

機関番号：14401

研究種目：特定領域研究

研究期間：2006～2010

課題番号：18073013

研究課題名（和文） マラリア原虫の増殖と病原性に関わる遺伝的多様性

研究課題名（英文）

Malaria genetic diversity as a basis for parasite growth and pathogenicity

研究代表者

堀井 俊宏 (HORII TOSHIHIRO)

大阪大学・微生物病研究所・教授

研究者番号：80142305

研究成果の概要（和文）：

マラリア原虫の遺伝的多様性の分子基盤の解明と、ワクチン候補抗原である PfSERA5 が属する SERA 遺伝子ファミリーについてその機能と多様性を解析した。23 種のミトコンドリア全ゲノムの系統樹を作成した結果、現生するすべてのマラリア原虫種は約 3,800-2,500 万年前に急速に宿主域を広げたことが示唆された（マラリアビッグバン）。また、世界 9 ヶ国から採集した熱帯熱マラリア原虫について遺伝子の塩基多様度を解析した結果、アフリカが他の地域よりも高く、*P. falciparum* はヒト集団とともに約 6 万年前にアフリカから世界に広まったことが示唆された。さらに、マラリア原虫 SERA 多重族遺伝子群の遺伝子解析及び三日熱マラリア原虫とサルマラリアにおける比較ゲノム解析の結果、多重遺伝子族の変化が霊長類マラリアにおける感染宿主域の拡大に大きく関係していることを示唆した。また、*P. cynomolgi* のドラフトゲノムを構築した。遺伝的多様性の解析から PfSERA5 はワクチン抗原候補でありながら、ハウスキーピング遺伝子的な低い多型性の特徴をもつことも示された。その他、ウガンダにおける Phase Ib SE36 マラリアワクチン臨床試験の実施、及びフォローアップ調査により、約 60% の防御効果を示す事ができた。また、SE36 蛋白質と自然免疫アジュバントを組み合わせた第二世代 SE36 マラリアワクチンの効果を動物モデルで立証した。

研究成果の概要（英文）：

The major purposes of this research is to reveal the molecular basis of genetic diversity (polymorphism and gene family) of *P. falciparum* in conjunction with analysis of diversity and function of SERA gene family to which a candidate vaccine antigen, PfSERA5, belongs to. These would be the basis of SE36 malaria vaccine development.

We sequenced mitochondrial genome of 23 plasmodium species and constructed a phylogenetic tree that predicted all extant species of malaria parasites expanded to the host range rapidly around 3,800-2,500 million years ago (Malaria Big Ban). The analysis of nucleotide diversity in *P. falciparum* parasites collected from nine countries worldwide revealed that Africa is highest among these regions, suggesting that *P. falciparum* has been globally spread along with human migration out of Africa about 60,000 years ago. These are our new proposals on malaria evolution. Phylogenetic analysis of SERA multi-gene family of 18 Plasmodium species revealed that a large number of duplication of SERA gene is characteristic in primate parasites. We have built a draft genome sequence of simian malaria parasite *P. cynomolgi* that is closely related to human parasite *P. vivax*. Unlike the other vaccine candidate genes, a genetic diversity of PfSERA5 was found to be similar to those of house keeping genes. This observation further encourages our clinical development of SE36 malaria vaccine. We conducted Phase Ib clinical trial of SE36 malaria vaccine in Uganda. The 1 year follow-up study of the trial showed about 60% of protective efficacy. Finally, we have constructed SE36 second-generation malaria vaccine that includes innate immunity adjuvant, CpG and proved its efficacy in animal model.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	36,800,000	0	36,800,000
2007年度	36,800,000	0	36,800,000
2008年度	36,800,000	0	36,800,000
2009年度	53,800,000	0	53,800,000
2010年度	36,800,000	0	36,800,000
総計	201,000,000	0	201,000,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・寄生虫学（含衛生動物学）

キーワード：マラリア、*Plasmodium*、遺伝子多型、多重遺伝子群、SE36 マラリアワクチン

1. 研究開始当初の背景

マラリア原虫の増殖と病原性は寄生体-宿主相互作用によって決定される。宿主免疫系は原虫の増殖を抑制するが、逆に原虫は自らの抗原性を遺伝子多型や多重族遺伝子群の発現制御により変化させることで、宿主からの免疫応答を回避していると考えられている。しかしながら研究開始当初は遺伝的な多様性の創出と維持、及びその機能について断片的な知見しかなかった。

