

地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS)

(「感染症」領域)

「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」

(タイ王国)

国際共同研究期間*1

平成 27 年 4 月 1 日から平成 31 年 3 月 31 日まで

JST 側研究期間*2

平成 26 年 5 月 1 日から平成 31 年 3 月 31 日まで

(正式契約移行日 平成 27 年 4 月 1 日)

*1 R/D に記載の協力期間

*2 開始日=暫定契約開始日、終了日=R/D に記載の協力期間終了日又は当該年度末

平成 26 年度実施報告書

代表者：徳永勝士
東京大学大学院医学系研究科・教授
<平成 26 年度採択>

I. 国際共同研究の内容（公開）

結核症は世界三大感染症の一つであり、日本が国際的にその制御に貢献してきた歴史がある。本来、天然痘の様にヒトのみに罹るので撲滅も可能な疾患であるが、現在の抗結核薬による感染源の直接監視下による治療プログラム（DOTS：Directory-Observed Treatment with Short Course Chemotherapy）のみでは撲滅は困難である。

我々はゲノムワイドの多型解析や次世代シーケンサーなどの新しい技術を活用して、宿主と菌の両方のゲノム解析を進めてきた。アジアでは最大規模のネットワークと認識され、国際的な結核症に関するゲノムワイドのメタ解析に参加している。本研究では、これまでに我々の蓄積してきた宿主と菌体のゲノム情報を統合的に解析するという独自の観点から、結核症撲滅に向けた対策を改善することを目指す。

本研究構想は、結核菌ゲノム情報も活用した結核症発症高リスク群診断法の開発や、抗結核薬の有効性・副作用予測システムの開発という技術上の新規性と共に、結核症の発症リスク遺伝子同定を含む発症メカニズムの解明、抗結核薬副作用発症メカニズムの解明という学術上の新規性も有している。

結核対策の基本であるDOTSプログラムは、ゲノム医科学が発達する以前に策定されている。宿主と菌体の相互作用を含めてのゲノム情報を活用する事で、技術・学術上両方の観点から新規で独創的な結核対策を立案できる可能性がある。

1. 当初の研究計画に対する進捗状況

研究項目・活動	H26年度 (11ヶ月)	H27年度	H28年度	H29年度	H30年度
1 宿主ゲノム解析による結核症発症リスク遺伝子の同定					
1-1 ゲノムワイドの遺伝子探索および統計学的手法開発	←			→	
1-2 全ゲノム・ホモ接合ハプロタイプ法	←			→	
1-3 結核症発症リスク遺伝子変異の機能解析			←		→
2 結核菌全ゲノム解析による結核菌株分類法の開発					
2-1 結核菌全ゲノム解析と分類法の開発	←			→	
2-2 結核菌ゲノム解析と薬剤耐性の検討			←		→
3 宿主ゲノム情報と結核菌ゲノム情報の統合的分析による結核症発症リスク診断法の開発					
3-1 宿主・菌体相互作用の検討			←		→
3-2 菌体ゲノム情報の結核症診断への活用			←		→
4 宿主ゲノム解析による抗結核薬有効性・副作用予測システムの開発					
4-1 抗結核薬有効性関連遺伝子の探索		←		→	
4-2 抗結核薬副作用関連遺伝子の探索		←		→	
4-3 抗結核薬有効性・副作用予測システム開発			←		→

2. プロジェクト成果の達成状況とインパクト

(1) プロジェクト全体

本研究の目的は、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。

研究期間終了後も、開発された新たな結核対策の有効性の実証が、タイ国の結核対策に社会実装する前向き研究により行われることで、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。

2014 年度は、プロジェクトが 2015 年度から本格的に始まる前にタイ側と必要な契約（タイ国政府と JICA との Record of Discussion、両国の研究機関間の Collaborative Research Agreement (CRA) を締結すると共に、これまでの共同研究を強化させながら準備を進めた。

