



Title	結核菌検査のゲノム解析の現状と課題：感受性検査、遺伝子型別分析
Author(s)	田丸，亜貴；山本，香織
Citation	2025年度ストップ結核パートナーシップ関西 第13回ワークショップ「これからの結核対策を考える：新しい退院基準にどう備えるか」．2026, p. 57-67
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/104112
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

結核菌検査のゲノム解析の現状と課題 －感受性検査、遺伝子型別分析－

独立行政法人大阪健康安全基盤研究所
微生物部細菌課
田丸亜貴、山本香織

大阪市東成区中道1-3-3
Tel: 06-6972-1321

E-mail: tamaru@iph.osaka.jp

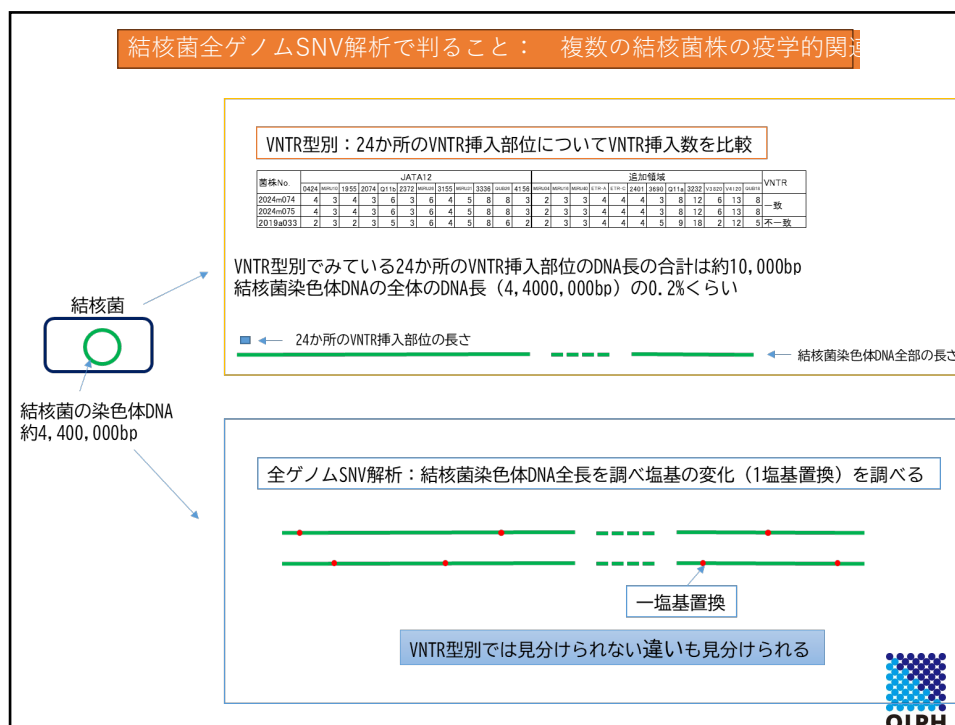


1

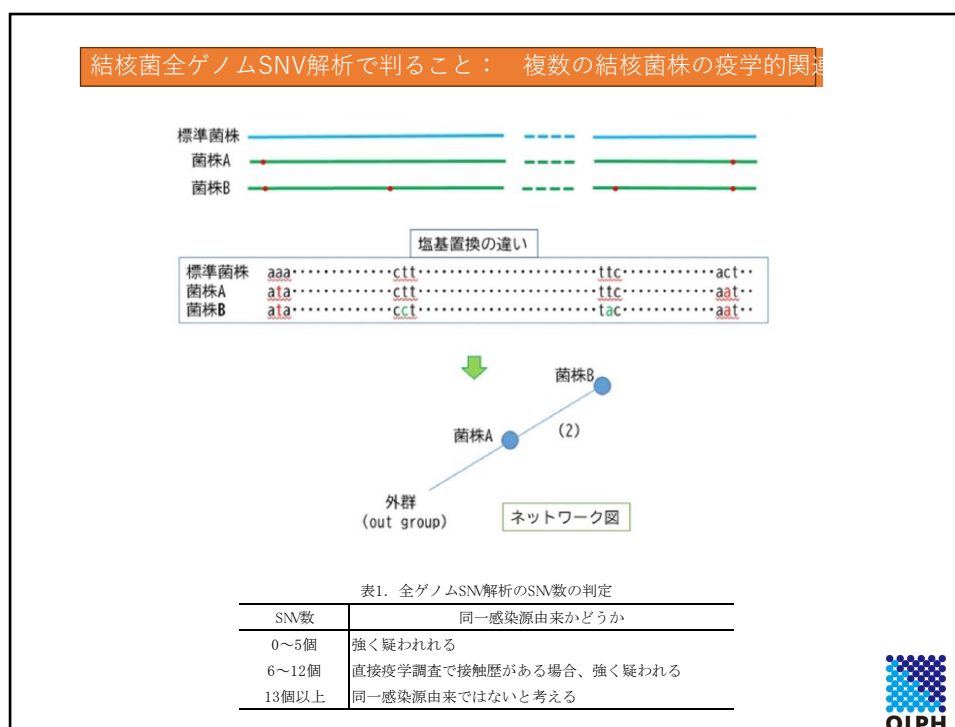
- ・結核菌全ゲノムSNV解析で判ること
- ・結核菌全ゲノムSNV解析の問題点
- ・現状の結核菌全ゲノムSNV解析の使い方



