

平成30年度研究拠点形成事業
(B. アジア・アフリカ学術基盤形成型) 実施報告書

1. 拠点機関

日本側拠点機関：	金沢大学
(中国)側拠点機関：	四川大学
(ベトナム)側拠点機関：	ハイフォン医科薬科大学
(モンゴル)側拠点機関：	モンゴル国立医科大学

2. 研究交流課題名

(和文)：東アジア地域におけるウイルス性肝疾患撲滅に寄与する研究拠点形成

(英文)：Establishment of Research Platform toward Eradication of Hepatitis Virus-related Liver Diseases in East Asia

研究交流課題に係るウェブサイト：<http://www.kubix.co.jp/eastasia/>

3. 採択期間

平成30年4月1日～平成33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・職名・氏名)：学長 山崎光悦

コーディネーター(所属部局・職名・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・職名・氏名)：(英文) Department of Infectious Disease,
 West China Hospital, Professor,
 Director of the Department, TANG Hong

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) Haiphong University of Medicine and Pharmacy

(和文) ハイフォン医科薬科大学

コーディネーター (所属部局・職名・氏名)：(英文) Department of Immuno-
Allergic-Physiopathology,
Professor, President of Haiphong University of Medicine and Pharmacy,
PHAM Van Thuc

協力機関：(英文) Hanoi Medical University

(和文) ハノイ医科大学

(3) 国名：モンゴル国

拠点機関：(英文) Mongolian National University of Medical Sciences

(和文) モンゴル国立医科大学

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文) Department of Gastroenterology,
Professor,
DUGER Davaadorj

協力機関：(英文) Mongolian Academy of Sciences

(和文) モンゴル科学アカデミー

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)・C型肝炎ウイルス(以下 HCV)などの肝炎ウイルス感染により、肝臓は慢性肝炎、肝硬変へと変化し、肝臓が高率に発生する。近年の抗ウイルス療法の劇的な進歩により、HBV・HCVのウイルス学的なコントロールが可能になりつつある。しかしながら肝炎ウイルス感染率の高い東アジアを含めた世界での肝炎ウイルス感染による肝疾患撲滅のためには、①効率的な肝炎ウイルス感染者診療システムの構築：1)HBV・HCV感染患者の効率的な発見と治療導入システムの構築、②抗ウイルス療法に伴う諸問題の解決：2)抗ウイルス剤耐性ウイルス出現機序の解明とその対策の確立、3)HBV完全排除を目指した新規抗ウイルス薬の開発、4)免疫不全ウイルス(以下 HIV)やD型肝炎ウイルス(以下 HDV)共感染例への対策の確立、③肝炎ウイルスによる肝臓に関する諸問題の解決：5)肝炎ウイルスによる肝発癌機序の解明、6)HCV駆除後肝臓診断マーカーの確立が急務である。金沢大学は拠点機関として平成26～28年度、HBV関連肝疾患撲滅を目指し、JSPS研究拠点形成事業(B. アジア・アフリカ学術基盤形成型)を実施し、中国・ベトナム・モンゴルの研究機関、世界保健機構(以下 WHO)と共に「東アジア肝炎ネットワーク」を構築し、共同研究・若手研究者の育成を行った。その結果、肝炎ウイルス関連肝疾患撲滅には、次世代シーケンサー法やマイクロアレイ法を用いた高いレベルでのヒト・

ウイルスの網羅的遺伝子解析の必要性を明らかにした実績がある。また 2017 年に本学は東アジア地域におけるウイルス性肝疾患撲滅のため WHO のウイルス性肝炎・肝癌対策を推進する collaborating center の指定を受けた。本申請課題では、先行実施課題で構築した東アジア肝炎ネットワークを利用して、対象疾患を HBV から HCV にも拡大し、肝炎・肝癌研究に関して一段高いレベルでの解析法を利用して上記課題を解決する。また各国若手研究者を本学へ積極的に受け入れることで、各種解析技術の習得や国際交流をはかり各国の肝炎・肝癌の基礎・臨床研究をリードする若手研究者の育成を図る。HCV も含めた全てのウイルス性肝疾患を標的としたプラットフォームへとステップアップし、ウイルス性肝疾患に関する病態解明から治療法までを体系的に研究教育する拠点形成を目指すものである。

