

研究拠点形成事業
平成 28 年度 実施報告書
(平成 25～27 年度採択課題用)
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

(3 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)：学長・山崎 光悦

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：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

(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

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

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28年度研究交流目標

<研究協力体制の構築>

平成28年6月に中国の成都において第3回国際アジア肝炎シンポジウムを開催し、その際各国参加機関のコーディネーター、医師、研究者の参加も要請する。シンポジウムの期間中第3回目の運営協議会を開催し、本事業の総括、今後の国際共同研究計画の立案を行う。

<学術的観点>

平成28年度は第3回国際アジア肝炎シンポジウムを中国成都において開催する。このシンポジウムには中国 WHO、中国 CDC、四川省健康局の肝炎専門官の出席も予定されている。特に、中国における HBV 感染の疫学、治療、問題点が明らかとなることが期待される。また今年度は、新規 HBV 感染患者の発見、さらに治療導入ための対策など公衆衛生学的な視点からの検討を重点的に行う。

また抗ウイルス薬の薬剤耐性ウイルスの出現機序の解析に関しては、平成26年度、平成27年度に引き続き、日本国内におけるサンプルを利用して、解析を継続する

平成26、27年度の HBV 培養細胞系、および HBV 感染患者由来の肝癌サンプルを用いた解析から発癌に関わる遺伝子の同定を行った。平成28年度は引き続き同定した遺伝子の機能解析を行い、最終的には論文投稿を目指す。

<若手研究者育成>

平成26年度、27年度に引き続き、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・研究者セミナーを開催する。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。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。また病院の見学を通して、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および実際に基礎実験を行うことで実験手法の習得を図る。滞在期間中、セミナー参加者同士で各国における B 型慢性肝疾患の臨床や基礎研究に関して意見交換を行い、交流を図る。

<その他（社会貢献や独自の目的等）>

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 26 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、平成 27 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。昨年度はシンポジウムの開催を通して、主にモンゴルにおいてこれらのガイドラインの普及を行った。さらに平成 28 年 4 月に、WHO は HCV 感染者に対するガイドラインの改訂版「GUIDELINES FOR THE SCREENING, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS C INFECTION」を発表した。今年度は主シンポジウム開催国の中国において、改訂版の HCV 感染者に対するガイドラインおよび HBV 感染者に対する WHO ガイドラインの普及を図る。なお本事業では、今回の事業の参加国であるモンゴル、中国、ベトナム、日本を統括する WHO の Western Pacific Region (WPRO) と共同で実施する。

6. 平成 28 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 年度はベトナムのハノイ、平成 27 年度モンゴルのウランバートルに引き続き、平成 28 年度は中国の成都において第 3 回国際アジア肝炎シンポジウムを開催した。今回のシンポジウムには日本、中国、ベトナム、モンゴルからコーディネーター、医師、研究者が参加したが、特に開催地の中国からは、多数の医師・研究者が参加した。さらに過去 2 回に引き続き今回の事業の参加国であるモンゴル、中国、ベトナム、日本を統括する WHO の Western Pacific Region (WPRO) の肝炎部門の主席担当官、中国からは、中国 WHO、中国 CDC、四川省健康局の肝炎専門官などの中国の保健行政担当者も参加した。各国の研究代表者および研究者が、各国における B 型慢性肝疾患の診断、治療における問題点について意見交換を行い、各国における B 型慢性肝疾患の制圧に向けた問題点を共有し、その解決法を討論するよい機会となった。また第 1 回、第 2 回のシンポジウムは 1 日開催であったが、第 3 回目のシンポジウムは初めて 2 日間の開催となった。これは同シンポジウムの中国側の責任者でコーディネーターである Hong 博士の基礎研究にもフォーカスを当てたシンポジウムを開催したいという強い意向であった。そのため初日は WHO や保健行政担当者も交えたウイルス性肝炎の疫学、肝炎対策、肝炎の治療に関する発表、討論を行った。2 日目は、各国参加者による肝炎に関する基礎研究に加えて、中国・アメリカを中心に肝炎に関する最先端の研究を行っている研究者による研究成果の発表、討論が行われた。そのため第 3 回のシンポジウムでは、肝炎の公衆衛生学や臨床に加えて、基礎研究に関する十分な情報交換がなされた。

またシンポジウムの期間中第 3 回目の運営協議会を開催し、本事業終了後の来年度以降

の国際交流・研究協力体制に関しても討論を行った。具体的には、今回の事業で構築した研究協力体制を今後も継続・発展させるための予算獲得を目指すこと、予算が獲得できない場合には可能な限り自己資金を用いて臨床情報や臨床検体のやりとりを通じた共同研究の促進を図ること、大学院生の受け入れを中心とした若手研究者の人的交流を継続すること、などを申し合わせた。

