

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS)

(英語) International Collaborative Research Program Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development (SATREPS)

研究開発課題名：(日本語) ガーナにおける感染症サーベイランス体制強化とコレラ菌・HIV 等の腸管粘膜感染防御に関する研究

(英語) Surveillance and laboratory support for emerging pathogens of public health importance in Ghana

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医科学研究所 炎症免疫学分野 教授 清野 宏

所属 役職 氏名：(英語) Hiroshi Kiyono, Professor, Department of Microbiology and Immunology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

実施期間：平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) ガーナにおける感染症サーベイランス体制強化とコレラ菌・HIV 等の腸管粘膜感染防御に関する研究

開発課題名：(英語) Surveillance and laboratory support for emerging pathogens of public health importance in Ghana

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医科学研究所 炎症免疫学分野 教授 清野 宏
所属 役職 氏名：(英語) Hiroshi Kiyono, Professor, Department of Microbiology and Immunology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究は、ガーナを初めとする西アフリカの感染症克服への貢献を目指し、ガーナ大学野口記念医学研究所等やガーナ国保健省と連携して、ガーナにおける下痢症 (コレラ)、出血熱 (ラッサ・エボラ)、HIV 感染症等の主要感染症のサーベイランス体制および診断・検査体制を強化することを目的とするものである。さらに、腸管粘膜免疫の病原体感染への作用機序を明らかにすることを目的とし、腸管感染症の代表的病原体であるコレラ菌と HIV を主対象として、病原体、宿主および腸内細菌叢のゲノム解析を行い、データベース構築を進めるとともに、腸内細菌叢・宿主との相互作用に基づく病原体の多様性獲得機序お

よび腸管粘膜感染防御機序の解明を推進する。平成 28 年度には、野口記念医学研究所との連携のもと、これまで進めてきた全体研究計画の作成、共同研究契約の作成をもとに、R/D および MOU を締結した。また、研究倫理審査の申請等を進めた。2016 年 9 月 27 日にガーナのアクラにて、また、2017 年 1 月 25 日に東京で、本研究プロジェクトのキックオフミーティングを一般公開として行った。2016 年 9 月 15-16 日にケニアのナイロビで開催された post TICAD シンポジウムには、ガーナ人研究者および日本人研究者が参加して、本事業紹介と研究内容について発表を行った。

ガーナにおける下痢症・出血熱・HIV 感染症等の主要感染症サーベイランス体制構築・強化計画推進に向け、ガーナ国の野口記念医学研究所、ガーナ保健省公衆衛生部門（Ghana Health Service）と連携をとり、パイロット地区（Ga West 地区）を選定して、WHO/AFRO の Integrated Disease Surveillance and Response (IDSR) 評価指針に基づいて、現状のサーベイランス体制評価法（ベースラインサーベイランス）を検討した。その検討を踏まえ、下痢症サーベイランス計画を構築するとともに、収集されるサンプルを病原体ゲノム・ヒトゲノム・腸内細菌叢ゲノムの解析対象として活用するためのプロトコールの作成を進め、GHS および野口研の Scientific Technical Committee (STC) と Institute Review Board (IRB) に提出する研究計画審査および医療倫理審査のための申請書類を作成した。一方、遺伝子診断等をはじめとする検査体制強化については、まず主要下痢症病原体の診断検査技術の調整を行い、National Public Health Reference Laboratory (NPHRL) の参画を得ることとした。

HIV 感染症や下痢症（特にコレラ）における腸内細菌叢解析については、途上国においても可能な糞便処理法を検討し、高品質な DNA および RNA 抽出法を構築した。野口記念医学研究所と国立病院との連携のもと、ガーナにおける病原体ゲノム、ヒトゲノムおよび腸内細菌叢ゲノム解析の対象サンプル収集のためのプロトコールを作成した。特に、ガーナにおける HLA タイピング法の整備・確立を進め、HIV 陽性者検体の HLA 遺伝子型同定を推進した。特に、HLA 遺伝子型解析を推進した。HIV 感染を主対象とする研究では、コフォルディアより検体収集することとし、プロトコールを作成した。HIV 感染者約 300 検体の HLA 遺伝子型同定を行った。

This project is aiming at contribution to the control of infectious diseases in West Africa including the Republic of Ghana by reinforcement of the infectious disease surveillance system in Ghana and characterization of the mucosal defense system for the control of pathogens such as cholera and HIV. In order to initiate this project, a contract and MOU were established with Noguchi Memorial Institute of Medical Research (NMIMR) and Ghana Health Service (GHS).