5-2 平成30年度研究交流目標

<研究協力体制の構築>

平成 30 年 12 月にベトナムのハイフォンにおいて第 4 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、WHO 西太平洋支部の肝炎担当官が参加する。(第 1 回～第 3 回の国際アジア肝炎シンポジウムは平成 26～28 年度に、前回採択事業で毎年開催した。)シンポジウムの期間中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。またモンゴル及びベトナムからの HBV 単独感染、及び HBV・HDV 共感染患者の肝組織(非癌部・癌部)組織や同組織由来核酸(DNA、RNA)の金沢大学への送付に向けて、1)金沢大学における倫理委員会の承認、2)相手国研究機関倫理委員会における承認、3)相手国政府の承認を得る。これらの承認を得ることで、モンゴル及びベトナムからの上記の患者由来検体の金沢大学への送付体制を確立する。

<学術的観点>

特に、以下の 2 研究を重点的に行う予定である。

- 1) HBV・HDV 共感染による肝発癌機序の解明：HBV 感染により、正常肝は慢性肝炎から肝硬変へと変化し、さらに肝癌が発症する。一方 HDV は、一本鎖の RNA ウイルスであるが、HBV の存在下でないと感染が不可能な不完全ウイルスである。そのため肝臓への HDV の単独感染は不可能であり、HBV と HDV とは必ず共感染する必要がある。臨床的に HBV と HDV の共感染患者は、HBV 単独感染患者と比べて、肝線維化の進展が早期であり、肝癌発生率が高く、さらに肝癌の悪性度が高い事が報告されている。HDV の感染が肝線維化、肝発癌を促進していることが考えられるが、その分子生物学的機序は不明である。モンゴルでは HBV 感染患者の約 70%、ベトナムでは HBV 感染患者の約 10%が HDV に共感染している。本研究においては、HDV 感染率が極めて高いモンゴルとベトナムにおいて、HBV 感染を背景にした肝硬変・肝癌患者と HBV と HDV 共感染を背景にした肝硬変・肝癌患者に関して、肝組織(非癌部、癌部)の核酸(DNA、RNA)を次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子発現解析及び遺伝子塩基配列解析を行う。これらの解析を通して、HDV 共感染による肝線維化・肝癌促進機序の分子生物学的機序の解明を行う。モンゴル、ベトナムでは

患者からの検体収集を行い、検体を金沢大学へ送付して、金沢大学において次世代シーケンサーを用いた解析を実施する。平成 30 年度は、モンゴルとベトナムからの患者検体の収集と日本への送付体制の確立を目指す。

- 2) **HBV 完全排除を目指した新規抗ウイルス療法の開発**：HBV に対する抗ウイルス療法の主流は、HBV の DNA 産生を阻害する核酸アナログ製剤である。核酸アナログ製剤により、ウイルス量は減少するが、核内には covalently closed circular DNA (以下 cccDNA)が残存するため、核酸アナログ製剤を長期的に服用する必要がある。核酸アナログ製剤の長期服用により薬剤耐性ウイルスの出現や製剤によっては骨塩量の低下や腎障害などの副作用が懸念される。そのため、HBV を完全排除する新規治療法の開発が急務である。日本側拠点機関金沢大学のコーディネーター金子らは、これまでの解析から、4 つの遺伝子 (A,B,C,D) が HBV の複製に極めて重要な役割を果たしていることを明らかにした。しかしながらそれぞれの遺伝子が、どのように HBV 複製を制御しているかは不明である。本研究ではこれらの 4 つの遺伝子の中で、遺伝子 D に着目し、遺伝子 D による HBV 複製機序の機構の解明、さらには遺伝子 D を標的として新規抗ウイルス療法の開発を行う。平成 30 年度は、この目的を達成するため、HBV が感染している培養細胞において、遺伝子 D の過剰発現系、発現抑制系の確立し、その HBV 複製に与える影響を明らかにすることを目指す。
- 3) その他：核酸アナログ製剤耐性 HBV の出現頻度、HCV 駆除後の肝発癌頻度に関して各国の現状を調査し、12 月開催予定の第 4 回国際アジア肝炎シンポジウムで発表し、情報共有を図る。

<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・研究者セミナー、第 4 回肝疾患・分子生物学セミナーを開催する (第 1 回～第 3 回肝疾患・分子生物学セミナーは平成 26～28 年度に、前回採択事業で毎年開催した)。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・HCV のウイルス学、疫学さらに HBV・HCV 関連肝疾患の診断、治療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・C 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・C 型慢性肝炎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) >

