

24. ハンセン病研究センター

感染制御部

部長 阿戸 学

概要

感染制御部では、(1)らい菌・結核菌・非結核性抗酸菌により発症する疾病の病理・診断・治療・予防・薬剤感受性に関する研究業務に加えて、(2)らい菌の分離・同定・薬剤感受性試験(行政検査、2006年以降、日本でのほぼ全症例を行っている)、(3)希少、あるいは菌同定試験不能非結核性抗酸菌の分離・同定・薬剤感受性試験(依頼検査)、並びに(4)ハンセン病の社会疫学に関する研究業務を行っている。

らい菌(*Mycobacterium leprae*)に関する基礎研究においては、薬剤耐性機構および簡便な検出法に対する研究に進展が見られた。*M.leprae* は人工培地培養が現在まで実現していない。ヌードマウス足蹠で増殖するらい菌の電子顕微鏡による形態解析を進めている。らい菌の DNA ジャイレースのサブユニット A が温度感受性の性質を持つことが明らかとなった。らい菌の薬剤耐性遺伝子検査は、ヒト DNA の混在が問題となるが、次世代シーケンサーを用いた検査手法の解析を行っている。また、ハンセン病の3大主要治療薬の一つであるクロファジミンについてクロファジミン感受性関連遺伝子の解析を進めている。

細胞学的研究として、らい菌感染マクロファージにおけるサイトカイン産生の役割と細胞内シグナリング、らい菌感染シェワン細胞における末梢神経障害機構、C型レクチン受容体と抗酸菌の相互作用などの研究が行われた。

また、途上国において利用可能な簡便な *M.leprae* 検出法の開発は喫緊の課題であり、開発した *M.leprae* 特異的 LAMP 法を用いて、ザンビアのハンセン病流行状況が不明な地域で調査を行なった。さらに、新規らい菌特異抗原を検索し、途上国において利用可能なラテラルフローテストを用いた血清診断法の開発を行っている。*M.leprae* の近縁種 *M.lepromatosis* の鑑別法を開発し、疫学調査を行っている。さらに、2型らい反応(ENL)の発生と関連するらい菌 RNA の探索を行っている。現在、ザンビア、中国、ベトナム、ミャンマー、インドネシアにおいて国際共同研究が進展している。

非結核性抗酸菌に関する基礎研究では、市販の検査で分類が不能な *M. abscessus complex* の亜種同定を可能にす

る PCR 法、マクロライド誘導耐性に関わる新規遺伝子探索、早期診断への応用に関する開発研究が進展した。

M. ulcerans によって生じる「ブルーリ潰瘍」は無痛性難治性潰瘍を特徴とする皮膚感染症である。WHO はハンセン病とブルーリ潰瘍を「Neglected Tropical Diseases」(顧みられない熱帯病)に定め、その疫学・診断・治療・予防などに精力的に活動を行っている。WHO の *M. ulcerans* 感染症対策には感染制御部が連携している。日本においては2019年は3件の登録があり、累計73例のブルーリ潰瘍が集積されている。また、*M. ulcerans* については感染伝播経路の探索研究として、ブルーリ潰瘍の多発地域であるガーナとコートジボアールとの共同研究を開始した。

ハンセン病に関しての社会疫学研究が進展した。ハンセン病対策の進展要因の検証に寄与することを目的として、国立感染症研究所内に「国立感染症研究所ハンセン病資料デジタルアーカイブス」(内部データベース)の作成を継続すると共に、国際ハンセン病会議資料、国内外ハンセン病学術誌、明治期のハンセン病患者の実態に関する資料、療養所の内部の様相を知る資料のデジタル目録の作成及びPDFへのリンクを行った。国立療養所松丘保養園関連のハンセン病資料のデジタル化も進展した。現在まで約7千点の資料のデータベース化が行われた。

BSL3、ABSL3 施設が稼動している第二研究棟においては、結核菌に関する研究を行っている。結核菌の培養、保存、*in vitro* での結核菌の各種解析を行うとともにマウス、サルを使用した *in vivo* における感染実験を行い、ハンセン病や結核に対する組換え BCG ワクチンに関して、より有効性の高い親株の選択、T細胞活性化の解析研究で進展が認められた。また、潜在性結核における液性免疫応答研究、結核菌異物排出トランスポーターの一分子動態解析研究などが行われた。

最後に人事であるが、2019年4月1日付で、前田百美が第二室長、中田登が第三室長にそれぞれ着任した。2020年3月31日付で第七室長森修一が定年退官した。

業績

調査・研究

I. 抗酸菌の病原性因子と病変発症機構に関する研究

1. シュワン細胞を用いた末梢神経障害機構の解明

らい菌のシュワン細胞への感染がヒト末梢神経障害の誘導に深く関与しているが、その障害機構は未だに不明である。シュワン細胞はらい菌感染によりエキソソームを放出する。私たちは、らい菌感染シュワン細胞より放出するエキソソームを用いて、T細胞活性を調べた。抗原提示細胞である樹状細胞を用いた場合と比較して、シュワン細胞由来のエキソソームはT細胞活性が弱いことが明らかになった。

[前田百美、田村敏生、遠藤真澄]

II. 生体防御機構とワクチン開発に関する研究

1. ハンセン病のワクチン開発に関する研究

らい菌感染樹状細胞から培養液中に放出されるエキソソームはT細胞を活性化することが判明した。そこで、エキソソームに含まれるmiRNAの網羅的解析を東レーらの高性能DNAチップで行い、ハンセン病患者血清中に存在するエキソソームのmiRNA解析と比較検討を行った。幾つかのmiRNAはより多くいずれにも含んでいた。ハンセン病特異的なmiRNAが同定できれば、新たな発想に基づくワクチン開発に進める。

