

研究拠点形成事業
平成 27 年度 実施報告書
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

(2 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

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) 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, TSEENDSUREN, Oyunsuren

協力機関：(英文) なし
(和文)

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ス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、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27年度研究交流目標

<研究協力体制の構築>

平成27年6月にモンゴルのウランバートルにおいて第2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2回目の運営協議会を開催し、本年度以降の本事業の具体的計画の立案、課題整理を行う。

また引き続き WHO と共同で東アジア地域における肝炎対策を推進していくため、平成27年5月に金沢大の金子（コーディネーター）、山下竜、荒井、島上が WHO の Western Pacific Region (WPRO、フィリピン、マニラ) を訪問して WHO との協力体制を構築する。

<学術的観点>

平成26年度は第1回国際アジア肝炎シンポジウムへの中国からの医師研究者の参加が得られなかったため中国における B 型慢性肝疾患の現況の把握、さらに参加国における情報共有が困難であった。平成27年度は第2回国際アジア肝炎シンポジウムへの中国からの参加が見込まれており、中国における B 型慢性肝疾患の現況が明らかになることが期待される。

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年度は日本において解析を行った。平成27年度は、日本で得られた知見を参加各国間で共有しつつ、特に中国において抗ウイルス薬の薬剤耐性ウイルスの出現機序の解析を重点的に行う。

平成26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。本年度は引き続き同定した遺伝子の機能解析を行う。また参加各国の肝癌組織においても、平成26年度に同定した発癌に関わる遺伝子の発現解析を併せて行う。

<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2回目の若手医師・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 SCREENING, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH HEPATITIS C INFECTION を、さらに平成 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。本事業では、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 WHO の Western Pacific Region (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ることを目的とする。

6. 平成 27 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において第 1 回国際肝炎シンポジウムを開催したが、平成 27 年度は 6 月にモンゴルのウランバートルにおいて第 2 回国際アジア肝炎シンポジウムを開催した。平成 26 年度は、中国からの参加は不可であったが、本年度は、中国を含め本研究事業に参加する全ての拠点機関のコーディネーター、医師、研究者が参加した。各国の研究代表者および若手研究者が、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する上でよい機会となった。シンポジウムの期間中第 2 回目の運営協議会を開催し、本年度以降の本事業の具体的計画（第 2 回肝疾患・分子生物学セミナーの日程、内容、参加予定者の調整、第 3 回目の国際アジア肝炎シンポジウムの日程、討論内容の決定、共同研究の実施）に関して、立案を行った。

また引き続き WHO と共同で東アジア地域における肝炎対策を推進していくため、平成 27 年 5 月に金沢大の金子（コーディネーター）、山下竜、荒井、島上が WHO の Western Pacific Region を訪問し、本研究事業を通じた、WHO の発表した B 型肝炎診療に関するガイドラインの普及に関する打ち合わせと、第 2 回国際肝炎シンポジウム (S-1) における WHO の役割に関してを行った。この協議に基づき、第 2 回国際肝炎シンポジウムに、WPRO の肝炎担当官が参加し、WHO の B 型肝炎診療に関するガイドラインに関する講演を行った。

6-2 学術面の成果

R-1 では、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。調査内容を事前に各国に通知し、調査結果を第 2 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。初年度に第 1 回国際肝炎シンポジウムに不参加であった中国からも今年度のシンポジウムは参加が可能であったため、特に中国の B 型肝炎の現状に関しても理解を深めることが可能であった。またシンポジウム開催国モンゴルにおけるウイルス性肝炎、さらに肝炎ウイルスが原因となっている肝癌の現状が明らかになった。

R-2 では、B 型肝炎ウイルス抗ウイルス薬耐性機序の解明を行うことを目的とした。今年度はベトナムにおいて抗ウイルス薬耐性ウイルスの出現頻度さらに、薬剤耐性に寄与する変異の解析を行った。その結果、極めて出現頻度が低いとされているテノホビル耐性ウイルスの出現を疑う症例を 170 例中 2 例認め、薬剤耐性に寄与すると思われる変異も明らかになった。

