

様式6 (第15条第1項関係)

2017年4月7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<br>大分県大分市大字旦野原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<br>北 野 正 剛<br>(記名押印)      |       |
| 代表研究機関名<br>及び機関コード | 大分大学                          | 17501 |

平成28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<br>完了日 | 平成29年3月31日 | 関連研究分野<br>(分科細目コード)             | 消化器内科学<br>8202 |
| 補助事業名 (採択年度)<br>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)<br>39,468,400 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<br>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<br>ヤマオカ ヨシオ<br>山岡 吉生 | 大分大学 | 医学部  | 教授      | 消化器感染症<br>・予防医学   |
| 担当研究者<br>ムラカミ カズナ<br>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<br>守山 正胤          | 大分大学 | 医学部  | 医学部長・教授 | 分子病理学             |
| ニシゾノ アキラ<br>西園 晃            | 大分大学 | 医学部  | 教授      | 微生物学              |
| コバヤシ タカシ<br>小林 隆志           | 大分大学 | 医学部  | 教授      | 感染予防医学<br>・免疫学    |
| ハマダ フミヒ<br>濱田 文彦            | 大分大学 | 医学部  | 助教      | 生体構造医学            |
| スズキ ルミコ<br>鈴木 留美子           | 大分大学 | 医学部  | 助教      | バイオインフォ<br>ーマティクス |
| シオタ セイジ<br>塩田 星児            | 大分大学 | 医学部  | 特別研究員   | 総合内科学<br>消化器内科学   |
| ユキ<br>永島 裕之                 |      |      |         |                   |

|                   |                            |  |  |
|-------------------|----------------------------|--|--|
| 計 9 名             |                            |  |  |
| フリガナ<br>連絡担当者     | 所属部局・職名                    | 連絡先（電話番号、e-mailアドレス）                             |  |
| ヒロタ ユミコ<br>廣田 友美子 | 研究・社会連携部国際交流課<br>国際教育・交流係長 | TEL:097-554-7429<br>E-mail:tankoury@oita-u.ac.jp |  |

※2頁以降は、交付決定を受けた時点の事業計画の項目に合わせて必要に応じて修正すること。

## 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る。

平成 28 年度は、派遣者②（魚谷）、派遣者⑤（Miftahussurur）の 2 名をベイラー医科大学に派遣した。魚谷は、連携研究者である Estes 教授の教室で樹立された胃粘膜由来 Organoid（Gastroid）システムを用いて、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。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おり、当初の予定以上の成果を上げることができたと自負している。

一方、Miftahussurur 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を含めた解析を行う分子疫学研究を進めた。彼は、我々の予想をはるかに超える生産力を発揮し、本年度のみですでに国際医学誌に 6 論文（すべて筆頭著者）及び国際医学書籍に 2 Chapter（いずれも筆頭著者）を発表することができた。インドネシア、ネパール、ドミニカ共和国などのピロリ菌の検討であり、まさに世界中のピロリ菌の検討を行っているわけで、本事業の最終目標である、世界最高峰のピロリ菌研究機関に大きく前進したと考えられる。彼は、この 2 年足らずで国際医学誌に 21 論文を発表（16 論文が筆頭著者）しており、まさに世界のピロリ菌研究の将来を担える存在となっている。すでに、大分大学の

学院生の指導も行っており、指導者としての能力に長けていることも証明済みである。さらに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 192 例について、GWAS 一次解析（東京大学との共同研究）を完了した。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。

さて、昨年度派遣された、田中は、Graham 教授の研究室にて、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を用いて 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、その成果を本年度論文に発表することができた。この結果に加え、さらに *In vitro* におけるオートファジー関連因子について検討し、胃粘膜下 IL-17c の有意な発現上昇を確認し、論文を投稿、本年 3 月に revise の依頼が来て、現在修正中である。

**4) 疫学的視点をもった医学研究者の育成** に関して、本年度は、ベイラー医科大学からの研究者招へいとして、Hoda Malaty 准教授、Graham 教授、El-Serag 教授に大分大学へ来ていただいた。大分大学には、ピロリ菌プロジェクトで学ぶ大学院生が 14 名在籍している。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、実際の疫学データの解析法の指導をしていただいた。