[前田百美、田村敏生、塚本裕美子、向井徹、阿戸学]

2. HSP70-MMP-II融合蛋白質発現組換えBCGの改良

これまでの組換えBCGの研究から、シャペロン分子HSP70およびらい菌由来膜蛋白質MMP-IIの融合抗原を発現させた組換えBCGをワクチンとしてマウスに投与すると結核菌、らい菌の増殖を抑制することが明らかになっている。

このメカニズムを利用したワクチンを実用化につなげるために、ワクチン効果の高いBCG株を選抜し上記外来抗原を組み込んだ組換えBCGを作製した。

[塚本裕美子、前田百美、田村敏生、宮本友司、向井徹]

3. BCGゲノムDNA上に存在するメチル化アデニンについての解析

BCGのゲノムDNAには、メチル化修飾を受けたアデニン塩基が存在する。細菌由来DNAは免疫系の応答を活性化することが知られているが、BCGゲノムDNA上のメチル化アデニンがその活性化に影響するかどうかについては報告が得られていない。そこでBCGのゲノムDNA配列上に存在するメチル化アデニンの免疫応答への影響について解析を行い、特定の配列上のメチル化アデニンが免疫応答を活性化

することを見出した。

[塚本裕美子、田村敏生、前田百美]

4. 結核菌に対する液性免疫を利用したワクチン開発のための基礎研究

結核菌において現在市販されている殆どのワクチンと同様液性免疫を利用したワクチン開発の基礎研究を行い、潜在性結核患者では、活動性結核患者やその治療後と比較すると、多くの結核特異抗原に対する抗体(IgG, IgA)が有意に低値であることや、炎症マーカーであるCRPと、コレステロールやTGなどの栄養因子とは負の相関があることを見出し論文発表した。結核特異抗体産生が治療とともに経時的に変化することを見出した我々の過去の報告と合わせると、栄養因子が結核治療に影響することを示唆する所見と考えられ、ワクチン開発の基礎研究として有用であると考えられる。

[仁木満美子(大阪市立大)、松本壮吉(新潟大)、永井英明(国立病院機構東京病院)、吉山崇(複十字病院)、星野仁彦]

5. ハンセン病におけるマクロファージのサイトカイン産生機構

ハンセン病は、細胞内寄生菌であるらい菌に対して宿主が異常な免疫反応を呈する慢性感染症である。Th1型免疫反応が優位なTT型とTh2型免疫反応が優位なLL型が見られ、それぞれにおいて産生されるサイトカインにも特徴的な違いがみられる。*in vitro*においてらい菌に反応したマクロファージによるサイトカイン産生に着目してその産生機構をみてきた。そして、代表的なTh-2サイトカインであるIL-10産生が、脂質代謝に大きく依存していることを明らかにしてきたが、IL-1-beta産生についても同様な現象がみられた。T細胞の分裂促進などの活性もあるサイトカインであるが、炎症反応に大きく関与しているサイトカインでもあり、宿主の免疫反応は、シグナリング分子としての脂質代謝産物によって産生が調節されているサイトカインによって複雑に調節されていることも分かってきた。

[福富康夫、前田百美、天内肇、阿戸学]

III. 病原性抗酸菌症の診断および治療に関する研究

1. ハンセン病の血清診断法の開発

らい菌由来膜タンパクMMP-IIを使用したハンセン病の血清診断法は、従来のPGL-I抗原に比べて、少菌型ハンセン病患者を高感度に検出できる。そこで、MMP-II抗体を検出できる簡易テスト法の開発を行っている。イムノクロマトグラフィーを原理としたラテラルフローテスト(LFT)を作成し、ザンビアでサーベイを行った。Malima地域では陽性率が12.2%

(21/172) Siamegar では 13.1% (26/199)であった。LFT はハンセン病流行地でハイリスク患者を発見できる、簡便なキットとなりうると考えられる。

[前田百美、向井徹、宮本友司、遠藤真澄、阿戸学、鈴木定彦(北海道大)]

2. ザンビア共和国におけるハンセン病検診

昨年度に引き続きハンセン病疫学が不確かなザンビア共和国西部州都モングの4か所の Health Clinic において、当地保健担当部署とハンセン病検診を行った。約 400 名の被験者より4名の新規ハンセン病患者および2名の再発患者を見出した。また、採取された血清を用い抗体検簡易テストを、鼻腔拭い液を用い PCR 法と Dry-LAMP 法によりらい菌遺伝子の検出を行い、らい菌への暴露および感染状況を検討した。その結果約 2.4%の被験者が、陽性反応を示した。これまで、当地域では、ハンセン病に関する調査等は行われていなかったが、高い頻度の感染、発症が存在することが明らかにされた。

[向井徹、宮本友司、前田百美、鈴木定彦(北海道大)、
C. Habeenzu (ZATULET, Zambia)]

3. ミャンマー連邦共和国における *M. lepromatosis* の疫学調査

もう一つのハンセン病起因菌 *M. lepromatosis* の疫学調査をミャンマー国において開始した。同国の倫理審査通過後、日本で確立したらい菌と *M. lepromatosis* の鑑別 PCR を同国にて臨床サンプルを用い検討した結果、鑑別可能であることが示された。現在、新規患者の臨床サンプルの収集進め、今後鑑別 PCR 法により *M. lepromatosis* の感染状況の検討を行う。

