

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16182

研究課題名（和文）胃マイクロバイオーム解析によるピロリ菌関連疾患の疾病パターンの決定

研究課題名（英文）The human stomach microbiome and Helicobacter pylori infection.

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）：ヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）は、人類の約半数の胃に感染する病原性細菌であり、胃癌などの胃・十二指腸疾患の発症に関わる。しかし、全てのピロリ菌感染者が胃癌を発症するわけではなく、不顕性感染例が多く存在する。さらに、これら疾患の発症率には、地域差があるなど、ピロリ菌関連疾患の発症機序には不明な点が多い。そこで我々は、これらを決定する一因として、胃に独自に生息する細菌叢（胃細菌叢）に焦点を当て、ピロリ菌感染と胃細菌叢の構成、ピロリ菌の定着性、胃癌やその他胃・十二指腸疾患発症における影響について研究に取り組む。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ピロリ菌の発見まで、“胃は無菌である”と長らく信じられてきた。本研究では、次世代シーケンス技術を応用した高解像度のゲノム解析を実施し、胃に生息する独自の細菌叢を同定することに成功した。また、アジア・アフリカ諸国との国際共同研究を遂行し、ピロリ菌の病原性だけでなく、胃細菌叢の構成も地域的に異なるという新たな知見を得ることができた。加えて、細菌数がごく少ない胃粘膜組織を用いた胃マイクロバイオーム解析に挑戦し、その解析技術を確立することができた。さらに、胃癌の発症には、ピロリ菌以外にも他の病原細菌が関与している可能性を明らかにし、胃癌発症機序の解明に繋がる新たな知見を広く世界に示すことができた。

研究成果の概要（英文）：Helicobacter pylori (H. pylori) infects with half the population and causes gastric cancer and other gastroduodenal diseases. Even though H. pylori are the strongest known risk factor for gastric cancer, less than 3% of infected patients develop gastric cancer. Thus, it remains unclear on the pathogenesis of H. pylori-related diseases, such as the regional differences in the prevalence of these diseases. To investigate the etiology of these diseases, we focused on the stomach microbiota which is symbiotic microorganisms harbored in our stomach. We aimed to understand the impact of stomach microbiota in H. pylori infection and these H. pylori-related diseases.

研究分野：感染症

キーワード：ピロリ菌感染症 胃マイクロバイオーム 次世代シーケンス 16Sメタゲノム解析 胃癌 国際共同研究

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヘリコバクター・ピロリ(ピロリ菌)は、人類の約半数の胃に感染する病原性細菌であり。慢性胃炎をはじめ、胃癌、胃十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫等の疾患発症に関わることが明らかにされている。しかし、実際は、ピロリ菌感染者の数%しか胃癌を発症せず、また、生涯を通じて殆ど症状が現れない不顕性感染例が存在する。さらに、これら疾患の発症率には、地域差があるなど、発症機序には不明な点が多く残る。

これら胃・十二指腸疾患発症には、ピロリ菌の感染が最も重要なリスクであると考えられ、主にピロリ菌の病原因子に焦点を当てた研究が広く行われてきた。我々も長年にわたり、アジアを中心に世界 20 カ国と内視鏡検査の共同研究を実施し、その成果として、胃癌発症率には、ピロリ菌病原因子 CagA の構造の違いが影響することを世界に先駆け提唱し (*Gastroenterology*, 1999 他)、OipA や DupA という新規病原因子の同定 (*PNAS*, 2000 他)、さらには、ピロリ菌と人類との共進化 (*Science* 2003 他)の解明に至るまで、独創的な研究を実施してきた。また、近年では、次世代シーケンスによる (NGS) によるピロリ菌の全ゲノム解析に取り組み、胃・十二指腸疾患の発症に関わるピロリ菌の病原因子について学術的な知見を蓄積してきた。しかし、これまでの我々の研究成果から、必ずしもピロリ菌病原因子の強弱が病気の発症と関連しないことや (*World J Gastroenterol*, 2015)、地域や衛生環境状態の違いによってピロリ菌感染率が異なることが明らかとなり (*Gut Pathog*, 2014)、ピロリ菌の病原因子のみでは、十分にこれら疾患の発症機序を説明するに至らなかった (*Gut Pathog*, 2015)。

