

平成30年度研究拠点形成事業 (A. 先端拠点形成型) 実施計画書

1. 拠点機関

日本側拠点機関:	京都大学大学院医学研究科
(米国) 拠点機関:	国立衛生研究所/国立がん研究所 (NIH・NCI)
(ドイツ) 拠点機関:	ボン大学
(イタリア) 拠点機関:	分子腫瘍学財団研究所 (IFOM)
(英国) 拠点機関:	MRC 分子生物学研究所
(カナダ) 拠点機関:	ブリティッシュコロンビア大学
(スイス) 拠点機関:	スイス連邦工科大学チューリッヒ校
(フランス) 拠点機関:	国立科学センター人類遺伝学研究所 (CNRS)
(スウェーデン) 拠点機関:	カロリンスカ研究所

2. 研究交流課題名

(和文): ビッグデータ解析による診断・治療法開発の国際共同研究ネットワーク

(英文): International collaborative research network for drug discovery and the development of diagnostic and therapeutic biomarkers

研究交流課題に係るウェブサイト: <http://rg4.rq.med.kyoto-u.ac.jp/>

3. 採択期間

平成28年4月1日 ~ 平成33年3月31日

(3年度目)

4. 実施体制

日本側実施組織

拠点機関: 京都大学大学院医学研究科

実施組織代表者 (所属部局・職名・氏名): 医学研究科長 上本伸二

コーディネーター (所属部局・職名・氏名): 医学研究科・教授・武田俊一

協力機関: 京都大学大学院薬学研究科、京都大学大学院情報学研究科、国立研究開発法人理化学研究所

事務組織: 医学・病院構内共通事務部

相手国側実施組織 (拠点機関名・協力機関名は、和英併記願います。)

(1) 国名: 米国

拠点機関：(英文) National Institute of Health / National Cancer Institute

(和文) 国立衛生研究所／国立がん研究所

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文) Laboratory of Molecular Pharmacology,

Chief, Yves POMMIER

協力機関：(英文) Harvard Medical School

(和文) ハーバード大学医学大学院

協力機関：(英文) Cleveland Clinic

(和文) クリーブランド病院

協力機関：(英文) University of California, Los Angeles

(和文) カリフォルニア大学ロサンゼルス校

協力機関：(英文) Northwestern University

(和文) ノースウェスタン大学

協力機関：(英文) University of California, San Diego

(和文) カリフォルニア大学サンディエゴ校

協力機関：(英文) Ohio State University

(和文) オハイオ州立大学

協力機関：(英文) Emory University

(和文) エモリー大学

経費負担区分：パターン 1

(2) 国名：ドイツ

拠点機関：(英文) The University of Bonn

(和文) ボン大学

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文) Life Science Informatics, Professor,

Jurgen BAJORARH

協力機関：(英文) Munich Leukemia Laboratory

(和文) ミュンヘン白血病研究所

経費負担区分：パターン 1

(3) 国名：イタリア

拠点機関：(英文) FIRC Institute of Molecular Oncology Foundation

(和文) 分子腫瘍学財団研究所

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文) Biosciences, Professor, Marco FOIANI

協力機関：(英文) なし

(和文)

経費負担区分：パターン 1

(4) 国名：英国

拠点機関：(英文) MRC, Laboratory of Molecular Biology

(和文) MRC 分子生物学研究所

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文) Division of Protein and Nucleic Acid

Chemistry, Principle Investigator, Julian SALE

協力機関：(英文) University of Sussex

(和文) サセックス大学

協力機関：(英文) University of Cambridge

(和文) ケンブリッジ大学

協力機関：(英文) Bristol University

(和文) ブリストル大学

協力機関：(英文) Oxford University

(和文) オックスフォード大学

経費負担区分：パターン 1

(5) 国名：カナダ

拠点機関：(英文) The University of British Columbia

(和文) ブリティッシュコロンビア大学

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文) Department of Cellular and Physiological

Sciences, Professor, Timothy KIEFFER

協力機関：(英文) The University of Calgary

(和文) カルガリー大学

経費負担区分：パターン 1

(6) 国名：スイス

拠点機関：(英文) ETH Zurich

(和文) スイス連邦工科大学チューリッヒ校

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文) Department of Chemistry and Applied

Biosciences, Professor, Gisbert SCHNEIDER

協力機関：(英文) Friedrich Miescher Institute

(和文) フリードリッヒミーシャ研究所

協力機関：(英文) University of Zurich

(和文) チューリッヒ大学

経費負担区分：パターン 1

(7) 国名：フランス

拠点機関：(英文) Institute of Human Genetics, CNRS

(和文) 国立科学研究センター人類遺伝学研究所

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文) Department of Genome Dynamics,

Group Leader, Bernard DE MASSY

協力機関：(英文) INSERM

(和文) フランス国立保健医学研究所

経費負担区分：パターン 1

(8) 国名：スウェーデン

拠点機関：(英文) Karolinska Institute

(和文) カロリンスカ研究所

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文) Hematology, Professor, Eva Hellstrom

LINDBERG

協力機関：(英文) Uppsala University

(和文) ウプサラ大学

経費負担区分：パターン 1

5. 全期間を通じた研究交流目標

研究交流の最大の目標は、診断・治療法を開発することを目的に、情報学的スキルを持つ若手医師、医学・薬学研究者の養成である。

(R-1) ヒトゲノム情報などのビッグデータ (変異と遺伝的多型) の解析は、発がんの原因となる遺伝子を同定するのに貢献した。白血病研究を実施している小川グループおよび高折グループはヒトゲノム情報を使った発がん機構解析を進め、患者試料の情報を交換できる研究体制を作る。

(R-2) 製薬企業は、標的タンパクに相互作用する化学物質をスクリーニングする過程で、化学物質と標的タンパクの相互作用に関するビッグデータを蓄積した。これを学習データに利用して、*in silico* 創薬や変異原性の *in silico* 予測に役立てる研究をケモインフォマティクスと呼ぶ。ケモインフォマティクスは、徐々に予測精度が高くなりつつあり製薬会社では必須の分野である。しかし、京都大学薬学研究科においてすらケモインフォマティクスを専門とする研究室は無い。ゆえに、ケモインフォマティクスが習得できる海外の研究室で若手研究員を研修させる。ブラウングループ、竹島グループがインターンシップを企画・実施し、ケモインフォマティクスを通じて、若手研究者に情報学のスキルを学習することの必要性を理解させる。

