

**平成30年度研究拠点形成事業  
(B. アジア・アフリカ学術基盤形成型) 実施計画書**

**1. 拠点機関**

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

(英文)：Research Exchange in Genome Cohort Studies for Field Malaria Parasites, Dengue Viruses and Vector Insects

研究交流課題に係るウェブサイト：<http://fullmal.hgc.jp>

**3. 採択期間**

平成28年4月1日 ～ 平成31年3月31日

(3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・職名・氏名)：総長・五神 真

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

協力機関：(英文) なし

(和文) なし

(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・職名・氏名)：(英文) Department of Tropical Medicine・  
Associate Professor・  
Narumon KOMALAMISRA

協力機関：(英文) なし

(和文) なし

## 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、デングウイ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を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永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

平成 29 年度、MinION シークエンサーを用いてゲノム多型タイピングを行った結果をまとめた学術論文の作成を行った。デングウイルス 100 症例についてゲノム配列を指あじあ標にセロタイプの同定を行ったもの、また熱帯熱マラリア 50 症例についてクロロキン耐性関連遺伝子、アルテミシニン耐性関連遺伝子についてゲノム配列多型を検出したものにつ

いて、それぞれの成果を、現地研究者を主要著者に加え、国際学術雑誌に発表することができた。またその成果を背景に、本事業インドネシア側コーディネーターの Tuda 博士がサムラトランギ大学において教授に就任し、現地での該当研究室を開設している。データ解析、論文執筆の過程で、のべ 10 名以上の日本人研究者を現地へ派遣した。現地でものべ 10 名のインドネシア研究者が直接関与して、関連作業を完了することができた。その過程で、最終的な目的である自律的な研究室運営を可能にする際に不可欠な要素である現地研究者の論文発表過程についてオンザジョブトレーニングとして大きく貢献できた、と考えている。本研究・教育活動成果は、独自色の高い試みとして本邦では日経産業新聞に関連記事が掲載された（「デング熱診断 手のひらサイズ 小型シーケンサー活用」日経産業新聞、2017 年 9 月 4 日）。海外では英国国営放送（BBC）からインドネシアマナド市での取材を受け、本拠点形成活動が映像として世界へ発信されている（URL: [http://www.bbc.co.uk/news/resources/idt-sh/disruptors\\_what\\_will\\_the\\_doctor\\_order](http://www.bbc.co.uk/news/resources/idt-sh/disruptors_what_will_the_doctor_order)）。

平成 29 年度もマラリアをはじめとする各熱帯病原性微生物ゲノム多型と患者臨床情報を対応させるべく、血液分析装置、ELISA 等による生物学的データの補完的収集を行った。現在、見出された新規ゲノム多型がどのように宿主側の生物学的反応に対応するのか、その関連解析を行っている。また、それらの直接的な成果に加えて、これまでの活動から MinION を主軸計測機器とするゲノムシーケンス解析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。生物学的データを収集する一方で、より詳細な疫学研究として、変異の分布する地理的範囲、出現頻度を計測するべくインドネシアマナド近郊における MinION シーケンサー解析の人的・機材的な体制の展開を開始している。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順調に推移している。

さらなる現地拠点の自律的運営を目的に、アジア諸外国間での研究交流を促進すべく、平成 29 年度 7 月にタイ国マヒドン大学に関連研究者を招いて、MinION シーケンサーの実用講習と関連データ解析に関する研究会を開催した。G-RAID(Global Alliance for Infectious Disease)と名付けたこのミーティングは、平成 28 年度の東京大学での開催に続き 2 回目となるが、従来のタイ、インドネシア、ベトナムからの参加者だけでなく、イラン、ロシア等、さらに多くの国からの参加者を迎えた、また欧米先進国研究者のバイオインフォマテイクス研究者も参加し、実験的情報的解析についての開発が行われ、途上国環境でも利用可能な“NANOPIPE”の開発を含めた一連の解析ツールの完成として結実した。他にもこの研究会を契機として、アジア諸国間あるいは直接の拠点形成対象であるインドネシア国内においても多くの独自の共同研究が開始されている。新規のゲノム多型の発見、そのインドネシア国内、アジア諸国での疫学的分布、さらにはその生物学的また医学的意義の解釈について、来年度以降も新たな研究成果が続く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 MinION 関連設備および試薬の一式が配置し現地研究者が自由に実験を遂行することを

可能とするものである。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。上記、論文の作成においてはこの枠組みが重要な機能を果たした。現地研究者に、ゲノム解析を本当の意味で根付かせるためにさらに高度な内容の伝達を目指して、平成 30 年度も salon をさらに発展的に運営していく予定である。また、平成 30 年度、salon を代表する学生がその後の研修医期間を終え、東京大学への博士課程の進学を希望している。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、平成 29 年度、特任助教として雇用した。これらの人材が核となってより本邦との関係の発展に寄与してくれるものと期待している。

