

令和 7 年度（2025 年度）大分大学グローバル感染症研究センター  
共同研究 成果報告書

|                          |                        |                         |
|--------------------------|------------------------|-------------------------|
| 採択番号                     | 2023B04                |                         |
| 申請者（研究<br>代表者）に関<br>する事項 | 氏 名                    | 吉田 秀司                   |
|                          | 所属機関名                  | 大阪医科薬科大学 医学部総合教育講座物理学教室 |
|                          | 職 名                    | 教授                      |
| 研究課題名                    | ストレス下におけるピロリ菌の翻訳制御機構解明 |                         |
| 研究期間                     | 2023年度～2025年度（3年間）     |                         |
| 本センター担当教員                | 三好 智博                  |                         |

令和 7 年度（2025 年度）研究成果の概要

大分大学グローバル感染症研究センターの施設を用いてピロリ菌を大量培養し、増殖対数期・定常期で収穫した菌体を、リボソームへの損傷が少ない方法で破碎した（大分大・三好氏実施）。得られた細胞抽出液を大阪医科薬科大学で蔗糖密度勾配遠心(SDGC)を実施し、リボソーム画分の蛋白・rRNA を解析した。

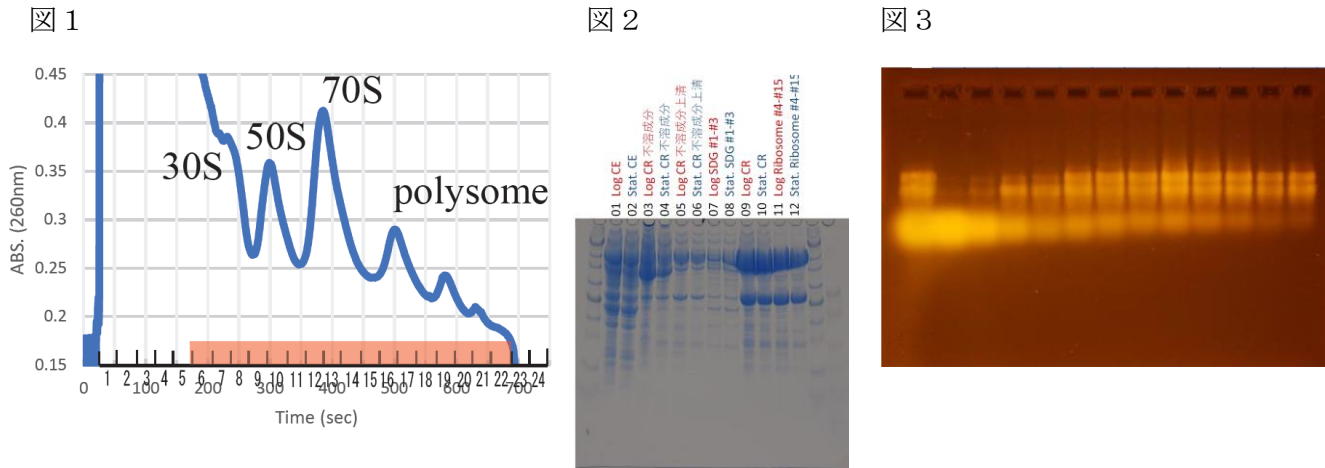


図 1 SDGC によるピロリ菌のリボソームプロファイル  
図 2 SDS-PAGE によるリボソーム画分の蛋白解析  
図 3 アガロース電気泳動による rRNA 解析

培養・集菌の条件を検討することにより図 1 のようにピロリ菌のリボソームを分画することができた。そこで、この画分に含まれる蛋白を SDS-PAGE で（図 2）、rRNA をアガロース電気泳動で（図 3）解析した。これらの結果より、損傷していないリボソームを得ることができた。しかし、このリボソーム画分を質量分析機で解析した結果、大量の Urease 複合体が含まれ、リボソーム解析の障害となっていることが明らかとなった。

30S サブユニットと 50S サブユニットが会合した 70S リボソームを得るのが難しいことと、大量の Urease 複合体がリボソーム画分に含まれることが、これまでピロリ菌でリボソーム研究が進展しなかった理由であると推察される。従って、今後、カラムを使用したリボソーム分離法なども組み合わせることにより、ピロリ菌リボソームの構造などを解析することを提案する。

令和 7 年度（2025 年度）大分大学グローバル感染症研究センター  
共同研究 成果報告書

|                          |                                             |                            |
|--------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|
| 採択番号                     | 2023B15                                     |                            |
| 申請者（研究<br>代表者）に関<br>する事項 | 氏 名                                         | 井手 昇太郎                     |
|                          | 所属機関名                                       | 長崎大学病院 総合感染症科・感染症医療人育成センター |
|                          | 職 名                                         | 講師                         |
| 研究課題名                    | 肺非結核性抗酸菌症と慢性肺アスペルギルス症合併例の疫学および予<br>後予測因子の検討 |                            |
| 研究期間                     | 2023年度～2025年度（3年間）                          |                            |
| 本センター担当教員                | 小宮幸作                                        |                            |

令和 7 年度（2025 年度）研究成果の概要

本研究では、肺非結核性抗酸菌症（NTM-PD）と慢性肺アスペルギルス症（CPA）の合併に焦点を当て、多施設共同研究を通じてその臨床的意義を体系的に解明した。長崎大学・大分大学を含む九州 18 施設による大規模後ろ向きコホート（1,304 例）を構築し、下記の成果が得られた。

- (1) NTM-PD および CPA 合併のリスク因子と予後解析 (Tanaka Y, et al. *Mycoses* 2025; 68: e70083.) : NTM-PD と CPA の合併率が約 3.5%、男性、慢性閉塞性肺疾患、経口ステロイド使用、空洞形成が合併リスク因子だった。傾向スコアマッチングを用いた生存解析により、CPA 合併が NTM-PD 独立した予後不良因子であることを示した (Figure 1)。

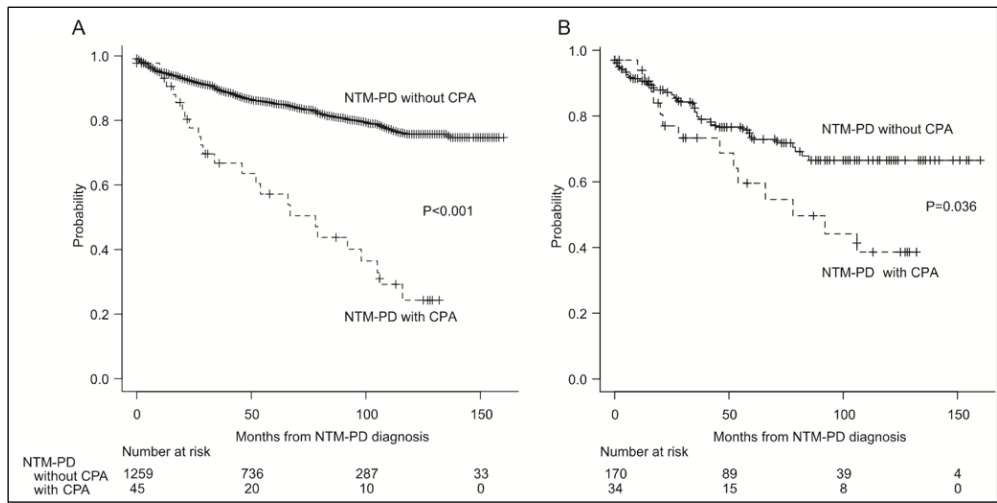


Figure 1. Kaplan-Meier analysis for patients with NTM-PD with or without CPA

(A) Before propensity score matching.  
(B) After propensity score matching for age, male sex, COPD, oral corticosteroid use, and cavity formation

さらに、上記のコホートから下記の追加解析を行った。

- (2) *Mycobacterium abscessus* および *M. kansasii* の治療反応性と予後の解析 (Takeda K, et al. *Respir Investig* 2026; 64: 101358.) : 日本では検出頻度が少ない *M. abscessus* および *M. kansasii* が 32 例ずつ含まれていた。これらの症例の患者背景、治療内容、長期予後について解析した。菌種別では、*M. abscessus* が最も予後不良であった。
- (3) 肺 *M. avium* complex 症 (MAC-PD) の新たな予後予測スコアの開発・検証 (Takeda K, et al. *Sci Rep* 2025; 15: 28539.) : 65 歳以上、男性、間質性肺疾患、血清アルブミン<3.5 g/dL からなる MAC prognostic score モデルを作成した。スコア 3 以上では予後が不良だった。日本人 MAC-PD で作成されたスコアであり、既知の BACES score と同等以上の予後予測スコアとして適応できる。
- (4) NTM-PD に対する経過観察 (watchful waiting) が選択された患者背景と予後の解析 (論文投稿中) : NTM-PD は診断後に治療を行わない例も多く、経過観察を選択された患者がその後どのような転機を辿るかを解析した。若年、低体重、糖尿病、有症状、空洞性病変、喀痰抗酸菌塗抹検査陽性の患者で治療を導入されていた。経過観察後に治療を導入した症例でも、生命予後に影響はなかった。

