

**研究拠点形成事業  
平成 29 年度 実施計画書**

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：	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、デング熱および媒介蚊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, Dengue Viruses and Vector 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 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 31 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・五神 真

コーディネーター(所属部局・職・氏名)：新領域創成科学研究科・教授・鈴木 穰

協力機関：大分大学、帯広畜産大学、北海道大学

事務組織：東京大学大学院新領域創成科学研究科 研究交流係

**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：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 B TUDA

(2) 国名：タイ王国

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・  
Narumon KOMALAMISRA

## 5. 全期間を通じた研究交流目標

本研究は、我々が平成 24 年度から 27 年度にわたり本拠点形成事業（アジア・アフリカ拠点形成事業）の成果としてタイとインドネシアの研究者との間に、さらにはドイツのゲノム情報解析研究グループの支援を得て形成してきた研究交流ネットワークをさらに強固なものへと発展させるものである。我々は同国熱帯地域において、マラリア原虫とハマダラカ、デングウィルスとヤブ蚊を主要テーマとして、熱帯病原性微生物および衛生害虫のゲノム疫学的な分布様式に関する基盤データの創出を行ってきた。同地域に拠点を設け、フィールド調査を実施、採取された野外試料について最新のゲノム解析技術を駆使してゲノム多型の解析、分子生物学的検証を行ってきた。前期までの成果として、後述のように強固な拠点の形成に成功しているものの、拠点の維持は依然として日本側の継続的な協力に依存した部分も多いという意味で不安定である。この問題を恒久的に解決すべく前期間中に現地大学の教育体制に積極的に貢献する体制の構築を試み、教育を受けた学生が循環して自律的に持続可能な拠点運営に関わるよう体制の転化を目指してきたが、その実現にはもう一期分の事業計画を要する。これに対応する形で研究計画についても前期内容を基盤情報にさらに発展させる。これまでに全ゲノム規模で得られた多型データから、直接、臨床応用、総合害虫駆除に資する可能性のあるものを選別して、現地で自律的に遂行可能な方法論を用いてヒト、病原体、媒介蚊のそれぞれのゲノム多型の疫学調査を拡大する。自律的な調査、データ解析体制に移行することにより、解析可能試料数、観測可能点数の向上、さらにデータ自体の信頼度が向上すると期待している。これにより、ゲノム多型またそれにより実現される遺伝子発現の多様性がいかにして患者、地域ごとに異なる臨床像あるいは伝播様式に大きく関与しているのか、基盤的なデータを創出することが可能であると考えている。研究を遂行する上で必須となる共催セミナーその他の人材育成には、前期に構築した教育システム、人的ネットワークが有効に機能すると考えている。最終的に、現地、独自で自律的に研究、高等教育を遂行できる体制の確立を目指す。

## 6. 前年度までの研究交流活動による目標達成状況

昨年度、共同研究の成果としてマラリア感染患者 50 人から採取した血液に対して MinION シークエンサーを用いてタイピングを行った。のべ 10 名の日本人研究者を現地へ派遣し、関連技術移転を行った。のべ 10 名のインドネシア研究者が直接関係、また 20 名の学生の協力を経て、解析を進めることができた。下記の直接的な成果に加えて、これにより MinION シークエンスの経験を持つ研究者が大幅に増大し、現地での自律的な体制の

構築が進んだと考えている。科学的知見の集積の観点からも、クロロキン耐性およびアルテミシニン耐性関連遺伝子候補を含む 10 種類の遺伝子全長について、PCR 産物を用いての解析を完了することができた。これらの検体については、詳細で正確な臨床情報が付記されていた。本研究機関において、速やかに新たな研究計画についてデータの収集と解析を開始することができたのは、前期開発期間に培われた共同研究体制の成果であると考えている。また興味深いことに、現地、熱帯熱マラリア原虫の K13 遺伝子（アルテミシニン耐性関連が示唆される遺伝子）について、その約半数にアミノ酸置換を伴う遺伝子変異が検出された。その変異はサンガーシーケンス、イルミナシーケンスによっても確認された。この変異は昨年、NEJM において発表された K13 遺伝子の世界的な多型マップにおいても報告されていない新規のものであった（論文投稿中）。現在、この変異が生物学的に機能変化を伴うものであるか研究室環境での検証を行う予定である。またより詳細に変異の分布する地理的範囲、出現頻度を計測するためにインドネシアマナド近郊における MinION シーケンサーを用いた大規模疫学調査を企画している。疫学調査については、現地研究者が独自で人的ネットワークを形成し、独自でデータ収集と解析を推進することが可能な形で行う。

