

Title	統合ゲノム解析から迫る肺非結核性抗酸菌症の病態解明
Sub Title	Pathogenesis of NTM lung disease approached by integrated genome analysis
Author	南宮, 湖(Namkoong, Ho)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2022
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>非結核性抗酸菌 (NTM) は、呼吸器に感染し、慢性呼吸器感染症を引き起こす。研究代表者は、肺NTM症が、近年急増しており、公衆衛生上、重要な感染症であることを報告してきた。肺NTM症は疾患感受性遺伝子の存在が示唆されていた。研究代表者は、世界で初めて、肺MAC症患者と対照者との遺伝子型を網羅的に比較するゲノムワイド関連解析を実施し、細胞内外のイオンやpHの調整に重要な役割を担うCHP2領域の遺伝的変異が強く発症リスクと高い関連性を示すことを確認した。さらに、韓国サムスンメディカルセンターや米国NIHとの国際共同研究により、この遺伝的変異が日本人集団のみならず、韓国人集団やヨーロッパ人集団においても関連していることを示した。これまで不明であった肺MAC症の疾患感受性遺伝子の一部を明らかにした。さらに、2022年1月15日(土)に、肺NTM症の宿主因子の共同研究を推進するために、NTM Host Research Consortium International Workshopを南宮が主宰した。Workshopでの議論を契機に、国際共同研究meta-GWASが合意され、現在、米国・韓国・豪州との研究者とData Sharing Agreementの締結の作業を進行中である。また、VNTR解析手法により、MAC菌109株のDNAを抽出し、19箇所のVNTR特異的プライマーを用いPCRを実施した。その後、キャピラリー電気泳動で各リピート数を決定する。VNTRプロファイルとして、MAH104株をレファレンス情報として、マンハッタン距離を決定し、分離株間距離を評価した。これらの結果を基に、現在、NGS解析からドラフトゲノム配列を決定している。また、VNTR解析による、M. intracellulareと考えられた菌株の中に、M. paraintracellulareが2例存在することが明らかになった。M. paraintracellulareは、新潟大学の立石、松本らがintracellulareのサブグループとして、提唱している菌であり、今後、さらなる臨床分離株と臨床像の解析が必要と考えられた。</p> <p>Non-tuberculous Mycobacterium tuberculosis (NTM) infects the respiratory tract and causes chronic respiratory infections. Principal investigators have reported that pulmonary NTM disease has been increasing rapidly in recent years and is an important public health infection. Pulmonary NTM disease was suggested to be caused by a disease susceptibility gene. The principal investigators performed the world's first genome-wide association analysis to comprehensively compare genotypes between patients with pulmonary MAC disease and controls, and confirmed that genetic variants in the CHP2 region, which plays an important role in regulating intracellular and extracellular ions and pH, are strongly associated with a high risk of developing the disease. Furthermore, an international collaborative study with Samsung Medical Center in Korea and NIH in the U.S. showed that this genetic variant is associated not only with the Japanese population, but also with the Korean and European populations. We have identified some of the previously unknown disease susceptibility genes for pulmonary MAC disease. Furthermore, on Saturday, January 15, 2022, the NTM Host Research Consortium International Workshop was held by NAMIYU to promote collaborative research on host factors for pulmonary NTM disease. Discussions at the workshop led to an agreement on international meta-GWAS collaboration, and work is currently underway to conclude a Data Sharing Agreement with researchers in the United States, South Korea, and Australia. DNA from 109 MAC strains was extracted using the VNTR analysis method, and PCR was performed using 19 VNTR-specific primers. The number of each repeat was then determined by capillary electrophoresis; as a VNTR profile, the Manhattan distance was determined using the 104 MAH strains as reference information, and the distance between isolates was evaluated. Based on these results, a draft genome sequence is currently being determined from NGS analysis. VNTR analysis also revealed the presence of two cases of M. paraintracellulare among the strains considered to be M. intracellulare, M. paraintracellulare being a subgroup of M. intracellulare as described by Tateishi and Matsumoto et al. of Niigata University. Further analysis of clinical isolates and clinical presentation is needed.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2021000004-20210047