一方、近年、ヒト腸内細菌は栄養の消化・吸収に作用し、我々の恒常性維持に重要な役割を果たすことが報告され、さらには、宿主の代謝や免疫応答に影響し、病気の発症・進行に関与することが明らかにされてきた (*Gastroenterology*, 2017, *Cell*, 2014, *Immunity*, 2017 他)。

胃に生息する細菌もこれら多彩な胃・十二指腸疾患の発症と関わるのが予想されるが、非侵襲的に収集可能な便検体を用いた腸内細菌叢解析とは異なり、収集時に熟練した内視鏡手技が必須となる胃マイクロバイオーム研究は非常に遅れている (*Genome Med*, 2016)。また、ピロリ菌の発見まで“胃は無菌である”と長らく信じられてきた背景も相まって、胃に生息するその他常在菌と胃十二指腸疾患の発症との関連性についての検討は、これまで十分行われていない。さらに、腸内細菌叢同様、胃マイクロバイオームも人種や食生活によって多様性に富むことが予想され、地域的な評価も必要不可欠である。

2. 研究の目的

以上のことから「ある特定の胃常在菌の構成は、ピロリ菌の感染・定着性に影響し、胃癌やその他胃十二指腸疾患の疾病パターンを決定するのではないか？」という仮説から本研究の着想に至った。そこで本研究課題では、この仮説を明らかにするために、世界各地の胃マイクロバイオーム分子疫学研究を実施し、地域により異なる疾病パターンとの関連性について明らかにする。次に、ピロリ菌感染が胃マイクロバイオームに及ぼす影響を明らかにし、ピロリ菌関連疾患の発症メカニズムにおけるクロストークについて明らかにすることを研究目的とした。

3. 研究の方法

(1) 胃マイクロバイオームの検出方法の確立

非侵襲的に検体を採取できる、腸内、口腔内、や泌尿器における細菌と各疾患との関連性について焦点を当てた研究が全体の 9 割以上を占めており (*Genome Med*, 2016)、胃マイクロバイオームについての研究は十分行われていない。胃マイクロバイオーム研究が進展しない大きな理由として 2 つあげられる。1 つ目は、非侵襲的に検体を採取できる、糞便 (= 腸内)、唾液・歯垢 (= 口腔) または尿 (= 泌尿器) とは異なり、胃マイクロバイオーム解析には、熟練した内視鏡手技が必要で点である。2 つ目に、胃生検の保存・輸送方法およびピロリ菌及び胃炎の病理評価には、十分な実績と経験が必要である点である。そこで、我々は、これまでにアジアを中心に内視鏡検査の共同研究を行った実績を活かし、さらに、我々が開発した胃生検専用輸送培地 (*J Clin Microbiol Infect Dis*, 1995) を用いた高感度ピロリ菌分離培養システムを応用することで、他の研究グループとは一線を画した独自性の高い胃マイクロバイオーム研究に挑戦した。

(2) ピロリ菌感染による胃マイクロバイオームへの影響と地域的多様性について

上部消化管内視鏡検査により収集・保管された胃上皮生検を用いて、NGS MiSeq (Illumina) に

よる胃マイクロバイーム解析を実施し、胃における細菌叢を決定した。具体的には、DNA 抽出・濃縮後、既存の 341F 及び 805R プライマーセットにて 16S rRNA 遺伝子 V3-4 領域を増幅後 (*PLoS One*. 2013)、精製し、Index PCR にて多検体同時解析を実施し、MiSeq にて Paired-end シーケンス (V3 試薬-600cycles) を行った。