12 月開催予定の第 4 回国際アジア肝炎シンポジウムには WHO 西太平洋支部の肝炎担当官も参加することにより、同シンポジウム参加者に対しての WHO の発刊した HBV・HCV 診療ガイドラインの周知を図る。さらに各国参加者には、帰国後各国での同ガイドラインの普及を依頼する。このことは WHO の発刊した HBV・HCV 診療ガイドラインの東アジア地区における同ガイドラインの普及に寄与することが期待される。

さらに日本側拠点機関の研究協力者 2-3 名が、モンゴル郊外 (以前より交流実績のあるア

ーカンガイ州を予定)に1週間滞在し、現地の医療スタッフに対して肝炎ウイルス感染の診断法、治療法のレクチャー、WHOの発刊したHBV・HCV診療ガイドラインの普及を行う。

6. 平成30年度研究交流成果

<研究協力体制の構築>

平成26～28年度に、前回採択事業において第1回～第3回の国際アジア肝炎シンポジウムを開催したのに引き続き、平成30年11月16日と11月17日にベトナムのハイフォンにおいて第4回国際アジア肝炎シンポジウム(S-1)を開催した。このシンポジウムには、各国拠点機関コーディネーターや協力機関の責任者、医師、研究者、WHO西太平洋支部(以下WPRO)、WHO-ベトナムの肝炎担当官が参加した。シンポジウムの期間中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った。その結果、平成31年度(2019年度)は5月にモンゴルのウランバートルで第5回国際アジア肝炎シンポジウムを開催すること、平成32年度(2020年度)は中国の四川で第6回国際肝炎シンポジウムを開催することを決定した。また若手研究者・医師の育成を目指した第4回～第6回の肝疾患・分子生物学セミナー金沢大学(日本、金沢市)で毎年開催すること、参加対象は、若手研究者及び若手医師とし、中国、ベトナム、モンゴルからそれぞれ1名ずつの参加者を募集することを決定した(尚、平成26～28年度に、前回採択事業において第1回～第3回肝疾患・分子生物学セミナーの国際アジア肝炎シンポジウムを毎年金沢大学で開催した)。

さらに、モンゴル及びベトナムからのHBV単独感染、及びHBV・HDV共感染患者の肝組織(非癌部・癌部)や同組織由来核酸(DNA、RNA)の金沢大学への送付に向けた体制を確立した。金沢大学ではモンゴル、ベトナムの患者組織を用いた遺伝子解析の実施に関して金沢大学

ヒトゲノム遺伝子解析倫理審査委員会の承認をえた。またモンゴルに関しても施設内・国内の承認をえたのち、45人分の患者肝組織由来核酸のモンゴルから金沢大学への送付を受けた。ベトナムに関しては、金沢大学ーハイフォン医科薬科大学間で、共同研究と肝組織由来核酸の金沢大学への供与に向けた大学間覚書を締結した。このように当初の予定通り、金沢大学、モンゴル、ベトナムにおいてそれぞれ共同研究に必要な手続きを完了した。

<学術的観点>

(1) HBV・HDV共感染による肝発癌機序の解明:

モンゴルからえられたHBV単独感染者の肝組織(癌部・非癌部)及びHBV・HDV共感染患者の肝組織(癌部、非癌部)由来のRNA計11人分を次世代シーケンサーにより網羅的に解析を行った。その結果、HBV・HDV共感染患者の肝癌組織由来RNAにはいくつか特徴的な遺伝子変異を認めた。しかし、解析を行った11名のうち、HBV・HDV共感染患者は2名と少ないため、ベトナムの患者組織も含めたより多くの患者での検証が必要と考えられる。

(2) HBV完全排除を目指した新規抗ウイルス療法の開発:

日本側拠点機関金沢大学のコーディネーター金子らは、これまでの解析から、4つの遺伝子(A,B,C,D)がHBVの複製に極めて重要な役割を果たしていることを明らかにした。しかしながらそれぞれの遺伝子が、どのようにHBV複製を制御しているかは不明である。本研究ではこれらの4つの遺伝子の中で、遺伝子Dに着目し、遺伝子DによるHBV複製機序の機構の解明を行った。HBVの培養細胞系を用いた解析から以下のことが明らかになった。遺伝子Dの過剰発現によりHBVの細胞内への侵入は抑制される。しかし、細胞内へ侵入したHBVの複製は、遺伝子Dの過剰発現により増強し、発現抑制により抑制される。このように遺伝子Dは、HBVの細胞内への侵入、細胞内での複製において相反する役割を果たしていることが明らかになった。

