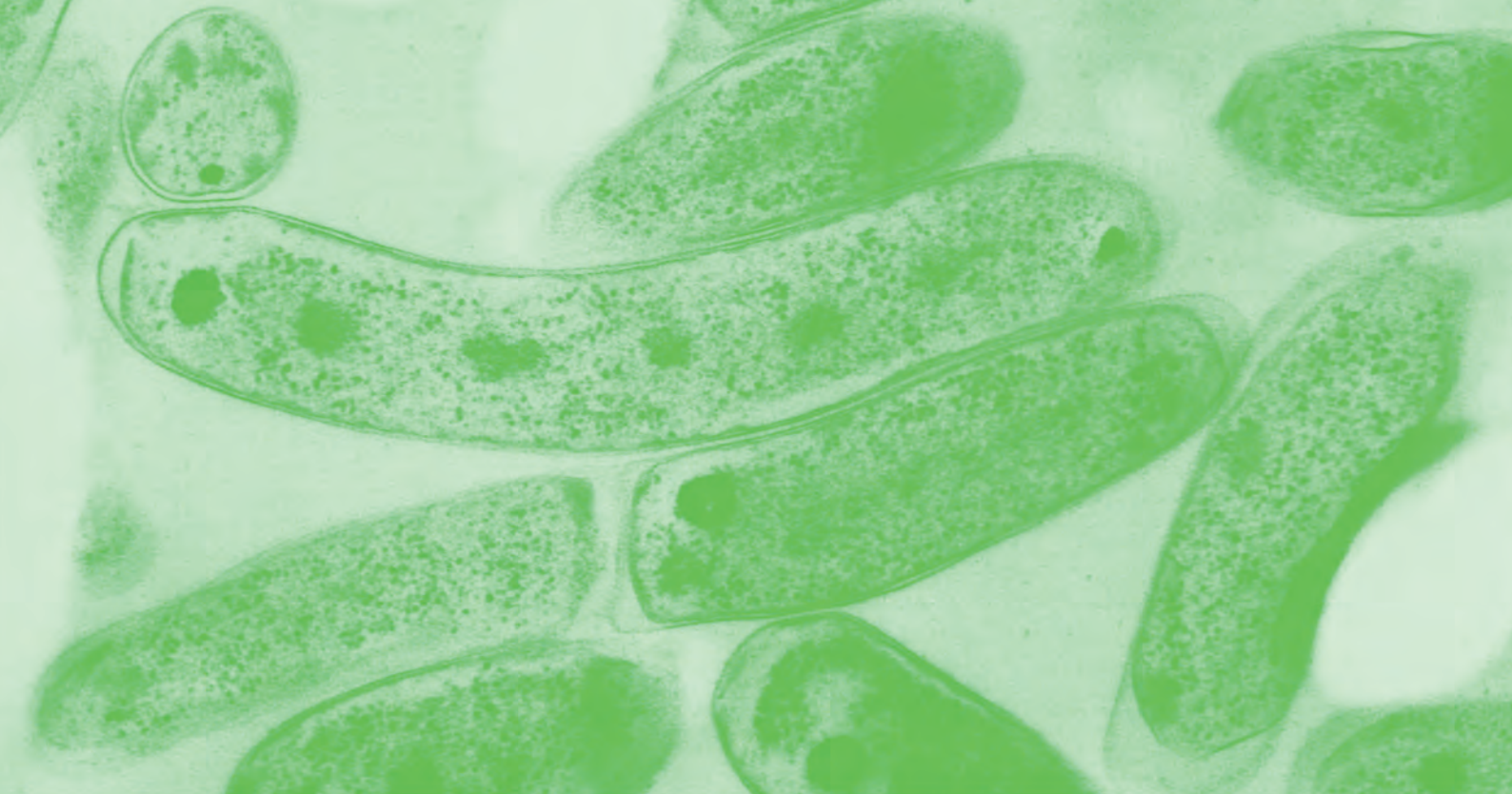
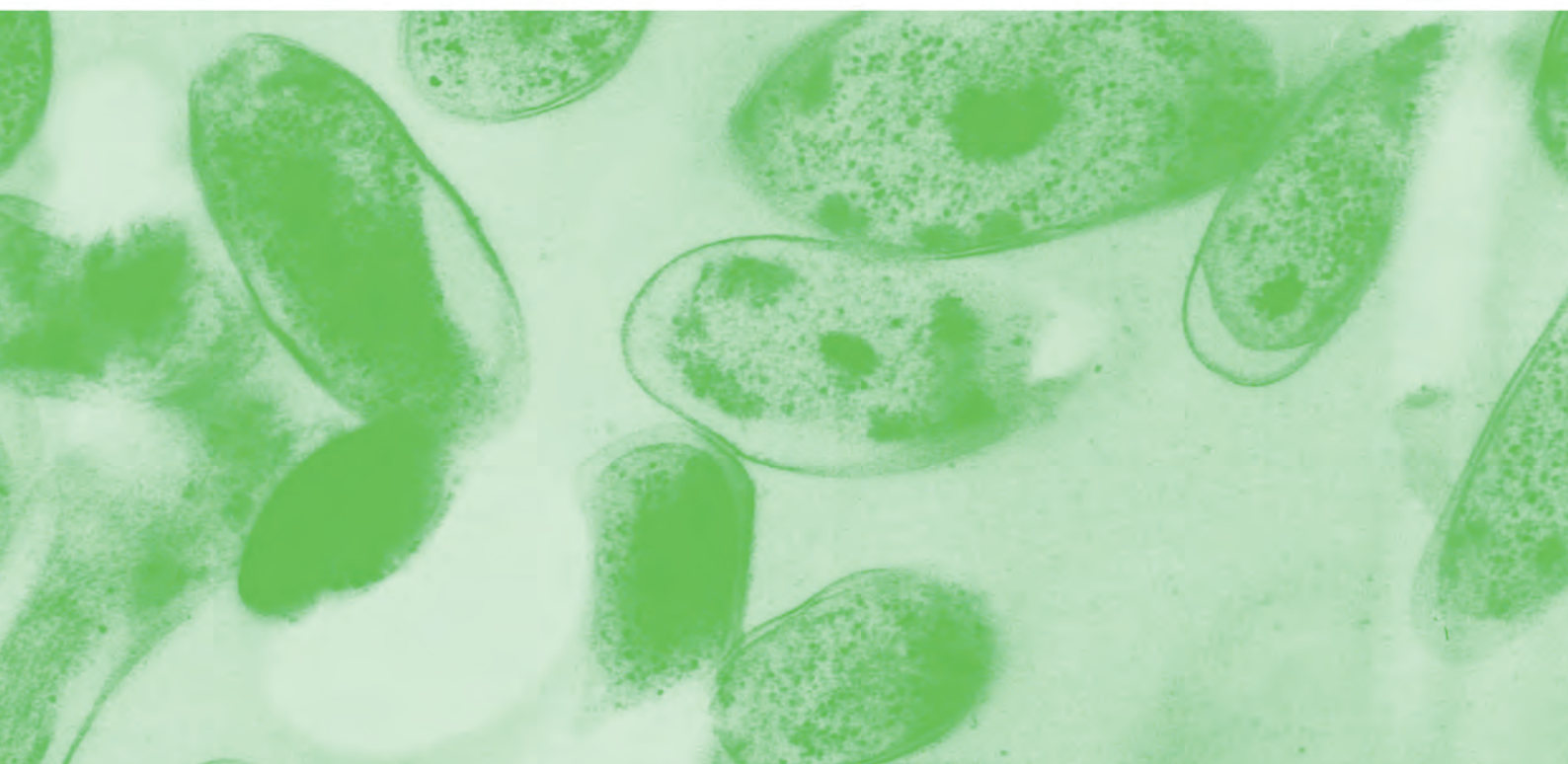




**ANNUAL REPORT
of
The Research Institute of Tuberculosis
2023-2024**

**(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**

2023-2024

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に、基礎研究から疫学・臨床・対策まで一貫した研究や国内外の人材育成・技術支援に関する事業を展開しております。

日本の 2023 年の結核罹患率は人口 10 万対 8.1 と 2022 年から低蔓延状態を続けています。80 歳以上の高齢結核者は実数では減少していますが全患者の 42.9%を占めており、外国出生患者は増加し 16.0%を占めるようになっていました。WHO は 2023 年の世界の結核患者を 1,080 万と推計しておりますが報告数は 820 万人であり、四分の一の患者は登録されておられません。WHO の End TB Strategy（結核終息戦略）の 2035 年までの目標である罹患率人口 10 万対 10 に向けて、罹患率低下の加速化が必須であり、「研究と技術革新の強化」が三本柱の一つにされています。

結核研究所では多剤耐性結核及び潜在性結核感染症を重要な課題として、その予防・診断・治療に関連する研究や技術支援を中心に事業を実施してきました。抗酸菌の新規検査方法の開発や薬剤感受性や遺伝子型に関するゲノム診断に関する研究、患者の病態解析のためのバイオマーカーや病態に関する基礎的研究等を進めております。また、国内対策のために、高齢者や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、病原体サーベイランスの充実、疫学・対策への通信情報技術(ICT)の活用に関する調査・研究を進めております。近年は患者が増加している非結核性抗酸菌症について結核の病態との関連の検討課題として展開しています。

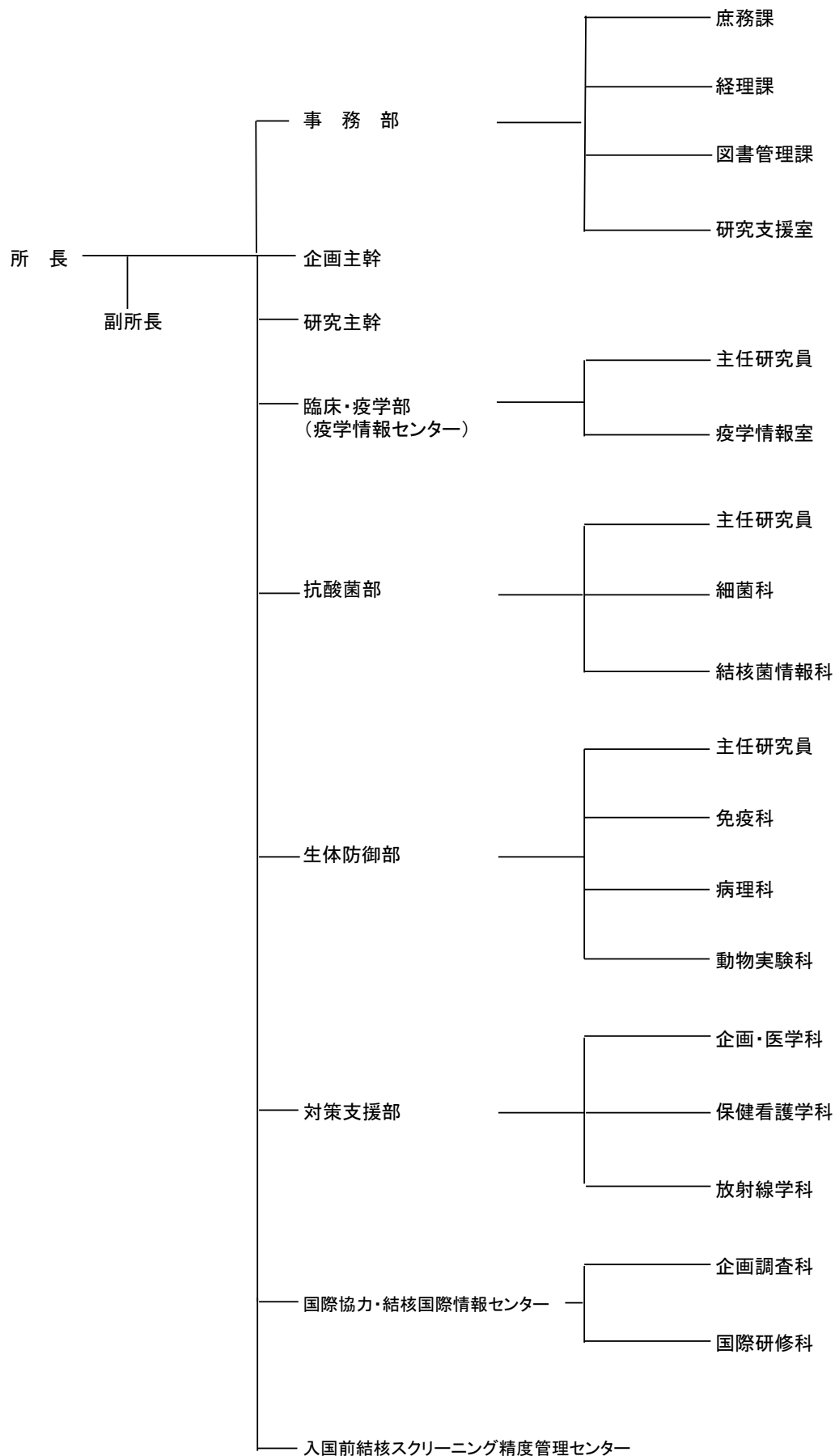
研究資金は厚生労働省からの事業補助金及び保健衛生施設等施設・設備整備費補助金、結核予防会本部からの繰入金に加えて、日本医療研究開発機構(AMED)・厚生労働行政推進調査事業・日本学術振興会研究(JSPS)・GHIT : SATREPS 等の競争的研究費、民間機関との共同研究や委託研究等の外部研究資金の獲得に努力しています。国際協力については、結核予防会本部国際部と連携の下に、1963 年以来 60 年以上の歴史を持つ国際研修、疫学・対策に関する技術支援プロジェクトの実施、WHO や国際結核胸部疾患連合(UNION)への協力を中心に進めております。

外国出生者に対する入国前結核スクリーニングについて、国からの委託事業として 2020 年に「精度管理センター」が設置され、厚生労働省と協議の下に準備を進めて参りました。COVID-19 の影響のために実施が遅れていましたが、2025 年 3 月より開始されました。

本冊子には当研究所において 2023～24 年度に実施された研究の要約と発表業績に加えて、技術支援の実績等を掲載しました。ご高覧の上、お気づきの点がございましたら、ご助言等をいただければ幸いです。

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(2025年3月31日現在)



目 次

刊行にあたって		i
組織図		iii
2023 年度研究概要		
結核研究事業		1
研修事業		37
国際協力事業		43
入国前結核スクリーニング精度管理事業		48
2024 年度研究概要		
結核研究事業		49
研修事業		88
国際協力事業		93
入国前結核スクリーニング精度管理事業		97
付録 1		
2023 年度発表論文等		99
2024 年度発表論文等		111
付録 2		
2023 年度外部研究資金取得・管理状況		121
2024 年度外部研究資金取得・管理状況		124

2023 年度研究概要

1. 研究事業

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肺 MAC 症治療薬の薬物動態／薬力学的検討（継続）

【研究担当者】森重雄太、渡辺史也（明治薬科大学*）、松本靖彦*、森田雄二*、花田和彦*、御手洗聡

【目的】肺 MAC 症では抗菌薬を複数併用する化学療法が標準治療となる。しかし、現行の抗菌薬の用法用量の根拠となる薬物動態／薬力学的パラメータは、その妥当性が不明確である。本研究は、カイク感染モデルを用いて肺 MAC 症治療薬の薬物動態／薬力学的パラメータを探索し、現行の用法用量の妥当性を検証することを目的とする。

【方法】*M. avium* subsp. *hominissuis* 感染カイク終齢幼虫に対して抗菌薬を様々な用法用量で投与し、数日間培養した。その際に観察される生菌数／耐性菌数と薬物動態／薬力学的パラメータとの関連を解析することで、治療効果と関連する薬物動態／薬力学的パラメータを探索した。

【成果】国際誌へ論文を投稿した（Watanabe *et al.*, Pharmacokinetics of anti-*Mycobacterium avium* intracellular disease drugs in silkworms. *Sci Rep.* under review）

【結核対策への貢献】肺 MAC 症の薬物治療における抗菌薬の適正使用法を提唱する。

②理研 BRC に登録された *Mycobacterium avium* 臨床分離株の基礎形態情報の比較検討（継続）

【研究担当者】山田博之、近松絹代、青野昭男、森重雄太、大薄麻未、御手洗聡

【目的】抗酸菌 35 種 38 株の基礎形態情報を Cryo-TEM 観察により取得し、令和 2 年に論文発表した。そのデータから抗酸菌は種によって菌体基礎形態が多様であることが明らかになっている。今回、理研バイオリソース研究センター微生物材料開発室（RIKEN,BRC,JCM）に登録された *M. avium* 臨床分離株 9 株と *M. avium* subsp. *hominissuis* (ATCC 700898) の基礎形態情報を Cryo-TEM により取得し、株間での類似性、特異性を検討する。形態学的特徴を決定する遺伝子（群）を特定する。

【方法】結核研究所菌バンクの保存された *Mycobacterium* 属の基準株 *M. avium* subsp. *avium* (MAV、ATCC 25291)、*M. avium* subsp. *hominissuis* (MAH、ATCC 700898) 並びに理研 JCM に登録された臨床分離株 9 株を従来の手法で急速凍結し、透過電子顕微鏡で観察、写真撮影した。Fiji/ImageJ を画像解析した。また、*Mycobacterium alvei* の画像解析を施行した。

【成果】臨床分離株が全て MAH であることを公開されているゲノム情報から確認した。論文化に向けて文献情報を収集した。

【結核対策への貢献】未観察の種の基礎形態情報を蓄積し、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。

③*Mycobacterium abscessus* complex (MABC) 持続排菌例におけるゲノム推移解析（継続）

【研究担当者】大薄麻未、青野昭男、下村佳子、細谷真紀子、藤原啓二（複十字病院*）、村瀬良朗、森本

耕三*、御手洗聡

【目的】急速に感染拡大している MABC は、最も治療が困難な非結核性抗酸菌の 1 つである。治療中に MABC が獲得したゲノム変異は病原性を高め、その治療をより困難とすることがある。前年度までの研究では、MABC に持続感染している患者 20 名から単離された菌株の薬剤感受性試験の結果、長引く治療中に薬剤感受性が変化する複数の事例が確認された。全ゲノム解析を実施した結果、5 遺伝子における変異が有意に多く検出され、このうち 2 遺伝子は病原性及び薬剤感受性を高めることが報告されている遺伝子だった。本研究では、MABC の病原性を高める遺伝子の探索及びその評価を目的とする。

【方法】前年度までに作出した機能未知の 1 遺伝子の遺伝子欠損株について、(ア) RNA-Seq を実施した。(イ) Thin Layer Chromatography (TLC) による脂質解析を行った。

【成果】(ア) 欠損株の RNA-Seq から、脂質合成経路が変化することが示唆された。(イ) TLC により、欠損株の脂質構成成分が変化することが示唆された。

【結核対策への貢献】MABC の病原性を高める遺伝子を同定することにより、遺伝子検査等の精度を高め、治療法の選択に寄与することが期待される。

④急速に感染拡大する結核菌株の病原性評価と遺伝的探索（継続）

【研究担当者】大薄麻未、下村佳子、細谷真紀子、近松絹代、村瀬良朗、御手洗聡

【目的】ある地域におけるゲノム分子疫学調査の結果、短期間で形成された大規模な結核ゲノムクラスターが検出された。前年度までの研究より、当該菌株はマクロファージ様培養細胞内における増殖が早く、次の宿主への感染時間を短縮することで急速な感染拡大につながったと考えられた。本研究は、当該菌株の病原性評価及びその原因となるゲノム特性の同定を目的とする。

【方法】マクロファージ様培養細胞及びその培地に含まれる成分を培地に添加し、菌の増殖変化を観察した。

【成果】マクロファージ様培養細胞及びその培地の両方に含まれる脂質 A を添加した際、当該クラスターに属する菌株の増殖が早まったが、同じ系統に属するいくつかの株及び基準株 H37Rv では早まらなかった。

【結核対策への貢献】本研究で研究対象とする菌株は、急速な感染拡大を続けている。当該株の病原性の解明は、該当地域の感染抑制のみならず、今後、他地域に感染が拡大した際の対策において必須である。

⑤結核菌 MPT64 タンパクに関する研究（継続）

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

【目的】MPT64 は結核菌群に特異的な分泌タンパク質の 1 つであり、生菌から大量に分泌されることが知られており、結核菌検出の診断マーカーになりうる。令和 5 年度は、一分子検出技術を応用することで、MPT64 の高感度検出系の確立を行った。

【方法】MPT64 検出においてデジタル ELISA 技術を導入し、系の確立と評価を行った。

【結果】MPT64 に対するマウスモノクローナル抗体を 2 種類入手し、Simoa デジタル ELISA 系を構築

した(検出限界: 0.5pg/ml)。結核菌に感染させたマウス由来の血清と尿をサンプルとして評価した場合、いくつかのサンプルより MPT64 が検出された可能性が示唆された。現在、MPT64 検出系の高感度化と抗原濃縮系の導入、他標的タンパクの探索を進めている。

【結核対策への貢献】従来よりも優れた結核診断法を開発できる可能性がある。

⑥CRISPR-Cas システムと LAMP 法の併用による高感度な結核菌検出（新規）

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

【目的】CRISPR-Cas12a 酵素はシグナル増幅技術としても利用されている。CRISPR-Cas12a によるシグナル増幅と LAMP 法を組み合わせた結核菌検出法を用いて、最小検出感度と特異性について明らかにする。

【方法】高感度が求められるため、ゲノム上に複数存在する結核菌特異的反復配列である *IS6110* を標的とする。結核菌から抽出した DNA を用いて、LAMP 法にて *IS6110* を増幅する。*IS6110* を増幅させた Mixture に Cas12a 酵素、gRNA、蛍光プローブを反応させ、蛍光シグナルの上昇によって標的の存在を検出する。結核菌 H37Rv に対する最小検出感度と、ヒトの遺伝子が混入した場合の検出感度について検討する。

【成果】LAMP 法と CRISPR-Cas12a システムを用いた系のプレテストを行い、結核菌特異配列の増幅を確認した。

【結核対策への貢献】CRISPR-Cas、LAMP 法ともに等温で反応可能であり、容易かつ高感度な結核菌検出法の開発が期待できる。

⑦活動性結核患者における呼気凝集液解析の有用性の評価：高感度診断と呼気オミクス解析による喀痰培養陽性を予測するバイオマーカーの探索（継続）

【研究担当者】鎌田啓佑、御手洗聡

【目的】非侵襲的に一定の条件で採取可能な呼気凝集液に着目し、呼気オミクス解析を通じて抗酸菌感染症の診断及び治療効果判定に有用なバイオマーカーの探索を行うこと。

【方法】複十字病院に入院した初回治療の肺抗酸菌感染症（*M. abscessus* 症）を対象に治療開始時点と治療開始 14 日時点の呼気凝集液中代謝物を四重極三連型液体クロマトグラフ質量分析計を用いたワイドターゲット分析によって相対定量評価を行う。また健康人ボランティアからも呼気凝集液を収集し、検出成分の日間変動を調査する。サンプル前処理等の分析プロトコルを最適化し、患者 4 名、健康人ボランティア 3 名の呼気凝集液中の親水性低分子代謝物を比較検討した。

【成果】分析プロトコルを最適化することで呼気凝集液からアミノ酸や有機酸を中心とする 38 成分が同定され検出されるピーク面積 CV% も最も安定化した。治療前の肺 *M. abscessus* 症患者（4 例）と健康人（3 例）の代謝物プロファイルは主成分分析によって比較的良好に分離され、多変量解析では患者群で 4-Aminophenylalanine 及び Malic acid の有意な低下を認めた一方で Lactic acid は上昇傾向を認めた。治療開始前後での代謝物変化に明確な傾向は認めなかった。現在、結核患者の臨床検体は収集中で

ある。

【結核対策への貢献】肺結核、肺非結核性抗酸菌症における新たな診断法、治療効果判定法の開発につながる可能性がある。

⑧結核菌におけるピラジナミド耐性変動因子の解明に基づく新規感受性試験法の確立（継続）

【研究担当者】青野昭男、近松絹代、五十嵐ゆり子、高木明子、御手洗聡

【目的】pyrazinamide (PZA) 薬剤感受性試験の外部精度評価において、偽耐性がおおよそ 1/3 に認められている。PZA の自然耐性化の要因を明らかにし、安定した新たな試験方法を確定することで、PZA 薬剤感受性試験の精度向上を目的とする。

【方法】PZA の MIC 上昇を認める現象は、前年度までに *panD* 遺伝子発現の量的な変化が認められた。しかし、*panD* 遺伝子発現の量的変化は再検による再現が確認できなかった。さらに液体培地のみではなく固形培地で継代した場合でも、MIC 上昇に伴う耐性化を認め、異なる 2 つの現象が再現されなくなり、不安定化要因を検索する状況を失った。

【成果】PZA 薬剤感受性試験を不安定化させる原因を明らかとすることはできなかった。しかし、PZA 薬剤感受性試験の結果が不安定であることは明らかであり、MIC が上昇する条件の特定の見直しが必要と思われる。現時点としては、PZA 薬剤感受性試験と非常に良く相関するものとして、ピラジナミダーゼ試験が挙げられる。ピラジナミダーゼ試験を定量的に用いることで、PZA 薬剤感受性試験の精度向上が可能と考えられる。

【結核対策への貢献】PZA 薬剤感受性試験の結果を不安定化させる要因を明らかにできれば、PZA の薬剤感受性試験精度の向上に寄与する対策が可能となる。

⑨新規抗菌薬の MIC 測定を用いた非結核性抗酸菌治療候補薬の研究（新規）

【研究担当者】青野昭男、近松絹代、五十嵐ゆり子、御手洗聡

【目的】*Mycobacterium avium* complex (MAC) 及び Rapidly growing mycobacteria (RGM) に代表される non-tuberculosis Mycobacteria (NTM) は近年その有病率の増加が指摘されている。近年開発された薬剤に加え、これまで NTM 治療に適応されていなかった薬剤で、NTM 症への効果が期待される薬剤がいくつか報告されている。これら薬剤の MIC 測定値から、NTM に対する抗菌活性と特性を明らかにし、NTM 治療への可能性を模索する。

【方法】臨床より分離された MAC 及び RGM (*Mycobacterium abscessus*: MAB, *Mycobacterium massiliense*: MMA) を中心とした NTM を用いて apramycin (APR)、epetraborole (EBO)、omadacycline (OMC) について既存薬剤とともに、米国 CLSI M24 3rd Ed 及び M24S 2nd Ed に準拠した方法により MIC を測定した。

【成果】APR は同系統の AMK との比較において MAC で同等、RGM では APR で 2～3 管低く、AMK の MIC が上昇した株においても APR の変化は小さく、RGM での優位性を認めた。EBO は CLR 耐性 MAC に対して MIC の変化を認めず、EBO の活性に影響を与えないことが示唆された。OMC は RGM に対し TGC と同等の MIC を示し、テトラサイクリン系経口薬としての期待が示された。

【結核対策への貢献】*erm* 遺伝子をもつ MAB は NTM 治療の中心的役割を果たす CAM に誘導耐性を示す。また、CAM に耐性を獲得した MAC の感染症治療は非常に難渋する。新しい治療薬の発見は、こうした難治性 NTM 症の治療への可能性を広げる。

⑩OCT313 及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、伊藤佐生智（名古屋市立大学*）、肥田重明*、和田崇之（大阪市立大学）、前田伸司（北海道科学大学）、松本壮吉（新潟大学）

【目的】糖誘導体 OCT313（特許第 5391721 号）、及びその類縁化合物（再公表（国際）特許 WO2010/087260）は、超多剤耐性結核菌に対して抗菌作用を示す。これらの化合物の作用点の解析と潜在性結核菌に対する効果について解析する。

【方法】休眠菌モデルの作成と OCT313 及び類似化合物の休眠菌に対する抗菌効果の検証を行う。実験的に作成した耐性菌の全ゲノム解析から推定された標的タンパク質への結合親和性や酵素活阻害活性を測定する。

【成果】OCT313 に対する耐性菌と耐性菌ゲノム解析から推定された作用点の遺伝子を発現させた菌株について、休眠期結核菌モデルにおいて OCT313 の感受性を検証したところ、復帰変異体株で感受性が回復したことから、推定された遺伝子が作用点であることが検証できた。

【結核対策への貢献】薬剤耐性結核、潜在性結核に有効な抗結核薬の開発に繋がる。

⑪多剤耐性結核、及び潜在性結核に有用な抗結核薬の探索（継続）

【研究担当者】瀧井猛将、伊藤佐生智（名古屋市立大学*）、肥田重明*、森茂太郎（国立感染症研究所）

【目的】OCT313 の標的タンパク質は結核菌の代謝に重要な機能を担っていることから阻害物質を探索することにより新規抗結核薬のリード化合物の探索を行う。

【方法】種々の化合物ライブラリーを用いて標的酵素への親和性の高い化合物を選定し、酵素阻害活性、及び多剤耐性菌に対する抗菌活性・休眠期結核菌に対する抗菌活性を測定する。

【成果】強い抗菌活性を示す化合物の構造活性相関を検討中である。

【結核対策への貢献】薬剤耐性結核、潜在性結核に有効な抗結核薬の開発に繋がる。

⑫*in vitro* 感染細胞を用いた抗結核薬の探索（新規）

【研究担当者】瀧井猛将、大原直也（岡山大学）、浅見行弘（北里大学*）、君嶋葵*

【目的】結核の宿主細胞傷害活性を利用した抗菌活性測定系（SFA 法）を利用したスクリーニングシステムを用いて、天然物化合物ライブラリーから抗菌活性をもつ化合物の探索を行う。

【方法】SFA 法により *in vitro* 感染細胞内の菌に対する抗菌活性を化合物の細胞毒性を同時に測定し、毒性が少なく抗菌活性をもつ化合物を選択する。スクリーニングの対象の化合物として糸状菌などが産生する代謝物を含む天然物を用いる。

【成果】強い抗菌活性を示す化合物の構造活性相関を検討中である。

【結核対策への貢献】薬剤耐性結核、潜在性結核に有効な抗結核薬の開発に繋がる。

⑬ *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、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）、大原直也（岡山大学）

【目的】 結核菌や *Mycobacterium avium* は低 pH 環境下で増殖が可能であり、酸性環境下で適応能の機構について解析する。

【方法】 酸性環境下においてアンモニア産生に係わる遺伝子、及びその遺伝子産物の探索を行い、当該遺伝子の欠損株や過剰発現株を作成して検証を行う。本現象の一般性についてヒトや動物、環境から採取された由来の異なる株で検証する。

【成果】 推定された pH 上昇に関与するアミノ酸代謝酵素を遺伝子発現誘導ベクターに組み込んだ組換え体を作成した。発現誘導剤で遺伝子発現を過剰に発現させることにより培養液中の pH の上昇がみられた。環境から分離された株はヒトや家畜から分離された株と較べて培養液の pH 上昇に違いがみられた。

【結核対策への貢献】 結核及び MAC 症の新たな診断、治療薬の開発に繋がる。

⑭ 国内で分離される遅発育抗酸菌稀少菌種の薬剤感受性動向（新規）

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

【目的】 近年、国内の非定型抗酸菌の菌種同定が DNA-DNA Hybridization (DDH) 法から質量分析法に移行し、同定可能な菌種が 18 菌種から 190 菌種以上と一気に増え、様々な稀少菌種が分離されるようになった。稀少菌種に関する情報は少ない。今回、質量分析法及びシーケンス解析を実施し菌種同定した遅発育抗酸菌稀少菌種の臨床分離株を用いて、多数の抗菌薬に対する現行の国際基準に沿った薬剤感受性情報を集取する。

【方法】 大手検査会社 4 社より集取した国内で分離された抗酸菌稀少菌種 150 株について、菌種同定を質量分析及び全ゲノム解析にて現状に見合った菌種情報を取得する。38 抗菌薬に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、国内で分離される稀少菌種のまとまった薬剤感受性動向を解析する。

【成果】 抗酸菌 124 株について質量分析と全ゲノム解析による菌種同定を行い、菌種情報を更新・確定した。また、稀少抗酸菌 5 菌種 72 株について各基準株とともに MIC 測定を行い、新規抗結核薬を含めた多剤に対する MIC 動向について知見を得た。

【結核対策への貢献】 情報が少ない稀少抗酸菌症の治療薬選択に役立つ情報を提供でき、診療に大きく貢献できると考える。

⑮ 結核菌発育における培養濾液添加による影響（継続）

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

【目的】 静止期の結核菌培養液を対数増殖菌の結核菌に作用させることで結核菌の増殖が制御できるかを観察する。結核菌増殖を抑制する液性因子が培養静止期において発現しているのかを明らかにする。

【方法】 臨床分離結核菌 3 株を 7H9 培地で 40 日間培養し Early stationary phase culture supernatant

(ESPSN) を作製した。ESPSN を①エバポレーターによる濃縮液、②分子量別限外ろ過膜濃縮液それぞれを新たに培養した結核菌の対数増殖期に添加後 37℃で培養し O.D₅₃₀ を継続測定し菌の増殖を観察した。また、ESPSN の限外ろ過膜濃縮液についてメタボローム解析（親水性代謝物ノンバイアス解析）を行った。

【成果】臨床分離株 2 株はエバポレーター濃縮液添加後 2 日目からコントロールと比べ発育遅延が認められたが、臨床分離株 1 株では発育遅延は認められなかった。限外ろ過膜濃縮液（MW: 3K 以下）添加では 2 株は発育が促進されたが、1 株は発育抑制が認められた。ESPSN の MW: 3K 以下のメタボローム解析において増加したメタボライトは Nicotinic acid、L-(-)-Methionine、L-Alanyl-L-proline 等があった。また、パスイ解析ではアミノ酸合成パスイが上位であった。

【結核対策への貢献】培養液中の因子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。

⑩ *Mycobacterium abscessus* (MAB) のヒト気道上皮細胞感染機構の解明（新規）

【研究担当者】鎌田啓佑、御手洗聡

【目的】*in vitro* ヒト気道上皮モデルを用いて、*M. abscessus* 感染の初期感染病態を明らかにすること。

【方法】入手したヒト気道上皮初代細胞 2 系統（健常人中枢気道、COPD 患者小気道由来の上皮細胞）について、Air-Liquid-Interface (ALI) 培養でヒト上皮気道モデル作成を試みた。まず初めに感染がない状況でのヒト気道上皮モデル（中枢気道）における頂端側洗浄液及び基底側培地の代謝物プロファイルを液体クロマトグラフ質量分析計を用いたワイドターゲット分析により評価した。続いて頂端側に MAB（基準株 ATCC19977）を感染させ、感染初期（24 時間後）の代謝物変化を評価した。

【成果】ヒト気道上皮モデルの頂端側洗浄液からは（親水性低分子代謝物 39 成分、リン脂質 13 成分）、基底側培地からは（親水性低分子代謝物 67 成分、リン脂質 6 成分）がそれぞれ同定された。主成分分析によって両者のプロファイルは明確に区別された。頂端側に MAB を感染させることによって、頂端側洗浄液中の O-Phosphoethanolamine, Arginine, Niacinamide が減少した一方で、Lactic acid, Choline, Pantothenic acid は増加した。

【結核対策への貢献】抗酸菌が通常の抗酸菌培地ではなく気道上皮上でどのように振る舞い、代謝物がどのように変化するかは極めて重要な知見であり、より深い病態の理解につながる可能性がある。

⑪ 結核菌の細胞傷害活性の解析（継続）

【研究担当者】瀧井猛将、山田博之、大原直也（岡山大学）、山崎晶（大阪大学）

【目的】結核菌はヒト線維芽細胞株、及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。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】細胞傷害活性の実行因子について RNAseq 解析や宿主細胞の遺伝子欠失ライブラリーを用いて推定する。推定された因子の関与を検証する。並行して、菌感染培養細胞から各種カラムを用いて傷害因子を精製、同定を試みる。

【成果】インフラマソーム阻害剤による阻害活性とカスパーゼによるパイロトーシスに特異的な炎症性サイトカインの産生が見られたことから、菌の線維芽細胞に対する細胞傷害活性にはパイロトーシス経路が関与していることが示された。RNAseq 解析による網羅的な遺伝子発現解析もパイロトーシスが生じていることを支持していた。

【結核対策への貢献】結核菌の病原性の解明と結核の新たな診断、治療薬の開発へ貢献する。

⑱BCG 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、大原直也（岡山大学）、山本三郎（日本 BCG）

【目的】BCG の副反応として分離された臨床株の細菌学的、免疫学的な解析を行う。さらに、BCG の臨床分離株と製品株とのゲノムを比較して、副反応に関連した遺伝子の検索を行う。

【方法】臨床分離株と製造品株間の生化学的な性状とゲノムの比較を行い、遺伝子変異との表現系の変化、病原性の発現との関連性を検証する。

【成果】BCG の副反応として分離された臨床株のロットの情報について、特定のロットは認められなかった。臨床分離株では製造ロットと比較して、カタラーゼ活性が 1.3～2 倍程度に高い傾向が見られた。予備的に数株のゲノム解析を行ったところ、製造ロットと臨床分離株間で同じ部位に欠失が見られた。今後解析数を増やして検討する予定である。

【結核対策への貢献】安全性の検証と菌の病原性発現の機構の解明に繋がる。

⑲結核ワクチン効果と発症予測のバイオマーカー探索に有用な新規マウスモデルの構築（新規）

【研究担当者】中村創、引地遥香、大森志保、瀬戸真太郎、土方美奈子、慶長直人

【目的】結核ワクチン効果と発症予測のバイオマーカーの探索を目的として、活動性結核マウスモデルとして利用されている C3HeB/FeJ マウスを用いて潜在性結核感染症（LTBI）マウスモデルを構築し、発症予測マーカーを開発する。また、ヒト結核においても発症予測マーカーとして機能することを結核コホート研究の結果を用いて検証する。令和 5 年度は活動性結核マウスモデルにおける感染肺及び血液の RNA シークエンシング（RNA-seq）を行い、発現プロファイルの比較を行った。

【方法】C3HeB/FeJ マウスに対して結核菌強毒株を噴霧吸入感染させた。3 ヶ月後に血液と肺を採取し、RNA-seq を行って RNA 発現プロファイルを比較解析した。

【成果】血液 RNA 発現プロファイルは、肺と同様に I 型インターフェロン応答を含む炎症反応に関わる遺伝子群の発現が亢進していた。また、肺と血液において共通して発現量が増加する遺伝子を抽出した結果、I 型及び II 型インターフェロン応答に関連する遺伝子群を見出した。

【結核対策への貢献】本研究結果は、血液 RNA の発現解析から結核重症化を反映するマーカー探索の基盤構築に寄与する。

⑳結核及び肺非結核性抗酸菌症における病変組織の微細構造解析（新規）

【研究担当者】大森志保、瀬戸真太郎、中村創、引地遥香、土方美奈子、慶長直人

【目的】これまでに動物モデルは、結核及び肺非結核性抗酸菌（NTM）症患者の早期発見、発症予測、

及び宿主標的治療薬候補の探索に利用されている。本研究では、結核マウスモデル及び肺 NTM 症マウスモデルを用いて、感染肺のマイクロ CT 画像解析を行い、病変組織の微細構造を明らかにする。令和 5 年度は、肺 *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症マウスモデルで形成される乾酪壊死を伴う肉芽腫形成機構について解析を行った。

【方法】 これまでに同定しているマウスに病原性を示す 5 株の肺 MAC 症臨床分離株を BALB/c マウスに経鼻感染を行った。感染 20 週後及び 24 週後における肺病変をマイクロ CT 観察及び病理標本観察を行った。

【成果】 肺 MAC 症臨床分離株を感染させたマウス肺のマイクロ CT 観察及び病理標本観察を行った。1 株の臨床分離株は、感染 20 週後から乾酪壊死形成を行い、感染 24 週後では乾酪壊死内にき裂が生じて、空洞化につながる病変を形成した。もう 1 株は感染 24 週で乾酪壊死を形成することを明らかにした。

【結核対策への貢献】 本研究で確立した乾酪壊死形成、空洞形成を伴う肺 MAC 症マウスモデルがヒト疾患のどの段階、状況を反映しているか明らかにすることで、本マウスモデルを今後、治療薬や発病予測法、宿主標的治療薬の開発研究に利用できる。

②宿主パターン認識受容体遺伝子型と結核菌遺伝子型の組み合わせに特徴的な抗結核宿主応答の探索 (継続)

【研究担当者】 宮林亜希子、若林佳子、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 (PRR) は結核菌に特徴的な分子パターンを直接認識して自然免疫応答を引き起こし、その相互作用により、歴史的にヒトゲノムと結核菌ゲノムの共進化があったことが推測される。本研究では、患者の PRR 遺伝子バリエント、結核菌遺伝子型、宿主免疫応答の関連を検討し、宿主、菌双方から結核病態に関わる分子を探索することを目的とする。

【方法】 ベトナムとの国際共同研究で同意のもとに得られた、新規活動性肺結核患者 (HIV 陰性、302 例、喀痰から分離された結核菌の全ゲノム解析あり) ゲノム DNA を用いて、*CLEC4E* 遺伝子バリエントの遺伝子型解析を行った。また、RNA 保存液を用いた結核患者の全血液を用いて mRNA 発現を検討した。
(日越両国の倫理審査で承認済み)

【成果】 ハノイで高頻度に分離される北京型結核菌の亜群が分離された患者は、それ以外の結核菌が分離された患者と比べて、*CLEC4E* 遺伝子バリエントの保有頻度に偏りが見られた。mRNA 発現解析の結果、*CLEC4E* 遺伝子は多彩なトランスクリプトバリエントを有しており、今後、遺伝バリエントとトランスクリプト構造、発現量との関連をさらに検討する。

【結核対策への貢献】 本研究で、アジアにまん延する結核における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。

②結核患者全血検体を用いたロングリードによる mRNA 発現の検討 (継続)

【研究担当者】 牛島紗季、若林佳子、宮林亜希子、土方美奈子、瀬戸真太郎、慶長直人

【目的】 潜在性結核感染症や結核患者において、全血液 RNA 発現から結核の病態を反映する宿主バイオ

マーカーは、将来の効果的な結核対策において重要な役割を果たすものと期待される。近年、ロングリードシーケンサーの登場により、同一遺伝子に由来するが、スプライシングの違いによって、部分的に配列の異なる mRNA の割合を直接知ることが可能になりつつある。本研究では、結核患者全血検体を用いて、結核免疫関連遺伝子の mRNA 配列の全長を決定する技術の確立を目指す。

【方法】前年度、結核免疫に重要な Th1 免疫関連遺伝子から選んだ 2 遺伝子の全長 RT-PCR 産物をオックスフォードナノポア（ONT）社のロングリードシーケンサー GridION でシーケンスした結果を参考に、mRNA 網羅発現解析を行うための検討をした。

【成果】全血液に多く含まれるグロビン遺伝子の mRNA 除去ステップを、ナノポア社のロングリード法に組み込む方法を構築した。この方法では、解析対象外のグロビン配列を除去することにより、結核免疫に関わる遺伝子発現データの割合が大幅に増大し、解析精度の向上に役立つ。

【結核対策への貢献】免疫関連遺伝子の発現パターンの全体像を明らかにする mRNA 全長配列の解析により、通常と異なる mRNA の存在が明らかになれば、結核免疫の脆弱性を反映するマーカーとして応用価値が高いものと考えられる。

②結核患者全血液を用いた DNA メチル化解析の検討（継続）

【研究担当者】若林佳子、宮林亜希子、土方美奈子、瀬戸真太郎、慶長直人

【目的】全血液 RNA を用いた結核の病態を反映する宿主バイオマーカー開発は、将来の効果的な結核対策における役割が期待される。ゲノム DNA のエピジェネティック修飾は RNA 発現制御機構の 1 つで、結核患者では免疫関連遺伝子発現制御領域の過剰なメチル化により、免疫反応が減弱しているという報告がある。本研究では、全血由来 DNA を用いて、我々が今までのバイオマーカー探索で mRNA 発現量の違いに注目してきた免疫関連遺伝子の発現制御領域の DNA メチル化解析を試み、結核マーカー探索に結びつけることを目的とする。

【方法】ベトナムとの国際共同研究で同意のもとに得られた結核患者の全血ゲノム DNA と、前年度構築した DNA メチル化解析方法を用いた。IL-12 受容体 β2 鎖遺伝子（*IL12RB2*）発現制御領域（CpG アイランド）の解析対象範囲を前年度よりさらに広げてプライマーを設計し、データ解析を実施した。

【成果】結核患者の全血 DNA で、メチル化が高い割合で起きている *IL12RB2* 遺伝子発現制御領域を見出した。

【結核対策への貢献】*IL12RB2* は、結核免疫において重要な IL-12/IFN-γ 経路において要となる遺伝子の 1 つであり、ゲノム DNA のメチル化による発現低下は結核免疫の低下に関連すると考えられる。今回見出された発現制御領域のメチル化の程度の個人差は、結核マーカー探索に有用である可能性があり、今後さらに検討する。

④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（継続）

【研究担当者】慶長直人、宮林亜希子、若林佳子、瀬戸真太郎、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。分化した気道上皮細胞における遺伝子発現を反映させるために、微量の生検組織から、細胞培養を介さず、RNA を直接解析し、肺 MAC 症に関連する遺伝子の特定を目指す。

【方法】慢性下気道感染症の鼻粘膜生検組織を用いて次世代シーケンサーによる RNA 網羅発現解析を実施した。また、ゲノム DNA を抽出し、注目される遺伝バリエントの遺伝子型を解析した。(ともに倫理委員会承認済み)

【成果】次世代シーケンサー (イルミナ) で得られるショートリードデータと、オクスフォードナノポア社のロングリードシーケンサーを用いたトランスクリプト全長の解析を合わせた結果、前年度見出した線毛関連遺伝子の遺伝バリエントによるスプライシング効率の低下に伴って新たに出現するエクソンの存在が確認された。このエクソンを有するトランスクリプトからは、機能を有するタンパク質が翻訳されないため、粘液線毛クリアランスの障害による感染防御能の低下に関わる可能性がある。

【結核対策への貢献】抗酸菌感染症の易感性に関わる因子の発現を明らかにすることで、今後、診断、治療に貢献できるものと期待される。

② Löwenstain Jensen (L-J) 法と小川法のリファンピシン薬剤含有濃度検討 (継続)

