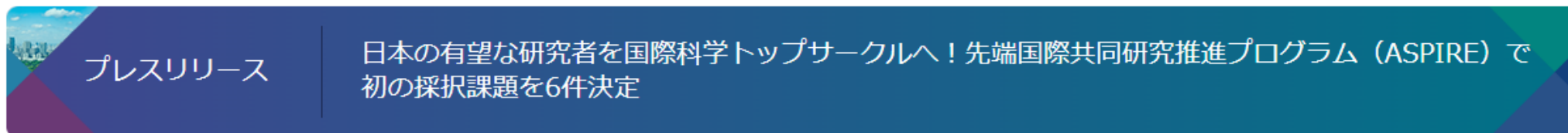


[トップ](#) > [ニュース](#) > [プレスリリース](#) > 日本の有望な研究者を国際科学トップサークルへ！先端国際共同研究推進プログラム（ASPIRE）で初の採択課題を6件決定



プレスリリース

ニュース

[In English](#)

日本医療研究開発機構

プレスリリース

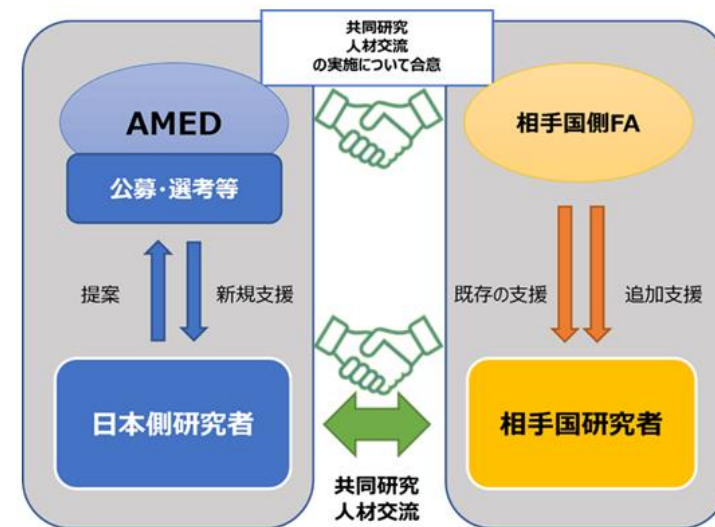
国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED、理事長 三島 良直）は、医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業（先端国際共同研究推進プログラム（ASPIRE））において、健康・医療分野で、事業開始初の、令和5年度の新規採択研究課題6件を決定しました。

今回の公募では、ASPIRE-Aは26件、ASPIRE-Bは17件、計43件の応募がありました。

本プログラムにおける課題の公募・審査・採択・支援等はAMEDと国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）で実施し、AMEDは「健康・医療」分野を担当、JSTは「AI・情報、バイオ、エネルギー、マテリアル、量子、半導体、通信」を担当しています。

## 1. 事業の概要

「先端国際共同研究推進プログラム（ASPIRE）※1」とは、AMEDが実施する医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業の内の一つです。政府主導で設定する先端分野における研究開発成果創出を目的とする大型国際共同研究に十分な予算が担保され、高い科学技術水準を有する欧米等先進国を対象として、両国のファンディングエージェンシーが協働しつつ、課題単価や支援時期等を柔軟に設定することで、より戦略的・機動的に国際共同研究を支援するもので、新たに造成された基金を活用しています。この国際共同研究を通じ、国際科学トップサークルへの日本人研究者の参入を促進するとともに、両国の優秀な若手研究者の交流・コネクションの強化も図ることで国際頭脳循環を推進し、長期的な連携ネットワークの構築に貢献します。



ASPIREの支援スキーム

※1 ASPIRE = Adopting Sustainable Partnerships for Innovative Research Ecosystem

## 発癌病原体ヘリコバクター・ピロリに対する免疫応答の理解と 免疫療法への応用

Understanding the immune responses that develop against the gastric onco-pathogen *Helicobacter pylori* and its application to immunotherapy

研究代表者: 山岡吉生

所属機関: 国立大学法人大分大学

所属部署: 医学部医学科 環境・予防医学講座

役職: 教授 副学長 (国際戦略担当)

ヘリコバクター・ピロリ疾患の現状

ピロリ菌は、消化性潰瘍、胃癌などの原因となる全世界の半数が罹患しているグローバル感染症。世界各国で抗菌薬による除菌治療が行われている。

除菌治療の問題点

2050年には、抗菌薬の効かない耐性菌(AMR)による死者は、「がん」による死者数を上回る1000万人におよぶと報告されている(図1)。

2017年WHOは、新規薬剤に関する研究開発の必要性が高い感染症として、クラリスロマイシン耐性ピロリ菌をリストアップした(表1)