2. 研究の目的

本研究課題では、極めて高い遺伝的多様性を維持しているマラリア原虫をモデルとして、寄生適応と病原性に関わる寄生体の遺伝的多様性の分子基盤を明らかにすることを目的とする。そのため以下の研究テーマについて解析を行う。また、熱帯熱マラリアワクチンの実用化開発をめざす。

(1) マラリア原虫と宿主の共進化史の構築：マラリア原虫はその宿主特異性が高いが、属全体の宿主域は広く、ヒトから爬虫類に至る。従来、マラリア原虫はその宿主とともに進化してきたと考えられているが、そこには根拠はない。こうした背景から、マラリア原虫と宿主の共進化史の構築を試みる。

(2) 熱帯熱マラリア原虫(*P. falciparum*)における遺伝的多様性の地理的分布：マラリア原虫の遺伝的多様性はマラリアの免疫病態やワクチンの有効性と密接に関わる。しかし、遺伝的多様性の地理的分布、多様性に影響を与える要因は不明である。*P. falciparum* はヒトを自然宿主とするので、人類集団の履歴が *P. falciparum* 集団の遺伝的多様性にどのような影響を与えているのかを検討する。

(3) SERA 多重族遺伝子群の系統解析と Pfsera5 遺伝子の多型性：全てのマラリア原虫は SERA 遺伝子ファミリーを持つ。その機能を推定するためファミリー全体の系統進化を明らかにするとともに遺伝子多型についても解析し、ファミリー遺伝子の遺伝的多様性の分子基盤を明らかにする。

(4) 三日熱マラリア原虫の多重感染の解

析：三日熱マラリア患者から予想を遥かに超える多重感染が観察される。この多重感染と遺伝子多型維持の分子機構を明らかにする。

(5) 三日熱マラリア原虫(*P. vivax*)近縁サルマラリア原虫(*P. cynomolgi*)のゲノム解析：*P. vivax* は系統的にはアジアの旧世界サルマラリア原虫に近縁であるが、宿主転換によってヒトに寄生するようになった。*P. vivax* のヒト寄生の分子基盤の解明のために、*P. vivax* に特異的なゲノム変化の網羅的な同定を目指し、*P. vivax* に最も近縁なサルマラリア原虫 *P. cynomolgi* のゲノム解読、及び、比較ゲノム解析を行う。

(6) SE36 マラリアワクチン実用開発：SE36 マラリアワクチンの臨床開発のための基礎研究として、エピトープ解析、流行地域における宿主の免疫応答、また、自然免疫アジュバントを添加した第二世代の SERA マラリアワクチンの開発を目指す。

3. 研究の方法

(1) マラリア原虫と宿主の共進化史の構築：爬虫類、鳥類、げっ歯類、霊長類に寄生するマラリア原虫 21 種のミトコンドリア全ゲノムのシーケンスを得た。系統樹を作成し、進化速度一定性の成立を確認し、各マラリア原虫の出現年代の推定を行った。

(2) 熱帯熱マラリア原虫(*P. falciparum*)における遺伝的多様性の地理的分布：世界 9ヶ国（タンザニア、ガーナ、タイ、フィリピン、パプアニューギニア、ソロモン諸島、バヌアツ、ブラジル、ベネズエラ）から熱帯熱マラリア原虫約 1,300 株を集め、うち単独遺伝子型感染の 513 株について、ハウスキーピング遺伝子 (*serca*,  $Ca^{2+}$ -ATPase; *adsl*, adenylosuccinate lyase)、抗原遺伝子 (*mssl*, merozoite surface protein 1; *csp*, circumsporozoite protein; *amal*, apical membrane antigen 1) のシーケンス(各株あたり 13 kb, 計 324 SNP サイト数)を得、集団遺伝学的解析を行った。

(3) SERA 多重族遺伝子群の系統解析と Pfsera5 遺伝子の多型性：18 種のマラリア原

虫から SERA 遺伝子を網羅的に同定し、ファミリー構造を明らかにすると共に、系統解析、転写解析、多型解析を通して、SERA 遺伝子ファミリーの進化過程を解明した。また、*P. falciparum* SERA5 の遺伝子多型解析対象地域をマラリア流行度が異なる様々な地域に広げ、400 株以上の SERA5 遺伝子シーケンスを取り、多型の集団遺伝学的解析を行った。