【研究担当者】松本宏子、青野昭男、御手洗聡

【目的】令和 3 年の WHO リファンピシンとイソニアジドの技術報告書により、低レベル耐性とも呼ばれる境界耐性の *rpoB* 変異をめぐる問題を解決するため、培地のリファンピシンの薬剤含有濃度が 1.0 から 0.5 µg/ml に変更された。この基準値は、液体培養である MGIT、L-J、7H10、7H11 で示されており、半減に変更されたのは、MGIT と 7H10 である。十分にデータの揃った左記については半減したが、据え置かれた L-J と 7H10 については追加のデータが必要とされている。そこで、今回は、一般的に途上国で使用される固形培地である L-J と、また日本国内で使用される小川法での DST 培地の薬剤濃度について検討する。

【方法】NGS 結果既知の結核菌を、①MIC の高いリファンピシン耐性結核菌、②係争中の低レベル耐性結核菌、③全感受性結核菌の 3 つに分け、それぞれ 50 菌株ずつを、リファンピシン含有量 1.0・0.5 µg/ml の MGIT、40・30・20 mg/L の LJ 培地、40・30・20 µg/ml の小川培地で発育させ、その状況を確認し、L-J 培地、小川培地の薬剤含有濃度について検討する。

【結果】結核研究所に保管されている菌株の中で、NGS 結果既知の結核菌のデータベースから、MIC の高いリファンピシン耐性結核菌、低レベル耐性結核菌、全感受性結核菌を選んだ。

【考察】低レベル耐性結核菌については、H445L、D435Y、L452P、L430P、H445N、I491F、H445S の 7 つのボーダーライン耐性変異の菌株を選び培養結果を出し検討する予定だったが、進捗が遅れている。

【研究成果の発表・対策への貢献】薬剤含有濃度をまだ使われている LJ 培地や小川培地での薬剤感受性検査において、データを加え、薬剤含有濃度を検討することは、MGIT 偏重による危機管理として必要なことと考える。この低レベル耐性結核菌も多く含んだもので確認し、適切な薬剤含有濃度を決定することで、世界の結核対策にも寄与すると考える。

（２）結核の疫学像と管理方策に関する研究

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（名古屋市立大学）、李祥任、吉江歩、糟谷早織、杉浦江、A. Querri（Philippines）、Anh Phuong Nguyen（Vietnam）

【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・インドネシア・ミャンマー・ネパール等の各国家結核対策関係者と連携し、日本で結核と診断された外国生まれ結核患者の帰国後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メカニズムを試行し、評価する。

【成果】日本とアジアの国々における多国間結核患者連携メカニズムを構築し、英文の学会誌に誌上発表した。

【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メカニズム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外国生まれの結核研究（継続）

【研究担当者】李祥任、内村和広、大角晃弘、高崎仁（国立国際医療研究センター：NCGM）

【目的】外国生まれ結核の医療体制の改善のために、多職種・多機関連携を通じて移民・外国出生者がアクセスしやすい医療提供体制を構築するための支援のあり方を検討する。

【方法】（ア）医療通訳方法別の診療の質を三者（患者、医療通訳者、医師）の視点から評価する。（イ）外国出生結核患者を対象とした質的研究を実施する。（ウ）保健医療機関、移民、移民の社会生活上の関係機関などとの意見交換や啓発を行い、外国出生者がアクセスしやすい医療提供体制を検討する。

【成果】（ア）医療通訳方法別の診療の質評価研究のデータ（23 症例を三者から）を NCGM で回収し、研究成果を学会で発表した。（イ）外国出生結核患者の証言に基づく医療通訳活用の必要性を保健医療従事者向けの論文で発表した。（ウ）ベトナムコミュニティ、4 自治体、ベトナム・日本のメディアと連携し、結核情報の普及、啓発手法の開発、無料健康相談会による医療アクセス支援（ベトナムモデルをミャンマー移民向けに拡大し 3 回、結果を学会で発表）、保健医療従事者向け研修、自治体が作成する教材案に対して移民の意見を提案した。学会発表合計 4 報。

【結核対策への貢献】外国出生結核患者の医療アクセスを促進する施策に資するエビデンスを構築。

③結核対策評価への包絡分析法（DEA）の応用研究（新規）

【研究担当者】濱口由子

【目的】包絡分析法（Data Envelopment Analysis; DEA）は、財務などの量的情報に加え、治療成功率などの質的情報を含む多変数を用いた定式化を可能にする。しかしながら、結核感染症対策（NTP）への応用はなされておらず、適切な理論モデルの検証をはじめ、「規模の経済」や生産性の要素など、多くのことが不明である。本研究では、DEA を応用した NTP のパフォーマンス評価を発展させるために、様々な理論モデルを応用し、その実用性について検証する。

【方法】以下の方法で日本・世界についての NTP についての分析を行う。

（ア）NTP における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）分析（ブートストラップ法による 95%信頼区間）による DEA モデルの検証。

【成果】（ア）について進捗するためにデータをアップデート中である。先行研究により NTP においては、「規模の経済」が低減すると仮定した decreasing-VRT モデルが適することが示唆されており、当該モデルを採用予定。

【結核対策への貢献】昭和 58 年に DEA が医療経営の評価に初めて実装されて以降、保健政策への応用はほとんど進んでいない。本研究を通じ経営工学の手法を分野横断的に取り入れることで、新しい政策評価の方法論として発展させることが期待できる。

【具体的な成果目標】学術誌や学会などでの報告。

④中国における多剤耐性結核について（新規）

【研究担当者】杉浦江、李祥任、大角晃弘、土居健市（Bridge TB Care Project, BTBC）

【目的】中国における多剤耐性結核患者の医療アクセス・医療費負担に関連する健康保険制度、地域別結核プログラム実施状況などについて、全体像の理解を深め、中国出身多剤耐性結核患者の治療継続に関わる制度的背景を明らかにする。

【方法】（ア）既存の文献や中国の保健医療関係者等から得られる情報を収集し、多剤耐性結核患者の医療アクセス・医療費負担・健康保険制度・地域別の結核対策等を視点にして整理する。（イ）これまでに BTBC で支援した多剤耐性結核患者の事例について、詳細に検討する。（ウ）必要に応じて、中国の結核対策関係者等を対象とするインタビューを実施する。

【成果】令和 5 年度は、（ア）について中国在住の研究協力者から報告書を受理し、既存の文献や中国の保健医療関係者等から得られる情報の収集及び多剤耐性結核患者の医療アクセス・医療費負担・健康保険制度・地域別の結核対策等を視点とした情報を整理した。令和 6 年度は、（イ）BTBC 経験事例の精査及び（ウ）についても検討しつつ、論文化する予定である。

【結核対策への貢献】中国に帰国する多剤耐性結核患者の母国での治療継続・完了のために、中国における医療アクセス情報を適切に提供し、我が国における外国出生結核対策の強化に資する。

⑤多国間結核対策看護職連携ネットワーク（継続）

【研究担当者】座間智子、永田容子、浦川美奈子

【目的】結核高まん延国のアジア諸国からの移民の増加に伴い、外国出生結核患者は年々増加傾向にある。外国出生新規登録結核患者は 1,214 人であり登録患者総数の約 12%（令和 5 年）を占める。在留資格を持つ移民の中でも、永住（27.3%）が最も多く、次に技能実習生が 11.1%を占める。また、国の方針として、高齢者施設で従事する介護職の人材不足から、介護分野における外国人の受け入れ拡大を推進している。現在介護職として入国している技能実習生は 15,011 人（令和 4 年 6 月現在）であり、今後 6 万人まで拡大する計画がある。このような状況から、本研究は、結核のハイリスクグループである高齢

者施設に配属される介護分野の技能実習生を受け入れる全国の監理団体を対象に、結核に対する知識、認識、高齢者施設に派遣する不安、結核に関する実習生の健康管理、感染者、発病者、発生時の対応等の現状、課題を把握する。

【方法】全国の技能実習生の中で介護職を受け入れる監理団体（一般）676 団体の管理者、健康管理責任者に対し郵送での質問紙調査を実施。

【成果】技能実習生の介護職を受け入れている監理団体 676 団体中、197 団体からの回答があった。介護職の結核発病、LTBI 患者の経験、管理者としての結核の知識の不足や患者発生への対応への不安の実態が浮き彫りになった。詳細については分析中である。

【結核対策への貢献】高齢者施設で従事する外国出生者介護職への結核の早期発見、疾患への差別偏見、患者発生時の対応等、結核と診断されることによる不利益を軽減すること、監理団体への効果的な介入支援に寄与することを期待する。

⑥結核病棟における処遇困難結核患者の状況に関する研究（新規）

【研究担当者】永田容子、太田正樹

【目的】感染性の結核患者は入院勧告により感染性が消失するまで入院が必要とされている。患者側の理由による自己退院や入院規則を守れない患者の存在が問題となっている。平成 25 年の全国 80 箇所の医療機関の協力を得て実施した結核病床の勧告入院した患者の自己退院、強制退院、転院（通常の転院を除く）患者の割合は、0.5%（38 人/7077 人）であった。結核患者の減少に伴い、同様の患者がいるのか、その背景の変化があったのかなど明らかにした調査はない。前回の調査から 9 年経過しているのでその後の状況を把握する。

【方法】全国の結核病床を持つ指定医療機関の看護管理者に質問紙調査を行う。対象は、令和 4 年度の入院患者とし、調査内容は、勧告入院患者数、入院期間、自己退院、強制退院、転院（通常の転院を除く）の理由及び退院後の状況など。

【成果】結核病床及びモデル病床 10 床以上 118 ヶ所の医療機関に調査票を郵送し、60 ヶ所から回答があった（回答率 50.8%）。自己退院、強制退院、転院（通常の転院を除く）の該当ありは、7 ヶ所の医療機関（回答医療機関の 11.7%）で発生しており、患者の割合は 0.4%（12 人/3391 人）であった。詳細については分析中である。

【結核対策への貢献】処遇困難結核患者の状況を把握し要因を明らかにすることで対応策を評価し、制度上での特別な施策や施設の必要性について検討する。

⑦結核予防会宮城県支部で行われた外国出生者の IGRA 検査の陽性率とリスク因子の検討（新規）

【研究担当者】平尾晋、太田正樹

【目的】結核の集団感染は、その集団の結核感染率が結核既感染率より明らかに高い場合に発生したと判断される。しかし、本邦在住外国人の結核既感染率のデータは不足している。そのため、接触者健診に関わる保健所や臨床医は、接触者健診の対象者の集団が既感染者だけなのかそれとも集団感染を起こしているかの判断を求められているが、本邦在住外国人の場合は判断に苦慮している。結核既感染率は直

接調べるできないため、インターフェロン- γ 遊離試験（IGRA）の陽性率で代用して本邦在住外国人の既感染率を調べ、リスク因子の検討も行う。

【方法】結核予防会宮城県支部からデータを可能な限り譲り受ける。具体的には性別や年齢、国籍、IGRAの検査日と結果などの項目となる。データは個人情報除去された状態で、結核予防会宮城県支部の指定した方法で譲り受ける。

分析方法は、国別、年齢階級別、性別 IGRA 陽性率と 95%信頼区間を求める。また、属性をリスク因子とし、リスクの高い属性の解析も行う。統計学的有意差は $p<0.05$ と判断する。

【成果】データは平成 22 年 10 月から令和 2 年 6 月で、合計は 542（男性 345）人であった。その内、クオンティフェロン（QFT）第 3 世代が 492（男性 327）人、第 4 世代が 50（男性 18）人であった。QFT 陽性者は全データで 117 人（21.6%）、第 3 世代 107 人（21.7%）、第 4 世代 10 人（20.0%）であった。在留外国人の QFT 陽性率は多く見積もり約 20%であった。

【対策への貢献】在留外国人の接触者健診では、IGRA 陽性率が 20%であっても既感染率を示している可能性があることが、本研究で明らかになった。

（3）海外の結核事情と医療協力に関する研究

①ローカルデータを活用したマラウイの結核接触者健診向上のための研究（継続）

【担当者】内村和広、河津里沙（名古屋市立大学）、Tisungane Mwenyekulu, Herbert Chafulumira, Lameck Mlauzi（マラウイ NTP）

【目的】マラウイにおける接触者健診の効率的な実施を目指す。

【方法】リロングウェの 5 つの患者登録施設で、令和 4 年 1～9 月までに新登録された、肺結核の初発患者約 250 名及び初発患者の家族接触者約 500 名を対象とし、Health Surveillance Assistant を各施設 2 名調査担当に割当て調査した。

【成果】対象は初発患者 258 人と、その患者接触者 672 人となり、対象となってから 1 年間の追跡前向き調査を行った。初発患者の性別は、男 176 人、女 81 人で、1 人の不明者は再確認中である。接触者の性別は、男 307 人、女 351 人で、14 人の不明者は再確認中である。初発患者の職業は Farmer74 人、Business63 人、Student13 人、Unemployed38 人、Miner1 人、Others49 人、不明 20 人であった。接触者のうち接触者健診で Presumptive TB となった者は 74 人（接触者 100 人対 11.0）で、発病確認が 12 人（接触者 100 人対 1.8）であった。

【結核対策への貢献】途上国における同居家族を対象とした接触者健診の効果について、特に問診による発病確認で効果的であるのか、優先的に行われるべきはどのような条件下の集団かを科学的かつ定量的なデータで示すことで、End TB Strategy にある途上国における接触者健診推進に貢献する。

②途上国における結核疫学状況に関する研究（継続）

【研究担当者】山田紀男、松本宏子、御手洗聡、吉山崇、星野豊、平尾晋、岡田耕輔、ケイ・マー、小野崎郁史

【目的】(ア) 第3回カンボジア全国肺結核有病率調査実施され暫定分析が行われる、(イ) タイ全国有病率調査デザインが作成される。(ウ) WHOの有病率調査ハンドブックの改訂が行われる。

【方法】前年度調査プロトコル作成の技術支援を実施したカンボジア調査実施への技術支援(モニタリングとそれに基づく助言)、第1フェーズ調査(調査地点: 52 クラスター)での、Xpert 陽性結核の有病率推定の技術支援を行う。現在患者発見方法の主流となっている核酸増幅法検査を活用した有病率調査推定を行うことを主たる目的とする調査デザインを策定する。(ウ) Global Task Force on TB Impact Measurement を通じて、有病率調査のガイドラインとなっている調査ハンドブックを、これまでの調査の経験や新技術に関する情報を活用して改訂する作業に参画する。

【結果】(ア) 52 クラスターが令和5年度内に終了し、通常に結核対策で発見されうる Xpert 陽性結核の有病率推定を行った。調査中のモニタリングに基づく変更点として、X線検査によるスクリーニングに採用する CAD スコアの改訂(感度を上げるために閾値の下方修正)を行ったが、X線スクリーニングは読影者と CAD による Parallel screening 方式なので、感度について大きな違いはないと考えられる。最終分析での重要な課題は、非参加者の影響についてどのように対応するかであると考えられる。通常の調査地点ごと性年齢別補正だけでなく、他の要因を含めた補正を検討する。(イ) タイ国調査デザインではサンプリングフレームの選択が課題の1つであった。次回人口センサスは調査デザインの時点では入手できないため、前回の調査に基づく推定人口か、住人登録に基づく登録人口かを選択する必要があった。前回調査では、登録人口を活用したが、都市部の人口の大きさが過小に評価される傾向(非都市部の実家に登録を残したまま都市部で居住が主な理由と考えられる)があったこと、登録人口では少数民族で登録されていないものがあること等を考慮し、前回のセンサスに基づく推定人口を活用することとなった。また実施手順の実行性について検討するためのパイロット調査が実施され、当所スタッフが技術支援を行った。(イ) 当所からは、主としてレントゲンによるスクリーニング、サンプリング、分析に関する箇所の改訂への技術支援を行った。次年度に改訂の最終化が行われる予定である。

【研究成果の対策への貢献】調査結果は、途上国の結核疫学状況の把握及び結核対策の効果の評価と今後の対策の策定に貢献する。

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

【担当者】内村和広、鵜飼友彦、大角晃弘(結核疫学情報センター事業)

【目的】令和5年7月に NESID のサブシステムである結核登録者情報システム(結核サーベイランス)は次期システムに更改予定である。これに伴う保健所、自治体への技術的支援、及び新システムに関し円滑なシステム移行を行う。

【方法】令和5年7月の NESID 結核登録者情報システムの更改において、(1) 受け入れテストを始めとする開発業者との改修案件の確認、(2) 新システムの保健所、自治体向け研修における支援、(3) 「入力マニュアル」の改訂、(4) 保健所、自治体からの問い合わせ応答、を行う。また移行スケジュールの円滑な実施のため、令和4年結核年報確定作業における保健所支援も行う。

【成果】2度にわたる受け入れテスト実施の後、令和5年7月10日に新システムのリリースが行われた。

これにあわせて、7月31日に入力マニュアルの改訂版をNESID及び当所ウェブサイトにて公開した。保健所、自治体から大きな問い合わせはなかったが、耐性情報入力についての照会があり、入力マニュアルに反映した。

【結核対策への貢献】次期システムへの円滑な移行により、結核低まん延化における結核根絶対策に欠かすことのできない結核対策のためのローカルデータの活用を推進する。

②結核発生動向調査（結核登録者情報調査）の統計資料作成及び公表

【担当者】内村和広、鵜飼友彦、大角晃弘、吉山崇、太田正樹、平尾晋、李祥任、濱口由子、杉浦江、糟谷早織、大武岸次、磯角和枝（結核疫学情報センター事業）

【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」をはじめとする、各種結核統計の作成公表を行う。

【方法】結核登録者情報システム年報の公表資料である「結核の統計」について、令和3年からの改定版を継続し作成する。また、令和5年7月のNESID結核登録者情報システムの更改に伴って追加された新項目についての統計を作成、公表する。

【成果】「結核の統計 2023」を令和5年10月上旬に刊行した。これと同時に当所ウェブサイトにて、年報追加票を含む関連資料、患者属性別各種統計、結核年報シリーズ（結核発生動向概況・外国生まれ結核、小児結核・高齢者結核、患者発見・診断時病状、治療・治療成績）を公開した。また、全都道府県・政令市に管轄保健所毎を含む結核疫学指標値を配布し、希望保健所には旧版結核管理図の提供を行った。また、本会発行の「複十字」誌に「結核の統計 2023を読む、結核の統計 2023 ダイジェスト」を執筆した。

【結核対策への貢献】結核発生動向調査年報の公表資料を広く国民に理解できるよう資料を公表し、結核についての普及啓発を行い、自治体・保健所には結核疫学資料まとめのための資料を配布した。

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-今後の結核サーベイランスの課題についての研究

【担当者】内村和広、鵜飼友彦、大角晃弘（結核疫学情報センター事業）

【目的】日本の結核サーベイランスの課題、特に世界保健機関（WHO）のサーベイランス情報との整合性を図るための検討を行う。

【方法】WHOにより改定された治療成績の新定義について日本の結核サーベイランス（結核登録者情報システム）での対応を検討する。特に、菌陰性化の定義の大幅な変更について、関連文献や日本の関連法規などを調査し、日本での適用又は代案の研究を行う。

【成果】WHOによる結核治療成績新定義の検討会を行い、日本での適用を検討した。日本においては、世界で標準になりつつある多剤耐性結核の短期治療レジメンが承認結核薬の関係でまだ行われていないこと、新定義での主要変更点である、菌陰性化判断の定義が国内での退院基準における菌陰性化定義との整合性をとる必要があることなどから、新定義の適用は、今後も継続して検討するとの判断となった。

【結核対策への貢献】WHO の定義変更を受け、日本の現状に即した治療成績判定を検討することで、結核登録者情報調査情報の信頼性を向上させると同時に、世界的な結核疫学統計値との整合を図ることで End TB Strategy の目標達成のための情報としての価値を高める。

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、大薄麻未、森重雄太、村瀬良朗、高木明子、山田博之、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 (ANI) を加える。

【成果】”*Mycobacterium toneyamachuris*“と思われる株を 2 株同定し、大阪大学が保有する 2 株と併せて新種登録へのデータ採取を行うこととなった。また、新種と考えられる株が 3 株収集されたので、同様の登録過程に進む。

【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

【研究担当者】青野昭男、山田博之、五十嵐ゆり子、近松絹代、高木明子、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】上記 3 ヶ国にパネルテスト株を送付し、フィリピンとモンゴルから結果を得た。両者とも十分な検査精度を維持していた。カンボジアについては現在も実施中である。

【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 (AMED)

①COVID-19 の流行が結核発生動向に及ぼす影響の研究 (新規)

【研究担当者】内村和広、加藤誠也

【目的】新型コロナウイルス感染症の流行が、結核登録者数に及ぼす影響を健診発見等の積極的患者発見の面から調べる。また、新型コロナウイルス感染症の影響により結核登録患者数が大きく減少した後の結核患者発生動向を調べる。

【方法】結核サーベイランスによる月報及び年報データの分析を行う。定期、接触者健診の各種類別の健診実施数、受診者数、発見患者数、患者発見率を経時的に分析して新型コロナウイルス感染症流行の影響を推定する。

【成果】新型コロナウイルス感染症流行期の健診患者発見については、受診者、発見患者数ともに減少傾向がみられたが、健診対象集団の患者発見率が低下した集団と有病率は変化していない集団とで、その影響をわけて検討する必要を示した。また、令和 5 年以降の患者発生動向については、令和 2 年以降の 50 歳以上の発見患者での広汎空洞割合が増加し、重症化患者の増加が懸念されていることと合わせて令和 5 年の 50 歳代の日本人新登録結核患者の増加との関連を示した。

【結核対策への貢献】日本は令和 3 年に結核低まん延の水準を達成したが、新型コロナウイルス感染症流行による諸要因の影響があったことは間違いなく、これらの分析により今後の結核発生動向の見通しや、結核根絶に向けて持続可能な患者発生減少への効果的な結核対策の根拠を示す。

②結核サーベイランスにおける地方自治体と医療機関との情報共有機能開発とローカルデータ利用推進のための研究（新規）

【研究担当者】内村和広、大角晃弘

【目的】医療機関の電子医療情報データ構造の標準化とサーベイランスシステムとの連携に向け、結核サーベイランスシステムにおける情報共有機能とローカルデータ利用推進のための先駆的研究を行う。

【方法】医療機関の電子医療情報・結核発生届のオンライン届け出のための標準化されたデータ構造を調査する。結核サーベイランスデータを取り込み、利用者がカスタマイズ可能な表・グラフの出力を可能とするダッシュボード機能を開発する。

【成果】医療情報は国際的に HL7 FHIR が標準化の規格となっているが、国内では電子カルテを実装している施設においては医事業務と密接に関わっており、変更には障壁があること等から、国内の標準化には課題が多くある。令和 5 年度は結核登録におけるビジブル情報と HL7 FHIR 規格とのマッピング設計を進めた。ダッシュボード機能開発は、Microsoft Power BI をプラットフォームとして、現在臨床・疫学部で作成している結核指標のいくつかの実装を行った。

【結核対策への貢献】日本においては厚生労働省による「医療 DX 令和ビジョン 2030」に向けて医療情報の標準化及び医療 DX の推進が図られているところであり、本研究の取り組みは医療 DX 全体に対しても資するところがあると考ええる。

③入国前結核健診導入後における効果的な外国出生結核対策に関する検討（新規）

【研究担当者】大角晃弘、鶴飼友彦、李祥任、杉浦江、山田紀男、加藤誠也

【目的】我が国による精度の高い入国前及び入国後結核健診事業を実施し、国内における外国生まれ結核患者数を減らすための具体的方策を検討するための基礎資料を提供する。

【方法】（ア）入国前結核健診事業導入後における我が国の既存の結核健診事業について、制度上の修正が必要な事項について、関係者とともに明らかにする。（イ）インドネシア 技能実習生の入国時健診におけるインターフェロン γ 遊離試験（IGRA）陽性率を明らかにする。

【成果】（ア）入国前結核健診事業導入後における既存の結核健診事業について、必要な修正点について検討するための基礎資料を提示した。入国前結核健診事業により発見されることが期待される活動性結

核患者数の推定を行った。(イ) インドネシア技能実習生 IGRA 陽性率調査を開始するために、関係機関の関係者と打合せを行い、研究計画内容の精緻化と倫理委員会による承認手続きを行った。

【結核対策への貢献】 入国前結核健診導入後の外国出生結核対策についての基礎資料を提供することにより、国内における結核対策の改善に資する。

④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、鶴飼友彦、療研参加施設各担当者

【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い令和元年度は登録を行った。令和 5 年度は引き続き登録を継続した。

【成果】 令和 5 年 12 月までに 150 例の報告がされた。年齢階層別では、10 歳代 6 例、20 歳代 51 例、30 歳代 24 例、40 歳代 13 例、50 歳代 14 例、60 歳代 22 例、70 歳代 6 例、80 歳代 9 例であった。出生国別では、日本 62 例、中国 33 例、フィリピン 16 例、ベトナム 10 例、ミャンマー 12 例、パキスタン、ネパール、タイ各 3 例、モンゴル、インドネシア各 2 例、ナイジェリア、ブータン、ペルー各 1 例で、LVFX 感性例は 88 例、LVFX 耐性例は 42 例、使用薬剤は DLM103 例、BDQ は 91 例、LZD は 73 例、CFZ は 39 例であった。治療終了状況は、治癒完了 84 例、死亡 9 例、転出 36 例、帰国 4 例、中断 2 例、失敗 1 例、治療中 7 例、未記載 11 例と、転出以外の多くの症例が治療完了していた。

【結核対策への貢献】 多剤耐性結核の治療が改善する。

⑤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（継続）

【研究担当者】 吉山崇、加藤誠也、大角晃弘、平尾晋、高柳喜代子、岡田耕輔、山田紀男

【目的】 結核高まん延国出身者の結核症の増加に対して、入国時結核スクリーニングが導入されつつある。スクリーニング手段の第一は、症状チェックと胸部 X 線検査であるが、胸部 X 線写真の読影の質の管理は重要である。オーストラリアなどのように母国で画像チェックを行う方法の構築は、現在日本では考えられておらず、具体的に質の担保のための仕組みが必要である。AI を用いた放射線読影は進歩しつつあり、異常存在診断上の有用性は確立しつつある。しかしながら、AI 異常存在診断が、結核スクリーニング上有用であるかどうかについての情報がなく、検討が必要である。本研究は、結核高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。令和 2～3 年度は日本語学校検診での有効性を検討し、AI 単独での使用ではなく専門医と AI の総合的な判断の有用性を報告した。今後の AI 読影の在り方を検討する。

【方法】 入国前検診の在り方について検討する。

【結果】 入国前検診の画像については、IOM（国際移住機関）の teleradiology center で画像の質の管理を行うことになる。IOM と打合せを行い、その画像の結核研究所で提供を受け CAD 読影を行い、CAD 読影の最初の評価として CAD 読影の入国前スクリーニング健診対象における異議を検討する方向となった。

【結核対策への貢献】入国前健診の質が向上する。

⑥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（継続）

【研究担当者】吉山崇、加藤誠也、大角晃弘、児玉達哉

【目的】結核病床の在り方については、自治体アンケートなどで病床の不採算、新型コロナウイルス感染症への転用が報告されているが、今後の病床の在り方について検討する。

【方法】ドイツでの状況を調査する。

【成果】ドイツにおいては日本と同じく感染性結核の入院が行われている。入院期間は2～3週間と短い。が、non compliant な患者に対する専門病棟があり、法的に管理されている。この専門病棟は、全国で20病床しかないが、入院期間は一般より長く2ヶ月で、訪問時には入院待ちとなっていた。行動制限については、その専門病棟の中に24時間監視される監視室があるが、その運用は極めて制限されており、また、中庭を置いて長期の収容に耐えられるようなアメニティ対策も見られていた。

【結核対策への貢献】結核病床の整備状況が改善する。

⑦INH,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（継続）

【研究担当者】吉山崇、鎌田啓佑、療研参加施設各担当者

【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ヶ月治療を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、潜在結核感染治療で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。令和3年度より療研各施設に実施依頼中である。

【成果】令和6年1月までに、33施設より377症例の情報を収集したが、まだ、INHによる潜在結核感染治療が255例、HRが104例、Rが18例であった。Rについては、本検討で有意な所見を得ることが困難と判断したが、HRについては、情報を収集する必要があり、さらに情報収集中である。

【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。

⑧リネゾリド、クロファジミンの有害事象に関する研究－結核療法研究協議会（継続）

【研究担当者】吉山崇、児玉達哉、療研参加施設各担当者

【目的】日本における、リネゾリド、クロファジミン使用症例の有害事象の実態を検討する。

【方法】結核療法研究協議会参加施設に呼びかけて、リネゾリド、クロファジミンの有害事象に関する情報収集のプロトコル作成を開始した。令和5年度は療研参加施設での情報収集を行った。

【成果】LZDについては97人の情報を収集し、有害事象なし22人、有害事象あり（疑いも含む）75人で有害事象の内訳としては末梢神経障害43人、血液毒性41人、視神経障害10人の報告があった。LZD中断症例は62人で有害事象のため51人、死亡4人、薬価のため4人、薬剤調整のため3人であ

った。LZD 治療完遂例は（18 ヶ月以上投与可能で減量完遂含む）18 例であった。クロファジミンは 20 人の情報を収集したが、目標症例数 50 人であり、研究機関の延長が必要である。

【結核対策への貢献】多剤耐性結核の治療が改善する。

⑨多剤耐性結核症の多施設共同研究（継続）

【研究担当者】吉山崇、鎌田啓佑、露ロ一成（近畿中央呼吸器センター）、佐々木結花（東京病院）

【目的】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、近畿中央呼吸器疾患センター、における情報を共有するため、調査用紙による調査を行った。また、リネゾリドによる有害事象の事前の発見は MDR 治療のために有用であり、バイオマーカーの検討を行う。

【方法】4 施設の情報共有のためのアンケートを実施中である。リネゾリド使用症例について、ミトコンドリア障害関連バイオマーカー値（チトクローム c オキシダーゼ、GDF-15）の変動を調査した。リネゾリド使用症例での経時的な検討を行った。

【成果】アンケートの結果、MDR-TB の治療成績は、現在ほとんど治療失敗はみられなくなった。しかしながら、長期の治療に伴う中断例はみられており、世界で行われている治療の短期化が日本でも必要である。バイオマーカー測定にて、活動性結核患者の血清 GDF-15 は 300pg/ml くらい、LZD 内服中に血清中の GDF-15 濃度が上昇する症例があること、コントロール不良の糖尿病と高尿酸血症は影響するかもしれない、EB の皮疹や PZA の肝障害でも上がる可能性などを見出した。しかしながら、MDR-TB 治療中の経時的な、リネゾリド血中濃度、GDF15、バイオフィラメントの検討が必要との結論となり、新たなプロトコルを作成し、検体収集を開始した。

【結核対策への貢献】多剤耐性結核の治療が改善する。

⑩活動性結核症、潜在性結核症患者由来の末梢血を利用した網羅的細胞機能解析を行う多機関共同研究（継続）

【研究担当者】吉山崇、星野仁彦（感染症研究所）、山崎晶（大阪大学）

【目的】活動性結核感染症、潜在性結核感染症患者より末梢血単核球を採取し、結核活動性抗原あるいは潜在性抗原で刺激後各単一細胞での遺伝子発現を比較することで、活動性結核患者と潜在性結核患者の末梢血の遺伝子発現パターンを比較し、それぞれ特有の遺伝子を発見し、潜伏状態から活性状態へ移行させる治療法への手がかりとする。

【方法】複十字病院でインフォームド・コンセント取得後、活動性結核症患者と潜在性結核症患者の治療前の末梢血を採取し、国立感染症研究所でフローサイトメトリー法にて宿主受容体の発現解析や、結核活動性抗原あるいは潜在性抗原で刺激後培養上清を用いて ELISA 法などにてサイトカインなどの液性因子の発現を解析し、その発現プロファイルと結核感染状態の相関を調べる。また、PBMC は結核活動性抗原あるいは潜在性抗原で刺激後、国立感染症研究所と大阪大学微生物病研究所でシングルセル RNA-seq 解析を行い、活動性結核症と潜在性結核症の相違に関して検討する（同一検体を用いてシングルセル RNA-seq アッセイを行い、cDNA 作成までを国立感染症研究所で、その先の次世代シーケンシング（NGS）からを大阪大学で行う）。

【成果】大阪大学での分析により、新たな trehalose monomycolate (TMM) specific T cells を見出した。

【結核対策への貢献】結核の発症機序の理解が改善する。

⑪肺 NTM 症の疫学分析体制の確立（継続）

【研究担当者】濱口由子、森本耕三、御手洗聡

【目的】民間検査施設の大規模データを用いた肺 NTM 症のサーベイランス体制の確立。

【方法】以下の方法により研究を実施する。

（ア）民間検査施設の抗酸菌検査情報を活用した NTM サーベイランス・システムの開発：データの統合から症例定義アルゴリズムによる NTM 症例の抽出及び分析までの自動化。（イ）抗酸菌データ解析：non-MAC 及び希少種の分離動向の解明。（ウ）レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）のレセプトデータ若しくは横断調査との比較によるシステムデータのバリデーション。

【成果】（ア）についてシステムの改良と推定精度の検証を実施。結核の公開データの分布と抗酸菌検査データは類似。NTM 罹患率の推定値は質問票調査の観察データを用いた結果との有意差なし。

【結核対策への貢献】肺 NTM 症については医学・疫学的知見が乏しく未だその自然史は解明されていない謎の多い病原体である。その一端を解明することにより、結核菌との相互作用や交差免疫など、貴重な知見への道標として貢献できる。

⑫迅速耐性結核菌ゲノム診断と潜在性結核感染症簡易診断法開発（継続）

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

【目的】信頼性の高い耐性予測遺伝子情報を収集し、ゲノム耐性遺伝子診断を個別対応可能な形で迅速化する。また、現在主に結核接触者健診で実施されている Interferon Gamma Releasing Assay (IGRA) の簡易化と迅速化を図る。

【方法】主要な結核診療施設と連携して耐性結核菌の収集を行い、収集された結核菌について表現型薬剤感受性試験とゲノム解析を実施した。また、喀痰から直接マルチプレックス PCR を実施し、次世代シーケンサーでアンプリコンディープシーケンスを行い、ゲノム耐性診断の実践性を評価した。令和 5 年度は塗抹陰性検体からの直接解析を検討した。さらにモンゴル国国立感染症研究センターと協議し、IGRA 簡易試験の実施に関するプロトコルを作成し、IRB の承認を得て試験を行った。

【成果】tNGS による迅速な結核菌耐性予測について、多検体で精度を確認した。また、臨床検体から直接ゲノム解析を行うための基礎技術を確立した。迅速な結核感染診断法として QIAReach の評価を行い、QFT-Plus と同等であることを示した。

【結核対策への貢献】結核菌ゲノム耐性予測の個別化を図ることにより、薬剤感受性試験が迅速化され、テーラーメイド医療に対応可能となる。現状複雑な危機や検査室を必要とする IGRA 検査をマスギャザリングや災害時の避難所などで実施可能となる。

⑬多剤耐性結核菌薬剤感受性試験法の開発（新規）

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

【目的】多剤耐性結核菌の表現型薬剤感受性試験として、新薬及びピラジナミドを含む最小発育阻止濃度（Minimum Inhibitory Concentration: MIC）の定量的測定キットを開発し、海外製品との比較評価と多施設評価を行って市販を目指す。同時にダイヤモンド法による三次元チェッカーボードによる多剤併用効果評価を新薬を中心に行う。

【方法】令和5年度は、マイクロウェルプレート上でのピラジナミダーゼ試験の標準化を行う。また、ダイヤモンド法による二次薬・新薬及びフルオロキノロンの多剤併用効果に関する評価を行う。さらに薬剤感受性試験の発色インジケーターによる定量評価を実施する。

【成果】超多剤耐性結核菌の同定にも対応した新規 MIC 検査キットの開発を行った。簡易ピラジナミダーゼ試験、PNB 感受性試験も組み込んだキットの基本情報を得た。さらに還元発色試薬を用いた定量法を開発し、システムを構築している。

【結核対策への貢献】新たな世界標準法に相当する結核菌 MIC プレーートの開発が必要とされている。また、結核の治療は多剤併用療法が基本であるが、併用効果を正確に評価した情報はないため、これを解決する。

【具体的な成果目標】M/XDR-TB 評価用 MIC プレートを作成し、評価する。

⑭ *M. abscessus* 感染症の臨床と分子動態解析（新規）

【研究担当者】御手洗聡、青野昭男、村瀬良朗、近松絹代、森重雄太、大薄麻未、山田博之、五十嵐ゆり子、高木明子、森本耕三（複十字病院）

【目的】MABS 感染症の病態と MABS のクローンとの関連性を分子疫学的に解析する。また MABS 研究が地域的に行われていることを考慮し、全国から MABS 株を収集して亜種分布・バリエーション分布など日本全体の状況を明らかにする。さらに、結核研究所に保存されている 1970～1980 年頃の MABS 臨床分離株をゲノムシーケンスし、分子進化の状況を解析する。感染動態の解析については、MABS の感染機序を明確化するため、MABS 気道感染モデルを構築し、特に初期の感染プロセスを明らかにする。

【方法】日本・台湾の共同研究プロジェクトで得られた MABS のゲノム情報と臨床情報から GWAS 解析を実施し、病原性に関与する特徴的な遺伝子が認められるか評価する。MABS を 200 株程度全国から前向きに分離収集し、ゲノム解析を行う。結核研究所に保管されている過去の MABS 分離株を継代培養し、発育の得られた株について薬剤感受性検査とゲノムシーケンスを実施する。MABS の気道感染モデルを iPS 細胞誘導気道上皮細胞あるいはプライマリー細胞から二層培養で作成した気道上皮細胞系で MABS の初期感染モデルを作成し、感染機序を解析する。

【成果】*Mycobacterium abscessus* species の分子疫学と病態のとの関連解析では、空洞型病態に関する遺伝因子の存在が示唆された。薬剤感受性との関連も検討中である。感染動態の解析については、MABS の感染機序を明確化するため、MABS 気道感染モデルを構築した。

【結核対策への貢献】MABS の感染制御、診断、治療等を考える上でゲノムを中心とする基礎的情報と臨床情報の相互補完的研究が推進され、結核にも応用可能となる。

⑮ *Mycobacterium* 属と *Mycolicibacterium* 属に含まれる種の菌体基礎形態情報の比較検討（継続）

【研究担当者】山田博之、近松絹代、青野昭男、森重雄太、大薄麻未、御手洗聡

【目的】Family *Mycobacteriaceae* の 5 属の中で構成種数が多い *Mycobacterium* 属と *Mycolicibacterium* 属の種についての菌体基礎形態の特徴を把握し、属としての特徴、属間の有意な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に保管されている *Mycobacterium* 属、*Mycolicibacterium* 属の基準株の Cryo-TEM 観察を行い、画像解析を施行する。

【成果】観察対象となる種数が少ない *Mycolicibacter* 属の基準株について Cryo-TEM 観察を優先したため、*Mycobacterium* 属、*Mycolicibacterium* 属の基準株の観察は施行できなかった。*Mycolicibacter* 属の観察結果については別項にて報告する。

【結核対策への貢献】発表：無し

未観察の種の基礎形態情報を蓄積し、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。

⑯ 都市部における結核菌ゲノム分子疫学調査の有用性評価に関する研究（継続）

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

【目的】首都圏における結核菌ゲノムサーベイランスシステムの基盤を構築するとともに、結核菌ゲノム解読に関する標準作業手順書を作成して公開する。

【方法】首都圏における自治体と共同でゲノム分子疫学調査を実施するための研究協力体制を構築し、研究協力自治体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。また、結核菌ゲノム解読を実施するための標準作業手順書を作成する。

【成果】首都圏における結核菌ゲノムデータベースの構築を行い、合計 1,584 株のゲノム情報を取得した。これらは当該自治体がゲノム分子疫学調査を導入するための基盤情報となる。また、地方衛生研究所において結核菌ゲノム解読検査を実施するための標準作業手順書を作成して公開した。

【結核対策への貢献】首都圏における結核菌ゲノムサーベイランスシステムの基盤を構築するとともに、ゲノム解読に関する標準作業手順書を公開した。

⑰ 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（継続）

【研究担当者】座間智子、永田容子

【目的】外国出生結核患者の服薬療養支援については、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人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。令和 3 年度に実施した研究では、外国出生結核患者の治療

阻害要因、支援に必要な要素を確定し、患者、保健所、関係医療機関と共有できる治療計画書を開発した。令和5年度は外国出生結核患者「治療計画書」及び「患者と保健師と一緒に学べる質問票」の試行パイロットの実施とその評価を行った。

【方法】保健所に対し実際に外国人患者への「治療計画書、質問票」のパイロット調査を実施。調査は、①全国ブロック別保健所8ヶ所の保健所保健師、②東京都、特別区の保健所、③保健師対策推進コース（9月）の受講生に依頼し実施。また、「治療計画書、質問票」の試行とともに、実施した保健師絵のアンケートも実施。評価は、ワークショップ等を開催し、実際に使用した保健師間で評価検討を実施する。

【成果】実際に患者への使用件数は、58件であった。令和5年8月24日（Zoom）、令和6年3月1日（対面）に2回のワークショップを実施し、評価した。また、研修コースでのWSを実施した。評価内容は、「患者（同居家族）の理解の確認、理解度を図るツールとして有効」、「服薬中断リスクを患者自ら考える機会となり、患者本人の工夫を聞くことができた。患者が自ら話すことで自己効力感が高まる」、「担当が変わっても情報共有ができ継続支援化可能となる」、「日本人患者への活用も有効」、「外国出生結核患者の発生数少ない地域での支援の質の確保が可能」等の意見が出された。今後の課題は本ツールの拡大を図ることにある。

【結核対策への貢献】外国出生結核患者の服薬継続、治療中断の予防等「患者中心の支援」の具体的療養支援が強化される。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見込まれ、地域DOTSの成功率向上、結核の罹患率の減少に寄与する。

⑯ICTによる服薬支援強化モデルの有用性の検討（継続）

【研究担当者】浦川美奈子、座間智子

【目的】結核患者の療養支援における連携を行う方法の1つとして、ICTの活用による可能性と有用性を検討するため、「飲みきるミカタ（以下、本ツール）」の令和4～5年11月の活用状況を把握し、インタビューの実施により、ICTによる連携の課題の検討を行う。

【方法】都道府県等本庁に協力を依頼し、本ツールの活用状況の回答を得た。また、本ツールを地域の支援者との連携に活用した保健所等の協力を得られる職員に電話インタビューを実施した。

【成果】全国の保健所（468ヶ所）のうち、183（39.1%）の回答を得た。回答保健所の令和4～5年11月の本ツール利用状況は、利用した保健所32ヶ所（17%）、利用人数158名で、令和3年調査結果（利用割合6.5%：18ヶ所/275保健所、利用人数55名）と比較すると、およそ3倍弱の利用者数の増加があった。しかし、本ツールを連携に活用し支援した事例は少なく、親や娘など家族や薬局が保健所とともに支援者となって活用した事例についてインタビューを実施している。また、本ツールを活用していない背景は、使う必要なし76（41.5%）、患者が高齢38（21.0%）、知らなかった27（14.8%）、セキュリティ上利用不可16（8.7%）であり、令和3年の調査結果と比較して「患者が高齢」、「知らなかった」の回答割合が半減しており、本ツールの普及が進んでいるとも考えられるが、保健所職員は1～2年で異動する状況があり、セキュリティ情報や活用方法の定期的な提供が必要と考えられる。また、詳細については、インタビュー結果を含めて検討を行う。

【核対策への貢献】これらの結果や活用上の課題、事例等をまとめ学会等で情報提供を行うことにより、

服薬支援のための選択肢の1つとして服薬支援の強化につながると考えられる。

⑭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

【目的】近年、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情報還元するとともに、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」を更新するものである。

【方法】(ア) 東京都内で発生した多剤耐性結核の散発集団発生について情報収集を行った(未投稿)。(イ) 結核集団発生対応の手引更新のため、保健所長等、保健所勤務医師のワーキンググループを設定し、会議を開催した。(ウ) 結核研究所が令和2～4年に日常的に受けた結核、接触者検診や集団発生等に関連した質問相談を含めた質問／相談を分析し、その頻度や割合等を検討し、概要を論文誌へ発表した(Public Health Action 誌投稿中)。(エ) この他、高齢者施設や精神科病院で、高齢者を中心に集団発生が起きる原因は、高齢になると細胞性免疫低下により結核発病しやすくなるという説があり、その真偽を検証すべく、昭和27～令和4年のサーベイランスデータに基づく年齢(Age)・暦年(Period)・出生年(Cohort)分析を行い、論文誌に発表した(IJMYCO 誌)。

【成果】(ア) 都内某所の半径100m以内の居住者で、多剤耐性結核患者が2年間で4人発生し、遺伝子解析ではほぼ同一型の結核菌と判定されている。保健所に対し論文発表を行うべく交渉中である。(イ) 令和5年はオンライン1回、実地で1回の検討会議を開催した。(ウ) 当所で令和1～3年に約1,400件の結核に関する質問相談を受け、結核集団発生あるいは接触者検診に関する質問相談は約150件(約11%)であった。(エ) 結核発病危険度の年齢効果は20～29歳でピークを認め、その後、60～69歳まで低下した。集団施設等で高齢者の結核集団発生が起きる要因は、高齢となると細胞性免疫低下などの要因で結核が発病しやすくなる訳ではなく、その出生コホートはもともと若年期に発病リスクがもっと高かったものが、結核感染からの時間経過により発病リスクは下がってきたが、若い出生コホートの同時期の発病リスクよりは高いために起きるものと考えられる。

【結核対策への貢献】(イ)(ウ) 今後の結核集団発生対策に寄与すると考えられる。(エ) 年齢階層別の結核発病リスクの解析により、将来的に高齢者でも罹患率低下が見込まれるため、今後は外国人等に利用可能資源を振り向ける等の政策変更へ利用できる研究成果であると考えられる。

5. 厚生労働省研究事業

①結核低まん延状況での結核対策推進のための研究（新規）

【研究担当者】大角晃弘、鶴飼友彦、山田紀男、加藤誠也

【目的】結核低まん延状況となった我が国における有効な結核対策を検討するための基礎情報を提供すること。

【方法】(ア) 入国前結核健診事業における活動性結核患者と結核発病高リスク者の属性やリスク要因ごとの発見率とその背景因子を検討する。(イ) 入国前結核健診受診者が、日本に入国後に活動性結核患者

として届け出された時に、結核登録者情報調査情報（JTBS）と入国前結核健診情報システム情報（J-IMS）との照合を可能とするシステムの有用性について検証する。（ウ）既に結核低まん延化となっている先進国における結核対策の実施状況についての情報収集を行う。

