

研究拠点形成事業
平成 26 年度 実施報告書
B.アジア・アフリカ学術基盤形成型

1. 拠点機関

日本側拠点機関：	金沢大学
(中国) 拠点機関：	四川大学
(ベトナム) 拠点機関：	ハノイ医科大学
(モンゴル) 拠点機関：	モンゴル国立大学

2. 研究交流課題名

(和文)：東アジア地域における B 型肝炎ウイルス関連肝疾患の撲滅を目指した医学系人材の育成

(交流分野：ウイルス学)

(英文)：Development of human resources of medical science aiming to eradicate hepatitis B virus-related liver diseases in East Asia

(交流分野：virology)

研究交流課題に係るホームページ：<http://www.kubix.co.jp/eastasia/>

3. 採用期間

平成 26 年 4 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日

(1 年度目)

4. 実施体制

日本側実施組織

拠点機関：金沢大学

実施組織代表者 (所属部局・職・氏名)：金沢大学・学長・山崎 光悦

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：金沢大学・医薬保健研究域・教授・金子 周一

協力機関：福井大学

事務組織：金沢大学研究推進部研究推進課学術調整係

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：中華人民共和国

拠点機関：(英文) Sichuan University

(和文) 四川大学

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文) Department of Infectious Disease, West China Hospital, Professor, HONG

Tang

協力機関：(英文) なし
(和文)

(2) 国名：ベトナム社会主義共和国

拠点機関：(英文) Hanoi Medical University
(和文) ハノイ医科大学

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文) Center for Gene and Protein Research,
Professor and Director, VAN Thanh

協力機関：(英文) Hai Phong Medical University
(和文) ハイフォン医科大学

(3) 国名：モンゴル国

拠点機関：(英文) National University of Mongolia
(和文) モンゴル国立大学

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文) School of Biology and Biotechnology,
Professor, TSENDSUREN, Oyunsuren

協力機関：(英文) なし
(和文)

5. 研究交流目標

5-1. 全期間を通じた研究交流目標

B型肝炎ウイルス (以下 HBV) は、正常肝への持続感染により、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌を引き起こす。世界人口 68 億人の 5% に相当する約 3 億 5 千万人が HBV に感染していると推定されている。HBV 感染者数は、アジア・太平洋地区において約 2 億 5 千万人と最多であり、これは全感染者の約 70% に相当する。我が国の HBV 感染率は 1.4% と比較的低率であるものの、中国、ベトナム、モンゴルにおける HBV 感染率はいずれも 8-25% と極めて高く、アジア地域の HBV 感染制御は HBV 関連肝疾患死の抑制に極めて重要である。HBV の感染制御には、各国の蔓延 HBV 遺伝子型、使用可能な抗ウイルス薬の種類、ワクチンによる予防対策などの臨床疫学データの収集とそれをベースとした抗ウイルス薬耐性機序や、HBV による発癌機序の解明が不可欠である。これを、4 か国が参画する「東アジア肝炎ネットワーク」を通じて実践する。日本側コーディネーターである金子のグループは、福井大学と共同で cDNA マイクロアレイ法を用いた B 型慢性肝疾患の病態解析、HBV 発癌マウスモデルを用いた HBV 発癌機序の解明、肝癌免疫治療の開発に取り組み、優れた業績を有する。金沢大学は、脳・肝インターフェースメディシン研究センターを設置し、肝臓を中心とした研究拠点形成を進めている。さらに、がん進展制御研究所が「がんの転移・薬剤耐性に関わる共同利用・共同研究拠点」に認定されており、HBV に起因するがん

研究との連携・展開が期待できる。本事業では、このように HBV に関する基礎・臨床研究において優れた実績を有する金沢大学が中心となり、HBV 感染蔓延国である中国、ベトナム、モンゴルの各拠点機関と東アジア肝炎ネットワークを構築して共同研究を推進し、HBV 関連肝疾患の病態解明と疾病撲滅を目指す。同時にこの先進的な研究・診断・治療に関する国際研究プラットフォームから、次世代の若手研究者、リーダーを育成し、アジア地域における HBV 関連肝疾患の抑制に持続的に貢献する。

5-2. 平成26年度研究交流目標

<研究協力体制の構築>

各国参加機関の責任者を中心に、運営協議会を設置し、3年間にわたる本事業の具体的計画の立案、課題整理を行う。ベトナムハノイで開催予定の国際シンポジウムと同時に開催する。