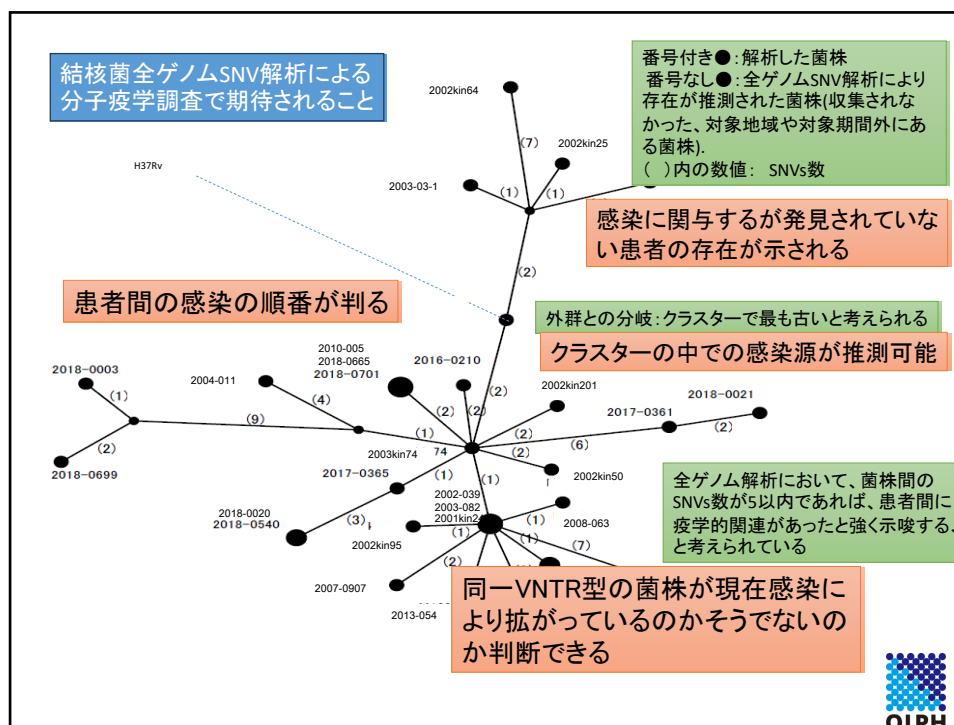
2



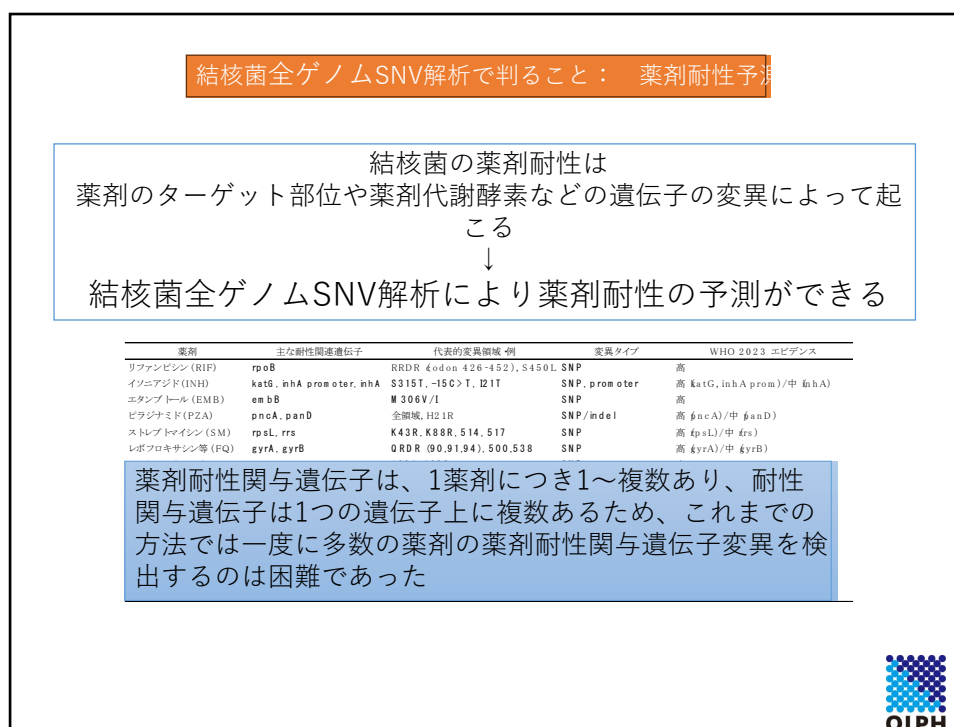
3



4



5



6

Address:

Tel:

Email:

Mycobacterium tuberculosis sequencing report

Patient name:

Software: TB-Profiler[®] v5.0.1

Date: 04 Apr 2025

Sequence platform:

Sample source:

Summary

Strain type: lineage2.2.2

Resistance: Pre-KDR TB

Notes:

Detail

Resistance is reported if a resistance-associated mutation has been found. Individual mutations are listed as well as their confidence values as reported in the WHO catalogue¹

Drug	Mutations	WHO confidence	Interpretation
Isoniazid	Not found	-	-
Rifampicin	Not found	-	-
Ethambutol	Not found	-	-
Pyrazinamide	Not found	-	-
Streptomycin	gltC_351delG	Assoc w R - interim	Resistance
Fluoroquinolones	Not found	-	-
Levofloxacin	Not found	-	-
Moxifloxacin	Not found	-	-
Sulfis	Not found	-	-
Amikacin	Not found	-	-
Kanamycin	Not found	-	-
Capreomycin	Not found	-	-
p-aminosalicylic acid	Not found	-	-
Ethionamide	Not found	-	-

Address:

Tel:

Email:

Mycobacterium tuberculosis sequencing report

Patient name:

Software: TB-Profiler[®] v5.0.1

Date: 04 Apr 2025

Sequence platform:

Sample source:

Summary

Strain type: lineage2.2.2

Resistance: Pre-KDR TB

Notes:

Detail