上記の新規 K13 遺伝子変異同定に先立って、昨年度 7 月に東京大学において MinION シーケンサーの実用講習会を行った。G-RAID(Global Alliance for Infectious Disease)と名付けたこのミーティングには、タイ、インドネシア、ベトナム、エジプト、サウジアラビア等の途上国、またアメリカ、イギリス、ドイツ、アイルランドの先進国研究者が参加し、実験的情報的解析について活発な討論を行った。本講習会の成果として、多くの関連研究機関でデータの収集が開始されており、前述の新規 K13 遺伝子変異等の重要遺伝子における新規の変異の発見とその生物学的また医学的意義の発見が相次ぐものと期待している。

研究交流、教育成果については、前期開発期間より、サムラト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”を継続している。これは同大学のキャンパスの一室には、PCR、ゲル電気泳動装置および今回での MinION 関連設備および試薬の一式が配置したものであり、現地教員との協議の上で選別された学生が課題時間に自由に実験を遂行することが可能となっている。Salon 活動では、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、ゲノム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。実際、“サロン”活動の一環として、前期計画から継続して行っていた熱帯熱マラリアクロロキン耐性関連遺伝子の疫学研究について、インドネシアサムラトランギ大学医学部学生を筆頭著者に、同教授を最終著者に発表した論文を初めて国際誌に発表することができた (BMC Research Note in press)。また、同大学の留学生で、日本において博士号を取得し、本研究計画においても、サロン運営に中心的役割を果たしている博士研究員を、今年度、特任助教として雇用、より積極的に教育の任にあてる

べく、現在、体制の整備を進めている。

## 7. 平成29年度研究交流目標

### <研究協力体制の構築>

本研究計画を推進するにあたり必須となる、医学、農学さらにはゲノム科学の境界領域で、バイオインフォマティクス・分子生物学・蚊の分子疫学・寄生虫学・感染免疫学・感染症学の各分野の専門家による協力体制の枠組みを、前期期間および昨年度から継続してさらに強固なものに育成する。具体的には、昨年度、東京大学において実施した G-RAID をタイマヒドン大学において開催する。今年度は、熱帯感染症病原性微生物のゲノムタイピングに加えて、媒介昆虫である蚊のタイピングを行う。ネッタイシマカ、ハマダラカにおいては、ナトリウムチャンネルその他の遺伝子に生じた変異により殺虫剤体制が獲得された個体が急速にその広まりを見せている。今年度、マヒドン大学熱帯医学部衛生害虫研究部を拠点として、その野外疫学調査に必要な技術提供、実践的講習会を行い、データ生産を開始する。特に、バイオインフォマティクスについては本計画参加者であるドイツ研究者を招いて hands on でのトレーニングを行う。主要拠点であるインドネシアサムラトランギ大学に先行して、マヒドン大学において第2回 G-RAID を開催するのは、マヒドン大学における計算機環境がサムラトランギ大学に比して、その整備が進んでいることによる。

さらに昨年度以来、我が国の電子技術を駆使した血液分析装置、核酸解析装置について民間企業が本研究活動へ参画する等、産学連携による協力体制へと拡大している。特に血液成分解析装置としてシスメックス社の XN350 型機器を同社のコストにより2台導入し稼働を開始した。ゲノム解析についての経験を積むと同時に、これらの日常診療機器についても、講習会の項目として、同時に利用を促進することにより、ゲノム情報の生物学的解釈に有用である臨床情報を充実させる。