宿主因子に着目した研究として、下記が進行中である。

(5) 血清・BALF 中の可溶性 CD30、末梢血中の CD153+CD4+細胞数を用いた宿主側因子の評価：探索的に健常人および NTM-PD 患者の血清可溶性 CD30 を測定した。NTM-PD では健常人と比較し可溶性 CD30 が低値であることが示唆された (Figure 2)。

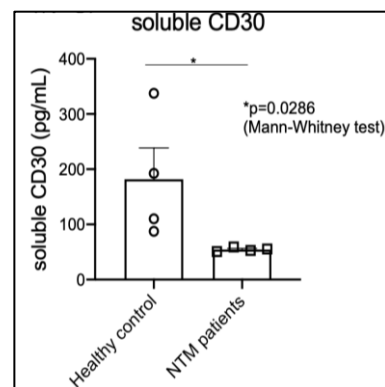


Figure 2. Serum soluble CD30 with or without NTM-PD patients

令和 7 年度（2025 年度）大分大学グローバル感染症研究センター  
共同研究 成果報告書

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                           |             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------|
| 採択番号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2024B09                                                   |             |
| 申請者（研究代表者）に関する事項                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 氏 名                                                       | 齊藤 信夫       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 所属機関名                                                     | 長崎大学熱帯医学研究所 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 職 名                                                       | 准教授         |
| 研究課題名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 迅速診断キットを活用したゲノムサーベイランス体制構築によるアフリカにおける狂犬病ウイルスのスピルオーバーの実態解明 |             |
| 研究期間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2024年度～2025年度（2年間）                                        |             |
| 本センター担当教員                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 西園 晃、君付和範、河本聡志                                            |             |
| 令和 7 年度（2025 年度）研究成果の概要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                           |             |
| <p>本共同研究では、迅速診断キット（LFD）を活用した狂犬病ウイルスのゲノムサーベイランス手法をアフリカで展開することを目指し、ケニアにおける研究実施基盤の整備と、大分大学における遺伝子解析基盤の構築を進めた。</p> <p>今年度は、まずケニアでの研究実施に必要な倫理審査および研究許可を取得した。具体的には、2025 年 2 月 27 日にナイロビ大学獣医学部倫理委員会の承認を取得し、さらに 2025 年 5 月 11 日に NACOSTI 承認を得た。これにより、ケニア国内での検体取扱い、現地研修、検査体制整備を進めるための基盤が整備された。加えて、ケニア・Kabete の National Veterinary Reference Laboratory（NVRL）において、狂犬病迅速診断キットの使用方法、バイオセーフティ、脳検体の採取法等に関する現地研修を実施し、地方検査施設および関連機関の人材育成を進めた。さらに、NVRL に保存されている約 200 検体を用いて LFD を実施し、これらを対象とした N 遺伝子解析を進めた。これらの活動は、今後ケニアにおいて LFD を用いた広域サーベイランスを進めるための基礎的データと運用体制の整備に寄与した。</p> <p>本共同研究費による主要な成果は、大分大学における LFD 由来検体を用いた WGS 解析基盤の構築である。具体的には、amplicon sequencing による WGS 条件の設定を進め、LFD 由来 RNA を用いた全ゲノム解析の実装可能性を検討した。また、フィリピン由来の陽性 LFD 検体を用いた解析を通じて、LFD 由来 WGS により、特定地域における狂犬病ウイルスの侵入経路および侵入時期の推定が可能であることを示した。これは、LFD を検体搬送媒体として活用しながら、詳細な分子疫学解析まで接続できることを示す成果であり、ケニアでの本格展開に向けた技術的基盤を強化するものである。現在、これらの成果は論文として取りまとめを進めている（Kimitsuki et al., 投稿中）。</p> |                                                           |             |

令和7年度（2025年度）大分大学グローバル感染症研究センター  
共同研究 成果報告書

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                     |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| 採択番号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2024B12                             |                 |
| 申請者（研究代表者）に関する事項                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 氏 名                                 | 松田 一希           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 所属機関名                               | 京都大学 野生動物研究センター |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 職 名                                 | 教授              |
| 研究課題名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 霊長類と蚊の生態学的相互作用:サルマラリア対策のための総合的アプローチ |                 |
| 研究期間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2024年度～2025年度（2年間）                  |                 |
| 本センター担当教員                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 八尋 隆明                               |                 |
| 令和7年度（2025年度）研究成果の概要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                     |                 |
| <p>通常のマラリア感染はヒト-ヒト間に限定されるのに対し、サルマラリアはヒト-サル間で感染する。そのため、従来のマラリア対策のみでは十分な制御が困難であり、媒介蚊、野生霊長類、ヒトとの接触構造を統合的に理解する必要がある。本年度は、マレーシア・サバ州キナバタンガン下流域において継続的な野外調査を実施し、霊長類と蚊との生態学的相互作用を解析した。特に、先の研究で採集した蚊試料の統合解析を進め、媒介蚊群集の空間分布とサルマラリア感染リスクとの関連を詳細に検討した。その成果をまとめた論文“Spatial patterns of mosquito communities and monkey malaria vectors in a tropical riverine forest in Sabah, Malaysian Borneo”をプレプリントとして公開し、現在査読付き国際誌へ投稿中である。</p> <p>本研究では、河川からの距離（0m, 250m, 500m）および地上・樹上という垂直構造を考慮した長期的蚊トラップ調査を実施した。その結果、合計 9,928 個体の蚊を採集し、その大半はイエカ属であった一方、サルマラリア媒介種として重要な <i>Anopheles balabacensis</i> を含むハマダラカ属 6 種を確認した。また、<i>Anopheles balabacensis</i> からサルマラリア原虫 DNA を検出した。さらに、統計モデル解析により、蚊の分布は短期的な温湿度変動よりも、河川近接性や地上・樹上構造といった空間要因に強く規定されることが示唆された。これらの成果は、河川沿い森林が霊長類・媒介蚊・ヒト活動の接点として重要である可能性を示している。</p> <p>加えて、本年度は探索的研究として、テングザルおよびオランウータンの糞試料を用いた感染症・寄生虫研究にも着手した。特にテングザルについては、腸内寄生虫感染と群れサイズ、社会構造、環境攪乱との関係を分析することに着手した。解析では、<i>Trichuris</i> sp.、<i>Strongyloides fuelleborni</i>、<i>Oesophagostomum aculeatum</i> など複数の主要寄生虫群を検出し、特に <i>Trichuris</i> sp. は群れサイズが大きいほど感染強度が増加する一方、<i>Oesophagostomum aculeatum</i> は比較的人為攪乱の少ない上流域で多い傾向が示された。これらの結果は、宿主の社会構造や環境変化が、寄生虫種ごとに異なる形で感染動態へ影響する可能性を示唆している。また、オランウータン糞試料についても現在解析を進めており、野生大型霊長類を対象とした新興・再興感染症研究への展開が期待される。</p> <p>本年度は、大分大学グローバル感染症研究センターにおいて研究交流セミナーを開催し、本研究成果を発表した。寄生虫学、感染症学など異分野の研究者との議論を通じて、野生霊長類を対象とした感染症研究の学際的展開に向けた新たな連携可能性を確認することができた。なお、センター所有機器を用いた網羅的分子解析については、試料輸出許可等の問題もあり本年度中には実施に至らなかったが、今後は iSeq 100 シーケンサーシステム（illumina）等を活用した野生霊長類由来病原体の包括的解析へ発展させることを検討している。</p> |                                     |                 |

令和7年度（2025年度）大分大学グローバル感染症研究センター  
共同研究 成果報告書

|                  |                              |                 |
|------------------|------------------------------|-----------------|
| 採択番号             | 2024B14                      |                 |
| 申請者（研究代表者）に関する事項 | 氏 名                          | 山田 健太郎          |
|                  | 所属機関名                        | 国立大学法人 宮崎大学 農学部 |
|                  | 職 名                          | 教授              |
| 研究課題名            | 遺伝子組換え型腫瘍溶解性レオウイルスの製剤化に向けた研究 |                 |
| 研究期間             | 2024年度～2025年度（2年間）           |                 |
| 本センター担当教員        | 衛藤 剛                         |                 |