<学術的観点>

ベトナムハノイ医科大学において国際シンポジウムを開催し、B型慢性肝炎をめぐる各国の現状に関して理解を深める。このシンポジウムには、本事業に関わる各国全ての研究者の参加を予定する。このセミナーでは以下の点を中心に各国の状況を報告する。1. B型慢性肝炎患者数、2. 蔓延 HBV の遺伝子型、3. 他ウイルスの合併頻度、4. B型慢性肝炎患者の予後、5. B型慢性肝炎に対する標準治療とその治療効果、6. 核酸アナログ製剤に対する薬剤耐性ウイルスの出現状況、7. HBV ワクチンの浸透度・有効度。これらの項目に関して情報交換を行う。

<若手研究者育成>

日本側拠点機関である金沢大学にて若手研究者の育成を目指した若手医師・研究者ワークショップを開催する。参加対象は各国の若手研究者はもちろんのこと、研究経験の少ない若手医師も含む。さらに金沢大学以外の日本の若手医師、研究者、留学生の参加も図り、国際交流を促す。一般的な分子生物学的手法、HBV のウイルス学、疫学さらに HBV 関連肝疾患の診断、治療法と基礎から臨床までの幅広い分野の理解を深めるために、講義を中心に行う。さらに B 型慢性肝炎、肝硬変、肝臓の診断、治療などの臨床肝臓病学に関して理解を深める。さらに、金沢大学の有する先進的な解析機器の見学、病院での HBV 関連肝疾患の診療見学、意見交換を行い、交流を図る。

<その他（社会貢献や独自の目的等）>

本事業のホームページを作成し、事業の内容・目的に関して情報発信を行う。

6. 平成26年度研究交流成果

(交流を通じての相手国からの貢献及び相手国への貢献を含めてください。)

6-1 研究協力体制の構築状況

平成26年度は、日本、中国、ベトナム、モンゴルにおけるB型慢性肝疾患の臨床、基礎研究に関する現況を相互に理解し、今後の研究協力体制の構築を図ることを目的として、平成26年12月にベトナムハノイにてアジアB型肝炎ウイルス国際シンポジウム(S-1)を開催した。またこれに合わせて今後の交流計画、共同研究計画の立案のため、運営協議会も開催した。当初、本シンポジウムには全ての国からの参加を予定していたが、中国-ベトナムの関係悪化のため、中国からの参加は不可能となり、日本、ベトナム、モンゴルの3カ国から医師、研究者が参加した。日本からは金子周一を含む13名が、ベトナムからはコーディネーターのVan Thanhを含む61名が、モンゴルからはコーディネーターのTsedsuren Oyunsurenを含む2名が、参加した。本シンポジウムおよび運営協議会により、次年度以降の共同研究の立案、交流計画の確認を行い、研究協力体制の構築を図ることが可能であった。

ベトナムでのシンポジウムへの参加が困難であった中国に関してはコーディネーターのHong Tangが、平成26年9月-10月の肝疾患・分子生物学セミナー(S-2)のため金沢大学を訪問した。その際、次年度以降の共同研究の立案、交流計画の確認を日本側コーディネーターの金子周一と共に行った。また12月のベトナムでのシンポジウムでの発表内容、および運営協議会で決定した内容を、中国のHong Tangに送付し、情報の共有化を図った。

6-2 学術面の成果

R-1では、東アジア地域におけるB型肝炎ウイルス感染の現状調査を行うことを目的とした。調査内容を事前に各国に通知し、調査結果をアジアB型肝炎ウイルス国際シンポジウム(S-1)において各国の担当者が発表を行った。同シンポジウムに不参加であった中国に関しては同様の調査内容を送付し、Hong Tang教授が肝疾患・分子生物学セミナーのため平成26年9月に来日した際に調査結果の報告をうけた。これらの調査において推定感染者、主な感染ルート原因、蔓延遺伝子型、HBVワクチン接種の現況、HBV以外のウイルスの共感染、HBVに対する抗ウイルス療法の現況、HBV基礎研究の現況など、論文などで明らかになっていない様々な現況が明らかとなった。

R-2では、B型肝炎ウイルス抗ウイルス薬薬剤耐性機序の解明を行うことを目的とした。当初の計画では、各国の血液サンプルを日本へ送付し、日本で一括して耐性ウイルスの配列解析を行う予定であった。しかしながら国によっては臨床サンプルの国外への持ち出しに厳しい制限が設けられており、本年度は日本での一括測定は断念した。そのため金沢大学において核酸アナログ製剤投与中に肝障害、HBV DNAの増加傾向を認め抗ウイルス薬耐性ウイルスの出現が疑われた5例に関してそのウイルス配列の解析を行った。その結果バラクルート内服中の患者3名においてバラクルード耐性に寄与することが報告されている耐性変異の出現を認めた。2例は内服後5年、もう1例は内服後3年で耐性ウイルスが出現した。早期に耐性が出現した症例は以前にラミブジンの内服歴があった。興味深いこと