(2) 研究題目 1 宿主ゲノム解析による結核症発症リスク遺伝子の同定

① 研究題目 1 の研究のねらい

研究グループ A（東京大学、理化学研究所、結核予防会・複十字病院、タイ保健省医科学局）では、これまでに、タイ国で収集された結核症患者のゲノムサンプルについて理化学研究所にてゲノムワイドに SNP タイピングが行われている。このタイピングデータの解析において、通常の解析に加えて新しい統計手法も応用し、結核症発症リスク遺伝子を同定する。

研究グループ B（結核予防会・結核研究所、東京大学、タイ保健省医科学局）では、同定された結核症発症リスク遺伝子変異について、結核研究所とタイ保健省医科学局が連携して発症リスク遺伝子変異を有する集団で特徴的な遺伝子発現変化が存在するか検討し、宿主結核症感受性化機構を検討する。

② 研究題目 1 の研究実施方法

研究グループ A では、国際結核ゲノムコンソーシアム（ITHGC）と共同でメタ解析を進める。また、連鎖解析結果とゲノムワイド関連解析結果を併せて解析する。タイ保健省医科学局にて豊岡理人博士が中心となり、安井裕博士が開発したより感度の高い統計学的手法を用いた解析を応用する。

研究グループ B では、タイ国で収集された結核症患者の血液サンプルについて、タイ保健省医科学局にて結核症発症患者特異的な遺伝子発現変動を検出し、解析する。

③ 研究題目 1 の当初の計画（全体計画）に対する当該年度の成果の達成状況とインパクト

研究グループ A では、これまでの遺伝子多型解析結果について国際結核ゲノムコンソーシアム (ITHGC) と共同でメタ解析を進めるため、2014 年 11 月 17 日に会議を実施した。また、来年度からの本格的な国際共同研究開始の準備期間として、タイ国側研究者とはインターネットを介した研究打ち合わせ会議を複数回実施した。

研究グループ B では、これまでタイ保健省と結核研究所が実施してきた共同研究成果を論文投稿し、Genes and Immunity 誌(2013 Impact Factor **3.789**)に受諾された。

④ 研究題目 1 のカウンターパートへの技術移転の状況

本プロジェクトに必要な機材は本年度では未導入である。技術移転においては、研究グループ A では次世代シーケンサー、研究グループ B ではデジタル PCR 装置を導入する。

⑤ 研究題目 1 の当初計画では想定されていなかった新たな展開

これまでに複十字病院が中心 (50%) となり、バイオバンク・ジャパンに結核患者のサンプルを提供してきているが、その日本国内の結核患者の遺伝子多型解析データを本プロジェクトにおける解析に活用できる事となった。当初計画により進められるタイでの研究成果を補完するとともに、国際メタ解析における検出力を増強することも期待される。

(3) 研究題目 4 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

① 研究題目 4 の研究のねらい

研究グループ C (理化学研究所、結核予防会 複十字病院、タイ保健省医科学局)

抗結核薬の有効性・副作用予測のためのシステムについては、宿主ゲノム多型の網羅的解により、抗結核薬の有効性関連遺伝子ならびに副作用関連遺伝子を同定する。次に、同定された遺伝子の遺伝子型を特異的に検出する技術を開発する。そして、判定された遺伝子型に応じた治療薬と薬剤使用量の選択を行うシステムを提案する。

② 研究題目 4 の研究実施方法

タイ国で収集された結核症患者のゲノムサンプルについて、理化学研究所にてゲノムワイド SNP 解析を行う。また、タイ保健省医科学局にて血中薬物濃度測定を行う。これらの解析結果と副作用 (肝障害、薬疹) 発症の臨床情報を併せて解析し、薬剤副作用に関連する遺伝子を同定する。抗結核薬の副作用関連遺伝子探索を有効性関連遺伝子探索よりも先行させる。