令和7年度（2025年度）研究成果の概要

本研究課題では難治性がん治療における蛍光蛋白質発現組換えレオウイルスの実用化を目的としている。今年度は組換えレオウイルスの作成について、宮崎大学において遺伝子組換え実験の承認が得られたため、図1に示すようにウイルスゲノムに対してコドン最適化された蛍光蛋白質遺伝子（BDFP1.8もしくはKillerRed）がM1分節ゲノム3'側もしくはS2分節ゲノム3'側にT2A配列を介して挿入された組換えレオウイルスの作成を試み、その結果、4株とも回収に成功した。得られた組換えウイルスの培養細胞での増殖は良好で、いずれも培養上清中のウイルス力価は $10^9$  TCID<sub>50</sub>/mLより高い力価を示した。また、各組換えレオウイルスについて大量培養と濃縮を行い、動物実験での使用に資する $10^{10}$ ～ $10^{11}$  TCID<sub>50</sub>/mLを示すストックウイルスが得られた。組換えレオウイルスについて、RNA抽出精製を行い、ウイルス分節ゲノムRNAの電気泳動を行なったところ、いずれも想定通りのバンドパターンが得られ、挿入遺伝子の欠損等は確認されなかった（図2）。さらに、組換えレオウイルスは4種類のイヌ由来腫瘍細胞株（肺癌細胞、乳腺腫瘍細胞、繊維肉腫細胞および尿路上皮癌細胞）に高い感染性を示し、感染細胞における蛍光発現に加え、細胞変性効果（CPE）も確認された（図3）。組換えレオウイルスにおける挿入遺伝子の安定性について、連続継代実験による検証を行なった。結果として4代目継代時点でも、感染細胞における良好な蛍光発現が確認された。これに関しては今後、ウイルス分節ゲノムRNAの電気泳動を行い、挿入遺伝子の安定性を確認する予定である。以上により、実用化に資する蛍光蛋白質発現組換えレオウイルスの作成に成功した。次年度は担がんマウスを用いて、作成した組換えレオウイルスの腫瘍イメージングや抗腫瘍効果について検証する予定である。

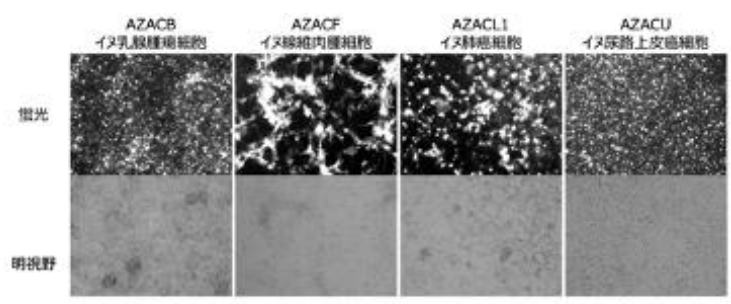
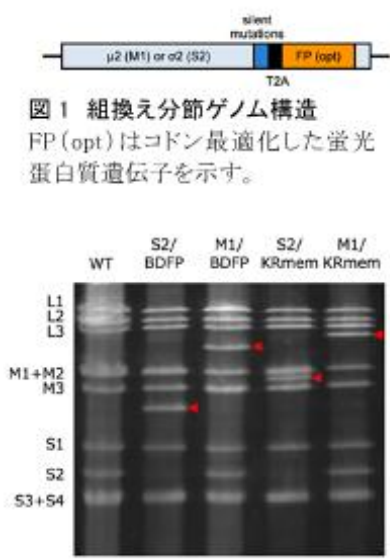


図3 組換えレオウイルス (S2/KillerRed) のイヌ由来腫瘍細胞株への感染性

図2 ウイルスゲノム分節 RNA の電気泳動  
赤矢印は遺伝子挿入により移動度が変化したバンドを示す。

令和 7 年度（2025 年度）大分大学グローバル感染症研究センター  
共同研究 成果報告書

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                  |                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------|
| 採択番号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2024B17                          |                  |
| 申請者（研究代表者）に関する事項                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 氏 名                              | 港 雄介             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 所属機関名                            | 藤田医科大学 感染症研究センター |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 職 名                              | 准教授              |
| 研究課題名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 難治性細菌感染症に対して普遍的効果を示す抗菌薬創薬を目指した研究 |                  |
| 研究期間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2024年度～2025年度（2年間）               |                  |
| 本センター担当教員                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 河本 聡志、小宮 幸作                      |                  |
| 令和 7 年度（2025 年度）研究成果の概要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                  |                  |
| <p>令和 7 年度は、貴センターを訪問し、本共同研究における NTM 菌株の収集方法および解析方法について、センター教員と具体的な議論を行った。これらの議論に基づき、今後貴センターから分与を受ける NTM 臨床分離株の解析に向け、必要となる実験プロトコルの確立を進めた。</p> <p>令和 6 年度には、NTM 臨床分離株を用いてクラリスロマイシンとエタンブトールの併用活性評価を実施し、申請者が確立したプロトコルにより、菌株によって異なる併用活性を検出できることを確認した。この成果は山谷先生が執筆した論文に反映され、令和 7 年度に論文投稿されている。</p> <p>当初計画では、令和 7 年度中に貴センターから菌株提供体制を整備し、少なくとも 2 株についてゲノム解析および細菌学的解析を行う予定であった。現時点で提供体制自体は確立したものの、菌株の輸送が未完了であり、年度内の分与完了を目指して調整を進めている。</p> <p>令和 7 年度は、NTM 菌株の解析方法に関する研究として、他施設から分与を受けた NTM 臨床分離株を用い、①抗菌薬感受性測定における培地条件の検討、②標準株を用いた抗菌薬耐性遺伝子の網羅的解析を実施した。①では、臨床検査ツールであるブロスミック SGM で薬剤感受性を示した難治性 NTM 臨床分離株の中から、異なる培地条件での評価により薬剤耐性を示す株を新たに見出した。②では、NTM 菌が自然耐性を示す抗結核薬を対象に解析を進め、リファンピシン、イソニアジド、エチオナミド、パラアミノサリチル酸について、これまで未解明であった自然耐性機構の全容を明らかにした。特にリファンピシンおよびエチオナミドについては、一部の遺伝子型を有する NTM 菌において耐性機構を回避できる可能性を見出しており、貴センターから分与予定の株のゲノム解析でも注目すべきポイントとして位置付けている。</p> |                                  |                  |

Report for Joint Research Fiscal Year 2025

|                                     |                                                                                                                 |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adoption number                     | 2024B20                                                                                                         |
| Name                                | Boldbaatar Gantuya                                                                                              |
| Affiliated Organization             | Mongolian National University of Medical Sciences, Mongolia-Japan University Hospital, Endoscopy Center         |
| Job Title                           | Lecturer, Physician                                                                                             |
| Research Topic                      | Gastric mucosal Epstein-Barr virus infection in Mongolian patients with gastric cancer and precursor conditions |
| Research Period                     | FY2024~FY2025 (2years)                                                                                          |
| Corresponding RCGLID Faculty member | Yoshio Yamaoka                                                                                                  |

Summary of Research Results for Fiscal Year 2025

The first year's (2024~2025) project was aimed to investigate the prevalence of Epstein-Barr virus (EBV) in gastric tissue and serum samples of Mongolian patients with gastric disorders, particularly focusing on its association with the unique topographical distribution of gastric cancer (GC) in Mongolia. The final year's (2025~2026) project was aimed to investigate the EBV in gastric biopsy samples of Mongolian patients with gastric cancer and precursor conditions such as chronic gastritis with or without atrophy and intestinal metaplasia, and whether co-infection with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) affects the severity of gastric diseases.

We analyzed samples from 242 patients who underwent esophagogastroduodenoscopy. The 11 patients were excluded due to incomplete histological examination. EBV infection was assessed using real-time PCR (RT-PCR) for the EBNA1 marker (associated with latent EBV infection) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for EBV-specific IgG antibodies (EA-D IgG). *H. pylori* infection was tested based on culture, rapid urease test and histological examination. The Updated Sydney System Score was applied for histological evaluation.

The average age of the cohort was 45±15 years (range: 17–78 years). The sample included 121 females (52.5%) and 110 males (47.5%). Among the 131 evaluated samples, EBV positivity case numbers and percentages are shown based on *H. pylori* status and stomach diseases in Table 1 and Figure 1 respectively.

Table 1. EBV positivity case numbers based on *H. pylori* infection and gastric cancer status

|                         |     |            |     | Gastritis | Gastric cancer |
|-------------------------|-----|------------|-----|-----------|----------------|
| <i>H. pylori</i> status | (-) | EBV status | (-) | 48        | 35             |
|                         |     |            | (+) | 7         | 13             |
|                         | (+) | EBV status | (-) | 75        | 14             |
|                         |     |            | (+) | 36        | 3              |
| Total                   |     |            |     | 166       | 65             |

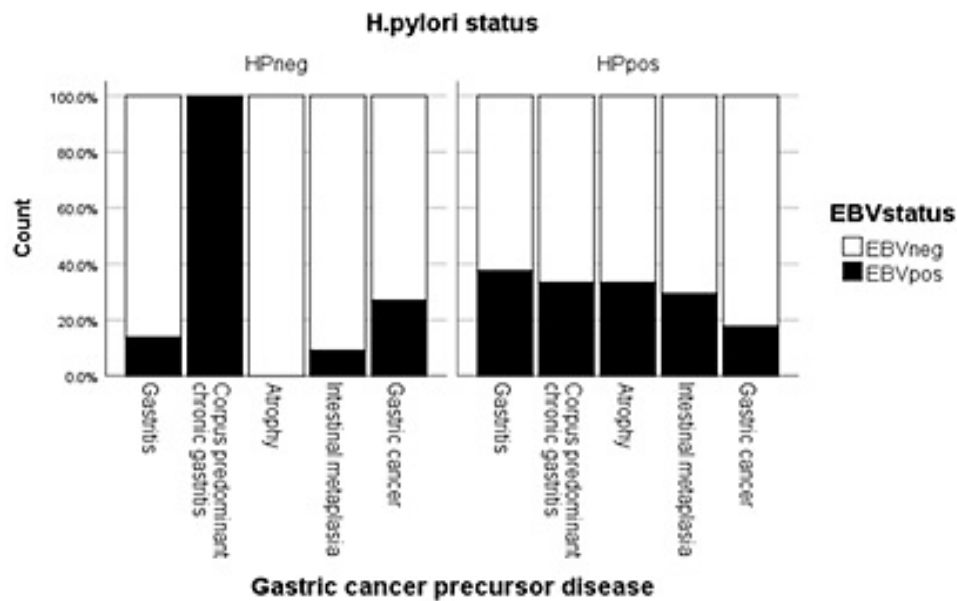


Figure 1.

