

研究拠点形成事業
平成 25 年度 実施報告書
B.アジア・アフリカ学術基盤形成型 (※)

(※ 該当しない交流形態を削除してください。)

1. 拠点機関

日本側拠点機関：	東京大学
(インドネシア)拠点機関：	サムラトランギ大学
(タイ)拠点機関：	マヒドン大学

2. 研究交流課題名

(和文)：マラリア原虫および媒介蚊野外のゲノム疫学研究に向けた研究交流体制の確立
(交流分野： 医学・生物学)

(英文)：Research Exchange in Genome Cohort Studies for Field Malaria Parasites and Vect or Insects
(交流分野： Medical Genomics)

研究交流課題に係るホームページ：<http://fullmal.hgc.jp/>

3. 採用期間

平成 24 年 4 月 1 日～平成 27 年 3 月 31 日
(2 年度目)

4. 実施体制

日本側実施組織

拠点機関：東京大学

実施組織代表者 (所属部局・職・氏名)：総長・濱田 純一

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：新領域創成科学・教授・鈴木 穰

協力機関：大分大学、帯広畜産大学

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：インドネシア

拠点機関：(英文) Sam Ratulangi University

(和文) サムラトランギ大学

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文) Department of Medicine
• Professor • Josef TUDA

(2) 国名：タイ国

拠点機関：(英文) Mahidol University

(和文) マヒドン大学

コーディネーター(所属部局・職・氏名)：(英文) Department of Tropical Medicine
・ Associate Professor ・ Chamnarn APIWATHNASORN

5. 全期間を通じた研究交流目標

東南アジアの途上国にとって、マラリアやデング熱など熱帯感染症には蚊が媒介するものが多数存在し重大な健康被害の原因となっている。感染症対策の基本は感染阻止であり、総合害虫管理は喫緊の課題であり、先駆的研究としては、病原性微生物を媒介出来ないように遺伝子操作を施した蚊の人工的伝播により感染拡大の緩和を試みるといった野外研究も検討されている。しかし最終的に蚊帳や殺虫剤の使用、住民教育、農法の改善も含めて、いかなる伝播の実効的阻止案を策定するにせよ、その実施に先立って媒介蚊、病原体の薬剤耐性、感染症伝播様式について、基本情報を網羅的に収集する作業は不可欠である。本研究は、衛生害虫の分子生物学的共同研究を進めて来た我が国のグループが、タイとインドネシアの研究者と協力して熱帯地域に拠点を設け、フィールド調査を実施、採取した野外試料について次世代シーケンス技術、研究室感染実験を中核とする解析技術を駆使してゲノム疫学、分子生物学的解析を行うものである。タイ国マヒドン大学は東南アジアにおける熱帯病研究の確立された中枢拠点であり、インドネシア国サムラランギ大学は同国東部地域の発展途上の学術中心である。両地域において、マラリア原虫とハマダラカ、デングウイルスとヤブカを主要テーマとして野外調査、ゲノム疫学研究を行い、分子生物学的検証へとつなげる。データロガーの設置により、年間を通じた定点観測と試料収集を実施し媒介蚊の生態と疾病の発生状況を把握すると同時に、体温、血液検査結果といった臨床情報を整備した形での患者血液の採取を行う。必要な機材は、日本で不要になった中古・新古品を検査技師ネットワークを通じて収集、現地に輸送する。病原体、媒介蚊および患者の3者についてゲノム解読を行い、その多様性と病態の多様性の関連付けを行う。また、大分大学のP3実験設備を利用して蚊の感染実験を行ない、分子生物学的検証を進める。研究を遂行する上で、3カ国の共催でセミナーや研修を頻繁に開催し、人材育成を図る。以上の実施には、医学、農学、生物学、ゲノム科学など多様な人材のネットワークだけでなく先進施設と機材を有するわが国が、総合的研究組織を立ち上げることが不可欠である。

6. 平成25年度研究交流目標

本年度、インドネシアマナド地区において、技術移転講習会および国際セミナーの共同開催により、現地拠点形成をさらに推進する。講習会については、長期間にわたり定期的な定点観測を実施、観測機器、診断薬を安定的に供給する枠組みを構築するために、昨年度以来実施している講習内容に加えて、さらに進んだ内容について技術移転を行う。また、