6-2 学術面の成果

R-1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。昨年度に引き続き調査内容を事前に各国に通知し、調査結果を第3回国際肝炎シンポジウム(S-1)において各国の担当者が発表を行った。今回のシンポジウムでは以下の事が明らかとなった。

1. **Universal vaccination** により **HBV** の新規感染は減少させることが可能である。しかし、都市部に比べて地方部においてワクチン接種が不十分であることが特に中国、モンゴルでの研究から明らかになった。今後は特に地方部におけるワクチン接種の徹底を図ることの重要性が明らかになった。
2. 日本では、いわゆる肝炎ウイルス検診が存在し、肝炎ウイルスに感染しているにも関わらずそのことを認識していない感染者拾い上げ制度が存在する。しかしながら、中国、ベトナム、モンゴルにはそのような制度は存在しないことが明らかになった。各国ごとに、このような新規の感染者拾い上げシステムを構築することが **HBV** 感染による肝疾患関連死を抑制するために極めて重要と考えられた。
3. 抗ウイルス療法に関しては、国毎に使用可能な抗ウイルス薬が異なっていた。**WHO** は薬剤耐性ウイルス出現頻度の低いエンテカビルやテノホビルの使用を推奨している。いずれの国もエンテカビルやテノホビルの使用は可能であった。しかしながら既に第1世代の抗ウイルス薬であるラミブジンやアデホビルによる治療を受けている患者が、いずれの国においても存在しているため、今後はそのような患者への安全なエンテカビルやテノホビルへの切り替えを行っていくことが重要と考えられた。
4. 2015年3月に **WHO** はB型肝炎の診療ガイドラインを発刊した。それに併せて昨年度のモンゴルでの第2回国際アジア肝炎シンポジウムにおいて、**WHO** 肝炎担当官による同ガイドラインの周知がなされた。昨年度のシンポジウム開催時点では、発刊後間もない時期でありガイドラインの認知度は極めて低かった。しかしながら、今年度は、参加者の間でも同ガイドラインの認知度は極めて高かった。

R-2では、**HBV** 抗ウイルス薬に対して薬剤耐性が生じた症例に対する適切な治療法に関する研究を中国で行った。アデホビルに対して耐性を示した **HBV** 感染患者に対してテルブビジンを加えた群とラミブジンを加えた群における1年後の **HBV DNA** の陰性化率と **HBe** 抗原に与える影響を解析した。その結果、**HBV DNA** 陰性化率には有意差は認めなかったが、テルブビジンを加えた群の方がラミブジンを加えた群に比べて有意に **HBe** 抗原量が低下する、あるいは **minor seroconversion** を認めることが明らかになった。これらの結果は、アデホビルに対して薬剤耐性を示した患者におけるテルブビジン

追加療法の有用性を示したものである。またベトナムではハイフォン医科大学のグループがハイフォン地区における **Injectable Drug Users** と **Female Sex Workers** における **HBV** 感染者における薬剤耐性変異の頻度を解析したが、薬剤耐性変異を有する症例は一例も存在しなかった。

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った。**B** 型肝炎を背景とした肝癌症例からの肝組織を用いた昨年度までの解析より、発癌に関与する 3 個の遺伝子を同定した。今年度はそれらの遺伝子の中で **KDM5B** に関して詳細な解析を行った。**DNA** のメチル化を調節する遺伝子の一つである **KDM5B** は、**B** 型肝炎患者で特異的に発現している遺伝子であり、特に予後不良肝癌において高発現していた。**KDM5B** は **EpCAM**、**AFP**、**NANOG** といった幹細胞マーカーの発現を誘導しており、この癌幹細胞性が肝癌の悪性化に関与していることが示された。これらの経路は **B** 型肝炎 **X** 蛋白質により活性化される **c-myc** により調節されていることが判明した。**KDM5B** の阻害剤、**siRNA** による発現抑制は癌幹細胞性を阻害し予後不良肝癌の新たな治療法になる可能性が示された。その研究成果は平成 28 年度末 *World Journal of Gastroenterology* 誌に報告した。

6-3 若手研究者育成

平成 28 年 9 月から 10 月にかけては中国、ベトナム、モンゴルからそれぞれ 1 名ずつの医師が金沢大学に 16～31 日間滞在した。外国人医師らに対して、日本人医師および研究者が、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する講義を行った。また、日本人研究者から分子生物学に必要な実験手法についても指導したほか、R-3 の一部も共同で行った。

このセミナーの開催・参加により各国医師、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。さらに習熟した分子生物学的手法を用いて、**B** 型肝炎ウイルス発癌による肝発癌機序の解明を行い、培養細胞モデルを用いて昨年度まで同定した肝癌に関わるものが示唆された遺伝子の機能解析を行いそれらの肝発癌における役割を明らかにした。また今年度は、参加者から日本の肝癌の治療に関して重点的に習得したいという要望が強かった。そのため肝癌の内科的治療、手術室での外科的治療、外来化学療法室での肝動注化学療法や放射線療法の見学時間を新たに設けた。

