慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	抗酸菌症バイオマーカーとしての性ホルモン測定の有用性
Sub Title	Utility of sex steroid hormones measurement as biomarker for mycobacterial diseases
Author	上蓑, 義典(Uwamino, Yoshifumi) 長谷川, 直樹(Hasegawa, Naoki) 西村, 知泰(Nishimura, Tomoyasu)
Publisher	
Publication year	2025
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2024.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究は、近年患者数が増加している肺非結核性抗酸菌症（特に肺MAC症）の重症化を予測する手がかりとして、女性ホルモン「エストロゲン」の役割に注目したものである。血清ホルモン濃度や免疫応答の解析を通じて、ホルモンが病態進行に関与する可能性を確認するために必要なサンプル、データの収集が完了し、現在解析中である。また、副次的に抗菌薬の効果や培養検査期間に関する新たな知見も得られた。 This study focused on the role of the female hormone estrogen as a potential predictor of disease progression in pulmonary non-tuberculous mycobacterial (NTM) disease, particularly pulmonary Mycobacterium avium complex (MAC) disease, which has shown a marked increase in incidence in recent years. Clinical samples and data necessary to analyze serum hormone levels and immune responses have been successfully collected and are currently under analysis to verify the potential involvement of hormones in disease progression. Additionally, the study yielded new findings regarding the efficacy of antimicrobial agents and the optimal duration of culture-based diagnostic testing.
Notes	研究種目：基盤研究 (C) (一般) 研究期間：2021～2024 課題番号：21K08515 研究分野：感染症内科学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_21K08515seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。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.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　７ 年　 ５ 月 ２７ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2021～2024
課題番号：２１Ｋ０８５１５

研究課題名（和文）抗酸菌症バイオマーカーとしての性ホルモン測定の有用性

研究課題名（英文）Utility of sex steroid hormones measurement as biomarker for mycobacterial diseses

研究代表者
上蓑　義典（UWAMINO, Yoshifumi）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：６０７４８７８９

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、近年患者数が増加している肺非結核性抗酸菌症（特に肺MAC症）の重症化を予測する手がかりとして、女性ホルモン「エストロゲン」の役割に注目したものである。血清ホルモン濃度や免疫応答の解析を通じて、ホルモンが病態進行に関与する可能性を確認するために必要なサンプル、データの収集が完了し、現在解析中である。また、副次的に抗菌薬の効果や培養検査期間に関する新たな知見も得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究の成果により、NTMやMAC症に関するバイオマーカー評価のための臨床的研究基盤の構築に成功した。さらに、抗酸菌症の検査に関する、現場発のさまざまなエビデンスを学術的に発信することにより、より効率的で適切な抗酸菌症の検査診断基盤、および診療基盤の構築に資すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study focused on the role of the female hormone estrogen as a potential predictor of disease progression in pulmonary non-tuberculous mycobacterial (NTM) disease, particularly pulmonary Mycobacterium avium complex (MAC) disease, which has shown a marked increase in incidence in recent years. Clinical samples and data necessary to analyze serum hormone levels and immune responses have been successfully collected and are currently under analysis to verify the potential involvement of hormones in disease progression. Additionally, the study yielded new findings regarding the efficacy of antimicrobial agents and the optimal duration of culture-based diagnostic testing.

研究分野：感染症内科学

キーワード：非結核性抗酸菌症　性ホルモン

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１（共通）

１．研究開始当初の背景

非結核性抗酸菌症（NTM 症）は、近年その罹患率が急速に増加しており、わが国ではすでに結核の罹患率を上回る状況にある。その中でも、Mycobacterium avium complex（MAC）による肺感染症が大多数を占め、慢性かつ難治性の呼吸器感染症として診療上の重要性が年々高まっている。肺 MAC 症の臨床経過は多様であり、自然寛解や無治療での経過観察が可能な軽症例から、進行して死に至る重症例まで幅広く存在するが、その重症化を予測するための信頼性の高いバイオマーカーは、いまだ確立されていない。

研究代表者らはこれまでの臨床研究において、肺 MAC 症の患者と健常者を比較する中で、女性ホルモンの一種であるエストラジオール（E2）の血中濃度が、肺 MAC 症患者で有意に低いことを報告している。特に閉経後女性では、エストロゲンの生理的な低下が疾患の感受性と関連している可能性が示唆されており、実際に E2 濃度を用いた肺 MAC 症の診断においては高い感度・特異度を有することが示されている。このような先行研究の成果を踏まえ、本研究では、血清エストロゲン濃度と肺 MAC 症の重症化との関連性をより詳細に解析し、将来的な予後予測や治療方針決定に資するバイオマーカーとしての有用性を明らかにすることを目的とした。

