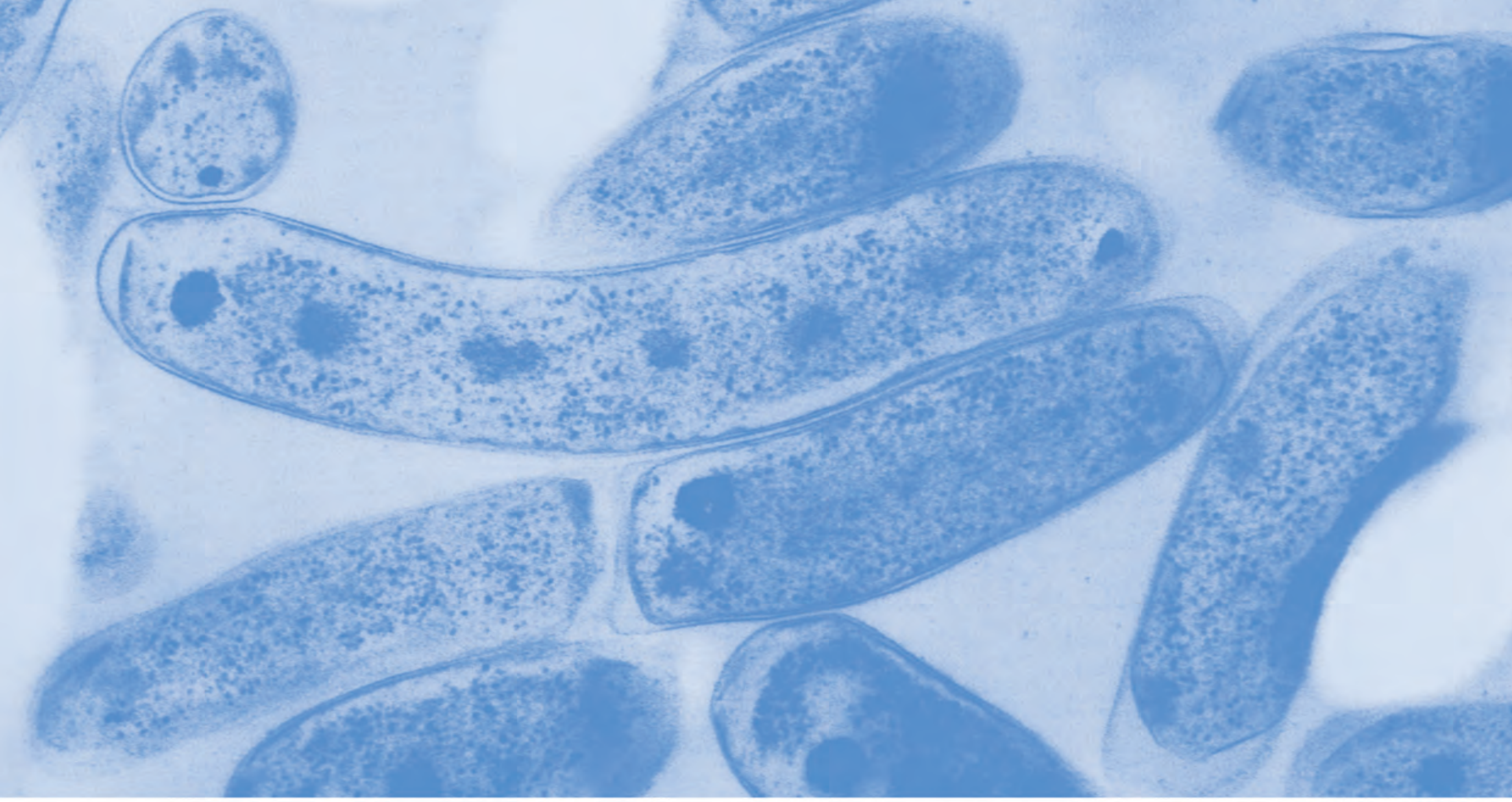
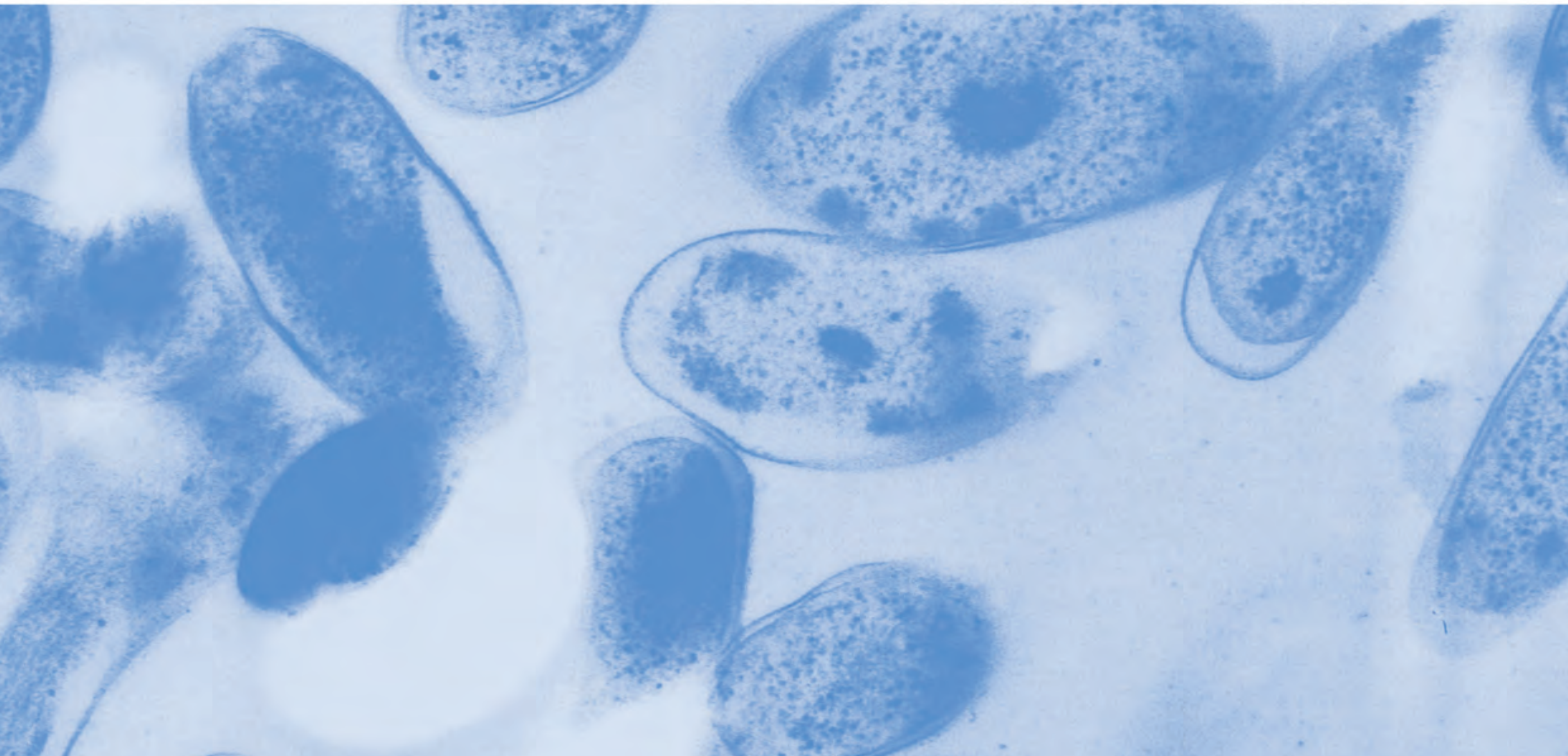


# ANNUAL REPORT
# of
# The Research Institute of Tuberculosis
# 2019-2020

**（公財）結核予防会**
**結核研究所研究業績集**



# （公財）結核予防会結核研究所
# 研究業績集

2019-2020

表紙及び裏表紙写真提供：山田博之（結核研究所抗酸菌部）

# 刊行にあたって

結核研究所は、日本及び世界の結核制圧のための技術的専門機関として、基礎から疫学・臨床・対策実施のための研究、国内外の人材育成・技術支援に関する事業を展開して参りました。組織は、①臨床・疫学部、②抗酸菌部、③生体防御部、④対策支援部、⑤国際協力・国際結核情報センター及び事務部から構成されておりましたが、2020 年から国の委託事業として「入国前結核スクリーニング精度管理センター」を設置しました。

2020 年の統計によりますと、全国の結核罹患率は人口 10 万対 10.1、また、32 の道県では既に低蔓延になりました。近年は、80～90 歳代以上の高齢者や外国出生者の問題が大きくなっています。世界では WHO の推計で 1,000 万人の新規発生患者の中で約 4 割が登録されていないとされており、多剤耐性結核や HIV 合併結核などの多くの課題に対して対応が求められています。WHO は End TB Strategy において 2035 年までに世界を低蔓延にすることを目標に設定し、このために研究と技術革新の強化を 3 本柱の一つにしました。

このことを背景に結核研究所は 2017 年に End TB Promotion Project として研究の中心的な課題を多剤耐性結核及び潜在性結核感染症と設定し、その予防・診断・治療に関連する基礎・応用研究を実施しています。特に、抗酸菌の検出や薬剤感受性・遺伝子型に関するゲノム診断、超微形態分析、患者の病態解析のためのマーカーや生体防御に関する研究・開発、さらに、これらに関係する病態に関する基礎的研究を進めております。また、国内対策と関連して、近年増加している外国出生者に対する患者発見、患者支援、国外転出の際の治療継続に関する研究や、高齢者の地域における患者発見や療養支援に係る研究も進めています。近年は結核の病態との関連の検討として非結核性抗酸菌症に関する研究も展開しています。

2020 年は新型コロナウイルス感染症のパンデミックのために、国内外の研究も影響を受けました。移動や会議開催、検体搬送の制限、保健所・医療機関・カウンターパートが極めて多忙となり実地調査や質問票調査の実施が困難になったために、研究の遅れや完遂できなかったこともありましたが、当該研究費は他の研究に振り分けるなど、研究活動がなるべく停滞しないようにしました。

研究資金は厚生労働省からの研究事業補助金及び保健衛生施設等施設・設備整備費補助金、日本医療研究開発機構・文部科学省科学研究費・GHIT 等の競争的研究費、民間機関との共同研究や委託研究等々、外部研究資金の獲得に努力しています。

本冊子には当研究所において 2019～20 年に実施された研究の要約と発表業績、技術支援の実績を掲載しました。ご高覧の上、お気づきの点がございましたら、お問合せ・ご助言等をいただけましたら幸いに存じます。


公益財団法人結核予防会結核研究所

所長　加藤誠也

# （公財）結核予防会結核研究所組織図（2021年3月31日現在）

- 所　長
  - 副所長
  - 事　務　部
    - 庶務課
    - 経理課
    - 図書管理課
    - 研究支援室
  - 企画主幹
  - 研究主幹
  - 臨床・疫学部（疫学情報センター）
    - 主任研究員
    - 疫学情報室
  - 抗酸菌部
    - 主任研究員
    - 細菌科
    - 結核菌情報科
  - 生体防御部
    - 主任研究員
    - 免疫科
    - 病理科
    - 動物実験科
  - 対策支援部
    - 企画・医学科
    - 保健看護学科
    - 放射線学科
  - 国際協力・結核国際情報センター
    - 企画調査科
    - 国際研修科
  - 入国前結核スクリーニング精度管理センター

# 目　　　　　次


刊行にあたって　…………………………… i

組織図　…………………………… iii

2019年度研究概要

結核研究事業　…………………………… 1

研修事業　…………………………… 35

国際協力事業　…………………………… 40

2020年度研究概要

結核研究事業　…………………………… 45

研修事業　…………………………… 81

国際協力事業　…………………………… 86

入国前結核スクリーニング精度管理事業 ………… 89

付録1

2019年度発表論文等　………… 91

2020年度発表論文等　………… 101

付録2

2019年度外部研究資金取得・管理状況　………… 115

2020年度外部研究資金取得・管理状況　………… 117

# 2019 年度研究概要

## 1．結核研究所事業

1．　一般研究事業

（1）結核の診断と治療法の改善に関する研究

①結核菌における MPT64 タンパクの機能解析（継続）

【研究担当者】近松絹代、森重雄太、青野昭男、村瀬良朗、髙木明子、山田博之、五十嵐ゆり子、御手洗聡

【目的】MPT64 は結核菌特異的な分泌蛋白であり細胞性免疫の誘導に関与していることが知られている。我々は、結核菌株ごとにその産生量が異なること、産生量の異なる株のマクロファージ内での増殖に差があることなどを明らかにした。MPT64 が細胞に及ぼす影響について検討した。

【方法】リコンビナント MPT64 を THP-1 誘導マクロファージに作用させ RNA-Seq による網羅的発現解析を行った。

【成果】Pathway enrichment analysis ではサイトカイン関連の遺伝子に発現変動が認められた。発現変動が認められたサイトカイン遺伝子は、刺激 6 時間後：TNFSH10、TNFSF13B、IL23A、IL32（up-regulation）、12 時間後：TNFSF13B、IL32　（up-regulation）、TNFSF14、TNFSF15　（down-regulation）、24 時間後：TNFSF15　（down-regulation）、48 時間後：IL1B　（down-regulation）であった。MPT64 刺激後の早い段階では炎症反応が亢進する方向へ、時間経過とともに炎症反応が低下する動きが観察された。

【結核対策への貢献】MPT64 の機能を解析することにより、診断あるいは治療に寄与することが期待される。

②H37Rv の継代培養における Pyrazinamide 感受性の変化に関する研究（継続）

【研究担当者】青野昭男、村瀬良朗、髙木明子、近松絹代、山田博之、五十嵐ゆり子、御手洗聡

【目的】我々はこれまでの Pyrazinamide　（PZA）に関する研究のなかで、H37Rv の PZA に対する最小発育阻止濃度（Minimum Inhibitory Concentration：MIC）が液体培地での継代中に上昇することを明らかにし、全ゲノム解析により継代前後の H37Rv で遺伝子の変異を確認した。今回は臨床分離株を用いて同様の MIC の上昇と遺伝子変異を認めるかを確認し、PZA 薬剤感受性結果との関連性を確認する。

【方法】H37Rv および臨床分離株を 103　CFU 程度の濃度で液体培地中に複数回継代培養し、PZA に対する MIC の上昇を確認後、継代前後の株につて MiSeq 及び PacBio®にて全ゲノム解析を実施する。また継代前後の H37Rv から RNA を抽出し、RNA-seq による網羅的発現解析を行う。発現に有意差の得られた遺伝子に関して、real-time PCR によるバリデーションを行う。

【成果】継代後の H37Rv で確認した遺伝子変異 4 ヵ所について、再度継代し MIC の上昇を示した H37Rv で確認したが、同様の変異は認められず MIC の上昇との関連性が低いと考えられた。また臨床株を用いて液体培地での継代により H37Rv と同様の MIC の上昇を確認した。継代前後の H37Rv の RNA-seq による網羅的発現解析は解析中である。

【結核対策への貢献】PZA の MIC の上昇の原因を特定できれば、PZA の感受性試験・遺伝子検査精度の向上にも寄与する。

③OCT313およびその類縁化合物の抗菌作用の作用点の解析（継続）

【研究担当者】瀧井猛将

【研究協力者】堀田康弘、伊藤佐生智（*名古屋市立大学）、肥田重明*、前田伸司（北海道科学大学）、和田崇之（長崎大学）、松本壮吉（新潟大学）

【目的】ジチオカルバミン酸の糖誘導体OCT313、およびその類縁化合物（OCT313HK）は*Mycobacterium tuberculosis*、*Mycobacterium bovis*に対して抗菌活性を示すが、*Mycobacterium avium*、*Mycobacterium smegmatis*、グラム陽性菌やグラム陰性菌には活性を示さない。また、2つのジエチルジチオカルバミン酸が結合した構造であるジスルフィラム（抗酒癖薬）も同様の活性を示すことを見出している。これらの化合物は多剤耐性結核菌にも抗菌活性を示すことから、新たな抗菌薬のリード化合物として有望であり、本研究ではこれらの化合物の作用機序の解析を行う。

【方法】OCT313、及び類縁化合物に対する耐性菌の全ゲノム解析から標的遺伝子を推定する。推定された標的遺伝子の組換えタンパク質を用いてOCT313の阻害活性を検証する。

【成果】耐性菌の遺伝子解析から OCT313 の作用点を推定した。推定された標的遺伝子の組換え体タンパク質の活性をOCT313は実際に阻害した。推定されたOCT313の作用点は既存の抗菌薬の作用点とは異なり、OCT313 薬剤耐性結核菌に対して抗菌力をもつ結果と符合していた。標的タンパク質は菌の代謝に重要な働きをしている。OCT313 は結核菌の休眠モデルにおいて有効であったことからも作用点候補として有力である。

【結核対策への貢献】薬剤耐性結核菌に有効な抗結核薬の創出と潜在性結核の治療薬開発へ貢献が期待される。

④*Mycobacterium avium*の酸性環境下での適応機構の解析（継続）

【研究担当者】瀧井猛将

【研究協力者】堀田康弘、大原直也（岡山大学）、八木哲也（名古屋大学）、小川賢二（国立病院機構東名古屋病院）、伊藤佐生智（*名古屋市立大学）、肥田重明*、前田伸司（北海道科学大学）、西森敬（農研機構動物衛生研究所）、William Bishai (Johns Hopkins School of Medicine)、Julia M. Inamine (Colorado State University)

【目的】*M. avium*は、結核菌を含む他の抗酸菌種と比べて酸性環境下でも増殖可能であることを見出している。本研究ではこのpHの上昇機構について解析する。

【方法】菌体外pHはpHメーターで、培養中のアンモニア量はGLDH法で測定した。遺伝子とタンパク質の発現はRT-PCR法とウエスタンブロッティング法で測定した。菌体内pHはpH感受性の蛍光物質を用いて測定した。生菌数はコロニーアッセイ法で測定した。

【成果】菌体外pHの上昇は菌の増殖に伴うアルギニン代謝酵素によるアンモニア産生を介することを明らかにした。アルギニン代謝酵素の遺伝子上流には菌体内に存在するpHセンサー候補である転写因子が結合する部位が存在し、この転写因子がアルギニン代謝酵素の遺伝子の発現を上昇させていることが示された。アンモニア産生の高い株は宿主細胞内での菌数が多いことから、低pH環境下でアンモニアの産生は、菌の宿主細胞内での生存に有利に働いていることが示唆された。

【結核対策への貢献】結核を含む抗酸菌の病原性解明への貢献が期待される。

⑤液体培養陽性検体を用いた結核菌迅速薬剤耐性判定システムの構築（新規）
【研究担当者】髙木明子、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、森重雄太、村瀬良朗、山田博之、御手洗聡、佐々木結花（複十字病院）
【目的】耐性結核患者管理には、迅速な薬剤感受性試験法が必須であり、現行の次世代シークエンサーを用いた薬剤耐性予測法が最有力候補として期待されている。現在、凍結保管株を用いた解析、検討が主流であるが、実際の臨床現場では、菌量の少ない（塗抹陰性など）検体は液体培養陽性検体から DNA 抽出を行い、耐性予測を行うことになる。現行比率法（臨床結果を予測）との相関解析を行い、保存株を用いた耐性予測と異なる判定アルゴリズムが必要となる。本研究では、次世代シークエンサーを用いた「間接法」による薬剤耐性遺伝子変異解析による臨床耐性基準を設定し、薬剤感受性試験の迅速化を目指す。
【方法】活動性肺結核患者の液体培養陽性検体からの結核菌全ゲノム解析手法を確立する。2020 年度からは、患者 50 検体を用いて薬剤耐性遺伝子変異と表現型薬剤感受性試験結果（間接法）を比較検討し、液体培養陽性検体に適した薬剤耐性判定アルゴリズムを構築し、迅速薬剤耐性予測システムを確立する。
【成果】液体培養陽性検体を用いて、効率的な核酸抽出法の条件検討を行った。菌量が従来の固形培地検体の 10-3 以下になり従来の方法が使用不可のため、ライブラリー調製法も合わせて検討した。2020 年度は確立した解析手法を臨床検体にて確認後、試験を開始する。
【結核対策への貢献】新薬を含めた薬剤耐性情報が液体培養陽性から約 5 日で判明し、多剤耐性結核を含めた全患者管理に大きく貢献可能である。

⑥オミックス解析で明らかにする結核肉芽腫の形成機構（継続）
【研究担当者】瀬戸真太郎、土方美奈子、Tz-Chun Guo、引地遥香、慶長直人
【目的】本研究では、ヒト活動性結核を反映していると考えられるマウス結核感染モデルを用いて、結核病変形成にかかわる宿主因子の同定を行っている。今年度は、本マウスモデルにおける結核肉芽腫で発現している遺伝子の網羅的同定を行った。
【方法】結核菌を感染させた C3HeB/FeJ マウス肺病理標本から結核肉芽腫の乾酪壊死とその周りの細胞層をレーザーマイクロダイセクション法によって分画した。それぞれの肉芽腫画分から RNA を抽出して RNA シークエンシング（RNA-seq）を行い、感染組織で発現している遺伝子を網羅的に同定した。遺伝子発現をリアルタイム PCR（RT-PCR）法で検証した。
【成果】RNA-seq によって 25140 遺伝子が肉芽腫画分で発現していることを確認した。乾酪壊死では 373 遺伝子、細胞層では 328 遺伝子の転写量が増加していることが明らかにした。プロテオミクスの結果と比較して、発現上昇している遺伝子を抽出して、RT-PCR で発現検証を行った。その結果、乾酪壊死では Stx11, Slc2a3, Mgam, C5ar1, Syne1, S100a9, S100a8 遺伝子の発現が、細胞層では Csrp1 Fbn1, Ager, Sftpd, H2-Eb1, Sec14lc 遺伝子の発現が増加していることが明らかになった。

【結核対策への貢献】本研究では、結核マウスモデルを用いて結核肉芽腫を構成するタンパク質、および発現している遺伝子を明らかにすることができた。本研究成果は、多剤耐性結核などの難治性結核における免疫治療法や宿主タンパク質を標的とした化学療法の開発の礎となる。

⑦非結核性抗酸菌症に関連する気道上皮系遺伝子の探索（継続）
【研究担当者】慶長直人、宮林亜希子、瀬戸真太郎、Tz-Chun Guo、土方美奈子、森本耕三（*複十字病院）、白石裕治*
【目的】 非結核性抗酸菌症の発症頻度が増加しており、結核の低まん延化とともに鑑別が重要である。我が国で最も高頻度な肺 *M. avium complex* （MAC）症には、気道感染防御力低下の関連が推測され、気道線毛の機能異常との関係も示唆されている。肺 MAC 症に関連する遺伝子発現の探索にあたり、患者手術検体から常法で単離培養した気道上皮細胞では、気道粘膜防御関連遺伝子の発現が検出限界以下に低下しており、微量な生検組織から培養を介さない解析方法の確立が必要である。
【方法】肺 MAC 症および対照手術検体の気管支組織の一部より全 RNA を抽出し、次世代シークエンサー（NextSeq 500）を用いた RNA 網羅発現解析により、気道粘膜防御関連遺伝子の発現を解析した。線毛の電子顕微鏡観察のための鼻粘膜組織生検検体の一部からも全 RNA を抽出し、RNA 網羅発現解析を行った（ともに倫理委員会承認済みの研究）。
【成果】手術検体、生検組織ともに微量であり、まず効率の良い RNA 抽出方法を決定した。RNA 網羅発現解析の結果、気道上皮の線毛を構成するタンパク質の遺伝子やムチン遺伝子など、気道粘膜防御関連遺伝子の発現が確認された。微量検体を用いて非結核性抗酸菌における感染防御力低下に関わる遺伝子の探索を行うことが可能となり、さらに患者検体を用いた検討が必要であると考えられた。
【結核対策への貢献】抗酸菌感染症の易感染性に関わる因子の発現を明らかにすることが可能になれば、今後、診断、治療に貢献できるものと期待される。

⑧結核感受性に関わる転写調節因子 MAFB 遺伝子の結核菌感染マクロファージにおける機能解析（新規）
【研究担当者】引地遥香、瀬戸真太郎、土方美奈子、慶長直人
【目的】結核発病に関わる宿主遺伝要因があることが知られている。近年、ゲノムワイド関連解析によって、タイおよび日本の若年者の結核発病に関わる一塩基多型が転写調節因子 MAFB 遺伝子近傍に発見され、MAFB と結核発病の関連が示唆された（Mahasirimongkol, et al. Journal of Human Genetics, 2012）。宿主の防御免疫において、結核菌はマクロファージに感染し、そこで殺菌される。本研究では、結核菌感染マクロファージにおいて MAFB が制御する分子機構を明らかにし、MAFB と結核発病の関連を説明する。
【方法】 ヒト単球由来細胞株 THP-1 を用いて、RNA 干渉法により MAFB の発現を小さくした MAFB ノックダウンマクロファージ（MAFB-KD）を作製した。これらに結核菌を感染させて RNA 網羅発現解析を行い、MAFB 発現の有無によって発現差のある遺伝子を抽出した。発現差を認めた遺伝子の発現量をリアルタイム RT-PCR で更に検証した。MAFB 発現抑制によって発現量が変化する遺伝子群がどの細胞機能、パスウェイに関わるかを、DAVID による遺伝子オントロジー（GO）解析で検討した。

【成果】結核菌感染マクロファージにおいて、MAFB は IFN-γ を介するシグナル伝達系や IFN-γ 誘導性ケモカインの発現を制御することを明らかにした。マクロファージは他の免疫細胞から分泌される IFN-γ 刺激をうけ活性化し結核菌の殺菌に働く。したがって MAFB の発現を抑制すると、その活性は減弱すると考えられる。以上のことから、MAFB はマクロファージにおいて IFN-γ を介するシグナル伝達系や IFN-γ 誘導性ケモカインを介して、結核抵抗性に働く可能性が示唆された。
【結核対策への貢献】MAFB は、若年者の結核発病に関与する新たな候補遺伝子である。本研究により、結核菌感染マクロファージ内での MAFB の機能が一部明らかになった。このことは、結核発病を予測するバイオマーカーの開発に大きく貢献する。

⑨ヒトパターン認識受容体の遺伝的バリアントと結核菌遺伝子変異との関連について（新規）
【研究担当者】宮林亜希子、土方美奈子、瀬戸真太郎、慶長直人
【目的】ヒトのパターン認識受容体の Toll 様受容体 （Toll-like receptors; TLRs）が結核菌の PE/PPE 等の分子構造を認識することで、結核における宿主の免疫炎症応答が修飾されることが報告されている。ヒト TLRs の遺伝的バリアントと結核菌の遺伝子変異の組み合わせが結核の病態に影響を及ぼす可能性を考え、本研究では、結核患者の TLR2 遺伝子バリアントと患者から分離された結核菌の PE/PPE ファミリーの遺伝子変異との関連を解析し、宿主、病原体双方向からヒトの結核発病に影響を与える分子を明らかにすることを目指す。
【方法】既に結核菌の全ゲノムシークエンス (WGS) が行われたベトナム人新規活動性肺結核患者 (n=303) の全血由来ゲノム DNA を用いた。これまでの関連解析の報告から TLR2 遺伝子の一塩基バリアントを選択し、今年度は rs1339 遺伝子型をタイピングした。結核菌 WGS データから RD-Analyzer v1.0 （Faksri K, et al.）を用いて pe/ppe 遺伝子の欠失の存在を示唆する低カバレッジ領域を検出し、TLR2 バリアントとの関連を検討した。
【成果】結核菌 pe_pgrs1 遺伝子に欠失領域を有する株は、TLR2 遺伝子 rs1339 が CC または CT 遺伝子型である結核患者に有意に多く見られ、結核の発病に宿主遺伝子型と結核遺伝子型の組み合わせが関わることが示唆された。今後 TLR2 遺伝子型解析を追加して行って関連のより強いバリアントを探索し、また、オックスフォードナノポア社の第 3 世代シークエンサーにより結核菌ゲノムのロングリード配列を得て、候補 pe/ppe 遺伝子の変異や欠失領域を詳細に検討する。
【結核対策への貢献】結核菌とヒトゲノムの共進化を示唆する知見が得られ、アジア人での結核で感染や発症機構の一端が明らかになることで、外国出生者結核を含む我が国の結核対策への応用が期待される。

⑩結核感染抵抗性に関わるヒト全血中 miRNA 発現パターンの探索 （新規）
【研究担当者】土方美奈子、宮林亜希子、瀬戸真太郎、慶長直人
【目的】相応の菌量の結核菌に頻回に曝露されたと評価されるが感染が成立していない長期非感染者が存在する可能性が指摘されている。我々がベトナムとの国際共同研究でハノイ市の医療従事者（HCW）の全血液マイクロ RNA （miRNA）と潜在性結核感染症 （LTBI）との関連を検討してきている中で、結核菌曝

露の機会が多く勤続年数の長いインターフェロンγ遊離試験（IGRA）陰性 HCW の存在があり、本研究では、その集団に特徴的な miRNA 発現パターンを探索する。

【方法】ベトナムとの国際共同研究で同意の基に得られたハノイ市 HCW の全血 RNA と臨床疫学情報を用いた（日越両国の倫理審査で承認済み)。質問紙調査による、結核患者との接触の頻度、勤続年数などの指標を抽出と、2～4 年間隔の IGRA 結果を合わせ、長期非感染者の可能性のある 40-50 歳台の 5 名の全血 miRNA を次世代シークエンサー（NextSeq 500）で解析した。20-40 歳台の IGRA 陽性 5 名の既解析データを比較対象として、miRNA 網羅発現差解析を行った。

【成果】本研究で対象としたハノイ HCW では、41 才以上の年齢群で 2 回の IGRA 検査の持続陽性者の割合が 38.8%と高い中で、結核患者との接触が頻繁で勤続年数も長い IGRA 陰性の比較的高年齢の HCW で、若年の IGRA 陽性の HCW と比較して発現量に違いがみられる miRNA が 4 つ見出された。これらの miRNA について、2 年度目に HCW （n=347）の全血 RNA を用い、さらに詳細な解析を行う。

【結核対策への貢献】IGRA 陰性者の中から、結核感染抵抗性に関連する可能性のあるマーカーを探索することは、これまで行って来た LTBI における miRNA マーカー探索を一歩進める研究であり、将来的に結核感染抵抗性機序を明らかにし、感染防止策を立案する際に役立つものと期待される。

⑪結核菌におけるイソニアジド・リファンピシン・キノロン耐性検出のための LAMP キットの開発（継続）

【研究担当者】松本宏子、御手洗聡

【目的】LAMP 法は比較的容易に実施できる検査法であり、数多くの疾患で応用されている。結核では、結核菌群の検出キット（TB-LAMP、栄研化学）が市販されているが、薬剤耐性検出キットまでは開発されていない。Xpert MTB/RIF は同じ結核菌検出用核酸増幅検査キットであり、rpoB の遺伝子変異を検出することでリファンピシン耐性を検出できるが、実施環境条件の比較的厳しい自動装置を必要とする。一方 LAMP 法は単純な定温加熱装置のみで実施可能であり、検査室環境があまり整っていない途上国等の施設でも実施可能である。そこで、LAMP 法を用いて結核菌のイソニアジト・リファンピシン・ニューキノロン耐性の検出を可能にすることを目的として開発を実施する。イソニアジドの耐性では、MGIT での薬剤耐性試験で耐性、小川培地での薬剤耐性試験で感受性を示す菌 株が報告されており、それらは、inhA -15C/T 変異が認められる。本研究でイソニアジドについては、この C/T 変異株を検出することを目的とする。

【方法】LAMP 法設計支援ソフトウェア PrimerExplorer V5 を用いてプライマーを作成する。作成したプライマーが、期待する既知の臨床菌株および基準株の DNA を鑑別できるかの LAMP 検査を実施し、検証する。

【成果】2019 年度は、加えてイソニアジド耐性、特に inhA -15C/T に対するプライマー作成とその検討についても取り組んだ。前年作成したリファンピシン・ニューキノロン耐性検出プライマーの検証では、期待した結果と必ずしも一致しなかったため、プライマーの再作成が必要であることが分かった。より、正確な検証を行うために、菌株の調製から始める必要がある。

【研究成果の発表・対策への貢献】途上国の結核対策において、メンテナンスフリーの LAMP 法で治療のキードラッグであるリファンピシン、イソニアジド、フルオロキノロンなどの薬剤耐性まで分かるようになる意義は大きい。

（２）結核の疫学像と管理方策に関する研究

①外国出生者における結核の感染リスク推定と 1 次結核の発病リスク予測に関する研究（新規）

【研究担当者】河津里沙、内村和広、大角晃弘、西浦博（*北海道大学）、安齋麻美*

【目的】本研究は結核登録者情報システム及び出入国管理統計を用いて、外国出生者の国別・職業別の感染・発病リスクを推定する。

【方法】結核登録者情報および法務省による出入国管理統計データを用いて結核の感染と発病のリスクを捉えた数理モデルを構築する。これにより、出入国の両方を加味した在留外国人の移動モデルを適合することによって時点在留外国人数について国籍別・在留資格別に把握可能な状態を達成する。次に、それらの者が出生国で経験した結核の感染リスクを基に感染者数の期待値を数理的に記述できるよう定式化を行う。最後に、その感染者が入国後 5 年以内に発病するリスクを記載し、観察される登録患者数の期待値（ポアソン過程に従う）とポアソン分布を利用して不明パラメータである感染リスクの最尤推定を実施する。

【成果】在留外国人の滞在年数別の推定を行った結果、2017 年時点での入国 5 年以内の滞在者数は、フィリピン出生者が 68,028 人（フィリピン人滞在者全体の 61.6%)、中国出生者が 287,727 人（同 51.4%)、ベトナム出生者が 240,548 人（同 91.4%)、ネパール出生者が 57,481 人（同 77.1%)、インドネシア出生者が 33,486 人（同 86.0%)、ミャンマー出生者が 16,102 人（85.8%）であった。それらを利用して出生国別の結核感染割合を推定した結果、結核感染後 5 年以内に 1 次結核を発病するリスクを 5%と仮定すると、ミャンマーで 21.3%（95%信頼区間 18.8-24.0)、インドネシアで 15.0%（13.6-16.5)、ネパールで 14.0%（12.8-15.3)、フィリピンで 10.8%（9.9-11.7)、ベトナムで 4.1%（3.8-4.4)、中国で 3.5%（3.3-3.8）であり、6 ヵ国全てにおいて入国後年数を考慮せずに計算した感染割合を上回った。上記研究成果は論文化し、Journal of Theoretical Biology にて発表済みである。

【結核対策への貢献】いずれの国も粗の感染割合を上回っており、より現状を反映した推定ができたと考える。現時点で提案されている入国前結核健診によって捕捉されることが期待される感染者数や二次感染者数の推定に役立てることが期待できる。

②ユニバーサルヘルスカバレッジ（UHC）に貢献する『結核アーカイブ』の構築に関する研究（新規）

【研究担当者】大角晃弘、河津里沙、佐藤和美、飯島渉（青山学院大学）、泉水英計（神奈川大学）

【目的】日本各地の様々なレベルにおいて散見する、特に戦後から UHC 達成までの過程に貢献した結核対策に関する歴史的資料を収集し、評価し、結核アーカイブを構築する。

【方法】戦後の結核対策に関する二次資料（研究論文や調査報告書）及び一次資料（公文書、私文書、聞き取り調査の記録、非文字資料、等）の収集、保全と整理を行い、結核アーカイブを構築し、疫学、公衆衛生学における結核アーカイブの有用性について検討し、記述する。

【成果】2019 年度は沖縄県公文図書館において、主に戦後の沖縄と本土における結核対策の相違点を焦点に USCAR 文書（琉球列島米国民政府（USCAR）が作成または収受した資料群）を収集、整理した。BCG 政策、公看制度とそれらにおける QHQ、日本政府、結核予防会等関係機関が果たした役割についてまとめ、第 15 回 International Conference on the History of Science in East Asia にて発表した。
【結核対策への貢献】結核アーカイブを構築し、UHC の中での結核対策の在り方を検討するための「情報」を提供すること。

③T spot TB 実施症例のレトロスペクティブな追跡検討　(継続)
【研究担当者】吉山崇、大角晃弘、河津理沙
【目的】T spot TB を接触者健診で行った者の、その後の予後を検討する。
【方法】保健所に対するレトロスペクティブなアンケート調査。2019 年は各保健所に郵送し、情報を入手している。
【成果】解析中で成果はまだである。
【結核対策への貢献】接触者健診の IGRA 結果判明後の対応方針に有用となると予測される。

④結核高蔓延国出身者における結核感染と発病状況に関する検討（新規）
【研究担当者】吉山崇、大角晃弘、河津理沙、内村和広
【目的】結核高蔓延国出身者への結核感染及び発病の実態を把握する。
【方法】 保健所、大学、日本語学校 718 校 http://www.aikgroup-siki.com/j-school/japanese/index.htm、技能実習生管理団体 1,065 団体 http://www.otit.go.jp/search_kanri/に対するレトロスペクティブなアンケート調査。項目は、大学、日本語学校、技能実習生管理団体については各団体の管理している外国人の人数（出身国別）、男女比、年齢、各団体での健康診断の実施状況（実施の有無、費用負担状況、実施時期、健診内容（胸部 X 線写真、IGRA 等）、健診結果の把握等）、健診結果を把握している場合の健診結果、結核と診断された場合の治療状況。
【成果】（調査票を送付し現在）現在データ収集、集計中である。
【結核対策への貢献】蔓延国出身者への結核対策の今後の方針決定に有用である。

⑤看護大学、看護学校における結核感染把握状況に関するアンケート調査（新規）
【研究担当者】吉山崇、大角晃弘、河津理沙、内村和広
【目的】看護学校、看護大学における結核感染・発病実態を把握することと、小学校中学校の再 BCG 廃止後の一般人口におけるツベルクリン反応検査結果を把握すること。
【方法】看護学校、看護大学、に対するアンケート調査。項目は、入学時に、ツベルクリン反応検査、IGRA 検査を実施しているかどうか、実施している場合はその結果を提供いただけるかどうか（個人別に、年齢と、ツベルクリンなら発赤径、硬結径、二重発赤や水疱などの有無、IGRA 検査なら検査結果の数値もしくは数値がない場合は陽性か陰性か判定保留か判定不可かの結果）。

【成果】クォンティフェロン検査は18-19歳の2,645名に行われ20名陽性で陽性率は0.8%であった。18-19歳では0.5%、20歳代で1.6%、30歳代で3.1%であった。T spot TBについては現在データ整理中である
【結核対策への貢献】接触者健診のベースライン陽性率についての情報となる。

⑥包絡分析法（DEA）の応用：結核対策の経営効率性評価とその決定要因（新規）
【研究担当者】濱口由子、丸山幸宏（長崎大学）、河津里沙、内村和広、大角晃弘
【目的】包絡分析法（Data envelopment analysis; DEA）は、線形計画法を用いて複数の尺度を一つにまとめるモデルである．企業や地方公共団体などの事業体（Decision Making Unit: DMU）の取り組みについて、個々の特徴を反映しながら相対的に評価し、効率的な事業体を格付けしてベンチマーキングできる。本研究では、結核対策（NTP）について、DEAを応用した経営効率性分析を行い、その応用可能性と課題について検証することを目的とする。
【方法】解析には以下の方法を用いる。ア）114ヵ国を対象とした結核対策（NTP）の効率性評価モデルの定式化とDEA効率値の算出。イ）Malmquist Indexによる長期の生産性の評価。ウ）結核対策の経営効率性に影響を及ぼす決定要因の統計学的解析と感度分析（ブートストラップ法による95%信頼区間）
【成果】NTPのパフォーマンス評価についてDEAを実装することで、オペレーショナル・リサーチの新たな方法論として提示するとともに、各国のNTP運営の効率性に関する指標値を算出して報告した（第78回日本公衆衛生学会）。
【結核対策への貢献】技術的には、従来の結核の指標値ごとに行っていた評価を、ひとつにまとめることで、わが国における地方自治体（保健所）の取り組みを比較し、総合的に評価することが可能である。

⑦社会的・経済的弱者の結核感染症におけるUHCのインパクト評価（patient価者の結核感染症に関する基礎調査）（新規）
【研究担当者】濱口由子、河津里沙、内村和広、大角晃弘
【目的】結核患者の受診の遅れ（patient者の受診の遅れ症）、すなわち結核の発症から結核診断までの期間の遅れをいかに短くするかは、ユニバーサルヘルスカバレッジ（UHC）が数十年前に達成された日本における結核感染の予防推進と治療管理改善のための重要課題の一つである。肺結核患者の受診遅れに関しては、健康保険非加入、生活保護受給、非正規雇用および住所不定などの社会的経済的な脆弱性の影響が示唆されている。このような問題を抱える社会的弱者に対し、適切な支援を講じることができれば、その多くが解決されるものと考えられる。そこで本研究では、社会的・経済的弱者のケアカスケードの視点から、数理モデルにより、日本の結核感染リスクにUHCが及ぼすインパクトを評価することを目的として、モデルの定式化に必要な基礎調査を行うこととした。
【方法】社会経済的弱者のケアカスケードにおけるpatient済的弱者のケアカの実態について分布を明らかにするとともに、連続変量として算出したdelay（日数）を被説明変数、社会経済的弱者（または一般集団）、「保険の種類等」を含む背景因子を説明変数とした統計学的解析を行う。
【成果】当所の端末と保健所端末は操作手順が異なるため、必要情報を入手する手順について確認が必要であった。浜松市保健所の協力を得て必要情報を入手する手順を確認できた。

【結核対策への貢献】UHC インパクト評価のための数理モデルの検討に向けて、日本における社会的・経済的弱者の実態について分析を行い、結核対策の基礎資料として提示することができる。

（３）海外の結核事情と医療協力に関する研究

①結核対策と喫煙対策との連携強化が結核患者ケアの維持と喫煙率低下とをもたらす事に関する有用性に関する研究（継続・最終年）

【研究担当者】大角晃弘、河津里沙、A. Querri（当会フィリピン事務所）、C.Garfin （Philippines, NTP

【目的】フィリピン都市部貧困層における保健所において、結核対策の枠組みの中で喫煙対策を実施する体制が、結核患者のケアと禁煙率向上の両方に有用であることを明らかにすること。

【方法】フィリピン国マニラ市内の 2 地区（第 I 地区と第 VI 地区）をそれぞれ非介入地域・介入地域と選定し、非介入地域（第 I 地区）の保健所では、業務の一環として全受診者を対象とする結核のスクリーニングを行い、結核患者には結核の標準治療を提供すると共に、通常の健康教育の一環としての禁煙指導を行う。一方、介入地域（第 VI 地区）の保健所では、業務の一環として全受診者を対象とする結核のスクリーニングを行い、結核患者には結核標準治療を提供すると共に、介入として禁煙カウンセリングを行う。

【成果】研究最終年度は、治療開始後 12 ヶ月目の喫煙状況・健康状況の情報について、追加して分析した。フィリピンマニラ市内の貧困層が多い地域においても ABC 禁煙支援が有効であることが示された。得られた知見は、The 7th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region, April 23-26, 2019, Manila において発表した。

【結核対策への貢献】フィリピンの都市部貧困層における結核対策と喫煙対策の連携強化のための、貴重なエビデンスを提供することになる。また、フィリピンと同様に結核がまん延している、他の国における結核対策と喫煙対策の連携強化を推進するためのエビデンスとしても用いられることになる。

②アジア地域における刑事施設の結核対策ネットワークの構築に関する研究（継続）

【研究担当者】河津里沙、内村和広、大角晃弘、マレーシア : H. Abdulrazzaq Abed Al-Darraji、台湾 : L. Pin Hui、韓国 : Honjo Choi、Kyung Hyun Oh

【目的】アジア地域において刑事施設の結核の疫学状況と結核対策に資するエビデンスの共有を図る。

【方法】マレーシア、台湾、韓国の関係者とア）サーベイランス、イ）入所中の治療と DOTS、ウ）治療途中での出所における司法と保健の連携、エ）接触者健診と LTBI 対策、に関するデータベースを構築する。

【成果】ア）刑事施設における結核患者サーベイランス：台湾では、結核サーベイランスにおいて被収容歴は収集していない。マレーシアは、過去の被収容歴は収集していないが、診断時の情報に関しては、他の情報項目から患者が被収容者か否かが確認できる。台湾、マレーシアともに、刑事施設内で結核が診断された際は、診断した医師が最寄りの保健所に届け出ることが義務付けられている。イ）入所中の結核治療：マレーシアにおいて、結核治療は保健省が認定した医療機関において実施される。刑事施設内には、この認定を受けているクリニックは少なく、主に intensive phase は外部の医療機関が使われることが多い。Continuation phase における服薬支援は、研修を受けた刑事施設職員が実施する。台湾も同じく刑事施設の医療職員が DOTS を実施する。県の保健部局が刑事施設職員を対象とし、DOTS 研修を実施している。

現在、韓国について情報収集中である。また 2019 年 11 月に米スタンフォード大学より、同大学が WHO（PAHO、SEARO）及び IUTLD と共同で展開している刑事施設における結核に関するプロジェクトに対する協力依頼があった。本研究とのコラボレーションについて協議中である。

【結核対策への貢献】刑事施設の結核対策に関する多国間ネットワークは WHO 欧州事務局が運営しているものしかない（HIPP）。本研究はアジア地域においては国家間で情報や成功事例などを共有するプラットフォームを構築する試みである。

③マラウィにおける家族接触者健診の実施率調査 - マラウィ NTP との共同研究（新規）

【研究担当者】河津里沙、内村和広、大角晃弘　マラウィ NTP 側：Kruger Kaswaswa、他

【目的】マラウィにおける家族接触者健診の実施率を調査する。

【方法】ア）マラウィにおいて接触者健診の実施主体である保健センター（Area 18 Health Center, Area 25 Health Center）及び拠点病院（Mitundu Community Hospital, St Gabriel Hospital）を訪問し、接触者健診の実施状況を視察する。イ）NTP との結核患者登録票及び接触者健診台帳の joint review を実施することで、家族接触者健診の実施状況を a）喀痰塗抹陽性患者 1 人当たりの接触者健診対象者数、b）接触者健診対象者中、受診者数、c）患者発見率、等の指標値を算出する。

【成果】ア）マラウィにおいて接触者健診対象者は全ての肺結核患者の同居家族であった。保健センターの Health Surveillance Assistant（保健員）が初発患者に聞き取りを行い、同居家族がいる場合には 7 日以内に保健センターに連れてくるように指示をしていた。7 日以内に受診がなかった場合には患者宅を訪問し、接触者への問診を行っていた。接触者のうち 5 歳未満は活動性結核が否定されれば全員 LTBI 治療、5 歳以上は呼吸器症状があった場合には精査、なかった場合には 6 ヶ月後にフォローアップ健診を行っていた。

イ）2019 年の第一～三四半期までの接触健診台帳を見直した。肺結核患者中の接触者健診実施率は 68.5%～84.4%で、肺結核患者一人当たりの接触者健診対象者数は 2.4 人であった。接触者健診受診率は 90%前後で推移しており、5 歳未満の LTBI 治療開始率は約 90%、また LTBI 治療完了率も 90%であった。一方で課題としては初発患者の属性別の接触者健診実施率や二次患者数等のデータは収集できておらず、また二次患者の属性に関しても把握されていなかった。また二次患者数は接触者健診直後と 6 ヶ月後健診のみで発見された患者のみが計上されており、二次患者数が過小評価されている可能性が指摘された。次年度の共同研究計画として、初発肺結核患者の診断別（塗抹喀痰陽性、Xpert 陽性、菌陰性）の接触者健診対象者数、接触者健診受診者数、発病患者数（1 年間以内）を、NTP の TB registry 及び Contact registry（と必要に応じて Laboratory registry）を後ろ向きに調査することで合意に至った。

【結核対策への貢献】これにより、ア）現在マラウィにおいて実施されている家族接触者健診の評価、イ）WHO の recommendation にある家族以外の濃厚接触者への接触者健診の拡大を検討する際のベースラインデータとする。

④ミャンマーにおける肺結核診断のための TB-LAMP 法の導入（新規）

【研究担当者】岡田耕輔、山田紀男、菅本鉄広

【目的】ミャンマー（ミ国）の一般的な結核診断手順、すなわち、結核疑い患者にまず、喀痰塗抹検査を実施し、陰性の場合に胸部X線検査（CXR）を実施、更に結核と診断された患者にリファンピシン耐性判定のためにXpert検査を追加する手順において、PCR法の一種である新しい結核診断法TB-LAMP法（LAMP法）を導入し、実際の現場での有用性、効果を検証する。

【方法】LAMP法を従来の結核診断法（喀痰塗抹検査、およびCXR）と並行的に実施するがその結果を診断には用いない時期（介入前）と、結核菌検査としてLAMP法と共に塗抹検査、培養検査、Xpert検査を実施しその結果を結核診断に用いる時期（介入後）の比較による、「介入前後比較研究」を実施した。介入前では、従来の結核診断結果（菌陽性結核、臨床診断結核、および非結核）とLAMP法との比較、介入後においては、培養検査を対照とした感度、特異度の比較（塗抹、LAMP法、Xpert検査）、および介入前後に診断に要した期間（喀痰検査～結核登録までの日数）の比較を行った。