(R-3) ヒト細胞や動物個体でのゲノム編集が容易に実施できるようになった。その結果、全遺伝子が1つずつ破壊されたミュータント細胞ライブラリー (~20,000 種類のミュータント細胞) が既に実用化された。化合物ライブラリー (~100,000 種類) の各化合物に対する、ミュータント細胞ライブラリーの各細胞の応答を自動化して解析する研究が始まりつつある。その結果、生産される応答データは、~20,000 種類×~100,000 種類になる。以上に述べた、薬理学分野での遺伝学的解析手法の応用の結果産まれるビッグデータを解析する必要がある。薬理学分野での遺伝学的解析の共同研究を武田グループが実施し、京大で創ったバイオアッセイを米国 NIH のスクリーニングセンターで走らせることができる共同研究体

制を築き上げる。

(R-4) 膵臓β細胞などの再生など、再生医学においては、治療に使う細胞を人工的に創る場合に、各細胞の分化段階を正確に知る必要がある。分化段階は、遺伝子の転写パターン(トランスクリプトーム)や多種類の転写因子の活性化状態といったビッグデータで定義するのが、最も正確である。稲垣グループと高橋グループは、治療を最終目的とする再生医学のためのデータ解析を、海外との共同研究を通じて若手研究員に習得させる。

(R-5) 京大病院では、稲垣病院長が中心になって、健常人の健診情報を解析・提供する会員制健診サービスを開始した(ハイメディック京大病院)。健診から得られるビッグデータを解析できる若手研究員を海外との共同研究を通じて育成する。稲垣グループ、高橋グループ、吉川グループ(情報学研究科)が共同研究を実施する。

6. 前年度までの研究交流活動による目標達成状況

(R-1) がんゲノム解析では、患者試料の収集が最も重要なステップである。本年度の研究目標は、カロリンスカ研究所との研究交流を新たに樹立することであった。以下に記載するように、この研究目標を達成した。

本先端拠点事業の参加研究者、小川教授は、2017年7月31日からカロリンスカ研究所の客員教授に着任した。小川教授は、2018年3月に16日間、骨髄異形成症候群の患者ゲノムのビッグデータを持つEva Hellstrom LINDBERG教授の研究室に滞在した。カロリンスカ研究所との交流がこの事業の共同研究には欠かせないものとなったため、2017年11月にスウェーデン・カロリンスカ研究所を拠点機関とし、スウェーデンを拠点国の一つに追加した。

2017年11月に小川教授がドイツで開催された”EMBL Cancer Genomics Conference”に招待講演者として出席し、がんの免疫回避の新機構(タイトル:A novel mechanism of cancer immune evasion vis 3'-UTR disruption of PD-L1)に関する講演を行った。

笹沼准教授(武田研)が4-5月に3週間、Broad Institute of MIT and HarvardのDr. Andrew CHERNIACKの研究室にて、がんゲノム解析(BRCA欠損患者のトランスクリプトーム)の共同研究を行った。Broad Instituteは、がんゲノムビッグデータ(The Cancer Genome Atlas = TCGAなど)を、コンピュータを使ってマイニングする研究の世界的拠点である。

津田助教(武田研)は、2018年1-2月に6週間、米国・NIHのDr. Andrea NUSSENZWEIGの研究室で、BRCA1に関する実験を行った。Dr. NUSSENZWEIGは、ゲノムの中に一過性に生じたDNA2重鎖切断を超高感度かつゲノムワイドに解析するEnd-Seqという手法を開発した。津田助教は、乳がん細胞を女性ホルモンに曝露した時に一過性に生じる切断サイトをヒト乳がん細胞において決定した。切断サイトは、これまで未知だった転写制御領域の発見及びその領域に生じたドライバー変異の発見に繋がることが期待される。End-Seqの研究を継続する為に、2018年度も教員と院生をDr. NUSSENZWEIGの研究室に派遣予定である。

(R-2) ブラウン講師は、Gisbert SCHNEIDER教授(チューリッヒ連邦工科大学)およびJurgen BAJORATH教授(ボン大学)と共同して、研究及び教育を以下のように遂行し、当初の目標を達成した。

SCHNEIDER 教授は、京大において 2017 年 11 月にケモインフォマティクスの講義を 3 コマ行った (H29 年度実施計画書のセミナー S-2)。ブラウン講師は 8 月にスイス・チューリッヒ連邦工科大学を訪問し、SCHNEIDER 教授とケモジェノミクスの論文作成に関する打ち合わせを行った。

ブラウン講師は、BAJORATH 教授が編集するケモインフォマティクスの教科書執筆を分担した。分担した原稿では、ブラウン講師と医学研究科博士課程の院生 2 名が共著者として参加した。京大の医学研究科と薬学研究科の院生が 1 名ずつそれぞれ 2 ヶ月と 1 ヶ月の期間にボン大学においてケモインフォマティクスのコースを受講した (派遣費用は別の予算)。2018 年 3 月に 1 ヶ月間、吉川研の大学院生がドイツ・ボン大学の BAJORATH 教授の研究室において化合物の化学構造を情報学的に扱う研究活動に従事した。以上に述べたように、ブラウン講師が構築した研究ネットワークを使い、院生をケモインフォマティクスのコースを受講させることを継続した。

(R-3) 本研究項目は、薬理作用を、遺伝子破壊細胞を駆使して、解析することを目標とする。解析には、細胞や動物を使った従来型の実験と、ケミカルラブラリーの各薬剤を数十種類の細胞に暴露して得られるビッグデータをコンピュータ上で解析する研究が含まれる。研究及び教育を以下のように遂行し、当初の目標を達成した。

武田教授は、2017 年 4 月に米国で開催された”Keystone Symposia, DNA Replication and Recombination” に出席した。同学会に参加していた Dr. Bernard DE MASSY と Prof. Marco FOIANI、Dr. Andrea NUSSENZWEIG、Prof. James HABER と共同研究についての打ち合わせを行った。9 月に英国の MRC, Laboratory of Molecular Biology の Dr. Julian SALE とケンブリッジ大学の Prof. Ashok VENKITARAMAN とサセックス大学の Dr. Matt NEALE と、DNA 修復に関する共同研究打ち合わせを行った。同時にフランスも訪問し、フランス原子力・代替エネルギー庁 (CEA) ライフサイエンス局 (パリ) の Dr. Jean-Baptiste CHARBONNIER と BRCA1 に関する共同研究の打ち合わせを行った。フランス拠点のフランス CNRS 人類遺伝学研究所、モンペリエ) の Dr. Phillippe PASERO 及び Dr. DE MASSY とともに訪問時に研究打ち合わせを行った。武田教授は、2018 年 1 月に米国 NY・Memorial Sloan Kettering Cancer Center の Dr. Maria JASIN、米国ロサンゼルス・Cedars-Sinai Medical Center の Dr. H. TANAKA を訪問し彼らと DNA 修復と卵巣癌に関する打ち合わせを行った。Cedars-Sinai Medical Center は、卵巣がんのバイオリソース収集で有名である。以上の打ち合わせに基いて、2018 年度に Dr. Charbinnier のラボ (CEA) に 3 ヶ月、Dr. H. TANAKA のラボ (Cedars-Sinai Medical Center) に 1 ヶ月 (別経費) それぞれ 1 名ずつの学生を派遣することが決まっている。

