

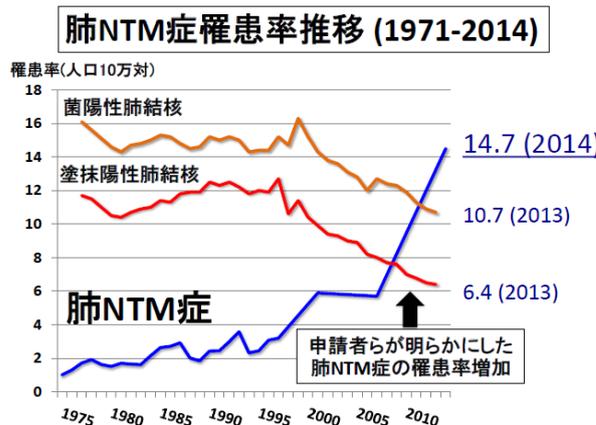
研究助成 2022 – 感染症領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

現 所 属	慶應義塾大学医学部感染症学教室
氏 名	南宮湖
研究テーマ	統合ゲノム解析で迫る肺非結核性抗酸菌症の病態解明

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。
 (図表、写真等の貼付を含む)

1 申請者が明らかにした本邦の肺非結核性抗酸菌症の罹患率増加の実態

肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症は、主に中高年以降の女性に好発する難治性の慢性進行性呼吸器感染症であるが、長らく、日本における実態は不明であった。申請者は、AMED の事業として①肺 NTM 症の罹患率は 7 年前と比較して、約 2.6 倍と急激に増加していること、②肺 NTM 症の罹患率は肺結核の罹患率を超えたこと、③肺 *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症が肺 NTM 症の約 90% を占めることを示し、**肺 NTM 症が公衆衛生上、重要な呼吸器感染症であることを明らかにした** (右図参照)。

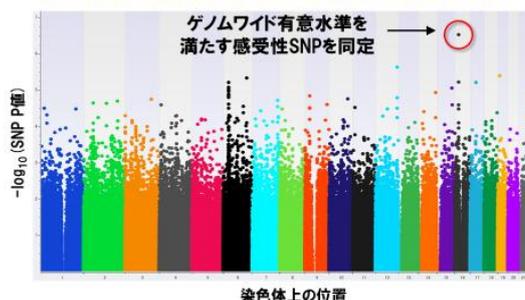


本邦において、近い将来、推定死亡者も結核を凌駕することが予想され、**本疾患に対する包括的対策の社会的重要性はさらに高まっている。**

2 肺 MAC 症に対する初めてのゲノムワイド関連解析

研究代表者、宿主ゲノム情報を併せ持つ肺 NTM 症の大規模コホートを構築し、世界で初めての肺 MAC 症のゲノムワイド関連解析 (GWAS) を行い、ゲノムワイド有意水準 ($P < 5.0 \times 10^{-8}$) を満たす疾患感受性遺伝子変異の同定に成功し、**宿主ゲノムに基づいた肺 NTM 症の個別化医療の実装に道筋を開いた** (右図)。さらに、日本人のみならず、韓国人・米国人集団を用いて、本 SNP が集団を超えて肺 MAC 症のリスクであることを明らかにし、国際共同研究を推進している。

**世界初の肺MAC症ゲノムワイド関連解析
日本人集団における疾患関連遺伝子変異の同定**



研究期間中に参加施設が 5 施設増えただけでなく、症例数が 2000 例が達成できた。さらに、海外との連携や BioBank Japan などの外部バイバンク機関との連携も生むことができた。研究者が立ち上げた NPO 法人 NTM-JRC を通して、国内の症例で確保するだけでなく、NTM HOST RESEARCH CONSORTIUM を通して国内外の検体及びゲノムデータを当初の倍以上 4000 検体分収集した。これらの新規検体を含めて肺 NTM 症に対するゲノムワイド関連解析を実施し、新規疾患感受性遺伝子を複数個に同定することができた。また、以前に報告した CHP2/PRKCB 領域 (Namkoong, ERJ 2022) は再現性が確認された。