当初の計画では、連携研究者である Estes 教授も招へいする予定であったが、時間の調整が難しく、東京に別予算で学会に招へいされた際に、山岡および若手スタッフが東京に出向いて打ち合わせをするにとどまった。また、大学院生 1 名が、5 月にアメリカで開催されたアメリカ消化器病学会で発表を行ったが、その際には Estes 教授をはじめ、Graham 教授、El-Serag 教授とも、研究打ち合わせを行うことができた。また、当初の予定では、マイクロバイームを研究している Joe Petrosino 准教授、Sue E. Crawford 研究室マネージャーを招聘する予定であったが、El-Serag 教授、Estes 教授と協議した結果、ベイラー医科大学の講師で、マイクロバイームの研究を行い、しかも消化器内科医（内視鏡医）である Rajesh Rasik Shah が最適任であるということになり、彼を招聘することとなった。彼は、大分大学の若手研究者に、マイクロバイ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くことができた。これとは別に、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ため、**4) 疫学的視点をもった医学研究者の育成** が着実に進んでいる。

### 3. 到達目標に対する本年度の達成度及び進捗状況

本年度の実績概要で述べたように、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。これらの成果を目にして大分大学で研究を希望する世界中の若手研究者が急増しており、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すでに基礎知識のある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。本年度は、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、世界最大のピロリ菌研究グループであるヨーロッパヘリコバクターおよびマイクロバイーム研究グループ（EHMSG）のヨーロッパ外 Corresponding member に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）。山岡は本年度に入り、モンゴルの国立医科学大学客員教授、

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うことが決定しており、大分大学がピロリ菌研究拠点として認められつつあることを意味している。

招へい事業についても、当初予定していた計画を遂行でき、いくつかの研究テーマについて研究をまとめることができた。さらに、本年度は、これらネットワークを拡大・発展させることに成功し、より活発な研究活動を展開できた。

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おり、消化器感染症研究グループを形成するところまで進めることができた。

#### 4. 日本側研究グループ（実施主体）の研究発表状況（本年度分）

##### 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> <p>・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。</p> <p>・さらに数がある場合は、欄を追加して下さい。</p> <p>・著者名について、責任著者に「※」印を付してください。また、主担当研究者には二重下線、担当研究者については下線、若手研究者については波線を付してください。</p> <p>・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。また、主要連携研究者については斜体・太下線、連携研究者については斜体・破線としてください。</p> |   |
| 1   | Miftahussurur M, <u>Yamaoka Y</u> ※. Human Migration. <i>Helicobacter pylori</i> . pp19-32. 2016 April. Springer Japan (Book Chapter) 査読なし  |
| 2   | Miftahussurur M, <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. Yamaoka Y and Backert S. 査読なし                          |
| 3<br>◎  | Miftahussurur M, <u>Yamaoka Y</u> , <u>Graham DY</u> ※. <i>Helicobacter pylori</i> as an oncogenic pathogen, revisited. <i>Expert Rev Mol Med</i> . 2017 Mar 21;19:e4. 査読有  |
| 4   | Matsuo Y, Kido Y, <u>Yamaoka Y</u> ※. <i>Helicobacter pylori</i> Outer Membrane Protein-Related Pathogenesis. <i>Toxins (Basel)</i> . 2017 Mar 11;9(3). pii: E101. 査読有  |
| 5<br>○  | 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. <i>PLoS Genet</i> . 2017 Feb 23;13(2):e1006546. 査読有                |
| 6<br>○  | Miftahussurur M, 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. <i>Am J Trop Med Hyg</i> . 2017 Feb 13. pii: 16-0729. 査読有 |
| 7<br>○  | 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. <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> . 2017 Feb 1;18(2):455-458. 査読有  |
| 8<br>◎  | <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. <i>Helicobacter</i> . 2017 Jan 23. [Epub ahead of print] 査読有   |