現在、世界的にピロリ菌除菌薬であるクラリスロマイシンやメトロニダゾールに対する抗菌薬耐性率が危険域に達しているにも関わらず(図2)世界各国のピロリ菌感染症治療ガイドラインは、未だに抗菌薬耐性を無視した除菌療法を推奨していることに警告が発せられている(Graham DYら. N Engl J Med. 2019;山岡ら. J Gastroenterol Hepatol. 2018;山岡ら. Gut 2020;山岡ら. Microorganisms 2020)。

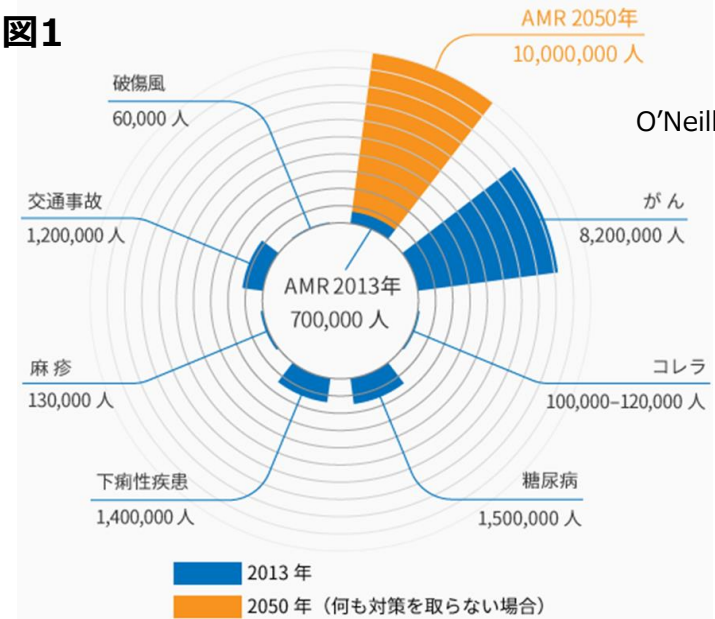
国際的な医療・公衆衛生分野において、ピロリ菌の抗菌薬に依存しない感染制御法開発の重要性・必要性が極めて高い。

表1

<b>Priority 1: CRITICAL</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i> , carbapenem-resistant
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , carbapenem-resistant
<i>Enterobacteriaceae</i> , carbapenem-resistant, ESBL-producing
<b>Priority 2: HIGH</b>
<i>Enterococcus faecium</i> , vancomycin-resistant
<i>Staphylococcus aureus</i> , methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant
<i>Helicobacter pylori</i> , clarithromycin-resistant
<i>Campylobacter</i> spp., fluoroquinolone-resistant
<i>Salmonellae</i> , fluoroquinolone-resistant
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant
<b>Priority 3: MEDIUM</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , penicillin-non-susceptible
<i>Haemophilus influenzae</i> , ampicillin-resistant
<i>Shigella</i> spp., fluoroquinolone-resistant

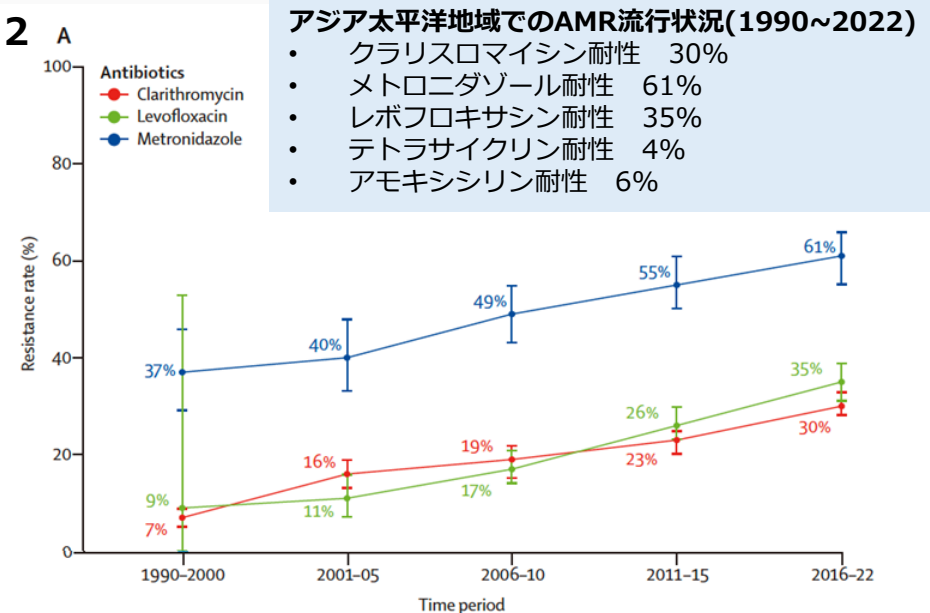
WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics (2017)

図1



O'Neill Report, 2014.