### <学術的観点>

昨年度、K13 遺伝子について見出された変異の地域的広がりや頻度を明らかにすべく、疫学調査を行う。サムラトランギ大学の位置するマナド市近郊から開始して、半径 50km 以内に 10 か所、また同一地域ミナハサ群の他のエリアに 5 か所の診療所を選定し、それぞれに 25 検体をめぐり熱帯熱マラリア患者血液を収集する。収集された血液はサムラトランギ大学に集積、現地協力者 Tuda 教授の研究室において、サロン学生の主体的な活動として PCR により該当遺伝子領域を増幅、MinION によるシーケンスを行い、遺伝子型を決定する。情報解析はウェブを通じて東京大学に勤務する Runtuwene 特任助教（選任中）が指導する。また、ランダムに選択した 10 検体について、日本へと輸送しイルミナ、サンガーシーケンスにより結果を検証する。

一方で、マヒドン大学での講習後、タイでの蚊の検体採取を開始する。Narumon 准教授の運営するバンコク近郊 5 か所の野外拠点化をモデルケースに、50 検体の採取を行う。採取された検体から解析対象となる 10 遺伝子について PCR により全長配列を増幅し、現地

において MinION シークエンスを実施する。マヒドン大学の場合、大学構内においてサンガーシークエンス、イルミナシークエンスが実施可能である。これらの施設を利用して、検証実験も現地で行う。ただし、本研究計画参加者の間に同機種の利用経験を有する研究者がいないために、7月に開催する技術講習会において、この部分の技術移転も十分に行うものとする。

#### <若手研究者育成>

国内外の参画機関の間には、前期間からシニア研究者の間では、強固な協力体制が確立している。また今期、タイには江下が常駐している。これらの人的ネットワークを駆使して大学内での若手研究者育成のカリキュラム化を進める。実績として、これらの拠点間で昨年度まで毎年継続的に実施してきた現地若手研究者の日本への招聘、先端的熱帯感染症学の基礎教育および学会発表を継続して、ピーク形成を行う。同時にインドネシア、タイでセミナーを開催して学生の誘致に努める。情報処理を含めたゲノム科学、分子生物学の基礎実習の開催は、すでに現地での選択科目として認定されているが、受講生のさらなる拡大を目指す。実際、本活動は徐々に現地での若手研究者の近代医学教育に重要な位置を占めるようになってきていると考えている。また、これはわが国の若手研究者にとっても熱帯感染症の実態と現場を体験し、現地若手研究者に教育を行う絶好の機会となっていると自負している。

特に今期、第2回 G-RAID の開催を若手教育活動の一環と位置付ける。ミーティングは日本、タイさらにはインドネシア等途上国の若手研究者が中心に企画、運営し、担当者が将来、国際会議を主催する経験を積みことができるよい機会となると考えている。今年度はマヒドン大学においてタイ若手研究者が中心になって企画する。来年度の最終年度に当たっては、同様のミーティングをインドネシア若手研究者によりサムラトランギ大学で行う。サムラトランギ大学での実施は、前述のように設備面でのいくつかの問題が想定される。本年度は、それに向けて、どのようにして限られた設備のもとでの国際会議の実施が可能であるか、その立案を始める意味でも重要な意味を持つ。

#### <その他（社会貢献や独自の目的等）>

サムラトランギ大学は、今年度のインドネシア大学評価の結果、A ランク大学への昇格が内定している。現在、医学部には PhD を取得させる教育課程が存在しないが、大学ランク昇格を受けて、その整備は喫緊の課題である。近代的診断・治療技術についての科目の設定が必須となるが、それに向けて本活動が貢献できる機会が今年度多くの局面で発生するのではないかと期待している。また、それに呼応して医学部においては、新規病院の建設が開始されている。これは本地域での教育拠点病院として位置付けられている。こちらについても教育、研究の両面から積極的に関与していければと考えている。