保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	専任講師(有期・医学部)	補助額	1,800 千円
	氏名	南宮 湖	氏名(英語)	Ho Namkoong		
研究課題(日本語)						
統合ゲノム解析から迫る肺非結核性抗酸菌症の病態解明						
研究課題(英訳)						
Pathogenesis of NTM lung disease approached by integrated genome analysis						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
南宮湖(Ho Namkoong)		医学部・感染症学教室・専任講師				
長谷川直樹(Naoki Hasegawa)		医学部・感染症学教室・教授				
西村知泰(Tomoyasu Nishimura)		保健管理センター・専任講師				
石井誠(Makoto Ishii)		医学部・呼吸器内科・准教授				
1. 研究成果実績の概要						
<p>非結核性抗酸菌(NTM)は、呼吸器に感染し、慢性呼吸器感染症を引き起こす。研究代表者は、肺NTM症が、近年急増しており、公衆衛生上、重要な感染症であることを報告してきた。肺NTM症は疾患感受性遺伝子の存在が示唆されていた。研究代表者は、世界で初めて、肺MAC症患者と対照者との遺伝子型を網羅的に比較するゲノムワイド関連解析を実施し、細胞内外のイオンやpHの調整に重要な役割を担うCHP2領域の遺伝的変異が強く発症リスクと高い関連性を示すことを確認した。さらに、韓国サムスンメディカルセンターや米国NIHとの国際共同研究により、この遺伝的変異が日本人集団のみならず、韓国人集団やヨーロッパ人集団においても関連していることを示した。これまで不明であった肺MAC症の疾患感受性遺伝子の一部を明らかにした。さらに、2022年1月15日(土)に、肺NTM症の宿主因子の共同研究を推進するために、NTM Host Research Consortium International Workshopを南宮が主宰した。Workshopでの議論を契機に、国際共同研究meta-GWASが合意され、現在、米国・韓国・豪州との研究者とData Sharing Agreementの締結の作業を進行中である。また、VNTR解析手法により、MAC菌109株のDNAを抽出し、19箇所のVNTR特異的プライマーを用いPCRを実施した。その後、キャピラリー電気泳動で各リピート数を決定する。VNTRプロファイルとして、MAH104株をレファレンス情報として、マンハッタン距離を決定し、分離株間距離を評価した。これらの結果を基に、現在、NGS解析からドラフトゲノム配列を決定している。また、VNTR解析による、M. intracellulareと考えられた菌株の中に、M. paraintracellulareが2例存在することが明らかになった。M. paraintracellulareは、新潟大学の立石、松本らがintracellulareのサブグループとして、提唱している菌であり、今後、さらなる臨床分離株と臨床像の解析が必要と考えられた。</p>						
2. 研究成果実績の概要(英訳)						
<p>Non-tuberculous Mycobacterium tuberculosis (NTM) infects the respiratory tract and causes chronic respiratory infections. Principal investigators have reported that pulmonary NTM disease has been increasing rapidly in recent years and is an important public health infection. Pulmonary NTM disease was suggested to be caused by a disease susceptibility gene. The principal investigators performed the world's first genome-wide association analysis to comprehensively compare genotypes between patients with pulmonary MAC disease and controls, and confirmed that genetic variants in the CHP2 region, which plays an important role in regulating intracellular and extracellular ions and pH, are strongly associated with a high risk of developing the disease. Furthermore, an international collaborative study with Samsung Medical Center in Korea and NIH in the U.S. showed that this genetic variant is associated not only with the Japanese population, but also with the Korean and European populations. We have identified some of the previously unknown disease susceptibility genes for pulmonary MAC disease. Furthermore, on Saturday, January 15, 2022, the NTM Host Research Consortium International Workshop was held by NAMIYU to promote collaborative research on host factors for pulmonary