図2



- クラリスロマイシン耐性 30%
- メトロニダゾール耐性 61%
- レボフロキサシン耐性 35%
- テトラサイクリン耐性 4%
- アモキシシリン耐性 6%

## 独創性の高いピロリ菌感染症対策の必要性

ピロリ菌の場合は、**新たに開発された抗菌薬に対しても比較的早い段階で抗菌薬耐性菌が出現すると予想する**（山岡ら. Antibiotics 2023）。消化性潰瘍や胃癌の治療・予防戦略の大きな妨げとなる薬剤耐性菌の増加に対して**次世代の科学的アプローチが必要**である（山岡ら. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021; 山岡ら. Nat Rev Clin Oncol. 2018; 山岡ら. Lancet Gastro Hepatol. 2017; 山岡ら. Lancet Gastro Hepatol. 2023）。

## 医療分野の研究開発に関する国の方針

政府の「健康・医療戦略」において重点的に取り組むべき疾患分野に掲げられている「がん」及び「感染症（抗菌薬耐性含む）」に合致する。

ピロリ菌の接着タンパク質の機能解析および宿主免疫応答との相互作用を理解することで、独創性の高いピロリ菌定着阻止ワクチンと、重症消化管疾患（潰瘍および胃癌）治療のための新規抗体医薬品開発の道筋を示すことが必要である。

《主として相手国側の若手研究者育成》

ブータン

**SATREPS**

- 迅速検査キット  
ピロリ菌診断  
抗菌薬耐性診断
- 内視鏡教育
- 社会実装

GACD

- 啓発
- 社会実装

NCGM

- 臨床教育

インドネシア・タイ

**eASIA**

- ピロリ菌病原性ゲノム
- 抗菌薬耐性ゲノム変異

米国NIH: Hp Genome Projectとの連携

中国

二国間共同研究

- ゲノム情報科学

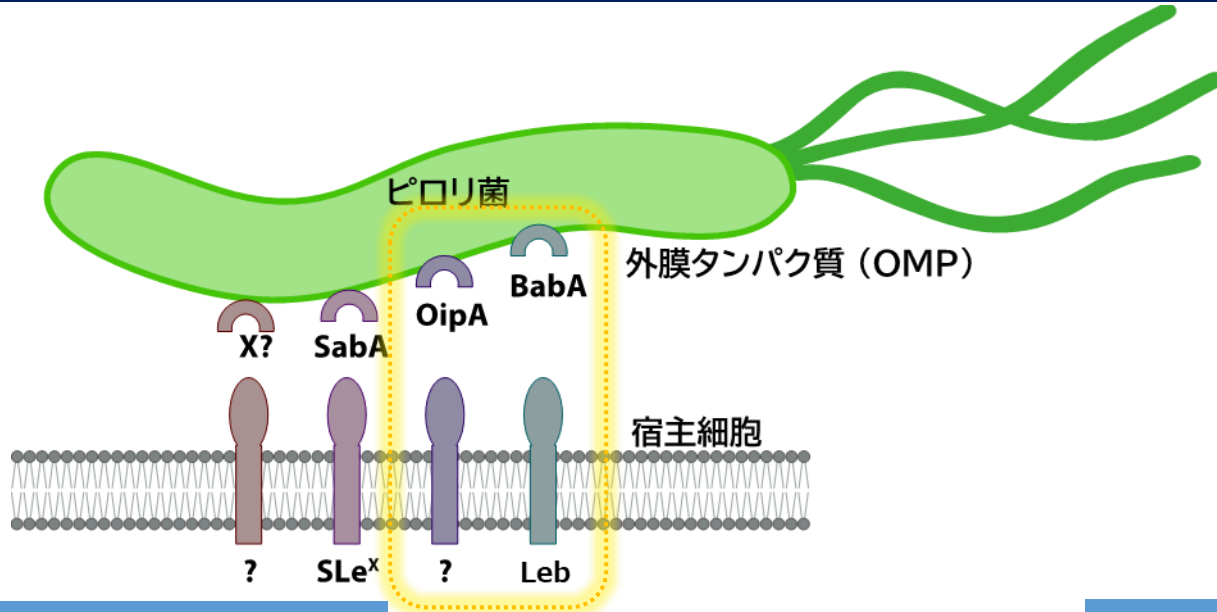
《日本側の若手研究者育成》

スウェーデン

**ASPIRE**

- ワクチン
- 抗体医薬品





## BabA

- ・スウェーデン側Co-PIのThomas Borén教授が、宿主細胞表面のABO血液型糖鎖Lewis b (Leb) と結合するピロリ菌因子を発見、BabA (Blood group antigen-binding adhesin A)と命名。
- ・ヒトと類似したサルやスナネズミでの胃内での**感染初期には、BabA-Leb結合が重要** (Irver et al and Borén, Science 1998; Ishijima, Borén et al and Mimuro, JBC 2011)。
- ・動物実験で頻用される**マウスの胃にはLebが発現していない**ため、これまでマウス感染実験ができなかった。