【成果】（ア）入国前結核健診が未開始のため、本件等は未実施。（イ）前年度構築した JTBS と J-IMS とを照合するシステムについて、JTBS の項目追加と J-IMS から入手する項目の追加に併せて必要な修正を行った。（ウ）既に結核低まん延化となっている英国における結核対策の現状と課題について、現地視察と入手可能な情報とを併せて入手し、最新情報について整理し、今後の我が国における結核対策のあり方を検討するための基礎資料を提供した。

【結核対策への貢献】結核低まん延状況となった我が国における有効な結核対策を提言するための施策策定を支援する。

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、細谷真紀子、下村佳子、永井水織、森重雄太、大薄麻未、御手洗聡

【目的】結核菌分子疫学調査において遺伝子型別法として現在、標準的に用いられている VNTR 法及び、今後の導入が期待される全ゲノム解読法について、検査精度の評価・維持・向上・普及を目的として、地方衛生研究所に対して外部精度評価を実施する。

【方法】VNTR 法に関する外部精度評価については、コピー数既知の DNA 3 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した。全ゲノム解読法に関する外部精度評価については、小川培地で培養した結核菌 4 株を参加施設へ送付し、精製されたゲノム DNA、イルミナシークエンスデータ及び解析結果を評価した。

【成果】VNTR 法については、例年とほぼ同数の地方衛生研究所が外部精度評価に参加し、結核菌 3 株の JATA（12）プロファイルが完全一致した施設の割合は 95%（53/56）であった。ゲノム解読に関する外部精度評価については、16 施設が参加した。全ての施設において十分な量・純度のゲノム DNA が調製されていた。また、88%（14/16）の施設ではゲノム情報に基づく薬剤感受性予測結果が標準正当と一致していた。

【結核対策への貢献】分子疫学調査に用いられる VNTR 法及びゲノム解析に関する外部精度評価の機会を地方衛生研究所に提供することで、地域で実施される結核菌検査の質的均一化に貢献する。

③結核低まん延状況での結核対策推進のための研究（新規）

【研究担当者】御手洗聡、村瀬良朗

【目的】新規抗結核薬に関する耐性診断精度は耐性株がほとんどないため、感度が著しく低く、遺伝子診断として成立しづらい状況にある。この問題の解決を推進するため、結核研究所に集積されている臨床分離結核菌（Lineage 1-4）から耐性結核菌を *in vitro* で誘導し、全ゲノム解析と最小発育阻止濃度測定を行ってゲノム診断精度を向上させる。

【方法】現在世界的に広範に使用されるようになっている新規抗結核新薬（ベダキリン、プレトマニド、リネゾリド及びモキシフロキサシン）に関して、実験室内で誘導耐性株を発生させる。得られた新薬耐

性株について最小発育阻止濃度法による感受性試験を実施し、さらに全ゲノムシーケンスを実施して、耐性ととともに生じた遺伝子変異を明確にする。

【成果】ベダキリン、プレトマニド、リネゾリド、モキシフロキサシンに対する耐性株を 38 から 147 株ずつ得た。ゲノム解析が終了した 88 株における薬剤耐性既知変異 (WHO, 2023) と未知変異の内訳株数はベダキリン (*atpE*[20]、*mmpR5*[20]、unknown [10])、プレトマニド (*ddn*[7]、*fgdI*[1]、unknown [12])、モキシフロキサシン (*gyrA*[10]) であった。

【結核対策への貢献】新薬の薬剤感受性結果とゲノム変異情報を比較解析することで、薬剤耐性変異情報の充実及び信頼性の向上が期待される。

6. 日本学術振興会 JSPS

①在住ベトナム人への感染症リスクコミュニケーションの開発：デジタルヘルス型結核対策（継続）

【研究担当者】李祥任、大角晃弘

【目的】日本では、移動性の高い若年層を中心としたベトナム出生結核患者が急増している。そこで、本研究はベトナム出生者の結核対策を切り口とし、デジタルヘルス型リスクコミュニケーション (RC) の開発と効果を検証することを目的とする。

【方法】1) 結核に関する知識・態度・行動 (KAP) と医療ニーズ調査、2) 調査に基づき、ベトナム人の医療相談・早期受診に役立つ支援情報を提示する電子アルゴリズムの開発、3) デジタルヘルス型 RC の実施とその効果の評価。

【成果】Migrant Health Action Network (令和 5 年末に改名) としてベトナムコミュニティと協働してアクションリサーチを推進した。前年実施の健康調査は国際誌に掲載された。令和 5 年は、健康・結核 KAP 調査 (230 名) の分析結果に基づき RC の優先内容を抽出し、健康相談会の結果 (127 名) と 2 報を学会で発表した。RC の評価手法のプロトコルを改良し、結核の早期発見のための SNS による医療アクセス支援やアルゴリズムの開発を進めた。SNS の相談対応により、結核の早期診断事例も確認された。

【結核対策への貢献】エビデンスに基づく RC 内容を選定することで、デジタルヘルス型結核 RC モデルの開発を推進した。結核の早期発見にも寄与した。

②BCG 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（継続）

【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と BCG 重大副反応の科学的な定量化を行い、BCG 接種による便益 (予防効果) と不利益 (BCG 重大副反応) を評価し、BCG 接種制度の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】単位時間を「年」とする定式では、感染・発病予防効果を同時推定は不可能であることが分かったため、モデルの見直しにより単位時間を「月」とする定式化を実施。推定プログラムを開発中である。

【結核対策への貢献】 現行の BCG 制度の効果について科学的根拠を示すためには、コホートへの介入による比較対照試験のような大規模研究と必要となるが、莫大な予算と大きな倫理的問題（BCG 未接種による不利益）及び公平性の観点から、実行可能性は極めて低い。したがって、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科学的根拠として有用である。

③新型コロナウイルス流行下における地域の医療提供体制の総合的評価について（継続）

【研究担当者】 濱口由子、丸山幸宏（長崎大学）他

【目的】 全国の保健所を対象に新型コロナウイルス感染症対策の生産性・効率性分析による評価を行い、限られた資源（コスト）の最適配分について提案を行う。

【方法】 財源、人的資源、健康観察、PCR 検査体制、結核対策を含む事業継続などの情報を元に、以下の分析を行う。（ア）包絡分析法（DEA）を用いた効率性評価モデルの定式化。（イ）効率値及び資源配分の目標値の算出によるパフォーマンス分析。（ウ）生産性（効率性の時系列変化）を評価するための全要素生産性分析（DEA による Malmquist Index）。

【成果】 新型コロナウイルス流行下の受入れ病床についての資源配分についての DEA モデルを定式化し、対応する公開データを収集して DEA 効率値を算出し、モデルを定式化。さらに全要素生産性について検討を行った。影響因子を明らかにするために、質問票による全国横断調査を実施。

【結核対策への貢献】 DEA は費用対効果をベースに多くの変数を 1 つの指標にまとめ、効率性を比較見当できる実用的な分析方法である。これにより具体的なコスト削減（又は投資増）の目標値を計算し、提示できるため、よりパフォーマンスの高い危機管理対策のあり方に新たな一石を投じることが期待できる。また、これにより健康危機管理下における適切な事業継続計画の中で結核業務の継続性の向上に寄与できる。

④肺外結核に関する研究（新規）

【研究担当者】 杉浦江、鶴飼友彦、内村和広、吉山崇、河津里沙（名古屋市立大学）

【目的】 結核登録者情報システムに蓄積された、肺外結核の発症を伴う新登録結核患者及びその治療成績に関して平成 19～令和 4 年までのデータを解析し、肺外結核罹患者の傾向や特徴、令和 2 年以降の新型コロナウイルス感染症が与えた影響について考察する。

【方法】（ア）活動性結核患者のうち肺外結核患者の割合を、性別、出生国別、年齢階層別、主な部位別の推移を記述し年間変化率を求める。（イ）肺外結核のリスク因子について多変量解析を実施する。（ウ）肺外結核の治療成績について、非治療成功のリスク因子を多変量解析にて検証する。

【成果】 平成 19～令和 4 年の間に肺結核と診断された者は 298,813 人で、うち肺外結核と診断された者は 68,033 人であった。また、肺外結核は男性 19.5%に対し、女性は 27.9%。年齢層は、0・14 歳が最も高く、次に 75・84 歳であった。部位別の上位罹患者数は、日本出生者では胸膜炎、他のリンパ節結核、粟粒結核の順に対し、外国出生者は、他のリンパ節結核、胸膜炎、腸結核の順であった。全体の傾向は、肺結核患者数の減少と比較し肺外結核患者数の減少率は低く、その患者割合は令和 2 年以降急増した。令和 6 年度は学会発表及び論文化予定。

【結核対策への貢献】本邦の肺外結核に関するエビデンスを提出し、今後の結核対策におけるエビデンスの構築を目指す。

⑤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（継続）

【研究担当者】能田淳（酪農学園大学）、御手洗聡、森本耕三（複十字病院）、牧輝弥（近畿大学）

【目的】第一に地域ごとの大気環境中の PM2.5 の化学的特性及び肺非結核抗酸菌症（肺 NTM 症）の 90% を占める MAC 菌叢の特異性把握を行う。第二に化学物質と MAC 菌の相互関係を把握することから、大気を介した MAC 菌感染症の越境を含む地域ごとの拡散条件の把握を行う。

【方法】（ア）PM2.5 の地域ごと化学組成評価による MAC 菌の活性保持メカニズムに関する物質の探索。（イ）大気エアロゾルに含まれる MAC 菌の地域別の菌叢解析。（ウ）高高度と地上サンプルの比較による MAC 菌の越境輸送の検証。

【結核対策への貢献】結核菌空気感染対策に有用な情報を提供する。

【成果】*M. smegmatis* とトレハロースのチャンバーでの混和試験から大気中で混和することの保護作用が確認できたエアロゾル捕集とメタゲノム解析を通じてマイコバクテリアの大気中分布を解析し、*M. intracellulare* が大気中に存在することを証明した。

⑥分裂の ON/OFF の可視化で明らかにする VBNC 結核菌の再活性化機構（継続）

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

【目的】結核菌の休眠再活性化機構を解明するために、分裂の ON/OFF を可視化した結核菌を作出し、アルブミン刺激による VBNC（viable but non-culturable）結核菌の再活性化に寄与する因子を同定する。

【方法】当初、予定していた結核菌の「分裂の ON/OFF の可視化」は、導入遺伝子の易脱落性により再構築を進めたため、並行してアルブミンの再活性化促進効果の詳細な生化学的検討を行った。また、VBNC 結核菌を標的とした創薬への応用として、結核菌 Ser/Thr kinase の阻害活性を有する抗悪性腫瘍薬 Mitoxantrone の再活性化阻害効果を調べた。

【成果】VBNC 結核菌に対するアルブミンの再活性化促進効果に、動物種による差異がある可能性を示した。また、Mitoxantrone は VBNC 結核菌選択的に殺菌効果を発揮することを見出し、VBNC 菌を標的とした創薬の基盤となる知見を得た。

【結核対策への貢献】VBNC 結核菌の再活性化機構を解明し、活動性結核への進展予測、VBNC 結核菌を標的とする創薬に資する知見を蓄積する。

⑦ナノポア DNA シーケンサーを応用したハイスループット結核菌遺伝子型別法の開発（継続）

【研究担当者】村瀬良朗、細谷真紀子、大薄麻未、森重雄太、下村佳子、永井水織、青野昭男、近松絹代、五十嵐ゆり子、山田博之、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、菌株識別能が不十分である、などの課題がある。本研究では、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方法論を開発している。令和 5 年度は、ナノポアシーケンサーによる薬剤感受性予測精度を明らかにする。

【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に対して TB-profiler プログラム等を用いて、薬剤耐性関連遺伝子変異を検出して薬剤感受性予測を実施する。

【成果】結核菌 96 株のナノポア・シーケンス情報を用いて薬剤感受性予測を実施した。R9 フローセル、改良版の R10 フローセルに関わらず、現在標準的に用いられているイルミナ・ショートリードとほぼ一致する薬剤感受性予測結果が得られた。

【結核対策への貢献】VNTR 情報、薬剤感受性情報を同時に取得可能なゲノム検査法の開発に貢献できる。

⑧耐性結核の長期多剤併用療法に適した Clinical Breakpoint の検討（新規）

【研究担当者】高木明子、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、下村佳子、細谷真紀子、永井水織、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*、吉山崇

【目的】結核患者検体（結核菌集団）中には一定の割合で耐性ミュータントが存在する。現行の薬剤感受性試験（DST）法では一般細菌と同様に単剤にて定性的に判定を行い、特に Critical Concentration（CC）付近の低濃度耐性株を含む菌集団の長期多剤併用療法による感受性への影響は不明である。本研究では、結核治療のキードラッグについて、長期多剤暴露による感受性への影響と相乗効果、及び PK/PD 解析を行い、多剤耐性結核治療により適した真の CC 設定を目指す。

【方法】結核菌基準株及び臨床分離株を用いて、長期培養が可能な薬剤濃度条件を検討する。確立した条件を用いて、多剤耐性結核（MDR-TB）治療の複数のキードラッグについて、単剤及び多剤投与可での菌 MIC、ミュータント発生状況などを週単位で評価し、薬剤の耐性化促進/抑制効果を含めた長期多剤併用による影響を検討する。更に、治療中の MDR-TB 排菌患者について、菌解析及び PK/PD 解析を行い、現行治療により適した DST 法を確立する。

【成果】結核菌基準株及び臨床分離株を用いて、ベダキリン、デラマニドなど二次薬の 1 ヶ月培養が可能な薬剤濃度、条件を検討した。これをもとに、長期多剤併用が可能な条件を確立し菌解析を進める。

【結核対策への貢献】多剤併用療法に適した DST 法を用いることでより効果的な治療薬を選択し、治療期間短縮や副作用軽減など結核治療における様々な問題解決が期待できる。

7. 国際共同研究事業

①ベトナム初回及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（継続）

【研究担当者】慶長直人、若林佳子、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】ベトナムは近年、我が国の外国出生者結核の 1～2 位を占めるが、実態を知る機会は少ない。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する。

【方法】首都ハノイ市全域で登録された喀痰塗抹陽性の結核再治療例 546 名より同意を得て、結核菌臨床分離株 DNA、臨床疫学情報と血液検体を収集後、治療後 16 ヶ月まで追跡調査を継続した。結核菌の全ゲノム解析とともに薬物の体内動態の個体差に関わるヒト遺伝子多型のタイピングを行った。

【成果】ハノイ市では、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、多剤耐性率は我が国よりはるかに高い。ハノイ市で特に伝播拡大兆候がある北京型結核菌（祖先型）の亜群に注目して宿主遺伝子解析を行った。結核再治療患者群のうち、注目される結核菌亜群が分離された症例では、血中リファンピシン濃度に関わるとされるヒト遺伝バリエーションの野生型遺伝子型が菌ゲノム上のリファンピシン耐性変異の有無に関わらず、有意に高頻度で認められた。

【結核対策への貢献】免疫関連遺伝子の低発現状態は感染伝播、薬剤耐性、再発に関わると考えられる。本研究は、国内に侵入する外国出生者の結核を宿主-病原体関連の立場から理解する上で重要である。

②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、若林佳子、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が結核に特異的であることを示すには、通常の肺炎とは異なる反応であることを検討する必要がある。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】ハノイ肺病院（結核患者）及び隣接する Thanh Nhan 総合病院（市中肺炎中心）からの検体収集計画を立案し、倫理委員会承認後、検体収集を開始した。また、結核研究所内では、喀痰検体の DNA 保存・抽出方法、PCR 増幅、NGS を用いた 16S rRNA 遺伝子配列解析による細菌同定法の至適条件をさらに詳細に検討した。

【成果】これまで Thanh Nhan 総合病院では、58 例の市中肺炎疑いの患者がリクルートされた。そのうち 6 例が肺炎ではなく結核疑いとしてハノイ肺病院へ転送された。市中肺炎では、細菌学的に起炎菌を確認できない症例が多く、臨床診断、一般抗菌薬に対する反応性により診断されることとなった。ハノイ肺病院では同時期に 70 例の結核疑いの患者がリクルートされた（45 例で培養陽性）。全例で血液サンプルと喀痰サンプルを収集でき、一部は既に日本に輸送された。

【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

①モンゴル国における結核と鼻疽の制圧（継続）

【研究担当者】御手洗聡、村瀬良朗、大薄麻未、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、森重雄太、高木明子、木村享史（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】モンゴル国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当て、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。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。分離した結核菌（群）を *M. bovis* LAMP で解析し、陽性となった菌株の遺伝型を解析する。上記の解析によって得られた知見を基に、動物－ヒト間における結核の流行リスクを評価する。また、ヒト結核の感染制御対策ガイドラインの改訂を行う。

【成果】*M. bovis* 検出のため Pyruvate 含有 L-J 培地を導入し、令和 4 年末から 4,000 検体の培養を行って、約 500 株の陽性を得ているが、*M. bovis* は検出されていない。分離した結核菌（群）に対し薬剤耐性菌を同定したが、89 株の耐性結核菌の感受性試験を実施し、8 株のフルオロキノロン（モキシフロキサシン）耐性を同定している。XDR-TB は同定されていない。日本国内での研修及び現地トレーニングを通じてナノポアシーケンサー（GridION）のインストール及びゲノムシーケンスを NCCD で実践した。NCCD スタッフ 2 名に対してバイオインフォマティクス解析技術も移転した。現在までに解析した 370 株あまりの結核菌群から *M. bovis* は同定されていない。

【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。

②Viability & Value of the Lung Flute ECO for Sputum Sample Collection and Tuberculosis Testing in Vulnerable Groups (3V Trial) (継続)

【研究担当者】御手洗聡、Ellen Mitchell (Institute for Tropical Medicine, Belgium)、Melissa Sander (Center for Health Promotion and Research, Cameroon)

【目的】喀痰量の増加及び良質化のための紙製ラングフルートの効果に関する研究

【方法】プラスチック製ラングフルートと同様の喀痰誘導能を有するとされる紙製のラングフルート (Lung Flute ECO) を用いて、大規模な前向き比較試験を実施する。簡単には、ラングフルートを使用した群と使用しない群で抗酸菌塗抹陽性度、TB-LAMP/Xpert MTB/RIF 陽性度を比較し、ラングフルート使用の有意性を評価する。

【成果】参加者の 6.5% (1,097 人中 71 人) は、ビデオ指導のみの場合と比較して、Lung Flute ECO の使用後に 1mL を超える量の喀痰を出すことができた (OR2.6 (1.9-3.7))。ビデオ指導だけでは 1mL を超える痰が出なかった 189 人 (全参加者の 17%) のうち、62% (117/189) が Lung Flute ECO の使用後に 1mL を超える痰を出すことができた。

【結核対策への貢献】良質な喀痰を得ることで、現在使用されている結核菌検査の感度を上昇させ、特に途上国における細菌学的診断を改善する。

③Identification of novel dual-acting bactericidal drug targets against *Mycobacterium tuberculosis* (継続)

【研究担当者】御手洗聡、港雄介(藤田医科大学)、佐藤綾人(名古屋大学)、市川聡(北海道大学)、Anthony Baughn (University of Minnesota)、Courtney Aldrich (University of Minnesota)、Eric Rubin (Harvard University)

【目的】代謝系を抑制する新たな抗結核薬の開発。

【方法】CoaBC 抑制する複数のリードコンパウンドについて、*in vitro/in vivo*での効果を評価する。同時におよそ 20,000 の候補薬剤から CoaBC 代謝を抑制するコンパウンドをスクリーニングする。

【成果】384 ウエルを使用し、結核菌の薬剤スクリーニングをハイスループットで実施する系を確立した。また、20,000 コンパウンドから 13 の候補化合物を特定した。

【結核対策への貢献】特定したコンパウンドをさらに解析することにより、新規抗結核薬の開発が期待される。

④結核および難治性肺抗酸菌症における肉芽腫形成機構の解析(新規)

【研究担当者】瀬戸真太郎、中村創、引地遥香、大森志保、土方美奈子、慶長直人

【目的】難治性肺抗酸菌感染症における病態を示すバイオマーカーの開発、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、結核を含む難治性肺抗酸菌症における肉芽腫形成機構を解析する。令和 5 年度は、結核菌感染によって乾酪壊死を伴う肉芽腫を形成する結核マウスモデルを用いて、肉芽腫の単細胞 RNA シークエンス (scRNA-seq) を行った。

【方法】C3HeB/FeJ マウスに結核菌を感染させて、感染 12 週後の乾酪壊死を形成している肺病変を切り出し、単細胞化した後に scRNA-seq を行った。また、scRNA-seq の結果から、マクロファージ画分において泡沫化マクロファージの特徴を示す画分を同定した。

【成果】scRNA-seq による遺伝子発現の特徴から、肉芽腫は好中球、マクロファージなどの貪食細胞のほかに、 $\gamma\delta$ T 細胞を含む T 細胞、NK 細胞、B 細胞、樹状細胞、形質細胞様樹状細胞が含まれていることを明らかにした。泡沫化マクロファージのマーカー遺伝子である Plin2 遺伝子が発現増加しているマクロファージ画分を決定して、この画分で発現増加している遺伝子を同定した。

【結核対策への貢献】本研究によって、結核肉芽腫を構成する細胞集団の多様性が明らかになった。肉芽腫内での結核菌増殖を制限する、もしくは許容する細胞について手掛かりを得ることで、宿主標的治療薬を含む新規性の高い治療薬の開発基盤が形成できた。

⑤結核患者における全血液トランスクリプト・バリエーションの多様性の検討 (新規)

【研究担当者】土方美奈子、若林佳子、宮林亜希子、牛島紗季、瀬戸真太郎、慶長直人

【目的】 ヒトゲノムから mRNA が転写される過程で、1 つの遺伝子からしばしば複数の異なる転写物、すなわちトランスクリプト・バリエントが生成され、その中には、感染症において発現し、免疫反応の制御や炎症に関わるものがあることが最近知られてきた。オックスフォードナノポア（ONT）社のロングリードシーケンス技術は、ショートリードシーケンサーでは得ることができない mRNA の転写状態の全体像の解析が可能である。本研究では、結核患者の全血液検体と ONT 社のロングリードシーケンサーGridION を用いて、結核におけるトランスクリプトの多様性を検討し、結核病態に関わるトランスクリプト・バリエントの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もとに得られた健常人、潜在性結核感染症、結核患者の全血由来ヒト RNA を用いる。ライブラリー作成は令和 3 年 10 月に報告された新しい方法を用い（Bayega A, et al. Front Genet. 2022）、トランスクリプト全長配列を偏りなくライブラリー化することを試みる。

【成果】 限られた量の臨床検体由来の RNA を効率的にライブラリー化する方法を構築し、GridION でシーケンスを実施した。Bayega らの方法で、従来法より長いライブラリーを作成することができた。

【結核対策への貢献】 トランスクリプト・バリエントのパターンの変化は、結核免疫の減弱に関わる可能性がある。病態との関連を検討し、新たに結核の重症度や治療効果判定などの宿主側マーカーとして役立つ、免疫関連遺伝子のトランスクリプト・バリエントを得ることを目指す。

⑥結核感受性に関与する転写因子 MafB による結核肉芽腫形成の制御（新規）

【研究担当者】 引地遥香、中村創、大森志保、瀬戸真太郎、土方美奈子、慶長直人

【目的】 ゲノムワイド関連解析により転写因子 MAFB と結核発病の関連が示されている。これまでに、MAFB は結核菌感染ヒトマクロファージ細胞株において IFN 応答や代謝制御に関与することを示した。さらに、マクロファージ特異的 Mafb 欠損（Mafb-cKO）マウスは、結核菌感染後 300 日の観察期間中に生存率が有意に減少することを示した。本研究では、転写因子 MafB による肉芽腫形成の制御機構を明らかにする。

【方法】 Mafb-cKO マウスに結核菌を感染させ、肺内菌数の測定、肺の病理組織学的評価、フローサイトメトリーによる細胞集団の定量および RNA-seq 解析を行った。

【成果】 Mafb-cKO マウスは、結核菌感染後 10 及び 20 週において、肺内菌数が有意に増加した。結核菌感染 Mafb-cKO マウス肺において、細胞浸潤に関する遺伝子が発現上昇及び発現減少した。Ly6G 陽性好中球の浸潤が感染後 10 週において有意に増加した。

【結核対策への貢献】 MafB が免疫細胞の肺への浸潤を制御することで結核菌に対する感受性が変化することが示唆された。本研究により、結核感受性を左右する因子の一部が明らかとなった。この結果は、結核の発病や病態進行の予測ツール開発および新規抗結核治療薬の開発に貢献する。

2. 研修事業

1. 国内研修

令和 5 年度の研修受講者総数は 610 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

第 1 回 令和 5 年 6 月 20 日～23 日 受講者数：25 名

第 2 回 令和 5 年 11 月 14 日～17 日 受講者数：30 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

受講者数：6 名

I 期 令和 5 年 5 月 15 日～19 日

II 期 令和 5 年 10 月 25 日～29 日

III 期 令和 6 年 2 月 19 日～22 日

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、新宿区保健所及び国立病院機構東京病院の視察を行った。

3) 医師・臨床コース

期間：令和 5 年 10 月 26 日～28 日 受講者数：24 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 6 年 1 月 22 日～26 日 受講者数：5 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。

5) 結核行政担当者コース

期間：令和 5 年 10 月 3 日～6 日

受講者数：41 名（うち事務 21、技術 20）

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）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 387 名

期間：第 1 回 令和 5 年 5 月 23 日～26 日 受講者数 54 名

第 2 回 令和 5 年 6 月 13 日～16 日 受講者数 95 名（オンライン開催）

第 3 回 令和 5 年 6 月 27 日～30 日 受講者数 70 名

第 4 回 令和 5 年 10 月 17 日～20 日 受講者数 66 名

第 5 回 令和 5 年 12 月 12 日～15 日 受講者数 60 名（オンライン開催）

追加 令和 6 年 2 月 6 日～ 9 日 受講者数 42 名（オンライン開催）

対象：保健師、看護師、診療放射線技師、薬剤師、臨床検査技師等

内容：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。感染症法の解釈と運用、結核の基礎（感染・発病、診断・菌検査・治療）、服薬支援（DOTS）、接触者健診の基礎、院内感染対策等を学び、行政と医療機関の業務を理解し、連携強化に向けた内容となっている。医療機関と保健所から具体的な連携支援の報告のほか、薬局の薬剤師による服薬支援や、技能実習生の受入れ機関である監理団体等の連携に関する実践の報告があった。また、近年、増加傾向となっている外国出生結核患者への服薬支援とコミュニケーションの実際、医療ケースワーカーとの連携も紹介した。

2) 保健師・対策推進コース

期間：令和 5 年 9 月 12 日～15 日

受講者数 42 名

対象：結核担当 2 年目以降の保健師等

内容：保健所や本庁での結核対策強化に向けたより専門性を高めたコースである。結核の基礎から対策強化への活用を学ぶ内容で、結核の集団発生対応、結核対策評価からコホート検討会の事業計画策定の演習、分子疫学の活用を取り上げた。また、患者中心の支援を目指し、精神科領域の結核支援、精神科病乙での服薬支援、地域連携を取り入れ、保健所と医療機関、地域の関連機関との連携強化を図る内容にした。

3) 最新情報集中コース

期間：令和 5 年 11 月 9 日～10 日

受講者数 37 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

内容：制度や治療法に関する最新情報、LTBI 治療方針、RFP 耐性患者の治療方針。

研究・活動報告：良痰採取指導の効果、医療ソーシャルワーカーの MDR 患者支援、結核医療体制と分子疫学調査を取り上げた。また、トピックスとして結核療養支援における禁煙指導や行政書士の業務について結核との関りを取り上げた。患者支援については、低まん延下における患者中心の支援の新たな取り組みとして、デジタル技術を活用した服薬支援、患者とのコミュニケーションの演習を実施した。

健診と 60 歳以上での IGRA 検査の有用性、新型コロナウイルス感染症流行時の結核対策業務の影響、外国出生者の生活背景と療養支援（保健所、ソーシャルワーカー、リスクアセスメント表、医療通訳謝との連携）、低まん延下の新たな取り組み（服薬支援、地域連携会議、コホート検討会、質の高い支援と取り組みに向けて）を取り上げた。

4) 結核院内感染対策担当者コース（オンライン開催）

期間：令和 5 年 11 月 25 日

受講者数 13 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）

内容：結核の基礎知識・LTBI、実践活動紹介（結核ワーキンググループの取組、結核患者、疑い患者への対応）、結核集団発生とその対策、患者を中心とした日本版 DOTS 及び患者とのコミュニケーションを取り上げた。

2. 結核予防技術者地区別講習会

結核予防技術者地区別講習会は昭和 33 年から開始し、全国を 7 地区に分け、医師、看護師・保健師、診療放射線技師等に対し結核対策担当者結核対策の最新情報を提供してきた。令和 5 年度は北海道を除く全地区で実地開催した。各地区の参加者数は以下の通りである。

北海道	令和 5 年 8 月 25 日	アクセス数：150 回線（オンライン）
東北（福島県）	令和 5 年 7 月 13 日～14 日	受講者数：141 名
関東甲信越（栃木県）	令和 5 年 8 月 31 日～9 月 1 日	受講者数：73 名、アクセス数：372 回線
東海北陸（石川県）	令和 5 年 7 月 6 日～7 日	受講者数：128 名
近畿（和歌山県）	令和 5 年 9 月 7 日～8 日	受講者数：204 名
中国四国（鳥取県）	令和 5 年 7 月 27 日～28 日	受講者数：61 名
九州（熊本県）	令和 5 年 7 月 20 日～21 日	受講者数：68 名

3. セミナー等学術事業

結核対策能力の維持・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 82 回日本公衆衛生学会総会自由集会

結核集団発生の対策に関する自由集会を令和 5 年 10 月 31 日（火）、日本公衆衛生学会総会（つくば市）に併せてハイブリッドにて開催し、会場参加者は約 58 名、オンライン視聴アクセス数は 301 回線であった。報告事例は岐阜県より高齢者福祉施設における結核集団発生及び大阪市より外国生まれ小児を発端とした結核集団発生の 2 つ報告があった。講演後、質疑及び全体討議を通して集団発生対応について情報共有と今後の集団発生の拡大予防方策について議論を行った。

(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。令和 5 年度は 12 月 16 日（土）に 33 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、結核に関する特定感染症予防指針の改定に向けた議論を行った。

(3) 結核対策推進会議

令和 6 年 3 月 8 日（金）にオンライン開催した。令和 5 年度は、結核低まん延下でのこれからの対策～学校保健や新技術に着目して～をテーマに開催した。結核菌検査の新技術や帰国時結核治療継続支援（KIKOKU-TBcare）などの新しい取り組みは、結核対策の質を確保し、これからの対策を展開するために新たな挑戦として、有効な医療体制や対策強化を考える機会とした。後半は、《学校保健の結核対策》のワークショップを行った。「学校における結核対策マニュアル」の解説とポイントを再確認し、学校の立場、保健所の立場（中学校での結核集団発生対応）対応、小児科医の立場からに焦点を当て、多角的な視点で課題・展望を検討した。養護教諭、本庁や保健所等からアクセス数 501 回線の参加を得た。

(4) 世界結核デー記念国際結核セミナー

令和 5 年 3 月 7 日（木）にオンライン開催した。令和 5 年度は、脆弱者層における結核をテーマに開催した。基調講演では、ドイツ中央結核対策委員会の Brit Häcker 氏がドイツにおける難民等を含む脆弱者層に対する結核対策についてビデオ講演を行った。次いで、大阪市西成区保健センター、新宿区保健所、東京都結核予防会城北支所、関西大学の課題と展望について講演した。地域の結核対策を司る都道府県本庁、保健所、大学等からアクセス数 437 回線があった。

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及び医療機関等からの相談窓口（結核研究所ウェブ質問相談フォーム及び電話）を担当し、各種相談に対応した。1年間の相談件数は1,040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230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依拠している。通訳は、8言語、11名で実施。（英語、韓国語、ミャンマー語（2名体制）、ベトナム語、ネパール語（2名体制）、タガログ語、インドネシア語、韓国語）。相談内容により本部、結核研究所、複十字病院、総合健診推進センターと連携している。

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5年度の相談件数は計873件（電話相談は72件、診療支援は801件）であった。

- ・電話相談の内訳は、通訳依頼が54件、一般的な結核相談は11件、母語での相談は3件、翻訳依頼は4件であった。
- ・診療支援は、新型コロナウイルス感染症まん延に伴う入国制限等から、以前と比較すると2割程減少しているが、徐々に増加傾向にある。

②対象者の国籍

- ・電話相談：通訳依頼（ベトナム語13件、ミャンマー語16件、ネパール語10件、ヒンディー語2件、中国語6件、英語5件、インドネシア語2件）で延べ54件であった。
- ・診療支援：801件（新規257名）で、前年より増加傾向にある。
ネパール：193件（60名）、ベトナム：175件（49名）、中国：142件（64名）、ミャンマー：131件（33名）、フィリピン：61件（16名）、インドネシア：30件（6名）、モンゴル：23件（3名）、バングラデシュ：4件（2名）、台湾：4件（2名）、タイ：3件（2名）、韓国：3件（1名）、インド：2件（2名）、スリランカ1件（1名）、アフリカ：18件（6名）、その他：11件（10名）

③相談者

- ・電話相談

外国人本人（3件）、医療機関・結核病棟（Ns, MSW等）（20件）、保健所（41件）、一般（3件）、企業（1件）、学校/養護教諭（2件）、その他（2件）。

- ・診療支援（801件中）全て医療機関受診者本人

④相談内容

電話相談の内訳は、通訳に関すること（入退院時の説明、DOTS面接時、LTBI治療説明、帰国後の継続説明、在留資格の更新、生活支援等）、一般的な結核相談（高まん延国からの帰国した生徒の

健康診断、技能実習生の発病等）など、外国人結核患者の帰国後支援、翻訳依頼について等であった。

（２）その他の業務

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、オンラインで 6 回開催。通訳者への勉強会を 6 回実施し、通訳の結核に関する知識・技術の向上を図った。

3. 国際協力事業

1. 国際研修

JICA 課題別研修「健康危機に対応する結核対策－革新的技術を用いた保健システム構築－」及び「UHC 時代の結核検査マネジメント強化」は、令和 5 年度はともに来日研修の方式で実施した。

地域別参加者数

	アジア	アフリカ	他地域	総計
健康危機に対応する結核対策－革新的技術を用いた保健システム構築－	6	1	2	9
健康危機における結核制圧と薬剤耐性のための最新診断－実施指導による基礎技術から次世代シーケンス－	5	4	1(日本)	10
計	11	5	3	19

(1) 健康危機に対応する結核対策－革新的技術を用いた保健システム構築－

期間：令和 5 年 9 月 12 日～10 月 30 日

令和 5 年度は来日研修で実施した。前年度までの 3 回はオンライン研修で時間的制約があり研修単元内容に制限があったが、以前の来日研修の経験を活用しカリキュラムを構成した。コロナパンデミックの重要な影響の 1 つは患者発見の減少であったため、今回の研修でも引き続き患者発見強化に重点を置いた。国際研修開始当初より重視してきた公衆衛生プログラムに広く寄与すると期待される疫学・統計分野はオンライン研修では時間的制約から実施することができなかったが、今回の研修では重視した。また、表題にある健康危機については、WHO による講義を行った。本会が関わる技術支援活動の研修への活用として、前年度までのオンライン研修でも紹介したネパールにおける積極的患者発見活動とともに、JICA を通じて技術支援を行ったフィリピンにおける患者発見調査事例を、新技術である AI-CAD (AI-Powered Computer-Aided Detection: AI を活用した異常陰影検出) を活用したレントゲン検査を用いた結核スクリーニングによる患者発見強化の事例として紹介し討議した。また、高齢者を対象とした結核健診、山谷における結核診療、保健所の機能について学ぶ視察研修を実施した。研修員は、講義・討議を活用し結核対策改善案の提案の作成・発表を行った。

(2) UHC 時代の結核制圧と薬剤耐性－実施指導による基礎技術から次世代シーケンス－

期間：令和 6 年 1 月 22 日～3 月 28 日

令和 5 年度は、前年に引き続き来日研修で実施することができた。近年、コースは 3 年毎に更新されており、令和 5 年度は「健康危機における結核制圧と薬剤耐性のための最新診断・実施指導による基礎技術から次世代シーケンス」コースの 2 年目に当たる。9 ヶ国から 10 名の研修生が参加した。本研修では、結核菌検査の基礎に当たる顕微鏡による塗抹検査から培養、薬剤感受性試験、遺伝子検査まで含んでおり、最新技術である次世代シーケンスを使った検査の実習や分子疫学なども学ぶ。また、上記の結核菌検査技術を学ぶだけでなく、マネジメント・トレーニング法・品質保証などに関わるリ

ーダーシップ研修も含んでおり、主に結核対策の検査分野における指導者を育成することを目的としている。加えて、所属検査室での問題点を抽出し、問題分析から PDM（プロジェクト・デザイン・マトリクス）を作成し、帰国後 1 年でどのようにその問題に取り組むかの活動計画をそれぞれが上司の了承を受け策定した。活動計画の最終発表会では WHO 本部結核診断の専門家や教務陣・他の研修生からのコメントを受け、活動計画を最終化できた。

視察研修は、前年に引き続き宿泊を伴う視察研修旅行は行わず、保健所、市衛生研究所、私立の検査センター、防災センターなどで実施した。

（3）令和 5 年度ブータン国別研修「医学教育の質の強化プロジェクト」

ブータン人医師 1 名に対して、6 ヶ月間の結核臨床、結核対策、臨床研修の基礎に関する研修を実施した。

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 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

令和 5 年度は、1 名（医師）に対し派遣専門家研修参を実施する予定であったが、新型コロナウイルス感染症診療対応のため参加することができなかった。

（2）国際結核情報センター事業

平成 3 年（1991 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。

事業内容は次の通りである。

- 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。

【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。

【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。
- ②結核対策戦略技術諮問会議、世界結核肺疾病対策連合（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 : 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

令和 5 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ため、オンライン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：ネパール結核対策センター（NTCC）における結核サーベイランスデータ担当者とデータ分析について討議・助言を行った。この討議と前年度のセミナーを通じて現地のニーズとしてデータ分析能力の向上が認識されたため、ネパール結核対策センター（NTCC）と協力し、結核センターに従事しているものや NGO などパートナーの参加者に対して 3 日間のデータ分析研修を実施した。今回、セミナーで習得されたことが活用されることを期待し、有料のソフトウェアではなく、無料で広くデータ分析に活用されている R を利用した基本分析に重点を置いた。
- 2) タイ：主として結核対策課スタッフに対して、サンプリング方法等について全国結核有病率調査プロトコル作成に関する技術協力を実施した。また、コロナパンデミック前後の結核患者の地域的推移についての分析への技術を行った。
- 3) カンボジア：令和 5 年度開始された第 3 回全国有病率調査実施中のモニタリングとそれに基づく助言、調査第 1 フェーズ（52 調査地点対象）の有病率の暫定的分析への技術協力を行った。また結核サーベイランス及び薬剤耐性患者データベースを活用したリファンピシン耐性結核の状況を推定するための技術支援を行った。
- 4) フィリピン：フィリピン国モンテンルパ市プタタン保健センターにおいて実施されている患者強化活動（結核症状の有無にかかわらず、保健所受診者に対してレントゲンを活用した結核スクリーニングを実施）に関するデータ分析のための技術支援を実施した。
- 5) ザンビア：ザンビアで結核患者数のもっとも多いルサカ州における結核対策にかかるオペレーショナル研究結果を共有し、今後の結核対策の改善に役立てることを目的し、保健省結核対策課職員とルサカ郡内 NGO の CBTO と合同で研究会議を開催した。また保健省結核対策課職員、現地 NGO 関係者等と現地結核対策に関する聞き取り、討議を行った。

（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、パリで開催された The Union の世界会議（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を行った。結核問題及び対策に関連した 5 課題の発表と質疑・討論が行われた。当研究所職員は、研究発表セッションの共同議長を務めた。

①結核に関連する国際会議参加

- ・結核患者発見強化に貢献すると期待されている AI-CAD に関するストップ結核パートナーシップ STBP が主催した AI-CAD に関する使用経験を共有する会議（AI Radiology Innovations – Implementers’ Exchange）に出席した。

- ・国連主催の会議: Multi-stakeholder Hearings on Universal Health Coverage (UHC) / Tuberculosis / Pandemic Prevention (令和 5 年 6 月)、結核、PPPR 及び UHC の Multistakeholder Panel (令和 6 年 9 月) に出席し、結核のセッションで日本の対策の経験に基づく発言を行った。
- ・WHO 会議: WHO Strategic & Technical Advisory Group for TB 年次会合 (令和 5 年 7 月)、South-East Asia Regional Meeting on South-South Collaboration on Research and Innovation in TB (令和 5 年 7 月) に参加した。
- ・その他の会議: 令和 6 年 2 月に開催されたインド結核・肺疾患の年次会議において近年のアジア地域における有病率調査とその調査結果の積極的患者発見活動への示唆について、日本の結核の疫学状況の変化と結核集団検診の経験も含めて講演を行った。

4. 入国前結核スクリーニング精度管理事業

【担当者】大角晃弘、鵜飼友彦、李祥任、杉浦江、糟谷早織、内村和広、吉山崇、高木明子、加藤誠也

【目的】我が国による入国前結核健診事業（JPETS）の精度を評価し、質の高い健診事業を維持する。

【方法】（ア）これまでに構築された Web プラットフォーム（JPETS Information Management System, J-IMS）により入手する情報を用いて、入国前結核健診事業の実施状況に関する評価を行い、報告書を作成する。（イ）健診医療機関の査察を行い、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。（ウ）診医療機関からの問い合わせに関する対応を行う。（エ）健診医療機関及び検査機関の関係者を対象として、JPETS に関するオリエンテーションを開催する。（オ）J-IMS について、関係機関と連携して必要な修正を行い、入国後結核健診事業開始後に支障なく運用されるようにする。

【成果】入国前結核健診事業直前の年度において、同事業の精度保証体制に関する今後の円滑な運営の基盤を構築した。また、健診医療機関及び検査機関の関係者を対象として、JPETS に関するオリエンテーションをオンラインで開催し、JPETS 事業に関する基本的事項を周知した。

【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。

2024 年度研究概要

1. 研究事業

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アジア諸国における官民連携結核対策の現状と課題に関する検討（新規）

【研究担当者】大角晃弘、山田紀男、鵜飼友彦、李祥任、杉浦江、Kaung Si Thu

【目的】アジア諸国における官民連携結核対策（PPM-TB）の現状と課題を明らかにし、必要な介入について具体的に検討する。

【方法】1 年目：WHO が出版している報告書やガイド等の情報整理と、入国前結核健診事業対象国のうちフィリピン・インドネシア・ベトナム、その他でインドとバングラデシュ等における PPM-TB の現状と課題について、公開されている情報を入手して患者発見と治療の過程毎に整理する。2～3 年目：上記調査対象国から 2 ヶ国を選出し、更に詳しい現状分析をするための調査を実施する。4 年目：得られた知見について国際学会・学会誌等で発表する。

【成果】1 年目：WHO が出版している報告書やガイド等の情報整理を実施した。フィリピン・インドネシア・ベトナム・ミャンマー・インド・バングラデシュにおける PPM-TB の現状と課題について、公開されている情報収集を行った。また、バングラデシュとインドのいくつかの医療機関を視察訪問し、現地の結核対策関係者と意見交換を行った。

【結核対策への貢献】アジア諸国における官民連携結核対策を促進することに資する。

②高齢者の結核診断の研究（新規）

【研究担当者】鵜飼友彦、内村和広、吉山崇、大角晃弘

【目的】高齢者の肺結核の重要な課題の 1 つは、早期診断である。高齢者とそうでない人の臨床所見の違いについて様々な報告があげられているが、特に高齢者は典型的な症状が出にくいことが問題となる。本研究では、高齢者の無症状結核に焦点を当て、その対策を検討する。

【方法】初年度は論文レビュー及び既存データ（結核登録者情報システム）を利用し、高齢者の無症状結核の特徴を明らかにするとともに、若年者との比較を行った。次年度には、保健所が実施した接触者調査のデータを用い、無症状結核患者の感染性に関する分析を実施する予定である。

【成果】令和 6 年 The Union 世界会議にて研究成果の一部を発表した。また、現在、関連論文を作成中であり、投稿準備を進めている。

【結核対策への貢献】本研究を行うことで、高齢者の結核診断におけるエビデンスを提出する。

③*Mycobacterium abscessus* complex（MABC）持続排菌例におけるゲノム推移解析（継続）

【研究担当者】大薄麻未、青野昭男、下村佳子、細谷真紀子、藤原啓二（*複十字病院）、村瀬良朗、森本耕三*、御手洗聡

【目的】急速に感染拡大している MABC は、最も治療が困難な非結核性抗酸菌の 1 つである。治療中に

MABC が獲得したゲノム変異は、病原性を高め、その治療をより困難とすることがある。前年度までの研究では、MABC に持続感染している患者 20 名から単離された菌株の薬剤感受試験の結果、長引く治療中に薬剤感受性が変化する複数の事例が確認された。全ゲノム解析を実施した結果、5 遺伝子における変異が有意に多く検出され、このうち 2 遺伝子は病原性及び薬剤感受性を高めることが報告されている遺伝子だった。本研究では、MABC の病原性を高める遺伝子の探索及びその評価を目的とする。

【方法】機能未知の 1 遺伝子は転写遺伝子のアノテーションがついていたことから、前年度までに作出した遺伝子欠損株を用いて遺伝子発現に与える影響を考察した。

【成果】転写遺伝子のアノテーションより、転写調節標的遺伝子を予測した。欠損株 qPCR 及び RNA-Seq では、予測した転写調節標的遺伝子の発現が数百倍上昇していたことから、これらの遺伝子発現を抑制していることが示された。

【結核対策への貢献】MABC の病原性を高める遺伝子を同定することにより、遺伝子検査等の精度を高め、治療法の選択に寄与することが期待される。

④活動性結核患者における呼気凝集液解析の有用性の評価：高感度診断と呼気オミクス解析による喀痰培養陽性を予測するバイオマーカーの探索（継続）

【研究担当者】鎌田啓佑、御手洗聡

【目的】非侵襲的に一定の条件で採取可能な呼気凝集液に着目し、呼気オミクス解析を通じて抗酸菌感染症の診断及び治療効果判定に有用なバイオマーカーの探索を行うこと。

【方法】複十字病院に入院した初回治療の肺抗酸菌感染症（*M. abscessus* 症及び肺結核患者、各 10 名）を対象に治療開始時点と治療開始 14 日時点の呼気凝集液中代謝物を四重極三連型液体クロマトグラフ質量分析計を用いたワイドターゲット分析によって解析し相対定量評価を行う。また健常人ボランティア 10 名からも呼気凝集液を収集し、検出成分の日間変動を調査する。

【成果】全ての呼気凝集液の回収（30 名 60 検体）を終了し親水性低分子一次代謝物の解析を実施した。健常人ボランティアと比較すると肺非結核性抗酸菌症患者及び肺結核患者では呼気凝集液中の succinic acid 濃度が高く、バイオマーカーとしても有用である可能性が示唆された。硫黄代謝及びプロテオミクス解析については東北大学で解析中である。

【結核対策への貢献】肺結核、肺非結核性抗酸菌症における新たな診断法、治療効果判定法の開発につながる可能性がある。

⑤CRISPR-Cas システムと LAMP 法の併用による高感度な結核菌検出（継続）

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

【目的】CRISPR-Cas12a 酵素はシグナル増幅技術としても利用されている。CRISPR-Cas12a によるシグナル増幅と LAMP 法を組み合わせた結核菌検出法を用いて、最小検出感度と特異性について明らかにする。

【方法】高感度が求められるため、ゲノム上に複数存在する結核菌特異的反復配列である IS6110 を標的

とした。結核菌から抽出した DNA を用いて、LAMP 法にて IS6110 を増幅する。IS6110 を増幅させた Mixture に Cas12a 酵素、gRNA、蛍光プローブを反応させ、蛍光シグナルの上昇による検出を試みた。

【成果】結核菌基準株である H37Rv 株の DNA を用いて、LAMP 法において特異領域の増幅を確認した。増幅産物を用いた CRISPR-Cas12a 法において、蛍光シグナルの上昇は認められたが、ネガティブコントロールとの明瞭な差が認められなかった。Cas12a の活性確認のため結核菌の DNA を用いた PCR 産物を切断する gRNA5 セットを設計し切断を試みたが、切断は認められなかった。

【結核対策への貢献】LAMP 法による結核菌特異配列の検出により等温での結核菌検出が可能である。

⑥結核菌 MPT64 タンパクに関する研究（継続）

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

【目的】結核菌から細胞外に大量に分泌されるタンパクは病原体検出のための分子マーカーになりうる。我々は分泌タンパクとして知られている MPT64 に着目した結核診断技術の開発を試薬メーカーと共同で実施している。令和 6 年度は分泌タンパクに占める MPT64 タンパクの割合を明確化するとともに、その他の含有量の多い分泌タンパクの探索を進める。

【方法】*in vitro* で培養された結核菌から分泌されたタンパク質を回収し、プロテオーム解析を実施する。

【成果】プロテオーム解析の結果、ソートン液体培地では熱処理なしで 13 種、熱処理ありで 18 種が主要なタンパク質として検出され、7H10 寒天培地ではそれぞれ 23 種、29 種のタンパク質が同定された。両培地条件において、熱処理（45℃）で共通して検出された主要な分泌タンパク質として、MPT64、ESAT-6 protein ファミリー、Alpha-crystallin、Ag85 ファミリー等が同定された。また細胞質タンパク質としては、Alanine dehydrogenase、Superoxide dismutase、Chaperonin GroEL 等が検出された。

【結核対策への貢献】結核診断技術開発に必要とされる基礎的知見を得た。

⑦ *Mycobacterium abscessus* におけるクラリスロマイシン感受性試験の判定日数短縮法の開発（新規）

【研究担当者】近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、高木明子、御手洗聡

【目的】*whiB7* は抗菌薬暴露により抗菌薬耐性システムの転写を活性化することが報告されている。CLSI による *M. abscessus* のクラリスロマイシン（CAM）感受性試験は *erm* 誘導による耐性を確認するために 14 日後に最終判定となっていて他の薬剤より判定に日数を要する。*M. abscessus* に転写活性化に寄与すると思われる抗菌薬を暴露した後 CAM 感受性試験を行い、暴露後の *erm* 誘導能を評価する。

【方法】基準株 *M. abscessus* を各種抗菌薬（INH, SM, KM, AMK, DOXY, CAM, EM, SPC）の入った液体培地（1MIC 及び 1/4MIC）で 3 日間培養した。培養菌を洗浄し CLSI に準拠した方法でブロスミック RGM を用いて CAM の MIC を経時的に測定し抗菌薬を暴露していないコントロールと比較した。

【成果】CAM, EM 及び DOXY 暴露は接種後 3, 2 及び 3 日目の MIC がコントロールと比較し高値であった。これまでマクロライドによる *whiB7* と *erm* の関係は知られていたが、本研究ではテトラサイクリン系抗菌薬でも類似の誘導現象が観察され、その機構の共通性や広がりが見出された。

【結核対策への貢献】本研究は、*M. abscessus* における薬剤誘導性耐性の理解を深めるものであり、抗酸菌感染症の治療成績の向上を通じて、結核を含む抗酸菌対策の強化に寄与する。

⑧肺 MAC 症治療薬の薬物動態／薬力学的検討（継続）

【研究担当者】森重雄太、渡辺史也（*明治薬科大学）、松本靖彦*、森田雄二*、花田和彦*、御手洗聡

【目的】カイコ感染モデルを用いて、肺 MAC 症治療薬の薬物動態／薬力学的パラメータを探索し、現行の用法用量の妥当性を検証する。

【方法】カイコ 5 齢幼虫に対し肺 MAC 症治療薬 6 成分を様々な用量で投与し、血中の薬物動態解析を実施した。また、複数併用条件における薬物動態変化を観察した。次にカイコに対する MAC 菌の毒性を評価するために $1 \times 10^6 \sim 5 \times 10^9$ CFU/larva となるようにカイコに菌を接種して生存曲線を解析し、血液・及び脂肪体中の菌数を測定した。

【成果】アミカシンを除く 5 成分において、投与量から曝露量を推定するための薬物動態パラメータを解明した。また、カイコは 1×10^7 CFU/larva 以上の MAC 菌負荷により死滅することを確認した。さらに、感染カイコの血液、及び脂肪体から増殖した MAC 菌が再分離され、定量的に評価できることが確認された。本研究の一部は原著論文として Scientific reports 誌に掲載された。(Watanabe *et al.*, *Sci Rep.* 2024; 14 (1) : 16931.)

