

様式6（第15条第1項関係）（採択年度＝平成26年度以降）

平成27年 4月 8日

独立行政法人
日本学術振興会理事長 殿

研究機関の設置者の所在地	〒870-1192 大分県大分市旦野原700番地	
研究機関の設置者の名称	国立大学法人大分大学	
代表者の職名・氏名	学 長 北野 正剛 (記名押印)	
代表研究機関名 及び機関コード	大分大学	17501

平成26年度戦略的国際研究交流推進事業費補助金
実績報告書

戦略的国際研究交流推進事業費補助金取扱要領第15条第1項の規定により、実績報告書を提出します。

整理番号	S2607	補助事業の 完了日	平成27年 3月 31日	関連研究分野 (分科細目コード)	消化器内科学8202
------	-------	--------------	--------------	---------------------	------------

補助事業名（採択年度）世界最高峰のヘリコバクター・ピロリ研究を目指す消化器病研究拠点形成（平成26年度）	補助金支出額（別紙のとおり） 38,281,015円
--	-------------------------------

代表研究機関以外の協力機関
なし

海外の連携機関
ベイラー医科大学（Baylor College of Medicine）

1. 事業実施主体

フリガナ 担当研究者氏名	所属機関	所属部局	職名	専門分野
主担当研究者 ヤマオカ ヨシオ 山岡 吉生	大分大学	医学部	教授	消化器感染症 ・予防医学
担当研究者 ムラカミ カズナリ 村上 和成	大分大学	医学部	教授	消化器内科学
モリヤマ マサツグ 守山 正胤	大分大学	医学部	医学部長・教授	分子病理学
ニシノ アキラ 西園 晃	大分大学	医学部	教授	微生物学
コバヤシ タカシ 小林 隆志	大分大学	医学部	教授	感染予防医学 ・免疫学
ハマダ フミヒコ 濱田 文彦	大分大学	医学部	教授	生体構造医学
計6名				

フリガナ 連絡担当者	所属部局・職名	連絡先（電話番号、e-mailアドレス）
シオテ ミツシ 塩手 光史	研究・社会連携部国際交流課 副課長	TEL:097-554-7996 E-mail:ryugaksi@oita-u.ac.jp

2. 本年度の実績概要

ヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）は全人類の約半数が感染して、消化器疾患をはじめとした多彩な疾患を引き起こす世界最大の感染症の一つである。本事業では、若手研究者をベイラー医科大学に派遣し、1) ピロリ菌の病原因子の解明、2) ヒトの疾患感受性因子の解明、3) ピロリ菌とヒトの相互作用と共進化の理解、4) 疫学的視点をもった医学研究者の育成を目的とする研究拠点形成を到達目標とした事業であり、将来的には、強力な国際共同研究ネットワークを構築し、大分大学が世界一のピロリ菌研究拠点となることを目指すものである。

初年度には、予定通り、派遣者①（塩田）、派遣者②（魚谷）、派遣者③（田中）の3名をベイラー医科大学に派遣させた。ただし、塩田に関しては、大分大学内の留学支援事業に応募し、採択されたこともあり、本事業での派遣を取り下げるという方法を選択した。ただし、魚谷、田中と同じ講座（ベイラー医科大学消化器内科）に所属し、常に共同で研究を行い、本事業計画全体への影響は皆無であった。

さて、魚谷は、所属は主要連携研究者であるGraham教授（ベイラー医科大学消化器内科）のもとであるが、Organoidシステム確立のために、週に3日は、同じく主要連携研究者であるEstes教授の研究室（ベイラー医科大学分子微生物学）で研究を行った。まずは、すでにEstes教授の教室で確立されていた十二指腸粘膜由来Organoidシステムの構築を行い、本年1月には、同システムをGraham教授の研究室でも行えることに成功した。Estes教授の教室では、ピロリ菌感染実験設備がなかったため、ピロリ菌感染実験が可能なGraham教授の研究室での構築を目指した結果である。本年2月には、ピロリ菌感染実験を施行することに成功した。さらにピロリ菌の病原因子の役割を見つけるために、主要な病原因子といわれているCagA, *cag* pathogenicity island, VacA, OipAの変異株を作成し、これらの変異株を十二指腸Organoidに感染させる実験系も確保した。感染させたOrganoidからのRNA抽出、mRNA抽出、さらにIL-8 mRNA発現をReal-time PCRで測定することにも成功、IL-8の発現が*cag* pathogenicity island依存性であることを見出した。現在、論文執筆中である。ただし、最終目的は、十二指腸ではなく、胃粘膜からのOrganoidを作成することであったが、ついに本年2月には、作成に成功することができた。ただし、増殖能が十二指腸Organoidに比べて遅く、現在改善を求めて、培地組成などを検討中である。以上、彼は主に目的1) ピロリ菌の病原因子の解明、2) ヒトの疾患感受性因子の解明を中心に研究を進めている。

