

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08010

研究課題名(和文)ピロリ菌感染および未感染胃癌の発症機序解明に向けたトランスオミクス解析

研究課題名(英文)Trans-Omics approach to understand the pathogenesis of H. pylori infected and uninfected gastric cancer.

研究代表者

松本 昂 (Matsumoto, Takashi)

大分大学・医学部・助教

研究者番号：50609667

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ヘリコバクター・ピロリ(ピロリ菌)と異なる機序で胃癌の発症に関与する新たな細菌を分離同定した。さらに、生体内の環境により類似する、胃オルガノイドを用いて、本菌が胃癌発症のトリガーとなるDNA二本鎖切断を活性酸素の誘導を介して引き起こすこと、さらに、DNA損傷応答経路を抑制することを明らかにした。また、ピロリ菌の外膜タンパク質の遺伝型に起因する定着機序の違いが、胃内粘膜層における環境を左右し、胃・十二指腸疾患の発症に関与すると考えられる他の細菌叢の定着や構成に影響を与えていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ピロリ菌は、胃癌や消化性潰瘍の原因微生物として広く認知され、現在、国内では積極的な内視鏡検査と除菌治療が進められている。一方で、ピロリ菌未感染胃癌や除菌後胃癌など、これまで注目されてこなかった病態の存在が浮き彫りになり、科学的な検証が必要である。本研究では、ピロリ菌以外の病原微生物の存在やその病原性を明らかにし、ピロリ菌が胃内のその他細菌叢の構成をどのように制御しているのかを実験的に示すことができた。今後、関連する胃・十二指腸疾患の臨床疫学データの蓄積が進み、予防策の立案に繋げるなど社会還元を期待する。

研究成果の概要(英文)：This study isolated and identified a novel bacterium involved in gastric cancer pathogenesis by a mechanism distinct from *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Using gastric organoids, which more closely mimic the in vivo environment, it was further shown that this bacterium induces DNA double-strand breaks, which trigger gastric cancer pathogenesis, via the induction of reactive oxygen species and also suppresses the DNA damage response pathway. It has also been suggested that the differences in the attachment mechanism due to the genotype of the outer membrane protein of *H. pylori* affect the mucosal environment of the stomach and influence the colonization and composition of other bacterial flora that may be involved in the pathogenesis of gastric and duodenal diseases.

研究分野：細菌学

キーワード：ピロリ菌感染症 胃癌 次世代シーケンス 胃オルガノイド RNA-Seq メタボロミクス

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

胃癌による年間死亡者数は、全世界で約 80 万人とも推計されており、がん関連死の死因の第 3 位である (WHO)。ヘリコバクター・ピロリ (ピロリ菌) は、胃において初めて慢性的な感染が確認された病原性細菌で、慢性胃炎や消化性腸潰瘍を経て、胃癌や胃 MALT リンパ腫等の発症を引き起こすことが明らかとされている。

ピロリ菌感染症は、全人類の約半数が感染すると推計されが、実際には、ピロリ菌感染者の数%しか胃癌を発症せず、ピロリ菌未感染胃癌や不顕性感染例なども多く存在し、必ずしもピロリ菌感染の有無みでは、その疾患発症パターンの違いを説明できない (Wroblewski LE et al., Clin Microbiol Rev. 2010)。そこで我々は、ピロリ菌の病原因子の遺伝子型が地域ごとに異なることに着目し、長年、ピロリ菌のゲノム疫学研究に取り組み、主要病原因子である CagA や DupA の構造の違いが、胃癌を含む胃・十二指腸疾患の発症に影響すること、また、ピロリ菌全ゲノム配列を用いたゲノムワイド関連解析を用いた新たな病原因子検索を実施してきた (Yamaoka Y et al., J Clin Microbiol. 1998, Gastroenterology. 2005, Microb Genom. 2021, BMC Microbiol. 2023 他)。しかしながら、モンゴルにおける実地調査では、胃癌死亡率が世界で最も高いにもかかわらず、病原因子からは弱毒型と分類されるピロリ菌株が優位であり (Yamaoka Y et al., World J Gastroenterol. 2015)、従来のピロリ菌病原因子だけでは、多彩なピロリ菌関連疾患の疾病パターンの違いを十分に説明できず、ピロリ菌以外の要因が胃癌発症に影響していることが疑われる結果であった。そこで、胃に生息するピロリ菌以外の胃細菌叢がピロリ菌と協調または対立し、胃・十二指腸疾患発症を決定しているのではないかと考え、胃マイクロバイオーーム解析を進め、これまでに、ピロリ菌未感染胃癌患者において特徴的な細菌叢の破綻とその原因と考えられる細菌の同定に至った。