【結核対策への貢献】肺 MAC 症の薬物治療における抗菌薬の適正使用法を提唱する。

⑨*Mycobacterium abscessus* における amikacin の新規耐性機序の解明（新規）

【研究担当者】青野昭男、近松絹代、五十嵐ゆり子、村瀬良朗、御手洗聡

【目的】*Mycobacterium abscessus* (MAB) は近年その有病率の増加が指摘されている。amikacin (AMK) は MAB の限られた治療薬の 1 つであり、重要な役割を果たしている。MAB における AMK の耐性機序に 16SrRNA 遺伝子の *rrs* 変異が報告されている。しかし MAB の AMK 耐性には *rrs* 変異伴わないものも報告されており、我が国においても一定数認める。我々はこれまで多くの MAB のゲノムデータを Miseq にて取得しており、これらのゲノムデータを比較することで、新しい MAB の AMK 耐性機序を明らかでできると考えている。

【方法】臨床より分離された MAB で AMK 耐性を示す株の内、*rrs* 変異を認めない株についてゲノムデータを取得し、これまでに蓄積された MAB のゲノムデータと比較することで、*rrs* 変異以外の AMK 耐性に関与する遺伝子の特定を行う。

【成果】ゲノムデータの解析の結果、16S rRNA (MABr5051) では *M. abscessus* ATCC19977 と identical であり、AMK 耐性の原因となる変異は検出されなかった。さらに範囲を広げ ATCC19977 をリファレンスにした SNP 解析を行い、責任変異の絞り込みを試みる。

【結核対策への貢献】AMK は MAB の治療において重要な役割を果たしている。*rrs* 変異以外の AMK の耐性機序を明らかにすることで、AMK 薬剤感受性試験における遺伝子診断技術の向上につなげることが可能となる。

⑩国内で分離される遅発育抗酸菌稀少菌種の薬剤感受性動向（継続）

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

【目的】国内における非結核性抗酸菌の菌種同定は、従来の DNA-DNA Hybridization (DDH) 法から質量分析法へと移行し、同定可能な菌種数が 18 から 182 菌種へと増加した。これに伴い稀少菌種の分離が進んだが、情報は未だ乏しく、同定法により分類が異なる場合や新種の可能性もある。本研究では、現行手法による稀少抗酸菌の同定精度と、多種の抗菌薬に対する最小発育阻止濃度 (MIC) 動向の把握を目的とする。

【方法】国内で分離された稀少抗酸菌 (DDH 法同定) について、質量分析及び全ゲノム解析 (MLSTverse/ANI 法) により、現行の分類体系に即した菌種同定を行う。また、遅発育稀少抗酸菌 5 菌種について、抗結核薬ベダキリン、デラマニド、リネゾリド等を含む 38 抗菌薬に対する MIC を測定し、国際基準に基づいて感受性動向を解析する。

【成果】DDH 法にて同定不能であった 200 株に対し、質量分析及び全ゲノム解析により菌種同定を行い、新 (亜) 種の可能性を含めた菌種情報を更新・確定した。また、遅発育稀少抗酸菌 5 菌種 72 株について、各基準株とともに MIC 測定を行い、新規抗結核薬を含む多剤に対する MIC 動向と、分離株間のばらつきに関する知見を得た。

【結核対策への貢献】情報が少ない稀少抗酸菌症の治療薬選択に役立つ情報を提供でき、診療に大きく貢献できると考える。

⑪多剤耐性結核、および潜在性結核に有用な抗結核薬の探索（継続）

【研究担当者】瀧井猛将、君嶋葵 (*北里大学)、浅見行弘*、大原直也 (岡山大学)、伊藤佐生智 (**名古屋市立大学)、肥田重明**、森茂太郎 (国立感染症研究所)

【目的】抗菌化合物 OCT313 (特許化合物) の薬剤標的は新規であり、休眠期においても働く代謝酵素であることから、本薬剤標的の活性阻害を指標として新たな抗菌化合物の探索を行う。

【方法】標的活性の阻害を指標にした high-throughput 評価系を構築し、種々の化合物ライブラリーを用いて阻害活性を有する化合物を選定する。阻害化合物について独自に開発した抗菌活性・細胞毒性評価系 (SFA 法) により hit 化合物を探索する。

【成果】OCT313 の作用点を標的とした抗菌薬スクリーニング系を構築し、特許出願を行った。

【結核対策への貢献】薬剤耐性結核、潜在性結核に有効な抗結核薬の開発に繋がる。

⑫ *Mycobacterium avium* の宿主内環境適応におけるアミノ酸代謝の役割（新規）

【研究担当者】瀧井猛将、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)、大原直也 (岡山大学)

【目的】結核菌や *Mycobacterium avium* は宿主内で低栄養状態、低酸素、低 pH 等のストレス環境下に置かれる。本研究では菌のアミノ酸代謝と宿主内の環境適応について解析を行う。

【方法】初年度は増殖に必須なアミノ酸を検索する。続いて酸化ストレス環境下でのこれらのアミノ酸の

代謝経路の遺伝子の発現誘導について RNA-Seq 法等の手法を用いて解析する。

【成果】菌の増殖を促すアミノ酸を選定した。

【結核対策への貢献】結核及び MAC 症の病原性の解明と診断、治療薬の開発に繋がる。

⑬結核菌培養検査における新しい前処理液の検討（新規）

【研究担当者】菅本鉄広、五十嵐ゆり子、近松絹代、青野昭男、村瀬良朗、高木明子、御手洗聡

【目的】結核菌培養検査の前処理工程最適化のため、還元剤と消毒薬の最適な組み合わせを確立する。

【方法】各還元剤の最適濃度、各消毒薬の効果的な組み合わせと濃度を検証する。検出感度、処理時間、コスト、安定性などを評価する。

【成果】培地汚染の原因となる細菌に対する消毒薬の効果を評価する実験を実施した。その結果を踏まえ、次は結核菌への影響を検証する。

【結核対策への貢献】本研究は、培養検査の精度向上、前処理時間の短縮、検査の標準化、及びコストの最適化を通じて、検査の効率化に貢献する。

⑭結核菌薬剤耐性変異迅速検出法の構築と評価 -LAMP 法と DNA クロマトグラフィー法の併用（新規）

【研究担当者】菅本鉄広、五十嵐ゆり子、近松絹代、青野昭男、村瀬良朗、高木明子、御手洗聡

【目的】LAMP（Loop-Mediated Isothermal Amplification）法と STH・C-PAS（Single-stranded Tag Hybridization and Chromatographic Printed Array Strip）法を組み合わせ、リファンピシン及びキノロンに対する迅速かつ簡易な遺伝子型の薬剤感受性検査法を構築する。

【方法】*rpoB* 遺伝子及び *gyrA* 遺伝子において、耐性に関与する標的変異部位を網羅的に調査する。LAMP 法を用いた遺伝子増幅プロトコルにおいて、標的変異の検出感度と特異度を高めるための条件を検討する。STH・C-PAS 法における遺伝子変異の特異的な検出を確実にするため、多様な変異プライマーの導入や反応条件の最適化を行う。クロスコンタミネーションを最小限に抑えるため、閉鎖環境下での反応を行うカセットを活用し、構造の最適化を行う。

【成果】結核菌のリファンピシン及びキノロン耐性に関与する標的変異部位に作用するプライマーを設計した。今後、作成したプライマーの有効性を実験的に検証する。

【結核対策への貢献】本研究は、薬剤耐性結核菌の早期発見を促進し、適切な治療の開始に貢献する。迅速かつ簡便な薬剤感受性検査キットは、特に資源が限られた開発途上国において、耐性菌の診断と治療開始を効率的に促進し、結核の感染拡大を抑制することが期待される。

⑮宿主パターン認識受容体遺伝子型と結核菌遺伝子型の組み合わせに特徴的な抗結核宿主応答の探索（継続）

【研究担当者】宮林亜希子、若林佳子、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（PRR）は病原体に特徴的な分子パターンを直接認識して結合し、自然免疫応答を引き起こす。宿主と結核菌の双方の遺伝子型の違いにより、その相互作用は影響を受けると推定される。本研究では結核患者全血液検体を用い、ヒトの結核病態に影響を与える可能性のある宿

主 PRR 遺伝子型と宿主 mRNA 発現の違いを探索し、結核病態に関わる分子を明らかにすることを目的とする。

【方法】ベトナムとの国際共同研究で同意のもとに得られた、活動性肺結核患者（HIV 陰性、喀痰から分離された結核菌の全ゲノム解析済）の RNA 保存液を用いた全血液検体を用いて mRNA 発現を検討した。

【成果】ハノイ市で高頻度に分離される北京型結核菌の亜群が分離された患者に多くみられた CLEC4E 遺伝子バリエーションの遺伝子型は、全血液中の同遺伝子の低発現と関連していた。

【結核対策への貢献】アジアに特徴的な結核菌遺伝子型と宿主遺伝子型との組み合わせが結核発病に関わる可能性が示された。アジアにまん延する結核における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結核ワクチン効果と発症予測のバイオマーカー探索に有用な新規マウスモデルの構築（継続）

【研究担当者】中村創、引地遥香、大森志保、瀬戸真太郎、土方美奈子、慶長直人

【目的】結核ワクチン効果と発症を早期に予測できるバイオマーカーを探索するため、活動性結核モデルマウスである C3HeB/FeJ マウスを用いて潜在性結核感染症（LTBI）マウスモデルを構築する。

【方法】CRISPRi システムを用いて結核菌の生存必須遺伝子を標的としたテトラサイクリン（Tet）誘導性の遺伝子発現制御株を作製し、C3HeB/FeJ マウスに感染させた。結核菌の増殖を抑制するため、感染 2 週間後から Tet 誘導体であるドキシサイクリン（DOX）含有餌をマウスに与えた。肺内菌数と発現制御菌株数をそれぞれ、CFU と定量 PCR（qPCR）及び次世代シーケンサーによって評価した。

【成果】肺内生菌数は感染 6 週間後まで増加し、14 週後の時点までは減少したが有意な差は認められなかった。その後 DOX 投与終了前に再び増加に転じた。また、qPCR で発現制御菌株数を調べた結果、DOX を投与したマウスでは発現制御株特異的なゲノム配列が殆ど検出されなかった。更に、肺内菌の全ゲノム配列解析から DOX 投与によって発現制御株のゲノム編集領域が脱落していることが明らかになった。

【結核対策への貢献】新規 LTBI マウスモデル構築の基盤となるデータを収集した。本研究で得られた知見を基にモデルの構築を目指す。

⑪結核および肺非結核性抗酸菌症における病変組織の微細構造解析（継続）

【研究担当者】大森志保、瀬戸真太郎、中村創、引地遥香、土方美奈子、慶長直人

【目的】これまでに動物モデルを用いて、結核及び肺非結核性抗酸菌（NTM）症患者的早期発見、発症予測、及び宿主標的治療薬候補の探索を行っている。これまでに、肺気腫形成マウスモデルを確立している。本マウスに肺 MAC 症臨床分離株を感染させて、肺基礎疾患をもつ肺 NTM 症マウスモデルの確立を目指す。

【方法】BALB/c マウスにエラストアーゼ/LPS（E/L）の投与を行い、投与 3 週間後において、気腫が形成されていることをマイクロ CT 及び病理像観察によって確認した。気腫形成マウスに肺 *Mycobacterium avium* complex（MAC）症臨床分離株を感染させて、感染動態及び病理像を観察した。

【成果】E/L 投与で気腫形成マウスモデルが形成できることを確認した。本マウスモデルにマウスに病原

性を示す臨床分離株 2 株を感染させた。両株ともに気腫が形成されていない気管支周辺を中心に感染病変を形成した。また、感染 8 週後に肺内菌数を比較したところ、1 株はコントロールマウスに比べて 3 倍増加した。

【結核対策への貢献】気腫などの肺基礎疾患をもつマウスモデルを用いた肺 NTM 症マウスモデルを確立できた。

⑮結核および難治性肺抗酸菌症における肉芽腫形成機構の解析（継続）

【研究担当者】瀬戸真太郎、中村創、引地遥香、大森志保、土方美奈子、慶長直人

【目的】難治性肺抗酸菌感染症における病態を示すバイオマーカーの開発、免疫治療法の開発を目指し、結核を含む肺抗酸菌症における肉芽腫形成機構を解析している。令和 6 年度は、活動性結核菌感染マウスモデルで形成された壊死性肉芽腫の単細胞 RNA シークエンス (scRNA-seq) データを用いて、結核肉芽腫における結核菌の増殖の場である泡沫化マクロファージ (FM) で発現している遺伝子の同定を行った。

【方法】結核菌感染 C3HeB/FeJ マウスにおける乾酪壊死を伴う肉芽腫の scRNA-seq 解析データを用いて、FM で特異的に発現している遺伝子を同定した。免疫染色法によって、肉芽腫内での局在を明らかにした。

【成果】FM で有意に発現増加している 4010 遺伝子から、発現量が高く ($\text{LogFc} > 2$)、発現細胞数が特異的である ($\text{pct.1/pct.2} > 5$) 遺伝子を抽出した結果、74 遺伝子が抽出された。免疫染色に利用できる抗体が存在する 3 タンパク質について、FM に存在していることを明らかにした。

【結核対策への貢献】本研究成果は、早期結核診断、宿主標的治療薬開発に貢献する。第 99 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会などの研究会、学会などで発表した。

⑯結核患者における全血液トランスクリプト・バリエーションの多様性の検討（継続）

【研究担当者】土方美奈子、若林佳子、宮林亜希子、牛島紗季、瀬戸真太郎、慶長直人

【目的】ヒトゲノムから mRNA が転写される過程で、1 つの遺伝子からしばしば複数の異なる転写物、すなわちトランスクリプト・バリエーションが生成され、その中には、感染症において発現し、免疫反応の制御や炎症に関わるものがあることが最近知られてきた。オックスフォード・ナノポアテクノロジーズ (ONT) 社のロングリードシークエンスにより、mRNA の転写状態の全体像の解析が可能となる。本研究では、結核患者の全血液検体を用いて、結核病態に関わるトランスクリプト・バリエーションの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もとに得られた結核患者の全血由来ヒト RNA を用い、Bayega らの方法 (Front Genet 2022) でライブラリーを作成し、ONT 社 GridION でシークエンスを行った。

【成果】抗結核菌作用の知られる *SLC11A1* 遺伝子に、これまで登録のない、正常なタンパク質が翻訳されない異常トランスクリプトが見出された。

【結核対策への貢献】トランスクリプト・バリエーションのパターンの変化は、結核免疫の減弱に関わる可能

性がある。病態との関連を検討し、新たに結核の重症度や治療効果判定などの宿主側マーカーとして役立つ、免疫関連遺伝子のトランスクリプト・バリエーションを得ることを目指す。

②改良されたバイサルファイトシーケンス法を用いた結核患者全血検体の DNA メチル化解析の検討（新規）

【研究担当者】若林佳子、宮林亜希子、土方美奈子、瀬戸真太郎、慶長直人

【目的】潜在性結核感染症や結核の病態を反映する宿主 RNA バイオマーカー開発は、今後の効果的な結核対策で重要な役割を果たすものと期待されており、我々も全血液を材料として宿主 RNA マーカー研究を進めている。RNA 発現制御には、エピジェネティック修飾の 1 つであるゲノム DNA のメチル化状態の違いが関わっている。本研究ではメチル化解析の標準法とされるバイサルファイト処理の改良法を導入して効率的なメチル化解析を行い、得られた知見を結核マーカー探索に結びつけることを目指す。

【方法】ベトナムとの国際共同研究で同意のもとに得られた結核患者全血由来ヒトゲノム DNA を用いる。亜硫酸水素アンモニウムを用いて高温・短時間の反応を行う新しい解析方法 (Nat Biotechnol 2024) を導入し、結核免疫関連遺伝子制御領域に最適な条件を決定する。

【成果】新しい方法は従来法に比べて DNA の収率が高く、微量な臨床検体を用いたゲノムメチル化解析に適した方法であることが示された。

【結核対策への貢献】宿主 RNA マーカー探索にメチル化状態の評価を組み合わせることで、より結核の病態に即したマーカー同定が期待される。

②非結核性抗酸菌症の病態に関連する宿主遺伝子発現とその制御機構の解析（新規）

【研究担当者】慶長直人、宮林亜希子、若林佳子、瀬戸真太郎、土方美奈子、森本耕三（*複十字病院）、古内浩司*、白石裕治*

【目的】肺非結核性抗酸菌（NTM）症、特に肺 MAC 症においては、環境中の弱毒菌である抗酸菌が気道に定着して慢性炎症を引き起こす宿主側の分子メカニズムの解明が求められている。気道感染防御に重要な気道粘液線毛クリアランスや免疫・炎症応答に関連する遺伝子発現が、遺伝的因子のみならず加齢や栄養状態によって変化している可能性があり、本研究では臨床検体を用いて、気道病態関連宿主因子の探索を多角的に行う。

【方法】これまでに肺 NTM 症患者ゲノム DNA と全血 RNA、肺 MAC 症手術検体のうち病理診断に支障のない気管支組織の一部より抽出した全 RNA、慢性気道感染症を生じやすく遺伝要因の関与が予測される患者（事前にスクリーニング検査として鼻腔一酸化窒素の測定を実施）より採取された鼻粘膜組織検体から抽出した全 RNA が材料として集積されている（全て倫理委員会承認済みの研究）。遺伝バリエーション・遺伝子発現・発現制御状態の解析を行い、臨床情報と合わせ、抗酸菌感染症の感受性に関わる宿主因子の探索を進める。

【成果】令和 6 年度は、鼻粘膜組織検体の遺伝子発現解析で、気道上皮細胞に発現する、肺 NTM 症関連候補 2 遺伝子を得た。

【結核対策への貢献】抗酸菌の易感染性に関わる宿主側因子を明らかにすることは、今後、抗酸菌症分野

の診断、治療に大きく貢献できるものと期待される。

②Lowenstein Jensen (LJ) 法と小川法のリファンピシン薬剤含有濃度検討 (継続)

【研究担当者】松本宏子、菅本鉄広、青野昭男、御手洗聡

【目的】リファンピシンには、低レベル耐性とも呼ばれる境界耐性の *rpoB* 変異をめぐる問題がある。令和 3 年の WHO の技術報告書では、MGIT 培地でのリファンピシンの薬剤含有濃度が 1.0 から 0.5µg/ml に変更された。途上国で使用されることの多い LJ 培地と日本国内で使用される小川培地の薬剤濃度について検討する。

【方法】NGS 結果既知の結核菌を、(ア) リファンピシン高濃度耐性結核菌、(イ) レベル耐性結核菌、(ウ) 全感受性結核菌の 3 つのグループに分け、リファンピシン含有量 1.0・0.5 mg/L の MGIT、40・30・20 mg/L の LJ 培地、40・30・20 mg/L の小川培地でそれぞれ発育させ、それらでの発育を確認し、発表されていない LJ 培地、小川培地の薬剤含有濃度について検討する。また、LJ 培地・小川培地でのリファンピシンの溶剤を比較し、検討することも含める。

【成果】結核研究所に保管されている菌株の中で、NGS 結果既知の結核菌のデータベースから、WHO Mutation catalog を参考に、リファンピシン高濃度耐性結核菌、低レベル耐性結核菌、全感受性結核菌を選んだ。また、リファンピシンを希釈する溶剤の検討をした。一般的にメタノールとジメチルスルホキシドが使用されるが、特にメタノールは培地上で析出が見られるため、標準菌株での薬剤濃度の影響の確認を 2 種の溶媒について本試験の前に実施すべきと考えた。

【研究成果の結核対策への貢献】LJ 培地や小川培地での薬剤感受性検査の薬剤含有濃度を検討することは、MGIT 偏重によって引き起こされるリスクを管理するために必要である。また、特に LJ の薬剤含有濃度の検討は、予算やロジスティクスの問題によって MGIT を手に入れられない場合の、世界の結核対策にも寄与すると考える。

(2) 結核の疫学像と管理方策に関する研究

①外国出生者の結核対策に関する研究 (新規)

【研究担当者】李祥任、大角晃弘、高崎仁 (国立国際医療研究センター)

【目的】外国出生者の結核の早期発見や医療アクセスを促進するために、多職種・多分野連携によるヘルスプロモーション活動と効果的な結核対策のあり方について検討する。

【方法】(ア) 移民・外国人コミュニティとのエンゲージメントを構築する。(イ) 移民・外国出生者の健康ニーズや医療アクセスに関する質的研究・事例検討を行う。(ウ) 移民・外国出生者を取り巻くステークホルダーとの意見交換や情報収集を行う。(エ) ヘルスプロモーション活動の実践と効果を検討する。

【成果】ベトナムモデルを活かして、各国の文化に配慮しながらミャンマー及びインドネシアの移住者コミュニティにも結核対策の連携を拡大した。屋外の活動では、自治体 (東京都、大阪府、大阪市) と連携して、移住者を主体とした結核の啓発を実施した。東京都では、自治体による無料結核健診 (81 名) とミャンマーコミュニティ参画型の健康相談会を合同で実施した。3 ヶ国出身の 120 名以上の移住者が健康相談会の運営に参加し、各国大使館 (2 ヶ国) からの協力も得て、結核健診と健康相談会 (4 回、約

280 名)を実施し、産官学民医連携を促進した。結核の早期発見の効果や医療アクセスについて、誌面で発表(2報)し、国内・国際学会で発表(3報)した。

【結核対策への貢献】外国出生結核患者の医療アクセスを促進する施策に資するエビデンスを構築する。

②結核対策評価への包絡分析法(DEA)の応用研究(継続)

【研究担当者】濱口由子

【目的】包絡分析法(Data Envelopment Analysis; DEA)は、財務などの量的情報に加え、治療成功率などの質的情報を含む多変数を用いた定式化を可能にする。しかしながら、結核感染症対策(NTP)への応用はなされておらず、適切な理論モデルの検証をはじめ、「規模の経済」や生産性の要素など、多くのことが不明である。本研究では、DEAを応用したNTPのパフォーマンス評価を発展させるために、様々な理論モデルを応用し、その実用性について検証する。

【方法】以下の方法で日本・世界についてのNTPについての分析を行う。

(ア) NTPにおける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) 分析(ブートストラップ法による95%信頼区間)によるDEAモデルの検証。

【成果】(ア)について進捗するためにデータをアップデートした。先行研究によりNTPにおいては、「規模の経済」が低減すると仮定したdecreasing-VRTモデルが適することが示唆されており当該モデルを採用し解析を進めている。

【結核対策への貢献】昭和58年にDEAが医療経営の評価に初めて実装されて以降、保健政策への応用はほとんど進んでいない。本研究を通じ経営工学の手法を分野横断的に取り入れることで、新しい政策評価の方法論として発展させることが期待できる。

③肺NTM症の感染症数理モデルの構築と自然史の解明(新規)

【研究担当者】濱口由子

【目的】本研究の主な目的は、以下の3つである。

(ア) 肺NTM症の感染メカニズムを考慮した感染症数理モデルを構築し、年間感染危険率(ARI)を推定する。(イ) 本邦における肺MAC症の感染拡大の将来予測を行う。(ウ) 感染に加え、発病のメカニズムを考慮した感染症数理モデルを構築し、既存のデータで潜伏期間の推定が実現できるか検証する。

【方法】以下の方法で日本・世界についてのNTPについての分析を行う。

(ア) データ収集: 1) 年齢別 *Mycobacterium avium* 抗体保有率及び、2) 年齢別肺NTM症罹患率。

(イ) 感染症数理モデルの構築と定式化。(ウ) 数理モデルの適合と予測。

【成果】データ収集中(*Mycobacterium avium*のIgA/IgG抗体検査の実施及び結果待ち)

【結核対策への貢献】NTMの感染症数理モデルに関する研究は、ほとんど見られない。我々が現在進めている抗酸菌検査情報を活用したNTMサーベイランスシステムと既存の臨床データを用いることで、NTMの感染・発病リスクをNTMの感染症数理モデルにより明らかにすることができるという独自性がある。また、本研究により、NTMの感染症数理モデルの実装が実現すれば、NTMの自然史の解明並

びに NTM 理論疫学の学術的進歩への貢献が期待できるという点で創造性がある。

④結核病棟における処遇困難結核患者の状況に関する研究（継続）

【研究担当者】永田容子、太田正樹

【目的】感染性結核患者は感染性が消失するまで入院が必要とされている。患者側の理由による自己退院や入院規則を守れない患者の存在が課題となっている。前回（平成 25 年）同様の調査から 11 年経過しているのでその後の状況を把握する。

【方法】全国の結核病床を持つ指定医療機関の看護管理者に質問紙調査を行う。対象は、令和 4 年度の入院患者とし、調査内容は、勧告入院患者数、入院期間、自己退院、強制退院、転院（通常の転院を除く）の理由及び退院後の状況などである。

【成果】結核病床及びモデル病床 10 床以上 118 か所の医療機関に調査票を郵送し、60 ヶ所から回答があった（回答率 50.8%）。自己退院、強制退院、転院（通常の転院を除く）の該当ありは、7 ヶ所の医療機関（回答医療機関の 15%）で発生しており、患者の割合は 0.35%（12 人/3391 人）であった。英文誌 *Public Health Action* に採択され、近々出版予定である。

【結核対策への貢献】処遇困難結核患者の状況を把握し要因を明らかにすることで対応策を評価し、制度上での特別な施設の必要性について検討する。

⑤結核予防会宮城県支部で行われた外国出生者の IGRA 検査の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】結核の集団感染は、その集団の結核感染率が結核既感染率より明らかに高い場合に発生したと判断される。しかし、本邦在住外国人の結核既感染率のデータは不足している。そのため、接触者健診に関わる保健所や臨床医は、接触者健診の対象者の集団が既感染者だけなのか、それとも集団感染を起こしているかの判断を求められているが、本邦在住外国人の場合は判断に苦慮している。結核既感染率は直接調べることでないため、インターフェロン- γ 遊離試験（IGRA）の陽性率で代用して本邦在住外国人の既感染率を調べ、リスク因子の検討も行う。

【方法】結核予防会宮城県支部からデータを可能な限り譲り受ける。具体的には性別や年齢、国籍、IGRA の検査日と結果などの項目となる。データは個人情報除去された状態で、結核予防会宮城県支部の指定した方法で譲り受ける。

分析方法は、国別、年齢階級別、性別 IGRA 陽性率と 95%信頼区間を求める。また、属性をリスク因子とし、リスクの高い属性の解析も行う。統計学的有意差は $p<0.05$ と判断する。

【成果】データは平成 22 年 10 月から令和 2 年 6 月で合計は 542（男性 345）人であった。その内、クオンティフェロン（QFT）第 3 世代が 492（男性 327）人、第 4 世代が 50（男性 18）人であった。QFT 陽性者は全データで 117 人（21.6%）、第 3 世代 107 人（21.7%）、第 4 世代 10 人（20.0%）であった。QFT 陽性率は多く見積もり約 20%であった。年齢階級別では年齢の増加とともに陽性率が上昇する傾向はみられたが、統計学的有意差は認められなかった。

【対策への貢献】在留外国人の接触者健診では、IGRA 陽性率が 20%であっても既感染率を示している

可能性があることが、本研究で明らかになった。

⑥技能実習生管理団体で行われたインドネシア出生者の IGRA 検査の陽性率の検討（継続）

【研究担当者】平尾晋、太田正樹

【目的】結核の集団感染は、その集団の結核感染率が結核既感染率より明らかに高い場合に発生したと判断される。しかし、本邦在住外国人の結核既感染率のデータは不足している。そのため、接触者健診に関わる保健所や臨床医は、接触者健診の対象者の集団が既感染者だけなのかそれとも集団感染を起こしているかの判断を求められているが、本邦在住外国人の場合は判断に苦慮している。結核既感染率は直接調べることはできないため、インターフェロン- γ 遊離試験（IGRA）の陽性率で代用して本邦在住外国人の既感染率を調べ、リスク因子の検討も行う。

【方法】香川県内の技能実習生管理団体からデータを可能な限り譲り受ける。具体的には性別や年齢、IGRA の検査日と結果などの項目となる。データは個人情報除去された状態で、技能実習生管理団体の指定した方法で譲り受ける。

分析方法は、年齢階級別、性別の IGRA 陽性率と 95%信頼区間を求める。統計学的有意差は $p<0.05$ と判断する。

【成果】新型コロナウイルス感染症の影響で技能実習生として新たに来日する人が減っていたためデータ数が思うように集まらず、現時点で集められたデータは 13 人の IGRA 陽性者の性別と生年月日、年齢、インドネシア内の出身地である。男性が 10 人で年齢の平均は 29.5 歳で中央値は 29 歳で範囲は 22～44 歳であった。出身地は北スラウェシが 6 名、ジャカルタと東ジャワが 2 名ずつ、中部ジャワと西ジャワ、南スラウェシがそれぞれ 1 名ずつであった。総数はおよそ 60 人であり IGRA 陽性率は 21.7%であった。新たに来日する人が増えてきたので、更に詳細なデータを取得予定である。

【対策への貢献】本データでは、インドネシア人の IGRA 陽性率は 21.7%と示された。この割合は既感染率を示している可能性があることが、本研究で明らかになった。

（3）海外の結核事情と医療協力に関する研究

①中国における多剤耐性結核患者の医療アクセスと医療費負担についての検討（継続）

【研究担当者】李祥任、杉浦江、大角晃弘、土居健市（Bridge TB Care Project）

【目的】中国における多剤耐性結核患者の医療アクセス・医療費負担に関連する健康保険制度、地域別の結核プログラム実施状況などについて、全体像の理解を深め、中国出身の多剤耐性結核患者の治療継続に関わる制度的な背景を明らかにする。

【方法】（ア）既存の文献や中国の保健医療関係者等から得られる情報を収集し、多剤耐性結核患者の医療アクセス・医療費負担・健康保険制度・地域別の結核対策等を視点にして整理する。（イ）これまでに Bridge TB Care (BTBC) で支援した中国出身多剤耐性結核患者の事例について、詳細に検討する。（ウ）必要に応じて、中国の結核対策関係者等を対象とするインタビューを実施する。

【成果】文献や中国の保健医療関係者等から得られた情報の整理や、BTBC の事例検討を進めた。論文投稿の準備中である。

【結核対策への貢献】中国に帰国する多剤耐性結核患者の母国での治療継続・完了を検討するための基礎資料を提供し、我が国における外国出生結核対策の強化に資する。

②途上国における結核疫学・対策状況に関する研究（継続）

【研究担当者】山田紀男、松本宏子、御手洗聡、吉山崇、平尾晋、岡田耕輔、Khay Mar Aung、小野崎郁史、星野豊

【目的】（ア）令和 5 年度に開始されたカンボジア第 3 回有病率調査への実施モニタリング、有病率推定等分析への技術協力を行う。（イ）上記有病率調査における、AI-CAD の有用性の分析を行う。（ウ）令和 6 年に実施予定のタイ有病率調査への開始後のモニタリング・助言を行う。

【方法】（ア）80 の調査地点で 15 歳以上の者を対象に、症状（2 週間以上の咳）又は胸部 X 線によるスクリーニング陽性の場合、Xpert Ultra（以下 XPU）検査（喀痰 2 検体）を行い、GXPU 陽性者と臨床的に結核と診断された者に対して培養検査（MGIT 法、固形培地培養（Lowenstein-Jensen 培地法））を実施した。

【結果】（ア）令和 6 年 5 月にフィールド調査が終了した。推定値は現在最終化しているが、固形培地陽性結核有病率は、前回調査から約半減していた。しかし、WHO 定義症例のうち 2 週間以上の咳を訴えるものは約 15%（前回調査では約 25%）と低いこと、固形培地陽性結核と WHO 症例の有病率の差は、有病率が高い年齢層で大きいこと、XPU 検査では 2 検体のいずれかが陽性のうち約 25%は第 1 検体が陰性であることから、今後有病率を減少させるためには、有病率の高い集団へのレントゲンによるスクリーニングと感度の高い菌検査（第 1 検体が陰性の際は追加の第 2 検体検査）を推進することが有用と考えられる。（イ）有病率調査参加者で結核の有無の判定ができない者について欠損値推定する際に、CAD スコアのみで推定した場合と CAD スコアとレントゲン読影結果と組み合わせた情報で指定した場合とで、同様の推定値が得られた。ただし、調査フィールドでの読影結果は CAD スコアに影響を受けていると考えられるため、さらに独立して実施した読影結果を用いて検討する必要がある。（ウ）タイ有病率調査は、実施機関の都合で実施が令和 7 年に延期された。令和 6 年度は、参加率を向上させる方法や、不参加者の影響を補正するための情収集等について、助言を行った。

【研究成果の対策への貢献】調査結果は、途上国の結核疫学状況の把握及び結核対策の効果の評価と今後の対策の策定に貢献する。

2. 結核発生動向調査事業

①結核登録者情報システムの保健所・自治体支援

【担当者】内村和広、大角晃弘、鶴飼友彦、李祥任、杉浦江（結核疫学情報センター事業）

【目的】令和 5 年度に更改された感染症発生動向調査サブシステムの結核登録者情報システムについて、更改後初となる年報集計が円滑に行われるよう、保健所、自治体への技術的支援と問い合わせ対応を行う。

【方法】令和 5 年度に更改された結核登録者情報システムについて、令和 6 年 1 月から開始された年報集計工程を予定の 5 月末までに終了するよう、厚生労働省及びシステム運用業者と連携を取りながら、

保健所、自治体への技術的支援と問い合わせ対応を行う。また、対応中に寄せられた意見・要望を整理し、「結核登録者情報システム入力の手引き」及び結核研究所疫学情報センターウェブサイトの Q&A を更新・充実させる。

【成果】各自治体・保健所の年報集計時のエラー修正及び確定の支援を行い、7月1日に最終確定を行った。その後、遅れ登録について自治体からの申請があったが、自治体、厚生労働省、結核研究所との協議により次年度以降の類似例対応も含め処理を行った。保健所自治体から大きな問題となる問い合わせはなかったが、最も頻度が多かったものが潜在性結核感染症と活動性結核との間の登録変更によるもので、令和7年の集計に向けて整理を行った。

【結核対策への貢献】更改後のシステムへの円滑な移行及び運用により、結核低まん延化における結核根絶対策に欠かすことのできない結核対策のためのローカルデータの活用を推進する。

②結核登録者情報システムデータによる統計資料作成及び公表

【担当者】内村和広、大角晃弘、吉山崇、太田正樹、平尾晋、鵜飼友彦、李祥任、杉浦江、濱口由子（結核疫学情報センター事業）

【目的】感染症発生動向調査サブシステムの結核登録者情報システムから集計される各種結核統計の作成公表を行う。

【方法】結核登録者情報システム年報の公表資料である「結核の統計」の解説部、統計部を結核予防会本部出版調査課と連携しながら作成する。また、令和5年に結核登録者情報システムの更改に伴って追加された新項目についての統計を作成公表する。また海外に向けて英語版の統計資料の発信を進める。

【成果】各月の月報集計報告を疫学情報センターホームページにて公表した。厚生労働省による結核年報集計の概況案の作成、「結核の統計 2024」の作成を行った。システム更改により登録から2年後、3年後のコホートデータが作成された。結核年報の年末時集計及び旧資料編にあたる結核統計関連資料を作成し、疫学情報センターホームページにて公表を行った。これに伴い、ホームページの刷新を行った。全都道府県・政令指定都市に管轄保健所毎を含む結核疫学指標値を配布し、希望保健所には旧版結核管理図の提供を行った。また、鵜飼友彦主任研究員が本会発行の『複十字』誌に「結核の統計 2024 を読む」を執筆した。

【結核対策への貢献】結核登録者情報システムにて収集された情報を広く国民に理解できるよう資料を公表し、結核についての普及啓発を行う。

③結核登録者情報システムの改善に向けて結核サーベイランスの課題についての研究

【担当者】内村和広、大角晃弘、吉山崇、太田正樹、平尾晋、鵜飼友彦（結核疫学情報センター事業）

【目的】結核登録者情報システムの改善に向けて、世界的な結核サーベイランスの運用を調査し、WHOから出されたサーベイランスのガイドラインと結核登録者情報システムとの整合性を図るための調査を行う。

【方法】各国の結核サーベイランスの運用・方法を調査する。また、WHOにより改定された治療成績の新定義について結核登録者情報システムでの対応を検討する。菌陰性化の定義の大幅な変更について、

関連文献や日本の関連法規などを調査し、日本での適用又は代案の研究を行う。WHO による罹患率及び多剤耐性結核罹患率の推定で行われているベイズ推定法を検討し、実態との格差を調べ WHO へのフィードバックを行う。

【成果】WHO の薬剤耐性率報告においては、結核サーベイランスからの報告を採用する基準として、菌陽性肺結核患者のうち 80% の患者でリファンピシン耐性結果が判明していることが条件となっている。日本においては、この判明率が初回治療で 69%、再治療患者で 58% であった。現在は培養陽性患者を結果判明者の母数としているが、核酸増幅法菌陽性者を含むように拡大すれば判明率は 72% となった。治療成績判定において WHO の治療成績の新定義を用いている国は報告 215 のうち 168 で、旧定義の結核低まん延国は日本のみであった。

【結核対策への貢献】国際的標準である WHO の治療成績定義と、日本の現状に即した治療成績判定を検討し、国内外における結核登録者情報システム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、大薄麻未、森重雄太、村瀬良朗、高木明子、山田博之、中村昇太 (*大阪大学微生物病研究所)、松本悠希*、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 (ANI/MLST) を加える。

【成果】37 株の質量分析同定不能菌をゲノム解析し、複数の新種の可能性を示した。

【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

【研究担当者】青野昭男、山田博之、五十嵐ゆり子、近松絹代、高木明子、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】フィリピン、カンボジア、モンゴルの 3 ヶ国に対して薬剤感受性試験外部精度評価を実施するため、株の輸送手配を行っているが、許可が得られない状況が続いている。

【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新型コロナウイルス感染症の流行が結核発生動向に及ぼす影響の研究 (継続)

【研究担当者】内村和広、杉浦江、加藤誠也

【目的】新型コロナウイルス感染症流行による結核患者発生動向への影響を、「ポストコロナ」においてはどのようなのかを調べる。

【方法】結核サーベイランスによる月報及び年報データの分析を行う。

【成果】新登録結核患者数は令和 5 年で前年比 1.4%減、令和 6 年で 1.2%減（速報値）に留まった。外国出生結核患者の増加によるものが大きく、患者数が新型コロナウイルス感染症流行以前の水準に戻った。日本出生患者においても、50 歳以上の中高齢者層で患者数減少割合の縮小若しくは逆転増加がみられた。増加の要因をみると、35～64 歳では 5.8%の有症状受診発見患者の増加があった。さらに、3 ヶ月以上の受診の遅れの増加がみられた。3 ヶ月以上の遅れは令和元年の 19%から令和 5 年は 23%に、6 ヶ月以上は 7%から 11%に増加していた。積極的患者発見では、接触者健診の家族外対象者は減少が続いており、令和元年の 90,416 人から令和 4 年には 47,687 人と約半減していた。

【結核対策への貢献】結核患者発生動向への新型コロナウイルス感染症流行による諸要因の影響の分析により結核根絶に向けて持続可能な患者発生減少への効果的な結核対策の根拠を示す。

②結核サーベイランスにおける地方自治体と医療機関との情報共有機能開発とローカルデータ利用推進のための研究（継続）

【研究担当者】内村和広、鶴飼友彦、李祥任、杉浦江、大角晃弘

【目的】新型コロナウイルス感染症の流行後、医療機関の電子医療情報データ構造の標準化とサーベイランスシステムとの連携が重要となっている。本研究では将来の結核サーベイランスシステムにおける情報共有機能とローカルデータ利用推進のための先駆的研究を行う。

【方法】医療機関の電子医療情報（電子カルテ）を調査し、結核発生届のオンライン届け出のための標準化されたデータ構造を調査する。また、結核登録におけるビジブル内情報と HL7 FHIR 規格との突き合わせを行い、ビジブル情報の HL7 FHIR への変換機能（マッピング）の設計を進める。

結核サーベイランスデータを取り込み、Microsoft Power BI をプラットフォームとして、利用者がカスタマイズ可能な表・グラフの出力を可能とするダッシュボード機能を開発する。