↓  
**Lebトランスジェニックマウス**を用いて、BabAと、BabAに引き続きさまざまな外膜タンパク質が付着因子として作動しながら形成するピロリ菌持続感染をマウスで解析可能になった。

## OipA

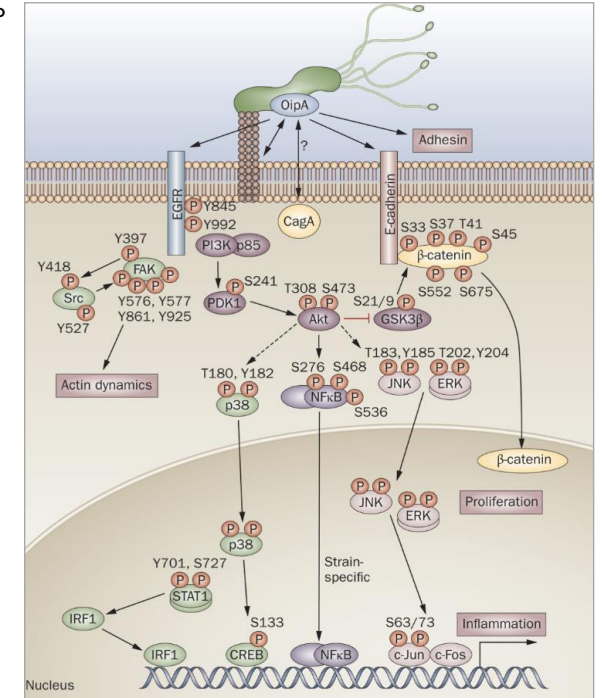
- ・日本側PI 山岡が、胃粘膜炎症に関与するOMPを発見、OipA (Outer inflammatory protein A) と命名。
- ・EGFRやE-カドヘリンを介して炎症性サイトカイン発現に関与すること、**胃癌や胃炎由来臨床分離株で発現している**ことを報告。

### OipA関連の山岡がPIの科研費

- H22-H23 基盤研究B
- H24-H25 挑戦的萌芽
- H25-H27 基盤研究B
- H27-H29 基盤研究A
- H28-H30 基盤研究B
- R1-R3 基盤研究B
- R4-R6 基盤研究B

## ピロリ菌外膜タンパク質 (Outer Membrane Protein, OMP)

- ・宿主細胞のリガンドと相互作用して、生体内での菌体付着と持続感染や疾患増悪化に必要。
  - ・60種類以上ものOMPが存在
  - ・多くのOMPの宿主の結合分子は不明
- (Yamaoka et al, Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010)。
- ・ピロリ菌は外膜タンパク質の発現を変化させる相変異機構を有し、多くの外膜タンパク質の発現を変化させながら、何十年もの持続感染を成立させている (Yamaoka et al., Gut Pathogen, 2019; Kinoshita-D et al & Yamaoka, Mimuro, Nat Commun, 2021)。



山岡らが発見したOipA外膜タンパク質の機能 (Yamaoka, Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010) 4

## 目的

ピロリ菌外膜タンパク質（OMP）の抗体および抗原免疫による胃粘膜へのピロリ菌接着阻止効果を実証する。OMP に対するユニークなモノクローナル抗体を同定し、接着および発症予防の双方への有効性を明らかにする。これにより上位目標である胃・十二指腸潰瘍、胃癌の予防・治療・診断のための新たな抗体医薬品とワクチンの新規開発を達成し、抗菌薬耐性菌に対抗する新たな治療戦略を提示し、ピロリ菌感染症の制圧と胃癌発生数の軽減へ貢献する。

