

## 研究課題名

梅毒病原体情報に基づく分子疫学解析と検査系確立に関する研究

## 研究員の構成

研究責任者 明田幸宏（国立感染症研究所 細菌第一部長）

明田幸宏	国立感染症研究所 細菌第一部	部長
中山周一	国立感染症研究所 細菌第一部	主任研究官
大濱侑季	国立感染症研究所 細菌第一部	研究員
笠松亜由	国立感染症研究所 感染症疫学センター	研究員
山岸拓也	国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター	室長
安田 満	札幌医科大学 医学部	准教授
今井一男	埼玉医科大学	講師
大森亮介	北海道大学 人獣共通感染症国際共同研究所	准教授

## 1. 研究の目的と概要

我が国の感染症発生動向によると梅毒は有効な治療法が確立しているにも関わらず、世界的な再流行を繰り返している。特に2012年頃から著しく増加し、男性患者数の増加が顕著である。患者の中には、性産業を職業としない若い女性患者数も増加しており、流行に歯止めがかからない状況である。この増加の背景には、不特定多数あるいは未知の相手との性的接触が増加する社会的背景の影響も懸念されており、同性間性的接触に伴う梅毒症例の増加だけではなく、異性間性的接触による感染者の増加も梅毒感染症増加の要因であり、感染症対策は喫緊の課題として取り組むべきことが求められている。このような状況は、対策を講じなければ増加の一途を辿ることは想像に難くない。梅毒感染症制御には個々の症例の適切な治療はもちろんのこと、迅速な検査による臨床検体からの菌の検出、サーベランス作業を通じた感染ルートの科学的根拠を伴った推定とそれによるリスク集団の特定、それらへの行政介入が非常に重要であることを示している。しかし、これらを実効的に遂行するには、病原体の分子型別等プロファイルデータの集積、臨床症状を伴う患者から採取された検体から *T. pallidum* の検出が必須であるがこのような取り組みはこれまでに見当たらない。これは一つには起因菌である *T. pallidum* が基本的に *in vitro* 培養不能とい

う特異性を持つため、生菌から抽出した DNA を用いた遺伝子ベースでの病原体の解析が困難であり、他の病原体で一般化しつつある分子型別及びゲノム解析データ集積が立ち遅れていることが要因である。そこで本研究では、高感度かつ迅速に *T. pallidum* を検出する遺伝子検査法確立やその培養法を検討するとともに、*T. pallidum* の遺伝子型別、ゲノム解析を実施することで、その分子疫学的状況を明らかにし、また得られた検体と症例情報を組み合わせた疫学的解析により、梅毒の病原体レベルでの詳細を明らかにすることを目的とする。

## 2. 研究の方法

### 検体・症例記録票の収集

研究責任者、研究分担者からの協力依頼（添付書類1）に従って、協力医療機関にて症例記録票（添付書類2）とともに残余検体（血液サンプル、病変部位スワブ（初期硬結、硬性下疳、扁平コンジローマ、粘膜疹））を収集する。なお症例記録票への登録について、個人の特定できる対応表は作成されない。

### 病原体検査、培養、検出系構築

収集された残余検体について国立感染症研究所細菌第一部にて、梅毒トレポネーマに対する遺伝子検査の実施とともに、梅毒トレポネーマ病原体のゲノムシーケンスを実施することで、病原体の分子疫学的解析、検体中梅毒トレポネーマ菌数の推定を実施する。また並行して病原体の培養を試みる。血液サンプルについては、サンプル中の抗カルジオリピン抗体価、抗梅毒トレポネーマ抗体価を測定する。また埼玉医科大学においては、梅毒トレポネーマの迅速検出系の構築における陽性検体として使用される。

### 疫学的解析

収集された情報について国立感染症研究所および北海道大学において疫学的解析を実施する。主な解析内容は①性的接触経路（接触部位、性別等）、性風俗産業との関連（従事歴、利用歴）、母子感染との関連（妊娠の有無）毎の発生数、罹患率、血清抗体価との関連性、遺伝子型との関連性等を推定する。②分子疫学手解析結果から、地域毎の分布を解析し、またその変化を把握する。③患者の病型と血清抗体価、遺伝子型等との関係を解析し、ハイリスクグループの同定、感染経路等について検証する。④収集された情報を用いて梅毒患者と病原体遺伝子型の拡散等について数理モデルを適応し今後の見通しを検証する。

## 3. 研究期間

令和5年（2023年）承認日から令和8年（2026年）3月31日まで

#### 4. 倫理的配慮

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイダンスに基づき以下の手続きを行う。

[1] 協力医療機関から既存の匿名化された診療情報と試料の提供を受けて実施する研究であり、また当該既存試料・情報が、①匿名化されているもの（特定の個人を識別することができないものに限る。）であり、試料提供者を特定するための作業（対応表の入手等）は行わないため、必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しない。またインフォームドコンセントを受けることは困難である場合は、ガイダンス第8の1(3)ア(ウ)に該当し、「研究対象者等に通知し、又は公開すべき事項」の①から④の項目について提供元協力医療機関において情報の公開を通知し、原則として試料提供者が拒否できる機会を保証する。

[2] 上記既存試料・情報の提供を受けて研究を実施しようとする者の手続として、当該試料・情報に関して上記[1]が実施されていることの確認及び提供機関の情報について「試料・情報の提供に関する届出書」および「記録書」を用いて確認する。また研究の実施に関して「研究対象者等に通知し、又は公開すべき事項」のうち、①から⑥の項目が上記の通り国立感染症研究所のホームページにて公開されるとともに研究対象者等が試料・情報の提供を拒否できる機会を保障する。上記において作成された記録は各々の研究機関で提供を行った日より3年間、適切な方法で保管するものとする。また試料・情報受領者は情報提供者によって適切な手続きが取られている事等を確認し、記録票により、研究終了報告日から5年間記録を適切な方法で保管する。

#### 5. 研究の資金源

日本医療研究開発機構 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 研究費「梅毒病原体の迅速検出系の確立とそれを利用したゲノム疫学的手法による梅毒の理解に資する研究」による。