### EBV positivity percentage based on H. pylori infection and disease status

Further, we examined the EBV positivity rate according to the Updated Sydney System Score regardless of gastric cancer status (Figure 2).

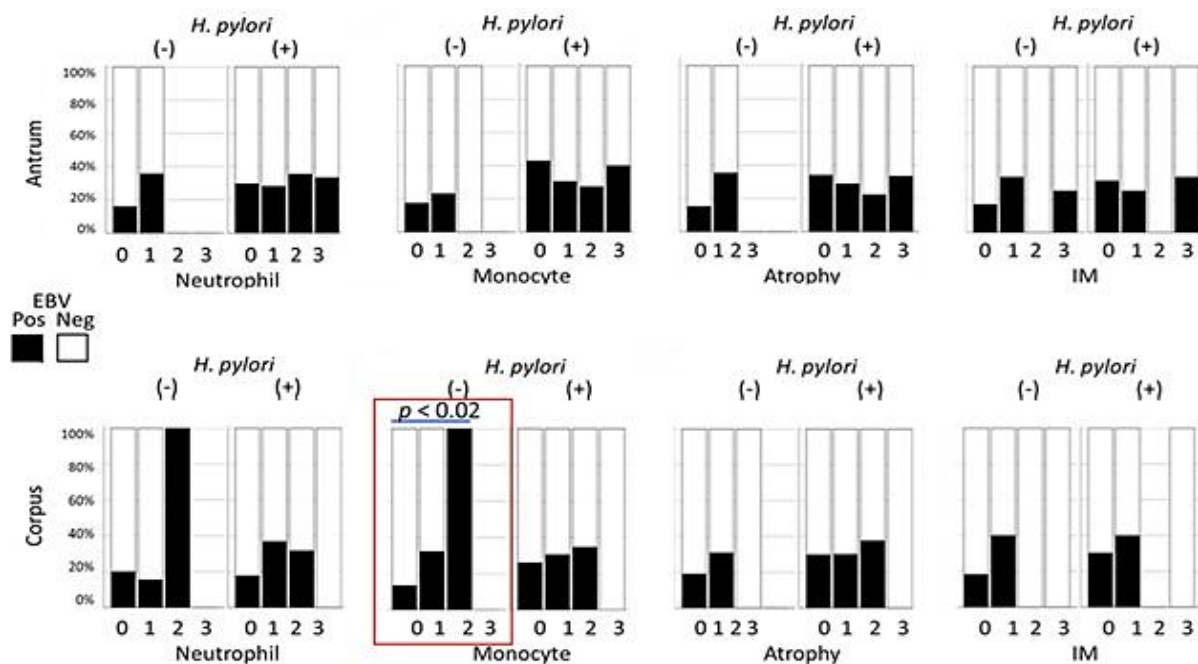
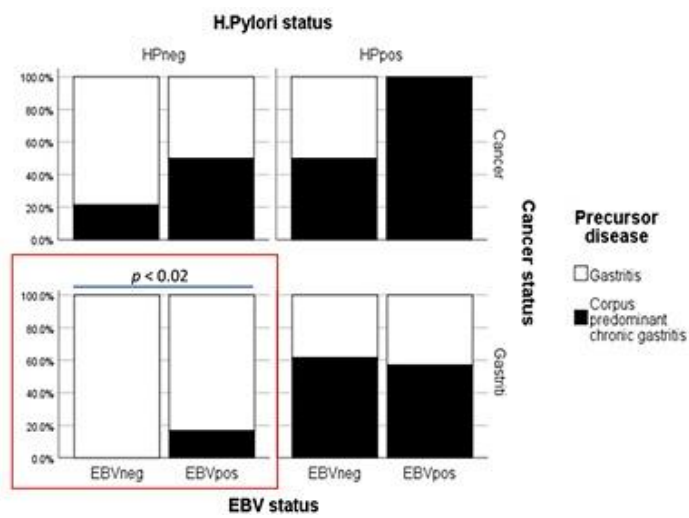


Figure 2. EBV positivity percentage based on H. pylori infection and Sydney System Score

Interestingly, among H. pylori-negative cases, the EBV-positive rate was significantly increased with the higher monocyte infiltration scores ( $p < 0.02$ ). Then we focused on the gastritis group and excluded atrophy and IM. Interestingly, EBV-associated high-risk mucosal background was corpus-predominant chronic gastritis ( $p < 0.02$ ) in the H.pylori-negative group (Figure 3).



**Figure 3. EBV positivity rate based on H. pylori infection and high-risk gastritis status**

**Conclusions :**

Compared with the gastritis group, EBV positivity was twice as high in the GC group. Regarding EBV-positive GC, we found a positive association with corpus-predominant gastritis for its precursor disease.

令和 7 年度（2025 年度）大分大学グローバル感染症研究センター  
共同研究 成果報告書

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                          |              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------|
| 採択番号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2024B21                  |              |
| 申請者（研究代表者）に関する事項                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 氏 名                      | 森 康子         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 所属機関名                    | 神戸大学大学院医学研究科 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 職 名                      | 教授           |
| 研究課題名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 免疫細胞に潜伏した HHV-6B 再活性化の解析 |              |
| 研究期間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2024 年度～2025 年度（2 年間）    |              |
| 本センター担当教員                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 緒方 正男                    |              |
| 令和 7 年度（2025 年度）研究成果の概要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                          |              |
| <p>本研究では造血幹細胞移植患者体内で起こるヒトヘルペスウイルス 6（Human Herpesvirus 6: HHV-6）の潜伏感染からの再活性化について、大分大学医学部附属病院で取得された臨床検体を用いた解析により、潜伏感染細胞を特定し、再活性化機序を解明することを目的とした。</p> <p>神戸大学大学院医学研究科等医学倫理委員会の承認を受けた研究計画（承認番号：B230057）をもとに、大分大学医学部倫理委員会においても承認を受け（承認番号：2650）、大分大学グローバル感染症センター緒方正男教授との連携により、大分大学医学部附属病院での造血幹細胞移植患者を対象とし、2026 年 3 月時点で 39 名の研究参加についての同意取得を行った。移植前および移植後に採取された血液検体を、大分大学医学部附属病院から神戸大学医学研究科へ随時発送を行っており、これまでに計 231 サンプルを取得した。またキメラ抗原受容体発現-T 細胞（CAR-T 細胞）輸注療法を受けた患者 3 名からも研究参加の同意取得を行い、これまでに計 21 サンプルを取得した。受領した血液検体を血漿と末梢血単核球に分離し、さらに末梢血単核球は細胞表面マーカー分子を標的とした磁気細胞分離法によりメモリーT 細胞とその他の細胞に分離した。各細胞画分および血漿を超低温フリーザーで保存するとともに、血漿、各細胞から DNA 抽出を行いフリーザーに保存した。これらの DNA 試料について HHV-6 ゲノムを標的とした定量 PCR を行うことで HHV-6 ゲノムの検出を行った。</p> <p>現時点で、53.8%に相当する 21 名(21/39)の血漿から HHV-6 のゲノムが検出され、検出時期は造血幹細胞移植後 3 週を中心に 2-4 週と既報と一致しており、造血幹細胞移植患者において HHV-6 の再活性化が起きていることが示唆された。一方で、CAR-T 細胞輸注療法をうけた患者にでは血漿から HHV-6 のゲノムは検出されなかった。また造血幹細胞移植患者の血漿以外のいくつかの細胞画分からも HHV-6 ゲノムの検出が認められており、引き続き、再現性の確認を進めている。</p> |                          |              |