Resistance is reported if a resistance-associated mutation has been found. Individual mutations are listed as well as their confidence values as reported in the WHO catalogue¹

Drug	Mutations	WHO confidence	Interpretation
Isoniazid	katG_p_Ser315Thr	Assoc w R	Resistance
Rifampicin	rpoB_p_Ser450Leu	Assoc w R	Resistance
Ethambutol	embB_p_Met300Val	Assoc w R	Resistance
Pyrazinamide	Not found	-	-
Streptomycin	Not found	-	-
Fluoroquinolones	gtrA_p_Asp84Ala	Assoc w R	Resistance
Levofloxacin	gtrA_p_Asp84Ala	Assoc w R	Resistance
Moxifloxacin	Not found	-	-
Sulfis	Not found	-	-
Amikacin	Not found	-	-
Kanamycin	Not found	-	-
Capreomycin	Not found	-	-
p-aminosalicylic acid	Not found	-	-
Ethionamide	Not found	-	-

Clofazimine Not found | - | - || Linezolid | Not found | - | - |
| Bedaquiline | Not found | - | - |
| Bedaquiline | Not found | - | - |

References:

1. Pringle, L., C. T. F. et al. Integrating informatics tools and portable sequencing technology for rapid detection of resistance to anti-tuberculosis drugs. *Genome Med* 11, 41 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0260-4>

2. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. *Genome*. World Health Organization, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Clofazimine Not found | - | - || Linezolid | Not found | - | - |
| Bedaquiline | Not found | - | - |
| Bedaquiline | Not found | - | - |

