidol University and DMSc to enhance the activities in this project. In addition, Knowledge Co-Creation programs were conducted at The University of Tokyo (UT) and RIKEN to transfer and enhance skills for Thai researchers for human genome analysis and therapeutic drug monitoring, respectively. Four researchers participated in this training program.

Our output from research activities in this term is as follows. Three papers for the risk genetic factor for the side-effect of anti-tuberculosis drugs including “NAT2 slow acetylator associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Thai patients.” in International Journal of Tuberculosis and Lung Disease and one paper for the drug resistance genes in *Mycobacterium tuberculosis* were published in 2016. In addition, six research outcomes from our human genome analysis were reported in the 13<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics (ICHG2016) and seven research outcomes from our human genome analysis and pathogen genome analysis were reported in 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Asia Pacific Region, 2017 (APRC2017) and these outcomes are expected to be publication for near future. Two manuscripts from our integrative analysis of both human and pathogen genome information were submitted and under peer-review by international journals. The research institute of tuberculosis (RIT) team, who have reported one paper entitled “Influence of the polymorphism of the DUSP14 gene on the expression of immune-related genes and development of pulmonary tuberculosis.” in Genes and Immunity in this fiscal year, will perform functional analysis of the identified risk genetic factors in this project to reveal the molecular mechanism of tuberculosis onset.

### 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. Wattanapokayakit S, Mushiroda T, Yanai H, Wichukchinda N, Chuchottawon C, Nedsuwan S, Rojanawiwat A, Denjanta S, Kantima T, Wongyai J, Suwankesawong W, Rungapiromnan W, Kidkeukarun R, Bamrungram W, Chaiwong A, Suvichapanich S, Mahasirimongkol S, Tokunaga K. NAT2 slow acetylator associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Thai patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 Oct;20(10):1364-1369.
2. Yuliwulandari R, Susilowati RW, Wicaksono BD, Viyati K, Prayuni K, Razari I, Kristin E, Syafrizal, Subagyo, Diana ES, Setiawati S, Ariyani A, Mahasirimongkol S, Yanai H, Mushiroda T, and Tokunaga K. NAT2 variants are associated with drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drugs in Indonesian patients with tuberculosis. *J. Hum. Genet.* 61(6): 533-537, 2016.
3. Mushiroda T, Yanai H, Yoshiyama T, Sasaki Y, Okumura M, Ogata H, and Tokunaga K. Development of a prediction system for anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Japanese patients. *Hum. Genome Var.* 3: 16014 Epub, 2016.
4. Smittipat N, Juthayothin T, Billamas P, Jaitrong S, Rukseree K, Dokladda K, Chaiyasirinroje B, Disratthakit A, Chaiprasert A, Mahasirimongkol S, Yanai H, Yamada N, Tokunaga K, Palittapongarnpim P. Mutations in rrs, rpsL and gidB in streptomycin-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from Thailand. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 4: 5-10, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Pathogen lineage based analysis of host genetic risk factor in young onset tuberculosis. 口頭, Omae Y, Mahasirimongkol S, Toyo-oka L, Yanai H, Nedsuwan S, Wattanapokayakit S, Smittipat N, Palittapongarnpim P, Sawanpanyalert P, Wichukchinda N, Pasomsub E, Mushiroda T, Kubo M, Tokunaga K, The 13th International Congress of Human Genetics. (ICHG 2016), Kyoto, 2016/04/07, 国内.
2. A Statistical Exploration of How Multiple Enhancers Affect Traits Jointly. 口頭, Yasui Y, Rampersaud E, Kang G, Hankins J, Estep J, Wang S, Feng R, Palmer L, Wang Z, Yanai H, Robison L, Zhang J, Wu G, Tokunaga K, Weiss MJ, The 13th International Congress of Human Genetics. (ICHG 2016), Kyoto, 2016/04/04, 国内.
3. Identification of novel susceptibility region for Tuberculosis on Chromosome 5q31.1. ポスター, Wong JH, Nakauchi A, Mahasirimongkol S, Yanai H, Mabuchi A, Liu X, Mushiroda T, Miyagawa T, Keicho N, Tokunaga K, The 13th International Congress of Human Genetics. (ICHG 2016), Kyoto, 2016/04/04, 国内.
4. Improving smear-negative tuberculosis diagnosis through gene expression signatures. ポスター, Satproedprai N, Suphankong S, Wichukchinda N, Toyo-oka L, Kuntima T, Yanai H, Tokunaga K, Mahasirimongkol S, The 13th International Congress of Human Genetics. (ICHG 2016), Kyoto, 2016/04/06, 国内.
5. Performance of Novel Direct NAT2 haplotyping in Thai populations. ポスター, Wichukchinda N, Inunchot W, Pakdee J, Kunhapan P, Suvichapanich S, Muakmued P, Wattanapokayakit S, Satpoedprai N, Toyo-oka L, Tokunaga K, Mahasirimongkol S The 13th International Congress of Human Genetics. (ICHG 2016), Kyoto, 2016/04/06, 国内.
6. Trans-ethnic study of N-acetyltransferase 2 diplotypes in anti-tuberculosis drug-induced liver injury across Thai, Japanese, and Indonesian patients. ポスター, Suvichapanich S, Yuliwulandari R, Mushiroda T, Yanai H, Wattanapokayakit S, Mahasirimongkol S, Tokunaga K, The 13th International Congress of Human Genetics. (ICHG 2016), Kyoto, 2016/04/06, 国内.
7. Pathogen lineage based genome-wide analysis of host genetic risk factors in tuberculosis 結核発症の遺伝要因の探索 -病原菌ゲノムとヒトゲノム双方の解析から-, ポスター, 大前陽輔, Mahasirimongkol S, 豊岡理人, 野内英樹, Nedsuwan S, Wattanapokayakit S, Smittipat N, Palittapongarnpim P, Sawanpanyalert P, Wichukchinda N, Pasomsub E, 薙田泰誠, 久保充明, 徳永勝士, 第16回 東京大学生命科学シンポジウム, 東京, 2016/04/23, 国内
8. Association analysis identified susceptible alleles to tuberculosis based on imputed HLA class I and II alleles, ポスター, Toyo-oka L, Mahasirimongkol S, Yanai H, Khor S-S, Mushiroda T, Wattanapokayakit S,

