

研究交流計画の目標・概要

【研究交流目標】交流期間（最長3年間）を通じての目標を記入してください。実施計画の基本となります。（自立的で継続的な国際研究交流拠点の構築と次世代の中核を担う若手研究者の育成の観点からご記入ください。）

本申請では、metagenomic next generation sequencing (mNGS)診断の臨床応用を目指す東南アジア各国の中核感染症研究機関と協働し、「**東南アジア mNGS 診断拠点の形成**」の実現を図るための研究交流計画を提案する。

mNGS は検体に含まれる核酸の網羅的解析により病原体の DNA あるいは RNA を検出する方法で、理論上全ての病原体が単一の方法で診断可能になる他、これまで顧みられることのなかった不明熱の原因病原体や新規病原体の特定も可能になるため、**将来、標準的な感染症診断法の1つとなる**ことが期待されている。しかしながら、現状では臨床応用するには未だ高コストであり普及には至っていない。特に核酸精製とライブラリー構築がボトルネックになっているが、我々は**劇的なコスト削減を可能とする検体プール法、mNGS enhanced by group testing algorithm (mEGA)法の開発に成功**している（業績1）。さらに、フラビウイルス感染症（業績4）や、髄膜炎診断に特化した mNGS 診断についても開発も進めている。

本事業では、これら技術の開発及び最適化を北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所で行い、臨床検体を用いた評価を、タイ国立衛生研究所、マヒドン大学熱帯医学部、ベトナム国立衛生疫学研究所、バングラディッシュ Evercare 病院ダッカ、および、北海道大学 One Health Research Center で実施することで、mNGS 診断を実施可能な拠点を各国に確立する。また、各機関は通常業務として感染症診断を行っていることから、mNGS 診断の有効性・可能性を示し標準プロトコールとして採用されること、すなわち、**mNGS 診断の業務化により拠点の自立的かつ継続的な維持・発展、および、若手研究者の育成が自然と図られる**。加えて、人獣共通感染症出現メカニズムの理解に資する学術基盤となることを期待して、本事業により得られるヒト感染性配列を収蔵するデータベース（Human Pathogen Reads Archives）を立ち上げる。

【研究交流計画の概要】我が国と交流相手国の拠点同士の協力関係に基づく多国間交流として、どのように共同研究、セミナー、研究者交流を効果的に組み合わせて実施するか、研究交流計画の概要を記入してください。

共同研究

北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所では、髄膜炎原因病原体の網羅的検出系の確立、Pan-Flavi-nanopore 法をパラミクソウイルス属、フィロウイルス属、エンテロウイルス属等に展開した新規系（Pan-X-nanopore 法）の開発、および、それらの multiplex 化、mEGA 法に係る検体種別の核酸精製法の最適化、核酸増幅系の評価、および、宿主由来配列の実験的除去法の開発を行う。**タイ国立衛生研究所**、および、**マヒドン大学熱帯医学部**では、髄膜炎原因病原体の網羅的検出系について、臨床検体を用いた評価を行う。**ベトナム国立衛生疫学研究所**では、Pan-X-nanopore 法の臨床検体を用いた評価を行う。**バングラディッシュ Evercare 病院**では、臨床検体を用いた mEGA 法の評価を行う。

セミナー

初年度は、北海道大学においてキックオフセミナーを開催する。次年度はタイ国立衛生研究所で、最終年度は北海道大学でセミナーを実施する。その際、各拠点が担当および評価した方法について情報交換を図ると共に、相互に技術の共有を図るための workshop も併せて開催する。