武田教授のラボでは、乳がん細胞を使った実験により、(i) 女性ホルモンが転写制御を行う時にトポイソメラーゼ 2 を活性化することによって未修復の DNA 切断が発生すること、(ii) その切断を BRCA1 や BRCA2、TDP2 が修復することの 2 点を見出した。笹沼准教授は、この知見を動物実験でも確認する目的で、BRCA1 欠損マウスを保有する Dr. NUSSENZWEIG (米国・NIH) のラボにおいて 4 週間動物実験を行った。そして BRCA1 が欠損すると、マウス正常乳

腺組織においても女性ホルモンが DNA 切断を多く起こすことを確認した。NIH 滞在中に Harvard Medical School の Prof. Lee ZOU を訪問した。そして論文投稿についてアドバイスをもらった。笹沼准教授と大学院生は、DNA 切断修復が機能低下したマウス (TDP2 欠損マウスと ATM 欠損マウス) を持つスペイン・CABIMER の Dr. Felipe LEDESMA の研究室を訪問した。大学院生は、4 週間滞在し、女性ホルモンの強い DNA 切断活性を確認した。大学院生は、全部の実験を完了できなかった為に、2018 年秋に再度、CABIMER に 2 ヶ月程度、共同研究を予定している。武田教授は、2018 年 2 月にオランダ国立がんセンターの Jos JONKERS 教授を訪問した (別経費)。JONKERS 教授は、乳腺特異的な BRCA1 と BRCA2 条件変異マウスをもつ。2018 年度に JONKERS 教授のラボに院生を 4-6 ヶ月派遣予定である。これらの条件変異マウスやそのマウス由来乳腺オーガン培養に女性ホルモン (エストロゲン) を連続曝露することによって、乳がん発生の過程を経時的に追跡できることを期待する。

(R-4) 稲垣教授がカナダのコーディネーターの Prof. Timothy KIEFFER (ブリティッシュコロンビア大学) と 6 月に日本で膵β細胞代替療法の研究に関するシンポジウム (H29 年度実施計画書のセミナー S-4) を京大で開催し、国内の若手研究者も交えて情報交換を行なった。

竹島教員 (リーディング大学院・特任准教授) は、6 月にスイス・バーゼル大学の Prof. Susan TREVES と JP45, TRIC チャネルに関する共同研究打ち合わせを行なった。竹島美幸教員と竹島教授 (京大薬学研究科) が 2018 年 3 月に米国・ウィスコンシン大学の Prof. Hector H VALDIVIA と小胞体膜タンパク質 MG23 に関する共同研究打ち合わせを行なった。

(R-5) 吉川グループと Li XIONG 准教授 (米国・エモリー大学) は、診療のビッグデータを扱うのに必須なプライバシー保護について共同研究を 2015 年から開始した。吉川研を卒業した院生が Li XIONG 准教授のもとでポストドクとして研究している。吉川研の大学院生が米国・エモリー大学の Dr. XIONG を訪問し、差分プライバシーを用いたパーソナルデータ市場に関する研究会にも参加した。

7. 平成30年度研究交流目標

<研究協力体制の構築>

バイオインフォマティクスやデータベースのマイニングは、新分野であり、日本は欧米に比べて明白に遅れた分野でもある。バイオインフォマティクスは、医学の様々なニーズに応える実学であり、多様なニーズに応じて様々な分野がある。本拠点は、近年爆発的に発展したバイオインフォマティクスの多様な分野に精通する若手研究者を、共同研究・海外実習によって育成することを目的とする。非常に早い研究の進展に追いつく為に、新たな研究協力体制を創ることに努力する。

(R-1) カロリンスカ研究所は、スウェーデンを代表する医学研究所である。本先端拠点事業の参加研究者、小川教授は、2017 年 7 月 31 日からカロリンスカ研究所の客員教授に着任した。小川教授は、骨髄異形成症候群の患者ゲノムのビッグデータを持つ LINDBERG 教授

(カロリンスカ研究所) を 2018 年にも訪問を予定する。

Dr. NUSSENZWEIG (米国・NIH) は、ゲノムの中に一過性に生じた DNA 2 重鎖切断を超高感度かつゲノムワイドに解析する End-Seq という手法を開発した (*Mol Cell* 2016; *Cell* 2017)。*Cell* 2017 の筆頭著者 (Andres CANELA) は、京大に 2018 年 4 月に 2 週間滞在予定である。2 重鎖切断は、塩基欠損や染色体転座の原因になる、非常に発がん性の強い DNA 損傷である。End-Seq によって、転写活性化に伴うトポイソメラーゼ 2 依存的 2 重鎖切断を超高感度かつゲノムワイドに検出できる。切断サイトは、転写活性化に必要なサイトであり、これまで未解明の転写制御領域でもある。切断サイトをゲノムワイドに決定できれば、この転写制御領域 (ノンコーディング領域) に入ったドライバー変異 (転写の異常が原因で発がんの原因になる塩基欠損) を発見できるようにもなる。2018 年にも NUSSENZWEIG ラボ (NIH) に教員 (1 週間) と院生 (約 1 ヶ月) を派遣予定である。End-Seq 以外の、Dr. NUSSENZWEIG との共同研究は、彼らの BRCA1 欠損マウスを日本に移送し、エストロゲン連続曝露による乳腺・卵巣の発がん実験をすることである。

(R-2) ブラウン講師 (医学部) は、G. SCHNEIDER 教授 (チューリッヒ連邦工科大学) を訪問する。ボン大学のケモインフォーマティクスコースには 2018 年度に 2 名の学生を 1-3 ヶ月派遣する。ブラウン 講師は、情報学的手法によって環境ホルモン活性を評価する共同研究を遂行する為に、米国 NIH に所属する研究所、National Institute of Environmental Health Science (NIEHS) にある National Toxicology Program (NTP) を 1 週間程度訪問する。

