

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03704

研究課題名（和文）肺非結核性抗酸菌症患者のゲノム情報に基づいた病態解明

研究課題名（英文）Investigation on pathogenesis of pulmonary diseases due to nontuberculous mycobacteria using human genomic analysis

研究代表者

長谷川 直樹（HASEGAWA, Naoki）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授

研究者番号：20198724

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：非結核性抗酸菌(NTM)は、慢性呼吸器感染症を引き起こす。肺NTM症は近年急増しており、公衆衛生上重要な感染症である。MAC菌を含めNTMは水や土壌等の環境中に常在する弱毒菌であるにも関わらず、主に中高年以降の痩せ型の女性等に好発することから、疾患感受性遺伝子の存在が示唆された。本研究により、世界で初めて、肺MAC症患者と対照者との遺伝子型を網羅的に比較するゲノムワイド関連解析を実施し、細胞内外のイオンやpHの調整に重要な役割を担うCalcineurin B homologous protein2領域の遺伝的変異が発症リスクと高い関連性を示すことを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界で初めて肺MAC症患者と対照者との遺伝子型を網羅的に比較するゲノムワイド関連解析を実施し、細胞内外のイオンやpHの調整に重要な役割を担うCalcineurin B homologous protein2領域の遺伝的変異が発症リスクと高い関連性を示すことを確認しました。新たな治療戦略の開発および臨床現場においては疾患感受性遺伝子型に基づく個別化医療の実現に寄与する可能性が期待されます。

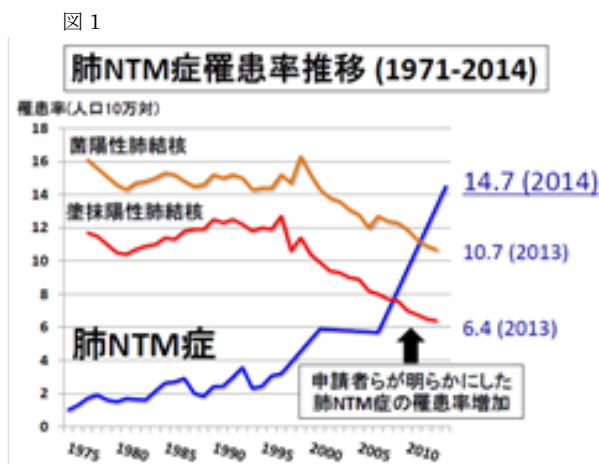
研究成果の概要（英文）：Nontuberculous mycobacteria (NTM) causes chronic respiratory infection. Although NTM, including MAC bacteria, is a low-virulent mycobacteria in the environment, such as water and soil, pulmonary NTM disease occurs mainly in middle-aged/older slender women, suggesting the existence of disease susceptibility genes. In this study, we conducted a genome-wide association study to compare genotypes between patients with pulmonary MAC disease and controls, and confirmed that genetic variation in the Calcineurin B homologous protein 2 (CHP2) region, which plays an important role in regulating intracellular and extracellular ions and pH, is highly associated with the risk of disease onset.

研究分野：感染症学、呼吸器内科学

キーワード：肺非結核性抗酸菌症 肺NTM症 肺MAC症 モデルマウス 気道上皮細胞

1. 研究開始当初の背景

非結核性抗酸菌 (NTM) 症は結核菌群とらい菌以外の抗酸菌による感染症であり、主に中高年以降の女性や既存肺疾患のある患者に難治性の慢性進行性呼吸器感染症を引き起こす。肺 NTM 症の罹患率は世界中で上昇しており、日本でも急激に上昇している。すでに肺結核の罹患率を超え、本疾患に対する包括的対策の社会的重要性が高まっている (図 1) (Namkoong H, et al. Emerg Infect Dis, 2016)。



肺 NTM 症に対する現在の標準治療は長期間に及ぶ複数の抗菌薬治療であるが、現行の抗菌薬治療では効果が限られ、投薬中止後も高い確率で再発し、中には一生涯抗菌薬を要する患者もいる。さらに、抗菌薬の副作用や菌の抗菌薬に対する耐性獲得が起こると難治化し、死亡に至る例も多い。つまり、肺 NTM 症は治癒が困難な疾患であり、現行抗菌薬の効果が十分でなく、新規抗菌薬開発も危機的状態にある。また、長期抗菌薬使用に伴い出現する菌の薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance: AMR) 化対策の観点からも、抗菌薬以外の新たな着想による治療戦略の創出が求められている (図 1)。NTM は水や土壌等の環境中に常在する弱毒菌であるにも関わらず、アジア人集団の罹患率が他の集団に比較して高いこと、家族集積性があること、やせ型の中高年女性に好発すること、などから疾患感受性遺伝子の存在が強く示唆されていた。しかし、これまでに肺 NTM 症や肺 NTM 症のうち約 90%を占める肺 MAC 症において、疾患感受性遺伝子について調べた大規模な研究報告はない。