**日本側研究代表者**  
**大分大学・山岡 吉生 教授**  
**OipA、DupAを発見・命名**  
**世界トップのピロリ菌ゲノム疫学実績**



技術共有  
若手人材育成



**スウェーデン側研究代表者**  
**ウメオ大学・Thomas Borén教授**  
**BabA、SabAを発見・命名**  
**ピロリ菌BabA研究の世界的権威**

大分大・グローバル感染症研究セ・  
 三室 仁美 教授  
 病原細菌学・感染免疫学・  
 タンパク質解析・動物モデル



### 日本の強み

- ・ OipA研究を先行
- ・ ピロリ菌臨床分離株メガバンクを活用したGWAS解析
- ・ BabA以外の抗原探索が可能

### スウェーデンの強み

- ・ BabA研究を先行
- ・ Lebヒト化マウス評価系
- ・ 抗BabA抗体およびBabAワクチンによるピロリ菌疾患重症化抑制の実績

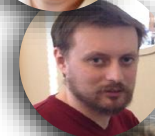
大分大・医・環境予防医学・  
 松本 昂 助教  
 微生物学・バイオインフォマティクス



大分大・医・分子病理学・  
 塚本 善之 助教  
 分子病理学・胃オルガノイド



カロリンスカ研究所・Lennart Hammarström教授、**臨床免疫学の世界的権威**



ウメオ大学・Roman Moskalenko研究員  