[向井徹、阿戸学、Khin SA (DMR, Myanmar)]

4. ハンセン病の病態と関連するらい菌 RNA の同定

主に多剤併用療法を引き金として発生するハンセン病の病態の一つであるらい反応は、末梢神経障害等を増悪させる主要因とされるが、現在のところその発生を予測することは困難である。本研究では、治療前や多剤併用療法中の患者から得られたらい菌の RNA について解析を行い、特に 2 型らい反応 (ENL) の発生と関連する RNA の同定を目的とした。その結果、治療開始前の 16S rRNA の検出は、2 型らい反応 (ENL) の発生の有無にかかわらず全ての患者に認められたが、*hsp18* (RNA) の検出については、2 型らい反応 (ENL) の発生と関連する傾向が観察された。

[宮本友司、阿戸学]

5. 病原性抗酸菌 *M. abscessus* と *M. massiliense* および *M. bolletii* (*M. abscessus* complex, MABC) の分離・同定・薬剤感受性に関する研究

培養や同定が困難な病原性抗酸菌について、1. 培養条件の検討、2. 菌の生化学的性状、3. 各種遺伝子の配列解析、による分離・同定および薬剤感受性に関して検討し、これまで報告のない皮膚疾患および肺疾患由来の新種抗酸菌の分離・同定に成功し、症例を収集中である。また、一般の方法では鑑別できない MABC の亜種分類を鑑別する簡便なマルチプレックス PCR 法や MABC のマクロライド誘導耐性の有無を簡便に示唆する PCR 法を開発しそれを元に簡便な核酸クロマト法を開発中であり、早期診断への応用を、沖縄、台湾などとの国内・国際共同研究として展開中である。

[吉田光範、深野華子、朝倉崇徳、宮本友司、金城武士(琉球大学)、長野宏昭(沖縄中部病院)、森本耕三(複十字病院)、佐野創太郎(カネカ)、宮本重彦(カネカ)、御手洗聡(結核研究所)、周如文(台湾 CDC)、薛博仁(国立台湾大学)、長谷川直樹(慶應義塾大)、阿戸学、星野仁彦]

6. 肺結核症の新規診断法の開発

結核症はツベルクリン皮内反応などで診断されてきたが、BCG 菌との交差反応などの問題点があった。最近では結核菌特異的抗原を使用するクオンティフェロン (QFT) 検査や T-SPOT.TB などのインターフェロンガンマ放出アッセイ (IGRA) が臨床の場に使用されているが、現在の IGRA は新規感染と既感染を区別することはできない。そこで QFT 陽性者の末梢血単核球の中で結核菌特異的タンパクのみを認識するリンパ球を識別する解析法(テラマーアッセイ)を開発し、新規感染と既感染を鑑別できるかどうか検討中である。

[星野仁彦、吉山崇(複十字病院)、永井英明(国立病院機構東京病院)、山崎晶(大阪大)]

7. 潜在性肺結核症診断法の開発

結核菌は治療後も患者肺内に潜伏し細胞性免疫の減弱と共に再活性化し活動性結核を再燃することがある。潜在性結核症の活動性を評価する方法として、結核菌が潜伏期に発現するとされるタンパク質を使用し、患者末梢血単核球を用いたアッセイで潜在性結核の活動性を評価できないか検討中である。

[星野仁彦、永井英明(国立病院機構東京病院)、吉山崇(複十字病院)、山崎晶(大阪大)]

8. 病原性抗酸菌の分離・同定・薬剤感受性に関する研究

培養や同定が困難な病原性抗酸菌について、1. 培養条件の検討、2. 菌の生化学的性状、3. 各種遺伝子の配列解

析、による分離・同定および薬剤感受性に関して検討し、これまで報告のない皮膚疾患および肺疾患由来の新種抗酸菌の分離・同定に成功し、症例を収集中である。また、水棲動物の非結核性抗酸菌症について、人への感染性を検討中である。

[深野華子、吉田光範、鹿住祐子、朝倉崇徳、阿戸学、星野仁彦]

9. C 型レクチン受容体と抗酸菌の相互作用に関する研究

C 型レクチン受容体(CLR)は Toll 様受容体、Nod タンパク質などと共に宿主の自然免疫を司る構造パターン認識受容体の一つである。特に *macrophage inducible c type lectin* (mincle)や *macrophage c type lectin*(MCL)のリガンドは結核菌の病原因子の一つとされる *trehalose di-mycolate* (TDM)であり、*dendritic cell-associated C-type lectin-2* (dectin-2)のリガンドは抗酸菌の *mannose-capped lipoarabinomannan* (Man-LAM)であることが明らかとなった。TDM や Man-LAM は多くの抗酸菌が発現しているので他の抗酸菌免疫にも関連する可能性がある。CLR を欠失したマウスを利用して抗酸菌と宿主自然免疫の相互作用を検討中である。

[星野仁彦、片野晴隆(感染病理部)、山崎晶(大阪大)]