(R-3) 武田グループは、(R-1) に記載したように、BRCA1/2 が機能低下すると性ホルモン曝露時にマウス乳腺や卵巣で DNA 2 重鎖切断が発生することを見出した。この女性臓器特異的な切断発生が、なぜ BRCA1/2 機能低下が乳腺や卵巣だけに発がんが起こるかを説明する。これから実施予定の研究は、(i) BRCA1/2 の点変異の評価、(ii) マウスで観察できた実験結果がヒト正常乳腺組織において観察できるか否かを解析、(iii) BRCA1/2 欠損マウスに性ホルモン曝露することによって、乳がんや卵巣ガンの発生をプロスペクティブに解析できる動物実験系やオーガン培養実験系を樹立する、(iv) BRCA1/2 関連タンパク分子も性ホルモン依存的 DNA 2 重鎖切断を修復する機能を持つか否かを解明する、の 4 点である。以上 4 点の研究目的を以下の共同研究によって達成する。

(i) フランス原子力・代替エネルギー庁 (CEA) ライフサイエンス局は、家族性乳がんの患者が持つ点変異が入った BRCA1 cDNA を約 200 種類持つ。この CEA に院生が 3 ヶ月留学し、約 200 種類のなかの 10 種類ほどについてどの点変異が性ホルモン曝露時に DNA 2 重鎖切断を高頻度に発生させる原因になるかを解明する。

(ii) Cedars-Sinai Medical Center はヒト乳腺初代培養 (エストロゲン受容体陽性) を持つ。ここに学生が 1 ヶ月留学し (別経費)、この初代培養で BRCA1/2 を発現低下させ、性ホルモン曝露時に DNA 2 重鎖切断を高頻度に発生するか否かを解析する。

(iii) オランダ国立がんセンターの Jos JONKERS 教授は、BRCA1/2 機能低下マウスを持つ。ここに大学院生を 4-6 ヶ月派遣する。院生は、BRCA1/2 欠損マウスに性ホルモン曝露することによって、乳がんや卵巣ガンの発生をプロスペクティブに解析できる動物実験系やオ

ーガン培養実験系を樹立する。

(iv)大学院生が2017年度にスペイン・CABIMERに4週間滞在し、この研究所が持つDNA2重鎖切断修復活性が低下したマウスを解析し、女性ホルモンが持つ強いDNA切断活性を確認した。大学院生は、全部の実験を完了できなかった為に、2018年秋に再度、CABIMERにおいて2ヶ月共同研究を予定する。

(R-4) 高橋グループ(神経内科)は、大学院生2名をオーストラリア・シドニー大学に1.5ヶ月ずつ派遣予定である。受け入れ教員、Glenda HALLIDAY教授(神経病理学部門)は、パーキンソン病および類縁疾患の神経病理学的研究が専門である。

高折教授(血液腫瘍内科)は、若手教員をフランス・Eurocord France(鎌形赤血球症の研究拠点)に1ヶ月派遣する。さらに進藤岳郎助教を米国・共同研究を開始するために、サンフランシスコ・Genentech(スイス製薬企業の子会社)もしくはマイアミ大学&Novartis(スイス製薬企業)に1週間派遣する。

竹島教員(特任准教授)は、Dr. VALDIVIA(米国・ウィスコンシン大学)に2週間共同研究(カルシウムのイオンチャネル)を目的に滞在する。

(R-5) 吉川グループとXIONG准教授(エモリー大学)は、診療のビッグデータを扱うのに必須なプライバシー保護について共同研究を2015年から開始した。吉川研を卒業した院生がXIONG准教授のもとでポスドクとして研究している。吉川教授は、XIONG准教授のもとに1週間訪問する。

吉川教授は、大学院生を、テキストデータマイニング及びデータベースに関する共同研究を目的にProf. Alexander LOSER(ドイツ・ベルリン工科大学)のもとに2週間派遣する。

<学術的観点>

医学領域では、測定機器の感度の向上によって質の高いデータが大量生産されるようになった。そして大量生産されたデータが、公開データベースに蓄積されるようになった。このように医学領域での研究を遂行する上で、情報学的スキルの必要性が決定的に増えた。本研究は、この社会的ニーズに対応するものである。

(R-1) 発がんのドライバー変異を探索するゲノム研究では、診断が正確についた症例を多く集めることが重要である。小川グループは、白血病の疾患の種類毎に、多くの患者試料を収集する国際共同研究ネットワークを構築してきた。カロリンスカとの共同研究は、骨髄異形成症候群(MDS)におけるドライバー変異を見つけることにある。MDSは、前がん状態の疾患であり、白血病の成因を研究するのに興味深いモデルである。

発がんのドライバー変異を探索するゲノム研究では、遺伝子をコードする領域にある変異を検索することから、非コード領域のなかにある変異で発がんに関係する変異を見つけることに研究対象が移りつつある。ただし非コード領域の変異はそれが発がんドライバー変異か否かを決定するのが非常に困難という問題があった。武田グループは、この困難をトポイソメラーゼ2依存的なゲノムDNA切断サイトを調べることによって克服する。トポイ

ソメラゼ 2 は、ゲノムを一過性に 2 重鎖切断することによって絡まった 2 本の 2 重鎖 DNA の絡みを解消する。この絡み解消は、DNA 複製、染色体凝縮に必須であるだけでなく、一部の遺伝子の転写制御を行う時に必要である。転写制御を行う時には、トポイソメラーゼ 2 はプロモーターやエンハンサーの特定配列を切断する。この切断の再結合は、大部分トポイソメラーゼ 2 が行うが、一部を BRCA1/2 が行うことを我々は見つけた。トポイソメラーゼ 2 が切断する特定配列は、ほとんど未知であり新規の転写制御領域とも言える。BRCA1/2 が欠損すると、トポイソメラーゼ 2 が切断する特定配列が塩基欠失のホットスポットになりかつ、その塩基欠失の結果、転写制御活性を失う可能性が高い。我々は、Dr. NUSSENZWEIG (米国 NIH) と共同研究することによって、ゲノムの中に一過性に生じた DNA 2 重鎖切断を超高感度かつゲノムワイドに解析できる。この国際共同研究によって BRCA1/2 が欠損した乳がん細胞にエストロゲンを作用させた時に生じるトポイソメラーゼ 2 依存的切断サイトをゲノムワイドに決定する。この研究によって非コード領域のなかにある変異のなかで発がんに関係する変異を新たに見つけることができる。

