

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：82603

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K15847

研究課題名（和文）結核患者のクラスター形成に関する宿主遺伝因子の探索

研究課題名（英文）To explore the host genetic factors involved in the formation of clusters among tuberculosis patients

研究代表者

宮原 麗子（Miyahara, Reiko）

国立感染症研究所・感染症疫学センター・室長

研究者番号：40567301

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：結核感染症は世界的に依然として死亡原因の上位を占めている。これまでの研究から、結核菌の遺伝子型によって感染伝播性に違いがあることが知られている。本研究は、結核菌の全ゲノム解析結果から遺伝的クラスターを同定し、感染者の宿主遺伝子を含めた集団の特徴や接触パターンから、感染伝播の不均一性を生み出すリスク因子を解析した。過去の研究同様、Lineage2は大クラスター（1クラスターあたり10名以上の結核患者が属する）と関連していた。また、過去受刑歴がある人は大クラスターに含まれる傾向が高いことが明らかになった。遺伝的クラスターの形成への宿主遺伝子の関与については今後サンプル数を増加し解析していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

結核高蔓延国における結核対策の重要な点は、限られた医療資源をどのように分配し効率的に利用するかということである。そのため、接触者健診やアウトブレイク調査などの感染対策を、どのような感染者を対象に重点的に実施するかを明らかにすることが重要である。本研究は、結核感染拡大や感染伝播性の不均一性に、過去の受刑歴や結核菌の遺伝子型が関連していることを明らかにした。刑務所での結核感染拡大が地域内での感染拡大に影響していることが示唆され、重点的な刑務所への介入や対象者の選定による効果的な感染対策や結核スクリーニング手法に関して重要な提言となった。

研究成果の概要（英文）：Tuberculosis (TB) remains a leading cause of death worldwide. Previous studies have shown that different lineages of Mycobacterium tuberculosis exhibit varying levels of transmissibility. This study aimed to identify genetic clusters from the whole-genome sequencing results of Mycobacterium tuberculosis and analyze the risk factors contributing to the heterogeneity in transmission, considering the characteristics of TB patients, including host genetic factors and contact patterns. Consistent with previous research, Lineage 2 was associated with large clusters (with 10 or more TB patients per cluster). It was also found that individuals with a history of incarceration were more likely to be included in large clusters. Further analysis will be conducted with an increased sample size to investigate the involvement of host genetic factors in the formation of genetic clusters.

研究分野：感染症疫学

キーワード：結核 感染症 全ゲノム解析 クラスター

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 結核感染症は世界の3大感染症の一つであり、単一病原体による感染症としては最多の年間170万人の死亡が報告されている。結核による死亡者を減少させ、感染拡大を予防するためには、早期に結核患者を発見し適切な治療を開始すること、また結核菌に曝露された人に対して発症予防の治療を実施することが大切である。そのため発病や感染拡大のハイリスク因子を持つ人を対象にした積極的な結核スクリーニングは重要な感染対策である。

(2) 結核菌の全ゲノム情報を用いたクラスター解析は、アウトブレイク調査などにも用いられる手法で、全ゲノム解析結果を全てのペアで比較し、結核菌の遺伝子が似た集団(遺伝子変異(Δ SNP)が5未満または12未満)[=クラスター群]を特定する。このクラスター群は同じ頃に結核菌に曝露し発病した患者である可能性が高い。一方、遺伝子が他と大きく異なる場合には(Δ SNP>12)の違いがありクラスターを形成しない場合には、数年~数十年前に結核菌に感染し潜在性結核を経て発症した可能性が高い[=非クラスター群]。

(3) 結核菌の全ゲノム情報を含むサーベイランスデータを用いて結核菌のSNP情報からクラスター解析を行い、最近結核菌に曝露し発病した患者の集団を特定することで、最近結核菌に曝露し発病したと考えられるクラスター群に含まれる結核患者と非クラスター群に含まれる結核患者のリスクを比較し、早期発病や発症に関連する宿主遺伝リスクを探索できないかと考えた。

2. 研究の目的

(1) 結核菌の全ゲノム解析に基づくクラスター群と非クラスター群に含まれる活動性結核患者から、感染時期、感染源、感染可能性のある場所、行動範囲について質問票を用いて調査し、クラスター内の結核患者の繋がりを疫学的に検討し、クラスターを形成するリスク因子を明らかにする。

(2) クラスター群と非クラスター群に含まれる結核患者の遺伝子情報(GWASやHLA)を比較解析することで、クラスター形成に寄与する早期発病患者の遺伝的リスクを探索する。

3. 研究の方法

(1) 結核コホートについて

我々の研究グループは、2015-2019年に実施されたSATREPS「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プロジェクト」の中で、結核高蔓延国の一つであるタイ国の北部チェンライ県において、結核菌とヒトのDNAを収集し遺伝子解析を行ってきた。2003年から現在まで約2000症例の宿主と結核菌のゲノム解析データを保有しているが、結核患者のみのGWASを可能にするため、症例数を増やすべく継続して検体の収集を行う(年間300症例)。また、結核菌の全ゲノム情報を用いてクラスター解析を行う。

(2) クラスター形成リスク因子解析

クラスター群の特徴とクラスターを形成するリスク因子を明らかにする。クラスター群と非クラスター群に属する結核患者に対して聞き取り調査を行い、社会環境因子や行動範囲(よく行く店や通勤経路、仕事場所、家)を調査し、二群間を比較してクラスターを形成するリスク因子解析を行う。また、結核患者に暴露した感染場所と感染時期を推定する。行動範囲のGPS情報を取得し空間疫学的解析を行う。