2. 研究の目的

本研究では、ピロリ菌未感染胃癌患者から分離同定したエンテロコッカス菌およびピロリ菌との共感染による胃・十二指腸疾患の発症メカニズムを解明するため、胃オルガノイドを用いて感染時のゲノム不安定性とその機序を明らかにする。さらに、ピロリ菌の病原因子の有無が胃細菌叢やトランスクリプトームへ与える影響について理解することで、ピロリ菌関連疾患の発症機序の解明を目指す。

3. 研究の方法

(1) 細菌全ゲノム配列の決定

各細菌の全ゲノム配列の決定は、Oxford Nanopore Technologies Native barcoding kit および GridION を用いて長鎖配列を取得し、加えて、Illumina TruSeq Nano DNA prep および MiSeq を用いて短鎖配列を取得した。これら長鎖配列と短鎖配列を Unicycler または Trimomatic にて Hybrid Assembly を実施し、全ゲノム配列を決定した。

(2) 胃オルガノイド感染実験

健常人ボランティア胃体部および幽門部の胃粘膜上皮細胞から胃オルガノイドを樹立し (Fuchino T et al., Human Cell. 2024)、加えて、胃オルガノイドの分化増殖に必須の Wnt タンパクなど複数の増殖因子が回収可能なリコンビナント発現細胞株を複数樹立した。各種増殖因子を添加後培養し、2次元へ展開し、ピロリ菌およびエンテロコッカス菌を感染させた。DNA2 本鎖切断 (double-strand break: DSB) は、リン酸化 H2AX 発現および Cell biolabs OxiSelect

Comet Assay を用いて間接的に評価した。活性酸素 (ROS) 産生 Thermo Fisher Scientific CellRox Oxidative Stress Reagents を用いて評価した。また、感染時における ROS 活性経路の同定のため、N-acetylcysteine Can、Trion、Mannitol および Pyruvate をスカベンジャーとして用いた。

(3) 胃マイクロバイオーム解析

上部内視鏡検査により胃粘膜上皮生検(インドネシア人機能性ディスペプシア患者由来, n=66)を収集し、QIAGEN DNeasy Blood & Tissue Kit を用いて DNA を抽出した。その後、16S rRNA 遺伝子の V3-4 領域を PCR にて増幅し、Illumina TruSeq Nano DNA prep kit および MiSeq reagent V3 (PE, 600 cycles) を用いて次世代シーケンスを実施した。Quality filtering および trimming は DADA2、Taxonomy 解析および α および β 多様性は QIMME 2 パイプラインにより実施した。細菌叢の構成は ANOSIM 検定に比較した。

(4) 遺伝子欠損株による定着試験

先行研究(未発表)から、ピロリ菌のバイオフィーム形成能に関するゲノムワイド関連解析(n=144)から同定された hopF 遺伝子の遺伝子欠損株を作製し、AGS 細胞における定着能を評価した。

(5) RNA-Seq 解析

MGI Tech DNBSEQ G400 (2x100bp) にてシーケンスを実施、Quality filtering および trimming は cutadapt v4.0 および sickle v1.33 を用いて実施した。参照配列へのマッピングは、Bowtie2 および Samtools を用いて実施した。featureCounts にて Reads Per Kilobase Million (RPKM) 正規化および Transcripts Per Million (TPM) により、サンプル間の総リード数と遺伝子長で各リードカウントを補正した。Gene Cluster 3.0 および bioinfokit を用いてヒートマップ解析および Volcano プロットを作成した。