References:

1. Pringle, L., C. T. F. et al. Integrating informatics tools and portable sequencing technology for rapid detection of resistance to anti-tuberculosis drugs. *Genome Med* 11, 41 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0260-4>

2. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. *Genome*. World Health Organization, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

結核菌のゲノムリードを標準菌株のゲノムリードと比較し、既存の薬剤耐性関与変異を見つける。

大安研ではTB-Profilerを用いているが、他にも複数の解析ソフトがある。



7

結核菌全ゲノムSNV解析で判ること

結核菌分子疫学調査

・対象菌株間に疫学的関連があるかどうか（集団感染かどうか）
・感染経路（感染の順番、未知の感染源の存在）

結核菌の薬剤耐性予測

多数の薬剤に対する薬剤耐性を一度に予測可能

結核菌の系統予測

日本の菌株が海外由来か予測可能

…すべて完全に判るわけではない



8

60

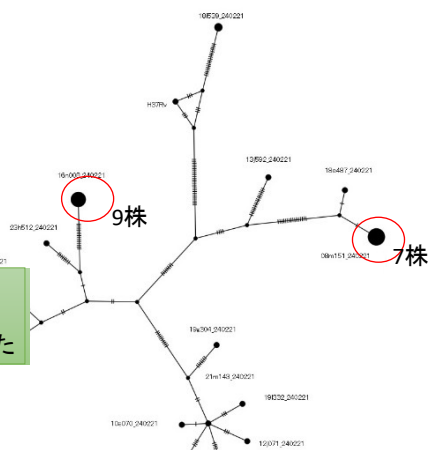
4

現時点における全ゲノムSNV解析の問題点：全ゲノムSNV解析でも全部一緒

ある事業所関連の結核患者由来株
を全ゲノムSNV解析したところ・・・

同一VNTR型であったクラスターのうち
3群は全ゲノム解析でも同一で
感染伝搬経路を調べることはできなかった

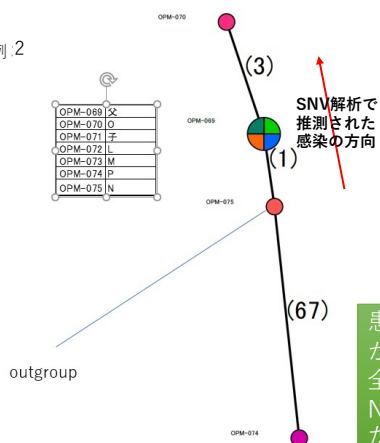
患者が同時期に発生した結核集団感染の場合、
全ゲノムSNV解析しても菌株間に変異がなく、感染の順番が分からない
可能性が高い



9

現時点における全ゲノムSNV解析の問題点：実地疫学情報とゲノム解析結果の齟齬

事例 2



ある父と子が結核を発症、子の接触者健診にて友人3名（L～N）が結核と判明、その9年後に子の接触者1名（O）が結核を発症、12年後に接触者健診象外であった子の同級生の親（P）が結核を発症し、VNTR型別から全員同一感染源由来の集団感染と考えられた事例

患者Nは初発患者の親子より後に発見されたが、全ゲノムSNV解析の結果からは、Nから親子と患者L、Mに感染したと推測された。

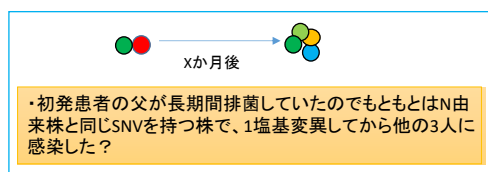
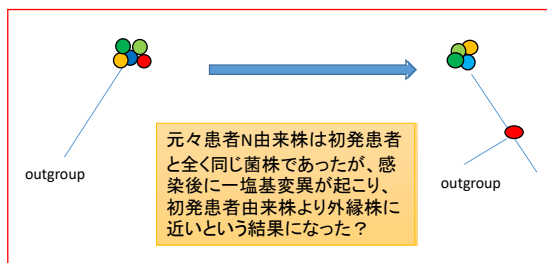
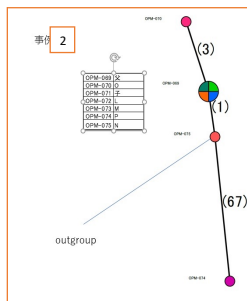
実地疫学情報と全ゲノムSNV解析結果が異なることがある



