

様式1【公表】

「頭脳循環を加速する若手研究者戦略的海外派遣プログラム」
平成29年度事後評価資料（実施報告書）

整理番号	S2607		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)			
代表研究機関名	国立大学法人 大分大学			
代表研究機関以外の協力機関	なし			
主担当研究者氏名	山岡 吉生			
補助金支出額	(平成26年度) 38,281,015 円	(平成27年度) 40,540,000 円	(平成28年度) 39,468,400 円	(合計) 118,289,415 円
(公募応募当初の「事業計画調書」に記載の) 若手研究者の 派遣計画	(平成26年度) 3人	(平成27年度) 3人 (2人)	(平成28年度) 2人 (2人)	(合計) 4人
若手研究者の 派遣実績	(平成26年度) 2人	(平成27年度) 2人 (2人)	(平成28年度) 2人 (1人)	(合計) 3人
(公募応募当初の「事業計画調書」に記載の)研究者 招へい計画	(平成26年度) 2人	(平成27年度) 6人 (2人)	(平成28年度) 6人 (6人)	(合計) 6人
研究者の 招へい実績	(平成26年度) 1人	(平成27年度) 1人 (1人)	(平成28年度) 4人 (1人)	(合計) 4人

(参考)

派遣期間が300日未満となり、最終的に若手派遣研究者派遣実績のカウントから除外された者(外数)	(平成26年度) 人	(平成27年度) 人 (人)	(平成28年度) 人 (人)	(合計) 人
---	---------------	-----------------------	-----------------------	-----------

1. 派遣・招へいによる人的交流を通じて得られた成果の達成状況

(1) 事業計画調書に記載した到達目標

(事業計画調書(3-(2))に記載した「研究課題を海外の研究グループと共同して行うことにより、国際研究ネットワークの強化・拡大に関して客観的な指標に基づく到達目標」)

論文発表の他に、米国のNIHの研究費獲得を重視したい。NIHの研究資金として日本円で億円規模のものはR01といわれる研究費で、米国市民や永住権保持者でなくても世界中の研究者がチャレンジ可能な研究費であるが、近年の採択率は10%を大きく下回る超難関である。山岡は2004年に研究代表者(PI)としてピロリ菌研究に関してR01を確保し、現在も研究を続けている。本事業の成果で、国際共同研究事業としてのさらなるNIH R01の獲得を目標とする。また、ベイラー医科大学の研究者がPIとなるNIH研究費に、大分大学の研究者がCo-PIや共同研究者として名を連ねることも国際ネットワークの強化・拡大の指標となりうる。

(2) 上述の到達目標に対する達成状況の自己評価とその理由

【自己評価】

- 期待を上回る成果を得た
- 十分に達成された
- おおむね達成された
- ある程度達成された
- ほとんど達成されなかった

【理由】

米国のNIHの研究資金として、研究代表者の山岡は、彼が保持していたR01研究費の研究期間の一年間の延長が採択され、本事業の1年目と2年目に関しては日本からの研究費のみならず、彼のNIH研究費も使用することが可能となり、研究も飛躍的に進むことが可能となった。彼のR01研究費(DK062813)のタイトルは”Regulation of CXC Chemokine Expression by *H. pylori*”で、あくまで胃癌細胞株を用いた検討であったが、本事業にて、新たに胃Organoidシステムを用いて多くの新知見を得るすることができ(現在論文執筆中)、本システムを取り入れた内容で、新たなR01研究費の獲得に現在挑戦しているところである。したがって、さらなるR01の獲得という目標には届かなかったが、R01の期間延長、新たな獲得に結びつけることの可能な胃Organoidシステムでの新知見などを考慮して、到達目標は「おおむね達成された」と評価できる。

また、ベイラー医科大学には、消化器疾患に携わる臨床医および研究者からなるテキサス消化器病センター(Digestive Diseases Center: DDC)があり、全米の消化器病研究分野において「世界最先端の医療・研究を行えるモデルケース」として高く評価され、消化器感染症や消化器癌に関する研究において、世界のトップレベルに位置している。研究代表者の山岡はその設立当初からセンター運営のノウハウを学び、センターの構成メンバーである。本センターはNIHから資金提供されており(P30 DK56338)、当初は連携研究者であるMary K. Estes教授がセンター長であったが、Renewal以降は、同じく連携研究者のHashem B. El-Serag教授がセンター長を務めている。平成28年度には、El-Serag教授を大分大学に招へいし、DDCの具体的な運営に関しても議論を進めることができた。Renewalが採択され現在も活動を進めるP30 DK56338の研究費では、山岡も共同研究者

となっており、「ベイラー医科大学の研究者がPIとなるNIH研究費に、大分大学の研究者がCo-PIや共同研究者として名を連ねることも国際ネットワークの強化・拡大の指標となりうる」という点において、到達目標は、「十分に達成された」と評価することができる。

さて、ベイラー医科大学の研究者との国際ネットワークの強化に関して、単に指導を受け研究成果を原著論文として発表するだけでなく、共著として総説論文を書き、国際誌に発表することは、さらに次元の高いネットワークの強化と考えている。大分大学とベイラー医科大学がピロリ菌研究に関して世界最高峰機関であることをアピールするためにも重要である。我々は総説論文も重要と考え、しかもベイラー医科大学に派遣した若手研究者が筆頭著者として論文を書くことを目標とした。その結果、次にあげる共著総説論文を発表することができた。

1. Miftahussurur M, Yamaoka Y, Graham DY※. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin and gastric cancer risk: reconsidered. *Transl Cancer Res.* 2016 Sep;5(Suppl 3):S557-S560.
2. Miftahussurur M, Nusi IA, Graham DY, Yamaoka Y※. *Helicobacter*, Hygiene, Atopy, and Asthma. *Front Microbiol.* 2017 Jun 8;8:1034.
3. Miftahussurur M, Yamaoka Y, Graham DY※. *Helicobacter pylori* as an oncogenic pathogen, revisited. *Expert Rev Mol Med.* 2017 Mar 21;19:e4.

また、山岡は、*Helicobacter pylori* Research; From Bench to Bedside という単行本を Springer 社から発行（ドイツの Steffen Backert 教授との共編集）、前書きは、ピロリ菌の発見でノーベル医学賞を受賞した Barry Marshall 教授に担当してもらい、各章の著者も消化器系医学誌で最もインパクトファクターの高い2誌（*Gastroenterology* IF18.392, *Gut* IF16.658）の Editor in Chief を含め、世界のピロリ菌研究のリーダーに担当してもらった。当然、ピロリ菌研究の世界的権威である主要連携研究者の Graham 教授にも1章を担当していただき、さらにベイラー医科大学に派遣した若手研究者にもあえて筆頭著者として、次にあげる1章を担当させた。

Miftahussurur M, Yamaoka Y※. Population-based strategies for *Helicobacter pylori*-associated disease management: Asian perspective. *Helicobacter pylori* Research: from Bench to Bedside. pp519-542. 2016 April. Springer Japan (Book Chapter) Eds. Yamaoka Y and Backert S.

以上、総合的には、新規のR01を大分大学の研究者が取れなかったという点では、反省点もあるが、日本人研究者がR01を目指すというかなり挑戦的な目標であり、山岡が取得していたR01の1年間の延長が採択されたこと、現在も新たなR01取得に向けて準備を進めていること、ベイラー医科大学の研究者がPIであるNIHプロジェクトで共同研究を進められたこと、共著総説論文を発表し、世界最高峰機関であることをアピールできたことなどから、到達目標は「十分に達成された」とした。

2. 国際共同研究課題の到達目標及びその達成状況

(1) 事業計画調書に記載した国際共同研究課題の研究目的及び到達目標

(事業計画調書(3-(2))に記載した国際共同研究課題の研究目的及び到達目標(「研究の学術的背景」及び「当該研究領域における本研究課題の学術的な特色や独創的な点、及び事業期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか、到達目標とその検証方法」)

① 研究の学術的背景

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。消化性潰瘍、消化管出血などの急性期疾患から、ピロリ菌感染の最終病態とも言える胃癌の発症まで、ピロリ菌感染による健康への負担は非常に重い。胃癌は全世界で年間発生数が1,000,000を超え、全癌死亡の10%を占める。さらに、ピロリ菌感染が引き起こす疾患は、特発性血小板減少性紫斑症など胃外疾患にも及ぶためピロリ菌関連疾患という概念が形成されつつある。ピロリ菌感染は、感染後すみやかに死に至る感染症ではないが、長期的には重大な結果をもたらすことから、**人類最大規模の新興感染症であるといっても過言ではない**。一方、ピロリ菌感染による疾患発症メカニズムは未だ不明な点が多い。単一の病原体であるピロリ菌がどうして多彩な疾患の原因となるのか、多くの感染者の中からどのような背景をもつ宿主が特定の疾患を発症するのかについてはほとんど明らかになっていない。日本は、慢性胃炎のピロリ菌除菌治療の保険適応化により、感染症例のほぼ全例に除菌を行うという方向へ舵を切ったばかりである。つまり、**ピロリ菌感染の撲滅を試みる世界初の国であり、この分野で世界を牽引していく責務がある**。

大分大学は、日本で最も古くからピロリ菌の重要性を認識していた大学の一つで、日本ヘリコバクター学会理事長を輩出し、現在も全学研究推進機構の重点研究領域として「ピロリ菌感染症」が掲げられている。さらに近年、その研究範囲は国外数十カ国を巻き込み大きな展開をみせ、平成19-21年度概算要求特別教育研究経費、平成21-23年度戦略推進費(S評価)にてピロリ菌研究を推進し、平成22-24年度組織的な若手研究者等海外派遣プログラム、平成22-24年度頭脳循環を加速する若手研究者戦略的海外派遣プログラム(以下頭脳循環プログラム)では、ピロリ菌研究を行う若手研究者の人材育成にも力を注いできた。さらに、大分大学では、大学推薦の国費留学生制度を用いた留学生の受入れに着手し、「**ピロリ菌感染症研究留学生人材育成プログラム**」を平成21年に開設し、平成26年当時4名が国費留学大学院生として、さらに1名がRONPAKU(論博)制度でピロリ菌研究を行っている。

主担当研究者の山岡は1997年より2009年まで米国テキサス州ヒューストンにあるベイラー医科大学でピロリ菌の研究を続け、2004年からは国立衛生研究所(NIH)研究費(R01)を研究代表者として獲得、2009年に帰国後も、両大学で研究を継続している。山岡は、ピロリ菌の遺伝子型の同定に基づく亜型分類を他に先駆けて提唱し、世界をリードする業績を上げてきた。1998年にはピロリ菌の病原遺伝子*cagA*の構造が東アジア菌と欧米菌で異なり、その構造の差異が胃癌発症に関与することを初めて報告(J Clin Microbiol, Gastroenterology)、2000年には、胃発癌に関与する新規ピロリ菌病原因子OipAを発見・命名(PNAS)、さらに2005年に十二指腸潰瘍を引き起こす新規ピロリ菌病原因子DupAを発見・命名した(Gastroenterology)。ピロリ菌の遺伝子型の分子疫学研究は、単に医学研究に留まらない。山岡らはアメリカ原住民のピロリ菌が東アジア型に近いタイプを持つことを報告し、ピロリ菌がヨーロッパから持ち込まれたという当時の説を覆した(Science 2003)。その後も複数遺伝子の塩基配列からピロリ菌を分類する手法を用いて、ピロリ菌が約58,000年前に人類とともにアフリカを旅立ち、その後徐々に進化してきたことを証明した(Nature 2007; Science 2009)。また山岡は、2008年には、*Helicobacter pylori: Molecular Genetics and Cellular Biology*という単行本を編集長として発行し、帰国

後の2010年には、Nature Review Gastro & Hepatolに総説を発表するなど、世界をリードする研究成果をあげている。

山岡が学んできたベイラー医科大学は、年間訪問患者 600 万人を誇る世界最大の医療センターであるテキサス・メディカルセンター内にあり、大規模な医療・研究センターであるにもかかわらず、垣根を越えた臨床技術交流、教育・研究の活発な交流拠点を目指し、基礎研究部門と臨床部門が自由に意見を交換できる場や、各種教育プログラム等が充実している。テキサス・メディカルセンター内には、消化器疾患に携わる臨床医および研究者からなる**テキサス消化器病センター (Digestive Diseases Center : DDC)**があり、**全米の消化器病研究分野において「世界最先端の医療・研究を行えるモデルケース」として高く評価され**、消化器感染症や消化器癌に関する研究において、世界のトップレベルに位置している。特にベイラー医科大学は、基礎研究、臨床研究および疫学研究に至る分野で高度な教育、研究、治療等を実践している。平成 22-24 年度頭脳循環プログラムでは、大分大学の若手研究者がベイラー医科大学で、ピロリ菌を含む消化器感染症の最先端を学ぶと同時に、発展途上国であるドミニカ共和国で実際の疫学調査を体験させて、外交力のある人材を育成するという事業を展開し、新規ピロリ菌病原因子候補やヒトにのみ存在する **Toll-like receptor** による自然免疫がピロリ菌感染において、非常に重要な働きを示していることなど様々な成果をあげ、帰国後も精力的に研究を続けているが、国際競争に打ち勝つためには、**双方向の人的交流**も含めたベイラー医科大学とのさらなる強固な国際研究ネットワークが必要である。

