

梅毒感染リスクと報告数の増加の原因分析と効果的な介入手法に関する研究  
分担課題 口腔梅毒病変の核酸検査の検討に関する研究

研究分担者 中山 周一 （国立感染症研究所 細菌第一部 主任研究官）

研究要旨

2 年間の研究期間中、1 年目は予備的検討を実施した。DNA 濃度が高い画分を得られる条件を検討して標準プロトコルを仮固定した。2 年目は、唾液検体を収集しての検討を行い、PCR 陽性例を複数得ることができた。また付随的に、従来から行っている検体由来梅毒トレポネーマの分子型別を進行させると共にマクロライドによる治療（日本では推奨されていない）が行われるケースで問題となる 23S rRNA のマクロライド耐性型変異の検出を時系列的に行い、2016 年以降国内でも耐性型梅毒トレポネーマが急激に増加していること、その主たる部分是最頻分子型 14d/f での増加によるものであることを明らかにした。

また、精緻な分子疫学解析法確立の一環として、少量の DNA しか含まない病変漿液スワブの TE 懸濁物からの総体 DNA の試験管内均一増幅後の後に梅毒トレポネーマゲノム情報を持つキャプチャー分子で検体内梅毒トレポネーマ DNA を選択濃縮して、そのゲノム解析を行う方法を試行、検討し、いくつかの検体ではゲノム情報を獲得できた。

今後は今回入手できた物を含め患者の病態、口腔病変状態の情報をリンクした検体集団でのデータ再収集を行い、唾液検体一般での PCR 陽性期待率に関する検討が必要である。

A. 研究目的

梅毒は 2010 年以降増加しており、感染リスクと報告数の増加の原因分析を踏まえ対策を講じることが急務となっている。

この目的のためには、できるだけ多くの症例で従来主流な血清抗体診断法とは別に起因菌梅毒トレポネーマの核酸検出による早期確定診断試行による迅速な患者把握が重要である。さらにそれに続く個々の症例での梅毒トレポネーマの分子型別試行によって流行型推定、感染ルート推定とともに患者情報との組み合わせによってリスク集団の科学的根拠を伴う方法での推定を行い、説得力・科学的根拠のある介入につなげる必要がある。

このことから、できるだけ幅広く核酸検出を行う検体を収集することが必要である。

近年、口腔内の病変を呈する梅毒の症例が増加しており、従来収集してきた性器関連病変のみでは疫学調査に用いるターゲットとしては不足することが考えられることから口腔内の病変も多数収集する必要がある。

ここで問題となるのは、一般に梅毒病変は無痛性の場合が多く、病変やそれ由来漿液の採取は患者にそれほどの負担を与えないのだが、口腔病変に関しては有痛性の場合が比較的多く、擦過を行うと患者 QOL 低下につながる可能性が有り、その点についての配慮が最終的に収集検体の絶対数低下をもたらす可能性である。

このため、できるだけ患者負担を和らげるやり方での口腔内病変、それ由来漿液採取法を考え、「唾液の採取」を着想し、その有効性を検討することを目的とした。基礎科学的視点からは採取した唾液中に梅毒トレポネーマ DNA が検出された場合、それがもともと唾液中に存在したのか、採取時に病変に触れることで混入したのかの区別がつかないという問題があるが、当面の目的として「QOL 低下をできるだけ避ける検体採取法による病変不特定のままの病原体検出による確定診断率向上の可能性の検討」、に目標を絞った。

また、従前より検討調査を続けている梅毒疑い病変からの PCR による梅毒トレポネーマ DNA 検出とそれに続く多型遺伝子の PCR 産物解析による分子型別をこの研究課題の一部としても続行した。近年海外では梅毒症例数の増加とともにマク

ロライド耐性型梅毒トレポネーマの増加が報告されていることから、過去の検体の再解析を含めて、できるだけ多くのものについて 23S rRNA の遺伝子を解析し、年次ごとの耐性型梅毒トレポネーマの分布について情報を得ることも目標の 1 つとし、試行した。