(6) メタボローム解析

ピロリ菌の培養後、培地を除去し、超純水にて洗浄し、メタノール溶液を添加し、懸濁及び 30 秒間の超音波処理を行った。内部標準物質 0.5 μ M を含んだ Milli-Q 水を加えて攪拌し、30 秒間静置した。その後、抽出液を回収し、遠心分離後、限外ろ過処理を行った。ろ液を乾固させ、再び Milli-Q 水に溶解し、キャピラリー電気泳動-フーリエ変換型質量分析計 (CE-FTMS) による測定を実施した。HMT 代謝物質ライブラリを参照し、代謝物を同定した。

4. 研究成果

これまでの胃細菌叢解析の結果から、ピロリ菌未感染胃癌患者に存在するエンテロコッカス属の細菌が顕著に存在することが分かっている (Gantuya B et al., Aliment Pharmacol Ther. 2020)。本研究では、これら患者胃ホモジネートからエンテロコッカス菌を分離培養し、全ゲノム配列を解読し、本菌が *Enterococcus hirae* (以下、エンテロコッカス菌または *Eh*) であると同定することが出来た。そこで、エンテロコッカス菌、およびピロリ菌との共感染による胃粘膜上皮細胞における炎症惹起や DNA 損傷など発がん機序について、2次元展開した胃オルガノイド感染系を樹立し、感染実験の検証に用いた (図 1)。これら胃オルガノイドでは胃粘膜細胞に

図1. 胃オルガノイドにおけるピロリ菌およびエンテロコッカス菌の感染実験

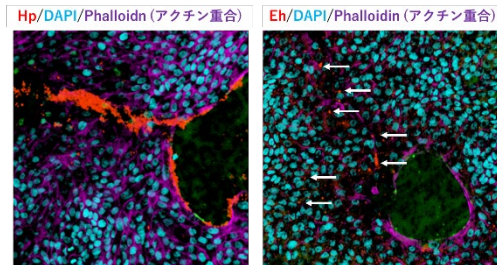
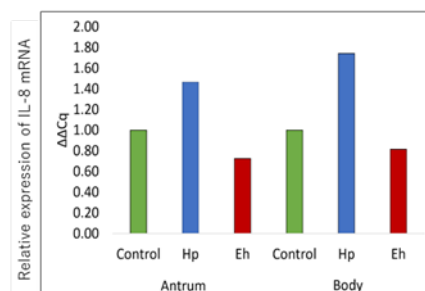


図2. 胃オルガノイドにおけるピロリ菌とエンテロコッカス菌による炎症惹起



特徴的な MUC5AC および MUC6 の発現を確認できた。また、胃体部および幽門部由来の胃オルガノイドのいずれもピロリ菌およびエンテロコッカス菌感染時に IL-8 の発現が上昇していた (図 2)。

これら細菌感染によって発がん機構に関与するゲノム不安定性を評価するため、AGS 細胞において DSB の特徴であるリン酸化 H2AX の経時的検出 (図 3. A) Comet Assay による DSB 可視化 (図 3. B および C) をピロリ菌感染時、エンテロコッカス菌感染時および共感染時で比較した。ウエスタンブロッティングによりピロリ菌およびエンテロコッカス菌感染から 24 時間後をピークに宿主リン酸化 H2AX が検出され、Comet Assay の結果からピロリ菌とエンテロコッカス菌の共感染によって DSB が促進することが示唆された。また、AGS 細胞においてピロリ菌およびエンテロコッカス菌感染時の細胞質内や核内 (ミトコンドリア) における ROS 産生を抑制した (Data not shown)。さらに各種スカベンジャーを用いた ROS 阻害実験の結果、ピロリ菌ではスーパーオキシド、ヒドロキシラジカルおよび過酸化水素が、エンテロコッカス菌ではスーパーオキシド、ヒドロキシラジカルが誘導されていることが示唆された (図 4)。