昨年度の解析から予備的ではあるがいくつかの興味深い解析結果が得られつつある。国際会議を共同主催し、これらについて発表、意見交換を行うことで、さらなる研究、教育コミュニティの拡大をはかる。現地での基礎知識レベルの拡充は、将来にわたり付加価値の高い付帯情報を有した試料の収集が可能とすることを指すためにも必須である。日本、現地とも、参加者は将来の展望も鑑み、現地研究者の参画は若手研究者を中心に組織するものとする。わが国においても、若手研究者を主対象として研究交流と教育を行う。わが国の若手研究者にも感染症に興味を持つものが増えている。とくに、国際的関心の高まりを背景に、種々のエマージングウイルス、マラリア原虫等の寄生原虫への関心が高い。昨年度開催した日本国内での研究交流から現地への研究視察、あるいは技術セミナーへの参加を表明する日本人若手研究者もあらわれている。今年度、さらに多くに日本人、現地研究者を巻き込みながら、双方の立場から潜在的に相互的互惠関係の構築を進める。これにより熱帯感染症のゲノム疫学的、分子生物学的基礎研究分野において、若手研究者の育成と交流を創出する。協力体制の拡充に加えて、学術的観点からも、次世代シーケンサーの効率的利用に向けて現地での技術水準の向上は必須である。これにより初めて、大量のゲノム配列を高精度に効率よく解読し、患者のヒトゲノム、患者由来の病原体ゲノムおよび媒介蚊のゲノムの多様性について、膨大なデータの蓄積が可能となる。また、気象データと疾病の関連は疾病地理学観点からも重要である。しかし、患者だけでなく媒介蚊までを対象とする研究は実施が困難で、経時的に行ったものはさらに貴重である。

7. 平成25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。)

7-1 研究協力体制の構築状況

今年度、日本、インドネシアでそれぞれ1回、講習会、打ち合わせを開催し研究推進、交流の発展を行うことができた。材料を持ち込んで行う分子生物学の実習は実戦的に特に有意義であり、共同研究者のリクルートの機会にもなることが明らかとなった。実際に共同して研究結果の解析を行ったことで、総合的な知識、技術レベルの向上も図れたと考えている。

得られた成果については、その集大成として最終年度に日本での一般的な学会（日本分子生物学会を予定している）での発表を行う予定である。これまでの共同研究の成果として得られたマラリア原虫の遺伝子発現と宿主ヒト遺伝子発現の相関についての演題およびインドネシアにおけるマラリア原虫薬剤耐性遺伝子多型についての演題を合計4演題提出するべく、その調整を行った。2演題は日本人が筆頭著者、2演題はインドネシア人が筆頭著者になるが、全ての演題が共同発表の形式をとる予定となった。また、後述のように今年度、発足させた現地学生で自主運営される分子生物実習インキュベーションロンサロンについて、安定的な維持を行うために、基礎的な技術講習会を継続する。また、最終年度もセミナーも開催して、知識の伝達に努める予定である。

7-2 学術面の成果

共同研究の成果としてマラリア感染患者 116 人から採取した血液を次世代シーケンス解析することにより、マラリア原虫の遺伝子発現パターンについての解析を行った。解析は次世代シーケンサーを利用した RNASeq 解析を用いて行った。得られたシーケンスデータの解析から、網羅的に遺伝子発現情報、また RNA 情報遺伝子多型情報を収集することが可能であった。また同一の試料を別途解析することにより、宿主ヒト遺伝子について同様の情報を取得することが可能であった。得られた知見については 9 月 10 日よりインドネシアマナド市で共同開催した国際寄生虫・微生物学会（International Symposium on Parasitology and Microbiology）で発表した。これは現地新聞紙でも記事として掲載され大きなインパクトを与えたと考えている。同時に本成果については、国際的なゲノム専門誌に投稿し、現在、査読中である。