２．研究の目的

本研究の主たる目的は、血清中のエストロゲン濃度が肺 MAC 症の重症化とどのように関連しているかを明らかにし、性ステロイドホルモンが肺 MAC 症の臨床経過を規定する宿主側因子の一つとして機能し得るかを検証することである。これにより、性ホルモンという免疫調節因子を基盤とした新たなバイオマーカーを確立し、個別化医療の実現に寄与することを目指した。

さらに、本研究では、血清ホルモンの単純な測定にとどまらず、エストロゲンの生物学的機能に着目した基礎的な免疫学的評価も実施し、細胞実験および動物実験を通じて、MAC 感染に対するエストロゲンの防御作用のメカニズム解明にも取り組んだ。加えて、マルチオミクス解析を応用し、他の分子バイオマーカーとの関連性や補完的有用性についても検討することにより、疾患の包括的理解を目指した。

３．研究の方法

本研究は、臨床研究と基礎研究の双方からなる多層的アプローチを採用し、複数の解析系を組み合わせることで、仮説の実証を試みた。臨床研究においては、慶應義塾大学病院および連携医療機関に通院する肺 NTM 症患者を対象として、同意を得た上で経時的に血清検体と臨床データの収集を行った。さらに、対照群として COVID-19 ワクチン接種歴を有する健常協力者からも血清を含む複数の検体を収集し、群間比較可能な体制を整えた。収集した検体は、血清 E2 濃度の測定のみならず、今後の解析に備えてプロテオームやメタボロームを含むマルチオミクス解析の準備も並行して行った。

一方、基礎研究においては、ヒト末梢血単核球（PBMC）由来のマクロファージに MAC を感染させる実験系を構築し、エストロゲンの濃度依存的な免疫応答への影響を評価した。また、エストロゲン産生が欠如したアロマターゼノックアウトマウスを用いて、MAC 経気道感染モデルを構築し、エストロゲン補充量に応じた肺内の炎症・菌量・病理変化の違いを観察することを目指した。これにより、エストロゲンが肺 MAC 症の疾患感受性および進展に及ぼす因果的な関与の有無を検証をめざした。

４．研究成果

本研究では、複数の側面から肺 MAC 症とホルモン・免疫応答の関連性を解析するための準備をすすめ、いくつかの学術的・臨床的に重要な成果を得た。

まず、慶應義塾大学病院および協力医療機関において、肺 NTM 症患者からの同意を得て、血清を含む臨床検体および菌株の収集を行い、経時的データを基にした解析基盤を構築した。また、対照群となる健常協力者として、COVID-19 ワクチン接種後の血清サンプルを収集し、これを二次利用することにより比較解析が可能な体制を整備しつつある。これにより、単なる性ステロイドホルモンの定量にとどまらず、マルチオミクスによる多次元的解析の準備が完了しつつある。

なお本来は、生ステロイドホルモンの定量・解析を完了させる予定であったが、COVID-19 の流行の影響を受け、一部の臨床検体の収集に遅れが生じたため、研究期間中に、解析を完了させることはできなかった。

また、本研究の副次的解析として、収集された MAC 分離株を対象に、マクロライド系抗菌薬であるクラリスロマイシンおよびアジスロマイシンの最小発育阻止濃度（MIC）を測定し、それぞれの耐性遺伝子との関連性を調査した。その結果、両薬剤間で MIC 値には一定の相関が認められたものの、アジスロマイシンは全体的にやや高い MIC を示す傾向があり、この知見は治療選択や耐性判定において有用なものであると考えられた。これらの結果は、国際英文誌にて報告された。

さらに、検査データの詳細な解析により、NTM 症患者においては、従来の結核患者と比較して、液体培養で陽性となるまでの時間（Time to Positivity, TTP）が有意に短いことが示された。この結果は、今後 NTM 症の患者が増加し、結核の発生率が減少していく中で、抗酸菌培養の培養期間を現在の 8 週間から 4 週間へ短縮しても、検出感度の大幅な低下にはつながらない可能性を示唆するものであり、臨床現場における培養戦略の見直しに重要な示唆を与える結果となった。この知見についても英文誌に報告された。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計15件（うち査読付論文　0件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　0件）