に臨床的に耐性出現が疑われたラミブジンとアデフォビルの2剤を内服中の2例に関しては、アデフォビル耐性変異は検出されなかった。また中国 Hong Tang 教授のグループは中国で臨床研究を実施し以下のことを明らかにした。①アデフォビルとラミブジンの併用投与は、アデフォビル単独投与に比べて耐性ウイルスの出現を有意に抑制する、②ラミブジンとアデフォビルの併用療法は、エンテカビル併用療法と同等の抗ウイルス効果を有する。

R-3 では、B型肝炎ウイルス発癌による肝発癌機序の解明を行うことを目的とした。当初の計画では、各国の血液、肝組織サンプルを日本へ送付し、日本で一括して解析を行うこと予定であった。しかしながら、R-2 同様に国によっては臨床サンプルの国外への持ち出しが厳しく制限されていたため、本年度は日本での一括測定は断念した。サンプル収集体制の整備を図りつつ日本の拠点機関である金沢大学では、中国四川大学より派遣された大学院生を中心に、培養細胞系および HBV 感染肝細胞癌患者の臨床サンプルを用いて、HBV 発癌に重要な遺伝子の同定を行った。HBV の HBx 蛋白が HBV 発癌に重要な役割を担うことが知られており、HBx 蛋白を中心とした発癌機序の解明を進めた。HBx 導入肝癌細胞株のマイクロアレイ解析により HBx による発癌機序の中心となる6個の遺伝子が同定された。HBV 感染肝細胞癌患者の遺伝子発現データを用いた解析で6個のうち3個の遺伝子が予後に有意な影響を及ぼしていることが分かった。さらにこの3個の遺伝子の発現を調節する転写因子およびマイクロ RNA の同定をおこなった。これらの成果は、国際学会（2014 International Meeting on The Molecular Biology of Hepatitis B viruses 論文リストー国際会議における発表ー整理番号1）、国内学会で（第50回日本肝臓学会、論文リストー国際会議における発表ー整理番号3）で口演発表を行った（発表リスト参照）

6-3 若手研究者育成

平成26年9月から10月にかけて肝疾患・分子生物学セミナー（S-2）を金沢大学にて開催した。中国からは2名の若手医師、ベトナムからは1名の若手医師、1名の若手研究者、モンゴルからも1名の若手医師、1名の若手研究者が、金沢大学に13日間から26日間滞在し、日本におけるウイルス性肝疾患の臨床、基礎研究の現況に関して日本人医師、研究者が、講義を行った。また日本人研究者の教育の元、分子生物学に必要な実験手法の習得を行った。さらにこの期間に併せて12月のベトナムでのシンポジウムに参加が困難であることが判明していた中国四川大学の Hong Tang 教授が来日し、金沢大学の医学部学生および各国からの若手医師・研究者に HBV 関連肝疾患に関する講義を行った。

このセミナーの開催・参加により各国若手医師、若手研究者が日本における B 型慢性肝疾患の診断から治療までの実臨床を学ぶことができた。さらに臨床のみではなく滞在期間中に B 型肝炎ウイルスの基礎実験を介して、一般的な分子生物学的手法の習熟を行うことができた。さらに習熟した実験手法を用いて R-3 B 型肝炎ウイルス発癌による肝発癌機序の解明の一部も実施した。また滞在期間中、セミナー参加者の相互交流を介して各国における B 型慢性肝疾患の基礎研究、臨床の問題点の相互理解を深めた。モンゴルからの参加者若手研究者に関しては、今回のセミナーでの金沢大学の基礎研究に興味をもち平成26年4月以降金沢大学に大学院生として留学予定である。

またベトナムでのシンポジウム（S1）には、金沢大学医薬類の学生 5 名もマッチングフレンドを用いて参加した。これにより医学類生に関しても他国の若手研究者や医師と交流を深め、国際的視点の習熟を図ることが可能であった。

6-4 その他（社会貢献や独自の目的等）

WHO との協力体制確立と WHO 肝炎ガイドラインの普及

近年 WHO は HBV のみでなく C 型肝炎ウイルス（以下 HCV）も含めた HCV 感染患者に適切な治療を行うことに重点的に取り組んでいる。そのため WHO は平成 25 年 4 月に HCV（C 型肝炎ウイルス）感染者に対するガイドライン WHO GUIDELINES FOR THE PREVENTION, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION を、さらに平成 26 年 3 月には HBV 感染者に対するガイドライン WHO GUIDELINES FOR THE PREVENTION, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS B VIRUS INFECTION を発表し、その普及を図っている。本事業では、WHO および今回の事業の参加国であるモンゴル、中国、モンゴル、日本を統括する WHO の Western Pacific Region (WPRO) と協力して、モンゴル、中国、ベトナム、日本での WHO の肝炎ガイドラインの普及を図ることも目的とする。12 月のベトナムでのシンポジウムには WHO ベトナムの肝炎部門の専門官が参加・講演し、さらに WHO の Western Pacific Region (WPRO) のプログラムマネジメント部門のディレクターのビデオレターも上映され、WHO と協力体制を確立し、WHO と連携したウイルス性肝炎制圧の取り組みを開始した。