- Wichukchinda N, Yamada N, Smittipat N, Juthayothin T, Palittapongarnpim P, Nedsuwan S, Kantipong P, Takahashi A, Kubo M, Sawanpanyalert P, Tokunaga K, The 66<sup>th</sup> American Society of Human Genetics (ASHG2016), Vancouver, 2016/10/21, 国外
9. 病原菌ゲノム情報に基づいた結核発症の宿主側遺伝要因の探索, 口頭, 大前陽輔, 豊岡理人, 野内英樹, Nedsuwan S, Wattanapokayakit S, Smittipat N, Palittapongarnpim P, Sawanpanyalert P, Wichukchinda N, Pasomsub E, 薙田泰誠, 久保充明, Mahasirimongkol S, 徳永勝土, 第 25 回日本組織適合性学会大会, 北海道, 2016/10/24, 国内
  10. Genome-Wide Association Study of drug-resistant Tuberculosis in an Indonesian population, ポスター, Wong JH, Yuliwulandari R, Yanai H, Mabuchi A, Mushiroda T, Tokunaga K, 第 25 回日本組織適合性学会大会, 北海道, 2016/10/23, 国内
  11. Host genetic analysis of TB, 口頭, 豊岡理人, 国際セミナー“INNOVATIVE INTERVENTIONS AND RESEARCHES FOR END TB STRATEGY”, バンコク, 2016/11/15, 国外
  12. Natural Classification of the TbD1 positive lineage of Mycobacterium tuberculosis by whole genome sequencing, ポスター, Palittapongarnpim P, Ajawatanawong P, Smittipat N, Viratyosin W, Mahasirimongkol S, Yanai H, Disratthakit A, Maeda S, Nedsuwan S, Wichukchinda N, Tokunaga K, 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region (APRC2017), 東京, 2017/3/25, 国内
  13. Single Nucleotide Polymorphism (SNP) Phylogeny of Thai Isolates of Mycobacterium tuberculosis genomes, ポスター, Ajawatanawong P, Palittapongarnpim P, Viratyosin W, Smittipat N, Juthayothin T, Toyoooka R, Mahasirimongkol S, Wichukchinda N, Nedsuwan S, Hibberd M, Clark T, Yanai H, Maeda S, Tokunaga K, 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region (APRC2017), 東京, 2017/3/25, 国内
  14. NAT2 rapid acetylase showed significant associations with mortality in HIV positive tuberculosis patients, 口頭, Toyo-oka L, Mahasirimongkol S, Yanai H, Mushiroda T, Wichukchinda N, Yamada N, Nedsuwan S, Smittipat N, Disratthakit A, Imsanguan W, Kantipong P, Kubo M, Sawanpanyalert P, Tokunaga K, 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region (APRC2017), 東京, 2017/3/25, 国内
  15. Comparisons of Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility based on the whole genome sequences with phenotypic drug resistance in Thailand, 口頭, Prammananan T, Viratyosin W, Smittipat N, Juthayothin T, Toyoooka R, Ajawatanawong P, Chaiprasert A, Palittapongarnpim P, Mahasirimongkol S, Wichukchinda N, Hibberd M, Dougan G, Yanai H, Tokunaga K, 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region (APRC2017), 東京, 2017/3/23, 国内
  16. Comparative genetic variation of DosR-related genes among Mycobacterium tuberculosis lineages, 口頭, Tantivitayakul P, Juthayothin T, Smittipat N, Viratyosin W, Palittapongarnpim P, Mahasirimongkol S, Ajawatanawong P, Wichukchinda N, Phelan J, Hibberd M, Clark T, Dougan G, Yanai H, Tokunaga K, 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region (APRC2017), 東京, 2017/3/23, 国内
  17. Simultaneous quantification of first line anti-tuberculosis drugs in human plasma by development and validation of liquid chromatography tandem mass spectrometry method, ポスター, Mokmued P, Rojanawiwat A, Mahasirimongkol S, Buachum J, Sriporaya K, Fukunaka K, Nosoongnoen W, Jittikoon J, Tokunaga K, Mushiroda T, 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region (APRC2017), 東京, 2017/3/25, 国内