【成果】協力保健所よりビジブルカードのサンプルを収集し、標準化、共通化の方法を検討した。ビジブルカード内容のパーツの整理（セグメント）を進めた。患者個人情報部分は HL7 の PID セグメントでの標準化が可能であった。治療、入院日時等は標準セグメント MSH セグメントでの処理となるが、菌検査や感受性の記載法での統一が必要であった。患者のリスク評価パートでは保健所間での項目のばらつきについて、また聞き取りなどの記述部分での統一について検討事項となった。ダッシュボード機能については表示対象とする結核指標値の設計を行った。

【結核対策への貢献】医療機関はもとより感染症サーベイランスや保健所での地域保健行政も含めた結核における本研究の取り組みは医療 DX 全体に対しても資するところがあると考ええる。

③入国前結核健診導入後における効果的な外国出生結核対策に関する検討（継続）

【研究担当者】大角晃弘、鶴飼友彦、李祥任、杉浦江、加藤誠也

【目的】我が国による精度の高い入国前及び入国後結核健診事業を実施し、国内における外国生まれ結核患者数を減らすための具体的方策を検討するための基礎資料を提供する。

【方法】インドネシア出生技能実習生の入国時健診におけるインターフェロン γ 遊離試験（IGRA）陽性率を明らかにする。

【成果】令和6年8月からインドネシア技能実習生（監理団体 JIAEC）を対象とする IGRA 陽性率調査を開始した。令和7年1月まで技能実習生 550 人中、同意書を取得できた 104 人（18.9%、男性 100 人で 96.2%）を対象に IGRA を実施した。対象者の年齢は中央値 19.0 歳（IQR 19.0~20.0 歳）で、IGRA 陽性率は全体で 4.8%（95%CI 2.1-10.8%）であった。次年度も継続して情報収集予定である。

【結核対策への貢献】入国前結核健診導入後の外国出生結核対策についての基礎資料を提供することにより、国内における結核対策の改善に資する。

④外国出生者を対象にした結核の知識・態度・保健行動に関する検討（新規）

【研究担当者】李祥任、Kaung Si Thu、大角晃弘

【目的】（ア）外国出生者（インドネシア、ミャンマー）の結核の知識・態度・保健行動について理解し、保健行動との関連要因を明らかにすること。（イ）外国出生者の結核及び潜在性結核感染症（LTBI）に関する態度及び保健行動とその背景要因を質的に理解すること。（ウ）健康相談ニーズのある外国出生者の中で、健康課題や結核の発病リスクに関する情報を収集し、記述すること。

【方法】（ア）結核の Knowledge, Attitude and Practices（KAP）調査及び（イ）同調査の参加者の中から、同意した方を対象とし、LTBI の知識提供と Focus Group Discussion（FGDs）を実施する。質問票による多変量解析及び Focus Group Discussion による質的分析を行い、調査参加者を含む健康相談会の受診者から得られた健康情報データを用い、記述統計を行う。

【成果】結核の KAP 調査に 186 名が参加し、回収したデータを分析中。FGDs を 3 回（参加者：14 名）実施し、質的に分析中。FGDs によって、LTBI 検査に対する受験意思やその動機理由に関する回答を収集した。

【結核対策への貢献】外国出生者の結核を、発病前後の段階で早期発見するために必要な施策を検討するための基礎資料を提供する。

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、鵜飼友彦、Kaung Si Thu、療研参加施設各担当者

【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い、令和元～5 年度は登録を行った。令和 6 年度は登録結果の分析を行った。

【成果】150 症例の集積を行った。日本人 62 症例、外国出生者 88 症例と発生動向調査より外国出生の割合が高く見られた。外国出生者ではストレプトマイシン耐性が多く見られた。外国出生者では転出が 34%と高く、全体で 25%が転出していた。治療中断は外国出生者 2 人、日本出生者 2 人で有意差はな

かった。治療失敗は1例0.7%でLVFX感性例であった。LVFX耐性有無は治療成績に影響を及ぼしていなかった。

【結核対策への貢献】多剤耐性結核の治療が改善する。令和7年6月に第100回日本結核・非結核性抗酸菌症学会で発表予定である。

⑥結核蔓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（継続）

【研究担当者】吉山崇、加藤誠也、大角晃弘、平尾晋、高柳喜代子、岡田耕輔、山田紀男

【目的】結核高まん延国出身者の結核症の増加に対して、入国時結核スクリーニングが導入されつつある。スクリーニング手段の第一は、症状チェックと胸部X線検査であるが、胸部X線写真の読影の質の管理は重要である。オーストラリアなどのように母国で画像チェックを行う方法の構築は、現在日本では考えられておらず、具体的に質の担保のための仕組みが必要である。AIを用いた放射線読影は進歩しつつあり、異常存在診断上の有用性は確立しつつある。しかしながら、AI異常存在診断が、結核スクリーニング上有用であるかどうかについての情報がなく、検討が必要である。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。令和2～3年度は日本語学校検診での有効性を検討し、AI単独での使用ではなく専門医とAIの総合的な判断の有用性を報告した。今後のAI読影の在り方を検討する。

【方法】入国前検診の在り方について検討する。

【結果】入国前検診の実施待ちのため、令和6年度は検討できていない。この間に、CAD読影の質の向上は明らかであり、特に若年者、合併疾患のない者が多い入国前検査においてはCAD読影のよい対象となると考えられる。今後の方向として、現地読影における判断材料の見地からCAD読影の入国前検診への活用が必要と考えられる。

【結核対策への貢献】入国前健診の質が向上する。

⑦INH,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（継続）

【研究担当者】吉山崇、鎌田啓佑、療研参加施設各担当者

【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ヶ月治療を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、潜在結核感染治療で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。令和3年度より療研各施設に実施依頼中である。

【成果】令和6年までに、全国40施設より378症例を登録済みであるが、初期治療レジメンの内訳はINH単剤67.5%、INH/RFP併用27.8% RFP単剤4.7%と、従来のINH単剤治療が多く、INH/RFP併用症例数を分析するには足りていない。特に、免疫抑制が治療開始の理由の場合、90%の症例がINH単剤であった。INH/RFP併用とINH単剤の患者群は年齢層や基礎疾患に差がありレジメン間の単純な

比較は困難である。INH/RFP 併用レジメン使用例では基準値の 20 倍以上となる重篤な肝障害を呈した症例はなく、RFP 使用に伴う食欲不振、嘔吐などの消化器関連の有害事象の増加も目立っていない。

【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。

⑧リネゾリド、クロファジミン使用例における有害事象の実態調査—結核療法研究協議会（継続）

【研究担当者】吉山崇、児玉達哉（複十字病院）、療研参加施設各担当者

【目的】リネゾリドの re-purposed drug としての結核治療での有害事象は広く知られているが、日本のその頻度の報告は限られており収集することが望ましい。

【方法】結核療法研究協議会参加施設に呼びかけて、リネゾリド、クロファジミン使用例の有害事象の情報を収集する。

【成果】L 対象 102 症例のうち 81 例で有害事象を認めた。血液毒性 44 例で発症までの日数中央値は白血球減少は 16 日、貧血は 38 日、血小板減少は 19 日、末しょう神経障害 46 例で発症までの日数の中央値は 127 日であった。血液毒性は中止又は減量で改善したが、末しょう神経障害は追跡可能であった 44 例中 21 例で持続し、男性、薬中止までの日数が長いこと、総投与量が多いことが末梢神経障害持続と関係していた。

【結核対策への貢献】多剤耐性結核の治療が改善する。第 99 回日本結核・非結核性抗酸菌症学会（令和 6 年 6 月）で発表し、論文投稿中である。

⑨多剤耐性結核症の多施設共同研究（継続）

【研究担当者】吉山崇、鎌田啓佑、鵜飼友彦、露ロ一成（近畿中央呼吸器センター）、佐々木結花（東京病院）、永井崇之（大阪はびきの医療センター）

【目的】多剤耐性結核症の治療については、国際的にも評価の高い新抗結核薬結核の登場とともに治療成績の改善が見られている。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、近畿中央呼吸器センター、大阪はびきの医療センターにおける情報を共有し、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。また、細菌の結核治療の軸であるリネゾリドの有害事象について、血中濃度、ミトコンドリア障害関連バイオマーカーを検討し、有害事象の予測の可否を検討する。

【方法】4 施設の MDR-TB 情報を収集し分析するためのアンケートを実施する。リネゾリド使用症例について血中濃度測定及びミトコンドリア障害関連バイオマーカー値（チトクローム c オキシダーゼ、GDF-15）の変動を調査し有害事象との関係を検討する。

【成果】平成 25～令和 4 年の A 病院症例は、36 名中 28 名治癒、5 名治療中死亡、3 例治療中の転出帰国（うち LVFX 耐性は 10 例で 8 例治癒、2 例治療中転出帰国）と、ほぼ治癒している。複十字病院は LVFX 耐性症例では平成 23～29 年で治癒又は陰性化転出 20 名、治療失敗 3 名、陽性死亡 2 名、陽性転出 1 名、陰性死亡 3 名、陰性化後中断 4 名と治療失敗が見られたが、平成 30 年以降は治癒 19 名、陰性後転出 5 名、陰性化後死亡 1 名、治療中 3 名と改善していた。チトクローム c オキシダーゼ、GDF-15 については、令和 6 年初頭に倫理委員会を通過していたが、令和 6 年前半は症例が見られず、令和 6 年 11 月以降の LZD を含んだ治療症例でプロスペクティブに検討中である（現在対象症例 4 例）。

【結核対策への貢献】 多剤耐性結核の治療が改善する。

⑩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（継続）

【研究担当者】 吉山崇、加藤誠也、大角晃弘、児玉達哉（複十字病院）

【目的】 結核病床の在り方については、自治体アンケートなどで病床の不採算、新型コロナウイルス感染症への転用が報告されているが、今後の病床の在り方について検討する。

【方法】 ドイツでの状況を調査する。

【成果】 ドイツにおいては日本と同じく感染性結核の入院が行われている。入院期間は 2～3 週間と短い一方、**non-compliant** な患者に対する専門病棟があり、法的に管理されている。全国で 20 病床しかないが、入院期間は一般より長く 2 ヶ月で訪問時には入院待ちとなっていた。行動制限については、その専門病棟の中に 24 時間監視される監視室があるが、その運用は極めて制限されており、また、中庭を置いて長期の収容に耐えられるようなアメニティ対策も見られていた。

【結核対策への貢献】 結核病床の整備状況が改善する。

⑪活動性結核症、潜在性結核症患者由来の末梢血を利用した網羅的細胞機能解析を行う多機関共同研究（継続）

【研究担当者】 吉山崇、星野仁彦（国立感染症研究所）、山崎晶（大阪大学）

【目的】 結核感染者の発病非発病の違いの機序は不明である。本研究では、活動性結核感染症、潜在性結核感染症患者より末梢血単核球を採取し、結核活動性抗原あるいは潜在性抗原で刺激後各単一細胞での遺伝子発現を比較することで、活動性結核患者と潜在性結核患者の末梢血の遺伝子発現パターンを比較し、それぞれ特有の遺伝子を発見し、潜伏状態から活性状態へ移行させる治療法への手がかりとする。

【方法】 活動性結核患者と潜在性結核患者の治療前の、及び結核既感染者の末梢血を採取し、その PBMC は、宿主受容体の発現解析や、ELISA 法などにてサイトカインなどの液性因子の発現を解析し、その発現プロファイルと結核感染状態の相関を調べる。結核活動性抗原あるいは潜在性抗原で刺激後、シングルセル RNA-seq 解析を行い、活動性結核症と潜在性結核症の相違に関して検討する。

【成果】 PBMC を結核菌の総脂質で刺激し、増殖した T 細胞のシングルセル TCR sequencing を読み、44 個の TCR をレポーター細胞に導入して、GFP と CD69 を指標としたアッセイを行い、総脂質に反応する新規の TCR "Y-50"を見出した。うち、活性フラクションである Fr2 の MS 解析にて、Y-50 が認識している脂質抗原はトレハロースモノミコレート (TMM) と判明した。クライオ電子顕微鏡により、Y-50 は特徴的な TCR の抗原認識部位 (CDR3) の配列を持っており、 α 鎖の CDR3 α には正電化を持つ極性アミノ酸が多く存在し、これらがトレハロースの水酸基とミコール酸の水酸基を認識していることが判明した。ビオチン化した CD1b タンパクに TMM を乗せて 4 量体化した TMM-CD1b-テトラマーを作成し、日本人及び北米人の健常者からテトラマーに結合する T 細胞を検出した。シングルセル解析の結果から、テトラマー陽性 T 細胞は CD4 陽性でエフェクターメモリー (TEM) の性質を持つことが示唆された。Y-50 T 細胞の遺伝子発現の特徴を抗原刺激ありとなしで比較し感染時に菌を殺して生体防御に

寄与している可能性が示唆された。結核患者検体から検出されたテトラマー陽性細胞数は健常者より多く、感染時に増加して菌の排除に関わっていると考えた。

【結核対策への貢献】結核の発症機序の理解が改善する。JCI に発表した (<https://www.jci.org/article/s/view/185443>)。

⑫肺 NTM 症の疫学分析体制の確立（継続）

【研究担当者】濱口由子、森本耕三（複十字病院）、御手洗聡

【目的】民間検査施設の大規模データを用いた肺 NTM 症のサーベイランス体制を確立する。

【方法】以下の方法により研究を実施する。（ア）民間検査施設の抗酸菌検査情報を活用した NTM サーベイランスシステムの開発：データの統合から症例定義アルゴリズムによる NTM 症例の抽出及び分析までの自動化。（イ）抗酸菌データ解析：non-MAC 及び希少種の分離動向の解明。（ウ）レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）のレセプトデータ若しくは横断調査との比較によるシステムデータのバリデーション。

【成果】厚生労働省及び日本衛生検査所協会を通じて民間検査会社 4 社への協力要請を行ったことで、サーベイランス体制の基盤をより強固なものとした。また、当該データを活用した疫学研究として、罹患率の推定を行い（学術誌報告）、主要菌株及び希少種の分離動向を、肺・肺外について分析を進めた。

【結核対策への貢献】肺 NTM 症については医学・疫学的知見が乏しく未だその自然史は解明されていない謎の多い病原体である。その一端を解明することにより、結核菌との相互作用や交差免疫など、貴重な知見への道標として貢献できる。

⑬気候変動と大規模気象現象に起因する非結核性抗酸菌（NTM）感染症：サーベイランスおよび感染防御の強化戦略（新規）

【研究担当者】濱口由子、森本耕三（複十字病院）、高橋（松本）エミリー（国立国際医療センター）

【目的】本研究開発は、以下を目的として実施する。

NTM サーベイランス体制の基盤がないアジア地域を中心に、（ア）NTM 感染症の地球環境予測モデルを構築し、NTM 感染症の発生に影響を及ぼす地球環境因子を明らかにすること、（イ）我々の生活環境に最も近い上水道及び浴室環境内に常在する NTM の実態を明らかにし、効果的な除菌処理法を開発すること、以上の広範な地球環境と人の生活環境という、マクロとミクロの両面からのアプローチを検討することで、環境中における NTM 感染予防の新たな一手につながる公衆衛生的提言を目的とし、日米豪及びタイ・カンボジアによる国際共同研究班を立ち上げた。

【方法】以下の方法により研究を実施する。

（ア）NTM 症の罹患率に影響を及ぼす地球環境要因（大規模気候変動と気象現象）の解明；（ア）-1 NTM 症罹患率と分離同定菌株の分析；（ア）-2 地球環境リスク因子の分析。

（イ）生活環境中の NTM 感染予防に関する公衆衛生的介入方法の開発；（イ）-1 飲料水配水システム（DWDS）における NTM の効果的除菌法の開発；（イ）-2 日本特有の浴室環境における NTM の効果的除菌法の確立。

【成果】地理解析に向けて Weather Source 社からデータを取得、既存のデータについて gis 情報を取得し、予備解析の準備中である。

【結核対策への貢献】本共同研究では、日米豪に加え、タイ及びカンボジアを NTM 研究拠点として結ぶ多国間研究ネットワークを基盤とし、各分野のエキスパート（臨床医学・生命科学・疫学・細菌学・地球環境・情報科学など）が専門性を持ち寄り相互に補完することで、非常に広域な範囲をカバーする大規模かつ困難な健康課題（気象感染症学分野）への取り組みが可能となる。また、本共同研究を通じて、タイ及びカンボジアの NTM サーベイランス体制を構築し、アジア地域の NTM 研究拠点ができることで、近縁諸国へと共同研究の拠点が広がっていくだろう。これら全体の相乗効果によって、将来的な NTM の研究領域の成長が期待できる。

⑭結核の治療モニタリングに対応する抗原検査システムの臨床的意義の明確化（新規）

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

【目的】結核の治療モニタリングに対応する抗原検査システムを試薬メーカーと開発している。本研究では、臨床分離株を用いて開発品の結核菌検出に関する検査性能（感度、特異度）を明らかにする。また、実用化に必要とされるその他の研究を実施する。

【方法】結核菌の主要な遺伝系統（L1～L4）について、臨床分離株を *in vitro* で培養し、遺伝系統間における MPT64 分泌量を明確化する。また、本抗原検査システムによる結核菌の検出限界を明らかにする。

【成果】本抗原検査システムの検出限界はピコグラム/ml 以下であった。*M. bovis* BCG Tokyo、H37Rv、L1～L4 の MPT64 分泌量を比較した場合、*M. bovis* BCG Tokyo の MPT64 分泌量が最も少なかったが、*M. tuberculosis* 遺伝系統内の差異は限定的であった。本検査法は世界各地の *M. tuberculosis* 遺伝系統全般に適用できることが示唆された。

【結核対策への貢献】結核の治療効果をモニタリングする新しい診断技術を開発する。

⑮バイオヒステリシスを考慮した難治性感染症の治療抵抗性要因の解明と普遍的効果を示す次世代型抗菌薬創薬への応用/シングルセルあるいは小集団に注目した非結核性抗酸菌薬剤抵抗性因子の同定（新規）

【研究担当者】御手洗聡、高木明子、村瀬良朗、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、森重雄太、大薄麻未、吉田志緒美（近畿中央呼吸器センター）、森本耕三（複十字病院）

【目的】NTM 菌株が抗菌薬治療に対してトレランスあるいはパーシスタンス抵抗性を示す因子を特定する。

【方法】肺 NTM 症を診ている臨床家とコンソーシアムを形成し、NTM 菌の臨床病原性株を臨床情報とともに収集する。収集した株は細菌学的評価及びゲノム解析を実施し、ゲノム情報と一般薬剤の MIC/MBC、臨床情報をメタデータとして有するデータベースを構築する。これらの株から、治療抵抗

性因子を含むことが考えられる菌株を特定し、港・平川グループへ供出し、共同して難治性因子の特定を目指す。

【成果】異なる系統の *M. avium* 臨床分離株の中から、薬剤感受性であるにもかかわらず治療抵抗性の株を 10 株以上同定した。また、全国から収集した *M. avium* の系統解析を行い、さらにクラリスロマイシンとエタンブトールの併用効果を評価し、相乗効果を示さない株を特定した。*M. abscessus* にてトレランス株と思われる状態の作成に成功した。

【結核対策への貢献】抗酸菌のトレランスあるいはパーシスタンスのメカニズムを解明することにより、耐性化の防止や発病予防に貢献しうる。

⑩多剤耐性結核菌薬剤感受性試験法の開発（継続）

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

【目的】多剤耐性結核菌の表現型薬剤感受性試験として、新薬及びピラジナミドを含む最小発育阻止濃度（Minimum Inhibitory Concentration: MIC）の定量的測定キットを開発し、海外製品との比較評価と多施設評価を行って市販を目指す。同時にダイヤモンド法による三次元チェッカーボードによる多剤併用効果評価を新薬を中心に行う。

【方法】2 年度目（令和 6 年度）はピラジナミダーゼ試験を組み込んだ新たな MIC プレーートのプロトタイプを作製し、既に海外で使用されている MIC プレーートとの相関性を比較する。ダイヤモンド法による多剤併用効果比較を継続して実施する。

【成果】M/XDR-TB 評価用 MIC プレーートのプロトタイプを作成し、結核研究所抗酸菌部内に保存している結核菌にて評価を行った。

【結核対策への貢献】新たな世界標準法に相当する結核菌 MIC プレーートの開発が必要とされている。また、結核の治療は多剤併用療法が基本であるが、併用効果を正確に評価した情報はないため、これを解決する。

⑪*M. abscessus* 感染症の臨床と分子動態解析（継続）

【研究担当者】御手洗聡、青野昭男、鎌田啓佑、村瀬良朗、近松絹代、森重雄太、大薄麻未、五十嵐ゆり子、高木明子、森本耕三（複十字病院）

【目的】日本・台湾共同研究プロジェクトを基盤として、MABS 感染症の病態と MABS のクローンとの関連性を分子疫学的に解析する。また MABS 研究が地域的に行われていることを考慮し、全国から MABS 株を収集して亜種分布・バリエーション分布など日本全体の状況を明らかにする。感染動態の解析については、MABS の感染機序を明確化するため、MABS 気道感染モデルを構築し、特に初期の感染プロセスを明らかにする。

【方法】日本・台湾の共同研究プロジェクトで得られた MABS のゲノム情報と臨床情報から GWAS 解析を実施し、病原性に関与する特徴的な遺伝子が認められるか評価する。MABS を 200 株程度全国から前向きに分離収集し、ゲノム解析を行う。MABS の気道感染モデルを iPS 細胞誘導気道上皮細胞あるい

はプライマリー細胞から二層培養で作成した気道上皮細胞系で MABS の初期感染モデルを作成し、感染機序を解析する。

【具体的な成果目標】(ア) MABS 感染症の病態とゲノムの相関に関する GWAS 解析 (GWAS 関連) について、650 株程度の追加解析を行っている。(イ) MABS の気道感染モデルを用いた感染モデルを確立し、プロテオーム及びメタボローム解析基盤を確立した。(ウ) MABS 分離株の細菌学的特徴に関する全国的レベルでの解析を行い、地域ごとに *M. abscessus* と *M. massiliense* の分離比率が異なることを示した。

【結核対策への貢献】MABS の感染制御、診断、治療等を考える上でゲノムを中心とする基礎的情報と臨床情報の相互補完的研究が推進され、結核にも応用可能となる。

⑱結核菌の高感度迅速検出及び網羅的解析技術の確立 (新規)

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

【目的】本研究では薬剤耐性結核を主体として結核の細菌学的迅速診断を主要目的とする。本研究ではそれらに対応するため、targeted next generation sequencing (tNGS) や検体からの全ゲノム解析技術の開発と実践利用について研究を行う。

【方法】初年度は Genoscreen 社より Deeplex Myc-TB XL を輸入し、実験室内でのテストバリエーションの評価を行う。これに問題がなければ結核研究所に保存されている薬剤耐性結核菌株を用いて旧製品との比較評価を実施する。令和 5 年度までに確立した臨床検体収集体制を利用して臨床検体からの耐性遺伝子変異検出について評価し、培養菌ゲノム解析及び表現型薬剤感受性検査と比較を行う。Nano TB についても製品の入手を行う。検体からの直接ゲノム解析技術 (SureSelect 及び QIAseq xHYB) について技術的改善を継続する。フェイスマスクと不織布フィルターを用いた呼気からの結核菌回収実験を開始する。

【成果】targeted NGS について、イルミナ及びナノポアのプラットフォームでの方法を確立した。フィルターマスクを使用した呼気バイオエアロゾル粒子からの結核菌回収法について論文発表し、さらに耐湿水溶性フィルターと呼気収集装置の開発を行った。

【結核対策への貢献】喀痰以外の検体による高感度診断を実現することで、診断を効率化することができる。さらに結核菌ゲノム耐性予測の個別化を図ることにより、薬剤感受性試験が迅速化され、テーラーメイド医療に対応可能となる。

⑲結核菌ゲノムサーベイランスシステムとデータベースの構築及び解析技術の開発 (新規)

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

【目的】地域における結核菌ゲノム分子疫学の実践を考えた場合、現状ではシーケンス情報のバイオインフォマティクス解析、ゲノム解析結果の行政へのフィードバック、全国規模の結核菌ゲノム・データベースの構築・運用等に課題が存在する。これらの課題を克服するための技術開発を実施する。

【方法】初年度は結核菌ゲノム解析の全国展開に必要となる技術開発を実施する。具体的には、全国の地方衛生研究所において取得されたシーケンス情報（fastq ファイル）の解析方法論と行政における利活用を想定した報告項目を提案する。

【成果】地方衛生研究所向けの結核菌ゲノム解析システムの開発を進めた。このシステムは各施設でシーケンスされた fastq ファイルから、薬剤感受性予測や株の系統分類、遺伝的関連性といった行政対応に必要な情報を統一形式で出力する機能を備えている。

【結核対策への貢献】各自治体における結核菌ゲノム解析の導入を支援し、本邦の分子疫学調査を高効率化・高精度化する。

② *Mycobacterium abscessus* species 株の全ゲノム解析（新規）

【研究担当者】御手洗聡、小宮幸作（大分大学）、吉田光範（国立感染症研究所）、館田一博（東邦大学）、能田淳（酪農学園大学）、柳原克紀（長崎大学）

【目的】日本全国の医療機関（特に気道再構成を基礎病変として有する患者を診療している病院）に対して MABS 感染症のスクリーニング調査（共同研究者が実施予定）を行い、一定期間の MABS 分離株を収集する。収集した MABS を全ゲノム解析し、亜種同定、T28C バリエーション同定、系統解析、リンケージ解析等を実施する。

【方法】MABS 分離状況のスクリーニング調査結果に基づき、集団感染事例を中心に環境調査を実施する。ゲノムシーケンスの統合的解析を実施し、系統的特徴を明らかにする。また、臨床情報との突合により病原性、毒力、治療効果等とゲノム情報との関連を解析する。臨床分離株と環境分離株を比較することで、感染経路を明確化する。

【成果】全国の重身施設から収集した *Mycobacterium abscessus* species 株を解析し、各々の施設で異なるクローンの流行があることを示した。

【結核対策への貢献】バイオエアロゾルコントロールを通じて結核の感染対策に貢献する。

② *in vitro* 感染細胞を用いた抗結核薬の探索（継続）

【研究担当者】瀧井猛将、大原直也（岡山大学）、浅見行弘（*北里大学）、君嶋葵*

【目的】研究担当者らが令和 4 年度 AMED からの支援で構築した抗菌活性・細胞毒性の同時評価系（SFA 法）を用いて、天然物化合物ライブラリーから抗結核菌活性をもつ hit 化合物の探索を行う。

Hit 化合物の構造至適化、初期毒性試験、作用点解析等を行い前臨床への展開を目指す。

【方法】SFA 法を用いて抗結核菌活性を有し、細胞毒性が見られない hit 化合物を天然物由来化合物から探索する。Hit 化合物の構造活性相関を行う。既存の抗菌薬耐性菌を用いて交差耐性の有無を検証する。

【成果】hit 化合物の構造活性相関の予備検討を行った。また、有望な hit 化合物について既存の抗菌薬に対する耐性菌に対する交差耐性が見られなかった。

【結核対策への貢献】薬剤耐性結核、潜在性結核に有効な抗結核薬の開発に繋がる。

②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および包括的な治療支援計画書モデルの作成（継続）

【研究担当者】座間智子、永田容子

【目的】本研究では、日本に在住する外国出生結核患者に対し、「治療と生活を両立できるような包括的な支援」に必要な要素を確定し、患者支援の質の向上を図るための具体的な支援内容を示すことを目的とする。

【方法】（ア）開発した「治療計画書」の試行継続を実施した。保健所保健師に依頼し、多言語版の活用も含め評価を行った。（イ）外国人労働者の雇用者、監理団体向けの結核の啓発教育資材の開発を実施した。保健所、県庁関係部局等 15 機関と協力し 2 回のワークショップを開催した。開発された教育資材（案）は、企業、技能実習生の監理団体を対象に試行し内容の評価を行った。

【成果】（ア）「治療計画書」試行件数は 48 件であった。評価内容は、患者の理解度を図るツールとして有効、患者が考える服薬中断リスクから生活上の支援が明確化される。保健所内での情報共有ツールとして活用可能」等が挙げられた。今後の課題は本ツールの拡大活用を図ることにある。（イ）「結核啓発の教育資材」は、雇用者、監理団への試行実施（10 ヶ所程度）を経て作成完了、結核研究所 HP に掲載する。

【結核対策への貢献】「患者中心の支援」の具体的療養支援が強化される。質の高い保健サービスの提供が見込まれ、地域 DOTS の成功率向上、結核の罹患率の減少に寄与する。

③結核集団発生への対策に関する研究（継続）

【研究担当者】太田正樹、平尾晋

【目的】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」を更新する。

【方法】（ア）西日本所在の日本語学校で発生した結核集団発生について、保健所と協力し、接触者の胸部 X 線写真の再読影、集団発生対応の検討等を実施した。（イ）北日本所在某市の結核サーベイランスデータ・平成 19～令和 5 年分について、全市を 10 地区に分け、散発集団発生（疑い）事例を検索するため、検討を行った。（ウ）「結核集団発生対応の手引き」更新のため、保健所長等、保健所勤務医師のワーキンググループを設定し、会議を開催した。

【成果】（ア）集団発生収束後に対応、疫学的知見を取りまとめ、学術誌に投稿した（査読中）。（イ）平成 19 年、平成 22 年、平成 26 年、平成 27 年、平成 29 年及び平成 30 年に散発集団発生（疑い）を検出した。このうち 2 つは実際に施設ベースの集団発生が起っており、保健所が集団発生対応を実施していた。本知見について取りまとめ、近日中に学術誌に投稿予定である。（ウ）令和 6 年はオンライン 1 回、実地で 1 回の検討会議を開催した。

【結核対策への貢献】今後の結核集団発生対策に寄与すると考えられる。

④ICT による服薬支援強化モデルの有用性の検討（継続）

【研究担当者】浦川美奈子、座間智子

【目的】結核患者の服薬支援における連携を行う方法の1つとして、ICTの活用による保健所と医療機関等の有用性と連携課題の検討を行う。

【方法】(ア) アンケート調査：全国保健所等の結核担当保健師を対象、(イ) インタビュー調査：関係機関への電話インタビューを行う。

【成果】(ア) 全国保健所(468ヶ所)より183(39.1%)の回答を得た。(イ) インタビューは、保健所6ヶ所、本庁2ヶ所、医療機関、薬局、介護施設各1ヶ所に、本ツールによる連携について実施した。関係機関連携にICTを活用する課題として、登録と活用の簡易性、セキュリティ上の安全性、各機関におけるDXの推進状況が挙げられた。また、ICTを連携に活用する有用性については、タイムリーな患者状況や情報の共有(副作用の早期把握・受診状況の確認と共有)、患者と支援者のコミュニケーション向上(距離、言語の壁、時間)、連絡・やりとりが記録として目に見える形で残ること(後から見返すことや、受診予定の表示)が挙げられた。

【結核対策への貢献】これらの結果や活用上の課題、事例等をまとめ学会等で情報提供を行うことにより、服薬支援のための選択肢の1つとして服薬支援の強化につながると考えられる。

5. 厚生労働省研究事業

①結核低蔓延状況での結核対策推進のための研究(継続)

【研究担当者】大角晃弘、鶴飼友彦、李祥任、杉浦江、山田紀男、加藤誠也

【目的】結核低まん延状況となった我が国における有効な結核対策を検討するための基礎情報を提供すること。

【方法】(ア) 入国前結核健診事業における活動性結核患者と結核発病高リスク者の属性やリスク要因ごとの発見率とその背景因子を検討する。(イ) 既に結核低まん延化となっている先進国における結核対策の実施状況についての情報収集を行う。

【成果】(ア) 入国前結核健診事業開始が令和7年春以降になったため、情報入手は次年度以降になる。

(イ) ドイツとオランダの結核対策関連機関を視察し、現地の結核対策関係者と意見交換を行った。ドイツとオランダの双方において、国内で分離培養される結核菌を収集して結核菌遺伝子情報を蓄積するとともに、保健所での接触者健診における接触者健診で活用するために遺伝子型情報を提供していた。今後、我が国における結核予防指針改訂では、全国で分離培養される結核菌の遺伝子型情報を蓄積する病原体サーベイランスを構築し、接触者健診を効率的に実施する体制を構築すること、結核の発生状況に応じて地域毎に結核対策専門家を育成・維持することにより、患者中心の結核患者ケアを提供できるような体制の構築が必要と考えられた。

【結核対策への貢献】結核低まん延状況となった我が国における有効な結核対策を提言するための施策策定を支援する。

②結核病床の在り方に関する研究(新規)

【研究担当者】吉山崇

【目的】結核病床の今後の見通しのため、結核患者収容可能病床における今後の結核診療への見通しを知る。

【方法】アンケート調査を行う。

【成果】病院へのアンケート調査により、結核病床の病床利用率は低い、結核病床を有する医療機関で病床を維持する意向はみられている。一方、感染症病床、モデル病床、特定機能病院、地域支援病院には空気感染隔離室が備わり、それらの病院の意向からも結核固有の病床以外でも結核患者の管理が一定数可能となりつつある。

【結核対策への貢献】結核病床の整備状況が改善する。

③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、細谷真紀子、下村佳子、永井水織、森重雄太、大薄麻未、御手洗聡

【目的】本邦では結核菌の遺伝子型別法として反復配列多型（VNTR）分析法が広く用いられているが、近年は全ゲノム解析（WGS）の導入が一部の自治体で進められている。本研究ではこれらの遺伝子型別法に関する外部精度評価の機会を自治体に提供し、検査精度を明らかにすることを目的とする。

【方法】結核菌ゲノム DNA あるいは結核菌株を参加施設に送付し、電子メールあるいは USB メモリで報告された検査結果を結核研究所において分析・評価する。

【成果】56 施設を対象に VNTR 分析の外部精度評価（EQA）を実施した。JATA（12）法による 3 株の分析では、53 施設（94.6%）が全株 12 ローサイで完全正答し、例年同等の高い精度が維持されていることが確認された。また、12 施設を対象に WGS に関する EQA を実施した。結果の転記ミス、取り間違いが疑われる事例があったものの、全体としては、ゲノム DNA 精製、イルミナ・シークエン、薬剤感受性予測、遺伝系統予測が高い精度で実施されていたことが示された。

【結核対策への貢献】結核菌遺伝子型別検査に関する外部精度評価の機会を地方衛生研究所に提供する。

6. 文部科学省研究事業 JSPPS

①在住ベトナム人への感染症リスクコミュニケーションの開発：デジタルヘルス型結核対策（継続）

【研究担当者】李祥任、大角晃弘、杉浦江

【目的】日本では、移動性の高い若年層を中心としたベトナム出生結核患者が急増している。そこで、本研究はベトナム出生者の結核対策を切り口とし、デジタルヘルス型リスクコミュニケーションの開発と効果を検証する。

【方法】（ア）結核に関する知識・態度・行動（KAP）と医療ニーズに関するベースライン調査、（イ）ベースライン調査に基づき、ベトナム人の医療相談・早期受診に役立つ支援情報を提示するアルゴリズムとヘルスプロモーションツールの開発、（ウ）デジタルヘルス型結核のリスクコミュニケーションの実施とその効果の評価。

【成果】Migrant Health Action Network というベトナムコミュニティを主体とした産官学民医が連携するネットワークを構築し、アクションリサーチを推進した。健康調査は国際誌に掲載され、KAP 調査は論文投稿中。健康・結核 KAP 調査（230 名）の分析結果に基づき RC の優先内容を抽出し、コホート

研究参加者を 2 群に分けて RC 実施前の事前調査を実施。また、アルゴリズムの開発を進め、さらに SNS を活用して結核の早期発見を促進するための医療アクセス支援を実施した。SNS によるアプローチを通じて、結核の早期医療に繋がった事例も確認された。

【結核対策への貢献】エビデンスに基づく RC 内容を選定することで、デジタルヘルス型結核 RC モデルの開発を推進した。結核の早期発見にも寄与した。

②ローカルデータを活用したマラウイの結核接触者健診向上のための研究（継続）

【担当者】内村和広、河津里沙（名古屋市立大学）、Tisungane Mwenyekulu、Herbert Chafulumira、Lameck Mlauzi（マラウイ NTP）

【目的】マラウイにおける接触者健診の効率的な実施を目指すため、初発患者及び患者接触者の情報から、接触者の健診発見及び健診外での発見に影響する因子を探り、現状の接触者健診の改善点を調べることを目的とする。

【方法】結核患者接触者感染率調査の準備として行った前向き研究の結果をまとめ、接触者感染率調査体制を構築後、調査を開始する。前向き研究はマラウイ共和国リロングウェの 5 つの患者登録施設で、令和 4 年 1 月～9 月までに新登録された、肺結核の初発患者約 250 人及び初発患者の家族接触者約 500 人を対象とした。接触者のうち接触者健診で Presumptive TB となった者は 74 人（接触者 100 人対 11.0）で、発病確認が 12 人（接触者 100 人対 1.8）の結果を得ており、この結果から実施に向けた調査プロトコル作成と体制作りを行う。

【成果】カウンターパートとのデータ精査により、初発患者 258 人、家族接触者が 658 人となった。患者 1 人当たりの接触者健診受診者は 2.6 人であった。接触者健診で Presumptive TB となった者は 72 人（接触者 100 人対 11.0）と修正された。このうち発病確認が 12 人（接触者 100 人対 1.8）であった。塗抹陽性が 2 人、塗抹陰性が 7 人、他菌陽性 1 人、肺外結核 2 人であった。男性 5 人、女性 7 人、14 歳以下の小児結核が 8 人であった。現在、発病危険因子の分析を進めている。

【結核対策への貢献】途上国における接触者健診の効果について、科学的かつ定量的なデータで検証することで、End TB Strategy にある途上国における接触者健診推進に貢献する。

③肺外結核患者の特徴に関する検討（継続）

【研究担当者】杉浦江、鶴飼友彦、内村和広、吉山崇、河津里沙（名古屋市立大学）

【目的】結核登録者情報システムに蓄積された、肺外結核の発症を伴う新登録結核患者及びその治療成績に関して平成 19～令和 5 年までのデータを解析し、肺外結核罹患者の傾向や特徴、令和 2 年以降の新型コロナウイルス感染症が与えた影響について考察する。

【方法】（ア）活動性結核患者のうち肺外結核患者の割合を、性別、出生国別、年齢階層別、主な部位別の推移を記述し年間変化率を求める。（イ）肺外結核のリスク因子について多変量解析を実施する。（ウ）肺外結核の治療成績について、非治療成功のリスク因子を多変量解析にて検証する。

【成果】平成 19～令和 5 年の間に肺結核と診断された者は 308,909 人で、うち肺外結核と診断された者は 70,634 人であった。特徴として、日本出生者においては 65 歳以上が最も多く、外国出生者では 25

～44 歳の割合が高かった。病巣部位別の頻度は、日本出生者では胸膜炎、肺門・縦隔以外のリンパ節結核、粟粒結核の順に対し、外国出生者は、肺門・縦隔以外のリンパ節結核、胸膜炎、腸結核の順に多かった。全体の傾向として、肺結核患者数の減少と比較し肺外結核患者数の減少率は低く、その患者割合は令和 2 年以降急増した。本研究結果について、学会発表及び論文化を実施した。

【結核対策への貢献】本邦の肺外結核に関するエビデンスを提出し、今後の結核対策におけるエビデンスの構築を目指す。

④BCG 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（継続）

【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と BCG 重大副反応の科学的な定量化を行い、BCG 接種による便益（予防効果）と不利益（BCG 重大副反応）を評価し、BCG 接種制度の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】論文 3 編投稿準備中である。（1 編プレプリント）

【結核対策への貢献】現行の BCG 接種制度の効果について科学的根拠を示すためには、コホートへの介入による比較対照試験のような大規模研究と必要となるが、莫大な予算と大きな倫理的問題（BCG 未接種による不利益）及び公平性の観点から、実行可能性は極めて低い。したがって、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科学的根拠として有用である。

⑤新型コロナウイルス流行下における地域の医療提供体制の総合的評価について（継続）

【研究担当者】濱口由子、丸山幸宏（長崎大学）

【目的】全国の保健所を対象に新型コロナウイルス感染症対策の生産性・効率性分析による評価を行い、限られた資源（コスト）の最適配分について提案を行う。

【方法】財源、人的資源、健康観察、PCR 検査体制、結核対策を含む事業継続などの情報を元に、以下の分析を行う。（ア）包絡分析法（DEA）を用いた効率性評価モデルの定式化。（イ）効率値及び資源配分の目標値の算出によるパフォーマンス分析。（ウ）生産性（効率性の時系列変化）を評価するための全要素生産性分析（DEA による Malmquist Index）。

【成果】感染症病床のある医療機関に対する全国調査を実施。継続予定である。

【結核対策への貢献】DEA は費用対効果をベースに多くの変数を 1 つの指標にまとめ、効率性を比較見当できる実用的な分析方法である。これにより具体的なコスト削減（又は投資増）の目標値を計算し、提示できるため、よりパフォーマンスの高い危機管理対策のあり方に新たな一石を投じることが期待できる。また、これにより健康危機管理下における適切な事業継続計画の中で結核業務の継続性の向上に寄与できる。

⑥長期疫学コホート研究による細菌・ウイルス感染症の認知症発症への関与の解明（継続）

【研究担当者】 鶴飼友彦

【目的】 一般集団を対象とし、各種バイオマーカー（本研究ではウイルス・細菌抗体価）の動脈硬化疾患（本研究では認知症）の発症への関与を、古典的危険因子や生活習慣を調整し分析して、動脈硬化性疾患の効率的な予防を行うための疫学的エビデンスを得ることを目的とする。

【方法】 循環器疫学地域コホート研究（CIRCS 研究）参加者を対象とし、過去に採取された冷凍保存血清を用いて各種細菌及びウイルスの抗体価を測定する。アウトカムの認知症の発症については、参加者の介護保険の認定書類をもとに判断する。

【成果】 次年度以降の抗体価測定のため、検体の決定を行った。

【結核対策への貢献】 結核含めた感染症の動脈硬化性疾患発症のリスクを評価し、エビデンスの構築、そして予防を目指す。

⑦非結核性抗酸菌の感染・発病様式の解明に資する疫学基盤研究（新規）

【研究担当者】 濱口由子、御手洗聡、森本耕三（複十字病院）

【目的】 本研究の目的は、NTM 感染人口及び感染者を特徴づける背景因子を解明（感染背景）、「感染」と「発症」の観察データを揃え、NTM の感染症数理モデルを実装可能にし、感染・発病リスクを明らかにし（リスク分析）、将来の NTM の疾病負荷を明らかにすることで、公衆衛生に与えるインパクトを定量的に評価する（将来予測）ことである。

【方法】（ア）健診受診者の残余血清を用いた一般人口の *Mycobacterium avium* 抗体保有率調査。（イ）データ収集：1）年齢別肺結核届出数及び2）年齢別肺 NTM 症罹患数（推計値）。（ウ）感染症数理モデルによる分析。

【成果】 1 回目の抗体保有率調査を実施し、約 500 検体を協力検査施設に搬送。*Mycobacterium avium* の IgG 検査手法の開発依頼に協力し、検査結果待ち。

【結核対策への貢献】 一般人口を対象とした抗体保有率調査は世界初であり、NTM 感染症のバックグラウンドデータを提供し、NTM 疫学研究領域の基盤を整備するという点で学術的独自性と有用性がある。さらに、この基礎疫学データを、数理疫学的手法で応用することで、NTM の感染症数理モデリングを実装するという挑戦的な取り組みは、NTM 症の数理疫学領域開拓という学術的独創性ととも、本研究における革新部分である。

⑧*Mycobacterium abscessus*（MAB）のヒト気道上皮細胞感染機構の解明（継続）

【研究担当者】 鎌田啓佑、御手洗聡

【目的】 *in vitro* ヒト気道上皮モデルを用いて、*M. abscessus* 感染の初期感染病態を明らかにすること。

【方法】 入手したヒト気道上皮初代細胞 2 系統（健常人中枢気道、COPD 患者小気道由来の上皮細胞）について、Air-Liquid-Interface（ALI）培養でヒト上皮気道モデルを作成しヒト気道上皮モデルの 3 分画（頂端側洗浄液、細胞内及び基底側培地）における代謝物プロファイルが *M. abscessus* subsp *abscessus*（ATCC19977; MOI=3）感染によって 24 時間後にどのように変化するかを液体クロマトグラフ質量分

析計を用いたワイドターゲット分析により評価した。

【成果】健康人中枢気道モデルと比較して COPD 患者末梢小気道モデルではすべての分画でより多くの代謝物が有意に変化し、感染による影響を強く受けたことが示唆された。変化した代謝物のパスウェイ解析では両細胞モデル共通で起きたものとしてアルギニン-プロリン代謝が同定された。また COPD 患者末梢小気道モデルでは感染による Lactic acid の増加が基底側培地及び頂端側培地で著明であったことから、健康人中枢気道モデルと比較して解糖系優位にシフトした可能性が示唆された。

【結核対策への貢献】抗酸菌が通常の抗酸菌培地ではなく気道上皮上でどのように振る舞い、代謝物がどのように変化するかは極めて重要な知見であり、より深い病態の理解につながる可能性がある。

⑨肺非結核性抗酸菌症を防御し得る感染防御免疫の解明（継続）

【研究担当者】森重雄太、中村進一（岡山理科大学）、渡邊峰雄（日本薬科大学）、村瀬良朗、御手洗聡

【目的】肺非結核性抗酸菌症を防御し得るワクチン開発のために、*Mycobacterium avium* 及び *M. abscessus* の感染全過程を含む実験モデルを使用し、各菌に対して成立する感染防御免疫を明らかにする。分担研究課題では、感染防御免疫に寄与すると考えられる菌側因子の解析を実施する。

【方法】*M. abscessus* 3 亜種のバイオフィーム形成能及び構成成分の比較解析、マイクロ流路デバイスを用いた *M. avium*/*M. abscessus* 共培養における増殖速度変化の解析を試みた。

【成果】*M. abscessus* 3 亜種のバイオフィーム形成能及びその超微形態、化学的組成を明らかにした。 α -Mannopyranosyl 及び α -Glucopyranosyl 結合に富む多糖の発現量が、*M. massiliense* において特に多いことを見出した。マイクロ流路デバイスを用いた共培養実験については、菌種識別のために *M. abscessus* へ導入した蛍光タンパク質が維持されず、解析は困難であった。本研究の成果の一部は、日本顕微鏡学会第 80 回学術講演会で発表した。