 (Sumy State University教授)・癌病理



ウメオ大学・Jeanna Bugaytsova研究員  
 ・タンパク質構造解析



ウメオ大学・Iryna Tkachenko研究員  
 ・ヒト化Leb-Tgマウス感染実験



ウメオ大学・Artem Piddubnyi研究員・  
 病理学

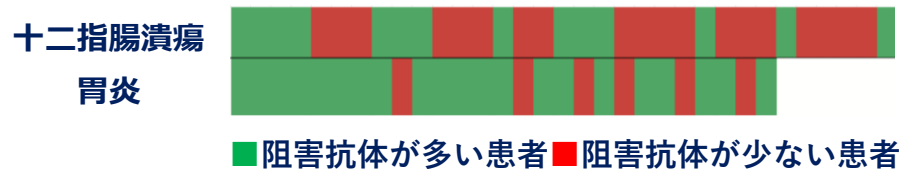


ヨーテボリ大学・Kaisa Thorell 講師・  
 バイオインフォマティクス

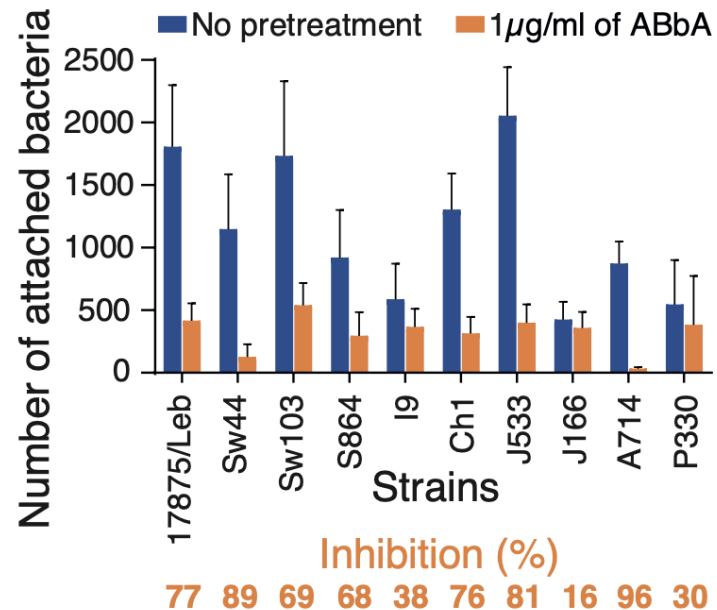
## 期待される成果

- ・ 最適な外膜タンパク質抗原を同定
- ・ 新規ワクチンと、胃疾患治療に帰する新規抗体医薬品開発
- ・ ピロリ菌感染症分野での国際研究プラットフォーム構築

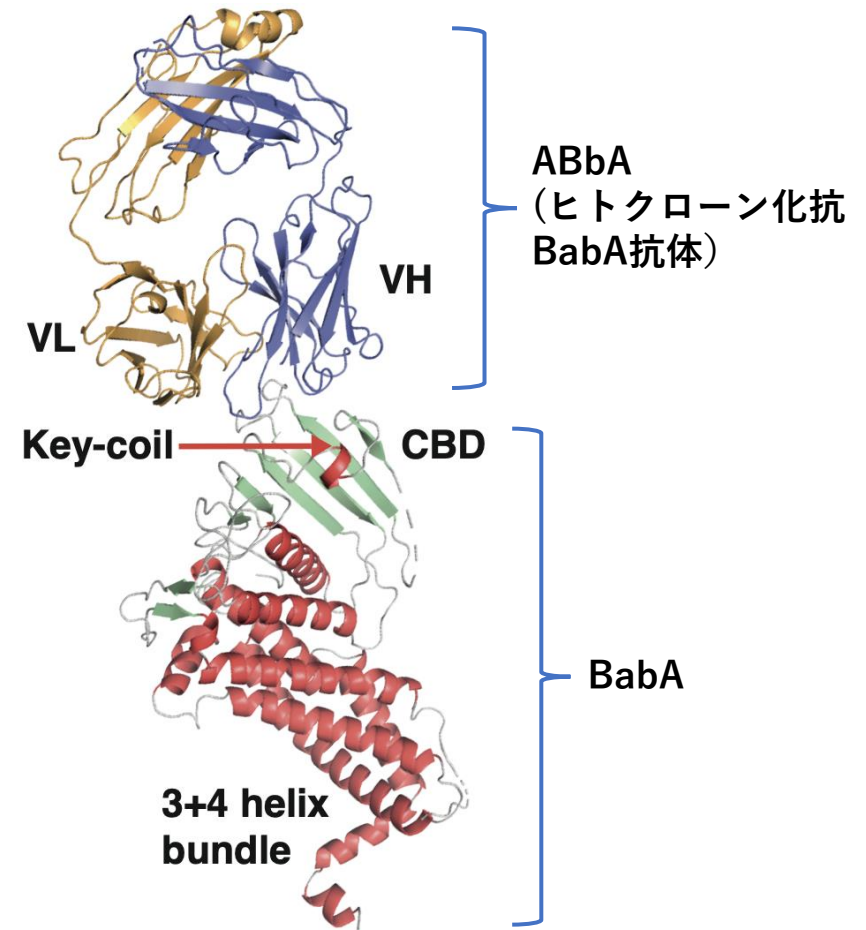
重症化症状患者血清にはBabA-Leb結合阻害抗体が少なかった (オッズ比4.75)



ヒトクローン化抗BabA抗体 (ABbA) は、ピロリ菌の付着を阻害した



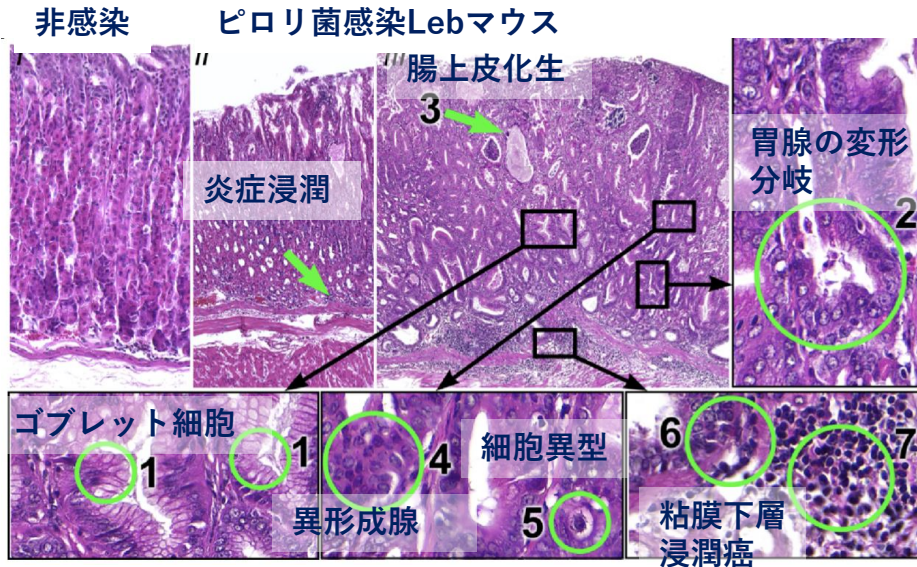
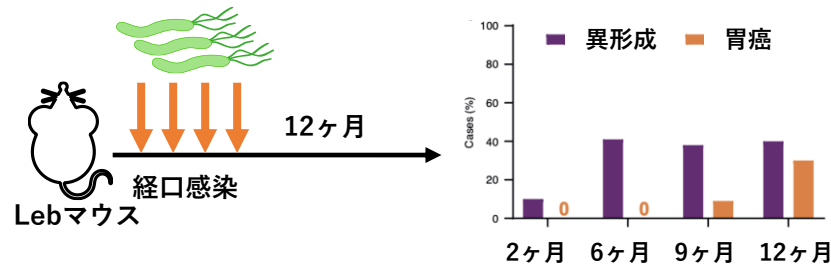
抗BabA抗体は、BabAのLeb結合部位と結合した