【成果】「介入前」期には1,290名、「介入後」期には500名の結核疑い患者が研究に参加した。LAMP法は塗抹検査に比べて1.4倍多くの菌陽性結核を診断した。介入前における診断結果の比較では、非結核とされた患者の6.1%がLAMP陽性であった。感度、特異度については、それぞれ、LAMP法で81.4%、91.0%、塗抹検査で70.0%、94.7%、Xpert検査では83.5%、87.7%であった。塗抹陰性結核における診断までの期間は、介入前3.6日、介入後2.6日と有意に短縮されていた。LAMP法はXpert検査と同等の感度、特異度を示し、しかも、コンピュータや特別な施設を必要としない。電力インフラに乏しいミ国で塗抹検査を実施している検査技師に対する3日間の研修で、この技術は移転可能である。LAMP法を導入することにより、菌陽性肺結核患者数が増加すると同時に、これまでCXRにて非結核とされてきた一部の患者は、菌陽性結核に分類される可能性がある。

【結核対策への貢献】現在、LAMP陽性を菌陽性結核として承認するようミ国の国家結核プログラムに働きかけている。

【研究成果の発表】2020年結核・非結核性抗酸菌症学会にて発表予定。

⑤疫学調査技術支援プロジェクト（継続）

【研究担当者】山田紀男、岡田耕輔、松本宏子、平尾晋、内村和広、泉清彦、吉山崇、星野豊、御手洗聡

【目的】結核高まん延国を中心にいくつかの国々で一連の有病率調査が実施・計画されているが、技術支援のニーズがあり、結核研究所はカンボジアで二度にわたる有病率調査の経験がある。さらに、方法論上考慮すべき疫学的・統計的課題や、有病率調査のデータを活用した分析のニーズもあり、これらは研究機関としての役割のある分野である。

主なプロジェクト目標:

ア）調査方法論・ガイドライン作成への参画

イ）調査実施に関する技術支援：調査プロトコール作成・レビュー、-実施（研修、モニタリング、データ管理、報告等）

ウ）有病率調査データの基本分析及びそれを活用した分析

【成果】2018年4月に本調査が開始されたネパール国第1回有病率調査が本年度終了し、主として検査結果を含む分析のための調査データベースの構築、分析への技術支援を中心に行った。分析上考慮した点と

して、i）Xpert 陽性結核の定義：Xpert は、偽陽性があるため、それによる過大評価を避けるため、レントゲン所見と培養を考慮した症例定義を採用した。レントゲン像が活動性結核を示唆しない例については、培養結果が陽性（欠損値推定後のものを含む)、ii）一般人口への調整：調査人口の性・年齢分布が一般人口のものと際がある（若年者特に男性の若年者の割合が調査では低いため）ため、調整を行った。15 歳以上における Xpert 陽性結核の有病率は人口 10 万対約 375 と推定された。今回の調査において、Xpert 検査は 2 回実施すると累積陽性率が上がる一方、固形培地培養陰性のものもあるため、敏感度を上げるために複数 Xpert 検査を行い、少なくとも 1 回陽性のものに対して感度の高い培養検査（MGIT など）を行うことにより偽陽性による過大評価を防ぐという診断アルゴリズムが、今後調査で有用な方法のひとつと考えられた。

【結核対策への貢献】有病率調査等の疫学調査等は、結核の問題の把握のみならず、患者発見の改善等対策課以前に資する分析結果を得ることが出来る。

⑥カンボジア全国薬剤耐性調査における菌株の分子疫学（新規）

【研究担当者】松本宏子、御手洗聡

【目的】カンボジア第 3 回全国結核薬剤耐性調査（2018 年）で集められた菌株 221 株を用いて全ゲノム解析を行い、カンボジア国内や近隣諸国との分子疫学的比較により現状を解析し、伝播経路を明らかにする。

【方法】第 2 回カンボジア全国結核薬剤耐性調査で集められた検体を用いて、Next Seq 550 の条件設定を行う。カンボジアから受領した結核菌株を、2%小川培地に純培養し、培養した菌株から DNA を抽出、ライブラリー調製後、Next Seq 550 で測定する。測定した菌株について解析し、ベトナムやタイで分離されている結核菌のゲノムと分子疫学的に比較、評価する。

【成果】カンボジアでの薬剤耐性試験、予算確保が遅れ、対象菌株受領が 2019 年度 2 月予定である。そのため、2019 年度は、既に集められた検体（カンボジア第 2 回全国結核薬剤耐性調査収集検体）を用いて、条件設定を行っているところである。今回の研究で用いる 221 検体の内訳は、現地での薬剤感受性試験の結果では、13 株が多剤耐性結核、91 株がイソニアジドあるいはリファンピシン耐性結核、107 株については、 感受性結核あるいはイソニアジド・リファンピシン以外の耐性結核である。

【研究成果の発表・対策への貢献】カンボジアでの分子疫学を実施することで当該国での結核対策に貢献し、ベトナム、タイなどの近隣諸国との伝播状況解析が可能となる。

２．結核動向調査事業

①結核発生動向調査（結核登録者情報調査）の運用支援

【担当者】内村和広、河津里沙、大角晃弘（結核疫学情報センター事業）

【目的】全国の保健所、自治体に向け、結核登録者情報システムのシステム運用支援を行ない、結核年報統計の円滑な作成を行う。特に NESID 改修後の新システムへの対応を中心に支援を行う。

【方法】結核登録者情報システムの運用を運用業者と協力し、全国に保健所、自治体への結核登録者情報調査入力の支援を行う。電話やメールによる保健所、自治体からの質問などに回答するとともに、回答集を

ホームページ上の公表により還元を行う。さらに新システムの入力の手引き、治療成績判定の手引きや判定が難しい事例の検討結果を公開する。
【成果】結核登録者情報システムおよび関連の結核疫学等への問い合わせは 2019 年にメール 71 件、電話 16 件があり、それらに回答した。2018 年結核年報は 7 月 8 日に全自治体において最終的に確定した。また、次期 NESID システム改修に向けて厚生労働省が実施した自治体・保健所へのアンケート結果を基に結核登録者情報システムの改良案を厚生労働省ワーキンググループにおいて提案した。
【結核対策への貢献】自治体、保健所での結核登録者情報システムの年報作成業務の支援および結核年報の円滑な作成、および新システムへの移行後の対応が行なわれた。

②結核発生動向調査（結核登録者情報調査）の統計資料作成および公表
【担当者】河津里沙、内村和広、大角晃弘、大武岸次、磯角和枝（結核疫学情報センター事業）
【目的】ア）結核登録者情報システムの月報および年報について統計資料を作成、イ）結核登録者情報システムに寄せられたデータの分析、を行い、保健所・自治体及び社会への資料還元を行う。
【方法】ア-a）結核登録者情報システムの月報および年報から収集されるデータより、各月の結核月報、毎年の結核年報を作成する。年報については結核登録者情報調査年報確定後にデータ内容のチェックを行なった後、結核感染症課より公表される「結核年報概況報告」の資料作成、結核の統計の資料作成の資料作成を行う。また 2017 年度から開始した結核管理図に用いられている結核疫学指標の見直しに基づき、改定を行う。ア-b）2016 年度から作成、公表を開始した年報の英語版　「TB in Japan」を引き続きアップデートする。イ）結核登録者情報システムに寄せられたデータを用いて、MDR-TB 等、特に重要な課題について詳細な分析を行い、学会や論文等を通して発表する。
【成果】ア）結核疫学指標の見直しを行い、PowerBI を用いて視覚化し、疫学情報センターにアップした。また例年通り「TB in Japan」の 2019 年版を作成し、pdf, excel 及び図を power point ファイルとして、疫学情報センターにアップした。イ）医療従事者の結核について資料としてまとめ、結核誌に投稿、掲載された。また MDR-TB 及び LTBI の治療成績などについて学会発表を行った。今後論文化を進めていく。
【結核対策への貢献】国、自治体、保健所での結核対策への基礎資料を提供する。結核予防指針の目標値評価の資料とする。

③結核発生動向調査（結核登録者情報調査）の精度を向上するための検討
【担当者】内村和広、泉清彦、河津里沙、大角晃弘（結核疫学情報センター事業）
【目的】わが国における結核患者サーベイランスの内容・構成の質を向上し、有用性かつ信頼性の高い結核患者サーベイランス確立を目的とする。
【方法】結核発生動向調査の主要な情報還元である「結核の統計」についての、構成および情報公開方法についての抜本的な見直しを行う。2018 年度より外国出生患者別の集計表の追加を行なったが、さらに英語版での統計報告である「TB in Japan」との情報還元の整合性を深める。また、従来のグラビア構成によるトピック解説を再検討し、解説パートを主とした方法も念頭においた情報還元方法も検討する。さらに情報の分量によっては、印刷媒体公表に加え、ウェブ上での公開の可能性も検討する。

【成果】結核予防会本部出版調査課との調整の結果、2020 年の結核の統計については従来の形式のものを出版し、2021 年の結核の統計より新形式のものを発表することとした。結核の疫学状況をより理解しやすいものとするべく、「新届出数、率、推移」、「都道府県政令市別新届出数、率」など 11 章による章立てとすることとした。各章は臨床疫学部研究員を中心に対策支援部にも執筆担当者を依頼し、2018 年/2019 年の年報データによるドラフト案作成を行なった。
【結核対策への貢献】保健行政および医療関係者、さらには広く国民への結核発生動向調査結果の還元をさらに有効なものにすることにより、結核対策の基本資料としての価値の向上はもとより、国民の結核への意識向上も期待される。

３．抗酸菌レファレンス事業
①一般検査室で同定不能となった抗酸菌の同定
【担当者】五十嵐ゆり子、近松絹代、青野昭男、村瀬良朗、森重雄太、山田博之、髙木明子、御手洗聡
【目的】一般検査室で同定できなかった抗酸菌を遺伝子解析により同定する。
【方法】菌種不明の抗酸菌から DNA を抽出し、16S rRNA、rpoB、hsp65 等の遺伝子の相同性を解析する。相同性 98.7%以上を以て同一菌種と判定する。
【成果】培養困難菌として *M. genavense* 3 件を同定した。また *M. paragordonae*、*M. interjectum*、*M. phocaicum*、*M. stomatepiae* 各 1 件を同定している。特に *M. stomatepiae* が国内でヒトから分離されたのは初めてと考えられた。組織検体から結核菌の IS6110 を 2 件で同定した。その他 *M. abscessus complex* の亜種同定依頼が多数認められた。
【結核対策への貢献】稀少な抗酸菌種の同定を通じて、結核菌感染の否定と当該菌種に関する臨床治験の集積が得られる。

②WHO Supranational Reference Laboratory 機能
【担当者】山田博之、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、村瀬良朗、髙木明子、御手洗聡
【目的】フィリピン、カンボジア及びモンゴル国における結核菌薬剤感受性検査の精度保証
【方法】パネルテスト目的で耐性既知の結核菌株を送付し、結果を評価する。
【成果】2020 年 3 月 31 日現在、フィリピンから結果の送付を受けているが、モンゴルとカンボジアからは結果が送られていない。これは前年度の被験菌株の発送が遅れたことが原因として挙げられる。今回の被験菌は 20 株（9 株の duplication+1 株の非結核性抗酸菌+1 株のユニークな結核菌）であった。フィリピン NTRL では Isoniazid （INH）, Rifampicin （RIF）, Ethambutol （EMB）, Kanamycin （KM）, Amikacin （AMK）, Moxifloxacin （MFLX）, and Levofloxacin （LVFX）について薬剤感受性試験を行い、基本的に表現型試験（L-J 及び MGIT）では 100%の一致率を示していた。一方 Line probe assay では RIF で系統的なエラーがあり、現在再検中である。
【結核対策への貢献】WHO Western Pacific Region における Supra-national reference laboratory として、薬剤耐性サーベイランスの精度評価を通じて、アジア地域の結核対策の評価に貢献する。

4．日本医療研究開発機構研究費事業（AMED）

①結核低まん延化に向けた効率的な結核対策に関する疫学的検討（継続・最終年）

【研究担当者】内村和広、河津里沙、大角晃弘

【目的】保健所における接触者健診対象者の効率的な選定・管理のあり方について検討する。

【方法】保健所における接触者健診対象者の選定・管理を効率的に実施するための、接触者健診対象者管理電子台帳を試作し、保健所のフィードバックにより改良を行う。

【成果】開発環境を動作 OS は Windows 10 とし、動作は Office 2016 上（もしくは要 Access Runtime）とした。Access VBA で開発を行なった。データベースは初発患者、接触者の 2 構成とした、初発患者健診番号を基にリレーションを付与した。機能はデータベースの入出力に加えて、期間指定可能な接触者健診対象者リスト、健診勧告書、他保健所への健診依頼書、初発患者別接触者健診結果リスト帳票出力、さらに集計期間を指定しての接触者健診の評価指標の算出および出力機能を構築した。入力画面レイアウトの調整、保健所が保有する既存ファイルからのインポート機能の拡張、接触者健診対象者リストのメールによる通知機能の追加、帳票の文言設定機能の拡張による改良を行なった。

【結核対策への貢献】開発システムを全国の保健所に公開し保健所における接触者健診の情報収集整理の標準化をすすめ、保健所間での接触者健診実施状況の格差是正を図る。

②高齢者の結核リスク要因に関する症例対照研究（継続・最終年）

【研究担当者】内村和広、河津里沙、大角晃弘、太田正樹、加藤誠也、尾島俊之（浜松医科大学）

【目的】大規模多目的コホート JAGES（日本老年学的評価研究）のデータを用いて、ソーシャルキャピタルが高齢者結核の発病に及ぼす影響に関してエビデンスを提供する。

【方法】協力保健所から結核患者に配布された調査票の回収結果を基に、ソーシャルキャピタルに関連する項目の回答を結核患者と一般人口（JAGES データ）とで比較し、結核患者の調整オッズ比推定を行う。

【成果】性、年齢、BMI、喫煙といった基礎要因を調整した後においてもソーシャルキャピタルや社会経済的な因子が結核患者群に有意となった。ソーシャルキャピタルについては、趣味がない、外出が少ない、といった高齢者における生活上の活動性に関する因子が有意となった。この結果を The 6th Asian Conference on Aging & Gerontology (Mar 2020、Tokyo) において Social Capital and Risk of Tuberculosis in Elderly Population として発表した。

【結核対策への貢献】高齢者の結核の発病においてソーシャルキャピタルが及ぼす影響を明らかにすることで、ユニバーサルヘルスカバレッジの概念を基盤とした高齢者結核対策の形成に資する資料を提供する。

③多剤耐性結核治療実態に関する研究－結核療法研究協議会（継続）

【研究担当者】吉山崇

【目的】日本における、多剤耐性結核の実態を検討する。

【方法】結核療法研究協議会参加施設によびかけて、多剤耐性結核症例の登録を行う。2018 年度中に登録のプラットフォームを作り、療研参加施設に連絡を行った。2019 年度は登録を行う。

【成果】2019 年 11 月までに 49 例の報告があった。20 歳代 19 名と多く、30 歳代、50 歳代、60 歳代が 8 名ずつであった。日本人 17 名、外国人 32 名でうち中国 13 名が多く、フィリピン、ミャンマー各 4 名であった。XDR5 名、LVFX 耐性 KM 感受性 10 名、LVFX 感受性が 34 名で XDR、preXDR が見られた。治療成 績はまだ報告されていない。
【結核対策への貢献】多剤耐性結核対策への基礎情報となる。

④結核治療中皮疹症例の検討－結核療法研究協議会（継続）
【研究担当者】吉山崇
【目的】日本における、皮疹に対する治療方針のガイドラインを形成する。
【方法】結核療法研究協議会参加施設によびかけて、有皮疹例のプロスペクティブな記述調査を行う。 2018 年度は、プロスペクティブな登録システムを形成し、登録を開始した。
【成果】24 例症例を収集している。各年齢層にあり結核発症状況を反映し 60 歳代 5 名、70 歳代 6 名、80 歳代 6 名とこの年齢層で 71%を占める。男性 10 名、標準 4 剤治療中が 18 名と多く、原因薬剤は不詳が 11 名と半数、残りは RFP が 5 名と多かったが、他薬剤使用し OK であったためを原因薬剤の論拠とするものが判明 13 名中 10 名であった。
【結核対策への貢献】診療指針作成のために有用である

⑤治療途中で国外へ移動する結核患者に関する国際共同研究（新規）
【研究担当者】河津里沙、内村和広、大角晃弘、Kathy Moser（CDC）、他
【目的】治療途中で国外（母国）へ移動する結核患者の世界的な現状を把握する。
【方法】米国、英国、カナダ、豪州等の結核対策担当者と共同し、それぞれのサーベイランス等のデータを共同分析することで外国出生患者のうち、治療途中で国外に移動する人数、移動先の国、移動の時期、移動時の紹介の有無、治療成績などを把握する。
【成果】2020 年 2 月に調査票を作成、3 月時点で CDC の内部承認を待っている状況である。
【結核対策への貢献】結核患者の治療途中の国境を超えた移動は国際的にも大きな課題として認識されつつある。別に申請されている結核の国際医療連携に関する研究（担当者：大角晃弘）に資するエビデンスを提供する。

⑥BCG 接種制度のインパクト評価のための感染症数理モデルの構築（新規・終了）
【研究担当者】濱口由子、山口崇幸（滋賀大学）、斎藤正也（統計数理研究所）
【目的】数理モデルを用いて小児結核の定量化を行い、BCG 接種制度見直しのための基礎資料を提供する。
【方法】本邦の結核の年間感染危険率（ARI）の動態と小児結核（5 歳未満）の感染・発症メカニズムをとらえた数理モデルを構築し、小児結核の将来予測を行う。
【成果】BCG 接種・未接種別に分け、5 歳未満の小児結核の感染・発病メカニズムのモデルを構築し、既存の疫学データ（結核サーベイランスの公開データ）を用いて小児結核の将来予測への実装が可能であることが示された。また、結核の初感染年齢および感染時刻別の小児結核発病リスクが明らかになった。小児

結核の罹患数（ポワソン分布）が非常に少ないため、計算上パラメータの収束が難しく（推定が困難)、最尤推定法に加え、マルコフ連鎖モンテカルロ法（同時事後分布に従う乱数を継時的に生成するランダムウォーク法の一種）による数値計算アルゴリズムの実装で推定を成功させ、不確実性の範囲を計算した（信頼区間)。なお、成果は 2019 年 11 月 AMED 加藤班にて報告、2020 年度国際学会報告予定。現在論文執筆中。

【結核対策への貢献】現行の BCG 制度の効果を科学的に検証するためには、大規模介入研究が必要であるが、 莫大なコストと倫理的・公平性の観点から、実行可能性は極めて低い。従って、感染症数理モデルを用いた政策評価は、BCG 接種制度のあり方を議論する上で有用である。本研究では、モデルの実装に成功し、今後の制度のあり方について科学的根拠のひとつとなりうることを提示した。また、結核の初感染年齢および感染時刻別の小児結核発病リスクが新知見として得られた。

⑦非結核性抗酸菌超薄連続切片の透過電子顕微鏡観察によるストラクトーム解析（継続）

【研究担当者】山田博之、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、御手洗聡、山口正視（千葉大学真菌医学研究センター)

【目的】結核菌標準株 H37Rv （ATCC 27294）、大腸菌 U14-41 （ATCC 23501）および *Mycolicibacterium smegmatis* （ATCC 19420） の電子顕微鏡レベルの定量的、三次元的全細胞構造情報（ストラクトーム）解析（三次元構造解析）を行い、基礎形態情報を取得して論文発表した。非結核性抗酸菌症の原因菌である *Mycobacterium avium*, *M.intracellulare*, *Mycobacteroides abscessus* 等のストラクトーム解析を行い、そのデータを用いて菌体の三次元再構築を行う。また、既に論文化した結核菌、*M. smegmatis*、大腸菌との定量的な比較検討を行う。

【方法】液体培地で培養した抗酸菌を急速凍結置換固定法で処理し、エポキシ樹脂包埋超薄切片で連続切片を作製し観察する。菌体のサイズ計測並びにリボソーム等の菌体構成成分を定量して、ストラクトーム解析を行い、観察菌体数を増やして、データの信頼性を増すとともに、結核菌で得られたデータと比較する。また、高機能の画像解析ソフトウェアを用いて、菌体の三次元再構築を行う。

【成果】2018 年度末に透過電子顕微鏡の更新があり、また、依頼サンプルの観察が増えたことなどで 2019 年度はほとんど進捗しなかった。2020 年度 *Mycobacterium avium*, *M.intracellulare*, *Mycobacteroides abscessus* 等試料作製、観察を行う。

【結核対策への貢献】抗酸菌の基礎形態と病原性の関連を明らかにする。

⑧低酸素環境で培養した薬剤耐性結核菌の抗酸性と超微形態学的変化に関する検討（継続）

【研究担当者】山田博之、近松絹代、青野昭男、御手洗聡

【目的】低酸素濃度の環境下で様々な薬剤耐性結核菌株を培養し、抗酸性の低下、形態の変化を各種顕微鏡で観察し、特に菌体内リボソーム密度について薬剤感受性標準株を含めて比較検討する。

【方法】ガス透過性細胞培養バッグとマルチガスインキュベーターを用いて、結核菌標準株を低酸素環境下で培養し、菌体の形態変化ならびに細胞質内リボソーム密度の低下を確認した。今回、抗酸菌部菌保管施設に凍結保存されている様々な薬剤耐性結核菌の中から、INH 単独耐性株、RFP 単独耐性株、PZA 単独耐

性株、MDR 株、XDR 株それぞれ 2 株ずつ（合計 10 株）を選定し、細胞培養バッグとマルチガスインキュベーターを用いて培養し、経時的に生菌数、抗酸性の変化、形態変化ならびに菌体内リボソーム密度を電子顕微鏡で 計測する。画像解析ソフトウェアを用いて菌体の三次元再構築を行う。また、リボソーム密度の低下が観 察された場合、機能を有する 70S リボソームの形成に関わる遺伝子発現について分子生物学的手法ならび に Cryo-TEM を用いて検討する。

【成果】2 組 10 株の薬剤耐性株をガス透過性細胞培養バッグとマルチガスインキュベーターを用いて通常大気環境低酸素環境最長 32 週まで培養した。低酸素環境での培養ではいずれの株も通常大気培養より生菌数が減少した。1 組目の 1 株と 2 組目の 4 株でカビの汚染が生じた。また、マルチガスインキュベータの酸素センサー故障により 2 組目の実験途中で低酸素環境の維持が困難になり一時中断している。これまでの観察結果は結核菌標準株を用いた実験と大きな差は見られなかった.

【結核対策への貢献】宿主内において低酸素環境で生育する薬剤耐性株の生理学的、形態学的変化を明らかにし、対策に貢献する。

⑨結核感染伝播の数理的可視化とゲノム分子疫学調査の有用性評価（継続）

【研究担当者】村瀬良朗、森重雄太、青野昭男、近松絹代、山田博之、五十嵐ゆり子、高木明子、御手洗聡

【目的】複数の自治体と連携し、広域的に結核菌ゲノム分子疫学調査を実施することの有用性と課題を明らかにする。

【方法】研究協力自治体より結核菌株を送付して頂き、結核菌ゲノム解析を結核研究所にて実施する。結核菌株間のゲノム相同性を評価し、同一感染源由来株と判定された事例について、分離地域、基本的な患者疫学情報等を分析する。当該地域において結核感染が発生した地理的範囲や疫学的な特徴を明らかにする。

【成果】東北 6 県で発生した結核菌 760 株についてのゲノム解読を終了した。ゲノム比較が終了した 5 自治体由来の 145 株について疫学情報等を精査した。精査が終了した 145 株のうち 18 株（12%）がゲノム比較に基づく 6 クラスターを形成した。6 クラスターのうちの 4 クラスターでは疫学的リンク（同じ老健、事業所、医療施設の利用者、再発）を伴っており、従来の VNTR 法よりも高い精度で感染経路の推定が可能であった。2020 年度に総合解析を実施予定である。

【結核対策への貢献】将来の導入が期待される結核菌ゲノム分子疫学調査をモデル地域において試行し、課題や利点を明らかにする。

⑩ 結核菌小集団における活動制御因子の探索（継続）

【研究担当者】髙木明子、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、森重雄太、村瀬良朗、山田博之、御手洗聡

【目的】世界人口の 1/3 を占める潜在性結核感染症（LTBI）対策は不可欠であり、有効な発病予防及び治療ワクチンや明確に結核感染の状態を判別できる検査の開発が望まれている。本研究では、活動性の揃った少数の菌集団を解析することで真の活動制御因子を探索し、新規診断法やワクチン開発への応用に繋げる。

【方法】対数増殖期/休眠期にある結核菌集団より活性の異なる小集団を分離し、少数の菌の微量 RNA から網羅的遺伝子発現解析を行うための実験系を確立する。次に、同手法を用いて様々な臨床分離株を解析す

ることで、新たな活動制御因子ついて幅広く探索を行う。更に、得られた候補遺伝子の発現、機能解析を行う。

【成果】2018 年度に引き続き、少数菌集団からの効率的な RNA 抽出法および網羅的発現解析法の検討を行い、102 個の菌集団から解析可能な実験系を確立した。また、この手法と従来法（バルク集団群）を比較解析したところ、異なった遺伝子発現パターンを認め、新たな活性制御候補因子の可能性が示唆された。

【結核対策への貢献】 結核菌の発育・代謝制御因子を明確化することにより、結核の活動性に関する新規診断法及び発病抑制・治療ワクチン開発への応用が期待でき、世界の結核対策に貢献できるものと考える。

⑪接触者健診等における感染範囲の推定に関する基礎的検討（継続）

【研究担当者】御手洗聡、青野昭男、村瀬良朗、近松絹代、山田博之、五十嵐ゆり子、髙木明子、佐々木結花（*複十字病院）、奥村昌夫*

【目的】接触者健診に正当性を与える細菌学的証拠を確立することは健診そのものの効率化・高精度化に必要である。今回の研究では、喀痰塗抹陽性・陰性、胃液などの他検体陽性患者を対象に、周囲への排菌を定量的に評価することを目的とする。

【方法】エアーサンプリングに堪えうる抗酸菌分離用培地を作製して、菌量測定に使用する。カスケードインパクターを使用して患者周辺への排菌量を定量的に評価する。

【成果】抗酸菌分離用培地の作製 : Middlebrook 7H10 培地に OADC 10%を加え、Cyclohexamide500mg/L と Vancomycin 1μg/ml 及び PANTA（抗菌剤混合物）を添加して pH 6.8 に調製した。

病院（結核病棟）内環境調査（1 回目・2 回目）: カスケードインパクターを用いて、上記抗酸菌寒天培地で患者周辺の大気を収集した。

場所 : 活動性肺結核患者（感受性・MDR）病室及び隔離病棟廊下

大気収集量 : 24L/min x 6 min = 144 L（15 分程度の接触時間に相当）結核病棟の廊下から結核菌は回収されなかった。一方、全剤感受性患者環境でコロニー1 個を確認した。飛沫核粒径としては 1～2μm と考えられ、50 ㎤空間に 1 コの結核菌が浮遊していた。MDR 患者（排菌中）の病室環境からコロニー2 個を確認した。収集大気量が不十分だった可能性が考えられたため、回収時間を 12 分として 2 回目を実施し、MDR 病室と廊下から各 1 コ結核菌を回収した。これらが同一株か解析中である。

【結核対策への貢献】活動性肺結核患者の環境中への排菌を直接測定することにより、入院期間の短縮を図ることが可能と考えられる。

⑫一病院で 19 年間に分離された薬剤耐性結核菌の全ゲノムシーケンスを用いた解析（継続）

【研究担当者】髙木明子、近松絹代、青野昭男、村瀬良朗、五十嵐ゆり子、山田博之、御手洗聡、吉多仁子（*大阪はびきの医療センター）、田村嘉孝*、永井崇之*

【目的】 薬剤耐性結核菌における耐性機序の解析は全ゲノムシーケンスも含め盛んに行われているが、なお不明な点が多い。耐性機序の解明には精度保証の実施の下、各抗結核薬の薬剤感受性試験と遺伝子変異の相関の解析が求められる。この点を踏まえ、二次薬剤を含めた既知及び未知の薬剤耐性責任遺伝子の解析を行う。

【方法】1998 年から 2016 年までに大阪はびきの医療センターにて多剤/超多剤耐性結核と診断された患者より分離・保管された結核菌計 178 株を対象とした。2019 年度は主に、新薬 Bedaquiline（BDQ）と交差耐性の知られる Clofazimine（CFZ）、および Delamanid（DLM）の野生耐性状況について、微量液体希釈法にて MIC 測定、MGIT-AST にて薬剤感受性試験を行った。また、全ゲノム解析にて薬剤耐性責任遺伝子 の解析を行った。

【成果】全 178 株中 10 株（5.6%）に BDQ 耐性関連遺伝子 Rv0678 上の変異を認め、8 株（4.5%）が BDQ 耐性であった。BDQ/CLF 使用歴がない患者でも BDQ 投与前の薬剤感受性試験は必須であり、また BDQ 耐性株の半数が CFZ 耐性であることから、耐性株については CFZ 感受性試験の実施も望ましいと考えられた。一方、DLM に関しては、耐性関連遺伝子上多数の変異を認めたが、耐性株はなかった。

【結核対策への貢献】多数の多剤耐性株の詳細解析により、既知及び未知の薬剤耐性機序の新たな知見を得ることが期待でき、多剤耐性結核への対策に貢献するものと考える。

⑬結核菌感染細胞における phagosome-lysosome fusion 発生頻度、phagosome vs. lysosome fusion ratio、phagosome 内生死菌数の SSSEM 法に基づく定量的解析（新規）

【研究担当者】山田博之、近松絹代、青野昭男、御手洗聡、山口正視（千葉大学真菌医学研究センター）

【目的】代表的な細胞内寄生菌である結核菌が長期にわたり細胞内寄生を可能にしているのは、結核菌が宿主細胞による phagosome（P）と lysosome（L）との融合（P-L fusion）を阻止する機構によるものとされている。これまでの P-L fusion 阻止を電子顕微鏡を用いて超微形態学的に定量分析した報告は極めて少ない. そこで、走査型電子顕微鏡を用いた Serial Slice SEM（SSSEM）法で、P と L の膜の融合を詳細に観察し、 定量分析することを目的とする.

【方法】菌バンク BSL-3 領域内で PMA （phorbol myristate acetate）で分化した THP-1 細胞を IFN-g で活性化し、数段階の MOI で結核菌標準株に感染させ、経時的に細胞を回収し、一部をグルタルアルデヒド固定する。サンドイッチ法により急速凍結し、凍結置換後、酢酸ウランでブロック染色してエポキシ樹脂に包埋し、超薄連続切片を作製する。これをシリコンウエハー上にマウントして乾燥後、酢酸ウラン、クエン酸鉛で電子染色する。カーボン蒸着後、走査型電子顕微鏡で反射電子像を取得し、感染細胞全体の三次元再構築を施行する。三次元再構築像における 1 細胞内総結核菌数（P 内および cytosol 内）、P-L fusion 発生頻度（遊離の結核菌含有 P 数と P-L fusion した結核菌含有 P 数の比率）などを定量的に分析する。結核菌標準株で良好な検討が可能になった段階で、集団感染に関連した臨床分離株等を用いた検討、IFN-γ による活性化の有無での上記項目の定量的な相違を比較検討する。

【成果】予備実験において培養 THP-1 細胞のグルタルアルデヒド固定後急速凍結で良好な電顕像が得られず、手技を改良している段階であり、具体的な成果は得られていない.

【結核対策への貢献】P-L fusion を起こしやすい免疫学的状況を明らかにすることで、結核菌感染後に宿主細胞内で殺菌できる方策を検討する.

⑭潜在性結核感染状態からの発病に関わる菌側因子の同定と評価（新規）

【研究担当者】村瀬良朗、森重雄太、青野昭男、近松絹代、山田博之、五十嵐ゆり子、高木明子、御手洗聡

【目的】結核の再発では、前回治療時に残存した結核菌が宿主体内で持続感染状態となり、再び増殖を開始することで発病する。持続感染状態から再増殖へ移行するための菌側因子を解明することで、再発や潜在性結核感染からの発病を予測するための診断法や治療法の開発に必要な情報を提供する。
【方法】再発前後に分離された結核菌株について第三世代シーケンサーを活用した網羅的な結核菌全ゲノム配列比較を実施し、持続感染状態となった結核菌が獲得した特異的な変異を明らかにする。
【成果】H37Rv 株をモデルとして結核菌完全長ゲノム配列の取得法を評価した。Nanopore シーケンサー（R9.4.1 フローセル）によるロングリードおよびイルミナショートリード（Miseq）を用いてドラフトゲノムを構築した。得られたドラフトゲノムの Average Nucleotide Identity は 99.994%の精度に達したものの、複数のエラー（一塩基置換 187 箇所、挿入・欠失 55 箇所）が残存していた。さらなる分析精度の向上には、新型フローセルや PacBio の活用が必要である。
【結核対策への貢献】結核の再発や LTBI からの発病を予測する診断法の開発に必要な情報を提供する。

⑮VBNC 結核菌の迅速検出系および生理状態の定量的解析法の開発（新規）
【研究担当者】森重雄太、五十嵐ゆり子、近松絹代、青野昭男、山田博之、高木明子、村瀬良朗、御手洗聡
【目的】発育不能（VBNC）結核菌の迅速検出系及び VBNC 結核菌の生理状態の定量的解析法を構築し、VBNC 結核菌の生化学的・分子生物学的特徴を明らかにする。
【方法】対数増殖期の結核菌 H37Rv 株を供試菌とし、代謝活性依存的な蛍光プローブの取り込みアッセイ系の構築を試みた。代謝活性は、CFDA/EB 二重染色法によるエステラーゼ活性、BONCAT 法によるタンパク質の生合成活性を指標とし、プローブ由来の蛍光を発する菌数を蛍光顕微鏡下で計測した。
【成果】CFDA/EB 二重染色法の条件を確立した。本法では、供試菌の約 90%がエステラーゼ活性を示した。また、本法を用いて酸化ストレスによって誘導した VBNC 結核菌の検出に成功した。BONCAT 法の基礎的な条件検討を行った。本法では、供試菌の約 67%がタンパク質合成活性を示した。本法は、菌体内の新規合成タンパク質選択的に標識する手法ゆえに、VBNC 結核菌特異的に発現するタンパク質の検出に応用可能と考えられる。
【結核対策への貢献】これまで実用化されていない VBNC 結核菌を標的とする検査法開発に貢献する基礎的な知見を得る。

⑯*Mycobacteriaceae* 科 5 属間の基礎形態学的特徴の比較検討（新規）
【研究担当者】山田博之、近松絹代、青野昭男、御手洗聡、村田和義（生理学研究所）、宮崎直幸（生理学研究所、筑波大学）、香山容子（テラベース株式会社）、藤原永年（帝塚山大学）、前田伸司（北海道科学大学）
【目的】2018 年、かつて 1 科 1 属であった *Mycobacteriaceae* 科が、改定された *Mycobacterium* 属と 4 属からなる 5 属に再編された。これらの再編は主に遺伝子型に基づいて検討されたものである。これらの 5 属に含まれる種の基礎形態がそれぞれの属に固有な特徴を有するかどうか検討し、今回の分類の有効性、妥当性を形態学的に検証する。
【方法】結核研究所菌バンクに収集保存されている *Mycobacteriaceae* 科に属する菌の標準株を液体培地で培養し、十分発育した時点で分取、グルタルアルデヒドで固定後、Quantifoil grid に滴下、急速凍結して氷包

埋サンプルを調製し、透過電子顕微鏡で観察、写真撮影する。ImageJ/Fiji を用いて菌体直径、菌体長などを計測、集計し、属内、属間で比較する。

【成果】*Mycobacteriaceae* 科 5 属の 31 種 34 株の 1816 細胞について基礎形態情報を CryoTEM 観察により取得した。各計測データの多くについて 5 属間で有意差が見られた。*Mycobacteriaceae* 科の 5 属への新分類は形態学的にも妥当であることが明らかになった。しかし、*Mycobacterium* 属、 *Mycolicibacterium* 属には多くの種が含まれ、形態学的にも多様であった。

本研究は 2008 年から生理学研究所の計画共同研究、一般共同研究で取得した抗酸菌の CryoTEM 像（19 種、1040cell）と 2017 年から結核研究所で観察、取得した画像データ（12 種、776cell）を基に施行した。

【結核対策への貢献】今後、更に観察抗酸菌種を増やし、高病原性種と非病原性種の基礎形態に特徴があるかどうか、明らかにし、結核対策に貢献する。

⑰結核低まん延社会における地域包括ケアとしての療養支援（継続）

【研究担当者】浦川美奈子、島村珠枝、永田容子

【目的】地域包括ケアシステムの中で患者を中心とした結核の療養支援を行うためには、どのような取組みが必要かを明らかにする。

【方法】保健所職員への半構造化面接、当所の研修会（対策推進コース）参加保健師に対するアンケートとグループワーク（以下 GW）およびインタビューの質的分析を行う。

【成果】保健所インタビューから、地域包括との連携に向けて、ア）地域連携開始時の働きかけ、イ）地域連携基盤づくり、ウ）地域連携の効果、エ）今後の課題が抽出された。また、インタビュー等の質的分析からも、＜正しい結核の情報を伝えて関係者に安心してもらう＞ために＜結核診断時の迅速な情報提供＞や＜地域医療連携室との連携＞、＜事例の積み重ね＞、＜DOTS や相談を足掛かりに施設に出向く＞、＜審査会等の医師の協力で継続的研修会実施＞、＜医師・薬剤師会、高齢課等との連携＞が行われていた。保健所設置市等の保健所は、都道府県型保健所よりも研修会やコホート検討会により情報共有の実施率が高く、連携を強化していると考えられた。また、治療開始時から退院後に向けて多職種を"つなぐ"視点で療養支援を行うことが、地域包括ケアとしての療養支援となって、「治療終了後も続く地域資源のネットワーク」 を構築していた。これらを踏まえて、ケアマネジャー向けの「地域包括ケアシステムにおける結核早期発 見・療養服薬支援のための手引き」を作成した。

【結核対策への貢献】第 76 回日本公衆衛生学会総会、第 93 回および第 94 回の日本結核病学会総会で結果を伝え、2018 年度、2019 年度の所内研修にて、上記の内容を報告。また 2020 年度第 95 回日本結核病学会総 会にて、第 3 報を報告予定であり、「地域包括ケアシステムにおける結核早期発見・療養服薬支援のための手引き」を結核研究所 HP に公開する。

⑱結核集団発生対応の標準化に向けた事例収集及び手引の開発（継続）

【研究担当者】太田正樹

【目的】近年、本邦における結核罹患率は順調に低下してきているが、一方、過去 10 年間に結核集団発生は精神病院、日本語学校、在日外国人労働者が勤務する職場などで平均年 40 件程度報告されている。結核

集団発生の対応に当たる保健所は、医師不足や人員削減等の影響を受け、集団発生対応に苦慮することが多いと思料される。本研究では、試行として、保健所が結核集団発生対応の際に参考とすべき「結核集団発生対応の手引き」を作成するとともに、結核集団発生事例を収集分析した。これらにより、今後の保健所等の結核集団発生対応に資するとともに、新たに明らかになった感染リスク因子を活用し、今後の結核集団発生の予防に資することを目的とした。

【方法】研究方法としては、米国 CDC、European CDC、国立感染症研究所などの実地疫学専門家養成研修の研修材料等を用いて、結核集団発生対応の手引きを作成した。大学、保健所、自治体本庁等の専門家の協力を得、その改訂を実施した。その後、各都道府県本庁、各保健所等へ印刷版を配布し、Web ベースでアンケート調査を実施した。また、過去数年以内及び 2018 年度に結核集団発生（職場、学校、病院、高齢者福祉施設等）の対応をした保健所の協力を得、結核集団発生事例の内容を収集した。

【成果】2019 年度は、2018 年度に「結核集団発生対応の手引き（案）」として作成したものを、大学等の専門家の協力を得、これを改訂し、印刷配布した。また、ウェブベースでアンケート調査を実施した。新型コロナウイルス感染症の大流行に伴い回答率は低かったが、大多数の回答者が手引の有用性を高く評価していた。また、保健所等が結核集団発生事例（病院、学校、職場等計 5 事例）に対応した経緯を記録、解析した。そのうち、1 例を研修材料及び事例集として Web 上に公開するとともに、結核研究所における実際の研修に使用した。さらに、学術的に重要と考えられた集団発生（カフェ、精神科病院）について学術誌に投稿し、いずれも採用された。

【結核対策への貢献】今後結核集団発生の起こった際に、保健所等が結核集団発生対応のための参考とすることができ、その対応に資するとともに、新たに明らかになった感染リスク因子を活用し、今後の結核集団発生の予防に資することが期待される。

⑲服薬支援ツールの開発（継続）

【研究担当者】浦川美奈子、島村珠枝、永田容子

【目的】結核患者療養支援における双方向コミュニケーション強化ツールとして、汎用性のあるモバイル DOTS を開発し、活用方法を検証する。

【方法】2017～2018 年度は、開発および保健所・医療機関・結核研究所内の職員に試用を依頼し、汎用性があり双方向の意思疎通・他職種の情報共有が可能な服薬支援ツールとして修正を行う。2019 年度は、全国の保健所保健師等に、ツールの試用とアンケート調査を依頼し、対象者や活用方法を検証する。

【成果】汎用性のある支援ツールとして Web 版を開発。保健所や研究所職員の意見から、ア）服薬状況の見える化、イ）服薬リマインドメール、ウ）ライン形式での情報交換ツールを装備した。2019 年度には、全国 150 ヵ所の都道府県、保健所設置市等に、アンケートを依頼し、模擬患者 54 人（49%）、模擬患者と支援者 51 人（46%）、患者と共に 3 名（3%）として試用頂き、患者 2 名（2%）も含め、計 110 名の回答を得た。外国語版ツールの要望や活用予測割合への意見から、外国出生結核患者への活用希望が示唆された。また、対象者として、IT を使い慣れた患者で、連絡が取りづらく、かつ信頼関係を構築してからの活用を 考えていると思われた。アンケート結果を基に、日本語を含め 12 言語と日本語に送り仮名付きのシステムを構築した。

【結核対策への貢献】第 77 回日本公衆衛生学会総会にて事例報告を帯広保健所と行い ARC2019 で報告した。2017～2019 年度基礎実践コース（全 15 回）の希望者へツールの説明等を行った。2020 年 1 月、アンケートの 概要を全国の保健所等に報告した。多言語のシステムおよび患者・支援者の活用の手引きは、ホームページに公開し、多言語の結核患者との意思疎通・連携構築に資するものとする。

⑳患者支援の質の向上のための保健師看護師等技術教材開発（継続）
【研究担当者】永田容子、島村珠枝、浦川美奈子
【目的】服薬支援者が多様化していることから、患者支援の質を向上させるためのツール作成を目的とした。2018 年度は在宅高齢者への対応、2019 年度（最終年）は技能実習生を受け入れる監理団体企業向けの教材を作成することとした。
【方法】既にパンフレットとなっている我々が作成した「企業で役立つ結核の正しい知識」を基に、技能実習生に対する具体的な対応事例を収集し、シナリオを作成した。また最後には、外国人相談室の通訳 3 名及び医師のインタビューを実施し、DVD に収載し作成した。
【成果】12 分の DVD を作成した。技能実習生を受け入れる企業の質問形式とし、12 分の視聴時間とした。技能実習生に対する健康診断の対応、結核の感染と発病の違い、入院したら、接触者健診、サポートについて、健康管理担当者の役割、について取り上げ、修正には、保健所および監理団体からの意見も参考とし、修正を繰り返して、3 月末に完成した。配布方法は、DVD およびインターネットによるアクセスからダウンロードできる方法を検討中。
【結核対策への貢献】外国人技能実習生を受け入れる監理団体や企業に対する啓発は重要な対策と考える。退院後および非感染性の結核患者に対する受入や DOTS の依頼が円滑に行われることが期待される。

㉑外国出生者（技能実習生）の結核対策強化に関する研究（新規）
【研究担当者】永田容子、高柳喜代子（総合健診推進センター）、沢田貴（港町診療所)、森田直美（全国医療通訳者協会)、矢野亮佑（三戸地方保健所）
【目的】全国保健所における外国出生者（技能実習生）の結核対策の実態を深く掘り下げ、自治体が抱える課題を把握し可視化することで、今後の支援体制の構築に生かす。
【方法】2018 年 1 月～12 月の新登録患者（LTBI 含む）のうち外国出生結核患者数、技能実習生の監理団体等把握や実施事業に関するアンケート及び技能実習生事例調査票を 146 自治体本庁の結核感染症担当部署に送付し、傘下の保健所の結核担当者に配布を依頼した。アンケート及び調査票は、保健所の結核担当者による自記記入式とした。
【成果】Fax、メールにて 47 都道府県 428/483 保健所（支所含む）より回収（88.6%）、技能実習生は 509 人（活動性結核 66%、LTBI34%）であった。外国出生者のうち技能実習生の占める割合は、順に 24.7%、21.2%であった。男は女の 1.8 倍、年齢は 30 代が 75%、国籍の上位は、ベトナム、インドネシア、フィリピン、中国、ミャンマーであった。半数が日本語の理解が難しく、定期健診発見が 44.6%、有症受診 38%。治療成績は、成功 77.8%、中断 1.2%、転出 87 名 17%（国外は 44 名、そのうち会社の都合による帰国は 4 名）であった。

【結核対策への貢献】監理団体や関連企業に対して、自治体が抱える課題を把握し可視化することで、企業の社会的責任や危機管理意識の向上および啓発につなげる方法を探ることができる。さらに、全国規模の技能実習生受け入れ団体や公益財団法人国際研修協力機構（JITCO）などの業界団体、企業の社会的責任や社会貢献（CSR）によるアドボカシー団体からのアプローチが可能かどうかも合わせて検討し、外国出生者の結核対策強化に貢献できると考える。

5．厚生労働省科学研究費

①国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究（新規）

【研究担当者】村瀬良朗、森重雄太、御手洗聡

【目的】結核菌の反復配列多型（VNTR）分析法が普及してきた。しかしながら、施設間での型別結果比較が可能なのか検証は行われていない。そこで、本研究では実際に結核菌の分析をしている衛生研究所を対象に型別結果の精度保証を行う。また、必要に応じて研修を実施する。

【方法】コピー数既知の DNA 検体を参加施設に送付し、電子メールで報告された結果を結核研究所において評価する。1 回 5 名程度を目処に結核菌の取扱と VNTR の実施に関する 2 日間の研修を 2 回実施する。

【成果】2019 年度は、59 施設が外部精度評価を希望し、全施設から分析結果を回収した。各施設で 3 株の外部精度評価用検体を JATA(12)で分析した場合、全株 12 ローサイ完全正答したのは 53 施設(90%, 53/59)であった。この成績は初年度（2014 年度、67%）や特定ローサイの成績が低かった 2017 年度（70%）と比べると有意に高く（p =0.003, p =0.01）、2015 年度（92%）、2016 年度（87%）、2018 年度（93%）とは有意差は認められなかった（p =0.75, p =0.77, p =0.74）。一部の施設からは低い成績が報告されており、今後もトレーニング等を含めた精度保証活動を系統的に実施していく必要がある。

【結核対策への貢献】正確に型別が可能な施設のデータを集めることで将来的な全国規模の結核菌型別データベースの構築が可能となる。

6．文部科学省科学研究費（JSPS）

①知識学習型接触者健診モデルの構築（継続、最終年）

【研究担当者】内村和広、河津里沙、大角晃弘

【目的】 知識学習型理論を基にしたベイジアンネットワーク理論を用いて接触者健診モデルを構築し、健診実施において健診対象者の拡大の意思決定への情報とする。

【方法】2018 年度に構築したベイジアンネットワークを用いた接触者健診モデルを基に、接触者の属性別の感染リスクについての推定を事後確率のかたちで推定を行った。接触者健診のベイジアンネットワーク解析は BAYONET（NTT データ数理システム）上で行った。

【成果】学習過程を、初発が高まん延国出身か否かを含む初発患者側のネットワーク各ノード状態に対する IGRA 陽性率のデータを、真の感染率 20%で発生させた 20 人の接触者健診シミュレーションデータとして、これを繰り返し与えた。学習サイクル 10、50、100 としたときの真の感染率の事後推定を行い、学習サイクルにより、事後推定値の真値からのばらつきが減少していることが示された。

【結核対策への貢献】結核接触者健診はその実施が保健所単位で行われており個人情報の面からの健診の直接的データの共有は難しい面があるが、初発患者および接触者の属性での共有は、システムが構築された後は広く保健所での利用が可能と考えられ、接触者健診の効率的実施と、健診結果の根拠ある評価が可能と考えられる。

②多国間結核患者連携制度構築に関する研究（新規）

【研究担当者】大角晃弘、河津里沙、濱口由子、内村和広、永田容子、太田正樹、李祥任（*国立国際医療センター）、高崎仁*、K. Moser （US-CDC）、C. Garfin （Philippines, NTP）、P. BAJCEVIC （Philippines, IOM）、Liu Xiaoqiu　（China CDC）、Binh Hoa　（Vietnam, NTP）、H. Choi　（Korea, KIT）

【目的】日本で結核と診断された外国生まれ結核患者が、治療中に帰国する場合の日本とアジアのいつくかの国の間における患者紹介制度を構築する。

【方法】フィリピン・中国・ベトナム・韓国・ミャンマーの各国家結核対策課の担当者と同意書・患者紹介状の共通フォームと紹介患者電子台帳を作成し、結核患者の日本から帰国後の結核治療継続のための制度を試行する。

【成果】2019 年度は、各国関係者と情報交換し、同意書・患者紹介状共通フォーム・紹介患者電子台帳を作成した。同意書と患者紹介共通フォームについては各国語に翻訳した。研究計画について、結核研究所とフィリピン保健省における倫理審査委員会の承認を得、現在国立国際医療センター、韓国結核研究所において倫理審査委員会手続きを進めている。