(3) その他：

現在B型肝炎の治療薬の中心薬剤であるテノフォビルに関しては、薬剤耐性ウイルスの出現頻度は、ベトナム、中国、モンゴル、日本いずれの国においても極めて低く、臨床上の問題となっていないことが明らかとなった。HCV駆除後の肝発癌頻度に関しては、金沢大学からは3年で累積発癌率1.8%のデータを提示した。しかし、ベトナム、中国、モンゴルではHCV駆除後の肝癌のサーベイランス体制が確立されておらず、データ提示が困難であった。今後は、日本以外の国においてもHCV駆除後の肝癌のサーベイランス体制の確立が急務であることが明らかになった。

<若手研究者育成>

平成30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、ベトナム、モンゴルから1名の若手医師・若手研究者が、金沢大学に12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。

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ウイルス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特にHBVの培養細胞感染系を中心とした基礎実験を介して、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-2HBV完全排除を目指した新規抗ウイルス療法の開発の一部も実施した。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ウイルス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、ベトナム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、2019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(S-1)には、金沢大学医学部医学科の学生5名もマッチングファンドを用いて参加した。これにより医学部医学科学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(本事業経費外)。

<その他(社会貢献や独自の目的等)>

WHOは2030年までの肝炎ウイルスの撲滅を掲げているが、この目標を達成するためには、東アジア地域における肝炎ウイルス撲滅が必須である。金沢大学は2017年にWHOの

ウイルス性肝炎・肝癌対策を推進する collaborating center の指定を受けた。WHO collaborating center (以下 WHO-CC) は国内、各国間、地域および地域間などグローバルなレベルで、国際的な協力ネットワークを作り、WHO の活動を支持することができる優れた施設として、WHO 本部事務局長より直接指定される組織である。このように金沢大学は、WHO-CC として、東アジア地域におけるウイルス性肝疾患撲滅のための活動を行っている。本事業では、WHO-CC として 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 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や WHO すすめる肝炎対策の普及を図ることも目的とする。11 月のベトナムでの第 4 回国際アジア肝炎シンポジウム (S-1) には WPRO 及び WHO ベトナムの肝炎部門の専門官も参加し、講演を行った。これによりモンゴル、中国、モンゴル WHO の肝炎ガイドラインの普及・啓発や世界レベル及び西太平洋領域でのウイルス性肝炎対策や課題の共有がなされた。

また WHO-CC の活動の 1 つとして、医師、看護師などの医療従事者向けに WHO の肝炎ガイドラインをわかりやすく解説した 'Training Module' を英語で作成して、Web 上に公開した (<http://www.m-kanazawa.jp/whocc/en/module/index.html> 参照)。さらに、金沢大学の医師 2 名が 2018 年 11 月にモンゴルのウランバートルで開催された医療従事者向けの肝炎講習会に trainer として参加した。この講習会は、WHO-モンゴルが主催し、上述した 'Training Module' を用いて講習を行った (本事業経費外)。

WHO-CC としてのこれらの取り組みは、本研究課題の目的である '東アジア地域におけるウイルス性肝疾患撲滅に寄与' に大きく寄与すると考えられる。

<今後の課題・問題点>

共同研究 R-1 を行うためには、モンゴルとベトナムから十分な数の患者肝組織由来核酸を入手する必要がある。モンゴルに関しては、既に患者肝組織由来核酸の金沢大学への輸送体制が確立した。平成 30 年度は、モンゴルから 45 名分の核酸の供与を受けた。しかし、次世代シーケンサーでの解析に十分な品質の RNA は、11 名分にとどまり、残りの 34 名分は degradation 等の問題があり解析困難であった。そのため、今後、高品質な RNA の輸送システムの確立を行う必要がある。平成 30 年 11 月の第 4 回国際アジア肝炎シンポジウム (S-1) の期間中に、日本、モンゴルの担当で、改善点に関して討論を行ったので、今後の改善が大いに期待される。ベトナムに関しては、研究を実施するにあたっての必要な手続きは終了したが、患者肝組織由来核酸の金沢大学への輸送体制は未確立であり、早急に体制を確立する必要がある。

7. 平成 30 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 30 年度	研究終了年度	平成 32 年度
共同研究課題名	(和文) HBV・HDV 共感染による肝発癌機序の解明				