6-5 今後の課題・問題点

中国-ベトナムの関係悪化のため、中国人のベトナム入国の VISA が発給停止状態となった。そのため 12 月ベトナムで開催したシンポジウム（S1）への中国人研究者や医師の参加が不可能であった。これにより中国人研究者、医師との交流が不十分となった。しかしながら中国人コーディネーターの Hong Tang 教授には別途来日いただき、情報の共有化を図った。またシンポジウム（S1）の内容は Hong Tang 教授に送付し情報の共有化を図った。平成 27 年度のシンポジウムは 6 月にモンゴル、ウランバートルで開催予定であるが、中国を含む全ての国からの参加が既に確定している。

また R-2、3 の実施にあたり当初の計画では、各国の血液、肝組織サンプルを日本へ送付し、日本で一括して解析を行う予定であった。しかしながら、国によっては臨床サンプルの国外への持ち出しが厳しく制限されていたため、本年度は日本での一括測定は断念した。今後は、日本へのサンプル収集体制の整備を図りつつ各国での解析を行う体制の確立を図る。

6-6 本研究交流事業により発表された論文

平成 26 年度論文総数	0 本（一本現在投稿、査読中）
相手国参加研究者との共著	0 本

(※ 「本事業名が明記されているもの」を計上・記入してください。)

(※ 詳細は別紙「論文リスト」に記入してください。)

7. 平成26年度研究交流実績状況

7-1 共同研究

整理番号	R-1	研究開始年度	平成26年度	研究終了年度	平成28年度
研究課題名	(和文) 東アジア地域における B 型肝炎ウイルス感染の現状調査 (英文) The survey of Hepatitis B Virus (HBV) Infection in an Eastern Asia Region				
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 金子周一・金沢大学・医薬保健研究域・教授 (英文) KANEKO Shuichi, Kanazawa University, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Science, Professor				
相手国側代表者 氏名・所属・職	(英文) 1. HONG, Tang, Sichuan University, Department of Infectious Disease, West China Hospital, Professor 2. VAN Thanh, Hanoi Medical University, Center for Gene and Protein Research, Professor and Director 3. TSENDSUREN, Oyunsuren, National University of Mongolia, School of Biology and Biotechnology, Professor				
参加者数	日本側参加者数	7名			
	(中国) 側参加者数	3名			
	(ベトナム) 側参加者数	5名			
	(モンゴル) 側参加者数	2名			
26年度の研究 交流活動	平成26年12月10日にベトナムハノイのハノイ医科大学において、第1回の国際アジア肝炎シンポジウムを開催した(S1参照)。中国・ベトナムの関係悪化のため中国からの医師・研究者の出席は困難であったが、日本、ベトナム、モンゴルから医師・研究者が参加した。事前に調査事項(推定感染者、主な感染ルート原因、蔓延遺伝子型、HBVワクチン接種の現況、HBV以外のウイルスの共感染、HBVに対する抗ウイルス療法の現況など)を依頼した。同シンポジウムでは各国において調査した事項の報告を行った。また12月のシンポジウムに参加が困難であった中国に関しても同様の調査事項を送付し、中国コーディネーターの Hong 教授が肝疾患・分子生物学セミナーのため平成26年9月に来日した際に調査結果の報告をうけた。また本シンポジウムには WHO ベトナムの肝炎部門の専門官が参加・講演し、さらに WHO の Western Pacific Region (WPRO) のプログラムマネジメント部門のダイレクターのビデオレターも上映され、WHO と協力したウイルス性肝炎制圧の取り組みを開始し				