令和7年度（2025年度）大分大学グローバル感染症研究センター  
共同研究 成果報告書

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                      |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|
| 採択番号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2025A01                              |                     |
| 申請者（研究代表者）に関する事項                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 氏 名                                  | 岡林 環樹               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 所属機関名                                | 宮崎大学 産業動物防疫リサーチセンター |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 職 名                                  | 教授                  |
| 研究課題名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 病原体ゲノム解析法を基盤とした SFTS 対策ワンヘルスネットワーク研究 |                     |
| 研究期間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2025年度（1年間）                          |                     |
| 本センター担当教員                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 西園 晃                                 |                     |
| 令和7年度（2025年度）研究成果の概要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                      |                     |
| <p>本研究では、宮崎県と大分県という隣接する2地域における野生イノシシの SFTS ウイルス（SFTSV）感染状況を、同一条件下で比較評価する初めての大規模調査を実施した。2022年11月から2025年5月にかけて収集した1,506検体について、ELISA、PRNT80（中和抗体試験）、qRT-PCR（ウイルス RNA 検出）を用い、抗体保有率およびウイルス存在を総合的に解析した。大分県におけるイノシシの検体は、大分県畜産協会の「野生獣衛生対策促進事業」の一環で採集し、大分大学グローバル感染症研究センターにて SFTSV 遺伝子/抗体保有状況調査を実施した。</p> <p>その結果、ELISA による抗体陽性率は宮崎県で 34.1%と大分県の 11.9%より有意に高値であり、両県のヒト SFTS 症例数の差（宮崎県 124 例、大分県 70 例）と一致する傾向が確認された。中和抗体陽性率（宮崎 44.2%、大分 37.0%）およびウイルス RNA 検出率（宮崎 0.57%、大分 0%）も宮崎県で高かったが、統計的有意差は見られなかった。</p> <p>さらに、地域別解析において、宮崎県では全域で 30%を超える抗体陽性率を示し、大分県では特に県南部（宮崎県に隣接）で高値（22.9%）を示すなど、野生動物の抗体保有率が地域の SFTSV 伝播状況を反映することが明らかとなった。また、ELISA 陽性と中和試験陽性の一致率は高くないものの、強陽性 ELISA は高い中和抗体陽性率（90.9%）と対応していた。</p> <p>以上より、本研究は、野生イノシシを対象とした ELISA サーベイランスが地域の SFTSV 感染リスク評価に有効であることを科学的に示した。これは、SFTS 流行地域のリスク監視体制強化に寄与するとともに、今後の公衆衛生施策（ヒト発生予測、獣医公衆衛生、媒介動物モニタリング）に資する重要な成果である。</p> |                                      |                     |

令和 7 年度（2025 年度）大分大学グローバル感染症研究センター  
共同研究 成果報告書

|                          |                                   |                 |
|--------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| 採択番号                     | 2025B02                           |                 |
| 申請者（研究<br>代表者）に関<br>する事項 | 氏 名                               | 河津 信一郎          |
|                          | 所属機関名                             | 帯広畜産大学原虫病研究センター |
|                          | 職 名                               | 教授              |
| 研究課題名                    | メコン住血吸虫 SEA 組換え体抗原の作製と ELISA への応用 |                 |
| 研究期間                     | 2025 年度（1 年間）                     |                 |
| 本センター担当教員                | 西園 晃                              |                 |

令和 7 年度（2025 年度）研究成果の概要

アジアに認められる人獣共通性の住血吸虫症（アジア型住血吸虫症）は、日本住血吸虫（*Schistosoma japonicum*）およびメコン住血吸虫（*S. mekongi*）の感染によって引き起こされる。メコン住血吸虫症は、ラオスおよびカンボジアで流行が認められる。住血吸虫症に対するワクチンは未だ開発されていないことから、第 1 選択薬である Praziquantel（PZQ）を用いた流行地住民への集団投薬（mass drug administration：MDA）が主要な寄生虫病対策となっている。この MDA を成功裏に推進するためには、流行地住民における住血吸虫症の流行状態を正確に把握し、また MDA の効果を評価するための、高感度・高精度の診断法が必要となる。そこで本共同研究では、メコン住血吸虫の虫卵由来可溶性粗抗原（SEA）の主要抗原の同定と、それらを組換え体抗原として応用する酵素抗体法（ELISA）の開発を目的とした。ラオスおよびカンボジア人の患者ならびに虫卵検査（Kato-Katz 法）が陰性である流行地住民から採取した血清パネルを用いて、SDS-PAGE/ウェスタンブロット法により、SEA 主要抗原を含む抗原分画を特定した。分子量 37kDa 領域の抗原分画を SDS-PAGE ゲルから切り出し、そこに含まれる抗原分子を LC-MS/MS 質量分析法を用いて同定した。LC-MS/MS 質量分析の結果から、3 種類の SEA 主要抗原候補分子（Fructose-bisphosphate aldolase（FBPA）：A0AAE1ZBS0；SHSP domain-containing protein: A0AAE2D517；Malate dehydrogenase: A0AAE1Z950）を選定した。FBPA の組換え体抗原（rSmekFBPA）の性能を ELISA で評価した結果、感度が低く、改良が必要なが示唆された（図 1 および表 1）。そこで、3 種類の候補分子のアミノ酸配列から、肝吸虫（*Opisthorchis viverrini*：*S. mekongi* と分布を同じくする吸虫）との相同性が「低」、宿主（哺乳動物）との相同性が「低」、かつ B 細胞（抗体惹起）のエピトープを含むペプチドの組換え体抗原を作製するために、7 種類の発現プラスミドを作製した。現在、ペプチドの組換え体抗原の性能を ELISA で評価するために、抗原の作製を行っている。

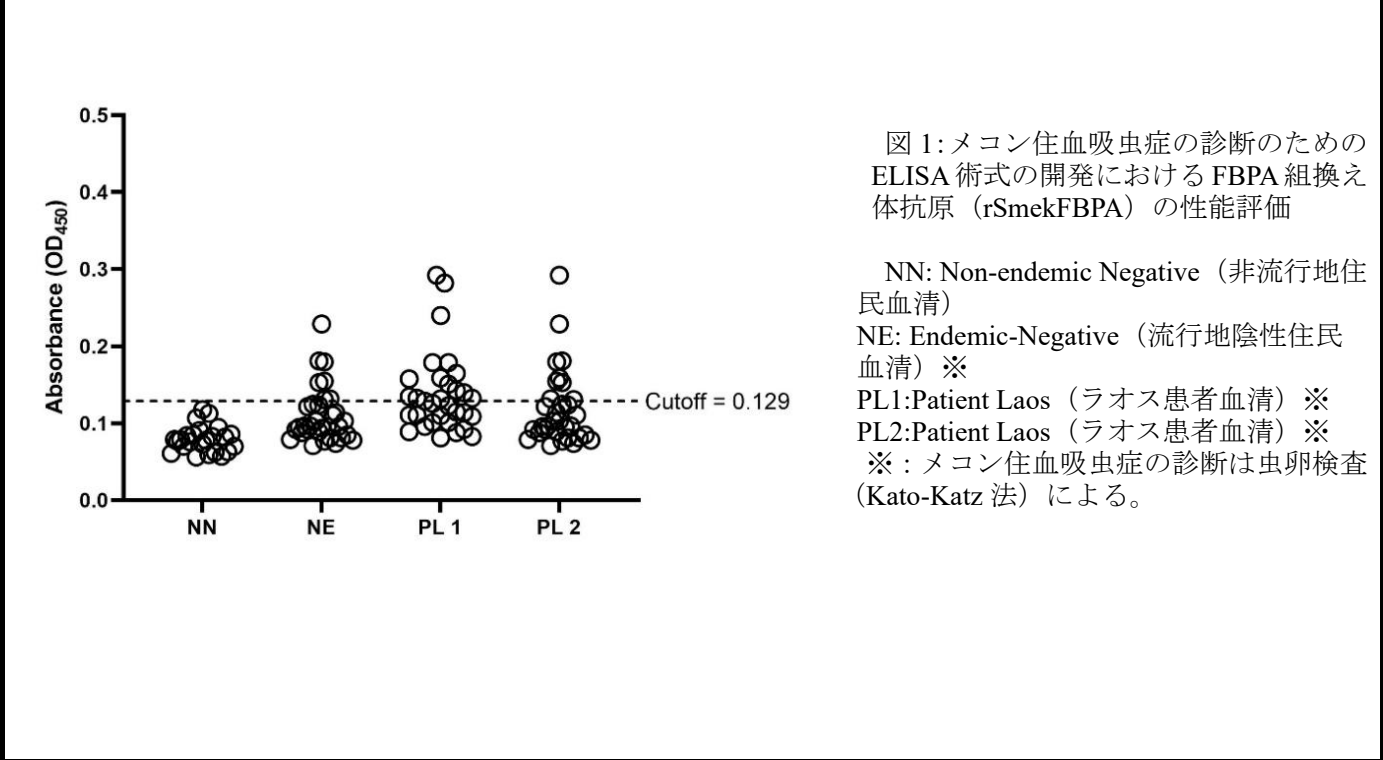


表 1 : FBPA 組換え体抗原 (rSmekFBPA) の性能評価

| Antigen       | Sensitivity (%) | Specificity (%) | Cross-reaction rate with OV (%) | Notes                  |
|---------------|-----------------|-----------------|---------------------------------|------------------------|
| Smek SEA      | 91.5            | 69.4            | 40                              |                        |
| rSmek Enolase | 23.5            | 31.1            | not checked                     |                        |
| rSmek TPx-1   | 100             | 92.6            | 84.4                            |                        |
| rSj TPx-1     | 99.2            | 78.8            | 75                              |                        |
| rSmek FBPA    | 47.8            | 57.1            | not checked                     | *From LAO TPH1 samples |
| rSmek FBPA    | 21.7            | 71.43           | not checked                     | *From LAO TPH2 samples |