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。金沢大学において、四川大学から派遣された大学院生および、第 2 回肝疾患・分子生物学セミナーのため来日した各国医師が滞在期間中研究を行った。肝癌細胞株を用いた基礎研究により、B 型肝炎ウイルスの複製に重要な 803 個の遺伝子群が同定され、これらは 244 例の B 型肝炎患者の肝組織における遺伝子発現解析でも複製に関与していることが確認された。特に 3 個の遺伝子が密接に関与していることが判明した。また肝癌を合併した B 型肝炎患者の肝癌組織における遺伝子発現を解析し、B 型肝炎の発癌に関与する 3 個の遺伝子を同定した。これらはがん幹細胞性にも関与しており、悪性度の高い肝癌の維持に重要な因子であると思われる、治療標的として有用と考えられる。

6-3 若手研究者育成

平成 27 年 10 月から 11 月にかけて第 2 回肝疾患・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、モンゴルからそれぞれ医師が、金沢大学に 14 日間から 30 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。昨年度も同様のセミナーを行ったが、昨年度の参加者からは、講義の割合が多く、実験の見学や実験手法の習得に要する時間が少なかったという感想がきかれた。そのため今年度は、昨年度に比べて実験の見学や実験手法の習得にかかる時間を多くすることで、参加者にとってはより有意義なセミナーとなった。

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 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。さらに習熟した実験手法を用いて R-3 B 型肝炎ウイルス発癌による肝発癌機序の解明の一部も実施した。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 B 型慢性肝疾患の基礎研究、臨床の問題点の相互理解を深めた。

6-4 その他（社会貢献や独自の目的等）

WHO との協力体制確立と 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 SCREENING, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH HEPATITIS C INFECTION を、さらに平成 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。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ることも目的とする。平成 27 年 6 月の第 2 回国際肝炎シンポジウム (S-1) には、WPRO の肝炎部門の専門官 1 名が参加・講演し、WHO の推奨する肝炎対策の周知を行った。

6-5 今後の課題・問題点

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、国によっては臨床サンプルの国外への持ち出しが厳しく制限されていたため、R-3 に関しては、日本国内の検体を用いて解析を行った。また R-2 に関しては、ベトナム、中国においては各国内で解析が可能である。本年度はベトナム国内において解析を行ったが、次年度は中国に関しても同様の研究の実施を予定する。モンゴルに関しては国内での解析は不可能であり、次年度以降日本への検体の収集システムの確立を図る。

また平成 27 年 3 月に WHO は B 型肝炎診療に関するガイドラインを発刊した。しかしながら、平成 27 年 6 月の第 2 回国際肝炎シンポジウムでは、同ガイドラインの認知度が極めて低かった。次年度以降、各国の拠点機関が中心となって各国内において同ガイドラインの認知度を高めることで、B 型慢性肝疾患の制御につなげていく。

6-6 本研究交流事業により発表された論文等

- (1) 平成 27 年度に学術雑誌等に発表した論文・著書 0 本
 - うち、相手国参加研究者との共著 0 本
- (2) 平成 27 年度の国際会議における発表 3 件
 - うち、相手国参加研究者との共同発表 3 件
- (3) 平成 27 年度の国内学会・シポジウム等における発表 6 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27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	(英文) 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				
参加者数	日本側参加者数	8名			
	(中国)側参加者数	3名			
	(ベトナム)側参加者数	5名			
	(モンゴル)側参加者数	2名			
27年度の研究交流活動	平成27年6月23日にモンゴルのウランバートルにおいて、第2回目の国際アジア肝炎シンポジウムを開催した(S1参照)。本年度は、本研究事業に参加する全ての国、日本、中国、ベトナム、モンゴルから医師・研究者が参加した。事前に調査事項(推定感染者、主な感染ルート原因、蔓延遺伝子型、HBVワクチン接種の現況、HBV以外のウイルスの共感染、HBVに対する抗ウイルス療法の現況、WHOのB型肝炎ガイドラインの遵守度)をあらかじめ電子メールにて各国の発表者に送付して調査を依頼した。同シンポジウムでは各国において調査した事項の報告を行い、各国における調査内容の共有を行った。また本シンポジウムにはWHOモンゴルの肝炎部門の専門官、さらにWHOのWestern Pacific Region(WPRO、フィリピン)の肝炎部門の専門官も参加した。				