IV.らい菌生存度の判定に関する研究

1. らい菌など抗酸菌の形態観察

らい菌や BCG、*M. fortuitum*、*M. smegmatis* など抗酸菌増殖時形態変化について蛍光顕微鏡や共焦点レーザー顕微鏡、走査型電顕 SEM を用いてこれまで調べてきた。その結果、特徴的なトラフ形成がある近傍で隔壁 septum が形成されて、その後、菌体が二分される現象、つまり分裂と増殖が起こることが分かった。抗生剤などによって発育阻害を受けた菌はトラフ構造やその後の隔壁形成がみられず、菌体全体が平坦な構造になり、細長く伸長して分裂できない菌体や、菌体側面から別の菌体が直角に枝分かれているような形態もみられた。ヌードマウスフットパッドに接種後、対数増殖期と思われる時期にフットパッドから回収したらい菌には、増殖中の抗酸菌や発育阻害を受けた抗酸菌の形態に類似した様々な菌体がみられたことから、フットパッドに存在するらい菌の状態は一様ではない可能性が示唆された。

[福富康夫、山本健太郎、前田百美、天内肇、小林宏尚(感染病理部)、阿戸学]

V. 抗酸菌の病原性と薬剤耐性に関する研究

1. 抗酸菌のクロファジミン耐性に関わる因子

M. avium の MmpL の異なる 3 カ所のアミノ酸残基における、計 4 種類の変異がクロファジミン耐性を増強することを明

らかにしたが、これらのアミノ酸残基をコードするコドンに変異を加え、新たに計 11 種の変異体を作製して *M. bovis* BCG をホストとする系で調べたところ MIC に変化が見られたことから、これらのアミノ酸残基がクロファジミン排出に重要な役割を担っていることが示唆された。

[中田登、岩尾泰久、星野仁彦、阿戸学]

2. 結核菌の多剤排出ポンプ MmpSL5 と転写制御因子による薬剤耐性

結核菌の *mmpSL5* と *pepQ* はともにクロファジミン耐性に関与しているが、両者の関係を調べるため *M. bovis* BCG の *mmpSL5* 破壊株と、発現亢進株についてそれぞれ *pepQ* 破壊株を分離した。その結果、*mmpSL5* 破壊株では *pepQ* 破壊によってクロファジミン感受性に変化がみられなかったが、発現亢進株では MIC が上昇した。このことから *pepQ* が *mmpSL5* に直接または間接的に作用してクロファジミン排出に影響を与えていることが示唆された。

[中田登、岩尾泰久、山本健太郎、阿戸学]

3. Multiplex PCR によるらい菌薬剤耐性と型別解析

らい菌は人工培養できないため、らい菌 DNA の臨床試料には多量のヒト DNA の混在が避けられない。らい菌 DNA を含む試料を鋳型に Nested Multiplex PCR と次世代シーケンサーでゲノムの約 100 カ所を一度に解析する手法を開発し、これまで解析した 10 臨床試料に加えて7試料を解析した結果、全ての試料で薬剤耐性と型別に関する情報が得られ、らい菌遺伝子解析に有効であることが示された。

[中田登、岩尾泰久、森修一、阿戸学]

4. 抗酸菌のマクロライド耐性に関わる遺伝子

我々は *M. avium* などの非結核性抗酸菌のキードラッグであるマクロライドに対して分離菌が耐性化すると、多剤耐性結核患者と同等の生存率となることを示したが、マクロライド耐性関連遺伝子は完全には解明されていない。臨床分離株を用いて、マクロライド耐性関連遺伝子の解析を次世代シーケンサーを用いて行っている。

[深野華子、吉田光範、朝倉崇徳、長谷川直樹(慶應義塾大)、阿戸学、星野仁彦]

5. 結核菌異物排出トランスポーターの一分子動態解析

結核菌 RND 型異物排出トランスポーターの 1 つである MmpL5 はベダキリンやクロファジミンなどの結核治療薬を菌体内から排出することで結核菌の潜在的な薬剤耐性能を獲得している。また、薬剤排出活性には膜融合タンパク質 MmpS5 が必須であるものの、その詳細な機能は不明で

ある。そこで、MmpL5を蛍光標識、細胞膜上における動態を解析した。その結果、MmpS5によりMmpL5は細胞膜上にアンカー、固定されることが示唆された。また、固定時にはMmpL5がホモ三量体を形成することがわかった。

[山本健太郎、中田登、向井徹、川岸郁朗(法政大)、阿戸学]

6. 非結核抗酸菌の増殖速度に関与する遺伝子変異

非結核抗酸菌*M. avium* subsp. *hominisuis*104株の培養中に、コロニー出現時期の早い変異株を見出した。変異株は、親株に比べ増殖速度の亢進と高い流動性を示した。ゲノム解析の結果、変異株はタンパクをコードする遺伝子の停止コドンに点変異が起こり、オペロンを形成する2つの隣接するタンパクが融合タンパクとなっていることが判明した。変異の親株型への遺伝子置換によって、本変異が増殖速度増大に関する責任遺伝子であることが判明した。

[河喜多智美、向井徹、吉田光範、宮本友司、山田博之(結核研究所)、中田登、梁明秀(横浜市立大)、大原直也(岡山大)、阿戸学]

VI. ブルーリ潰瘍および近似疾患に関する研究

1. *M. ulcerans* および *M. shinshuense* のゲノム解析

M. ulcerans によるブルーリ潰瘍は難治性の皮膚疾患である。これまでに、マウス実験感染モデル系を用い rifalazil の有効性や末梢神経傷害と毒性脂質マイコラクトンの関係を明らかにした。また日本のブルーリ潰瘍(“*M. ulcerans* subsp. *shinshuense*”感染症)は2019年度までで73症例を収集し、世界のブルーリ潰瘍との比較ゲノム研究、近縁菌 *M. marinum*, *M. pseudoshottsii* などマイコラクトン産生抗酸菌との比較ゲノム研究を展開中である。2019年度より世界的にブルーリ潰瘍の多発地域である西アフリカ諸国(ガーナとコートジボアール)と共同研究を開始して、*M. ulcerans* の伝播経路探索を行うこととなった。