7-3 若手研究者育成

数回にセミナーの共同開催を通じて、現地若手研究者と日本人若手研究者の間に密接な信頼、連携関係を構築し、互恵関係を築くことができたと考えている。特に 10 月より、サムラランギ大学医学部の全面的な支援を受けて、同大学生が自主運営し、自由に分子生物学的解析の初学に触れられる“molecular biology incubation salon”を開始することができた。現地の若手研究者と日本の若手研究者との間で、定期的に SKYPE 会議を開催し、現在もその技術向上への基本的な技術指導を行っている。途上国研究者に、次世代シーケンス解析を本当の意味で根付かせるためには、さらに高度な内容の実験手技の習得と知識の吸収、さらにはバイオインフォマティクス技術の取得が必要となるが、これに向けて、今年度、同 salon が中心的な役割を果たすようになるよう発展的に運営していく予定である。

7-4 その他（社会貢献や独自の目的等）

本研究課題による成果は、日本あるいは国際的なインパクトと並行して、東南アジアの相手国国内でも認知されつつある。実際、9 月にインドネシア国内において国際寄生虫学会を開催し、その学術成果の公開を行ったところ、その関連記事が現地一般新聞紙に紹介された。

7-5 今後の課題・問題点

現在のところ本研究計画は順調に進行しており、最終年度にむけて、これまでの研究成果についての発表を行う準備が整ったと考えている。昨年度、インドネシアサムラランギ大学で医学部長の全面的な教育のもとに設立した、現地学生で自主運営される分子生物実習インキュベーションサロンは、さらに多くに日本人、現地研究者を巻き込みながら、双方の立場から潜在的に相互的互恵関係を発展させる核として機能すると考えている。こ

のサロンについて、最終年度で、今後の研究交流体制に方向性を与えることで、最低限の予算措置でも、安定的に維持、発展が可能となるような体制を構築することができると考えている。

7-6 本研究交流事業により発表された論文

平成25年度論文総数 3本

相手国参加研究者との共著 2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。)

8. 平成25年度研究交流実績状況

8-1 共同研究

—研究課題ごとに作成してください。—

整理番号	R-1	研究開始年度	平成 24 年度	研究終了年度	平成 26 年度
研究課題名	(和文) マラリア原虫および媒介蚊野外のゲノム疫学研究に向けた研究交流体制の確立				
	(英文) Research Exchange in Genome Cohort Studies for Field Malaria Parasites and Vector Insects				
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 鈴木 穰・東京大学 新領域創成科学・教授				
	(英文) Yutaka SUZUKI・The University of Tokyo・Professor				
相手国側代表者 氏名・所属・職	(英文) Josef TUDA・Department of Medicine, Sam Ratulangi University・Associate Professor Chamnarn APIWATHNASORN・Department of Tropical Medicine・Associate Professor				
参加者数	日本側参加者数			5名	
	(インドネシア) 側参加者数			7名	
	(タイ) 側参加者数			2名	

<p>25年度の研究 交流活動</p>	<p>インドネシアではマラリア常在地であるトンバツ村とデング熱の常在地であるマナド市で、タイではバンコク近郊のデング熱流行地の患者宅、市中病院を現地共同研究者とを訪れて、必要な測定機器の設置、診断薬の配置、試用法の説明会を開催する。実際に、データロガーにより気象データの定期的収集、マラリア原虫、デングウイルスの媒介蚊の採集およびGPSを用いた位置記録について情報収集を行う。糧期に蚊の予備的採取を行ない、形態学的分類を行った後に日本に送付する。また、現地でマラリア原虫、蚊、感染患者から、ゲノムDNAを分離、定量がある程度可能となる技術講習会を行う。保健所で過去から現在までの患者情報を収集し、比較検討する。採取された各DNAは日本に輸送、超高速シーケンサーでゲノム解読を行ない、ゲノム配列の多様性を解析、次年度からのゲノム疫学研究の基盤情報とする。</p>
<p>25年度の研究 交流活動から得 られた成果</p>	<p>24年度の成果を継続さらに発展させる形で、定点観測を実施、観測機器、診断薬を安定的に供給する枠組みを構築することができた。将来にわたり付加価値の高い付帯情報を有した試料の収集を試みるための基盤整備が完了したと考えている。最終年度に向けて、さらに長期的に現地でのゲノム解析を可能とすべく引き続き技術講習会を拡充する。引き続き、試料の収集と解析を行い患者、原虫、媒介蚊ゲノムの多様性と病態・生態の間に一定の相関を検証すべくデータの検証を試みるのに必須な技術基盤・交流体制を強化することができたと考えている。</p>