特に、胃における細菌数は 103 個以下と、腸内(便検体)と比べ非常に少なく (*Nat Rev Immunol*. 2014)、新たな細菌細胞壁溶解方法を応用し (*Sci Rep* 2016)、高感度の細菌 DNA 抽出を試みた。その後、CLC genomics workbench (QIAGEN) および QIIME 等の解析パイプラインを用いて、fastq データから、Operational taxonomic unit (OTU) を決定し (97% similarity, SILVA database ver138)、Generalized-UniFrac 距離を求め、各検体間の類似度を主座標分析 (Principal Coordinates Analysis: PCoA) を実施した。細菌叢間の統計学的比較は、Permutational multivariate analysis of variance (PERMANOVA) によって行った。さらに、PICRUST 等により機能予測解析を行った。加えて、ピロリ菌感染の有無を、ピロリ菌の培養、病理学、迅速ウレアーゼ試験 (生化学) 及び抗ピロリ菌抗体検査を基準に選別した (すべての検査で陽性であった症例をピロリ菌陽性例、すべて陰性であった症例をピロリ菌陰性例とした)。さらに、胃幽門部および体部から得られた病理組織の HE 染色結果から、シドニー分類 (好中球浸潤、単球浸潤、腸上皮化生、萎縮、ピロリ菌有無) を実施し、病理スコアとして算出し、炎症の惹起や上皮組織の変質 (疾病) とピロリ菌の菌数と胃マイクロバイームの構成変化に着目し関連性を検討した。

(3) 胃癌患者における胃マイクロバイームの検証

さらに、胃マイクロバイームが胃癌発症に与える影響を明らかにするため、胃癌好発国のモンゴルにおいて、上記方法を用いた検体収集および NGS 解析を実施し、胃癌 48 症例、非胃癌症例 120 症例による検討を行った。また、胃癌患者からの細菌の分離培養および全ゲノム解析を実施し、原因微生物を試みた。全ゲノム解析には、ロングリード NGS である MinION (Oxford Nanopore technologies) から得られた fastq データと MiSeq から得られたショートリードデータと用いて、Unicycler を用いた Hybrid assembly により決定した。その後、胃癌由来細胞株を用いて、IL-8 や ROS 産生の評価等により、その細胞障害性を検討した。

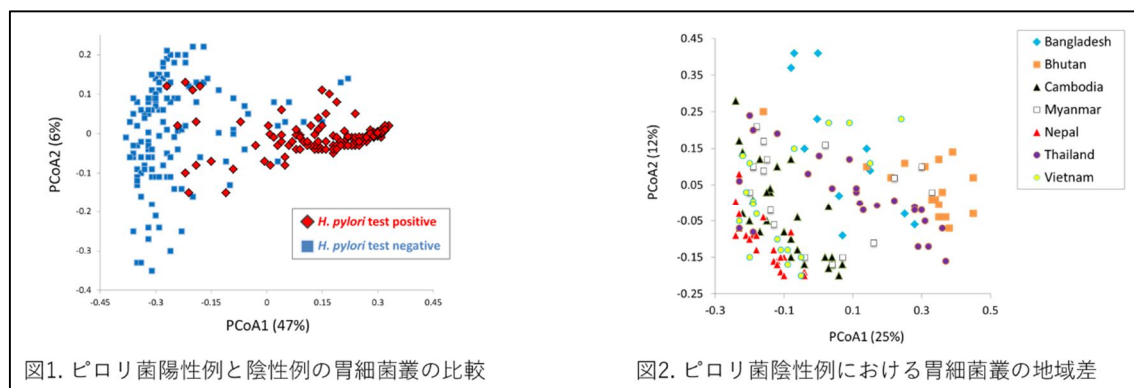
4. 研究成果

(1) 胃マイクロバイームの検出方法の確立

一般的に細菌量が少ないとされる胃粘膜上皮から、16S rRNA メタゲノム解析に適した高純度かつ高濃度の DNA を抽出できる方法を確立することができた。具体的には、タイ、ブータン、カンボジア、バングラデシュ、ミャンマー、ネパール及びベトナムにおいて上部消化管内視鏡検査により収集・保管された胃粘膜上皮生検を用いて (開発した専用輸送培地を使用)、ピロリ菌陽性 176 症例中 170 例 (96.5%) およびピロリ菌陰性例 203 例中 137 例 (67.5%) が、最終的に NGS 解析が可能な胃細菌叢 DNA を回収することができた。ピロリ菌陽性例では、陰性例と比較して、16S rRNA 遺伝子の増幅効率が高く、胃において、ピロリ菌もしくはその他細菌が増殖していることが伺える結果であった。