【結核対策への貢献】肺 NTM 症ワクチンの開発基盤となる基礎的な知見を提供する。

⑩耐性結核の長期多剤併用療法に適した Clinical Breakpoint の検討（継続）

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

【目的】結核患者検体（結核菌集団）には一定の割合で耐性ミュータントが存在するが、現行の薬剤感受性試験（DST）法では単剤による定性的評価のみで、特に Critical Concentration（CC）付近の低濃度耐性株への長期多剤併用による影響は不明である。本研究では、主要抗結核薬の長期多剤暴露による感受性への影響や相乗効果、PK/PD 解析を通じて、多剤耐性結核（MDR-TB）治療により適した CC 設定を目指す。

【方法】結核菌基準株及び臨床分離株を用い、長期培養条件下で MDR-TB 治療の複数のキードラッグによる単剤・併用投与可で菌 MIC やミュータント出現を経時的に評価し、耐性化促進/抑制効果を含む長期多剤併用の影響を検討する。また、治療中の MDR-TB 排菌患者検体（喀痰及び分離株）から菌遺伝子や PK/PD 解析を経時的に行う。

【成果】二次抗結核薬投与中の MDR-TB 患者由来の臨床分離株を tNGS 解析した結果、約半数に耐性ミ

ュータントが出現し、その混在率は高頻度であった。患者喀痰と分離株の混在率の違い及び特性を踏まえ、MIC 変化や薬剤曝露下での菌体への影響について経時的検討を進める。

【結核対策への貢献】多剤併用療法に適した DST 法を用いることでより効果的な治療薬を選択し、治療期間短縮や副作用軽減など結核治療における様々な問題解決が期待できる。

⑪還元発色試薬を用いた抗酸菌 MIC 測定の自動化に関する研究（新規）

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

【目的】還元発色試薬である WST-1 は細菌の発育により呈色する。WST-1 を用いた抗酸菌の自動 MIC 測定方法について検討し、その性能を評価する。

【方法】結核菌、*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *massiliense*, *M. fortuitum* subsp. *fortuitum*, *M. chelonae*, *M. peregrinum* を対象に電子メディエーター3種の添加濃度と吸光度、CFU の相関関係を明らかにする。各菌種の臨床分離株及び基準株を用いて、各菌種に最適な測定条件及び薬剤毎に吸光度のカットオフ値を求め、従来法である目視判定との一致率を明らかにする。

【成果】上記8菌種の基準株を用いて条件検討を行った。*M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *massiliense*, *M. fortuitum* subsp. *fortuitum* において臨床分離株を用いた14薬剤に対する検討を行った。Meropenem と Imipenem が2菌種において2回測定した場合の一致率が60%~80%であったが、他の薬剤については80%~100%の一致を示した。

【結核対策への貢献】抗酸菌 MIC 測定の自動化は検査を大きく簡便化・正確化し、検査の集約化に貢献するとともに抗酸菌症の的確な治療に繋がる。

⑫休眠（VBNC）結核菌の *in vivo* 再活性化実験系の開発（新規）

【研究担当者】森重雄太、村瀬良朗、渡辺史也（明治薬科大学）、鎌田啓佑、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、高木明子、御手洗聡

【目的】先行研究において、電子伝達系阻害薬によって誘導した VBNC 結核菌が培地中のアルブミンによって再活性化するという知見を得た。本研究ではこれを発展させ、生体内における VBNC 結核菌の再活性化機構を解明するべく、細菌感染モデルとして近年その利用が進んでいるカイコを用いた簡便な *in vivo* 再活性化実験系を開発する。

【方法】カイコ5齢幼虫の血リンパ液中に対数増殖期の結核菌 H37Rv 株及び電子伝達系阻害薬処理で誘導した VBNC 結核菌を接種し、カイコの生死及び生存期間を観測した。

【成果】カイコ結核菌感染モデルの基礎を構築した。対数増殖期の結核菌 H37Rv 株を 4×10^7 CFU/larva 接種することで、カイコは48時間以内に死亡した。同量の死菌接種群は生残したことから、結核菌感染及びその病原性によりカイコは死亡したものと考えられる。また、同量の VBNC 結核菌を接種したカイコは、対数増殖期結核菌接種群より遅れて死亡したことから、カイコ生体内で VBNC 結核菌が再活性化している可能性が示唆された。本研究の成果を日本薬学会第145年会にて発表した。

【結核対策への貢献】VBNC 結核菌の再活性化機構を解明し、活動性結核への進展予測、VBNC 結核菌を標的とする創薬に資する知見を蓄積する。

⑬抗原検出技術を応用した迅速な多剤耐性結核薬剤感受性試験法の開発（新規）

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

【目的】結核菌分泌タンパクを分子マーカーとした迅速薬剤感受性試験法を構築し、多剤耐性結核治療薬の薬剤感受性試験を迅速化する。

【方法】薬剤含有・非含有液体培地に結核菌株を接種し 3 日間 37 度で培養する。両培地において分泌されたタンパク量を比較することで薬剤感受性を判定する。これらの結果を MIC 法と比較し、検査精度を明らかにする。

【成果】多剤耐性結核治療向けの BPaLMs レジメンを構成するベダキリン、プレトマニド、リネゾリド、モキシフロキサシンに対する耐性株は世界的に出現が限られており、入手が困難である。そのため、令和 6 年度は人工的に耐性を獲得させた耐性株約 200 株を作成し、開発中の迅速薬剤感受性試験法の評価に必要な耐性株パネルを整備した。

【結核対策への貢献】多剤耐性結核の薬剤感受性試験法を迅速化できる可能性がある。

⑭非結核性抗酸菌のヒト-ヒト感染における伝播経路の特定と遮断効果の検証（新規）

【研究担当者】御手洗聡、小宮幸作（大分大学）、吉田光範（国立感染症研究所）

【目的】ヒトからヒトへ感染する *Mycobacterium abscessus* species (MABS) の伝播経路を推定し、介入による効果を検証することで、急増する非結核性抗酸菌症の拡大抑制を目指す。

【方法】患者、医療従事者、院内外の広範な環境調査と分離菌の全ゲノム解析を行うことで、非結核性抗酸菌の伝播経路の実態を明らかにし、さらに推定経路の遮断効果（標準予防策の徹底や紫外線によるバイオエアロゾルコントロール）を検証する。

【成果】MABS の院内感染施設で環境調査を実施し、バイオエアロゾル及び環境から MABS を分離することに成功した。ゲノム解析を実施し、患者分離株との関連を解析している。

【結核対策への貢献】翻って同じバイオエアロゾル感染である結核菌の伝播対策に貢献する可能性がある。

⑮非結核性抗酸菌の感染・発病様式の解明に資する疫学基盤研究（新規）

【研究担当者】御手洗聡、濱口由子、森本耕三（複十字病院）

【目的】NTM 感染人口及び感染者を特徴付ける背景因子を解明する（感染背景）。また「感染」と「発症」の観察データを揃え、NTM の感染症数理モデルを実装可能にし、感染・発症リスクを明らかにする（リスク分析）。さらに将来の NTM の疾病負荷を明らかにすることで、公衆衛生に与えるインパクトを定量的に評価する（将来予測）。

【方法】年齢別 MAC 抗体保有率調査として、健診受診者の抗体検査及び性・年齢・BMI の情報を収集

する（仙台での実施を計画）。年齢別肺結核届出数は感染症発生動向調査（厚生労働省）を利用する。また、年齢別肺 MAC 症罹患数（推計）として、抗酸菌検査データ（民間抗酸菌検査 DB）を利用予定である。これらの情報を基に感染症数理モデルによる分析を実施する。

【成果】宮城県結核予防会複十字健診センターの協力を得て、健常成人から 400 検体以上の血清サンプルを収集した。現在 *M. avium* に対する抗体を測定中である。

【結核対策への貢献】感染状態に対応する一般人口の抗体保有率データを得ることができれば、NTM の感染症数理モデルの実装を実現できる。

⑯結核菌による宿主細胞死の機構解析（新規）

【研究担当者】瀧井猛将

【目的】結核菌は免疫系・非免疫系の細胞に対して細胞死を誘導する。また、この細胞死は菌の病原性と比例している。本研究では強毒株生菌による宿主細胞死の機構について解析する。

【方法】RNAseq 法を用いて病原性の異なる菌種間での細胞死の誘導機構を解析する。推定された因子の関与を遺伝子過剰発現や欠損株を作成して検証する。

【成果】結核菌生菌による線維芽細胞の細胞死の機構を明らかにした。

【結核対策への貢献】結核菌の病原性の解明と結核の新たな診断、治療薬の開発へ貢献する。

⑰結核感受性に関与する転写因子 MafB による結核肉芽腫形成の制御（継続）

【研究担当者】引地遥香、中村創、大森志保、瀬戸真太郎、土方美奈子、慶長直人

【目的】私たちは、結核において MAFB が IFN 応答や代謝制御に関与することを、ヒトマクロファージを用いた研究で示している。令和 6 年度は、マクロファージ特異的に *Mafb* を欠損するマウスを用いて、*Mafb* の機能を解析した。

【方法】結核菌感染後の *Mafb-cKO* マウス及びコントロールマウスの骨髄マクロファージ（BMMs）の細胞内菌数の算定を行った。さらに *Mafb-cKO* マウスと C3HeB/FeJ マウスの交配により確立した FeJ *Mafb-cKO* マウスの結核菌感染後の、肺内菌数の算定と病理組織評価を実施した。

【成果】感染後 3～7 日後において *Mafb-cKO* マウス BMMs はコントロール BMMs よりも有意に高い菌数を示した。FeJ *Mafb-cKO* マウスではコントロールマウスよりも高い肺内菌数を示す傾向があった。感染 10 週において、コントロールマウスの肺には異なる細胞集団からなる外縁により区分された円形の乾酪壊死病巣が肺葉の先に観察された。FeJ *Mafb-cKO* マウスには、マクロファージ様細胞の集積のみが観察され、乾酪壊死病巣は形成されなかった。

【結核対策への貢献】*Mafb* が、マクロファージ内結核菌殺菌能及び、乾酪壊死を伴う肉芽腫形成に関与することを示した。本研究は、活動性結核の進行と宿主遺伝子の関連を説明する大きな手掛かりとなる。

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、若林佳子、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が結核に特異的であることを示すには、通常の肺炎とは異なる反応であることを検討する必要がある。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】ハノイ肺病院（結核患者）及び隣接する Thanh Nhan 総合病院（市中肺炎中心）からの検体収集計画を立案し、倫理委員会承認後、検体を収集した。結核研究所では、喀痰検体の DNA 保存・抽出方法、PCR 増幅、NGS を用いた 16S rRNA 遺伝子配列解析による細菌同定法を検討した。

【成果】Thanh Nhan 総合病院でリクルートされた市中肺炎では、細菌学的に起炎菌を確認できない症例が多く、臨床診断、一般抗菌薬に対する反応性により診断され、日本側の喀痰検体の 16S rRNA 遺伝子配列解析による細菌同定とあわせ総合的に診断することとした。ハノイ肺病院では同時期に 70 例の結核疑いの患者がリクルートされた（45 例で培養陽性）。全例で血液サンプルを収集できた。

【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貴重な検体がパネル化された。

②ベトナム医療従事者の結核感染抵抗性指標の探索（新規）

【研究担当者】慶長直人、若林佳子、宮林亜希子、瀬戸真太郎、土方美奈子

【目的】結核菌への曝露に関わらず潜在性結核感染症（LTBI）が成立しない長期非感染者が存在する可能性は古くから指摘されている。我々はベトナム、ハノイ市に活動の拠点を持ち、これまで 600 名を超える医療従事者の参加のもと、40 歳以上で IGRA 陽性者が 36.6%に達していたことと同時に、結核菌への曝露頻度が高い上に長期間に渡るものの、IGRA 検査で陰性を示した比較的高年齢層の医療従事者の存在を明らかにした。本課題では、新たな研究を立ち上げ、既提供試料とあわせた解析を行い、抵抗性に関連する宿主因子の探索と解明を目指す。

【方法】ハノイ市で 40 歳以上の医療従事者の研究協力を得る。現地研究者による臨床疫学情報の解析に加え、日本側で全血液 RNA 発現解析を行い、結核感染抵抗性に関連する RNA 発現パターンを探索する。

【成果】令和 6 年度は、現地研究者と研究プロトコルを策定し、倫理委員会の承認を得た。新たな共同研究先を含む 3 病院で 40 歳以上の医療従事者 200 名の同意を得て、質問紙調査、IGRA 検査、血球、血漿、RNA 保存液を添加した全血の提供を受けた。

【結核対策への貢献】世界の結核を減らすための結核ワクチン開発では、ワクチン効果の指標の解明が急務である。結核感染抵抗性関連宿主因子の探索は、ワクチン効果指標の候補となるバイオマーカー研究につながる可能性がある。

8. その他

①Innovating anti-tuberculosis drug susceptibility testing with a novel and rapid non-culture based phenotypic test using MPT64 biomarker（継続）

【研究担当者】御手洗聡、竹内力矢（株式会社タウンズ）、Kato Midori Maeda（University of California San Francisco）、Ramon Basilio（National Tuberculosis Reference Laboratory, Research Institute of Tropical Medicine, the Philippines）

【目的】MPT64 を指標とする簡便な感受性検査法の開発を行う。

【方法】MGITによる薬剤感受性検査を基準として、MPT64をマーカーとする感受性検査の評価を行う。規定濃度の薬剤を含有する液体培地に前処理した喀痰を加え、24～48 時間インキュベーションした後、培地中の MPT64 放出量を測定する。現時点では超高感度 ELISA を使用しているが、株式会社タウンズが開発中の簡易型高感度検出装置による測定に移行する予定である。MPT64 は生菌からしか分泌されないなので、その特性を生かして治療経過（効果）の判定にも使用する。

【成果】*in vitro*でのベダキリン、リネゾリド、プレトマニド/デラマニド及びモキシフロキサシンに対する検査システムの構築に関して、MPT64 をマーカーとする感受性検査の標準手順書を作成した。測定装置の購入と輸送を進めている。

【結核対策への貢献】簡便な表現型感受性検査法を開発することにより、結核高まん延地域での耐性結核治療を効率化することができる。

②モンゴル国における結核と鼻疽の制圧（継続）

【研究担当者】御手洗聡、村瀬良朗、大薄麻未、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、森重雄太、高木明子、木村享史（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国際共同研究所）

【目的】モンゴル国において結核と鼻疽に焦点を当て、それらのコントロールを目的とした研究を行う。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、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。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。分離した結核菌（群）を *M. bovis* LAMP で解析し、陽性となった菌株の遺伝型を解析する。ウランバートル市の District（現時点では未定）をパイロットサイトとし、prevalence survey を行う。上記の解析によって得られた知見を基に、動物－ヒト間における結核の流行リスクを評価する。また、ヒト結核の感染制御対策ガイドラインの改訂を行う。

【成果】2,000 株以上の結核菌ゲノムを解析したが、*M. bovis* は分離されなかった。次世代シーケンサーにより、迅速な耐性遺伝子検査システムを確立した。

【結核対策への貢献】モンゴル国では *M. bovis* の感染リスクはほぼないと結論づけられた。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。

③BCG 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、大原直也（岡山大学）、山本三郎（国立感染症研究所）

【目的】BCG の副反応として分離された臨床株の表現系について細菌学的・免疫学的な手法で解析する。
BCG の臨床分離株と製品株間のゲノム比較から副反応に関連した遺伝子を検索する。

【方法】臨床分離株と製造品株間の生化学的な性状とゲノム変異の比較を行い、表現系とゲノム変異による病原性との関連を検証する。

【成果】BCG の副反応疑いの臨床分離株の収集を行った。

【結核対策への貢献】安全性の検証と菌の病原性発現の機構の解明に繋がる。

④Facilitating local universal TB testing with LF ECO (FLUTTE) : Validation in children, health care workers, and PLHIV with robust comparators-G2024-105R1 (新規)

【研究担当者】御手洗聡、Ippei Soma (Acoustic Innovations)、Ellen Mitchell (Institute for Tropical Medicine, Belgium)、Emilio Valverde (Fundação Aurum)、Grant Theron (Stellenbosch University)、Celso Khosa (Instituto Nacional de Saúde)、Eric Wobudeya (World Alliance for Lung and Intensive Care Medicine in Uganda)

【目的】喀痰量の増加及び良質化のための紙製ラングフルートの効果に関する研究を行う。

【方法】紙製のラングフルートを用いて、カメルーンで大規模な前向き比較試験を実施し、喀痰が採取できない症例を 60%減少させることができた。これを受けて、研究地域を拡大してラングフルートを使用した群と使用しない群で喀痰量、抗酸菌塗抹陽性度、Xpert MTB/RIF 陽性度を比較し、紙製ラングフルート使用の有意性を評価する。

【成果】GHIT 資金を獲得した (令和 7 年 2 月)。研究開始の準備中である。

【結核対策への貢献】良質な喀痰を採取することで、結核の診断効率を向上させる。

2. 研修事業

1. 国内研修

令和 6 年度の研修受講者総数は 667 名であった。各科が担当する研修の詳細は次のとおりである。

(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 令和 6 年 6 月 18 日～21 日 受講者数 22 名

第 2 回 令和 6 年 11 月 5 日～ 8 日 受講者数 30 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

受講者数 6 名

期間：Ⅰ期 令和 6 年 5 月 13 日～17 日

Ⅱ期 令和 6 年 9 月 2 日～ 5 日

Ⅲ期 令和 7 年 2 月 3 日～ 7 日

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、東京都健康安全研究センター、新宿区保健所及び国立病院機構東京病院の視察を行った。

3) 医師・臨床コース

期間：令和 6 年 11 月 28 日～30 日 受講者数 11 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) 結核疫学調査実践コース

期間：令和 6 年 12 月 18 日～20 日 受講者数 29 名

令和 6 年度新規に開始したコースである。アウトブレイク時だけでなく、平時から公衆衛生の向上や感染症拡大防止、実践的かつ対応力の向上を目指している。結核を題材として、疫学データ解析、実地疫学と分子疫学調査の連携、接触者健診の質問票の作成や集団発生、サーベイランスからアウトブレイクの探知など、演習を多く取り入れる内容とした。

5) 結核行政担当者コース

期間：令和 6 年 10 月 8 日～11 日

受講者数 35 名（うち事務 22 名、技術 13 名）

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) 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 405 名
期間：第 1 回 令和 6 年 5 月 21 日～24 日	受講者数 69 名
第 2 回 令和 6 年 6 月 4 日～ 7 日	受講者数 69 名 (オンライン開催)
第 3 回 A 令和 6 年 9 月 24 日～27 日	受講者数 68 名
第 3 回 B 令和 6 年 10 月 1 日～ 4 日	受講者数 54 名
第 4 回 令和 6 年 10 月 22 日～25 日	受講者数 68 名
第 5 回 令和 6 年 12 月 10 日～13 日	受講者数 77 名 (オンライン開催)

対象：保健師、看護師、診療放射線技師、薬剤師、臨床検査技師等

内容：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。感染症法の解釈と運用、結核の基礎（感染・発病、診断・菌検査・治療）、服薬支援（DOTS）、接触者健診の基礎、院内感染対策、コホート検討会の実践等を学び、行政と医療機関の業務を理解し、連携強化に向けた内容となっている。また、近年、増加傾向となっている外国出生結核患者への服薬支援とコミュニケーションの実際、医療ケースワーカーとの連携も紹介した。

2) 保健師・対策推進コース

期間：令和 6 年 9 月 10 日～13 日 受講者数 53 名

対象：結核担当 2 年目以降の保健師等

内容：保健所や本庁での結核対策強化に向けたより専門性を高めたコース。結核の基礎から対策強化への活用を学ぶ内容で、結核の集団発生対応、結核対策評価からコホート検討会の事業計画策定の演習、分子疫学の活用を取り上げた。また、患者中心の支援を目指し、精神科領域の看護教育、産業医の視点から慢性感染症患者の対応について、「困難事例へのアプローチ」「患者とのコミュニケーションー産業医の視点からー」を取り入れた。

3) 最新情報集中コース

期間：令和 6 年 11 月 14 日～15 日 受講者数 55 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

内容：制度や治療法に関する最新情報、対象別研究・活動報告、低まん延下での結核対策

研究・活動報告：高齢者結核の現状と課題、結核菌の分子疫学調査、潜在性結核感染症（LTBI）治療中に発病した外国出生結核患者の事例を取り上げた。

結核の過去・未来：患者支援を新たな視点を取り上げ「低まん延国の「結核終息戦略」とは何か」「結核 病める人の視点」として結核の過去から未来を改めて考える機会とした。

外国出生結核患者への対策と題し、行政書士の業務と結核とのかかわり、入国前結核スクリーニング、帰国時結核治療継続支援事業の現状と課題を取り上げた。

4）結核院内感染対策担当者コース（オンライン開催）

期間：令和 6 年 11 月 23 日

受講者数 21 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）

内容：院内感染対策の基礎、実践活動紹介として「結核病所をもたない施設での結核対策」「結核患者・結核疑い患者の対応ー結核病棟を持つ病院の院内感染ー」、結核集団発生と対策、患者を中心とした日本版 DOTS 及び患者とのコミュニケーションを取り上げた。

2. 結核予防技術者地区別講習会

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、医師、看護師・保健師その他結核対策担当者に対し結核対策の最新情報を提供してきた。令和 6 年度は北海道を除く全地区で実地開催した。各地区の参加者数は以下のとおりである。

北海道（オンライン）	令和 6 年 7 月 11 日～12 日	アクセス数：81 回線
東北（岩手県）	令和 6 年 7 月 18 日～19 日	受講者数：140 名
関東甲信越（神奈川県）	令和 6 年 8 月 8 日～ 9 日	受講者数：490 名
東海北陸（岐阜県）	令和 6 年 7 月 4 日～ 5 日	受講者数：170 名
近畿（兵庫県）	令和 6 年 8 月 22 日～23 日	受講者数：237 名
中国四国（徳島県）	令和 6 年 7 月 25 日～26 日	受講者数： 71 名
九州（長崎県）	令和 6 年 8 月 1 日～ 2 日	受講者数：121 名

3. セミナー等学術事業

結核対策能力の維持・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 83 回日本公衆衛生学会総会自由集会

結核集団発生の対策に関する自由集会を令和 6 年 10 月 29 日（火）、日本公衆衛生学会総会（札幌市）に併せてハイブリッドにて開催し、会場参加者は約 70 名、オンライン視聴アクセス数は 300 回線であった。報告事例は盛岡市より「市内専門学校における留学生の結核集団感染事例」及び岐阜県より「日本語学校における結核集団感染事例」の 2 事例の結核集団発生報告があった。講演後、質疑及び

全体討議を通して集団発生対応について情報共有と今後の集団発生の拡大予防方策について議論を行った。

（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。令和 6 年度は 12 月 7 日（土）に 26 名の修了者の参加を得、最近の結核対策における重要事項の共有、結核に関する特定感染症予防指針の改定に向けた議論を行った。

（３）結核対策推進会議

令和 7 年 3 月 7 日（金）にオンライン開催した。令和 6 年度は、結核低まん延化時代の結核対策－過去に学び時代を見据える－をテーマに開催した。最新の結核対策動向では、薬剤耐性結核菌検査を遺伝子で把握する検査を含む今後の結核菌検査の技術、結核治療 2024 の解説、入国前結核スクリーニングの動向から今後の対策強化を考える機会とした。

後半は、《低まん延下をさらに進めるための対策：諸外国、他疾患の経験から学ぶ》のワークショップを行った。すでに低まん延化している欧米諸国の結核対策では、これからの結核対策を世界レベルで考える視点が明らかになり、ハンセン病からの学びでは、感染症と人権について歴史的視点での再認識をした。多国籍・多文化を抱える地域での結核対策として、医療通訳者の導入対策等、多角的な視点で課題・展望を検討した。本庁や保健所、医療機関等からアクセス数 422 回線の参加を得た。

（４）世界結核デー記念国際結核セミナー

令和 7 年 3 月 6 日（木）にオンライン開催した。令和 6 年度は、外国人に関連した結核をテーマに開催した。基調講演では、台湾 CDC のアニタ・チャン氏が台湾における結核対策（外国人の結核、多剤耐性結核を含め）についてビデオ講演を行った。次いで、名古屋市保健所及び墨田区保健所から外国人集団における結核集団発生、大阪市保健所から外国人に対する結核対策の概要、結核研究所から外国人結核患者の治療途中の帰国支援に関連して講演した。地域の結核対策を司る都道府県本庁、保健所、大学等からアクセス数が 428 回線あった。

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及び医療機関等からの相談窓口（結核研究所ウェブ質問相談フォーム及び電話）を担当し、各種相談に対応した。1 年間の相談件数は 917 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 193 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

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。また、帰国時結核治療支援事業への通訳支援の実施をしている。

1) 体制：8言語、11名で実施。(英語、韓国語、中国語、ミャンマー語(2名)、ベトナム語、ネパール語(3名)、タガログ語、インドネシア語)。

2) 相談の概要：

①相談件数：相談件数は計1,321件(電話相談は40件、診療支援は1,281件)であった。

②電話相談実績：通訳依頼は28件、一般的な結核相談は3件、母語での相談は5件、翻訳依頼は4件であった。

・言語別通訳依頼(ネパール語12件、ミャンマー語4件、インドネシア語3件、英語3件、ベトナム語2件、中国語2件、ヒンディー語1件、タガログ語1件)であった。

・相談者：外国人本人(5件)、医療機関等(5件)、保健所(29件)、監理団体(1件)。

・電話相談は、通訳に関すること(入退院時の説明、LTBI治療、在留資格の更新等)、一般相談(外国人従業員の結核発病、NTM症、受診方法等)翻訳依頼等であった。

③診療支援実績：国別実績(延数)は、ネパール：395件(30.8%)が一番多く、ミャンマー：294件(23.0%)、ベトナム：257件(20.1%)、中国：222件(17.3%)が上位を占めている。診療支援は前年度と比較して約2倍の増加率である。

(2) 帰国時結核治療支援事業への通訳支援

令和5年9月より対策支援部での本事業は、帰国前の患者へ「帰国前ガイダンス」の実施である。ガイダンス時の通訳支援は30件であった。内訳は、インドネシア語(15件)、ベトナム語(7件)、タガログ語(4件)、中国語(3件)、ミャンマー語(1件)であった。

3. 国際協力事業

1. 国際研修

JICA 課題別研修「健康危機に対応する結核対策－革新的技術を用いた保健システム構築－」及び「UHC 時代の結核検査マネジメント強化」は、令和 6 年度はともに来日研修の方式で実施した。

地域別参加者数（エジプト、エリトリア、パプアニューギニア、タイ（2 名）、東ティモール、中国、ミャンマー、日本（2 名）、エリトリア・マリ、マーシャル諸島、タイ（2 名））

	アジア、 太平洋地域	アフリカ、 中東	他地域	総計
健康危機に対応する結核対策－革新的技術を用いた保健システム構築－	6	2	2（日本）	10
健康危機における結核制圧と薬剤耐性のための最新診断－実施指導による基礎技術から次世代シーケンス－	3	2	0	5
計	9	4	2	15

（1）健康危機に対応する結核対策－革新的技術を用いた保健システム構築－

期間：令和 6 年 6 月 24 日から 8 月 9 日

前年度に引き続き、来日研修で実施し、以前の来日研修の経験を活用しカリキュラムを構成した。前年度同様に、結核患者の発見強化を重視した。表題にある健康危機については例年 WHO 講師の講義であったが、令和 6 年度は国立感染症研究所、国立国際医療研究センター、東京都健康安全研究センターの講師を招き、日本の新型コロナウイルス感染症対応に関連した講義を組み入れ、この分野の強化を行った。本会が関わる技術支援活動の研修への活用として、令和 6 年度も引き続きネパールにおける積極的患者発見活動とともに、JICA を通じて技術支援を行ったフィリピンにおける患者発見調査事例を、新技術である AI-CAD（AI-Powered Computer-Aided Detection: AI を活用した異常陰影検出）を活用したレントゲン検査を用いた結核スクリーニングによる患者発見強化の事例として紹介し討議した。また、令和元年度以来初めて視察研修（山梨県）を実施した。研修員は、講義・討議で学んだ知識・技術を活用し結核対策改善案の提案の作成・発表を行った。

（2）UHC 時代の結核制圧と薬剤耐性－実施指導による基礎技術から次世代シーケンス－

期間：令和 6 年 10 月 3 日～12 月 11 日

今回の研修では、次世代シーケンスを使った検査や分子疫学なども学び、主要な結核菌検査を網羅し、講義や実習によって技術を習得することができるように実施した。また、検査技術を学ぶだけでなく、結核対策の検査分野における指導者を育成することを目的しており、指導者として必要なマネジメント、トレーニング法、品質保証などに関わるリーダーシップ研修を含んでいる。また講義とともに東京都北区保健所、埼玉県衛生研究所、私立検査会社：HU グループ SRL、医療廃棄物処理施設：日本衛生株式会社、立川地域防災センターを視察し、日本の保健行政や検査施設での品質保証の取り組み、医療廃棄物

などリスク管理を学んだ。帰国後の活動計画は、研修員全員が自分の仕事に関係した実現可能性の高い計画を所属施設と検討しながら策定することができた。活動計画の最終発表では WHO 本部から検査担当の専門家がレフェリーとして参加した。

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（インドネシア国で開催）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 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

令和 6 年度は、1 名の日本人医師に対して研修を実施したが、所属が国立感染症研究所であり該当予算からの支出は行わなかった。

(2) 国際結核情報センター事業

事業内容は次のとおりである。

- 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・提供を行う。
- ②結核問題に大きな影響を与える HIV/AIDS に関する情報収集を行う。
- 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情報発信啓発を行う。

【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。

【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。

②結核対策戦略技術諮問会議、国際結核肺疾病対策連合（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 : 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、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、本会職員が、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

１）タイ：主として結核対策課スタッフに対して、令和 7 年に実施予定の全国結核有病率調査のプロトコル作成への技術協力を実施した。また、結核薬剤耐性調査について、次回調査案の検討のために、サーベイランス情報を活用し、耐性検査実施率の推移及びその推移に伴い検査を受けた患者中の RFP 耐性頻度がどのように変化しているかの分析への技術支援を行った。

２）カンボジア：前年度開始された第 3 回全国有病率調査実施中のモニタリングと終了後の実施状況のまとめと結果分析・解釈及び結果の対策強化への活用のための技術協力を行った。フィールド調査は令和 6 年 5 月に終了し、令和 6 年 9 月、令和 7 年 3 月に調査実施状況と結果についての結核センターと関係者が都議するワークショップを開始した。

３）フィリピン：フィリピン国モンテンルパ市プタタン保健センターにおいて実施されている患者強化活動（結核症状の有無にかかわらず、保健所受診者に対してレントゲンを活用した結核スクリーニングを実施）に関するモニタリング方法について技術的助言を行った。

４）ザンビア：ルサカ市において、結核対策に関するオペレーショナルリサーチの結果を発表し討議するセミナーを実施した。

5) モンゴル：モンゴルは WHO の推計に基づく患者発見率が低いまま推移しているため、実際の患者数の推定や患者発見に貢献する対策活動について技術的助言を行った。また、共同研究推進のための会議の開催を支援した。

6) インド：私的医療機関との連携について、今後の PPM 分野での協力推進のために日本の経験とインドの経験の情報交換を行った。

(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) 国際協力研究推進事業

①結核研究・結核対策を促進するために、インドネシアで開催された The Union の世界会議(55st 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を行った。結核問題及び対策に関連した 7 課題の発表と質疑・討論が行われた。当研究所職員は、研究発表セッションの共同議長を務めた。

②WHO と共催で結核診断強化のためのワークショップ(Workshop “Strengthening TB Diagnostics in the Western Pacific Region”)を結核研究所において開催した。WHO 西太平洋地域の国からの参加者等 58 名が参加した。

③結核に関連する国際会議参加：バングラデシュで開催された私的医療機関との連携(PPM)に関する the Stop TB PPM Working Group 会議、スイスで開催された WHO Global Task force on TB impact measurement 会議に出席した。

4. 入国前結核スクリーニング精度管理事業

(1) 入国前結核スクリーニング精度管理事業

【担当者】大角晃弘、鵜飼友彦、李祥任、杉浦江、Kaung Si Thu、内村和広、吉山崇、高木明子、菅本鉄広、松本宏子、加藤誠也

【目的】日本政府が実施する入国前結核健診事業の精度を評価し、円滑な事業運営に資する。

【方法】これまでに国際移住機関 (IOM) により構築された WEB プラットフォーム (JPETS Information Management System, J-IMS) を介して、現地健診医療機関から入国前結核健診事業 (JPETS) に関する情報を入手し、情報の整理・分析・事業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課題や解決法について整理し、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】厚生労働省・IOM と協力しつつ、同事業が円滑に実施されるように対象国における指定健診医療機関及び検査機関の整備状況を把握し、必要な改善を推進した。関係者を対象とするオリエンテーションを実施し、本事業が、令和 7 年春から開始されるようにした。

【結核対策への貢献】入国前結核健診事業 (JPETS) の円滑な運営に資する。

2023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	2023年7月	Teo AKJ, Morishita F, Islam T, Viney K, Ong CWM, Kato S, Kim H, Liu Y, Oh KH, Yoshiyama T, Ohkado A, Rahevar K, Kawatsu L, Yanagawa M, Prem K, Yi S, Tran HTG, Marais BJ	Tuberculosis in older adults: challenges and best practices in the Western Pacific Region.	Lancet Reg Health West Pac. 2023;36:100770
副所長	2023年7月	Hang NTL, Hijikata M, Maeda S, Thuong PH, Huan HV, Hoang NP, Tam DB, Anh PT, Huyen NT, Cuong VC, Kobayashi N, Wakabayashi K, Miyabayashi A, Seto S, Keicho N.	Host-pathogen relationship in retreated tuberculosis with major rifampicin resistance-conferring mutations.	Front Microbiol. 2023;14:1187390.
副所長	2023年8月	Keicho N, Morimoto K, Hijikata M.	The challenge of diagnosing primary ciliary dyskinesia: a commentary on various causative genes and their pathogenic variants.	J Hum Genet. 2023;68(8):571-575.
副所長	2023年10月	Ito M, Morimoto K, Ohfuji T, Miyabayashi A, Wakabayashi K, Yamada H, Hijikata M, Keicho N.	FOXJ1 Variants Causing Primary Ciliary Dyskinesia with Hydrocephalus: A Case Report from Japan.	Intern Med. 2024;63(10):1433-1437
副所長	2024年1月	Keicho N, Hijikata M, Miyabayashi A, Wakabayashi K, Yamada H, Ito M, Morimoto K.	Impact of primary ciliary dyskinesia: Beyond sinobronchial syndrome in Japan.	Respir Investig. 2024;62(1):179-186
副所長	2024年3月	Takeuchi K, Abo M, Date H, Gotoh S, Kamijo A, Kaneko T, Keicho N, Kodama S, Koinuma G, Kondo M, Masuda S, Mori E, Morimoto K, Nagao M, Nakano A, Nakatani K, Nishida N, Nishikido T, Ohara H, Okinaka Y, Sakaida H, Shiraishi K, Suzuki I, Tojima I, Tsunemi Y, Kainuma K, Ota N, Takeno S, Fujieda S.	Practical guide for the diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia.	Auris Nasus Larynx. 2024;51(3):553-568.
企画主幹	2023年5月	Ito M, Furuuchi K, Fujiwara K, Kodama T, Uesugi F, Tanaka Y, Yoshiyama T, Ohta K, Morimoto K	The Clinical Course of Mycobacterium Avium Complex Pulmonary Disease With Bacterial Co-infection at Diagnosis	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2023;207:A2970
企画主幹	2023年5月	Shimoda M, Morimoto K, Yoshiyama T, Tanaka Y, Furuuchi K, Fujiwara K, Ito M, Nishimura M, Yoshimori K, Ohta K	Usefulness of gastric aspirates for diagnosing nontuberculous mycobacteriosis.	Scientific reports. 13(1):7858-7858
企画主幹	2023年5月	網島優, 池上靖彦, 泉川公一, 奥村昌夫, 桑原克弘, 齋藤武文, 佐々木結花, 高橋洋, 露口一成, 横山敏之, 吉山崇, 阿部聖裕, 川崎雅之, 川島正裕, 木村啓二, 黒沼幸治, 小林岳彦, 高橋典明, 豊嶋幹生, 西堀武明, 南方良章, 網島優, 伊藤穰, 岩本朋忠, 佐野千晶, 高木明子, 樋口武史, 本間光信, 御手洗聡, 柳原克紀, 吉田志緒美, 日本結核・非結核性抗酸菌症学会	耐性遺伝子検査の有無を考慮した結核治療開始時の薬剤選択	結核. 2023;98(3):127-131
企画主幹	2023年7月	Shimoda M, Yoshiyama T, Tanaka Y, Morimoto K, Okumura M, Kodama T, Kei Nakajima, Kozo Yoshimori, Ohta K	Relationship between the thickness of erector spinae muscles and mortality in patients with pulmonary tuberculosis	Respir Investig. 2023;61(4):511-519
企画主幹	2023年9月	Shimoda M, Yoshiyama T, Tanaka Y, Morimoto K, Okumura M, Kodama T, Yoshimori K, Ohta K	Characteristics of pleural effusion due to paradoxical response in patients with pulmonary tuberculosis	J Infect Chemother. 2023;29(9):890-894
企画主幹	2023年9月	Ito M, Furuuchi K, Fujiwara K, Watanabe F, Kodama T, Uesugi F, Tanaka Y, Yoshiyama T, Kurashima A, Ohta K, Morimoto K	Multiple bacterial culture positivity reflects the severity and prognosis as bronchiectasis in Mycobacterium avium complex pulmonary disease.	Respiratory medicine. 2023;219:107417

企画主幹	2023年9月	Osawa T, Watanabe M, Morimoto K, Yoshiyama T, Matsuda S, Fujiwara K, Furuuchi K, Shimoda M, Ito M, Kodama T, Uesugi F, Okumura M, Tanaka Y, Sasaki Y, Ogata H, Goto H, Kudoh S, Ohta K	AHL score for predicting mortality risk in patients with pulmonary tuberculosis.	Chest. 2024;165(2):267–277
主幹	2023年7月	永石真知子, 小向潤, 松本健二, 橋本美穂, 下内昭	潜在性結核感染症の外国人留学生に対する服薬支援-専門学校における結核集団感染事例	結核.2023;98(5):159–163
臨床・疫学	2023年5月	李祥任	移民・外国出生者の結核対策-保健医療システムの内外で取り組む必要性	公衆衛生. 2023;87(5):410–417
臨床・疫学	2023年6月	Lee S, Nguyen NHT, Takaoka S, Do AD, Shirayama Y, Nguyen QP, Akutsu Y, Takasaki J, Ohkado A	A Study on the Health-Related Issues and Behavior of Vietnamese Migrants Living in Japan: Developing Risk Communication in the Tuberculosis Response.	International journal of environmental research and public health. 2023;20(12):6150. doi: 10.3390/ijerph20126150.
臨床・疫学	2023年10月	Kasuya S, Imai A, Uchimura K, Ohkado A, Kawatsu L	Epidemiology of latent tuberculosis infection in Japan-born and foreign-born children in Japan	Western Pacific Surveillance and Response Journal. 2023;14(4):22–28
臨床・疫学	2023年11月	Ukai T, Takahiro Tabuchi	Association between social isolation and loneliness with COVID-19 vaccine uptake in Japan: a nationwide cross-sectional internet survey.	BMJ open. 2023;13(11):e073008
臨床・疫学	2023年12月	Ukai T, Maruyama T, Tomioka S, Fukui T, Matsuda S, Fushimi K, Iso H	Predictors of hospital mortality and multidrug-resistant pathogens in hospitalized pneumonia patients residing in the community.	Heliyon. 2023;9(12):e22303
臨床・疫学	2024年1月	Nguyen QP, Do AD, Lee S	日本における外国生まれ結核患者の早期発見とケアに関する課題と展望: ベトナム移民のための健康・結核支援ネットワークの経験から	公衆衛生. 2024;88(1):68–77
臨床・疫学	2024年1月	大角晃弘	治療中に出国する外国生まれ結核患者の治療継続支援の取り組み.	公衆衛生. 2024;88(1):78–84
臨床・疫学	2024年1月	Okada K, Yamada N, Takayanagi K, Hiasa Y, Kitamura Y, Hoshino Y, Hirao S, Yoshiyama T, Onozaki I, Kato S	Applicability of artificial intelligence-based computer-aided detection (AI-CAD) for pulmonary tuberculosis to community-based active case finding	Trop Med Health. 2024 Jan 2;52(1):2
臨床・疫学	2024年2月	Iwasaki H, Salmon S, Matsuzawa Y, Lee S, Takagi K, Nomoto H, Ishikane M, Ujiie M, Ohmagari N	Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN) focal point engagement meeting with partners in Japan	Western Pac Surveill Response J. 2024;15(5 Spec edition):1–3
臨床・疫学	2024年3月	Ohkado A, Lee S, Yoshie A, Sugiura K, Kasuya S, Uchimura K, Queri A, Nguyen AP, Prayogi IA, Doi K, Kawatsu L	Ensuring continuous TB treatment across Asian borders	Public Health Action. 2024;14(1):20–25
抗酸菌	2023年4月	Togawa A, Chikamatsu K, Takaki A, Matsumoto Y, Yoshimura M, Tsuchiya S, Nakamura S, Mitarai S	Multiple mutations of Mycobacterium intracellulare subsp. chimaera causing false-negative reaction to the transcription-reverse transcription concerted method for pathogen detection.	Int J Infect Dis. 2023;133:14–17
抗酸菌	2023年4月	Uwamino Y, Aono A, Tomita Y, Morimoto K, Kawashima M, Kamata H, Sasaki Y, Nagai H, Hasegawa N, Mitarai S	Diagnostic Utility of a Mycobacterium Multiplex PCR Detection Panel for Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections.	Microbiol Spectr. 2023;11(3):e0516222
抗酸菌	2023年5月	Fujiwara K, Aono A, Asami T, Morimoto K, Kamada K, Morishige Y, Igarashi Y, Chikamatsu K, Murase Y, Yamada H, Takaki A, Mitarai S	In Vitro Synergistic Effects of Omadacycline with Other Antimicrobial Agents against Mycobacterium abscessus	Antimicrobial agents and chemotherapy. 2023;67(6):e0157922
抗酸菌	2023年5月	Kim J, Hasegawa T, Tada K, Uehara Y, Fukui Y, Nakamura A, Takei S, Mitarai S, Aono A, Ikeda S	A Systemic Lupus Erythematosus Patient with Cutaneous Mycobacterium haemophilum Infection under Belimumab Treatment: A Case Report.	Annals of dermatology. 2023;35(Suppl 1):S63–S66
抗酸菌	2023年6月	Fukano H, Kazumi Y, Sakagami N, Fujiwara N, Ato M, Mitarai S, Hoshino Y	Mycobacterium kiyosense sp. nov., a scotochromogenic slow-growing species isolated from respiratory specimens.	Int J Syst Evol Microbiol. 2023;73(6). doi: 10.1099/ijsem.0.005917
抗酸菌	2023年6月	Nakakubo S, Kishida N, Okuda K, Kamada K, Iwama M, Suzuki M, Yokota I, Ito YM, Nasuhara Y, Boucher RC, Konno S	Associations of COVID-19 symptoms with omicron subvariants BA.2 and BA.5, host status, and clinical outcomes in Japan: a registry-based observational study.	Lancet Infect Dis. 2023;23(11):1244–1256

抗酸菌	2023年7月	Nishimura M, Okumura M, Takii T, Yoshiyama T, Tanaka Y, Saotome M, Ohta K	A case of disseminated <i>M. bovis</i> bacillus Calmette–Guérin (BCG) disease after one month of BCG bladder infusion therapy and analysis of 77 cases of suspected BCG infection in Japan, 2017–2022	Respir Med Case Rep. 2023;45:101902
抗酸菌	2023年8月	Komiya K, Yoshida M, Uchida S, Takikawa S, Yamasue M, Matsumoto T, Morishige Y, Aono A, Hiramatsu K, Yamaoka Y, Nishizono A, Ato M, Kadota J, Mitarai S	Massive and Lengthy Clonal Nosocomial Expansion of <i>Mycobacterium abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i> among Patients Who Are Ventilator Dependent without Cystic Fibrosis.	Microbiology spectrum. 2023;11(4):e0490822
抗酸菌	2023年9月	Morita A, Namkoong H, Uwamino Y, Mitarai S, Aono A, Asakura T, Yagi K, Tanaka H, Azekawa S, Nakagawara K, Kaji M, Nagao G, Kamata H, Matsushita H, Fukunaga K, Hasegawa N	Comparing minimum inhibitory concentrations of amikacin for pulmonary <i>Mycobacterium avium</i> complex disease: An analysis of culture media differences.	J Infect Chemother. 2024;30(2):159–163
抗酸菌	2023年10月	Akiyama Y, Iwamoto N, Kamada K, Yoshida A, Osugi A, Mitarai S, Suzuki T, Yamamoto K, Nagashima M, Horai T, Ohmagari N	Aortic endograft infection by <i>Mycobacterium abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i> with acquired clarithromycin resistance: a case report.	BMC infectious diseases. 2023;23(1):694–694
抗酸菌	2023年10月	Iwamoto T, Arikawa K, Murase Y, Sekizuka T, Kuroda M, Nishiuchi Y, Kusunoki N, Fujiyama R, Mitarai S	Transmission dynamics variability of lineage 2 <i>Mycobacterium tuberculosis</i> strains in Kobe, Japan, determined using population-based whole-genome sequencing analysis.	Infect Genet Evol. 2023;114:105495
抗酸菌	2023年11月	Yamada K, Koyauchi T, Yokomura K, Fujita T, Sugiyama H, Shimota R, Shimura N, Matsumoto Y, Nakamura S, Chikamatsu K, Mitarai S, Suda T	Non-tuberculosis <i>Mycobacterial</i> Pulmonary Disease Caused by <i>Mycobacterium kiyosense</i> , a New Species.	Intern Med. 2024;63(13):1913–1916
抗酸菌	2024年1月	竹本潔, 鞍谷沙織, 船戸正久, 飯島禎貴, 片山珠美, 柏木淳子, 塩見夏子, 梶原綾, 吉田志緒美, 露口一成, 能田淳, 御手洗聡	医療型障害児入所施設における <i>Mycobacterium abscessus</i> の院内感染経路に関する検討	日本小児科学会雑誌. 2024;128(1):14–20
抗酸菌	2024年1月	Mitarai S, Noda J, Gondaira S, Uchida I, Kirisawa R	Comparative Evaluation of Microorganism Disinfection Methods for N95 Respirators	Journal of Biomedical Research & Environmental Sciences 2024;5(1):083–088
抗酸菌	2024年1月	福盛勇介, 西村恵子, 青野昭男, 御手洗聡, 鎌田啓佑, 横田恭子	<i>Mycobacterium mageritense</i> による前立腺膿瘍の1例	感染症学雑誌. 2024;98(1):96–97
生体防御	2023年6月	Hijikata M, Morimoto K, Takekoshi D, Shimoda M, Wakabayashi K, Miyabayashi A, Guo TC, Yamada H, Keicho N.	Analysis of Aberrant Splicing Events and Gene Expression Outliers in Primary Ciliary Dyskinesia.	Am J Respir Cell Mol Biol. 2023;68(6):702–705
生体防御	2024年3月	Ito M, Morimoto K, Saotome M, Miyabayashi A, Wakabayashi K, Yamada H, Hijikata M, Keicho N, Ohta K.	Primary Ciliary Dyskinesia Caused by Homozygous DNAAF1 Mutations Resulting from a Consanguineous Marriage: A Case Report from Japan.	Intern Med. 2024;63(20):2847–2851
対策支援	2023年11月	永田容子, 座間智子, 平尾晋, 鳥本靖子, 太田正樹.	新型コロナウイルス感染症流行前後における塗抹陽性肺結核患者の疫学的変化, 2019–2020	結核. 2023;98(7):253–258
対策支援	2023年10月	Ota M, Hirao S, Uchimura K	Age-period-cohort analysis on tuberculosis cases in Japan, 1953–2022.	Int J Mycobacteriol. 2023;12(4):486–490
対策支援	2024年3月	Ota M, Hirao S, Uchimura K	Lower TB notification rates in later life in the same birth cohort, Japan, 1950–2020	Int J Tuberc Lung Dis. 2024;28(3):157–159
国際協力	2023年11月	Okada K, Yamada N, Takayanagi K, Hiasa Y, Kitamura Y, Hoshino Y, Hirao S, Yoshiyama T, Onozaki I, Kato S	Applicability of artificial intelligence-based computer-aided detection (AI-CAD) for pulmonary tuberculosis to community-based active case finding	Trop Med Health. 2024;52(1):2