来日中の平成 28 年 9 月 22 日、23 日と日本側コーディネーター金子周一が会長を務めた第 12 回 **Single Topic Conference (Hepatocellular carcinoma: "New movements in the world"**、日本肝臓学会)が金沢市内のホテルで開催された。このカンファレンスには日本のみならず全世界からウイルス性肝炎、肝癌のエキスパートが参加した。来日中の 3 名もこのカンファレンスに参加し、世界の研究者との交流を深めると共に、ウイルス性肝炎、肝癌に関する最新の知見を得ることができた。またベトナムからの参加者 1 名は同カンファレンスでハイフォン医科大学における肝癌に対する治療成績に関してポスター発表を行った。

6-4 その他（社会貢献や独自の目的等）

- 平成28年9月22日、23日と日本側コーディネーター金子周一が会長を務めた国際学会第12回 Single Topic Conference (Hepatocellular carcinoma: "New movements in the in the world" 日本肝臓学会)が開催された。このカンファレンスの2日目には金子周一の強い意向で From Hepatitis to HCC, Global and regional strategies against hepatitis セッションを設けた。このセッションでは本事業参加者である中国 Hong Tang 教授、モンゴル Tsedsuren Oyusuren 教授、Duger Davaadorj 教授、ベトナムの Tang Ngoc Anh 教授に各国における肝炎、肝癌の現状や問題点を講演いただいた。さらに WPRO の肝炎部門の主席担当官 Ying Lo 氏が WHO のすすめる肝炎対策及びアジア地区における肝炎対策の問題点に関する講演を行った。これらの講演を通じて、同カンファレンスに参加したへの世界中の医師、研究者に WHO の肝炎対策の周知や中国、モンゴル、ベトナムにおける肝炎、肝癌の現状の理解が深まった。
- 近年 WHO は HBV のみならず HCV も含めた肝炎ウイルス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26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 SCREENING, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH HEPATITIS C INFECTION を、平成27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 INFECTION を発表し、その普及を図っている。さらに数年間の間に HCV に対する抗ウイルス療法は劇的に変化したため HCV ガイドラインに関しては、H28年4月に大幅な改訂が行われた。本事業では、今回の事業の参加国であるモンゴル、中国、ベトナム、日本を統括する WHO の 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った。平成28年6月の第3回国際肝炎シンポジウム (S-1) には、WPRO の肝炎主席担当官1名が参加・講演し、WHO が推進する肝炎対策の周知を行った。また日本側コーディネーター金子周一が会長を務めた国際学会第12回 Single Topic Conference (Hepatocellular carcinoma: "New movements in the world" 日本肝臓学会)にも WPRO の肝炎主席担当官を招聘し、参加した世界中の医師、研究者に同ガイドラインの普及を図った。
- 第2回肝疾患・分子生物学セミナーにモンゴルから参加した医師1名及び第3回肝疾患・分子生物学セミナーにモンゴルから参加した研究者1名が、同セミナー参加をきっかけにして、H29年度より金沢大学大学院博士課程に入学し肝炎・肝癌に関する基礎研究を行う。

6-5 今後の課題・問題点

来年度以降も3年間の本事業で構築したネットワークを継続、発展させ国際共同研究を行うため、各種研究費への応募を行い研究費の獲得を目指すこと、また研究費の獲得が不

可能な場合でも可能な限り自己資金を利用して国際交流や共同研究を継続することが重要である。

当初の計画では、R-2（薬剤耐性に関する研究）、R-3（肝発癌機序に関する研究）の実施にあたり、各国の血液、肝組織などの検体を日本へ送付し、日本で一括して解析を行う予定であった。しかしながら、国によっては臨床検体の国外への持ち出しが厳しく制限されていたため、臨床検体の収集ができなかった。しかしながら、モンゴルに関してはH28年度中に臨床検体収集のための日本、モンゴル国内での各種承認手続きが完了したためH29年度からは日本への検体の収集検体収集が可能になる。中国、ベトナムに関しても同様のシステムの構築を図っていく。

6-6 本研究交流事業により発表された論文等

- (1) 平成28年度に学術雑誌等に発表した論文・著書 2本
 うち、相手国参加研究者との共著 2本
- (2) 平成28年度の国際会議における発表 4件
 うち、相手国参加研究者との共同発表 1件
- (3) 平成28年度の国内学会・シンポジウム等における発表 2件
 うち、相手国参加研究者との共同発表 0件
- (※ 「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28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	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. TSENSUREN Oyunsuren, National University of Mongolia, School of Biology and Biotechnology, Professor				