(4) 三日熱マラリア原虫の多重感染の解析：タイ、トルコ及びアフリカで得られた三日熱マラリア患者血液から SERA 遺伝子やマイクロサテライト DNA を増幅し多重感染を解析するとともに、*P. vivax* ATCC 10 株の *sera* 遺伝子の多型を解析した。

(5) 三日熱マラリア原虫(*P. vivax*)近縁サルマラリア原虫(*P. cynomolgi*)のゲノム解析：*P. cynomolgi* B 株の DNA は感染ニホンザル血液から調製した DNA を次世代シーケンサーのロシュ FLX、イルミナの GAII によりシーケンスした。染色体に相当する 14 本のスーパーコンティグを作成した。PlasmDB, GeneDB 等への BLAST サーチにより遺伝子のアノテーション並びに、オーソログ・パラログ遺伝子群の同定を行った。

(6) SE36 マラリアワクチン実用開発：SE36 タンパク質の全領域をカバーする 15 種類の合成ペプチドを用いて、主要エпитープを同定した。また、これに対する特異抗体はマラリア原虫増殖を抑制した。SE36 蛋白質と自然免疫アジュバント CpG を組み合わせた第二世代 SE36 マラリアワクチンのマラリア防御能力を、リスザルを用いた感染実験によって実証した。

#### 4. 研究成果

(1) マラリア原虫と宿主の共進化史の構築：進化的な解析結果は、現生するすべてのマラリア原虫種は約 3,800-2,500 万年前に共通祖先を持ち、鳥類/爬虫類のマラリア原虫が宿主転換により急速な多様化 (マラリアビッグバン:本研究により提案した概念) を起こし、宿主域を広げたことを示唆した。これは宿主域拡大がマラリア原虫の進化、寄生適応において重要であったことを示唆する。

(2) 熱帯熱マラリア原虫(*P. falciparum*)における遺伝的多様性の地理的分布：*serca*, *adsl* の SNP を解析した結果、塩基多様度はアフリカが他の地域よりも高く、旧世界の原虫集団の多様度はアフリカからの地理的距離に相関して減少していた。地域原虫集団の起源年代の推定結果と合わせると、*P. falciparum* はアフリカにおいて現生人類に古くから感染しており、ヒト集団とともに約 6 万年前にアフリカから世界に広まったことが示唆された。さらに、原虫集団の多様性がマラリア伝播度、媒介蚊の種、過去のマラリア対策によって大きな影響を受けていないことも示

唆された。マラリアワクチン候補抗原である *msp1*, *csp*, *ama1* について同様に解析した結果、塩基多様度の 7~9 割がアフリカからの地理的距離に依存して低下することを認めた。これはマラリア獲得免疫やワクチンの効果が世界の *P. falciparum* 集団において一様には現れず、地域によって大きく異なることを示唆する。

(3) SERA 多重族遺伝子群の系統解析と Pfsera5 遺伝子の多型性：18 種のマラリア原虫から SERA 遺伝子を網羅的に同定し、200 を超える SERA 遺伝子ホモログの系統解析から、トリマラリアを起源とし SERA はグループ I からグループ IV にわけられ、特に各原虫で遺伝子数を異にするグループ IV での遺伝子重複が感染宿主域の拡大に大きく関係していることが示唆された。また、*P. falciparum* の抗原遺伝子(*msp1*, *sera5*)とハウスキーピング遺伝子の(*serca*)の多型解析を行った結果、SERA5 はワクチン抗原候補でありながら、ハウスキーピング遺伝子的な低い多型性の特徴をもつことが解析された。この結果は SE36 マラリアワクチンを実用化してゆく上で極めて有望な知見であり、その成果は大である。