(2) ピロリ菌感染による胃マイクロバイームへの影響と地域的多様性について

ピロリ菌陽性例では、陰性例と比較し、明らかに異なる胃細菌叢を示した (図 1, PERMANOVA; $p < 0.001$)。さらに、アジア地域におけるピロリ菌陰性例の胃細菌叢を地域ごとに比較したところ、地域ごとに特徴的な細菌叢を構成していることが伺えた (図 2)。



また、ピロリ菌の臨床検査が全て陰性であったピロリ菌陰性例においても、ごく少量のピロリ菌 OTU が確認されたことから、これら症例では、その他細菌がピロリ菌の増殖に抑制的に働いている可能性が示唆される結果であった。ピロリ菌陰性例では、炎症等の症状がみられないものが全体の約 33%、胃炎例が約 50%、萎縮例が約 7%であった（図 3）。一方、ピロリ菌陽性患者では、その約 80%症例に萎縮が確認でき、ピロリ菌の感染がシドニー分類による胃上皮の萎縮とよく相関する結果が得られた。さらに、Chao1 指数により、胃細菌叢の総細菌数の推定値を比較したところ、ピロリ菌陽性例では、陰性例と比較し、細菌叢構成の減退がみられ、dysbiosis が生じていることが示唆された（図 4）。

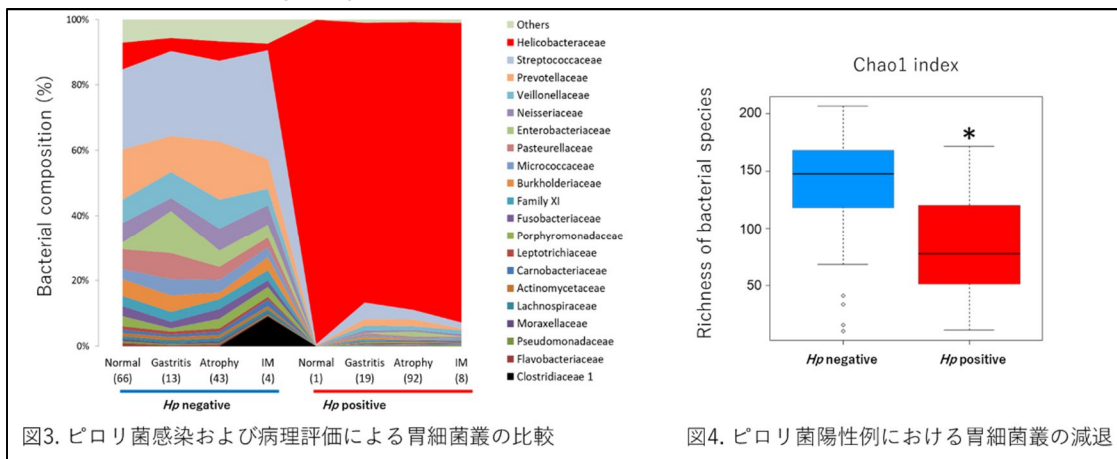


図3. ピロリ菌感染および病理評価による胃細菌叢の比較

図4. ピロリ菌陽性例における胃細菌叢の減退

(3) 胃癌患者における胃マイクロバイオームの検証

胃癌好発国であるモンゴルを対象に、胃癌 48 症例、非胃癌症例 120 症例による解析を実施した。その結果、モンゴルは、胃癌発症率が世界で最も高い地域であるが、予想に反して、胃癌患者の胃細菌叢中のピロリ菌 OTU 量の割合が低い結果であった。また、非常に興味深いことに、胃癌のうち 8 症例で、他の胃細菌叢とは明らかに異なる特定の細菌の増加が確認され（図 5）、これら細菌が胃癌発症に何らかの影響を与えている可能性が考えられた。さらに、PICRUSt 等により機能予測解析を実施した結果、これら胃癌症例では、細菌叢の変化に起因した代謝変化が生じて着る可能性が示唆された（図 6, KEGG Orthology based on FOAM annotation *P< 0.05）。