## 7. 平成 30 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、これまでに、東京大学、タイ国マヒドン大学において実施した G-RAID を、最終年度にあたり、インドネシア・サムラトランギ大学において開催する。これにより現地拠点に海外研究者を誘致した国際学会の開催に関するノウハウの移転を行う。またインドネシア国内から、マラリア・デング熱だけでなく多くの感染症関連研究者、またがん研究者も招いて、広くゲノム関連技術についての情報交換を行うシンポジウムを同時開催する。後者については本活動と独立して、サムラトランギ大学医学部が同時開催するものである（本事業経費外）。今年度の一連の講習については、熱帯感染症病原性微生物のゲノムタイピングに加えて、昨年度、企画されつつも実施することができなかった媒介昆虫である蚊のタイピングについて、明らかになった問題点に集中してその検討を行う。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一連の解析技術をパッケージ化したウェブサイトの運営を開始する。

さらに昨年度、我が国の電子技術を駆使した血液分析装置、核酸解析技術について民間企業が本研究活動への参画を開始し、産学連携による協力体制へと拡大している。民間企業とも協力して、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、現地研究拠点のさらなる発展に努める（本事業経費外）。

### <学術的観点>

一昨年度以来、熱帯熱マラリア原虫クロロキン耐性関連 CRT 遺伝子およびアルテミシニン耐性関連 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についてその疫学調

査を実施している。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 検体をめどに熱帯熱マラリア患者血液の収集が進行中である。収集された血液はサムラトランギ大学に集積、昨年度、教授に就任したインドネシア側コーディネーターTuda博士の研究室において、サロン学生の主体的な活動として1次解析が行われている。情報解析はウェブを通じて東京大学に勤務する Runtuwene 特任助教が指導している。すでにデータ解析が終了した一部の試料を用いた予備的解析から、いくつかの多型については、地域特異的に存在するのではないかと、という知見を得ている。現在の残りの試料についての解析を進めると同時に、検証実験を企画している。また、熱帯感染症が疑われるものの、その病原体が特定できない症例について、ゲノム配列を用いて、未同定病原性微生物を検証できる系を本邦研究室環境で開発した。開発手法が、途上国環境での実践が可能であるかについて、その検証を行う予定である。

### <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間で、強固な協力体制が確立している。また昨年度、インドネシア側コーディネーターTuda博士がサムラトランギ大学教授に就任し、関連研究室を開設した。それに対応して、現在、本課題提案者である東京大学鈴木教授、同 Runtuwene 特任助教がサムラトランギ大学においても、それぞれ外国人客員教授、客員研究員の身分を申請している。これらの人事が承認されれば、大学内での若手研究者育成のカリキュラム化に向けて、さらに直接的にその作業を進めることができる。これは、これまでの実績として、我々が行ってきた2国間での研究・教育交流が現地においても高く評価され、その恒常化に向けての体制整備の提案がうけいれられつつあることを示すと考えている。今年度も引き続き、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7月にサムラトランギ大学でセミナーを開催して新たな若手研究者の誘致に努める。前研究期間あるいは本研究期間での活動を通じて、徐々に現地での若手研究者の近代医学教育が重要視されるようになってきている。また、現地での教育は、本邦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。

特に今期、第3回 G-RAID をサムラトランギ大学において開催し、これを若手教育活動の集大成と位置付ける。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むことができるよい機会となると考えている。サムラトランギ大学での実施は、不定期の停電のため電源供給が安定的でない、また関連して冷蔵庫等の設備の安定稼働にも問題が生じる可能性がある等、設備面でのいくつかの問題が想定される。しかしそれに向けて、昨年度、タイ国マヒドン大学において講習会の開催を経験して以来、想定される問題、その対応法についての議論を重ねていることから、その開催は可能であると考えている。

### <その他（社会貢献や独自の目的等）>

サムラトランギ大学は、昨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決定し、現在、医学部に PhD を取得させる教育課程の設置が議論されている。本活動で展開される教育・研究活動が重要な位置を占めると考えている。また、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。さらに、昨年度、現地に関連法人を持つ本邦民間企業が主導する形で、デングウィルス検出機器に関する研究目的使用試験をサムラトランギ大学において実施した。近代的診断・治療技術の確立については、ますます民間企業との連携した活動が必要になると考えられるが、本研究活動は、その契機としても機能したのではないかと考えている。