	た。
26年度の研 究交流活動から得 られた成果	<p>中国では全人口の約5%がHBV感染者で、その遺伝子型は主にB、C型であった。また universal vaccination は平成14年より開始されており、それ以降は新規の感染者は減少傾向を認めている。使用可能な抗ウイルス薬はインターフェロン製剤、ラミブジン、アデフォビル、エンテカビル、テノフォビル、テルブジンと複数存在したが診療ガイドラインは存在しなかった。</p> <p>ベトナムでは全人口の約10-20%がHBV感染者で、その遺伝子型は主にB、C型でありHIVとの共感染が多いことが特徴である。また universal vaccination は1997年より開始されており、それ以降は新規の感染者は減少傾向を認めている。中国同様、使用可能な抗ウイルス薬はインターフェロン製剤、ラミブジン、アデフォビル、エンテカビル、テノフォビル、テルブジンと複数存在し診療ガイドラインも存在した。</p> <p>モンゴルでは、全人口の約10%がHBV感染者、その遺伝子型は主にD型であった。また universal vaccination は平成3年より開始されており、それ以降は新規の感染者は減少傾向を認めている。しかし、ワクチン不応者が存在する、また都市部と比べて農村部におけるワクチン摂取率が低いという問題点を認めた。診療ガイドラインに関しては、アメリカ・スタンフォード大学で作成されたものを使用しており、治療に関してはペグインターフェロン製剤の使用は認められているが、経口の核酸アナログ製剤の使用はまだ認められてない。</p> <p>このように各国における慢性B型肝炎ウイルスの疫学、診療に関する相違点が明らかとなった。</p>

整理番号	R-2	研究開始年度	平成26年度	研究終了年度	平成28年度
研究課題名	(和文) B型肝炎ウイルス抗ウイルス薬薬剤耐性機序の解明				

	(英文) Investigation of the Mechanism of Drug Resistance to anti-HBV Agents	
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 金子周一・金沢大学・医薬保健研究域・教授	
	(英文) KANEKO Shuichi, Kanazawa University, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Science, Professor	
相手国側代表者 氏名・所属・職	(英文) 1. HONG, Tang, Sichuan University, Department of Infectious Disease, West China Hospital, Professor 2. VAN Thanh, Hanoi Medical University, Center for Gene and Protein Research, Professor and Director 3. TSENDSUREN, Oyunsuren, National University of Mongolia, School of Biology and Biotechnology, Professor	
参加者数	日本側参加者数	4名
	(中国) 側参加者数	5名
	(ベトナム) 側参加者数	2名
	(モンゴル) 側参加者数	2名
26年度の研究 交流活動	<p>当初の計画では、各国のサンプルを日本へ送付し、日本で一括して耐性ウイルスの配列解析を行う予定であった。しかしながら国によっては国外への臨床サンプルの持ち出しが厳しく制限されていたため、本年度は日本での一括測定は断念した。そのため金沢大学において核酸アナログ製剤投与中に肝障害、HBV DNA の増加傾向を認め耐性ウイルスの出現が疑われた5例に関してそのウイルス配列の解析を行った。</p> <p>また中国の Hong Tang 教授らのグループは以前より核酸アナログ製剤耐性ウイルスの検討を数多く行ってきた。そのため金沢大学でのウイルス配列の測定結果および中国 Hong 教授らの検討結果の共有をモンゴル、ベトナムと行った。</p>	

<p>26年度の研究 交流活動から得 られた成果</p>	<p>金沢大学附属病院消化器内科におけるウイルス配列の解析では、バラクルード内服中の患者3名においてバラクルード耐性に寄与することが報告されている耐性変異の出現を認めた。3例は内服後5年、もう1例は内服後3年で耐性ウイルスが出現した。早期に耐性が出現した症例は以前にラミブジンの内服歴があった。興味深いことに臨床的に耐性出現が疑われたラミブジンとアデフォビルの2剤を内服中の2例に関しては、アデフォビル耐性変異は検出されなかった。また中国 Hong Tang 教授らの検討から以下の事が明らかとなった。①アデフォビルとラミブジンの併用投与は、アデフォビル単独投与に比べて耐性ウイルスの出現を有意に抑制する、②ラミブジンとアデフォビルの併用療法は、エンテカビル併用療法と同等の抗ウイルス効果を有する。</p> <p>これらの日本および中国で得られた知見は、モンゴルおよびベトナムとの共有を図った。R-1により各国により使用可能な抗ウイルス療法は異なることが明らかになったものの、今後のB型慢性肝炎患に対する抗ウイルス薬の選択にとって極めて有意義な知見と考えられた。</p>
--------------------------------------	---

整理番号	R-3	研究開始年度	平成26年度	研究終了年度	平成28年度
研究課題名	(和文) B型肝炎ウイルス発癌による肝発癌機序の解明				
	(英文) Investigation of the Mechanism of Hepatocellular Carcinoma induced by HBV				
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 金子周一・金沢大学・医薬保健研究域・教授				
	(英文) KANEKO Shuichi, Kanazawa University, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Science, Professor				
相手国側代表者 氏名・所属・職	(英文) 1. HONG, Tang, Sichuan University, Department of Infectious Disease, West China Hospital, Professor 2. VAN Thanh, Hanoi Medical University, Center for Gene and Protein Research, Professor and Director 3. TSENDSUREN, Oyunsuren, National University of Mongolia, School of Biology and Biotechnology, Professor				