【結核対策への貢献】日本とアジアの国々における多国間結核患者連携制度を構築することにより、国を超えた結核患者移動に対応した患者ケアの提供が可能となることが期待される。

③誘電泳動による結核菌濃縮技術の開発（継続）

【研究担当者】御手洗聡、武田啓太（東京病院）、山田博之、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、村瀬良朗、 高木明子

【目的】現在最も高感度な液体培養法でも 100 CFU～/mL 程度の菌濃度を必要とし、例えば肺結核患者全体の 80%強までしか細菌学的に証明できない。原因は検体中から迅速性と感度を確保するのに十分な結核菌を回収・濃縮できないことにあり、この問題を解決し、結核菌検査を高感度化・迅速化することを目的とする。

【方法】2018 年度中に特定した前処理・誘電泳動条件下で実際の結核患者の臨床検体を処理し、従来法（NALC-NaOH 処理・遠心集菌）で処理した検体との間で核酸増幅効率、培養陽性度を比較検討する。誘電泳動の優位性が示されれば、引き続き誘電泳動検体のメタゲノム解析を実施し、その結果を指標としつつ結核菌単体で分離可能な条件が特定可能か検討する。結核菌を選択的（相対的場合も含む）に分離可能であれば、直接ゲノム解析して耐性変異の検出が可能か検討する。

【成果】ア）懸濁液の作製：誘電泳動法は検体の導電率が結果に影響するため、より導電率が低い Buffer が必要であった。スクロースとグルコース水溶液に 0.05% Tween 80%を添加した溶液に、イオン交換樹脂 SMNUPB を加えてイオン交換を行い、導電率 1 μS/cm の Buffer を作製可能とした。イ）抗酸菌における

最適な誘電泳動の設定（BCG 培養液での検討）：2018 年度の結果から再検討のうえ誘電泳動の最適設定は周波数 100 kHz、電圧 10 V、流速 0.5 mL/h とした。流速をこれ以上とすると、捕捉率が低下した。ウ）機器の改良：誘電泳動の機器をファンクションジェネレーターに変更した。以前の機器と比較し、チップに接続するチャンネルが 2 つに増加したため捕捉率の改善が見込まれた。また、捕捉面積を増やしたチップを使用することで、捕捉率の向上が見込まれた。エ）濃縮率：上記検体、機器の改良により検体濃縮は現時点では最大 16 倍（検体量 2 mL で誘電泳動を行った場合）となった。捕捉率及び回収率はチップから菌の回収（チップ自体への菌の接着）に問題があるため正確に算出できていないが、40%程度と見込まれた。
【結核対策への貢献】臨床検体からの結核菌検出感度が高くなることにより、より正確な細菌学的診断が可能となる。

④日本列島における結核感染伝播の科学的可視化に関する研究（継続）
【研究担当者】村瀬良朗、青野昭男、近松絹代、山田博之、五十嵐ゆり子、高木明子、御手洗聡
【目的】国内外における従来の結核分子疫学研究では、ある特定の地域のみを対象として調査が実施されている。そのため、調査対象地域外にまたがる感染伝播を発見することはできない。また、患者からの聞き取り調査（疫学調査）では、見知らぬ他人同士の軽微な接触による感染伝播を明らかにすることができない。このように従来の分子疫学調査には研究手法上の限界がある。こうした限界を克服するために、本申請研究では、従来とは異なるアプローチを採用することで、国レベルで地域内感染伝播を数理的に可視化し、その特徴を解明することを目的とする。
【方法】日本全国から幅広く集められた結核菌 981 株を対象に全ゲノム情報を精査し、同一感染源由来と考えられるクローン菌株集団を同定する。そして、それらの菌株が分離された患者の発生地点を地図上にプロットすることで、日本列島における結核感染伝播を数理的に可視化し、その特徴を明らかにする。
【成果】2020 年 3 月末までに、全国から収集された結核菌 981 株中 693 株の全ゲノム配列情報を終了した。2020 年度中に残りの株の分析を終了し、ゲノム情報、地理情報、患者疫学情報を用いた総合解析を実施予定である。
【結核対策への貢献】結核感染伝播の発生する標準的な地理的範囲を調査することで、効率的な結核対策の立案へ寄与する。

⑤結核菌の細胞傷害活性の解析（継続）
【研究担当者】瀧井猛将
【研究協力者】山田博之、伊藤佐生智（*名古屋市立大学）、肥田重明*、田中崇裕（**国立国際医療センター）、櫻田紳策**、大原直也（岡山大学）、山崎晶（大阪大学）、David Sherman （Univ. of Washington）
【目的】結核菌はヒト線維芽細胞株、およびヒトマクロファージに対して生菌特異的に細胞傷害活性を持つことを見出している。本研究では結核菌生菌の細胞傷害活性について解析する。
【方法】宿主細胞死は染色法で行った。細胞傷害活性は細胞毒性測定キットで測定した。mRNA 発現は RNase protection assay で測定した。サイトカイン遺伝子の活性化はレポーター遺伝子を用いて測定した。

培養上清中のサイトカイン量は ELISA 法で測定した。細胞死関連因子である caspase-1、3 の阻害にはペプチドを用いた。

【成果】MRC-5 細胞の細胞死は結核菌感染 2 日目から観察され、培養液中の細胞毒性を測定する酵素量も細胞死の誘導と相関していたことから、細胞傷害による細胞死であることが示された。細胞死は caspase-3 阻害剤では阻害されず、caspase-1 阻害剤では阻害されたこと、および、炎症性サイトカインの上昇と相関していたことからパイロトーシスによる細胞死であることが示唆された。

【結核対策への貢献】結核菌の病原性の機構の解明することにより診断、治療薬の開発への貢献が期待される。

⑥次世代型結核菌超迅速薬剤感受性試験法の開発（新規）

【研究担当者】髙木明子、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、森重雄太、村瀬良朗、山田博之、御手洗聡、佐々木結花（複十字病院）

【目的】結核菌は発育が著しく遅く、現行の薬剤感受性試験では結果判定まで 1～2 ヶ月を要する。耐性結核対策には、活動性結核患者の検体から培養を経ずに直接、迅速かつ高精度の薬剤感受性試験法の開発が望まれており、次世代シークエンサーを用いた「直接法」による薬剤耐性遺伝子変異解析が新規薬剤感受性予測法として期待される。本研究では、検体の直接解析ゲノム情報に基づく臨床的耐性基準を設定し、喀痰を直接用いた薬剤感受性試験法の開発を行う。

【方法】喀痰から結核菌ゲノムを選択的に回収してターゲット DNA に富むライブラリーを作成し、次世代シークエンサーにて効率よく解析する手法を確立する。なお、「直接法」表現型感受性試験としては、顕微鏡下薬剤感受性試験を用いる。2020 年度以降は、同法にて活動性肺結核患者の喀痰 50 検体を解析し表現型感受性試験（直接法、間接法）と比較検討を行い、直接ゲノム薬剤感受性試験法を確立し、更に試験法の評価試験を行う。

【成果】迅速かつ簡便に喀痰から菌ゲノムに富む核酸抽出を行うため、複数の市販キットおよび細胞破砕装置等を用いて核酸抽出効率、および微量 DNA からのライブラリー作成法について条件検討し最適条件の候補を選出した。

【結核対策への貢献】 抗結核薬に対する薬剤感受性試験が数日で実施可能となる。標準治療実施患者の早期退院、及び耐性結核患者への新薬も含めた適切な薬剤選択が治療開始直後から可能となり、患者負担、入院期間及び医療費の大幅な削減が期待される。

⑦ESX 分泌装置により分泌される結核菌蛋白質による宿主細胞の免疫応答の変化の検討 （新規）

【研究担当者】Tz-Chun Guo、瀬戸真太郎、土方美奈子、慶長直人

【目的】結核菌が宿主細胞に感染する時、宿主と菌双方の遺伝子発現が動的に変化する。特に結核菌は、PE/PPE と総称される特徴的なタンパク質を菌外に分泌し、宿主応答に影響を与えている可能性が示唆されている。本研究では、マウス感染モデルで免疫応答との関与が報告されている PPE26 と PPE27 に着目し、ヒト細胞における免疫調節作用と菌における RNA 発現変化を明らかにすることを目指す。

【方法】モデルとした BCG 株の ppe26、ppe27 遺伝子欠損変異株をそれぞれ作成し、野生型株とそれら 2 つの変異株をマクロファージ様に分化誘導したヒト THP-1 細胞に感染させ、宿主細胞と菌の RNA 網羅発現解析を行った。発現差が認められた遺伝子はさらにリアルタイム RT-PCR で発現量を検討し、また、細胞培養の上清に分泌されるサイトカインを測定した。

【成果】宿主細胞の RNA 網羅発現解析では、ppe26、ppe27 遺伝子欠損変異株を用いた場合に、野生型株と比較して宿主自然免疫に関わるシグナル伝達系の亢進が認められた。また、リアルタイム RT-PCR による遺伝子発現定量とサイトカイン測定より、ppe26、ppe27 遺伝子欠損変異株に対する強い炎症性サイトカイン応答が確認された。これらの結果から、ppe26、ppe27 による宿主免疫抑制効果が示唆された。また、ppe27 遺伝子欠損変異株は ppe26 欠損株より、さらに強く自然免疫応答を誘導したことから、ppe27 がヒト細胞 での免疫制御に重要な役割を有する可能性がある。また、菌自体の RNA 網羅発現解析でも上記欠損変異株による発現の違いが認められた。

【結核対策への貢献】宿主と菌の相互作用の検討で、ppe 27 のように宿主免疫応答に深く関わる分子を見出すことは、今後の診断/治療ターゲット分子の解明やワクチン開発の礎になることが期待される。

７．国際共同研究事業

①ベトナム結核再治療例の宿主−病原体連関（継続）

【研究担当者】慶長直人、宮林亜希子、松下育美、瀬戸真太郎、土方美奈子

【国内共同研究者】前田伸司（北海道薬科大学）

【目的】最近の入国者の増加に伴い、ベトナムは、わが国の外国出生者結核の上位を占めている。本研究では、 特に薬剤耐性と関連が深く、対策上困難を伴う、治療歴のある結核患者に関連する宿主要因および菌側要 因について検討している。

【方法】ハノイ市全域から喀痰塗抹陽性の結核再治療例として、合計 546 名（第一次 : 295 名、第二次 : 251 名）の登録を行った。臨床分離株 DNA、臨床疫学情報と宿主側遺伝子、タンパク解析用血液検体をセットで収集し、治療後 16 ヶ月の経過観察を行っている。結核菌 DNA については次世代シークエンサーを用いた全ゲノム解析、全血液中 RNA 発現解析についてはリアルタイム PCR 解析を実施した。

【成果】ハノイ市において登録された 375 株の結核菌 DNA 検体の全ゲノム解析（イルミナショートリード）が終了した。再治療開始時に分離された結核菌が薬剤感受性であった群では、患者血液中の 3 つの Th1 系遺伝子の発現量が有意に抑制されており、宿主の免疫状態との関連が示唆されたため、患者の Th1 系遺伝子多型の検討を行ったところ、再治療開始時にイソニアジド感受性を維持している群に IFNGR1 promoter -56 SNP （rs2234711）の遺伝子型 GG が高頻度で認められた。

【結核対策への貢献】ベトナム、ハノイ市には第２遺伝系統の北京型結核菌が比較的若年層に広がっており、多剤耐性率はわが国よりはるかに高い。本研究は、国内に侵入する外国出生者の結核を宿主−病原体連関の立場から理解する上で重要と思われる。

②北タイにおける潜在性結核感染者の病態と結核発病危険因子に関する研究（継続）

【研究担当者】慶長直人、野内英樹（複十字病院）、山田紀男、吉山崇、土方美奈子

【目的】潜在性結核感染者の病態と結核発病危険因子を研究し、効率のよい発病防止策を遂行することは、途上国においても重要な課題となりつつある。タイ国チェンライ県において共同研究を実施する。
【方法】現地で蓄積された結核サーベイランス情報を活用し、HIV、 加齢とともに結核発病のリスク要因を検討する。結核発病ハイリスク群に関する潜在性結核感染の有無をインターフェロンγ遊離試験（IGRA）により検出し、血中 RNA マーカーの探索を行う。
【成果】チェンライ県の結核菌喀痰塗抹陽性患者数は、2004 年をピークに、若年層を含む全年齢で減少している。結核患者と接触者を対象とした前向きコホート研究については、2019 年 12 月までに、83 人の結核患者、258 人の接触者（家族内接触者 134 名、家族外接触者 124 名）より、書面にて参加同意を得た。プロトコールに従い、研究用血液検体を採取し、RNA を抽出した。そのうち 80 検体を当研究所へ輸送し、178 検体については輸送準備中である。RNA 発現解析の条件設定を行った。家族内接触者については、IGRA 陽性 63 名（その中で結核発病 7 例）、判定保留 8 名、陰性 62 名という結果であった。
【結核対策への貢献】潜在性結核感染者の病態と結核発病危険因子を研究し、効率のよい発病防止策を検討することは、結核発病者数をさらに飛躍的に減少させるために不可欠な研究テーマである。

③ベトナムにおける肺結核と一般細菌による肺炎の鑑別診断に役立つバイオマーカーの探索　（新規）
【研究担当者】土方美奈子、宮林亜希子、瀬戸真太郎、慶長直人
【目的】結核の病態を反映するバイオマーカーの結核特異性の検討には、多くの場合、通常の肺炎との比較が必要である。我々はベトナムの医療施設と 15 年以上に及ぶ共同研究を実施しているが、本研究には、肺結核のみならず一般細菌による肺炎の症例数も多い総合病院の協力が不可欠であり、新たにフエ市中央病院との共同研究を計画し、肺結核と肺結核以外の一般細菌による肺炎の全血液中の成分の違いを検討する。
【方法】ベトナム、フエ市中央病院（1,000 床以上を有する総合病院）を再度訪問し、研究プロトコールについて協議し、フエ中央病院で現在行われている肺炎の診療、臨床検査データを用いるデータの収集方法について詳細に検討した。また、現地で、肺炎の原因となる一般細菌について喀痰検体からの細菌 DNA 抽出を行い、次世代シークエンサーを用いた 16S rRNA 遺伝子配列解析による細菌同定法の予備検討を行った。
【成果】フエ市中央病院訪問での協議の結果、研究の流れについて合意を得た。大きな総合病院であるため、一般細菌による肺炎患者と肺結核患者の受診は複数の診療科に分かれており、データと検体の収集方法について、さまざまな検討を行いつつ、プロトコールを作成している。また、現地で喀痰検体より DNA を抽出する方法についての技術移転を行い、16S rRNA 遺伝子配列による細菌同定を行った。喀痰 16S rRNA 遺伝子解析により、細菌検査による肺炎原因の同定を補完するデータが得られ、全血バイオマーカー探索のための有用な基礎情報となることが期待される。
【結核対策への貢献】本研究は、肺結核と市中肺炎と鑑別できる全血液中の成分を探索するもので、結核特異的な病態をより深く理解し、将来的に対策に応用できる診断マーカーを開発する上で重要と思われる。

８．その他
①BCG 臨床分離株の細菌学的、免疫学的な解析（継続）

【研究担当者】瀧井猛将

【研究協力者】伊藤佐生智（*名古屋市立大学）、肥田重明*、大原直也（岡山大学）、藤原永年（帝塚山大学）、前山順一（国立感染症研究所）、山本三郎（日本 BCG 研究所）

【目的】*Mycobacterium tuberculosis* ver. BCG は、結核ワクチンだけでなく膀胱がん治療薬としても使用されている。世界で使用されている BCG 株は複数あり、ゲノムに株特異的な違いがある。これらの亜株の中で BCG Japan 株（Tokyo 172）は、他の亜株と比較してマクロファージからのサイトカイン誘導能が高いこと、カタラーゼ活性が高いことを見出し報告している。Tokyo 172 ワクチン株には RD16 領域に欠損がある type I と欠損の無い type II があり。本研究では両 type 間における菌学的・生化学的解析を行う。

【方法】酸化ストレス応答関連因子の遺伝子の発現を定量的 PCR 法で測定した。カタラーゼ活性は吸光度法で測定した。過酸化水素暴露、もしくは感染したマクロファージ内での菌の生存能は ATP 法で測定した。サイトカインは ELISA 法で測定した。2014～2016 年の 3 年間に製造された BCG の全ロット中の I 型 II 型の割合を定量的 PCR 法で測定した。

【成果】過酸化水素（H2O2）暴露による酸化ストレスに対する解毒系の遺伝子、緩衝系の遺伝子、そして転写因子の遺伝子の発現誘導と、細胞抽出液中のカタラーゼ活性は Tokyo 172 type I で高かった。in vivo における生存能も、感染マクロファージ内での生存能も type Ⅰの方が高かった。3 年間に製造された全ロット中の II 型の割合の平均は数%であった。

【結核対策への貢献】安全で有効な結核ワクチンの開発に対する基礎的な知見を得ることが期待される。

②休眠期結核菌の再増殖に対するピルビン酸およびカタラーゼの機能解析（継続）

【研究担当者】森重雄太、五十嵐ゆり子、近松絹代、青野昭男、山田博之、高木明子、村瀬良朗、御手洗聡

【目的】休眠状態の一つである VBNC 状態の結核菌におけるピルビン酸およびピルビン酸類似物質、カタラーゼの機能解析を行い、休眠期結核菌の再増殖機構の一端を解明する。

【方法】対数増殖期の結核菌 H37Rv 株を、カタラーゼ非含有 Middlebrook 7H9 培地に OD530=0.05 となるように接種し、これに過酸化水素（H2O2）を 3 mM 添加し 37℃24 時間静置することで、結核菌を VBNC 化した。続いて、本菌を 10 mM のピルビン酸およびピルビン酸類似物質 α-ケト酪酸を含む 7H9 培地に再懸濁した。これらの菌液を 37°C で 72 時間静置し、コロニー形成能（CFU）を測定した。

【成果】3 mM H2O2 処理した結核菌 H37Rv 株は、10 mM ピルビン酸及び α-ケト酪酸存在下 37°C で 72 時間静置することで、対照群と比較して約 10 倍、CFU が増加した。両物質の相乗効果は見られなかった。

【結核対策への貢献】潜在性結核感染症（LTBI）と関連する VBNC 結核菌の再増殖促進因子並びにその作用機序を明らかにすることで、結核の新たな治療戦略及び再燃防止を目指した創薬に貢献する基礎的な知見を得る。

③非結核性抗酸菌の精密同定のためのデータベース構築（新規）

【研究担当者】五十嵐ゆり子、細谷真紀子、勝亦美香、下村佳子、村瀬良朗、近松絹代、青野昭雄、森重雄太、 山田博之、髙木明子、御手洗聡、中島千絵（*北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター）、鈴木定彦*

【目的】結核菌と非結核性抗酸菌の鑑別は臨床上重要である。非結核性抗酸菌（NTM）の新種登録は毎年行われており、2019 年でも新たに 3 菌種が登録され 192 菌種 14 亜種となった。現在 NCBI データベース上にこれら NTM の全ゲノムデータが登録されているが、一部の NTM については未登録である。このデータ 未登録の抗酸菌基準株について全ゲノム解析を行い、データベースを補充する。

【方法】研究所の保有する抗酸菌基準株に加え、新規購入した基準株を含む計 180 菌種中、データベースに全ゲノムデータ未登録である 42 菌種を対象とした。次世代シーケンサーは正確性に長けた Miseq（イルミナ社）と、ロングリードに長けた PacBio RS Ⅱ（PacBio 社）あるいは MinION（Oxford Nanopore Technologies 社）の 2 つの手法を用いて全ゲノム解析を行い、2 つのゲノムデータを統合しデータベースへ登録する。

【成果】42 株中 39 株について Miseq を用いゲノムデータを取得た。今後は MinION に適し、かつ大量なサンプル数の処理に実用的な DNA 抽出方法を複数検討した後、全ゲノム解析を行う。

【結核対策への貢献】ゲノムデータベースへの登録

④結核菌ゲノム in silico VNTR 法の確立（新規）

【研究担当者】村瀬良朗、森重雄太、近松絹代、青野昭男、山田博之、五十嵐ゆり子、高木明子、御手洗聡

【目的】従来の結核菌遺伝子型別法（VNTR 法）では、施設間で使用する解析装置に違いがあり、データの精度保証が難しい、多検体処理が困難なため低コスト化が難しい、などの課題がある。これらの課題を克服するため、一度に複数菌株の VNTR 分析を簡便かつ安価に実施するための手法を確立する。

【方法】結核菌株からゲノム DNA を抽出し、MinION （ONT 社）を用いた全ゲノム解析を実施する。得られたゲノム配列情報をアセンブリし、検体ゲノム DNA に含まれる繰り返し配列のコピー数のプログラムを用いて同定する。また、検査コストを低減するため、一度の MinION 分析において分析可能な菌株数を検討する。

【成果】結核菌 8 株からゲノム DNA を精製し、nanopore シークエンスによるドラフトゲノムの決定と VNTR 型の同定を実施した。分析評価対象としたのは 8 株の各 24 VNTR loci、合計 192 loci である。nanopore-VNTR 法では 98.4%（189/192）の loci で従来法と一致する結果が得られた。不一致となった 3 loci については nanopore-VNTR 法においてコピー数の同定が不能であった。コピー数が同定不能となった loci 名の内訳は 3,690 （Mt39）が 2 株、2,165 （ETR A）が 1 株であった。

【結核対策への貢献】地方衛生研究所等において実施可能な正確・迅速・簡便・安価な VNTR 法を開発することにより本邦の分子疫学調査実施体制が強化される。

⑤結核患者に対する禁煙支援マニュアルの普及および効果測定（新規）

【研究担当者】島村珠枝、浦川美奈子、永田容子、森亨

【目的】結核患者を支援する保健師に対して、禁煙支援の必要性に関する動機づけを強化する。実際の結核患者（潜在性結核感染症[LTBI]の者を含む）の支援の際に、服薬支援のみならず禁煙支援にも取り組む自治体・保健師を支援することで、禁煙支援の実施率、実施後の禁煙成功率を評価する。結核患者の禁煙支援に関する新たなプログラムの提案の基礎とする。

【方法】協力自治体において結核患者に対する禁煙支援を実践する。禁煙支援の対象は、当該自治体に登録されたすべての結核患者（LTBI の者を含む）とする。禁煙支援の実施者は、当該自治体に勤務する結核担当保健師とする。2019 年 7 月 16 日までに提出された記録を分析した。

【成果】全国 135 保健所（52 自治体）の協力を得た。患者総数 2,583 名のうち、性年齢不明等を除いた 1,652 名のデータを分析した。年齢調整喫煙率は男性 0.90 （95%CI 0.76-1.03）、女性 1.14 （95%CI 0.82-1.56）、年齢階級別では男性 30～60 歳台、女性 20～60 歳台で一般人口より高かった（X 二乗検定：男性 p=0.81, 女性 p=0.000）。要因別では、被雇用者、生活保護受給者で有意に高かった。今回のデータでは、一般人口より全結核患者の年齢調整喫煙率は低かった。しかしながら、働き盛り世代結核患者の喫煙率は一般より高く、再発予防のためにも禁煙支援実施には意味があると考える。2019 年 12 月末までに介入が終了したため、全体の結果がそろい次第、禁煙達成率等も算出し、介入の評価を行っていく。

【結核対策への貢献】結核患者支援における禁煙指導を定着させることで、日本の結核患者の支援がさらに充実し、結核の罹患率および治療予後の改善が期待できる。

## ２.研修事業

１．国内研修

2019 年度の研修受講者総数は 2,277 名、内訳は所内研修（18 コース）678 名、地区別講習会 1,599 名であった。各科が担当する研修の詳細は次の通りである。

（１）医学科

行政、公衆衛生、臨床、研究等の分野で、結核対策における医師の役割は重要である。医学科では、結核対策に関わる医師を対象に、結核の基礎、臨床、対策に関する最新の知識と技術の習得を目的とした研修を実施している。当所研修は日本結核病学会が行う認定医・指導医制度の単位取得対象となっている。

１）医師対策コース

期間 : 第 1 回 2019 年 6 月 11 日～14 日　　受講者数　40 名

第 2 回 2019 年 11 月 5 日～8 日　　受講者数　33 名

保健所等行政に携わる公衆衛生医師向けのコースである。

２）結核対策指導者コース

期間 : 2019 年 5 月 13 日～17 日、12 月 2 日～5 日、1 月 14 日～17 日　　受講者数　6 名

今後､地域で指導的な役割を果たす専門家の育成を目的として､全国の自治体･医療機関から推薦を得た、医師 6 名を招聘した。

各分野の講義、演習の他、東京都健康安全衛生研究センター、新宿区保健所の視察を行った。

３）医師臨床コース

期間 : 2019 年 11 月 14 日～16 日　　受講者数　25 名

臨床医師向けの結核臨床コースである。臨床演習では参加者が経験した症例について、複十字病院医師、所内医師が参加し、疑問点や改善点などの活発な討議を行った。

４）結核対策合同コース

期間 : 2020 年 1 月 20 日～24 日　　受講者数　13 名（医師 3 名、保健師 7 名、診療放射線技師 2 名、衛生技師 1 名）

3 科（医学科･放射線学科･保健看護学科）のさらなる連携のためのコースである。それぞれの受講生が、担当業務について具体的な計画が立てられるよう、結核集団発生、外国人結核患者への対応などについてグループ討議を取り入れたことで、結核対策に必要な知識と技術を包括的に学び、保健所の機能強化や実践力の向上を目指す研修として実施した。

（２）保健看護学科

結核対策上必要な知識･技術および最新の情報を提供し、結核対策における保健師、看護師活動の強化と質の向上を図る。

１）保健師・看護師等基礎実践コース　　受講者数　計 372 名

期間 : 第 1 回　2019 年 5 月 28 日～31 日　　受講者数　78 名

第2回　2019年6月25日～28日　　受講者数　82名

第3回　2019年9月24日～27日　　受講者数　75名

第4回　2019年10月15日～18日　　受講者数　67名

第5回　2019年12月10日～13日　　受講者数　70名

対象：看護師、保健師、感染管理担当者等

結核の基礎から結核対策に関する知識を学ぶための保健師・看護師向けのコースであり、行政と医療機関の職員（保健師・看護師等）がお互いの業務を理解し、情報共有できるようグループワーク等を行った。

医療機関と保健所の連携については、東京都立多摩総合医療センター、多摩府中保健所、有限会社柴崎薬局、ファーマシーはとり薬局、群馬県桐生保健福祉事務所、日大附属板橋病院、板橋区保健所、NHO東京病院、多摩小平保健所、NHO天竜病院、浜松市保健所浜北支所より、報告頂いた。

２）保健師・対策推進コース

期間：2019年9月10日～13日　　受講者数　62名

対象：結核担当2年目以降の保健師等

結核の基礎に加え、結核対策の制度や分子疫学の活用、接触者健診の強化のための講義と事例演習、グループワークも行い、患者の声を聴く時間を設けた。

地域連携の実際については、複十字病院と大阪市東淀川区役所より報告を頂いた。

３）最新情報集中コース

期間：2019年11月21日～22日　　受講者数　56名

対象：各コースのフォローアップおよび結核業務に従事する保健師・看護師等

「入国前スクリーニング」「外国人出生者の結核対応と支援」「呼吸リハビリテーション」「結核患者の深淵支援」を中心に実施した。

４）結核院内感染対策担当者コース

期間：2019年11月23日　　受講者数　34名

対象：院内感染対策に関わる担当者（感染管理認定看護師・院内感染対策担当者等）

結核の院内感染対策や接触者健診について学ぶことができるコースを2018年度から実施している。2019年度は結核集団発生の対応の図上演習を行った。同じ職種での情報共有や具体的な実践について情報を得たいという要望が聞かれた。感染管理認定看護師は一般病院において結核対応の中心となるため、事例対応の演習が必要とされる。

５）対策中級コース（医学科と共催、新規）

期間：2019年1月20日～24日　　受講者数　13名

対象：結核業務を担当または専任する保健所保健師等

結核業務を担当または専任する保健所保健師が7名、衛生技師1名、医師3名、診療放射線技師2名が参加した。結核対策に関する講義とさまざまな事例を基に他科（医師）とのグループワークを通じて結核対策への理解を深めた。各自治体の結核の状況発表の時間を設け、更なる技術の向上を目指した。

６）結核行政担当者コース

期間：2019年10月1日～ 4日　　受講者数　36名（事務職19名、技術職17名）

対象：本庁および保健所等の結核行政事務担当者

結核症や結核対策の基礎、対策の評価方法、結核登録者情報システム、行政実務を学び、結核の行政事務担当者としての視野の拡大と意識の向上を図る内容とした。研修評価アンケートでは、事務職については、業務で困っていること（グループディスカッション）および結核の行政事務の実際において技術職よりも有用性が高かった。技術職では、具体的な結核業務（接触者健診の基本的な考え方、分子疫学調査、外国人対策）などが事務職よりも有用性が高かった。

２．結核予防技術者地区別講習会

結核対策に従事する技術者に対し、結核対策に必要な知識や技術を提供すると共に、新しい施策の周知を図ることを目的に、年度ごと行政ブロック内の担当県が持ち回りで開催している。2019 年も、例年のように、北海道（札幌）、東北（山形県）、関東・甲信越（千葉県）、東海・北陸（愛知県）、近畿（滋賀県）、中国・四国（岡山県）、九州（沖縄県）の 7 ブロック 7 ヶ所において講習会を開催した。内容としては、合同および三科別（医師、診療放射線技師等、保健師・看護師等）講義を実施した。また、「結核対策特別促進事業の報告・評価」「結核行政担当者会議」では、厚生労働省健康局結核感染症課、各自治体、結核研究所が意見交換を行い、特対事業および施策の充実を図った。

３．セミナー等事業

結核対策の維持・強化を図るため、結核対策従事者への結核情報の発信として下記の事業を行った。

（1）第 77 回日本公衆衛生学会総会（高知）自由集会

2019 年 10 月 23 日に「結核集団発生の対策に関する自由集会」を高知県と共同開催し、参加者は 110 名であった。報告事例は 3 つで、精神科病院における結核集団発生（小樽市）、外国人を含む事業所における結核集団発生（香川県）、高まん延国からの日本語学校生における結核集団発生（板橋区）の発表があり、全体討議を通して接触者健診の効果的な実施と質の向上を図った。

（2）第 77 回日本公衆衛生学会（高知）総会ブース展示

結核研究所を紹介することを目的として、展示ブースを運営した。「結核の常識 2019」「複十字誌」「結核集団発生対応の手引」等の資料を来所者へ配布し、最新情報の提供を行うとともに、複十字シール運動を紹介した。

（3）指導者養成研修修了者による全国会議

2008 年度より、結核対策指導者養成研修修了者の再研修、ネットワーク構築と最新情報の提供、結核対策の現状と課題を共有することを目的に会議を開催している。2019 年度は 39 名の修了者の参加を得て、入院勧告に従わない多剤耐性結核患者の措置、最近の結核対策の話題について協議及び情報共有を行った。

４．各県の結核対策事業支援

（1）結核対策特別促進事業の企画に関する相談・支援

結核対策における分子疫学調査の活用は今後の課題となっており、各自治体で実施要綱の整備が進められている。分子疫学調査の活用状況や調査票に関する相談に対しては、先駆的に取組んでいる自治体の報告

を紹介し、専門的立場での助言を行っている。

（２）研修会等講師の派遣

結核研究所に寄せられた派遣依頼件数は 302 件であった。

（３）質問および相談への対応

結核研究所への相談窓口（結核研究所ホームページを通したメール、電話および FAX）を担当し、各種相談に対応した。１年間の相談件数は 978 件であった。

５．在日外国人医療相談事業

（１）結核医療相談事業

１）体制

毎週火曜日（10～15 時）、在日外国人を対象とした結核に関する電話相談および総合健診推進センター呼吸器科外来での療養支援に応じている。ソーシャルワーカー（不在のため結核研究所対策支援部保健看護学科永田容子保健師が対応）、保健師/英語、中国語通訳、韓国語通訳、ミャンマー語通訳（午前中のみ）、ベトナム語通訳で対応している。相談内容により総合健診推進センター、複十字病院、研究所、本部と連携している。尚、在室日には日本人（主に個人）からの電話相談にも対応している。2019 年度の相談件数は 55 件（そのうち、外国人に関する内容は 2018 年度より増加し 35 件、海外から０件）だった。

２）相談の概要

全国からの電話相談と総合健診推進センター呼吸器外来（連携した他病院含む）での診療支援に分けられる。

①相談件数

2019 年度（2019 年４月１日～2020 年３月 31 日）の相談件数は 1,076 件（電話相談は 35 件、診療支援は 1,041 件）、診療支援は 2018 年度より 415 件減少した。減少した理由として考えられることは、2018 年のような日本語学校の集団感染事例が少なかったこと、技能実習制度が新制度となったこと、2019 年４月の改正入管法の施行、日本語学校生の減少、国籍別ではネパールとミャンマー、ベトナムの減少などである。

②対象者の国籍

・電話相談（特定の対象者がいる 35 件中 33 件）

日本国内 35 件（外国人の対応や通訳に関すること：フィリピン 11 件、ベトナム９件、中国７件、ミャンマー2 件、バングラデシュ１件、インド１件、国籍不明２件）

・診療支援

1,041 件（新規 293 名、昨年より 59 名減）：中国：506 件（124 名）、ベトナム：273 件（60 名）、ミャンマー：107 件（17 名）、ネパール：26 件（7 名）、インド：15 件（2 名）、フィリピン：42 件（11 名）、韓国：18 件（4 名）、バングラデシュ：17 件（2 名）、タイ：8 件（5 名）、スリランカ：2 件（0 名）、ギニア 3 件（0 名）、モンゴル：1 件（1 名）、パキスタン：4 件（1 名）、インドネシア：7 件（2 名）、台湾：3 件（1 名）、アメリカ：1 件（1 名）、スウェーデン：3 件（0 名）、チュニジア 1 件（1 名）、帰化した外国出生者 4 件（0 名）　注）０名＝前年度からの継続

③相談者

・電話相談（35 件中）

対象者本人：4 件、対象者の家族知人：2 件、保健所：6 件、結核病棟看護師：18 件、医師：1 件、外国人を雇用している企業会社等：2 件、本庁：1 件、その他：1 件

・診療支援（1,041 件中）　　　全て対象者本人

④相談内容と対応

電話相談（35 件中）の内訳は、電話通訳に関すること、医療機関を教えてほしい、難民支援について、帰国時の支援、再発の心配、LTBI について、技能実習生の健診、退院後（就業制限中）学校の授業をクラスで受けさせてもらえない、その他であった。

（2）その他の事業

調査・研究などとして、1）研究協力：日本体育大学　金田英子氏のネパール人リスクアセスメントの開発研究に協力（ネパール人結核患者のインタビュー）継続中、2）研修講義：結核研究所で開催される保健師看護等基礎実践コース（全 5 回）で英語通訳の山口梓氏が講義 30 分「外国人相談室の立場から」を行った、3）雑誌の掲載：山口梓、シリーズ　多文化に対応できる医療従事者をめざして④外国人と結核、公衆衛生情報 Vol.49/No.4 2019 年 7 月, 28-29、4）勉強会：2 回実施（2019 年 6 月、2020 年 2 月）サージカルマスクの違い、結核の現状と基礎知識、新型コロナウイルスの最新情報、N95 マスクのフィットテスト、在日外国人結核医療相談事業運営員会（2020 年 3 月 18 日）を開催、総合健診推進センター呼吸器科と保健所との DOTS 会議（奇数月）に出席等を実施した。

## ３．国際協力事業

１．国際研修

集団コースとしては、SDGs 達成に向けた UHC 時代における結核制圧、UHC 時代の結核制圧と薬剤耐性-結核リーダーのための実地訓練を通じた知識と技術の向上、2 コースを実施した。SDGs 達成に向けた UHC 時代における結核制圧 7 ヵ国、UHC 時代の結核制圧と薬剤耐性-結核リーダーのための実地訓練を通じた知識と技術の向上 8 ヵ国にのぼり、計 17 名が受講した。研修生出身地域の内訳は以下の通り。

| | アジア | アフリカ | 他地域 | 日本 | 総計 |
|---|---|---|---|---|---|
| SDGs 達成に向けた UHC 時代における結核制圧 | 3 | 1 | 5 | 0 | 9 |
| UHC 時代の結核制圧と薬剤耐性-結核リーダーのための実地訓練を通じた知識と技術の向上 | 5 | 2 | 1 | 0 | 8 |
| 総　計 | 8 | 3 | 6 | 0 | 17 |

（１）SDGs 達成に向けた UHC 時代における結核制圧（2019 年 6 月 3 日から 8 月 2 日）

本研修には、7 ヶ国から 9 名の研修生が参加した。本研修では世界的な潮流に即して、結核対策だけでなく UHC/DSDGs を重視した。そのためコース内容は、各国の結核対策の現状に関する発表、結核に関する疫学、免疫学、治療学、細菌学を始め、UHC に必要な官民連携の講義、オペレーショナル研究の手法、UHC の基本概念から日本及び世界の UHC の状況、SDGs など多岐に渡った。2019 年度は、UHC/SDGs に関連する分野として、医療経済の基礎（費用対効果）、職場の結核対策など労働衛生についての講義を導入した。

研修形式としては、座学のみでなく、議論やグループワーク、演習を可能な限り取り入れた。世界保健機関（WHO）からは、新しい世界戦略（END TB Strategy：結核終息戦略）で重要な指標の 1 つになっている「結核患者費用の研究」、「結核対策インパクトアセスメント」、「多剤耐性結核対策」、「Tuberculosis Multisectoral Accountability Framework」など、結核終息戦略に呼応する最新の結核対策の取り組みに関する講義および演習が行われた。研修生は研修期間中に自国の結核対策改善に関連した活動提案書を作成し、最終発表を行った。活動提案書の作成にあたっては各国結核対策の現状についての発表をはじめ、問題分析、解決法の検討、研究所職員によるグループチュータリング、個別チュータリングを行った。研修生の習得状況は研修後評価テスト、活動提案書発表、出席状況を基に判断した。2019 年度は全員が基準を満たしていると判断された。

（２）UHC 時代の結核制圧と薬剤耐性-結核リーダーのための実地訓練を通じた知識と技術の向上
（2019 年 10 月 9 日から 12 月 6 日）

本研修には 8 ヵ国から 8 名が参加した。本研修は、1972 年より結核菌塗抹検査を中心とした結核検査指導者養成研修として実施してきた。検査技術の進歩や世界のニーズに応え、適時研修内容を改定している。2019 年度は「UHC 時代の結核制圧と薬剤耐性」研修の初年度であるが、１）「薬剤耐性」部分の強化のために、「新興・再興感染症と AMR」、「Xpert 他の疾患と AMR」、「TB ゲノムと AMR 情報の活用」、「感染症調査システム」等において、薬剤耐性のコンポーネント強化、２）日本式の品質向上ツールの一つであ

る「5S」のワークショップ導入、３）研修修了者の活用として、「Xpert Alert と Xpert ネットワーク」についてオンラインでケニアから講義、加えて前年の研修修了生をリソースパーソンとして彼らが実施している活動計画のフィードバックセッションを本年度の研修生の同席のもとオンラインで実施などを行った。

本研修は実習を重視しており、コースで開発された独自のマニュアル及び GLI （Global Laboratory Initiative : WHO 下部組織）で開発された世界標準 SOP（標準作業手順書）を基に結核菌検査全般の実習を実施している。また、教授法・トレーニング実施法など指導者として帰国後必要となる実践的内容を数多く含み、単なる検査技術向上に留まらない内容が盛り込まれている。また、2009 年度より時代のニーズに合わせ、最新の結核菌培養等の技術研修、懸案である多剤耐性結核対策の基本知識と技術等を強化し、遺伝子検査法も含んだ内容となっている。2011 年からは栄研化学の LAMP 法、2015 年からはニプロの LPA と世界に認められた日本の新技術も含まれている。2016 年度からは UHC、結核菌以外の感染症（エボラ出血熱、HIV/AIDS、マラリア等）を含んだ内容としている。

研修員は、塗抹・培養・薬剤感受性試験・遺伝子検査等の検査について、それぞれ適切な技術を習得できたことが確認され、また研修後評価テストではすべての研修員が必要な理解レベルに達していた。また、指導者となりうる彼ら研修員に、指導法、効果的なプレゼン法等のワークショップも実施し、彼らの帰国後の活躍が期待できる。

## ２．国際協力推進事業

### （１）国際結核情報センター事業（先進国対象事業）

１）目的

欧米先進諸国において、結核問題は既に解決したかのように思われたが、最近殆どの国々で結核問題が再興し、それぞれの状況に応じた対策が講じられている。今後の結核対策のあり方を探るためには、先進諸国の動向を探り、それらの国でなぜ結核問題が再興しているか、どのような対策が必要であるか、どのような国際的な取り組みや協力がなされているか、それらの実態に関する情報の把握とその検討が重要である。

２）事業

①米先進諸国や結核低まん延国における結核流行や対策に関する情報収集、分析やその成果の還元

②先進諸国で発行（発信）される結核関係の文献や出版物・情報の収集や最新リストの作成。

③結核分野に従事する人材の育成に必要な研修・教材に関する情報の収集について継続する。

３）経過

IUATLD 世界会議に参加し、結核疫学・対策状況等に関する情報を収集した。また EuroTB・WHO データベース等から、欧米先進諸国の結核疫学情報の収集を行った。

## ３．国際協力推進事業（ODA）

### （１）派遣専門家研修事業

2019 年度は応募者の中で、資格・経験等から派遣専門家研修に該当するものは無かった。なお、１名に対し今後の可能性を期待し、国際研修の一部聴講の機会を与えた。

（２）国際結核情報センター事業

１）事業内容

①アジア地域を中心とした開発途上国及び中まん延国を対象とした結核疫学情報と結核対策向上のための技術、方法論・方策（結核対策と相互に影響があると考えられる Universal Health Coverage を含む）の収集・提供

②結核問題に大きな影響を与える HIV/AIDS に関する情報収集

③日本の結核対策の経験を国際的に知らせるため、日本の結核疫学・対策の歴史及び最近の動向に関する英文の論文（または冊子）作成・学会報告、結核研究所疫学情報センターに協力して行う。

④英文ニュースレター発行、ホームページ（インターネット）の作成・維持を通し、世界各国の関係者への継続的ネットワーク形成及び啓発を行う。

２）方法

①WHO 西太平洋地域事務所（WPRO）の Collaborating Center として、各国の疫学・対策情報の収集・分析、国際研修の開催、専門家の派遣、会議開催の支援、調査実施の支援、Supranational Reference Laboratory（SRL）としての支援を通じて、本センター事業のための情報を収集する。

②日本国政府の実施する結核対策分野における国際協力に対し必要な情報の提供など、技術的支援を行う。

③文献的情報だけでなく、国際研修修了生を中心とした結核専門家ネットワークを活用し、一般的な統計資料からは得られない各国で行われている具体的な結核対策の試みの事例（新結核戦略に関連したオペレーショナルリサーチなど）に関する情報を収集し、ニュースレターやホームページを通じて紹介する。

３）経過

①WHO/WPRO からの協力を得て実施する結核対策に関する JICA 国際研修を通じて、技術・方法論の提供を行った（詳細は別頁参照）。

②WHO 本部で開催された結核対策戦略技術諮問会議、インド国で実施された国際結核肺疾患予防連合（The Union, 旧称 IUATLD）、フィリピン国で実施された同連合のアジア地域会議などに職員を派遣し、結核及び TB/HIV に関する情報収集を行った。また、国際研修生、文献等を通じて、各国の結核および HIV/エイズの疫学状況および対策に関する情報収集を行い、資料はデータベースに登録した。

③英文ニュースレターを１回発行した。ネットワーク強化の一環として、研修卒業生データベースの更新を行った。

（３）分担金

結核の世界戦略強化の一環として、下記の世界的な結核対策・研究に関わる組織に分担金を支出し積極的に参加した。

１）国際結核肺疾患予防連合

（The Union、旧称International Union Against Tuberculosis and Lung Disease: IUATLD）

本組織は、世界における結核予防活動やその研究を推進している最大の民間連合組織で、世界保健機（WHO）への技術的支援機能も果たしている。日本は中心を担うメンバーであり、結核研究所の職員が理事あるいは役員としてその活動に貢献している。

（4）結核国際移動セミナー事業

2019 年度、各国の技術支援の必要性を考慮し、以下の 6 ヵ国で実施した。

1）ネパール

ネパール国は 2018 年 4 月に全国有病率調査を開始し、2019 年 6 月フィールド調査が終了した。当国おいて初めての調査であり、準備期間から技術支援を行ってきたが、2019 年度は、検査データを含むデータベースの最終化、レントゲン結果を活用した症例判定、分析の技術支援を実施した。(疫学分野 8 回、レントゲン分野 1 回、検査分野 2 回)。技術協力を通じて、分析と報告書案の作成が行われた。また、有病率調査の結果これまで考えられていたよりも結核問題が高いことが示唆されたため、結核対策改善のための技術協力が必要と考えられ、都市部の結核対策に関する調査・ワークショップを通じて技術支援を行った（計 2 回)。

2）ミャンマー

ミャンマー国家結核対策プログラムが実施した第 4 次全国結核有病率調査に関して、今回の調査における有病率の推定と前回調査との比較の分析のための技術支援を行った。分析の結果は国家結核対策関係者等が参加したワークショップで報告討議し、さらに WHO による結核問題推定に活用された。

3）カンボジア:

平成 29 年 12 月にフィールド調査が完了した第 3 回全国薬剤耐性調査に関して、薬剤感受性検査の技術向上とデータベース構築・分析のための技術支援を主として調査責任者、調査実務担当者、調査担当者に対して実施した（計 2 回)。技術支援を通じて、分析と最終報告書のドラフトが作成された。

4）ラオス

職員 1 名が、2019 年 10 月に実施されたラオス国の結核 HIV 合同プログラムレビューにおいて結核菌検査分野のレビューに参画した。

（5）国際的人材ネットワーク事業

結核研修のアフターサービス、フォローアップ事業として世界の各地の帰国研修生に対する英文ニュースレターを 1 回発行した。また、移動セミナー（前項参照）を開催し、それぞれの国、地域において人材育成・ネットワークの促進を行った。IUATLD 世界会議（オランダ国ハーグ）では、ワークショップの開催、学生の発表機会（Student Late Breaker Session）の開催、本研究所に関連した研究発表、活動の紹介をするブースを設置し、研修修了者のフォローアップ会議を実施し国際研修卒業生及び関係者 39 名が参加した。

（6）研究推進事業

結核研究・結核対策を促進するために、The Union（旧称 IUATLD）の世界会議（50th Union World Conference on Lung Health）において、若手研究者を招聘し The Union と結核研究所が共催の研究発表セッション行った。結核問題及び対策に関連した 6 課題の発表と質疑・討論が行われた。当研究所職員は発表演題の選定に関与し、研究発表セッションの共同議長を務めた。また、会期中に、世界的な課題である未発見患者に関して討議するワークショップ[Can we find more “missing cases” of TB with better case finding strategies?]を主催し、当研究所職員が座長を務めた。

（７）結核菌検査ワークショップの開催

2019 年 8 月には WHO 西太平洋事務局と共同で 11 ヵ国（カンボジア、中国、ラオス、モンゴル、パプアニューギニア、フィリピン、ベトナム、フィジーからの担当者、Supranatinal Reference laboratory （SRL；韓国、香港、アデレード、ブリスベン）及び企業の参加を求め、結核菌検査に関するワークショップを初めて開催した。

# 2020 年度研究概要

## 1．結核研究所事業

### 1．　一般研究事業

（1）結核の診断と治療法の改善に関する研究

①結核菌ゲノム in silico VNTR 法の確立（継続）

【研究担当者】村瀬良朗、森重雄太、近松絹代、青野昭男、山田博之、五十嵐ゆり子、髙木明子、御手洗聡

【目的】従来の結核菌遺伝子型別法（VNTR 法）では、施設間で使用する解析装置に違いがあり、データの精度保証が難しい、多検体処理が困難なため低コスト化が難しい、などの課題がある。これらの課題を克服するため、一度に複数菌株の VNTR 分析を簡便かつ安価に実施するための手法を確立する。

【方法】結核菌株からゲノム DNA を抽出し、MinION （ONT 社）を用いた全ゲノム解析を実施する。得られたゲノム配列情報から繰り返し配列のコピー数を、プログラムを用いて同定する。また、検査コストを低減するため、一度の MinION 分析において分析可能な菌株数を検討する。

【成果】結核菌 21 株を用いた MinION-VNTR 法を実施した。コストの低減を検討するため、フローセル（約 13 万円／枚）の使用回数を 1 回（12 株分析／フローセル）使い切りとした場合と、4 回（48 株分析／フローセル）連続使用した場合の結果を比較した。1 回使い切りで 21 株の MinION-VNTR 分析を実施した場合、評価対象とした 504 loci（24 loci x 21 株）のうちの 503 loci （99.8%）は従来法と一致した。フローセル 4 回連続使用条件で同じ 21 株を分析した場合の正答率は 97.2% （490／504）に低下した（$p<0.01$, Fisher's Exact Test）。

【結核対策への貢献】地方衛生研究所等において実施可能な正確・迅速・簡便・安価な VNTR 法を開発することにより、本邦の分子疫学調査実施体制が強化される。

②*Mycobacterium abscessus complex* における上皮細胞への接着能に関する研究（新規）

【研究担当者】近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、髙木明子、山田博之、森重雄太、村瀬良朗、浅見貴弘（旭中央病院）、御手洗聡

【目的】臨床において集団発生的に分離される *Mycobacterium abscessus* は *M. abscessus subsp. massiliense* （*M. massiliense*）であることがほとんどである。*M. abscessus subsp. abscessus* （*M. abscessus*） 及び *M. massiliense* の気道系上皮細胞への接着能あるいは増殖能に差があるか検討する。