③ 研究題目 4 の当初の計画 (全体計画) に対する当該年度の成果の達成状況とインパクト

抗結核薬の副作用関連遺伝子として他の人種での報告がある *NAT2* 遺伝子に関して、タイ人における副作用との関連解析を行い、その結果を 2014 年度の日本人類遺伝学会でタイ人共同研究者が報告した。*NAT2* が今後の抗結核薬の副作用予測システム開発においての有力な対象となることが期待できる。

④ 研究題目 4 のカウンターパートへの技術移転の状況

本プロジェクトにおいては、タイ保健省医科学局にタンデムマススペクトロメトリーを導入し、血中薬物濃度測定技術を技術移転する予定であり、本年度は JICA タイ事務所を介しての機材調達手続きを進めた。また、来年度に理化学研究所においてタイ人研究者に対する機器の研修を行うことを計画し、6 月に実施することとなった。

⑤ 研究題目 4 の当初計画では想定されていなかった新たな展開

本年度の研究題目 1 と同様に、複十字病院の日本人の結核患者サンプルに関してタイ人患者サンプルと同様の研究を進める事となり、技術移転における日本とタイのデータ比較を行うことが可能となった。また、国際メタ解析における検出力の向上も期待される。

II. 今後のプロジェクトの進め方、および成果達成の見通し（公開）

本年度手続きを進めてきた機材調達を4月より順次進めていく。2015年度前半にタイ側研究者の日本における研修を実施するとともに、調達を完了した機材については日本側研究者をタイに派遣し技術移転を行っていく。各研究題目についても、研究題目1および4については本年度に引き続き解析を進めていくとともに、研究題目2である結核菌ゲノムの解析についても、2015年度前半には結核菌サンプルの全ゲノム配列データが取得できる予定であり、解析が進んでいく予定である。

III. 国際共同研究実施上の課題とそれを克服するための工夫、教訓など（公開）

研究プロジェクトにおけるタイ側の自立発展性を高めるために、文部科学省奨学生の SATREPS 枠に2名応募し、1名は通過した。また、プロジェクトを円滑に運営するため、タイ保健省医科学局・局長と副局長を2月16-17日に日本に招聘し、コミュニケーションを深めた。招聘予定を組んでいた成果もあり、進行が一時止まっていた JICA の R/D 協議が進展し、JST のプロジェクトに必要な CRA は2月17日に東京大学にて締結できた。今後も緊密なコミュニケーションを続けることで、タイ側の自主的運営を促していく。

IV. 社会実装（研究成果の社会還元）（公開）

(1) 成果展開事例

プロジェクトは2015年度から本格的に始まるため、社会実装へ進むことは出来ていないが、社会実装を意識した取り組みを計画している。

(2) 社会実装に向けた取り組み

2016年4月3-7日に京都で国際人類遺伝学会が開催され、タイ保健省医科学局長が再来日する。その際には、過去に結核の耐性遺伝子診断キットのタイ国での治験に協力した実績をもつ、関西を拠点とする企業の研究所を訪問し、社会実装に向けた出口戦略について協議することを予定している。

V. 日本のプレゼンスの向上（公開）

本国際共同研究プロジェクトにおいては、タイ国側の研究代表者(Project Manager)の保健省医科学局医学生命科学研究所 Surakameth 氏をプロジェクト統括者(Project Director)とし、保健省医科学局長が支援する体制をとるが、現在の局長である Apichai 氏はタイ保健省で WHO 等の国際的な保健問題を協議する場に参加する代表メンバーの一人である。よって、8月のプロジェクトの開始を報告するプレスリリースでは、多くのタイメディアに本プロジェクトの記事が取り上げられた。

VI. 成果発表等（公開）

VII. 投入実績（非公開）

VIII. その他（公開）

以上

VI(1)(公開)論文発表等

	国内	国際
原著論文 本プロジェクト期間累積件数	0	1

①原著論文(相手側研究チームとの共著論文)