2023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	2024年2月	加藤誠也	【結核低まん延を迎えて】(解説)	保健師・看護師の結核展望. 2024;62(2):2-8
所長	2023年5月	加藤誠也	【これからの結核対策-ポストCOVID-19における結核低まん延下の結核対策を考える】低まん延状況における結核対策の方向性(解説)	公衆衛生. 2023;87(5):394-400
副所長	2023年9月	慶長直人	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会を振り返って	複十字. 2023;412(9):18-19
臨床・疫学	2024年1月	大角晃弘	治療中に出国する外国生まれ結核患者の治療継続支援の取り組み.	公衆衛生. 2024;88(1):78-84
臨床・疫学	2024年2月	大角晃弘	結核低まん延下における日本の結核登録患者概要-「結核の統計2023」から.	保健師・看護師の結核展望. 2024;122:2-7
臨床・疫学	2024年3月	大角晃弘	第9回アジア太平洋地域UNION会議(APRC UNION) 2024 Taipei, Taiwan “Shaping a safer world through high-quality holistic healthcare”.	複十字. 2024;417:3
臨床・疫学	2024年3月	李祥任	ベトナムコミュニティ主導の結核の啓発・早期発見の取り組み	複十字. 2024;415:20
抗酸菌	2023年4月	高木明子, 御手洗聡	最近の結核菌の診断技術	公衆衛生. 2023;87(5):401-409
抗酸菌	2023年5月	網島優, 池上靖彦, 泉川公一, 奥村昌夫, 桑原克弘, 齋藤武文, 佐々木結花, 高橋洋, 露口一成, 横山敏之, 吉山崇, 阿部聖裕, 川崎雅之, 川島正裕, 木村啓二, 黒沼幸治, 小林岳彦, 高橋典明, 豊嶋幹生, 西堀武明, 南方良章, 網島優, 伊藤穰, 岩本朋忠, 佐野千晶, 高木明子, 樋口武史, 本間光信, 御手洗聡, 柳原克紀, 吉田志緒美, 日本結核・非結核性抗酸菌症学会	耐性遺伝子検査の有無を考慮した結核治療開始時の薬剤選択	結核. 2023;98(3):127-131
抗酸菌	2023年6月	関根由貴, 菊池眸, 佐々木健太, 小堀修平, 御手洗聡, 西尾和三	川崎市立井田病院における非結核性抗酸菌の分離頻度と時系列変化	日本臨床微生物学会雑誌. 2023;33(3):196-200
抗酸菌	2023年6月	鎌田啓佑	【コロナ禍で見えた感染症検査の原点回帰-各種検査の特徴とその解釈】[Chapter 5] 感染性疾患はこう診る! 検査の活用とその解釈 抗酸菌感染症の検査	内科. 2023;131(6):1336-1340
抗酸菌	2023年7月	御手洗聡	非結核性抗酸菌症の診断と治療update! 非結核性抗酸菌症の検査法	日本化学療法学会雑誌. 2023;71(4):395-395
抗酸菌	2023年7月	佐久間啓, 大路剛, 御手洗聡, 鎌田啓佑, 近松絹代	十分な抗菌薬治療なく放射線療法後に改善したMycobacterium abscessus subsp. abscessusの創部感染	日本化学療法学会雑誌. 2023;71(4):524-524
抗酸菌	2023年8月	御手洗聡	臨床検査アップデート 結核の遺伝子薬剤感受性検査について	Modern Media. 2023;69(8):201-205
抗酸菌	2023年8月	御手洗聡	これ知っとう! 多剤耐性結核と薬剤感受性検査について	保健師・看護師の結核展望. 2023;61(1):100-106
抗酸菌	2023年9月	御手洗聡	話題 NEWS&TOPICS 超多剤耐性結核菌(XDR-TB)の定義変更へ	Medical Technology. 2023;51(9):878-880
抗酸菌	2023年10月	御手洗聡	【抗菌薬治療に関連した主な検査とその周辺】 主要な耐性菌の検査法 多剤耐性結核菌, その他抗酸菌の多剤耐性菌	臨床と微生物. 2023;50(増刊):596-600
抗酸菌	2023年12月	青野昭男, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 井上学, 北川真喜, 下村佳子, 細谷真紀子, 森重雄太, 村瀬良朗, 高木明子, 御手洗聡	新規遅発育性非結核性抗酸菌用MIC測定キットの多施設による精度評価	日本臨床微生物学会雑誌. 2023;34(1):18-24
抗酸菌	2023年12月	宮田夏実, 藤田崇宏, 鎌田啓佑, 齋藤亮	自家組織による乳房再建術後に生じたMycobacterium mageritense感染症の1例	Oncoplastic Breast Surgery. 2023;8(4):127-131
抗酸菌	2024年1月	御手洗聡	抗酸菌感染症最近の話題 現在のLTBI治療の考え方	感染症学雑誌. 2024;98(1):69-69
抗酸菌	2024年1月	福盛勇介, 西村恵子, 青野昭男, 御手洗聡, 鎌田啓佑, 横田恭子	Mycobacterium mageritenseによる前立腺膿瘍の1例	感染症学雑誌. 2024;98(1):96-97
抗酸菌	2024年1月	近松絹代, 御手洗聡	【非結核性抗酸菌症における新展開】診断法 遺伝子検査	臨床と微生物. 2024;51(1):15-18
抗酸菌	2024年1月	小宮幸作, 御手洗聡	【非結核性抗酸菌症における新展開】注目される感染病態 Mycobacterium abscessus	臨床と微生物. 2024;51(1):41-46

抗酸菌	2024年1月	御手洗聡	抗酸菌感染症最近の話題 現在のLTBI治療の考え方	日本化学療法学会雑誌. 2024;72(1):77-78
抗酸菌	2024年1月	竹本潔, 鞍谷沙織, 船戸正久, 飯島禎貴, 片山珠美, 柏木淳子, 塩見夏子, 梶原綾, 吉田志緒美, 露口一成, 能田淳, 御手洗聡	Mycobacterium abscessus院内感染事例	日本小児科学会雑誌. 2024;128(1):14-20
生体防御	2023年5月	瀬戸真太郎	世界の結核研究の動向(34) U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program 2023 International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rimに参加して	複十字. 2023;410(5):10-11
対策支援	2023年8月	座間智子	特集:ポストコロナのコホート検討会	保健師・看護師の結核展望. 2023;121:25-34
対策支援	2024年1月	座間智子	国内における外国生まれ結核患者の服薬支援 ―外国人相談室の活動から考える―	公衆衛生. 2024;88(1):24-32
対策支援	2024年3月	座間智子	帰国医結核治療支援事業(Kikoku-TB Care)	保健師・看護師の結核展望. 2024;122:56-61

2023年度書籍

部	発表月	著者	タイトル	書名、出版社、頁
所長	2024年2月	加藤誠也	結核医療の基準と改正の概要	「結核医療の基準とその解説 令和3年改正」, 公益財団法人結核予防会, 2024, 1-8
所長	2024年2月	加藤誠也	潜在性結核感染症治療の改正	「結核医療の基準とその解説 令和3年改正」, 公益財団法人結核予防会, 2024, 37-46
抗酸菌	2023年8月	Gilbert DN, 鎌田啓佑, Chambers HF, Saag MS, Pavia AT, Boucher HW, 菊池賢, 橋本正良	日本語版 サンフォード感染症治療ガイド 2023(第53版)	「日本語版 サンフォード感染症治療ガイド2023(第53版)」, 菊池賢・橋本正良 日本語版監修, ライフサイエンス出版, 2023, 部分訳

2023年度学会発表

部	発表月	発表者	タイトル	学会名・場所
所長	2023年8月	Kato S	The way forward to eliminate TB in Japan	The Sixth International Scientific Conference; Ulaanbaatar, Mongolia
所長	2023年6月	加藤誠也	日本の結核対策の成果と根絶への道程	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
所長	2024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19回BCG接種セミナー; 東京
副所長	2023年6月	慶長直人	ヒトゲノム解析による副作用予測	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
副所長	2023年6月	前田伸司, 藤原永年, 星野仁彦, 慶長直人	CRISPR-Cas9 を利用した抗酸菌の遺伝子破壊変異株の作製	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
副所長	2023年11月	Hang LNT, Hijikata M, Maeda S, Thuong PH, Hoang VH, Hoang NP, Tam DB, Anh PT, Cuong VC, Kobayashi N, Wakabayashi K, Miyabayashi A, Seto S, Keicho N.	Pathogenic characteristics of multidrug-resistant strains among retreated tuberculosis and the host response.	the 27th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology (APSR 2023); シンガポール
企画主幹	2023年6月	渡辺史也, 花田和彦, 古内浩司, 藤原啓司, 上杉夫彌子, 吉山崇, 伊藤優志, 倉島篤行, 大田健, 森本耕三	クロファジミンによる薬剤性QTc延長症候群について	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
企画主幹	2023年6月	伊藤優志, 古内浩司, 渡辺史也, 児玉達哉, 藤原啓司, 上杉夫彌子, 田中良明, 吉山崇, 大田健, 森本耕三	診断時に一般細菌の定着を認める肺 Mycobacterium avium complex症の臨床経過の検討	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
臨床・疫学	2023年6月	橋本理生, 堀川有理子, 高橋仁, 草場勇作, 勝野貴史, 辻本佳恵, 石井聡, 森野英里子, 鈴木学, 仲剛, 飯倉元保, 泉信有, 放生雅章, 杉山温人, 小山内泰代, 李祥任, 大角晃弘, 大澤康, 丸山聡美	社会調整に苦慮した外国出生結核患者の一例.	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
臨床・疫学	2023年6月	李祥任, 庄田佳子, 西野杏純, 本田亮一, 浅野瑞穂, 上田あさ子, 大角晃弘	出国する超過滞在外国出生結核患者への治療継続支援の取り組み: 他職種・他機関連携の事例.	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
臨床・疫学	2023年6月	河津里沙, 大角晃弘, 李祥任, 吉江歩, 内村和広	結核医療国際連携支援 (Bridge TB Care) と結核登録者情報システムの治療成績に関するマッチング・スタディ.	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
臨床・疫学	2023年6月	大角晃弘, 河津里沙, 李祥任, 加藤誠也	外国出生者を対象とする国内結核健診のあり方の検討.	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
臨床・疫学	2023年6月	大角晃弘	入国前結核スクリーニング.	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
臨床・疫学	2023年6月	李祥任, 土居健市, 河津里沙, 大角晃弘	中国における多剤耐性結核医療アクセスの現状と課題: 中国出征結核患者の帰国時の治療継続支援の観点から.	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
臨床・疫学	2023年6月	浅野瑞穂, 高橋峰子, 村田奏子, 津田侑子, 井村元気, 李祥任	大阪市外国人結核対策検討ワーキング会議における取組みについて	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
臨床・疫学	2023年6月	濱口由子	Non-MACを含めたNTMの分離動向とサーベイランスシステム	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
臨床・疫学	2023年7月	大角晃弘	結核の低蔓延化に至る政策と今後の在り方.	衛生微生物技術協議会第43回研究会; 岐阜
臨床・疫学	2023年7月	李祥任	TB Action Networkによるベトナム移民のための医療アクセス支援活動	在留外国人の健康問題と医療を受ける機会について考える: Living in Japan online salon vol.11 (一般社団法人 Team D.I主催); Web
臨床・疫学	2023年9月	李祥任	日本における外国出生者の結核: 早期発見や患者支援の取り組み	千葉県海匝健康福祉センター(海匝保健所)結核勉強会; 海匝

臨床・疫学	2023年9月	Pham Nguyen Quy, Lee S, Takeshi Yoshinaka, Yoshimoto Inoue	Breaking Barriers: Improving Healthcare Access for Migrants	The 5th Global Nepali Health Conference; Tokyo
臨床・疫学	2023年9月	李祥任	外国出生者・移民の結核: 最新の取組み	令和5年度大阪府結核研修(医療従事者向け); Web
臨床・疫学	2023年11月	吉江歩, 河津里沙, 李祥任, 大角晃弘	結核医療国際連携支援事業 Bridge TB Care (BTBC)の評価: 保健所の視点より	第82回日本公衆衛生学会総会; つくば
臨床・疫学	2023年11月	Ohkado A, Lee S, Yoshie A, Sugiura K, Kasuya S, Uchimura K, Querri A, Nguyen AP, Prayogi IA, Doi K, Kawatsu L	The final evaluation of “Bridge TB Care”, a 3-year trial cross-border TB patient referral programme.	The Union World Conference on Lung Health 2023; Paris
臨床・疫学	2023年11月	Lee S, Nguyen NHT, Akutsu Y, Sugiura K, Shirayama Y, Nguyen QP, Takasaki J, Ohkado A	Knowledge, attitudes, and practices regarding tuberculosis among Vietnamese migrants living in Japan: Developing risk communication in the tuberculosis response	グローバルヘルス合同大会 2023; 東京
臨床・疫学	2023年11月	Lee S, Nguyen XT, Nguyen QP, Takaoka S, Yamashita T, Kusaba Y, Nguyen NHT, Nguyen OTH, Dao NP, Saito T, Hoang TNV, Thuy LTT, Nguyen HN, Shiojiri D, Hashimoto M, Takasaki J	Characteristics of consultation contents of Vietnamese migrants receiving free health consultations in Tokyo and Osaka	グローバルヘルス合同大会 2023; 東京
臨床・疫学	2023年11月	李祥任, 草場勇作, 宮原麗子, 塩沢綾子, 杉浦康夫, 田中敬子, 門脇睦美, 高崎仁	外国出生患者・医師・医療通訳者の視点から見た診療の質と満足度: 医療通訳利用方法別(対面、電話、ビデオ通話)診療の臨床比較研究	グローバルヘルス合同大会 2023; 東京
臨床・疫学	2023年12月	Lee S	Migration and health issues from local to global perspectives: a model of tuberculosis responses	NJ Conference 2023:Green Environment and Energy; Tokyo
臨床・疫学	2024年2月	李祥任	外国出生者・移民の健康: 海外経験を活かして日本でもできる国際保健医療	看護教育に活かそう! あなたの JICA 海外協力隊経験 オンラインセミナー; Web
抗酸菌	2023年4月	Takaki A, Aono A, Chikamatsu K, Igarashi Y, Takahashi S, Tomii T, Tamai K, Nakada Y, Shimomura Y, Hosoya M, Morishige Y, Murase Y, Yamada H, Mitarai S	Minimum inhibitory concentrations of 38 antibiotics against ten rarely isolated Mycobacterium species	ECCMID 2023; Copenhagen, Denmark
抗酸菌	2023年4月	御手洗聡	非結核性抗酸菌症の検査法	第97回日本感染症学会総会・学術講演会 第71回日本化学療法学会学術集会合同学会; 横浜
抗酸菌	2023年4月	高木明子, 青野昭男, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 下村佳子, 細谷真紀子, 水野和重, 森重雄太, 村瀬良朗, 山田博之, 御手洗聡	喀痰を用いたtargeted amplicon deep sequencing法による迅速な結核菌薬剤耐性予測	第97回日本感染症学会総会・学術講演会 第71回日本化学療法学会学術集会合同学会; 横浜
抗酸菌	2023年4月	森田篤帆, 南宮湖, 八木一馬, 朝倉崇徳, 細谷誠, 田中 拓, 阿瀬川周平, 中川原賢亮, 加治正憲, 長尾元太, 鎌田浩史, 上菟義典, 青野昭男, 御手洗聡, 小澤宏之, 福永興孝, 長谷川直樹	肺Mycobacterium avium/intracellulare (MAI)症へのアミカシンリポソーム吸入懸濁液(ALIS)導入後長期評価	第63回日本呼吸器学会学術講演会; 東京
抗酸菌	2023年6月	御手洗聡	結核におけるバイオエアロゾル感染(ICD講習会)	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
抗酸菌	2023年6月	吉田志緒美, 露口一成, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 松本悠希, 中村昇太, 能田 淳, 御手洗聡, 井上義一	重症心身障害児施設におけるM. abscessus subsp. massilienseの院内感染事例	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
抗酸菌	2023年6月	近松絹代, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 高木明子, 御手洗聡, 加藤誠也, 永井英明	結核療法研究協議会における多剤耐性結核菌の薬剤感受性	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
抗酸菌	2023年6月	濱口由子, 森本耕三, 御手洗聡	Non-MACを含めたNTMの分離動向とサーベイランスシステム	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
抗酸菌	2023年6月	布村恭仁, 白鳥俊博, 糸賀正道, 近松絹代, 御手洗聡, 田坂定智	腫瘍を形成し薬物療法が奏功した肺M. goodii症の一例	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
抗酸菌	2023年6月	五十嵐ゆり子, 青野昭男, 近松絹代, 高木明子, 御手洗聡	Mycobacterium shinjukuenseの各種抗菌薬に対する最小発育発育阻止濃度	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京

抗酸菌	2023年6月	藤原啓司, 青野昭男, 浅見貴弘, 森本耕三, 森重雄太, 五十嵐ゆり子, 近松絹代, 村瀬良朗, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡	Mycobacterium abscessus株に対するオマダサイクリンと他の抗菌薬とのin vitroでの相乗効果	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
抗酸菌	2023年6月	青野昭男, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 高木明子, 御手洗聡	CLSI基準に準拠したMAC薬剤感受性試験	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
抗酸菌	2023年6月	瀧井猛将, 大原直也	薬剤耐性結核および非結核性抗酸菌症に対する治療薬開発	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
抗酸菌	2023年6月	Yamada H	Comparison of the fundamental cell morphology of species in genus Mycobacteroides obtained from whole-mount ice-embedded cryo-TEM examination.	Scandem 2023; Uppsala, Sweden
抗酸菌	2023年6月	森重雄太, 村瀬良朗, 近松絹代, 山田博之, 御手洗聡	迅速発育性抗酸菌 Mycobacterium abscessus species の休眠誘導実験系の構築	日本顕微鏡学会第79回学術講演会; 島根
抗酸菌	2023年6月	山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 森重雄太, 村田和義, 宮崎直幸, 香山容子, 御手洗聡	Mycobacteroides 属 6 種の菌体基礎形態の多様性について	日本顕微鏡学会第79回学術講演会; 島根
抗酸菌	2023年7月	Mitarai S	Search and Destroy of Latent Tuberculosis; The Best Option for Drug-resistant Tuberculosis?	The 19th Asia Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection (APCCMI 2023); Seoul, Korea
抗酸菌	2023年7月	Mitarai S	Clinical value of the molecular diagnosis of isoniazid, rifampicin resistance, and Mycobacterium avium complex	The 19th Asia Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection (APCCMI 2023); Seoul, Korea
抗酸菌	2023年8月	Takaki A, Igarashi Y, Aono A, Chikamatsu K, Mitarai S	Rapid diagnosis of drug resistant tuberculosis by targeted next generation sequencing	The sixth international scientific conference on “Seeking ways to eliminate tuberculosis in Asia”; Ulaanbaatar, Mongolia
抗酸菌	2023年9月	Ohji G, Sakuma H, Kamata K, Chikamatsu K, Ohnuma K, Mitarai S	Successful treatment of Mycobacterium abscessus spp. abscessus surgical site infection with concurrent radiotherapy	38th annual meeting of NSCMID; Aalborg, Denmark
抗酸菌	2023年9月	瀧井猛将, 浅見行弘, 大原直也	薬剤耐性結核および非結核性抗酸菌症に対する治療薬の探索研究	第35回微生物シンポジウム; 岡山
抗酸菌	2023年9月	永野惇浩, 奥村昌夫, 吉山崇, 児玉達哉, 大澤武司, 上杉夫彌子, 田中良明, 吉森浩三, 尾形英雄, 大田健, 青野昭男, 高木明子, 御手洗聡	肺結核の加療後に、再感染を疑った一例	第184回日本結核・非結核性抗酸菌症学会関東支部学会／第256回日本呼吸器学会関東地方会合同学会; 東京
抗酸菌	2023年10月	御手洗聡	現在のLTBI治療の考え方	第72回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第70回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会; 東京
抗酸菌	2023年10月	Aono A, Igarashi Y, Chikamatsu K, Takaki A, Mitarai S, Keeper TR	Epitraborole in vitro activity against Mycobacterium avium complex recent clinical isolates from Japan	ID Week 2023; Boston, MA
抗酸菌	2023年11月	Igarashi Y, Aono A, Chikamatsu K, Morishige Y, Takaki A, Mitarai S	Automatous quantitative MICs determination of Mycobacteria using a reducing chromogenic reagent WST-1	International Union against Tuberculosis and Lung Diseases; Paris, France
抗酸菌	2023年11月	Takaki A, Chikamatsu K, Aono A, Igarashi Y, Shimomura Y, Hosoya M, Nagai M, Yoshida S, Tsuyuguchi K, Okumura M, Yoshiyama T, Mitarai S	Evaluation of Deeplex-MycTB using clinical specimens in Japan	International Union against Tuberculosis and Lung Diseases; Paris, France
抗酸菌	2023年11月	Aono A, Murase Y, Chikamatsu K, Igarashi Y, Takaki A, Mitarai S	In vitro activity of tedizolid and linezolid against multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis	International Union against Tuberculosis and Lung Diseases; Paris, France

抗酸菌	2023年11月	Mbuli C, Vuchas C, Konso J, Mana ZA, Ngangue YR, Esther N, Ndi NN, Wandji IAG, Fundoh M, Ganava M, Malama T, Denis N, Teyim P, Bisso A, Snijders R, Mitchell EMH, Hasker E, Soma I, Sander M, Mitarai S, he Lung Flute, ECO Trial Consortium	Evaluation of the Lung Flute ECO to assist in sputum collection among people with presumptive tuberculosis: a randomized crossover trial	International Union against Tuberculosis and Lung Diseases; Paris, France
抗酸菌	2023年11月	Chikamatsu K, Takaki A, Aono A, Igarashi Y, Murase Y, Mitarai S	Anti-tuberculosis drug susceptibility of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Japan: 2019–2022	International Union against Tuberculosis and Lung Diseases; Paris, France
抗酸菌	2023年11月	瀧井猛将, 岩月正人, 山口智之, 君嶋葵, 渡邊善洋, 中山真彰, 大原直也, 浅見行弘	in vitro感染細胞を用いた薬剤耐性結核および非結核性抗酸菌症に対する治療薬の探索研究	第7回抗酸菌研究会; 愛知
抗酸菌	2023年11月	森重雄太, 村瀬良朗, 近松絹代, 山田博之, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 高木明子, 御手洗聡	血清アルブミンによるVBNC(viable but non-culturable)結核菌の再活性化機構の解析	第7回抗酸菌研究会; 愛知
抗酸菌	2024年2月	吉田志緒美, 五十嵐ゆり子, 御手洗聡	AerosolSenseサンプラーの結核菌エアロゾル採集能および生菌分離感度における検討	第35回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 横浜
抗酸菌	2024年2月	西里恵美莉, 淀谷雄亮, 小嶋由香, 小嶋修平, 佐々木健太, 関根由貴, 菊池眸, 近松絹代, 御手洗聡, 岡部信彦	質量分析法で同定困難な非結核性抗酸菌の菌種及び亜種同定に関する検討	第35回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 横浜
抗酸菌	2024年2月	青野昭男, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 高木明子, 御手洗聡	結核菌におけるピラジナミド偽耐性の解明	第35回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 横浜
抗酸菌	2024年2月	近松絹代, 高木明子, 青野昭男, 森重雄太, 五十嵐ゆり子, 吉多仁子, 御手洗聡	Sub-MICのベタキリン曝露による結核菌の efflux pumpの遺伝子発現解析	第35回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 横浜
抗酸菌	2024年2月	高木明子, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 青野昭男, 下村佳子, 細谷真紀子, 永井水織, 水野和重, 吉田志緒美, 森重雄太, 村瀬良朗, 御手洗聡	次世代シーケンサーを用いた活動性肺結核患者喀痰からの迅速薬剤耐性予測法	第35回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 横浜
抗酸菌	2024年2月	細谷真紀子, 村瀬良朗, 下村佳子, 永井水織, 大薄 麻未, 森重雄太, 近松絹代, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 高木明子, 山田博之, 御手洗聡	環境と安全性を考慮した有機溶媒不要の抗酸菌ゲノム抽出法の開発 エタノール滅菌効果の検証	第35回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 横浜
抗酸菌	2024年2月	下村佳子, 村瀬良朗, 細谷真紀子, 永井水織, 大薄 麻未, 森重雄太, 近松絹代, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 高木明子, 山田博之, 御手洗聡	環境と安全性を考慮した有機溶媒不要の抗酸菌ゲノム抽出法(Organic Solvent Freeビーズ破砕法/OSFビーズ破砕法)の基礎検討	第35回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 横浜
抗酸菌	2024年2月	小嶋修平, 菊池 眸, 関根由貴, 佐々木健太, 西里恵美莉, 淀谷雄亮, 小嶋由香, 近松絹代, 高木明子, 御手洗聡	皮膚・膿瘍検体から検出された迅速発育性抗酸菌群5例の検討	第35回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 横浜
抗酸菌	2024年3月	瀧井猛将, 前田伸司, 和田崇之, 大原直也, 伊藤佐生智, 肥田重明	多剤耐性結核菌に抗菌活性を示す糖誘導体 OCT313の薬剤標的の探索	日本薬学会第144年会; 横浜
生体防御	2023年6月	土方美奈子, 瀬戸真太郎, 慶長直人	発病予測バイオマーカーの開発	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
生体防御	2023年6月	瀬戸真太郎, 土方美奈子, 慶長直人	空間的マルチオミックスによる肉芽腫構造の解析	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
生体防御	2023年6月	宮林亜希子, 土方美奈子, 瀬戸真太郎, 若林佳子, 牛島紗季, 慶長直人	ベトナム医療従事者の潜在性結核感染症と宿主AMPキナーゼ遺伝子の関連	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
生体防御	2023年6月	若林佳子, 土方美奈子, 宮林亜希子, 牛島紗季, 瀬戸真太郎, 慶長直人	宿主ASAP1 遺伝子バリエーションと結核発病抵抗性の関連	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
生体防御	2023年6月	牛島紗季, 若林佳子, 宮林亜希子, 土方美奈子, 引地遥香, 瀬戸真太郎, 慶長直人	アジア人集団における結核感染・発病に関連する宿主MAFB 遺伝子領域周辺バリエーションの解析	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
生体防御	2023年6月	中村 創, 瀬戸真太郎, 土方美奈子, 慶長直人	結核菌感染ヒトマクロファージ細胞における転写因子 SP110、SP140 遺伝子の機能解析	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
生体防御	2023年6月	引地遥香, 中村創, 大森志保, 瀬戸真太郎, 土方美奈子, 慶長直人	結核感受性に関与する転写因子 MafB による結核肉芽腫形成の制御	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京

生体防御	2023年11月	引地遥香, 中村創, 大森志保, 瀬戸真太郎, 土方美奈子, 慶長直人	結核感受性に関与する転写因子 MafB による結核肉芽腫形成の制御	第7回抗酸菌研究会; 愛知
対策支援	2023年6月	永田容子, 金田英子, 座間智子	喀痰塗抹陽性肺結核外国出生患者の治療の理解と受容について	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
対策支援	2023年6月	平尾晋, 太田正樹, 吉山崇	LTBI治療のさらなる進展を目指して 世界のLTBI診断・治療	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
対策支援	2023年6月	座間智子	感染症パンデミックに備える -結核で培った感染拡大を防衛する効果的対策技術に関する研究-	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
対策支援	2023年6月	浦川美奈子	患者中心の結核療養支援をDX推進の流れにおいて実現するための課題と対応～質問紙調査の結果から～	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
対策支援	2023年10月	座間智子	外国出生結核患者における療養支援向上のための学習教材の開発 -看護職の主体的な学びを重視した視点から-	第82回日本公衆衛生学会総会; つくば
対策支援	2023年10月	浦川美奈子	結核療養支援における ICT 活用に関する支援者の意識 ～“飲みきるミカタ”調査から～	第82回日本公衆衛生学会総会; つくば
対策支援	2023年11月	Hirao S, Ota M	Latent tuberculosis infection management situation in high burden countries	第82回日本公衆衛生学会総会; つくば
対策支援	2024年1月	永田容子, 座間智子	高齢者介護職に向けた結核の教育教材開発と活用	第12回日本公衆衛生看護学会学術集会; 北九州
国際協力	2023年6月	岡田耕輔, 小野崎郁史, 山田紀男, 加藤誠也, 石川信克, 森亨	結核予防会の国際協力	第98回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会; 東京
国際協力	2023年11月	Okada K, Yamada N, Takayanagi K, Hiasa Y, Kitamura Y, Hoshino Y, Hirao S, Yoshiyama T, Onozaki I, Kato S	Applicability of artificial intelligence-based computer-aided detection (AI-CAD) for pulmonary tuberculosis to community-based active case finding	International Union against Tuberculosis and Lung Diseases; Paris, France

2024年度発表論文(原著)

部	発表月	著者	タイトル	雑誌名(号、頁)
副所長	2024年7月	Ito M, Morimoto K, Ohasi M, Wakabayashi K, Miyabayashi A, Yamada H, Hijikata M, Keicho N.	Primary Ciliary Dyskinesia Due to Compound Heterozygous Variants in CFAP221 with Obstructive Azoospermia: Young's Syndrome May Be a Phenotype of Primary Ciliary Dyskinesia.	Intern Med. 2025;64(3):423-428
企画主幹	2024年7月	Shigematsu L, Kimura R, Terai H, Mimura Y, Ito D, Bun S, Namkoong H, Asakura T, Chubachi S, Masaki K, Ohgino K, Miyata J, Kawada I, Ishii M, Takemura R, Ueda S, Yoshiyama T, Kokuto H, Kusumoto T, Oashi A, Miyawaki M, Saito F, Tani T, Ishioka K, Takahashi S, Nakamura M, Sato Y, Fukunaga K	Social impact of brain fog and analysis of risk factors: Long COVID in Japanese population	Ann Clin Transl Neurol. 2024;11(8):2188-2200
企画主幹	2024年11月	Matsuyama E, Miyata J, Terai H, Miyazaki N, Iwasaki T, Nagashima K, Watase M, Sunata K, Namkoong H, Asakura T, Masaki K, Chubachi S, Ohgino K, Kawada I, Minami K, Hagiwara R, Ueda S, Yoshiyama T, Kokuto H, Kusumoto T, Oashi A, Miyawaki M, Saito F, Tani T, Ishioka K, Takahashi S, Nakamura M, Ishii M, Sato Y, Fukunaga K	Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and mechanical ventilation are risk factors for dyspnea in patients with long COVID: A Japanese nationwide cohort study	Respiratory Investigation. 2024;62(6):1094-1101
臨床・疫学	2024年4月	Kawatsu L, Uchimura K, Schwalb A, Houben R	New perspectives on the secular trend in pulmonary TB in post-war Japan (1953-1980)	Int J Tuberc Lung Dis. 2024;28(4):207-209
臨床・疫学	2024年6月	Ohkado A, Querri A, Bermejo J, Bartolome R, Pardilla G, Manese D, Recidoro J, Kawatsu L, Garfin AMC, Bam TS	Effectiveness of smoking cessation intervention based on the ABC Approach in patients with TB	Public Health Action. 2024;14(2):45-50
臨床・疫学	2024年8月	Ukai T, Ohkado A, Okumura M, Yoshiyama T	Two cases of iatrogenic levofloxacin-resistant pre-XDR tuberculosis in Japan	JJ Infect Chemother. 2025;31(1):102488
臨床・疫学	2024年8月	Ukai T, Kasamatsu A, Tabuchi T	Political Party Affiliation and COVID-19 Vaccination Status in Japan, 2022	Cureus. 2024;16(8):e66035
臨床・疫学	2024年4月	Hamaguchi Y, Morimoto K, Mitarai S	Laboratory-based surveillance of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Japan	ERJ Open Res. 2025;11(1):00337-2024
臨床・疫学	2025年3月	Ukai T, Lee S, Thu KS, Sugiura K, Ohkado A.	Stagnation in the decline of TB in Japan: introduction of the pre-entry TB screening programme	Int J Tuberc Lung Dis. 2025;29(3):144-145
臨床・疫学	2025年3月	Hamaguchi Y, Yamaguchi T, Yoshiyama T	Incidence of infectious diseases in children with Mycobacterium tuberculosis in Japan	medRxiv. 2025;2025.03.26:25324665
臨床・疫学	2025年3月	Ukai T, Tabuchi T, Iso H	The association between an individual's development of non-communicable diseases and their spouse's development of the same disease: the Longitudinal Survey of Middle-aged and Elderly Persons.	Environ Health Prev Med. 2025;30:23
抗酸菌	2024年4月	Fujiwara K, Watanabe F, Uesugi F, Furuuchi K, Ito M, Kodama T, Tanaka Y, Yoshiyama T, Mitarai S, Kurashima A, Ohta K, Morimoto K	Beyond Symptoms: Radiologic identification of asymptomatic Mycobacterium avium complex pulmonary infections.	Respir Med. 2024;226:107627
抗酸菌	2024年5月	Székely R, Sossen B, Mukoka M, Muyoyeta M, Nakabugo E, Hella J, Nguyen HV, Ubolyam S, Chikamatsu K, Macé A, Vermeulen M, Centner CM, Nyangu S, Sanjase N, Sasamalo M, Dinh HT, Ngo TA, Manosuthi W, Jirajariyavej S, Mitarai S, Nguyen NV, Avihingsanon A, Reither K, Nakiyingi L, Kerkhoff AD, MacPherson P, Meintjes G, Denkingier CM, Ruhwald M	Prospective multicentre accuracy evaluation of the FUJIFILM SILVAMP TB LAM test for the diagnosis of tuberculosis in people living with HIV demonstrates lot-to-lot variability	PLoS One. 2024;19(5):e0303846

抗酸菌	2024年5月	Osugi A, Tamaru A, Yoshiyama T, Iwamoto T, Mitarai S, Murase Y	Mycobacterium tuberculosis is less likely to acquire pathogenic mutations during latent infection than during active disease	Microbiol Spectr. 2024;12(7):e0428923
抗酸菌	2024年6月	Watanabe F, Fujiwara K, Furuuchi K, Ito M, Hanada K, Kodama T, Aono A, Mitarai S, Yoshiyama T, Kurashima A, Ohta K, Morimoto K	Clofazimine Serum Concentration and Safety/ Efficacy in Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease Treatment	Respir Med. 2024;231:107718
抗酸菌	2024年6月	Yamatani I, Aono A, Fujiwara K, Asami T, Kamada K, Morishige Y, Igarashi Y, Chikamatsu K, Murase Y, Yamada H, Takaki A, Komiya K, Mitarai S.	In vitro effects of the new oral β -lactamase inhibitor xeruborbactam in combination with oral β -lactams against clinical Mycobacterium abscessus isolates.	Microbiol Spectr. 2024;12(7):e0008424
抗酸菌	2024年7月	Watanabe F, Matsumoto Y, Sugita T, Morishige Y, Mitarai S, Hoshino Y, Hanada K	Pharmacokinetics of anti-Mycobacterium avium-intracellulare disease drugs in silkworms.	Scientific reports. 2024;14(1):16931–16931
抗酸菌	2024年7月	石田景子, 小倉翔, 鎌田啓佑, 坪井栄佑, 酒匂崇史, 原口瑞樹, 森島雅世, 石井保夫, 青野昭男, 御手洗聡, 荒岡秀樹	治療中に免疫再構築症候群による再増悪を認めた, 腎移植後患者の播種性Mycobacterium haemophilum感染症	感染症学雑誌. 2024;98(4):393–397
抗酸菌	2024年8月	Akinaga A, Takahashi M, Yamazaki T, Chikamatsu K, Matsushita S, Hashimoto Y, Iyoda T, Saika T, Mitarai S	Development and preliminary evaluation toward a new tuberculosis treatment monitoring tool: the PATHFAST TB LAM Ag assay	J Clin Microbiol. 2024;62(8):e0062924
抗酸菌	2024年8月	Bahk K, Sung J, Seki M, Kim K, Kim J, Choi H, Whang J, Mitarai S	Pan-lineage Mycobacterium tuberculosis reference genome for enhanced molecular diagnosis	DNA Res. 2024;31(4):dsae023
抗酸菌	2024年8月	Wang L, Lim DR, Phelan JE, Reyes LT, Palparan AG, Sanchez MGC, Asuncion LAA, Tujan MAA, Medado IAP, Daga CMA, Llamas JS, Mitarai S, Murase Y, Morishige Y, Ang CF, Malabad JCM, Montoya JC, Hafalla JC, Campino S, Hibberd ML, Ama CG, Basilio RP, Paz EMCL, Clark TG	Whole genome sequencing analysis of Mycobacterium tuberculosis reveals circulating strain types and drug-resistance mutations in the Philippines.	Scientific reports. 2024;14(1):19602–19602
抗酸菌	2024年8月	Kobashi Y, Mitarai S, Oga T	Pulmonary Mycobacterium heckeshornense Infection in which the Causative Microorganism was Difficult to Identify	Intern Med. 2025;64(6):911–915
抗酸菌	2024年9月	Watanabe F, Fujiwara K, Furuuchi K, Ito M, Hanada K, Kodama T, Aono A, Mitarai S, Morimoto K	Safety and efficacy of clofazimine are correlated with its serum concentration: Findings of a prospective observational study for pulmonary nontuberculous mycobacterial disease	European Respiratory Journal. 2024;64(suppl 68):OA1982
抗酸菌	2024年9月	Ito M, Furuuchi K, Fujiwara K, Kodama T, Tanaka Y, Yoshiyama T, Ogata H, Kurashima A, Ohta K, Morimoto K	Epidemiological trends and clinical relevance of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in a referral hospital in Japan, 2017–2021	Respiratory investigation. 2024;62(6):1064–1071
抗酸菌	2024年10月	Kodama T, Chikamatsu K, Kamada K, Mizuno K, Morishige Y, Igarashi Y, Osugi A, Aono A, Murase Y, Okumura M, Yoshiyama T, Takaki A, Mitarai S	Evaluation of testing face-mask filter samples with LAMP shows high rates of detection in pulmonary TB	Int J Tuberc Lung Dis. 2024;28(10):476–481
抗酸菌	2024年11月	Naruse H, Watanabe N, Ohta A, Shimizu Y, Fukushima T, Watanabe A, Nakao T, Taji Y, Matsumoto Y, Nakamura S, Igarashi Y, Takaki A, Mitarai S, Mitsutake K, Tanaka R, Ebihara Y	Catheter-related bloodstream infection by a newly proposed “Mycobacterium toneyamachuris” in a boy with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia.	Diagn Microbiol Infect Dis. 2025;111(3):116626
抗酸菌	2024年12月	Terschlüssen E, Aono A, Anastasiou DM, Serio AW, Mitarai S, Ingen J	In vitro activity of omadacycline against geographically diverse rapidly growing nontuberculous mycobacteria (NTM) clinical isolates	Diagn Microbiol Infect Dis. 2025;111(3):116663
抗酸菌	2025年2月	Chikamatsu K, Shimomura Y, Osugi A, Mitarai S	Assessing the accuracy of the updated Fujifilm SILVAMP TB LAM II assay between lot numbers	IJTLD Open. 2025;2(2):96–100

抗酸菌	2025年2月	Kodama T, Aono A, Fujiwara K, Furuuchi K, Ito M, Kamada K, Watanabe F, Chikamatsu K, Igarashi Y, Murase Y, Ogata H, Shiraishi Y, Yoshiyama T, Ohta K, Mitarai S, Morimoto K	Risk factors, molecular analysis, and treatment outcomes of amikacin-resistant Mycobacterium avium complex pulmonary disease	ERJ Open Research. 2025;01084–2024
抗酸菌	2025年2月	Kurahara Y, Yoshida S, Osugi A, Tanaka Y, Kobayashi T, Mitsuhashi T, Kawasaki Y, Mitarai S, Tsuyuguchi K	Effects of Amikacin Liposome Inhalation Suspension and Amikacin Resistance Development in Patients With Refractory Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease	Open Forum Infect Dis. 2025;12(3):ofaf118
抗酸菌	2025年3月	Singh N, Dangi B, Johnson JJ, Louie A, Karunanidhi A, Curry BN, Mitarai S, Daley CL, Hobbie SN, Bulman ZP	Pharmacodynamic assessment of apramycin against Mycobacterium abscessus in a hollow fibre infection model	J Antimicrob Chemother. 2025;80(5):1309–1314
生体防御	2024年8月	Nakamura H, Hikichi H, Seto S, Hijikata M, Keicho N.	Transcriptional regulators SP110 and SP140 modulate inflammatory response genes in Mycobacterium tuberculosis-infected human macrophages.	Microbiol Spectr. 2024;12(10):e0010124
生体防御	2024年10月	Hijikata M, Morimoto K, Ito M, Wakabayashi K, Miyabayashi A, Yamada H, Keicho N.	Genetic Variants Supporting the Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia in Japan.	Clin Genet. 2025;107(2):219–223.
生体防御	2025年2月	Hijikata M, Morimoto K, Ito M, Wakabayashi K, Miyabayashi A, Keicho N.	Robust detection of pathogenic HYDIN variants that cause primary ciliary dyskinesia using RNA-seq of nasal mucosa.	J Med Genet. 2025;62(3):180–184
生体防御	2025年3月	Furuuchi K, Hijikata M, Seto S, Miyabayashi A, Wakabayashi K, Nakagawa T, Yoshida T, Shimoda K, Hiramatsu M, Shiraishi Y, Morimoto K, Keicho N.	Gene expression profiling of airway epithelium in Mycobacterium avium complex lung disease	ERJ Open Research.2025;00011–2025;DOI:https://doi.org/10.1183/23120541.00011–2025
対策支援	2024年9月	Urakawa M, Yasukawa A, Hirao S, Ota M, Hatamoto Y, Zama T, Nagata Y, Yoshiyama T	TB-related technical enquiries received at the Research Institute of Tuberculosis, Japan, during COVID-19	Public Health Action. 2024;14(3):119–123
対策支援	2024年12月	Ota M, Mfungwe V, Masitano C, Matsuoka Y, Hirao S, Amano S, Tanaka Y, Daka S, Oniki-Goto M, Phiri M, Mtonga Z, Changala M, Samungole GKV, Msiska CY	Epidemiological trends in TB during a technical assistance project, Zambia, 2015–2018	Public Health Action. 2024;14(4):175–180
対策支援	2024年12月	Daka S, Ota M, Samungole GK	Factors Associated with Favorable Tuberculosis Treatment Outcomes Determined Using Multiple Regression Analysis in Lusaka, Zambia, 2022	Int J Mycobacteriol. 2024;13(4):362–368
対策支援	2025年1月	Daka S, Ota M, Samungole GK	Re-evaluated Treatment Outcomes of Bacteriologically Positive Patients with Tuberculosis Registered at an Urban Health Center, Lusaka, Zambia, 2023	Int J Mycobacteriol. 2025;14(1):43–47