Smek: *Schistosoma mekongi*

Sj: *S. japonicum*

OV: *Opisthorchis viverrini*

SEAk: Soluble Egg Antigen

TPx-1: Thioredoxin peroxidase-1

令和 7 年度（2025 年度）大分大学グローバル感染症研究センター  
共同研究 成果報告書

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                               |              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------|
| 採択番号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2025B05                       |              |
| 申請者（研究<br>代表者）に関<br>する事項                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 氏 名                           | 加賀谷 渉        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 所属機関名                         | 長崎大学 熱帯医学研究所 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 職 名                           | 助教           |
| 研究課題名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 熱帯熱マラリア原虫による長期持続感染の病態と伝播機序の解明 |              |
| 研究期間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2025年度（1年間）                   |              |
| 本センター担当教員                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 河本 聡志                         |              |
| 令和 7 年度（2025 年度）研究成果の概要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                               |              |
| <p>熱帯熱マラリア原虫による長期持続感染は、流行地における重要な感染リザーバーである一方、その成立や維持機構、伝播への寄与については十分解明されていない。本研究では、ケニア西部の前向きコホートで確認された持続感染例を対象に、原虫側・宿主側因子および伝播との関連解明を目的として研究を進めた。まず、低原虫濃度感染を含む感染動態を高精度に評価するため、18SrRNA を標的とした高感度 qPCR 系を確立し、保存サンプルを用いた原虫濃度の定量測定を開始した。これにより、従来把握が困難であった無症候・低密度感染を含め、長期にわたる原虫濃度変動を縦断的に解析する基盤を整備した。</p> <p>持続感染例の定義については、当初計画していたマイクロサテライト解析[Mulenge FM et al., Am J Trop Med Hyg 2016]について検討を進めた一方で、小規模コホートにおける解像度や低原虫濃度サンプルへの適用に限界があることが明らかとなった。この課題に対応するため、近年報告された高解像度解析手法 MAD4HatTeR [Aranda-Diaz A et al., Sci Rep 2025]の活用を新たに検討し、持続感染と再感染を識別するための解析基盤構築を進めた。これにより、原虫遺伝学的情報に基づき長期持続感染をより厳密に定義するための道筋を得た。</p> <p>さらに、持続感染中の病態変動と伝播ポテンシャルとの関連を評価するため、RNA サンプルを用いたガメトサイト濃度測定にも着手した。これにより、感染持続中の原虫増殖動態のみならず、伝播に関わる生物学的特徴の解析も可能となりつつある。以上より、本研究では長期持続感染の定義、原虫濃度動態、伝播寄与を統合的に解析するための実験・解析基盤を構築し、持続感染を規定する原虫因子および宿主因子解明に向けた研究を着実に進展させた。今後はこれらの基盤を活用し、持続感染の成立機構とその伝播上の意義の解明につなげることが期待される。</p> |                               |              |

令和 7 年度（2025 年度）大分大学グローバル感染症研究センター  
共同研究 成果報告書

|                          |                              |            |
|--------------------------|------------------------------|------------|
| 採択番号                     | 2025B06                      |            |
| 申請者（研究<br>代表者）に関<br>する事項 | 氏 名                          | 佐々木球美子     |
|                          | 所属機関名                        | 藤田医科大学 医学部 |
|                          | 職 名                          | 博士研究員      |
| 研究課題名                    | アイチウイルス複製における EGFR の役割と機能の解明 |            |
| 研究期間                     | 2025 年度 （1 年間）               |            |
| 本センター担当教員                | 河本 聡志                        |            |

令和 7 年度（2025 年度）研究成果の概要

EGFR(Epidermal growth factor receptor)は、細胞表面受容体として細胞の恒常性維持を担う重要分子である一方で、様々なウイルスの生活環で役割を果たすことが知られている。EGFR はリガンドとなる EGF が結合することで自己リン酸化により活性化するが、ウイルスの多くは感染によってリガンド非依存的に EGFR をリン酸化することで活性化された EGFR を利用していることが分かっている。我々は、EGFR がアイチウイルス(AiV)ゲノムの複製に関与し、AiV 感染細胞質内に特徴的な foci を形成することを見出した。本研究では、AiV 複製における EGFR の詳細な機能解析を進める目的で、AiV 感染による EGFR のリン酸化の有無を調べた結果、AiV 感染後に EGFR はリン酸化されるが、ウイルス除去後すぐに収束し、感染 2.5 時間後の時点でリン酸化は検出されないことが分かった。一方で、AiV 感染細胞における局在観察では、感染 2.5 時間後にウイルスタンパク質の発現と共に複製に関与する宿主ゴルジ体タンパク質 ACBD3 と EGFR の共局在が観察され、感染 4 時間後に共局在を維持した状態で EGFR foci が形成された。この時、EGFR foci は各種エンドソームマーカーとも共局在を示した。EGFR foci は、ウイルスタンパク質の発現増加に伴って細胞質へと局在が変化し、最終的にウイルスタンパク質 2B,3A と共局在し、そこにコレステロールの蓄積も認められた。複製部位に対して EGFR キナーゼ阻害剤を処理すると、ウイルスタンパク質の発現低下と共に EGFR foci の形成効率も低下し、複製部位へのコレステロール蓄積が阻害された。本研究で EGFR foci 形成に起因するタンパク質を調査した結果、3A がコレステロールの蓄積を伴った EGFR foci の形成を誘導し、2B はコレステロールを伴って EGFR と共局在を示した。

【方法】

Vero 細胞に AiV を感染後、経時的に回収した細胞ライセートに対してリン酸化 EGFR を認識する抗体を用いてウェスタンブロット法で解析した。AiV 感染細胞内における EGFR の局在は、AiV 複製部位マーカーであるウイルスタンパク質(2B,3A)或いはゴルジ体タンパク質 OSBP に対する抗体を用いて、コレステロール染色試薬である Filipin と共に免疫蛍光染色法(IF)にて観察した。EGFR キナーゼ阻害剤の複製部位への影響は、EGFR 阻害剤で処理をした Vero 細胞に AiV を感染させて IF で観察した。さらに 2B, 3A を単独で過剰発現させた細胞において EGFR の局在変化の有無を IF によって観察した。

The figure displays a 3x3 grid of immunofluorescence images. The columns are labeled 'EGFR', '2B', and 'Merge'. The rows are labeled 'Mock' and 'AiV 4h pi'. The 'Mock' row shows EGFR (green) and 2B (red) with no significant overlap in the 'Merge' column. The 'AiV 4h pi' row shows EGFR (green) and 2B (red) with significant overlap in the 'Merge' column, indicating co-localization. Scale bars are present in the bottom right of each image.

令和7年度（2025年度）大分大学グローバル感染症研究センター  
共同研究 成果報告書

|                  |                                    |           |
|------------------|------------------------------------|-----------|
| 採択番号             | 2025B07                            |           |
| 申請者（研究代表者）に関する事項 | 氏 名                                | 河村 吉紀     |
|                  | 所属機関名                              | 藤田医科大学医学部 |
|                  | 職 名                                | 准教授       |
| 研究課題名            | 胆道閉鎖症とロタウイルス感染の関連性解明を目的とした前方視的症例研究 |           |
| 研究期間             | 2025年度（1年間）                        |           |
| 本センター担当教員        | 河本 聡志                              |           |

令和7年度（2025年度）研究成果の概要

本年度は胆道閉鎖症(BA)患児においてロタウイルス(RV)-IgA 抗体陽性率が高く、RV 感染が BA 発症に関与している可能性を示唆した事を論文投稿中 (Major revision) である (表1)。しかしながら、この結果は後方視的解析によるものであったため、検体採取時期が一定でないなどの limitation があった。そのため、前方視的研究を立案、9 機関（金沢医科大学、岐阜県総合医療センター、岐阜大学、順天堂大学、長野県立こども病院、名古屋市立大学、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院、日本大学、三重大学）の協力が得られ、2025 年 10 月から対象症例の登録受付を開始している。2026 年 12 月に 1 症例 BA (RV ワクチン未接種) の登録があり、RV-IgA がベア血清で 8 倍上昇 (4 倍→32 倍)していた。今後さらなるウイルス学的解析を実施予定である。2026 年度末までに BA10 例（非 BA10 例）を目標とし症例登録予定である。