28年度の研究 交流活動	<p>平成28年度の「第3回国際アジア肝炎シンポジウム」に向けて、事前に以下の事項に関して各国の状況の調査を依頼し、同シンポジウムにおいて発表を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 推定感染者数 2. 新規HBV感染患者発見のための取り組み 3. 効果的な治療導入対策 4. 蔓延遺伝子型 5. HBVワクチンの接種の状況とその効果 6. HBV以外のウイルス（C型肝炎ウイルス、D型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルスなど）への共感染の現況 7. HBVに対する抗ウイルス療法の現況と問題点 8. WHO HBVガイドラインと各国ガイドラインの相違点 9. WHO HBVガイドラインの普及状況
28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10%、約9000万のHBV感染者が存在すると推定され、蔓延しているHBVの遺伝子型は主にB、C型である。また1992年より有償でのvaccinationが、さらに2002年より無料のuniversal vaccinationが開始されており、それ以降、HBV感染者は著明な減少傾向を認めている。実際、1～4歳時のHBs抗原陽性率（HBV感染率）を1992年、2006年、2014年で比較すると、それぞれ9.67%、0.96%、0.32%で著明な低下が確認されている。しかし、問題点として、都市部に比べて地方部においてHBV感染率が高い傾向にあり、特に地方部におけるuniversal vaccinationの徹底が重要と考えられている。また中国ではワクチンによる新規感染の予防は国家プロジェクトとして重点的に取り組まれているが、HBV感染者を新規に拾い上げるためのいわゆる検診制度は存在せず、献血時のHBV感染スクリーニング、各病院における感染症コントロールとして感染者の拾い上げがなされている。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、アデホビル、エンテカビル、テノホビル、テルブジンである。中国全体での2014年12月時点での65213人の抗ウイルス薬の使用状況に関する調査結果も明らかにされた。その結果、使用されている抗ウイルス薬の頻度はラミブジン26.7%、アデホビル31.7%、エンテカビル30.6%、テノホビル0.4%、テルブジン10.6%、その他11%であった。このように未だにラミブジンやアデホビル、テルブジンなどの第一世代の抗ウイルス薬が約70%の患者に使用されていた。しかし2017年3月から現在使用されているテノホビルよりも骨・腎への副作用が少ない改良型のテノホビル製剤TAFが使用可能となる。そのため今後中国ではTAFが抗ウイルス療法の中心となることが予想される。また、2005年にB型肝炎に関する国内診療ガイドライン第1版が発刊され、2010年に第2版が、さらに2015年には第3版が発刊さ</p>

れた。

ベトナムでは全人口の約10-20%がHBVに感染しており、妊婦では10～16%の感染率である。HBV感染者の約10～15%がHIVに共感染している。蔓延しているHBV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年から開始されており、それ以降は新規の感染者は減少傾向を認めている。実際、2017年における10歳未満のHBV感染率は、1%にまで低下していることが確認されている。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、アデホビル、エンテカビル、テノホビルである。2015年時点でのハイフォン医科大学でのB型慢性肝炎患者170人における各薬剤の使用頻度は、ラミブジン3.5%、アデホビル5.3%、エンテカビル2.4%、テノホビル50.6%、ラミブジン+アデホビル8.8%、ラミブジン+テノホビル4.7%、テノホビル+エムトリシタビン24.7%であった。2014年ベトナム保健省がB型慢性肝炎の診療ガイドラインを発刊した。またuniversal vaccinationや母子感染予防による新規感染の予防の徹底が行われているが、検診制度は存在せず、積極的な新規感染者の拾い上げは行われていない。

モンゴルでは、全人口の約10%がHBV感染者で、その遺伝子型は主にD型であった。モンゴルにおけるB型肝炎の特徴は、HBV感染者の約70-80%がD型肝炎ウイルス(HDV)の共感染者である点である。HBV・HDV共感染者に対しては、核酸アナログ製剤は無効であり、このことがモンゴルにおけるB型肝炎治療を困難にしている一因である。モンゴルにおける10万人あたりの肝臓死亡率は世界最高水準であり、さらにモンゴルのがん死の中で肝臓が最も多いがん種である。このようにモンゴルにおけるB型肝炎ウイルス感染は極めて重要な健康課題であることが浮き彫りとなった。またuniversal vaccinationは1991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ことや都市部と比べて地方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、国内の学会や保健省で作成されたものは存在しない。それにかわり、2014年にアメリカ・スタンフォード大学のアジア肝臓センターで作成されたものや2015年に発刊されたWHO発刊のガイドラインを参考に診療が行われている。治療に関してはインターフェロン製剤、ラミブジン、エンテカビル、テノホビルが使用可能である。しかしながら、モンゴル保健省が使用を認め、安価で提供されているのは、ペグインターフェロン α 2b、ラミブジン、テノホビルのみである。特に、テノホビルに関してはギリアド社とモンゴル政府の取り決めにより2014年から月25USDと極めて安価な提供が開始された。逆にペグインターフェロン α 2aやエンテ