## 8. 平成29年度研究交流計画状況

### 8-1 共同研究

整理番号	R-1	研究開始年度	平成 28 年度	研究終了年度	平成 30 年度
研究課題名	<p>(和文) ゲノム多型に対応する臨床情報の収集</p> <p>(英文) Collecting clinical information for biological interpretation of the genomic variations</p>				
日本側代表者 氏名・所属・ 職	<p>(和文) 鈴木 穰・東京大学・新領域創成科学・教授</p> <p>(英文) Yutaka SUZUKI・Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo・Professor</p>				
相手国側代表者 氏名・所属・ 職	<p>(英文) Josef B TUDA・Department of Medicine, Sam Ratulangi University・Professor</p> <p>Narumon KOMALAMISRA・Department of Tropical Medicine, Mahidol University・Associate Professor</p>				
29年度の 研究交流活動 計画	<p>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惠関係を発展させる核として機能している。このサロンを中核として、昨年度見出された熱帯熱マラリア原虫アルテミシニン耐性関連遺伝子 K13 における新規遺伝子変異の大規模疫学調査を企画し、実施する。具体的には現在、普段はメールベースで実験経過についてやりとりを進め、2ヶ月に1回ウェブ会議で打ち合わせを行っているが、これを継続する。</p> <p>また、年に3回程度、必要に応じて、相手国に5人を7日間程度派遣して細かい打ち合わせと個別の技術指導を行う。その際に現地研究者の共同体制を整備し、参画人数のさらなる拡大を図る。</p>				

29年度の 研究交流活動 から得られる ことが期待さ れる成果	見出された K13 遺伝子は世界的にも新規のものである。このほかにも K13 遺伝子上には低頻度であるが、いくつかの変異が見出されている。現地でアルテミシニンが依然として標準治療として奏効している事実に鑑みると、これらの多くは機能的には中立の変異であると想定されるが、これらのうちで少しでもアルテミシニンの薬剤効果を弱めるものがあれば、現状のマラリア治療方針に対しては、重大な問題を提起する。逆に、アフリカにおける野外研究からは使用を停止して一定期間が経過するとクロロキン耐性変異が集団中から消失し、再び使用が可能になるのではないか、という研究がある。現地で自律的に疫学的モニタリングを継続することは、現地における効率的な抗マラリア薬の運用に非常に有用であると考えている。
---	--

8-2 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「MinIONに関する技術講習会」
	(英文) JSPS Core-to-Core Program “Training Seminar for MinION “
開催期間	平成 29年 7月 4日 ~ 平成 29年 7月 7日 ( 4日間)
開催地(国名、都市名、会場名)	(和文) タイ、バンコク、マヒドン大学熱帯医学部
	(英文) Thai, Bangkok, Mahidol University
日本側開催責任者 氏名・所属・職	(和文) 鈴木 穰・東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授
	(英文) Yutaka SUZUKI・Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo・Professor
相手国側開催責任者 氏名・所属・職 (※日本以外での開催の場合)	(英文) Narumon KOMALAMISRA・Department of Tropical Medicine, Mahidol University・Associate Professor

参加者数

派遣先 派遣元	セミナー開催国 ( タイ )	
日本 〈人／人日〉	A.	10/ 70
	B.	0
インドネシア 〈人／人日〉	A.	4/ 28
	B.	0
タイ 〈人／人日〉	A.	4/ 16
	B.	20
合計 〈人／人日〉	A.	18/ 114
	B.	20