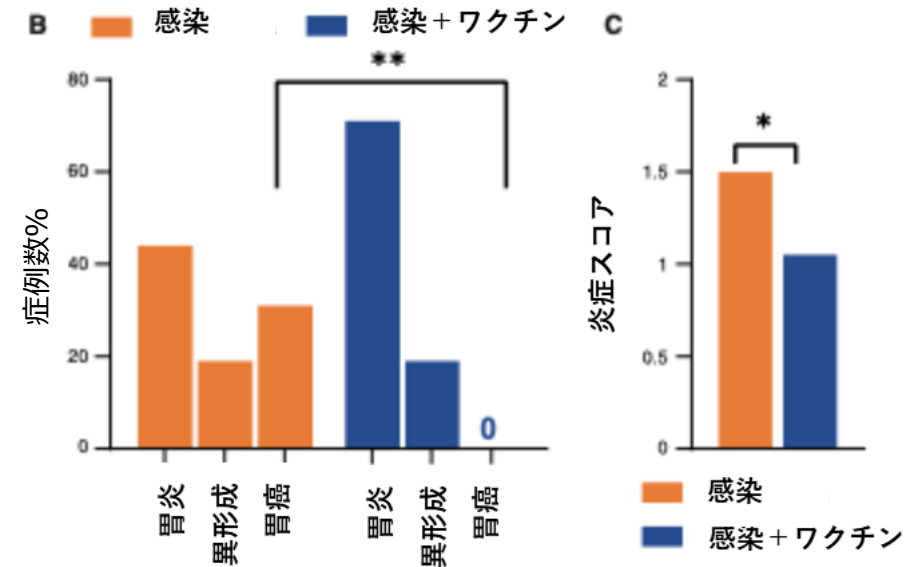
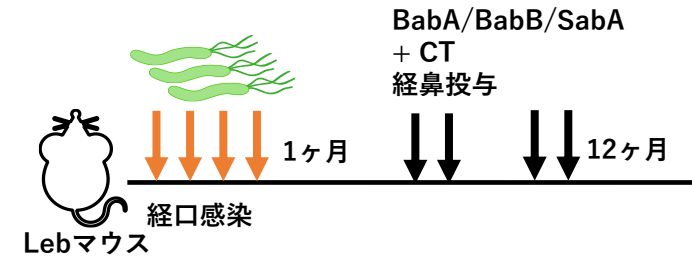
→ ABbAは重症化消化器疾患の治療と診断に有効

ABbAのようなピロリ菌付着阻害抗体を誘導すれば、慢性胃炎や消化器疾患を抑制できるのでは？

Lebマウスはピロリ菌感染で胃癌を呈する



BabAワクチンの治療効果

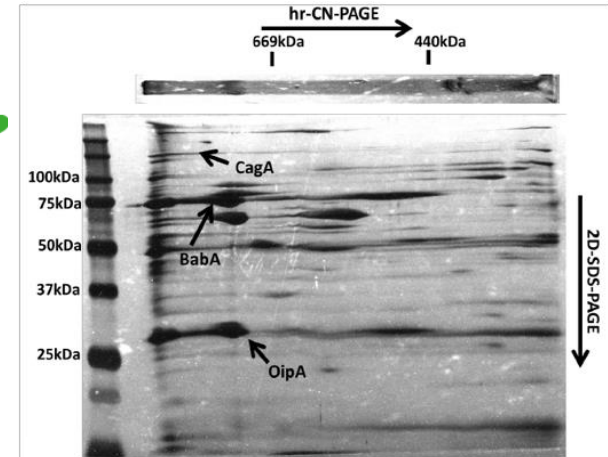
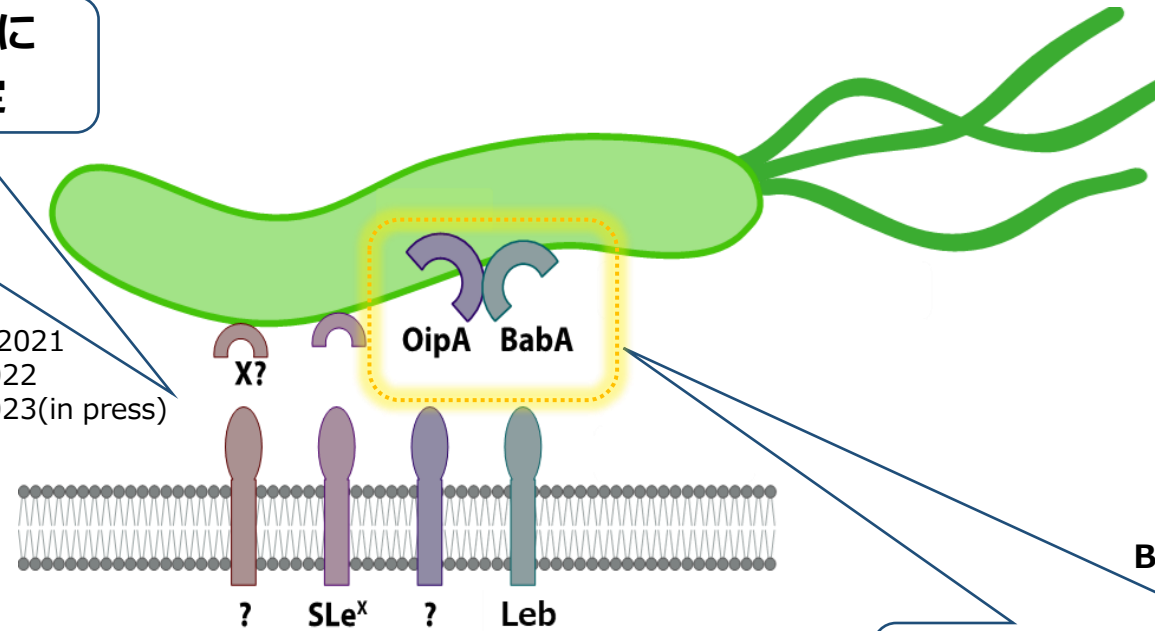
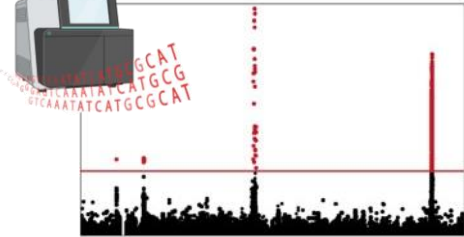