図3. ピロリ菌およびエンテロコッカス菌感染によるDSBへの影響

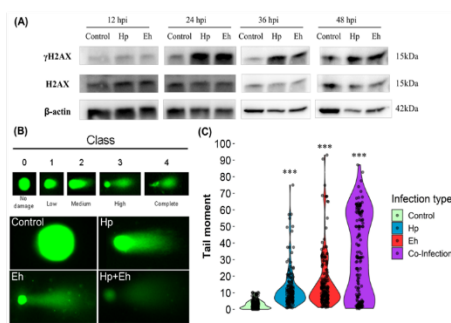
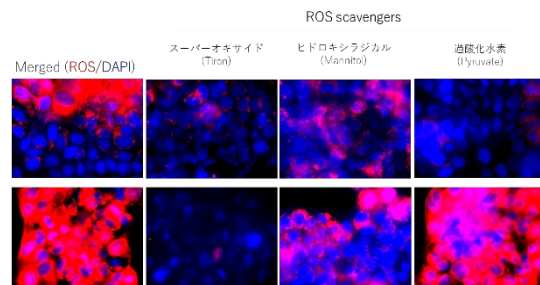
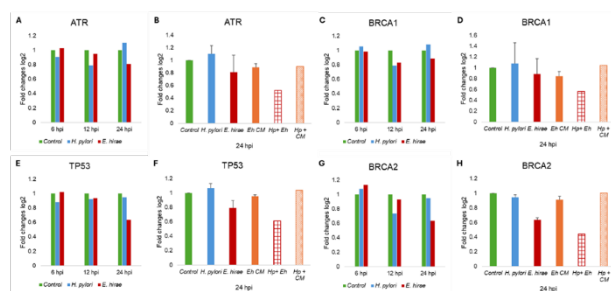


図4. 胃オルガノイドにおけるピロリ菌およびエンテロコッカス菌感染時のROS同定



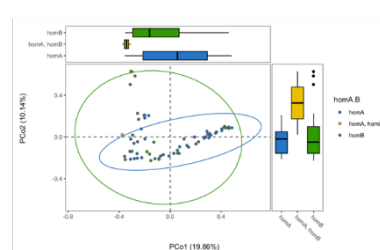
次に、トランスウェルを用いて、菌と細胞との接着を遮断し、これら病原因子が細菌の宿主細胞への接着に起因するかを評価した。その結果、ピロリ菌では、細胞接着時のみリン酸化 H2AX および IL-8 発現を誘導し、一方、エンテロコッカス菌では、細胞上清中に分泌される細胞外毒素 (3 kDa 以下の分子) がリン酸化 H2AX および IL-8 発現の誘導に関与することが明らかとなった (Data not shown) さらに、ATR、BRCA1、BRCA2、TP53 などの DNA 損傷応答 (DDR) 因子は、ピロリ菌感染 12 時間後に最も低下し、感染から 24 時間後に非感染時と同様の値に回復した。一方、エンテロコッカス菌感染時には 24 時間後も DDR 因子の発現が抑制された (図 5)。これら研究成果を、米国 Digestive Disease Week 2023 にて発表・報告した。

図5. 胃オルガノイドにおけるがん関連遺伝子の発現



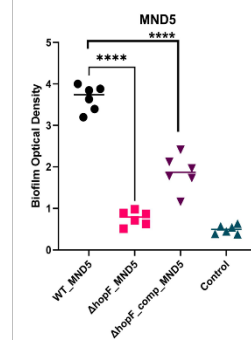
上記研究から、ピロリ菌の場合、胃粘膜上皮への定着が発がん誘導の引き金となることが示唆されたため、次に、ピロリ菌の細胞接着因子に着目し、これらが実際に他の胃細菌叢の構成に影響を与えているかどうかを細菌叢解析にて評価した。まず、ピロリ菌現感染の機能性ディスペプシア患者の胃粘膜上皮細胞から抽出した DNA を材料に、16S メタゲノム解析を実施し、Operational taxonomic unit を決定した。さらに、各患者から分離された感染したピロリ菌ゲノム解析を行い、バイオフィーム形成によって細胞接着や定着に関与する外膜タンパク質を同定した (Kartika AF et al., BMC Microbiol. 2023)。これら外膜タンパク質の内、遺伝子型が同定されたものについて、その違いによって胃細菌叢の構成に影響を与える