カビルを使用する場合は政府が公式には使用を許可していないため極めて高額である。B型慢性肝炎に対するそれぞれの抗ウイルス薬の使用頻度に関しては十分なデータ収集が行われておらず不明である。しかし、2014年からテノホビルの安価な提供が可能となったため今後はテノホビルが治療薬の中心なる事が予想される。今後の問題点としてHBVとHDV共感染患者への対応である。テノホビルは核酸アナログ製剤であり先述したように、HBVとHDV共感染に対しては無効であり、HBVとHDV共感染に対する有効な抗ウイルス療法は未だに存在しない。そのため、HBVとHDV共感染例に対する有効な抗ウイルス療法の開発及びHBVとHDV共感染患者に対する肝癌の早期発見システムの構築が急務である。universal vaccinationによる新規感染の予防の徹底が行われているが、検診制度は存在せず、積極的な新規感染者の拾い上げは行われていない。

今回のシンポジウムから、以下の事が明らかになった。

1. Universal vaccinationによりHBVの新規感染は減少させることが可能である。しかし、都市部に比べて地方部においてワクチン接種が不十分であることが中国、モンゴルで明らかになった。特に地方部におけるワクチン接種の徹底を図ることの重要性が明らかになった。
2. 日本では、いわゆる肝炎ウイルス検診が存在し、肝炎ウイルスに感染しているにも関わらずそのことを認識していない感染者拾い上げ制度が存在する。しかしながら、中国、ベトナム、モンゴルにはそのような制度は存在しないことが明らかになった。各国ごとに、新規感染者拾い上げシステムを構築することがHBV感染による肝疾患関連死を抑制するために重要と考えられた。
3. 抗ウイルス療法に関しては、国毎に使用可能な抗ウイルス薬が異なっていた。WHOは薬剤耐性ウイルス出現頻度の低いエンテカビルやテノホビルの使用を推奨している。いずれの国もエンテカビルやテノホビルの使用は可能であった。しかしながら既に第1世代の抗ウイルス薬であるラミブジンやアデホビルで使用されている患者がいずれの国においても存在しているため、今後はそのような患者への安全なエンテカビルやテノホビルへの切り替えを行っていくことが重要と考えられた。
4. 2015年3月にWHOはB型肝炎の診療ガイドラインを発刊した。それに併せて昨年度のモンゴルでの第2回国際アジア肝炎シンポジウムにおいて、WHO肝炎担当官による同ガイドラインの周知がなされた。昨年度のシンポジウム開催時点では、発刊後間もない時期でありガイドラインの認知度は極めて低かった。しかしながら、今年度

	は、参加者の間でも同ガイドラインの認知度は極めて高かった。
--	-------------------------------

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	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				
28年度の研究 交流活動	今年度は主に中国において B 型肝炎治療の中心的役割を果たしているアデホビル（以下 ADF）耐性ウイルスに対しての適切な抗ウイルス療法の選択に関して解析を行った。解析結果は、中国でのシンポジウム（S1）において発表し、日本、モンゴル、ベトナムの医師、研究者との情報共有、討論を行った。 またベトナムではハイフォン医科大学のグループがハイフォン地区における Injectable Drug Users（以下 IDU）と Female Sex Workers（以下 FSW）における HBV を含めた感染症の頻度、遺伝子型さらに抗 HBV 薬に対する薬剤耐性変異の頻度を解析した。解析結果は、中国でのシンポジウム（S1）において発表し、日本、モンゴル、ベトナムの医師、研究者との情報共有、討論を行った。				