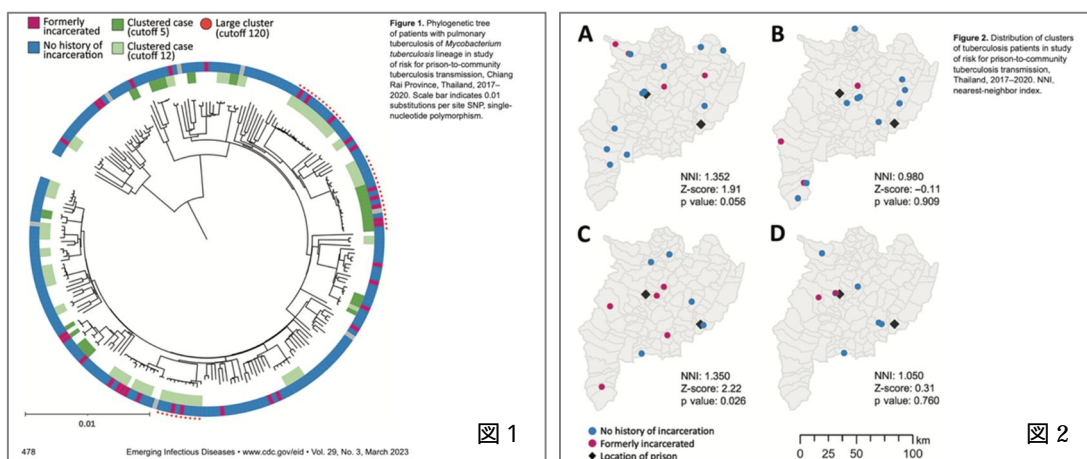
(3) クラスター群に関連する宿主遺伝子解析

クラスター群と非クラスター群でGWASを行う。またHLA(class , class)を比較解析し、

統計学的に有意な遺伝子を同定する。この解析にはクラスター群の形成に關与する社会的環境的要因を解析モデルに組み込む。

4. 研究成果

- (1) 新たな結核コホート研究が 2017 年に開始され 2020 年以降も継続する予定であったが、2020 年の新型コロナウイルス感染症流行以降、タイ国内での移動が制限されたことや受診を抑制する傾向が強くなったことから結核患者の登録数が減少した。またフィールド調査を実施することが困難となり、本研究の解析には 2020 年までのデータを使用することとした。
- (2) 2017 年から 2020 年までにチェンライ県で結核と診断され、結核コホートに登録された患者は 1198 名であったが、疫学情報と結核菌のゲノム情報が取得できた 594 名を解析対象とした。Lineage1 に感染していた結核患者は 271 (45.8%)名、Lineage2 の感染者が 236(39.9%)名いた。これまでの研究同様に、結核菌の Lineage2 が遺伝的クラスターを形成しやすく、1 クラスターあたり 10 名以上の結核患者を含む大クラスターは全て Lineage2 で形成されていた。また、空間疫学的解析によって、Lineage1 と Lineage2 の分布の違いを明らかにし、Lineage 1 が 60 歳以上の高齢者との相関があり、また Lineage2 の患者は教育水準が低い傾向が見られた。 SNP=12 をカットオフ値とした場合に、クラスターに含まれる結核患者は 150 名 (25%) であった。
- (3) 結核クラスター形成のリスク因子として、結核に曝露されるリスクが高い刑務所に注目し、受刑歴とクラスター拡大のしやすさとの関連を解析した。図 1 は、系統樹 (Lineage2 のみ) に大クラスターと受刑歴の有無を図示したものである。過去に受刑歴がある人は全体で 60 名 (10.1%) あり、過去に受刑歴があると大クラスターに属する調整オッズ比は 4.47 (95%CI: 2.05-9.32) であり、大クラスターの形成に受刑歴が有意に関連していることが明らかになった。4 つの大クラスターに属する人の居住地は分散しており (図 2)、居住している生活圏内で感染が拡大していると言うよりは、刑務所で感染した人がそれぞれのコミュニティで感染を拡大させた可能性が考えられた。



Miyahara R, et al. Risk for Prison-to-Community Tuberculosis Transmission, Thailand, 2017-2020. Emerg Infect Dis. 2023 Mar;29(3):477-483.

- (4) クラスター群と非クラスター群で宿主遺伝子の比較を試みたが、十分なサンプル数が得られず解析が困難であった。結核菌の遺伝子型と疫学的なリスク背景、民族や人種と強い相関があり、かつ結核菌の遺伝子型とクラスター形成には強い相関があることから、結核菌の遺伝子型別に層別化して解析を行うことが必要であるが、本研究ではサンプル数が少なく解析できなかった。2022 年から新たに前向きに検体収集を再開しており、結核菌の遺伝的クラスターと宿主遺伝子との関連については引き続き研究を続けていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miyahara Reiko, Piboonsiri Pundharika, Chiyasirinroje Boonchai, Imsanguan Worarat, Nedsuwan Supalert, Yanai Hideki, Tokunaga Katsushi, Palittapongarnpim Prasit, Murray Megan, Mahasirimongkol Surakameth	4. 巻 29
2. 論文標題 Risk for Prison-to-Community Tuberculosis Transmission, Thailand, 2017?2020	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Emerging Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 477 ~ 483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3201/eid2903.221023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Reiko Miyahara
2. 発表標題 Differences in IGRA positivity rates among close contacts exposed to M.tuberculosis lineage 1 and lineage 2 in Thailand
3. 学会等名 The Union World Conference on Lung health 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
タイ	タイ国保健省 医科学局		