【方法】基準株 *M. massiliense* を気道上皮細胞 BEAS-2B に作用させて至適条件の検討を行った。また、国内臨床分離株の系統解析から Major cluster と考えられる 4 cluster の 1 株ずつについて BEAS-2B への接着能を観察した。

【成果】MOI 48 では作用時間において相関関係が認められたが、MOI 480 及び 2,400 では認められなかった。BEAS-2B への菌の接着能の観察には MOI 50、2～3 時間の作用が妥当と考えられた。また、臨床分離株 4 株の細胞への接着率に差は認められなかった。

【結核対策への貢献】*M. abscessus* 及び *M. massiliense* の気道系上皮細胞への接着能／増殖能を解析する

ことにより、治療に寄与することが期待される。

③H37Rv の継代培養における Pyrazinamide 感受性の変化に関する研究（新規）
【研究担当者】青野昭男、村瀬良朗、髙木明子、近松絹代、山田博之、五十嵐ゆり子、御手洗聡
【目的】我々はこれまでの Pyrazinamide （PZA）に関する研究のなかで、結核菌の PZA に対する最小発育阻止濃度（Minimum Inhibitory Concentration： MIC）が液体培地での継代中に上昇することを明らかにした。今回は RNA 網羅的発現解析により PZA の MIC 上昇との関連性を確認する。
【方法】結核菌（H37Rv）を 103 CFU 程度の濃度で液体培地中に複数回継代培養し、PZA に対する MIC 上昇を確認後、継代前後の株について RNA-seq による網羅的発現解析を行う。
【成果】MIC 上昇株と MIC 低値株の遺伝子発現を比較した。発現変動遺伝子（DEG）は 18 遺伝子（fold change>2, FDR<0.01）検出され、13 遺伝子が MIC 上昇株で有意に高発現していた。4 遺伝子が膜関連蛋白、2 遺伝子は葉酸代謝に関与しており、7 遺伝子は conserved hypothetical protein をコードしていた。
【結核対策への貢献】PZA の MIC の上昇の原因を特定できれば、PZA の感受性試験・遺伝子検査精度の向上にも寄与する。

④非結核性抗酸菌の精密同定のためのデータベース構築（継続）
【研究担当者】五十嵐ゆり子、細谷真紀子、勝亦美香、下村佳子、村瀬良朗、近松絹代、青野昭男、森重雄太、山田博之、髙木明子、御手洗聡、中島千絵（*北海道大学人獣共通感染症研究センター）、鈴木定彦*
【目的】現在 NCBI データ未登録の抗酸菌基準株について全ゲノム解析を行い、データベースを補充する。
【方法】研究所の保有する抗酸菌基準株 180 菌種中、全ゲノムデータ未登録である 42 菌種を対象とした。北海道大学人獣共通感染症センターの協力の下、対象 NTM 全般に有効なゲノム抽出方法を複数検討した。MINION によるロングリードシークエンスデータより完全長配列を読み、Miseq によるショートリードシークエンスデータにて補正を行った。
【成果】研究期間中、42 株中 20 株について他者によるデータベースへの登録のため対象から除外した。ゲノム抽出方法として酵素による溶菌とフェノール・クロロホルム抽出をベースとした方法を選出した。全ゲノムシークエンスを行い、10 株についてシークエンスデータを解析し、環状ドラフトゲノムデータを得た。残る 12 株について解析終了次第、 NCBI データベースへの登録を行う。
【結核対策への貢献】抗酸菌基準株の全ゲノムデータベースを補充することで、データ不十分のため今まで同定困難だった稀少菌種の同定や、臨床分離株や環境分離株との比較が可能となる。

⑤OCT313 およびその類縁化合物の抗菌作用の作用点の解析（継続）
【研究担当者】瀧井猛将
【研究協力者】堀田康弘（*名古屋市立大学）、伊藤佐生智*、肥田重明*、前田 伸司（北海道科学大学）、和田崇之（長崎大学）、松本壮吉（新潟大学）
【目的】ジチオカルバミン酸の糖誘導体 OCT313、及びその類縁化合物（OCT313HK）、ジスルフィラム（抗酒癖薬）は多剤耐性結核菌にも抗菌活性を示すことから、新たな抗菌薬のリード化合物として有望で

ある。実験的に作製した耐性菌の全ゲノム解析から標的タンパク質が推定された。標的酵素のタンパク質は菌の休眠に関与していることが示唆された。本年度は候補化合物の休眠菌に対する活性の評価する測定系の構築を行った。

【方法】Wayne らのモデルを応用した。第一段階として密閉容器内での培養による休眠期の誘導を行った。第二段階として嫌気培養装置内で作製した休眠菌に薬液を加えて培養した。培養後の菌液を寒天培地に播種し、生育してくる菌のコロニー数を計測することで抗菌活性を評価した。

【成果】嫌気的な環境下で抗菌活性が上昇する薬剤の効果が認められたことから、評価系の構築を確認した。OCT313 及び類縁化合物は休眠期の結核菌に有効であることが示唆された。

【結核対策への貢献】薬剤耐性結核菌に有効な抗結核薬の創出と潜在性結核の治療薬開発へ貢献が期待される。

⑥*Mycobacterium avium* の酸性環境下での適応機構の解析（継続）

【研究担当者】瀧井猛将

【研究協力者】堀田康弘（*名古屋市立大学）、大原直也（岡山大学）、八木哲也（名古屋大学）、小川賢二（国立病院機構東名古屋病院）、伊藤佐生智*、肥田重明*、前田伸司（北海道科学大学）、西森敬（農研機構動物衛生研究所）、William Bishai（Johns Hopkins School of Medicine）、Julia M. Inamine（Colorado State University）

【目的】*M. avium* は酸性環境下でも増殖可能であり、酸性の培地の pH を上昇させる。この pH 上昇には、アルギニン代謝酵素によるアンモニア産生の関与が示唆された。本年度は、アルギニン代謝酵素の遺伝子制御について解析を行った。

【方法】ルシフェラーゼ遺伝子にアルギニン代謝酵素の転写調節領域を結合したレポーターと転写因子をアセトアミドで発現誘導が出来るプラスミドを作製した。プラスミドを導入した菌をアセトアミドで刺激後、菌の溶解液中のルシフェラーゼ活性から転写制御を評価した。

【成果】pH センサー転写因子がアルギニン代謝酵素の発現を直接制御していることが示唆された。菌を消化するリソソーム内は酸性であるため、菌から産生されるアンモニアは宿主に対する防御機構として働くことが示唆された。

【結核対策への貢献】結核を含む抗酸菌の病原性解明への貢献が期待される。

⑦液体培養陽性検体を用いた結核菌迅速薬剤耐性判定システムの構築（継続）

【研究担当者】髙木明子、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、下村佳子、細谷真紀子、森重雄太、大薄麻未、村瀬良朗、山田博之、御手洗聡、水野和重（*複十字病院）、奥村昌夫*、野内英樹*、吉山 崇

【目的】耐性結核患者管理において、迅速な薬剤感受性試験法の開発は必須であり、次世代シークエンサーを用いた薬剤耐性予測法が最有力候補として期待される。現在、固形培地培養株（培養）を用いた解析が主流であるが、実際の臨床現場では、菌量の少ない（塗抹陰性など）検体は液体培養陽性検体から核酸抽出を行い、耐性予測を行うことになる。現行比率法（間接法）との相関解析を行い、固形培地培養株を用いた耐性予測と異なる判定アルゴリズムが必要となる。本研究では、次世代シークエンサーを用いた薬剤

耐性遺伝子変異解析による臨床耐性基準を設定し、薬剤感受性試験の迅速化を目指す。
【方法】液体培養陽性検体からの結核菌全ゲノム解析手法を確立し、活動性肺結核患者検体 50 株を用いて薬剤耐性遺伝子変異と表現型薬剤感受性試験結果（比率法）を比較解析する。
【成果】液体培養陽性検体から高効率かつ簡潔な核酸抽出法を検討、選定した。現在、20 株の解析を終了しているが、培養陽性から結果判明までの実施日数は 3～4 日であり、通常の固形培地からの培養検体と同等の薬剤耐性遺伝子変異が検出可能であった。次年度は引き続き、患者検体を用いて解析検討を行う。
【結核対策への貢献】新薬を含めた薬剤耐性情報が液体培養陽性から約 3～4 日で判明し、多剤耐性結核を含めた全患者管理に大きく貢献可能となる。

⑧ヒトパターン認識受容体の遺伝的バリアントと結核菌遺伝子変異との関連について（継続）
【研究担当者】宮林亜希子、土方美奈子、瀬戸真太郎、慶長直人
【目的】宿主の防御機構のひとつで病原体に特徴的な分子パターンを認識する Toll 様受容体 （Toll-like receptors； TLRs）が、結核菌の PE／PPE ファミリーと総称されるタンパク質の一部と結合することで、結核における宿主の免疫炎症応答が修飾されることが報告されている。本研究では、宿主、病原体の双方向からヒトの結核発病、進展に影響を与える分子を明らかにする。
【方法】既にイルミナ社の短鎖シークエンサーを用いて結核菌の全ゲノムシークエンス（WGS）が行われたベトナム人新規活動性肺結核患者（n=303）を用い（日越両国の倫理審査で承認済み）、前年度までに TLR2 遺伝子バリアント rs1339 遺伝子型を決定し、結核菌 WGS データから PE／PPE 遺伝子の欠失の存在を示唆する低カバレッジ領域を検出し、関連を検討した。しかし短鎖シークエンサーでは配列解析に限界があるため、今年度は、オックスフォードナノポア社の第 3 世代シークエンサーの長鎖配列を得て、さらに候補 PE／PPE 遺伝子の変異や欠失領域を検討した。
【成果】代表的な株を選択し、結核菌ゲノムの長鎖配列を得て、候補 PE／PPE 遺伝子の変異や欠失領域を検討したところ、明確に挿入欠失や遺伝子構造の違いが検出された。
【結核対策への貢献】結核菌とヒトゲノムの共進化を示唆する知見が得られ、アジア人での結核で感染や発症機構の一端が明らかになることで、外国出生者結核を含む我が国の結核対策への応用が期待される。

⑨結核感染抵抗性に関わるヒト全血中 miRNA 発現パターンの探索（継続）
【研究担当者】 土方美奈子、宮林亜希子、瀬戸真太郎、慶長直人
【目的】相応の菌量の結核菌に頻回に曝露されても、感染に抵抗性の長期非感染者が存在すると考えられている。ベトナム、ハノイ市の医療従事者の潜在性結核感染症 （LTBI）に関連する全血液マイクロ RNA （miRNA）マーカー研究の中で見出された、結核菌曝露の機会が多く勤続年数の長いにもかかわらず、インターフェロンγ遊離試験（IGRA）陰性の医療従事者に特徴的な miRNA 発現パターンを探索する。
【方法】ベトナムとの国際共同研究で得られたハノイ市医療従事者の全血 RNA と臨床疫学情報を検討に用いた（日越両国の倫理審査で承認済み）。質問紙調査により、結核患者との接触の頻度、勤続年数などの指標を抽出し、2～4 年間隔での IGRA 結果を組み合わせた。本年度は、長期非感染の可能性がある群と対照群の例数を増やして、全血液中の miRNA を次世代シークエンサーNextSeq 500 による網羅発現解析に

より抽出した。発現差のある候補 miRNA は定量的 RT-PCR により検討した。

【成果】 結核患者との頻繁な接触があると回答し、2～4 年間隔で行われた 2 回の IGRA 検査で 2 回とも陰性を示した医療従事者では、2 回連続 IGRA 陽性医療従事者（接触歴を問わず）に比べて、有意に低値を示す miRNA が見出された（P= 0.0425）。

【結核対策への貢献】 IGRA 陰性者の中から、結核感染抵抗性に関連する可能性のあるマーカーを探索することは、これまで行って来た LTBI における miRNA マーカー探索を一歩進める研究であり、将来的に結核感染抵抗性機序を明らかにし、感染防止策を立案する際に役立つものと期待される。

⑩結核を含む難治性肺抗酸菌症での感染組織における遺伝子発現解析（新規）

【研究担当者】瀬戸真太郎、Tz-Chun Guo、土方美奈子、慶長直人、森本耕三（*複十字病院）、平松美也子*、古内浩司*、岡輝明*、白石裕治*、倉島篤行*

【目的】難治性肺抗酸菌感染症における免疫治療法や宿主遺伝子、タンパク質を標的とした化学療法の開発を目指し、結核、多剤耐性結核を含む肺抗酸菌症における感染組織で発現している遺伝子の網羅的解析を行い、それぞれの感染組織で特異的に発現している遺伝子を同定する。

【方法】結核菌感染 C3HeB／FeJ マウスの感染肺組織を用いて、肉芽腫を乾酪壊死、泡沫化マクロファージ、その外周の細胞層に分画した。それぞれの肉芽腫画分のプロテオミクス、トランスクリプトミクスを行い、感染組織で発現している遺伝子を網羅的に同定した。

【成果】本研究では、泡沫化マクロファージに特異的に発現している遺伝子に注目した。プロテオミクスとトランスクリプトミクスで共通して泡沫化マクロファージで発現増加している遺伝子について、7 遺伝子存在していることを明らかにした。

【結核対策への貢献】泡沫化マクロファージは結核肉芽腫の進展、維持、散布に重要な機能を果たしているといわれている。本研究で明らかにした遺伝子の結核肉芽腫における発現様式をさらに解析することによって、結核発病進展予測マーカー開発への応用が期待される。

⑪微量組織検体を用いた慢性下気道抗酸菌感染症に関連する遺伝子発現様式の解析　（新規）

【研究担当者】慶長直人、宮林亜希子、瀬戸真太郎、Tz-Chun Guo、土方美奈子、森本耕三（*複十字病院）、白石裕治*

【目的】非結核性抗酸菌症の増加に伴い、結核との鑑別、病態の違いを明らかにする必要がある。我が国で最も多く見られる肺 *M. avium complex* （MAC）症では、宿主側の気道感染防御力の低下が想定され、気道線毛の機能異常との関係も示唆されている。肺 MAC 症により発現変動する遺伝子の探索にあたり、通常の方法で単離培養した気道上皮細胞を用いても、粘膜防御関連遺伝子の発現は検出限界以下に低下していた。そこで、微量な生検組織から培養を介さない解析方法の確立が望まれる。

【方法】肺 MAC 症（8 例）及び対照手術検体（8 例）の気管支組織の一部より、直接、全 RNA を抽出し、次世代シークエンサーNextSeq 500 による解析を実施した。さらに慢性下気道感染を伴う鼻粘膜組織生検検体 4 検体についても同様の解析を行った（ともに倫理委員会承認済み）。

【成果】少量の検体から、気道上皮の線毛を構成するタンパク質の遺伝子やムチン遺伝子など、気道粘膜防

御関連遺伝子の発現が確認されたが、極めて少量の検体については、ライブラリー作成方法のさらなる調整が必要であると考えられた。少量の気道組織検体を用いて非結核性抗酸菌における感染防御力低下に関わる遺伝子の探索を行うことが可能となった。今後さらに検体数を増やして検討を行う。
【結核対策への貢献】抗酸菌感染症の易感染性に関わる因子の発現を明らかにすることが可能になれば、今後、診断、治療に貢献できるものと期待される。

⑫LAMP による *Mycobacteroides abscessus* 群の T28C 変異の検出（新規）
【研究担当者】松本宏子、近松絹代、毛利勇太（*栄研化学）、道行悟*、森安義*、御手洗聡
【目的】*M. abscessus* complex 感染症は近年増加しており、clarithromycin （CAM）に対する感受性の違いから鑑別の必要があるが、一般検査室で利用できる簡便な検査法は確立されていない。一般細菌検査室での実施を考慮し、Isothermal で簡便な LAMP （Loop mediated isothermal amplification）法を用いた方法を開発する。
【方法】CAM 感受性と耐性 *M. abscessus* 群を鑑別するために erm（41）、T28C 変異部分をターゲットとし、栄研 PrimerExplorer V5 を用いて、プライマーを作成した。T28C 変異部分既知の臨床検体、各 1 検体を用いて、期待する結果と一致するかどうかを試みた。
【成果】T28C 鑑別に関する 1 組（4 種類）のプライマー作成に成功したが、C28 臨床検体において増幅産物の立ち上がりは見られたものの、判定値にまで至らなかった。Vent、Deep Vent、Csa、phi 29 の 4 種類の DNA ポリメラーゼを用いたところ、この内、Csa DNA ポリメラーゼにおいて判定値に至らないまでも増強がみられたため、現在、Csa DNA ポリメラーゼを用いて、反応温度・GC リッチテンプレートに役立つ添加剤（DMSO、ホルムアミド、ベダイン、ゼラチン）等を変えて、検討中である。
【結核対策への貢献】近年増加している *M. abscessus* 群の治療のために、一般臨床検査室で簡便に使える検査法として役立つと考えられる。

⑬BCG 臨床分離株の細菌学的・免疫学的な解析（継続）
【研究担当者】瀧井猛将
【研究協力者】伊藤佐生智（*名古屋市立大学）、肥田重明*、大原直也（岡山大学）、藤原永年（帝塚山大学）、前山順一（国立感染症研究所）、山本三郎（日本 BCG 研究所）
【目的】世界中で接種されている BCG ワクチンにはゲノムに株特異的な違いのある亜株が存在する。BCG Japan 株（Tokyo 172）は、他の亜株と比較してサイトカイン産生誘導能が高いこと、カタラーゼ活性が高い。さらに、BCG Tokyo 172 ワクチンには RD16 領域に違いのある I 型とⅡ型が含まれている。本年度は接種前の BCG Tokyo 172 株の I 型とⅡ型の細菌学的・免疫学的解析を行った。
【方法】酸化ストレス応答遺伝子の発現は定量的 PCR 法で測定した。カタラーゼ活性は吸光度法で測定した。過酸化水素暴露（$H_2O_2$）、若しくは感染したマクロファージ内での菌の生存能はコロニー法で測定した。サイトカインは ELISA 法で測定した。3 年間に製造された BCG Tokyo172 の全ロット中の I 型とⅡ型の割合は定量的 PCR 法で測定した。
【成果】酸化ストレスに対する解毒系の遺伝子、緩衝系の遺伝子の発現は I 型で高かった。カタラーゼ活性

もⅠ型で高く、$H_2O_2$ 暴露、及び感染マクロファージ内での生存能もⅠ型の方が高かった。3 年間に製造された全ロット中のⅡ型の割合は安定していた。

【結核対策への貢献】安全で有効な結核ワクチンの開発に対する基礎的な知見を得ることが期待される。

（2）結核の疫学像と管理方策に関する研究

①包絡分析法（DEA）の応用：結核対策の経営効率性評価とその決定要因（継続）

【研究担当者】濱口由子、丸山幸宏（長崎大学）

【目的】包絡分析法（Data envelopment analysis； DEA）は、線形計画法を用いて複数の尺度を一つにまとめるモデルである。企業や地方公共団体などの事業体（Decision Making Unit： DMU）の取り組みについて、個々の特徴を反映しながら相対的に評価し、効率的な事業体を格付けしてベンチマーキングできる。本研究では、結核対策（NTP）について、DEA を応用した経営効率性分析を行い、その応用可能性と課題について検証することを目的とする。

【方法】解析には以下の方法を用いる。（ア）102 カ国を対象とした結核対策（NTP）の効率性評価モデルの定式化と DEA 効率値の算出と感度分析（ブートストラップ法による 95%信頼区間）、（イ）Malmquist Index による長期の生産性の評価、（ウ）結核対策の経営効率性に影響を及ぼす決定要因の統計学的解析。

【成果】（イ）についての分析を行った。NTP の効率性の変化（生産性）を評価するために、Malmquist Index の実装を行い、応用可能性を示す事ができた。

【結核対策への貢献】本研究では経営工学の手法（線形計画法による最適化問題）を分野横断的に取り入れることで、より実用的な結核対策の政策評価の方法論として発展性が期待できる。

②社会的・経済的弱者の結核感染症における UHC のインパクト評価（patient’s delay に関する基礎調査）（継続）

【研究担当者】濱口由子、河津里沙、内村和宏、大角晃弘、山口崇幸（滋賀大学）

【目的】結核患者の受診の遅れ（patient’s delay）、すなわち結核の発症から結核診断までの期間の遅れをいかに短くするかは、ユニバーサルヘルスカバレッジ（UHC）が数十年前に達成された日本における結核感染の予防推進と治療管理改善のための重要課題の一つである。肺結核患者の受診遅れに関しては、健康保険非加入、生活保護受給、非正規雇用及び住所不定などの社会的経済的な脆弱性の影響が示唆されている。このような問題を抱える社会的弱者に対し、適切な支援を講じることができれば、その多くが解決されるものと考えられる。そこで本研究では、社会的・経済的弱者のケアカスケードの視点から、数理モデルにより、日本の結核感染リスクに UHC が及ぼすインパクトを評価することを目的として、モデルの定式化に必要な基礎調査を行うこととした。

【方法】社会経済的弱者のケアカスケードにおける patient 済的弱者のケアカの実態について分布を明らかにするとともに、連続変量として算出した delay（日数）を被説明変数、社会経済的弱者（又は一般集団）、「保険の種類等」を含む背景因子を説明変数とした統計学的解析を行う。

【成果】当所の端末と保健所端末は操作手順が異なるため、必要情報を入手する手順について確認が必要であった。浜松市保健所の協力を得て必要情報を入手する手順を確認できた（新型コロナウイルス感染症の

拡大のため、保健所の業務負担に配慮し、当該調査は延期）。
【結核対策への貢献】UHC インパクト評価のための数理モデルの検討に向けて、日本における社会的・経済的弱者の実態について分析を行い、また結核対策の基礎資料として提示する

③T spot TB 実施症例のレトロスペクティブな追跡検討　（継続）
【研究担当者】吉山崇、大角晃弘、河津里沙
【目的】T spot TB を接触者健診で行った者の、その後の予後を検討する。
【方法】保健所に対するレトロスペクティブなアンケート調査。令和元年は各保健所に郵送し、情報を入手している。
【成果】解析及び論文作成中である。
【結核対策への貢献】接触者健診の IGRA 結果判明後の対応方針に有用となると予測される

④結核高まん延国出身者における結核感染と発病状況に関する検討（継続）
【研究担当者】吉山崇、大角晃弘、河津里沙、内村和広
【目的】結核高まん延国出身者への結核感染及び発病の実態を把握する。
【方法】保健所、大学、日本語学校 718 校、技能実習生管理団体 1065 団体に対するレトロスペクティブなアンケート調査。項目は、大学、日本語学校、技能実習生管理団体については、各団体の管理している外国人の人数（出身国別）、男女比、年齢、各団体での健康診断の実施状況（実施の有無、費用負担状況、実施時期、健診内容（胸部 X 線写真、IGRA 等）、健診結果の把握等）、健診結果を把握している場合の健診結果、結核と診断された場合の治療状況。令和元年にデータを収集した。
【成果】集計、論文化中である。
【結核対策への貢献】まん延国出身者への結核対策の今後の方針決定に有用である。

⑤看護大学、看護学校における結核感染把握状況に関するアンケート調査（継続）
【研究担当者】吉山崇、大角晃弘、河津里沙、内村和広
【目的】結核非感染の可能性が高いと思われる 18-20 歳の日本人における、結核感染実態を把握すること。
【方法】看護学校、看護大学に対するアンケート調査。項目は、入学時にツベルクリン反応検査、IGRA 検査を実施しているかどうか、実施している場合はその結果を提供いただけるかどうか（個人別に、年齢と、ツベルクリンなら発赤径、硬結径、二重発赤や水疱などの有無、IGRA 検査なら検査結果の数値。若しくは数値がない場合は陽性か、陰性か、判定保留か、判定不可かの結果）。令和元年度はアンケート調査の配布収集を行った。
【成果】593 校に発送し、288 校より回答を得た。回答率は 48.6%であった。288 校中 29 校は研究に不参加と返答があった。259 学中 IGRA 検査を行っていたのは 95 校、ツベルクリン反応検査を行っていたのは 20 校であった。95 校の学生の年齢別の陽性率は年齢の増加とともに上昇していた。QFT 陽性率は 18-19 歳で 0.4%　（95%信頼区間 0.19-0.88%）、20 歳代は 1.5%、30 歳代は 2.9%であった。18-19 歳の検査結果より求めた、19 歳以下の年間感染危険率は、年間感染危険率が一定と仮定すると 0.025%（0.011-0.049%）

となり、感染危険率が年率 3.1%減少と仮定すると、平成 24 年は 0.022%（0.010-0.045%）、平成 30 年で 0.019%（0.008-0.037%）と計算された。

【結核対策への貢献】日本の結核まん延度の評価により IGRA 検査結果の判断に役立つ。（結核 2020 ; 95 : 163－166）

⑥外国生まれの結核研究（新規）

【研究担当者】李祥任、河津里沙、内村和広、大角晃弘

【目的】外国生まれ結核について地域別に治療成績や患者の特徴を検討し、外国生まれ結核の医療提供や対策を円滑にするための地域支援要因医療通訳等に関する課題やニーズを踏まえ、必要な取り組みを検討する。

【方法】結核登録者情報システムデータの 2 次解析により、地域別に治療成績や患者の特徴を分析する。医療通訳者を対象にした全国調査の結果報告等から、通訳実施上の課題やニーズを抽出し、必要な取り組みを検討する。外国出生結核の推進に向けて保健医療関係者や地域関係者と意見交換を行う。

【成果】地域別外国出生肺結核患者に関する治療成績、患者の背景因子の初期検討結果をまとめた。医療通訳者が結核医療においても安全に従事するためのニーズや課題、教育のニーズを抽出し、教育プログラム開発や、研修関連情報を共有・普及した。さらに、外国出生者の結核医療について、保健医療関係者との意見交換だけでなく、ベトナム人コミュニティと共同で結核の課題の共有と意識啓発のためのワークショップを開催した。この機会により、外国人移住者の視点から結核の予防・医療に関する意見や提案も収集することができた。

【結核対策への貢献】外国出生結核対策の推進のために、治療成績や患者の特徴の地域別傾向や、結核医療を取り巻く医療通訳や外国人コミュニティの観点からも検討を深め、新たな知見の創出に着手した。

⑦結核高まん延国居住歴のある小中学生の IGRA 陽性率とリスク因子の検討（継続）

【研究担当者】平尾晋、太田正樹

【目的】結核高まん延国での居住歴がある小中学生は、結核精密検査の対象となっている。その精密検査の方法として、胸部レントゲン撮影が一般的だが、自治体によってはインターフェロン－γ 遊離試験（IGRA）を使用している。今まで結核高まん延国での居住歴がある小中学生の IGRA 陽性率などは、あまり明らかにされてこなかった。そこで今回、その陽性率やリスク因子の検討を行い、今後の結核対策に寄与する基礎データを提供する。

【方法】東京都渋谷区教育委員会は、学校結核健診精密検査において IGRA としてクォンティフェロン TB ゴールド（QFT）を使用している。本研究では、その検査結果から個人情報を除いた平成 28 年から令和元年のデータを譲り受け、IGRA 陽性率とリスク因子を検討する。統計学的解析は、小中学生全体、小学生、中学生にそれぞれ分けて QFT の陽性率を求め、小中学生の比較は Fisher の正確確率検定を実施する。リスク因子の検討は、高まん延国滞在期間と高まん延国の罹患率による因子をフィッシャーの正確確率検定で解析する。また、滞在期間が長くなれば陽性率の割合が高くなるかの傾向を見るために、コクランアーミテージ検定も行う。統計学的有意差は $p<0.05$ と判断する。

【成果】全体で158例が集まった。その内、1例は高まん延国への滞在歴がなく、3例は高まん延国への滞在歴が6ヶ月未満であり、対象から除外した。合計で154例を解析した。女性は78例で50.6%であった。小学生は126例で、81.8%であった。平均年齢は8.6歳で、小学生の平均は7.6歳、中学生は12.7歳であった。高まん延国の滞在期間は、平均49.1ヶ月で、中央値は45ヶ月、四分位範囲は33-60ヶ月であった。国別では、中国が47例32.0%、ベトナムが30例20.4%、香港が13例8.8%であった。全体154例の内、QFT陽性は0例、陽性率は0%であった。片側97.5%信頼区間は00.02であった。陽性者が0例であったため、リスク因子の検討は不能であった。前年度までの東京都北区の研究では、小学生と中学生のQFT陽性率はそれぞれ1.3%（95%信頼区間0.4-3.0%）と3.7%（95%信頼区間0.8-10.4%）であった。 このパーセンテージを利用すると、渋谷区の例数からは小学生は1.6例、中学生は1.0例のQFT陽性が見込まれた。これらの数はほぼ0であるため、この渋谷区の0例はエラー範囲内にある可能性が考えられた。
【結核対策への貢献】今年度の研究成果を第79回日本公衆衛生学会総会にて英語口述で「IGRA positivity among students who stayed in tuberculosis high burden countries in Shibuya city, data from 2016 to 2019」として演題を登録した。しかし、新型コロナウイルス感染症の演題も登録し、1 つしか発表出来ないため、本研究の演題を取り下げとした。

⑧高齢者施設における症候群サーベイランスシステム使用状況のアンケート調査（新規）
【研究担当者】平尾晋、太田正樹
【目的】新型コロナウイルス感染症の早期発見として、「日本環境感染学会　高齢者介護施設における感染対策　第1版」では、「日常の健康状態を毎日確認して通常より、発熱患者が多いなど、いつもと何か違うと気づくことができるかどうかが、早期に持ち込みを感知するきっかけになる」と記載されている。これは症候群サーベイランスを行うという解釈になる。これは、結核を含めた他の疾患にも当てはまるものである。東京都北区の特別養護老人ホーム（特養）を巡回した際、毎日の健康観察として症状は記録しているが、そのデータを活用、即ち症候群サーベイランスをしているという施設はみられなかった。そこで、特養が症候群別サーベイランスを行う事への障壁を、アンケート調査によって分析する。
【方法】東京都北区の特養11か所に、毎日の健康観察の記録方法や活用方法に関するアンケートをFAXで送信し、FAXによる返信にて回答を回収する。アンケート結果から特養での症候群サーベイランスを行う事の障壁を分析する。
【成果】回答は11施設中9施設から得られた。毎日の健康観察を行っているのは、9施設中8施設（88.9%）であった。健康観察の記録をパソコンに入力しているのは、8施設中4施設（50.0%）であった。健康観察記録を使って、その日の症状がある人の数などの一覧表を作成しているのは、4施設中2施設（50.0%）であった。健康観察記録を使って、その日の症状がある人の数などを前日や前の週、1年前と比較を行っているのは、4施設中3施設（75.0%）で、全体の9施設からみると33.3%であった。健康観察記録のパソコンへの入力に特別なソフトウェアを使用しているのは、4施設中3施設（75.0%）であった。健康観察記録を入力により症状がある人の数などの一覧表の作成や症状がある人の数の比較を自動で行うソフトウェアがあれば使用したいという希望は、9施設中未回答1施設あり、8施設中1施設（12.5%）であった。希望した 1 施設のソフトウェアの購入可能価格は無料であった。健康観察記録の活用が出来ていない理由の自由

記載では、「パソコン入力を開始して数ヵ月のため、まだそこまで活用していない」、「前日や前週と比較するのはすぐに出来るが、年単位で比較するのは手作業でやらないといけないので手間がかかる」、「パソコンへの記録を令和元年 10 月から実施し、必要がある時のみ比較を行うが、実施データはパソコンより紙ベースの比較が今はまだしやすい」、「必要がない（3 施設）」であった。

【考察】特養で症候群サーベイランスを行っているのは 3 分の 1 であり、あまり行われていないことが判明した。行っていない施設の多くは必要性を感じていないことが明らかとなった。特養にて症候群サーベイランスを広めていくためには、有効性を示していくことが必要と考えられた。

【結核対策への貢献】次年度に行う予定の症候群サーベイランスの後方視的研究とまとめて学会と論文にて発表を行う予定である。症候群サーベイランスが広まることで、結核などの感染症を早期に探知できると考えられ、対策に資すると考えられる。

（3）海外の結核事情と医療協力に関する研究

①結核対策と新型タバコを含む喫煙対策との連携強化が結核患者ケアの維持と喫煙率低下とをもたらす事に関する有用性に関する研究（新規）

【研究担当者】大角晃弘、Aurora Querri（フィリピン）、Tara Sinh Bam（UNION APR）

【目的】新型タバコを含む喫煙対策と結核対策との連携強化が結核患者ケアの維持と新型タバコを含む喫煙率低下とをもたらすことに関する有用性について明らかにする。

【方法】令和 2 年度は、新型タバコを含む喫煙対策の現状を整理し、結核対策と喫煙対策との連携強化の方法について、研究計画を作成することにより具体化する。研究実施対象地域は、フィリピンマニラ市を検討する。

【成果】本年度は、フィリピン、中国、インドネシア、ベトナム、韓国における近年の喫煙率と新型タバコの普及状況に関する情報収集を開始した。

【結核対策への貢献】フィリピンの都市部貧困層における結核対策と新型タバコを含む喫煙対策の連携強化のための、貴重なエビデンスを提供することになる。

②マラウィの家族内結核患者接触者健診の実施状況に関する調査 - マラウィ NTP との共同研究（継続）

【研究担当者】宮本かりん、河津里沙、内村和広、大角晃弘、Kruger Kaswaswa（マラウィ NTP）

【目的】既存の登録結核患者台帳及び接触者健診台帳情報を電子化し、結核患者として登録されている者の接触者からの発病を網羅することにより、マラウィにおける現行の接触者健診実施状況の正確な評価と、初発患者の感染性のリスク要因となりうる属性を検討し、今後の接触健診の効率的な実施に資する資料を提供することを目的とする。

【方法】マラウィ・リロングウェにおける 38 の TB Registration Sites の中から 24 ヶ所を対象として選択し、各保健所で保存されている接触者健診台帳の内容を端末に写し、データを収集した。

【成果】現地の保健所で情報収集するための入力様式を EpiInfo で作成し、講習会を開催して調査員と監督者に使用方法に関するトレーニングを実施した。現地へ調査に使用するタブレット 2 台を送付した。パイロット調査として 2 ヶ所の保健所で調査を実施し、本調査として残りの 22 ヶ所の保健所でのデータを収集

し、紙媒体での健診記録を電子データ化した。
【結核対策への貢献】接触者健診事業の記録の一部を電子化したことにより、今後のマラウィ国における接触者健診の優先度の基準となりうる接触者健診対象者の属性等に関して、詳細な分析を行いやすい形式に変換することができた。

③中国における入国前結核スクリーニング事業実施に向けた事前調査（新規）
【研究担当者】三橋かほり、内村和広、河津里沙、大角晃弘
【目的】有効な入国前結核健診事業を実施するために、中国の結核予防対策の課題をふまえ、日本の入国前結核健診制度を導入する必要がある。そのため、本研究では以下の内容を中心に、中国における結核対策の現状を把握する。
（ア）中国の結核感染状況と出国者の人口学的動態・社会経済的特徴との関係性。
（イ）中国の防疫システムに関する国・省・市レベルの特徴。
【方法】現地の医療・学術機関及び学術データベースより、中国における健診事業・結核予防対策に関する情報の収集と整理を行った。
【成果】中国の結核の感染状況及び予防対策に関する政策の整理に加え、特に、リスク集団とされる流動人口・学校集団に対する結核予防対策の関連法規と当該分野に関する研究の文献を収集・整理した。それらを通じ、中国では近年、新しい結核予防サービスシステムが構築されている現状が明らかになると同時に、今後、導入が予定される日本の入国前健診事業もこうした中国側の結核予防サービスといかに有効的に接合出来るかが課題となることが判明した。
【結核対策への貢献】中国の結核予防サービスシステムの現状を分析することで、日中の結核対策の相違が明らかとなり、その結果、日本の入国前健診制度導入に向け、重点的に支援すべき項目の提示が可能となる。

④カンボジア全国薬剤耐性調査における菌株の分子疫学（継続）
【研究担当者】松本宏子、村瀬良朗、山田紀男、御手洗聡
【目的】カンボジア第 3 回全国結核薬剤耐性調査（平成 30 年）の対象とされた結核菌株の内、221 株を用いて全ゲノム解析を行い、カンボジア国内や近隣諸国との分子疫学的比較により現状の感染状況を把握し、耐性菌について系統発生学的に解析する。
【方法】対象菌株はカンボジアでの National Drug Resistance Survey において分離された 211 株である。これらの結核菌株を 2%小川培地に純培養し、菌株から DNA を抽出する。DNA 抽出法は、結核研究所で開発したビーズ法を採用した。次に、ライブラリー調製後、次世代シーケンサー：Next Seq 550 で測定する。測定した結核菌株とベトナムやタイで分離された結核菌を全ゲノムマッピング解析し、CASTB をはじめとするデータベースを用いて耐性遺伝子や系統発生学的に比較する。
【成果】既に、菌株は輸入され、DNA を抽出中である。
【結核対策への貢献】カンボジアでの分子疫学調査を実施することで当該国での結核対策、特に耐性結核の封じ込めに貢献する。また、ベトナム、タイなどの近隣諸国との同種の SNPs や耐性領域などの遺伝子を

持つ結核菌の拡散状況の比較による解析が可能である。

⑤結核高まん延国における一般住民を対象とした結核健診におけるAI-CAD活用に関する研究（新規）
【研究担当者】岡田耕輔、山田紀男
【目的】近年、医療分野においてもAI-CAD（Artificial Intelligence-Computer Aided Detection）が実用化され、医療機関における胸部X線検査CXRの分野にも応用されつつある。しかしながら、異なる結核リスク（無症状、有症状、結核菌陽性など）集団におけるAI-CADの有用性を検討した例は少ない。そこで、一般住民結核健診データを用いて、AI-CADの有効性を評価する。
【方法】ミャンマーの国家結核プログラムの承認の下、ヤンゴンにて現地NGOが実施している一般住民を対象とした結核健診データを用いて、富士フィルムの AI-CAD （Lunit）による読影結果と現地医師による読影結果（一次読影、二次読影）を比較することにより、その有用性を検討する。
【結果】令和2年7月にはミャンマー国倫理委員会での審査に至った。倫理委員会からの指摘事項を受けて直ぐに修正版を再提出したが、9月になって新型コロナウイルス感染症が急拡大したために、健診活動とそれに伴う本研究活動は中断される事態が続いている。
【結核対策への貢献】実施された際は途上国の結核診断に貢献することが期待される。

２．結核発生動向調査事業
①結核発生動向調査（結核登録者情報調査）の運用支援
【研究担当者】内村和広、河津里沙、濱口由子、宮本かりん、大角晃弘
【目的】全国の保健所、自治体に向け、結核登録者情報システムのシステム運用支援を行い、結核年報統計の円滑な作成を行う。
【方法】結核登録者情報システムの運用を運用業者と協力し、全国に保健所、自治体への結核登録者情報調査入力の支援を行う。電話やメールによる保健所、自治体からの質問などに回答対応をする。結核統計の直観的、視覚的に優れた情報還元方法を開発する。
【成果】令和2年7月13日に2019年結核登録者情報調査年報確定が行なわれた。その後、厚生労働省発表の「2019年結核登録者情報調査年報集計結果について」の作成支援、結核予防会刊行「結核の統計2020」の資料作成を行なった。追加資料（追加統計表、結核年報シリーズ）を臨床・疫学部疫学情報センターホームページにて公開した。Microsoft社のPower BIツールを用いた結核対策指標値2019（都道府県、政令市版）を同ホームページにて公開した。
【結核対策への貢献】自治体、保健所での結核登録者情報システムの年報作成業務の支援及び結核年報の円滑な作成、及び分かりやすく操作しやすい情報還元ツールの開発により保健所、自治体での発生動向調査事業を推進する。

②結核発生動向調査（結核登録者情報調査）の統計資料作成および公表
【研究担当者】内村和広、河津里沙、濱口由子、吉山崇、平尾晋、太田正樹、大角晃弘
【目的】結核発生動向調査年報の公表資料である「結核の統計」について令和3年より大幅な改訂を行う予

定であり、その準備及び基礎工程を令和２年中に行う。
【方法】結核発生動向調査年報の公表資料である「結核の統計」を 2021（令和 3）年版より改訂を行うため、2019（令和元）年データにより試行版の作成を行う。
【成果】2019（令和元）年データを使用し、解説部の各章を担当者が執筆した。各章は 1.新届出数、率、推移、2.都道府県政令市別新届出数、率（全体、外国出生は 5 章で）、3.臨床的背景（肺、肺外、菌陽性、臨床診断、合併症、治療歴）、4.薬剤感受性、5.外国出生患者、6.社会的属性、7.患者発見、8.LTBI、9.治療、10.治療成績からなり、統計部の表を参照して解説を基本とし、図やまとめた表を囲み（BOX）のかたちで挿入した。
【結核対策への貢献】分かりやすい結核発生動向調査年報の公表資料を作成することにより、医療・保健関係者は下より、より広く国民の中での結核についての普及啓発を行う。

③結核発生動向調査（結核登録者情報調査）の精度を向上するための研究－多剤耐性結核登録患者の調査（継続）
【研究担当者】内村和広、河津里沙、濱口由子、大角晃弘
【目的】結核登録者情報調査に登録された、多剤耐性結核（MDR）患者の情報について保健所に実地調査を依頼し、結核登録者情報調査の精度を検証する。
【方法】調査対象は平成 30～令和元年に登録された多剤耐性結核患者とする。調査項目は菌検査、治療内容、入院期間、治療期間、治療成績とし、結核登録者情報調査に入力された情報との比較検証を行い、多剤耐性結核患者の治療成績の判定定義について再検討を行う。
【成果】保健所への実地調査は、新型コロナウイルス感染症の対応による保健所の業務負荷を考慮して今年度は実施できなかった。そのため平成 28～30 年の結核登録者情報調査上の多剤耐性結核患者の治療成績の詳細を検討した。平成 28 年登録 MDR 患者 56 人の平均年齢は 55 歳と若く、18 人は外国出生患者であった。治療成功は 52%と約半数で、20%の死亡があった。治療中断は 13%あったが、外国出生患者は 5 人が転出（全員国外への転出）で治療成績が把握できなかった。
【結核対策への貢献】結核対策上重要である多剤耐性結核患者の結核登録者情報調査情報の精度を検証することで、結核登録者情報調査情報の信頼性を向上させる。

３．抗酸菌レファレンス事業
①一般検査室で同定不能となった抗酸菌の同定
【研究担当者】五十嵐ゆり子、近松絹代、青野昭男、森重雄太、村瀬良朗、髙木明子、御手洗聡
【目的】一般検査室で同定できなかった抗酸菌を遺伝子解析により同定する。
【方法】菌種不明の抗酸菌から DNA を抽出し、16S rRNA、*rpoB*、*hsp65* 等の遺伝子の相同性を解析する。相同性 98.7%以上を以て同一菌種と判定する。場合により全ゲノム解析を加える。
【成果】令和２年中に 70 件の検査依頼を受託している。多くは *M. abscessus* complex の亜種同定及び MIC 測定であり、その他発育不能菌の検体からの直接同定（*M. haemophilum* 及び *M. genavense* が殆どを占める）依頼が多かった。

【結核対策への貢献】抗酸菌稀少菌種の臨床経過に関する症例報告が行われ、知見が蓄積される。

②WHO Supranational Reference Laboratory 機能

【研究担当者】青野昭男、山田博之、五十嵐ゆり子、近松絹代、髙木明子、御手洗聡

【目的】フィリピン、カンボジア及びモンゴル国における結核菌薬剤感受性検査の精度保証

【方法】パネルテスト目的で耐性既知の結核菌株を送付し、結果を評価する。

【成果】アントワープからのパネルテスト株の配布が結核菌株の汚染により例年より大幅に遅れ、令和 2 年 1 月中に配布されたため、結果の集計が大幅に遅れた。そのため各国への株の送付が令和 2 年第三四半期になり、新型コロナウイルス感染症の影響で航空便が運休となった国もあったため、現在もパネルテスト株の配布自体が実施できていない。現在、各国へ問い合わせ及び輸送手配中ある。

【結核対策への貢献】WHO Western Pacific Region における Supra-national reference laboratory として、薬剤耐性サーベイランスの精度評価を通じて、アジア地域の結核対策の評価に貢献する。

４．日本医療研究開発機構（AMED）

①結核低まん延化を踏まえた国内の結核対策に資する研究-接触者健診システムの活用（新規）

【研究担当者】内村和広、河津里沙、大角晃弘

【目的】接触者健診の評価のための量的指標値の出力も行うことが可能となる接触者健診の台帳管理システムの活用を進め、日本での接触者健診実施状況の評価のための情報を得ることを目的とする。

【方法】前年までの AMED 加藤班で研究した接触者健診の評価指標並びに開発を行った接触者健診台帳システムの改良を行う。

【成果】今年度は保健所へのシステムの導入及び実地データの収集を予定したが、新型コロナウイルス感染症の影響で保健所での導入が進まなかった。そのため、マニュアルを整備し、全 5 章、54 ページのものを作成した。新機能として、主に接触者情報の提供を想定し、セキュリティの確保を目的のため患者及び接触者の csv ファイル又はエクセルファイル出力時に自動暗号化機能を追加した。暗号化済み出力ファイル名は自動で付加され、ファイル名に対応した暗号化パスワードはシステム内指定フォルダにテキストファイルで保存される。さらに、暗号化された患者及び接触者のメール送信機能も、パスワードを別メールで送信できる機能として実装した。

【結核対策への貢献】開発システムを全国の保健所に公開し、保健所における接触者健診の情報収集整理の標準化を進め、保健所間での接触者健診実施状況の格差是正を図る。

②結核低まん延化を踏まえた国内の結核対策に資する研究－結核患者負担に関する研究（新規）

【研究担当者】内村和広、河津里沙、宮本かりん、大角晃弘

【目的】結核患者の高額な家計における自己負担（結核に関する支出が家計の 20%以上、破局的費用負担）を 0 にすることを達成するため、日本における結核患者の治療に関する直接並びに間接的費用の調査を、特に多剤耐性結核患者を主な対象として行う。

【方法】横断的研究とコホート研究を行う。WHO が開発したガイドラインに沿って実施する。調査は WHO

の調査項目を日本の状況に調整したもので、患者の属性、結核と診断されるまでの支出状況、結核治療中の支出状況及び家計収入からなる。

【成果】今年度は複十字病院でのパイロットスタディを行った。対象の MDR の 2 名は（ア）20 歳代フィリピン人女性と（イ）50 歳代日本人男性であったが、両者ともに多剤耐性結核の発病、治療により就業機会の喪失や就業時間の減少による収入減が世帯家計に及ぼす影響が大きかった。（ア）は 23%の年収減少、（イ）は 38%の年収減少に加え、抗結核薬の新薬を使用しており直接治療費として毎月 44,000 円の自己負担があった。（ア）、（イ）ともに破局的費用負担の範疇であった。

【結核対策への貢献】先進国での結核患者家計調査はまだ実施も少なく、WHO の世界結核終息戦略のうえでも貴重なデータとなる。

③わが国における外国生まれ結核患者対策のあり方についての検討（新規）

【研究担当者】大角晃弘、河津里沙、内村和広、吉山崇、高柳喜代子（*総合健診推進センター）、中西好子*、加藤誠也

【目的】わが国における外国生まれ結核患者対策のあり方について、その概要をまとめる。

【方法】（ア）入国前結核健診事業を実施している国における入国後結核（含潜在性結核感染症）健診事業実施状況に関する情報収集と整理を目的としたシステマティックレビュー。（イ）インドネシア出生技能実習生における IGRA 陽性率の調査。

【成果】（ア）システマティックレビューの準備として研究計画案の作成を開始。（イ）新型コロナウイルス感染症拡大のため、インドネシア出生技能実習生の入国が中断し、同実習生を対象とする IGRA 陽性率の検討は未実施。

【結核対策への貢献】わが国における外国生まれ結核患者対策のあり方に関する手引きが作成され、その対応が改善する。

④技能実習生における結核の現状に関する研究（新規）

【研究担当者】河津里沙、内村和広、大角晃弘

【目的】技能実習生における結核既感染率を調査する。

【方法】令和 2 年に在留資格「技能実習」で入国した外国出生者を対象に、入国後に日本語研修を受ける研修センターにおいて IGRA 検査を実施する。対象者は 100 人とし、検査結果が陽性だった者に対しては追跡調査を行う。

【成果】新型コロナウイルス感染症の世界的な流行の影響で技能実習生の受け入れが中止になったため、実施に至らなかった。

【結核対策への貢献】技能実習生の結核発病リスクの把握により対策に寄与することが期待される。

⑤多剤耐性結核治療実態に関する研究－結核療法研究協議会（継続）

【研究担当者】吉山崇

【目的】日本における、多剤耐性結核の実態を検討する。

【方法】結核療法研究協議会参加施設に呼びかけて、多剤耐性結核症例の登録を行う。平成 30 年度中に登録のプラットフォームを作り、療研参加施設に連絡を行った。令和元年度に登録を開始した。
【成果】令和 2 年 12 月までに 104 例の報告があった。男性 66 例、女性 38 例であった。10 歳代 5 例、20 歳代 30 例、30 歳代 17 例、40 歳代 9 例、50 歳代 11 例、60 歳代 15 例、70 歳代 5 例であった。日本 46 例で半数弱、中国 23 例、ミャンマーとフィリピン 8 例、ベトナム 7 例、パキスタン 3 例であった。LVFX 耐性が 35 例、感性が 59 例であった。ベダキリン、リネゾリド耐性については報告がなかった。
【結核対策への貢献】多剤耐性結核対策への基礎情報となる。