一方、田中は、Graham教授の研究室に所属し、大分大学がアジア各国との共同研究で得られた胃粘膜検体およびそこから培養された臨床ピロリ菌の遺伝子的な検討を行っている。胃粘膜検体からは、RNAを抽出し、マイクロアレイを用いた検討を行った。なお、アレイについては、大分大学で行い、その結果を、ベイラー医科大学で解析ソフトなどを駆使して解析することとした。その結果、オートファジーに関与する因子がピロリ菌感染胃粘膜で優位に上昇していることを発見した。この結果は、現在論文執筆中で、今年5月にワシントンDCで開かれるアメリカ消化器病週間（世界最大の消化器病学会）で発表する機会を得ている。さらに、最近では、IL-17cの発現もピロリ菌感染胃粘膜で上昇していることを見出し、In vitroの系も含めて検討を行っている。さらに、ピロリ菌側では、各種病原因子、さらにはMLSTを利用したピロリ菌の進化についての研究も、大分大学の山岡の講座と連携して行っている。また当初予定していたTLRの解析についても、前回の頭脳循環プログラムでベイラー医科大学に派遣され、大分大学に戻っている永島と共同で解析を行っている。GWASに関しては、東京大学との共同研究で行うこととなったが、彼が中心とな

って、大分大学がアジア各国との共同研究で得られた胃粘膜検体からGWAS用の検体を選び出し、DNAを抽出するところまでをすでに終えており、いつでも解析が行える状況となっている。以上彼は主に、3) ピロリ菌とヒトの相互作用と共進化の理解の検討を続けている。なお、上述の魚谷も、GWASの基本となるSNPsの検討を行っており、PCNAの遺伝子変異が、疾患と関連することを見出し、その結果は、やはり今年5月にワシントンDCで開かれるアメリカ消化器病週間で発表する機会を得ている。

4) 疫学的視点をもった医学研究者の育成に関しては、ベイラー医科大学では、塩田を中心に進めており、彼は主要連携研究者であるEl-Serag教授（ベイラー医科大学消化器内科）のもとで研究を進めているが、週に一度のミーティングには、魚谷、田中も参加し、ともに研究を進める体制が確立している。

なお、主担当研究者である山岡は、1997年よりGraham教授のもとで研究を続けており（2004年からは独立して研究室を運営）、2009年に帰国後もNIHの資金も得て研究室の運営を行っており、魚谷、田中のデスクも山岡研究室にある（実質的な運営は山岡の帰国後は、Graham教授が行っているが）。週に一度（日本時間の金曜日午前；アメリカ時間の木曜日夕刻）、大分大学 - ベイラー医科大学の共同研究室ミーティング（ビデオ会議）を開いており、両施設での研究進捗を常に共有する体制がひかれていることも本プロジェクトの特徴である。

ベイラー医科大学からの研究者招へいとしては、疫学研究者のMalaty准教授に大分大学に来ていただいた。現在大分大学には、ピロリ菌プロジェクトで学ぶ大学院生が8名（うち5名は国費留学生；ベトナム、タイ、インドネシア、モンゴル）、RONPAKU学生が1名（バングラディッシュ）存在する。本年度の招へいでは、彼らに疫学研究の基礎を教えるとともに、実際に彼らの持つ疫学データの解析法の指導をしていただいた。なお、Malaty先生の帰国後も、ほぼ毎日にわたり、大学院生とのメールでの解析指導が続けられており、想定以上の成果を読んでいる。4) 疫学的視点をもった医学研究者の育成に関して、十分な成果がでている状況である。