|         |   |
|---------|---|
| 9<br>○  | 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 Jan 7;23(1):48-59. 査読有  |
| 10      | 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 Jan;22(1):84-93 査読有  |
| 11      | 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 $\alpha$ , is crucial for CagA phosphorylation in human duodenum carcinoma cell line AZ-521. Dis Model Mech. 2016 Dec 1;9(12):1473-1481. 査読有   |
| 12<br>○ | <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 Dec 1;11(12):e0166199. 査読有 |
| 13      | 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 Nov 8;8:54. 査読有  |
| 14<br>○ | <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 Nov 4;16(1):256. 査読有  |
| 15<br>○ | Rezkitha YA, <u>Miftahussurur M</u> , Nusi IA, Maimunah U, Adi P, <u>Yamaoka Y</u> ✽. An East-Asian-type cagA <i>Helicobacter pylori</i> Infected Patient with Clinical Manifestation of Gastric Ulcer. Acta Med Indones. 2016 Oct;48(4):307-313 査読有  |
| 16<br>○ | 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 Sep 2;16(1):201. 査読有   |
| 17<br>◎ | <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 Sep;5 Suppl 3, 1-7. 査読有   |
| 18<br>◎ | <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 Dec;5 Suppl 7, 1-6. 査読有   |
| 19<br>○ | Ma ZF, Abdul Majid N, <u>Yamaoka Y</u> , Lee YY✽. Corrigendum: Food Allergy and <i>Helicobacter pylori</i> Infection: A Systematic Review. Front Microbiol. 2016 Aug 8;7:1232 査読有   |
| 20      | <u>Nagashima H</u> , <u>Yamaoka Y</u> ✽. Reply to Pachathundikandi and Backert. J Infect Dis. 2016 Jul 1;214(1):167-8. 査読有  |
| 21<br>○ | Thi Huyen Trang T, Thanh Binh T, <u>Yamaoka Y</u> ✽. Relationship between vacA Types and Development of Gastroduodenal Diseases. Toxins (Basel). 2016 Jun 9;8(6). 査読有   |
| 22<br>○ | 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 Apr;94(4):717-20. 査読有  |
| 23<br>◎ | <u>Shiota S</u> , Thrift AP, Green L, Shah R, Verstovsek G, Ruge M, <u>Graham DY</u> , <u>El-Serag HB</u> ✽. Clinical Manifestations of <i>Helicobacter pylori</i> -negative Gastritis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Jan 18. pii: S1542-3565(17)30050-2. 査読有  |

|         |  |
|---------|--|
| 24<br>◎ | <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 Dec;14(12):1839-1840. 査読有  |
| 25<br>◎ | <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 Apr;61(4):1139-47. 査読有   |
| 26      | 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 Mar;29(2):233-234. 査読有  |
| 27      | 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 Dec;107(12):1919-1928. 査読有 |
| 28      | <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 Sep;65(9):1439-46. 査読有   |
| 29      | 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 Sep;59(2):149-153 査読有                                       |

## 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"> <li>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、責任発表者名は「※」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、担当研究者については下線、若手研究者については波線を付して下さい。</li> <li>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。</li> <li>さらに数がある場合は、欄を追加して下さい。</li> <li>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。また、主要連携研究者については斜体・太下線、連携研究者については斜体・破線としてください。</li> </ul> |   |
| 1   | <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) |
| 2   | <u>Yamaoka Y</u> . <i>Helicobacter pylori</i> virulence and gastric cancer pathogenesis. 招待講演(口演) Singapore Gastric Cancer Consortium; 9 <sup>th</sup> 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)   |
| 3   | <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)   |
| 4   | <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)  |
| 5   | <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)   |
| 6   | <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)  |

|    |   |
|----|---|
| 7  | <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)   |
| 8  | <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)   |
| 9  | <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)  |
| 10 | 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  |
| 11 | 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., and <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 |
| 12 | 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   |
| 13 | 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. Digestive Disease Week (DDW) 2016. ポスター 2016 年 5 月サンディエゴ (USA)   |
| 14 | 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: A systemic review. Digestive Disease Week (DDW) 2016.ポスター 2016 年 5 月サンディエゴ (USA)   |
| 15 | 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. 13th Korea-Japan Joint Symposium on Helicobacter infection. 口演 2016 年 6 月別府 (日本)   |
| 16 | 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. 22nd annual meeting of the Japanese society for Helicobacter Research. 口演 2016 年 6 月別府 (日本)   |
| 17 | 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. 22nd annual meeting of the Japanese society for Helicobacter Research. 口演 2016 年 6 月別府 (日本)  |
| 18 | <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> . 22nd annual meeting of the Japanese society for Helicobacter Research. 口演 2016 年 6 月別府 (日本)   |
| 19 | ◎ <u>田中信吾</u> 、 <u>永島裕之</u> 、 <u>魚谷貴洋</u> 、 <u>Graham DY</u> 、 <u>山岡吉生</u> . <i>Helicobacter pylori</i> 感染による胃粘膜での IL-17C の発現について. 第 22 回日本ヘリコバクター学会総会. 口演 2016 年 6 月別府 (日本)  |
| 20 | <u>永島裕之</u> 、 <u>鈴木留美子</u> 、 <u>山岡吉生</u> . <i>Helicobacter pylori</i> 感染症における Toll-like receptor 10 polymorphism が与える感染率、組織的所見の影響. 第 22 回日本ヘリコバクター学会総会. 口演 2016 年 6 月別府 (日本)  |