⑥結核治療中の皮疹症例の検討－結核療法研究協議会（継続）
【研究担当者】吉山崇
【目的】日本における、皮疹に対する治療方針のガイドラインを形成する。
【方法】結核療法研究協議会参加施設に呼びかけて、有皮疹例のプロスペクティブな記述調査を行う。 平成 30 年度は、プロスペクティブな登録システムを形成し、令和元年度から登録を開始した。
【成果】令和 2 年までに 224 例症例を収集している。各年齢層にあり結核発症状況を反映し 60 歳代 30 名、70 歳代 56 名、80 歳代 49 例、90 歳代 30 例と高齢層に多かった。男性 136 例、標準 4 剤治療中が 141 例と多く、原因薬剤は不詳が 143 例と 65%、残りは RFP が 32 例であった。薬中止有り 127 例、減感作有り 57 例で、薬継続例が 94 例、薬をいったん中止したが HR 継続可能が 80 例、リファンピシンをリファンブチンに変更した例は、すべて使用可能となり 5 例であった。現在論文作成中である。
【結核対策への貢献】診療指針作成のために有用である。

⑦結核まん延国出身者に対する AI を用いた放射線画像スクリーニングの評価（新規）
【研究担当者】吉山崇、星野豊、高柳喜代子（総合健診推進センター）、加藤誠也
【目的】本研究は、結核まん延国出身者の胸部 X 線画像スクリーニングにおいて AI 読影を試み、その有用性を検討するものである。
【方法】東京都結核予防会の協力を得て、日本語学校健診における画像を用い、AI による存在診断を行った例と行わなかった例での最終的な結核正診率の比較を行う。その準備として、過去の健診画像に対して AI 存在診断を行い、AI 存在診断の結核見落としの有無を検討する。
【成果】東京都日本語学校健診は例年 6,000 人規模で行われるが、今年は新型コロナウイルス感染症の影響で 700 名が対象となり、うち、630 名が受診したが、対象者に結核患者がいなかったため評価不能であった。
【結核対策への貢献】入国前健診の質が向上する。

⑧結核病床についての医療提供体制の各自治体における体制整備状況の検討（新規）
【研究担当者】吉山崇、加藤誠也
【目的】結核症の減少とともに、結核必要病床数が減少しているが、同時に、結核病床そのものも減少し、結核病床が存在しなくなった県もみられている。これらの県においても、結核医療提供は問題なく行われ

ているが、そのために、自治体の介入による空気感染隔離室を持つ病院のネットワークの形成が必要であった。空気感染隔離室をもつ病院の情報共有とネットワーク化なき対応は、今後の結核医療提供体制の崩壊を招く危険がある。
【方法】自治体における結核医療提供体制の今後の見通しについて、都道府県にアンケート調査を行い、今後の結核医療提供のあり方を検討する。また、アンケートの後に各自治体の状況を検討するための自治体訪問を計画する。
【成果】35 都道府県のうち 26 都道府県で 2,390 病床中 767 の結核病床が新型コロナウイルス感染症対策に転用された。しかし、そのために、結核病床で入院困難、入院待ちが発生したのは 10 都道府県であった。転用した都道府県でも、新型コロナウイルス感染症に使用した病床中結核病床が占める割合は、10%以上の都道府県が 5 で最大新型コロナウイルス病床の 19%を結核病床が占めた。新型コロナウイルス感染症対策における結核病床の割合が測定され、また、転用に伴う結核患者への問題の発生の有無には地域差があることが明らかとなった。
【結核対策への貢献】結核病床の整備状況が改善する。

⑨INH、RFP を含む潜在結核感染治療の実態調査－結核療法研究協議会（新規）
【研究担当者】吉山崇
【目的】潜在結核感染症治療については、結核病学会予防委員会、治療委員会合同で、INH+RFP の 3 ヶ月治療、RFP の 4 ヶ月治療について、これまで以上に重視する勧告を行った。今後、結核医療の基準の改定後、INH6–9 ヶ月治療に代わって行われる症例が増えると想定される。それらの治療の結果を集計し、報告する必要がある。
【方法】結核療法研究協議会参加施設に呼びかけて、潜在性結核感染症治療で INH6–9 ヶ月症例、INH+RFP3 ヶ月症例、RFP4 ヶ月症例の登録を行い、その治療成績、有害事象、その後の結核発病の検討を行う。
【成果】結核医療の基準の改定が遅れ、INH、RFP を含む潜在結核感染治療がまだ実施されていないため、本調査は実施していない。
【結核対策への貢献】潜在結核感染治療の質の向上により結核発病者が減少する。

⑩多剤耐性結核症の多施設共同研究（新規）
【研究担当者】吉山崇
【目的】多剤耐性結核の日本における標準治療を確立することが必要である。多剤耐性結核の治療を積極的に行っている複十字病院、東京病院、近畿中央胸部疾患センター、大阪府呼吸器アレルギー病センターにおける症例のまとめ、及びこれら 4 施設の情報共有により、新たな多剤耐性結核症の治療体制を構築する必要がある。
【方法】上記 4 施設の情報共有体制を作り、新たな多剤耐性結核治療標準化のための議論を行う。
【成果】現在、WHO の推奨ガイドラインに従った治療及び ATS／CDC／IDSA／ERS の推奨ガイドラインに従った治療が国際標準となりつつあり、これに従えば、ベダキリン、リネゾリド感性菌においては治療失敗がほとんど起こらない。研究計画ではデータベースの作成を予定していたが、4 病院の経験でも多剤耐

性結核が治癒する疾患となり、かつ、治療中断が病院ベースの情報収集では転院症例など困難であることから、通常のコホートデータベースの意義は少ないと考えられる。新たなデータベースの在り方を検討中である。
【結核対策への貢献】多剤耐性結核の治療が改善する。

⑪結核感染伝播の数理的可視化とゲノム分子疫学調査の有用性評価（継続）
【研究担当者】村瀬良朗、大薄麻未、森重雄太、青野昭男、近松絹代、山田博之、五十嵐ゆり子、髙木明子、御手洗聡
【目的】複数の自治体と連携し、広域的に結核菌ゲノム分子疫学調査を実施することの有用性と課題を明らかにする。
【方法】東北 6 県の研究協力自治体・地方衛生研究所より結核菌株を送付していただき、結核菌ゲノム解析を結核研究所にて実施する。結核菌株間のゲノム相同性を評価し、分離地域、基本的な患者疫学情報等を分析する。当該地域において結核感染が発生した地理的範囲や疫学的な特徴を明らかにする。
【成果】東北 6 県から収集された結核菌 921 株を対象にゲノム配列比較を実施した。クラスターの 80%（40／50）は同一県内の株で構成されていたが、20%（10／50）は複数県由来の菌株で構成されていた。疫学的接触が強く疑われる群は、そうではない群と比べて、有意に近距離で発生しており（ペアワイズで比較した株間の分離距離における中央値、0 km [0-5 SNVs] vs 127 km [13- SNVs]）、$p<0.01$）、63%は同一保健所管内で発生していた。
【結核対策への貢献】東北地域における結核感染伝播が生じる地理的範囲を推計することで、接触者健診等の効率的実施に資する。

⑫活動性肺結核患者の感染性評価（新規）
【研究担当者】御手洗聡、青野昭男、村瀬良朗、近松絹代、山田博之、五十嵐ゆり子、髙木明子、奥村昌夫（複十字病院）
【目的】活動性肺結核患者から咳嗽に伴って環境中に飛散する飛沫あるいは飛沫核の到達範囲及び生菌の排菌期間を患者環境中で測定し、病院環境の危険度と感染力維持期間をバイオエアロゾルから直接評価する。
【方法】結核治療前に患者周辺環境からカスケードインパクターを用いてバイオエアロゾルを収集し、寒天培地に粒子径別に噴霧接種することで環境中の結核生菌を回収する。過去の研究から飛沫あるいは飛沫核の粒径は判明しており、それぞれどの程度の割合で患者から生菌として排菌されているか評価する。次いで治療開始後 1 週間ごとに退院までの期間患者周辺のバイオエアロゾルを収集し、生菌の減少あるいは消失について評価する。咳嗽中の飛沫・飛沫核が治療開始後いつまで感染性の生菌を維持するのかを明らかにする。
【成果】新型コロナウイルス感染症パンデミックの影響により、病棟での検体収集が困難となったため、現在のバイオエアロゾル収集技術と新しい 16S-ITS メタゲノム解析について検討を行った。バイオエアロゾル収集技術として、古典的なカスケードインパクターによる収集では活動性結核患者の 25～60%でしか結核菌陽性を証明できていないが（Fennelly KP, et al. 2004, Acuna-Villaorduna C et al. 2018）、一方で咳

嗽を伴わない自然呼吸の呼気中にも 1 時間で平均 7.5CFU の結核菌が含まれていることが示されていた（Patterson B, et al. 2021）。サンプリングの方法としてインピンジャーとサイクロン捕集を併せたコリオリスが高い捕集能を示すという報告があった。16S-ITS メタゲノム解析では、抗酸菌種を同定し、含有される割合を正確に診断可能であった。
【結核対策への貢献】人為的な検査処理を行わないバイオエアロゾル中の結核菌の活性状態と治療効果について、従来法に従った検査結果との相違があるかどうかが明確となる。二週間以内のバイオエアロゾル感染の可能性低下が示されれば、入院期間の短縮に繋がりうる。

⑬*Mycobacterium abscessus* のゲノム解析と遅発育性抗酸菌用検査法開発（新規）
【研究担当者】御手洗聡、青野昭男、村瀬良朗、近松絹代、山田博之、五十嵐ゆり子、髙木明子、森本耕三（複十字病院）
【目的】*Mycobacterium abscessus* complex （MABC）の各亜種のゲノムの特徴を臨床情報とともに解析する。感染制御に資する情報を提供する。また、遅発育性抗酸菌用の薬剤感受性検査キットを開発する。日本国内には適切な検査キットがないため、開発は必須である。
【方法】MABC の地域的あるいは時間的流行状況を明らかにし、*M. abscessus* と *M. massiliense* の病原性の違いについても解析する。また、日本国内で高頻度に分離される遅発育性抗酸菌の最小発育阻止濃度（MIC）を測定するための米国 CLSI 準拠キットを開発する。日本国内、台湾あるいはその他の国から病原性が明確な MABC 株を収集し、ゲノム解析を実施する。解析結果に基づいて機能解析や感染制御対策を立案する。CLSI M24 3rd ed の基準に準拠して、遅発育菌用 MIC プレートを設計し、日本国内で高頻度に分離される抗酸菌を用いて精度を評価する。
【成果】日本国内及び台湾から *M. abscessus* complex 255 株を収集し、全ゲノム解析を実施した。ANI により亜種を分類し、*M. abscessus* が 50.2%、*M. massiliense* が 48.6%、*M. bolletti* が 1.2%分離された。クラスター解析により、全世界に共通して存在するクラスターに属する株とは別に、アジア地域に特異的と思われる系統が発見された。また特定の系統が T28C sequevar と関連していることも明らかとなった。遅発育菌用 MIC プレートについては基本デザインを作製し、プロトタイプを評価中である。テストタイプ評価のため、*M. avium-intracellulare* complex 株を日本全国から 200 株収集した。*M. abscessus* complex の流行状況に世界的規模の系統と、地域特異的な系統が存在することが明らかとなった。この系統の分布に何らかの理由があるのか、臨床情報との関連から解析を進めていきたいと考える。
【結核対策への貢献】*M. abscessus* の系統解析に関する論文を準備中である。地域特異的な系統が明らかになることにより、対策の策定に有用な情報を提供できる可能性がある。また CLSI M24 3rd ed に準拠した遅発育性非結核性抗酸菌用の MIC 測定キットが使用可能となることによって、非結核性抗酸菌治療に関するエビデンスの蓄積が期待される。

⑭潜在性結核感染状態からの発病に関わる菌側因子の同定と評価（新規）
【研究担当者】村瀬良朗、森重雄太、青野昭男、近松絹代、山田博之、五十嵐ゆり子、髙木明子、御手洗聡
【目的】結核の再発では、前回治療時に残存した結核菌が宿主体内で持続感染状態となり、再び増殖を開始

することで発病する。持続感染状態から再増殖へ移行するための菌側因子を解明することで、再発や潜在性結核感染からの発病を予測するための診断法や治療法の開発に必要な情報を提供する。

【方法】再発前後に分離された結核菌株について第三世代シーケンサーを活用した網羅的な結核菌全ゲノム配列比較を実施し、持続感染状態となった結核菌が獲得した特異的な変異を明らかにする。

【成果】内因性再燃 5 症例由来の 19 株について、ナノポアシーケンサー及びイルミナシーケンサーを用いた全ゲノム解読を実施し、完全長ゲノム配列を同定した。また、再発前後の変異を網羅比較した。SNVs は 0〜5 箇所、Indel は 0〜3 箇所の微小変異が見られたが、症例間における変異の共通性は認められなかった。

【結核対策への貢献】結核の再発や潜在性結核感染からの発病を予測する診断法の開発に必要な情報を提供する。

⑮VBNC 結核菌の迅速検出系および生理状態の定量的解析法の開発（継続）

【研究担当者】森重雄太、村瀬良朗、五十嵐ゆり子、近松絹代、青野昭男、山田博之、髙木明子、御手洗聡

【目的】生体内で休眠した結核菌が再増殖する機構を解明するため、発育不能（VBNC）結核菌の迅速検出系及び VBNC 結核菌の生理状態の定量的解析法を構築し、VBNC 結核菌の生化学的・分子生物学的特徴を明らかにする。

【方法】イメージングによる結核菌代謝活性測定系の構築を試みた。特に、CTC 還元法による呼吸活性と BONCAT 法によるタンパク質合成活性測定系の最適化を行った。これらの代謝活性測定系を、電子伝達系阻害薬 Diphenyleneiodonium （DPI, Yeware et al. 2019）によって誘導した VBNC 結核菌に応用し、その代謝活性を蛍光顕微鏡下で測定した。

【成果】対数増殖期の結核菌集団の約 65%が呼吸活性を、約 60%がタンパク質合成活性を、それぞれ有していることを示した。また、DPI 処理菌集団の代謝活性は、DPI の呼吸鎖阻害効果により未処理菌集団の約 27%に低下した。一方、エステラーゼ活性は未処理菌集団の約 84%と大きな低下は認められなかった。現在、タンパク質合成活性を測定している。

【結核対策への貢献】VBNC 結核菌を標的とする診断法開発や創薬の基盤となる知見を蓄積する。

⑯非結核性抗酸菌超薄連続切片の透過電子顕微鏡観察によるストラクトーム解析（継続）

【研究担当者】山田博之、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、御手洗聡、山口正視（千葉大学真菌医学研究センター）

【目的】結核菌標準株 H37Rv（ATCC 27294）、大腸菌 U14-41（ATCC 23501）及び *Mycolicibacterium smegmatis*（ATCC 19420）の電子顕微鏡レベルの定量的、三次元的全細胞構造情報（ストラクトーム）解析（三次元構造解析）を行い、基礎形態情報を取得して論文発表した。非結核性抗酸菌症の原因菌である *Mycobacterium avium, M.intracellulare, Mycobacteroides abscessus* 等のストラクトーム解析を行い、そのデータを用いて菌体の三次元再構築を行う。また、既に論文化した結核菌、*M. smegmatis*、大腸菌との定量的な比較検討を行う。

【方法】液体培地で培養した抗酸菌を急速凍結置換固定法で処理し、エポキシ樹脂包埋超薄切片で連続切片

を作製し観察する。菌体のサイズ計測並びにリボソーム等の菌体構成成分を定量して、ストラクトーム解析を行い、観察菌体数を増やして、データの信頼性を増すとともに、結核菌で得られたデータと比較する。また、画像解析ソフトウェアを用いて、菌体の三次元再構築を行う。

【成果】今年度、担当する他の事業及び所内外からの複数の電顕観察依頼が重なったため、新たな進捗は得られなかった。次年度、サンプル調製、観察を施行する。

【結核対策への貢献】抗酸菌の基礎形態と病原性の関連を明らかにし、感染機序、宿主細胞内での生存機構の解明に役立てることにより、将来、感染防御、宿主細胞内での殺菌を促進する方法を探るための重要な基礎研究データを蓄積した。

⑰結核菌感染細胞における phagosome-lysosome fusion 発生頻度、phagosome vs. lysosome fusion ratio、phagosome 内生死菌数の SSSEM 法に基づく定量的解析（継続）

【研究担当者】山田博之、近松絹代、青野昭男、御手洗聡、山口正視（千葉大学真菌医学研究センター）

【目的】結核菌は代表的な細胞内寄生菌である。これまで、結核菌の細胞内寄生については多くの論文が発表されており、感染後、長期にわたり細胞内寄生を可能にしているのは、結核菌が宿主細胞による phagosome と lysosome との融合（P-L fusion）を阻止する機構によるものとされている。電子顕微鏡を用いて、様々な感染状況において phagosome と lysosome の膜の融合を詳細に観察し、実際の P-L fusion の発生頻度、1phagosome 全体で fusion する lysosome の数と殺菌効率との関係を電顕的に三次元的に可視化、定量することを目的とする。

【方法】BSL-3 領域で結核菌強毒株を THP-1 細胞に感染させ、感染した細胞を経時的に glutaraldehyde（GA） 固定後、急速凍結・凍結置換してエポキシ樹脂サンプルを調製し、感染細胞全体の超薄連続切片を作製して、連続切片 SEM 法（Serial section SEM、SSSEM 法又は Array Tomography 法）にて走査型電子顕微鏡（SEM）で反射電子像を観察する。これにより細胞全体の三次元再構築を施行し、感染細胞内の生死菌の定量、局在部位、P-L fusion の出現頻度、P-L 融合比、cytosol への抜け出し頻度を評価し、感染細胞の活性化状態、感染結核菌の株による違いを比較検討する。

【成果】宿主細胞を GA 固定後に急速凍結する予備実験を施行しているが、細胞の電顕観察で期待された微細構造の保存が確認できなかった。急速凍結の不全が原因と考えられ、凍結に用いる特注グリッドをいくつか作製し、問題解決に向けて試行している。

【結核対策への貢献】P-L fusion を起こしやすい免疫学的状況を明らかにすることで、結核菌感染後に宿主細胞内で殺菌するメカニズムを促進するための重要な基礎データを蓄積し、将来の対策に貢献する。

⑱Family *Mycobacteriaceae* の 5 属間の形態学的特徴の比較検討（継続）

【研究担当者】山田博之、近松絹代、青野昭男、村田和義（生理学研究所）、宮崎直幸（筑波大学）、香山容子（テラベース株式会社）、藤原永年（帝塚山大学）、前田伸司（北海道科学大学）、御手洗聡

【目的】Family *Mycobacteriaceae* は従来 1 科 1 属であった。平成 30 年に改定されて残された genus *Mycobacterium* と新たな 4 属への再編が提唱された。この分類はその後、改変前の 1 科 1 属に戻ったが、提唱された属名、種名は heterotypic synonym として残され、これらの属の個々の種の菌体が持つ形態学

的特徴の属内における類似性、属間の有意差ある相違の有無について検討し、新分類の有効性、妥当性を検討する。

【方法】結核研究所菌バンクの保存された family *Mycobacteriaceae* に属する菌を液体培地で培養し、一部を分取し、遠心後、沈渣に 2.5%グルタルアルデヒドを加えて固定した。リン酸緩衝液で洗浄後、遠心により菌量を 20 倍に濃縮し、200 µl を pore size 5.0 µm の Acrodisk filter でろ過して菌塊を分散させた。このろ液約 1 µl を急速凍結し、透過電子顕微鏡で観察、写真撮影した。電子顕微鏡画像を Fiji／ImageJ を用いて解析し、菌体直径、菌体長、菌体周囲長、真円度、aspect ratio （AR）を取得し、種、属ごとの平均値、標準偏差、最小値、最大値を比較し有意差の有無を検討した。

【成果】*Mycobacteriaceae* 科合計 5 属の 35 種 38 株、2,011 細胞についての基礎形態情報の比較データを取得した。50 の属間比較のうち、44 の比較で有意差が見られた。また、結核菌群 5 種 6 株の種間比較で *M. bovis* と *M. microti* が他種と有意差を示した。*Mycobacteroides* 属 6 種の比較では、*M. chelonae* が全ての比較で他種と有意差を示した。一方、*M. abscessus* subsp. *bolletti* と *M. abscessus* subsp. *massiliense* 間の全ての比較で有意差は見られなかった。以上の結果から平成 30 年に提唱された *Mycobacteriaceae* 科の再編は genotype に基づくものであるが、菌体基礎形態にも反映されていることが明らかになり、再編の妥当性が支持された。今後、未観察の種の基礎形態情報を蓄積しデータの信頼性を確立し、結核、非結核性抗酸菌症の感染、病理発生、治療のための基礎情報の充実に寄与したい。

【結核対策への貢献】抗酸菌の基礎形態と病原性の関連を明らかにして感染機序、宿主細胞内での生存機構の解明に役立てることにより、将来、感染防御、宿主細胞内での殺菌を促進する方法を探るための重要な基礎研究データを蓄積した。

⑲結核菌小集団における活動制御因子の探索（継続）

【研究担当者】髙木明子、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、下村佳子、細谷真紀子、森重雄太、大薄麻未、村瀬良朗、山田博之、御手洗聡

【目的】潜在性結核感染症（LTBI）対策の一つとして、発病予防ワクチンや活動性肺結核へ移行を予測できるバイオマーカー等の開発が盛んに行われている。本研究では、通常の菌集団の解析では活動性の異なった菌が混在し、遺伝子発現状況を正確に評価出来ない可能性を仮定して、対数増殖期の結核菌を用いて活動性マーカーで活性の揃った菌集団のみを選択し、網羅的遺伝子発現解析を行うことで活動制御因子を検索する。

【方法】菌集団より活性の異なる複数の小集団から網羅的遺伝子発現解析を行うための実験系を確立し、同手法を用いて様々な臨床分離株を解析することで新たな活動制御因子ついて幅広く探索を行う。

【成果】活性の異なる菌集団は、通常の菌集団と異なった遺伝子発現を認め、新たな活性制御候補因子となる可能性が示された。呼吸活性の異なる 2 群間比較では、検出変動遺伝子（DEG）は 68（p-value<0.01）で、膜蛋白質の他、仮想蛋白質が 1／4 を占め、代謝活性の異なる群でも仮想蛋白質をコードする遺伝子発現が多くみられた。

【結核対策への貢献】結核菌の増殖制御因子を明確化することにより、結核の活動性に関する新規診断法及び発病抑制・治療ワクチン開発への応用が期待できる。

⑳多剤耐性結核菌の効率的診断法の開発（新規）

【研究担当者】御手洗聡、吉田志緒美（*近畿中央医療センター）、村瀬良朗、青野昭男、吉山崇、露口一成*、田村嘉孝（はびきの医療センター）

【目的】多剤耐性結核菌の迅速診断法として、表現型と遺伝子型の両方からアプローチを行う。XDR 迅速特定・評価用 MIC キットの開発や診断アルゴリズム開発、遺伝子変異解析を利用したゲノム感受性試験法評価を前向きに実施する。

【方法】多剤耐性結核が疑われる結核患者に対して Xpert MTB／RIF を使用して *rpo*B 遺伝子変異を検出することにより、多剤耐性結核菌である事前確率を高める。それらの患者に対して液体培地による培養検査を実施し、陽性検体が得られた時点でイソニアジド、リファンピシンを含む最小発育阻止濃度（MIC）測定 とベダキリン、デラマニド、フルオロキノロン及び注射剤を含む二次抗結核薬 MIC 測定を実施する。初年度はこれらの MIC プレートの開発と評価を行う。並行して喀痰からのマルチプレックス PCR-次世代シークエンスによる遺伝子変異耐性診断を開始する。

【成果】多剤耐性結核を前提として、超多剤耐性の確定と使用可能な薬剤の選定を目的とした MIC パネルのプロトタイプをデザインし、極東製薬工業と共に試作した。現在、保管されている M／XDR-TB を使用してバリデーションを行っている。マルチプレックス PCR-次世代シークエンスによる遺伝子変異耐性診断を前向きに実施しており、検体から直接 14 種の薬剤耐性遺伝子変異を検出可能な例を示した。しかしながら、条件が安定していない。

【結核対策への貢献】塗抹陽性喀痰あるいは液体培養陽性検体から短時間にマルチプレックス PCR とアンプリコンディープシークエンスを行うことで、薬剤耐性結核菌に対するテーラーメイド医療が可能となる。

㉑医療用 N95 マスクの性能評価手順と再利用条件の確定に関する研究（新規）

【研究担当者】御手洗聡、五十嵐ゆり子、髙木明子、能田淳（*酪農学園大学）、皆川雄太*、戎 煜*、冨樫邦弘*、権平智*、桐澤力雄*、内田郁夫*

【目的】N95 マスクの性能に影響を与えない安全な消毒あるいは滅菌法の標準的手順の確立を目的とする。

【方法】対象とする N95 レスピレーターのメーカーとして 3M、興亜、重松、ホギとする。消毒あるいは滅菌法として、一般病院でも利用可能な方法を用い、各 N95 マスクについて使用前・消毒／滅菌後の粒径別バイオエアロゾルろ過性能を相対的に比較検討する（結核研究所）。マスクの性能（ろ過）評価には病原体バイオエアロゾルの粒径を、走査式ナノ粒子粒径分布計測器（SMPS）を使用して、適切なサイズに調製する。バイオエアロゾル及びコンプレックス形成物質の作成と解析のため、各研究協力者と協働する（酪農学園大学）。

【成果】N95 レスピレーターについて、その性能を劣化させずに効率的に滅菌消毒する方法を確定した。異なる 4 社から購入した種々の形態の N95 レスピレーターを滅菌消毒し、処理前後の 0.3μm サイズ基準粒子での透過率の変化で評価した。各社の N95 レスピレーター毎に有意に透過性が低下する滅菌消毒法は異なっていたが、4 社全てのデータを総合して解析すると、パスチュライゼーションと 0.1%次亜塩素酸処理以外は全て有意に透過率が上昇した。スチュライゼーションは 5 回繰り返しても全ての N95 レスピレーターで透過率に変化はなく、安全かつ簡易な滅菌消毒法であると考えられた。生存しているバイオエアロゾル

粒子を用いてN95 レスピレーターの性能評価手順の確立を行い、4 社の市販されているN95 レスピレーターにて性能評価を行った。評価にはウイルス、2 種の細菌をそれぞれバイオエアロゾル化し、擬似大気チャンバーに対流させた粒子を用いた。3 種のバイオエアロゾルの捕集効率を4 社のN95 レスピレーターで検証した結果、ウイルスは細菌より低い捕集効率を示す傾向が全てのN95 レスピレーターで見られた。また、使用したバイオエアロゾルごとの比較でも4 社のN95 レスピレーターよって捕集効率に違いが確認された。
【結核対策への貢献】N95 レスピレーターの再生法の確立は臨床の現場の安全性に貢献する。

㉒外国出生結核患者の生活と結核治療の両立を行うための効果的な支援のありかたの考察及び包括的な治療支援計画書モデルの作成（新規）
【研究担当者】座間智子、永田容子
【目的】外国出生結核患者の DOTS 支援については、言語、民族性、文化風習の違いから生じる困難さのみならず、若年層の患者も多いことから生活の範囲が流動的であり、治療の脱落事例も多くみられる。これを改善するには、患者と医療従事者の認識の共有、治療に向けての見通しを持った支援が必要である。日本に在住する外国出生労働者の結核療養支援に対して「治療と生活を両立できるような包括的な支援」に必要な要素を探ることは急務である。この研究では、外国人相談室の患者支援の対応を視覚化し、長期にわたる治療に必要な支援の要素を探り、関係医療機関と共有できる治療計画書開発することに焦点を当てる。
【方法】外国出生結核患者への通訳者8 名に対しインタビュー、グループディスカッションを実施した。
【成果】通訳者が、患者と接する中で経験した患者の認識、受け止め方や困難さ、日本人医療者と外国人患者の関係においてどのようなギャップが生じているのかなどについての認識を確認した。
【結核対策への貢献】異文化理解・支援対応に必要な要因を関係機関で共有できる治療計画書の作成によって、当該外国出生患者に対して適切な支援、質の高い保健サービスの提供ができることで、地域DOTS の成功率向上につながり、結核の罹患率の減少に寄与する。

㉓結核集団発生の対策に関する研究（継続）
【研究担当者】太田正樹、平尾晋、星野豊、内村和広
【目的】近年、本邦における結核罹患率は順調に低下してきているが、一方、過去 10 年間に結核集団発生は精神病院、日本語学校、在日外国人労働者が勤務する職場などで平均年40 件程度報告されている。本研究では、結核集団発生事例を収集分析し、得られた知見を学術誌等へ発表するなど保健所へ還元するとともに、保健所が結核集団発生対応の際に参考とすべき「結核集団発生対応の手引き」を更新（令和 5 年度のみ）する。
【方法】（ア）令和元年に新宿区内の日本語学校で起こった結核集団発生の疫学調査について概要を取りまとめた。（イ）平成24 年～平成26 年に地域における散発集団発生が疑われた事例について、後方視的に結核動向調査データを解析し、集団発生を早期検知できたか検討した。（ウ）本邦で過去20 数年間に発生した結核集団発生の報告を解析し、一集団発生当たりの結核及びLTBI 患者数を検討した。
【成果】（ア）日本語学校における結核集団発生が起きた際の典型的な結核患者発生状況が明らかになった。

（イ）地域における結核散発集団発生は結核動向調査の継続的監視により、早期検知の可能性があることが明らかになった。（ウ）過去 20 数年間の結核集団発生の検討により、精神科病院、高齢者施設、学校、及び刑事施設が、結核集団発生が起きた際に結核患者数ないし LTBI 患者数が多いことが明らかになった。
【結核対策への貢献】日本語学校における結核集団発生は少なからず報告があり、今回の研究が今後の日本語学校における結核対策に有用である。地域における結核散発集団発生の早期検知のため、今後、結核動向調査の継続的監視の必要性が示唆された。結核集団発生が起きた際、結核ないし LTBI 患者数が多い施設が明らかになり、重点的な対策の必要性が明らかになった。

㉔ICT による服薬支援強化モデルの有用性の検討（新規）
【研究担当者】浦川美奈子、座間智子、永田容子
【目的】Web 版多言語服薬支援ツール「飲みきるミカタ」の有効性評価
【方法】昨今、世界各国の結核の療養支援には、ICT を活用した服薬支援システムが様々な形で導入されている。しかし、世界のシステムは、ビデオによる患者の内服の観察やピルボックスの開閉の記録など内服確認が主流であり、当所で開発した患者と支援者をつなぐコミュニケーションツールとしての「飲みきるミカタ」とは異なる。そのため、この「飲みきるミカタ」の有用性をみるために、患者調査を計画したが、新型コロナウイルス感染症対策の中で実施困難となり、令和 3 年度より「飲みきるミカタ」を活用した患者の治療成績や活用状況等の調査を行う。
【成果】令和 2 年度は地域から要望のあった自動翻訳機能を患者と支援者の交流欄に装備し、12 言語の自動翻訳による意思疎通・情報提供機能が利用可能となった。また、多言語版の活用の手引きに加えて、簡便な 12 言語のチラシを作成し、結核研究所ホームページに公開した。
【結核対策への貢献】自動翻訳機能の装備については全国の都道府県、保健所に通知し周知した。

㉕認知症高齢者と結核治療・療養支援（新規）
【研究担当者】永田容子、鳥本靖子（浜松医科大学）、座間智子、浦川美奈子
【目的】令和 2 年に起こった新型コロナウイルス感染症の大流行により、新型コロナウイルス感染症流行前と後で、結核診断、感染性肺結核患者の発見に与えた影響を明らかにする。特に認知症高齢者に注目して、どのような違いがあるかを明らかにすることを目的とした。具体的な目的としては、活動性（感染性）結核患者の発見、診断の遅れの要因を検証する、特に高齢者結核患者・認知症患者の発見・診断の遅れ・受診行動の要因を検証する、新型コロナウイルス感染症の流行前と後での結核患者発見・診断の遅れの現状を調査する。
【方法】研究デザイン：後方視的コホート研究。研究責任者及び協力者が協力保健所に訪問し、令和元年 1 月～令和 2 年 12 月の新登録患者のうち喀痰塗抹陽性肺結核患者に事例調査票を用いて、患者登録票に記載されている情報から転記し、記載されていない項目は不明とする。首都圏の保健所で研修や支援を通して協力可能な保健所を候補とする予定。喀痰塗抹陽性者数各年約 200 名を想定。
【成果】令和 2 年 12 月 21 日に倫理審査の承認を得た。令和 3 年 2 月～6 月協力保健所（中野区、葛飾区、多摩立川は 3 月までに済）に訪問調査中である。

【結核対策への貢献】新型コロナウイルス感染症の流行による影響を明らかにし、認知症高齢者における今後の結核の早期発見、感染防止対策に活かす有用な基礎資料となる。

５．厚生労働省研究事業

①わが国による入国前結核健診事業の有用性に関する検討（新規）

【研究担当者】大角晃弘、河津里沙、内村和広、濱口由子、髙木明子、松本宏子、菅本鉄広、吉山崇

【目的】わが国による入国前結核健診事業の有用性について評価するための方法を示し、必要な情報を収集し、本健診事業の課題を明らかにする。

【方法】わが国による入国前結核健診事業の有用性について評価するための指標案を作成し、その指標を検討するための情報を収集し、整理する。その上で、入国前結核健診事業の有用性についての課題を示す。

【成果】（ア）米国・英国・カナダ・豪州の入国前結核健診事業に関わる精度保証体制について、主な項目で整理した。（イ）「日本版入国前結核検診医療機関査察の手引き（案）」を作成した。（ウ）「入国前結核健診事業精度保証体制のガイドライン（案）」を作成した。

【結核対策への貢献】わが国による入国前結核健診事業の有用性を評価するための方法が確立し、同事業の効率的な運用に寄与する。

②国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究（継続）

【研究担当者】村瀬良朗、森重雄太、御手洗聡

【目的】結核菌の反復配列多型（VNTR）分析法が普及してきた。しかしながら、施設間での型別結果比較が可能なのか検証は行われていない。そこで、本研究では実際に結核菌の分析をしている衛生研究所を対象に型別結果の精度保証を行う。

【方法】コピー数既知の DNA 検体を参加施設に送付し、電子メールで報告された結果を結核研究所において評価する。

【成果】令和 2 年度は、56 施設が外部精度評価を希望し、全施設から分析結果を回収した。各施設で 3 株の外部精度評価用検体を JATA（12）で分析した場合、全株 12 ローサイ完全正答したのは 49 施設（88%、49／56）であった。この成績は初年度（平成 26 年度、67%）や特定ローサイの成績が低かった平成 29 年度（70%）と比べると有意に高く（p =0.01、p =0.04）、平成 27 年度（92%）、平成 28 年度（87%）、平成 30 年度(93%)、令和元年度(90%)とは有意差は認められなかった(p =0.53、p =1.00、p =0.35、p =0.77)。VNTR 分析法の検査精度は概ね一定に保たれているが、今後も検査精度の維持・向上を目的として、外部精度保証を始めとする精度保証活動を継続して実施すべきである。

【結核対策への貢献】本邦における結核菌遺伝子型別分析の検査精度の維持・向上に資する。

６．文部科学省研究事業（JSPS）

①多国間結核医療連携制度構築に関する研究（継続）

【研究担当者】大角晃弘、河津里沙、李祥任、三橋かほり、宮本かりん、濱口由子、内村和広、K. Moser（US-CDC）、C. Garfin（Philippines、NTP）、Hu Dongmei（China CDC）

【目的】日本で結核と診断された外国生まれ結核患者が、治療中に帰国する場合の日本とアジアのいくつかの国の間における結核患者紹介制度を構築する。

【方法】フィリピン・中国・ベトナム・韓国・ミャンマー各国家結核対策課の担当者と同意書・患者紹介状の共通フォームとを共有し、紹介患者電子台帳を用いて、帰国後の結核治療継続状況と結核治療成績等に関する情報収集を行い、日本から帰国後の結核治療継続のための制度を構築する。

【成果】本年度から、結核研究所臨床疫学部のホームページに、本制度に関する案内を開始した。令和2年12月14日時点で、33人の紹介依頼があり、そのうち29人が既に帰国していた（帰国先：フィリピン9人、ベトナム7人、ベニン5人、その他8人）。その中で1人が治療中断していたが、21人中14人（67%）で帰国後も治療継続中であることが確認でき、既に治療を終了しているはずの 7 人全員で治療完了したことが確認できた。

【結核対策への貢献】日本とアジアの国々における多国間結核患者連携制度を構築することにより、国を超えた結核患者移動に対応した患者ケアの提供が可能となる。

②入国前結核健診の課題：外国出生者における潜在性結核感染症の服薬支援に関する研究（新規）

【研究担当者】河津里沙、高柳喜代子（総合健診推進センター）、大角晃弘

【目的】外国出生者のLTBI治療に対する認識や服薬支援におけるニーズを明らかにし、日本が入国時LTBIスクリーニングの導入を検討する際の有用なエビデンスの構築を目指す。

【方法】3段階によって実施する。（ア）外国出生LTBI患者において治療中断に影響を与えるリスク要因に関する調査、（イ）外国出生LTBI患者において治療開始・継続・完了に至る各過程における、保健所・患者視点のニーズ調査、（ウ）外国出生者に対するLTBIスクリーニングを実施している先進国（英国、米国、豪州等）における患者教育や服薬支援の事例の検証。

【成果】一年目は結核登録者情報システムにおける外国出生 LTBI 患者の推移と治療成績の分析を行った。外国出生LTBI患者の数、及び全LTBI患者数における割合は増加傾向にあり、平成30年は963人だった（13.0%）。日本・外国出生ともに主な化療内容はINH単剤だったが、RFP単剤の割合は外国出生者の方で高かった（5.5% vs. 1.8%, $p < 0.001$）。治療成績において、日本出生LTBI患者と比較して外国出生者の治療中断割合は大きな差がなかったが、転出割合が有意に高かった（8.3% vs. 1.5%, $p < 0.001$）。ロジスティック回帰分析の結果、外国出生LTBI患者における転出のリスク要因として職業が「日雇い」・「不明」が示唆された。これらの結果は論文化し、BMC Infectious Diseases（Kawatsu et al, 2021. 21, 42,2021. https://doi.org/10.1186/s12879-020-05712-1）にて掲載された。このほかに、上記（イ）の準備としてアンケート調査の作成等を行った。

【結核対策への貢献】本研究を行うことで、国内のLTBIスクリーニング導入の検討に向けて有用なエビデンスを構築することができる他、今後大きな課題となってくるであろう外国人医療の在り方に対しても知見を提供することが期待される。

③BCG接種制度見直しにおける小児結核リスクの推定とベネフィット・リスク評価（新規）

【研究担当者】濱口由子、山口崇幸（滋賀大学）

【目的】数理モデルを用いて小児結核の定量化を行い、BCG 接種制度見直しのための基礎資料を提供する。
【方法】本邦の結核の年間感染危険率（ARI）の動態と小児結核（5 歳未満）の感染・発症メカニズムをとらえた数理モデルを構築し、本邦の BCG 接種制度のベネフィット・リスク評価を行う。
【成果】BCG 接種・未接種別に分け、5 歳未満の小児結核の感染・発病メカニズムのモデルを構築し、核結サーベイランスの公開データを用い、年単位で発病予測を行った。既存の疫学データを用いて小児結核の将来予測への実装が可能であることが示された。また、結核の初感染年齢及び感染時刻別の小児結核発病リスクが明らかになった。その後モデルの仮定を見直し、0 歳から 4 歳までの BCG の発病・予防効果はそれぞれ異なるとして再度定式化を行い、数値計算の方法を見直すことで、最尤推定法によるワクチン効果の推定及び信頼区間の計算に成功した。また、数理モデリング研究会及びキャノングローバル戦略研究所における招聘公演にて成果を発表した。
【結核対策への貢献】現行の BCG 制度の効果を科学的に検証するためには、大規模介入研究が必要であるが、莫大なコストと倫理的・公平性の観点から、実行可能性は極めて低い。従って、感染症数理モデルを用いた政策評価は、BCG 接種制度のあり方を議論する上で有用である。本研究では、モデルの実装に成功し、今後の制度のあり方について科学的根拠のひとつとなりうることを提示した。また、（ア）結核の初感染年齢及び感染時刻別の小児結核発病リスク、及び（イ）年齢別の BCC 感染・発病予防効果を新たな医学的知見として提示できた。

④誘電泳動による結核菌濃縮技術の開発（継続）
【研究担当者】御手洗聡、 武田啓太（東京病院）、山田博之、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、村瀬良朗、髙木明子
【目的】核酸増幅法は迅速だが、感度の点で液体培地に劣る。原因は検体中から迅速性と感度を確保するのに十分な結核菌を回収・濃縮できないことにあり、この問題を解決し、結核菌検査を高感度化・迅速化するため、臨床検体からの抗酸菌検出感度を現時点の 100 倍程度（1 CFU／mL 程度）に高めることを目的とする。
【方法】前年までに特定した抗酸菌特異的誘電泳動設定で実験を行った。通常法の loop-mediated isothermal amplification （LAMP）法（栄研化学）（60 µL の検体を PURE DNA 抽出キットで DNA 抽出し、そのうちの 30 µL で LAMP を施行）を、前述のバッファーで置換・希釈（1／1,000, 1／2,500, 1／5,000）した *M. tuberculosis* var. BCG の検体で行った。10 回連続で陰性結果を示した最小希釈検体 （1／5,000, 理論濃度 103 cfu／ml）を、DEP 法を用いた前処理法の検討に使用した。前述の結果で得られた最適な条件で DEP 法を用いた前処理を行った。1 mL の検体を DEP チップ 50 µL に検体を濃縮させ、そのうちの 30 µL を直接 LAMP チューブに移し LAMP を施行した。
【成果】DEP 法は周波数 100 kHz において捕捉率が 73.2-84.9%と最も高かった。従来の LAMP 法で 10 回連続陰性の結果であった 5,000 倍希釈検体において DEP 法を用いた前処理後に LAMP を施行した結果、10 回中 8 回で陽性結果が得られ、検査感度は優位に上昇した（p=0.0007）今回従来法においては計算上 1 検査につき 30 コピーの *M. tuberculosis* var. BCG が含まれており LAMP における理論的な検出感度（0.38 genomes／tube）を上回るが、10 回連続で陰性結果が得られた。実際の臨床検出感度は 102–103 cfu／ml

と報告されており今回の理論濃度と同等であった。

【結核対策への貢献】誘電泳動技術の活用により結核菌検査感度が更に高まることが期待される。論文：Takeda K, et al. Dielectrophoresis Concentration Method for Increased Sensitivity of the Loop-Mediated Isothermal Amplification Test for the *Mycobacterium tuberculosis* Complex. Journal of Bacteriology and Mycology, volume 7 issue 8, 1157, 2020

⑤日本列島における結核感染伝播の科学的可視化に関する研究（継続）

【研究担当者】村瀬良朗、大薄麻未、青野昭男、近松絹代、山田博之、五十嵐ゆり子、髙木明子、御手洗聡

【目的】国内外における従来の結核分子疫学研究では、ある特定の地域のみを対象として調査が実施されている。そのため、調査対象地域外にまたがる感染伝播を発見することはできない。また、患者からの聞き取り調査（疫学調査）では、見知らぬ他人同士の軽微な接触による感染伝播を明らかにすることができない。このように従来の分子疫学調査には研究手法上の限界がある。こうした限界を克服するために、本申請研究では、従来とは異なるアプローチを採用することで、国レベルで地域内感染伝播を数理的に可視化し、その特徴を解明することを目的とする。

【方法】日本全国から幅広く集められた結核菌 981 株を対象に全ゲノム情報を精査し、同一感染源由来と考えられるクローン菌株集団を同定する。そして、それらの菌株が分離された患者の発生地点を地図上にプロットすることで、日本列島における結核感染伝播を数理的に可視化し、その特徴を明らかにする。

【成果】シークエンスクオリティに問題のない 954 株について、ゲノム情報と分離地情報を用いて結核感染が生じた地理的範囲を推計した。疫学的接触が強く疑われる群（0-5 SNVs）は、そうではない群と比べて、有意に近距離で発生しており（ペアワイズで比較した株間の分離距離における中央値、40 km [0-5 SNVs] vs 293 km [13- SNVs]）、p<0.01）、大半が 200km 以内で分離されていた。

【結核対策への貢献】全国から収集された結核菌株を用いて感染伝播の生じる地理的範囲を推計することで、効率的な結核対策の立案へ寄与する。

⑥結核菌の細胞傷害活性の解析（継続）

【研究担当者】瀧井猛将

【研究協力者】山田博之、伊藤佐生智（*名古屋市立大学）、肥田重明*、田中崇裕（**国立国際医療センター）、櫻田紳策**、大原直也（岡山大学）、山崎晶（大阪大学）、David Sherman（Univ. of Washington）

【目的】結核菌はヒト線維芽細胞株に対して生菌特異的に細胞傷害活性を持つ。本研究では結核菌生菌の細胞傷害活性の機構について解析する。

【方法】宿主細胞死は染色法、細胞傷害活性は細胞毒性測定キットで測定した。サイトカインの mRNA 発現は RNase protection assay 法、サイトカイン量は ELISA 法で測定した。caspase-1、3 の阻害にはペプチドを用いた。菌の取り込みの経時的な変化については、電子顕微鏡で観察した。

【成果】細胞死と細胞内に存在する酵素の遊離は結核菌感染 2 日目から観察された。菌の取り込みは経時間的に多くなっており、貪食細胞に限らず線維芽細胞も菌を取り込むことを明らかにした。細胞死は

caspase-3 阻害剤では阻害されず、caspase-1 阻害剤では阻害されたこと、炎症性サイトカインの上昇と相関していたことから、パイロトーシスによる細胞死であることが示唆された。
【結核対策への貢献】結核菌の病原性の機構の解明することにより診断、治療薬の開発への貢献が期待される。

⑦マイクロ流路デバイスを用いた非結核性抗酸菌 *Mycobacterium intracellulare* バイオフィルム形成機構の解明（新規）
【研究担当者】森重雄太、港雄介（藤田医科大学）、Anthony D. Baughn （ミネソタ大学）、立石善隆（新潟大学）
【目的】肺 MAC 症の起炎菌の一つである *M. intracellulare* の環境抵抗性並びに病原性発現機構の一つに、バイオフィルム形成の関与が考えられている。その形成機構を遺伝子工学的手法とイメージング手法を組み合わせて可視化、解析する。
【方法】*M. intracellulare* と同じく遅発育性の抗酸菌 *M. bovis* BCG を用いて、マイクロ流路デバイス CellASIC ONIX2 （Merck） による長期間の灌流培養条件（培地添加量、流速等）を検討した。
【成果】遅発育性抗酸菌においても、同デバイス下での培養と増殖の可視化が可能であることを示した。今後、同デバイスにおけるバイオフィルム形成の基礎的条件、バイオフィルム関連遺伝子発現の可視化を、まず BCG を用いて構築し、次いで *M. intracellulare* へ応用する。
【結核対策への貢献】バイオフィルムに関する Web 教材を作成した
（分担執筆： httpsquare.umin.ac.jpjsbrkyouzai.html）。バイオフィルム形成機構の詳細を理解することで、*M. intracellulare* 感染予防策立案の基盤となる知見を蓄積する。

⑧次世代型結核菌超迅速薬剤感受性試験法の開発（継続）
【研究担当者】髙木明子、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、下村佳子、細谷真紀子、森重雄太, 大薄麻未、村瀬良朗、山田博之、御手洗聡、水野和重（*複十字病院）、奥村昌夫*、野内英樹*、吉山崇
【目的】結核菌薬剤感受性試験は結果判定まで 1～2 ヶ月を要し、迅速かつ高精度の薬剤感受性試験法の開発が望まれる。次世代シークエンサー（NGS）を用いた薬剤耐性遺伝子変異解析が新規薬剤感受性予測法として期待される。検体の直接解析ゲノム情報に基づく臨床的耐性基準を設定し、喀痰を直接用いた薬剤感受性試験法の開発・評価を行う。
【方法】喀痰を用いた全ゲノム解析による薬剤耐性遺伝子変異検出法、及び結核菌薬剤耐性予測キット Deeplex®-MycTB（GenoScreen）を用いて、薬剤耐性結核菌（臨床分離株）114 株、及び活動性肺結核患者の喀痰 100 検体を解析し、表現型感受性試験と比較検討を行い、直接ゲノム薬剤感受性試験法を確立、評価する。
【成果】Deeplex の耐性 21 株の解析結果は、「uncharacterized SNV」判定を除くと主要薬全て感度は100%、特異度は rifampicin のみ 60%、他は 100％であったが、全ゲノム解析で検出可能な連続した 2 塩基変異や広範囲な遺伝子欠失は検出できなかった。喀痰 20 検体について、直接ゲノム解析法判定までの実質所要日数は、検体受取から 3～4 日と著しく迅速であった。また、Deeplex は塗抹陰性も含む 18 検体で耐性遺伝

子変異解析が可能であったが、全ゲノム解析では結核菌ゲノムが検出できたのは 6 株で、耐性予測可能は 1 検体のみであった。
【結核対策への貢献】全抗結核薬に対する薬剤感受性試験が数日で実施可能となり、患者負担、入院期間及び医療費の大幅な削減が期待される。