１．著者名 Uwamino Yoshifumi、Aono Akio、Tomita Yu、Morimoto Kozo、Kawashima Masahiro、Kamata Hirofumi、Sasaki Yuka、Nagai Hideaki、Hasegawa Naoki、Mitarai Satoshi	４．巻 11
２．論文標題 Diagnostic Utility of a Mycobacterium Multiplex PCR Detection Panel for Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections	５．発行年 2023年
３．雑誌名 Microbiology Spectrum	６．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/spectrum.05162-22	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Uwamino Yoshifumi、Tanaka Shiho、Shibata Ayako、Kurafuji Toshinobu、Ishihara Hideki、Sato Yasunori、Matsushita Hiromichi	４．巻 108
２．論文標題 The utility of smartphone-based quantitative analysis of SARS-CoV-2-specific antibody lateral flow assays	５．発行年 2024年
３．雑誌名 Diagnostic Microbiology and Infectious Disease	６．最初と最後の頁 116166～116166
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.diagmicrobio.2023.116166	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Morita Atsuho、Namkoong Ho、Uwamino Yoshifumi、Mitarai Satoshi、Aono Akio、Asakura Takanori、Yagi Kazuma、Tanaka Hiromu、Azekawa Shuhei、Nakagawara Kensuke、Kaji Masanori、Nagao Genta、Kamata Hirofumi、Matsushita Hiromichi、Fukunaga Koichi、Hasegawa Naoki	４．巻 30
２．論文標題 Comparing minimum inhibitory concentrations of amikacin for pulmonary Mycobacterium avium complex disease: An analysis of culture media differences	５．発行年 2024年
３．雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	６．最初と最後の頁 159～163
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jiac.2023.09.016	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Uwamino Yoshifumi、Aoki Wataru、Inose Rika、Kamoshita Yuka、Mikita Kei、Namkoong Ho、Nishimura Tomoyasu、Matsushita Hiromichi、Hasegawa Naoki	４．巻 -
２．論文標題 Minimum inhibitory concentrations of azithromycin in clinical isolates of Mycobacterium avium complex in Japan	５．発行年 2024年
３．雑誌名 Microbiology Spectrum	６．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/spectrum.00218-24	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Uwamino Yoshifumi、Aono Akio、Tomita Yu、Morimoto Kozo、Kawashima Masahiro、Kamata Hirofumi、Sasaki Yuka、Nagai Hideaki、Hasegawa Naoki、Mitarai Satoshi	4．巻 -
2．論文標題 Diagnostic Utility of a Mycobacterium Multiplex PCR Detection Panel for Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections	5．発行年 2023年
3．雑誌名 Microbiology Spectrum	6．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/spectrum.05162-22	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1．著者名 Uwamino Yoshifumi、Nagashima Kengo、Yoshifuji Ayumi、Suga Shigeru、Nagao Mizuho、Fujisawa Takao、Ryuzaki Munekazu、Takemoto Yoshiaki、Namkoong Ho、Wakui Masatoshi、Matsushita Hiromichi、Hasegawa Naoki、Sato Yasunori、Murata Mitsuru	4．巻 8
2．論文標題 Estimating immunity with mathematical models for SARS-CoV-2 after COVID-19 vaccination	5．発行年 2023年
3．雑誌名 npj Vaccines	6．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41541-023-00626-w	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1．著者名 Uwamino Yoshifumi、Yokoyama Takashi、Sato Yasunori、Shibata Ayako、Kurafuji Toshinobu、Tanabe Akiko、Noguchi Masayo、Arai Tomoko、Ohno Akemi、Yokota Hiromitsu、Namkoong Ho、Nishimura Tomoyasu、Kosaki Kenjiro、Hasegawa Naoki、Wakui Masatoshi、Murata Mitsuru、Matsushita Hiromichi	4．巻 41
2．論文標題 Humoral and cellular immune response dynamics in Japanese healthcare workers up to six months after receiving a third dose of BNT162b2 monovalent vaccine	5．発行年 2023年
3．雑誌名 Vaccine	6．最初と最後の頁 1545～1549
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.vaccine.2023.01.049	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1．著者名 Uwamino Yoshifumi、Nagata Mika、Aoki Wataru、Kato Ai、Daigo Miho、Ishihara Osamu、Igari Hirotaka、Inose Rika、Hasegawa Naoki、Murata Mitsuru	4．巻 102
2．論文標題 Efficient automated semi-quantitative urine culture analysis via BD Urine Culture App	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Diagnostic Microbiology and Infectious Disease	6．最初と最後の頁 115567～115567
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.diagmicrobio.2021.115567	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1．著者名 Tanaka Hiromu、Asakura Takanori、Suzuki Shoji、Okamori Satoshi、Kusumoto Tatsuya、Ogawa Takunori、Uno Shunsuke、Morita Atsuho、Lee Ho、Namkoong Ho、Kamata Hirofumi、Sato Yasunori、Uwamino Yoshifumi、Nishimura Tomoyasu、Ishii Makoto、Fukunaga Koichi、Hasegawa Naoki	4．巻 22
2．論文標題 Osteoporosis in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a cross-sectional study	5．発行年 2022年
3．雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12890-022-01991-3	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Wakui Masatoshi、Uwamino Yoshifumi、Yatabe Yoko、et al.	4．巻 52
2．論文標題 Assessing anti‐SARS‐CoV‐2 cellular immunity in 571 vaccines by using an IFN‐γ release assay	5．発行年 2022年
3．雑誌名 European Journal of Immunology	6．最初と最後の頁 1961～1971
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/eji.202249794	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Uwamino Yoshifumi、Yokoyama Takashi、Shimura Takako、Nishimura Tomoyasu、Sato Yasunori、Wakui Masatoshi、Kosaki Kenjiro、Hasegawa Naoki、Murata Mitsuru	4．巻 40
2．論文標題 The effect of the E484K mutation of SARS-CoV-2 on the neutralizing activity of antibodies from BNT162b2 vaccinated individuals	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Vaccine	6．最初と最後の頁 1928～1931
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.vaccine.2022.02.047	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Uwamino Yoshifumi、Kurafuji Toshinobu、Sato Yasunori、Tomita Yukari、Shibata Ayako、Tanabe Akiko、Yatabe Yoko、Noguchi Masayo、Arai Tomoko、Ohno Akemi、Yokota Hiromitsu、Yamasawa Wakako、Uno Shunsuke、Nishimura Tomoyasu、Hasegawa Naoki、Saya Hideyuki、Wakui Masatoshi、Murata Mitsuru	4．巻 40
2．論文標題 Young age, female sex, and presence of systemic adverse reactions are associated with high post-vaccination antibody titer after two doses of BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccination: An observational study of 646 Japanese healthcare workers and university staff	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Vaccine	6．最初と最後の頁 1019～1025
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.vaccine.2022.01.002	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Uwamino Yoshifumi、Kurafuji Toshinobu、Takato Kumiko、Sakai Akiko、Tanabe Akiko、Noguchi Masayo、Yatabe Yoko、Arai Tomoko、Ohno Akemi、Tomita Yukari、Shibata Ayako、Yokota Hiromitsu、Yamasawa Wakako、Namkoong Ho、Sato Yasunori、Hasegawa Naoki、Wakui Masatoshi、Murata Mitsuru	4．巻 40
2．論文標題 Dynamics of antibody titers and cellular immunity among Japanese healthcare workers during the 6 months after receiving two doses of BNT162b2 mRNA vaccine	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Vaccine	6．最初と最後の頁 4538～4543
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.vaccine.2022.06.016	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Misawa Kana、Nishimura Tomoyasu、Kashimura Shoko、Enoki Yuki、Taguchi Kazuaki、Uno Shunsuke、Uwamino Yoshifumi、Matsumoto Kazuaki、Hasegawa Naoki	4．巻 60
2．論文標題 In vitro effects of diazabicyclooctane β-lactamase inhibitors relebactam and nacubactam against three subspecies of Mycobacterium abscessus complex	5．発行年 2022年
3．雑誌名 International Journal of Antimicrobial Agents	6．最初と最後の頁 106669～106669
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijantimicag.2022.106669	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Iketani Osamu、Komeya Akari、Enoki Yuki、Taguchi Kazuaki、Uno Shunsuke、Uwamino Yoshifumi、Matsumoto Kazuaki、Kizu Junko、Hasegawa Naoki	4．巻 28
2．論文標題 Impact of rifampicin on the pharmacokinetics of clarithromycin and 14-hydroxy clarithromycin in patients with multidrug combination therapy for pulmonary Mycobacterium avium complex infection	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6．最初と最後の頁 61～66
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jiac.2021.10.003	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計2件（うち招待講演　0件／うち国際学会　0件）