Our initial effort was aimed to evaluate the current system of infectious disease surveillance in Ghana to determine the issues to be improved. We worked on constructing a collaboration network with GHS and NMIMR to select a model district for strengthening of the surveillance. Based on the newly formed collaboration network with GHS and NMIMR, we discussed how to evaluate the surveillance system on prevalent infectious diseases such as diarrhea, hemolytic fever and AIDS according to the WHO/AFRO guideline for Integrated Diseases Surveillance and Response (IDSR). Upon the field search and assessment, we have selected Ga West as the model area for strengthening of the surveillance and performed base-line survey.

Together with GHS and NMIMR, the kick-off symposia were planned and held at Acura on September 27, 2016 and at Tokyo on January 25, 2017. These symposia were executed in full cooperation with Japanese and Ghanaian embassies in Acura and Tokyo, respectively. The two events were successful and useful for the public introduction of our SATREPS project, exchanging and sharing the scientific background of individual participating investigators as well as strengthening our reliable relationship as the Team SATREPS.

For the basic science aspect of the project, our efforts have been aimed to finalize protocols for genome-based analyses of pathogen, host, and Intestinal flora in Ghanaian individuals in areas where HIV and cholera infection are prevailing. According to the existing collaborative investigation with virology laboratory in NMIMR, we decided to collect samples from HIV-infected individuals in Koforidua and established protocols for sampling and pathogen/host genome analyses. In particular, we established the method for HLA typing of individuals in Ghana and determined HLA genotypes in approximately 300 HIV-infected individuals in Koforidua.

For the intestinal metagenome project, our efforts have been focused on the establishment of protocol for the assessment of fecal samples from Ghanaian healthy and patients with diarrheal diseases or HIV infection. The protocols were completed and submitted to Scientific Technical Committee (STC) and Institute Review Board (IRB) of NMIMR. At same time, our investigation was aimed to establish the creation of data base for human intestinal microbiome of healthy Japanese as the control data for the comparison with the Ghanaian counterpart. We have already completed a total of samples obtained from 60 healthy subjects.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 8 件）

1. Kishikawa S, Sato S, Kaneto S, Uchino S, Kohsaka S, Nakamura S, Kiyono H. Allograft inflammatory factor 1 (Aif1) is a regulator of transcytosis in M cells. *Nature Commun.* 2017, 8:14509. doi: 10.1038/ncomms14509
2. Kurashima Y, Kiyono H. Mucosal ecological network of epithelium and immune cells for gut homeostasis and tissue healing. *Annu. Rev. Immunol.* 2017, 35:119-147
doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052424
3. Goto Y, Uematsu S, Kiyono H. Epithelial glycosylation in gut homeostasis and inflammation, *Nat. Immunol.* 2016, 17:1244-1251. doi: 10.1038/ni.3587
4. Iseda S, Takahashi N, Poplimont H, Nomura T, Seki S, Nakane T, Nakamura M, Shi S, Ishii H, Furukawa S, Harada S, Naruse TK, Kimura A, Matano T, Yamamoto H. Biphasic CD8+ T-cell defense in elite SIV control by acute-phase passive neutralizing antibody immunization. *J Virol.* 2016, 90, 6276-6290.
5. Tsukamoto T, Yamamoto H, Okada S, Matano T. Recursion-based depletion of human immunodeficiency virus-specific naïve CD4+ T cells may facilitate persistent viral replication and chronic viraemia leading to acquired immunodeficiency syndrome. *Med Hypotheses.* 2016, 94, 81-85.