これまでに築き上げてきたネットワークを維持するために、平成22-24年度頭脳循環プログラム修了後も、我々は科研費などの外部資金に加え、大分大学学長裁量経費による支援も受けて、若手研究者をベイラー医科大学に派遣し、ベイラー医科大学の研究者を大分大学の特別授業に招へいする事業を展開してきた。ベイラー医科大学の研究者 (**David Y. Graham**教授)の大分大学での講演は大きな反響を呼び、受講後、数名の医学生がピロリ菌研究を開始し、日本消化器病学会総会のシンポジウムで発表するなど予想以上の成果をあげてきた。しかし人的交流をこれらの資金のみで行うにも限界があり、今年度も、4月から3名の若手研究者をベイラー医科大学に派遣したばかりであるが、1名を除き、自費留学という形態を取らざるを得ない状況である。今まで築き上げてきた国際研究ネットワークを強化し、大分大学をピロリ菌研究の世界最高峰拠点とするためには、ぜひ本事業における支援をお願いしたい。

② 学術的な特色や独創的な点、到達目標とその検証方法

我々は今までに、2種類のピロリ菌病原因子を発見し、命名するという世界でも例をみない成果をあげ、ピロリ菌関連疾患の発症メカニズムを解明してきた。さらにピロリ菌を用いて人類の移動の歴史を紐解くという挑戦的かつ独創的な研究を行ってきた。本事業でもさらなる新規病原因子の発見や機能解明、人類の移動の詳細な検討を行う計画であるが、今まで用いていた手法だけでは困難であることは明らかである。そのためベイラー医科大学 (テキサス DDC) の持つより高度な手法 (例えば、次々世代シーケンサーを用いた解析や後述する Organoidを用いた検討)を用いる計画である。

ただ、今まではピロリ菌の遺伝子型に焦点を絞って研究を進めてきたが、ピロリ菌のみで疾患発症メカニズムが完全に説明できるわけではない。弱病原性のピロリ菌に感染したヒトでも胃癌になる症例も存在する一方、強病原性のピロリ菌に感染していても、胃癌にも消化性潰瘍にもならず一生を過ごすヒトの方が圧倒的に多いという事実から考えても、ピロリ菌関連疾患は、宿主であるヒトの遺伝的因子も関与している多因子疾患といえる。このようなピロリ菌関連疾患の発症メカニズムを解明するには、ピロリ菌とヒトの因子の双方を解析し、両者の相互作用を深く理解する必要があり、本事業では、ピロリ菌とヒトの相互作用にも目を向ける。また、世界各国のピロリ菌を検討するには、疫学調査が必要であるが、日本の医学教育において、とかく疫学は軽視されがちであり、

自ら疫学研究及び疫学調査を実施する研究者は極めて少ない。テキサス DDC には、消化器疫学研究の世界的権威がおり、急務である疫学的視点をもった医学研究者の育成を目指す。以上、本事業では、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する。さらに、若手研究者がテキサス DDC を良きモデルケースとして学び、大分大学に設立を計画している 大分大学 DDC 設立・運営のハード面、ソフト面で中心的役割を担うことが期待できる。まだ日本では普及していない、外交力を伴った真の意味で自立した研究者や、分子医学研究部門、臨床研究部門、疫学調査部門、統計解析部門といった多部署を総合的に統括できる強いリーダーシップを持った人材の育成を、本事業で育成することを目標とする。

学術面での到達目標の検証方法としては、top10%補正論文に発表できるか否かが重要であるが、論文発表後引用されるまでに時間がかかるため、インパクトファクターの高い雑誌への国際共著論文の発表で代用する。また外部資金の獲得、特に派遣から戻った若手研究者が、科研費若手 A に応募できる計画性を持てることも検証方法となる。大分大学 DDC の運営状況も重要な評価対象となりうる。

(2) 上述の到達目標等に対する達成状況の自己評価とその理由

【自己評価】

- 期待を上回る成果を得た
- 十分に達成された
- おおむね達成された
- ある程度達成された
- ほとんど達成されなかった

【理由】

本事業では、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。1) ピロリ菌の病原因子の解明に関して、若手研究者の魚谷が胃 Organoid システムを確立し、病原因子の役割に関して今までのコンセンサスを覆す発見をすることができた（詳細は、資料 2(4)①参照）。2) ヒトの疾患感受性因子の解明に関しては、主に若手研究者の田中が担当し、Autophagy に関連した遺伝子や IL-17C というサイトカインがピロリ菌感染において重要な役割を果たすことを発見し論文発表することができた（詳細は、資料 2(4)①参照）。3) ピロリ菌とヒトの相互作用と共進化の理解に関しては、若手研究者の Miftahussurur が中心となり、1) ピロリ菌の病原因子の解明に関する成果も含め、本事業の3年間で、1でも述べた3編の総説論文を含め、25論文を国際医学誌に発表するという驚くべき成果をあげた（うち19論文は筆頭著者）。全体として、大分大学とベイラー医科大学との共著論文だけでも、この3年間の事業期間に、19論文を発表することができた。Gut (IF16.658) および Clinical Gastroenterology and Hepatology (IF7.398) に計5論文など インパクトファクターの高い雑誌への共著論文も含まれており、「期待を上回る成果を得た」と評価する。4) 疫学的視点をもった医学研究者の育成に関しては、平成26年度、別経費でベイラー医科大学に派遣した塩田が帰国後、担当研究者として留学志望の若手研究者の指導を行い、またベイラー医科大学からの招へい者からの刺激もあり、現在大分大学では、ピロリ菌プロジェクトで学ぶ大学院生が14名（うち8名は国費留学生）在籍し、世界最高峰のピロリ菌研究拠点を大分大学に設立できたと自負する。現在も海外からの留学希望者が殺到し、本年10月にも2名の留学生を大学院生として受け入れることになっている。消化器病センターに関しては、主研究担当者の山岡を中心に、疫学研究部門(山岡、塩田、鈴木、永島)、臨床研究部門(村上)、基礎研究部門(守山、西園、小林、濱田)として、活動している。まだセンターという箱ものはないが、現在は、学長戦略経費などで運営を行っており、今後は、外部資金や概算要求などで確固たるものにしていく。

3. 今後の展望について

これまでの実施状況を踏まえて、事業実施期間終了後の展望について記入して下さい。

① 自己資金、若しくは他の競争的資金等による海外派遣・招へいの機会を含む若手研究者の研鑽・育成の事業の継続（又はその見込み）状況

本事業は終了したが、主担当研究者の山岡は、引き続き、ベイラー医科大学消化器内科教授の職務を遂行しており、現在はベイラー医科大学の若手研究者の指導を行う立場となっている。山岡は、現在新規の NIH 研究費獲得を目指しており、獲得後は、その資金で再び大分大学から留学生の受け入れを行う計画である。獲得に至るまでの期間も、山岡がベイラー医科大学で職務を遂行する限り、留学生の受け入れまでは無理でも、共同研究は遂行できる状況である。現在もスカイプ、メールなどを通して常に研究の議論を継続しており、共同研究を進めている。特に、本事業での最大の成果と考える Organoid システムを用いたピロリ菌病原因子の役割に関しては、現在論文執筆中で、ほぼ毎日、ベイラー医科大学の研究者と論文作成の議論を重ねている。

② 本事業の相手側を含む海外の研究機関との研究ネットワークの継続・拡大（又はその見込み・将来構想）状況（組織において本事業で支援した若手研究者に期待する役割も含めて）

ベイラー医科大学との共同研究に関しては、上述したように、同大学の教授も兼任する山岡が中心となり、今後も継続していく計画である。ただし、本事業の真の目的は、大分大学が、ピロリ菌研究の世界最高峰研究拠点となることであり、そのためには今までも増して国際共同研究を広げていきたいと考えている。

現状では、主担当研究者の山岡は科研費基盤研究（A）（海外学術調査）「アジアにおけるピロリ菌分子疫学研究の推進」を得て、アジアを中心に 10 カ国以上で共同研究を進めている。さらに山岡は、日本学術振興会研究拠点形成事業－B.アジア・アフリカ学術基盤形成型「アフリカ諸国におけるピロリ菌を中心とした消化器感染症センターの形成」を本年度獲得し、アフリカ（ケニア、ナイジェリア、コンゴ民主共和国、南アフリカ）との国際共同研究もスタートした。アフリカとの国際共同研究では、頭脳循環プロジェクトと同様、若手研究者の育成も大きなテーマであり、外交力を持った国際的ゲノム疫学の次世代リーダーを育成することを最終成果としている。

さらに、主担当研究者の山岡は、平成 22-24 年度頭脳循環を加速する若手研究者戦略的海外派遣プログラム「消化器感染症の最先端研究と中米におけるフィールド調査」でも主担当研究者となり、ドミニカ共和国との共同研究を続けていたが、同事業終了後も共同研究を続けている。主要連携研究者であった Modesto Cruz 教授が代表で獲得したドミニカ共和国政府出資の研究にも、国際連携研究者として名を連ね、ピロリ菌研究を指導している：The National Fund for Innovation and Development of Science and Technology (FONDOCYT) from the Ministry of Higher Education Science and Technology (MESCyT) of the Dominican Republic (2012-2013-2A1-65 and 2015-3A1-182)。

以上のように、現在、大分大学のピロリ菌研究は、アジア、米国のみならず、アフリカ、中米にも広がり、ネットワークがさらに広がっている。このような環境の中、本事業で支援された若手研究者が、ピロリ菌研究の世界展開の中で中心的な役割を果たしていくことが期待される。

さらに、本事業を契機に、大分大学のピロリ菌プロジェクトに参加したいという世界中からの要望が強くなり、本事業開始時点では、国費留学生は 4 名（ベトナム 2 名、インドネシア 1 名、タイ 1 名）であったが、平成 29 年 7 月時点では 8 名に増加し（モンゴ

ル2名、インドネシア2名、ベトナム1名、タイ1名、ネパール1名、コンゴ民主共和国1名)、さらに本年10月に大学院入学で2名(インドネシア1名、ベトナム1名)が加わることになっている。平成26年度の国費外国人留学生の優先配置を行う特別プログラム「ピロリ菌感染症延久留学生人材育成プログラム」に採択されたことが起爆剤となっており、今後さらに、世界中の若手研究者の育成に力を注ぐ計画である。

③ 本事業で支援した若手研究者の研究人材としての将来性について

若手研究者の Miftahussurur は、本事業終了後、平成29年4月に母国インドネシアのアイランガ大学に帰国することとなった。しかし、これで彼との関係が終わったわけではない。大分大学医学部は、アイランガ大学医学部と、もともと医学部間協定(MOU)を結び共同研究を進めていたが、彼が大分大学に大学推薦で国費留学生として来日し、さらに大学院卒業後、ベイラー医科大学に派遣される経緯で、共同研究は飛躍し、彼に続いてアイランガ大学医学部から2名の医師が国費留学生としてピロリ菌プロジェクトに参加、さらに今年10月にも同学部から国費留学生が来日する。Miftahussurur は、大分大学在籍中も、ベイラー医科大学派遣中も、彼らの指導も行っていった。彼は常にアイランガ大学に大分大学医学部のピロリ菌プロジェクトの優位性を説明し、その成果もあり、主担当研究者の山岡は、アイランガ大学客員教授に就任することができた。またインドネシア帰国後は、さらにアイランガ大学に働きかけ、インドネシア政府の公募した「World Class Professor 招へい事業」に応募し、採択され、本年8月～10月の3か月間、大分大学の研究者がアイランガ大学に招へいされ、ピロリ菌研究の指導を行う事業が始まったばかりである。8～10月初旬にかけて山岡の講座の若手研究者(助教)が、アイランガ大学に出向き指導を行い、10月後半には山岡がアイランガ大学で総説的な指導を行う予定である。本プロジェクトは、Miftahussurur が作成したものであり、彼がすでに次世代リーダーとして活躍していることを意味している。さらに彼の提案で、本年7月から8月の約1か月間、アイランガ大学の医学生(3年生)6名が、大分大学を訪問、山岡の研究室で、研究のノウハウを学ぶ事業が進行している。彼ら医学生の指導は、大学院生を含む大分大学の若手研究者を中心に進めており、若手研究者の指導力の充進にも寄与している。Miftahussurur も、引率として大分大学を訪問しており、まさに彼は国際共同研究の懸け橋としての役割も果たしている。このように、単に大分大学の研究者を育てるのみならず、大分大学に留学してきた大学院生を育てることで、地方大学である大分大学のグローバル化に寄与することが可能となり、非常に効果が高いと考える。

一方、平成26年度、別経費でベイラー医科大学へ派遣した塩田は、大分大学に帰任した後、本事業の担当研究者として、留学希望の若手研究者の指導も行っており、彼の留学経験は若い研究者に刺激を与えている。彼は、留学中に学んだ疫学に関して、「アメリカで学んだ医学統計」(中外医学社)の単行本を発表するなど今や、大分大学にとどまらず日本の疫学研究をけん引する若手研究者に育っている。