3. 到達目標に対する本年度の達成度及び進捗状況

2. 本年度の実績概要で述べたように、若手研究者の派遣、招へい者の来日ともに、予定以上の成果を生んでおり、到達目標は十二分に達成したと自負する。ただ、招へい者に関しては、当初、Graham教授も想定していたが、彼が西ナイル熱に罹患されたため、渡米の延期を余儀なくされた。しかし、週に一度の大分大学 - ベイラー医科大学の共同研究室ミーティングに参加していただいたり、メールを通しての大分大学にいる若手研究者（主に大学院生）の指導を常にさせていただいており、計画遂行上の影響は特に生じていない。

4. 日本側研究グループ（実施主体）の研究成果発表状況（本年度分）

本年度：2014年10月以降、2015年3月までの6か月間のみ記載

①学術雑誌等（紀要・論文集等も含む）に発表した論文又は著書

論文名・著書名 等	
<p>（論文名・著書名、著者名、掲載誌名、査読の有無、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）について記入してください。）（以上の各項目が記載されていれば、項目の順序を入れ替えても可。）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・査読がある場合、印刷済及び採録決定済のものに限って記載して下さい。査読中・投稿中のものは除きます。 ・さらに数がある場合は、欄を追加して下さい。 ・著者名について、主著者に「※」印を付してください。また、主担当研究者には<u>二重下線</u>、担当研究者については<u>下線</u>、若手研究者については<u>波線</u>を付してください。 ・海外の連携機関の研究者との国際共著論文等には、番号の前に「◎」印を、また、それ以外の国際共著論文等については番号の前に「○」印を付してください。 	
1	Hanada K, <u>Yamaoka Y</u> ※ Genetic battle between <i>Helicobacter pylori</i> and humans. The mechanism underlying homologous recombination in bacteria, which can infect human cells. <i>Microbes Infect.</i> 2014 Oct;16(10):833-839. 査読あり
◎	Hanada K, Uchida T, Tsukamoto Y, Watada M, Yamaguchi N, Yamamoto K, Shiota S, Moriyama M, Graham DY, <u>Yamaoka Y</u> ※. <i>Helicobacter pylori</i> infection introduces DNA double-strand breaks in host cells. <i>Infect Immun.</i> 2014 Oct;82(10):4182-4189. 査読あり
○	Rasheed F, Campbell BJ, Alfizah H, Varro A, Zahra R, <u>Yamaoka Y</u> , Pritchard DM※. Analysis of clinical isolates of <i>Helicobacter pylori</i> in Pakistan reveals high degrees of pathogenicity and high frequencies of antibiotic resistance. <i>Helicobacter.</i> 2014 Oct;19(5):387-399. 査読あり
○	Lina TT, Alzahrani S, House J, <u>Yamaoka Y</u> , Sharpe AH, Rampy BA, Pinchuk IV, Reyes V ※. <i>Helicobacter pylori</i> cag Pathogenicity Island's Role in B7-H1 Induction and Immune Evasion. <i>PLoS One.</i> 2015 Mar 25;10(3):e0121841. 査読あり
◎	Nagashima H, Iwatani S, Cruz M, Jiménez Abreu JA, Tronilo L, Rodríguez E, Disla M, Terao H, Uchida T, Mahachai V, Vilaichone RK, Tshering L, Mitsui T, Shiota S, Graham DY, <u>Yamaoka Y</u> ※. Differences in interleukin 8 expression in <i>Helicobacter pylori</i> -infected gastric mucosa tissues from patients in Bhutan and the Dominican Republic. <i>Hum Pathol.</i> 2015 Jan;46(1):129-136. 査読あり
○	Myint T, Shiota S, Vilaichone RK, Ni N, Aye TT, Matsuda M, Tran TT, Uchida T, Mahachai V, <u>Yamaoka Y</u> ※. Prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> infection and atrophic gastritis in patients with dyspeptic symptoms in Myanmar. <i>World J Gastroenterol.</i> 2015 Jan 14;21(2):629-636. 査読あり
○	Nagashima H, <u>Yamaoka Y</u> ※. <i>Helicobacter pylori</i> dupA and smoking are associated with increased levels of interleukin-8 in gastric mucosa in Iraq-reply. <i>Hum Pathol.</i> 2015 Feb 27. pii: S0046-8177(15)00072-6. [Epub ahead of print] 査読あり
○	Binh TT, Suzuki R, Kwon DH, <u>Yamaoka Y</u> ※. Complete Genome Sequence of a Metronidazole-Resistant <i>Helicobacter pylori</i> Strain. <i>Genome Announc.</i> 2015 Mar 12;3(2). pii: e00051-15. 査読あり
	Ichikawa H, Sugimoto M, <u>Uotani T</u> , Sahara S, Yamade M, Iwaizumi M, Yamada T, Osawa S, Sugimoto K, Miyajima H, <u>Yamaoka Y</u> , Furuta T※. Influence of Prostate Stem Cell Antigen Gene Polymorphisms on Susceptibility to <i>Helicobacter pylori</i> -associated Diseases: A Case-control Study. <i>Helicobacter.</i> 2015 Apr;20(2):106-113. 査読あり
○	Miftahussurur M, Shiota S, Suzuki R, Matsuda M, Uchida T, Kido Y, Kawamoto F, Maimunah U, Adi P, Rezkiha Y, Nasronudin, Nusi I, <u>Yamaoka Y</u> ※. Identification of <i>Helicobacter pylori</i> infection in symptomatic patients in Surabaya, Indonesia, using five diagnostic tests. <i>Epidemiol Infect.</i> 2015 Apr;143(5):986-996. 査読あり
○	Binh TT, Suzuki R, Trang TT, Kwon DH, <u>Yamaoka Y</u> . Search for Novel Candidate Mutations for Metronidazole Resistance in <i>Helicobacter pylori</i> Using Next-Generation Sequencing. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2015 Apr;59(4):2343-2348.