2. 研究の目的

肺 NTM 症患者の遺伝子検体から判明した疾患感受性遺伝子の候補について同定し、その機能解析を行い、病態・臨床像を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

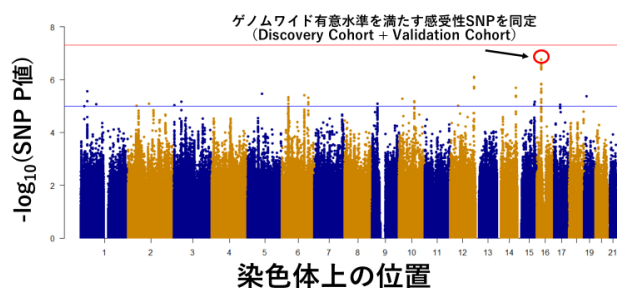
南宮湖専任講師らの研究グループは、肺 MAC 症の発症に関連する遺伝的変異を探索するために、慶應義塾大学病院、複十字病院を中心とする関東近郊の医療機関の協力により、1,066 名の肺 MAC 症患者コホートと対照群についてゲノムワイド関連解析を実施した。判明した一塩基多型 (SNP) に関して、韓国サムスンメディカルセンターや米国国立衛生研究所との共同研究により、韓国人集団やヨーロッパ人集団において検証した。SNP に関連した遺伝子に関して、健常者および肺 NTM 症肺を用いて免疫染色でタンパク質の発現を評価した。

4. 研究成果

①ゲノムワイド関連解析による SNP の同定

1,066 名の肺 MAC 症患者コホートと対照群について世界で初めて本疾患のゲノムワイド関連解析を実施し、rs109592 という SNP が発症リスクと有意に関連性を示したことを確認した。さらに、韓国サムスンメディカルセンターや米国国立衛生研究所との国際共同研究により、この遺伝的変異は、日本人集団のみならず、韓国人集団やヨーロッパ人集団においても肺 MAC 症の発症と関連していることを示した (図 2)。

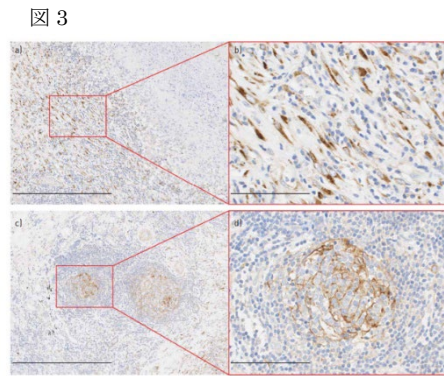
図 2
世界初の肺MAC症のゲノムワイド関連解析
日本人集団における疾患感受性遺伝子変異の同定



②SNP に関連する Calcineurin B homologous protein 2 (CHP2) の同定

この SNP は、体内においてイオンや細胞内外の pH の調整に重要な役割を担う Calcineurin B homologous protein 2 (CHP2) 領域に存在していた。そして、免疫染色を施行したところ、CHP2 は肺の気道上皮細胞や線維芽細胞において発現していた(図 3)。

これらの結果から、肺 MAC 症の疾患感受性遺伝子の一部が明らかになり、新たな治療戦略の開発および臨床現場においては疾患感受性遺伝子型に基づく個別化医療の実現に寄与する可能性が期待される。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6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 0件）