魚谷、田中はまだ現在の研究成果を論文化する段階であるが、将来的には、塩田のような人材に育つことを期待している。

資料1 実施体制

① 日本側研究グループ事業実施体制

フリガナ 担当研究者氏名	所属機関	所属部局	職名 (身分)	専門分野	備考
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	
スズキ ルミコ 鈴木 留美子	大分大学	医学部	助教	バイオインフォ ーマティクス	(H28.1.1追加)
シオタ セイジ 塩田 星児	大分大学	医学部	助教	総合内科学	(H28.4.1追加)
ナガシマ ヒロユキ 永島 裕之	大分大学	医学部	特別研究 員	消化器内科学	(H28.4.1追加)
計 9 名					

② 相手側となる海外の研究グループ（海外の連携機関）

研究機関名	相手側研究者氏名 (招へいた研究者は※印を表 示)	職名 (身分)	備考	派遣した 若手研究者氏名
バイラー医科大学	David Y. Graham (※)	教授		魚谷 貴洋
	Mary K. Estes	教授		田中 信悟
	Hoda Malaty (※)	准教授		Muhammad Miftahussurur
	Hashem B. El-Serag (※)	教授		
	Joe Petrosino	准教授	(H27.4.1追加)	
	Sue E. Crawford	研究室マネ ージャー	(H27.4.1追加)	
	Rasik Shah (※)	講師	(H28.12.9追加)	
計 1機関				

資料2 双方向の人的交流にかかる資料

(1) 若手研究者の選抜方針・基準、選抜方法の概要

本事業で派遣する研究者には、大分大学の研究・医療活動等のさらなる発展に寄与できる“知識や技術”を身につけるだけでなく、大分大学消化器病センターの設立・運営など大分大学の未来を切り開く“リーダーシップ”も身につけて帰ってくることを期待している。対象者は、具体的にはピロリ菌感染症に興味を持つ若手研究者であるが、医学部出身の医師だけとは限定せず、統計学、分子生物学、免疫学、公衆衛生学等の研究者も対象とし、該当資格を有する者ならば、年齢、性別には関係なく平等な審査を行う。

この基本方針を基にした具体的な選考基準は、

1. 帰国後、大分大学消化器病センターの設立・運営や医学部の発展に寄与できる人材
2. 英語でのコミュニケーション能力
3. 分子疫学解析や細菌もしくはウイルスの機能解析に精通していること
4. 実験手技のみならずその研究の立案からデータの解析にいたるまで対応できる能力
5. 研究や医療活動に対する熱意

である。これらを考慮して、候補者の選定を行う。

以上の選定基準で、初年度は、魚谷、田中を選んだ。彼らは、本事業採択時、すでにベイラー医科大学に自費留学を開始しており、研究意欲も非常に高く、上記の基準もすべてクリアしていると判断した。Miftahussurur に関しては、大学院在学中の研究力、論文作成能力（彼は、大学院を3年間で早期履修にて卒業）が高く評価され、また将来、大分大学（日本）とインドネシアとの共同研究の懸け橋となり、インドネシア側のオーガナイザー的な役割も果たせると判断した。

(2) 派遣及び招へいの支援体制の概要

(日本側からの派遣者及び連携機関からの招へい者に対して組織としてどのようなバックアップ体制をとったかについて記載してください。)

【派遣者に対する支援体制】

派遣者の安全確保等危機管理体制に関しては、大分大学においては、職員、学生及び関係者に被害が及ぶおそれがある様々な危機を未然に防止し、また発生した場合に被害を最小限に食い止めることにより、教育、研究、医療、社会貢献等の活動を円滑に行うことを目的とした「危機管理基本マニュアル」を策定し、運用している。本事業に関しても、このマニュアルに沿って危機管理を行った。また、渡航にあたり、A型肝炎や2種混合ワクチン、狂犬病ワクチンを含めた予防接種による感染予防を行った。

さらに、本事業で派遣される研究者はすべてベイラー医科大学との協定に基づいて派遣するため、安全性は確保された。また、現地での生活・研究活動に関する支援や緊急事態に遭遇した場合などに関して、ベイラー医科大学の受け入れ担当者が、その対応に関して協力してくれた（実際には緊急事態に遭遇することはなかったが）。緊急時には、主担当研究者の山岡を加え、ベイラー医科大学の担当者も速やかに対応できる体制が整っていた。

なお、初年度派遣者の、魚谷、田中の各若手研究者は、派遣された当初は、山岡および前回の頭脳循環プログラムの若手研究者である永島が同行し、アパートの手配をはじめ生活面、書類等の手続きに同行し、現地での生活・研究活動にスムーズに入れるよう十分なサポートを行った。さらに、ベイラー医科大学の担当者も、書類作成などにも協力してくれた。Miftahussurur の派遣時には、すでに派遣されていた魚谷が、生活面をはじめ、サポートを行った。

なお、派遣者は選定の段階で、英語力を確認しており、派遣後も英語でのコミュニケー

ション、プレゼンテーションのサポートとして、スカイプを利用したテレビ会議を毎週金曜日（日本時間）に行い続けた。この会議には大分大学側からは、日本人スタッフに加えて各国からの国費留学生（大学院生）も参加しており、会議は英語で、プレゼンテーション及びディスカッションを行った。またベイラー医科大学での研究室ミーティングは毎週金曜日に行われているが、その際の発表における内容確認および英語指導を、事前に金曜日（日本時間）のスカイプミーティングで行い、日米のコミュニケーションも万全となった。このように、日米で常に、スタッフ、大学院生が密に連絡を取り合うことで、研究内容の共有も可能で、日米での研究の進展に刺激を受けることも多く、非常に有用であった。

主担当研究者の山岡はベイラー医科大学に1997年から勤務しており、テキサス消化器病センターの設立にも関わり、現在も正会員として登録されている。今回、受け入れを承諾してくれた共同研究者は、山岡がベイラー医科大学に赴任した当初から20年近くにわたり密に交流を続けているため、受入体制に支障がなく、このことも本事業が成功した大きな要因であると考えている。

【招へい者に対する支援体制】

大分大学の主担当研究者の山岡の研究室には、多数の国費留学生（本事業開始時には4名＋RONPAKU学生1名で、終了時には8名）が研究を続けており、研究室での公用語は英語であり、研究指導もすべて英語で行われている。そのため、日本人大学院生も英語での指導を受けており、英語でのコミュニケーションに関しては全く問題がない。また、このような環境下におかれているため、事務職員から技術補佐員にいたるまで、英語を理解しており、受入れ当初の事務手続き（大学内のみならず、役所にいたるまで）も、事務職員で十分対応できた。

さらに国費留学生が自らの日本生活の体験をもとに招へい者を補佐する形としたため、生活面に関しても全く問題が見られなかった。また、このような英語環境に慣れたいと考える日本人医学生（ESSやIFMSAのクラブ員など）が、留学生との英会話を志願して定期的に山岡研究室に出入りしており、彼ら比較的自由的な学生も、招へい者を生活面で支援できる体制になっていた。彼らは、定期的に招へい者と休日のレクリエーションに出かけるなど、研究面以外のサポートも充実することができた。

また、前回の頭脳循環プログラムで派遣されていた永島は、すべての海外主要連携者を良く知っており、山岡と共に、ベイラー医科大学と大分大学をつなぐ懸け橋として、招へい者のサポートが可能となった。

（3）若手研究者の海外派遣計画及び研究者の招へい計画の見直し（増減）状況とその理由

【派遣計画】

当初、4名の派遣を計画していたが、最終的な派遣人数は3名となった。当初、大分大学医学部環境・予防医学講座で山岡のもと助教として働いていた塩田を派遣する予定であったが、彼は大分大学留学生支援事業に採択されたため、大分大学の資金でベイラー医科大学に留学することとなった。研究内容は、本事業の研究計画に沿ったもので、主に疫学をEl-Serag教授のもとで研究した。そのため、実質的な共同研究に関しては、減少したことによる影響は見られなかったが、本事業の派遣人数としては減少となった。彼は帰国後、本事業の担当研究者として、大分大学における疫学研究の指導的な役割をするようになり、「アメリカで学んだ医学統計」（中外医学社）の単行本を発表するなど今や、大分大学にとどまらず日本の疫学研究をけん引する若手研究者に育っている。現在も、本事業の日本

側での中心的な役割を果たし、疫学データの解析では、ベイラー医科大学のデータベースにアクセスを行う権利も得ており、日本にいながらも IF7 点以上の医学誌に連携研究者である El-Serag 教授との共著論文を筆頭著者として 4 論文発表している。

【招へい計画】

当初、6 名を予定していたが、最終的な招へい人数は 4 名となった。教授クラスで、本事業の総括を行うという点から、当初テキサス消化器病センター長である Estes 教授を招へいする計画であった。しかし、事業 2 年目に El-Serag 教授がセンター長となったため、センター運営についての役割としての招へい者は、El-Serag 教授が最適任であると考えた。彼はもともと、専門分野である疫学研究の指導者としての招へいを予定していたため、センター運営関連および疫学研究という 2 分野での 2 名の招へいが 1 名で済むこととなり、派遣者の減少による研究への影響はみられなかった。

また、当初は、マイクロバイームを研究している Joe Petrosino 准教授および Sue E. Crawford 研究室マネージャーの 2 名を招へいする計画であったが、彼らは内視鏡医でも消化器病を専門にしている研究者でもないため、消化器病疾患とピロリ菌の関連性について具体的に理解している研究者の派遣の方が国際共同研究を進めるうえでよいという議論となり、El-Serag 教授らと相談した結果、彼の講座の講師で、マイクロバイームの研究を長年にわたり行い、しかも消化器内科医（内視鏡医）である Rajesh Rasik Shah 講師の方が本事業を遂行する上で最適任であるという結論に達した。大分大学には、本事業に留学生も含め内視鏡医が多く在籍していることが、Shah 講師が招へい者として最適任とされたひとつの理由である。マイクロバイーム関連では、当初の 2 名から、Shah 講師の 1 名に変更となったが、事業計画への負の影響は見られなかった。

(4) 若手研究者が果たした役割にかかる成果の概要

① 派遣された若手研究者の成果

(資料 4 に記載するような研究成果の発信状況等だけではなく、国際共同研究における役割を含め、将来的に当該研究領域において中核的な役割を担う活躍が見込まれるか等の観点も含めて記載してください。)

魚谷：彼は、Estes 教授の研究室で胃粘膜由来 Organoid (Gastroid) システムを樹立し、ピロリ菌感染実験を行った。Gastroid を用いたピロリ菌感染実験時の組織形態学的な変化を免疫染色法により評価した結果、感染後に、細胞間の Tight junction の破壊が起こらないという新知見を得た。ピロリ菌感染により、Tight junction が保持されているという結果は、今までのコンセンサスを覆す発見であり、重要である。また、従来のコンセンサスでは、ピロリ菌の病原因子であるタイプ IV 分泌機構 (cag pathogenicity island) が病原性に最も関与すると考えられていたが、驚くべきことに Gastroid を用いた検討では、cag pathogenicity island がサイトカインなどの産生に関与していなかった。このコンセンサスを覆す発見は、今後のピロリ菌研究の方向性を変える可能性も示唆する重大な発見である。現在、これらの成果について、論文執筆中であり、ほぼ毎日のように、Graham 教授、Estes 教授とメールにてやり取りを交わしている状況である。現在は、論文作成に集中しているが、本論文が発表されたのちには、胃 Organoid を用いた研究をさらに進め、世界をリードする成果をさらにあげていきたいと考えている。

田中：彼は、Graham 教授の研究室で、大分大学がアジア各国およびドミニカ共和国との共同研究で得られた胃粘膜検体を用いて RNA マイクロアレイを実施し、GO 解析および Pathway 解析を行った。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、筆頭著者として *Helicobacter* 誌 (2017) に成果を発表した。さらに、ピロリ菌感染胃粘膜において IL-17C の有意な発現上昇を確認し、筆頭著者として *Infection and Immunity* 誌 (2017) に発表した。大分大学では、主にピロリ菌側の因子の研究を進めており、ホスト側因子の検討はなされていなかったが、彼が帰国したことにより、大分大学でもホスト側の研究が進むことが期待され、ピロリ菌とヒトの相互作用の研究が加速することが期待される。

Miftahussurur: 彼は、大分大学がアジア各国およびドミニカ共和国との共同研究で得られた胃粘膜検体からピロリ菌を培養し、その遺伝子について、次世代シーケンサーや次々世代シーケンサーを含めた解析を行う分子疫学研究を進めた。彼は、上述したように、本事業の3年間で、24論文を国際医学誌に発表するという驚くべき成果をあげた(うち18論文は筆頭著者)。さらに、上述したように、彼は研究能力や論文作成能力のみならず、我々の目標としている「外交力」を持つ国際的な研究者として育てており、本研究分野における次世代リーダーとしてすでに活躍している。彼は、現在インドネシアのアイランガ大学に戻って研究を続けているが、日本とインドネシアとの懸け橋として将来的にも長く共同研究を続けられる関係にある。

② 派遣・招へいした機関・組織の成果

(機関等として組織的に若手研究者や招へい研究者を支援する枠組みが構築されたか、機関等の研究者の評価において、海外での研究実績を重視するシステムが構築されたか、また本事業による派遣・招へいが今後も維持・継続されるか等の観点も含めて記載してください。)