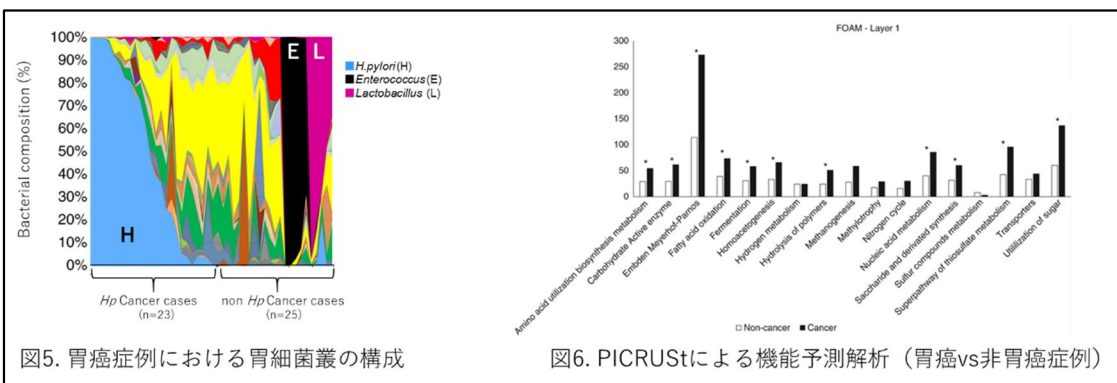
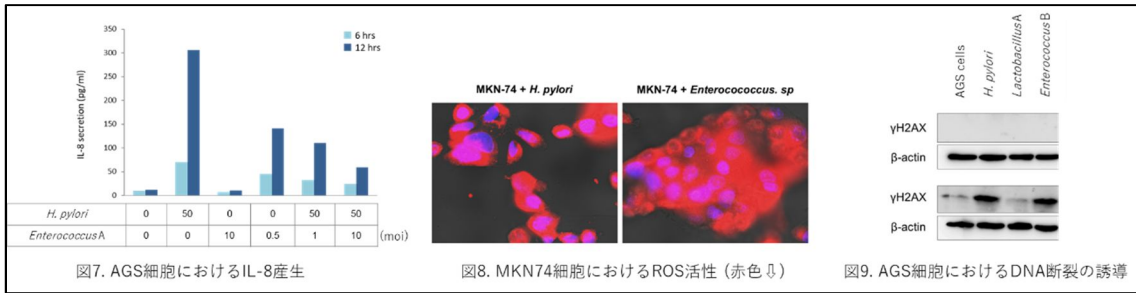


図5. 胃癌症例における胃細菌叢の構成

図6. PICRUStによる機能予測解析（胃癌vs非胃癌症例）

さらに、モンゴル人ピロリ菌未感染胃癌患者から、この dysbiosis の原因と予想される細菌の分離し、ゲノム解析により同定した。また、胃癌患者由来の胃粘膜上皮細胞株である AGS および MKN74 株による炎症性サイトカインを測定した。その結果、ピロリ菌と比較して、その数値は低いものの、時間経過に伴った IL-8 産生が確認された（図 7）。また、胃癌発症の一因と考えられる活性酸素（Reactive oxygen species: ROS）の産生を非常に強く亢進すること（図 8）、さらに、DNA 断裂部位特異的なヒストンのリン酸化修飾（H2AX）が確認された（図 9）。上記の結果から、これら細菌もピロリ菌と同様に、ROS 産生および宿主 DNA2 本鎖切断を誘導し、胃癌発症の起原菌となっている可能性が示唆された。