参加者数	日本側参加者数	5名
	(中国) 側参加者数	2名
	(ベトナム) 側参加者数	2名
	(モンゴル) 側参加者数	2名
26年度の研究 交流活動	<p>参加各国において、HBV 感染患者で、無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、さらに肝癌などの様々な病期の患者の血液、肝組織を収集し、各拠点機関において遺伝子発現解析を行う。得られた結果を日本の拠点機関である金沢大学に集め統計解析を行う。</p> <p>本年度は、参加各国の拠点機関、協力機関において血液、肝組織の収集体制を確立する。</p> <p>日本の拠点期間では、臨床サンプルを用いた遺伝子解析の準備として、基礎実験を行い、HBV 発癌に関与する遺伝子の同定を行う</p>	
26年度の研究 交流活動から得 られた成果	<p>中国、モンゴル、ベトナムの拠点機関においては、HBV 感染患者の血液、肝組織を収集する体制の確立を進めた。</p> <p>組織回収の体制整備を進めながら、日本の拠点機関である金沢大学では、中国四川大学より派遣された大学院生を中心に、培養細胞系および HBV 感染肝細胞癌患者の臨床サンプルを用いて、HBV 発癌に重要な遺伝子の同定を行った。また肝疾患・分子生物学セミナー (S-2) のため来日した各国若手研究者や医師も滞在期間中、本研究を実施した。HBV の HBx 蛋白が HBV 発癌に重要な役割を担うことが知られており、HBx 蛋白を中心とした発癌機序の解明を進めた。HBx 導入肝癌細胞株のマイクロアレイ解析により HBx による発癌機序の中心となる 6 個の遺伝子が同定された。HBV 感染肝細胞癌患者の遺伝子発現データを用いた解析で 6 個のうち 3 個の遺伝子が予後に有意な影響を及ぼしていることが分かった。さらにこの 3 個の遺伝子の発現を調節する転写因子およびマイクロ RNA の同定をおこなった。</p>	

7-2 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「アジア B 型肝炎ウイルス国際シンポジウム」
	(英文) JSPS Core-to-Core Program “International Symposium on Viral Hepatitis in Asia”
開催期間	平成 26 年 12 月 10 日 (1 日間)
開催地 (国名、都市名、会場名)	(和文) ベトナム、ハノイ、ハノイ医科大学
	(英文) Vietnam, Hanoi, Hanoi Medical University
日本側開催責任者 氏名・所属・職	(和文) 金子周一・金沢大学・医薬保健研究域・教授
	(英文) KANEKO Shuichi, Kanazawa University, School of Medicine, Professor
相手国側開催責任者 氏名・所属・職 (※日本以外で開催の場合)	(英文) VAN Thanh, Hanoi Medical University, Center for Gene and Protein Research, Professor and Director

参加者数

派遣先 派遣元		セミナー開催国 (ベトナム)	
		A.	B.
日本 〈人／人日〉	A.	8 / 34	
	B.	5	
中国 〈人／人日〉	A.	0 / 0	
	B.	0	
ベトナム 〈人／人日〉	A.	8 / 8	
	B.	53	
モンゴル 〈人／人日〉	A.	2 / 8	
	B.	0	
合計 〈人／人日〉	A.	18 / 50	
	B.	58	

- 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)