また分子型別の究極形と位置付けられる検体内梅毒トレポネーマの全ゲノム解析のプロトコル確定、いくつかの検体での実際のゲノム情報採集とを行い、現在日本でサーキュレートしている梅毒トレポネーマ株群の分類及びそれらの間の遺伝的距離関係について部分的にでも情報を抽出することを目指した。

## B. 研究方法

従前より共同研究を行なっている医療機関からの疑い検体、及び梅毒トレポネーマ DNA 検出 PCR 試行の個別相談機関からのそれら、口腔病変がある場合にはともに採取可能であれば唾液サンプルも同時採取を依頼し、それらを材料とした。

基本的に梅毒トレポネーマ DNA 検出 PCR は(1, 2)の方法に、梅毒トレポネーマ多型遺伝子の PCR 産物を用いた分子型別は(3)の方法に、23S rRNA のマクロライド耐性変異解析は(4)の方法にそれぞれ従った。

なお、後述するように H28 年度内においては入手できた唾液サンプルがセットとなった口腔病変検体が 1 検体のみであり病変そのもの、唾液とも梅毒トレポネーマ DNA 陰性であったため、実際の検討には至らなかった。

そこで、他の検体種を用いての DNA 抽出法の最適化を先行試行しておいた。詳細は研究結果の項に記述する。

期間の後半 H29 年度に唾液検体収集法を見直し、血清学的に梅毒と診断された患者の唾液を網羅的に収集していただける病院 1 箇所を設定できたため、口腔病変、病態等の情報は無いながら、39 例の唾液検体が得られ、それらについて梅毒トレポネーマ DNA 検出 PCR (1, 2)を試行し、陽性判定例が得られるか検討した。

また、後半年度においては、2014 年以降国内でサーキュレートする *Treponema pallidum* のゲノム解析と国外株との比較目的で、微量の *Treponema pallidum* DNA しか含まない検体からの DNA をも解析対象とできるプロトコル試行を兼ねて解析を行なった。分子型別が成功したものという条件を満たした検体を選択し、Genomi-Phi kit (GE Health Care) という検体内 DNA を均一の増幅できるキットで処理した増幅後 DNA を Agilent Sure Select Target Enrichment system (Agilent) という目的生物ゲノム情報を持つキャプチャーで濃縮精製した後に次世代イルミナシ

ーケンサーで解析を行なった。

この際、Genomi-Phi kit、及び Sure Select Target Enrichment system、それぞれの試薬キットの指定するプロトコルに従って作業工程を進めたが、Genomi-Phi kit の指定する出発 DNA 材料の濃度に達していない場合でも DNA 量のみ厳守して DNA 均一増幅を行い、次いで増幅サンプルが Agilent Sure Select Target Enrichment system が指定する出発材料の DNA 濃度に達していればキャプチャーでの濃縮精製へ進んだ。解析は Mi-seq 600 試薬により次世代イルミナシーケンサーで行い、*Treponema pallidum* Strain Nichols のゲノム配列を reference とした時ゲノムカバー率 90 %以上で重複リード深度が 10 以上となった検体につき解析データを採用し、系統樹と Minimum spanning tree を作成した。

### (倫理面への配慮)

入手した検体は全て連結不可能匿名化済みでヒト由来材料を用いた研究に関する倫理審査対象とはならない。ただし、検体採取に際して現在は実施頻度が低下しているのが現状である病変部擦過を行う場合があり、これが QOL 低下に繋がる可能性を鑑み、担当医師が研究の内容を説明、病変検体提供の患者同意書が得られた場合のみ採取をお願いすることは最低のルールとして維持している。

## C. 研究結果

従前より行なってきたおり、今次研究期間においても継続、時系列変化を注視している梅毒トレポネーマ DNA 検出 PCR、陽性検体での分子型別、23S rRNA 解析に関して、まずまとめて記述する。

2018 年 3 月 16 日現在、2012 年以来梅毒トレポネーマ DNA 陽性検体 208 例中 140 例で分子型別成功となった。世界的に最頻型の 14d/f が日本でも優勢で 95 例、67.9%を占める。14d/c、14d/g が各 5 例、11o/c、14e/f、10b/a が各 4 例でそれに次ぐ。これまで国際誌に 1 例しか報告の無かった 11o/c が 4 例あることは日本の流行型サーキュレーションを特徴づけるものとなる可能性があり、今後とも注視する必要がある。以下、14j/f が 3 例、14b/c、14l/f、14p/f が各 2 例、他に 8 種類の単一例が検出された。