図6. 病原因子の違いによる胃細菌叢への影響



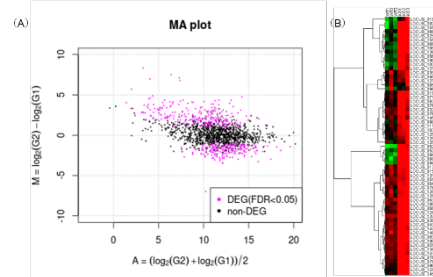
かを PCoA 解析にて検証した。その結果、感染するピロリ菌の外膜タンパク質の HomA/B や SabA on/off の遺伝子型の違いが胃内の他の細菌叢の構成に易経を与えていることが明らかになった (図 6, ***: $p < 0.05$ ANOSIM test)。また、高バイオフィーム形成能を示すピロリ菌臨床分離 (MDN5) のゲノム解析から、HopF 遺伝子 (遺伝子型が未同定の為、上記胃細菌叢解析の評価項目からは除外) の遺伝子変異の有無もピロリ菌の定着能に関与することを新たに発見し、hopF 遺伝子株および相補株を作製したところ、HopF 欠損株では、親株 (WT) と比較し、有意位にバイオフィーム形成能が低下したことを確認した (図 7, ***: $p < 0.01$ vs WT)。

図 7. ピロリ菌 HopF 遺伝子欠損株による定着性の低下



新たに同定した病原因子のその他の生理機能を探るため、HopF 欠損株を用いて RNA-Seq およびメタボローム解析を実施した。RNA-Seq 解析によるトランスクリプトーム解析では、HopF がヒドロゲナーゼ、ウレアーゼの産生にも関与していることが示唆された。また、メタボローム解析結果から、HopF 欠損株では、親株と比較し、細胞内の代謝物質が蓄積していることが伺えた (Data not shown)。以上の結果から、HopF は、宿主細胞への接着因子とは別に、細胞内輸送に関わるタンパク質の発現制御にも関与している可能性が考えられた。今後、これらタンパク質と HopF との結合等についてリコンビナントタンパク発現系を確立し、*in vitro* で検証する計画である。

図 8. ピロリ菌 HopF 遺伝子欠損株 MA plot および Heat map (G1=WT vs G2=fopF-KO)