研究者の派遣・招へい者事業、基礎研究および若手育成ともに、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。これらの成果を目の当たりにして大分大学でピロリ菌研究を希望する若手研究者が世界中で急増しており、毎年3名の国費留学生を優先的に確保して、大分大学でピロリ菌研究を遂行するシステムも出来上がった。さらに、ポスドクを希望する基礎知識を兼ね備えた若手研究者も多くみられている。このように、当初の目標であった世界最高峰のピロリ菌研究拠点をほぼ確立したと自負している。

平成28年には、主担当研究者の山岡が、第22回日本ヘリコバクター学会および第13回韓日ヘリコバクターシンポジウムを主催した。また、今年に入り、世界最大のピロリ菌研究グループである欧州ヘリコバクター・マイクロバイオーム研究グループ(EHMSG)の **Corresponding member** に山岡が日本人唯一のメンバーとして承認された(アジアで3名のみ)。山岡は平成28年にモンゴルの国立医科学大学客員教授、平成29年にインドネシアのアイランガ大学の客員教授にも就任し、これらの国でもピロリ菌研究の指導を行っている。さらに上述したように、インドネシア政府の「**World Class Professor 招へい事業**」にも採択されるなど、大分大学が世界最高峰のピロリ菌研究拠点として認められていることを意味している。

現状では、ある程度ピロリ菌に限局した分野にて、世界最高峰の研究拠点を形成してきたが、将来的な目標はさらに範囲を広げて、消化器感染症、さらには一般的な消化器病研究の推進である。現在は、マイクロバイオームの研究を、消化器内科、消化器外科、感染予防医学など多講座との連携で進めている。

(5) 若手研究者の派遣実績の詳細【氏名のみ非公表】 ※派遣者毎に作成すること。

派遣者①： ポスドク

(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)

魚谷は、平成26年4月より、ベイラー医科大学に留学を開始し、連携研究者である Estes 教授の指導のもと、ヒト胃 Organoid (Gastroid) システムを用いたピロリ菌感染実験系を確立させ、変異株を用いたピロリ菌の機能解析を行うことを目標とした。

(具体的な成果)

当初の計画どおり、ヒト Gastroid システムを確立し、ピロリ菌感染実験を行った。その結果、Gastroid を用いた系では、従来の胃癌細胞株を用いた実験とは、かなり異なるデータを得て、今までの実験系の再考を促すとともに、より胃粘膜の実態に近い系でのデータを得られたことで、多くのブレイクスルーを期待できる。本データに関しては、現在論文執筆中である。さらに Gastroid システムの構築を模索している間には、臨床検体を持ちいた宿主側因子の検討も並行して行い、ピロリ菌感染胃粘膜における Prostate stem cell antigen gene の遺伝子多型が腸上皮化生と関連することを発見、J Dig Dis (2016) に筆頭著者として発表した。さらに主研究担当者の山岡が重視している総説の執筆も行い、筆頭著者として Miftahussurur、山岡との共著で、Expert Opinion Therapy Targets(2015)に発表した。

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	
アメリカ合衆国、ベイラー医科大学医学部、David Y. Graham 教授、Mary K. Estes 教授	182 日	366 日	279 日	827 日

派遣者②： ポスドク

(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)

派遣者②は、平成26年4月より、ベイラー医科大学に留学を開始し、主要連携研究者である Graham 教授の指導のもと、大分大学がアジア各国およびドミニカ共和国との共同研究で得られた胃粘膜検体を用いて、ピロリ菌と宿主の相互作用についての研究を行うことを目標とした。

(具体的な成果)

アジア各国およびドミニカ共和国で得られたヒトの胃粘膜検体を用い、RNA マイクロアレイを実施し、GO 解析および Pathway 解析を行った。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、筆頭著者として Helicobacter 誌 (2017) に成果を発表した。さらに、ピロリ菌感染胃粘膜において IL-17C の有意な発現上昇を確認し、筆頭著者として Infection and Immunity 誌 (2017) に発表した。さらに、ベトナム人検体(胃癌症例および十二指腸潰瘍症例)を用いて GWAS 解析も行い、現在解析を行っている。

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	
アメリカ合衆国、ベイラー医科大学医学部、David Y. Graham 教授、Mary K. Estes 教授	182 日	335 日	0 日	517 日

派遣者③：____・ポスドク_____

(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)

Miftahussurur は、平成 28 年 4 月より、ベイラー医科大学に留学を開始し、主要連携研究者である Graham 教授および El-Serag 教授の指導のもと、大分大学がアジア各国およびドミニカ共和国との共同研究で得られた胃粘膜検体からピロリ菌を培養し、その遺伝子について、次世代シーケンサーおよび次々世代シーケンサーを含めた解析を行う分子疫学研究を進めることを目標とした。

(具体的な成果)

臨床株を用いた検討で、ピロリ菌の遺伝子型、特に既知の病原遺伝子およびハウスキーピング遺伝子を用いた検討を行い、国によって様々な病原性があること、ハウスキーピング遺伝子を用いた解析では、新規のピロリ菌型がインドネシアのスマトラ島を中心に認めることなどを発見、多くの論文を発表した。また、次世代シーケンサーを用いた解析で、インドネシアにおいて抗生剤耐性を引き起こす新規遺伝子が存在することを発見、またネパールの菌の検討で、レボフロキサシン耐性を引き起こす新規遺伝子変異を発見し、論文化した。彼は、このように世界各国のピロリ菌の遺伝子型を解析し、本事業の最終目標である、世界最高峰のピロリ菌研究拠点形成に大きく寄与した。さらに、主研究担当者の山岡が重視している総説の執筆にも力を注ぎ、Graham 教授との共著で、総説論文を筆頭著者として 3 編発表した。さらに、山岡との共著総説論文も 7 編 (6 編は筆頭著者) として発表した (うち 3 編は、Graham 教授も共著者)。

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	
アメリカ合衆国、ベイラー医科大学医学部、David Y. Graham 教授、Mary K. Estes 教授	0 日	0 日	308 日	308 日

(6) 研究者の受入実績の詳細【氏名のみ非公表】 ※招へい者毎に作成すること。

招へい者①： 准教授

(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)
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。大分大学において、大学院生（多数の国費留学生を含む）および若手研究者に対しての実地調査モデル形成、疫学解析方法、さらには論文作成法について系統講義および個別研究指導を行ってもらうことを目標とした。

(具体的な成果)
1年目は、主に大学院生および若手研究者に対して個別指導を行った。特に、彼女の来日と、RONPAKU 学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。2年目は、本事業における国際共同研究ネットワークを活かし、ブータンにおけるピロリ菌の疫学調査についての共著論文を報告した (World Journal of Gastroenterology)。また、現在執筆中の複数の論文について、疫学的な視点からアドバイスをいただき、実地データの解析についても実際に指導をいただき、想定以上の成果が得られた。3年目は、招へい期間は短かったが、大学院生および若手研究者に対して個別指導を行った。さらに、山岡が会長を務める第22回ヘリコバクター学会および日韓ヘリコバクター感染合同シンポジウムが大分県で開催された「6月24日(金)25日(土)」の際に、附置シンポジウムとして、大分大学・ベイラー医科大学合同ヘリコバクター研究シンポジウムを開催し、それまでの成果報告を行っていただいた。学会には、日本人約1000名、さらに韓国をはじめアジア各国、さらには南アフリカの研究者が40名ほど参加しており、我々の事業成果をアピールする役割も果たせ、非常に有意義であった。

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）	受入期間			合計
	平成26年度	平成27年度	平成28年度	
ベイラー医科大学 医学部、アメリカ合衆国 山岡 吉生（大分大学）	25日	17日	3日	45日

招へい者②： 教授

(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)
彼は、ピロリ菌の診断法として広く用いられている尿素呼気試験や血清抗体測定法などを開発したピロリ菌研究の世界的権威で、国際医学誌「Helicobacter」(IF3.429)を創設し、現在も Chief Editor である。彼は、テキサス消化器病センターで、主に研究デザインの組み立て方などの指導をしており、ピロリ菌を研究している若手研究者（大学院生、助教）に、研究デザインなど疫学の基礎を指導していただくことを目標とした。毎年招へいの計画をしていたが、西ナイル熱罹患などによる体調不良もあり、招へいを取りやめてきたが、平成28年度に招へいがなかった。

<p>(具体的な成果)</p> <p>招へい時には、学生、大学院生および若手研究者に対して個別指導を行っていただいた。さらに、山岡が会長を務める第22回ヘリコバクター学会および日韓ヘリコバクター感染合同シンポジウムが大分県で開催された際に、附置シンポジウムとして、大分大学・ベイラー医科大学合同ヘリコバクター研究シンポジウムを開催し、それまでの成果報告を行っていただいた。学会には、日本人約1000名、さらに韓国をはじめアジア各国、さらには南アフリカの研究者が40名ほど参加しており、我々の事業成果をアピールする役割も果たせ、非常に有意義であった。</p> <p>なお、平成27年度には、大分大学には来ていただくことができなかったが、2度学会で来日されており、その際に、本事業の日本側研究者と研究打ち合わせを行うこともでき、さらに、大分大学での研究会議にスカイプを用いたビデオシステムで参加してくれ、事情計画全体への遅れは全く見られなかった。</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）	受入期間			合計
	平成26年度	平成27年度	平成28年度	
ベイラー医科大学 医学部、アメリカ合衆国 山岡 吉生（大分大学）	0日	0日	8日	8日

招へい者③： 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>彼は、臨床疫学の専門家で、疫学統計学などの指導をしてもらうことを目標とした。また彼は論文の書き方についても多くの著書があり、Gastroenterology 誌 (IF18.392) にも、“Writing and Publishing Scientific Papers”という総説を公表している。特に臨床に忙しい臨床医が如何に論文を書く時間を見つけて研究を行うか、などについてベイラー医科大学の臨床研究者に指導をおこなっている。大分大学では、若手研究者、特に臨床研究を目指している研究者たちに、統計で得られたデータをいかに実際の論文作成につなげていくかなどの、指導を行ってもらう計画を立てた。さらに彼は、平成28年度には、テキサス消化器病センター長となり、センターの運営も行っているため、センター運営などについての議論も目的とした。</p> <p>(具体的な成果)</p> <p>招へい時には、疫学研究のデザイン（特に前向き研究）、疫学研究を行う上での質問票の内容、データの解析、解釈、論文作成に至るまでを指導してもらった。また、我々が日本やアジア諸国で行っている疫学研究についてのデータ解析を共同で行う計画を立てることもできた。さらに、テキサス消化器病センターの運営についても、大分大学の消化器病センター構想に関わる研究者と議論を重ねることができた。</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）	受入期間			合計
	平成26年度	平成27年度	平成28年度	
ベイラー医科大学 医学部、アメリカ合衆国 山岡 吉生（大分大学）	0日	0日	3日	3日

招へい者④： 講師

(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)
 本事業では、ピロリ菌感染を主目的とするが、胃内には、ピロリ菌以外の菌も多数存在することが近年わかってきており、胃におけるマイクロバイオームの研究も重視される。そこで、マイクロバイオームの研究をバイラー医科大学で行っている、消化器内科医（内視鏡医）である、Shah 講師を招へいし、マイクロバイオーム解析の手法について指導していただく計画を立てた。

(具体的な成果)
 招へい時には、彼は、大分大学の若手研究者に、マイクロバイオーム解析の実際をソフトウェアを使って指導していただいた。さらに、担当研究者の村上の管理のもと、内視鏡検査の様子も見学され、日米の内視鏡手技の違いについても議論する場が持てたことも有意義であった。

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）	受入期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
バイラー医科大学 医学部、アメリカ合衆国 山岡 吉生（大分大学）	0 日	0 日	8 日	8 日

資料3 国際共同研究の計画概要・方法

(1) 実施期間中における研究のスケジュールと実施内容の概要

1) ピロリ菌の病原因子の解明**1)-A: 新規病原因子の発見**

未知の病原因子を発見するには、世界各国から集められた疾患由来の異なるピロリ菌の解析が必要であるが、大分大学には、アジアを中心に 20 カ国から集められた 6,000 株以上のピロリ菌、またベイラー医科大学には、アメリカ、ヨーロッパ、アフリカ、オセアニアから集められた 4,000 株以上のピロリ菌を保有しており、我々の保有菌数は、間違いなく世界一である。すでに我々は 500 株以上のピロリ菌の塩基配列を次世代シーケンサーで決定しており、平成 22-24 年度頭脳循環プログラムの成果として、いくつかの病原因子候補をみつけている。

テキサス DDC においては、NIH が 2007 年に立ち上げた**ヒト・マイクロバイオームプロジェクト(HMP)**が進行しており、生物環境を構成する微生物群の遺伝子解析が進んでいる。特にピロリ菌関連についての解析は、大分大学と共同で行う計画が進んでおり、ブレークスルーが期待できる。さらに、胃内に存在するピロリ菌以外の微生物群の遺伝子解析も進めることになり、**ピロリ菌と他の胃内細菌との相乗作用など、これまでにはなかった新規性のある研究の展開が期待される。**