②学会等における発表

発表題名 等	
<p>(発表題名、発表者名、発表した学会等の名称、開催場所、口頭発表・ポスター発表の別、審査の有無、発表年月(西暦)について記入してください。)(以上の各項目が記載されていれば、項目の順序を入れ替えても可。)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発表者名は参加研究者を含む全員の氏名を、論文等と同一の順番で記載すること。共同発表者がいる場合は、全ての発表者名を記載し、主たる発表者名は「※」印を付して下さい。発表者名について主担当研究者には<u>二重下線</u>、担当研究者については<u>下線</u>、若手研究者については<u>波線</u>を付して下さい。 ・口頭・ポスターの別、発表者決定のための審査の有無を区分して記載して下さい。 ・さらに数がある場合は、欄を追加して下さい。 ・海外の連携機関の研究者との国際共同発表には、番号の前に「◎」印を、また、それ以外の国際共同発表については番号の前に○印を付して下さい。 	
1 ○	Binh TT※, Dung DQH, Khien VV, Suzuki R, <u>Yamaoka Y</u> . Prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> infection and gastroduodenal diseases in minor ethnic groups in Vietnam. Taiwan Digestive Disease Week 2014. 2014年10月5日 台湾(高雄)ポスター、審査あり
2 ○	Miftahussurur M※, Phawinee S, Suzuki R, Uchida T, Byambajav TO, Oyuntsetseg K, Davaadorj D, Battulga A, Tserentogtoh T, Matsuhisa T, <u>Yamaoka Y</u> . Taiwan Digestive Disease Week 2014. 2014年10月5日 台湾(高雄)ポスター、審査あり
3	<u>Yamaoka Y</u> ※. Genomic diversity of <i>Helicobacter pylori</i> in Asia. Asian Pacific Digestive Week. 2014年11月24日 インドネシア(バリ島)招待講演、審査なし
4	<u>Yamaoka Y</u> ※. The diversity of <i>Helicobacter pylori</i> : correlation to laboratory diagnosis. 9th National Symposium & Workshop of Indonesia Antimicrobiol Resistance Watch and Annual Scientific Meeting of Indonesian Society for Clinical Microbiologist. 2014年11月24日 インドネシア(ジャカルタ)招待講演、審査なし
5	<u>Yamaoka Y</u> ※. Molecular epidemiological studies for <i>Helicobacter pylori</i> infection. Erlangen Center for Infection Research: Infection Research Colloquium. 2014年12月17日 ドイツ(エーリングゲン)招待講演、審査なし

5. 若手研究者の派遣実績（計画）

【海外派遣実績（計画）】

年度	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	合計
派遣人数	2 人	3 人 (2 人)	2 人 (2 人)	4 人