<p>28年度の研究 交流活動から得 られた成果</p>	<p>中国における解析：まず ADF に対して耐性を示した HBV 感染患者に対して、ADF に加えてテルブビジン（以下 LdT）を投与した群（30 例）と、エンテカビル（以下 ETV）単剤に切り替えた群（28 例）におけるウイルス量（以下 HBV DNA）の陰性化率、HBe 抗原に与える影響を投与 48 週後に比較した。その結果、ADF+LdT 群の方が ETV 単剤群に比べて有意に HBV DNA の陰性化率が高かった。さらに ADF+LdT 群の方が有意に ETV 単剤群に比べて HBe 抗原量が低下する、あるいは HBe 抗原が陰性化あるいは HBe 抗体が陽転化（minor seroconversion）した。次に ADF に対して耐性を示した HBV 感染患者に対して LdT を加えた群（40 例）とラミブジン（以下 LAM）を加えた群（40 例）における 1 年後の HBV DNA の陰性化率と HBe 抗原に与える影響を解析した。その結果、HBV DNA 陰性化率には有意差は認めなかったが、ADF+LdT 群の方が ADF+LAM に比べて有意に HBe 抗原量が低下、あるいは minor seroconversion を認めた。これらの結果は、ADF に対して薬剤耐性を示した患者における LdT 追加療法の有用性を示したものである。</p> <p>ベトナムにおける解析：760 名の IDU、91 名の FSW に関して HBV、HCV、HIV の有無を解析した。それぞれの感染率は IDU では HBV 10.7%、HIV 35.9%、HCV 66.5%、FSW では HBV 11%、HIV 23.1%、HCV 34.1%であった。さらに HBV に感染していた IDU40 名、FSW10 例に関して HBV の遺伝子型を解析したところ、IDU では遺伝子型 B4 76.9%、遺伝子型 C1 21.2%、遺伝子型 I1 1.9%、FSW では遺伝子型 B4 70%、遺伝子型 C1 20%、遺伝子型 I1 10%であり、蔓延遺伝子型には両群間で有意差を認めなかった。最後に HBV に対する抗ウイルス薬の標的領域に関して、抗ウイルス薬の耐性に寄与するアミノ酸変異の有無を解析したが、全例において薬剤耐性に寄与する変異は認めなかった。</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	<p>(和文) B 型肝炎ウイルス発癌による肝発癌機序の解明</p> <p>(英文) Investigation of the Mechanism of Hepatocellular Carcinoma induced by HBV</p>				
日本側代表者 氏名・所属・職	<p>(和文) 金子周一・金沢大学・医薬保健研究域・教授</p> <p>(英文) KANEKO Shuichi, Kanazawa University, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Science, Professor</p>				
相手国側代表者 氏名・所属・職	<ol style="list-style-type: none"> HONG, Tang, Sichuan University, Department of Infectious Disease, West China Hospital, Professor 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
28年度の研究 交流活動	<p>中国、モンゴル、ベトナムにおいて、参加各国の拠点機関、協力機関における血液、肝組織などの臨床検体の収集体制の確立を進めた。最終的にはモンゴルから日本への臨床検体の収集体制を確立した。</p> <p>日本の拠点機関では、四川大学出身で2012年10月から金沢大学大学院博士課程に在学中の2名の中国人大学院生（1名は2017年3月に卒業、もう一名は2017年9月卒業予定）を中心に、S2で来日した各国からの医師・研究者3名も協力し、B型肝炎ウイルス患者から採取した肝組織および肝癌細胞株を用いた基礎研究を進めた。細胞および肝組織の解析によりB型肝炎ウイルス関連肝癌の発癌寄与遺伝子の同定を行い、それらの遺伝子を標的とした阻害剤、発現抑制薬による肝癌に対する新たな治療薬の開発を図った。</p>
28年度の研究 交流活動から得 られた成果	<p>B型肝炎を背景とした肝癌症例からの肝組織を用いた解析より、発癌に関与する3個の遺伝子を同定した。同定した遺伝子のうちDNAのメチル化を調節する遺伝子の一つであるKDM5Bは、B型肝炎患者で特異的に発現している遺伝子であり、特に予後不良肝癌において高発現していた。KDM5BはEpCAM、AFP、NANOGといった幹細胞マーカーの発現を誘導しており、この癌幹細胞性が肝癌の悪性化に関与していることが示された。これらの経路はB型肝炎X蛋白質により活性化されるc-mycにより調節されていることが判明した。KDM5Bの阻害剤、siRNAによる発現抑制は癌幹細胞性を阻害し予後不良肝癌の新たな治療法になる可能性が示された。その研究成果は平成28年度末World Journal of Gastroenterology誌に報告した。</p>

7-2 セミナー

整理番号	S-1
セミナー名	<p>(和文) 日本学術振興会研究拠点形成事業「第3回国際アジア肝炎シンポジウム」</p> <p>(英文) JSPS Core-to-Core Program “3rd International Symposium on Viral Hepatitis in Asia.”</p>
開催期間	平成28年6月27日～平成28年6月28日(2日間)
開催地(国名、都市名、)	(和文) 中国、成都、望江賓館

会場名)	(英文) China, Chengdu, Wangjiang International Hotel
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, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Science, 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) HONG, Tang, Sichuan University, Department of Infectious Disease, West China Hospital, Professor

参加者数

日本 〈人／人日〉	A.	9 / 45
	B.	0
ベトナム 〈人／人日〉	A.	4 / 16
	B.	0
モンゴル 〈人／人日〉	A.	4 / 18
	B.	0
フィリピン 〈人／人日〉	A.	1 / 4
	B.	0
合計 〈人／人日〉	A.	18 / 83
	B.	0