著者名,論文名,掲載誌名,出版年,巻数,号数,はじめ-おわりのページ	DOIコード	国内誌/ 国際誌の別	発表日 ・出版日	特記事項 (分野トップレベル雑誌への掲載など、特筆すべき論文の場合、ここに明記)
Satproedprai N, Wichukchinda N, Suphankong S, Inunchot W, Kuntima T, Kumpeerasart S, Wattanapokayakit S, Nedswan S, Yanai H, Higuchi K, Harada N, Mahasirimongkol S. Diagnostic value of blood gene expression signatures in active tuberculosis in Thais: a pilot study. Genes Immun. 2015 Mar 12. [Epub ahead of print]	doi:10.1038/gene.2015.4.	国際誌	in press	2013 Impact Factor 3.789であり、よく読まれている。

論文数 1件
 うち国内誌 0件
 うち国際誌 1件
 公開すべきでない論文 0件

②原著論文(相手側研究チームとの共著でない論文)

著者名,論文名,掲載誌名,出版年,巻数,号数,はじめ-おわりのページ	DOIコード	国内誌/ 国際誌の別	発表日 ・出版日	特記事項 (分野トップレベル雑誌への掲載など、特筆すべき論文の場合、ここに明記)

論文数 0件
 うち国内誌 0件
 うち国際誌 0件
 公開すべきでない論文 0件

	国内	国際
その他の著作物 本プロジェクト期間累積件数	0	0

③その他の著作物(相手側研究チームとの共著のみ)(総説、書籍など)

著者名,タイトル,掲載誌名,巻数,号数,頁,年	出版物の 種類	発表日 ・出版日	特記事項

著作物数 0件
 公開すべきでない著作物 0件

④その他の著作物(相手側研究チームとの共著でないもの)(総説、書籍など)

著者名,論文名,掲載誌名,出版年,巻数,号数,はじめ-おわりのページ		出版物の種類	発表日・出版日	特記事項

著作物数 0 件
 公開すべきでない著作物 0 件

⑤研修コースや開発されたマニュアル等

研修コース概要(コース目的、対象、参加資格等)、研修実施数と修了者数	開発したテキスト・マニュアル類	特記事項

VI(2)(公開)学会発表

	国内	国際
招待講演 本プロジェクト期間累積件数	0	0
口頭発表 本プロジェクト期間累積件数	0	0
ポスター発表 本プロジェクト期間累積件数	2	0

①学会発表(相手側研究チームと連名のもののみ)(国際会議発表及び主要な国内学会発表)

年度	国内/ 国際の	発表者(所属)、タイトル、学会名、場所、月日等	招待講演	口頭発表	ポスター発表
2014	国内学会	中内彩香、Mahasirimongkol S、Wattanapokayakit S、野内英樹、Wong JH、葦田泰誠、徳永勝士 次世代シーケンシングを用いた20番染色体上候補領域における結核の新規感受性遺伝子の探索、日本人類遺伝学会第59回大会(1P062)、タワーホール船堀、2014年11月20日			○
2014	国内学会	Wattanapokayakit S、Mushiroda T、Yanai H、Wichukchinda N、Inunchot W、Chuchottawon C、Nedsuwan S、Denjanta S、Kantima T、Mahasirimongkol S、Tokunaga K Association of NAT2 polymorphisms with anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Thai patients日本人類遺伝学会第59回大会(2P005)、タワーホール船堀、2014年11月21日			○
			0	0	2件

②学会発表(相手側研究チームと連名でないもの)(国際会議発表及び主要な国内学会発表)

年度	国内/ 国際の	発表者(所属)、タイトル、学会名、場所、月日等	招待講演	口頭発表	ポスター発表
			0	0	0件

VI(3) (特許出願した発明件数のみを公開し、他は非公開)特許出願

①国内出願

国内特許出願数

0件

②外国出願

外国特許出願数

0件

VI(4) (公開)受賞等

・本年度のプロジェクトの活動に係わる受賞や新聞報道等を、時系列に記入ください。

①受賞

0件

年度	賞の名称	業績名等 (「〇〇の開発」など)	受賞日	受賞者	主催団体	プロジェクトとの関係 (選択)	特記事項

②マスコミ(新聞・TV等)報道(プレス発表をした場合にはその概要もお書き下さい)