なお現在、次世代シーケンサー単独では、全ゲノムを一本の環状につなげることに世界中で成功していないが、最近、**次々世代シーケンサー**が市販されるようになり、我々は、次々世代シーケンサーにより、ピロリ菌の全ゲノムを一本の環状につなげることに成功した(Genome Announc 2014)。ピロリ菌の遺伝子は多数の Translocation が起こっており、この位置関係が疾患と関連している可能性もあり、次々世代シーケンサーを使用することにより、新たな展開を見せる可能性を秘めている。そこで、平成 26 年度、27 年度に、新規病原因子の候補を発見し、さらに平成 28 年度には、その機能解析を行う計画を立てた。さらに、マイクロバイオームについても予備データを少なくとも得ることを目標とした。

1)-B: 病原因子の機能解析

現在、病原因子の *in vitro* での機能解析は、ヒト胃粘膜正常上皮細胞が存在しないため、胃癌上皮細胞株にピロリ菌を感染させる実験が主流で行われている。しかし胃癌上皮細胞では、いくつかの重要な遺伝子に変異しており、実際の生体内の反応と異なる点、さらに胃癌上皮細胞のほとんどが極性を持たない点から、実際の *in vivo* 状態を忠実に再現することは不可能であった。しかし、最近生まれてきた **Organoid** という概念は、実際の上皮（主に小腸、大腸）から幹細胞を取り出し、複数の処理を加える事で、胚細胞など実際に存在している細胞まで分化させることが可能な新しい研究方法で、実際の生体内と同じ環境を *in vitro* で再現できるものである。今後消化器疾患における研究は、Organoid を利用したものにシフトしていくものと思われる。Estes 教授の研究室では、これまで培養が困難であったロタウイルスの培養に Organoid を利用して成功し、最近、やはり困難と考えられていたヒト胃上皮細胞から Organoid を作成することにも成功した。Estes 教授からこの作成方法を教授してもらうことになっており、平成 26 年度中に、ピロリ菌感染 Organoid システムを確立する計画で、平成 27 年以降は、Organoid システムを用いたピロリ菌感染実験を行う計画を立てた。

2) ヒトの疾患感受性因子の解明**2)-A: ゲノムワイド関連解析 (Genome Wide Association Study: GWAS)**

胃癌も十二指腸潰瘍もピロリ菌感染が関与するが、両疾患は対極に位置づけられ、十二指腸潰瘍になった人は、胃癌になりにくいことが知られている。しかし、現在知られているピロリ菌病原因子のほとんどは両疾患の発症に関連性がある。すなわち、病原因子は、両疾患に共通であるが、そこに環境因子や宿主の要素が考慮されて、どちらの疾患に進む

かが決まる可能性がある。このような疾患感受性因子の探索には GWAS という手法が極めて有効である。十二指腸潰瘍症例もしくは非胃癌症例をコントロールとして、胃癌症例の解析を GWAS で行う予定である。

2)-B: Toll-like receptor (TLR)に関する研究

平成 22-24 年度頭脳循環プログラムで、ヒトにのみ存在する TLR による自然免疫がピロリ菌感染において、重要な働きをしていることを発見した。大分大学では、リガンドに関する基礎的な検討を行い、ベイラー医科大学では、ピロリ菌感染 Organoid を確立させた後に、TLR の役割を Organoid を用いたピロリ菌感染実験により、詳細に検討する。

3) ピロリ菌とヒトの相互作用と共進化の理解

前述のピロリ菌の全遺伝子およびヒトの GWAS による SNP データを対応させ、その対応関係を解析する。多量のデータを扱うため、バイオインフォマティクスの専門家が必要であるが、HMP の研究者が解析を共同で行える体制になっている。ピロリ菌とヒトのゲノム解析から、人類の移動の歴史と、ピロリ菌感染の現在のヒトの遺伝子への影響を解明することが期待される。インドネシアでは、ピロリ菌感染率が異様に少ないという我々の成果があるが、ヒト側にピロリ菌感染防御因子がある可能性もある。また、ピロリ菌感染の多い集団では、共進化の結果、ピロリ菌関連疾患に対抗できる因子を持ったヒトが多い可能性があり、本事業により特定の疾患発症防御因子を同定できる可能性を秘めている。数千年から数万年の歴史をみるには、変異の多いピロリ菌を用いた解析の方が有利である一方、人類進化の結果としてヒトの遺伝子に刻まれた歴史をみるには、ヒトの遺伝子解析が不可欠であり、病原体と宿主を対応させて解析するアプローチが、世界におけるピロリ菌解析、ひいては新たな感染症研究のスタートになると信じる。

4) 疫学的視点をもった医学研究者の育成

今後の疫学研究を遂行していくには、最適な研究デザインから始めて疫学データ解析を行うまでの系統的な知識が必要である。El-Serag 教授のグループでは、系統的な疫学学習コースを設定しており、派遣された若手研究者は、系統的に疫学を学ぶ体制ができています。さらに、実際の疫学研究を進めていく上では、テキサス DDC における Study design and clinical research の Director で、本事業の主要連携研究者である Graham 教授のもと、研究デザインの方法を学ぶ。

(2) 成果の概要

1) ピロリ菌の病原因子の解明

1)-A: 新規病原因子の発見

全くの新規病原因子ではないが、今まで知られている病原因子 CagA, VacA 内に、新規の Mutation が存在し、これらの Mutation が、胃癌や MALT リンパ腫の発症に関与する可能性を見出した (Gut Pathogens 2016)。また、次世代シーケンサーなどを用いた検討で、抗生剤耐性に関わる新規 Mutation の存在を見出した (Am J Tro Med Hyg 2017, PLoS ONE 2016, BMC Microbiol 2016)。事業中には、次々世代シーケンサー (PacBio) を用いた解析も行っており、現在解析中である。その他、従来の既知の病原因子に関して、アジア各国の菌を検討することで、国ごとに遺伝子型に違いがあり、例えばブータンでは、cagA 遺伝子の繰り返し配列数が多く、この多さがブータンにおける胃癌発症率の高さに影響している可能性を発表した (Scientific Report 2016)。また、胃癌死亡率が世界で最も高いモンゴルでは、予想に反して弱毒性と言われている CagA 型 (欧米型) に感染している人がほとんどであるという新発見を行い、その発表で、日本ヘリコバクター学会山岡賞を受賞した。その他、資料 4 に示すように、病原性に関して多数の論文を発表することができた。

1)-B: 病原因子の機能解析

胃粘膜由来 Organoid (Gastroid) システムを樹立し、ピロリ菌感染実験を行った。Gastroid を用いたピロリ菌感染実験時の組織形態学的な変化を免疫染色法により評価した結果、感

染後に、細胞間の Tight junction の破壊が起こらないという新知見を得た。ピロリ菌感染により、Tight junction が保持されているという結果は、今までのコンセンサスを覆す発見であり、重要である。また、従来のコンセンサスでは、ピロリ菌の病原因子であるタイプ IV 分泌機構 (cag pathogenicity island) が病原性に最も関与すると考えられていたが、驚くべきことに、Gastroid を用いた検討では、cag pathogenicity island がサイトカインなどの産生に関与していなかった。このコンセンサスを覆す発見は、今後のピロリ菌研究の方向性を変える可能性も示唆する重大な発見である。現在、これらの成果について、論文執筆中であり、ほぼ毎日のように、Graham 教授、Estes 教授とメールにてやり取りを交わしている状況である。

2) ヒトの疾患感受性因子の解明

2)-A: ゲノムワイド関連解析 (GWAS)

GWAS に関しては、胃癌および十二指腸潰瘍にて検討を行い、3 ヶ所の SNP で有意に両者を区別する座位を見出した。現在論文作成中である。

2)-B: Toll-like receptor (TLR)に関する研究

臨床検体の検討で TLR10 がピロリ菌感染において上昇することを発見していたが、さらに In vitro の検討などを加え、TLR の中では、TLR10 が最重要因子の一つであることを発見し、Journal of Infectious Diseases (2015)に成果を発表した。さらに、アジア各国およびドミニカ共和国で得られたヒトの胃粘膜検体を用い、RNA マイクロアレイを実施し、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、Helicobacter 誌 (2017) に成果を発表した。さらに、ピロリ菌感染胃粘膜において IL-17C の有意な発現上昇を確認し、Infection and Immunity 誌 (2017) に発表した。このように、ピロリ菌感染における細胞内シグナル伝達の全容が徐々に明らかになってきた。現在、Organoid システムを用いて、これらの因子がどのような挙動をするかの検討を行っている。

3) ピロリ菌とヒトの相互作用と共進化の理解

次世代シーケンサー、次々世代シーケンサーを用いた検討を続けているが、現在までに論文化しているのは、従来の MLST を用いた詳細な解析で、ブータンの菌とアメリカ原住民由来菌との関連 (Scientific Report 2016)、ネパール、インドネシア、バングラディッシュにおける特異的な菌の存在 (PLoS ONE 2015, Gut Pathog 2015, PLoS ONE 2017) など多くの論文を発表した。次世代シーケンサー、次々世代シーケンサーによる解析はほぼ終了しており、今後さらなる高インパクトな論文の量産が期待できる。

4) 疫学的視点をもった医学研究者の育成

上述したように、派遣研究者の Miftahussurur は、研究能力や論文作成能力のみならず、我々の目標としている「外交力」を持つ国際的な研究者として育てており、本研究分野における次世代リーダーとしてすでに活躍している。彼は、現在インドネシアのアイランガ大学に戻って研究を続けているが、日本とインドネシアとの懸け橋として将来的にも長く共同研究を続けられる関係にある。また、別経費でベイラー医科大学へ派遣した塩田は大分大学に帰任した後、本事業の担当研究者として、留学希望の若手研究者の指導も行っており、留学中に学んだ疫学に関して、「アメリカで学んだ医学統計」(中外医学社)の単行本を発表するなど今や、日本の疫学研究をけん引する若手研究者に育てている。

(3) 本事業を契機として新たに始まった国際共同研究

(件)

合計	うち、相手先機関以外
5	4

資料4. 共同研究成果の発表状況

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

<p>論文名・著書名 等 (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。 ・本事業の研究成果で、DP(ディスカッション・ペーパー)、Web等の形式で公開されているものなど速報性のあるものも、3件以内で付記することができます。 ・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、責任著者に「※」印を付して下さい。また、主担当研究者には<u>二重下線</u>、担当研究者には<u>下線</u>、派遣した若手研究者には<u>波線</u>、海外の主要連携研究者には<u>斜体・太下線</u>、連携研究者には<u>斜体・破線</u>を付して下さい。 ・共同研究の相手側となる海外の研究機関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については番号の前に「○」印を付して下さい。速報性のあるものについては番号の前に「□」印を付して下さい。 ・当該論文の被引用状況について特筆すべき状況があれば付記して下さい。 ・上記のうち、主な発表論文のコピー(A4版)を2件以内で添付し、添付したコピーの表紙等の右上にそれぞれに「事業番号」を記入するとともに、当該論文の番号の前に「★」印を付して下さい。 	
<p>本事業に関連するピロリ菌関連の英文論文に限定して記載(2015年以降)</p>	
<p>2017年</p>	
1 ○	<p>Kuo YT#, Liou JM#, El-Omar EM, Wu JY, Leow AHR, Goh KL, Rajashree D, Lu H, Lin JT, Tu YK, <u>Yamaoka Y</u>※, Wu MS. (#: equally contributed) The Asian Pacific Alliance on Helicobacter and Microbiota (APAHAM). The trends in the primary antibiotic resistance of <i>Helicobacter pylori</i> in Asia: A systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol&Hepatol 2017 (in press) 査読有</p>
2 ○	<p>Aftab H#, <u>Miftahussurur M</u>#, Subsomwong P#, Ahmed F, Khan AA, Matsumoto T, Suzuki R, <u>Yamaoka Y</u>※. (#: equally contributed) Two populations of less-virulent <i>Helicobacter pylori</i> genotypes in Bangladesh. PLoS ONE 2017 (in press) 査読有</p>
3 ◎	<p>Mahachai V※, Vilaichone RK, Pittayanon R, Rojborwonwitaya J, Leelakusolvong S, Maneerattanaporn M, Chotivitayatarakorn P, Treeprasertsuk S, Kositchaiwat C, Pisessongsa P, Mairiang P, Rani A, Leow A, Mya SM, Lee YC, Vannarath S, Rasachak B, Chakravuth O, Aung MM, Ang TL, Sollano JD, Trong DQ, Sansak I, Wiwattanachang O, Harnsomburana P, Syam AF, <u>Yamaoka Y</u>, Fock KM, Goh KL, Sugano K, <u>Graham DY</u>. <i>H. pylori</i> Management in ASEAN: the Bangkok Consensus Report. J Gastroenterol Hepatol. 2017 Jul 31 [Epub ahead of print] 査読有</p>
4 ◎	<p><u>Tanaka S</u>, <u>Nagashima H</u>, Cruz M, Uchida T, <u>Uotani T</u>, Jiménez Abreu JA, Mahachai V, Vilaichone RK, Ratanachu-Ek T, Tshering L, <u>Graham DY</u>, <u>Yamaoka Y</u>※. Interleukin-17C in human <i>Helicobacter pylori</i> gastritis. Infect Immun. 2017 Jul 24. [Epub ahead of print] 査読有</p>
5	<p>Ansari S, <u>Yamaoka Y</u>※. <i>Helicobacter pylori</i> BabA in adaptation for gastric colonization. World J Gastroenterol. 2017;23:4158-4169. 査読有</p>
6	<p>Shuto M※, Fujioka T, Matsunari O, Okamoto K, Mizukami K, Okimoto T, Kodama M, Takigami S, Seguchi C, Nonaka Y, Sato R, <u>Yamaoka Y</u>, <u>Murakami K</u>. Association between Gastric Cancer Risk and Serum <i>Helicobacter pylori</i> Antibody Titers. Gastroenterol Res Pract. 2017; 2017: 1286198. 査読有</p>
7 ◎	<p><u>Miftahussurur M</u>, <u>Yamaoka Y</u>, <u>Graham DY</u>※. <i>Helicobacter pylori</i> vacuolating cytotoxin and gastric cancer risk: reconsidered. Transl Cancer Res. 2016;5(Suppl 3):S557-S560. 査読有</p>
8 ◎	<p><u>Miftahussurur M</u>, Nusi IA, <u>Graham DY</u>, <u>Yamaoka Y</u>※. <i>Helicobacter</i>, Hygiene, Atopy, and Asthma. Front Microbiol. 2017 Jun 8;8:1034. 査読有</p>
9 ○	<p><u>Miftahussurur M</u>, Nusi IA, Akil F, Syam AF, Wibawa IDN, Rezkitha YAA, Maimunah U, Subsomwong P, Parewangi ML, Mariadi IK, Adi P, Uchida T, Purbayu H, Sugihartono T, Waskito LA, Hidayati HB, Lusida MI, <u>Yamaoka Y</u>※. Gastric mucosal status in populations with a low prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> in Indonesia. PLoS One. 2017;12:e0176203. 査読有</p>