⑨結核感受性に関わる転写調節因子 MAFB 遺伝子の結核菌感染マクロファージにおける機能解析（継続）
【研究担当者】引地遥香、瀬戸真太郎、土方美奈子、慶長直人
【目的】結核発病に関わる遺伝要因があることが知られている。これまでに、ゲノムワイド関連解析によって、タイ及び日本の若年者の結核発病に関わる一塩基多型が転写調節因子 MAFB 遺伝子近傍に発見され、MAFB と結核発病の関連が示された（Mahasirimongkol, et al.Journal of Human Genetics, 2012）。前年度の研究により、MAFB はマクロファージにおいて IFN-フシグナリングに関連して、結核抵抗性に働く可能性を示唆する結果を得た。本年度は、MAFB による遺伝子発現制御機構を明らかにする。
【方法】MAFB 配列の上流にタグ配列を組み込んだプラスミドを構築し、CRIPSR／Cas9 によって作製した MAFB ノックアウト（MAFB -KO）THP-1 細胞に導入した。ウェスタンブロットにより目的のタンパク質を検出した。
【成果】MAFB -KO THP-1 細胞において、タグ付き MAFB タンパク質の発現は確認できなかった。代替案として、MAFB 抗体で免疫沈降したクロマチン DNA を網羅的に解析する ChIPmentaion を行うための条件検討をした。本研究課題は第 95 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会　Young Awards にて発表し、優秀賞を受賞した。
【結核対策への貢献】MAFB は若年者の結核発病に関連する候補遺伝子である。MAFB が制御する遺伝子発現機構を明らかにすることにより、結核発病を予測するバイオマーカー開発に大きく貢献する。

⑩ゲノム編集マウスで明らかにする乾酪壊死を伴う結核肉芽腫の形成機構（新規）
【研究担当者】中村創、引地遥香、瀬戸真太郎、土方美奈子、慶長直人
【目的】ヒト結核において、乾酪壊死形成は肉芽腫内の結核菌の殺菌に寄与するといわれているが、乾酪壊死中に残存した結核菌は持続感染に移行し、潜在性結核感染症を引き起こす。そのため、乾酪壊死を伴う結核肉芽腫の形成機構の解明が求められる。結核菌感染において感受性を示す C3HeB／FeJ マウスはヒト結核と同様に乾酪壊死を伴う肉芽腫が形成される。本研究では、結核感受性を示す原因遺伝子のノックアウト（KO）マウスの作成を試みた。また、結核菌感染マクロファージにおける原因遺伝子の機能を明らかにするため、RNA シークエンシング（RNA-seq）を行った。
【方法】（ア）GONAD 法を用いて、親マウスである C3H から、C3HeB／FeJ における結核感受性を示す原因遺伝子の KO マウスの作製を行った。（イ）C3H 及び C3HeB／FeJ マウスからマクロファージを分化させて、結核菌を感染させる。感染マクロファージから RNA を抽出して、RNA-seq を行った。
【成果】標的遺伝子の KO マウスの作製を継続して行っている。C3H と比較して、C3HeB／FeJ 由来マクロファージは結核菌感染時に炎症に係る遺伝子群の発現が上昇していた。
【結核対策への貢献】抗結核薬開発でよく利用されている C3HeB／FeJ の病変形成に関与する遺伝子が明

らかになり、ヒト結核を反映した結核モデルマウスの分子基盤の構築に寄与する。

7．国際共同研究事業

①ベトナムにおける肺結核と一般細菌による肺炎の鑑別診断に役立つバイオマーカーの探索（継続）

【研究担当者】土方美奈子、宮林亜希子、瀬戸真太郎、慶長直人

【目的】結核の病態を反映するバイオマーカーの特異性を示すには、肺結核と一般細菌による肺炎との間でマーカーを比較することが望ましい。我々はベトナムの結核専門病院と長期にわたる共同研究を実施しているが、本研究では、肺結核のみならず一般細菌による肺炎の症例数も多い総合病院との共同研究を計画し、両群間で全血液中成分の違いを検討する。

【方法】前年度、訪問して共同研究の検討を行ったベトナム、フエ市中央病院は、新型コロナウイルス感染症に対応するベトナム中部の基幹病院として結核研究への余力がなく、現在、別の医療施設との交渉を行っている。本年度は予備実験として、喀痰から DNA を抽出し、次世代シークエンサーによる 16S rRNA 遺伝子配列解析の条件を詳細に検討した。

【成果】DNA 抽出法、PCR 増幅する至適条件の検討を行うとともに、イルミナ MiSeq 機器を用いて 16S の部分的配列を解析する方法と、オックスフォードナノポア社のロングリードシークエンサーを用いてより長い 16S rRNA 全領域の配列を解析する方法を比較検討した。喀痰 16S rRNA 遺伝子解析により、肺炎の起炎菌同定検査を補完するデータが得られた。これらは、全血バイオマーカーを探索する上で有用な情報源となる。

【結核対策への貢献】本研究は、肺結核と市中肺炎と鑑別できる全血液中の成分を探索するもので、結核特異的な病態をより深く理解し、将来的に対策に応用できる診断マーカーを開発する上で重要と思われる。

②北タイにおける潜在性結核感染者の病態と結核発病危険因子に関する研究（継続）

【研究担当者】慶長直人、野内英樹（複十字病院）、山田紀男、吉山崇、土方美奈子

【目的】潜在性結核感染者の病態と結核発病危険因子を研究し、効率のよい発病防止策を遂行することは、途上国においても重要な課題となりつつある。タイ国チェンライ県において、この課題に即した共同研究を実施する。

【方法】現地で蓄積された結核サーベイランス情報を活用し、HIV、加齢とともに結核発病のリスク要因を検討する。結核発病ハイリスク群に関する潜在性結核感染の有無をインターフェロンγ遊離試験（IGRA）により検出し、血中 RNA マーカーの探索を行う。

【成果】チェンライの結核登録患者罹患率、特に結核菌陽性肺結核患者罹患率は平成 16 年をピークに減少している。北タイで前向きの結核患者と家族内接触者（結核発病ハイリスク群としての）に関するコホート研究より得られた血液検体より全 RNA を抽出、平成 30 年度の 80 検体に加えて、令和 2 年度にはさらに 207 検体、合計 287 検体がタイの共同研究施設より研究所に移送された。令和 2 年度は、初発患者ごとに家族内接触者から IGRA 陽性と陰性の 3 組の RNA 検体を抽出し、イルミナ社の NextSeq 500 を用いて mRNA 網羅発現差解析を行ったところ、IGRA 陽性者で有意に発現が高い 1 遺伝子が見出された。

【結核対策への貢献】潜在性結核感染者の病態と結核発病危険因子及びバイオマーカーを探索し、効率のよ

い発病防止策を検討することは、結核発病者数をさらに飛躍的に減少させるために不可欠な研究テーマである。

③ベトナム初回および再治療結核患者の宿主および病原体の特性に関する検討（新規）

【研究担当者】慶長直人、宮林亜希子、瀬戸真太郎、土方美奈子、前田伸司（北海道薬科大学）

【目的】最近の入国者の増加に伴い、ベトナムは、わが国の外国出生者結核の上位を占めている。本研究では、特に薬剤耐性と関連が深く、対策上困難を伴う、治療歴のある結核患者に関連する宿主要因及び菌側要因について検討している

【方法】ハノイ市全域から喀痰塗抹陽性の結核再治療例、計 546 名（295 名＋251 名）について、臨床分離株 DNA、臨床疫学情報と宿主側遺伝子、タンパク解析用血液検体を収集し、治療後 16 ヵ月の経過観察を行っている。結核菌 DNA については全ゲノム解析を行い、治療歴のない結核症例との対比を行う。血液検体については、次世代シークエンサーを用いて網羅 mRNA 発現解析を行い、候補遺伝子の qRT-PCR 解析を実施した。

【成果】再治療開始例では、イソニアジド感受性が失われていない群に IFNGR1 promoter -56 SNP（rs2234711）の遺伝子型 GG （IFNGR1 mRNA 低発現型）が高頻度で認められたため、GG 型 3 例と AG 型 3 例について全血液中の網羅的 mRNA 発現差解析を行ったところ、GG 型で有意に発現の低い C 型レクチン受容体遺伝子が見いだされた。qRT-PCR 発現量解析（N＝208）で、この遺伝子と IFNGR1 遺伝子の発現量との間には正の相関があった（イソニアジド感受性群で P&lt ; 0.001、r=0.48）。

【結核対策への貢献】再治療例では特に第 2 遺伝系統の北京型結核菌が比較的若年層に広がっており、多剤耐性率はわが国よりはるかに高いことが明らかになっている。本研究は、国内に侵入する外国出生者の結核を宿主–病原体連関の立場から理解する上で重要と思われる。

８．その他

①治療途中で国外へ移動する結核患者に関する国際共同研究（継続）

【研究担当者】河津里沙、内村和広、大角晃弘、Crystal Clements （*米国 CDC Fellow）、Kathy Moser*、Clelia Pezzi*、Carlos Vera*

【目的】治療途中で国外（母国）へ移動する結核患者の世界的な現状を把握する。

【方法】米国 CDC（移民検疫局、Division of Global Migration and Quarantine）との共同による multi-country study である。日本、米国、カナダ、エクアドル、英国、ドイツ、フィリピン、ベトナム、韓国の 9 か国を対象とし、結核・移民対策の担当者に REDCap を用いてアンケート調査を実施した。さらに同意を得られた国については、Skype／Zoom にて追加の質問・確認等を目的としたインタビューを実施した。アンケート調査では主に（ア）各国のサーベイランスにて収集している移民に関する情報項目、（イ）結核患者が治療途中で出国する場合の対応、（ウ）出国後の結核患者の治療成績等、について収集し、記述的に分析、検討した。

【成果】9 か国全てがアンケートに回答し、8 か国がインタビューに参加した。9 か国のうち、6 か国が治療途中で出国する患者の支援（相手国との調整、等）を行っている政府・非政府組織の事業がある、と答え

た。3 か国は出国後の最終的な治療の転帰の確認まで試みており、自国の治療成績に反映させていた。治療途中で出国した結核患者の最終治療成績については、米国で平成 28 年中に出国した結核患者 335 人中 269 人が出国先で治療を完了していた（治療完了率 80.3%）。

【結核対策への貢献】国際結核医療連携に関する各国の状況の調査としては初であり、現状の整理と国際的な連携に必要な課題が浮き彫りになった。今後の多国間におけるディスカッション・ワークショップにおける基礎資料となった。

②モンゴル国における結核と鼻疽の制圧（新規）

【研究担当者】御手洗聡、村瀬良朗、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、森重雄太、髙木明子、木村享史（研究代表者・北海道大学大学院獣医学研究院）、鈴木定彦（北海道大学人獣共通感染症研究センター）

【目的】モンゴルにおいて流行する人獣共通細菌感染症である結核と鼻疽に焦点をあて、それらのコントロールを目的とした研究を行う。ヒト喀痰より分離した結核菌群を *M. bovis* LAMP でスクリーニングし、ヒト結核におけるウシ型結核菌の流行状況を把握する。菌が分離された場合は、本研究課題で動物組織より分離された結核菌と遺伝型を比較する。また、薬剤耐性菌に対しより効果的な治療を行うため、MDR-TB が疑われる分離菌を次世代シーケンサーで解析し、薬剤耐性に関連した遺伝子変異を明らかにする。

【方法】ヒト結核の流行状況の把握と防疫対策基盤の強化

令和 2 年度 : ヒト喀痰サンプルから L-J 培地を用いて結核菌（群）を分離、培養する。分離した結核菌（群）に対し薬剤感受性検査を行い、薬剤耐性菌を同定する。これらの解析は令和 5 年度初頭まで継続する。

令和 3 年度 : MDR-TB 疑いの菌株の遺伝型を次世代シーケンサーMinION によって解析し、薬剤耐性に関連した遺伝子変異を明らかにする。本解析は 2024 年度初頭まで継続する。

【成果】新型コロナウイルスパンデミックによりモンゴル国への入国が禁止されたため、現地での活動は不可能であった。代わりに *M. tuberculosis var. bovis* 用の培地作成、MIC 測定、結核菌ゲノム抽出、MinION における標準手順書を作成した。令和 3 年度以降モンゴルへの渡航が解除された時点で、今回作成した標準手順書を基にトレーニングを開始する予定である。

【結核対策への貢献】結核におけるヒトと家畜の相互関係を明らかにすることで、結核の感染制御に資する情報が得られる。多剤耐性結核の薬剤感受性試験を迅速化することで、治療効果の改善が期待される。

③超多剤耐性結核菌同定プロジェクト：超多剤耐性結核菌あるいはその前段階にある耐性結核菌を特定する遺伝子マーカーの探索（新規）

【研究担当者】御手洗聡（日本側研究代表者）、Midori Kato-Maeda（University of California San Francisco）、Raul Denstura（University of the Philippines）

【目的】フルオロキノロンと二次注射薬について欠失・挿入を含む未知の遺伝子変異を検索する。また DNA のメチル化の耐性への影響を評価する。これらの薬剤耐性に関する候補変異を特定し、既知変異と併せて Pre-XDR／XDR-TB を高精度に特定可能な遺伝子解析アルゴリズムを構築することを目的とする。

【方法】Pre-／XDR-TB 遺伝子マーカーの探索　令和 2 年度：

（ア）研究体制の確立：結核研究所における研究登録及び 3 研究施設間での MOU の取り交わし

（イ）全研究者の参加によるキックオフ会議
（ウ）1 年目の研究会議／研究セミナーの実施
（エ）既知のゲノム変異を持たない FQ 及び SLI 耐性株の収集と PacBio による解析
（オ）PacBio 解析と同データによるメチレーション解析及びフィリピン大学研究者への研修

【成果】方法 1 から 3 までは完了した。新たな研究のため IRB に再申請し、許可を得た。また MOU／MTA に基づいて必要な菌株を選定し、PacBio sequel Ⅱによる全ゲノム解析を目的にフィリピン NTRL から 145 株の結核菌を結核研究所に送付し、136 株を回収した。また、精製済みの DNA 17 検体を輸入した。新型コロナウイルス感染症パンデミックにより、6 ヶ月の計画延長を行っている。また、PacBio データ解析に関する Web セミナー（ウェビナー）を実施した。

【結核対策への貢献】新しい耐性遺伝子変異情報が得られることで、新規診断試薬開発あるいは既存の診断法の改善に繋がると考えられ、Pre-XDR／XDR-TB をより高精度に遺伝子診断することが可能となる。

④休眠期結核菌の再増殖に対するピルビン酸およびカタラーゼの機能解析（継続）

【研究担当者】森重雄太、村瀬良朗、五十嵐ゆり子、近松絹代、青野昭男、山田博之、高木明子、御手洗聡

【目的】細菌の休眠状態の一つである VBNC 状態を脱し再増殖する刺激因子として、ピルビン酸やカタラーゼが有効であることが複数の細菌種において報告されている。本研究の目的は、VBNC 状態の結核菌におけるピルビン酸とその類縁体、カタラーゼの機能解析を行い、休眠期結核菌の再増殖機構の一端を解明することである。

【方法】新たに電子伝達系阻害薬 Diphenyleneiodonium （DPI）による VBNC 誘導系を導入した（Yeware 他 2019）。得られた VBNC 結核菌を新鮮な Dubos 培地（0.02% Tween80 含有ウシ血清アルブミン（BSA）不含）に懸濁し、ピルビン酸を含む種々の候補物質（BSA、OADC サプリメント等）を添加し、37°C 5% $CO_2$ 条件下で最大 20 日間培養した。

【成果】DPI 法による H37Rv 株の VBNC 化を確認した。その VBNC 菌は既報と異なり、カタラーゼと BSA を含む OADC サプリメント、ひいては BSA 単独存在下でも再増殖した。一方で、ピルビン酸存在下では一過性の再増殖を示したが、15 日目以降、増殖可能菌が減少に転じた。

【結核対策への貢献】VBNC 結核菌の再増殖機構を標的とする創薬の基盤となるいくつかの知見を得た。

## ２．研修事業

１．国内研修

令和２年度の研修受講者総数は260名であった。なお、結核対策指導者養成研修、一部の医師対策コース及び保健師看護師基礎実践コース、並びに地区別講習会は新型コロナウイルス感染症まん延状況下のため中止となった。各科が担当する研修の詳細は次の通りである。

（1）医学科

行政、公衆衛生、臨床、研究等の分野で、結核対策における医師の役割は重要である。医学科では、結核対策に係わる医師を対象に、結核の基礎、臨床、対策に関する最新の知識と技術の習得を目的とした研修を実施している。当所研修は日本結核病学会が行う認定医・指導医制度の単位取得対象となっている。

1）医師・対策コース

期間：第1回は中止

第2回 令和2年11月24日～27日　　受講者数　25名

保健所等行政に携わる公衆衛生医師向けのコースである。

2）結核対策指導者養成研修（中止）

3）医師・臨床コース

期間：令和2年9月24日～26日　　受講者数　10名

臨床医師向けの結核臨床コースである。臨床演習では参加者が経験した症例について、複十字病院医師、所内医師が参加し、疑問点や改善点などの活発な討議を行った。

4）対策中級コース

期間：令和3年1月18日～1月22日　　受講者　医師2名

（合計5名　他：診療放射線技師1名、保健師2名）

3科（医学科・放射線学科・保健看護学科）のさらなる連携のためのコースである。それぞれの受講生が、担当業務について具体的な計画が立てられるよう、結核集団発生、外国人結核患者への対応などについてグループ討議を取り入れたことで、結核対策に必要な知識と技術を包括的に学び、保健所の機能強化や実践力の向上を目指す研修として実施した。

（2）保健看護学科

結核対策上必要な知識・技術及び最新の情報を提供し、結核対策における保健師、看護師活動の強化と質の向上を図る。

1）保健師・看護師等基礎実践コース　　受講者数　計150名

期間：第1～3回　中止

第4回　令和2年10月27日～30日　　受講者数53名

第5回　令和2年12月8日～11日　　受講者数44名

追加第1回　令和2年8月4日～7日　　受講者数26名

追加第2回　令和3年2月2日～5日　　受講者数27名

対象：看護師、保健師、感染管理担当者等

行政職員（保健師等）と医療機関職員（看護師等）に向けた結核の基礎から結核対策の知識を学ぶためのコースである。結核の感染・発病，診断・治療や服薬支援（DOTS)、接触者健診の考え方、院内感染対策等の講義を通して、行政と医療機関の業務を理解し、情報共有できるプログラムとした。全国各地の医療機関と保健所から具体的な報告を頂いていた「接医療機関と保健所の連携の実際」については、「外国出生者とのコミュニケーション」の講義に変更して実施した。また、グループワークは、ソーシャルディスタンスが取れた自席で自己紹介（追加 1 回目)、「医療機関と保健所の連携」を座席の変更をせずに話し合うスタイル（第 4、5 回）とした。

2）保健師・対策推進コース

期間：令和 2 年 9 月 8 日～11 日　　　受講者数 15 名

対象：結核担当 2 年目以降の保健師等

主に結核対策に従事して 2 年目以降の行政保健師を対象としたコースであり、結核の基礎に加え、接触者健診の事例演習等を行う。また、今年度も患者中心の支援を目指し、結核の療養経験を持つ方から、診断と治療経過、治療中の患者としての気持ちを伺う時間を設けた。

3）最新情報集中コース

期間：令和 2 年 11 月 12 日～13 日　　受講者数 29 名

対象：各コースのフォローアップ及び結核業務に従事する保健師・看護師等

今年度のトピックは、外国出生結核患者の対応、施設管理から見た結核対策、近年に見られる結核集団発生対応からの教訓や地域包括ケアの中での新型コロナウイルス感染の実態から結核対応を考える機会とした。

4）結核院内感染対策担当者コース

期間：令和 2 年 11 月 14 日　　　　　受講者数 9 名

対象：院内感染対策に関わる担当者（感染管理認定看護師・院内感染対策担当者等）

結核の院内感染対策や接触者健診について学ぶことができるコースを前年度から実施している。同じ職種での情報共有や具体的な実践について情報を得たいという要望が聞かれた。感染管理認定看護師は一般病院において結核対応の中心となるため、事例対応の演習が必要とされる。

5）対策中級コース（医学科と共催、新規）

期間：令和 3 年 1 月 18 日～22 日　　　受講者数 2 名

対象：結核業務を担当又は専任する保健所保健師等

結核業務を担当又は専任する保健所保健師 2 名、医師 2 名、診療放射線技師 1 名合計 5 名が参加した。結核対策に関するより高度な内容の講義と、接触者検診や集団発生対策を含めさまざまな事例を基に他科（医師）とのグループワークや演習を通じ、結核対策への理解を深めた。各自治体の結核の状況発表の時間を設け、更なる技術の向上を目指した。

6）結核行政担当者コース

期間：令和 2 年 10 月 6 日～9 日　　　受講者数：17 名（事務職 11 名、技術職 6 名）

対象：本庁及び保健所等の結核行政事務担当者

結核症や結核対策の基礎、対策の評価方法、結核登録者情報システム、行政実務を学び、結核の行政事務担当者としての視野の拡大と意識の向上を図る内容とした。他自治体との情報交換やグループディスカッションを通して情報共有を図った。

２．結核予防技術者オンライン講習会

結核予防技術者地区別講習会は昭和 33 年から開始、全国を 7 地区に分け、結核対策の最新情報を提供してきた。本年度はコロナ禍により地区別の開催が中止となったことで、結核対策が後退することが懸念された。そこで、ウェビナーを用いたオンライン（Web）講習会を計画し、対策の強化に必須の情報のみを厳選して令和 2 年 11 月 20 日に開催した。全国の保健所等から 456 名の参加を得た。

３．セミナー等学術事業

結核対策の維持・強化を図るため、結核対策従事者への結核情報の発信として下記の事業を行った。

（1）第 79 回日本公衆衛生学会総会自由集会

令和 2 年 10 月 19 日に『結核集団発生の対策に関する自由集会』を Web にて開催し、参加者は 117 名であった。報告事例は 2 つで、『閉鎖病棟での結核集団感染事例』(京都市)、『K ネットを活用した MDR 集団感染事例の広域連携』(中野区) の発表があり、全体討議を通して接触者健診の効果的な実施と質の向上を図った。

（2）指導者養成研修修了者による全国会議

平成 20 年度より、結核対策指導者養成研修修了者の再研修、ネットワーク構築と最新情報の提供、結核対策の現状と課題を共有することを目的に会議を開催している。今年度は 28 名の修了者の参加を得て、最近の結核対策における重要事項の共有、新型コロナウイルス感染症まん延状況下での結核対策への影響等について協議を行った。

（3） 第 25 回国際結核セミナー（令和 3 年 2 月 25 日）

本セミナーは国際的に活躍している専門家から情報を得ながら、国内の対策に活かすことを目的に開催している。今回は「新型コロナウイルス感染症と結核対策」をテーマに、Web にて開催した。WHO 西太平洋地域事務局から Tauhidul Islams 先生をお迎えして、世界及び同地域内の状況の講演をいただいた。続くシンポジウムでは、国内における疫学・臨床医療・医療体制についての状況を発表いただき、それぞれの課題を検討した。さらに、慶長副所長から BCG と新型コロナウイルス感染症について発表いただいた。384 名の参加を得た。

（4）全国結核対策推進会議（令和 3 年 2 月 26 日）

新型コロナウイルス感染症まん延状況下のため、Web にて開催した。本年度は、結核対策における分子疫学をテーマに各県の状況を地方衛生研究所、保健所、医療機関等の役割について共有した。また、日本語学校における結核集団発生や多剤耐性結核の世界的潮流について知見や新薬の情報を提供した。地域の結核対策を司る本庁や保健所等から 447 名の参加を得た。

## ４．各都道府県の結核対策事業支援

都道府県保健所設置市等及び医療機関から個々の事例に関する相談・問い合わせへの対応を行った。結核研究所への相談窓口（結核研究所ホームページを通したメール、電話及び FAX）を担当し、各種相談に対応した。１年間の相談件数は607件であった。

研修会等講師の派遣については、結核研究所に寄せられた派遣依頼件数は 80 件であった。新型コロナウイルス感染症の対応や緊急事態宣言の影響により例年の 1／3〜1／4 であった。

## ５．在日外国人医療相談事業

### （1）結核医療相談事業

#### 1）体制

毎週火曜日（10〜15 時)、在日外国人を対象とした結核に関する電話相談及び総合健診推進センター呼吸器科外来での療養支援に応じている。ソーシャルワーカー、保健師／英語、中国語通訳、韓国語通訳、ミャンマー語、ベトナム語、ネパール語で対応している。相談内容により総合健診推進センター、複十字病院、結核研究所、本部と連携している。

#### 2）相談の概要

全国からの電話相談と総合健診推進センター呼吸器外来（連携した他病院含む）での診療支援に分けられる。

①相談件数

令和２年度（令和２年４月１日〜令和３年３月 31 日）の相談件数は計 514 件（電話相談は 41 件、診療支援は 473 件)。

・電話相談は、計 41 件（そのうち、外国人に関する相談内容は 17 件）であった。

・診療支援は前年度より 561 件減少した。

減少した理由として考えられることは、新型コロナウイルス感染症の影響で海外からの入国が制限されていたこと等が挙げられる。日本語学校生の減少により、国籍別では中国、ベトナム患者の減少がみられた。

②対象者の国籍

・電話相談（特定の対象者がいる 17 件)：日本国内 17 件（外国人の対応や通訳に関すること：フィリピン２件、ベトナム６件、中国４件、ミャンマー4 件、国籍不明１件)

・診療支援：473 件（新規 93 名）で、前年より 200 名減少している。

中国：175 件（33 名)、ベトナム：92 件（17 名)、ミャンマー：76 件（15 名)、ネパール：24 件（8 名)、インド：17 件（1 名)、フィリピン：18 件（1 名)、韓国：1 件（0 名)、バングラデシュ：10 件（3 名)、タイ：35 件（7 名)、スリランカ：1 件（1 名)、ギニア 2 件（0 名)、モンゴル：2 件（2 名)、パキスタン：0 件（0 名)、インドネシア：10 件（1 名)、台湾：1 件（0 名)、ブータン：1 件（1 名)、ジャマイカ：1 件（0 名)、マラウイ 1 件（1 名)、帰化者 6 件（2 名）　注）0 名＝前年度からの継続

③相談者

・電話相談（41 件中外国人に関する相談は 17 件)

相談者本人：4 件、結核病棟（Ns,、MSW）：6 件、保健所：5 件、

外国人を雇用している企業会社、学校等：2件、

・診療支援（473件中全て医療機関受診者本人）

④相談内容と対応

電話相談（17件中）の内訳は、電話通訳に関すること（入退院時の説明、医療費、服薬方法、検査結果、生活支援等、MDR 患者の対応）、結核感染について、外国出生の乳児の結核、呼吸器症状が軽減しない際の対応.技能実習生の治療中の帰国等についてであった。

（2）その他の業務

医療機関への通訳派遣 8 件（ベトナム・ミャンマー語の通訳）であった。総合健診推進センター呼吸器外来と保健所との DOTS 会議は、新型コロナウイルス感染症のため書面カンファレンスを実施した。さらに勉強会を6回実施し、通訳の結核に関する知識の質向上を図った。

## ３．国際協力事業

### １．国際研修

新型コロナウイルス感染症パンデミックの影響により本邦研修ではなく、JICA 課題別研修「SDGs 達成に向けた UHC 時代における結核制圧」は、Web 研修で実施され、8 か国 10 名（アジア：5、アフリカ：1、その他：4）が 2 週間の研修を修了した。令和 2 年度「UHC 時代の結核検査マネージメント強化」は、令和 3 年第 1 四半期に実施することとなった。

（1）SDGs 達成に向けた UHC 時代における結核制圧（令和 3 年 2 月 1 日～2 月 12 日）

本年度は、新型コロナウイルス感染症パンデミックの結核対策への影響と、それに対して行った活動を把握し、新型コロナウイルス感染症パンデミックの影響を受けた結核対策をリカバーさせるとともに、このパンデミックを問題としてだけでなく強化の機会ととらえ End TB に向けた対策強化について研修とした。研修は、事前収録のオンデマンド配信の講義と、Web による討議の形式で実施した。視察研修の代わりに、新宿区保健所で講義と質疑を収録して配信した。研修生は、講義・討議を活用し新型コロナウイルス感染症からの回復のための活動計画案の作成・発表を行った。

### ２．国際協力推進事業

（1）国際結核情報センター事業（先進国対象事業）

【目的】先進諸国で結核問題が再興した時期もあり、それぞれの状況に応じた対策が講じられている。今後の結核対策のあり方を探るためには、先進諸国の動向を探り、それらの国でなぜ結核問題が再興しているか、どのような対策が必要であるか、どのような国際的な取り組みや協力がなされているか、それらの実態に関する情報の把握とその検討が重要である。

【事業】

①欧米先進諸国や結核低まん延国における結核流行や対策に関する情報の収集、分析やその成果の還元

②欧米先進諸国で発行（発信）される結核関係の文献や出版物・情報の収集や最新リストの作成。

③結核分野に従事する人材の育成に必要な研修・教材に関する情報の収集について継続する。

【成果】The Union 世界会議に参加し、結核疫学・対策状況等に関する情報を収集した。また EuroTB・WHO データベース等から、欧米先進諸国の結核疫学情報の収集を行った。

### ３．国際協力推進事業（ODA）

（1）派遣専門家研修事業

本年度は応募者の中で、資格・経験等から派遣専門家研修参加要件を満たす者はいなかった。なお、1 名に対し今後の可能性を期待し、国際研修の一部聴講の機会を与えた。

（2）国際結核情報センター事業

平成 3 年 WHO 総会で採択された世界の結核対策の強化目標達成を効果的に実施するために、世界の結核に関する情報を収集管理し、国内及び海外に対して迅速かつ的確に対応するための機関として、平成 4 年 4 月結核研究所に国際結核情報センターが設置された。

1）事業内容

①アジア地域を中心とした開発途上国及び中まん延国を対象とした結核疫学情報と結核対策向上のための技術、方法論・方策（結核対策と相互に影響があると考えられる Universal Health Coverage を含む）の収集・提供

②結核問題に大きな影響を与える HIV／AIDS に関する情報収集

③日本の結核対策の経験を国際的に知らせるため、日本の結核疫学・対策の歴史及び最近の動向に関する英文の論文（又は冊子）作成・学会報告、結核研究所疫学情報センターに協力して行う。

④英文ニュースレター発行、ホームページ（インターネット）の作成・維持を通し、世界各国の関係者への継続的ネットワーク形成及び啓発を行う。

2）方法

①WHO 西太平洋地域事務所（WPRO）の Collaborating Center として、各国の疫学・対策情報の収集・分析、国際研修の開催、専門家の派遣、会議開催の支援、調査実施の支援、Supranational Reference Laboratory（SRL）としての支援を通じて、本センター事業のための情報を収集する。

②日本国政府の実施する結核対策分野における国際協力に対し必要な情報の提供など、技術的支援を行う。

③文献的情報だけでなく、国際研修修了生を中心とした結核専門家ネットワークを活用し、一般的な統計資料からは得られない各国で行われている具体的な結核対策の試みの事例（新結核戦略に関連したオペレーショナルリサーチなど）に関する情報を収集し、ニュースレターやホームページを通じて紹介する。

3）成果

①WHO／WPRO からの協力を得て実施する結核対策に関する JICA 国際研修を通じて、技術・方法論の提供を行った（詳細は別頁参照）。

②Web で開催された結核対策戦略技術諮問会議、西太平洋地域結核担当官会議、Web で開催された国際結核肺疾患予防連合（The Union, 正式名称 International Union Against Tuberculosis and Lung Disease : IUATLD）などに職員が参加し、結核、新型コロナウイルス感染症に関する情報収集を行った。また、国際研修生、文献等を通じて、各国の結核、HIV／エイズ対策、新型コロナウイルス感染症の影響に関する情報収集を行った。

（3）分担金

結核の世界戦略強化の一環として、国際結核肺疾患予防連合（The Union、正式名称 International Union Against Tuberculosis and Lung Disease： IUATLD）に分担金を支出し積極的に参加した。本組織は、世界における結核予防活動やその研究を推進している最大の民間連合組織で、世界保健機関（WHO）への技術的支援機能も果たしている。日本は中心を担うメンバーであり、職員が、本部理事、アジア太平洋地域事務局長として活動に貢献している。

（4）結核国際移動セミナー事業

本年度は、新型コロナウイルス感染症のため現地での活動ができなかった。そのため Web やメール等により遠隔技術支援を以下の通り実施した。

１）ネパール

令和元年６月フィールド調査が終了した第１回全国結核有病率調査の分と報告書作成のための技術支援をネパール結核センターに対して WHO と協力し対して行い、報告書が作成された。

２）タイ

第５回全国結核薬剤耐性調査の分析、論文作成の支援を行った。また、次回有病率調査の準備のための技術支援を行った。

３）カンボジア

第３回全国結核薬剤調査の分析、報告書作成の技術支援を行い、調査報告書のドラフトが作成された。

（５）国際的人材ネットワーク事業

結核研修のアフターサービス、フォローアップ事業として世界の各地の帰国研修生に対する英文ニュースレターを１回発行した。研修卒業生データベースの更新を行った。

（６）研究推進事業

結核研究・結核対策を促進するために、TheUnion の Web 形式で実施された世界会議（51st Union World Conference on Lung Health）において、若手研究者を招聘し The Union と結核研究所が共催の研究発表セッション行った。結核問題及び対策に関連した６課題の発表と質疑・討論が行われた。当研究所職員は発表演題の選定に関与し、研究発表セッションの共同議長を務めた。また、Web 上の情報ブースで、結核研究所の活動等を発信した。

## ４．入国前結核スクリーニング精度管理事業

１．入国前結核健診事業精度管理事業

【担当者】大角晃弘、河津里沙、三橋かほり、李祥任、内村和広、濱口由子、宮本かりん、髙木明子、菅本鉄広、吉山崇、加藤誠也

【目的】わが国による入国前結核健診事業の精度を保証する。

【方法】現地健診医療機関から入国前結核健診事業に関する情報の整理・分析・報告書の作成を行う。現地健診医療機関の視察･査察を行い、入国前結核健診事業の実施状況に関する情報を収集整理し、報告書を作成する。現地健診医療機関からの問い合わせに関する対応を行う。

【成果】新型コロナウイルス感染症感染症拡大のため、令和２年度内に開始予定であった入国前結核健診事業が延期となった。そのため、今年度は「入国前結核健診医療機関査察の手引き（案）」内容の改訂と、「日本入国前結核健診事業の手引き（第１版）」内容に関する検討を行った。

【結核対策への貢献】入国前結核健診事業の円滑な運営に資する。

## 2019年度発表論文(原著)

| 部 | 発表月 | 著者 | タイトル | 学会誌(号、頁) |
|---|---|---|---|---|
| 所長 | 2019年9月 | 加藤誠也 | 我が国における結核医療の展望 | 結核. 2019;94:527-533 |
| 所長 | 2019年10月 | 日本結核病学会予防委員会・治療委員会 | 潜在性結核感染症治療レジメンの見直し | 結核. 2019;94:515-518 |
| 副所長 | 2019年11月 | Keicho N, Hijikata M, Morimoto K, Homma S, Taguchi Y, Azuma A, Kudoh S | Primary ciliary dyskinesia caused by a large homozygous deletion including exons 1-4 of DRC1 in Japanese patients with recurrent sinopulmonary infection. | Mol Genet Genomic Med. 2019;8(1):e1033. doi:10.1002/mgg3.1033 |
| 副所長 | 2020年1月 | Seto S, Morimoto K, Yoshida T, Hiramatsu M, Hijikata M, Nagata T, Kikuchi F, Shiraishi Y, Kurashima A, Keicho N | Proteomic Profiling Reveals the Architecture of Granulomatous Lesions Caused by Tuberculosis and *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. | Front Microbiol. 2020; 10:3081. doi:10.3389/fmicb.2019.03081 |
| 副所長 | 2020年2月 | Pourakbari B, Mamishi S, Benvari S, Sauzullo I, Bedini A, Valentini P, Keicho N, Mahmoudi S | Can Interferon-γ Release Assays Be Useful for Monitoring the Response to Anti-tuberculosis Treatment?: A Systematic Review and Meta-analysis. | Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2020;68(1):4, doi: 10.1007/s00005-020-00568-4. |
| 企画主幹 | 2019年5月 | Yoshiyama T, Kurosaki A, Ogata H, Sasaki Y, Okumura M | Limited benefit of CT scans in tuberculosis contact tracing. | J Infect Chemother. 2019;25(10):764-768 |
| 企画主幹 | 2019年6月 | Furuuchi K, Morimoto K, Yoshiyama T, Tanaka Y, Fujiwara K, Okumura M, Izumi K, Shiraishi Y, Mitarai S, Ogata H, Kurashima A, Yoshimori K, Ohta K, Goto H, Sasaki Y | Interrelational changes in the epidemiology and clinical features of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease and tuberculosis in a referral hospital in Japan | Respiratory medicine. 2019;152:74-80 |
| 企画主幹 | 2019年10月 | 吉山崇, 加藤誠也 | 結核病床としての空気感染隔離室の現状と今後 | 結核. 2019;94:477-482 |
| 企画主幹 | 2020年3月 | Okumura M, Yoshiyama T, Ogata H, Kurashima A, Yoshimori K, Ohta K, Kudoh S | Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with delamanid based on Japanese guideline recommendations | Respir Investig. 2020;58(2):110-116. doi: 10.1016/j.resinv.2019.10.007. Epub 2019 Dec 16. |
| 臨床・疫学 | 2019年4月 | 濱口由子, 西浦 博 | Estimate of the annual risk of tuberculosis infection in a general population of Japan. | Journal of Theoretical Biology. 2019;472:1-3 |
| 臨床・疫学 | 2019年5月 | 河津里沙, 内村和広, 大角晃弘 | 出所前および出所後の刑事施設被収容者における結核治療の転帰 | 結核. 2019;94:361-365 |
| 臨床・疫学 | 2019年5月 | Izumi K, Murase Y, Uchimura K, Kaebeta A, Ishihara K, Kaguraoka S, Takii T, Ohkado A | Transmission of tuberculosis and predictors of large clusters within three years in an urban setting in Tokyo, Japan: a population-based molecular epidemiological study. | BMJ Open. 2019;9(5):e029295 |
| 臨床・疫学 | 2019年6月 | Ohkado A, Querri A, Shimamura T, Ota M, Garfin AMC | Referral and Treatment Outcomes of Tuberculosis Patients who Crossed the Border from Japan to the Philippines. | International Journal of Mycobacteriology. 2019;8(2):180-184. doi:10.4103/ijmy.ijmy_49_19 |
| 臨床・疫学 | 2019年11月 | 河津里沙, 内村和広, 大角晃弘, 小向潤, 松本健二, 米田佳美, 吉田英樹 | 「結核デインジャーグループ」の疫学的検証—大阪市における接触者健診の分析より | 結核. 2019;94:575-580 |
| 臨床・疫学 | 2020年1月 | Izumi K, Morimoto K, Uchimura K, Ato M, Hasegawa N, Mitarai S | Population-based survey of antimycobacterial drug use among patients with non-tuberculosis mycobacterial pulmonary disease. | ERJ open research. 2019;6(1):00097-2019. doi:0.1183/23120541.00097-2019. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 臨床・疫学 | 2020年1月 | 河津里沙，内村和広 | Utilizing Data Linkage Method Within a Conventional Tuberculosis Cohort Analysis: Opportunities and Challenges in Evaluating Treatment Outcomes of Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients Using Japan's Tuberculosis Surveillance Data | SAGE Research Methods Cases: Medicine and Health. 2020. DOI: 10.4135/9781529724776 |
| 臨床・疫学 | 2020年1月 | 河津里沙，内村和広，濱口由子，大角晃弘 | 「結核の統計2019を読む」～外国出生医療従事者の結核 | 結核．2020；95(1)：25-30 |
| 臨床・疫学 | 2020年1月 | Querri AG, Ohkado A, KawatsuL, Bermejo J, Vianzon A, Recidoro MJ, Medina A | Assessment of the role of community health volunteers in delivering primary health care in Manila, the Philippines. | J of International health. 2020；35(1)：15-25 |
| 臨床・疫学 | 2020年3月 | Shimouchi A, Tsuda Y, Komukai J, Matsumoto K, Yoshida H, Ohkado A | Characteristics of individuals with tuberculosis in an urban, poor population in Osaka City, Japan ー a case-control study. | WPSAR. 2020；11(1)：22-28. doi: 10.5365/wpsar.2018.9.1.005 |
| 臨床・疫学 | 2020年3月 | Anzai A, Kawatsu L, Uchimura K, Nishiura H | Reconstructing the population dynamics of foreign residents in Japan to estimate the prevalence of infection with *Mycobacterium tuberculosis*. | Journal of theoretical biology. 2020；489：110160 |
| 抗酸菌 | 2019年5月 | Kadota N, Shinohara T, Hino H, Goda Y, Murase Y, Mitarai S, Ogushi F | *Mycobacterium abscessus ssp. abscessus* infection progressing to empyema from vertebral osteomyelitis in an immunocompetent patient without pulmonary disease: a case report. | BMC pulmonary medicine. 2019；19(1)：100 |
| 抗酸菌 | 2019年6月 | Chikamatsu K, Aono A, Kawai A, Hata H, Iwamoto T, Igarashi Y, Takaki A, Yamada H, Mitarai S | Evaluation of Q Gene Mycobacteria: A novel and easy nucleic acid chromatography method for mycobacterial species identification | J Microbiol Method. 2019；163：105657 |
| 抗酸菌 | 2019年6月 | Phelan JE, Lim DR, Mitarai S, de Sessions PF, Tujan MAA, Reyes LT, Medado IAP, Palparan AG, Naim ANM, Jie S, Segubre-Mercado E, Simoes B, Campino S, Hafalla JC, Murase Y, Morishige Y, Hibberd ML, Kato S, Ama MCG, Clark TG | *Mycobacterium tuberculosis* whole genome sequencing provides insights into the Manila strain and drug-resistance mutations in the Philippines. | Scientific reports. 2019；9(1)：9305 |
| 抗酸菌 | 2019年7月 | Mohammed HHH, Abdelhafez EMN, Abbas SH, Moustafa GAI, Hauk G, Berger JM, Mitarai S, Arai M, Abd El-Baky RM, Abuo-Rahma GEA | Design, synthesis and molecular docking of new N-4-piperazinyl ciprofloxacin-triazole hybrids with potential antimicrobial activity. | Bioorganic chemistry. 2019；88：102952 |
| 抗酸菌 | 2019年7月 | Tsuyuguch Ki, Sasaki Y, Mitarai S, KurosawaK, Saito Y, Koh T | Safety, efficacy, and pharmacokinetics of bedaquiline in Japanese patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: An interim analysis of an open-label, phase 2 study. | Respiratory investigation. 2019；57(4)：345-353 |
| 抗酸菌 | 2019年8月 | 結核療法研究協議会 | 日本国内における結核菌の薬剤耐性状況に関する研究：2012-2013. | 結核．2019；94：439-449 |
| 抗酸菌 | 2019年8月 | Takeda K, Murase Y, Kawashima M, Suzukawa M, Suzuki J, Yamane A, Igarashi Y, Chikamatsu K, Morishige Y, Aono A, Yamada H, Takaki A, Tamura A, Nagai H, Matsui H, Tohma S, Mitarai S | A case of *Mycobacterium tuberculosis* laboratory cross-contamination. | Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy. 2019；25(8)：610-614 |
| 抗酸菌 | 2019年8月 | 山田博之 | 高速AFM観察が可能にした細菌細胞のリアルタイム構造変化 | 顕微鏡．2019；54(2)：55 |
| 抗酸菌 | 2019年9月 | Takii T, Seki K, Wakabayashi Y, Morishige Y, Sekizuka T, Yamashita A, Kato K, Uchimura K, Ohkado A, Keicho N, Mitarai S, Kuroda M, Kato S | Whole-genome sequencing-based epidemiological analysis of anti-tuberculosis drug resistance genes in Japan in 2007: Application of the Genome Research for Asian Tuberculosis (GReAT) database. | Scientific Reports. 2019；9(1)：12823 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 抗酸菌 | 2019年9月 | Tsai MA, Wang PC, Yoshida S, Aono A, Mitarai S, Wada T, Chen SC | Establishment of loop-mediated isothermal amplification for rapid and convenient detection of *Mycobacterium marinum* complex. | Journal of microbiological methods. 2019;164:105671 |
| 抗酸菌 | 2019年9月 | Tamura K, Kawasuji H, Tachi S, Kawasaki Y, Nagaoka M, Makimoto M, Sakamaki I, Yamamoto Y, Kanatani J, Isobe J, Mitarai S, Yoneda N, Yoneda S, Saito S, Yoshida T | Congenital tuberculosis in an extremely preterm infant and prevention of nosocomial infection. | Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy. 2019;25(9):727-730 |
| 抗酸菌 | 2019年9月 | Yoshida S, Tsuyuguchi K, Chikamatsu K, Aono A, Takaki A, Mitarai S, Kobayashi T, Inoue Y, Suzuki K | Antimicrobial susceptibility patterns and MICs among non-photochromogenic rapidly growing *Mycobacteroides* and *Mycolicibacterium* species. | Journal of medical microbiology. 2019;68(9):1279-1286 |
| 抗酸菌 | 2019年9月 | Brisbin MM, Mitarai S | Differential Gene Expression Supports a Resource-Intensive, Defensive Role for Colony Production in the Bloom-Forming Haptophyte, Phaeocystis globosa. | The Journal of eukaryotic microbiology. 2019;66(5):788-801 |
| 抗酸菌 | 2019年11月 | Maeda R, Ito T, Tagami T, Takii T, Ozeki T | Development of Dried Emulsion/Mannitol Composite Microparticles through a Unique Spray Nozzle for Efficient Delivery of Hydrophilic Anti-tuberculosis Drug against Alveolar Macrophages. | Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2019;42(11):1846-1853 |
| 抗酸菌 | 2020年1月 | Bjerrum S, Broger T, Székely R, Mitarai S, Opintan J, Kenu E, Lartey M, Addo K, Chikamatsu K, Macé A, Schumacher S, Moreau E, Shah M, Johansen I, Denkinger C | Diagnostic Accuracy of a Novel and Rapid Lipoarabinomannan Test for Diagnosing Tuberculosis Among People With Human Immunodeficiency Virus. | Open forum infectious diseases. 2019;7(1):ofz530 |
| 抗酸菌 | 2020年2月 | Goto A, Ando M, Komiya K, Matsumoto H, Fujishima N, Watanabe E, Mitarai S, Kadota J | *Mycobacterium abscessus subsp. abscessus* empyema complicated with subcutaneous abscess. | Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy. 2020;26(2):300-304 |
| 抗酸菌 | 2020年3月 | Kaniga K, Aono A, Borroni E, Cirillo D, Desmaretz C, Hasan R, Joseph L, Mitarai S, Shakoor S, Torrea G, Ismail N, Omar S | Validation of Bedaquiline Phenotypic Drug Susceptibility Testing Methods and Breakpoints: a Multilaboratory, Multicountry Study | Journal of clinical microbiology. 2020;58(4):e01677-19 |
| 抗酸菌 | 2020年3月 | Yamaguchi M, Wakabayashi S, Nakamura Y, Matsue H, Hirao T, Aoki S, Yamashina S, Yamada H, Mamizu N, Furukawa H, Chibana H | Good Ultrastructural Preservation of Human Tissues and Cultured Cells by Glutaraldehyde Fixation, Sandwich Freezing, and Freeze-substitution. | Cytologia. 2020;85(1):15-26 |
| 抗酸菌 | 2020年3月 | Minakata T, Nakano Y, Tamura S, Kazuki Y, Hayakawa K, Hayakawa T, Oota T, Fuzimoto T, Yamano Y, Takii T | Tuberculous Spondylitis Caused by Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Therapy. | Intern Med. 2020;59(5):733-737 |
| 生体防御 | 2019年7月 | Inaba A, Furuhata M, Morimoto K, Rahman M, Takahashi O, Hijikata M, Knowles MR, Keicho N | Primary Ciliary Dyskinesia in Japan: Systematic review and meta-analysis. | BMC Pulm Med. 2019;19(1):135. doi:10.1186/s12890-019-0897-4 |
| 生体防御 | 2019年7月 | Morimoto K, Hijikata M, Zariwala MA, Nykamp K, Inaba A, Guo TC, Yamada H, Truty R, Sasaki Y, Ohta K, Kudoh S, Leigh MW, Knowles MR, Keicho N | Recurring large deletion in DRC1 (CCDC164) identified as causing primary ciliary dyskinesia in two Asian patients. | Mol Genet Genomic Med. 2019;7:e838. doi:10.1002/mgg3.838 |
| 生体防御 | 2019年9月 | Fini ME, Jeong S, Gong H, Martinez-Carrasco R, Laver NMV, Hijikata M, Keicho N, Argüeso P | Membrane-associated mucins of the ocular surface: New genes, new protein functions and new biological roles in human and mouse. | Prog Retin Eye Res. 2019;75:100777. doi: 10.1016/j.preteyeres.100777 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 生体防御 | 2019年10月 | Hang NTL, Hijikata M, Maeda S, Thuong PH, Ohashi J,Van Huan H, Hoang NP, Miyabayashi A, Cuong VC, Seto S, Van Hung N, Keicho N | Whole genome sequencing, analyses of drug resistance-conferring mutations, and correlation with transmission of *Mycobacterium tuberculosis* carrying katG-S315T in Hanoi, Vietnam | Sci Rep. 2019;9(1): 15354. doi: 10.1038/ s41598-019-51812-7 |
| 生体防御 | 2019年11月 | Maeda S, Hijikata M, Hang NTL, Thuong PH, Van Huan H, Hoang NP, Van Hung N, Cuong VC, Miyabayashi A, Seto S, Keicho N | Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* spreading in Hanoi, Vietnam using conventional and whole genome sequencing method | Infect Genet Evol. 2019;78:104107. doi:10.1016/ j.meegid.2019.104107 |
| 対策支援 | 2019年4月 | Ota M, Kamigaki T, Mimura S, Nakashima K, Okami T | An enterohaemorrhagic Escherichia coli outbreak spread through the environment at an institute for people with intellectual disabilities in Japan in 2005 | Western Pacific Surveillance and Response Journal. 2019;10(2):14-21 |
| 対策支援 | 2019年6月 | Endo M, Ota M, Kayebeta A, Takahashi I, Nagata Y | A tuberculosis outbreak at an insecure, temporary housing facility (a manga cafe), Tokyo, Japan, 2016-2017. | Epidemiology and Infection. 2019;147: e222. doi: 10.1017/ S0950268819001092 |
| 対策支援 | 2019年9月 | Ota M, Uchimura K | Trends of tuberculosis rates before and after the declaration as a public health emergency in Japan, 1992-2006. | The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2019; 23(9):1000-1004 |
| 対策支援 | 2019年10月 | 永田容子, 斎藤恵美子 | 患者からの暴言・暴力遭遇経験有無別に見た結核病棟看護職の仕事ストレスの比較 | 結核. 2019;94:509-514 |
| 対策支援 | 2020年1月 | Tasaka M, Koeda E, Takahashi C, Ota M | A tuberculosis outbreak occurred at a psychiatric hospital, Kanagawa, Japan, 2012. | Epidemiology and Infection. 2020;148:e7 |
| 対策支援 | 2020年3月 | Miyake S, Endo M, Ikedo K, Kayebeta A, Takahashi I, Ota M | Positivity of interferon-gamma release assay among foreign born persons, Tokyo, Japan, 2015-2017. | International Journal of Mycobacteriology. 2020; 9(1):53-57 |
| 対策支援 | 2020年3月 | Masitano C, Oguri S, Matsuoka Y, Ota M, Phiri M, Kabungo J | Pre-treatment lost to follow-up tuberculosis patients at four health facilities, Chongwe district, Zambia, 2017. | Public Health Action. 2020;10(1):21-26 |
| 対策支援 | 2020年3月 | 永田容子, 高柳喜代子, 矢野亮佑, 沢田貴志, 森田直美, 村上邦仁子, 高﨑 仁 | 全国保健所アンケート調査に基づく2016年新登録の外国出生結核患者に対する医療通訳者の利用状況 | 結核. 2020;95(2):41-46 |
| 国際協力 | 2019年7月 | Miyahara R, Piyaworawong S, Naranbhai V, Prachamat P, Kriengwatanapong P, Tsuchiya N, Wongyai J, Bupachat S, Yamada N, Summanapan S, Mahasirimongkol S, Yanai H | Predicting the risk of pulmonary tuberculosis based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio at TB screening in HIV-infected individuals | BMC Infectious Diseases. 2019;19(1): 667 |