<p>27年度の研究 交流活動から得 られた成果</p>	<p>中国では全人口の約7%がHBV感染者で、その遺伝子型は主にB、C型である。また universal vaccination は2002年より開始されており、それ以降は新規の感染者は著明な減少傾向を認めている。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、テルブジンと複数存在した。また薬剤コスト抑制のため未だに、第一世代の核酸アナログ製剤であるラミブジンや、アデホビルが約2/3の患者で使用されている。また、2005年にB型肝炎に関する国内診療ガイドラインが発刊され、2010年に改版された。</p> <p>ベトナムでは全人口の約10-20%がHBV感染者で、その遺伝子型は主に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。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、エムトリシタビンと複数存在し、平成26年に発刊された国内診療ガイドラインが存在した。</p> <p>モンゴルでは、全人口の約10%がHBV感染者、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)の共感染者である事である。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10万人あたりの肝癌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癌が最も多いがん種であった。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、また都市部と比べて農村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、平成26年にアメリカ・スタンフォード大学で作成されたものを使用しており、治療に関してはPEGインターフェロン製剤の使用は認められているが、経口の核酸アナログ製剤(ラミブジン、エンテカビル、テノホビル)の使用も可能である。</p> <p>これらの発表から、B型肝炎の推定感染者、主な感染ルート原因、蔓延遺伝子型、HBVワクチン接種の現況、HBV以外のウイルスの共感染、HBVに対する抗ウイルス療法の現況、WHOのB型肝炎ガイドラインの遵守度に関して相違が存在することが明らかとなった。特に、B型慢性肝疾患の制御にとって極めて重要な抗ウイルス療法に関しては、今後、薬剤耐性ウイルスの出現頻度、薬剤耐性ウイルスへの対応などに関して、各国にお</p>
--------------------------------------	--

	<p>いて情報共有が極めて重要と考えられるため、来年度以降も重点項目として情報交換を行うこととした。</p> <p>また平成 27 年 3 月に WHO が発行した B 型肝炎の診療ガイドラインの認知度は極めて低かった。参加国中、日本、モンゴルの参加者はその存在や内容を理解していたが、ベトナム、中国の参加者は、その存在自体の認識が乏しかった。そのため、本シンポジウムにて WPRO の肝炎専門担当官がガイドラインの紹介を行ったことは極めて意義深いと考えられる。また初年度は、中国ーベトナムの関係悪化のため中国から参加が困難であった。今年度は、中国からも参加可能であったため、中国の B 型肝炎の現状に関しても理解を深めることが可能であった。</p>
--	---

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	(英文) 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				
参加者数	日本側参加者数	4 名			
	(中国) 側参加者数	5 名			
	(ベトナム) 側参加者数	2 名			
	(モンゴル) 側参加者数	2 名			
27 度の研究交流活動	<p>事前に、ベトナム ハノイ大学において核酸アナログ製剤が投与されている患者数、さらに臨床経過を追跡可能な患者数に関して問い合わせを行った。当初、金沢大学にサンプルを送付してウイルスの薬剤耐性配列解析を行う予定であったが、ハノイ大学で解析可能とのことであり、同大学における解析を依頼した。最終的に、ベトナムのハノイ大学において核酸アナログ製剤を投与された 170 名に関して、全症例の臨床経過と、抗ウイルス効果が不良であった症例に関しては、薬剤耐性変異の有無を解析した。</p>				