10

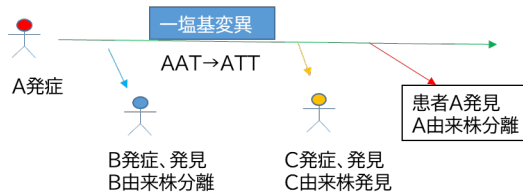
現時点における全ゲノムSNV解析の問題点：実地疫学情報とゲノム解析結果の齟齬

全ゲノムSNVs解析で「患者N由来株が感染源」になった原因



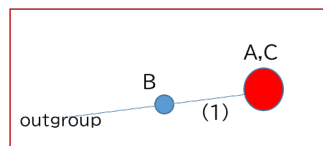
11

初発患者の発見の遅れが長い場合に起こりうること



患者Aが発症し、Bに感染。
Aが発見されるまでの期間に、Bが発症、発見されB由来株が分離される。
その後、Aの体内で一塩基変異が起こる。
その後AからCに感染、Cが発症、発見されB由来株が分離される。
その後、Aが発見されA由来株が分離される

このような事例由来株を全ゲノムSNV解析すると、BからA、Cに感染したと推測できる結果となってしまう。

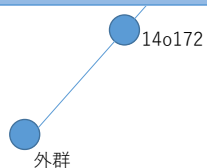


12

同一患者由来株で採取部位により異なるSNVが見られた事例

ある結核患者から
喀痰由来株（14o170）、胃液由来株（14o171）、腹水由来株（14o172）
の3株が検出された。

種々の原因で実地疫学情報とゲノム解析結果に齟齬が生じるので
全ゲノムSNVs解析結果がすべて正しいと考えず、
「一つの疫学情報」と考えたほうがいい



胃液と喀痰由来株は同一で腹水由来株とSNV1個違いであることが分かった

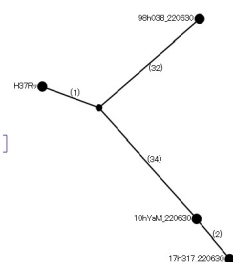
同一患者でも結核病巣が複数ある場合がある。
病巣ごとに結核菌の変異に差が生じる可能性があり
それが実地疫学調査結果と全ゲノムSNV解析結果の齟齬の原因になるかもしれない



13

結核菌全ゲノムSNV解析の問題点

そもそも実地疫学情報がないと
実際に結核感染があったのかわからない



地域分子疫学調査で同一VNTR型を示した
3株の全ゲノムSNVs解析結果

1株は関連がないと考えられたが
残る2株はSNVs数が2で疫学的関連がある
と考えられた。しかし、2株の分離年は
2010年と2017年で実地疫学の情報が残っ
ていなかった

「同一VNTR型の菌株間の疫学的接触が確認される例が少ない」と同じ
で
全ゲノムSNVs解析でも患者情報がなければ最終的に
接触があったかどうかはわからない。



14

現時点における全ゲノムSNV解析の問題点
実地疫学情報の不足、ゲノム解析結果の地域への還元

1. 全ゲノムSNV解析で疫学的関連ありと判定されても、実地疫学の情報がなければ実際に結核感染が起っていたかどうか判断できない。



患者登録時に、感染時を含めた実地疫学情報をできるだけ収集しておく必要がある。

★全ゲノム解析は強力なツールであるが、保健所の聞き取り調査と組み合わせることで初めて実践的な疫学解釈が可能となる。
保健所による疫学的聞き取り調査の重要性は依然として極めて高い。

2. 全ゲノムSNV解析で疫学的関連ありと判定されても、自治体が異なると情報提供が困難



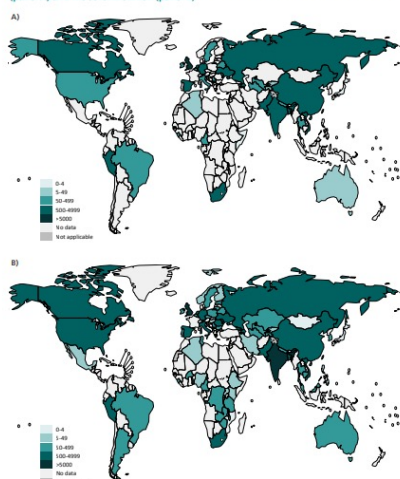
自治体を越えた情報提供・共有の仕組みを整備しておく必要がある。



15

現時点における全ゲノムSNV解析の問題点
培養での薬剤感受性試験結果と全ゲノムSNV解析による耐性予測の齟齬

Fig. 3. Global origin and regional numbers of MTBC isolates included in the first edition (panel A) and the second edition (panel B)



The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there is no data.