また、本研究では、アジア・アフリカ地域との国際共同研究ネットワークを生かし、上記 NGS 解析手法によるピロリ菌の全ゲノム解析やマイクロバイオーーム研究にも取り組み、さらに、これら研究・解析手技に関するワークショップを開催するなど、研究体制の拡充や教育にも貢献できた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 13件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Gantuya Boldbaatar, El Serag Hashem B., Matsumoto Takashi, Ajami Nadim J., Uchida Tomohisa, Oyuntsetseg Khasag, Bolor Dashdorj, Yamaoka Yoshio	4. 巻 51
2. 論文標題 Gastric mucosal microbiota in a Mongolian population with gastric cancer and precursor conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Alimentary Pharmacology & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 770～780
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/apt.15675	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 Yahiro Takaaki, Hara Takao, Matsumoto Takashi, Ikebe Emi, Fife-Koshinomi Nichole, Xu Zhaojun, Hiratsuka Takahiro, Iha Hidekatsu, Inomata Masafumi	4. 巻 2019
2. 論文標題 Long-Term Potable Effects of Alkalescent Mineral Water on Intestinal Microbiota Shift and Physical Conditioning	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	6. 最初と最後の頁 1～10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2019/2710587	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 Suzuki Rumiko, Satou Kazuhito, Shiroma Akino, Shimoji Makiko, Teruya Kuniko, Matsumoto Takashi, Akada Junko, Hirano Takashi, Yamaoka Yoshio	4. 巻 11
2. 論文標題 Genome-wide mutation analysis of Helicobacter pylori after inoculation to Mongolian gerbils	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gut Pathogens	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13099-019-0326-5	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 Takashi Matsumoto, Masahiko Sato, Akira Nishizono, Kamruddin Ahmed	4. 巻 164
2. 論文標題 A novel bat-associated circovirus identified in northern Hokkaido, Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Archives of Virology	6. 最初と最後の頁 2179～2182
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00705-019-04286-x	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, Narith Dou, Tshibangu-Kabamba Evariste, Dung Ho Dang Quy, Viet Pham Thanh, Sokomoth Sin, Binh Tran Thanh, Sokhem Sok, Tri Tran Dinh, Ngov Seng, Tung Pham Huu, Thuan Ngo Phuong Minh, Truc Tran Cong, Phuc Bui Hoang, Matsumoto Takashi, Fauzia Kartika Afrida, Akada Junko, Trang Tran Thi Huyen, Yamaoka Yoshio	4. 巻 8
2. 論文標題 A Next-Generation Sequencing-Based Approach to Identify Genetic Determinants of Antibiotic Resistance in Cambodian Helicobacter pylori Clinical Isolates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 858 ~ 858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8060858	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 Gantuya Boldbaatar, El-Serag Hashem B., Matsumoto Takashi, Ajami Nadim J., Oyuntsetseg Khasag, Azzaya Dashdorj, Uchida Tomohisa, Yamaoka Yoshio	4. 巻 11
2. 論文標題 Gastric Microbiota in Helicobacter pylori-Negative and -Positive Gastritis Among High Incidence of Gastric Cancer Area	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 504 ~ 504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11040504	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 Gendo Y, Matsumoto T, Kamiyama N, Saechue B, Fukuda C, Dewayani A, Hidano S, Noguchi K, Sonoda A, Ozaki T, Sachi N, Hirose H, Ozaka S, Eshita Y, Mizukami K, Okimoto T, Kodama M, Yoshimatsu T, Nishida H, Daa T, Yamaoka Y, Murakami Km, Kobayashi T.	4. 巻 3
2. 論文標題 Dysbiosis of the Gut Microbiota on the Inflammatory Background due to Lack of Suppressor of Cytokine Signalling-1 in Mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Inflammatory Intestinal Diseases.	6. 最初と最後の頁 145-154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000495462.	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 Phuc Bui Hoang, Tuan Vo Phuoc, Dung Ho Dang Quy, Binh Tran Thanh, Tung Pham Huu, Tri Tran Dinh, Thuan Ngo Phuong Minh, Van Khien Vu, Trang Tran Thi Huyen, Akada Junko, Matsumoto Takashi, Yamaoka Yoshio	4. 巻 11
2. 論文標題 Helicobacter pylori type 4 secretion systems as gastroduodenal disease markers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-83862-1	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, Miftahussurur Muhammad, Syam Ari Fahrial, Waskito Langgeng Agung, Doohan Dalla, Rezkiha Yudith Annisa Ayu, Matsumoto Takashi, Tuan Vo Phuoc, Akada Junko, Yonezawa Hideo, Kamiya Shigeru, Yamaoka Yoshio	4. 巻 12
2. 論文標題 Biofilm Formation and Antibiotic Resistance Phenotype of Helicobacter pylori Clinical Isolates	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Toxins	6. 最初と最後の頁 473 ~ 473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxins12080473	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 Gantuya Boldbaatar, El Serag Hashem B., Saruuljavkhan Batsaikhan, Azzaya Dashdorj, Matsumoto Takashi, Uchida Tomohisa, Oyuntsetseg Khasag, Oyunbileg Nyamdorj, Davaadorj Duger, Yamaoka Yoshio	4. 巻 26
2. 論文標題 Advantage of 16S rRNA amplicon sequencing in Helicobacter pylori diagnosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Helicobacter	6. 最初と最後の頁 12790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hel.12790	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 Sato Hidenori, Ota Yasunori, Kido Yasutoshi, Matsumoto Takashi, Matsubara Yasuo, Matano Tetsuro, Hirata Yoshihiro, Kawana-Tachikawa Ai, Yamaoka Yoshio, Yotsuyanagi Hiroshi, Adachi Eisuke	4. 巻 36
2. 論文標題 Gut-Homing CD4+ T Cells Are Associated with the Activity of Gastritis in HIV-Infected Adults	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 AIDS Research and Human Retroviruses	6. 最初と最後の頁 910 ~ 917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/AID.2020.0086	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Azzaya Dashdorj, Gantuya Boldbaatar, Oyuntsetseg Khasag, Davaadorj Duger, Matsumoto Takashi, Akada Junko, Yamaoka Yoshio	4. 巻 8
2. 論文標題 High Antibiotic Resistance of Helicobacter pylori and Its Associated Novel Gene Mutations among the Mongolian Population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 1062 ~ 1062
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms8071062	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, Ngoma-Kisoko Patrick de Jesus, Tuan Vo Phuoc, Matsumoto Takashi, Akada Junko, Kido Yasutoshi, Tshimpi-Wola Antoine, Tshiamala-Kashala Pascal, Ahuka-Mundeke Steve, Mumba Ngoy Dieudonn?, Disashi-Tumba Ghislain, Yamaoka Yoshio	4. 巻 8
2. 論文標題 Next-Generation Sequencing of the Whole Bacterial Genome for Tracking Molecular Insight into the Broad-Spectrum Antimicrobial Resistance of Helicobacter pylori Clinical Isolates from the Democratic Republic of Congo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 887 ~ 887
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms8060887	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, Waskito Langgeng Agung, El Serag Hashem B, Ajami Nadim J., Nusi Iswan Abbas, Syam Ari Fahrial, Matsumoto Takashi, Rezkiha Yudith Annisa Ayu, Doohan Dalla, Fauzia Kartika Afrida, Maimunah Umami, Sugihartono Titong, Uchida Tomohisa, Yamaoka Yoshio	4. 巻 25
2. 論文標題 Gastric microbiota and Helicobacter pylori in Indonesian population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Helicobacter	6. 最初と最後の頁 12695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hel.12695	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ono Takaaki, Cruz Modesto, Nagashima Hiroyuki, Subsomwong Phawinee, Akada Junko, Matsumoto Takashi, Uchida Tomohisa, Suzuki Rumiko, Hosking Celso, Abreu Jose A Jimenez, Yamaoka Yoshio	4. 巻 26
2. 論文標題 Discovery of unique African Helicobacter pylori CagA-multimerization motif in the Dominican Republic	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 7118 ~ 7130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v26.i45.7118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Mwangi Catherine, Njoroge Stephen, Tshibangu-Kabamba Evariste, Moloo Zahir, Rajula Allan, Devani Smita, Matsumoto Takashi, Nyerere Kimang 'a, Kariuki Samuel, Revathi Gunturu, Yamaoka Yoshio	4. 巻 12
2. 論文標題 Whole Genome Sequencing Reveals Virulence Potentials of Helicobacter pylori Strain KE21 Isolated from a Kenyan Patient with Gastric Signet Ring Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Toxins	6. 最初と最後の頁 556 ~ 556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxins12090556	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