一方、2024/25 年シーズンで、RV 性胃腸炎 (RVGE) の流行がみられ、藤田医科大学で 14 例の便検体を収集した。これらの便検体を用いて G/P をタイピングしたところ、主に G8P[8]および G3P[8]が流行しており、特に 1 例では G8P[14]というまれな遺伝子型が認められた (表2)。この症例を中心として、大分大学で次世代シーケンシングによる全ゲノム解析を行い、その結果を論文報告すると共に、次シーズンも RVGE の流行状況、分子疫学状況の把握と共に BA の発生状況の推移も注視していく予定である。

| 表1. BA 群とコントロール群における血清中 RV-IgA 陽性率                        |     |         |                 |     |         |     |        |
|-----------------------------------------------------------|-----|---------|-----------------|-----|---------|-----|--------|
| BA 群 (n=17)                                               |     |         | コントロール 群 (n=16) |     |         | P 値 |        |
| (+)                                                       | (-) | 陽性率 (%) | (+)             | (-) | 陽性率 (%) |     |        |
| RV-IgA                                                    | 12  | 5       | 70.6            | 0   | 16      | 0   | <0.001 |
| Kawamura Y, et al. J Med Virol. Resubmitted the revision. |     |         |                 |     |         |     |        |

| 表2. 2024/25 年シーズンの RV 胃腸炎の遺伝子型 |   |    |            |              |     |     |
|--------------------------------|---|----|------------|--------------|-----|-----|
| 検体採取月                          | 性 | 年齢 | RV ワクチン接種歴 | RV ワクチン最終接種月 | VP7 | VP4 |
| 2024/6                         | 女 | 0  | ロタリックス     | 2024/5       | G1  | 未同定 |
| 2024/8                         | 男 | 1  | ロタリックス     | 2023/8       | G8  | P14 |
| 2024/10                        | 男 | 3  | ロタリックス     | 2021/1       | G8  | 未同定 |
| 2025/2                         | 女 | 6  | 未接種        | -            | G8  | P8  |
| 2025/2                         | 女 | 10 | 未確認        | 未確認          | G8  | P8  |
| 2025/3                         | 女 | 0  | ロタリックス     | 2025/2       | 未同定 | P8  |
| 2025/4                         | 女 | 7  | ロタリックス     | 2017/9       | G8  | P8  |
| 2025/4                         | 女 | 6  | 未接種        | -            | G3  | P8  |
| 2025/4                         | 男 | 9  | ロタテック      | 2016/2       | G3  | P8  |
| 2025/4                         | 男 | 7  | 未接種        | -            | G3  | P8  |
| 2025/5                         | 男 | 7  | ロタリックス     | 2017/8       | G3  | P8  |
| 2025/5                         | 男 | 1  | 未確認        | 未確認          | 未同定 | 未同定 |
| 2025/5                         | 男 | 7  | 未接種        | -            | G3  | P8  |
| 2025/6                         | 女 | 9  | ロタリックス     | 2016/7       | G3  | 未同定 |

令和7年度（2025年度）大分大学グローバル感染症研究センター  
共同研究 成果報告書

|                  |                              |                     |
|------------------|------------------------------|---------------------|
| 採択番号             | 2025B16                      |                     |
| 申請者（研究代表者）に関する事項 | 氏 名                          | 塩屋 幸樹               |
|                  | 所属機関名                        | 長野県立大学 健康発達学部 食健康学科 |
|                  | 職 名                          | 准教授                 |
| 研究課題名            | 発酵食品が切り開く感染症レジリエンスの新たなフロンティア |                     |
| 研究期間             | 2025年度（1年間）                  |                     |
| 本センター担当教員        | 三好 智博、三室 仁美                  |                     |

令和7年度（2025年度）研究成果の概要

ヒト消化管の細菌叢は免疫や感染防御に重要な役割を果たす一方、抗菌薬中心の感染症対策には限界がある。本研究では、発酵食品由来成分が口腔・胃・腸の細菌叢および免疫細胞に及ぼす影響を解析し、感染症レジリエンスを高める新たな感染症対策の分子基盤解明を目的としている。

まず、これまでの見出したコウジ酸のピロリ菌に対する抗菌活性について、グローバル感染症研究センターが保有する複数菌株を用いて評価した結果、菌株に依存せず抗菌作用を示すことを確認し、作用の再現性を明らかにした。

次に、酒粕、焼酎粕、ワイン粕および4種の味噌を対象に、水、50%エタノール、100%エタノール抽出液を調整し、大腸菌、ミュータンス菌（虫歯の病原菌）、表皮ブドウ球菌（皮膚常在菌）に対する影響を評価した。その結果、酒粕および麦味噌の水抽出液は、大腸菌の生育を抑制した一方、ミュータンス菌および表皮ブドウ球菌にはほとんど影響を示さなかった（図1）。また、味噌100%エタノール抽出液では、大腸菌に対して、低濃度で生育促進、高濃度で生育抑制、一方ミュータンス菌に対しては低濃度で影響なし、高濃度で生育促進効果が確認された（図2）。さらに、口腔内常在菌であるサリバリウス菌に対しては増殖促進効果が求められた。加えて、クエン酸、コハク酸、ギ酸などの代謝産物について検討した結果、0.1%添加条件において、評価した全ての菌に対して生育抑制効果を示した。さらに、センターが保有するoCelloScopeを使用し、培養初期への影響を評価した。その結果、麦味噌抽出物が大腸菌およびミュータンス菌の生育を抑制することが確認できた。

なお、ピロリ菌を用いた実験は、大分大学グローバル感染症研究センターにて、三好先生のご指導のもとに行なった。また、実験手法については三室先生に適宜アドバイスをいただいた。