本研究では、胃癌発症に関与するピロリ菌以外の細菌を同定し、胃オルガノイドにおいて、本菌が ROS 産生を誘導し、胃癌の原因となる DSB を引き起こすことを明らかにした。また、胃・十二指腸疾患の発症に関与すると考えられる胃細菌叢の構成には、ピロリ菌の外膜タンパク質を介した胃粘膜組織への定着性が影響を与えていることが示唆された。また、本実験で検証した HopF は、環境中の栄養素の取り込みや胃液の中和などを介して、よりピロリ菌が定着し易い状態を保っていると推察された。このように、ピロリ菌の外膜タンパク質の遺伝型に起因する定着機序の違いが、胃内粘膜層における環境を左右し、他の細菌の定着や構成に影響を与えていると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 11件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Kinoshita Keisuke, Tsukamoto Yoshiyuki, 5 authors, Matsumoto Takashi, Okamoto Kazuhisa, Motomura Mitsuteru, Fukuchi Satoshi, Sagami Ryota, Nagai Takayuki, Gotoh Yasuhiko, Fukuda Kensuke, Ogawa Ryo, Mizukami Kazuhiro, Okimoto Tadayoshi, Kodama Masaaki, Murakami Kazunari, Moriyama Masatsugu, Hijiya Naoki	4. 巻 103
2. 論文標題 Efficient Establishment of Bile-Derived Organoids From Patients With Biliary Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 100105 ~ 100105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.labinv.2023.100105	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fauzia Kartika Afrida, Aftab Hafeza, Tshibangu-Kabamba Evariste, Alfaray Ricky Indra, Saruuljavkhlán Batsaikhan, Cimuanga-Mukanya Alain, Matsumoto Takashi, Subsomwong Phawinee, Akada Junko, Miftahussurur Muhammad, Yamaoka Yoshio	4. 巻 12
2. 論文標題 Mutations Related to Antibiotics Resistance in Helicobacter pylori Clinical Isolates from Bangladesh	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Antibiotics	6. 最初と最後の頁 279 ~ 279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antibiotics12020279	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Miftahussurur Muhammad, Alfaray Ricky Indra, Fauzia Kartika Afrida, Dewayani Astri, Doohan Dalla, Waskito Langgeng Agung, Rezkitha Yudith Annisa Ayu, Utomo Didik Huswo, Somayana Gde, Fahrial Syam Ari, Lubis Masrul, Akada Junko, Matsumoto Takashi, Yamaoka Yoshio	4. 巻 163
2. 論文標題 Low-grade intestinal metaplasia in Indonesia: Insights into the expression of proinflammatory cytokines during Helicobacter pylori infection and unique East-Asian CagA characteristics	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cytokine	6. 最初と最後の頁 156122 ~ 156122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cyto.2022.156122	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sugihartono Titong, Fauzia Kartika Afrida, Miftahussurur Muhammad, Waskito Langgeng Agung, Rejeki Purwo Sri, I'tishom Reny, Alfaray Ricky Indra, Doohan Dalla, Amalia Rizki, Savitri Camilia Metadea Aji, Rezkitha Yudith Annisa Ayu, Akada Junko, Matsumoto Takashi, Yamaoka Yoshio	4. 巻 14
2. 論文標題 Analysis of gastric microbiota and Helicobacter pylori infection in gastroesophageal reflux disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gut Pathogens	6. 最初と最後の頁 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13099-022-00510-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Suzuki Rumiko, Saitou Naruya, Matsuiri Osamu, Shiota Seiji, Matsumoto Takashi, Akada Junko, Kinjo Nagisa, Kinjo Fukunori, Teruya Kuniko, Shimoji Makiko, Shiroma Akino, Kato Mototsugu, Satou Kazuhito, Hirano Takashi, Asaka Masahiro, Kryukov Kirill, Moodley Yoshan, Yamaoka Yoshio	4. 巻 25
2. 論文標題 Helicobacter pylori genomes reveal Paleolithic human migration to the east end of Asia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 104477 ~ 104477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.104477	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mori Daisuke, John Jecelyn Leaslie, Sabri Shahnaz Irwani Binti, Shaharom Saliz Mazrina Binti, Iha Hidekatsu, Yamaoka Yoshio, Matsumoto Takashi, Ahmed Kamruddin	4. 巻 2
2. 論文標題 Seroepidemiological survey of the prevalence of Helicobacter pylori infection in Sabah, Malaysia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IJID Regions	6. 最初と最後の頁 126 ~ 129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijregi.2021.12.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Subsomwong Phawinee, Doohan Dalla, Fauzia Kartika Afrida, Akada Junko, Matsumoto Takashi, Yee Than Than, Htet Kyaw, Waskito Langgeng Agung, Tuan Vo Phuoc, Uchida Tomohisa, Matsuhisa Takeshi, Yamaoka Yoshio	4. 巻 10
