

【1. 日本側拠点機関名】金沢大学

【2. 日本側コーディネーター氏名】金子周一

【3. 日本側協力機関名】福井大学

【4. 研究課題名】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

【5. 研究分野】

ウイルス学、肝臓病学、公衆衛生学

【6. 実施期間】2018年4月～2022年3月(4年間)

【7. 交流相手国との中核的な国際研究交流拠点形成】

金沢大学が中心となり、以下のように「東アジア肝炎ネットワーク」を構築し、このネットワークを活用し、ウイルス性肝炎に関する共同研究、若手研究者の育成、WHOのウイルス性肝炎対策の普及・啓発を行った。

拠点機関

四川大学(中国)

ハイフォン医科薬科大学(ベトナム)

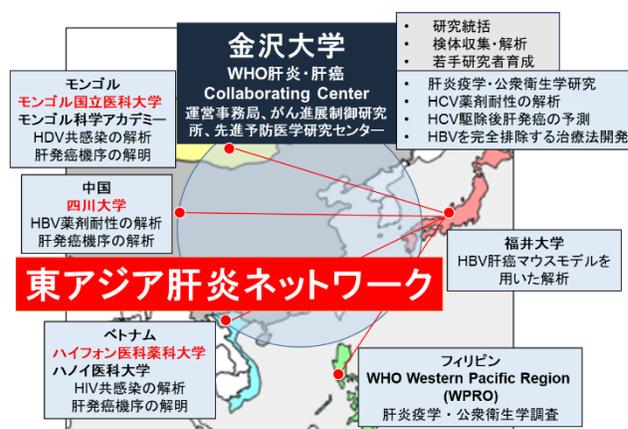
モンゴル国立医科大学(モンゴル)

協力機関

ハノイ医科大学(ベトナム)

モンゴル科学アカデミー(モンゴル)

WHO Western Pacific Region (WPRO、フィリピン)



【8. 次世代の中核を担う若手研究者の育成】

2018年および2019年にそれぞれ1回ずつ、肝疾患・分子生物学セミナー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、金沢大学に約2週間滞在し、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指導の元、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、HBV完全駆除を目指した新規抗ウイルス療法の開発に関する基礎研究も実施した。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。2020年以降は、コロナウイルスの感染拡大に伴う渡航制限のため、同セミナーは開催できなかった。

【9. 研究の背景・目的等】

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、肝臓は慢性肝炎から肝硬変へと変化する。さらに肝硬変からは肝癌が高率に発生する。2013年のthe Global Burden of Disease Study (GBD2013, Lancet 2015)によると、肝炎ウイルスに起因する肝硬変・肝癌などの肝疾患により年間約145万人が死亡している。これは3大感染症(HIV、結核、マラ

リア)を上回っており、肝炎ウイルス感染症は、現在地球上で最も重篤な感染症である。さらに東アジア・オセアニア地域は全世界の肝炎ウイルス関連肝疾患死亡者数の約 40%を占めており、東アジアでの肝炎ウイルス関連肝疾患研究は地域的な重要性を有する。金沢大学は、東アジア地域におけるウイルス性肝疾患撲滅のため、2017 年に WHO のウイルス性肝炎・肝癌対策を推進する collaborating center (WHO-CC) の指定を受けた。WHO は 2030 年までの肝炎ウイルス感染の制圧を掲げているが、肝炎ウイルス感染の制圧とそれに続く肝硬変・肝癌などの肝炎ウイルス関連肝疾患の撲滅に向けては以下のように解決すべき多くの学術的課題が存在する。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 完全駆除を目指した新規抗ウイルス薬の開発、4)HIV や D 型肝炎ウイルス (以下 HDV) 共感染例への対策の確立、5)肝炎ウイルスによる肝発癌機序の解明、6)HCV 駆除後肝癌診断マーカーの確立。本申請課題は、ウイルス性肝疾患に関して優れた研究実績を有し、WHO-CC である金沢大学が中心となって、十分な交流実績を有する中国、ベトナム、モンゴルの研究機関、さらに WHO と共にこれらのウイルス性肝疾患の撲滅に必須な学術的な課題の解決にあたるものである。

【10. 成果・今後の抱負等】

シンポジウムの開催：2018 年 11 月 16 日、17 日ベトナムのハイフォン医科薬科大学において第 4 回ウイルス性肝炎国際シンポジウムを開催した。日本、中国、ベトナム、モンゴル、WPRO の拠点・協力機関の研究者に加えて、ベトナム保健省、在ベトナム日本大使館、国際協力機構の関係者、金沢大学医薬保健学総合研究科および医学類の学生も参加した。さらに、2019 年 5 月 17 日モンゴルのウランバートルにおいて第 5 回ウイルス性肝炎国際シンポジウムを開催した (右下集合写真)。このシンポジウムは、モンゴル消化器病週間の 3 日目に組み込まれての開催であったため、日本、中国、ベトナム、モンゴル、WPRO の拠点・協力機関の研究者に加えて、モンゴル中から多くの医療関係者が参加した。またモンゴル保健省、在モンゴル日本大使館の関係者も参加した。これらのシンポジウムの開催では、各国における肝炎対策の現状と問題点を共有し、その解決策を討論した。また WHO が推進する肝炎対策の普及啓発を行い、各拠点・協力機関が実施している肝炎基礎研究の発表を行った。

HBV・HDV 基礎研究：モンゴルでは、HBV と HDV の共感染例が非常に多く、HBV 単独感染に比べて肝硬変、肝癌へ早期に進展することが知られていた。今回、その分子生物学的機序を解明するため、モンゴルから肝癌組織由来 RNA を収集し、金沢大学へ送付し、RNAseq 解析を行った。その結果 HBV・HDV に共感染した肝癌特異的に未報告の融合遺伝子を同定した (未発表データ)。また、レポーター遺伝子を用いた新規 HBV 感染モニタリングシステムを作成し、特許出願を行い、論文投稿中である。この新規 HBV 感染モニタリングシステムを用いて、約 1200 種類の薬剤の抗 HBV 効果を検証し、HBV 複製を抑制する可能性のある薬剤を複数同定した (未発表データ)。さらに HBV の新規抗ウイルス療法の標的となる蛋白質を同定し、現在論文投稿中である。これらの研究の一部は、肝疾患・分子生物学セミナーで来日した各国の若手医師・研究者が実施した。



WHO-CC としての活動：WHO-CC として、今回の事業を通じ、モンゴル、中国、モンゴルにおける WHO の肝炎ガイドラインや WHO の肝炎対策の普及を通じて、WHO の掲げる 2030 年までの肝炎ウイルスの撲滅に向けて大きく貢献をした。

今後の抱負：本事業で構築した国際共同研究プラットフォーム「東アジア肝炎ネットワーク」を活用し、WHO-CC の責務を果たしつつ、引き続き 2030 年までの肝炎ウイルスの撲滅に寄与する活動を継続していく予定である。