(R-2) ブラウン講師の研究テーマ、コンピュータによる創薬 (以下、計算創薬と記載) は、未開拓な分野である。創薬標的分子 (例、京大で発見されたがん免疫抑制分子、PD-1) に特異的に結合・阻害する化合物を同定するには、多種類の化合物 (化合物ライブラリーと呼ぶ) を 1 つ 1 つが標的分子にどれぐらいの強さで結合するかを実際に測定するスクリーニング実験が必須である。1 回に数千万円かかるスクリーニング実験なしに、計算創薬手法だけで結合する化合物を予測することは現在のところ事実上できない。しかし、公開されるスクリーニング実験結果 (コンピュータの学習データに利用できる) の増加と、創薬標的分子であるタンパク分子の三次元構造の解析精度向上に従って、計算創薬の予測性が徐々に向上している。以上の理由から、20 年後を見据えると、若手に計算創薬の基礎を教育することは医薬企業振興に重要である。またブラウン講師は、平成 30 年度に NIHES/NTP との共同研究を始める。この共同研究によって化合物の毒性 (環境ホルモン活性) を計算創薬手法によって予測する手法開発を目指す。

(R-3) 武田グループは、性ホルモンが増殖刺激によって発がんを促進するのみならず、性ホルモンが強い変異原性 (トポイソメラーゼ 2 依存的なゲノム DNA 切断活性) を発揮することもヒト乳がん細胞株において発見した。ゲノム DNA 切断は非常に発がん性が強い。これから実施すべき実験は、(i) 性ホルモンの変異原性を DNA 切断修復が機能低下しているマウスを使って確認する、(ii) 性ホルモンの強い変異原性を、ヒト正常乳腺細胞において人工的に DNA 切断修復を機能低下させた細胞を使って確認する、の 2 点である。(i) の実験は Cedars-Sinai Medical Center において、(ii) の実験は米国 NIH、スペイン・CABIMER、オランダ国立がんセンターにおいて実施する。これら (i)、(ii) の研究によって生理的濃度の性ホルモンが持つゲノム DNA 切断活性を証明できる。トポイソメラーゼ 2 依存的なゲノム DNA 切断によって転写制御する外的刺激には、甲状腺ホルモン、ビタミン A と D、インスリンなどが報告されている。しかし、それほど強い DNA 切断活性を持つとは考えられてこなかった。

我々は、将来に、DNA 切断修復を機能低下させた細胞を使って、どのホルモン・ビタミン刺激がどんな細胞のどの遺伝子座を切断するかを系統的に解析する。この解析によって、トポイソメラーゼ 2 依存的な変異原性という新たな研究領域を創造できる。

(R-4) 医学研究の発展に伴って、動物実験の分野でも、外国の研究室から発表された研究成果を自分のラボで再現することが事実上不可能になってきた。例えば、30年前では野生型の純系マウス（市販）のみを使って動物実験をしていたので、同じマウスを購入して再現実験や独自の実験（例、外国の研究室が開発した手法を使い、自分が開発した化学物質の薬理効果を評価）が簡単にできた。ところが、現在は薬理実験でも様々なゲノム編集マウスを研究に使うことから、それら全部のゲノム編集マウスを手に入れることができない限り、再現実験や独自の実験をすることが事実上不可能になった。ここに海外に若手を派遣しそこで再現実験や独自の実験をさせる学実的ニーズがある。

(R-5) 吉川グループは、エモリー大学とネット上でのプライバシー保護についての共同研究を実施している。プライバシー保護は、以下の理由から重要な研究テーマになった。我が国では厚生労働省によりレセプト情報・特定健診等情報データベース（以下 NDB）が整備され、2016年1月から「全国がん登録」が開始されている。このような大量の患者から組織的に収集されたビッグデータは、大きな公共的価値も持つと同時にプライバシーデータでもある。外部の研究者にとってのデータベースの使い勝手の良さとプライバシー保護はトレードオフの関係にある。この両者をより高度に両立させることを目指す吉川グループの研究の社会的ニーズは高い。

<若手研究者育成>

本拠点事業では、教員の学会出張ではなく、できるだけ若手を海外の研究室に派遣し共同研究を遂行させることに助成してきた。これからも同様の方針を堅持する。

若手に医学領域研究に必要な情報学的スキルを系統的に学べる医学研究科は国内にはない。その原因の1つは、医学研究科の教員が全員、情報学的スキルを必要としない従来型の医学研究の経験しか無いからである。そして教員が従来型の医学研究で成果をあげてを若手研究員に強く要求するからである。3ヶ月若手を海外に派遣する意義は、若手に情報学的スキルを集中して学ばせることにある。

<その他（社会貢献や独自の目的等）>

武田教授は、自身が持つ人的ネットワークを使い、医学生短期研究留学を企画・実施してきた。毎年、約30名の医学生に留学先を紹介している。留学先には、本事業の米国拠点、フランス拠点、イタリア拠点、スイス拠点が含まれる。

8. 平成30年度研究交流計画状況

8-1 共同研究

整理番号	R-1	研究開始年度	平成28年度	研究終了年度	平成32年度
共同研究課題名	(和文) 発がん原因の解析を目的としたゲノム研究 (英文) Genomics for Analyzing Oncogenesis				
日本側代表者 氏名・所属・職名・ 研究者番号	(和文) 小川誠司・京都大学医学研究科・教授・1-15 (英文) Seishi OGAWA・Graduate School of Medicine, Kyoto University・Professor・1-15				
相手国側代表者 氏名・所属・職名・ 研究者番号	(英文) Yves POMMIER・National Institutes of Health / National Cancer Institute・Chief・2-1 Julian SALE・MRC, Laboratory of Molecular Biology・Principle Investigator・5-1 Bernard DE MASSY・Institute of Human Genetics, CNRS・Group Leader・8-1 Marco FOIANI・FIRC Institute of Molecular Oncology Foundation・Professor・4-1 Eva Hellstrom LINDBERG・Karolinska Institute・Professor・9-1				
30年度の 研究交流活動 計画	<p>小川教授が約10日間の予定でカロリンスカ研究所に出張する。そして、カロリンスカ研究所が持つ骨髄異形成症候群(MDS)患者のゲノムデータを、小川教授が注目する発がんメカニズムについて解析する。発がんメカニズムについて解析するにあたり、診断が正確についた症例を多く集める必要があり、MDS患者のゲノムデータを豊富に持つカロリンスカ研究所との共同研究はR-1で解明しようとしているヒトゲノム情報を使った発がん機構解析にとって不可欠である。</p> <p>武田ラボは、Dr. NUSSENZWEIG(米国・NIH)のもとに准教授(1週間)と院生(1名、1ヶ月)を派遣する。</p> <p>フランス・拠点機関のDr. DE MASSYが来日し、日本側コーディネーターの武田グループとディスカッションを行う。</p>				
30年度の 研究交流活動 から得られる ことが期待さ れる成果	<p>発がん遺伝子を探索するゲノム研究では、診断が正確についた症例を多く集めることが重要である。小川グループは、白血病の疾患の種類毎に、多くの患者試料を収集する国際共同研究ネットワークを構築してきた。骨髄異形成症候群(MDS)についてクリーブランドクリニックのJaroslaw P. MACIEJEWSKI教授と共同研究を進め、2016年度には<i>Nature Genetics</i>に発表された彼らの論文に共著者として参加している。LINDBERG教授(カロリンスカ研究所)との共同研究によって収集する試料も、MDSの患者のものである。これらの共同研究を実施することで、MDSの病態の解明・新規治療の開発に大きく貢献できる。特に病態について、前発がん状態であるMDS</p>				

