

二国間交流事業 共同研究報告書

令和4年4月30日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[代表者所属機関・部局]

明海大学・歯学部

[職・氏名]

准教授・関 みつ子

[課題番号]

JPJSBP 120198826

1. 事業名 相手国: 韓国 (振興会対応機関: NRF) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) アジア地域における結核菌基準株を確定する

(英文) Identification of the standard strain of *M. tuberculosis* in Asian region.3. 共同研究全実施期間 2019年4月1日 ～ 2022年3月31日 (3年0ヶ月)

4. 相手国代表者(所属機関・職・氏名【全て英文】)

Korean Institute of Tuberculosis・Research scientist・Kyungjong Kim

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		2,262,001 円
内訳	1年度目執行経費	1,122,001 円
	2年度目執行経費	1,140,000 円
	3年度目執行経費	— 円

6. 共同研究全実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	9 名
相手国側参加者等	8 名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目	2	0	5 (0)
2年度目	0	0	0 (0)
3年度目	—	—	— (—)
4年度目	—	—	— (—)

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣: 本委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入: 相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は本委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流実績の概要・成果等

(1)研究交流実績概要(全期間を通じた研究交流の目的・研究交流計画の実施状況等)

全期間を通じた研究交流の目的:

ゲノム研究の進歩は、結核菌の分子疫学を飛躍的に発展させ、現在、感染経路やアウトブレイク、感染の再活性化と再感染の分別や薬剤の耐性パターンなどにもその手法が用いられている。しかし、従来、結核菌基準株とされていた *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv 株は遺伝学的にはアフリカを含む欧米地域の系統 (Lineage 4) に属し、東アジア地域の系統 (Lineage 2) とは、かなり遠縁であり、アジア地域の分子疫学的解析の基準として適切でないことが判明している。アジア地域における遺伝学的基準株の欠如は、詳細な変異状況を評価するうえでの障壁となっている。

他方、日本の(公財)結核予防会結核研究所(結研)では、アジア地域の結核菌データベースの構築が進んでおり(Genome Research for Asian Tuberculosis: GReAT)、本研究は GReAT(日本および韓国)の結核菌情報を用いて、アジアの結核菌の基準シーケンス(Pan-genome)を確定する。

研究交流計画の実施状況:

・2019 年度

研究代表者の関および共同研究者の御手洗は韓国に出張し、ソウル大学保健大学院において開催のセミナーに参加し、ソウル大学保健大学院の Sung 教授および大学院生、韓国結核研究所の共同研究者 Drs. Choi, Whang, & Kim らと、従来の結核菌基準株の H37rv とアジアの流行株(北京株)との相違や今後の研究の進め方に関する話し合いを行った。

また、韓国の共同研究者5名(韓国結核研究所より Drs. Choi, Whang, & Kim, ソウル大より Sung 教授および大学院生 Kunhyung Bahk)が来日し、Tuberculosis Molecular Research Meeting 2019 に参加し、以下の研究発表を行った。また、本研究の進行状況に関するミーティングを行った。

韓国側の研究代表者 Dr. Kim (Title; Recent studies on tuberculosis in KIT)

Sung 教授 (Title; A Bacterial Genome Comparison between H37Rv reference and one Beijing strain: the SNU-KIT-RIT collaboration)

2020 年以降はコロナ禍による渡航制限の為、同年 3 月に Web meeting を行い、研究の進行状況と来年度の研究計画について話し合いを行った。

・2020 年度以降

2020 年度は、当初、データ解析結果に対する検証のため、来日や訪韓を予定していたが、渡航制限の為、あきらめざるをえなかった。研究遂行上、詳細な確認は不可欠で、Webでは時間的ロスも多く、相手国研究代表者と調整の結果、2022 年3月まで、研究期間を 1 年延期することとなった。しかし、2021 年度においても渡航制限は継続された。したがって、2020 年度以降は主に Zoom を用いた交流、計8回の研究交流を行い、慎重に研究を進めた。また、Tuberculosis Molecular Research Meeting 2020 および 2021 が Zoom を用いたリモート開催であったため、日韓の研究メンバーで共に参加し、以下の研究発表を行った。

Tuberculosis Molecular Research Meeting 2020:

韓国側研究代表者 Dr. Kim (Title; Whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* for drug susceptibility testing)

Sung 教授 (Title; Constructing Pangenome Reference for the Beijing Strain of the *M Tuberculosis*)

Tuberculosis Molecular Research Meeting 2021:

韓国結核研究所 Dr. Whang (Title; Research achievements and progress of The Korean Institute of Tuberculosis in 2020)