10 ○	Thorell K, Yahara K, Berthenet E, Lawson DJ, Mikhail J, Kato I, Mendez A, Rizzato C, Bravo MM, <u>Suzuki R</u> , <u>Yamaoka Y</u> , Torres J, Sheppard SK, Falush D※. Rapid evolution of distinct <i>Helicobacter pylori</i> subpopulations in the Americas. PLoS Genet. 2017;13:e1006546. 査読有
11	Ansari S, <u>Yamaoka Y</u> ※. Survival of <i>Helicobacter pylori</i> in gastric acidic territory. Helicobacter. 2017;22. e12386.
12 ○	Vilaichone RK, Ratanachu ek T, Gamnarai P, Subsomwong P, Uchida T, <u>Yamaoka Y</u> , Mahachai V ※. High Fluoroquinolone Resistant Strains of <i>Helicobacter pylori</i> in the Golden triangle. Asian Pac J Cancer Prev. 2017;18:455-458. 査読有
★ 13 ◎	<u>Miftahussurur M</u> , <u>Yamaoka Y</u> , <u>Graham DY</u> ※. <i>Helicobacter pylori</i> as an oncogenic pathogen, revisited. Expert Rev Mol Med. 2017;19:e4. 査読有
14	Matsuo Y, Kido Y, <u>Yamaoka Y</u> ※. <i>Helicobacter pylori</i> Outer Membrane Protein-Related Pathogenesis. Toxins (Basel). 2017;9. pii: E101. 査読有
15 ○	<u>Miftahussurur M</u> , Cruz M, Subsomwong P, Jiménez Abreu JA, Hosking C, <u>Nagashima H</u> , Akada J, <u>Yamaoka Y</u> ※. Clarithromycin-Based Triple Therapy Is Still Useful as an Initial Treatment for <i>Helicobacter pylori</i> Infection in the Dominican Republic. Am J Trop Med Hyg. 2017. pii: 16-0729. 査読有
16 ◎	<u>Shiota S</u> , Thrift AP, Green L, Shah R, Verstovsek G, Rugge M, <u>Graham DY</u> , <u>El-Serag HB</u> ※. Clinical Manifestations of <i>Helicobacter pylori</i> -negative Gastritis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017. pii: S1542-3565(17)30050-2. 査読有
17	Mizukami K, <u>Murakami K</u> ※. Effects of vonoprazan on intractable non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers that cannot be controlled with conventional proton pump inhibitors. Dig Endosc. 2017;29(2):233-234. 査読有
2016年	
18	<u>Miftahussurur M</u> , <u>Yamaoka Y</u> ※. Human Migration. Helicobacter pylori. pp19-32. 2016 April. Springer Japan (Book Chapter) Eds. Suzuki H and Marshall B. 査読なし
19	<u>Miftahussurur M</u> , <u>Yamaoka Y</u> ※. Population-based strategies for <i>Helicobacter pylori</i> -associated disease management: Asian perspective. <i>Helicobacter pylori</i> Research: from Bench to Bedside. pp519-542. 2016 April. Springer Japan (Book Chapter) Eds. <u>Yamaoka Y</u> and Backert S. 査読なし
★ 20 ◎	<u>Tanaka S</u> , <u>Nagashima H</u> , <u>Uotani T</u> , <u>Graham DY</u> , <u>Yamaoka Y</u> ※. Autophagy-related genes in <i>Helicobacter pylori</i> infection. Helicobacter. 2017;22(3). e12376 査読有
21 ○	Matsuo Y, Kido Y, Akada J, <u>Shiota S</u> , Binh TT, Trang TT, Dung HD, Tung PH, Tri TD, Thuan NP, Tam LQ, Nam BC, Khien VV, <u>Yamaoka Y</u> ※. Novel CagA ELISA exhibits enhanced sensitivity of <i>Helicobacter pylori</i> CagA antibody. World J Gastroenterol. 2017 7;23:48-59. 査読有
22	Kawashima Y, Yamaguchi N, Teshima R, Narahara H, <u>Yamaoka Y</u> , Anai H, Nishida Y, Hanada K ※. Detection of DNA double-strand breaks by pulsed-field gel electrophoresis. Genes Cells. 2017;22(1):84-93 査読有
23 ○	Nakano M, Yahiro K, Yamasaki E, Kurazono H, Akada J, <u>Yamaoka Y</u> , Niidome T, Hatakeyama M, Suzuki H, Yamamoto T, Moss J, Isomoto H, Hirayama T※. <i>Helicobacter pylori</i> VacA, acting through receptor protein tyrosine phosphatase α , is crucial for CagA phosphorylation in human duodenum carcinoma cell line AZ-521. Dis Model Mech. 2016;9(12):1473-1481. 査読有
24 ○	<u>Miftahussurur M</u> , Syam AF, Nusi IA, Makmun D, Waskito LA, Zein LH, Akil F, Uwan WB, Simanjuntak D, Wibawa ID, Waleleng JB, Saudale AM, Yusuf F, Mustika S, Adi P, Maimunah U, Maulahela H, Rezkitha YA, Subsomwong P, Nasronudin, Rahardjo D, <u>Suzuki R</u> , Akada J, <u>Yamaoka Y</u> ※. Surveillance of <i>Helicobacter pylori</i> Antibiotic Susceptibility in Indonesia: Different Resistance Types among Regions and with Novel Genetic Mutations. PLoS One. 2016;11(12):e0166199. 査読有

25	Hashinaga M, <u>Suzuki R</u> , Akada J, Matsumoto T, Kido Y, Okimoto T, Kodama M, <u>Murakami K</u> , <u>Yamaoka Y</u> ※. Differences in amino acid frequency in CagA and VacA sequences of <i>Helicobacter pylori</i> distinguish gastric cancer from gastric MALT lymphoma. Gut Pathog. 2016;8:54. 査読有
26 ○	<u>Miftahussurur M</u> , Shrestha PK, Subsomwong P, Sharma RP, <u>Yamaoka Y</u> ※. Emerging <i>Helicobacter pylori</i> levofloxacin resistance and novel genetic mutation in Nepal. BMC Microbiol. 2016;16(1):256. 査読有
27 ○	Rezkitha YA#, <u>Miftahussurur M</u> #, Nusi IA, Maimunah U, Adi P, <u>Yamaoka Y</u> ※. (#: equally contributed) An East-Asian-type <i>cagA Helicobacter pylori</i> Infected Patient with Clinical Manifestation of Gastric Ulcer. Acta Med Indones. 2016;48(4):307-313 査読有
28 ◎	<u>Miftahussurur M</u> , <u>Yamaoka Y</u> , <u>Graham DY</u> ※. <i>Helicobacter pylori</i> vacuolating cytotoxin and gastric cancer risk: reconsidered. Translational Cancer Res 2016;5 Suppl 3, 1-7. 査読有
29 ○	Lind J, Backert S※, Hoffmann R, Eichler J, <u>Yamaoka Y</u> , Perez-Perez GI, Torres J, Sticht H, Tegtmeyer N. Systematic analysis of phosphotyrosine antibodies recognizing single phosphorylated EPIYA-motifs in CagA of East Asian-type <i>Helicobacter pylori</i> strains. BMC Microbiol. 2016;16(1):201. 査読有
30 ◎	<u>Yamaoka Y</u> , <u>Graham DY</u> ※. Empiric <i>H. pylori</i> therapy-10 day concomitant, bismuth quadruple or 14-day triple therapy: none is best. Translational Cancer Res. 2016;5 Suppl 7, 1-6. 査読有
31 ○	Ma ZF, Abdul Majid N, <u>Yamaoka Y</u> , Lee YY※. Food Allergy and <i>Helicobacter pylori</i> Infection: A Systematic Review. Front Microbiol. 2016;7:36. 査読有
32	<u>Nagashima H</u> , <u>Yamaoka Y</u> ※. Reply to Pachathundikandi and Backert. J Infect Dis. 2016;214(1):167-8. 査読有
33 ○	Thi Huyen Trang T, Thanh Binh T, <u>Yamaoka Y</u> ※. Relationship between <i>vacA</i> Types and Development of Gastroduodenal Diseases. Toxins (Basel). 2016;8(6). 査読有
34 ○	Vilaichone RK, Ratanachu-Ek T, Gamnarai P, Chaithongrat S, Uchida T, <u>Yamaoka Y</u> , Mahachai V ※. Extremely High Prevalence of Metronidazole-Resistant <i>Helicobacter pylori</i> Strains in Mountain People (Karen and Hmong) in Thailand. Am J Trop Med Hyg. 2016;94(4):717-20. 査読有
35 ◎	<u>Shiota S</u> , <u>El-Serag HB</u> ※, Thrift AP. Weight Change and Weight Cycling Are Not Associated With Risk of Barrett's Esophagus. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(12):1839-1840. 査読有
36 ◎	<u>Shiota S</u> , <u>El-Serag HB</u> ※, Thrift AP. Premature Birth and Large for Gestational Age Are Associated with Risk of Barrett's Esophagus in Adults. Dig Dis Sci. 2016;61(4):1139-47. 査読有
37	Hirashita Y, Tsukamoto Y※, Yanagihara K, Fumoto S, Hijiya N, Nakada C, Uchida T, Matsuura K, Kodama M, Okimoto T, Daa T, Seike M, Iha H, Shirao K, <u>Murakami K</u> , <u>Moriyama M</u> . Reduced phosphorylation of ribosomal protein S6 is associated with sensitivity to MEK inhibition in gastric cancer cells. Cancer Sci. 2016;107(12):1919-1928. 査読有
38	<u>Murakami K</u> , Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M※. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for <i>Helicobacter pylori</i> eradication: a phase III, randomised, double-blind study. Gut. 2016;65(9):1439-46. 査読有
39	Okimoto T, <u>Mizukami K</u> ※, Ogawa R, Okamoto K, Shuto M, Fukuda K, Kodama M, <u>Murakami K</u> . Esomeprazole- or rabeprazole-based triple therapy eradicated <i>Helicobacter pylori</i> comparably regardless of clarithromycin susceptibility and CYP2C19 genotypes. J Clin Biochem Nutr. 2016;59(2):149-153 査読有