8-2 セミナー

—実施したセミナーごとに作成してください。—

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 「マラリア原虫のゲノム解析の実践」
	(英文) JSPS Core-to-Core Program “Technology on the Malaria Parasite Genomics “
開催期間	平成 25年 7月 13日 ~ 平成 25年 7月 22日 (10日間)
開催地(国名、都市名、 会場名)	(和文) 日本・大分・大分大学
	(英文) Japan・Ooita・Oita University
日本側開催責任者 氏名・所属・職	(和文) 鈴木 穰・東京大学 新領域創成科学・教授
	(英文) Yutaka SUZUKI・The University of Tokyo・ 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	セミナー開催国 (日本)	
	A.	B.
日本 〈人／人日〉	A.	6/ 49
	B.	
インドネシア 〈人／人日〉	A.	7/ 71
	B.	
タイ 〈人／人日〉	A.	1/ 10
	B.	
合計 〈人／人日〉	A.	14/ 130
	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）

セミナー開催の目的	<p>大分でセミナー、及び、分子生物学実習を開催する。インドネシア、タイから招へいた若手研究者に対して次世代シーケンサーを用いたマラリア原虫のタイピングに向けての鋳型調整の技術講習会を行う（現地研究者、山岸、鈴木）。招へいする現地研究者は昨年度の講習会において、所定の基盤的な技術を習得したものとす。情報解析についての講習会も同時に解析を行う。ただし。プログラム作成等の実地作業については、期間内での完了が困難であることが予想されるために、既存のツールを用いた PC ベースで実施が可能な解析に限定する。</p>		
セミナーの成果	<p>セミナーの開催の結果、本研究課題での基盤技術である次世代シーケンサーについての技術講習を行うことで、研究全体の流れを現地研究者に実感を持って把握してもらうことが可能であった。ただし、実験手法において、また解析に手法において、現地で実際に同様の作業を実践する場合、いずれも相当な技術的な困難を伴うことが予想された。その後の情報解析についても同様に、実用上、運用可能な体制の確立は事実上、不可能と思われた。ただし引き続き継続的に、講習会等を開催することにより実地体験の経験を共有することでしか技術習得は実現できないということが議論された意義は大きいと考えている。</p>		
セミナーの運営組織	<p>鈴木：全体の取りまとめを行う。 江下、山岸、前田：セミナーのオーガナイズに主導的な役割を果たす。源：セミナーを実際に運営し、技術講習を行う。 今田：インドネシア側との折衝にあたる。 TUDA: インドネシア側での参加者、会場の確保にあたる。</p>		
開催経費 分担内容 と金額	日本側	内容	国内旅費 731,750 円 (日本人講師・参加者の派遣) 外国旅費 2,561,041 円 (インドネシア人参加者の旅費) 合計 3,292,491円
	(インドネシア)側	内容	特になし
	()側		

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 「マラリア原虫のゲノム解析の実践」
	(英文) JSPS Core-to-Core Program “Technology on the Malaria Parasite Genomics “
開催期間	平成 25年 9月 8日 ~ 平成 25年 9月 17日(10日間)
開催地(国名、都市名、 会場名)	(和文) インドネシア・マナド・サムラトランギ大学
	(英文) Indonesia・Manado・Sam Ratulangi University
日本側開催責任者 氏名・所属・職	(和文) 鈴木 穰・東京大学 新領域創成科学・教授
	(英文) Yutaka SUZUKI・The University of Tokyo・ 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) Josef TUDA・Department of Medicine, Sam Ratulangi University・Associate Professor

参加者数

派遣先 派遣	セミナー開催国 (インドネシア)	
	A.	B.
日本 〈人／人日〉	A.	6/ 54
	B.	
インドネシア 〈人／人日〉	A.	22/ 220
	B.	
タイ 〈人／人日〉	A.	0/ 0
	B.	
合計 〈人／人日〉	A.	28/ 274
	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）