(4) 三日熱マラリア原虫の多重感染の解析：タイ、トルコ及びアフリカで得られた三日熱マラリア患者血液から SERA 遺伝子やマイクロサテライト DNA を増幅した結果、0.1%程度の流行度にも関わらず、どの患者においても 5 以上の多重感染を示した。また、*P. vivax* ATCC 10 株の *sera* 遺伝子の多型を解析した。*Pvsera4* が、ワクチン抗原 *Pfsera5* のカウンターパートであることが推測されているが、*Pvsera4* の塩基多様度  $\pi$  は 0.04609 であり、*Pfsera5* ( $\pi=0.00021$ )よりも約 200 倍大きく、多型の頻度が高いことで知られる *Pvmsp1* ( $\pi=0.0238$ )、*Pfmsp1* ( $\pi=0.00299$ ) や *Pvcsp* ( $\pi=0.00406$ )、*Pfcsp* ( $\pi=0.01059$ )よりもさらに大きい値が示された。今回の解析から、*Pfsera* に比較して、*Pvsera* は哺乳類宿主から大きな免疫選択圧を受けてきた可能性が示唆された。

(5) 三日熱マラリア原虫(*P. vivax*)近縁サルマラリア原虫(*P. cynomolgi*)のゲノム解析：*P. cynomolgi* のゲノムはゲノムサイズ、遺伝子数、遺伝子の染色体配置から、*P. vivax* と酷似していた。*P. knowlesi* を加えた 3 種マラリア原虫の比較ゲノム解析の結果、約 9 割のタンパク質コード遺伝子が 3 種間で共通して保存されており、残り 1 割の非共通遺伝子が各原虫種に固有であった。非共通遺伝子の多くは、多重遺伝子族に属し、各遺伝子族における遺伝子コピー数が 3 種間で特徴的に違っていた。特筆すべきは、3 種の原虫の宿主赤血球侵入に関与する分子である Duffy binding protein 及び reticulocyte binding protein の遺伝子の数

が種間で異なっていた点である。さらに、*P. vivax* 及び *P. cynomolgi* の肝臓休眠期に関わる候補遺伝子の推定も行うことができた。

(6) SE36 マラリアワクチン実用開発：流行地域住民の血清中のほとんどの抗体が SE36 抗原内の 8 mer 反復アミノ酸配列及びそれに続く Serine rich 配列に反応すること、また、これらの領域に特異的な抗体はマラリア原虫増殖阻害をすることから、これらの領域が防御エピトープであることが示された。SE36 蛋白質と自然免疫アジュバント CpG を組み合わせた第二世代 SE36 マラリアワクチンの効果をリスザルを用いた感染実験によって実証された。また、GMP 生産が可能となり、前臨床試験も行いつつある。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 5 件)

