

## 今村賞受賞記念講演

結核菌北京型ファミリーの集団遺伝学的解析から推察される日本国内定着型遺伝系統群の存在と遺伝系統別薬剤耐性化傾向の違い

岩本 朋忠(神戸市環境保健研究所 微生物部)

対象となる病原体の群集を一群の分子集団としてとらえる分子集団遺伝学的アプローチが、病原体の進化・系統発生、環境(宿主)への適応・定着、選択淘汰圧への反応などの解明に対して強力なツールとなることが認識されてきた。その背景には、遺伝子解析手法の発展と病原体サーベイランスシステムの充実があげられる。

本研究では、わが国で分離される結核菌全体の約8割を占め、東アジア・ユーラシアにおいて高蔓延状態にある結核菌北京型ファミリー(北京型結核菌)を集団遺伝学的に解析し、わが国における遺伝学的特徴(集団構造)、伝播様式、ならびに遺伝系統別の薬剤耐性化傾向の違いについて考察した。本研究を通して得られた新知見を以下に要約した。

### 1) わが国の北京型結核菌が示す特有の集団構造と 6 遺伝系統への分岐の解明

国内分離株355株を用いて、縦列反復配列数多型解析(VNTR)による遺伝子型別、一塩基多型(SNPs, single nucleotide polymorphisms)、大規模ゲノム欠失(RD, Region of difference)、およびゲノムの特定領域(NTF領域)への挿入配列(IS6110)の有無を解析した結果、わが国の北京型株は6つの遺伝系統に分岐していることが明らかとなった。また、それらの出現機序は、変異を蓄積しながら段階的に派生・定着してきたことが推察された。中国、ロシア、南アフリカでの報告から、世界的に蔓延している北京型株はmodern typeが主流を占めると認識されてきたのに対して、わが国では諸外国の状況とは全く異なり、ancient typeがその約8割を占めることが分かったのは特に興味深い。わが国の北京型株が特有の集団構造を示すことは、海外からの結核菌伝播の影響が少なく、独自に結核菌伝播が起こった結果であると推察される。海外における蔓延状況とは非依存的に形成された集団構造は、単一民族性の高いわが国における宿主と結核菌の相互関係を見出す上でも興味深い知見と思われる。

### 2) 北京型結核菌の進化系統発生的情報を提示する VNTR ローカスの特定

国内分離 355 株から得た VNTR プロファイルの遺伝的関連性を最小展開木 (MST, minimum spanning tree) を用いて 2 次元上に描写することで、上記の 6 つの遺伝系統は異なるクラスターとして分類できることを確認した。このことは、結核菌の VNTR 解析が、単に異なる株を識別するためのジェノタイプングにとどまらず、進化系統発生的な情報をも与えることを示すものである。さらにその結果を詳細に検討することで、特定のローカスが進化系統発生的情報を提示することを明らかにした。今後、急速にデータ蓄積が進むと思われる結核菌 VNTR データの解釈や活用の幅を広げるものであり、その潜

在的有用性を拡張するための基礎的データとなるものと期待される。

### 3) 多剤耐性化に有利と思われる遺伝系統の存在

北京型結核菌による多剤耐性化が世界各地から報告されており、多剤耐性化のハイリスク系統である可能性が示唆されている。一方、北京型結核菌と多剤耐性化との相関については地域差があり、その原因の一つに、地域に蔓延している北京型株の遺伝系統の違いが疑われているが、そのことを実証した報告はない。そこで、北京型結核菌を 10 領域の同義的 SNPs により複数の遺伝系統に分類して、各遺伝系統の多剤耐性化傾向の違いを検討した。同一地域で得た全薬剤感受性株 188 株と多剤耐性結核菌 97 株(内 47 株は超多剤耐性結核菌)を遺伝系統別に分類し、それぞれの集団における各遺伝系統の出現頻度を比較したところ、多剤(超多剤)耐性結核菌群で有意にその出現頻度が高まる遺伝系統の存在が明らかになった。

結核菌北京型株の集団遺伝学的解析により、わが国の北京型株が特有の集団構造を示すことが明らかとなった。また、多剤耐性変異頻出型の遺伝系統の存在が示唆された。今後、各遺伝系統群のゲノムワイドな解析を介して、病原性や発症メカニズムの違いなどに関する知見を蓄積することで、新たな結核治療・対策への道が拓けるものと確信している。