18. Genetic Polymorphism of Whole Genome Sequencing for 1,184 Clinical Isolates Analysis Reveals a New RD Signature for *M. tuberculosis* Lineage I (Indo-Oceanic), ポスター, Viratyosin W, Smittipat N, Prammananan T, Juthayothin T, Ajawatanawong P, Palittapongarnpim P, Mahasirimongkol S, Nedsuwan S, Hibberd M, Clark T, Dougan GG, Yanai H, Toyo-oka L, Tokunaga K. 6<sup>th</sup> Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region (APRC2017), Tokyo 2017/3/25, 国内.
19. Genomic approaches to tuberculosis and hepatitis B virus related diseases, 口頭, Tokunaga K, Mahasirimongkol S, and Mizokami M, International Seminar: Global Strategy to Combat Emerging Infectious Diseases in Borderless Era 2016, Surabaya, Indonesia, 2016.8.8. 国外
20. Search for Genetic Predispositions to Complex Diseases, 口頭, Tokunaga K, 2016 Taiwan-Japan Joint Conference on Genomic Studies, Taipei, Taiwan, 2016.12.15. 国外
21. 感染症とヒトの遺伝要因-肝炎と結核を例として、口頭、徳永勝士、国立感染症研究所学友会共催シンポジウム「感染症とゲノム解析」、東京、2017.3.17. 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 2016年8月3日神奈川県川崎市立長沢中学校の生徒を招いて、「中学生自然科学体験講座」として遺伝子解析の実習や教室見学会を実施した。
2. 2016年8月3日東京大学オープンキャンパス2016において、「個の医療を目指して-ゲノム・遺伝子の研究から-」というテーマで模擬講義およびグループディスカッションを行った。
3. 東京大学の生命科学に関する最先端の研究を紹介する一般公開のシンポジウム「第16回 東京大学生命科学シンポジウム」にて本プロジェクトの成果のポスター発表を行った。