12件

年度	掲載媒体名	タイトル/見出し等	掲載日	掲載面	プロジェクトとの関係 (選択)	特記事項
2014	Naew Na (newspaper)	ร่วมมือวิจัยและประเมินการดื้อยาต้านวัณโรค (Joint researches and determination of drug-resistant Tuberculosis)	30-Aug-14	Page 15	3.一部当課題研究の成果が含まれる	Appendix 1
2014	Thairath Online	ไทย-ญี่ปุ่น จับมือพัฒนาห้องปฏิบัติการ วินิจฉัย-รักษา 'วัณโรค' (Thailand-Japan joined in the development of laboratory for diagnosis and treatment "tuberculosis")	31-Aug-14	http://www.thairath.co.th/content/446949	3.一部当課題研究の成果が含まれる	Appendix 2
2014	Siam Rath (newspaper)	ร่วมลงนามข้อตกลงโครงการวิจัยการแก้ไขปัญหาวัณโรค ระหว่างกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์กับรัฐบาลญี่ปุ่น (Signing ceremony of an agreement between the Department of Medical Sciences and the Government of Japan to solve the tuberculosis problem)	01-Sep-14	Page 4	3.一部当課題研究の成果が含まれる	Appendix 3
2014	Thai Post (newspaper)	"ไทย-ญี่ปุ่น" ร่วมวิจัยวัณโรคดื้อยาทั้งในเชื้อและคนพร้อมกัน ครั้งแรกในอาเซียน (First in ASEAN, Thailand-Japan collaborative simultaneous researches in human and phatogen roles on drug resistant tuberculosis)	02-Sep-14	Page 14	3.一部当課題研究の成果が含まれる	Appendix 4
2014	Khao Sod (newspaper)	ญี่ปุ่นหนุนไทย ร่วมวิจัยลดปัญหาวัณโรคดื้อยา (Government of Japan supported Thai researchers to reduce the drug-resistant tuberculosis problem)	02-Sep-14	Page 4	3.一部当課題研究の成果が含まれる	Appendix 5
2014	Naew Na (newspaper)	ไทยจับมือญี่ปุ่นร่วมแก้ปัญหาวัณโรค (Solving TB problems by cooperative research between Thailand and Japan)	02-Sep-14	Page 21	3.一部当課題研究の成果が含まれる	Appendix 6
2014	Siam Rath (newspaper)	รัฐบาลญี่ปุ่น หนุนสาธารณสุขไทยร่วมวิจัยแก้ไขปัญหาวัณโรคของทั้ง 2 ประเทศ (Government of Japan supported Ministry of Public Health to solve TB problems in both countries)	03-Sep-14	Page 10	3.一部当課題研究の成果が含まれる	Appendix 7
2014	Matichon (newspaper)	วัณโรค (Tuberculosis)	05-Sep-14	Page 4	3.一部当課題研究の成果が含まれる	Appendix 8
2014	Khom Chad Lued (newspaper)	ร่วมมือวิจัย-กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ร่วมลงนามกับรัฐบาลญี่ปุ่น (JICA) และมหาวิทยาลัยโตเกียว ประเทศญี่ปุ่น (Collaborative Research - Department of Medical Sciences, Ministry of public health (Thailand) signed with the Government of Japan (JICA) and the University of Tokyo, Japan)	06-Sep-14	Page 6	3.一部当課題研究の成果が含まれる	Appendix 9
2014	Department of Medical Sciences (News letter)	รัฐบาลญี่ปุ่น ร่วม สาธารณสุขไทย วิจัยแก้ไขปัญหาวัณโรคของ 2 ประเทศ (Government of Japan joined Ministry of Public Health, Thailand, to solve TB problems in both countries)	01-Sep-14	Page 5	3.一部当課題研究の成果が含まれる	Appendix 10
2014	The Medical News	รัฐบาลญี่ปุ่น หนุนสาธารณสุขไทยร่วมวิจัยแก้ไขปัญหาวัณโรคของทั้ง 2 ประเทศ Government of Japan supported Ministry of Public Health, Thailand, to solve TB problems in both countries)	16-30 Sep 2014	Page 11	3.一部当課題研究の成果が含まれる	Appendix 11
2014	The Medical Journal	ญี่ปุ่น-ไทย ร่วมวิจัยแก้ไขปัญหาวัณโรค (Japan - Thailand cooperative researches to solve tuberculosis problem)	01-Oct-14	Page 7	3.一部当課題研究の成果が含まれる	Appendix 12