梅毒トレポネーマ DNA 陽性 208 例につき 23S rRNA マクロライド耐性型変異検出を試行し、112 例について成功した。

全体の分布は 37 例が野生型、75 例が耐性型であり、2012 年～2018 年 3 月前半の総耐性率は単純には約 67%となった。

しかし、耐性変異を有する梅毒トレポネーマの分子型、及び耐性率についてその分布の年次推移をまとめるとその時系列変化には際立った特徴が認められた。簡単のため、便宜的に 2012 年～2015 年までと 2016 年～2018 年 3 月との 2 期に分けて比較記述する。

2012 年～2015 年は分子型別、23S rRNA 変異検出とも成功した 27 例中 3 例 (11.1%) が耐性型、これに対して 2016 年～2018 年 3 月は同上 85 例中 72 例 (84.7%) と急激に上昇した。

さらに耐性変異を持つ梅毒トレポネーマの分子型にも 2012 年～2015 年と 2016 年～2017 年 3 月とでは際立った違いが観察できた。

すなわち、2012 年～2015 年の 3 例は 11o/c が 1 例と 14d/g が 2 例であった (我々が 2012 年～2015 年の間に検出した 2 例の 14d/g は両方ともに耐性型であった)。11o/c は世界的に検出例が少なくこの型の耐性保有の原因、意義に関しては今後の検討を待つ必要がある。分子型 14d/g は米シアトル市域で 2005 年以降、それまで主流であった 14d/f 型を凌駕し、またマクロライド耐性変異保有と強くリンクすることが報告されている型であり (5)、その出現と拡散はロンドンにおいても確認されている (6)。

我々の検出した 2 例の分子型 14d/g の耐性型はこの海外で成立したクローナルな株が輸入された事例と捉えるのが妥当で、かつ、この結果は事前からの想定内であった。

2016 年～2018 年 3 月の 72 例の耐性型のうち 50 例、耐性総数の 69.4%までを分子型 14d/f が占める。逆にこの期間の総 14d/f 型、53 例中 50 例 (94.3%) が耐性であり、2012～2015 年に検出された 14d/f の 18 例に耐性は皆無であったことを振り返るとドラスティックな変化である。

このように、2016 年以降、分子型別最頻型の 14d/f と強いリンクを有する急激な耐性型梅毒トレポネーマ増加が国内で進行していることが判明した。

この全体的な耐性化上昇の傾向の中で、少数ながら複数検出が見られる 10b/a、14d/c 型全 8 例 (10b/a 中 1 例が 23S rRNA 解析失敗) とも感受性を維持していることが逆に特徴的である。これらは情報が取得できたものは全て MSM 患者由来である。さらに、2016 以降の 14d/f での感受性型もその全てが MSM 由来であった。

唾液検体を用いての梅毒トレポネーマ DNA 検出法開発の検討に関しては、H28 年度においては入手できた唾液サンプルがセットとなった口腔病

変検体が 1 検体のみであり病変そのもの、唾液とも梅毒トレポネーマ DNA 陰性であったため、実際の検討には至らなかった。

そこで、他の検体種を用いての DNA 抽出法の最適化を試行した。

これには以下の背景がある。すなわち、従来我々は病変由来漿液の綿棒スワブの場合、その TE バッファーでの懸濁液をそのまま梅毒トレポネーマ PCR の鋳型としてきた。この検体種では DNA 総量が少ないものの検体中の PCR 反応阻害要因となる物質も少ないと考えられ、実際に加熱処理上清やそのエタノール沈殿サンプルを使用するより懸濁液を直接使用する方が PCR 産物のバンドが強く出ることを当初いくつかの検体で経験したことによる。