Pathogen lineage based genome-wide analysis of host genetic risk factors in tuberculosis 結核発症の遺伝要因の探索 -病原菌ゲノムとヒトゲノム双方の解析から-, ポスター, 大前陽輔, Mahasirimongkol S, 豊岡理人, 野内英樹, Nedsuwan S, Wattanapokayakit S, Smittipat N, Palittapongarnpim P, Sawanpanyalert P, Wichukchinda N, Pasomsub E, 薙田泰誠, 久保充明, 徳永勝士, 第16回 東京大学生命科学シンポジウム, 東京, 2016/04/22, 国内

(4) 特許出願

出願準備中の成果はあるが出願済みのものはない。

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) 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)

(英語) International Collaborative Research Program Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development(SATREPS)

研究開発担当者 (日本語) 理化学研究所 統合生命医科学研究センター  
グループディレクター・蒔田泰誠

所属 役職 氏名：(英語) RIKEN Center for Integrative Medical Sciences  
Taisei Mushiroda, Group Director

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) 宿主ゲノムの解析による抗結核薬有効性・副作用予測システムの開発  
開発課題名：(英語) Development of prediction system of treatment response and adverse effects by anti-tuberculosis drugs

研究開発分担者 (日本語) 理化学研究所 統合生命医科学研究センター・  
グループディレクター・蒔田泰誠  
研究員・福永航也

所属 役職 氏名：(英語) RIKEN Center for Integrative Medical Sciences  
Taisei Mushiroda, Group Director  
Koya Fukunaga, Research Scientist

**II. 成果の概要 (総括研究報告)**

研究開発代表者：東京大学大学院医学系研究科・人類遺伝学分野・徳永勝士 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 5 件)

1. Mushiroda T, Yanai H, Yoshiyama T, Sasaki Y, Okumura M, Ogata H, and Tokunaga K. Development of a prediction system for anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Japanese patients. Hum. Genome Var. 3: 16014 Epub, 2016.
2. Wattanapokayakit S, Mushiroda T, Yanai H, Wichukchinda N, Chuchottawon C, Nedsuwan S, Rojanawiwat A,