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）

※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、備考欄を設け、注意書きを付してください。

セミナー開催の目的	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2015年3月にWHOはHBV感染者の予防、治療に関するガイドラインを発表した。今回のシンポジウムでは、WHOのWestern Pacific Region (WPRO)、中国WHO、中国CDC、中国四川省健康局の肝炎専門官の出席も予定されている。WHOガイドラインの遂行における問題点を明らかにする。 2. 新規HBV感染患者の発見、さらに治療導入ための対策など公衆衛生学的な視点からの肝炎対策の問題点を明らかにし、さらのその改善点を協議する。 3. 各国において行っている肝炎に関する基礎研究の成果を発表し、HBV感染に伴う肝線維化、肝発癌機序の解明を図る。 4. 運営協議会を開催し、本事業の総括、本事業終了後の以降の交流計画の立案を行う。
セミナーの成果	<p>過去2年間、ベトナム、モンゴルにおいて第1回、第2回の国際アジア肝炎シンポジウムをそれぞれ開催してきたが、平成28年度は中国成都において第3回の国際アジア肝炎シンポジウムを開催した。日本、中国、ベトナム、モンゴルからコーディネーター、医師、研究者が参加したが、特に開催元の中国からは、多数の医師・研究者が参加した。さらに過去2回に引き続き今回の事業の参加国であるモンゴル、中国、ベトナム、日本を統括するWHOのWPROの肝炎部門の主席担当官1名、中国からは、中国WHO、中国CDC、四川省健康局の肝炎専門官などの保健行政担当者も参加した。シンポジウムでは各国における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、基礎研究の報告を行った。</p> <p>今年度のセミナーでは、特に中国、モンゴルにおいて1990年代より実施されているHBVに対するuniversal VaccinationによるHBV感染予防の有用性の検証及びワクチン摂取量・回数・認知度などによる感染不十分となる要因についての議論がなされた。日本においても、平成28年10月よりuniversal vaccinationが導入されており、今回のシンポジウムで議論されたHBVのuniversal Vaccinationに関する問題点は、日本におけるuniversal Vaccinationの有効な施行に関しても極めて有用と考えられた。</p> <p>シンポジウムではWHOの推奨する肝炎対策の普及・啓発、も行った。WHOは、最近HBV、HCV関連肝疾患に関する診療ガイドラインを発刊し、2030年までに世界からHBV、HCVを駆除することを打ち出している。しかしながら、それらのガイド</p>

	<p>ラインの認知度や、WHO の掲げる数値目標は依然として低い。今回のシンポジウムでは、WPRO の肝炎部門の主席担当官の出席・講演もあり、WHO ガイドラインの十分な普及や WHO の掲げる肝炎駆除の目標の周知がなされた。</p> <p>また各国コーディネーターによる運営協議会を開催した。来年度以降も3年間の本事業で構築したネットワークを継続、発展させ国際共同研究を行うため、各種研究費への応募を行うこと、研究費の獲得が不可能な場合は自己資金を利用して国際交流や共同研究を継続することを確認した。</p>		
<p>セミナーの運営組織</p>	<p>金沢大学研究推進部研究推進課学術調整係 金沢大学附属病院消化器内科</p>		
<p>開催経費 分担内容 と金額</p>	<p>日本側</p>	<p>内容 参加者旅費・宿泊費他</p>	<p>金額 3,390,540 円</p>
	<p>(中国)側</p>	<p>内容 会場費、飲食費他</p>	<p>金額 500,000 円</p>
	<p>(ベトナム)側</p>	<p>内容 負担なし</p>	
	<p>(モンゴル)側</p>	<p>内容 負担なし</p>	

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「第3回肝疾患・分子生物学セミナー」
	(英文) JSPS Core-to-Core Program “3rd Seminar for Liver Disease and Molecular Biology”
開催期間	平成28年9月22日～平成28年10月14日(23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, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Science, 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

中国 〈人／人日〉	A.	1 / 16
	B.	0
ベトナム 〈人／人日〉	A.	1 / 26
	B.	0
モンゴル 〈人／人日〉	A.	2 / 31
	B.	0
合計 〈人／人日〉	A.	4 / 73
	B.	0

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)

※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、備考欄を設け、注意書きを付してください。

セミナー開催の目的	<p>平成 26、27 年度に引き続き、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、若手研究者および若手医師とし、平成 26 年度、平成 27 年度参加した若手研究者および若手医師以外で各国から 2 名ずつの参加者を募集する。28 日間の滞在を予定し、滞在期間中、金沢大学附属病院の肝疾患専門医師、および基礎研究者が、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、講義を行う。また金沢大学附属病院の肝疾患専門医と共に金沢大学附属病院の見学を行い、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と共に、金沢大学の基礎研究者の指導の下、HBV の培養細胞複製系や HBV トランスジェニックマウスを用いた HBV に関する実験手法の習熟を図る。さらに、滞在期間中に、各国における B 型慢性肝疾患に関する診療、基礎研究に関して、意見・情報交換を行い、交流を図る。</p> <p>また平成 26 年度、平成 27 年度の本セミナーへの参加者は、R2 「B 型肝炎ウイルス発癌による肝発癌機序の解明」を実施し、肝発癌に関与していることを示唆する遺伝子群を同定した。本年度の参加者は、滞在中に昨年度までに同定した遺伝子群の肝発癌における実際の役割を検討する。</p>
セミナーの成果	<p>平成 28 年 9 月から 10 月にかけては中国、ベトナム、モンゴルからそれぞれ 1 名ずつの医師、研究者が金沢大学に 16～23 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下、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。</p> <p>このセミナーの開催・参加により各国医師、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。さらに臨床のみならず滞在期間中に 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。さらに習熟した分子生物学的手法を用いて、B 型肝炎ウイルス発癌による肝発癌機序の解明を行い、培養細胞モデルを用いて昨年度まで同定した肝発癌に関わることが示唆された遺伝子の機能解析を行いそれらの肝発癌における役割を明らかにした。</p> <p>さらに今年度は、参加者からに日本の肝発癌の治療に関して重点的に習得したという要望が強かった。そのため過去 2 年間のセミナーにはなかった取り組みとして肝発癌の内科的治療、手術</p>