1. 著者名 Namkoong H, Omae Y, Asakura T, Ishii M, Suzuki S, Morimoto K, Kawai Y, Emoto K, Oler AJ, Szymanski EP, Yoshida M, Matsuda S, Yagi K, Hase I, Nishimura T, Sasaki Y, Asami T, Shiomi T, Matsubara H, Shimada H, Hamamoto J, Jhun BW, Kim SY, Huh HJ, Won HH, Ato M, Kosaki K, Betsuyaku T, Fukunaga K,他9名, Hasegawa N	4. 巻 -
2. 論文標題 Genome-wide association study in patients with pulmonary Mycobacterium avium complex disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Respiratory Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/13993003.02269-2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ogawa Takunori, Asakura Takanori, Suzuki Shoji, Okamori Satoshi, Kusumoto Tatsuya, Sato Yasunori, Namkoong Ho, Kamata Hirofumi, Ishii Makoto, Fukunaga Koichi, Hasegawa Naoki	4. 巻 185
2. 論文標題 Longitudinal validity and prognostic significance of the St George's Respiratory Questionnaire in Mycobacterium avium complex pulmonary disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine	6. 最初と最後の頁 106515 ~ 106515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmed.2021.106515	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yagi K, Ito A, Fujiwara K, Morino E, Hase I, Nakano Y, Asakura T, Furuuchi K, Morita A, Asami T, Namkoong H, Saito F, Morimoto K, Ishii M, Sato Y, Tateno H, Nishio K, Oyamada Y, Fukunaga K, Sugiyama H, Ishida T, Kurashima A, Hasegawa N	4. 巻 18
2. 論文標題 Clinical Features and Prognosis of Nontuberculous Mycobacterial Pleuritis: A Multicenter Retrospective Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of the American Thoracic Society	6. 最初と最後の頁 1490 ~ 1497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1513/AnnalsATS.202008-9380C	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoshida Mitsunori, Sano Sotaro, Chien Jung-Yien, Fukano Hanako, Suzuki Masato, Asakura Takanori, Morimoto Kozo, Murase Yoshiro, Miyamoto Shigehiko, Kurashima Atsuyuki, Hasegawa Naoki, Hsueh Po-Ren, Mitarai Satoshi, Ato Manabu, Hoshino Yoshihiko	4. 巻 64
2. 論文標題 A novel DNA chromatography method to discriminate Mycobacterium abscessus subspecies and macrolide susceptibility	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 103187 ~ 103187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2020.103187	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Asakura Takanori, Kimizuka Yoshifumi, Nishimura Tomoyasu, Suzuki Shoji, Namkoong Ho, Masugi Yohei, Sato Yasunori, Ishii Makoto, Hasegawa Naoki	4. 巻 26
2. 論文標題 Serum Krebs von den Lungen 6 level in the disease progression and treatment of Mycobacterium avium complex lung disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respirology	6. 最初と最後の頁 112 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/resp.13886	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uno Shunsuke, Asakura Takanori, Morimoto Kozo, Yoshimura Kimio, Uwamino Yoshifumi, Nishimura Tomoyasu, Hoshino Yoshihiko, Hasegawa Naoki, Nontuberculous Mycobacteriosis and Bronchiectasis-Japan Research Consortium (NTM-JRC)	4. 巻 20
2. 論文標題 Comorbidities associated with nontuberculous mycobacterial disease in Japanese adults: a claims-data analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-020-01304-6	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計2件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Namkoong H, Omae Y, Asakura T, Ishii M, Suzuki S, Morimoto K, Yoshida M, Emoto K, Oler AJ, Szymanski EP, Matsuda S, Yagi K, Hase I, Nishimura T,他25名,Hasegawa N
2. 発表標題 Host Genetic Analysis of Pulmonary NTM Disease and Non-CF Bronchiectasis.
3. 学会等名 International Conference of American Thoracic Society. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Namkoong H, Omae Y, Asakura T, Yoshida M, Suzuki S, Morimoto K, A J Oler, E P Szymanski, Matsuda S, Yagi K, Ishii M, Hase I, Nishimura T, Sasaki Y, Asami T, Shiomi T, Matsubara H, Shimada H, Ato M, Kosaki K, Betsuyaku T, Kurashima A, H Tettelin, K N Oliver, Hoshino Y, S M Holland, Tokunaga K, Hasegawa N
2. 発表標題 Genome-Wide Association Study in Patients with Pulmonary Mycobacterium Avium complex Disease.
3. 学会等名 International Conference of American Thoracic Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 南宮湖, 長谷川直樹 (編集) 菊池利明, 渡辺彰	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 212
3. 書名 非結核性抗酸菌症マネジメント	

1. 著者名 長谷川 直樹、朝倉 崇徳	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 264
3. 書名 症例で学ぶ肺非結核性抗酸菌症	

〔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
研究分担者	石井 誠 (ISHII Makoto) (30317333)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授 (32612)	
研究分担者	西村 知泰 (NISHIMURA Tomoyasu) (90348649)	慶應義塾大学・保健管理センター(日吉)・准教授 (32612)	

	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
研究協力者	南宮 湖 (NAMKOONG Ho) (50594644)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・専任講師 (32612)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	朝倉 崇徳 (ASAKURA Takanori) (10645609)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・共同研究員 (32612)	

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			
米国	アメリカ国立衛生研究所			
韓国	サムスンメディカルセンター			