1. Arisue N, Tanabe K, Horii T et al.(8 人中 1,7,8 番目)(2011) Clues to Evolution of the SERA Multigene Family in 18 *Plasmodium* Species. PLoS One, 査読有, 6(3):e17775
2. Tanabe K, Horii T et al. (9 人中 1, 8 番目) (2010) Spontaneous Mutations in the *Plasmodium falciparum* Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase (PfATP6) Gene among Geographically Widespread Parasite Populations Unexposed to Artemisinin-Based Combination Therapies. Antimicrob Agents Chemother., 査読有, 55(1):94-100.
3. Arisue N, Horii T, Tanabe K et al. (9 人中 6, 7, 8 番目) (2010) Limited polymorphism of the *Plasmodium vivax* merozoite surface protein 1 gene in isolates from Turkey. Am J Trop Med Hyg., 査読有, 83(6):1230-7.
4. Horii T et al. (8 人中 6 番目) (2010) Rapid and highly sensitive detection of malaria-infected erythrocytes using a cell microarray chip. PLoS One., 査読有, 5(10):e13179.
5. Horii T et al. (4 人中 2 番目) (2010) TLR9 and endogenous adjuvants of the whole blood-stage malaria vaccine. Expert Rev Vaccines. 9(7):775-84.
6. Tanabe K et al. (7 人中 5 番目) (2010) Evaluation of a loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method as a diagnostic tool of zoonotic simian malaria parasite *Plasmodium knowlesi* infection. J. Clin. Microbiol., 査読有, 48: 2509-2514.
7. Tanabe K et al. (8 人中 5 番目) (2010) Geographical origin of *Plasmodium vivax* in the Republic of Korea: haplotype network analysis based on the parasite's mitochondrial genome. Mal. J., 査読有, 9: 184.
8. Yagi M, Horii T K et al. (8 人中 2, 6 番目)(2010)The Malarial Metabolite Hemozoin and Its Potential Use as a Vaccine Adjuvant. Allergol Int., 査読有, 59(2). 115-24.
9. Horii T, Tougan T, et al.(16 人中 1,6 番目) (2010) Evidences of Protection Against Blood-stage Infection of *Plasmodium falciparum* by the Novel Protein Vaccine SE36. Parasitol Intl., 査読有, 59(3):380-386
10. Tanabe K, Horii T et al.(21 人中 1,18 番目) (2010) *Plasmodium falciparum* accompanied the human expansion out of Africa. Curr. Biol., 査読有, 70: 1-7.
11. Arisue N, Horii T, Tanabe K et al.(11 人中 3,10,11 番目) (2010) Lineage-specific positive selection at the merozoite surface protein 1 (*msp1*) locus of *Plasmodium vivax* and related simian malaria parasites. BMC Evol. Biol., 査読有, 10: 52.
12. Tanabe et al.(10 人中 10 番目) (2009) Evidence for the transmission of *Plasmodium vivax* in the Republic of Congo, West Central Africa. J. Infect. Dis., 査読有, 200 (9): 1465-1469.
13. T. Hayakawa, Horii T, Tanabe K et al.(5 人中 1,4,5 番目) (2008) Big bang in the evolution of extant malaria parasites. Mol. Biol. Evol., 査読有, 25 (10): 2233-2239.
14. Tanabe K, Arisue N, Horii T, Hayakawa T et al.(13 人中 1,5,6,8 番目) (2007) Recent independent evolution of *msp1* polymorphism in *Plasmodium vivax* and related malaria parasites. Mol. Biochem. Parasitol., 査読有, 156: 74-79.
15. Arisue N, Horii T et al.(6 人中 1,6 番目) (2007) Phylogeny and evolution of SERA multigene family in the genus *Plasmodium*. J. Mol. Evol., 査読有, 65 82-91
16. Arisue N, Tanabe K, Horii T et al.(9 人中 3,4,9 番目) (2006) *Plasmodium vivax* serine repeat antigen (SERA) multigene family exhibits similar expression patterns in independent infections. Mol Biochem Parasitol., 査読有, 150(2),353-358
17. Horii T et al.(12 人中 12 番目) (2006) Crystallization and preliminary crystallographic analysis of orotidine 5'-monophosphate decarboxylase from the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*., Acta Crystallograph F, 査読有, 62(Pt 6), 542-545

[学会発表] (計 8 1 件)

1. Arisue N, Tanabe K, Horii T, et al.(7 人中 1,2,3 番目)The SERA gene family from several *Plasmodium* species: Picking important clues