2. 論文標題 Next-Generation Sequencing-Based Study of Helicobacter pylori Isolates from Myanmar and Their Susceptibility to Antibiotics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 196 ~ 196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms10010196	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tuan Vo Phuoc, Yahara Koji, 9 authors, Matsumoto Takashi, 11 authors, Ogura Yoshitoshi, Hayashi Tetsuya, Toyoda Atsushi, Kobayashi Ichizo, Yamaoka Yoshio	4. 巻 7
2. 論文標題 Genome-wide association study of gastric cancer- and duodenal ulcer-derived Helicobacter pylori strains reveals discriminatory genetic variations and novel oncoprotein candidates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microbial Genomics	6. 最初と最後の頁 2021;7:000680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/mgen.0.000680	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tshibangu-Kabamba Evariste, 9 authors, Matsumoto Takashi, Akada Junko, Disashi Ghislain Tumba, Mumba Ngoyi Dieudonn, Kido Yasutoshi, Speybroeck Niko, Yamaoka Yoshio	4. 巻 15
2. 論文標題 Assessment of the diagnostic accuracy and relevance of a novel ELISA system developed for seroepidemiologic surveys of Helicobacter pylori infection in African settings	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS Neglected Tropical Diseases	6. 最初と最後の頁 e0009763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pntd.0009763	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Saruuljavkhan Batsaikhan, Alfaray Ricky Indra, Oyuntsetseg Khasag, Gantuya Boldbaatar, Khangai Ayush, Renchinsengee Namsrai, Matsumoto Takashi, Akada Junko, Azzaya Dashdorj, Davaadorj Duger, Yamaoka Yoshio	4. 巻 15
2. 論文標題 Study of Helicobacter pylori Isolated from a High-Gastric-Cancer-Risk Population: Unveiling the Comprehensive Analysis of Virulence-Associated Genes including Secretion Systems, and Genome-Wide Association Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4528 ~ 4528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15184528	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Alfaray Ricky Indra, Saruuljavkhan Batsaikhan, Fauzia Kartika Afrida, Torres Roberto C., Thorell Kaisa, Dewi Selva Rosyta, Kryukov Kirill A., Matsumoto Takashi, Akada Junko, Vilaichone Ratha-korn, Miftahussurur Muhammad, Yamaoka Yoshio	4. 巻 12
2. 論文標題 Global Antimicrobial Resistance Gene Study of Helicobacter pylori: Comparison of Detection Tools, ARG and Efflux Pump Gene Analysis, Worldwide Epidemiological Distribution, and Information Related to the Antimicrobial-Resistant Phenotype	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Antibiotics	6. 最初と最後の頁 1118 ~ 1118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antibiotics12071118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fauzia Kartika Afrida, Aftab Hafeza, Miftahussurur Muhammad, Waskito Langgeng Agung, Tuan Vo Phuoc, Alfaray Ricky Indra, Matsumoto Takashi, Yurugi Michiyuki, Subsomwong Phawinee, Kabamba Evariste Tshibangu, Akada Junko, Yamaoka Yoshio	4. 巻 23
2. 論文標題 Genetic determinants of Biofilm formation of Helicobacter pylori using whole-genome sequencing	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Microbiology	6. 最初と最後の頁 159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12866-023-02889-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fuchino T, Kurogi S, Tsukamoto Y, Shibata T, Fumoto S, Fujishima H, Kinoshita K, Hirashita Y, Fukuda M, Nakada C, Itai Y, Suzuki K, Uchida T, Shiroshita H, Matsumoto T, Yamaoka Y, Tsutsumi K, Fukuda K, Ogawa R, Mizukami K, Kodama M, Inomata M, Murakami K, Moriyama M, Hijiya N.	4. 巻 37
2. 論文標題 Characterization of residual cancer by comparison of a pair of organoids established from a patient with esophageal squamous cell carcinoma before and after neoadjuvant chemotherapy	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 491 ~ 501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-023-01020-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Fauzia KA, Matsumoto T, Akada J, Yonezawa H, Kamiya S, Yamaoka Y.
2. 発表標題 Biofilm Formation and antibiotic resistance phenotype of Helicobacter pylori clinical isolates.