## 2019年度発表論文（その他）

| 部 | 発表月 | 著者 | タイトル | 学会誌（号、頁） |
|---|---|---|---|---|
| 所長 | 2019年8月 | 加藤誠也 | 【患者を中心とした地域連携Ⅲ　結核対策と地域包括ケアシステム】地域包括ケアシステムと結核対策の連携 | 保健師・看護師の結核展望. 2019;527(1):2-6 |
| 所長 | 2019年12月 | 加藤誠也 | SDGsの目標達成に向けた結核対策-世界と日本の課題がつながっている- | 保健の科学. 2019;61(12):807-811 |
| 副所長 | 2019年10月 | 慶長直人, 土方美奈子, 森本耕三 | 特集／びまん性肺疾患診療の新しい展開. びまん性汎細気管支炎と原発性線毛機能不全症. | 臨床と研究. 2019;96(10):57-62(1171-1176) |
| 臨床・疫学 | 2019年7月 | 大角晃弘 | Unity in Diversity--One Against TB and Other Lung Diseases　結核・肺疾患予防連合アジア太平洋地域会議（The Union Asia Pacific Regional Conference Manila 2019）. | 複十字. 2019;387:2-3 |
| 臨床・疫学 | 2020年2月 | 河津里沙 | 入国後の早期発見対策～LTBIスクリーニングの可能性について | 保健師・看護師の結核展望. 2020;114:2-7 |
| 抗酸菌 | 2019年5月 | 浅見貴弘, 佐々木結花, 御手洗聡, 長谷川直樹, 小川賢二 | 症例で学ぶ非結核性抗酸菌症(第20回)稀な菌種による非結核性抗酸菌(NTM)症 | 呼吸器ジャーナル. 2019;67(2):354-362 |
| 抗酸菌 | 2019年5月 | 瀧井猛将 | BCG 110 years after its conception (Institute Pasteur de Lille)に参加して | 臨床と微生物. 2019;46(3):82-83 |
| 抗酸菌 | 2019年7月 | 御手洗聡 | 【非結核性抗酸菌症をめぐる最近の話題】診断法の現状と進歩 | 臨床と微生物. 2019;46(4):305-310 |
| 抗酸菌 | 2019年8月 | 御手洗聡 | これ知っとこう! 尿や便を使った結核菌検査法 | 保健師・看護師の結核展望. 2019;57(1):97-101 |
| 抗酸菌 | 2019年9月 | 御手洗聡 | 【現代の非結核性抗酸菌症】非結核性抗酸菌の分離培養・同定/遺伝子検査・薬剤感受性試験 | 臨床検査. 2019;63(9):1038 |
| 抗酸菌 | 2019年10月 | 御手洗聡 | 感染制御に現場から一言 結核の診断 | 感染と消毒. 2019;26(2):143-146 |
| 抗酸菌 | 2019年10月 | 近松絹代 | 抗酸菌の塗抹検査 | 臨床と微生物. 2019;46:93-97 |
| 抗酸菌 | 2019年11月 | 瀧井猛将 | 結核分子疫学研究における全ゲノム解析の役割 | 結核. 2019;94(11):547-552 |
| 抗酸菌 | 2019年12月 | 川嶋洋介, 近松絹代, 杉山明生, 鈴木広道, 御手洗聡 | 核酸抽出においてビーズ破砕法を用いる際の調製法によるDNA回収量変化に関する検討 | 日本臨床微生物学会雑誌. 2019;30(Suppl.1):294 |
| 抗酸菌 | 2019年12月 | 御手洗聡 | 臨床検査技師必見!あなたも感染対策のExpert(第5回) 医療機関で働くなら、感染から己を守るべし!感染予防対策(予防接種・結核患者との接触の程度など) | 医療と検査機器・試薬. 2019;42(6):447-454 |
| 抗酸菌 | 2020年1月 | 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 村田和義, 宮崎直幸, 香山容子, 藤原永年, 前田伸司, 御手洗聡 | cryo-TEM観察による*Mycobacteriaceae*科5属の菌体基礎形態情報の比較検討 | 日本細菌学雑誌. 2020;75(1):123 |
| 抗酸菌 | 2020年1月 | 御手洗聡 | 人的交流増加による新たな病原菌対応への日本細菌学会のミッション | 日本細菌学雑誌. 2020;75(1):21 |
| 生体防御部 | 2019年5月 | 土方美奈子 | 世界の結核研究の動向(12)第21回汎太平洋新興・再興感染症国際会議に参加して | 複十字. 2019;386(5):14-15 |
| 対策支援 | 2019年8月 | 永田容子 | 特集①患者を中心とした地域連携Ⅲ結核対策と地域包括ケアシステム　～DVD『在宅高齢者の結核対応のポイント』の紹介 | 保健師・看護師の結核展望(113). 2019;57(1):21-23 |
| 対策支援 | 2019年8月 | 浦川美奈子 | Web版コミュニケーションツール「飲みきるミカタ」の紹介 | 保健師・看護師の結核展望(113). 2019;57(1):グラビア |
| 対策支援 | 2019年9月 | 浦川美奈子 | 16.モバイルDOTS「飲みきるミカタ」の紹介 | 結核の統計2019. 2019;16 |
| 対策支援 | 2020年2月 | 永田容子 | 結核病棟における自己退院、強制退院、転院患者の状況について | 保健師・看護師の結核展望(114). 2020;57(2):46-51 |

## 2019年度書籍

| 部 | 発表月 | 著者 | タイトル | 書名、出版社、ページ |
|---|---|---|---|---|
| 副所長 | 2019年6月 | 慶長直人 | 第1章-16 分子生物学からみた結核研究の現在. | 「結核Up to Date(改訂第4版)」, 四元秀毅・倉島篤行・永井英明編, 南江堂, 東京, 2019, 189-195 |
| 副所長 | 2020年3月 | 慶長直人 | Ⅱ疾患編 5. 呼吸器疾患<br>びまん性汎細気管支炎 | 「今日の診断指針 第8版」, 永井良三編, 医学書院, 東京, 2020, 956-957. |
| 抗酸菌 | 2019年6月 | 御手洗聡(担当:分担執筆) | 3. 結核の診断はどうするか B. 結核菌検査 | 「結核Up to Date(改訂第4版)」, 四元秀毅・倉島篤行・永井英明編, 南江堂, 東京, 2019, 19-21 |
| 抗酸菌 | 2020年1月 | 御手洗聡(担当:共著) | 第1章 抗酸菌検査概要、第11章 薬剤感受性試験、第12章 精度保証 | 「抗酸菌検査ガイド2020」, 日本結核・非結核性抗酸菌症学会, 南江堂, 東京, 2020, 1-3, 91-101, 103-108, 109-115 |
| 対策支援 | 2019年6月 | 平尾晋 | TEA BREAK 開発途上国の結核 | 「結核Up to Date(改訂第4版)」, 四元秀毅・倉島篤行・永井英明編, 南江堂, 東京, 2019, 127 |

## 2019年度学会発表

| 部 | 発表月 | 発表者 | タイトル | 学会名・場所 |
|---|---|---|---|---|
| 所長 | 2019年6月 | 加藤誠也 | 結核医療の展望 | 第94回日本結核病学会総会；大分，2019年6月 |
| 所長 | 2019年6月 | 加藤誠也 | 結核低蔓延に向けた医療体制の現状と今後のあり方 | 第94回日本結核病学会総会；大分，2019年6月 |
| 所長 | 2019年6月 | 加藤誠也 | 我が国における結核対策：成果と課題 | 第94回日本結核病学会総会；大分，2019年6月 |
| 所長 | 2019年7月 | 加藤誠也 | 外国出生者の結核−課題と対策− | 衛生微生物技術協議会第40回研究会；熊本，2019年7月 |
| 所長 | 2019年8月 | 加藤誠也 | 結核対策関連の日本の状況 | 日経アジア・アフリカ感染症会議；横浜，2019年8月 |
| 所長 | 2019年9月 | Kato S | TB medical service system − challenges and the way forward − | TB Institutes Academic Forum；釜山，2019年9月 |
| 所長 | 2019年10月 | Kato S | Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Japan | 日中友好交流会議；瀋陽，2019年10月 |
| 所長 | 2019年10月 | Kato S | Can we find more missing cases of TB with better case finding strategies? | Union 50th workshop Chair；Hyderabad，Oct，2019 |
| 所長 | 2019年11月 | Kato S | Experience of Active Case Finding TB Pandemic era in Japan | the 4th International Conference and Exhibition on Indonesian；Jakarta，Nov，2019 |
| 所長 | 2019年12月 | Kato S | Experience of TB control in Japan | Annual 74th National Conference on Tuberculosis and Chest Diseases；Chennai，Dec，2019 |
| 所長 | 2020年1月 | Kato S | UHC and TB control in Japan | Annual conference for Thailand Tuberculosis Research Network (2nd ThaiTURN meeting): The Prince Mahidol Award Conference 2020 (Side meeting)；Bangkok，Jan，2020 |
| 所長 | 2020年1月 | 加藤誠也 | 日本における結核の現状と対策の課題 | 第15回BCG接種セミナー；東京，2020年1月 |
| 臨床・疫学 | 2019年4月 | Kawatsu L，Uchimura K，Ohkado A | Young, but dying of tuberculosis in Japan − analysis of Japan TB surveillance data 2010 −2015 | 7th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region；Manila，April 23−26，2019 |
| 臨床・疫学 | 2019年4月 | Ohashi A，Querri A，Nagamatsu Y，Kawatsu L，Ohkado A | Do I really have Tuberculosis? Many and complex reasons why patients do not start or complete tuberculosis treatment. A qualitative study in an urban poor setting in the Philippines | 7th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region；Manila，April 23−26，2019 |
| 臨床・疫学 | 2019年4月 | Ohkado A | Tuberculosis and Tobacco Control | 7th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region；Manila，April 23−26，2019 |
| 臨床・疫学 | 2019年4月 | Querri A，Ohkado A，Kawatsu L，Bermejo J，Manese D，Garfin AMC | They say smoking is bad for health… yes, I know! − a qualitative study on the perceptions of TB patients on smoking cessation advice given at health centers in Manila, Philippines | 7th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region；Manila，April 23−26，2019 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 臨床・疫学 | 2019年4月 | Uchimura K, Kawatsu L, Ohkado A, Izumi K, Komukai J, Aoki R, Yoneda Y | At risk of infecting others by profession? A study on occupational risk for secondary infection in Osaka City, Japan | 7th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region；Manila, April 23-26, 2019 |
| 臨床・疫学 | 2019年6月 | 大角晃弘 | 途上国における結核対策について | 第94回日本結核病学会総会；大分，2019年6月 |
| 臨床・疫学 | 2019年6月 | 山田紀男，Phalin Kamolwat, Yanvasakul Panumat，大角晃弘 | タイ国におけるUHC下で実施される結核対策の患者報告システムの改善状況の暫定分析 | 第94回日本結核病学会総会；大分，2019年6月 |
| 臨床・疫学 | 2019年6月 | 下内昭，松本健二，小向潤，津田侑子，吉田秀樹，大角晃弘 | 結核高まん延地域での胸部X線検査による結核検診の効用 | 第94回日本結核病学会総会；大分，2019年6月 |
| 臨床・疫学 | 2019年6月 | 河津里沙 | 欧米諸国における入国前結核健診の現状と課題 | 第94回日本結核病学会総会；大分，2019年6月 |
| 臨床・疫学 | 2019年6月 | 内村和広，河津里沙 | 日本における近年の肺外結核の疫学状況について | 第94回日本結核病学会総会；大分，2019年6月 |
| 臨床・疫学 | 2019年8月 | Kawatsu L, Ohkado A, Uchimura K | Tuberculosis Control in the post-second world war in Japan | 15th International Conference on the History of Science in East Asia；Jeonju, Aug, 2019 |
| 臨床・疫学 | 2019年10月 | 河津里沙，内村和広，濱口由子，大角晃弘 | 若年層における外国出生患者と日本出生患者の疫学的相違点について | 第78回日本公衆衛生学会総会；高知，2019年10月 |
| 臨床・疫学 | 2020年3月 | Uchimura K, Kawatsu L | Social Capital and Risk of Tuberculosis in Elderly Population | The 6th Asian Conference on Aging & Gerontology；Web, Mar, 2020 |
| 抗酸菌 | 2019年4月 | Yamada H, Chikamatsu K, Aono A, Murase Y, Morishige Y, Igarashi Y, Takaki A, Mitarai S | Comparison of cell morphological properties between 5 genera in family *Mycobacteriacea* | 第92回日本細菌学会総会；札幌，2019年4月 |
| 抗酸菌 | 2019年6月 | 山田博之，近松絹代，青野昭男，村田和義，宮崎直幸，香山容子，藤原永年，前田伸司，御手洗聡 | CryoTEM観察による*Mycobacteriacea*科の5属を構成する種の基礎形態情報の比較検討 | 公益社団法人 日本顕微鏡学会 第75回学術講演会 2019年6月19日 |
| 抗酸菌 | 2019年6月 | 瀧井猛将 | 結核分子疫学研究における全ゲノム解析の役割 | 第94回日本結核病学会総会；大分，2019年6月 |
| 抗酸菌 | 2019年6月 | 近松絹代，青野昭男，髙木明子，五十嵐ゆり子，山田博之，御手洗聡，加藤誠也，永井英明 | 結核菌薬剤耐性2012-2013：第15回結核療法研究協議会全国調査 | 第94回日本結核病学会総会；大分，2019年6月 |
| 抗酸菌 | 2019年6月 | 森重雄太 | 発育不能（VBNC）結核菌の生理状態の定量的解析法 | 第94回日本結核病学会総会；大分，2019年6月 |
| 抗酸菌 | 2019年7月 | 森重雄太，村瀬良朗，五十嵐ゆり子，近松絹代，青野昭男，山田博之，髙木明子，御手洗聡 | VBNC結核菌に対するピルビン酸およびその類縁体の影響 | 第33回日本バイオフィルム学会学術集会；福岡，2019年7月 |
| 抗酸菌 | 2019年7月 | Yamada H, Chikamatsu K, Aono A, Murata K, Miyazaki N, Kayama Y, Fujiwara N, Maeda S, Mitarai S | Comparison of the cell morphological properties examined with whole-mount ice-embedded cryo-transmission electron microscopy between 5 genera in family *Mycobacteriaceae* | FEMS 2019 meeting, 8th Congress of European Microbiologist；Glasgow, Jul, 2019 |
| 抗酸菌 | 2019年7月 | Takii T, Itoh S, Hida S, Onozaki K | The cell death of lung fibroblasts by live *Mycobacterium tuberculosis* bacilli infection specifically induces inflammatory cytokines | FEMS 2019 meeting, 8th Congress of European Microbiologist；Glasgow, Jul, 2019 |
| 抗酸菌 | 2019年8月 | 中山真央，安田直美，谷口恵一，長谷川倫宏，田中崇裕，櫻田紳策，大原直也，伊藤佐生智，肥田重明，小野嵜菊夫，瀧井猛将 | 結核菌によるヒト肺線維芽細胞の細胞死の解析 | 第31回微生物シンポジウム；京都，2019年8月 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 抗酸菌 | 2019年9月 | 岡村直美, 大江紗希, 阿久澤義徳, 近松絹代, 山田博之, 村瀬良朗, 御手洗聡 | 家畜感染症の病理-人体病理との交流:第9回 牛の重要疾病を手がかりとして 輸入カニクイザルで発生した結核の病理学的検索 | 第162回日本獣医学会学術集会;茨城, 2019年9月 |
| 抗酸菌 | 2019年9月 | Yamada H, Yamaguchi M | Structome analysis of *Mycolicibacterium smegmatis* cells | 第57回日本生物物理学会年会;宮崎, 2019年9月 |
| 抗酸菌 | 2019年11月 | Yamada H, Chikamatsu K, Aono A, Murata K, Miyazaki N, Kayama Y, Fujiwara N, Maeda S, Mitarai S | Comparison of the fundamental cell morphological properties examined with whole-mount ice-embedded cryo-TEM between 5 genera in family *Mycobacteriacea* | 日本顕微鏡学会 第62回シンポジウム;埼玉, 2019年11月 |
| 抗酸菌 | 2019年11月 | Yamaguchi M, Wakabayashi S, Nakamura Y, Matsue H, Hirao T, Aoki S, Yamashina Y, Yamada H, Mamizu N, FUrukawa H, Chibana H | High-pressure freezing method can be replaced by sandwich freezing method !?: electron microscopy of human tissues and cultured cells | 日本顕微鏡学会 第62回シンポジウム;埼玉, 2019年11月 |
| 抗酸菌 | 2020年1月 | 五十嵐ゆり子, 近松絹代, 青野昭男, 森重雄太, 村瀬良朗, 山田博之, 髙木明子, 御手洗聡 | 抗酸菌遺伝子検査にて*Mycobacterium intracellulare*と誤同定されうる非結核性抗酸菌の薬剤感受性解析 | 第31回日本臨床微生物学会;金沢, 2020年1月 |
| 抗酸菌 | 2020年1月 | 高木明子, 藤永あずみ, 池田将之, 富井貴之, 玉井清子, 中田有希子, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 下村佳子, 青野昭男, 森重雄太, 村瀬良朗, 山田博之, 御手洗聡 | 国内で分離された稀少非結核性抗酸菌株のMALDI-TOF MSによる同定精度評価 | 第31回日本臨床微生物学会;金沢, 2020年1月 |
| 抗酸菌 | 2020年1月 | 下村佳子, 村瀬良朗, 森重雄太, 近松絹代, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡 | 一般検査室での全ゲノム解析を見据えた抗酸菌ゲノムDNA精製法の評価 | 第31回日本臨床微生物学会;金沢, 2020年1月 |
| 抗酸菌 | 2020年1月 | 青野昭男, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 下村佳子, 森重雄太, 村瀬良朗, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡 | 迅速発育抗酸菌用MICキット多施設評価 | 第31回日本臨床微生物学会;金沢, 2020年1月 |
| 抗酸菌 | 2020年1月 | 近松絹代, 青野昭男, 髙木明子, 五十嵐ゆり子, 山田博之, 御手洗聡, 永井英明 | 結核菌薬剤耐性2012-2013:第15回結核療法研究協議会全国調査 | 第31回日本臨床微生物学会;金沢, 2020年1月 |
| 抗酸菌 | 2020年2月 | 森重雄太, 下村佳子, 五十嵐ゆり子, 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 高木明子, 村瀬良朗, 御手洗聡 | 発育不能(VBNC)結核菌群に対するピルビン酸およびその類縁体の影響 | 第93回日本細菌学会総会;名古屋, 2020年2月 |
| 抗酸菌 | 2020年2月 | 中山真央, 安田直美, 谷口恵一, 長谷川倫宏, 大原直也, 伊藤佐生智, 肥田重明, 小野嵜菊夫, 瀧井猛将 | 結核菌によるヒト肺由来線維芽細胞株における細胞死の解析 | 第93回日本細菌学会総会;名古屋, 2020年2月 |
| 抗酸菌 | 2020年3月 | 中山真央, 安田直美, 谷口恵一, 長谷川倫宏, 大原直也, 伊藤佐生智, 肥田重明, 小野嵜菊夫, 瀧井猛将 | 結核菌感染によるヒト肺由来線維芽細胞の細胞死とインフラマソーム活性化の関連性の解析 | 日本薬学会第140年会;京都, 2020年3月 |
| 生体防御 | 2019年4月 | 土方美奈子, 宮林亜希子, 瀬戸真太郎, 慶長直人 | RNA-Seqによる*Mycobacterium avium*刺激時のBEAS-2B細胞のRNA発現変化とエリスロマイシンの影響の検討 | 第38回気道分泌研究会;東京, 2019年4月 |
| 生体防御 | 2019年6月 | 前田伸司, 宮林亜希子, 土方美奈子, 慶長直人 | ベトナムハノイ地区から分離した結核菌株の遺伝系統と薬剤耐性菌の割合 | 第94回日本結核病学会総会;大分, 2019年6月 |
| 生体防御 | 2019年6月 | 土方美奈子, 宮林亜希子, 瀬戸真太郎, 小越菜保子, 慶長直人 | ベトナム医療従事者のIL-12受容体β2鎖遺伝子( IL12RB2 )多型と潜在性結核感染症 | 第94回日本結核病学会総会;大分, 2019年6月 |
| 生体防御 | 2019年6月 | 瀬戸真太郎, 土方美奈子, 慶長直人 | プロテオミクスで明らかにする結核肉芽腫のタンパク質ダイナミクス | 第94回日本結核病学会総会;大分, 2019年6月 |
| 生体防御 | 2019年6月 | 引地遥香, 瀬戸真太郎, 土方美奈子, 慶長直人 | 結核菌感染マクロファージにおけるMAFBの機能 | 第89回実験結核研究会;大分, 2019年6月 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 生体防御 | 2019年9月 | Hang NTL, Hijikata M, Maeda S, Thuong PH, Hoang VH, Hoang NP, Miyabayashi A, Cuong VC, Seto S, Hung NV, Keicho N | Genome wide analysis of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Hanoi, Vietnam | Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections 2019;Hokkaido, Sep, 2019 |
| 生体防御 | 2019年9月 | Hang NTL, Hijikata M, Maeda S, Hoang VH, Hoang NP, Miyabayashi A, Cuong VC, Seto S, Thuong PH, Keicho N | Epidemiological factors and drug resistance-conferring mutations in *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Hanoi, Vietnam | Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections 2019;Hokkaido, Sep, 2019 |
| 生体防御 | 2019年9月 | Hang NTL, Hijikata M, Maeda S, Thuong PH, Hoang VH, Hoang NP, Matsushita I, Keicho N | Drug resistance-conferring mutations in *Mycobacterium-tuberculosis* isolated from retreated patients in Hanoi, Vietnam | ERS International Congress 2019;Madrid, Sep, 2019 |
| 生体防御 | 2019年10月 | Hijikata M, Hang NTL, Tam DB, Seto S, Cuong VC, Hoang VH, Thuong PH, Keicho N | Whole blood mirnas: search for biomarkers of tuberculosis infection leading to disease development | TB Science 2019,; Hyderabad, Oct, 2019 |
| 生体防御 | 2019年11月 | Guo TC, Seto S, Hijikata M, Keicho N | Dual RNA-seq reveals the immunosuppressive role of ESX-5 associated PPE26/PPE27 proteins of *M. bovis* BCG during infection of macrophages | 第4回抗酸菌研究会;東京, 2019年11月 |
| 生体防御 | 2019年11月 | 引地遥香, 瀬戸真太郎, 土方美奈子, 慶長直人 | アジアでの若年者結核の発病に関わる遺伝子MAFBの機能 | 第4回抗酸菌研究会;東京, 2019年11月 |
| 生体防御 | 2020年1月 | Hang NTL, Hijikata M, Maeda S, Thuong PH, Ohashi J, Hoang VH,<br>Hoang NP, Miyabayashi A, Cuong VC, Seto S, Hung NV, Keicho N | Immune-related genes associated with transmission of isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Hanoi, Vietnam | Keystone Symposia Tuberculosis: Immunity and Immune Evasion (A2);Santa Fe, Jan, 2020 |
| 対策支援 | 2019年4月 | Urakawa M, Shimamura T, Nagata Y, Kawatsu L, Ota M, Yoshiyama T | The use of mHealth technology in supporting a foreign-born TB patient to complete her treatment - a case study from Japan | 7th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region;Manila, April 23-26, 2019 |
| 対策支援 | 2019年6月 | 浦川美奈子, 島村珠枝, 永田容子 | 結核の療養支援と地域包括ケアシステムとの 連携における現状と課題（第2報） | 第94回日本結核病学会総会;大分, 2019年6月 |
| 対策支援 | 2019年6月 | 太田正樹, 浦川美奈子, 安川文, 星野豊, 永田容子, 平尾晋, 島村珠枝 | 結核研究所で受けた相談内容の分析, 2014-2016年 | 第94回日本結核病学会総会;大分, 2019年6月 |
| 対策支援 | 2019年6月 | 永田容子, 島村珠枝, 浦川美奈子 | 服薬支援パスの試行と保健所と他機関・多職種との連携 | 第94回日本結核病学会総会;大分, 2019年6月 |
| 対策支援 | 2019年6月 | 平尾晋, 太田正樹, 前田秀雄 | 結核高まん延国居住歴のある小中学生のIGRA陽性率とリスク因子 | 第94回日本結核病学会総会;大分, 2019年6月 |
| 対策支援 | 2019年10月 | Hirao S, Ota M, Maeda H | IGRA positivity among school students from tuberculosis high burden countries | 第78回日本公衆衛生学会総会;高知, 2019年10月 |
| 対策支援 | 2019年10月 | 太田正樹, 浦川美奈子, 安川文, 星野豊, 永田容子, 平尾晋, 島村珠枝 | 結核研究所で受けた相談内容の分析, 2014-2016年 | 第78回日本公衆衛生学会総会;高知, 2019年10月 |
| 対策支援 | 2019年10月 | 永田容子, 高柳喜代子 | 全国保健所アンケート調査に基づく外国出生結核患者に対する医療通訳者の利用状況 | 第78回日本公衆衛生学会総会;高知, 2019年10月 |
| 対策支援 | 2020年1月 | 永田容子 | 地域包括ケアにおける在宅高齢者の結核対応に関する視聴覚教材の作成と活用 | 第8回日本公衆衛生看護学会学術集会;松山, 2020年1月 |
| 国際 | 2019年6月 | 岡田耕輔, 菅本鉄広, 石川信克, 山田紀男, 小野崎郁史 | ミャンマーにおけるTB-LAMP法の試用 | 第94回日本結核病学会総会;大分, 2019年6月 |
| 国際 | 2019年6月 | 山田紀男, 大角晃弘, Kamolwat P, Panumat Y | タイ国における UHC 下で実施される結核対策の患者報告システムの改善状況の暫定分析 | 第94回日本結核病学会総会;大分, 2019年6月 |

## 2020年度発表論文（原著）

| 部 | 発表月 | 著者 | タイトル | 雑誌名（号、頁） |
|---|---|---|---|---|
| 所長 | 2020年9月 | Komiya K, Yamasue M, Takahashi O, Hiramatsu K, Kadota JI, Kato S | The COVID-19 pandemic and the true incidence of Tuberculosis in Japan. | J Infect. 2020;81(3):e24-e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.07.004 |
| 企画主幹 | 2020年5月 | Shirai T, Furuuchi K, Fujiwara K, Nakamoto K, Tanaka Y, Ishii H, Yoshiyama T, Yoshimori K, Takizawa H, Sasaki Y, Kurashima A, Ohta K, Morimoto K | Impact of Aspergillus precipitating antibody test results on clinical outcomes of patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. | Respiratory medicine. 2020;166:105955 |
| 企画主幹 | 2020年5月 | Osawa T, Watanabe M, Morimoto K, Okumura M, Yoshiyama T, Ogata H, Goto H, Kudoh S, Ohta K, Sasaki Y | Serum procalcitonin levels predict mortality risk in patients with pulmonary tuberculosis: a single-center prospective observational study. | The Journal of infectious diseases. 2020;222(10):1651-1654 |
| 企画主幹 | 2020年7月 | Yoshiyama T, Mitarai S, Takaki A, Aono A, Okumura M, Ohta K, Kato S | Multi-drug resistant tuberculosis with simultaneously acquired-drug resistance to bedaquiline and delamanid. | Clinical infectious diseases. 2020; ciaa1064. doi: 10.1093/cid/ciaa1064 |
| 企画主幹 | 2020年8月 | Niki M, Yoshiyama T, Nagai H, Miyamoto Y, Niki M, Oinuma KI, Tsubouchi T, Kaneko Y, Matsumoto S, Sasaki Y, Hoshino Y | Nutritional status positively impacts humoral immunity against its *Mycobacterium tuberculosis*, disease progression, and vaccine development. | PLoS One. 2020;15(8):e0237062. doi: 10.1371/journal.pone.0237062 |
| 企画主幹 | 2020年11月 | 吉山崇 | 看護学生のIGRA陽性率から推測する日本の結核感染危険率 | 結核. 2020;95:163-166 |
| 企画主幹 | 2020年12月 | Gupta RK, Calderwood CJ, Yavlinsky A, Krutikov M, Quartagno M, Aichelburg MC, Altet N, Diel R, Dobler CC, Dominguez J, Doyle JS, Erkens C, Geis S, Haldar P, Hauri AM, Hermansen T, Johnston JC, Lange C, Lange B, van Leth F, Muñoz L, Roder C, Romanowski K, Roth D, Sester M, Sloot R, Sotgiu G, Woltmann G, Yoshiyama T, Zellweger JP, Zenner D, Aldridge RW, Copas A, Rangaka MX, Lipman M, Noursadeghi M, Abubakar I | Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings. | Nat Med. 2020; 26(12):1941-1949. doi: 10.1038/s41591-020-1076-0 |
| 企画主幹 | 2020年12月 | Iba A, Tomio J, Yamana H, Sugiyama T, Yoshiyama T, Kobayashi Y | Tuberculosis screening and management of latent tuberculosis infection prior to biologic treatment in patients with immune-mediated inflammatory diseases: A longitudinal population-based analysis using claims data. | Health Sci Rep. 2020; 3(4):e216. doi: 10.1002/hsr2.216 |
| 企画主幹 | 2021年2月 | Yoshiyama T, Saito Y, Masuda K, Nakanishi Y, Kido Y, Uchimura K, Mitarai S, Suzuki T, Nakagama Y, Kubota H, Satomi M, Uchikoba S, Ohnishi M, Wakita T, Kato S, Kato K | Prevalence of SARS-CoV-2-Specific Antibodies, Japan, June 2020. | Emerging infectious diseases. 2021;27(2):628-631 |
| 企画主幹 | 2021年3月 | Shimoda M, Tanaka Y, Morimoto K, Okumura M, Shimoda K, Takemura T, Oka T, Yoshiyama T, Yoshimori K, Ohta K | IgG4-related pleural effusion with high adenosine deaminase levels: A case report and literature review | Medicine (Baltimore). 2021;100(11):e25162. doi: 10.1097/MD.0000000000025162 |
| 臨床・疫学 | 2020年4月 | Nomura S, Sakamoto H, Sugai MK, Nakamura H, Maruyama-Sakurai K, Lee S, Ishizuka A, Shibuya K | Tracking Japan's development assistance for health, 2012-2016. | Globalization and health. 2020;16(1):32 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 臨床・疫学 | 2020年5月 | Kawatsu L, Uchimura K, Ohkado A | A Cost-Effectiveness Study of Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infection Screening in Prisons in Japan | International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2020;24(5): 506-511. http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.19.0448 |
| 臨床・疫学 | 2020年6月 | Yoshikawa R, Kawatsu L, Uchimura K, Ohkado A | Delay in health-care-seeking treatment among tuberculosis patients in Japan: what are the implications for control in the era of universal health coverage? | Western Pac Surveill Response J. 2020; 11(2):37-47 |
| 臨床・疫学 | 2020年11月 | Togo T, Atsumi J, Hiramatsu M, Shimoda K, Morimoto K, Uchimura K, Shiraishi Y | Residual Destructive Lesions and Surgical Outcome in *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease | Ann Thorac Surg. 2020; 110(5):1698-1705 |
| 臨床・疫学 | 2021年1月 | Kawatsu L, Uchimura K, Ohkado A | Trend and treatment outcomes of latent tuberculosis infection among migrant persons in Japan: retrospective analysis of Japan tuberculosis surveillance data | BMC Infectious Diseases. 2021;21(1):42 |
| 臨床・疫学 | 2021年3月 | 李祥任, 今井貴子, 明石雅子, 堀成美 | 韓国の外国人医療実態調査 ～医療目的渡航者の受入体制整備の観点から～ | 日本渡航医学会誌. 2021;15(1):8-15 |
| 抗酸菌 | 2020年4月 | 村瀬良朗, 御手洗聡 | ゲノム革命がもたらす結核対策の将来展望 (特集 ゲノム革命 : 予防・医療のイノベーション) | 公衆衛生 = The journal of public health practice. 2020;84(4): 256-261 |
| 抗酸菌 | 2020年5月 | Taoka T, Shinohara T, Hatakeyama N, Iwamura S, Murase Y, Mitarai S, Ogushi F | *Mycobacterium Shinjukuense* Pulmonary Disease Progressed to Pleuritis after Iatrogenic Pneumothorax: A Case Report. | Journal of clinical tuberculosis and other mycobacterial diseases. 2020;19:100160 |
| 抗酸菌 | 2020年5月 | Broger T, Nicol MP, Székely R, Bjerrum S, Sossen B, Schutz C, Opintan JA, Johansen IS, Mitarai S, Chikamatsu K, Kerkhoff AD, Macé A, Ongarello S, Meintjes G, Denkinger CM, Schumacher SG | Diagnostic accuracy of a novel tuberculosis point-of-care urine lipoarabinomannan assay for people living with HIV: A meta-analysis of individual in- and outpatient data. | PLoS medicine. 2020; 17(5):e1003113 |
| 抗酸菌 | 2020年6月 | Narmandakh E, Tumenbayar O, Borolzoi T, Erkhembayar B, Boldoo T, Dambaa N, Burneebaatar B, Nymadawa N, Mitarai S, Jav S, Chiang CY | Genetic Mutations Associated with Isoniazid Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in Mongolia. | Antimicrobial agents and chemotherapy. 2020;64(7):e00537-20. DOI:10.1128/AAC.00537-20 |
| 抗酸菌 | 2020年7月 | Yoshida S, Iwamoto T, Arikawa K, Sekizuka T, Kuroda M, Inoue Y, Mitarai S, Tsuji T, Tsuyuguchi K, Suzuki K | Bacterial population kinetics in heteroresistant *Mycobacterium tuberculosis* harbouring rare resistance-conferring mutations in gyrA and rpoB imply an epistatic interaction of mutations in a pre-XDR-TB patient. | The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2020; 75(7):1722-1725 |
| 抗酸菌 | 2020年7月 | Sakashita K, Takeuchi R, Takeda K, Takamori M, Ito K, Igarashi Y, Hayashi E, Iguchi M, Ono M, Kashiyama T, Tachibana M, Miyakoshi J, Yano K, Sato Y, Yamamoto M, Murata K, Wada A, Chikamatsu K, Aono A, Takaki A, Nagai H, Yamane A, Kawashima M, Komatsu M, Nakaishi K, Watabe S, Mitarai S | Ultrasensitive enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of MPT64 secretory antigen to evaluate *Mycobacterium tuberculosis* viability in sputum. | International journal of infectious diseases : IJID :official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2020;96:244-253 |
| 抗酸菌 | 2020年8月 | Takeda S, Chikamatsu K, Aono A, Igarashi Y, Morishige Y, Murase Y, Takaki A, Yamada H, Mitarai S | Dielectrophoresis concentration method for increased sensitivity of the loop-mediated isothermal amplification test for the *Mycobacterium tuberculosis* complex | Journal of Bacteriology and Mycology. 2020; 7(8):1157 |
| 抗酸菌 | 2020年8月 | Ismail NA, Aono A, Borroni E, Cirillo DM, Desmaretz C, Hasan R, Mitarai S, Shakoor S, Torrea G, Kaniga K, Omar SV | A Multimethod, Multicountry Evaluation of Breakpoints for Bedaquiline Resistance Determination. | Antimicrobial agents and chemotherapy. 2020; 64(9):e00479-20 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 抗酸菌 | 2020年9月 | Yamaguchi M, Yamada H, Chibana H | Deep-Sea Bacteria Harboring Bacterial Endosymbionts in a Cytoplasm?: 3D Electron Microscopy by Serial Ultrathin Sectioning of Freeze-Substituted Specimen | CYTOLOGIA. 2020; 85(3): 209-211 |
| 抗酸菌 | 2020年9月 | Fujiwara K, Furuuchi K, Aono A, Uesugi F, Shirai T, Nakamoto K, Shimada T, Mochizuki F, Tanaka Y, Iijima H, Yoshiyama T, Shiraishi Y, Kurashima A, Ohta K, Mitarai S, Morimoto K | Clinical risk factors related to treatment failure in *Mycobacterium abscessus* lung disease. | European journal of clinical microbiology & infectious diseases:official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2020; 40(2): 247-254 |
| 抗酸菌 | 2020年11月 | Broger T, Nicol MP, Sigal GB, Gotuzzo E, Zimmer AJ, Surtie S, Caceres-Nakiche T, Mantsoki A, Reipold EI, Székely R, Tsionsky M, Heerden J, Plisova T, Chikamatsu K, Lowary TL, Pinter A, Mitarai S, Moreau E, Schumacher SG, Denkinger CM | Diagnostic accuracy of 3 urine lipoarabinomannan tuberculosis assays in HIV-negative outpatients. | The Journal of clinical investigation. 2020; 130(11): 5756-5764 |
| 抗酸菌 | 2020年11月 | Yamada H, Chikamatsu K, Aono A, Murata K, Miyazaki N, Kayama Y, Bhatt A, Fujiwara N, Maeda S, Mitarai S | Fundamental Cell Morphologies Examined With Cryo-TEM of the Species in the Novel Five Genera Robustly Correlate With New Classification in Family *Mycobacteriaceae* | Frontiers in Microbiology. 2020; 11: 562395. doi: 10.3389/fmicb.2020.562395 |
| 抗酸菌 | 2020年11月 | 青野昭男 | 迅速発育性抗酸菌用MIC測定キット多施設評価 | 日本臨床微生物学雑誌. 2020; 31 (2): 19-25 |
| 抗酸菌 | 2021年1月 | Fujiwara K, Furuuchi K, Aono A, Uesugi F, Osawa T, Shimoda M, Takaki A, Kurashima A, Ohta K, Mitarai S, Morimoto K | *Mycobacterium europaeum* lung disease in an immunocompetent patient without underlying lung disease. | Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy. 2021; 27(1): 107-109 |
| 抗酸菌 | 2021年1月 | Seki M, Choi H, Kim K, Whang J, Sung J, Mitarai S | Tuberculosis: A persistent unpleasant neighbour of humans. | Journal of infection and public health. 2021; 14(4): 508-513 |
| 抗酸菌 | 2021年2月 | Nishina S, Sakai H, Kawakami T, Kanai S, Ushiki A, Natori T, Igarashi Y, Mitarai S, Yoshiyama T, Ishida F, Nakazawa H | Isolated splenic *Mycobacterium tuberculosis* complex infection in an immunocompetent individual with FDG-PET positive mass. | Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy. 2021; 27(2): 354-358 |
| 抗酸菌 | 2021年2月 | Yoshida M, Sano S, Chien JY, Fukano H, Suzuki M, Asakura T, Morimoto K, Murase Y, Miyamoto S, Kurashima A, Naoki Hasegawa, Hsueh PR, Mitarai S, Ato M, Hoshino Y | A novel DNA chromatography method to discriminate *Mycobacterium abscessus* subspecies and macrolide susceptibility. | EBioMedicine. 2021; 64: 103187 |
| 抗酸菌 | 2021年2月 | Noda J, Tomizawa S, Takahashi K, Morimoto K, Mitarai S | Air pollution and airborne infection with mycobacterial bioaerosols: a potential attribution of soot | International Journal of Environmental Science and Technology. 2021; 21: 1-10 |
| 抗酸菌 | 2021年2月 | Kawakita T, Mukai T, Yoshida M, Yamada H, Nakayama M, Miyamoto Y, Suzuki M, Nakata N, Takii T, Ryo A, Ohara N, Ato M | Point mutation in the stop codon of MAV_RS14660 increases the growth rate of *Mycobacterium avium* subspecies hominissuis | Microbiology. 2021; 167(2): 001007. doi: 10.1099/mic.0.001007. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 抗酸菌 | 2021年2月 | 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, Kurashima A, Tettelin H, Yanai H, Mahasirimongkol S, Olivier KN, Hoshino Y, Koh WJ, Holland SM, Tokunaga K, Hasegawa N | Genome-wide association study in patients with pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease | The European respiratory journal. 2021;1902269 |
| 抗酸菌 | 2021年2月 | Taniguchi T, Hayashi D, Yasuda N, Nakayama M, Yazawa K, Ogawa S, Miyatake Y, Suda S, Tomita H, Tokuda M, Itoh S, Ohara N, Yamamoto S, Hida S, Onozaki K, Takii T | Comparative Study of the Susceptibility to Oxidative Stress between TWO Types of *Mycobacterium bovis* BCG Tokyo 172 | mSphere. 2021;6(2): e00111-21 |
| 抗酸菌 | 2021年3月 | Suzuki T, Saitou M, Igarashi Y, Mitarai S, Niitsuma K | Isolation of *Mycobacterium talmoniae* from a patient with diffuse panbronchiolitis: a case report. | BMC infectious diseases. 2021;21(1): 251 |
| 抗酸菌 | 2021年3月 | Hamada S, Takata T, Kitaura T, Teraoka C, Aono A, Taniguchi S, Mae Y, Isomoto H, Chikumi H, Mitarai S | Peritoneal dialysis-associated peritonitis caused by *Mycobacteroides massiliense*: the first case and review of the literature. | BMC nephrology. 2021; 22(1):90 |
| 抗酸菌 | 2021年3月 | Kusano T, Fukasawa C, Yamamoto S, Shiratori E, Murata S, Takaki A, Chikamatsu K, Mitarai S, Hoshino T | Pin tract infection caused by *Mycobacterium neoaurum* in a 14-year-old child: A case report. | Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy. 2021; S1341-321X(21):00079-9 |
| 生体防御 | 2020年6月 | Furuuchi K, Fujiwara K, Uesugi F, Shimoda M, Seto S, Tanaka Y, Yoshiyama T, Yoshimori K, Kurashima A, Ohta K, Morimoto K | Posttreatment lymphopenia is associated with an increased risk of redeveloping nontuberculous lung disease in patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. | Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020;ciaa729. doi: 10.1093/cid/ciaa729 |
| 対策支援 | 2020年7月 | Toyama Y, Ota M, Njyovu I, Takemura Y, Ito A, Samungole G, Hirao S | Which community volunteers participate most frequently in support programs for TB patients? Case report from Lusaka, Zambia, 2015 | Journal of International Health. 2020;35(2):113-120 |
| 対策支援 | 2020年8月 | Nishimura T, Ota M, Mori M, Takano Y, Fujiwara H, Uwamino Y, Uno S, Hasegawa N | The annual risk of tuberculosis infection in newly hired researchers and healthcare workers using interferon-gamma release assay in Japan | Journal of Infection and Chemotherapy. 2020; 26(8):818 – 822 |
| 対策支援 | 2021年2月 | Ota M, Uchimura K, Hirao S | A diffused community tuberculosis outbreak that could be detected earlier using surveillance data, Japan, 2012-2014 | International journal of mycobacteriology. 2021; 10(1):8-12 |
| 対策支援 | 2021年2月 | Itaki M, Endo M, Ikedo K, Kayebeta A, Takahashi I, Ota M, Hirao S, Nagata Y | A multidrug-resistant tuberculosis outbreak in a language school: Tokyo, Japan, 2019-2020 | International journal of mycobacteriology. 2021; 10(1):37-42 |
| 対策支援 | 2021年3月 | Daka S, Matsuoka Y, Ota M, Hirao S, Phiri A | Re-evaluated treatment outcomes of bacteriologically positive TB patients registered at a clinic in Lusaka, Zambia in 2018 | public health action. 2021;11(1):22-25 |
| 対策支援 | 2021年3月 | Ota M, Hoshino Y, Hirao S | Analysis of 605 tuberculosis outbreaks in Japan, 1993-2015: time, place and transmission site | Epidemiology and Infection. 2021;149:e85 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 国際 | 2020年4月 | Miyahara R, Piyaworawong S, Prachamat P, Wongyai J, Bupachat S, Yamada N, Summanapan S, Yanai H, Mahasirimongkol S | High tuberculosis burden among HIV-infected populations in Thailand due to a low-sensitivity tuberculin skin test | Journal of Infection and Public Health. 2020;13(4):657-660 |
| 国際 | 2020年11月 | Law I, Floyd K, African TB Prevalence Survey Group (Yamada N含む) | National tuberculosis prevalence surveys in Africa, 2008-2016: an overview of results and lessons learned | Tropical Medicine & International Health. 2020;25(11):1308-1327 |
| 国際 | 2021年1月 | Kamolwat P, Nateniyom S, Chaiprasert A, Disratthakit A, Mahasirimongkol S, Yamada N, Smithtikarn S | Prevalence and associated risk factors of drug-resistant tuberculosis in Thailand: results from the fifth national anti-tuberculosis drug resistance survey | Tropical Medicine & International Health. 2021;26(1):45-53 |