研究助成 2022 – 感染症領域 –

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	慶應義塾大学医学部感染症学教室
氏 名	南宮湖
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のabstract は含めない。 	
1	Ho Namkoong , Steven M Holland. Host Susceptibility to Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. Clinics in chest medicine 44(4) 723-730 2023 年 12 月 DOI; https://doi.org/10.1016/j.ccm.2023.07.002
2	Atsuhō Morita, Ho Namkoong , Yoshifumi Uwamino, Satoshi Mitarai, Akio Aono, Takanori Asakura, Kazuma Yagi, Hiromu Tanaka, Shuhei Azekawa, Kensuke Nakagawara, et al. Comparing minimum inhibitory concentrations of amikacin for pulmonary Mycobacterium avium complex disease: An analysis of culture media differences. Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy 30(2) 159-163 2023 年 9 月 16 日 DO: https://doi.org/10.1016/j.jiac.2023.09.016
3	Atsuhō Morita, Kazuma Yagi, Takanori Asakura, Ho Namkoong , Yasunori Sato, Takunori Ogawa, Tatsuya Kusumoto, Shoji Suzuki, Hiromu Tanaka, Ho Lee, et al. Longitudinal significance of six-minute walk test in patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an observational study. BMC pulmonary medicine 23(1) 247-247 2023 年 7 月 6 日 DOI: https://doi.org/10.1186/s12890-023-02528-y
4	南宮 湖 【非結核性抗酸菌症における新展開】最近の話題 ゲノムワイド関連解析からみえてくるリスク因子 臨床と微生物 51(1) 065-068 2024 年 1 月
5	南宮 湖 【ポスト GWAS 時代の遺伝統計学 オミクス解析と機械学習でヒト疾患を俯瞰する】(第 2 章) 大規模疾患ゲノム解析の現状 呼吸器感染症の大規模疾患ゲノム解析 実験医学 41(7) 1061-1066 2023 年 5 月
6	南宮 湖 【非嚢胞性線維症性の気管支拡張症】気管支拡張症のホスト因子 呼吸器内科 43(4) 364-369 2023 年 4 月
7	
8	
9	
10	
11	

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2023年6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 元太ら. 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
2	2023年6月	加治 正憲, 南宮 湖 , 長尾 元太, 阿瀬川 周平, 中川原 賢亮, 田中 拓, 森田 篤帆, 朝倉 崇徳, 鎌田 浩史, 上菘 義典ら. 肺に病変を認めない Mycobacterium abscessus subsp abscessus による咽頭炎の一例 結核 98(4) 132-132
3	2023年5月1日	H. Tanaka, T. Asakura, S. Okamori, K. Furuuchi, M. Yagi, K. Yagi, I. Hase, H. Kamata, K. Fujiwara, H. Namkoong , et al. Radiological Pleuroparenchymal Fibroelastosis Pattern in Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Multicenter Retrospective Study 28. SOLVING THE PUZZLE OF BRONCHIECTASIS AND NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA 国際、口頭
4	2023年12月	南宮 湖 . 非結核性抗酸菌感染症の基礎と臨床 日本と世界における肺非結核性抗酸菌症の疫学 持続可能な疫学調査を見据えて. 日本臨床微生物学会雑誌 34(Suppl.1) 152-152
5	2023年12月	南宮 湖 . 肺非結核性抗酸菌症の新展開 疫学・抗菌化学療法・耐性検査の up to date. 日本臨床微生物学会雑誌 34(Suppl.1) 252-252 国内、口頭
6	2023年6月	南宮 湖 , 長谷川 直樹. 播種性 NTM 症が再燃し、IFN γ 注射製剤を導入した常染色体優性遺伝型 IFN- γ R1 部分欠損症の 1 例 結核 98(4) 145-145 国内、口頭
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		