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Tshibangu Evariste, Tuan VP, Patrick Ngoma, Pascal Tshiamala, Antoine Tshimpi, Matsumoto T, Akada J, Kido Y, Ahuka-Mundeke Steve, Mumba-Ngoyi Dieudonne, Dishashi Tumba, Yamaoka Y.
2. 発表標題 Mechanistic insights of metronidazole resistance revealed by next-generation sequencing of <i>Helicobacter pylori</i> from Democratic Republic of Congo
3. 学会等名 The 10th International Congress on Infectious Diseases
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Matsumoto
2. 発表標題 <i>Helicobacter pylori</i> infection and gastric microbiota
3. 学会等名 10th Kenya Medical Research Institute Annual Scientific and Health Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松本昂、山岡吉生
2. 発表標題 ゲノムワイド関連解析を用いたピロリ菌病原因子の検索
3. 学会等名 第51回九州微生物学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本昂、山岡吉生
2. 発表標題 ヘリコバクター・ピロリ感染による胃細菌叢の変化
3. 学会等名 第71回日本細菌学会九州支部総会・第55回日本ウイルス学会九州支部総会 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山岡吉生、松本昂
2. 発表標題 胃マイクロバイームに関する検討
3. 学会等名 第50回九州微生物研究会総会（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Matsumoto
2. 発表標題 Techniques in 16S Metagenomics and Stomach Microbiome.
3. 学会等名 At Universiti Malaysia Sabah (Malaysia) as Guest Speaker
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Matsumoto
2. 発表標題 Microbiome in the stomach and Helicobacter pylori infection in Asian population.
3. 学会等名 Seminar on the Formation of gastrointestinal infectious disease center mainly focused on Helicobacter pylori infection in African countries. (JSPS Core-to-Core program) at KEMRI, Kenya.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Matsumoto
2. 発表標題 Microbiome in the stomach and Helicobacter pylori infection in Asian population.
3. 学会等名 Seminar on the Formation of gastrointestinal infectious disease center mainly focused on Helicobacter pylori infection in African countries. (JSPS Core-to-Core program) at Aga Khan University, Kenya.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Matsumoto
2. 発表標題 Gastric Microbiota: From Sampling to Obtain the Sequence.
3. 学会等名 International workshop in Universitas Airlangga, Indonesia. (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Matsumoto
2. 発表標題 Helicobacter pylori infection and gastric microbiota.
3. 学会等名 Aga Khan university Symposium (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Matsumoto
2. 発表標題 The human gastric microbiome and Helicobacter pylori infection.
3. 学会等名 Mongolian Digestive Disease Week 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Matsumoto
2. 発表標題 Helicobacter pylori infection and gastric microbiota.
3. 学会等名 KEMRI Annual Scientific and Health Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Takashi Matsumoto and Yoshio Yamaoka	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Caister Academic Press	5. 総ページ数 126
3. 書名 Microbiota: Current Research and Emerging Trends	