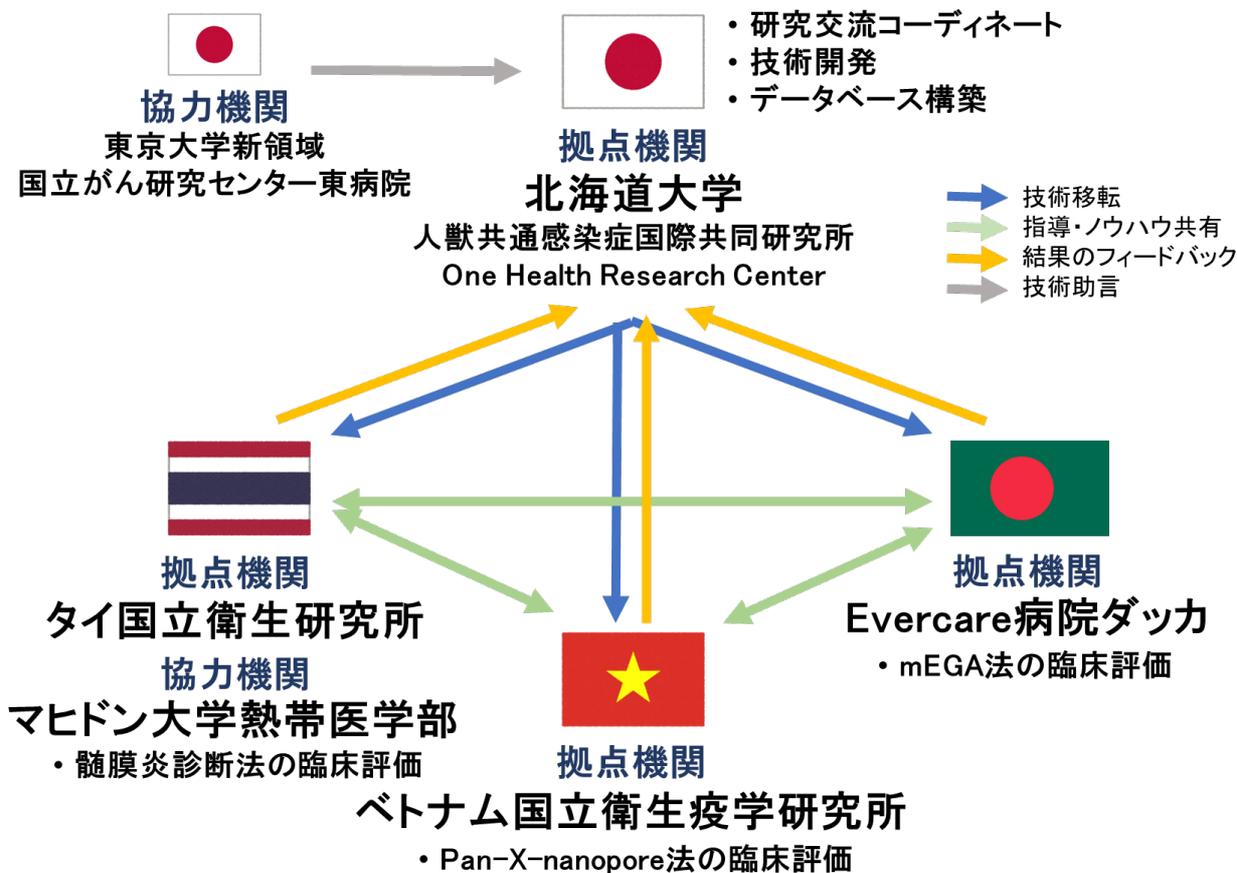
研究者交流

各拠点が担当した方法を他拠点にも実装するため、**拠点間で相互に指導**しあう。その際、検査の現場を担う**若手研究者を各拠点に派遣**することで、国境を越えた活躍につながる機会を与える（将来は拠点間の国際人材交流を目論む）。奨学金情報の共有も行き、特に北海道大学国際感染症学院への入学を積極的に斡旋することで、国際的な人材還流も図る。

[実施体制概念図] 本事業による経費支給期間(最長3年間)終了時までには構築する国際研究交流ネットワークの概念図を描いてください。

東南アジアmNGS診断拠点の形成

- 北海道大学においてmNGS診断に係る技術開発を行う
- 各海外拠点が分担して各技術の臨床評価を行う
- 有用性が認められた技術は拠点間で共有し、各現場に実装する
- mNGS診断の現場実装(業務化)により、拠点の維持・発展を図る
- 診断業務と協働してヒト感染性配列のDBを作成することで、人獣共通感染症出現メカニズムの解明に資する学術基盤を提供する



技術内容2	髄膜炎網羅的診断	Pan-X-nanopore法	mEGA法
技術概要	髄膜炎の主要病原体を16S rRNA, 18S rRNA, HSV, VZVの一括PCRで検出する	Pan-Flavi-nanopore法を他のウイルス属へ展開し、multiplex化することで、主要ウイルスの半網羅的検出を低コストで実現する	検体からの核酸精製とライブラリーを超並列で行うことで、1検体1000円程度でmNGS診断を実現する
本事業で行う技術開発	一括PCR系の確立と、ヒト18S配列増幅抑制を行うためのblocking PCRの最適化	他ウイルス属への展開とmultiplex化	各検体(血液、尿、糞便etc)からの核酸調整法の最適化と、ヒト配列除去法の開発
技術的な難易度	☆	☆☆	☆☆☆
網羅性	☆	☆☆	☆☆☆
臨床評価用の検体数	500	500	2,000
臨床評価主担当	タイ拠点	ベトナム拠点	バングラディッシュ拠点
公的認証の取得	目指す	今後の課題	今後の課題
ねらい	mNGS診断の業務としての実装を、他に先駆けて実現する	診断需要の高い病原体を対象に、コスト・感度共に既存法を上回る診断法の確立を目指す	新規病原体の発見を含む、不明熱診断におけるmEGA法の有用性を実証する