		<p>室での外科的治療、外来化学療法室での肝動注化学療法や放射線療法の見学時間を新たに設けた。</p> <p>また平成28年4月に、WHOはHCV感染者に対するガイドラインの改訂版「GUIDELINES FOR THE SCREENING, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS C INFECTION」を発刊した。同ガイドライン及び日本におけるHCV感染者に対する治療法を重点的に参加者に講義した。帰国後、各参加者が、このガイドラインを各国の医療従事者への周知を行うことで普及がはかれることがおおいに期待される。</p> <p>来日中の平成28年9月22日、23日、日本側コーディネーター金子周一が会長を務めた国際学会第12回Single Topic Conference (Hepatocellular carcinoma: "New movements in the world" 日本肝臓学会)が金沢市内のホテルで開催された。このカンファレンスには日本のみならず全世界からウイルス性肝炎、肝癌のエキスパートが参加した。来日中の3名もこのカンファレンスに参加し、世界の研究者との交流を深めると共に、ウイルス性肝炎、肝癌に関する最新の知見を得ることができた。</p>
セミナーの運営組織		金沢大学研究推進部研究推進課学術調整係 金沢大学附属病院消化器内科
開催経費 分担内容 と金額	日本側	内容 参加者旅費・宿泊費他 金額 1,308,640円
	(中国)側	内容 負担なし
	(ベトナム)側	内容 負担なし
	(モンゴル)側	内容 負担なし

7-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

共同研究、セミナー以外でどのような交流（日本国内の交流を含む）を行ったか記入してください。

平成28年度は実施していない

7-4 中間評価の指摘事項等を踏まえた対応

該当無し

8. 平成28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		9/45 (1/5)	()	()	9/45 (1/5)
	2		()	()	()	0/0 (0/0)
	3		()	()	()	0/0 (0/0)
	4		()	()	()	0/0 (0/0)
	計		9/45 (1/5)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	9/45 (1/5)
中国	1	()		()	()	0/0 (0/0)
	2	1/16 ()		()	()	1/16 (0/0)
	3	()		()	()	0/0 (0/0)
	4	()		()	()	0/0 (0/0)
	計	1/16 (0/0)		0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	1/16 (0/0)
ベトナム	1	()	4/16 ()		()	4/16 (0/0)
	2	1/26 ()	()		()	1/26 (0/0)
	3	()	()		()	0/0 (0/0)
	4	()	()		()	0/0 (0/0)
	計	1/26 (0/0)	4/16 (0/0)		0/0 (0/0)	5/42 (0/0)
モンゴル	1	()	4/18 ()		()	4/18 (0/0)
	2	2/31 ()	()		()	2/31 (0/0)
	3	()	()		()	0/0 (0/0)
	4	()	()		()	0/0 (0/0)
	計	2/31 (0/0)	4/18 (0/0)		0/0 (0/0)	6/49 (0/0)
フィリピン (第三 国)	1	()	1/4 ()		()	1/4 (0/0)
	2	()	()		()	0/0 (0/0)
	3	()	()		()	0/0 (0/0)
	4	()	()		()	0/0 (0/0)
	計	0/0 (0/0)	1/4 (0/0)		0/0 (0/0)	1/4 (0/0)
合計	1	0/0 (0/0)	18/83 (1/5)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	18/83 (1/5)
	2	4/73 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	4/73 (0/0)
	3	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
	4	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
	計	4/73 (0/0)	18/83 (1/5)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	22/158 (1/5)

※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)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)

9. 平成28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	1,088,396	
	外国旅費	3,610,784	
	謝金	0	
	備品・消耗品 購入費	1,423,030	
	その他の経費	277,790	
	不課税取引・ 非課税取引に 係る消費税	0	消費税相当額は 自己負担
	計	6,400,000	
業務委託手数料		640,000	
合 計		7,040,000	

10. 平成28年度相手国マッチングファンド使用額

相手国名	平成28年度使用額	
	現地通貨額[現地通貨単位]	日本円換算額
中国	31,029 [CNY]	500,000 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。