→ 企業と協働で非臨床試験・臨床試験へ向けた取り組みへ



臨床分離株ゲノム解析等から、抗原に適した候補外膜タンパク質Xsを同定

日本側研究グループは、豊富なピロリ菌ゲノムバンクを活かし、バクテリアGWASなど次世代シーケンサーを用いたゲノム研究の実績  
**Mimuro\***, Yamaoka et al. Nature Communications 2021  
**Thorell, Yamaoka** et al. Nature Communications 2022  
**Thorell, Yamaoka** et al. Nature Communications 2023(in press)  
**Thorell\***, Yamaoka\* et al. Nature (revising)  
 \*: Corresponding authors  
 等多数



OipAはBabAや未知外膜タンパク質と複合体を形成 (未発表データ)

BabAとOipAが複合体として、宿主リガンドとの結合を制御している可能性

OipA-BabA複合体に対する抗体の感染防御能解析

- スウェーデン側研究グループが先駆けとなり新規性の高いピロリ菌ワクチン(BabA)および抗体医薬品(ABAb)の開発の道筋を示しているが、改善の余地がある。
- 日本側研究グループの独創的なピロリ菌臨床分離株およびゲノムバンクを活用し、より最適な外膜タンパク質抗原を同定し、BabAと新規抗原との併用による相乗効果を視野に入れた抗体医薬・ワクチン開発を目指すと共に、相手方研究グループの卓越した科学技術およびノウハウを身に付け、ピロリ菌感染症分野、免疫学、ゲノム情報科学、創薬等の分野で活躍できる若手研究者を輩出する。

R5年度                      R6年度                      R7年度                      R8年度                      R9年度                      R10年度

OMP<sub>s</sub>のゲノム多型                      疾患や地域性に関するGWAS

キックオフミーティング



Thomas Borénは、消化性潰瘍治療薬ベンチャー企業Helicure ABの創設者の1人。抗BabA抗体とBabA胃癌ワクチンの特許も保有し、本研究成果物も含めた開発フェーズを展開できる。

OMP構造解析・受容体検索                      OipA+新たなOMP抗原の基礎研究



動物実験での感染阻止評価 (BabA+OipA)



日本：スナネズミ  
スウェーデン：ヒト化Leb-Tg  
マウス



動物実験での感染阻止評価 (BabA+OipA)                      動物実験での感染阻止評価 (+新規抗原)



Piddubnyi  
山岡                      Bugaytsova Borén

広域阻止抗体の*in vitro*評価                      広域阻止抗体の*in vitro*評価

日本：胃癌株、高病原性株への結合性  
スウェーデン：病理評価・抗原結合性

OipA+OMP<sub>s</sub>抗体のスクリーニング

*In vivo*接着阻止試験

*In vivo*接着阻止試験



- ・原則1年間以上（研究期間全体で延べ5名の派遣予定）
- ・派遣先：ウメオ大学、カロリンスカ研究所
- ・雇用計画：博士課程修了後、ポストドク/特任助教として採用予定
- ・研究費（300万円/件）を獲得し主体的な研究活動を促進
- ・オンライン報告会を月2回開催
- ・日瑞合同セミナーを年1回開催
- ・MOUの締結・ダブルディグリー制度の活用

2023年9月ベルギーにて打合せ

2023年12月には、ドイツで  
山岡、三室、Borénで打合せ予定