40	Togo K, Ueo T, Yonemasu H, Honda H, Ishida T, Tanabe H, Yao K, Iwashita A, <u>Murakami K</u> ※. Two cases of adenocarcinoma occurring in sporadic fundic gland polyps observed by magnifying endoscopy with narrow band imaging. World J Gastroenterol. 2016 Oct 28;22(40):9028-9034. 査読有
41	Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, Itoh T, Kato M, Kamada T, Takagi A, Chiba T, Nomura S, Mizokami Y, <u>Murakami K</u> , Sakamoto C, Hiraishi H, Ichinose M, Uemura N, Goto H, Joh T, Miwa H, Sugano K, Shimosegawa T※. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. J Gastroenterol. 2016 Mar;51(3):177-94. 査読有
42 ○	Aftab H, <u>Miftahussurur M</u> , Subsomwong P, Ahmed F, Khan AA, <u>Yamaoka Y</u> ※. <i>Helicobacter pylori</i> antibiotic susceptibility patterns in Bangladesh: Emerging levofloxacin resistance. J Infect Dev Ctries. 2016 Mar 31;10(3):245-53. 査読有
43 ○	Matsunari O, <u>Miftahussurur M</u> , <u>Shiota S</u> , Suzuki R, Vilaichone RK, Uchida T, Ratanachu-Ek T, Tshering L, Mahachai V, <u>Yamaoka Y</u> ※. Rare <i>Helicobacter pylori</i> Virulence Genotypes in Bhutan. Sci Rep. 2016 Mar 2;6:22584. 査読有
44 ○	Tegtmeyer N※, Moodley Y, <u>Yamaoka Y</u> , Pernitzsch SR, Schmidt V, Traverso FR, Schmidt TP, Rad R, Yeoh KG, Bow H, Torres J, Gerhard M, Schneider G, Wessler S, Backert S. Characterisation of worldwide <i>Helicobacter pylori</i> strains reveals genetic conservation and essentiality of serine protease HtrA. Mol Microbiol. 2016 Mar;99(5):925-44. 査読有
45 ○	Vannarath S, Vilaichone RK, Rasachak B, Mairiang P, <u>Yamaoka Y</u> , Mahachai V. Antibiotic Resistant Pattern of <i>Helicobacter pylori</i> Infection Based on Molecular Tests in Laos. Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17:285-287. 査読有
46	<u>Miftahussurur M</u> , <u>Yamaoka Y</u> ※. Diagnostic Methods of <i>Helicobacter pylori</i> Infection for Epidemiological Studies: Critical Importance of Indirect Test Validation. Biomed Res Int. 2016;2016:4819423. 査読有
47 ○	Trang TT, <u>Nagashima H</u> , Uchida T, Mahachai V, Vilaichone RK, Tshering L, Binh TT, <u>Yamaoka Y</u> ※. RAD51 G135C genetic polymorphism and their potential role in gastric cancer induced by <i>Helicobacter pylori</i> infection in Bhutan. Epidemiol Infect 2016;144: 234-240. 査読有
48 ◎	<u>Uotani T</u> , Sugimoto M, Ichikawa H, <u>Tanaka S</u> , <u>Nagashima H</u> , Uchida T, <u>Graham DY</u> , <u>Yamaoka Y</u> ※. Prostate stem cell antigen gene TT genotype and development of intestinal metaplasia in <i>Helicobacter pylori</i> infection. J Dig Dis. 2016 Jan;17(1):20-7. 査読有
2015年	
49 ○	Syam AF, <u>Miftahussurur M</u> , Makmun D, Nusi IA, Zain LH, Zulkhairi, Akil F, Uswan WB, Simanjuntak D, Uchida T, Adi P, Utari AP, Rezkitha YA, Subsomwong P, Nasronudin, Suzuki R, <u>Yamaoka Y</u> ※. Risk Factors and Prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> in Five Largest Islands of Indonesia: A Preliminary Study. PLoS One. 2015 Nov 23;10(11):e0140186. 査読有
50 ◎	<u>Nagashima H</u> , Iwatani S, Cruz M, Jiménez Abreu JA, Uchida T, Mahachai V, Vilaichone RK, <u>Graham DY</u> , <u>Yamaoka Y</u> ※. Toll-like Receptor 10 in <i>Helicobacter pylori</i> Infection. J Infect Dis. 2015 Nov 15;212(10):1666-76. 査読有
51 ◎	Dendup T, Richter JM, <u>Yamaoka Y</u> , Wangchuk K, <u>Malaty HM</u> ※. Geographical distribution of the incidence of gastric cancer in Bhutan. World J Gastroenterol. 2015 Oct 14;21(38):10883-9. 査読有
52 ○	<u>Miftahussurur M</u> , Syam AF, Makmun D, Nusi IA, Zein LH, Zulkhairi, Akil F, Uswan WB, Simanjuntak D, Uchida T, Adi P, Utari AP, Rezkitha YA, Subsomwong P, Nasronudin, <u>Yamaoka Y</u> ※. <i>Helicobacter pylori</i> virulence genes in the five largest islands of Indonesia. Gut Pathog.2015; 7:26. 査読有
53 ○	Uchida T, <u>Miftahussurur M</u> , Pittayanon R, Vilaichone RK, Wisedopas N, Ratanachu-Ek T, Kishida T, Moriyama M, <u>Yamaoka Y</u> ※, Mahachai V. <i>Helicobacter pylori</i> Infection in Thailand: A Nationwide Study of the CagA Phenotype. PLoS One.2015; 10:e0136775. 査読有

54 ○	Sgouras DN, Trang TT, <u>Yamaoka Y</u> ※. Pathogenesis of <i>Helicobacter pylori</i> Infection. <i>Helicobacter</i> .2015; 20 Suppl 1:8-16. 査読有
55 ○	<u>Miftahussurur M</u> , Sharma RP, Shrestha PK, Maharjan RK, <u>Shiota S</u> , Uchida T, Sato H, <u>Yamaoka Y</u> ※. <i>Helicobacter pylori</i> Infection and Gastric Mucosal Atrophy in Two Ethnic Groups in Nepal. <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> . 2015;16(17):7911-6. 査読有
56 ○	Matsuhisa T※, <u>Yamaoka Y</u> , Uchida T, Duger D, Adiyasuren B, Khasag O, Tegshee T, Tsogt-Ochir B. Gastric mucosa in Mongolian and Japanese patients with gastric cancer and <i>Helicobacter pylori</i> infection. <i>World J Gastroenterol</i> . 2015;21:8408-8417. 査読有
57	<u>Nagashima H</u> , <u>Yamaoka Y</u> ※. <i>Helicobacter pylori dupA</i> and smoking are associated with increased levels of interleukin-8 in gastric mucosa in Iraq-reply. <i>Hum Pathol</i> . 2015;46:931. 査読有
58	<u>Miftahussurur M</u> , <u>Yamaoka Y</u> ※. Appropriate first-line regimens to combat <i>Helicobacter pylori</i> antibiotic resistance: an Asian perspective. <i>Molecules</i> . 2015;20:6068-6092. 査読有
59 ○	Binh TT, <u>Suzuki R</u> , 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. 査読有
60 ○	<u>Miftahussurur M</u> , <u>Shiota S</u> , <u>Suzuki R</u> , Matsuda M, Uchida T, Kido Y, Kawamoto F, Maimunah U, Adi P, Rezkitha 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. 査読有
61	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. 査読有
62 ○	Lina TT, Alzahrani S, House J, <u>Yamaoka Y</u> , Sharpe AH, Rampy BA, Pinchuk IV, Reyes V※. <i>Helicobacter pylori cag</i> Pathogenicity Island's Role in B7-H1 Induction and Immune Evasion. <i>PLoS One</i> . 2015 Mar 25;10(3):e0121841. 査読有
63 ○	Binh TT, <u>Suzuki R</u> , 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. 査読有
64 ○	Myint T, <u>Shiota S</u> , 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. 査読有
65 ○	<u>Miftahussurur M</u> , Sharma RP, Shrestha PK, Maharjan RK, <u>Shiota S</u> , Uchida T, Sato H, <u>Yamaoka Y</u> ※. <i>Helicobacter pylori</i> infection and gastric mucosal atrophy in two ethnic groups in Nepal. <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> . 2015;16:7911-7916. 査読有
66 ○	Syam AF, <u>Miftahussurur M</u> , Uwan WB, Simanjuntak D, Uchida T, <u>Yamaoka Y</u> ※. Validation of Urine Test for Detection of <i>Helicobacter pylori</i> Infection in Indonesian Population. <i>Biomed Res Int</i> . 2015;2015:152823. 査読有
67 ○	Trang TT, <u>Shiota S</u> , Matsuda M, Binh TT, <u>Suzuki R</u> , Vilaichone RK, Mahachai V, Tshering L, Dung HD, Uchida T, Matsunari O, Myint T, Khien VV, <u>Yamaoka Y</u> ※. The prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> virulence factors in Bhutan, Vietnam, and Myanmar is related to gastric cancer incidence. <i>Biomed Res Int</i> . 2015:830813, 2015.
68 ○	Hsu PI※, <u>Yamaoka Y</u> , Goh KL, Manfredi M, Wu DC, Mahachai V. <i>Helicobacter pylori</i> Infection. <i>Biomed Res Int</i> . 2015:278308, 2015. 査読有
69 ○	<u>Uotani T</u> , <u>Miftahussurur M</u> , <u>Yamaoka Y</u> ※. Effect of bacterial and host factors on <i>Helicobacter pylori</i> eradication therapy. <i>Expert Opin Ther Targets</i> . 2015 Dec;19(12):1637-50. 査読有

70	<u>Miftahussurur M, Yamaoka Y</u> ※. <i>Helicobacter pylori</i> virulence genes and host genetic polymorphisms as risk factors for peptic ulcer disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;9: 1535-1547. 査読有
71 ◎	<u>Nagashima H</u> , 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, <u>Shiota S</u> , <u>Graham DY</u> , <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. Hum Pathol. 2015 Jan;46(1):129-136. 査読有
72 ○	<u>Nagashima H</u> , <u>Yamaoka Y</u> ※. <i>Helicobacter pylori dupA</i> and smoking are associated with increased levels of interleukin-8 in gastric mucosa in Iraq-reply. Hum Pathol. 2015 Feb 27. pii: S0046-8177(15)00072-6. 査読有
73 ◎	<u>Shiota S</u> , Singh S, Anshasi A, <u>El-Serag HB</u> ※, Prevalence of Barrett's esophagus in Asian countries: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13(11):1907-18. 査読有
74 ◎	<u>Shiota S</u> , Reddy R, Alsarraj A, <u>El-Serag HB</u> ※, <u>Graham DY</u> . Antibiotic resistance of <i>Helicobacter pylori</i> among male United States Veterans. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(9):1616-24. 査読有
75 ◎	Nguyen T, Ramsey D, <u>Graham DY</u> , Shaib Y, <u>Shiota S</u> , Velez M, Cole R, Anand B, Vela M, <u>El-Serag HB</u> ※. The prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> remains high in African American and Hispanic Veterans. Helicobacter 2015;20(4):305-15. 査読有
76 ◎	<u>Sugano K</u> ※, Tack J, Kuipers EJ, <u>Graham DY</u> , El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference (including <u>Murakami K</u>). Kyoto global consensus report on <i>Helicobacter pylori</i> gastritis. Gut 2015; 64(9):1353-67. 査読有
77	Kodama M, Okimoto T, Ogawa R, Mizukami K, <u>Murakami K</u> . Endoscopic atrophic classification before and after <i>H. pylori</i> eradication is closely associated with histological atrophy and intestinal metaplasia. Endosc Int Open 2015;3(4):E311-7. 査読有

②学会等における発表

	<p>発表題名 等</p> <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。)</p> <p>(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二重下線、担当研究者には下線、派遣した若手研究者には波線、海外の主要連携研究者には斜体・太下線、連携研究者には斜体・破線を付して下さい。 ・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。 ・共同研究の相手側となる海外の研究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。
本事業に関連するピロリ菌関連の国際学会(国内外)での発表、もしくは国内学会(招待講演に限る)(2015年以降)	
国際学会での招待講演(主担当研究者に限る)	
1	<u>Yamaoka Y</u> . <i>Helicobacter pylori</i> and inflammation driven gastric cancer. 招待講演(口演) Asian Pacific Digestive Week 2017. 2017年9月 香港(香港:中国) 審査なし(招待)
2	<u>Yamaoka Y</u> . Stomach microbiome, results from 7 Asian countries. 招待講演(口演) XXXth International Workshop on Helicobacter and Microbiota in Inflammation and Cancer. 2017年9月 ボルドー(フランス) 審査なし(招待)