これに対して、他の検体、すなわち、血液、血清、鼻汁、髄液や病変組織肉片では PCR 反応阻害要因となる夾雑物が多く含まれると考えられることから、検体から Qiagen 製の DNeasy Blood & Tissue Kit を用いて、DNA 精製を行い、それを PCR 反応の鋳型としてきた。この際、プロトコルはこの Kit の推奨に準じて、最終抽出バッファー量 100 $\mu$ l で行ってきた。この条件は「DNA の回収率と DNA の回収総量と」双方のバランスが最良となる事を企図したプロトコルである。

しかし、今後検査対象とする唾液は上に挙げた血液、血清、鼻汁、髄液や病変組織肉片以上に、特に蛋白質性の阻害夾雑物が多いと考えられる上に、目的とする DNA 量は極めて微量であると考えなければならない。このような条件では検出 PCR での感度を可能な限り向上させる観点からは「DNA の回収率と DNA の回収総量」よりも「最終抽出サンプル中の DNA 濃度」を最大化することが必要である。このため、通常のプロトコルを変更し、最終抽出バッファー量を減少させることを着想した。

この予備検討のため漿液スワブサンプルの 1 つを選び、DNeasy Blood & Tissue Kit で抽出バッファー量を 100 $\mu$ l とした場合と 20 $\mu$ l とした場合、および後者ではカラム抽出時のボイドピークのずれを考慮してさらに同じカラムから計 3 回の 20 $\mu$ l 抽出物それぞれを回収し、それぞれの DNA 濃度を比較した。なお、20 $\mu$ l よりさらに最終抽出バッファー量を減らすとカラムデッドボリュームが大きくなり、実際の回収サンプル量が場合によっては 5 $\mu$ l 未満となるためこれ以上の減量は断念した。

結果はこの検体では 100 $\mu$ l 抽出、20 $\mu$ l 抽出 1 回目、20 $\mu$ l 抽出 2 回目、20 $\mu$ l 抽出 3 回目の順に、サンプル DNA 濃度がそれぞれ 4.1ng/ $\mu$ l、7.9ng/ $\mu$ l、0.2ng/ $\mu$ l、検出限界未満、であった。

以上より最終抽出は 20 $\mu$ l の 1 回目を使用するこ

とが最善と判断した。

なお、このプロトコルは後述するゲノム解析の出発材料調製のステップにも流用した。

最終的に唾液検体 DNA 抽出プロトコルを上述のように固定し、実際の PCR での検出試行へとんだ。H29 年度には口腔病変と唾液とのペア検体が 3 組得られ、うち 2 組で病変、唾液ともで PCR 陽性、1 組で病変、唾液ともで PCR 陰性の結果であった。これらについては病変と唾液とで検査結果が一致するという結果であったが絶対例数が少なすぎるため評価は暫定的であった。期待以上に上記のようなペア検体が入手できにくいことが判明したため、病変とのペアにこだわらず、梅毒と診断された患者の唾液サンプルを試行的に収集し、PCR に供するトライアルを施行した。

血清学的に梅毒と診断された患者の唾液を網羅的に収集していただける病院 1 箇所を設定できたため、口腔病変、病態等の情報が付加されない形ながら、39 例の唾液検体を得た。ほとんどの例で治療現状情報は付加されており、治療前 13、治療中 8、治療後 15、不明 3。15 例 (38.5%) で PCR 陽性判定ができた。これらの唾液採取時の治療現状は治療前 8、治療中 3、治療後 3、不明 1 であった。治療前検体で (8/13) = 61.5% という比較的良い陽性判定率が見られた。治療中 (3/8) = 37.5% と治療後では (3/15) = 20.0% と陽性判定率は低下し、病原体またはその DNA 検出による診断には治療前検体を使う重要性が再確認できた。

重要な制限要因としてこの検出率については検討にエンロールした検体、患者の病態等での何らかの選択バイアスが無かったかどうか不明なため、現時点で全ての病態の梅毒での唾液を用いた PCR 法の有用性は暫定的であり、今後規模を増やしての再検討と再評価が必要である。しかし、トライアルとして行ったこのプロジェクトでは、唾液サンプルで比較的良い感度での陽性判定がなされ、病原体ベースの検出に期待が持てる予備的結果であった。