3. 学会等名 The 18th Japan-Korea H. pylori Joint Symposium. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Alfaray RI, Batsaikhan S, Fauzia KA, Akada J, Matsumoto T, Yamaoka Y
2. 発表標題 The impact of mobile genetic elements and toxin-antitoxin system on Helicobacter pylori adaptability and antimicrobial resistance: A wisdom from Japan-South Korea whole-genome sequence collection.
3. 学会等名 The 18th Japan-Korea H. pylori Joint Symposium. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1 . 発表者名 Batsaikhan S, Alfaray RI, Matsumoto T, Akada J, Yamaoka Y.
2 . 発表標題 Identification of the Helicobacter pylori genomic islands in a high gastric cancer region.
3 . 学会等名 The 18th Japan-Korea H. pylori Joint Symposium. (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Alfaray IR, Saruuljavkhlan B, Fauzia KA, Matsumoto T, Yamaoka Y.
2 . 発表標題 Global genome study of helicobacter pylori phage opens new paradigm on their worldwide distribution, genetic feature, and impacts on antimicrobial resistance, disease advancement, and achievement for phage-based therapy
3 . 学会等名 International Digestive Disease Forum (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Fauzia, Kartika Afrida, Hafeza Aftab, Evariste Tshibangu-Kabamba, Ricky Indra Alfaray, Batsaikhan Saruuljavkhlan, Alain Cimuanga-Mukanya, Takashi Matsumoto, Phawinee Subsomwong, Junko Akada, Muhammad Miftahussurur, and Yoshio Yamaoka
2 . 発表標題 Mutations Related to Antibiotics Resistance in Helicobacter pylori Clinical Isolates from Bangladesh.
3 . 学会等名 International Symposium on Helicobacter and Upper Gastrointestinal Disease (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Kartika Afrida Fauzia, Yuri Sugawara, Mayu Obata, Rizki Amalia, Ricky Indra Alfaray, Camilia Metadea, Junko Akada, Takashi Matsumoto, Muhammad Miftahussurur, Yoshio Yamaoka
2 . 発表標題 Outer membrane protein HopF is involved in biofilm formation and virulence in Helicobacter pylori.
3 . 学会等名 The 19th Korea-Japan H. pylori Joint Symposium, Gut and liver (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1. 発表者名 Saruuljavkhlan B, Gantuya B, Akada J, Matsumoto T, Alfaray RI, Oyuntsetseg K, Yamaoka Y.
2. 発表標題 A novel pathogen enterococcus hirae induced dysbiosis in the stomach and the genomic instability to promote gastric cancer.
3. 学会等名 International Digestive Disease Forum (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takashi Matsumoto
2. 発表標題 Next Generation Sequencing Technique of H. pylori Infection and Gastric Microbiome
3. 学会等名 Univeristas Airlangga and Oita University 1st Joint symposium & workshop in Medicine. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Matsumoto
2. 発表標題 H. pylori Infection and Gastric Microbiome
3. 学会等名 Chulalongkorn University-Oita University Joint Mini-Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Matsumoto
2. 発表標題 Introduction of gastric microbiome study: from basis to study example
3. 学会等名 Basic Research for Young Scientist (BAYONET) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Saruuljavkhlan B, Matsumoto T, Yamaoka Y.
2. 発表標題 Digestive Disease Week 2023
3. 学会等名 Entrococcus Hirae Attenuates chemokine and Induces Dna Damage In Gastric Epithelial Cell
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Saruuljavkhlan B, Matsumoto T, Yamaoka Y.
2. 発表標題 Comprehensive genomic analysis of helicobacter pylori in highand low gastric cancer risk populations
3. 学会等名 Asian Pacific Digestive Week 2023
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大分大学医学部環境予防医学講座 https://oitadepm.com/ Researchmap https://researchmap.jp/-oita-u%5Ematsumoto SATREPS https://satreps-oitauniv.com/ 研究室ホームページ https://oitadepm.com/ Researchmap https://researchmap.jp/-oita-u%5Ematsumoto 日本の研究.com https://research-er.jp/researchers/view/589799
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	塚本 善之 (Tsukamoto Yoshiyuki) (00433053)	大分大学・医学部・助教 (17501)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山岡 吉生 (Yamaoka Yoshio) (00544248)	大分大学・医学部・教授 (17501)	
研究分担者	赤田 純子 (Akada Junko) (30346548)	大分大学・医学部・助教 (17501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関