3	<u>Yamaoka Y.</u> Current status of <i>Helicobacter pylori</i> study and its future prospect. 招待講演（口演）Mongolian Digestive Disease Week. 2017年6月 ウランバートル（モンゴル）審査なし（招待）
4	<u>Yamaoka Y.</u> Gut Microbiome and diseases. 招待講演（口演）Mongolian Digestive Disease Week. 2017年6月 ウランバートル（モンゴル）審査なし（招待）
5	<u>Yamaoka Y.</u> Current status of antibiotics resistance for <i>Helicobacter pylori</i> in the Dominican Republic; what therapy is recommended? 招待講演（口演）XIII Congreso Internacional De Investigacion Cientifica. 2017年6月 サントドミンゴ（ドミニカ共和国）審査なし（招待）
6	<u>Yamaoka Y.</u> Update Management on <i>Helicobacter pylori</i> 招待講演（口演）Denpasar Update in Gastroenterol-Hepatology Meeting. 2017年4月 デンパサー（インドネシア）審査なし（招待）
7	<u>Yamaoka Y.</u> Recent updates on basic research for <i>Helicobacter pylori</i> in Japan. 招待講演（口演）XIVth Japan-Korea Helicobacter Symposium. 2017年4月ソウル（韓国）審査なし（招待）
8	<u>Yamaoka Y.</u> Epidemiology and disease association of <i>H. pylori</i> . 招待講演（口演）Asian Pacific Digestive Week. 2016年11月 神戸（日本）審査なし（招待）
9	<u>Yamaoka Y.</u> <i>Helicobacter pylori</i> virulence and gastric cancer pathogenesis. 招待講演（口演）Digestive Disease Research Seminar; University of Vienna. 2016年9月ウィーン（オーストリア）審査なし（招待）
10	<u>Yamaoka Y.</u> GI complication of <i>H. pylori</i> infection 招待講演（口演）33rd World Congress of Internal Medicine. 2016年8月バリ島（インドネシア）審査なし（招待）
11	<u>Yamaoka Y.</u> <i>Helicobacter pylori</i> virulence and gastric cancer pathogenesis. 招待講演（口演）Singapore Gastric Cancer Consortium; 9 th Annual Scientific Program 2016年7月シンガポール（シンガポール）審査なし（招待）
12	<u>Yamaoka Y.</u> <i>Helicobacter pylori</i> Virulence and Gastric Cancer Pathogenesis: Population-based strategies for <i>H. pylori</i> -associated disease management: a Japanese perspective. 招待講演（口演）National <i>H. pylori</i> Conference and Northeast Digestive Diseases Forum 2016年5月長春（中国）審査なし（招待）
13	<u>Yamaoka Y.</u> <i>Helicobacter pylori</i> virulence and gastric cancer pathogenesis. 招待講演（口演）Santo Domingo Science Seminar 2016年9月サントドミンゴ（ドミニカ共和国）審査なし（招待）
14	<u>Yamaoka Y.</u> Molecular epidemiology of <i>Helicobacter pylori</i> in ASEAN countries: Focused in Indonesia. 招待講演（口演）KONKERPAS PPHI-PGI-PEGI2015. 2015年8月マラン（インドネシア）審査なし（招待）
15	<u>Yamaoka Y</u> ※, Joze JA, Cruz M. Molecular epidemiology of <i>Helicobacter pylori</i> : association between <i>H. pylori</i> and disease outcomes. 招待講演（口演）XII Congreso Centroamericano y del Caribe de parasitologia y Medicina Tropical. 2015年6月. ブンタカナ（ドミニカ共和国）審査なし（招待）
16	<u>Yamaoka Y.</u> Self-organizing mini-guts from a single intestinal stem cell: the organoids. 招待講演（口演）XI Congreso Internacional de Investigacion cientifica. 2015年6月. サントドミンゴ（ドミニカ共和国）審査なし（招待）
国際学会での一般講演	
17 ◎	Nagashima H※, Uotani T, Tanaka S, Uchida T, Cruz M, Jiménez Abreu JA, Mahachai V, Vilaichone RK, <u>Graham DY</u> , <u>Yamaoka Y.</u> Toll-like Receptor 10 polymorphisms affect susceptibility, pathological findings and cytokine expression in <i>Helicobacter pylori</i> infection. ポスター-Digestive Disease Week 2017. 2017年5月シカゴ（アメリカ合衆国）審査あり
18 ○	Gantuya B※, Oyuntsetseg K, Tserentogokh T, Bolor D, Erdene-Ochir Y, Sanduijav R, Davaadorj D, Uchida T, Matsuhisa T, <u>Yamaoka Y.</u> Serum markers in Mongolia where burdens high gastric cancer. ポスター-Digestive Disease Week 2017. 2017年5月シカゴ（アメリカ合衆国）審査あり

19 ○	Boldbaatar G※, Tegshee T, Khasag O, Duger D, Adiyasuren B, Uchida T, Subsomwong P, Matsuhisa T, Tsogt-Ochir B, <u>Yamaoka Y</u> . Validation of serum markers of precancerous condition in Mongolia, where burdens high gastric cancer. 口演 Asian Pacific Digestive Week (APDW) 2016 2016年11月神戸(日本) 審査あり
20 ○	Matsuo Y※, Kido Y, Akada J, <u>Shiota S</u> , Binh TT, Trang TTH, Dung HDQ, Tung PH, Tri TD, Thuan NPM, Tam LQ, Nam BC, Khien VV, <u>Yamaoka Y</u> . A novel East Asian-type CagA antibody ELISA can detect <i>H. pylori</i> CagA antibody with higher sensitivity than commercial available CagA ELISA. 口演 Asian Pacific Digestive Week (APDW) 2016 2016年11月神戸(日本) 審査あり
21 ○	Subsomwong P※, <u>Miftahussurur M</u> , Vilaichone RK, Ratanachu-ek T, <u>Suzuki R</u> , Uchida T, Mahachai V, <u>Yamaoka Y</u> . Different ethnics had different virulence genotypes of <i>H. pylori</i> in North Thailand. 口演 Asian Pacific Digestive Week (APDW) 2016 2016年11月神戸(日本) 審査あり
22 ○	Uchida T※, <u>Miftahussurur M</u> , Ratha-Korn V, Thawee R, Mahachai V, <u>Yamaoka Y</u> . Histopathological characteristic of <i>Helicobacter pylori</i> infected gastric mucosa in Asia. ポスター XXIXth International Workshop on Helicobacter and Microbiome in inflammation and Cancer. 2016年9月マールブルグ(ドイツ) 審査あり
23	Shuto M※, Murakami K, Matsunari O, Okamoto K, Mizukami K, Okimoto T, Kodama M, Nonaka Y, Takigami S, <u>Yamaoka Y</u> , Fujioka T. Utility of gastro-endoscopy for subjects with serum <i>H. pylori</i> antibody (Hp-IgG) titer equal or more than 3.0 U/mL-Study of endoscopic findings for titers between 3.0 and 9.9 U/mL (so-called “Grayzone”). ポスター XXIXth International Workshop on Helicobacter and Microbiome in inflammation and Cancer. 2016年9月マールブルグ(ドイツ) 審査あり
24 ○	Kamogawa Y※, Uchida T, Beer A, Biliglier C, Schoneger-Heneke M, Tribble B, Steininger C, Taruner M, <u>Yamaoka Y</u> , Dolak W. Changing prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> infection at a tertiary center in Austria. ポスター XXIXth International Workshop on Helicobacter and Microbiome in inflammation and Cancer. 2016年9月マールブルグ(ドイツ) 審査あり
25 ○	Subsomwong P※, <u>Miftahussurur M</u> , Vilaichone RK, Ratanachu-ek T, <u>Suzuki R</u> , Uchida T, Mahachai V., <u>Yamaoka Y</u> . <i>H. pylori</i> virulence genes of Minor ethnic groups in North Thailand. ポスター Digestive Disease Week (DDW) 2016. 2016年5月サンディエゴ(USA) 審査あり
26 ○	Liou JY※, Kuo YK, Wu JY, <u>Yamaoka Y</u> , Wu MS. The trends of primary antibiotic resistance of <i>Helicobacter pylori</i> in Asia: ポスター A systemic review. Digestive Disease Week (DDW) 2016. ポスター 2016年5月サンディエゴ(USA) 審査あり
27 ○	Matsuo Y※, Kido Y, Binh TT, Akada J, <u>Yamaoka Y</u> . A novel East Asian-type CagA ELISA can evaluate the activity of chronic gastric inflammation in East Asian country. 口演 13th Korea-Japan Joint Symposium on Helicobacter infection. 2016年6月別府(日本) 審査あり
28 ○	Dung HD※, Binh TT, Tri TD, Tung NL, Long T, Phuong TNN, <u>Murakami K</u> , Fujioka T, <u>Moriyama M</u> , Uchida T, <u>Yamaoka Y</u> . Virulence factors and highly increasing antibiotics resistance of <i>Helicobacter pylori</i> in Vietnam. 口演 22nd annual meeting of the Japanese society for Helicobacter Research and 13th Korea-Japan Joint Symposium on Helicobacter infection. 2016年6月別府(日本) 審査あり
29 ○	Khien VV※, Trang HT, Binh TT, Dung HDQ, Nam BC, Tung PH, Tri TD, Thuan NPM, Hoan PQ, <u>Yamaoka Y</u> . Prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> infection and gastroduodenal diseases in minor ethnic groups in Vietnam. 口演 22nd annual meeting of the Japanese society for Helicobacter Research and 13th Korea-Japan Joint Symposium on Helicobacter infection. 2016年6月別府(日本) 審査あり
30 ○	<u>Suzuki R</u> ※, Matsumoto T, Akada J, Matsunari O, <u>Shiota S</u> , Binh TT, Trang HT, <u>Miftahussurur M</u> , Subsomwong P, <u>Yamaoka Y</u> . Human migration patterns in Asia revealed by <i>H. pylori</i> . 口演 22nd annual meeting of the Japanese society for Helicobacter Research and 13th Korea-Japan Joint Symposium on Helicobacter infection. 2016年6月別府(日本) 審査あり

31 ◎	<u>Tanaka S</u> ※, <u>Nagashima H</u> , <u>Uotani T</u> , <u>Graham DY</u> , <u>Yamaoka Y</u> . Analysis of autophagy related genes in patients with <i>Helicobacter pylori</i> infection. ポスター-Digestive Disease Week 2015. 2015年5月ワシントン (USA) 審査あり
32 ◎	<u>Uotani T</u> ※, Sugimoto M, Ichikawa H, <u>Tanaka S</u> , <u>Nagashima H</u> , Uchida T, Furuta T, <u>Graham DY</u> , <u>Yamaoka Y</u> . Prostate stem cell antigen gene polymorphisms as a predictive factor for <i>H. pylori</i> infection associated intestinal metaplasia. ポスター-Digestive Disease Week 2015. 2015年5月ワシントン (USA) 審査あり
33 ◎	<u>Nagashima H</u> ※, Iwatani S, <u>Tanaka S</u> , <u>Uotani T</u> , Cruz M, Jiménez Abreu JA, Uchida T, Mahachai V, Vilaichone RK, <u>Graham DY</u> , <u>Yamaoka Y</u> . Toll-like Receptor 10 in <i>Helicobacter pylori</i> Infection. 口演 Digestive Disease Week 2015, 2015年5月ワシントン (USA) 審査あり
34 ○	<u>Miftahussurur M</u> ※, Sharma RP, Shrestha PK, <u>Suzuki R</u> , Shiota S, Uchida T, <u>Yamaoka Y</u> . Molecular epidemiology of <i>Helicobacter pylori</i> infection in Nepal: the mountains people could be a high-risk population. ポスター-Digestive Disease Week 2015. 2015年5月ワシントン(USA) 審査あり
35 ○	<u>Miftahussurur M</u> ※, Shym AF, Makmun D, Nusi A, Uchida T, <u>Suzuki R</u> , <u>Yamaoka Y</u> . Prevalence and virulence factors characteristics of <i>Helicobacter pylori</i> infection in five largest islands in Indonesia. ポスター-Digestive Disease Week 2015. 2015年5月ワシントン (USA) 審査あり
36 ○	<u>Yamaoka Y</u> ※, Boldbaatar G, Tegshee T, Khasag O, Duger D, Adiyasuren B, Uchida T, Subsomwong P, Matsuhisa T, Tsoigt-Ochir B. The difference of <i>cagA</i> genotype of <i>Helicobacter pylori</i> alone cannot explain the geographic differences in gastric cancer incidence in Mongolia. 口演 XXVIIIth International Workshop on Helicobacter and Microbiota in Inflammation and Cancer. 2015年9月ニコシア (キプロス) 審査あり
37	Trang TT※, <u>Yamaoka Y</u> . RAD51 G135C genetic polymorphism and potential role in gastric cancer induced <i>Helicobacter pylori</i> . ポスター-The 3rd JSGE International Topic Conference, 101st General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology 2015年4月. 仙台 (日本) . 審査あり
38 ○	Subsomwong P※, <u>Miftahussurur M</u> , Uchida T, Mahachai V, Vilaichone RK, <u>Yamaoka Y</u> . Prevalence of <i>H. pylori</i> infection in different ethnic groups in Maesot, Thailand. ポスター-The 3rd JSGE International Topic Conference, 101st General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology 2015年4月. 仙台 (日本) . 審査あり
39 ○	<u>Miftahussurur M</u> , Sharma RP, <u>Shiota S</u> , <u>Suzuki R</u> , Uchida T, Matsuda M, <u>Yamaoka Y</u> . <i>Helicobacter pylori</i> infection and gastric mucosal atrophy in two ethnic group in Nepal. ポスター-The 3rd JSGE International Topic Conference, 101st General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology 2015年4月. 仙台 (日本) . 審査あり
国内学会での招待講演(主担当研究者に限る)(企業主催の講演は除く)	
40	<u>山岡吉生</u> . <i>Helicobacter pylori</i> からわかるヒトの足跡. 教育講演(口演)第93回日本消化器内視鏡学会. 2017年5月 大阪府 (日本) 審査なし(招待)
41	<u>山岡吉生</u> . ピロリ菌と人類の長い付き合い. 特別講演(口演)第15回日本予防医学会. 2017年5月 湯布院; 大分 (日本) 審査なし(招待)
44	<u>山岡吉生</u> . ヘリコバクター・ピロリのヒトとの共進化から紐解く共生から病原性へのパラダイムシフト. 招待講演(口演)第31回日本微生物生態学会. 2016年10月横須賀 (日本) 審査なし(招待)
43	<u>山岡吉生</u> . 現地に出かけてこそその疫学研究(会長講演)招待講演(口演)第22回日本ヘリコバクター学会. 2016年6月別府 (日本) 審査なし(招待)
42	<u>山岡吉生</u> . ヘリコバクター・ピロリの分子疫学的検討. 招待講演(口演)第53回日本臨床分子医学会. 2016年4月東京都 (日本) 審査なし(招待)
45	<u>山岡吉生</u> . ヘリコバクター・ピロリと人類の移動の歴史. 招待講演(口演)第55回日本臨床細胞学会. 2016年11月別府 (日本) 審査なし(招待)