	(英文) Elucidation of mechanisms how HBV and HDV coinfection promotes hepatocarcinogenesis.
日本側代表者 氏名・所属・ 職名・研究者番号	(和文) 金子周一・金沢大学・医薬保健研究域・教授・1-1 (英文) KANEKO Shuichi, Kanazawa University, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Science, Professor,1-1
相手国側代表者 氏名・所属・ 職名・研究者番号	(英文) 1. PHAM Van Thuc, Haiphong University of Medicine and Pharmacy, Department of Immuno-Allergic-Physiopathology, President of Haiphong University of Medicine and Pharmacy, 3-1 2. DUGER Davaadorj, Mongolian National University of Medical Sciences, Department of Gastroenterology, Professor, 4-1
30年度の 研究交流活動	モンゴル及びベトナムからの HBV 単独感染、及び HBV・HDV 共感染患者の肝組織（非癌部・癌部）組織や同組織由来核酸（DNA、RNA）の金沢大学への送付に向けた体制を確立した。金沢大学ではモンゴル、ベトナムの患者組織を用いた遺伝子解析の実施に関して金沢大学ヒトゲノム遺伝子解析倫理審査委員会の承認をえた。またモンゴルに関しても施設内・国内の承認をえたのち、45 人分の患者肝組織由来核酸のモンゴルから金沢大学への送付を受けた。ベトナムに関しては、金沢大学－ハイフォン医科薬科大学間で、共同研究と肝組織由来核酸の金沢大学への供与に向けた大学間覚書を締結した。 *R1 は、患者肝組織由来核酸の収集と輸送であり、派遣・受入は該当無し。
30年度の 研究交流活動 から得られた 成果	モンゴルからえられた HBV 単独感染者の肝組織（癌部・非癌部）及び HBV・HDV 共感染患者の肝組織（癌部、非癌部）由来の RNA 計 11 人分を次世代シーケンサーにより網羅的に解析を行った。その結果、HBV・HDV 共感染患者の肝癌組織由来 RNA にはいくつか特徴的な遺伝子変異を認めた。

整理番号	R-2	研究開始年度	平成 30 年度	研究終了年度	平成 32 年度
共同研究課題名	(和文) HBV 完全排除を目指した新規抗ウイルス療法の開発 (英文) Exploration of anti-HBV treatment to completely eradicate HBV				
日本側代表者 氏名・所属・	(和文) 金子周一・金沢大学・医薬保健研究域・教授・1-1				

職名・研究者番号	(英文) KANEKO Shuichi, Kanazawa University, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Science, Professor,1-1
相手国側代表者 氏名・所属・ 職名・研究者番号	(英文) 1. PHAM Van Thuc, Haiphong University of Medicine and Pharmacy, Department of Immuno-Allergic-Physiopathology, President of Haiphong University of Medicine and Pharmacy, 3-1 2. DUGER Davaadorj, Mongolian National University of Medical Sciences, Department of Gastroenterology, Professor, 4-1 3. TANG Hong, Sichuan University, Department of Infectious Diseases, West China Hospital, Professor, 2-1
30年度の 研究交流活動	日本側拠点機関金沢大学のコーディネーター金子らは、これまでの解析から、4つの遺伝子(A,B,C,D)がHBVの複製に極めて重要な役割を果たしていることを明らかにした。しかしながらそれぞれの遺伝子が、どのようにHBV複製を制御しているかは不明である。本研究ではこれらの4つの遺伝子の中で、遺伝子Dに着目し、遺伝子DによるHBV複製機序の機構の解明を行った。 またこの研究の一部(遺伝子Dの過剰発現によるHBVの細胞内侵入への影響に関する解析)は、S-2のため来日した中国、ベトナム、モンゴルからの研究者が行った。 相手国：中国、ベトナム、モンゴル 人数：計3人 期間：平成30年9月24日～平成30年10月5日(12日間)
30年度の 研究交流活動 から得られた 成果	遺伝子Dの過剰発現によりHBVの細胞内への侵入は抑制される。しかし、細胞内へ侵入したHBVの複製は、遺伝子Dの過剰発現により増強し、発現抑制により抑制されることが明らかになった。このように遺伝子Dは、HBVの細胞内への侵入、細胞内での複製において相反する役割をはたしていることが明らかになった。

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「第4回国際アジア肝炎シンポジウム」 (英文) JSPS Core-to-Core Program “4th International Symposium on Viral Hepatitis in Asia”