次いで、現在国内でサーキュレートしている梅毒トレポネーマの全ゲノムスケール解析を行い、国内株間、及びそれらと海外株との差異、類縁関係を総体的に把握するため、方法の項に述べた方法を用いて、培養を要しない方法での梅毒トレポネーマ DNA 増幅と選択濃縮を行い、次世代イルミナシーケンサーでゲノム配列を取得し、株間比較を MEGA7 解析ソフトで行った。

日本株の材料として、分子型別、23S rRNA 解析とも成功したものから、由来患者の性別、性的嗜好をできるだけ均衡化させた集団にすることも目指して最終的に 39 検体を選んで実際の作業に供した。

シーケンサーでの run 後に *Treponema pallidum* Strain Nichols のゲノム配列を reference とし、ゲノムカバー率 90 % 以上で重複リード深度が 10 以上となった検体は 16 例得られた。この 16 例と、先行する海外株集団でのゲノム解析報告 (7) で使用された検体で、貝瀬席 1 次データにアクセス可能な株のうち同じ基準を満たした 29 株、計 45 株間での連関を解析し、系統樹及び、相互の塩基置換関係が把握しやすい Minimum Spanning Tree を作成した。Minimum Spanning Tree を図 1 として示す。図 1 から読み取れることとして、日本の異性間性的接触で感染した男性、及び女性由来株は SS14 グループに属する比較的均一な遺伝的集団であることと考えられた。しかしながら、国外で得られたゲノムデータと一致するものはなかった。一方、ゲノム解析で区別できない同一クローンが異性間性的接触で感染したと考えられる男性および女性から得られていた。同様に東京および大阪で取得された検体に、同一クローンが存在していた。これに対して、日本 MSM 由来株は図 1 の複数のエリアに散在し、比較的多様性に富む集団であった。

#### D. 考察

既述のように、今次研究期間前半の H28 年度には梅毒トレポネーマ DNA 陽性の「口腔検体と同時採取の唾液検体」が 1 例も入手できなかったため、擬似検体を用いた唾液検体からの DNA 抽出法確立に留まった。「口腔検体と同時採取の唾液検体」を入手することが予想外に困難であった。H29 年度は「口腔検体とのペア」に拘らずに唾液を収集する軌道修正を実施し、治療前唾液検体で (8/13) = 61.5% という比較的良い陽性判定率が得られたが、今回検討にエンロールした検体、患者の病態等での選択バイアスが無かったかどうか不明なため、この陽性判定率については、今後それらの情報を同時取得しながらの検体収集を行う必要があると判断した。また、口腔検体とペアでの検体収集が進まなかった原因はそのような検体が少ないというよりも診察現場での失念が多い印象が有ったため、繰り返しのアナウンスによっても改善が期待できると考える。

従前より継続している梅毒トレポネーマ DNA 検出、分子型別を続行し、近年の海外でのマクロライド耐性型梅毒トレポネーマ増加報告に鑑みて、過去検体の再検討を含め 23S rRNA 解析を行った結果、国内では 2016 年から分子型 14d/f と強くリンクして耐性型が急激に増加している実

態が明らかになった。

14d/f は世界的にも最頻型である。上記観察結果を説明する要因として、海外で成立した 14d/f 型耐性株が日本に 2016 年初頭ころに上陸した可能性と国内にすでにサーキュレートしていた 14d/f 型がマクロライド耐性変異を獲得した可能性とが有る。

日本の性感染症治療ガイドラインは過去に梅毒に対するアジスロマイシン治療を認可したことはない。しかし、このガイドラインへの国内臨床医のコンプライアンスの実態、それと認識せず、他の病原体への治療と認識しての結果的な梅毒トレポネーマ感染者へのアジスロマイシン等マクロライド系薬剤の投与機会頻度の実態は不明である。

アジスロマイシン不使用の性感染症治療ガイドライン遵守の再アナウンス、及び、上記のコンプライアンスの実態調査が必要と考えられる。

2016 年以降、全体として非常に高いマクロライド耐性率が明らかになったが、その中で MSM 由来株での耐性率及び 14d/f 型の分布は異性間性的接触で感染したと考えられる男性、女性由来検体のそれらと比べて比較的強く、ある程度多様性のある集団であることが示された。