- Denjanta S, Kantima T, Wongyai J, Suwankesawong W, Rungapiromnan W, Kidkeukarun R, Bamrungram W, Chaiwong A, Suvichapanich S, Mahasirimongkol S, Tokunaga K. NAT2 slow acetylator associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Thai patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016 Oct;20(10):1364-1369.
3. Yuliwulandari R, Susilowati RW, Wicaksono BD, Viyati K, Prayuni K, Razari I, Kristin E, Syafrizal, Subagyo, Diana ES, Setiawati S, Ariyani A, Mahasirimongkol S, Yanai H, Mushiroda T, and Tokunaga K. NAT2 variants are associated with drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drugs in Indonesian patients with tuberculosis. *J. Hum. Genet.* 61(6): 533-537, 2016.
  4. Petros Z, Lee MT, Takahashi A, Zhang Y, Yimer G, Habtewold A, Schuppe-Koistinen I, Mushiroda T, Makonnen E, Kubo M, Aklillu E. Genome-Wide Association and Replication Study of Hepatotoxicity Induced by Antiretrovirals Alone or with Concomitant Anti-Tuberculosis Drugs. *OMICS.* 2017, 21, 207-16.
  5. Petros Z, Lee MM, Takahashi A, Zhang Y, Yimer G, Habtewold A, Amogne W, Aderaye G, Schuppe-Koistinen I, Mushiroda T, Makonnen E, Kubo M, Aklillu E. Genome-wide association and replication study of anti-tuberculosis drugs-induced liver toxicity. *BMC Genomics.* 2016, 17, 755.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Trans-ethnic study of N-acetyltransferase 2 diplotypes in anti-tuberculosis drug-induced liver injury across Thai, Japanese, and Indonesian patients. ポスター, Suvichapanich S, Yuliwulandari R, Mushiroda T, Yanai H, Wattanapokayakit S, Mahasirimongkol S, Tokunaga K, The 13th International Congress of Human Genetics. (ICHG 2016), Kyoto, 2016/04/04, 国内.
2. Development of a method for targeted resequencing of 100 pharmacogenes. ポスター, Fukunaga K, Momozawa Y, Kubo M, Mushiroda T: The 13th International Congress of Human Genetics. (ICHG 2016), Kyoto, 2016/04/04, 国内.
3. Pathogen lineage based analysis of host genetic risk factor in young onset tuberculosis. 口頭, Omae Y, Mahasirimongkol S, Toyo-oka L, Yanai H, Nedsuwan S, Wattanapokayakit S, Smittipat N, Palittapongarnpim P, Sawanpanyalert P, Wichukchinda N, Pasomsub E, Mushiroda T, Kubo M, Tokunaga K, The 13th International Congress of Human Genetics. (ICHG 2016), Kyoto, 2016/04/07, 国内.
4. Identification of novel susceptibility region for Tuberculosis on Chromosome 5q31.1. ポスター, Wong JH, Nakauchi A, Mahasirimongkol S, Yanai H, Mabuchi A, Liu X, Mushiroda T, Miyagawa T, Keicho N, Tokunaga K, The 13th International Congress of Human Genetics. (ICHG 2016), Kyoto, 2016/04/04, 国内.
5. Pathogen lineage based genome-wide analysis of host genetic risk factors in tuberculosis 結核発症の遺伝要因の探索 -病原菌ゲノムとヒトゲノム双方の解析から-, ポスター, 大前陽輔, Mahasirimongkol S, 豊岡理人, 野内英樹, Nedsuwan S, Wattanapokayakit S, Smittipat N, Palittapongarnpim P, Sawanpanyalert P, Wichukchinda N, Pasomsub E, 蒔田泰誠, 久保充明, 徳永勝士, 第 16 回 東京大学生命科学シンポジウム, 東京, 2016/04/23, 国内
6. Association analysis identified susceptible alleles to tuberculosis based on imputed HLA class I and II alleles, ポスター, Toyo-oka L, Mahasirimongkol S, Yanai H, Khor S-S, Mushiroda T, Wattanapokayakit S, Wichukchinda N, Yamada N, Smittipat N, Juthayothin T, Palittapongarnpim P, Nedsuwan S, Kantipong P, Takahashi A, Kubo M, Sawanpanyalert P, Tokunaga K, The 66<sup>th</sup> American Society of Human Genetics (ASHG2016), Vancouver, 2016/10/21, 国外
7. 病原菌ゲノム情報に基づいた結核発症の宿主側遺伝要因の探索, 口頭, 大前陽輔, 豊岡理人, 野内英樹, Nedsuwan S, Wattanapokayakit S, Smittipat N, Palittapongarnpim P, Sawanpanyalert P, Wichukchinda N, Pasomsub E, 蒔田泰誠, 久保充明, Mahasirimongkol S, 徳永勝士, 第 25 回日本組織適合性学会大会, 北海道, 2016/10/24, 国内
8. Genome-Wide Association Study of drug-resistant Tuberculosis in an Indonesian population, ポスター, Wong JH, Yuliwulandari R, Yanai H, Mabuchi A, Mushiroda T, Tokunaga K, 第 25 回日本組織適合性学会大会,

北海道, 2016/10/23, 国内

9. NAT2 rapid acetylase showed significant associations with mortality in HIV positive tuberculosis patients, 口頭, Toyo-oka L, Mahasirimongkol S, Yanai H, Mushiroda T, Wichukchinda N, Yamada N, Nedsuwan S, Smittipat N, Disratthakit A, Imsanguan W, Kantipong P, Kubo M, Sawanpanyalert P, Tokunaga K, 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region (APRC2017), 東京, 2017/3/25, 国内
10. Simultaneous quantification of first line anti-tuberculosis drugs in human plasma by development and validation of liquid chromatography tandem mass spectrometry method, ポスター, Mokmued P, Rojanawiwat A, Mahasirimongkol S, Buachum J, Sriporaya K, Fukunaga K, Nosoongnoen W, Jittikoon J, Tokunaga K, Mushiroda T, 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region (APRC2017), 東京, 2017/3/25, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