## 2020年度発表論文（その他）

| 部 | 発表月 | 著者 | タイトル | 雑誌名（号、頁） |
|---|---|---|---|---|
| 所長 | 2020年5月 | 加藤誠也 | 【結核の画像診断】医療機関における結核患者の取り扱い | 臨床画像. 2020;36(5):524-533 |
| 所長 | 2020年5月 | 加藤誠也 | 潜在性結核感染症の治療 | 呼吸器内科. 2020;37(5):520-525 |
| 所長 | 2020年11月 | Rahevar K, Yuen T, Oh KH, Kato S, Liu Y, Lijie Z, Gao J, Li L, Chen Z, Kim CT, Amarzaya S, Morishita F, Islam T | Tuberculosis outbreaks in schools:Experiences from the Western Pacific Region | Western Pac Surveill Response J. 2021;12(1):1-5 |
| 所長 | 2021年2月 | 加藤誠也 | 薬剤耐性結核菌の感染性は感受性菌より高く発病可能性は同等 | MMJ. 2020;2:11 |
| 副所長 | 2020年5月 | 慶長直人 | 世界の結核研究の動向(17) 基礎研究分野から対策へ－TBScience 2019 \| The Union World Conference on Lung Healthより | 複十字. 2020;392(5):7-8 |
| 副所長 | 2020年6月 | 慶長直人 | グローバル化と呼吸器疾患　4.グローバル化と結核 | 呼吸器内科. 2020;37(6):572-578 |
| 副所長 | 2020年7月 | 慶長直人 | 世界の結核研究の動向(18)キーストーン・シンポジウム2020:「結核の免疫、そして免疫回避」 | 複十字. 2020;393(7):24-25 |
| 副所長 | 2020年7月 | 慶長直人, 土方美奈子 | 特集「結核と新型コロナウイルス感染症」BCGと新型コロナウイルス感染症の問題 | 複十字. 2020;393(7):7-8 |
| 副所長 | 2021年1月 | 慶長直人 | 今, なぜ結核の対策が必要か？(7)今の時代に結核の基礎研究が必要な理由 | 複十字. 2021;396(1):7-9 |
| 副所長 | 2021年2月 | 慶長直人 | 新興・再興感染症update　－グローバル化時代の感染症－ | 日本臨床. 2021;79(2):211-217 |
| 副所長 | 2021年2月 | 慶長直人 | 【特集②】COVID-19とBCGについて COVID-19/BCG仮説の現在:「第三波」を受けて | 保健師・看護師の結核展望. 2021;116:40-45 |
| 臨床・疫学 | 2020年5月 | 大角晃弘 | 最近の国内外における結核疫学の動向について | 呼吸器内科. 2020;27(5):447-454 |
| 臨床・疫学 | 2020年5月 | 大角晃弘 | 増加する外国生まれ結核患者と必要な対応 | 複十字. 2020;392(5):20-21 |
| 臨床・疫学 | 2020年7月 | 河津里沙 | 国境を越えて移動する結核患者さんに切れ目のない支援を～米国CDCの取り組み「Cure TB」から学ぶ | 複十字, 2020;393:26 |
| 臨床・疫学 | 2020年8月 | 大角晃弘 | 入国前結核スクリーニングの実施について | 保健師・看護師の結核展望. 2020;115:18-22 |
| 臨床・疫学 | 2020年8月 | 河津里沙 | 外国出生者の結核対策 患者さんのために,日本と世界の結核医療をつなぎたい~結核医療国際連携支援Bridge TB Careの挑戦~ | 保健師看護師の結核展望. 2020;58:23-30 |
| 臨床・疫学 | 2020年9月 | 大角晃弘 | 結核の統計2020を読む－結核低まん延状況における課題－ | 複十字. 2020;394(9):4-5 |
| 臨床・疫学 | 2020年11月 | 大角晃弘 | 第95回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会Change and Challenge 結核ゼロへの道と日常化する非結核性抗酸菌症へのアプローチに参加して－オンライン学会総会－ | 複十字. 2020;395(11):14-15 |
| 臨床・疫学 | 2020年12月 | Ohkado A, Douglas P, Zenner D, Kawatsu L | Pre-migration TB screening—the first step is always the hardest | The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2020;24(12):1261-1264 |
| 臨床・疫学 | 2020年12月 | 李祥任 | 加速する人口移動の時代における国境を越えた感染症対策 -外国出生者のための国境を跨いだ結核対策モデルから切り開く道- | 日本国際保健医療学会ニュースレター, グローバルヘルス合同大会2020特集号.Page 11.日本国際保健医療学会. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 臨床・疫学 | 2021年2月 | 大角晃弘 | タバコ対策と結核対策の連携強化 | 保健師・看護師の結核展望. 2021;116:101-104 |
| 臨床・疫学 | 2021年2月 | 内村和広, 河津里沙 | 【特集1】COVID-19蔓延の結核への影響:新型コロナウイルス感染症が結核患者登録に及ぼす影響について-2019年と2020年の1月から10月の結核登録者数の比較-<br>COVID-19/BCG仮説の現在:「第三波」を受けて | 保健師・看護師の結核展望. 2021;116:11-17 |
| 抗酸菌 | 2020年5月 | 御手洗聡 | 【東京オリンピック・パラリンピックで注意すべきインバウンド感染症】注意しなければいけない細菌感染症と耐性菌 結核 | 臨床と微生物. 2020;47(3):209-215 |
| 抗酸菌 | 2020年5月 | 御手洗聡 | 結核の微生物学的検査 : 喀痰採取法を含めて (特集 結核を考える : 肺結核を中心に) | 呼吸器内科 = Respiratory medicine. 2020;37(5):460-464 |
| 抗酸菌 | 2020年7月 | 瀧井猛将 | あらたな挑戦:キメラ抗原(M72)で結核の発症を抑え込め！ | ファルマシア. 2020;56(7):684 |
| 抗酸菌 | 2020年8月 | 藤原啓司, 森本耕三, 吉田光範, 村瀬良明, 古内浩司, 御手洗聡, 大田健 | 複十字病院における肺*M.abscessus* complex(MABC)患者のゲノム分子疫学解析 | 日本呼吸器学会誌. 2020;9(増刊) :145-145 |
| 抗酸菌 | 2020年11月 | 御手洗聡 | 非結核性抗酸菌の微生物学的検査のup-to-date (特集 非結核性抗酸菌症を考える : 肺疾患を中心に) | 呼吸器内科 = Respiratory medicine. 2020;38(5):403-408 |
| 抗酸菌 | 2020年12月 | 御手洗聡 | BCG(結核) (特集 感染症から子どもを守るために : 新型コロナウイルス感染症からの学びとワクチンの最新情報) -- (感染症と免疫・ワクチン) | 小児科臨床 = Japanese journal of pediatrics. 2020;73(12):1722-1726 |
| 生体防御 | 2020年6月 | 森本耕三, 土方美奈子, Tz-Chun Guo, 宮林亜希子, 山田博之, 慶長直人 | 原発性線毛機能不全症候群 | 呼吸臨床. 2020:4(6):e00103 |
| 生体防御 | 2020年9月 | 引地遥香, 中村創 | 世界の結核研究の動向(19)結核研究における動物モデルの特徴と重要性 | 複十字. 2020;394(9):28-29 |
| 生体防御 | 2020年9月 | Kitao T, Taguchi K, Seto S, Arasaki K, Ando H, Nagai H, Kubori T | Legionella Manipulates Non-canonical SNARE Pairing Using a Bacterial Deubiquitinase | Cell Rep. 2020;32(10):108107 |
| 生体防御 | 2021年3月 | 瀬戸真太郎 | 世界の結核研究の動向(22)質量分析を用いた結核病巣の可視化 | 複十字. 2021;397(3):16-17 |
| 対策支援 | 2020年8月 | 永田容子, 浦川美奈子 | 外国人技能実習生を受け入れる監理団体・企業向け教材(DVD)の紹介 | 保健師・看護師の結核展望. 2020;115:31-34 |
| 対策支援 | 2020年8月 | 浦川美奈子 | 業務シリーズ「DOTS」の取り組み<br>多言語版モバイルアプリ(Web版飲みきるミカタ) | 保健師・看護師の結核展望. 2020;115:42-47 |
| 対策支援 | 2021年3月 | 平尾晋 | 新型コロナウイルス感染症対策を通しての高齢者施設への結核対策推進活動 | 複十字. 2021;397(3):14-15 |

## 2020年度書籍

| 部 | 発表月 | 著者 | タイトル | 書名 |
|---|---|---|---|---|
| 所長 | 2020年12月 | 加藤誠也 | 第21章　結核の予防と対策 | 「今日の小児治療指針　第17版」，水口雅・市橋光・崎山弘・伊藤秀一編，医学書院，東京，2020，764 |
| 抗酸菌 | 2020年12月 | 森重雄太 | 第2章「私たちの生活とバイオフィルム」1. バイオフィルムによるお風呂や台所の汚染 | 「微生物たちのお城:バイオフィルム」，日本バイオフィルム学会広報委員会，2020，茨城，オンライン教材 |

## 2020年度学会発表

| 部 | 発表月 | 発表者 | タイトル | 学会名・場所 |
|---|---|---|---|---|
| 所長 | 2021年1月 | 加藤誠也 | 日本における結核の現状と対策の課題 | 第16回BCG接種セミナー;Web, 2021年1月 |
| 所長 | 2021年1月 | 加藤誠也 | Roles of Physicians and Professional society towards ending TB. | National Conference on Pulmonary Diseases Virtual 2020, International Symposium, NAPCON2020;India, Jan, 2021 |
| 所長 | 2021年2月 | 加藤誠也 | 潜在性結核感染症治療の動向 | 令和2年度結核対策推進会議;Web, 2021年2月 |
| 所長 | 2021年3月 | 加藤誠也 | 日本の現況 −課題と学び | 2021 年世界結核デー セミナー;Web, 2021年3月 |
| 副所長 | 2020年10月 | 慶長直人, 土方美奈子, 瀬戸真太郎 | 潜在性結核感染症対策のブレークスルーを目指して | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会;Web, 2020年10月 |
| 副所長 | 2020年10月 | 慶長直人, 土方美奈子, 瀬戸真太郎 | 遺伝子関連検査による結核発病リスク予測. | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会;Web, 2020年10月 |
| 副所長 | 2021年3月 | 慶長直人 | これまで解決されていない結核の問題点と現在の研究動向. Unsolved problems of tuberculosis and the current approaches in the research field. | 第94回日本細菌学会総会;Web, 2021年3月 |
| 臨床・疫学 | 2020年9月 | 濱口由子 | 結核とデータサイエンス:結核感染症における疫学情報の二次活用 | 第11回数理モデリング研究会;Web, 2020年9月 |
| 臨床・疫学 | 2020年9月 | 大角晃弘 | 国境を越えて移動する結核患者の医療継続支援制度構築 (Bridge TB Care, BTBC) | 第178回日本結核・非結核性抗酸菌症学会関東支部学会・第241回日本呼吸器学会関東地方会合同学会;Web, 2020年9月 |
| 臨床・疫学 | 2020年9月 | 河津里沙, 大角晃弘, 内村和広 | 入国前結核健診対象国出生患者の臨床・疫学的な属性について | 第178回日本結核・非結核性抗酸菌症学会関東支部学会・第241回日本呼吸器学会関東地方会合同学会;Web, 2020年9月 |
| 臨床・疫学 | 2020年9月 | Kawatsu L, Uchimura K, Hamaguchi Y, Ohkado A, Yoshiyama T | Characteristics of migrants to Japan with TB and implications for pre-migration TB screening | The 16th World Conference on Public Health;Web, Oct, 2020 |
| 臨床・疫学 | 2020年10月 | 大角晃弘 | 入国前結核健診事業とその精度保証 | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会;Web, 2020年10月 |
| 臨床・疫学 | 2020年10月 | 大角晃弘 | 特別発言:「外国生まれ結核患者への対応」 | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会;Web, 2020年10月 |
| 臨床・疫学 | 2020年10月 | 大角晃弘 | タバコ対策と結核対策の連携強化 | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会;Web, 2020年10月 |
| 臨床・疫学 | 2020年10月 | 河津里沙, 内村和広, 大角晃弘 | 潜在性結核感染症の最新の疫学動向と治療成績 | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会;Web, 2020年10月 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 臨床・疫学 | 2020年10月 | 内村和広, 河津里沙, 大角晃弘 | 結核サーベイランスからみた多剤耐性結核患者の治療成績 | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会;Web, 2020年10月 |
| 臨床・疫学 | 2020年10月 | 下内昭, 小向潤, 津田郁子, 松本健二, 吉田英樹, 大角晃弘 | 培養陽性肺結核患者の早期及び後期死亡要因の検討 | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会;Web, 2020年10月 |
| 臨床・疫学 | 2020年10月 | 瀧井猛将, 石原恵子, 村瀬良朗, 平山葉月, 池戸啓子, 内村和広, 吉山崇, カエベダ亜矢, 高橋郁美, 大角晃弘 | 新宿保健所登録患者の結核菌の全ゲノム解析:2014年と2017年の比較 | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会;Web, 2020年10月 |
| 臨床・疫学 | 2020年10月 | Kawatsu L | Epidemiological shift of Tuberculosis in Japan & recent challenges to join low TB-burden countries | National Conference on Pulmonary Diseases;Web, Oct, 2020 |
| 臨床・疫学 | 2020年10月 | 石金正裕, 野本英俊, 大曲貴夫, 李祥任 | 「国際感染症対策における多様なキャリアパスと派遣を促進するための体制整備のあり方」、シンポジウム「国際感染症対策における多様なキャリアパスと派遣を促進するための体制整備のあり方」 | 第67回日本化学療法学会東日本支部総会・第69回日本感染症学会東日本地方会学術集会 合同学会;東京, 2020年10月 |
| 臨床・疫学 | 2020年10月 | Kawatsu L, Ohkado A, Hamaguchi Y, Yamaguchi A | A Nation-wide Survey of Cross-Border Referral Assistance (or lack thereof ) for TB Patients in Japan | The 51st Union world conference on lung health;Web, Oct, 2020 |
| 臨床・疫学 | 2020年10月 | Kawatsu L | The first step in Japan in bridging care and support for foreign-born persons with TB who are returning to countries of origin | The 51st Union world conference on lung health;Web, Oct, 2020 |
| 臨床・疫学 | 2020年10月 | Uchimura K, Kawatsu L | Effect of COVID-19 on tuberculosis patient notification in Japan | The 51st Union world conference on lung health;Web, Oct, 2020 |
| 臨床・疫学 | 2020年11月 | Ohkado A | A Trial to establish cross-border tuberculosis patient referral mechanism while still on treatment | グローバルヘルス合同大会2020;大阪, 2020年11月 |
| 臨床・疫学 | 2020年11月 | Ohkado A | The Characteristics of the foreign-born Tuberculosis patients who came back to their home countries during the treatment in Japan | グローバルヘルス合同大会2020;大阪, 2020年11月 |
| 臨床・疫学 | 2020年11月 | 河津里沙, 大角晃弘, 内村和広, 濱口由子, 吉山崇, 高木明子 | 入国前結核健診における健診実施医療機関の現地査察に関する検討 | グローバルヘルス合同大会2020;大阪, 2020年11月 |
| 臨床・疫学 | 2020年11月 | 李祥任, 明石雅子, 宮原麗子, 森田直美, 草場勇作, 高崎仁 | 医療通訳者の感染予防に関する全国実態調査 -新型コロナウイルス感染症を含む感染症対応におけるニーズと課題- | グローバルヘルス合同大会2020;大阪, 2020年11月 |
| 臨床・疫学 | 2020年11月 | 李祥任, Myo N A, 宮本かりん, 河津里沙, 湯浅資之 | 本邦における外国生まれ肺結核患者の背景と治療非成功におけるリスク因子の検討: 2009年から2018年新登録患者のコホートデータ分析 | グローバルヘルス合同大会2020;大阪, 2020年11月 |
| 臨床・疫学 | 2020年11月 | 李祥任, 法月正太郎, 神垣太郎, 太田夢香, 石金正裕, 大曲貴夫 | 国際感染症の発生時の日本によるWHOの国際的緊急技術支援ミッションへの人的貢献を促進するための体制整備に向けた一考察 -WHO GOARNと日本のJDRの特徴と派遣制度の比較- | グローバルヘルス合同大会2020;大阪, 2020年11月 |
| 臨床・疫学 | 2020年11月 | 李祥任, 石金正裕, 野本英俊, Sharon S, Renee C, 大曲貴夫 | 国外の健康危機発生時に対応するための人材育成プログラム開発の進捗と今後の課題 -WHOとの共同によるGOARN人材育成研修の実施と評価- | グローバルヘルス合同大会2020;大阪, 2020年11月 |
| 臨床・疫学 | 2020年11月 | 野本英俊, 石金正裕, 李祥任, 大曲貴夫 | 日本からのGOARN派遣を促進するための因子を明らかにするためのアンケート調査 | グローバルヘルス合同大会2020;大阪, 2020年11月 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 臨床・疫学 | 2020年11月 | 李祥任 | 「国境を跨いだ結核対策モデル」、シンポジウム「加速する人口移動の時代における国境を越えた感染症対策 –結核対策モデルから切り開く道–」 | グローバルヘルス合同大会2020；大阪，2020年11月 |
| 抗酸菌 | 2020年5月 | 山田博之，近松絹代，青野昭男，村田和義，宮崎直幸，香山容子，藤原永年，前田伸司，五十嵐ゆり子，森繁雄太，御手洗聡 | CryoTEM観察による*Mycobacteriaceae*科5属間の基礎形態情報の比較検討 | 日本顕微鏡学会第76回学術講演会；大阪，2020年5月 |
| 抗酸菌 | 2020年8月 | 吉田志緒美，露口一成，岩本朋忠，黒田誠，御手洗聡，鈴木克洋 | Rifampicin耐性結核の臨床予測における精度向上を目指した結核菌ゲノム解析 | 第94回日本感染症学会総会・学術講演会；東京，2020年8月 |
| 抗酸菌 | 2020年8月 | 御手洗聡 | 結核（特別企画1-2 マスギャザリングと感染症事例から学ぶ） | 第94回日本感染症学会総会・学術講演会；東京，2020年8月 |
| 抗酸菌 | 2020年8月 | 高木明子，青野昭男，御手洗聡，瀧井猛将，近松絹代，五十嵐ゆり子，森重雄太，村瀬良朗 | 結核菌の薬剤耐性関連遺伝子変異を用いた薬剤感受性予測法の検討 | 第94回日本感染症学会総会・学術講演会；東京，2020年8月 |
| 抗酸菌 | 2020年8月 | 御手洗聡 | 結核集団感染事例から考える危機管理（ICD講習会） | 第94回日本感染症学会総会・学術講演会；東京，2020年8月 |
| 抗酸菌 | 2020年8月 | Mitarai S | DNA based TB Diagnostics for Precision Treatment. | 2nd Indonesian Tuberculosis International Meeting；Web，2020年8月 |
| 抗酸菌 | 2020年9月 | 御手洗聡 | PCR検査とは何か–核酸増幅法のピットフォール– | 第178回日本結核・非結核性抗酸菌症学会関東支部学会・第241回日本呼吸器学会関東地方会合同学会；Web，2020年9月 |
| 抗酸菌 | 2020年8月 | 森重雄太，村瀬良朗，近松絹代，青野昭男，五十嵐ゆり子，山田博之，髙木明子，御手洗聡 | VBNC結核菌の代謝状態の定量的解析 | 第34回日本バイオフィルム学会学術集会；新潟，2020年8月 |
| 抗酸菌 | 2020年9月 | 藤原啓司，森本耕三，吉田光範，村瀬良朗，古内浩司，御手洗聡，大田健 | 複十字病院における肺*M. abscessus* complex患者のゲノム分子疫学解析 | 第60回日本呼吸器学会学術講演会 ；Web，2020年9月 |
| 抗酸菌 | 2020年9月 | 瀧井猛将，中山真央，安田直美，山田博之，大原直也，伊藤佐生智，肥田重明，小野嵜菊夫 | 結核菌感染ヒト肺線維芽細胞の細胞死の解析 | 第32回微生物シンポジウム；東京，2020年9月 |
| 抗酸菌 | 2020年10月 | 瀧井猛将，村瀬良朗，内村和広，吉山崇，大角晃弘 | 新宿区保健所登録患者の結核菌の全ゲノム解析:2014年度と2017年度の比較 | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会；Web，2020年10月 |
| 抗酸菌 | 2020年10月 | 瀧井猛将 | 結核菌感染によるヒト肺由来線維芽細胞株の細胞死の解析 | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会；Web，2020年10月 |
| 抗酸菌 | 2020年10月 | 御手洗聡 | 呼吸器検体を使用しない診断法（血液、尿など）．最新テクノロジーと結核・抗酸菌症医療 | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会；Web，2020年10月 |
| 抗酸菌 | 2020年10月 | 川嶋洋介，近松絹代，杉山明生，鈴木広道，御手洗聡 | GENECUBE抗酸菌試薬の非結核性抗酸菌に対する交叉反応性評価試験 | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会；Web，2020年10月 |
| 抗酸菌 | 2020年10月 | 浅見貴弘，青野昭男，近松絹代，五十嵐ゆり子，森重雄太，村瀬良朗，山田博之，高木明子，御手洗聡 | *Mycobacteroides abscessus subsp. abscessus*に対するベダキリン、クロファジミン、アミカシンの3剤チェッカーボード法による薬剤感受性の検討 | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会；Web，2020年10月 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 抗酸菌 | 2020年10月 | 村瀬良朗，吉田光範，藤原啓司，青野昭男，古内浩司，大田健，森本耕三，御手洗聡 | 病原体ゲノム情報に基づく肺*M.abscessus* complex(MABC)患者の感染経路の推定 | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会；Web，2020年10月 |
| 抗酸菌 | 2020年10月 | 村瀬良朗，森重雄太，近松絹代，青野昭男，五十嵐ゆり子，山田博之，高木明子，御手洗聡 | 結核感染伝播の数理的可視化とゲノム分子疫学調査の有用性評価 | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会；Web，2020年10月 |
| 抗酸菌 | 2020年10月 | 御手洗聡 | 結核・非結核性抗酸菌症における感受性試験の現状と重要性 | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会；Web，2020年10月 |
| 抗酸菌 | 2020年10月 | 岩本朋忠，吉田志緒美，村瀬良朗，有川健太郎，御手洗聡 | Pre-XDRおよびXDR結核菌で出現頻度が高まるgyrA変異とrpoB変異についての考察 | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会；Web，2020年10月 |
| 抗酸菌 | 2020年10月 | 浅見貴弘，青野昭男，近松絹代，五十嵐ゆり子，森重雄太，村瀬良朗，山田博之，高木明子，御手洗聡 | 肺MAC症の治療におけるEthambutolの細菌学的役割 | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会；Web，2020年10月 |
| 抗酸菌 | 2020年10月 | 有川健太郎，藤山理世，村瀬良朗，御手洗聡，岩本朋忠 | 全ゲノム解析を活用した神戸市内分子疫学調査 | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会；Web，2020年10月 |
| 抗酸菌 | 2020年10月 | 御手洗聡 | 非結核性抗酸菌症の検査 | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会；Web，2020年10月 |
| 抗酸菌 | 2020年11月 | 近松絹代，髙木明子，青野昭男，吉多仁子，御手洗聡 | Sub-MICのベダキリン暴露による結核菌の耐性変化の検討 | 第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会，福岡市　2020年11月5日 |
| 抗酸菌 | 2020年11月 | 御手洗聡 | 抗酸菌症に対する新たな創薬と基礎研究. ワークショップ2 抗酸菌症にチームで立ち向かう～最新の知見と新たな光 | 第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第63回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第68回日本化学療法学会西日本支部総会；福岡，2020年11月 |
| 抗酸菌 | 2020年11月 | 青野昭男，近松絹代，髙木明子，御手洗聡 | *Mycobacterium haemophilum*のMIC測定の検討 | 第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第63回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第68回日本化学療法学会西日本支部総会；福岡，2020年11月 |
| 抗酸菌 | 2020年11月 | 髙木明子，近松絹代，青野昭男，御手洗聡 | 膀胱内注入療法後の尿中BCG消毒法の検討 | 第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第63回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第68回日本化学療法学会西日本支部総会；福岡，2020年11月 |
| 抗酸菌 | 2020年11月 | 山田博之，近松絹代，青野昭男，村田和義，宮崎直幸，香山容子，藤原永年，前田伸司，御手洗聡 | 結核菌群4種5株の菌体基礎形態の比較検討 | 日本顕微鏡学会第63回シンポジウム；Web，2020年11月 |
| 抗酸菌 | 2020年12月 | 御手洗聡 | 多剤耐性結核菌の検査を含めた結核検査の現状 | 第51回第51回結核・非定型抗酸菌症治療研究会；東京，2020年12月 |
| 抗酸菌 | 2021年1月 | 阪下健太郎，竹内力矢，中石和成，渡部 聡，五十嵐ゆり子，近松絹代，青野昭男，御手洗聡 | 超高感度ELISA法を利用した結核菌特異抗原MPT64同定による喀痰中の結核菌活動性判定の概念実証研究 | 第32回日本臨床微生物学会総会・学術集会；Web，2021年1月 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 抗酸菌 | 2021年1月 | 小林昌弘, 本木裕也, 松永耕治, 大島央之, 青野昭男, 御手洗聡, 齋藤武文 | ベダキリンに高度MIC値を示した初回治療多剤耐性結核症の1例 | 第32回日本臨床微生物学会総会・学術集会; Web, 2021年1月 |
| 抗酸菌 | 2021年1月 | 村瀬良朗, 細谷真紀子, 下村佳子, 森重雄太, 近松絹代, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 山田博之, 髙木明子, 御手洗聡 | 本邦における結核菌遺伝子型別検査の外部精度評価成績(2014-2019) | 第32回日本臨床微生物学会総会・学術集会; Web, 2021年1月 |
| 抗酸菌 | 2021年2月 | 藤原啓司, 森本耕三, 古内浩司, 鏑木翔太, 大澤武司, 下田真史, 上杉夫彌子, 荒川健一, 髙木明子, 矢野量三, 國東博之, 田中良明, 奥村昌夫, 青野昭男, 吉山 崇, 尾形英雄, 早乙女幹朗, 御手洗聡, 大田健 | Genotypic DSTを行ったMDR-TBの1例 | 第179回日本結核・非結核性抗酸菌症学会関東支部会・第243回日本呼吸器学会関東地方会合同学会;Web, 2021年2月 |
| 抗酸菌 | 2021年2月 | 髙木明子, 五十嵐ゆり子, 近松絹代, 青野昭男, 下村佳子, 細谷真紀子, 森重雄太, 村瀬良朗, 山田博之, 御手洗聡 | 結核菌薬剤耐性予測ツール DeeplexMyc-TBの検討 | 第179回日本結核・非結核性抗酸菌症学会関東支部会・第243回日本呼吸器学会関東地方会合同学会;Web, 2021年2月 |
| 抗酸菌 | 2021年3月 | 牧輝弥, 能田淳, 御手洗聡, 森本耕三 | バイオエアロゾルの2つの顔:健康被害と有効活用 | 日本放線菌学会学術講演会;Web, 2021年3月9日 |
| 抗酸菌 | 2021年3月 | 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 村田和義, 宮崎直幸, 香山容子, 藤原永年, 前田伸司, 御手洗聡 | クライオTEM観察による*Mycobacteroides*属における種間基礎形態の比較検討 | 第94回日本細菌学会総会;岡山, 2021年3月 |
| 抗酸菌 | 2021年3月 | Taniguchi K, Hayashi D, Yasuda N, Nakayama M, Itoh S, Yamamoto S, Ohara N, Hida S, Onozaki K, Takii T | Difference of anti-oxidative stress responses between BCG Tokyo 172 type I and type II | 第94回日本細菌学会総会;岡山, 2021年3月 |
| 抗酸菌 | 2021年3月 | 谷口恵一, 林大介, 小川翔大, 安田直美, 中山真央, 伊藤佐生智, 大原直也, 山本三郎, 肥田重明, 小野崎菊夫, 瀧井猛将 | 結核ワクチンBCG Tokyo172 type Iとtype II間の酸化ストレス応答の違い | 日本薬学会141回年会;広島, 2021年3月 |
| 生体防御 | 2020年9月 | Hang NTL, Hijikata M, Maeda S, Miyabayashi A, Seto S, Diem NTK, Yen NTT, Thuong PH, Huan HV, Hoang NP, Mitarai S, Kato S, Keicho N | Genomic factors associated with katG-S315T in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in Vietnam | ERS International Congress 2020;Web, Sep, 2020 |
| 生体防御 | 2020年9月 | 森本耕三, 土方美奈子, Knowles M, 慶長直人 | アジア人における創始者変異が疑われた、DRC1の広範囲欠失を有する原発性線毛機能不全症候群の一例 | 第60回日本呼吸器学会学術講演会;Web, 2020年9月 |
| 生体防御 | 2020年10月 | 前田伸司, 瀬戸真太郎, 慶長直人 | ベトナム、ハノイ地区で分離した結核菌の型別:PCR を利用した型別法と全ゲノム塩基配列分析法を利用 した型別法の比較 | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会;Web, 2020年10月 |
| 生体防御 | 2020年10月 | 土方美奈子, 宮林亜希子, 瀬戸真太郎, 前田伸司, 慶長直人 | ベトナムの治療歴のある結核患者の再排菌に関わる宿主要因の検討. | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会;Web, 2020年10月 |
| 生体防御 | 2020年10月 | 宮林亜希子, 土方美奈子, 瀬戸真太郎, 前田伸司, 慶長直人 | ベトナム結核患者における宿主 TLR9 遺伝子多型と結核菌遺伝子型との関連 | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会;Web, 2020年10月 |
| 生体防御 | 2020年10月 | 瀬戸真太郎, Tz-Chun Guo, 土方美奈子, 慶長直人 | マルチオミックス解析で明らかにするマウス結核肉芽腫の分子構造 | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会;Web, 2020年10月 |
| 生体防御 | 2020年10月 | 引地遥香, 瀬戸真太郎, 土方美奈子, 慶長直人 | アジアの若年者結核の発病に関わる遺伝子MAFBの機能 | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会;Web, 2020年10月 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 生体防御 | 2020年10月 | Hijikata M, Hang NTL, Tam DB, Seto S, Cuong VC, Thuong PH, Hoang NP, Keicho N | Host immune factors related to non-multidrug resistant tuberculosis with treatment history in Vietnam. | The 51st Union world conference on lung health, TBScience 2020 (Union Pre-conference); Web, Oct, 2020 |
| 対策支援 | 2020年9月 | 永田容子, 山口梓, 許璃, 金承淑, 上杉テンテンウー, ノポポ, クックティガン, 座間智子, 浦川美奈子 | 在日外国人結核医療相談事業の取組 | 第178回日本結核・非結核性抗酸菌症学会関東支部学会・第241回日本呼吸器学会関東地方会合同学会;Web, 2020年9月 |
| 対策支援 | 2020年9月 | 浦川美奈子, 永田容子 | 結核の双方向型Web版服薬支援ツール 飲みきるミカタ 支援者アンケート結果の考察<br>～活用対象者の特性と期待される機能～ | 第178回日本結核・非結核性抗酸菌症学会関東支部学会・第241回日本呼吸器学会関東地方会合同学会;Web, 2020年9月 |
| 対策支援 | 2020年10月 | 浦川美奈子, 島村珠枝, 永田容子, 鳥本靖子 | 結核の療養支援と地域包括ケアシステムとの連携における現状と課題(第3報) | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会;Web, 2020年10月 |
| 対策支援 | 2020年10月 | 高柳喜代子, 永田容子 | 外国出生者結核における対応苦慮事例の検討～全国保健所アンケートに基づく外国出生者の結核対策に関する実態調査(二次調査より) | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会;Web, 2020年10月 |
| 対策支援 | 2020年10月 | 平尾晋, 太田正樹, 前田秀雄 | 感染症診査協議会を通した結核医療の質の担保について | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会;Web, 2020年10月 |
| 対策支援 | 2020年10月 | 平尾晋, 稲垣智一, 前田秀雄, 奥山順美, 太田正樹 | 東京都北区特別養護老人ホームへの保健所及び健康福祉部による新型コロナ対策巡回活動 | 第79回日本公衆衛生学会総会 ;Web, 2020年10月 |
| 対策支援 | 2021年1月 | 永田容子, 座間智子 | 外国人技能実習生の結核に関する現状と課題(2018年新登録患者) | 第9回日本公衆衛生看護学会学術集会:Web, 2020年12月～2021年1月 |
| 対策支援 | 2021年1月 | 座間智子, 永田容子 | 外国出生結核患者への継続的な療養支援-外国人相談室の10年の取組から考察する | 第9回日本公衆衛生看護学会学術集会:Web, 2020年12月～2021年1月 |
| 国際 | 2020年10月 | チョーテッ, 岡田耕輔, 山田紀男, 菅本鉄広, 石川信克 | First application of TB-LAMP for detection of pulmonary TB in Yangon, Myanmar | 第95回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会;Web, 2020年10月 |

外部研究資金取得・管理状況（2019年度）

施設名：結核研究所

| 研究資金名 | 支給主体 | 取得者名 | 代表/分担 | 主任研究者名/所属 | 研究課題名 | 契約開始日 | 契約終了日 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 | 日本医療研究開発機構 | 加藤誠也<br>大角晃弘<br>太田正樹<br>御手洗聡<br>永田容子 | 代表<br>分担<br>分担<br>分担<br>分担 | 加藤誠也（結核予防会結核研究所） | 結核低蔓延化に向けた国内の結核対策に資する研究 | 2017/4/1 | 2020/3/31 |
| 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 | 日本医療研究開発機構 | 御手洗聡<br>慶長直人<br>瀬戸真太郎<br>髙木明子<br>山田博之 | 代表<br>分担<br>分担<br>分担<br>分担 | 御手洗聡（結核予防会結核研究所） | オミックス情報に基づく結核感染制御技術の開発研究 | 2018/4/1 | 2021/3/31 |
| 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 | 日本医療研究開発機構 | 慶長直人<br>瀬戸真太郎<br>村瀬良朗<br>森重雄太 | 代表<br>分担<br>分担<br>分担 | 慶長直人（結核予防会結核研究所） | 結核の発病予測向上と治療期間短縮を目指した生物学的要因の探索 | 2019/4/1 | 2022/3/31 |
| 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 | 日本医療研究開発機構 | 慶長直人 | 分担 | 服部俊夫（東北大学災害科学国際研究所） | 海外とのネットワークを活用した多剤耐性結核の総合的対策に資する研究 | 2017/4/1 | 2020/3/31 |
| 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 | 日本医療研究開発機構 | 慶長直人<br>瀬戸真太郎<br>御手洗聡 | 分担<br>分担<br>分担 | 阿戸学（国立感染症研究所免疫部） | 非結核性抗酸菌症の発生動向把握及び診断・治療法の開発に向けた研究 | 2017/4/1 | 2020/3/31 |
| 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業　戦略的国際共同研究プログラム(フィリピン・アメリカ) | 日本医療研究開発機構 | 御手洗聡 | 代表 | 御手洗聡（結核予防会結核研究所） | 超多剤耐性結核菌同定プロジェクト:超多剤耐性結核菌あるいはその前段階にある耐性結核菌を特定する遺伝子マーカーの探索 | 2020/2/3 | 2023/3/31 |
| 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 | 厚生労働省 | 御手洗聡 | 分担 | 宮崎義継(国立感染症研究所) | 国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究 | 2017/4/1 | 2019/3/31 |
| 難治性疾患等政策研究事業 | 厚生労働省 | 慶長直人 | 分担 | 杉山幸比古（自治医科大学医学部内科学講座） | びまん性肺疾患に関する調査研究 | 2017/4/1 | 2019/3/31 |
| 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 | 厚生労働省 | 大角晃弘 | 代表 | 大角晃弘（結核予防会結核研究所） | わが国による入国前結核健診事業精度保証のガイドラインの策定に資する研究 | 2019/10/29 | 2020/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C） | 日本学術振興会 | 瀧井猛将 | 代表 | 瀧井猛将（結核予防会結核研究所） | 結核菌の生菌特的な宿主細胞に対する細胞傷害活性の解析 | 2016/4/1 | 2020/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C） | 日本学術振興会 | 内村和広<br>河津里沙 | 代表<br>分担 | 内村和広（結核予防会結核研究所） | ベイジアンネットワークを用いた知識学習型接触者健診モデルの構築 | 2017/4/1 | 2020/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C） | 日本学術振興会 | 土方美奈子<br>慶長直人 | 代表<br>分担 | 土方美奈子（結核予防会結核研究所） | HLA領域のムチンMUC22遺伝子とアジア人の非嚢胞性線維症性気管支拡張症の検討 | 2018/4/1 | 2021/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C） | 日本学術振興会 | 森本耕三<br>慶長直人<br>土方美奈子 | 代表<br>分担<br>分担 | 森本耕三（結核予防会複十字病院） | 原発性線毛機能不全症候群ー日本人に最適化した診断法の確立と診断アルゴリズムの開発 | 2018/4/1 | 2021/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C） | 日本学術振興会 | 村瀬良朗 | 代表 | 村瀬良朗（結核予防会結核研究所） | 日本列島における結核感染伝播の科学的可視化に関する研究 | 2018/4/1 | 2021/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C） | 日本学術振興会 | 御手洗聡 | 代表 | 御手洗聡（結核予防会結核研究所） | 抗酸菌前処理法の効率化に関する研究 | 2018/4/1 | 2021/3/31 |
| 科学研究助成事業（若手） | 日本学術振興会 | 郭　姿君 | 代表 | 郭姿君（結核予防会結核研究所） | Identification of immunomodulation molecules in Mycobacterial ESX secretory systems | 2018/4/1 | 2020/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C） | 日本学術振興会 | 瀬戸真太郎 | 代表 | 瀬戸真太郎（結核予防会結核研究所） | 結核肉芽腫の多様性、不均一性を組織透明化技術で明らかにする | 2019/4/1 | 2022/3/31 |
| 科学研究助成事業（若手） | 日本学術振興会 | 髙木明子 | 代表 | 髙木明子（結核予防会結核研究所） | 次世代型結核菌超迅速薬剤感受性試験法の開発 | 2019/4/1 | 2022/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C） | 日本学術振興会 | 大角晃弘<br>河津里沙 | 代表<br>分担 | 大角晃弘（結核予防会結核研究所） | 国境を越えて移動する結核患者の医療継続支援制度構築とその有用性の評価 | 2019/4/1 | 2022/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C） | 日本学術振興会 | 宮林亜希子<br>瀬戸真太郎<br>慶長直人<br>土方美奈子 | 代表<br>分担<br>分担<br>分担 | 宮林亜希子（結核予防会結核研究所） | エストロゲン欠乏によりヒト気道上皮細胞において発現変化をきたす遺伝子の網羅探索 | 2019/4/1 | 2022/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C） | 日本学術振興会 | 永田容子 | 分担 | 金田英子（日本体育大学） | 在日外国人結核患者の療養支援マニュアルの作成 | 2019/4/1 | 2023/3/31 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 感染症研究国際展開戦略プログラム | 日本医療研究開発機構 | 慶長直人<br>土方美奈子 | 分担<br>分担 | 森田公一（熱帯医学研究所） | ベトナムにおける感染症制御研究・開発プロジェクト | 2015/4/1 | 2020/3/31 |
| 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業　戦略的国際共同研究プログラム（日米医学協力計画の若手・女性育成のための日米共同研究公募） | 日本医療研究開発機構 | 森本耕三 | 代表 | 森本耕三（結核予防会複十字病院） | Identification of host factors of pulmonary NTM diseases in the Asia Pacific region（アジア/太平洋地域にまん延する肺NTM症の宿主因子の同定 | 2019/9/10 | 2020/3/31 |
| 日本におけるたばこ依存症治療のための人材能力構築プロジェクト | ファイザー | 島村珠枝 | 代表 | 島村珠枝（結核予防会結核研究所） | 結核患者に対する禁煙支援計画の普及および効果測定 | 2018/1/1 | 2019/12/31 |

# 外部研究資金取得・管理状況（2020年度）

施設名：結核研究所

| 研究資金名 | 支給主体 | 取得者名 | 代表/分担 | 主任研究者名/所属 | 研究課題名 | 契約開始日 | 契約終了日 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 | 日本医療研究開発機構 | 加藤誠也<br>大角晃弘<br>太田正樹<br>御手洗聡<br>永田容子<br>内村和広<br>吉山崇 | 代表<br>分担<br>分担<br>分担<br>分担<br>分担<br>分担 | 加藤誠也（結核予防会結核研究所） | 結核低蔓延化に向けた国内の結核対策に資する研究 | 2020/4/1 | 2023/3/31 |
| 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 | 日本医療研究開発機構 | 御手洗聡<br>慶長直人<br>瀬戸真太郎<br>髙木明子<br>山田博之 | 代表<br>分担<br>分担<br>分担<br>分担 | 御手洗聡（結核予防会結核研究所） | オミックス情報に基づく結核感染制御技術の開発研究 | 2018/4/1 | 2021/3/31 |
| 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 | 日本医療研究開発機構 | 慶長直人<br>瀬戸真太郎<br>村瀬良朗<br>森重雄太 | 代表<br>分担<br>分担<br>分担 | 慶長直人（結核予防会結核研究所） | 結核の発病予測向上と治療期間短縮を目指した生物学的要因の探索 | 2019/4/1 | 2022/3/31 |
| 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 | 日本医療研究開発機構 | 慶長直人<br>吉山崇<br>御手洗聡<br>下内昭 | 分担<br>分担<br>分担<br>分担 | 露口一成（近畿中央呼吸器センター） | 難治性・多剤耐性結核に対する革新的治療法の開発とその提供体制に関する総合的研究 | 2020/4/1 | 2023/3/31 |
| 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 | 日本医療研究開発機構 | 慶長直人<br>御手洗聡 | 分担<br>分担 | 阿戸学（国立感染症研究所免疫部） | 非結核性抗酸菌症の発生動向の把握及び病原体ゲノム・臨床情報に基づいた予防・診断・治療法に関する研究 | 2020/4/1 | 2023/3/31 |
| 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業　戦略的国際共同研究プログラム（日米医学協力計画の若手・女性育成のための日米共同研究公募） | 日本医療研究開発機構 | 森本耕三 | 代表 | 森本耕三（結核予防会複十字病院） | Identification of host factors of pulmonary NTM diseases in the Asia Pacific region（アジア/太平洋地域にまん延する肺NTM症の宿主因子の同定 | 2019/9/10 | 2021/3/31 |
| 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業　戦略的国際共同研究プログラム(フィリピン・アメリカ) | 日本医療研究開発機構 | 御手洗聡<br>村瀬良朗 | 代表<br>分担 | 御手洗聡（結核予防会結核研究所） | 超多剤耐性結核菌同定プロジェクト:超多剤耐性結核菌あるいはその前段階にある耐性結核菌を特定する遺伝子マーカーの探索 | 2020/2/3 | 2023/3/31 |
| 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 | 日本医療研究開発機構 | 御手洗聡 | 分担 | 木村享史（北海道大学） | 結核と鼻疽の制圧プロジェクト | 2019/7/1 | 2025/3/31 |
| 新興・再興感染症研究基盤創生事業（海外拠点活用研究領域） | 日本医療研究開発機構 | 慶長直人<br>土方美奈子<br>瀬戸真太郎 | 代表<br>分担<br>分担 | 慶長直人（結核予防会結核研究所） | 結核コホート研究より得られた結核菌ゲノム構造変異、可動遺伝因子とリピート配列の役割と病原性 | 2019/7/31 | 2023/3/31 |
| 臨床研究・治験推進研究事業 | 日本医療研究開発機構 | 加藤誠也 | 分担 | 飯山達雄（国立国際医療研究センター） | アジア地域における臨床研究・治験ネットワークの構築事業(感染症分野) | 2020/9/1 | 2021/3/31 |
| ウイルス等感染症対策技術開発事業　ウイルス等感染症対策に資する医療機器・システム等の構築に向けた基礎研究支援 | 日本医療研究開発機構 | 御手洗聡 | 代表 | 御手洗聡（結核予防会結核研究所） | 医療用N95マスクの性能評価手順と再利用条件の確定に関する研究 | 2020/9/15 | 2021/3/31 |
| 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 | 厚生労働省 | 御手洗聡 | 分担 | 宮崎義継(国立感染症研究所) | 国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究 | 2019/4/1 | 2022/3/31 |
| 難治性疾患等政策研究事業 | 厚生労働省 | 慶長直人 | 分担 | 須田隆文（浜松医科大学） | びまん性肺疾患に関する調査研究 | 2020/4/1 | 2023/3/31 |
| 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 | 厚生労働省 | 大角晃弘<br>河津里沙 | 代表<br>分担 | 大角晃弘（結核予防会結核研究所） | わが国による入国前結核健診事業精度保証のガイドラインの策定に資する研究 | 2019/11/1 | 2021/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C) | 日本学術振興会 | 御手洗聡 | 代表 | 御手洗聡（結核予防会結核研究所） | 抗酸菌前処理法の効率化に関する研究 | 2018/4/1 | 2021/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C) | 日本学術振興会 | 森本耕三<br>慶長直人<br>土方美奈子 | 代表<br>分担<br>分担 | 森本耕三（結核予防会複十字病院） | 原発性線毛機能不全症候群－日本人に最適化した診断法の確立と診断アルゴリズムの開発 | 2018/4/1 | 2021/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C) | 日本学術振興会 | 村瀬良朗 | 代表 | 村瀬良朗（結核予防会結核研究所） | 日本列島における結核感染伝播の科学的可視化に関する研究 | 2018/4/1 | 2021/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C) | 日本学術振興会 | 土方美奈子<br>慶長直人 | 代表<br>分担 | 土方美奈子（結核予防会結核研究所） | HLA領域のムチンMUC22遺伝子とアジア人の非嚢胞性線維症性気管支拡張症の検討 | 2018/4/1 | 2021/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C) | 日本学術振興会 | 大角晃弘<br>河津里沙 | 代表<br>分担 | 大角晃弘（結核予防会結核研究所） | 国境を越えて移動する結核患者の医療継続支援制度構築とその有用性の評価 | 2019/4/1 | 2022/3/31 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 科学研究助成事業（基盤研究C） | 日本学術振興会 | 宮林亜希子<br>瀬戸真太郎<br>慶長直人<br>土方美奈子 | 代表<br>分担<br>分担<br>分担 | 宮林亜希子（結核予防会結核研究所） | エストロゲン欠乏によりヒト気道上皮細胞において発現変化をきたす遺伝子の網羅探索 | 2019/4/1 | 2022/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C） | 日本学術振興会 | 瀬戸真太郎 | 代表 | 瀬戸真太郎（結核予防会結核研究所） | 結核肉芽腫の多様性、不均一性を組織透明化技術で明らかにする | 2019/4/1 | 2022/3/31 |
| 科学研究助成事業（若手） | 日本学術振興会 | 髙木明子 | 代表 | 髙木明子（結核予防会結核研究所） | 次世代型結核菌超迅速薬剤感受性試験法の開発 | 2019/4/1 | 2022/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C） | 日本学術振興会 | 永田容子 | 分担 | 金田英子（日本体育大学） | 在日外国人結核患者の療養支援マニュアルの作成 | 2019/4/1 | 2023/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C） | 日本学術振興会 | 瀧井猛将 | 代表 | 瀧井猛将（結核予防会結核研究所） | 結核菌の生菌特異的な宿主細胞傷害活性の発現機構の解析と関連因子の探索 | 2020/4/1 | 2023/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C） | 日本学術振興会 | 河津里沙<br>大角晃弘 | 代表<br>分担 | 河津里沙（結核予防会結核研究所） | 入国前結核健診の課題：外国出生者における潜在性結核感染症の服薬支援に関する研究 | 2020/4/1 | 2023/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C） | 日本学術振興会 | 慶長直人<br>土方美奈子<br>森本耕三 | 代表<br>分担<br>分担 | 慶長直人（結核予防会結核研究所） | 原発性線毛不全症の慢性気道感染病態に見られる微生物叢のメタ16S解析と臨床的意義 | 2020/4/1 | 2023/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究B） | 日本学術振興会 | 御手洗聡<br>森本耕三 | 分担<br>分担 | 能田淳(酪農学園大学) | 非結核抗酸菌バイオエアロゾルの短・長距離拡散と同感染症との関連解析 | 2020/4/1 | 2023/3/31 |
| 科学研究助成事業（若手） | 日本学術振興会 | 濱口由子 | 代表 | 濱口由子（結核予防会結核研究所） | BCG接種制度見直しにおける小児結核リスクの推定とベネフィット・リスク評価 | 2020/4/1 | 2023/3/31 |
| 科学研究助成事業（若手） | 日本学術振興会 | 引地遥香 | 代表 | 引地遥香（結核予防会結核研究所） | 結核発病に関連する遺伝子MAFBの機能解析 | 2020/4/1 | 2023/3/31 |
| 科学研究助成事業（若手） | 日本学術振興会 | 中村創 | 代表 | 中村創（結核予防会結核研究所） | ゲノム編集マウスで明らかにする乾酪壊死を伴う結核肉芽腫の形成機構 | 2020/4/1 | 2023/3/31 |
| 科学研究助成事業（若手） | 日本学術振興会 | 郭姿君 | 代表 | 郭姿君（結核予防会結核研究所） | Development of a human cell-based in-vitro granuloma model to dissect the mechanism of TB reactivation | 2020/4/1 | 2023/3/31 |
| 国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B)) | 日本学術振興会 | 土方美奈子<br>慶長直人<br>瀬戸真太郎<br>引地遥香<br>郭姿君 | 代表<br>分担<br>分担<br>分担<br>分担 | 土方美奈子（結核予防会結核研究所） | 長期のエピジェネティック制御に基づく潜在性結核感染状態における免疫調節の研究 | 2020/11/1 | 2025/3/31 |
| 国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B)) | 日本学術振興会 | 森重雄太 | 分担 | 立石善隆(新潟大学) | 機能ゲノム解析による肺MAC症の感染予防・病態予知・薬剤標的基盤の確立 | 2020/4/1 | 2023/3/31 |
| 国際医療研究開発事業 | 国立国際医療研究センター | 李祥任 | 分担 | 高崎仁(国立国際医療研究センター) | 外国生まれ結核患者の臨床疫学研究および医療体制モデルの構築に関する研究 | 2019/4/1 | 2021/3/31 |
| 日本におけるたばこ依存症治療のための人材能力構築プロジェクト | ファイザー | 島村珠枝 | 代表 | 島村珠枝（結核予防会結核研究所） | 結核患者に対する禁煙支援計画の普及および効果測定 | 2018/1/1 | 2020/6/30 |
| 学術研究助成 | 日本ワックスマン財団 | 村瀬良朗 | 代表 | 村瀬良朗（結核予防会結核研究所） | 携帯型一分子DNAシーケンサーを用いた迅速簡便・高精度・安価な結核菌遺伝子型別法の開発 | 2019/4/15 | 2020/9/30 |

**（公財）結核予防会結核研究所**

**研究業績集 2019-2020**

2021 年 9 月 30 日発行

**発行責任者**　加　藤　誠　也
(公財)結核予防会結核研究所
〒204-8533　東京都清瀬市松山 3-1-24
電話：042-493-5711　FAX：042-492-4600
http//www.jata.or.jp

**印刷**　(株)長栄印刷

**Annual Report of the Research Institute of Tuberculosis 2019-2020**

**Published by:** SEIYA KATO, M.D., Ph.D.
Director
The Research Institute of Tuberculosis,
Japan Anti-Tuberculosis Association
3-1-24 Matsuyama, Kiyose, Tokyo 204-8533 JAPAN
Tel: +81-42-493-5711 FAX: +81-42-492-4600
http//www.jata.or.jp

**Printed by:** Choeiinsatsu Co., Ltd.

©September, 2021 The Research Institute of Tuberculosis,
Japan Anti-Tuberculosis Association
Printed in Japan

ANNUAL REPORT of
The Research Institute
of Tuberculosis