開催期間	平成 30 年 11 月 16 日 ～ 平成 30 年 11 月 17 日 (2 日間)
開催地 (国名、都市名、会場名)	(和文) ベトナム、ハイフォン、ハイフォン医科薬科大学
	(英文) Vietnam, Haiphong, Haiphong University of Medicine and Pharmacy
日本側開催責任者 氏名・所属・職名・ 研究者番号	(和文) 金子周一・金沢大学・医薬保健研究域・教授・1-1
	(英文) KANEKO Shuichi, Kanazawa University, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Science, Professor,1-1
相手国側開催責任者 氏名・所属・職名・ 研究者番号 (※日本以外での開催の場合)	(英文) PHAM Van Thuc, Haiphong University of Medicine and Pharmacy, Department of Immuno-Allergic-Physiopathology, President of Haiphong University of Medicine and Pharmacy, 3-1

参加者数

派遣先		セミナー開催国	備考
日本 〈人／人日〉	A.	12/ 64	A:10名5日、2名7日 B:5名7日
	B.	5	
中国 〈人／人日〉	A.	3/ 12	
	B.	0	
モンゴル 〈人／人日〉	A.	2/ 9	1名4日、1名5日
	B.	0	
ベトナム 〈人／人日〉	A.	7/ 14	
	B.	40	
フィリピン 〈人／人日〉	A.	1/ 4	
	B.	0	
合計 〈人／人日〉	A.	25/ 103	
	B.	45	

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>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 各国における肝炎対策の現状や問題点を発表することで、課題の共有を図る。 2. 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・HCV 感染に伴う肝線維化、肝発癌機序の解明を図る。 3. WHO の HBV・HCV 診療ガイドラインの紹介、参加者への周知を図る。 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。
<p>セミナーの成果</p>	<ul style="list-style-type: none"> • モンゴル、中国、ベトナム、日本のウイルス性肝炎に関する疫学（感染者数、感染率、蔓延しているウイルスの遺伝子型）や、使用可能な抗ウイルス薬の種類、政府がすすめる肝炎対策、肝炎医療に対する社会保障制度等に関して発表し、各国における肝炎対策現状や問題点を共有した。 • モンゴル、ベトナムでは HBV・HDV 共感染率が高く、共感染者からは高率に肝硬変への進展、肝発癌を認めることが報告された。HDV 感染の効率的な診断法や治療法の確立が急務であることが明らかになった。 • HBV ウイルス量が高い妊婦に対して、母子感染予防を目的とした抗ウイルス療法の投与を行うことの是非に関して討論を行った。現状では、国によって対応が異なっており、WHO のガイドラインでも対応は明記されていない。しかし、HBV ウイルス量が高い場合には、新生児への HBV ワクチン投与で母子感染を予防できない可能性があること、妊娠後期における核酸アナログ製剤の投与の母子への安全性は確立されていることなどから、HBV ウイルス量が高い妊婦には核酸アナログ製剤の投与を行ってもよいのではないかという意見に集約された。 • WPRO、WHO-ベトナムの肝炎担当官が参加・講演を行い、シンポジウム参加者への WHO の肝炎ガイドラインの普及・啓発や世界レベル及び西太平洋領域でのウイルス性肝炎対策や課題の共有がなされた。 • 運営協議会を開催し、2019 年度モンゴルのウランバートル、2020 年度に中国の成都で、第 5 回・6 回の国際アジア肝炎シンポジウムを開催すること、毎年金沢大学で若手研究者を対象とした肝疾患・分子生物学セミナーを開催することを決定した。 • 金沢大学において肝癌患者の肝癌組織から樹立した肝癌細胞

	株の網羅的遺伝子解析から、肝臓に対する分子標的薬耐性に関与する遺伝子を同定したことを報告した。同様の研究手法を用いてモンゴル、ベトナムから収集している肝組織由来核酸を解析することで、HBV・HDV 共感染による肝発癌機序の解明 (R-2) が可能であることを報告した。		
セミナーの運営組織	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 ハイフォン医科薬科大学		
開催経費 分担内容 と金額	日本側	内容 参加者旅費・宿泊費	金額 3,455,000 円
	(ベトナム) 側	内容 会場費	