[吉田光範、深野華子、宮本友司、藤原永年(帝塚山大)、小椋義俊(九州大)、林哲也(九州大)、四津里英(長崎大)、鈴木敏彦(東京医科歯科大)、鈴木幸一(帝京大)、Abraham Anang (Noguchi Memorial Institute for medical research, Ghana)、Bamba VAGAMON (IRFCI, Côte d’Ivoire)、星野仁彦]

VII. ハンセン病の社会疫学に関する研究

1. ハンセン病疫学の歴史的研究

日本におけるハンセン病の流行とその終焉への過程は未だ明らかではない。また、感染症対策としてのハンセン病政策がハンセン病の流行と終焉にどのような役割を果たしたの

かも不明である。これらの事柄を明らかにするために、明治期末に始まる感染症対策としての日本のハンセン病政策が新規患者の減少にどのような影響を与えたのかを、日本と世界のハンセン病医学の医学史的研究、日本のハンセン病療養所の統計記録の解析、諸外国のハンセン病政策の研究、諸外国のハンセン病療養所の統計記録の解析などから考証している。

[森修一、阿戸学]

2. 近代のハンセン病学術誌の研究

1897年の「第一回国際らい会議」以降、世界ではハンセン病患者の隔離が進展したが、その学術的な背景、意思決定過程は未だ明らかではない。本研究では1897年の「第一回国際らい会議」以降の国際ハンセン病学術誌(LEPRA誌など)、和文医学雑誌(レプラ(日本癩学会雑誌))などを研究し、ハンセン病隔離政策の進展に医学がどのように関与したのかを検証している。LEPRA誌および日本癩学会誌のデジタル化も平行して行い、複数の研究者とのデータ共有を進め、研究を進展させている。

[森修一、阿戸学、廣野義幸(東京大)]

3. ハンセン病近現代資料データベースの作成

ハンセン病の隔離政策は19世紀後半から20世紀にかけて公衆衛生政策として世界中で行われた。また、20世紀半ばからは隔離から解放医療への移行がWHO主導により行われた。しかし、世界および日本におけるこれらのダイナミズムは未だ明らかでない。これまでの一般的研究は社会科学を主としたものであるが、非常に概念的な研究が多く、その実態は見えない。本研究では医学、公衆衛生政策、ハンセン病療養所OBなどの資料を中心に研究を行うと共に、収集した資料をデータベース化して公開し(専門性の高い資料はサマライズを行う)、ハンセン病対策の進展要因(隔離→解放)を広く検証するため寄与することを目的とする。本年度は国立感染症研究所内に「国立感染症研究所ハンセン病資料デジタルアーカイブス」(内部データベース)の作成を継続すると共に、国際ハンセン病会議資料、国際ハンセン病学術誌(LEPRA誌)、日本癩学会雑誌(レプラ)、明治期のハンセン病患者の実態に関する資料(『癩患者の告白』(内務省衛生局)、『御座の湯口碑』(栗生楽泉園)、『風雪の紋』(栗生楽泉園)、療養所の内部の様相を知る資料として『甲田の裾』(松丘保養園機関誌1931-2019年)のデジタル目録の作成及びPDFへのリンクを行った。国立療養所松丘保養園関連のハンセン病資料のデジタル化も進展した。現在まで約1万4000点の資料の収集とデジタル化が進み、約7千点の資料のデータベース化が行われた。

[森修一、阿戸学、廣野義幸(東京大)、川西健登(国立療養所松丘保養園)、尾崎元昭(京都大、国立療養所長島愛生園)、野上玲子(国立療養所菊地恵楓園)、熊野公子(兵庫県立がんセンター)]

4. 日本におけるハンセン病解放医療に関する研究

日本のハンセン病隔離政策は 1907 年-1996 年の 89 年間にわたり継続されたが、戦前・戦後を通じ解放医療を目指す動きも活発であった。本研究では昭和 20 年代よりプロミン治療を中心として進展する解放医療の実態をハンセン病療養所 OB(医師、看護師、事務官)、厚生省 OB、社会復帰者(退所者)、入所者への調査から明らかにすると共に、戦後の療養所の実態の再検証を進め、療養所の役割を再考し、その維持の要因を検討した。また、日本の隔離政策を世界の解放医療(台湾、韓国、インド、香港、沖縄など)との比較研究から検証している。