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) 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)  
(英語) International Collaborative Research Program  
Science and Technology Research Partnership for Sustainable  
Development(SATREPS)

研究開発課題名：(日本語) 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  
(英語) Integrative Application of Human and Pathogen Genomic Information for  
Tuberculosis Control

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 慶長 直人  
所属 役職 氏名：(英語) The Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association  
Vice- Director Naoto Keicho

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) 免疫代謝関連結核感受性遺伝子の機能解析  
開発課題名：(英語) Functional analysis of tuberculosis susceptibility genes and their roles in immune  
response and metabolism

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：東京大学大学院医学系研究科・人類遺伝学分野・徳永勝士 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 2件)

1. 結核へのゲノムベースのアプローチ病原体と宿主一. 慶長直人. 感染炎症免疫. 2016, 46, 73-84.
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.
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.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Investigations of RNA/miRNA signature as potential biomarkers for tuberculosis, 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, 2017/3/25, 国外.
2. 遺伝子から結核の何がわかるのか, 慶長直人, 第 92 回日本結核病学会総会, 2017/3/23, 国内.
3. 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, 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, 2017/3/24, 国内.
4. 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, 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, 国内.
5. 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, 慶長直人, 第 90 回日本細菌学会総会, 2017/3/19, 国内.
6. Mycobacterium tuberculosis-specific interferon-gamma responses, the Beijing-lineage, and plasma adipocytokine levels in patients with active tuberculosis, 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, 2016/10/28, 国外.
7. Genetic susceptibility to tuberculosis: the host and pathogen, N. Keicho, TB Institutes Academic Forum, 2016/9/6, 国外.
8. 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, 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.
9. 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, 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.
10. 活動性結核患者の IGRA 偽陰性化に関わる因子の検討, 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, 国内.
11. 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, 瀬戸真太郎, 慶長直人, 第 91 回日本結核病学会総会: 2016/5/26, 国内.
12. 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, 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, 国内.
13. Identification of novel susceptibility region for Tuberculosis on Chromosome 5q31.1. ポスター, Wong JH, Nakauchi A, Mahasirimongkol S, Yanai H, Mabuchi A, Liu X, Mushiroda T, Miyagawa T, Keicho N, Tokunaga K, The 13th International Congress of Human Genetics. (ICHG 2016), Kyoto, 2016/04/04, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

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) 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)  
(英語) International Collaborative Research Program  
Science and Technology Research Partnership for Sustainable  
Development(SATREPS)

研究開発課題名：(日本語) 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  
(英語) Integrative Application of Human and Pathogen Genomic Information for  
Tuberculosis Control

研究開発担当者 (日本語) 臨床検査部 部長 野内英樹  
所属 役職 氏名：(英語) Department of Clinical Laboratory, Head, Hideki YANAI

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) 結核のヒトと菌体のゲノム情報を活用した臨床疫学研究  
開発課題名：(英語) Clinical Epidemiological Study using human and pathogen genomic information.

**II. 成果の概要 (総括研究報告)**

研究開発代表者：東京大学大学院医学系研究科・人類遺伝学分野・徳永勝士 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 4 件)

1. Wattanapokayakit S, Mushiroda T, Yanai H, Wichukchinda N, Chuchottawon C, Nedsuwan S, Rojanawiwat A, Denjanta S, Kantima T, Wongyai J, Suwankesawong W, Rungapiromnan W, Kidkeukarun R, Bamrungram W, Chaiwong A, Suvichapanich S, Mahasirimongkol S, Tokunaga K. NAT2 slow acetylator associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Thai patients. Int J Tuberc Lung Dis. 2016 Oct;20(10):1364-1369.
2. Yuliwulandari R, Susilowati RW, Wicaksono BD, Viyati K, Prayuni K, Razari I, Kristin E, Syafrizal, Subagyo, Diana ES, Setiawati S, Ariyani A, Mahasirimongkol S, Yanai H, Mushiroda T, and Tokunaga K. NAT2 variants are associated with drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drugs in Indonesian patients with tuberculosis. J. Hum. Genet. 61(6): 533-537, 2016.