	<p>からどのようなメカニズムでがん化するのかを共同研究によって解明できる。</p> <p>Dr. NUSSENZWEIG (米国・NIH) は、ゲノムの中に一過性に生じた DNA 2 重鎖切断を超高感度かつゲノムワイドに解析する End-Seq という手法を開発した。2 重鎖切断は、塩基欠損や染色体転座の原因になる、非常に発がん性の強い DNA 損傷である。End-Seq によって、転写活性化に伴うトポイソメラーゼ 2 依存的 2 重鎖切断を超高感度かつゲノムワイドに検出できる。切断サイトは、転写活性化に必要なサイトであり、未解明の転写制御領域でもある。この転写制御領域（ノンコーディング領域）に入ったドライバー変異（転写の異常が原因で発がんの原因になる塩基欠損）を発見できるようになる。TCGAA データベースにおいて BRCA 欠損の症例をゲノム解析すれば、塩基欠失ドライバー変異（発がんの原因になる塩基欠損）を発見できるようになる。</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

整理番号	R-2	研究開始年度	平成 28 年度	研究終了年度	平成 32 年度
共同研究課題名	(和文) ケモインフォマティクス (英文) Chemo Informatics				
日本側代表者 氏名・所属・職名・ 研究者番号	(和文) ブラウン ジョン エルズワース・京都大学医学研究科・講師・1-26 (英文) Brown John ELLSWORTH・Graduate School of Medicine, Kyoto University, Project Lecturer・1-26				
相手国側代表者 氏名・所属・職名・ 研究者番号	(英文) Jurgen BAJORATH・The University of Bonn・Professor・3-1 Gisbert SCHNEIDER・ETH Zurich・Professor・7-1 Yves POMMIER・National Institutes of Health / National Cancer Institute・Chief・2-1				
30年度の 研究交流活動 計画	H30 年度、ブラウン講師はスイス・チューリッヒ連邦工科大学と米国・NIH の NIEHS/NTP に 1 週間ずつ、共同研究を目的に渡航を予定する。 ブラウン講師は、2016 年に京大で座学 (13 コマ) →ボン大学の BAJORATH 教授のもとで 3 ヶ月実習というコースを立ち上げた。大学院生が 2016 年 と 2017 年とに 2 名ずつ 1-3 ヶ月 BAJORATH 教授のもとに留学した。2018 年度も 2 名の院生を 1-3 ヶ月 BAJORATH 教授のもとに派遣し、ケモインフ オマティクスコースを受講させる。				
30年度の 研究交流活動 から得られる ことが期待さ れる成果	ケモインフォマティクスは、化合物の化学構造から、その化合物の薬 理・毒性を予測する学問である。予測の精度は、現在のところ、キナー ゼ、G タンパク、チャネル等、ごく限られた種類の分子でしか高いとは 言えない。しかし、企業が実施した、化合物ライブラリーに含まれる各 化合物の、様々なタンパク分子に対する薬理・毒性スクリーニングの解 析結果 (ビッグデータ) が公開されるに従って、予測の精度は確実に上				

	<p>昇しつつある。ただし、医薬学系の学部において、情報学や統計学の教育は十分ではないし、それらの分野を学ぶ必要性を学生は感じていないのが実情である。ボン大学での実習を通じて学生は、拡大しつつある新分野（化学・薬学への情報学的アプローチ）の重要性を実感できる。</p> <p>ブラウン講師は、H29年2月に SCHNEIDER 教授と行った共同研究成果（キナーゼと G タンパクに対する薬理作用の、<i>in silico</i> 予測方法開発）を論文発表した。H30年にも論文発表する。NIEHS/NTP は、化学物質の有害性を解析しており、その解析結果のビッグデータを持つ。ブラウン講師は、NIEHS/NTP を訪問し、このビッグデータを解析することによって、化学物質の持つ環境ホルモン活性をコンピュータに予測させる手法を開発する。</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

整理番号	R-3	研究開始年度	平成28年度	研究終了年度	平成32年度
共同研究課題名	<p>(和文) 遺伝薬理学的手法によるビッグデータの取得とその解析</p> <p>(英文) Informatics for the Pharmacogenetic Approach</p>				
日本側代表者 氏名・所属・職名・ 研究者番号	<p>(和文) 武田俊一・京都大学医学研究科・教授・1-1</p> <p>(英文) Shunichi TAKEDA・Graduate School of Medicine, Kyoto University・Professor・1-1</p>				
相手国側代表者 氏名・所属・職名・ 研究者番号	<p>(英文) Yves POMMIER・National Institutes of Health / National Cancer Institute・Chief・2-1</p> <p>Julian SALE・MRC, Laboratory of Molecular Biology・Principle Investigator・5-1</p> <p>Bernard DE MASSY・Institute of Human Genetics, CNRS・Group Leader・8-1</p> <p>Marco FOIANI・FIRC Institute of Molecular Oncology Foundation・Professor・4-1</p>				
30年度の 研究交流活動 計画	<p>武田グループは、フランス原子力・代替エネルギー庁 (CEA) ライフサイエンス局に院生を3ヶ月、Cedars-Sinai Medical Center に1ヶ月 (別予算)、スペイン・CABIMER に2ヶ月院生を派遣する予定である。大学院生は、2017年度にスペイン・CABIMER に4週間滞在し、女性ホルモンの強いDNA切断活性を確認した。大学院生は、全部の実験を完了できなかった為に、2018年秋に再度、CABIMER に2ヶ月程度、共同研究を予定する。オランダ国立がんセンターの Jos JONKERS 教授のもとに大学院生を4-6ヶ月派遣する。米国の研究協力者、Dr. XIA が来日し、武田グループとディスカッションを行う。</p> <p>米国の拠点機関の Dr. NUSSENZWEIG のラボの研究員、Dr. RODRIGUEZ (2017年に Cell の筆頭著者の論文あり) が来日し、武田グループとディスカッションを行う。</p>				