VI(5) (公開)ワークショップ・セミナー・シンポジウム・アウトリーチ等の活動

①ワークショップ・セミナー・シンポジウム・アウトリーチ等

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2015年2月 16-17日	タイ保健省医科学局長を招聘しての Collaborative Research Agreement (CRA)署名と研究協議	日本	12	東京大学の他に、理化学研究所、結核予防会・複十字病院および結核研究所、厚生労働省を訪問した。

②合同調整委員会開催記録(開催日、出席者、議題、協議概要等)

年月日	出席者	議題	概要
20140513	徳永、蕙田、慶長、野内、前田、大前、豊岡	SATREPS日本側 第1回会議	東京大学で実施
20141007	徳永、蕙田、慶長、野内、前田、大前、豊岡、吉山、後藤(複十字病院院長)	SATREPS日本側 第2回会議	複十字病院で実施

ヒトと結核菌のゲノム情報の統合的活用により開発された結核診断法及びリスク予測システムによって結核罹患率が低下する。

本共同研究を通じて、効果的な結核症対策のためのヒトと結核菌のゲノム情報の統合的活用に関する日タイの研究開発能力が相互に向上する。

プロジェクト目標

ヒトと病原菌のゲノム情報の統合的活用による、発症リスク予測システムの開発と、抗結核薬の有効性・副作用予測システムの開発

付随的成果

日本政府、社会、産業への貢献	<ul style="list-style-type: none"> ・地球規模の結核対策への活用 ・日本企業による成果の事業化の可能性有
科学技術の発展	<ul style="list-style-type: none"> ・日本にも応用できる結核対策法の開発 ・結核菌ゲノム情報も活用した結核発症診断法の開発 ・結核特異的血中遺伝子発現パターン解析による結核感染と発病の診断法の開発
知財の獲得、国際標準化の推進、生物資源へのアクセス等	<ul style="list-style-type: none"> ・結核症発症リスク遺伝子の検査システム ・抗結核薬有効性関連遺伝子の検査システム ・抗結核薬副作用関連遺伝子の検査システム ・タイ科学省BIOTECにて抗結核作用をスクリーニングした生物資源へのアクセス
世界で活躍できる日本人人材の育成	<ul style="list-style-type: none"> ・国際的に活躍可能な日本側の若手研究者の育成（国際会議への指導力、レビュー付雑誌への論文掲載など）
技術及び人的ネットワークの構築	<ul style="list-style-type: none"> ・結核を中心とする抗酸菌関連疾患でタイ近隣諸国共に研究ネットワークを構築し、国際的なネットワークにアジアを代表して参画
成果物（提言書、論文、プログラム、マニュアル、データなど）	<ul style="list-style-type: none"> ・結核症の発症リスク遺伝子同定を含む発症メカニズム解明 ・抗結核薬の有効性・副作用予測システムの立案による治療成績の向上 ・ヒトと病原菌体のゲノム情報を活用した薬剤開発