27年度の研究 交流活動から得 られた成果	ベトナムのハノイ医科大においてB型慢性肝疾患患者170名に核酸アナログ製剤を投与した。核酸アナログ製剤の内訳は、ラミブジン6名(3.5%)、アデホビル9名(5.3%)、エンテカビル4名(2.4%)、テノホビル86名(50.6%)、ラミブジン+アデホビル15名(8.8%)、ラミブジン+エンテカビル8名(4.7%)、テノホビル+エムトリシタビン42名(24.7%)であった。核酸アナログ製剤投与開始後12か月追跡を行い、166名(97.65%)に関して抗ウイルス効果は持続したが、4名(2.35%)において、耐性ウイルスの出現を疑うウイルス量のリバウンドを認めた。リバウンド出現時のウイルスの配列を解析したところ、症例1(テノホビル)ではL180M、M204I、症例2(テノホビル)ではA181V、M204V、症例3(ラミブジン+アデホビル)ではL80I、L180M、M204I、症例4(アデホビル)ではA181T変異を認めた。
-----------------------------	---

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	(和文) B型肝炎ウイルス発癌による肝発癌機序の解明 (英文) Investigation of the Mechanism of Hepatocellular Carcinoma induced by HBV				
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	(英文) 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				
参加者数	日本側参加者数	10名			
	(中国)側参加者数	5名			
	(ベトナム)側参加者数	5名			
	(モンゴル)側参加者数	5名			

27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、肝組織収集体制の確立を進めた。</p> <p>日本の拠点機関では四川大学から派遣された大学院生を中心に、細胞を用いた基礎研究を進めB型肝炎ウイルスの複製に重要な遺伝子の同定、機能解析、発癌に寄与する遺伝子の同定、機能解析を行った。さらにB型肝炎から発癌した中国人症例の肝組織における遺伝子発現データを解析し、同定した遺伝子の臨床的な重要性を検討した。</p>
27年度の研究交流活動から得られた成果	<p>肝癌細胞株を用いた基礎研究により、B型肝炎ウイルスの複製に重要な803個の遺伝子群が同定され、これらは244例のB型肝炎患者の肝組織における遺伝子発現解析でも複製に関与していることが確認された。特に3個の遺伝子が密接に関与していることが判明した。</p> <p>肝癌を合併したB型肝炎患者の肝癌組織における遺伝子発現を解析し、B型肝炎の発癌に関与する3個の遺伝子を同定した。これらはがん幹細胞性にも関与しており、悪性度の高い肝癌の維持に重要な因子であると思われる、治療標的として有用と考えられる。</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2回国際アジア肝炎シンポジウム」</p> <p>(英文) JSPS Core-to-Core Program “2nd International Symposium on Viral Hepatitis in Asia “</p>
開催期間	平成 27年 6月 23日 (1日間)
開催地(国名、都市名、会場名)	<p>(和文) モンゴル、ウランバートル、ケンピンスキーホテル</p> <p>(英文) Mongolia, Ulaanbaatar, Kempinski Hotel</p>
日本側開催責任者 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>
相手国側開催責任者 氏名・所属・職 (※日本以外で開催の場合)	(英文) TSENSUREN Oyunsuren, National University of Mongolia, School of Biology and Biotechnology, Professor

参加者数

派遣先 派遣		セミナー開催国 (モンゴル)
日本 〈人／人日〉	A.	8/ 48
	B.	0
中国 〈人／人日〉	A.	3/ 12
	B.	0
ベトナム 〈人／人日〉	A.	3/ 12
	B.	2
モンゴル 〈人／人日〉	A.	3/ 3
	B.	70
合計 〈人／人日〉	A.	17/ 75
	B.	72