## 8. 平成30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
共同研究課題名	(和文) ゲノム多型に対応する臨床情報の収集 (英文) Collecting clinical information for biological interpretation of the genomic variations				
日本側代表者 氏名・所属・職 名・研究者番号	(和文) 鈴木 穰・東京大学・新領域創成科学・教授・1-1 (英文) Yutaka SUZUKI・Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo・Professor・1-1				
相手国側代表者 氏名・所属・職 名・研究者番号	(英文) Josef B TUDA・Department of Medicine, Sam Ratulangi University・Professor・2-1 Narumon KOMALAMISRA・Department of Tropical Medicine, Mahidol University・Associate Professor・3-1				
30年度の 研究交流活動 計画	平成 29 年度、インドネシア・サムラト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、平成 29 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周辺地域大規模疫学調査を企画し、実施する。また、媒介蚊ゲノム多型検出についてもそのデータ収集を開始する。上記計画のため、今年度は日本からインドネシアに 3 名を計 5 日間ずつ (計 15 日間) 派遣する予定である。				
30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 遺伝子多型について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。これらについて、予備的データ解析を行ったところ、いくつかの変異については地域差があることが示唆されている。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。また、さらに詳細に多型を解析することで、現地における原虫の伝播様式を推定することが可能となるかもしれない。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				

	<p>可能になるのではないか、という研究を受け、現地での同遺伝子の多型解析を行ってきた。これまでにアフリカと同様の感受性獲得を示唆するデータは得られていないが、現地で自律的に疫学的モニタリングを継続する。これは、現地における効率的な抗マalaria薬の運用に非常に有用であると考えている。</p>
--	--



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 30年 7月 4日 ~ 平成 30年 7月 7日 (4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講堂
	(英文) Indonesia, Manado, Auditorium of Sam Ratulangi University
日本側開催責任者 氏名・所属・職名・研究者番号	(和文) 鈴木 穰・東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授・1-1
	(英文) Yutaka SUZUKI・Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo・Professor・1-1
相手国側開催責任者 氏名・所属・職名・研究者番号 (※日本以外での開催の場合)	(英文) Josef B TUDA・Department of Medicine, Sam Ratulangi University・Professor・2-1

参加者数

派遣先 派遣元		セミナー開催国 (インドネシア)		備考
		A.	B.	
日本	A.	6/	42	
	B.	4		
インドネシア	A.	5/	35	
	B.	20		
タイ	A.	4/	28	
	B.	0		
合計 〈人／人日〉	A.	15/	105	
	B.	24		

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）

※人／人日は、2／14（＝2人を7日間ずつ計14日間派遣する）のように記載してください。

※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、備考欄にその内訳等を記入してください。

<p>セミナー開催の目的</p>	<p>インドネシア・サムラトランギ大学において、使い捨て型 <b>USB</b> 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。セミナーはインドネシア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。また、並行してインドネシア国内の研究者を招いてのゲノム技術関連シンポジウムの開催が企画されているが、同シンポジウムとの連携から、本課題成果における技術開発について、他の目的への転用、広く共同研究を活性化して、創出されつつある拠点の発展に相乗効果を図る。</p>	
<p>期待される成果</p>	<p>昨年度までの経験から、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ている。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。ただし、知識とモチベーションの維持には継続的に同様の講習会を開催する必要がある。また、関連技術の急速な発展を背景に細かな実施手順、データ解析手法について変更が頻繁に必要となる。これらを踏まえた上で、今年度も、同様の活動を継続する。<b>SKYPE</b> 等のウェブシステムを駆使した準備あるいは事後フォローアップも継続する。</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：鈴木</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 派遣者氏名・研究者番号	派遣時期 (●月・●日間)	訪問先・内容
東京大学・教授 鈴木穰・1-1	6月・5日間	訪問先：インドネシア 内容：学生（6年制医学部後期専門課程の学生）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・1-2	6月・5日間	訪問先：インドネシア 内容：学生（6年制医学部後期専門課程の学生）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・非常勤講師 前田龍一郎・1-6	6月・5日間	訪問先：インドネシア 内容：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・1-3	6月・5日間	訪問先：インドネシア 内容：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。

※1名につき1行で記入してください。

## 9. 平成30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〉		12 / 72 ( 4 / 28 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	12 / 72 ( 4 / 28 )
インドネシア 〈人/人日〉	0 / 0 ( 0 / 0 )		0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )
タイ 〈人/人日〉	0 / 0 ( 0 / 0 )	4 / 28 ( 0 / 0 )		4 / 28 ( 0 / 0 )
合計 〈人/人日〉	0 / 0 ( 0 / 0 )	16 / 100 ( 4 / 28 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	16 / 100 ( 4 / 28 )

※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。

※相手国以外の国へ派遣する場合、国名に続けて(第三国)と記入してください。

### 9-2 国内での交流計画

	交流予定人数 〈人/人日〉
合計	2 / 6 ( 0 / 0 )

## 10. 平成30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	248,400	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	4,630,100	
	謝金	0	
	備品・消耗品購入費	351,092	
	その他の経費	400,000	
	不課税取引・非課税取引に係る消費税	370,408	
	計	6,000,000	研究交流経費配分額以内であること。
業務委託手数料		600,000	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		6,600,000	