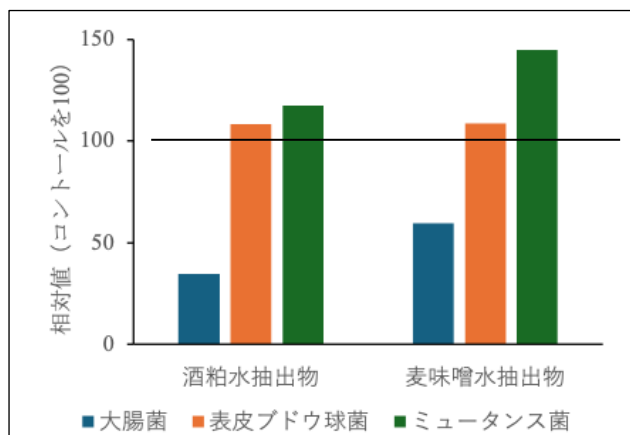


図1 水抽出部の各種菌の生育への影響

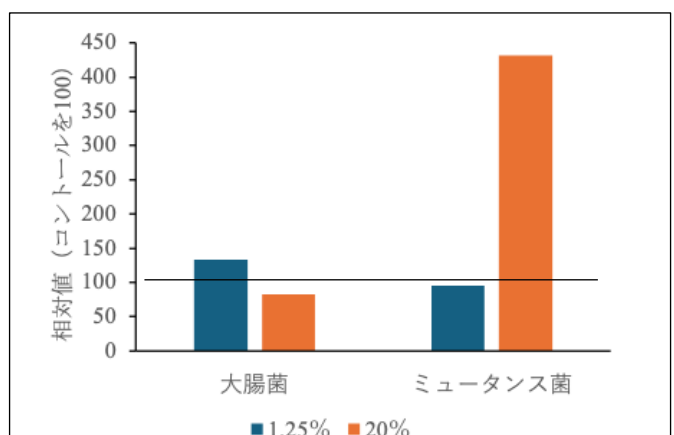


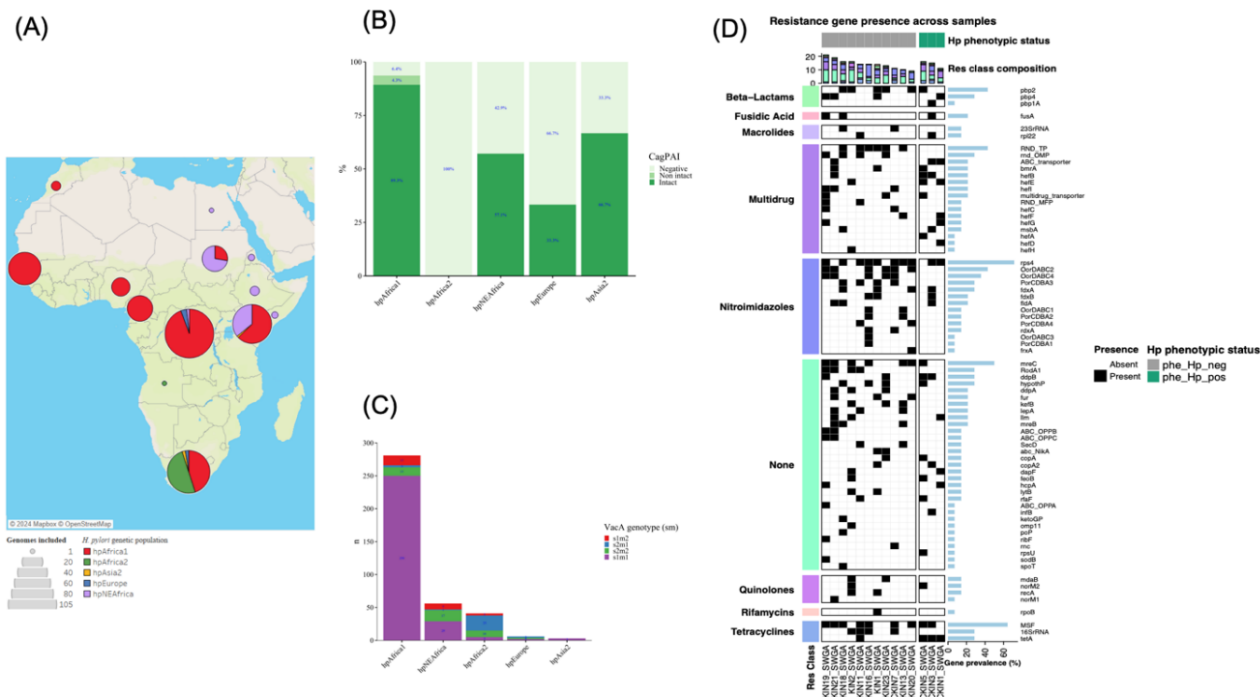
図2 エタノール抽出部の各種菌の生育への影響

Report for Joint Research Fiscal Year 2025

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adoption number                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2025B20                                                                                                         |
| Name                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | NGOC-TU, NGUYEN                                                                                                 |
| Affiliated Organization                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Van Lang University                                                                                             |
| Job Title                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Deputy Head of Department                                                                                       |
| Research Topic                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Engineering Lactobacillus plantarum for targeted delivery of antimicrobial peptides against Helicobacter pylori |
| Research Period                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | FY2025 (1year)                                                                                                  |
| Corresponding RCGLID Faculty member                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Yoshio Yamaoka                                                                                                  |
| Summary of Research Results for Fiscal Year 2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                 |
| <p>To date, the recombinant plasmid encoding an antimicrobial peptide (AMP) fused to green fluorescent protein (GFP) has been successfully constructed. The fusion design was intended to facilitate both expression monitoring and downstream functional validation. The recombinant plasmid was subsequently sub-cloned into <i>Lactobacillus plantarum</i>, a probiotic host selected for its safety profile and suitability for gastrointestinal applications. Transformation and strain establishment have been achieved, confirming the feasibility of heterologous expression of the AMP-GFP construct in <i>L. plantarum</i>.</p> <p>The current phase of the study focuses on optimizing the expression of the recombinant fusion protein in <i>L. plantarum</i>. This includes evaluation of induction conditions, expression levels, and protein stability. Following successful expression, the biological activity of the expressed antimicrobial peptide will be assessed using <i>in vitro</i> antimicrobial assays against <i>H. pylori</i>. These experiments aim to determine inhibitory efficacy and to provide initial functional validation of the recombinant system.</p> <p>It is anticipated that both expression optimization and antimicrobial activity evaluation will be completed within FY2025. The results obtained from this stage will provide a robust experimental foundation for further refinement of the recombinant system and for subsequent functional studies aimed at advancing the development of <i>L. plantarum</i> as a recombinant antimicrobial delivery platform.</p> |                                                                                                                 |

Report for Joint Research Fiscal Year 2025

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adoption number                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2025B21                                                                                                                |
| Name                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Benoit Mbiya Mukinayi                                                                                                  |
| Affiliated Organization                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | University of Mbujimayi                                                                                                |
| Job Title                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Professor of Peadiatrics                                                                                               |
| Research Topic                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Insights from an in-depth analysis of African <i>Helicobacter pylori</i> cagA based on a comprehensive genomic dataset |
| Research Period                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | FY2025 (1year)                                                                                                         |
| Corresponding RCGLID Faculty member                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Yoshio Yamaoka                                                                                                         |
| Summary of Research Results for Fiscal Year 2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                        |
| <p>During FY2025, the joint research achieved significant scientific, collaborative, and capacity-building outcomes. We analyzed an expanded genomic dataset integrating publicly available <i>Helicobacter pylori</i> sequences with newly generated genomes from multiple African settings, enabling a comprehensive assessment of population structure, diversification, and virulence gene content across the continent.</p> <p>Using advanced analytical approaches such as fineSTRUCTURE, discriminant analysis of principal components, and phylogenetic reconstruction, we identified clear lineage-specific patterns of pathogenicity. Distinct virulence hierarchies were observed among major <i>H. pylori</i> populations, notably <i>hpAfrica1</i>, <i>hpNEAfrica</i>, <i>hpAfrica2</i>, and <i>hpEurope</i>, with marked differences in the distribution of the cag pathogenicity island, CagA motifs, VacA alleles, and key outer membrane proteins. These findings provide critical insights into the biological basis of regional variability in <i>H. pylori</i>-associated disease risk and support the development of population-tailored therapeutic strategies.</p> <p>A major additional outcome in FY2025 was achieved by a Congolese PhD student affiliated with Oita University. Through the application of deep targeted sequencing, the student demonstrated that <i>H. pylori</i>-negative individuals in the RDC constitute an unexpected reservoir of antimicrobial resistance (AMR) genes. Using natural transformation experiments, he further showed that these genes are transferable and can confer phenotypically measurable drug resistance in susceptible clinical <i>H. pylori</i> strains. This discovery highlights the broader gastric microbial ecosystem as a potential contributor to AMR dissemination, extending the project's impact beyond <i>H. pylori</i> itself.</p> <p>Beyond scientific advances, the project substantially strengthened international collaboration and research capacity through hands-on training in genomics and bioinformatics. FY2025 outcomes directly supported the development of follow-on grant applications, informed discussions on AMR surveillance strategies, and laid a solid foundation for translational research in resource-limited settings. Overall, the joint research delivered high scientific value, fostered human resource development, and established a sustainable platform for future innovation and funding.</p> |                                                                                                                        |



**Figure 1. Characterization of the molecular profiles of *H. pylori* strains from African countries.** (A) Geographic origin of the strains and their population structure. (B) Distribution of the *cag* pathogenicity island (*cagPAI*) structures across African *H. pylori* populations. (C) Characteristics of the *VacA* protein among different African *H. pylori* populations. (D) Mapping of the presence or absence of antimicrobial resistance (AMR) genes in *H. pylori* strains from Congolese patients.

# 令和7年度（2025年度）大分大学グローバル感染症研究センター 共同研究 成果報告書

|                  |         |                           |
|------------------|---------|---------------------------|
| 採択番号             | 2025C02 |                           |
| 申請者（研究代表者）に関する事項 | 氏 名     | 松浪 勝義                     |
|                  | 所属機関名   | 広島大学大学院医系科学研究科            |
|                  | 職 名     | 教授                        |
| 研究課題名            |         | 天然資源由来の抗リーシュマニア活性化合物の探索研究 |
| 研究期間             |         | 2 0 2 5年度 （1年間）           |
| 本センター担当教員        |         | 小林 隆志                     |

## 令和7年度（2025年度）研究成果の概要

リーシュマニア症は、トリパノソーマ科の *Leishmania* 原虫がサシチョウバエにより媒介され、ヒトに感染する寄生虫症である。リーシュマニア症は主に、皮膚型、内臓型、粘膜皮膚型の3種類に分類され、毎年新たに70万人から100万人が感染し、2万人から3万人が亡くなっている。また、WHOにより「顧みられない熱帯病（Neglected Tropical Diseases：NTDs）」に指定され、対策が求められている。現在、既存のリーシュマニア症治療薬は主に5価アンチモン製剤や経口投与可能な Miltefosine などであるが、副作用や価格、薬剤耐性の問題から新規リーシュマニア症治療薬の開発が望まれる。そこで本研究では、新規リーシュマニア症治療薬のシード化合物を得るため、これまで詳細な成分研究が行われていないコガネノウゼン (*Handroanthus chrysotrichus*) を研究対象として活性成分研究を行うこととした。単離した化合物は種々のスペクトルデータ解析によりその化学構造を明らかにし、皮膚リーシュマニア症を引き起こす原虫である *Leishmania major* を用いて増殖阻害活性を評価した。その結果、コガネノウゼン (*Handroanthus chrysotrichus*) 材部の酢酸エチル可溶画分から10種の化合物を単離することに成功した。そのうち4種はノウゼンカズラ科からの単離報告がない化合物であった。これらの化合物に対し、抗リーシュマニア活性試験を行ったところ、4種（化合物1, 2, 3, 10）の化合物に活性が見られた。以上の結果からコガネノウゼン抽出物および4種の化合物は、抗リーシュマニア薬などのシード化合物として利用できる可能性が示唆された。

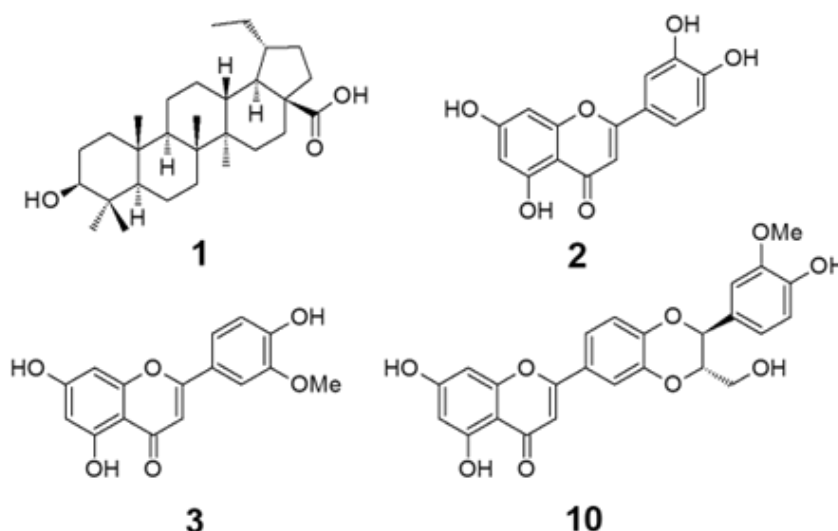


図1 単離された抗リーシュマニア活性化合物の化学構造