この日本の MSM 由来株の多様性に関しては、ゲノム解析結果からも裏付けられた。これに対して、日本の異性間性的接触で感染したと考えられる男性および女性由来株は、比較的均一な集団を形成し、世界的に伝播の主流と考えられる SS14 グループであることが判明した。

これらの結果は現在の国内の梅毒流行に参画している梅毒トレポネーマは単一集団ではなく、複数の集団が同期的にサーキュレートしていることを強く示唆している。

#### E. 結論

擬似サンプルを用いて唾液サンプルからの DNA 抽出法の最適化を検討し、プロトコルを決定した。真の唾液サンプルを用いた本プロトコルの有効性検討、確認を行い、比較的良い陽性判定率が得られ、予備的データとしては今後の有用性が期待できる。今次予備検討にエンロールした検体群の由来する患者の口腔病変状態を含む情報確認などでの再評価が必要である。

梅毒トレポネーマ分子型別とマクロライド耐性変異の分布調査を行い、2012～2015 年に比較して 2016 年以降、最頻型 14d/f と強いリンクを持ってマクロライド耐性梅毒トレポネーマが急激に増加している実態を明らかにした。特に異性間性的接触で感染したと考えられる男性、女性由来検体では現在ほとんどが耐性である実態が判明した。

全ゲノム解析を試行し、異性間性的接触で感染したと考えられる男性および女性由来株群は世界的に流行している SS14 グループに属し、比較的均一であるのに対して MSM 由来検体は比較的多様性をもつ集団であることが示された。また、同一クローンによる感染症例は限定的であった。

#### 引用文献：

- (1) **Orle KA, Gates CA, Martin DH, et al.** Simultaneous PCR detection of *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, and Herpes Simplex Virus type 1 and 2 from genital ulcers. *J Clin Microbiol.* 1996; 34:49-54.
- (2) **Liu H, Rodes B, Chen C-Y, et al.** New tests for Syphilis: rational design of a PCR method for detection of *Treponema pallidum* in clinical specimens using unique regions of the DNA polymerase I gene. *J Clin Microbiol.* 2001; 39:1941-1946.
- (3) **Marra CM, Sahi SK, Tantalos LC, et al.** Enhanced molecular typing of *Treponema pallidum*: geographical distribution of strain types and association with neurosyphilis. *J Infect Dis.* 2010; 202:1380-1388.
- (4) **Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ, et al.** Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med.* 2004, **351**:154-158.
- (5) **Grimes M, Sahi SK, Godornes BC, et al.** Two mutations associated with macrolide resistance in *Treponema pallidum*: increasing prevalence and correlation with molecular strain type in Seattle, Washington. *Sex*

Transm Dis. 2012; 39:954-958.

(6) **Tipple C, McClure MO, and Taylor GP.**

High prevalence of macrolide resistant  
*Treponema pallidum* strains in a London  
centre. Sex Transm Infect. 2011; 87:486-488.

(7) **Arora N, Schuenemann VJ, et al.** Origin of

modern syphilis and emergence of a  
pandemic *Treponema pallidum* cluster.  
Nature Microbiol. 2016; 2: DOI:10.1038.

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括  
研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. N. Itoh, H.Katano, S.Nakayama, H.Kurai. Gastric syphilis. Internal Medicine. 2017. **56**:1753.
2. Cerebral Syphilitic Gumma can arise within months of reinfection: a case of histologically proven *Treponema pallidum* Strain Type 14b/f infection with Human Immunodeficiency Virus positivity. (2018) Koizumi, Y., Watabe, T., Ota, Y.,

Nakayama, S., Asai, N., Hagihara, M., Yamagishi, Y., Suematsu, H., Tsuzuki, T., Takayasu M., Ohnishi, M., and Mikamo, H. **Sex Transm. Dis.**  
**Accepted.**

2. 学会発表

1. 中山周一、金井瑞江、井戸田一朗、本郷偉元、亀岡 博、澤村正之、濱田 貴、錦 信吾、大西 真。国内における 2016 年からのマクロライド耐性型 *Treponema pallidum* の急激な増加。日本性感染症学会第 30 回学術大会 2017 年 12 月 札幌。
2. 金井瑞江、中山周一、李 謙一、志牟田 健、大西 真。近年本邦で流行する梅毒トレポネーマのゲノム解析法の検討。日本性感染症学会第 30 回学術大会 2017 年 12 月 札幌。
3. 梅毒患者の受診行動と診断経緯に関する検討。澤村正之、中山周一、錦 信吾、有馬雄三、大西 真。日本性感染症学会第 30 回学術大会 2017 年 12 月 札幌。