<p>セミナー開催の目的</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 参加各国の HBV 関連肝疾患に関して主に以下の点に関して情報交換を行う。B 型慢性肝炎患者数、2. 蔓延 HBV の遺伝子型、3. 他ウイルスの合併頻度、4. B 型慢性肝炎患者の予後、5. B 型慢性肝炎に対する標準治療とその治療効果、6. 核酸アナログ製剤に対する薬剤耐性ウイルスの出現状況、7. HBV ワクチンの浸透度・有効度。8. HBV トランスジェニックマウス発癌モデル。これらの項目に関して情報交換を行う。 2. 運営協議会を設置・開催し、3年間にわたる本事業の具体的な計画の立案、課題整理を行う。 			
<p>セミナーの成果</p>	<p>平成 26 年 12 月 10 日にベトナムハノイのハノイ医科大学において、第 1 回の国際アジア肝炎シンポジウムを開催した。中国・ベトナムの関係悪化のため中国からの医師・研究者の出席は困難であったが、日本、ベトナム、モンゴルから医師・研究者が参加し、各国における HBV 関連肝疾患の現況、HBV の基礎研究の現況の報告、情報共有を行った。また同じくウイルス性肝疾患である C 型肝炎ウイルス関連肝疾患に関しても、各国における現況の報告を行った。ベトナムからはベトナム大使館の医務官 2 名、また金沢大学医学類の学生 5 名も参加した。近年 WHO はウイルス性肝疾患の制圧に重点的取り組んでおり、本シンポジウムには WHO ベトナムの肝炎部門の専門官が参加・講演し、さらに WHO の Western Pacific Region (WPRO) のプログラムマネジメント部門のディレクターのビデオレターも上映され、WHO と協力したウイルス性肝炎制圧の取り組みを開始した。</p> <p>本シンポジウムにより日本、モンゴル、ベトナムにおける B 型慢性肝疾患の現況、問題点が明らかとなった。また、アジアでの肝炎対策を重点的に進めている WHO との協力関係の構築を図ることが可能となった。</p>			
<p>セミナーの運営組織</p>	<p>金沢大学医薬保健系事務部 金沢大学附属病院消化器内科 ハノイ医科大学遺伝子蛋白研究部門</p>			
<p>開催経費 分担内容 と金額</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="373 1865 647 2101"> <p>日本側</p> </td> <td data-bbox="647 1865 1082 2101"> <p>内容 国内旅費 外国旅費 謝金 レセプション経費 外国旅費等に係る消費税</p> </td> <td data-bbox="1082 1865 1351 2101"> <p>金額 164,160 円 2,032,980 円 139,792 円 266,434 円 195,136 円</p> </td> </tr> </table>	<p>日本側</p>	<p>内容 国内旅費 外国旅費 謝金 レセプション経費 外国旅費等に係る消費税</p>	<p>金額 164,160 円 2,032,980 円 139,792 円 266,434 円 195,136 円</p>
<p>日本側</p>	<p>内容 国内旅費 外国旅費 謝金 レセプション経費 外国旅費等に係る消費税</p>	<p>金額 164,160 円 2,032,980 円 139,792 円 266,434 円 195,136 円</p>		

	(中国) 側	経費負担なし
	(ベトナム) 側	経費負担なし
	(モンゴル) 側	経費負担なし

7-2 セミナー

整理番号	S-2
セミナー名	(和文) 日本学術振興会研究拠点形成事業「肝疾患・分子生物学セミナー」
	(英文) JSPS Core-to-Core Program “Seminar for Liver Disease and Molecular Biology”
開催期間	平成 26 年 9 月 15 日 ~ 平成 26 年 10 月 10 日 (26 日間)
開催地 (国名、都市名、会場名)	(和文) 日本、金沢、金沢大学
	(英文) Japan, Kanazawa, Kanazawa University
日本側開催責任者 氏名・所属・職	(和文) 金子周一・金沢大学・医薬保健研究域・教授
	(英文) KANEKO Shuichi, Kanazawa University, School of Medicine, Professor
相手国側開催責任者 氏名・所属・職 (※日本以外で開催の場合)	(英文)

参加者数

派遣先 派遣元		セミナー開催国 (日本)	
		A.	B.
日本 〈人／人日〉	A.	10 / 40	
	B.	10	
中国 〈人／人日〉	A.	3 / 31	
	B.	0	
ベトナム 〈人／人日〉	A.	2 / 52	
	B.	0	
モンゴル 〈人／人日〉	A.	2 / 52	
	B.	0	
合計 〈人／人日〉	A.	17 / 175	
	B.	10	

- 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)