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4回肝疾患・分子生物学セミナー」
	(英文) JSPS Core-to-Core Program “4th Seminar for Liver Diseases and Molecular Biology“
開催期間	平成30年9月24日～平成30年10月5日(12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・職名・ 研究者番号	(和文) 金子周一・金沢大学・医薬保健研究域・教授・1-1
	(英文) KANEKO Shuichi, Kanazawa University, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Science, Professor,1-1
相手国側開催責任者 氏名・所属・職名・ 研究者番号 (※日本以外での開催の場合)	(英文)

参加者数

派遣先 派遣元	セミナー開催国 (日本)		備考
	A.	B.	
(モンゴル)	A.	1/13	
	B.	0	
(ベトナム)	A.	1/15	
	B.	0	
(中国)	A.	1/14	
	B.	0	
合計 〈人/人日〉	A.	3/42	
	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）

※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。

セミナー開催の目的	<p>このセミナーは若手研究者・医師の育成を目指すものである。参加対象は、若手研究者および若手医師とし、中国、ベトナム、モンゴルからそれぞれ1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・HCVのウイルス学、疫学さらにHBV・HCV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・C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と共に、金沢大学の基礎研究者の指導の下、HBV・HCVの培養細胞複製系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・C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。またこの本セミナーへの参加者は、R-2「HBV完全排除を目指した新規抗ウイルス療法の開発」に関する基礎実験も行う。</p>		
セミナーの成果	<p>平成30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若手研究者・医師が1名ずつ来日、金沢大学に12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HBV・HDV共感染による肝発癌機序の解明(R-1)の一部も行った。(特に遺伝子Dの過剰発現によるHBVの細胞内侵入への影響に関する解析は、S-2のため来日した中国、ベトナム、モンゴルからの研究者が行った。)</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ウイルス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特にHBVの培養細胞への感染実験を通じて、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ウイルス性肝疾患の基礎研究、臨床の問題点の相互理解を深めた。</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	内容 外国旅費	金額 922,000円

8. 平成30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		0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (0 / 0)
	2		0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (0 / 0)
	3		0 / 0 (/)	11 / 59 (6 / 40)	0 / 0 (/)	11 / 59 (6 / 40)
	4		0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (0 / 0)
	計		0 / 0 (0 / 0)	11 / 59 (6 / 40)	0 / 0 (0 / 0)	11 / 59 (6 / 40)
中国	1	0 / 0 (/)		0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (0 / 0)
	2	1 / 14 (/)		0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	1 / 14 (0 / 0)
	3	0 / 0 (/)		3 / 12 (/)	0 / 0 (/)	3 / 12 (0 / 0)
	4	0 / 0 (/)		0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (0 / 0)
	計	1 / 14 (0 / 0)		3 / 12 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	4 / 26 (0 / 0)
ベトナム	1	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)		0 / 0 (/)	0 / 0 (0 / 0)
	2	1 / 15 (/)	0 / 0 (/)		0 / 0 (/)	1 / 15 (0 / 0)
	3	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)		0 / 0 (/)	0 / 0 (0 / 0)
	4	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)		0 / 0 (/)	0 / 0 (0 / 0)
	計	1 / 15 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	1 / 15 (0 / 0)
モンゴル	1	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)		0 / 0 (0 / 0)
	2	1 / 13 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)		1 / 13 (0 / 0)
	3	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	2 / 9 (/)		2 / 9 (0 / 0)
	4	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)		0 / 0 (0 / 0)
	計	1 / 13 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	2 / 9 (0 / 0)		3 / 22 (0 / 0)
フィリピン (第三国)	1	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (0 / 0)
	2	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (0 / 0)
	3	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	1 / 4 (/)	0 / 0 (/)	1 / 4 (0 / 0)
	4	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (0 / 0)
	計	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	1 / 4 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	1 / 4 (0 / 0)
合計	1	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	2	3 / 42 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	3 / 42 (0 / 0)
	3	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	17 / 84 (6 / 40)	0 / 0 (0 / 0)	17 / 84 (6 / 40)
	4	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	計	3 / 42 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	17 / 84 (6 / 40)	0 / 0 (0 / 0)	20 / 126 (6 / 40)

※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。

※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。

8-2 国内での交流実績

第1四半期	第2四半期	第3四半期	第4四半期	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30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	0	
	外国旅費	4,377,160	
	謝金	90,000	
	備品・消耗品購入費	1,166,445	
	その他の経費	366,395	
	不課税取引・非課税取引に係る消費税	0	大学にて別途負担
	計	6,000,000	
業務委託手数料		600,000	
合 計		6,600,000	