2024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	2024年8月	加藤誠也	【学校保健と結核対策】学校における結核対策(解説)	保健師・看護師の結核展望 . 2024;123:2-8
副所長	2024年5月	慶長直人	第75回結核予防全国大会研鑽集会報告ーあらためて公衆衛生としての結核対策を考える	複十字. 2024;416(5):7
副所長	2025年3月	慶長直人	第76回結核予防全国大会研鑽集会報告ー高齢者・超高齢者および外国人の結核対策-in Ihatov	複十字. 2025;421(3):4
臨床・疫学	2024年4月	Kawatsu L, Uchimura K, Schwalb A, Houben R	New perspectives on the secular trend in pulmonary TB in post-war Japan (1953-1980)	Int J Tuberc Lung Dis. 2024;28(4):207-209
臨床・疫学	2024年7月	李祥任	移民・移住者の健康・感染症対策	よぼう医学. 2024;553(25):13-13
臨床・疫学	2024年7月	李祥任	ミャンマーコミュニティと連携した結核健診・健康相談会の取り組み	複十字. 2024;417:15-15
臨床・疫学	2024年8月	Ukai T, Ohkado A, Okumura M, Yoshiyama T	Two cases of iatrogenic levofloxacin-resistant pre-XDR tuberculosis in Japan	JJ Infect Chemother. 2025;31(1):102488
臨床・疫学	2025年3月	大角晃弘	わが国における最近の新登録結核患者概要: 2024年「結核の統計」から	病原微生物検出情報. 2025;46(3):3
臨床・疫学	2025年3月	大角晃弘	入国前結核スクリーニングについて	病原微生物検出情報. 2025;46(3):12-15
臨床・疫学	2025年3月	Ukai T, Lee S, Thu KS, Sugiura K, Ohkado A.	Stagnation in the decline of TB in Japan: introduction of the pre-entry TB screening programme	Int J Tuberc Lung Dis. 2025;29(3):144-145
臨床・疫学	2025年5月	大角晃弘	入国前結核スクリーニングが始まりました	複十字 2025; 422(5): 6-7. (5月)
抗酸菌	2024年8月	畠山慎治, 吉兼峻史, 道渕真史, 鈴木広道, 御手洗聡	抗酸菌の死菌化工程における加熱処理の効果とジルコニアビーズを用いた破碎の検証	医療検査と自動化. 2024;49(4):413-413
抗酸菌	2024年9月	御手洗聡	神経感染症の診断Up-to Date 結核菌遺伝子診断の進歩 結核性髄膜炎への応用	NEUROINFECTION. 2024;29(2):97-97
抗酸菌	2024年10月	御手洗聡, 小宮幸作, 竹本潔, 吉田志緒美, 吉田光範, 山末まり, 山谷いずみ, 能田淳	ゲノム解析から見たMycobacterium abscessus のヒト-ヒト感染の可能性	日本重症心身障害学会誌. 2024;49(2):258-258
抗酸菌	2024年10月	小宮幸作, 山末まり, 竹本潔, 山谷いずみ, 能田淳, 吉田光範, 御手洗聡	集団検出されたM.abscessus subsp. massilienseの感染経路に関する検証	日本重症心身障害学会誌. 2024;49(2):259-259
抗酸菌	2024年10月	竹本潔, 藤岡澄司, 梶原綾, 吉田志緒美, 露口一成, 能田淳, 御手洗聡	重症児者、神経難病患者間での非結核性抗酸菌(Mycobacterium abscessus)ヒト-ヒト感染の可能性 マイコバクテリウム・アブセッサス施設内感染と難治性の経過をとった2例	日本重症心身障害学会誌. 2024;49(2):261-261
生体防御	2024年7月	土方美奈子	世界の結核研究の動向(41) 日米医学協力計画 抗酸菌症専門部会 日米合同会議2024に参加して	複十字. 2024;417(7):8-9
対策支援	2024年 8月	座間智子	英国視察レポート 英国からの学びを日本の結核対策に活かす 移民・脆弱なグループへの結核対策及び患者中心の支援の実際	保健師・看護師の結核展望 . 2024;123:84-92

2024年度書籍

部	発表月	著者	タイトル	書名、著者、出版社、頁
副所長	2025年1月	慶長直人	かぜ症候群 病態、肺炎、肺化膿症(肺膿瘍)、膿胸、肺結核症、肺非結核性抗酸菌(NTM)症、肺真菌症	「臨床検査データブック 2025-2026」,黒川清監修 , 医学書院, 2025, 854-857
副所長	2025年2月	慶長直人, 森本耕三	線毛機能不全症候群(PCD)の診断と治療の新展開	「呼吸器疾患最新の治療 2025-2026」, 弦間昭彦・西岡安彦・矢寺和博編, 南江堂,2025, 49-52

2024年度学会発表

部	発表月	発表者	タイトル	学会名・場所
所長	2024年5月	徳永修, 釣永雄希, 吉松昌司, 西屋克己, 永井仁美, 藤山理世, 宮川知士, 加藤誠也	小児結核セミナーの継続的開催 小児結核を診療する医師の育成にむけて	第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会 学術講演会; 長崎
所長	2024年9月	加藤誠也	結核対策・医療の進歩と挑戦	第186回日本結核・非結核性抗酸菌症学会関東支部学会・第261回日本呼吸器学会関東地方会合同学会; 東京
所長	2025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20回BCG接種セミナー; 東京
副所長	2024年5月	慶長直人, 土方美奈子, 伊藤優志, 森本耕三	原発性線毛機能不全症候群	第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会 学術講演会; 長崎
副所長	2024年6月	藤原永年, 中屋慎, 星野仁彦, 慶長直人, 山本三郎, 前田伸司	M. intracellulare 由来新規 glycopeptidolipidの生合成解析	第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会 学術講演会; 長崎
副所長	2024年11月	Hang NTL, Hijikata M, Maeda S, Thuong PH, Huan HV, Hoang NP, Seto S, Keicho N	Tuberculosis relapse and reinfection among patients with treatment history in Hanoi, Vietnam	The Union World Conference on Lung Health 2024, TBScience; Bali, Indonesia
副所長	2025年3月	Keicho N, Morimoto K, Ito M, Wakabayashi K, Miyabayashi A, Hijikata M.	Primary ciliary dyskinesia in Japan	U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) 25th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim; Tokyo
企画主幹	2024年9月	栃木健太郎, 森本耕三, 伊藤優志, 大江崇, 藤原啓司, 古内浩司, 児玉達哉, 大澤武司, 下田真史, 菅原玲子, 國東博之, 田中良明, 奥村昌夫, 吉山崇, 大田健	クロファジミンによる小腸炎をきたし、各種検査を行ったM.abscessus症の一例	第186回日本結核・非結核性抗酸菌症学会関東支部学会・第261回日本呼吸器学会関東地方会合同学会; 東京
臨床・疫学	2024年4月	Ohkado A	TB among migrants in Japan – How do we tackle it towards zero TB?	Symposium 26 International Migration & TB. The 9th APRC, UNION Asian Pacific Region 2024; Taipei, Taiwan
臨床・疫学	2024年5月	Lee S	Japan Pre-Entry Tuberculosis Screening (JPETS) Overview and Key Points of Technical Instruction	International Migration Symposium, International Panel Physicians Association (IPPA); Bangkok
臨床・疫学	2024年5月	李祥任, 杉浦江, 高崎仁, 大角晃弘	日本在住ベトナム人の受診行動を抑制する要因の検討: 健康と結核の知識・態度・行動 (KAP)調査より	第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会 学術講演会; 長崎
臨床・疫学	2024年5月	濱口由子	小児結核におけるBCGの発病・感染予防効果の推定	第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会 学術講演会; 長崎
臨床・疫学	2024年10月	Ohkado A, Querri A, Bermejo J, et al.	Effectiveness of smoking cessation intervention with ABC Approach for tuberculosis patients in the Philippines --- a final report.	The UNION World Conference on Lung Health; Bali, Indonesia
臨床・疫学	2024年10月	李 祥任, Quy Pham Nguyen, 大角 晃弘	SNSを活用した結核リスクコミュニケーション: 在住ベトナム人の保健行動に関する検討	第83回日本公衆衛生学会総会, 札幌
臨床・疫学	2024年11月	Lee S, Nguyen XT, Lai TT, Nguyen ST, Nguyen KV, Nguyen TTT, Saito T, Pham DM, Nguyen NHT, Oanh NTH, Dagba JN, Nguyen DN, Shiojiri D, Nguyen QP	Characteristics of health issues of Vietnamese migrants receiving free health consultations at cultural events in Osaka and Tokyo: Promoting migrants' access to healthcare	Joint Congress on Global Health 2024; Okinawa

臨床・疫学	2024年11月	Lee S, Khin ET, Aung KM, Kyaw MY, Takayanagi K, Suzuki K, Fujii A, Oo TZ, Sawada T, Takasaki J	Health Issues of Migrants receiving Free Health Consultations in Tokyo: A Collaborative Approach for Early Detection of Tuberculosis in Migrant Population-	Joint Congress on Global Health 2024; Okinawa
臨床・疫学	2024年12月	Lee S, Nguyen XT, Nguyen NHT, Tuyen DT, Hoa NTN, Truc NTT, Oanh NTH, Nguyen QP	Migrant Women's Health: Experiences from Free Health Consultations for Vietnamese Migrants in Japan	VANJ Conference 2024; Tokyo
抗酸菌	2024年4月	Takaki A, Chikamatsu K, Igarashi Y, Aono A, Natsume K, Wada K, Shimomura Y, Hosoya M, Nagai M, Mizuno K, Okumura M, Yoshiyama T, Yoshida S, Tsuyuguchi K, Murase Y, Mitarai S	Rapid prediction of drug susceptibility using targeted NGS analysis of sputum from active TB patients in Japan	ESCMID 2024; Barcelona, Spain
抗酸菌	2024年4月	Tubon LS, Samson JKG, Mina T, Beverly A, Jaime R, Uehara M, Yamada N, Okada K, Querri AG, Sugamoto T	Artificial intelligence based computer-aided detection to enhance tuberculosis' screening at the primary care level, philippines	The 9th Asia Pacific Region Conference of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; Taipei, Taiwan
抗酸菌	2024年6月	高木明子, 近松絹代, 青野昭男, 水野和重, 奥村 昌夫, 吉田志緒美, 露口一成, 御手洗聡, 五十嵐ゆり子, 下村佳子, 細谷真紀子, 永井水織, 夏目 幸治, 和田 健佑, 村瀬良朗, 中井ひとみ, 吉山 崇	tNGS法を用いた活動性肺結核患者検体の迅速な15抗結核薬耐性予測	第98回日本感染症学会総会学術講演会・第72回日本化学療法学会学術集合同学会; 神戸
抗酸菌	2024年6月	吉田志緒美, 露口一成, 御手洗聡	多剤耐性結核治療に関連する薬剤のMIC耐性カテゴリーと交差耐性の検証	第98回日本感染症学会総会学術講演会・第72回日本化学療法学会学術集合同学会; 神戸
抗酸菌	2024年6月	山谷いづみ, 青野昭男, 藤原啓司, 浅見貴弘, 鎌田啓佑, 森重雄太, 五十嵐ゆり子, 近松絹代, 村瀬良朗, 山田博之, 高木明子, 小宮幸作, 御手洗聡	M. abscessus subsp. abscessus臨床分離株に対する新規経口 β ラクタマーゼ阻害薬 Xeruboractamと経口 β ラクタム薬のin vitroでの併用効果.	第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会 学術講演会; 長崎
抗酸菌	2024年6月	伊藤優志, 古内浩司, 藤原啓司, 時田望, 児玉達哉, 上杉夫彌子, 田中良明, 吉山崇, 倉島篤行, 大田健, 森本耕三	2017年から2021年にかけての当院の肺非結核性抗酸菌症の動向	第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会 学術講演会; 長崎
抗酸菌	2024年6月	鎌田啓佑	Non-MAC感染症最新情報とその管理 非MAC、非abscessus NTM症の管理	第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会 学術講演会; 長崎
抗酸菌	2024年6月	瀧井猛将, 前田伸司, 和田崇之, 大原直也	多剤耐性結核菌に抗菌活性を示す 糖誘導体 OCT313の薬剤標的の探索	第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会 学術講演会; 長崎
抗酸菌	2024年6月	本堂毅, 牧野淳一郎, 御手洗聡, 森内浩幸	新型コロナウイルスに伴う超過死亡解析における国立感染症研究所の誤り	第32回日本臨床環境医学会学術集会; 倉敷
抗酸菌	2024年6月	森重雄太, 村瀬良朗, 近松絹代, 山田博之, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 高木明子, 御手洗聡	血清アルブミンによるVBNC結核菌の再活性化機構	第97回日本細菌学会総会; 札幌
抗酸菌	2024年7月	高木明子, 御手洗聡	結核レファレンスと薬剤耐性	衛生微生物技術協議会第44回研究会; 東京
抗酸菌	2024年9月	Takaki A, Chikamatsu K, Igarashi Y, Aono A, Natsume K, Shimomura Y, Hosoya M, Nagai M, Mizuno K, Okumura M, Yoshiyama T, Murase Y, Mitarai S	Evaluation of targeted NGS using Nanopore platform for rapid diagnosis of resistant TB	Seeking ways to eradicate tuberculosis and glanders international scientific conference; Ulaanbaatar, Mongolia
抗酸菌	2024年9月	中本啓太郎, 平野愛, 伊藤優志, 藤原啓司, 古内浩司, 下田真史, 森本耕三, 國東博之, 田中良明, 奥村昌夫, 吉山崇, 早乙女幹朗, 大田健	肺Mycobacterium seoulense症の一例	第186回日本結核・非結核性抗酸菌症学会関東支部学会・第261回日本呼吸器学会関東地方会合同学会; 東京
抗酸菌	2024年10月	Takaki A, Chikamatsu K, Igarashi Y, Aono A, Natsume K, Shimomura Y, Hosoya M, Nagai M, Mizuno K, Okumura M, Yoshiyama T, Murase Y, Mitarai S	Rapid diagnosis of resistant TB using Nanopore NGS platform	Conference on the centenary of tuberculosis fighting and control in mongolia; Ulaanbaatar, Mongolia

抗酸菌	2024年11月	山谷いずみ, 青野昭男, 和田崇之, 井上陽晴, 村瀬良朗, 高木明子, 小宮幸作, 御手洗聡	MAC臨床分離株におけるCAMおよびAZMのMIC分布と相関.	第8回抗酸菌研究会; 東京
抗酸菌	2024年11月	Takaki A, Chikamatsu K, Natsume K, Igarashi Y, Aono A, Mitarai S	Evaluation of novel compact rapid PCR system for the detection of Mycobacterium tuberculosis	The Union World Conference on Lung Health 2024; Bali, Indonesia
抗酸菌	2025年1月	下村佳子, 村瀬良朗, 細谷真紀子, 永井水織, 大薄 麻未, 森重雄太, 近松絹代, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 高木明子, 御手洗聡	CB法による非結核性抗酸菌DNA精製法の有用性 1000株以上の臨床分離株を用いた大規模評価	第36回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 名古屋
抗酸菌	2025年1月	細谷真紀子, 村瀬良朗, 下村佳子, 永井水織, 大薄 麻美, 森重雄太, 近松絹代, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 高木明子, 御手洗聡	結核菌の高分子量DNA抽出における最適培養期間 固形培地を用いた時系列解析	第36回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 名古屋
抗酸菌	2025年1月	五十嵐ゆり子, 青野昭男, 近松絹代, 高木明子, 御手洗聡	Mycobacterium kiyosenseの各種抗菌薬に対する最小発育阻止濃度	第36回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 名古屋
抗酸菌	2025年1月	古垣内美智子, 青野昭男, 高木明子, 御手洗聡, 吉田耕一郎	分離に苦慮したMycobacterium haemophilumによる皮膚非結核性抗酸菌症の1例	第36回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 名古屋
抗酸菌	2025年1月	藤川康則, 森田諒, 近松絹代, 大薄 麻未, 御手洗聡, 池本真哉, 中通由美, 眞本卓司, 松山奈穂, 荒木悠香, 河合静香, 黒川克博, 白野倫徳	キャピリアTB-Neo陰性結核菌群が検出された肺結核の一例	第36回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 名古屋
抗酸菌	2025年1月	近松絹代, 高木明子, 水野和重, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 御手洗聡	GeneSoC結核菌検出キットの基礎的検討	第36回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 名古屋
抗酸菌	2025年1月	吉田志緒美, 御手洗聡	抗酸菌のエアロゾル化における菌不活性化現象の検証	第36回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 名古屋
抗酸菌	2025年1月	青野昭男, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 高木明子, 御手洗聡	Mycobacterium haemophilumのMIC測定の検討	第36回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 名古屋
抗酸菌	2025年1月	高木明子, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 青野昭男, 水野和重, 下村佳子, 細谷真紀子, 永井水織, 村瀬良朗, 吉田志緒美, 御手洗聡	MinIONシーケンサーを用いた臨床検体からの迅速な結核菌薬剤耐性予測	第36回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 名古屋
抗酸菌	2025年1月	堀内響, 鈴木弘倫, 樽川友美, 岡本友紀, 青野昭男, 御手洗聡, 福島篤仁, 小飼貴彦	結核性脊椎炎治療後に左前胸部皮下膿瘍から多剤耐性結核菌が検出された1症例	第36回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 名古屋
抗酸菌	2025年1月	御手洗聡	抗酸菌感染症診療の最前線 抗酸菌検査の最新の動向	第36回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 名古屋
抗酸菌	2025年3月	Takii T, Maeda S, Wada T, Itoh S, Hida S, Ohara N	Analysis of drag-target of OCT313, an anti-mycobacterial compound	U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) 25th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim; Tokyo
抗酸菌	2025年3月	瀧井猛将, 山田博之, 本園千尋, 山崎晶, Torrelles J, Turner J, 大原直也, 君嶋葵, 浅見行弘, 肥田重明, 林秀敏, 小野寄菊夫	ヒト肺由来細胞株における結核菌生菌特的な細胞傷害活性の解析	第145回薬学会年会; 福岡
生体防御	2024年4月	Hikichi H, Nakamura H, Omori S, Seto S, Hijikata M, Keicho N	Transcription factor MafB controls Mycobacterium tuberculosis infection in mouse lungs	日米医学協力計画 抗酸菌症専門部会 日米合同会議 2024; 沖縄
生体防御	2024年6月	土方美奈子, 若林佳子, 宮林亜希子, 瀬戸真太郎, 慶長直人	ベトナム人新規活動性肺結核患者におけるIFNAR2遺伝子バリエーションの遺伝子型と結核の関連	第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会 学術講演会; 長崎
生体防御	2024年6月	宮林亜希子, 土方美奈子, 若林佳子, 瀬戸真太郎, 前田伸司, 慶長直人	ベトナム人新規活動性肺結核患者におけるCLEC4E 遺伝子バリエーションの遺伝子型と結核菌遺伝系統の関連	第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会 学術講演会; 長崎
生体防御	2024年6月	瀬戸真太郎, 大森志保, 中村創, 引地遥香, 土方美奈子, 慶長直人	結核菌感染マウスにおける乾酪壊死を伴う肉芽腫の単細胞RNA シークエンス	第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会 学術講演会; 長崎
生体防御	2024年6月	引地遥香, 中村創, 大森志保, 瀬戸真太郎, 土方美奈子, 慶長直人	結核感受性に関与する転写因子MafB による肉芽腫形成制御	第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会 学術講演会; 長崎

生体防御	2024年6月	古内浩司, 土方美奈子, 瀬戸真太郎, 宮林亜希子, 若林佳子, 中川隆行, 下回清美, 平松美也子, 白石裕治, 森本耕三, 慶長直人	肺MAC症患者の気道上皮細胞における遺伝子発現解析と臨床的意義	第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会 学術講演会; 長崎
生体防御	2024年8月	瀬戸真太郎, 土方美奈子, 慶長直人	結核菌感染マウス肺における乾酪壊死を伴う肉芽腫の単細胞RNAシーケンス	第97回日本細菌学会総会; 札幌
生体防御	2024年8月	中村創, 瀬戸真太郎, 土方美奈子, 慶長直人	活動性結核マウスモデルを用いた肺内結核菌数を反映する肺および血液RNAシグネチャーの探索	第97回日本細菌学会総会; 札幌
生体防御	2024年8月	引地 遥香, 中村創, 大森志保, 瀬戸真太郎, 土方美奈子, 慶長直人	結核感受性に関与する転写因子MafBはマウスの結核菌感染を制御する	第97回日本細菌学会総会; 札幌
生体防御	2025年3月	Hijikata M, Hang NTL, Maeda S, Thuong PH, Hoang VH, Hoang NP, Tam DB, Anh PT, Cuong VC, Wakabayashi K, Miyabayashi A, Seto S, Keicho N.	Recent expansion of Ancient Beijing strain subgroup of Mycobacterium tuberculosis in Hanoi, Vietnam	U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) 25th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim; Tokyo
生体防御	2025年3月	Seto S, Hijikata M, Keicho N	Single-cell RNA sequencing analysis of mycobacterial necrotic granulomatous lesions	U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) 25th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim; Tokyo
対策支援	2024年5月	太田正樹, 平尾晋, 内村和広	高齢者は若年者より結核を発病し易いか?出生コホート分析に基づく年齢階層別結核罹患率	第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会 学術講演会; 長崎
対策支援	2024年5月	太田正樹, 平尾晋, 内村和広	同一出生コホート内の年齢に伴う結核罹患率低下, 1950-2020	第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会 学術講演会; 長崎
対策支援	2024年5月	平尾晋, 太田正樹, 遠藤大地, 小川美紀, 齋藤泰紀, 渡辺彰	検査台帳を基にした在留外国人のIGRA陽性率	第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会 学術講演会; 長崎
対策支援	2024年5月	座間智子, 永田容子, 平尾晋, 浦川美奈子, 太田正樹	日本で結核と診断された外国出生者への帰国時結核治療支援	第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会 学術講演会; 長崎
対策支援	2024年10月	座間智子	日本で多剤耐性結核と診断され帰国する外国出生者の支援課題	第83回日本公衆衛生学会総会; 札幌
対策支援	2024年10月	Hirao S, Ota M	IGRA-positivity by age-group among foreign-born persons around Sendai city.	第83回日本公衆衛生学会総会; 札幌
対策支援	2025年1月	座間智子	外国出生患者の結核診断によって生じるQOLの変化と回復プロセス 外国出生労働者に焦点を当てて	第13回日本公衆衛生看護学会学術集会; 愛知

2024年度知的財産権／取得・出願

部署名	発明者	課題名	出願番号	出願日
抗酸菌部	瀧井猛将, 前田伸司, 和田崇之, 伊藤佐生智, 肥田重明	リン酸アセチルトランスフェラーゼ(Phospho-transacetylase ;PTA)を標的とした抗抗酸菌薬のスクリーニング系の開発	特願2025- 32381	2025年2月28日

外部研究資金取得・管理状況（2023年度）

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	代表		結核低まん延状況における連携強化及び技術革新による結核対策に関する研究	2023/4/1	2026/3/31
		大角晃弘	分担				
		太田正樹	分担				
		瀬戸真太郎	分担				
		座間智子	分担				
		内村和広	分担				
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	吉山崇	分担		結核対策困難化要因に対する総合的基礎研究	2021/4/1	2024/3/31
		御手洗聡	代表				
		慶長直人	分担				
		瀬戸真太郎	分担				
		山田博之	分担				
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	村瀬良朗	分担	露ロ一成（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	2023/4/1	2026/3/31
		慶長直人	分担				
		吉山崇	分担				
		御手洗聡	分担				
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	下内昭	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サーベイランス、ゲノム情報を基盤とする病態形成機序、薬剤耐性機構、検査・診断法の確立及び新規治療薬等の開発に資する研究	2023/4/1	2026/3/31
		御手洗聡	分担				
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	星野仁彦（国立感染症研究所）	抗酸菌潜伏感染・再活性化の疫学とその機序に基づいた新規治療法開発	2022/4/1	2025/3/31
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
地球規模保健課題解決推進のための研究事業	日本医療研究開発機構	吉山崇	代表		タイ国での結核終息に向けた日本型接触者健診と個別化医療導入に関する研究開発	2023/8/31	2027/3/31
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	代表		ベトナム北部において感染伝播する薬剤耐性結核菌クラスター株の拡大要因の解明	2023/6/30	2026/3/31
		瀬戸真太郎	分担				
開発途上国・新興国における医療技術等実用化研究	日本医療研究開発機構	土方美奈子	分担	竹内力矢（タウンズ）	結核の治療モニタリングに対応する抗原検査システムの開発	2023/9/1	2026/3/31
革新的先端研究開発支援事業「感染症創業に向けた研究基盤の構築と新規モダリティ等の技術基盤の創出」研究開発領域	日本医療研究開発機構	村瀬良朗	分担	港雄介（藤田医科大学）	パイオヒステリシスを考慮した難治性感染症の治療抵抗性要因の解明と普遍的効果を示す次世代型抗菌薬創薬への応用	2023/10/1	2029/3/31
		御手洗聡	分担				
地球規模保健課題解決推進のための研究事業 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	瀬戸真太郎	分担	吉田志緒美（近畿中央呼吸器センター）	Determination of bedaquiline and delamanid minimum inhibitory concentrations in well characterized Mycobacterium tuberculosis strains	2023/9/15	2025/3/31
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 令和4年度追加公募（3次）	日本医療研究開発機構	御手洗聡	分担	小宮幸作（大分大学）	非結核性抗酸菌の院内感染制御基盤構築に向けた全国規模調査	2023/10/25	2024/3/31
医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 戦略的国际共同研究プログラム（SICORP）e-ASIA共同研究プログラム	日本医療研究開発機構	森本耕三	代表		気候変動と大規模気象現象に起因する非結核性抗酸菌（NTM）感染症：サーベイランスおよび感染防御の強化戦略	2024/2/1	2027/1/31
厚生労働科学研究費補助金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）	びまん性肺炎患に関する調査研究	2023/4/1	2026/3/31
厚生労働行政推進調査事業費新興・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）	わが国の病原体検査の標準化と基盤強化、ならびに、公衆衛生上重要な感染症の国内検査体制維持強化に資する研究	2022/4/1	2025/3/31
厚生労働行政推進調査事業費新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業	厚生労働省	加藤誠也	代表		結核低蔓延状況での結核対策推進のための研究	2023/4/1	2024/3/31
		大角晃弘	分担				
		御手洗聡	分担				
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	大角晃弘	代表		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	2024/3/31
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	2024/3/31
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		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	2025/3/31
科学研究助成事業（若手）	日本学術振興会	濱口由子	代表		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	2025/3/31
科学研究助成事業（基盤研究B）	日本学術振興会	御手洗聡	分担	能田淳（酪農学園大学）	非結核抗酸菌パ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	2024/3/31
		森本耕三	分担				
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		ナノボアDNAシーケンサーを応用したハイスループット結核菌遺伝子型別法の開発	2021/4/1	2024/3/31
科学研究助成事業（若手）	日本学術振興会	森重雄太	代表		分裂のON/OFFの可視化で明らかにする休眠結核菌の再活性化機構	2021/4/1	2024/3/31

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
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	村瀬良朗	分担	田丸重貴（大阪健康安全基盤研究所）	日本の結核菌株間の疫学的関連を判別するためのゲノム変異の閾値の解明	2021/4/1	2024/3/31
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	代表		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
		慶長直人	分担				
		瀬戸真太郎	分担				
		引地遥香	分担				
科学研究助成事業（若手）	日本学術振興会	鎌田啓佑	代表		<i>Mycobacterium abscessus</i> のヒト気道上皮細胞感染機構の解明	2022/4/1	2025/3/31
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	森本耕三	代表		未診断の原発性線毛機能不全症候群の発見のための効率の良いスクリーニング法の開発	2022/4/1	2025/3/31
		慶長直人	分担				
		土方美奈子	分担				
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		マウスモデルとオミックス解析で探索する肺MAC症発症に関わる菌・宿主因子	2022/4/1	2025/3/31
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	代表		肺MAC症に関わる気道上皮細胞におけるエピジェネティック修飾の解析	2022/4/1	2025/3/31
		土方美奈子	分担				
		慶長直人	分担				
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	内村和広	代表		ローカルデータを活用したマラウィの結核接触者健診向上のための研究	2022/4/1	2025/3/31
		河津里沙	分担				
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	李祥任	代表		在住ベトナム人への感染症リスクコミュニケーションの開発：デジタルヘルス型結核対策	2022/4/1	2025/3/31
		大角晃弘	分担				
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	濱口由子	分担	丸山幸宏（長崎大学）	新型コロナウイルス流行下における地域の医療提供体制の総合的評価について	2022/4/1	2025/3/31
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	慶長直人	代表		原発性線毛運動不全症の鼻粘膜RNA5'末端解析を含む網羅的遺伝子発現解析と臨床病態	2023/4/1	2026/3/31
		土方美奈子	分担				
		森本耕三	分担				
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	高木明子	代表		結核の長期多剤併用療法における真のClinical Breakpoint	2023/4/1	2026/3/31
科学研究助成事業（若手研究）	日本学術振興会	鶴飼友彦	代表		長期疫学コホート研究による細菌・ウイルス感染の認知症発症への関与の解明	2023/4/1	2027/3/31
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	内村和広	分担	河津里沙（名古屋 市立大学）	COVID-19禍における行動制限措置が結核疫学に及ぼした影響に関する多国間調査	2023/4/1	2026/3/31
		杉浦 江	分担				
科学研究助成事業（基盤研究B）	日本学術振興会	御手洗聡	分担	港雄介（藤田医科大学）	非結核性抗酸菌が抗結核薬に耐性を示すメカニズムの解明と新規治療法開発への応用	2023/4/1	2026/3/31
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	森重雄太	分担	渡邊峰雄（日本薬科大学）	肺非結核性抗酸菌症を防御し得る感染防御免疫の解明	2023/4/1	2026/3/31
科学研究助成事業（基盤研究A）	日本学術振興会	鶴飼友彦	分担	田淵 貴大（地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター（研究所））	ライフコースに応じた新型タバコの流行とその影響に関する実証研究	2023/9/15	2026/3/31
	GHIT Fund	御手洗聡	代表		Viability & Value of the Lung Flute ECO for Sputum Sample Collection and Tuberculosis Testing in Vulnerable Groups (3V Trial)- G2021-114R1	2021/8/27	2023/9/30
	GHIT Fund	御手洗聡	分担	港雄介（藤田医科大学）	Identification of novel dual-acting bactericidal drug targets against <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	2021/7/6	2023/3/31
Improved Drug Susceptibility Testing (DST) for Tuberculosis (R01 Clinical Trial Not Allowed)	NIH	御手洗聡	分担	Midori Kato-Maeda (University of California San Francisco)	Innovative rapid phenotypic anti-tuberculosis drug susceptibility testing with MPT64 biomarker	2023/4/4	2028/3/31
	日本ビーシージー製造㈱	瀬戸真太郎	代表		組み換えベクターのプライムブースト法による新規結核ワクチンの開発	2023/4/1	2024/3/31
	㈱医学生物学研究	御手洗聡	代表		抗酸菌核酸同定試薬の開発検討 研究成果の論文投稿費用として追加の共同研究費の支払い	2017/4/1	2024/3/31
	ヤンセンファーマ㈱	御手洗聡	代表		結核菌検査業務	2021/1/1	2024/12/31
	ヤンセンファーマ㈱	御手洗聡	代表		品質管理の手順書作成支援業務	2021/7/14	2025/12/31
	モンゴル	御手洗聡	代表		結核/糖尿病と次世代シーケンスの研究	2021/12/22	2024/12/21
	富士フィルム	御手洗聡	代表		結核診断薬タイプ2の臨床検体評価	2020/4/1	2024/3/31
	富士フィルム	御手洗聡	代表		銀増幅イムノクロマト法を用いた高感度結核迅速診断薬の非HIV結核患者における臨床有用性に関する研究	2020/10/14	2024/3/31
	AN2	御手洗聡	代表		EVALUATION OF EPETRABOROLE IN VITRO ACTIVITY AGAINST MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX ISOLATES FROM JAPAN (MAC症治療薬Epetraboroleのin vitro評価)	2022/5/18	2024/5/17

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
	Paratek	御手洗聡	代表		Minimum inhibitory concentration evaluation of Omadacycline and other affiliated drugs against rapidly growing mycobacteria (薬剤 (Omadacycline) の抗酸菌薬剤感受性試験に関する共同研究)	2022/3/18	研究完了まで
	Juvals	御手洗聡	代表		EBL-1003 for the treatment of NTM infections in CF patients	2022/6/1	2023/5/31
	帝人ファーマ	瀬戸真太郎	代表		一酸化窒素感受性試験に使用する肺MAC症モデルマウスの検討	2022/10/1	2023/9/30
	帝人ファーマ2	瀬戸真太郎	代表		肺MAC症モデルマウスに対する一酸化窒素吸入投与の有効性確認試験	2023/9/20	2024/2/29
	杏林製薬	御手洗聡	代表		GeneSoC結核菌群検出試薬の基礎的検討～保存菌株を用いた性能評価～	2023/4/1	2024/3/31
	杏林製薬	御手洗聡	代表		遺伝子解析装置GeneSoC専用の結核菌群検出試薬の開発～臨床検体を用いた性能評価～	2024/1/22	2025/3/31
	東洋紡2	御手洗聡	代表		検査精度検証のための調査実施に使用する試料製造業務	2019/4/10	2024/3/31
	東洋紡3	御手洗聡	代表		抗酸菌核検出法に関する研究	2019/4/10	2024/3/31
	大塚製薬(株)	御手洗聡	代表		デラマニドに係る、感受性測定及び関連業務	2022/4/1	2024/3/31
	日本ベーリンガーインゲルハイム	御手洗聡	代表		複十字病院と日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社が実施する治験にかかる業務の一部（喀痰処理）	2022/11/16	2024/6/30
	東ソー	御手洗聡	代表		TRC法抗酸菌検査向けメーカーコントロールサーベイ試料の調製	2023/9/1	2024/2/29
	アステラス製薬	慶長直人	代表		多剤耐性を含む結核の治療を可能とする次世代ファージ療法の開発	2023/11/10	2026/2/28
	日立造船	御手洗聡	代表		深紫外線を用いた細菌の不活性化試験業務	2024/1/31	2024/3/31

外部研究資金取得・管理状況（2024年度）

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 大角晃弘 太田正樹 瀬戸真太郎 座間智子 内村和広 吉山崇	代表 分担 分担 分担 分担 分担 分担		結核低まん延状況における連携強化及び技術革新による結核対策に関する研究	2023/4/1	2026/3/31
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 慶長直人 瀬戸真太郎 村瀬良朗	代表 分担 分担 分担		結核疫学構造の転換期における結核菌分子疫学と病原体-宿主関係の基礎的あるいは応用的研究	2024/4/1	2027/3/31
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 吉山崇 御手洗聡 下内昭	分担 分担 分担 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	2023/4/1	2026/3/31
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 御手洗聡	分担 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サーベイランス、ゲノム情報を基盤とする病態形成機序、薬剤耐性機構、検査・診断法の確立及び新規治療薬等の開発に資する研究	2023/4/1	2026/3/31
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	吉山崇	分担	星野仁彦（国立感染症研究所）	抗酸菌症の発症・重症化因子に着目した治療法の探索と体内動態・安全性評価を考慮した治療薬開発研究班	2024/4/1	2026/3/31
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	分担	小宮幸作（大分大学）	非結核性抗酸菌症の院内感染制御法の確立	2024/4/1	2027/3/31
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
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（STICORP）e-ASIA共同研究プログラム	日本医療研究開発機構	森本耕三 濱口由子	代表 分担		気候変動と大規模気象現象に起因する非結核性抗酸菌（NTM）感染症：サーベイランスおよび感染防御の強化戦略	2024/2/9	2027/2/8
地球規模保健課題解決推進のための研究事業	日本医療研究開発機構	吉山崇 野内英樹	代表 分担		タイ国での結核終息に向けた日本型接触者健診と個別化医療導入に関する研究開発	2023/8/31	2027/3/31
地球規模保健課題解決推進のための研究事業 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	御手洗聡	分担	吉田志緒美（近畿中央呼吸器センター）	Determination of bedaquiline and delamanid minimum inhibitory concentrations in well characterized Mycobacterium tuberculosis strains	2023/9/15	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 瀬戸真太郎 土方美奈子	代表 分担 分担		ベトナム北部において感染伝播する薬剤耐性結核菌クラスター株の拡大要因の解明	2023/6/30	2026/3/31
開発途上国・新興国等における医療技術等実用化研究事業	日本医療研究開発機構	村瀬良朗	分担	竹内力矢（タウンズ）	結核の治療モニタリングに対応する抗原検査システムの開発	2023/8/29	2026/3/31
革新的先端研究開発支援事業「感染症創薬に向けた研究基盤の構築と新規モダリティ等の技術基盤の創出」研究開発領域	日本医療研究開発機構	御手洗聡 瀬戸真太郎	分担 分担	港雄介（藤田医科大学）	バイオヒステリシスを考慮した難治性感染症の治療抵抗性要因の解明と普遍的効果を示す次世代型抗菌薬創薬への応用	2023/10/1	2029/3/31
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 R5年度追加公募(2次)	日本医療研究開発機構	瀧井猛将	代表		bottromycin A2、luminamicinの非結核性抗酸菌治療薬としての開発研究	2024/5/31	2025/3/31
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 R5年度追加公募(2次)	日本医療研究開発機構	鎌田啓佑	代表		マルチオミクス解析に基づくin vitro気道上皮感染モデルからのMycobacterium abscessus肺感染症のバイオマーカー探索および病態解明研究基盤の確立	2024/5/31	2025/3/31
地球規模保健課題解決推進のための研究事業	日本医療研究開発機構	大角晃弘	代表		セマンティックネットワークを応用した胸部単純X線画像読影オンライン学習ツールの有用性に関する検討	2024/7/10	2028/3/31
厚生労働科学研究費補助金 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）	びまん性肺炎疾患に関する調査研究	2023/4/1	2026/3/31
厚生労働行政推進調査事業費 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)	わが国の病原体検査の標準化と基盤強化、ならびに、公衆衛生上重要な感染症の国内検査体制維持強化に資する研究	2022/4/1	2025/3/31
厚生労働行政推進調査事業費 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	加藤誠也 大角晃弘 吉山崇 永田容子 御手洗聡	代表 分担 分担 分担 分担		結核低蔓延状況での結核対策推進のための研究	2024/4/1	2027/3/31
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		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	2025/3/31
科学研究助成事業（若手）	日本学術振興会	濱口由子	代表		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	2025/3/31

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
科学研究助成事業（若手）	日本学術振興会	鎌田啓佑	代表		<i>Mycobacterium abscessus</i> のヒト気道上皮細胞感染機構の解明	2022/4/1	2025/3/31
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	村瀬良朗	分担	田丸亜貴（大阪健康安全基盤研究所）	日本の結核菌株間の疫学的関連を判別するためのゲノム変異の閾値の解明	2021/4/1	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	土方美奈子 慶長直人 瀬戸真太郎 引地遥香	代表 分担 分担 分担		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
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	森本耕三 慶長直人 土方美奈子	代表 分担 分担		未診断の原発性線毛機能不全症候群の発見のための効率の良いスクリーニング法の開発	2022/4/1	2025/3/31
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		マウスモデルとオミックス解析で探索する肺MAC症発症に関わる菌・宿主因子	2022/4/1	2025/3/31
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 土方美奈子 慶長直人	代表 分担 分担		肺MAC症に関わる気道上皮細胞におけるエピジェネティック修飾の解析	2022/4/1	2025/3/31
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	内村和広	代表		ローカルデータを活用したマラウイの結核接触者健診向上のための研究	2022/4/1	2025/3/31
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	李祥任 大角晃弘	代表 分担		在住ベトナム人への感染症リスクコミュニケーションの開発：デジタルヘルス型結核対策	2022/4/1	2025/3/31
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	濱口由子	分担	丸山幸宏（長崎大学）	新型コロナウイルス流行下における地域の医療提供体制の総合的評価について	2022/4/1	2025/3/31
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	慶長直人 土方美奈子 森本耕三	代表 分担 分担		原発性線毛運動不全症の鼻粘膜RNA5'末端解析を含む網羅的遺伝子発現解析と臨床病態	2023/4/1	2026/3/31
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	高木明子	代表		結核の長期多剤併用療法における真のClinical Breakpoint	2023/4/1	2026/3/31
科学研究助成事業（若手研究）	日本学術振興会	鶴飼友彦	代表		長期疫学コホート研究による細菌・ウイルス感染の認知症発症への関与の解明	2023/4/1	2027/3/31
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	内村和広 杉浦 江	分担 分担	河津里沙（名古屋市立大学）	COVID-19禍における行動制限措置が結核疫学に及ぼした影響に関する多国間調査	2023/4/1	2026/3/31
科学研究助成事業（基盤研究B）	日本学術振興会	御手洗聡	分担	港雄介（藤田医科大学）	非結核性抗酸菌が抗結核薬に耐性を示すメカニズムの解明と新規治療法開発への応用	2023/4/1	2026/3/31
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	森重雄太	分担	渡邊峰雄（日本薬科大学）	肺非結核性抗酸菌症を防御し得る感染防御免疫の解明	2023/4/1	2026/3/31
科学研究助成事業（基盤研究A）	日本学術振興会	鶴飼友彦	分担	田淵 貴大（地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター（研究所））	ライフコースに応じた新型タバコの流行とその影響に関する実証研究	2023/9/15	2026/3/31
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	濱口由子 御手洗聡 森本耕三	代表 分担 分担		非結核性抗酸菌の感染・発病様式の解明に資する疫学基盤研究	2024/4/1	2027/3/31
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		結核菌の生菌特異的な宿主細胞傷害活性の機構解析	2024/4/1	2027/3/31
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		抗原検出技術を応用した迅速な多剤耐性結核薬剤感受性試験法の開発	2024/4/1	2027/3/31
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	森重雄太 村瀬良朗	代表 分担		休眠結核菌のin vivo再活性化実験系の開発	2024/4/1	2027/3/31
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	五十嵐ゆり子 青野昭男	代表 分担		吸光度測定による抗酸菌自動定量MIC測定のための新手法の開発	2024/4/1	2027/3/31
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	太田正樹 平尾晋 内村和広	代表 分担 分担		結核発生动向調査データを用いた後方視的散発集団発生検知のための試行的研究	2024/4/1	2027/3/31
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	引地遥香	代表		遺伝子組換え活動性結核マウスモデルで明らかにするMafbによる肉芽腫形成制御機構	2024/4/1	2027/3/31
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	青木純一	代表		入所者証言に基づく結核療養所の再評価とアーカイブ化のための調査研究	2022/4/1	2026/3/31
科学研究助成事業（基盤研究B）	日本学術振興会	村瀬良朗	分担	和田崇之（大阪公立大学）	抗酸菌の混在がもたらす菌種間遺伝子伝播の分子メカニズムと拡散原理	2024/4/1	2027/3/31
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	御手洗聡	分担	小宮幸作（大分大学）	非結核性抗酸菌のヒト・ヒト感染における伝播経路の特定と遮断効果の検証	2024/4/1	2026/3/31
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	座間智子	分担	望月由紀子（東邦大学）	中小企業の技能実習生のヘルスリテラシー育成プログラムの開発	2024/4/1	2026/3/31
Improved Drug Susceptibility Testing (DST) for Tuberculosis (R01 Clinical Trial Not Allowed)	NIH	御手洗聡	分担	Midori Kato-Maeda (University of California San Francisco)	Innovative rapid phenotypic anti-tuberculosis drug susceptibility testing with MPT64 biomarker	2023/4/4	2028/3/31
Product Development: GHIT-RFP-PD-2024-002	GHIT Fund	御手洗聡	代表		Facilitating local universal testing with LF ECO (FLUTE): Validation in children, health care workers, and PLHIV with robust comparators-G2024-105R1		2027/3/31

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
学術集会支援助成金	大山健康財団	瀬戸真太郎			第8回抗酸菌研究会	2024/6/4	報告書提出日 (学術集会 11/2-3開催後、 3ヶ月以内)
	日本ビー ンジー製 造㈱	瀬戸真太郎	代表		組み換えベクターのプライムブースト法 による新規結核ワクチンの開発	2024/4/1	2025/3/31
	㈱医学生物学 研究所	御手洗聡	代表		抗酸菌核酸同定試薬の開発検討 研究成果の論文投稿費用として追加の共 同研究費の支払い	2017/4/1	2025/3/31
	ヤンセン ファーマ㈱	御手洗聡	代表		結核菌検査業務	2021/1/1	2024/12/31
	モンゴル	御手洗聡	代表		結核/糖尿病と次世代シーケンスの研究	2021/12/22	2024/12/21
	富士フイルム	御手洗聡	代表		結核診断薬タイプ2の臨床検体評価	2020/4/1	2025/3/31
	富士フイルム	御手洗聡	代表		結核診断薬タイプ2の臨床検体評価 試 験7	2020/4/1	2025/3/31
	富士フイルム	御手洗聡	代表		結核診断薬タイプ2の臨床検体評価 試 験8	2024/11/22	2025/3/31
	富士フイルム	御手洗聡	代表		銀増幅イムノクロマト法を用いた高感度 結核迅速診断薬の非HIV結核患者における 臨床有用性に関する研究	2020/10/14	2025/3/31
	杏林製薬	御手洗聡	代表		遺伝子解析装置GeneSoC専用の結核菌群検 出試薬の開発～臨床検体を用いた性能評 価～	2024/1/22	2025/3/31
	杏林製薬	御手洗聡	代表		小型迅速PCR装置を用いた結核菌群検出試 薬の臨床的評価 ～相関性試験～	契約締結日	2026/3/31
	東洋紡3	御手洗聡	代表		抗酸菌検査法に関する研究	2019/4/10	2026/3/31
	大塚製薬(株)	御手洗聡	代表		デラマニドに係る、感受性測定及び関連 業務	2022/4/1	2025/3/31
	日本ベーリン ガーインゲル ハイム	御手洗聡	代表		複十字病院と日本ベーリンガーインゲル ハイム株式会社が実施する治験にかかる 業務の一部(喀痰処理)	2022/11/16	2024/12/31
	東ソー	御手洗聡	代表		TRC法抗酸菌検査向けメーカーコントロール サーベイ試料の調製	2024/4/1	2024/9/30
	東ソー	御手洗聡	代表		マイコバクテリウムアブセッサスコンプ レックスおよびマイコバクテリウムカン サシー迅速検出法の評価研究	2024/1/18	2028/12/31
	アステラス製 薬	慶長直人	代表		多剤耐性を含む結核の治療を可能とする 次世代ファージ療法の開発	2023/11/10	2026/2/28
	日立造船	御手洗聡	代表		深紫外線を用いた細菌の不活性化試験業 務	2024/1/31	2025/3/31
	タウンズ	村瀬 良朗	代表		MPT 64 分泌量による薬剤感受性試験 の実用化検討と新しい結核診断マーカー の探索	2023/4/1	2024/6/30
	タウンズ	村瀬 良朗	代表		MPT 64 分泌量による薬剤感受性試験 の実用化検討と新しい結核診断マーカー の探索 第2年度	2024/7/1	2025/6/30
	プロメガ	村瀬 良朗	代表		結核菌VNTR法に用いるキャピラリー・ シーケンサーの比較検証	2024/11/1	2025/6/30
	北海道大学	瀬戸真太郎	代表		「BCG由来新規CTL誘導型アジュバントと 結核抗原を用いた新規成人結核予防ワク チンの研究開発」にかかる動物実験に伴 う動物飼育等業務	2024/8/19	2025/3/31
	栄研化学	御手洗聡	代表		結核菌群LAMP検査における精密性の基礎 検討	2024/9/3	2025/1/30
	藤田医科大学	御手洗聡	代表		非結核性抗酸菌株の提供		

(公財)結核予防会結核研究所
研究業績集 2023-2024

2025 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
2023-2024

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, 2025 The Research Institute of Tuberculosis,
Japan Anti-Tuberculosis Association
Printed in Japan

ANNUAL REPORT of
The Research Institute
of Tuberculosis