3. Mushiroda T, Yanai H, Yoshiyama T, Sasaki Y, Okumura M, Ogata H, and Tokunaga K. Development of a prediction system for anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Japanese patients. Hum. Genome Var. 3: 16014 Epub, 2016.
4. Smittipat N, Juthayothin T, Billamas P, Jaitrong S, Rukseree K, Dokladda K, Chaayasirinroje B, Disratthakit A, Chairprasert A, Mahasirimongkol S, Yanai H, Yamada N, Tokunaga K, Palittapongarnpim P. Mutations in rrs, rpsL and gidB in streptomycin-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from Thailand. J. Glob. Antimicrob. Resist. 4: 5-10, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Pathogen lineage based analysis of host genetic risk factor in young onset tuberculosis. 口頭, Omae Y, Mahasirimongkol S, Toyo-oka L, Yanai H, Nedsuwan S, Wattanapokayakit S, Smittipat N, Palittapongarnpim P, Sawanpanyalert P, Wichukchinda N, Pasomsub E, Mushiroda T, Kubo M, Tokunaga K, The 13th International Congress of Human Genetics. (ICHG 2016), Kyoto, 2016/04/07, 国内.
2. A Statistical Exploration of How Multiple Enhancers Affect Traits Jointly. 口頭, Yasui Y, Rampersaud E, Kang G, Hankins J, Estep J, Wang S, Feng R, Palmer L, Wang Z, Yanai H, Robison L, Zhang J, Wu G, Tokunaga K, Weiss MJ, The 13th International Congress of Human Genetics. (ICHG 2016), Kyoto, 2016/04/04, 国内.
3. Identification of novel susceptibility region for Tuberculosis on Chromosome 5q31.1. ポスター, Wong JH, Nakauchi A, Mahasirimongkol S, Yanai H, Mabuchi A, Liu X, Mushiroda T, Miyagawa T, Keicho N, Tokunaga K, The 13th International Congress of Human Genetics. (ICHG 2016), Kyoto, 2016/04/04, 国内.
4. Improving smear-negative tuberculosis diagnosis through gene expression signatures. ポスター, Satproedprai N, Suphankong S, Wichukchinda N, Toyo-oka L, Kuntima T, Yanai H, Tokunaga K, Mahasirimongkol S, The 13th International Congress of Human Genetics. (ICHG 2016), Kyoto, 2016/04/06, 国内.
5. Trans-ethnic study of N-acetyltransferase 2 diplotypes in anti-tuberculosis drug-induced liver injury across Thai, Japanese, and Indonesian patients. ポスター, Suvichapanich S, Yuliwulandari R, Mushiroda T, Yanai H, Wattanapokayakit S, Mahasirimongkol S, Tokunaga K, The 13th International Congress of Human Genetics. (ICHG 2016), Kyoto, 2016/04/06, 国内.
6. Pathogen lineage based genome-wide analysis of host genetic risk factors in tuberculosis 結核発症の遺伝要因の探索 -病原菌ゲノムとヒトゲノム双方の解析から-, ポスター, 大前陽輔, Mahasirimongkol S, 豊岡理人, 野内英樹, Nedsuwan S, Wattanapokayakit S, Smittipat N, Palittapongarnpim P, Sawanpanyalert P, Wichukchinda N, Pasomsub E, 蒔田泰誠, 久保充明, 徳永勝士, 第 16 回 東京大学生命科学シンポジウム, 東京, 2016/04/23, 国内
7. Association analysis identified susceptible alleles to tuberculosis based on imputed HLA class I and II alleles, ポスター, Toyo-oka L, Mahasirimongkol S, Yanai H, Khor S-S, Mushiroda T, Wattanapokayakit S, Wichukchinda N, Yamada N, Smittipat N, Juthayothin T, Palittapongarnpim P, Nedsuwan S, Kantipong P, Takahashi A, Kubo M, Sawanpanyalert P, Tokunaga K, The 66<sup>th</sup> American Society of Human Genetics (ASHG2016), Vancouver, 2016/10/21, 国外
8. 病原菌ゲノム情報に基づいた結核発症の宿主側遺伝要因の探索, 口頭, 大前陽輔, 豊岡理人, 野内英樹, Nedsuwan S, Wattanapokayakit S, Smittipat N, Palittapongarnpim P, Sawanpanyalert P, Wichukchinda N, Pasomsub E, 蒔田泰誠, 久保充明, Mahasirimongkol S, 徳永勝士, 第 25 回日本組織適合性学会大会, 北海道, 2016/10/24, 国内
9. Genome-Wide Association Study of drug-resistant Tuberculosis in an Indonesian population, ポスター, Wong JH, Yuliwulandari R, Yanai H, Mabuchi A, Mushiroda T, Tokunaga K, 第 25 回日本組織適合性学会大会, 北海道, 2016/10/23, 国内
10. Natural Classification of the TbD1 positive lineage of Mycobacterium tuberculosis by whole genome sequencing, ポスター, Palittapongarnpim P, Ajawatanawong P, Smittipat N, Viratyosin W, Mahasirimongkol S, Yanai H, Disratthakit A, Maeda S, Nedsuwan S, Wichukchinda N, Tokunaga K, 6th Conference of