6. Yamamoto H, Iseda S, Nakane T, Nomura T, Takahashi N, Seki S, Nakamura M, Ishii H, Matano T. Augmentation of anti-SIV activity in CD8⁺ cells by neutralizing but not non-neutralizing antibodies in the acute phase. *AIDS*. 2016, 30, 2391-2394.
7. Maruzuru Y, Koyanagi N, Takemura N, Uematsu S, Matsubara D, Suzuki Y, Arii J, Kato A, Kawaguchi Y. p53 is a Host Cell Regulator during Herpes Simplex Encephalitis. *J Virol*. 2016, Jul 11;90(15):6738-45. doi: 10.1128/JVI.00846-16.
8. Takemura N, Uematsu S. Isolation and Functional Analysis of Lamina Propria Dendritic Cells from the Mouse Small Intestine. *Methods Mol Biol*. 2016, 1422:181-8. doi: 10.1007/978-1-4939-3603-8_17.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. “MucoRice and NanoGel: New Generation of Mucosal Vaccines for Aero-digestive Infectious Diseases”, Invited Speaker, Hiroshi Kiyono, HWASUN International Vaccine Forum, 2016/6/10, Hwasun, Korea. 国外.
2. “Innate lymphoid cell and T cell synchronously regulate gut epithelial cell fucosylation”, Invited Speaker, Hiroshi Kiyono, The 10th International Symposium on Glycosyltransferases, 2016/6/19, Toronto, Canada. 国外.
3. “Epithelial Cells-Innate Lymphoid Cells-Th Cells Trio-regulation for Gut Homeostasis and Inflammation”, Invited Speaker, Hiroshi Kiyono, The 4th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society, 2016/10/17, San Francisco, USA. 国外.
4. Virus-host immune interaction in HIV infection (Oral). Matano T. Ghana-Japan SATREPS Kick-off Meeting, Accra, Ghana, 2016/9/27, 国外.
5. Analysis of HLA genotypes in HIV-1-infected individuals in CRF02_AG subtype-prevailing Ghana. Nii-Trebi N, Ishikawa K, Bonney EY, Matsuoka S, Takeda S, Ofori SB, Yoshimura K, Matano T, Ampofo W (Poster). The 17th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, 2016/11/2, 国内 (国際).
6. Analysis of HLA genotypes in HIV-1-infected Ghanaians. Nii-Trebi N, Ishikawa K, Bonney EY, Matsuoka S, Takeda S, Ofori SB, Yoshimura K, Matano T, Ampofo W (Poster). African Society for Laboratory Medicine 2016, Cape Town, South Africa, 2016/12/3-8, 国外.
7. Molecular epidemiology of HIV-1 in Ghana (Oral). Matsuoka S, Nii-Trebi N, Takeda S, Amoah-Bosompem MA, Ofori SB, Yoshimura K, Ampofo W, Ishikawa K, Matano T. Korea-Japan Joint Seminar on HIV/AIDS, Seoul, South Korea, 2017/1/14, 国外.
8. 粘膜免疫応答を誘導する次世代ワクチンの開発、口頭、植松智、一般財団法人阪大微生物病研究会観音寺研究所セミナー 招待講演、H28.5.23、香川県観音寺市、国内.
9. Development of new mucosal adjuvant which can induce antigen-specific sIgA, Oral, Satoshi Uematsu, The Inaugural Chiba University-UCSD Symposium on Mucosal Immunology, Allergy and Vaccines: Impact on Mucosal Diseases and Global Health, 2017/2/23, San Diego, U.S.A. 国外.
10. ガーナにおける感染症サーベイランス体制強化とコレラ菌・HIV等の腸管感染防御に関する研究」の紹介について、口頭、足立基、石川晃一, Koram Kwadwo, William Ampofo, Badu Sarkodie, Franklin Asiedu-Bekoe, 2016/9/15, ポスト TICAD イベント「顧みられない黄熱病のための国際協力事業」(ICREP-NTDs) 国際シンポジウム, ナイロビ, ガーナ, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 一般公開キックオフミーティングの企画・開催および研究計画・進捗発表、清野宏 他、キックオフミーティング、ガーナ野口記念医学研究所、2016/9/27、国外.
2. 一般公開キックオフミーティングの企画・開催および研究計画・進捗発表、清野宏 他、キックオフミーティング、東京大学医科学研究所、2017/1/25、国内.

(4) 特許出願

該当なし。

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS)

(英語) International Collaborative Research Program Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development (SATREPS)

研究開発課題名： (日本語) ガーナにおける感染症サーベイランス体制強化とコレラ菌・HIV等の腸管粘膜感染防御に関する研究

(英語) Strengthening Infectious Diseases Surveillance and Research for Mucosal Defense Against Enteric Infection of Cholera and HIV

研究開発担当者 (日本語) 清野 宏

所属 役職 氏名： (英語) Institute of Medical Science, University of Tokyo, Professor, Hiroshi Kinoyo

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) ガーナにおける主要感染症のサーベイランス体制構築・強化

開発課題名： (英語) Reinforcement of surveillance system for major infections diseases in Ghana

研究開発分担者 (日本語) 堀 浩樹

所属 役職 氏名： (英語) Mie University Graduate School of Medicine, Professor, Hiroki Hori

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 清野 宏 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 0 件)
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
- (4) 特許出願