<p>セミナー開催の目的</p>	<p>マナドでセミナー、及び、分子生物学実習を開催する。その際、感染症教育・若手研究者育成のために、わが国の若手研究者を講師として派遣する（現地研究者、山岸、鈴木）。マナドで学術的成果発表と意見交換の場としてのセミナーと同時に技術講習会を開催し、若手、および、中堅層の教育を行う。昨年度、終了した基礎的なPCRによる野外マラリア株の遺伝型タイピングをさらに発展させ、次世代シーケンス解析に用いる鋳型調整を行うべく real time PCR 法による鋳型の品質確認と定量について技術移転を行う。</p>	
<p>セミナーの成果</p>	<p>昨年度の経験から、材料を持ち込んで行う分子生物学の実習は実戦的に特に有意義であり、共同研究者のリクルートの機会にもなることが明らかとなった。実際に共同して研究結果の解析を行ったことで、総合的な知識、技術レベルの向上も図れたと考えている。今年度も、継続的に同様の活動を継続し、現地研究者が下流の分子生物学的解析の実態を把握することにより、野外試料調達、付加情報についての質的向上が図れると考えている。派遣する若手日本人寄生虫研究者にとっては、現地の研究環境に触れ、現地研究者との連携関係を構築する経験になる。また本セミナーを開催する過程で、前述した「サロン」を開設することとなり、共同研究体制の恒久化の礎を築くことができた。</p>	
<p>セミナーの運営組織</p>	<p>鈴木：全体の取りまとめを行う。 江下、山岸、前田：セミナーのオーガナイズに主導的な役割を果たす。源：セミナーを実際に運営し、技術講習を行う。 今田：インドネシア側との折衝にあたる。 TUDA: インドネシア側での参加者、会場の確保にあたる。</p>	
<p>開催経費 分担内容 と金額</p>	<p>日本側</p>	<p>内容 外国旅費 1,851,289 円 (日本人講師・参加者の派遣) 合計 1,851,289 円</p>
<p></p>	<p>(インドネシア)側</p>	<p>内容 特になし</p>
<p></p>	<p>()側</p>	<p></p>

8-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

※実施の時期、 概要、成果等をご記入ください。 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
なし	なし	なし	なし

9. 平成25年度研究交流実績総人数・人日数

9-1 相手国との交流実績

派遣先 派遣元	四半期	日本	インドネシア	タイ		合計
日本	1		0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	()	0/0 (0/0)
	2		6/54 (0/0)	0/0 (0/0)	()	6/54 (0/0)
	3		3/26 (0/0)	0/0 (0/0)	()	3/26 (0/0)
	4		3/21 (1/7)	0/0 (0/0)	()	3/21 (1/7)
	計		12/101 (1/7)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	12/101 (1/7)
インドネシア	1	0/0 (0/0)		0/0 (0/0)	()	0/0 (0/0)
	2	7/71 (0/0)		0/0 (0/0)	()	7/71 (0/0)
	3	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)
	計	7/71 (0/0)		0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	7/71 (0/0)
タイ	1	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)		()	0/0 (0/0)
	2	1/10 (0/0)	0/0 (0/0)		()	1/10 (0/0)
	3	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)
	計	1/10 (0/0)	0/0 (0/0)		0/0 (0/0)	1/10 (0/0)
	1	()	()	()		0/0 (0/0)
	2	()	()	()		0/0 (0/0)
	3	()	()	()		0/0 (0/0)
	4	()	()	()		0/0 (0/0)
	計	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)		0/0 (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	8/81 (0/0)	6/54 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	14/135 (0/0)
	3	0/0 (0/0)	3/26 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	3/26 (0/0)
	4	0/0 (0/0)	3/21 (1/7)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	3/21 (1/7)
	計	8/81 (0/0)	12/101 (1/7)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	20/182 (1/7)

※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。)

※日本側予算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。(合計欄は()をのぞいた人数・人日数としてください。)

9-2 国内での交流実績

1	2	3	4	合計
0/0 (0/0)	6/41 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	6/41 (0/0)

10. 平成25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	731,750	
	外国旅費	5,603,681	
	謝金	430,456	
	備品・消耗品 購入費	942	
	その他の経費	0	
	外国旅費・謝 金等に係る消 費税	233,171	
	計	7,000,000	
業務委託手数料		700,000	
合 計		7,700,000	