1．発表者名 坂本 龍之介，三木田 馨，青木 渉，五反田 恵子，上蓑 義典，西村 知泰，長谷川 直樹．
2．発表標題 簡易迅速診断法を応用したクラリスロマイシン耐性Mycobacterium avium complex検出法の開発．
3．学会等名 第98回日本感染症学会総会
4．発表年 2024年

１．発表者名 青木 渉，上蓑 義典，猪瀬 里夏，永田 美香，石原 治，宇野 俊介，南宮 湖，吉藤 歩，長谷川 直樹，松下 弘道
２．発表標題 臨床分離Mycobacterium avium complex株310株に対するブロスミックSGMを用いた薬剤感受性の評価
３．学会等名 第35回日本臨床微生物学会
４．発表年 2024年

〔図書〕　計1件

１．著者名 森本耕三、中川拓　編．上蓑義典、他著.	４．発行年 2025年
２．出版社 南江堂	５．総ページ数 364
３．書名 非結核性抗酸菌症診療Up to Date	

〔産業財産権〕

〔その他〕

―

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	長谷川　直樹 (HASEGAWA Naoki) (20198724)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授 (32612)	
研究分担者	西村　知泰 (NISHIMURA Tomoyasu) (90348649)	慶應義塾大学・保健管理センター（日吉）・教授 (32612)	

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関