出展: Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance, 2nd ed

全ゲノムSNV解析による耐性予測では Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistanceなどの薬剤耐性関与遺伝子リストを用いているが、

そのリスト作成に用いられた結核菌の分離地域には偏りがある。地域により、分離結核菌の系統に偏りがある。また、系統により耐性関与遺伝子変異部位の分布に違いがある。



16

大阪で分離されたRFP耐性株の*rpoB*遺伝子変異部位の分布と
欧米で開発された薬剤耐性検出キットMLPAの検出対象部位

耐性変異	株数	MLPA*	検出率
C526G	8	4	50
C522T	1	1	100
C526T	1	1	100
C531T	44	43	97.7
A513C	3		
A516C	1		
A516G	2		
A516T	15		
CA526AG	1		
G512T	1		
G516A	1		
G516A	1		
T533C	6		
TC522CA	1		

欧米の結核菌の多くは
Lineage 4 (Euro-American
lineage)、
日本の結核菌株の8割以上は
Lineage2 (Beijing)

欧米の結核菌株を対象に開
発された薬剤耐性検出キッ
トMLPAでは日本でよくみ
られる*rpoB*変異を見逃して
しまう

これと同様のことが全ゲノムSNV解析による耐性予測でも起こりうる。
分離地域に合わせた薬剤耐性関与遺伝子リストを追加して解析する
必要がある。



17

結核菌全ゲノムSNV解析の問題点 費用と時間

VNTR解析

ゲノムDNAの抽出 (半日)
↓
VNTR挿入部位のPCR (半日)
↓
シーケンサーによる
PCR産物長測定 (一晚)
↓
PCR産物長からの
VNTR挿入数計算 (1~2時間)

3日あれば終了

1株あたり
約1万円

全ゲノムSNV解析

保存菌株の再培養 (2w~1カ月以上)
↓
ゲノムDNAの抽出 (半日)
↓
抽出DNAの濃度と純度の測定
↓
ライブラリ調整 (2日)
↓
次世代シーケンサーによる
ゲノムリード取得 (1~2日)
↓
ゲノムリードの解析 (1~2日)

その他、ゲノムリード取得の際に
に合わせた菌株数にする必要がある

1カ月以上かかる

1株あたり
約3万円

接触者健診実施の検討などのためには
迅速に結果の出るVNTR型別が有効である

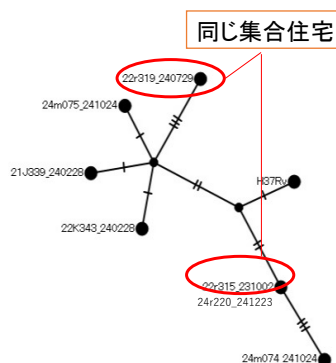


18

10

結核菌全ゲノムSNV解析で今後判るかもしれないこと

分子疫学調査で疫学的関連ありと判った事例で、直接の接触歴は不明だが「同じ集合住宅在住」と判った事例が複数ある。



全ゲノムSNV解析により疫学的関連が認められた事例について、直接疫学情報を詳細に収集・解析し、データを蓄積することで、結核感染が成立する接触の程度など、これまで明確でなかった点に関する新たな知見が得られる可能性がある。



21

まとめ

結核菌全ゲノムSNV解析により、地域分子疫学調査での未知の結核感染の発見、従来不明であった集団内の感染経路や発見されていない患者の存在等が推測可能となった。
また、薬剤耐性予測も可能となった。

しかし、全ゲノムSNV解析による分子疫学調査結果と実地疫学調査結果、全ゲノムSNV解析による薬剤耐性予測と培養による薬剤感受性試験結果には齟齬が生じる。

また、現状では全ゲノムSNV解析は時間と費用がかかる。

全ゲノムSNV解析の利点と欠点を熟知したうえで使用することが望ましい。



22