International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region (APRC2017), 東京, 2017/3/25, 国内

11. Single Nucleotide Polymorphism (SNP) Phylogeny of Thai Isolates of Mycobacterium tuberculosis genomes, ポスター, Ajawatanawong P, Palittapongarnpim P, Viratyosin W, Smittipat N, Juthayothin T, Toyooka R, Mahasirimongkol S, Wichukchinda N, Nedsuwan S, Hibberd M, Clark T, Yanai H, Maeda S, Tokunaga K, 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region (APRC2017), 東京, 2017/3/25, 国内
12. NAT2 rapid acetylase showed significant associations with mortality in HIV positive tuberculosis patients, 口頭, Toyo-oka L, Mahasirimongkol S, Yanai H, Mushiroda T, Wichukchinda N, Yamada N, Nedsuwan S, Smittipat N, Disratthakit A, Imsanguan W, Kantipong P, Kubo M, Sawanpanyalert P, Tokunaga K, 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region (APRC2017), 東京, 2017/3/25, 国内
13. Comparisons of Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility based on the whole genome sequences with phenotypic drug resistance in Thailand, 口頭, Prammananan T, Viratyosin W, Smittipat N, Juthayothin T, Toyooka R, Ajawatanawong P, Chairasert A, Palittapongarnpim P, Mahasirimongkol S, Wichukchinda N, Hibberd M, Dougan G, Yanai H, Tokunaga K, 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region (APRC2017), 東京, 2017/3/23, 国内
14. Comparative genetic variation of DosR-related genes among Mycobacterium tuberculosis lineages, 口頭, Tantivitayakul P, Juthayothin T, Smittipat N, Viratyosin W, Palittapongarnpim P, Mahasirimongkol S, Ajawatanawong P, Wichukchinda N, Phelan J, Hibberd M, Clark T, Dougan G, Yanai H, Tokunaga K, 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region (APRC2017), 東京, 2017/3/23, 国内
15. Genetic Polymorphism of Whole Genome Sequencing for 1,184 Clinical Isolates Analysis Reveals a New RD Signature for *M. tuberculosis* Lineage I (Indo-Oceanic), ポスター, Viratyosin W, Smittipat N, Prammananan T, Juthayothin T, Ajawatanawong P, Palittapongarnpim P, Mahasirimongkol S, Nedsuwan S, Hibberd M, Clark T, Dougan GG, Yanai H, Toyo-oka L, Tokunaga K. 6<sup>th</sup> Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region (APRC2017), Tokyo 2017/3/25, 国内.
16. Risk factor for tuberculosis incidence and mortality in people living with HIV, Chiang Rai, Thailand, ポスター, Piyaworawong S, Tsuchiya N, Miyahara R, Prechamat P, Kriengwatanapong P, Wongyai J, Bupachat S, Yanai H, Summanapan S, Mahasirimongkol S, Yamada N. 6<sup>th</sup> Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region (APRC2017), Tokyo 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

なし

(4) 特許出願

なし