<p>30年度の 研究交流活動 から得られる ことが期待さ れる成果</p>	<p>武田グループの笹沼准教授は、BRCA1/2 が機能低下すると性ホルモン曝露時にマウス乳腺や卵巣でDNA 2重鎖切断が発生することを見出した。この女性臓器特異的な切断発生が、なぜ BRCA1/2 機能低下が乳腺や卵巣だけに発がんが起こるかを説明する。この新知見に基いて以下の3つの共同研究を企画した。以下に期待される成果をそれぞれ記載する。CEA との共同研究では、BRCA1 のどんな点変異が性ホルモン曝露時にマウス乳腺や卵巣でDNA 2重鎖切断が発生させるかを解明できる。そしてBRCA1 点変異が健康人で見つかった場合に、各変異が発がん率に与える影響をより正確に予測できるようになる。CABIMER との共同研究では、BRCA1/2 関連遺伝子、TDP2 と ATM がそれぞれ欠損したマウスを解析する。これらのマウスに性ホルモンを注射にし、BRCA1 欠損マウスと同様に、乳腺や卵巣においてゲノム DNA の切断が野生型マウスに比べて高頻度に起こることが確認できれば、TDP2 と ATM は性ホルモンの DNA 毒性からゲノム DNA を保護していると結論できる。オランダ国立がんセンターは、乳腺特異的BRCA2 欠損マウスをもつ。BRCA1/2 欠損マウスに性ホルモン曝露することによって、乳がんや卵巣ガンの発生をプロスペクティブに解析できる動物実験系やオーガン培養実験系を樹立する。</p>
--------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

整理番号	R-4	研究開始年度	平成28年度	研究終了年度	平成32年度
共同研究課題名	<p>(和文) 診断および治療に必要な医療情報学 (英文) Medical Informatics for Diagnosis and Treatment</p>				
日本側代表者 氏名・所属・職名・ 研究者番号	<p>(和文) 稲垣暢也・京都大学医学研究科・教授・1-6 (英文) Nobuya INAGAKI・Graduate School of Medicine, Kyoto University・Professor・1-6</p>				
相手国側代表者 氏名・所属・職名・ 研究者番号	<p>(英文) Yves POMMIER・National Institutes of Health / National Cancer Institute・Chief・2-1 Timothy KIEFFER・The University of British Columbia・Professor・6-1 Julian SALE・MRC, Laboratory of Molecular Biology・Principle Investigator・5-1</p>				
30年度の 研究交流活動 計画	<p>高橋グループ(神経内科)は、大学院生2名をオーストラリア・シドニー大学に1.5ヶ月ずつ派遣予定である。 高折教授(血液腫瘍内科)は、大学院生をフランス・Eurocord France(鎌形赤血球症の研究拠点)に1ヶ月派遣する。 さらに助教を米国・共同研究を開始するために、サンフランシスコ・Genentech(スイス製薬企業の子会社)もしくはマイアミ大学(Krishna KOMANDURI 教授) & Novartis(スイス製薬企業)に1週間派遣する。 竹島教員(特任准教授)は、Dr. VALDIVIA(米国・ウィスコンシン大学)</p>				

	に2週間共同研究（カルシウムのイオンチャネル）を目的に滞在する。
30年度の 研究交流活動 から得られる ことが期待さ れる成果	<p>Eurocord France では、鎌形赤血球症の原因になる（あるいはならない）ヒトから見つかる様々な点変異の機能評価方法を開発する。</p> <p>Genentech もしくは Novartis との共同研究によって、MEK 阻害剤を用いた造血幹細胞移植後の免疫抑制と抗腫瘍免疫の最適化の研究が開始できる。具体的には、Novartis ないし Genentech 社からの薬剤提供の詳細を決定することができる。そして共同研究者であるマイアミ大学の Prof. Krishna KOMANDURI と意見交換して、研究の、今後のグローバル展開を決めることができる。</p> <p>パーキンソン病（PD）は、進行性の神経変性疾患であり、国内に10万人以上の患者がいる。PDの中のごく一部である遺伝性PDを除き、PDの発症機構は不明であり、対症療法しかない。高橋グループは、PDを臨床のみならず動物実験モデル（マウス、メダカ）や細胞モデルを使い、病態を解析してきた。</p>

整理番号	R-5	研究開始年度	平成28年度	研究終了年度	平成32年度
共同研究課題名	（和文）医療情報の管理・解析 （英文）Management of Medical Information				
日本側代表者 氏名・所属・職名・ 研究者番号	（和文）稲垣暢也・京都大学医学研究科・教授・1-6 （英文）Nobuya INAGAKI・Graduate School of Medicine, Kyoto University・Professor・1-6				
相手国側代表者 氏名・所属・職名・ 研究者番号	（英文）Timothy KIEFFER・The University of British Columbia・Professor・6-1 Yves POMMIER・National Institutes of Health / National Cancer Institute・Chief・2-1				
30年度の 研究交流活動 計画	吉川教授は、大学院生を、テキストデータマイニング及びデータベースに関する共同研究を目的に Prof. LOSER（ドイツ・ベルリン工科大学）のもとに2週間派遣する。 また吉川教授が Emory University に1週間ほど滞在し、XIONG 准教授の研究グループ Assured Information Management and Sharing (AIMS) と医療データや時空間データマイニングのための差分プライバシー技術開発を行う共同研究を進める。				
30年度の 研究交流活動 から得られる ことが期待さ れる成果	この研究交流活動により、プライバシーを保護したままパーソナルデータを活用するための手法を開発することが期待され、その成果は H30 年度中に学術雑誌または国際会議において発表する。				

8-2 セミナー

整理番号	S-1
セミナー名	(和文) 日本学術振興会研究拠点形成事業「ケモインフォマティクスの基礎」
	(英文) JSPS Core-to-Core Program “Introduction of Cheminformatics”
開催期間	平成30年 5月14日 ~ 平成30年 5月15日 (2日間)
開催地(国名、都市名、会場名)	(和文) 京都大学医学研究科
	(英文) Kyoto University, Graduate School of Medicine
日本側開催責任者 氏名・所属・職名・研究者番号	(和文) 武田俊一・京都大学医学研究科・教授・1-1
	(英文) Shunichi TAKEDA・Kyoto University・Graduate School of Medicine, Professor・1-1