セミナー開催の目的	<p>若手研究者の育成を目指した若手医師・研究者ワークショップを開催する。参加対象は各国の若手研究者はもちろんのこと、研究経験のない若手医師も含む。さらに金沢大学以外の日本の若手医師、研究者、留学生の参加も図り、国際交流を促す。一般的な分子生物学的手法、HBV のウイルス学、疫学さらに HBV 関連肝疾患の診断、治療法と基礎から臨床までの幅広い分野の理解を深めるために、講義を中心に行う。さらに B 型慢性肝炎、肝硬変、肝癌の診断、治療などの臨床肝臓病学に関して理解を深める。さらに、金沢大学の有する先進的な解析機器の見学、病院での HBV 関連肝疾患の診療見学、意見交換を行い、交流を図る。</p>		
セミナーの成果	<p>9 月には中国からは 2 名の若手医師、ベトナムからは 1 名の若手医師、1 名の若手研究者、モンゴルからも 1 名の若手医師、1 名の若手研究者が、金沢大学に 13 日間から 26 日間滞在し、日本におけるウイルス性肝疾患の臨床、基礎研究の現況に関して日本人医師、研究者が、講義を行った。また日本人研究者の教育の元、分子生物学に必要な実験手法の習得を行いつつ R-3 の一部も行った。さらにこの期間に併せて 12 月のベトナムでのシンポジウムに参加が困難であることが判明していた中国四川大学の Hong 教授が来日し、金沢大学の医学部学生および各国からの若手医師・研究者に HBV 関連肝疾患に関する講義を行った。</p> <p>このセミナーの開催・参加により各国若手医師、若手研究者が日本における B 型慢性肝疾患の診断から治療までの実臨床を学ぶことができた。さらに臨床のみではなく滞在期間中に B 型肝炎ウイルスの基礎実験を介して、一般的な分子生物学的手法の習熟を行うことができた。また滞在期間中、セミナー参加者の相互交流を介して各国における B 型慢性肝疾患の基礎研究、臨床の問題点の相互理解を深めた。モンゴルからの参加者若手研究者に関しては、今回のセミナーでの金沢大学の基礎研究に興味をもち平成 27 年 4 月以降金沢大学に大学院生として留学予定である。</p>		
セミナーの運営組織	<p>金沢大学医薬保健系事務部 金沢大学附属病院消化器内科</p>		
開催経費 分担内容 と金額	日本側	<p>内容 国内旅費 外国旅費 外国旅費に係る消費税</p>	<p>金額 880,852 円 748,648 円 59,891 円</p>
	(中国) 側	経費負担なし	

	(ベトナム) 側	経費負担なし
	(モンゴル) 側	経費負担なし

7-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

所属・職名 派遣者名	派遣・受入先 (国・都市・機関)	派遣期間	用務・目的等
金沢大学医薬保健研究域・教授・市村宏	ベトナム、ハノイ、ハノイ医科大学	2015年4月24日から26日	共同研究および12月のシンポジウム(S1) 打ち合わせ
金沢大学医薬保健研究域・教授・市村宏	ベトナム、ハイフォン、ハイフォン医科大学	2015年4月24日から28日	共同研究および12月のシンポジウム(S1) 打ち合わせ

8. 平成26年度研究交流実績総人数・人日数

8-1 相手国との交流実績

派遣先 派遣元	四半期	日本	中国	ベトナム	モンゴル	合計
日本	1		()	1/7 ()	()	1/7 (0/0)
	2		()	()	()	0/0 (0/0)
	3		()	8/34 (5/30)	()	8/34 (5/30)
	4		()	()	()	0/0 (0/0)
	計		0/0 (0/0)	9/41 (5/30)	0/0 (0/0)	9/41 (5/30)
中国	1	()		()	()	0/0 (0/0)
	2	3/31 ()		()	()	3/31 (0/0)
	3	()		()	()	0/0 (0/0)
	4	()		()	()	0/0 (0/0)
	計	3/31 (0/0)		0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	3/31 (0/0)
ベトナム	1	()	()		()	0/0 (0/0)
	2	2/52 ()	()		()	2/52 (0/0)
	3	()	()		()	0/0 (0/0)
	4	()	()		()	0/0 (0/0)
	計	2/52 (0/0)	0/0 (0/0)		0/0 (0/0)	2/52 (0/0)
モンゴル	1	()	()	()		0/0 (0/0)
	2	2/52 ()	()	()		2/52 (0/0)
	3	()	()	2/8 ()		2/8 (0/0)
	4	()	()	()		0/0 (0/0)
	計	2/52 (0/0)	0/0 (0/0)	2/8 (0/0)		4/60 (0/0)
合計	1	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	1/7 (0/0)	0/0 (0/0)	1/7 (0/0)
	2	7/135 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	7/135 (0/0)
	3	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	10/42 (5/30)	0/0 (0/0)	10/42 (5/30)
	4	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
	計	7/135 (0/0)	0/0 (0/0)	11/49 (5/30)	0/0 (0/0)	18/184 (5/30)

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流した人数・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。

8-2 国内での交流実績

1	2	3	4	合計
()	()	()	()	0/0 (0/0)

9. 平成26年度経費使用総額

(単位 円)

	経費内訳	金額	備考
研究交流経費	国内旅費	1,053,662	
	外国旅費	2,970,544	
	謝金	139,792	
	備品・消耗品 購入費	1,744,773	
	その他の経費	622,124	
	外国旅費・謝 金等に係る消 費税	269,105	
	計	6,800,000	
業務委託手数料		680,000	
合 計		7,480,000	

10. 平成26年度相手国マッチングファンド使用額

相手国名	平成26年度使用額	
	現地通貨額[現地通貨単位]	日本円換算額
	[]	円相当
	[]	円相当

※交流実施期間中に、相手国が本事業のために使用したマッチングファンドの金額について、現地通貨での金額、及び日本円換算額を記入してください。