- 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>	<p>タイマヒドン大学において、使い捨て型 USB シークエンサー <b>MinION</b> についてのシンポジウム、およびハンズオン利用講習会、及び情報解析実習を開催する。セミナーはタイ若手研究者が中心になって企画する。また、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。技術および知識伝達により、タイにおける蚊の殺虫剤耐性遺伝子候補の地域分布、頻度を安定的、自律的に長鎖できる体制の確立を目指す。</p>	
<p>期待される成果</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、同様の活動を継続する。さらに若い学生層を積極的取り込むことが、現地研究者を核とした研究交流体制の基盤整備には必須であると考えている。準備あるいは事後フォローアップには <b>SKYPE</b> 等のウェブシステムを駆使して、最低限の予算措置であってもこれまでに確立した協同体制を維持できるように、基盤整備を行うことができると考えている。</p>	
<p>セミナーの運営組織</p>	<p>各項目について、下記の者が中心になって運営を進める。          セミナーの統括：鈴木  <b>MinION</b> シークエンスの技術講習会：山岸          関連セミナーの開催：前田          学生交流イベントの開催：江下          臨床データ取得に関する共同研究についての技術的打ち合わせ；          源</p>	
<p>開催経費 分担内容</p>	<p>日本側</p>	<p>内容 相手国研究者渡航費、日本側研究者国内旅費          関連書類のインドネシア語、タイ語への翻訳経費（その他、の経費に計上）</p>
	<p>(インドネシア) 側</p>	<p>内容 試料準備経費、参加者募集、選考経費</p>
	<p>(タイ) 側</p>	<p>内容 試料準備経費、参加者募集、選考経費</p>

### 8-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

共同研究、セミナー以外の交流（日本国内の交流を含む）計画を記入してください。

所属・職名 派遣者名	派遣時期	訪問先・内容
東京大学・教授 鈴木穰	H29.6	インドネシア：学生の教育を行う。また、本研究交流に新たに参画する研究者を誘致する。
北海道大学・准教授 山岸潤也	H29.6	インドネシア：学生の教育を行う。また、本研究交流に新たに参画する研究者を誘致する。
帯広畜産大学・教授 前田龍一郎	H29.6	インドネシア：本研究交流における試料輸出、倫理審査・教育制度についての法制上の確認を行う。
北海道大学・客員研究員 江下優樹	H29.6	インドネシア：本研究交流における試料輸出、倫理審査・教育制度についての法制上の確認を行う。
東京大学・臨床検査技師 源不二彦	H29.6	インドネシア：本研究交流における試料輸出、倫理審査・教育制度についての法制上の確認を行う。

### 8-4 中間評価の指摘事項等を踏まえた対応

B. アジア・アフリカ学術基盤形成型のため該当しない。

## 9. 平成29年度研究交流計画総人数・人日数

### 9-1 相手国との交流計画

派遣先 派遣元	日本 〈人/人日〉	インドネシア 〈人/人日〉	タイ 〈人/人日〉	合計 〈人/人日〉
日本 〈人/人日〉		7/ 35 ( 3/ 15 )	10/ 70 ( 0/ 0 )	17/ 105 ( 3/ 15 )
インドネシア 〈人/人日〉	0/ 0 ( 0/ 0 )		4/ 28 ( 0/ 0 )	4/ 28 ( 0/ 0 )
タイ 〈人/人日〉	0/ 0 ( 0/ 0 )	0/ 0 ( 0/ 0 )		0/ 0 ( 0/ 0 )
合計 〈人/人日〉	0/ 0 ( 0/ 0 )	7/ 35 ( 3/ 15 )	14/ 98 ( 0/ 0 )	21/ 133 ( 3/ 15 )

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流する人数・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。

### 9-2 国内での交流計画

2/6 〈人/人日〉
------------

10. 平成29年度経費使用見込み額

(単位 円)

	経費内訳	金額	備考
研究交流経費	国内旅費	127,000	国内旅費、外国旅費の合計は、研究交流経費の50%以上であること。
	外国旅費	5,045,000	
	謝金	0	
	備品・消耗品購入費	425,000	
	その他の経費	400,000	
	不課税取引・非課税取引に係る消費税	403,000	
	計	6,400,000	研究交流経費配分額以内であること。
業務委託手数料		640,000	研究交流経費の10%を上限とし、必要な額であること。また、消費税額は内額とする。
合計		7,040,000	