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。

<p>セミナー開催の目的</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 参加各国のHBV関連肝疾患に関して主に以下の点に関して情報交換を行う。B型慢性肝炎患者数、2. 蔓延HBVの遺伝子型、3. 他ウイルスの合併頻度、4. B型慢性肝炎患者の予後、5. B型慢性肝炎に対する標準治療とその治療効果、6. 核酸アナログ製剤に対する薬剤耐性ウイルスの出現状況、7. HBVワクチンの浸透度・有効度。これらの項目に関して情報交換を行う。特に初年度のシンポジウムには中国からの参加が不可であったため、今年度は中国におけるB型肝炎に関する情報の共有を図る。 2. 平成27年3月にWHOが発刊した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の普及を図る。 3. 運営協議会を設置・開催し、今後の事業の具体的計画の立案、課題整理を行う。 								
<p>セミナーの成果</p>	<p>平成27年6月23日にモンゴル、ウランバートルのケンピンスキーホテルにおいて、第2回目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、モンゴルから医師・研究者が参加し、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、各国における現況の報告を行った。さらにモンゴル国内から在モンゴル日本大使館の医務官1名、JICAモンゴルオフィスから1名の専門官が参加した。またWHOモンゴルオフィスから1名、WHOのWestern Pacific Region (WPRO; フィリピン)の肝炎担当官1名も参加し、WHOの推奨するウイルス性肝炎に対する対策を発表した。</p> <p>昨年度のシンポジウムでは、中国の参加がなかったため、本事業参加国間のB型慢性肝疾患の情報共有が不十分であった。しかしながら、今年度のセミナーでは中国も参加したため、初めて本事業参加国間におけるB型慢性肝疾患に関する情報共有が可能となった。特に、B型肝炎ウイルスワクチンや、使用可能な抗ウイルス療法に関して参加国間において異なることが明らかとなった。また日本では十分に行われている健康診断などによる新規B型肝炎ウイルス感染者発見のための試みが、日本以外の国では行われていない現状が明らかとなった。今後各国における対策が必要であると思われた。本シンポジウムにより日本、モンゴル、ベトナムにおけるB型慢性肝疾患の現況、問題点が明らかとなった。また、アジアでの肝炎対策を重点的に進めているWHOとの協力関係の構築を図ることが可能となった。今後、WHOと共同で、参加各国においてWHOの定めた世界肝炎デーの認知度を上げることを通じたウイルス性肝炎の認知度の改善、また参加各国の医療従事者に対してWHOが発刊したB型肝炎の診療ガイドラインの周知を行っていく予定である。これらの活動を通じてWHOと共同で、アジア地域におけるB型肝炎ウイルス感染症の撲滅を目指していく。</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 モンゴル国立大学分子生物学部門</p>								
<p>開催経費分担内容と金額</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="349 1787 655 1883"> <p>日本側</p> </td> <td data-bbox="655 1787 1458 1883"> <p>内容 参加者旅費・宿泊費・会場費その他 金額 4,354,031円</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="349 1883 655 1933"> <p>(中国)側</p> </td> <td data-bbox="655 1883 1458 1933"> <p>内容 負担なし</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="349 1933 655 1982"> <p>(ベトナム)側</p> </td> <td data-bbox="655 1933 1458 1982"> <p>内容 負担なし</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="349 1982 655 2029"> <p>(モンゴル)側</p> </td> <td data-bbox="655 1982 1458 2029"> <p>内容 負担なし</p> </td> </tr> </table>	<p>日本側</p>	<p>内容 参加者旅費・宿泊費・会場費その他 金額 4,354,031円</p>	<p>(中国)側</p>	<p>内容 負担なし</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>
<p>日本側</p>	<p>内容 参加者旅費・宿泊費・会場費その他 金額 4,354,031円</p>								
<p>(中国)側</p>	<p>内容 負担なし</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2回肝疾患・分子生物学セミナー」
	(英文) JSPS Core-to-Core Program “ 2 nd Seminar for Liver Disease and Molecular Biology “
開催期間	平成27年10月19日 ~ 平成27年11月12日 (25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, School of Medicine, 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〉	10/ 40	5
中国 〈人/人日〉	1/ 14	0
ベトナム 〈人/人日〉	1/ 30	0
モンゴル 〈人/人日〉	1/ 30	0
合計 〈人/人日〉	13/ 114	5