[森修一、阿戸学、尾崎元昭(国立療養所長島愛生園)、
廣野義幸(東京大)]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Fukano H, Yoshida M, Shouji M, Hatta S, Maruyama D, Izutsu K, Shiotsuka M, Ogura Y, Hayashi T, Hasegawa N, Iwata S, Hoshino Y. 2019. Draft Genome Sequence of *Mycolicibacterium* sp. Strain NCC-Tsukiji, Isolated from Blood Culture of a Patient with Malignant Lymphoma. *Microbiol Resour Announc.* 8(14): e01575-18. doi: 10.1128/MRA.01575-18.
- 2) Matsumura T, Ikebe T, Arikawa K, Hosokawa M, Aiko M, Iguchi A, Togashi I, Kai S, Ohara S, Ohara N, Ohnishi M, Watanabe H, Kobayashi K, Takeyama H, Yamasaki S, Takahashi Y, Ato M. 2019. Sequential sensing by two distinct pattern recognition receptors directs immature myeloid cells to afford protection against invasive group A streptococcal infection. *Cell Rep.* 27(2): 561-571.e6. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.056.
- 3) Kimizuka Y, Hoshino Y, Nishimura T, Asami T, Sakakibara Y, Morimoto K, Maeda S, Nakata N, Abe T, Uno S, Namkoong H, Fujiwara H, Funatsu Y, Yagi K, Fujie T, Ishii, M, Inase N, Iwata S, Kurashima A, Betsuyaku T, Hasegawa N, Non-Tuberculous Mycobacteriosis-Japan Research, Consortium. 2019. Retrospective evaluation of natural course in mild cases of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *PLoS One.* 14(4): e0216034. doi: 10.1371/journal.pone.0216034.
- 4) Tanaka S, Hoshino Y, Sakagami T, Fukano H, Matsui Y, Hiranuma O. 2019. Pathogenicity of *Mycolicibacterium phlei*, a non-pathogenic nontuberculous mycobacterium in an immunocompetent host carrying anti-interferon gamma autoantibodies: a case report. *BMC Infect Dis.* 19(1): 454. doi: 10.1186/s12879-019-4050-z.
- 5) Yoshizawa S, Matsumura T, Ikebe T, Ichibayashi R, Fukui Y, Satoh T, Tsubota T, Honda, M, Ishii Y, Tateda T, Ato M. 2019. Streptococcal toxic shock syndrome caused by b-hemolytic streptococci: clinical features and cytokine and chemokine analyses of 15 cases. *J Infect Chemother.* 25(5): 355-361. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.056
- 6) Yamamoto K, Takahashi K, Ato M, Iwanaga S, Ohta N. 2019. Antimalarial activity of vitamin D3 (VD3) does not result from VD3-induced antimicrobial agents including nitric oxide or cathelicidin. *Exp Parasitol.* 201: 67-77. doi: 10.1016/j.exppara.2019.03.005.
- 7) Kim H, Fukutomi Y, Nakajima C, Kim YU, Mori S, Shibayama K, Nakata N, Suzuki Y. 2019. DNA gyrase could be a crucial regulatory factor for growth and survival of *Mycobacterium leprae*. *Sci Rep.* 9(1): 10815. doi: 10.1038/s41598-019-47364-5.
- 8) Dewi DNSS, Mertaniasih NM, Soedarsono, Ozeki Y, Artama WT, Fihiruddin, Niki M, Tateishi Y, Ato M, Matsumoto S. 2019. Characteristic profile of antibody responses to PPD, ESAT-6, and CFP-10 of *Mycobacterium tuberculosis* in pulmonary tuberculosis suspected cases in Surabaya, Indonesia. *Brazil J Infect Dis.* 23(4): 246-253. doi: 10.1016/j.bjid.2019.07.001.
- 9) Ripaya D, Rinchai D, Muangsombut V, Wuttinontanancha C, Toufiq M, Chaussabel D, Ato M, Blackwell JM, Korbsrisate S. 2019. Transketolase and vitamin B1 influence on ROS-dependent neutrophil extracellular traps (NETs) formation. *PLoS One.* 14(8): e0221016. doi: 10.1371/journal.pone.0221016.
- 10) Adachi Y, Tonouchi K, Nithichanon A, Kuraoka M, Watanabe A, Shinnakasu R, Asanuma H, Ainai A, Ohmi Y, Yamamoto T, Ishii K, Hasegawa H, Takeyama H, Lertmemongkolchai G, Kurosaki T, Ato M, Kelsoe G, Takahashi Y. 2019. Exposure of an occluded hemagglutinin epitope drives selection of a class of cross-protective influenza antibodies. *Nat Commun.* 10(1): 3883. doi: 10.1038/s41467-019-11821-6.
- 11) Morimoto K, Izumi K, Ato M, Hasegawa H, Mitarai S. 2019. Actual practice of standard treatment for pulmonary nontuberculous mycobacteriosis in Japan. *Respir Med.* 158: 67-69. doi: 10.1016/j.rmed.2019.10.002.
- 12) Onodera T, Hashi K, Shukla RK, Miki M, Todaka R, Fujimoto A, Kuraoka M, Miyoshi T, Kobayashi K, Hasegawa H, Ato M, Kelsoe G, Katayama K, Takahashi T. 2019. Immune-focusing properties of virus-like particle improve protective IgA responses. *J Immunol.* 203(12): 3282-3292. doi: 10.4049/jimmunol.1900481.
- 13) Ouchi Y, Mukai T, Koide K, Yamaguchi T, Park JH, Kim H, Yokoyama K, Tamaru A, Gordon SV, Nakajima C, Suzuki Y. 2020. WQ-3810: A new fluoroquinolone with a high potential against fluoroquinolone-resistant

- Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis (Edinb).* 120: 101891. doi: 10.1016/j.tube.2019.101891.
- 14) Tsakamoto Y, Tamura T, Maeda Y, Miyake K, Ato M. 2019. N6-methylated adenine on the target sites of mamA from *Mycobacterium bovis* BCG enhances macrophage activation by CpG DNA in mice. *Tuberculosis (Edinb)*. 121: 101890. doi: 10.1016/j.tube.2019.101890.
- 15) Park JH, Yamaguchi T, Ouchi Y, Koide K, Mori S, Kim H, Mukai T, Nakajima C, Suzuki Y. 2019. WQ-3810 inhibits DNA gyrase activity in ofloxacin-resistant *Mycobacterium leprae*. *J Infect Chemother*. 26(4): 335-342. doi: 10.1016/j.jiac.2019.10.013.
- 16) Fukano H, Hiranuma O, Matsui Y, Tanaka S, Hoshino Y. 2020. The first case of chronic pulmonary *Mycobacterium shigaense* infection in an immunocompetent patient. *New Microbes New Infect*. 33: 100630. doi: 10.1016/j.nmni.2019.100630.
- 17) Saenwongsa W, Nithichanon A, Chittaganpitch M, Buayai K, Kewcharoenwong C, Thumrongwilainet T, Butta P, Palaga T, Takahashi Y, Ato M, Lertmemongkolchai G. 2020. Metformin-induced suppression of *IFN- α* via mTORC1 signalling following seasonal vaccination is associated with impaired antibody responses in type 2 diabetes. *Sci Rep*. 10(1): 3229. doi: 10.1038/s41598-020-60213-0.
- 18) Yoshida M, Fukano H, Asakura T, Hisatsune J, Hoshino Y. 2020. Complete Genome Sequence of *Mycobacterium xenopi* JCM15661^T, Obtained Using Nanopore and Illumina Sequencing Technologies. *Microbiol Resour Announc*. 9(10): e01583-19. doi: 10.1128/MRA.01583-19.
- 19) Izumi K, Morimoto K, Uchimura K, Ato M, Hasegawa N, Mitarai S. Population-based survey of antimycobacterial drug use among patients with non-tuberculosis mycobacterial pulmonary disease. *ERJ Open Res*. 6(1): 00097-2019. doi: 10.1183/23120541.00097-2019.
- 20) Kurniawati S, Mertaniasih NM, Ato M, Tamura T, Soedarsono S, Aulanni'am A, Mori S, Maeda Y, Mukai T. 2020. Cloning and Protein Expression of eccB₅ Gene in ESX-5 System from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biores Open Access*. 9(1): 86-93. doi: 10.1089/biores.2019.0019.
2. 和文発表
- 1) 森修一, 阿戸学, 石井則久. 国立ハンセン病療養所における入退所動向に関する研究 -1909年から2010年の入退所者数調査から-. 日本ハンセン病学会雑誌, 88(2):53-75, 2019.
- 2) 梶村有里子, 花村拓哉, 牧優貴, 浅井理玲, 笹田佳江, 満間照之, 宮本友司, 石井則久. *Mycobacterium mageritense* が検出された非結核性抗酸菌症の1例. 皮膚臨床, 61(10): 1575-1578, 2019.
- 3) 西内由紀子, 大田篤, 岩本朋恵, 阿戸学, 松本壮吉, 丸山史人. バイオフィルム形成条件における遺伝子発現解析. BACTERIAL ADHERENCE & BIOFILM, 32: 37-42, 2019.
- II. 学会発表
1. 国際学会
- 1) Yoshida M, Fukano H, Hoshino Y. Whole-Genome Comparative Analysis of *Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense*, the Causative Agent of Buruli Ulcer in Japan, ASM Microbe 2019. 20-24 June, 2019. San Francisco, The U.S.A.
- 2) Miyamoto Y, Nguyen Phuc Nhu Ha, Kai M, Vu Tuan Anh, Ato M. Approach for prediction of Leprosy reaction by evaluating *M. leprae* RNA expression. 20th International Leprosy Congress. 10-13 Sept, 2019. Manila, Philippine.
- 3) Maeda Y, Suzuki Y, Miyamoto Y, Tamura T, Ato M, Mukai T. Diagnostic tests for leprosy in developing countries. 20th International Leprosy Congress. 11-13 Sept, 2019. Manila, Philippine.
- 4) Sameshima T, Maeda Y, Goto M. Cytokine profile of a patient with relapsed paucibacillary (PB) leprosy in comparison with those of individuals with cured PB leprosy. 20th International Leprosy Congress. 11-13 Sept, 2019. Manila, Philippine.
- 5) Miyamoto Y. Metabolite profiling of *M. leprae*: the key to understanding its unique physiology. The 2nd "The Belt and Road" International Forum for Leprosy Precision Treatment and Prevention. 6-9 Nov, 2019. Nanjing, China.
- 6) Suzuki Y, Higashi H, Isoda N, Nakajima C, Maeda Y, Miyamoto Y, Kapata N, Mbulo G, Solo E, Bwalya P, Habeenzu C, Mukai T. Collaboration on Leprosy control between Zambia and Japan. The 4th international Conference on the Control Measure of Neglected