- for the evolutionary puzzle of this gene family. The 10th Awaji International Forum on Infection and Immunity, 2010.9.10, 学会, Hyogo, Japan
2. Horii T, Towards the clinical pipeline of SE36, a malaria vaccine that targets the Achilles' heel antigen of *Plasmodium falciparum*. 招待講演, BioFarma Anniversary Conference, 2010.8.4, Bandung, Indonesia
  3. Horii T, Towards the clinical pipeline of SE36, a malaria vaccine that targets the Achilles' heel antigen of *Plasmodium falciparum*. 招待講演, EID 2010 - Thailand Conference on Emerging Infectious and Neglected Diseases, 2010.6.3, Pattaya Choburi, Thailand
  4. 堀井俊宏, マラリア原虫のアキレス腱を標的とする SE36 マラリアワクチンの臨床開発, 第 5 回 霊長類医学科学フォーラム, 2009.12.10, 茨城県つくば市
  5. Horii T, BK-SE36, MALARIA VACCINE THAT TARGETS THE ACHILLES' HEEL ANTIGEN OF *PLASMODIUM FALCIPARUM*, The 9<sup>th</sup> Awaji International Forum on Infection and Immunity, 2009.9.11, 兵庫県淡路市
  6. Arisue N, Tanabe K, Horii T et al.(10 人中 2,3,10 番目) Comparative analysis of human vivax malaria infections in different endemic areas. The 9<sup>th</sup> Awaji International Forum on Infection and Immunity, 2009.9.9, 兵庫県淡路市
  7. Arisue N, Tanabe K, Horii T et al.(6 人中 1,5,6 番目) The SERA gene family: Important clues from several *Plasmodium* species. The 9<sup>th</sup> Awaji International Forum on Infection and Immunity, 2009.9.9, 兵庫県淡路市
  8. Arisue N et al.(6人中1,5,6番目) Molecular evolution of the malaria vaccine candidate antigen SERA, 2009 International CVRDC-RIMD Joint Symposium, 2009.1.9, 韓国 慶州
  9. Horii T, The Clinical Pipeline of a Candidate Malaria Vaccine that Targets the Achilles' Heel Antigen of *Plasmodium falciparum*. 2<sup>nd</sup> World Conference on (Ehrlich II), 2008.10.4, Nürnberg, Germany
  10. Horii T, The Clinical Pipeline of a Candidate Malaria Vaccine that Targets the Achilles' Heel Antigen of *Plasmodium falciparum*. The 6<sup>th</sup> World Congress on Vaccine, immunization and Immunotherapy, 2008.9.24, Milano, Italy
  11. Horii T, Learning from interfacing studies on SE36: a candidate malaria vaccine that targets the Achilles' heel antigen of *Plasmodium falciparum*. Keystone Symposium, Malaria: Immunology, Pathogenesis and Vaccine Perspectives, 2008.6.10, Alpbach, Austria
  12. Horii T, Towards the clinical pipeline of SE36, a malaria vaccine that targets the Achilles' heel antigen of *Plasmodium falciparum*. Global Vaccinology International Forum 2008, 2008.5.27, Muscat, Oman
  13. Tanabe K et al.(3 人中 1 番目) Ancient out-of-Africa migration of *Plasmodium falciparum* along with modern humans. Parasites to Prevention. (Edinburgh) 2010.10.21.
  14. Arisue N, Tougan T, Horii T, Tanabe K et al.(15 人中 5,10,13,15 番目) Genome sequencing of the *P. vivax*-related monkey malaria parasite, *P. cynomolgi* and the comparative genomic analysis. The 10<sup>th</sup> Awaji International Forum on Infection and Immunity, 2010.9.9.
  15. Tanabe K, Evolutionary genetic approach to antigen polymorphism of malaria parasites. 16th Japanese-German Cooperative Symposium on Protozoan Diseases, Goettingen, Germany, 2008.9.26.
  16. Hayakawa T, Horii T, Tanabe K et al.(4 人中 1,3,4 番目) Incipient rapid diversification in the evolution of extant malaria parasites. 7th Awaji International Forum on Infection and Immunity, 2007.9.4.
  17. Tanabe K, Arisue N, Horii T, Hayakawa T, et al.(13 人中 1,5,6,8 番目) Recent independent evolution of *msp1* polymorphism in *Plasmodium vivax* and *Plasmodium cynomolgi*. 5th European Congress on Tropical Medicine and International Health, 2007.5.26. Amsterdam, Holland.
- [産業財産権]  
 ○出願状況 (計 1 件)  
 名称: 新規マラリアワクチン及びアジュバント  
 発明者: 堀井俊宏、石井 健、東岸任弘  
 権利者: 国立大学法人大阪大学  
 種類: 特許  
 番号: PCT/JP2010/057719  
 出願年月日: 平成 21 年 4 月 30 日  
 国外の別: 国際
- [その他]  
 ホームページ等  
<http://kansen-matrix>  
[http://www.biken.osaka-u.ac.jp/act/act\\_tanabe.php](http://www.biken.osaka-u.ac.jp/act/act_tanabe.php)
6. 研究組織  
 (1) 研究代表者  
 堀井 俊宏 (HORII TOSHIHIRO)  
 大阪大学・微生物病研究所・教授

研究者番号：80142305

(2) 研究分担者

田辺 和裕 (TANABE KAZUYUKI)

大阪大学・微生物病研究所・招へい教授

研究者番号：40047410

石井 健 (ISHII KEN)

医薬基盤研究所・プロジェクトリーダー

研究者番号：00448086

(H19 から H22 まで分担者として参画)

有末 伸子 (ARISUE NOBUKO)

大阪大学・微生物病研究所・助教

研究者番号：00242339

東岸 任弘 (TOUGAN TAKAHIRO)

大阪大学・微生物病研究所・助教

研究者番号：20379093

田井 久美子 (TAI KUMIKO)

大阪大学・微生物病研究所・教務職員

研究者番号：00187907

早川 敏之 (HAYAKAWA TOSHIYUKI)

京都大学・霊長類研究所・特任助教

研究者番号：80418681

(H20 まで分担者として参画)

八木 正典 (YAGI MASANORI)

大阪大学・微生物病研究所・特任研究員

研究者番号：60452463

(H22 から分担者として参画)