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。

7-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

<p>セミナー開催の目的</p>	<p>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。参加対象は各国の若手研究者はもちろんのこと、研究経験のない若手医師も含む。さらに金沢大学以外の日本の若手医師、研究者、留学生の参加も図り、国際交流を促す。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。さらに 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、病院での HBV 関連肝疾患の診療見学、意見交換を行い、交流を図る。昨年度の参加者からは、講義が多く実験の見学、手技の習得にかかる時間が少なかったという感想が多かった。そのため本年度は、実験の見学、手技の習得にかかる時間を昨年度より多くし、R-3 の実験の一部を滞在期間中に行うことにした。</p>		
<p>セミナーの成果</p>	<p>平成 27 年 10 月から 11 月にかけては中国、ベトナム、モンゴルからそれぞれ医師が 14 日間から 28 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 R-3 の一部も行った。</p> <p>このセミナーの開催・参加により各国若手医師、若手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。特に、今年度は、WHO が発刊した B 型肝炎診療ガイドラインの講義を行った。各参加者が、帰国後も本ガイドラインを各国の医療従事者への周知を行うことが期待される。さらに習得した実験手法を用いて、R-3 の実験の一部を行うことで、B 型肝炎ウイルスの複製に重要な 803 個の遺伝子群が同定を行った。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 B 型慢性肝疾患の基礎研究、臨床の問題点（各国における基礎研究のレベル、B 型肝炎ウイルスワクチンに対する認識、使用可能な抗ウイルス薬、抗ウイルス薬の薬価など肝炎対策を巡る社会情勢など）の相互理解を深めた。</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 874,370 円</p>
	<p>(中国) 側</p>	<p>内容 負担なし</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>	

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
金沢大学・教授・金子周一	フィリピン、マニラ、WHO Western Pacific Region	平成27年5月9日～5月12日	<ul style="list-style-type: none"> 本研究事業を通じた、WHOの発表したB型肝炎診療に関するガイドラインの普及に関する打ち合わせ 平成27年6月のシンポジウム(S-1)に関する打ち合わせ
金沢大学・特任教授・山下竜也	同上	同上	同上
金沢大学・助教・荒井邦明	同上	平成27年5月8日～5月13日	同上
金沢大学・助教・島上哲朗	同上	同上	同上

8. 平成27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		()	()	8/48 ()	8/48 (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)	8/48 (0/0)	8/48 (0/0)
中国	1	()		()	3/12 ()	3/12 (0/0)
	2	()		()	()	0/0 (0/0)
	3	1/14 ()		()	()	1/14 (0/0)
	4	()		()	()	0/0 (0/0)
	計	1/14 (0/0)		0/0 (0/0)	3/12 (0/0)	4/26 (0/0)
ベトナム	1	()	()		3/12 (3/12)	3/12 (3/12)
	2	()	()		()	0/0 (0/0)
	3	1/30 ()	()		()	1/30 (0/0)
	4	()	()		()	0/0 (0/0)
	計	1/30 (0/0)	0/0 (0/0)		3/12 (3/12)	4/42 (3/12)
モンゴル	1	()	()	()		0/0 (0/0)
	2	()	()	()		0/0 (0/0)
	3	1/30 ()	()	()		1/30 (0/0)
	4	()	()	()		0/0 (0/0)
	計	1/30 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)		1/30 (0/0)
合計	1	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	14/72 (3/12)	14/72 (3/12)
	2	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
	3	3/74 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	3/74 (0/0)
	4	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
	計	3/74 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	14/72 (3/12)	17/146 (3/12)

※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)

9. 平成27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	591,315	
	外国旅費	4,373,645	
	謝金	0	
	備品・消耗品 購入費	1,012,348	
	その他の経費	822,692	
	外国旅費・謝 金等に係る消 費税	0	
	計	6,800,000	
業務委託手数料		680,000	
合 計		7,480,000	

10. 平成27年度相手国マッチングファンド使用額

相手国名	平成27年度使用額	
	現地通貨額[現地通貨単位]	日本円換算額
	なし []	円相当
	なし []	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。