※当該年度は実績、次年度以降は計画している人数を記載

【本年度の海外派遣実績】

派遣者②の氏名・職名：魚谷貴洋 ポスドク

<p>（当該若手研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動）</p> <p>彼は、平成 26 年 4 月より、ベイラー医科大学に留学開始。消化器内科医であるが、すでに分子生物学実験のほとんどをマスターしている。本年度は、Organoid システムの確立およびピロリ菌感染実験を目標として、予定通りの成果をあげた。</p> <p>（具体的な成果）</p> <p>主要な病原因子といわれている CagA, cag pathogenicity island, VacA, OipA の変異株を作成し、これらの変異株を十二指腸 Organoid に感染させる実験系を確保した。感染させた Organoid からの RNA 抽出、mRNA 抽出、さらに IL-8 mRNA 発現を Real-time PCR で測定することにも成功、IL-8 の発現が cag pathogenicity island 依存性であることを見出した。胃粘膜からの Organoid を作成することであったが、本年 2 月には、作成に成功することができた。ただし、増殖能が十二指腸 Organoid に比べて遅く、現在改善を求めて、培地組成などを検討中である。</p>				
派遣先 (国・地域名、機関名、部局名、受入研究者)	派遣期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
米国、ベイラー医科大学 医学部、 David Y. Graham 教授、Hashem B. El-Serag 教授、Mary K. Estes 教授	180 日	330 日	日	510 日

派遣者③の氏名・職名：田中信悟 ポスドク

<p>（当該若手研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動）</p> <p>大分大学がアジア各国との共同研究で得られた胃粘膜検体およびそこから培養された臨床ピロリ菌の遺伝子的な検討を行った。すなわち胃粘膜検体からは、RNA を抽出し、マイクロアレイを用いた検討を行った。ピロリ菌側では、各種病原因子、さらには MLST を利用したピロリ菌の進化についての研究も、大分大学の山岡の講座と連携して行っている。また当初予定していた TLR の解析についても、前回の頭脳循環プログラムでベイラー医科大学に派遣され、大分大学に戻っている永島と共同で解析を行っている。</p> <p>（具体的な成果）</p> <p>マイクロアレイの結果、オートファジーに関与する因子がピロリ菌感染胃粘膜で優位に上昇していることを発見した。さらに、IL-17c の発現もピロリ菌感染胃粘膜で上昇していることを見出し、In vitro の系も含めて検討を行っている。なお、GWAS に関しては、東京大学との共同研究で行うこととなったが、彼が中心となって、大分大学がアジア各</p>				
---	--	--	--	--

国との共同研究で得られた胃粘膜検体から GWAS 用の検体を選び出し、DNA を抽出するところまでをすでに終えており、いつでも解析が行える状況となっている。

派遣先 (国・地域名、機関名、部局名、受入研究者)	派遣期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
米国、ベイラー医科大学 医学部、 David Y. Graham 教授、Hashem B. El-Serag 教授、Mary K. Estes 教授	180 日	330 日	日	510 日

※本年度の派遣者毎に作成すること。

6. 研究者の招へい実績（計画）

【招へい実績（計画）】

年度	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	合計
招へい人数	1 人	6 人 (1人)	6 人 (6人)	6 人

※当該年度は実績、次年度以降は計画している人数を記載

【本年度の招へい実績】

招へい者①の氏名・職名：Hoda Malaty 准教授

<p>（当該研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動）</p> <p>疫学の専門家であり、山岡と共著で、Lancetなどに論文を発表している。大分大学では、疫学解析方法、さらには論文作成法を系統講義および個別研究指導として指導してもらった。さらにはアジアからの留学生にも彼らが帰国後、現地で疫学調査を行う上でのポイントなどを伝授してもらった。</p> <p>（具体的な成果）</p> <p>RONPAKU 学生の学位論文は、ほぼ 8 割、彼女の来日中に完成することができた（本年度は、RONPAKU 学生の来日と、Malaty 先生の来日が完全にオーバーラップしたため、RONPAKU 学生の論文指導に集中していただいた。なお、Malaty 先生の帰国後も、ほぼ毎日にわたり、大学院生とのメールでの解析指導が続けられており、想定以上の成果を読んでいる。</p>				
招へい元（機関名、部局名、国名）及び 日本側受入研究者（機関名）	招へい期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
米国 ベイラー医科大学 医学部 山岡 吉生（大分大学）	25 日	30 日	30 日	85 日

※本年度の招へい者毎に作成すること。

7. 翌年度の補助事業の遂行に関する計画

該当なし

※ 補助事業が完了せずに国の会計年度が終了した場合における実績報告書には、翌年度の補助事業の遂行に関する計画を附記すること。