|         |   |
|---------|---|
| 21<br>○ | 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. XXIXth International Workshop on Helicobacter and Microbiome in inflammation and Cancer. ポスター2016年9月マールブルグ (ドイツ)  |
| 22      | 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2016年9月マールブルグ (ドイツ) |
| 23<br>○ | 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2016年9月マールブルグ (ドイツ)   |
| 24      | <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)   |



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      | 2 人<br>( 2 人) | 2 人<br>( 1 人) | 3 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>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、以降、主要連携研究者である 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、本年度は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。</p> <p>（具体的な成果）</p> <p>当初の計画どおり、ヒト Gastroid システムを用いた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、多くのブレークスルーを期待できる。現在論文執筆中である。</p> |          |          |          |       |
| 派遣先<br>(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、<br>David Y. Graham 教授、Mary K. Estes 教授   | 180 日    | 366 日    | 279 日    | 825 日 |

派遣者⑤の氏名・職名：Muhammad Miftahussurur 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。</p> <p>（具体的な成果）</p> <p>本年度のみで、すでに国際医学誌に 5 論文（すべて筆頭著者）を発表することができた。2 論文は、インドネシアにおけるピロリ菌の遺伝子型の検討で、次世代シーケンサーを用いた検討で、抗生剤耐性を引き起こす新規の遺伝子変異を発見することもできた。さらに 1 論文はネパールのピロリ菌の検討で、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た。1 論文は、ドミニカ共和国のピロリ菌の検討で、まさに世界中のピロリ菌の検討を行っているわけで、本事業の最終目標である、世界最高峰のピロリ菌研究機関に大きく前進したと考えられる。</p> |              |              |              |    |
| 派遣先<br>(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<br>度 | 平成 27 年<br>度 | 平成 28 年<br>度 |    |

|   |     |     |       |       |
|---|-----|-----|-------|-------|
| 米国、ベイラー医科大学 医学部、<br>David Y. Graham 教授、Hashem B.<br>El-Serag 教授 | 0 日 | 0 日 | 308 日 | 308 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      | 1 人<br>( 1 人) | 4 人<br>( 1 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

### 【本年度の招へい実績】

招へい者①の氏名・職名：Hoda Malaty 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ふことを目標とする。

（具体的な成果）

本年度は、招へい期間は短かったが、招へい時には、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、実地データの解析をともに行い、想定以上の成果が得られた。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の研究者 30 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<br>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<br>山岡 吉生（大分大学）      | 25 日     | 17 日     | 3 日      | 45 日 |

招へい者②の氏名・職名：David Y. Graham 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、ベイラー医科大学の消化器病センターで、主に研究の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、本年度は招へいがなかった。

(具体的な成果)

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の研究者 30 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<br>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<br>山岡 吉生（大分大学）      | 0 日      | 0 日      | 8 日      | 8 日 |

招へい者⑥の氏名・職名：Hashem B El-Serag 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、臨床疫学の専門家であり、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 誌にも、“Writing and Publishing Scientific Papers”という総説を発表している。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ったこととした。

(具体的な成果)

彼は、消化器臨床疫学分野の専門家で、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。

| 招へい元（機関名、部局名、国名）及び<br>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<br>山岡 吉生（大分大学）      | 0 日      | 0 日      | 3 日      | 3 日 |

招へい者⑦の氏名・職名：Rajesh Rasik Shah 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)

当初の予定では、マイクロバイオームを研究している Joe Petrosino 准教授、Sue E. Crawford 研究室マネージャーを招聘する予定であったが、El-Serag 教授、Estes 教授と協議した結果、ベイラー医科大学の講師で、マイクロバイオ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 講師が最適任であるということになった。大分大学側には、本プロジェクトに留学生をはじめとして、内視鏡医が多く在籍していることが、彼が最適任とされた最大の理由である。

(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<br>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<br>山岡 吉生（大分大学）      | 0 日      | 0 日      | 8 日      | 8 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。