1. 著者名 Tuan VP, Gantuya B, Matsumoto T and Yamaoka Y.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Caister Academic Press	5. 総ページ数 23
3. 書名 The Influence of Gut Microbiota's Composition on the Carcinogenesis of Gastrointestinal Tract Cancers.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>大分大学医学部環境・予防医学講座 http://phealth2.wp.med.oita-u.ac.jp/ 大分大学医学部環境・予防医学講座 http://www.med.oita-u.ac.jp/phealth2/http://www.med.oita-u.ac.jp/phealth2/</p>

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
研究協力者	山岡 吉生 (Yamaoka Yoshio) (00544248)	大分大学・医学部・教授 (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			
モンゴル	国立医科学大学消化器内科			
マレーシア	マレーシアサバ大学BMHRC	クイーンエリザベス病院内視鏡部		
ケニア	アガカーン大学病院病理学部	ケニア中央医学研究所		
コンゴ民主共和国	キンシャサ大学	ムブジマイ大学		
ブータン	JDWNRH	RCDC	KGUMSB	
バングラデシュ	Dhaka Medical College and Hospital	BIRDEM		
ミャンマー	Yangon General Hospital	Mandalay General Hospital	Thingangyun Sanpya General Hospital	
タイ	Thammasat University	Rajavithi Hospital	Bangkok Medical Center	
ベトナム	Cho Ray Hospital Ho Chi Minh	Daklak Hospital	Lao Cai Hospital	
インドネシア	アイルランガ大学			
米国	ベイラー医科大学			