- Tropical Diseases (Joint Symposium Control of Zoonoses in Zambia). 6 Feb, 2020. Lusaka, Zambia.
- 7) Ato M. Non-Tuberculous Mycobacterial infections and autoantibodies. The 6th Congress of the Asia Association of Medical Laboratory Scientists (AAMLS 2019) & The 43rd Annual Conference of Medical Technologist of Thailand (43rd ACMTT)“Breakthrough in Medical Technology”. 29 May, 2019. Pattaya, Thailand.
2. 国内学会
- 1) 池上靖彦、矢野潤、前田憲志、佐野由佳、尾崎紀仁、吉岡宏治、山岡直、深野華子、星野仁彦 当院における *M. abscessus* complex 症例の3亜種同定と臨床的検討。第59回日本呼吸器学会学術講演会、2019年4月、東京
- 2) 中田登、岩尾泰久、小椋義俊、林哲也、阿戸学、星野仁彦 *Mycobacterium avium* のクロファジミン耐性変異解析。第92回日本細菌学会総会、2019年4月、札幌
- 3) 河喜多智美、吉田光範、鈴木仁人、中田登、瀧井猛将、中山真彰、梁明秀、星野仁彦、阿戸学、大原直也 Analysis of a rapid growing *Mycobacterium avium* subspecies *hominissuis* 104 strain. 第92回日本細菌学会総会、2019年4月、札幌
- 4) 金玄、福富康夫、中島千絵、Youn Uck Kim、森茂太郎、柴山恵吾、中田登、鈴木定彦 Functional analysis of *Mycobacterium leprae* DNA gyrase and its role in bacterial growth and survival. 第92回日本細菌学会総会、2019年4月、札幌
- 5) 星野仁彦、深野華子、吉田光則 抗酸菌症の臨床分離株と環境分離株の MinOn を用いた比較ゲノム解析。第92回日本細菌学会総会、2019年4月、札幌
- 6) 藤原永年、宮本友司、綾田稔、中嵩、桑田啓貴、前田伸司 非結核性抗酸菌臨床分離株の新規糖ペプチド脂質抗原と生合成遺伝子群の解析。第92回日本細菌学会総会、2019年4月、札幌
- 7) 宮本友司、Nguyen Phuc Nhu Ha、甲斐雅規、阿戸学 らい菌 RNA によるらい反応予測法の開発。第92回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2019年5月、名護
- 8) 向井徹、前田百美、宮本友司、松岡正典、Charity Habeenzu、鈴木定彦 ザンビア国南部州における nasal swab 中のらい菌遺伝子検出。第92回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2019年5月-6月、名護
- 9) 村瀬千晶、四津里英、三上万理子、宮本友司、鈴木幸一、秋山真志、石井則久 日本におけるブルーリ潰瘍の疫学。第118回日本皮膚科学会総会、2019年6月、名古屋
- 10) 藤原永年、中屋愼、山本三郎、水野浄子、深野華子、吉田光則、星野仁彦 *Mycobacterium pseudoshottsii* の脂質生化学的性質。第94回日本結核病学会総会、2019年6月、大分
- 11) 松崎吾朗、山崎雅俊、田村敏生、梅村正幸 結核菌 (*Mob*)感染肺へのケモカインレセプター(Cur)非依存的な *Mob* 抗原特異的 CD4⁺T細胞の動員。第72回日本細菌学会九州支部総会、2019年9月、熊本
- 12) 星野仁彦 薬剤耐性非結核性抗酸菌の台頭とその対策。第102回日本細菌学会関東支部大会、2019年10月、長野
- 13) 宮寺浩子、吉山崇、永井英明、徳永勝士、星野仁彦 HLA クラスII-ペプチド結合測定系の開発と評価。第47回日本臨床免疫学会総会、2019年10月、札幌
- 14) 吉田大悟、鷺尾康圭、秦 淳、本田貴紀、柴田舞欧、平川洋一郎、坂田智子、仁木満美子、星野仁彦、二宮利治 地域住民における潜在的 MAC 感染症者有病率の検討 久山町研究。第26回日本未病システム学会学術総会、2019年11月、名古屋
- 15) 塚本裕美子、田村敏生、前田百美、三宅健介、阿戸学 N6-Methylated Adenine May Enhance Macrophage Activation by CpG DNA. 第48回日本免疫学会総会・学術集会、2019年12月、浜松
- 16) 深野華子、星野仁彦 *Mycobacterium shinshuense* と *M. avium* が同時に検出されたブルーリ潰瘍の1例。第31回臨床微生物学会総会・学術集会、2020年1月、金沢
- 17) 藤田周作、川上佳夫、山崎悠、三宅智子、杉原悟、山崎修、宮本友司、深野華子、星野仁彦、浜重純平、石井則久、森実真 *Mycobacterium shinshuense* と *M. avium* が同時に検出されたブルーリ潰瘍の1例。第31回日本臨床微生物学会総会・学術集会、2020年1月、石川
- 18) 梅村正幸、山崎雅俊、田村敏生、松崎吾朗 マイコバクテリア感染肺への抗原特異的 T細胞の動員におけるケモカインレセプターの役割。第93回日本細菌学会総会、2020年2月、名古屋
- 19) 山本健太郎、中田登、向井徹、川岸郁朗、阿戸学 結核菌 RND型異物排出トランスポーターMmpLの分子イメージング。第93回日本細菌学会総会、2020年2月、名古屋
- 20) 深野華子、阿戸学、星野仁彦 質量分析解析と核酸シーケンス解析において菌種同定結果に乖離のあった

非結核性抗酸菌。第93回日本細菌学会総会、2020年
2月、名古屋

- 21) 藤原永年、宮本友司、綾田稔、中崇、桑田啓貴、前田
伸司 臨床分離株 *Mycobacterium intracellulare* 由来
新規糖ペプチド脂質抗原の生合成遺伝子群解析。第
93回日本細菌学会総会、2020年2月、名古屋
- 22) 阿戸学 Development of gene manipulating tools for
Non-Tuberculous Mycobacteria. 第93回日本細菌学
会総会、2020年2月、名古屋
- 23) 福富康夫、山本健太郎、阿戸学 らい菌の伸長現象と
隔壁形成。第93回日本細菌学会総会、2020年2月、
名古屋