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

図 1 A. ゲノム情報が得られた国内外(日本 16 株、海外 29 株) Minimum Spanning Tree による遺伝的連関図。株間の SNP 数を株間の連結実線に数字で付した。丸の大きさは同一ゲノム型を示す検体数によって異なる。基本的に同一ゲノム型を示すものは、2つの例外を除いて存在しなかった。紫色および黄色で示した大きな丸は 4 検体が同一ゲノム型を示した。東アジアの検体 (紫色、黄色) のうち、黄色が今回の研究で明らかにされた、国内検体から得られたデータとなる。

## Treponema pallidum ゲノム解析

● アメリカ大陸 ● ヨーロッパ ● 東アジア

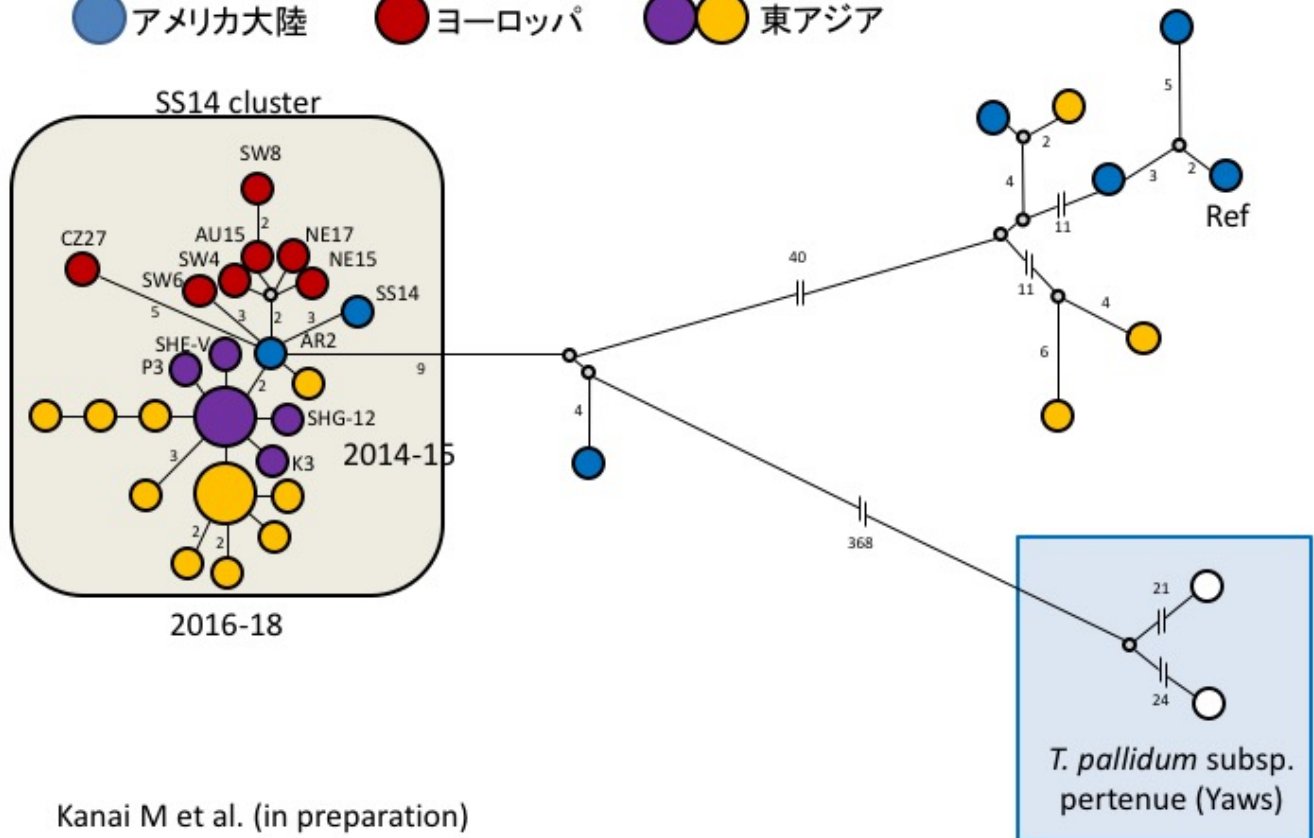
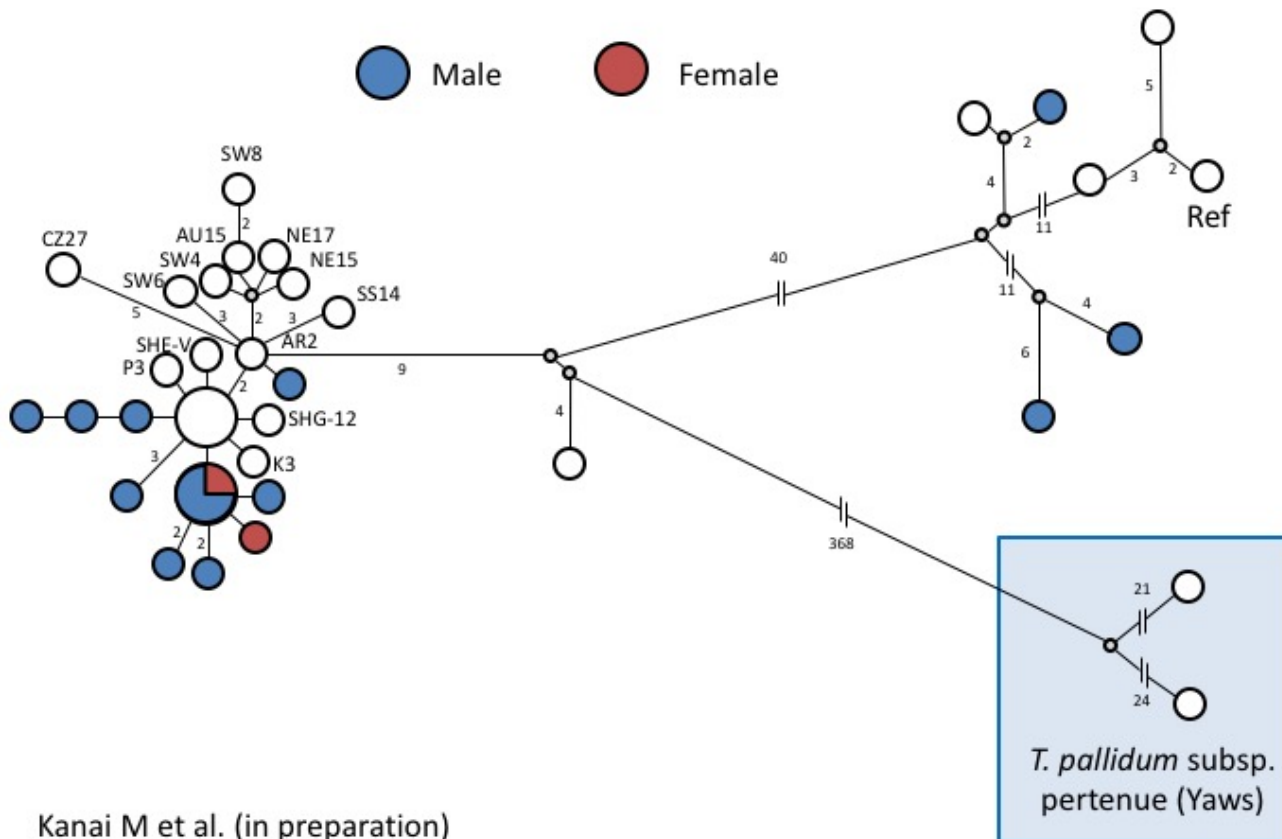


図 1B. 国内検体から得られら 16 株の由来別（性別）  
国内検体から得られたデータの患者の性別を下の図に示した。

## Treponema pallidum ゲノム解析



Kanai M et al. (in preparation)