NTM disease. Discussions at the workshop led to an agreement on international meta-GWAS collaboration, and work is currently underway to conclude a Data Sharing Agreement with researchers in the United States, South Korea, and Australia. DNA from 109 MAC strains was extracted using the VNTR analysis method, and PCR was performed using 19 VNTR-specific primers. The number of each repeat was then determined by capillary electrophoresis; as a VNTR profile, the Manhattan distance was determined using the 104 MAH strains as reference information, and the distance between isolates was evaluated. Based on these results, a draft genome sequence is currently being determined from NGS analysis. VNTR analysis also revealed the presence of two cases of M. paraintracellulare among the strains considered to be M. intracellulare, M. paraintracellulare being a subgroup of M. intracellulare as described by Tateishi and Matsumoto et al. of Niigata University. Further analysis of clinical isolates and clinical presentation is needed.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Share Laryngitis after inhalation of liposomal amikacin. Morita A, Namkoong H, Hosoya M, Hasegawa N.	Laryngitis after inhalation of liposomal amikacin.	Clin Case Rep	2022 Feb 20;10(2):e05350.			

Namkoong H, Omae Y, Asakura T, Ishii M, Suzuki S, Morimoto K, Kawai Y, Emoto K, Oler AJ, Szymanski EP, Yoshida M, Matsuda S, Yagi K, Hase I, Nishimura T, Sasaki Y, Asami T, Shiomi T, Matsubara H, Shimada H, Hamamoto J, Jhun BW, Kim SY, Huh HJ, Won HH, Ato M, Kosaki K, Betsuyaku T, Fukunaga K, Kurashima A, Tettelin H, Yanai H, Mahasirimongkol S, Olivier KN, Hoshino Y, Koh WJ, Holland SM, Tokunaga K, Hasegawa N; Nontuberculous Mycobacteriosis and Bronchiectasis – Japan Research Consortium (NTM-JRC).	Genome-wide association study in patients with pulmonary Mycobacterium avium complex disease	Eur Respir J	2021 Aug 12;58(2):1902269.
Yagi K, Ito A, Fujiwara K, Morino E, Hase I, Nakano Y, Asakura T, Furuuchi K, Morita A, Asami T, Namkoong H, Saito F, Morimoto K, Ishii M, Sato Y, Tateno H, Nishio K, Oyamada Y, Fukunaga K, Sugiyama H, Ishida T, Kurashima A, Hasegawa N.	Clinical Features and Prognosis of Nontuberculous Mycobacterial Pleuritis: A Multicenter Retrospective Study	Ann Am Thorac Soc	2021 Sep;18(9):1490–1497.
Tanaka H, Asakura T, Kikuchi J, Ishii M, Namkoong H, Kaneko Y, Fukunaga K, Hasegawa N.	Development of Rheumatoid Arthritis in Cavitary Mycobacterium avium Pulmonary Disease: A Case Report of Successful Treatment with CTLA4-Ig (Abatacept)	Infect Drug Resist	2022 Jan 11;15:91–97.
Ogawa T, Asakura T, Suzuki S, Okamori S, Kusumoto T, Sato Y, Namkoong H, Kamata H, Ishii M, Fukunaga K, Hasegawa N.	Longitudinal validity and prognostic significance of the St George's Respiratory Questionnaire in Mycobacterium avium complex pulmonary disease	Respir Med	2021 Aug–Sep;185:106515.
Uno S, Uehara E, Kimura T, Sakagami T, Namkoong H, Uchida S, Uwamino Y, Hasegawa N.	R-CHOP Chemotherapy for Disseminated Mycobacterium avium Complex Disease due to Anti-Interferon-Gamma Autoantibodies: A Case Report	Open Forum Infect Dis	2021 Apr 10;8(6):ofab181.