参加者数

派遣先 派遣		セミナー開催国 (日本)	備考
日本	A.	5/10	
	B.	20	
(ドイツ)	A.	1/6	
	B.	0	
合計 <人/人日>	A.	6/16	
	B.	20	

A. 本事業参加者(参加研究者リストの研究者等)

B. 一般参加者(参加研究者リスト以外の研究者等)

※人/人日は、2/14(=2人を7日間ずつ計14日間派遣する)のように記載してください。

※日数は、出張期間(渡航日、帰国日を含めた期間)としてください。これによりがたい場合は、備考欄にその内訳等を記入してください。

<p>セミナー開催の目的</p>	<p>昨年度、BAJORATH 教授（ドイツ拠点代表、ボン大学）に、ケモインフォマティクス入門授業を実施してもらおう予定だったが、先方の都合で本年度に延期された。</p> <p>セミナーの目的は、京都大学で大学院生にケモインフォマティクスの実習コースを提供する体制を作ることである。そしてケモインフォマティクスを使った化学物質の薬理作用及び毒性を解析することを京都大学で始めることにある。</p>	
<p>期待される成果</p>	<p>28年度はBAJORATH 教授（ドイツ拠点代表、ボン大学）のラボに2名、29年度は1名（別経費）の大学院生を派遣し、ケモインフォマティクスを習得させた。R-2の活動計画でも記したように、今年度も同様にボン大学に京都大学院生の派遣を予定している。</p> <p>彼らにこのセミナーで基礎的なことを学ばせ、ボン大学ではさらに高度な技術を習得してきてもらう。ケモインフォマティクスの実用性は、必ずしも学生の間で認知されているわけではない。学生派遣やセミナーによって認知せしめ、京大で学部生向けに既に開講している実習コースへの大学院の受講生数を増やす。</p> <p>予想される成果は、ボン大学に若手研究者を派遣する共同研究・研修の体制の樹立と、大学院生の実習コースへの参加の増加である。</p>	
<p>セミナーの運営組織</p>	<p>武田研究室、ブラウン研究室が連絡調整やセミナーの運営を行う予定。</p>	
<p>開催経費 分担内容</p>	<p>日本側</p>	<p>内容 経費負担なし</p>
	<p>(ドイツ)側</p>	<p>内容 外国旅費</p>

8-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

共同研究、セミナー以外の交流（日本国内の交流を含む）計画を記入してください。

所属・職名 派遣者氏名・研究者番号	派遣時期 (●月・●日間)	訪問先・内容
京都大学医学研究科・教授 武田 俊一・1-1	8月・8日間	訪問先：米国・South Hadley・Mount Holyoke College 内容：Gordon Research Conference・DNA Topoisomerases in Biology and Medicine 学会に参加し、成果発表、情報収集及び、交流相手国のメンバーと共同研究に関する打合せを行う。

※1名につき1行で記入してください。

8-4 中間評価の指摘事項等を踏まえた対応

該当なし

9. 平成30年度研究交流計画総人数・人日数

9-1 相手国との交流計画

派遣元	派遣先													合計 〈人/人日〉
	日本 〈人/人日〉	米国 〈人/人日〉	ドイツ 〈人/人日〉	イタリア 〈人/人日〉	英国 〈人/人日〉	カナダ 〈人/人日〉	スイス 〈人/人日〉	フランス 〈人/人日〉	スウェーデン 〈人/人日〉	スペイン(第三国) 〈人/人日〉	オランダ(第三国) 〈人/人日〉	オーストラリア(第三国) 〈人/人日〉		
日本 〈人/人日〉		6/ 72 (0/ 0)	3/ 194 (0/ 0)	0/ 0 (0/ 0)	0/ 0 (0/ 0)	0/ 0 (0/ 0)	1/ 7 (0/ 0)	2/ 120 (0/ 0)	1/ 10 (0/ 0)	1/ 60 (0/ 0)	1/ 180 (0/ 0)	2/ 90 (0/ 0)	17/ 733 (0/ 0)	
米国 〈人/人日〉	0/ 0 (2/ 5)												0/ 0 (2/ 5)	
ドイツ 〈人/人日〉	0/ 0 (1/ 6)												0/ 0 (1/ 6)	
イタリア 〈人/人日〉	0/ 0 (0/ 0)												0/ 0 (0/ 0)	
英国 〈人/人日〉	0/ 0 (0/ 0)												0/ 0 (0/ 0)	
カナダ 〈人/人日〉	0/ 0 (0/ 0)												0/ 0 (0/ 0)	
スイス 〈人/人日〉	0/ 0 (0/ 0)												0/ 0 (0/ 0)	
フランス 〈人/人日〉	0/ 0 (1/ 2)												0/ 0 (1/ 2)	
スウェーデン 〈人/人日〉	0/ 0 (0/ 0)												0/ 0 (0/ 0)	
スペイン(第三国) 〈人/人日〉	0/ 0 (0/ 0)												0/ 0 (0/ 0)	
オランダ(第三国) 〈人/人日〉	0/ 0 (0/ 0)												0/ 0 (0/ 0)	
オーストラリア(第三国) 〈人/人日〉	0/ 0 (0/ 0)												0/ 0 (0/ 0)	
合計 〈人/人日〉	0/ 0 (4/ 10)	6/ 72 (0/ 0)	3/ 194 (0/ 0)	0/ 0 (0/ 0)	0/ 0 (0/ 0)	0/ 0 (0/ 0)	1/ 7 (0/ 0)	2/ 120 (0/ 0)	1/ 10 (0/ 0)	1/ 60 (0/ 0)	1/ 180 (0/ 0)	2/ 90 (0/ 0)	17/ 733 (4/ 13)	

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流する人数・人日数を記載してください。(なお、記入の仕方の詳細については「記入上の注意」を参考にしてください。)

※相手国側マッチングファンドなど、本事業経費によらない交流についても、カッコ書きで記入してください。

※相手国以外の国へ派遣する場合、国名に続けて(第三国)と記入してください。

9-2 国内での交流計画

該当無し

10. 平成30年度経費使用見込み額

(単位 円)

	経費内訳	金額	備考
研究交流経費	国内旅費	136,000	国内旅費、外国旅費の合計は、研究交流経費の50%以上であること。
	外国旅費	11,022,000	
	謝金	0	
	備品・消耗品購入費	1,150,240	
	その他の経費	310,000	
	不課税取引・非課税取引に係る消費税	881,760	
	計	13,500,000	研究交流経費配分額以内であること。
業務委託手数料		1,350,000	研究交流経費の10%を上限とし、必要な額であること。また、消費税額は内額とする。
合計		14,850,000	