Sung 教授 (Title; Drug-resistant loci for new anti-tuberculosis agents: combined genomics-transcriptomics analysis)

based on new pan-tuberculosis reference genome)

以上の交流から、2021 年に総説論文を国際誌に発表し (Journal of Infection and Public Health 14 (2021) 508–513)、現在、Pan-genome の手法を用いて構築したアジアの結核菌 Pan-genome に関する論文を準備中にて、近々投稿を予定している。

以上、アジア地域での結核菌基準株の構築は、結核のより詳細な分子疫学的解析を可能とし、アジア地域の結核の感染動向の把握、ワクチン開発、感染症予防対策等に貢献する。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

近年、結核菌の subtype である北京株が東アジアで流行している。その特徴として、①結核を発症しやすい、②BCG ワクチンの有効性が低い、③易感染性である、④抗菌薬耐性傾向等が言われているが、未だその全容は解明されていない。欧州への拡散傾向も認められ、世界的に問題となっている。従来の結核菌基準株である *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv 株は遺伝学的に、東アジアの系統とは、極めて遠縁で、詳細な変異状況の評価基準として問題があった。本研究では、アジア地域における遺伝学的基準株を世界で初めて構築した。これにより、今後はアジア地域においても、詳細な分子疫学的解析が容易に行えるようになった。国内のみならずアジア地域の結核菌変異状況の把握は、結核の感染動向を知り、ワクチン開発、感染症予防対策にも貢献する。

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

日本で構築された結核菌の国際的なゲノムデータベースプロジェクト GReAT (日本と韓国を含むアジア地域のゲノムデータを内包)によって、アジアを代表するデータの構築が可能となった。また、ソウル大学保健大学院の Sung 教授および大学院生の協力によって、収集されたデータの解析が速やかに行われた。以上、両国の研究者が協力して学術交流することによって、アジア地域における遺伝学的基準株を世界で初めて構築することができた。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

アジア地域における遺伝学的基準株の構築により、今後はアジア地域においても、詳細な分子疫学的解析が容易に行えるようになった。これによって、アジア地域での結核の感染動向をより詳細に把握できることになり、未だ未解明の北京株に関する分子疫学的情報が容易に得られることになった。結核は地球規模で解決しなければならない問題である。国連の掲げる持続可能な開発目標 (SDGs) には、全ての人が健康に暮らせる社会の実現がある。エイズ、結核、マラリアは世界三大感染症であり、これらの感染症の「流行の終焉」を 2030 年までに目指すとされている。しかし、アジアでは未だ結核は重要な感染症で、我が国もつい最近まで、結核の中蔓延国として、年間 13000 人が発病し 1900 人ほどが亡くなっていた。本研究の成果は、結核の克服と解決に資するところ大であり、SDGs の実現にも貢献できるものと確信する。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取り組み、成果)

日韓の研究者の交流によって、若手研究者のモチベーションが向上した。具体的には、海外留学への機運が高まった事、メンバーのうち1名は大学常勤職への採用が決まった事、さらに1名の大学院生が将来、大学等での常勤職を目指すに至った事である。

(6)将来発展可能性(本研究交流事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

本研究交流事業は、引き続き、令和 4(2022)年度二国間交流事業共同研究 韓国との共同研究(NRF)「課題

名:抗菌薬耐性制御のための新たな手法の開発」に採択され、今後は得られた基準株を用いて、北京株の詳細な特徴を解明していく予定である。具体的には抗菌薬への耐性に係る重要な変異を見出すを試みる。我が国に比べ、韓国では耐性結核菌症例が多く、重要な知見の得られることが期待される。

(7)その他(上記(2)～(6)以外に得られた成果があれば記述してください)

例:大学間協定の締結、他事業への展開、受賞、産業財産権の出願・取得など

新たに非結核性抗酸菌症 (NTM 症) への取り組みを考えている。NTM 症は、結核菌と癩菌を除く、土壌や水などの自然界のあらゆる場所に存在する 190 菌種以上の抗酸菌による感染症で、有効な抗菌薬も無く、難治性である。NTM 症の有病率上昇は世界的な問題で、我が国でも肺 NTM 症が急増し、2014 年の調査では過去7年間で患者数は 2.6 倍で、年間 1,300 人以上が死亡しており (Emerg Infect Dis 2016)、その患者数は既に結核を大きく上回る。しかし、本疾患の歴史は浅く、多くの課題を有する。我々は、今後、日韓の研究チームの力を結集し、世界的にその脅威の増大している肺 NTM 症の解決へと取り組むべく、新たな研究事業への応募を考えている。