

機関番号：12301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2010

課題番号：19550158

研究課題名（和文）マラリアワクチンのパルス放出を目的としたポリデブシペプチド微粒子の合成的研究

研究課題名（英文）Synthetic studies of long-acting nano-particles toward a novel malaria vaccine to realize the immunity condition in malaria endemic area

研究代表者

奥 浩之 (OKU HIROYUKI)

群馬大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：20301749

研究成果の概要（和文）：マラリアは熱帯・亜熱帯地域を中心に年間3億人の感染者と200万人以上の死亡者を出している世界最大の原虫感染症である。しかし流行地住民はマラリアに感染しても回復しやすい。これは流行地では年間平均6回感染する（パルス状に免疫される）ためにマラリアへの免疫を獲得、維持していることが原因と考えられている。これを材料化学的に実現するための様々な薬物徐放性微粒子の研究開発を行った。

研究成果の概要（英文）：Malaria is the major cause of mortality and morbidity in the tropical and subtropical regions in the world. We have designed a slow-releasing vaccination material to realize the immunity condition in endemic area, in which residents are infected, in average, six times in a year and thus sustain immunity against parasite infection. As an example of the slow-releasing material, we have made a polymer nano-sphere containing a peptide antigen.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：生体関連化学

科研費の分科・細目：化学・生体関連化学

キーワード：薬物徐放性材料 生体機能材料 ペプチド マラリア 微粒子 ナノスフェア

1. 研究開始当初の背景

マラリアは熱帯・亜熱帯地域を中心に世界人口の約半数に感染リスクがあり、約100万人の死亡者を出している世界最大の感染症である。共同研究者である群馬大学医学部の鈴木と狩野は、南米と東南アジアの流行地の疫学調査から、熱帯熱マラリア快復期の患者に共通して観察される抗原分子として、原虫由来の解糖系酵素・エノラーゼを発見した。

一般に流行地住民はマラリアに感染しても回復しやく、これは流行地では年間平均6回感染する（パルス状に免疫される）ためにマラリアへの免疫を獲得、維持していることが原因と考えられている。そこで本研究代表者らは流行地の免疫環境を生体関連化学の手法で再現するワクチンに役立てるためナノ微粒子デバイスの基礎研究を行う必要性が生じた。

2. 研究の目的

今回の研究に於いては、ペプチド抗原を中心として薬物を徐放する高分子材料の開発を行うことを目的とした。すなわち基礎研究として広く(a)ポリデブシペプチドをはじめとする生分解性高分子の合成研究、(b)抗原ペプチドやモデル薬物を内包したナノミセルやナノスフェアやデポ剤の様々な生分解性材料の作成、(c)生体内での分解過程やワクチン抗原としての有用性について検討することを目的とした。

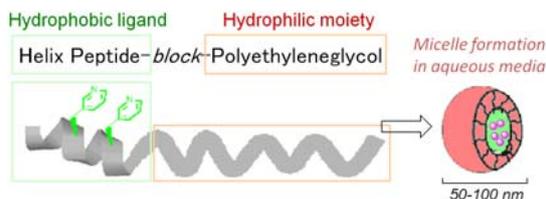
3. 研究の方法

本研究においては、高分子化学、ペプチド化学、有機合成化学、免疫化学の融合した方法を用い、ペプチド抗原を中心として薬物を徐放する高分子材料の開発を行った。具体的には薬物を徐放する (a) ナノミセル (b) ナノスフェア (c) デポ剤、に適した様々な高分子材料の化学合成と薬物徐放について成果を得ることができた。さらに本研究は合成化学や材料化学を中心とした基礎研究であり、患者を直接研究対象とするのではなく、倫理面での問題点は生じない。共同研究者による動物を用いた実験ではそれぞれの研究機関の「動物実験委員会」や「倫理委員会」等の承認事項やガイドラインを遵守してこれを実施された。

4. 研究成果

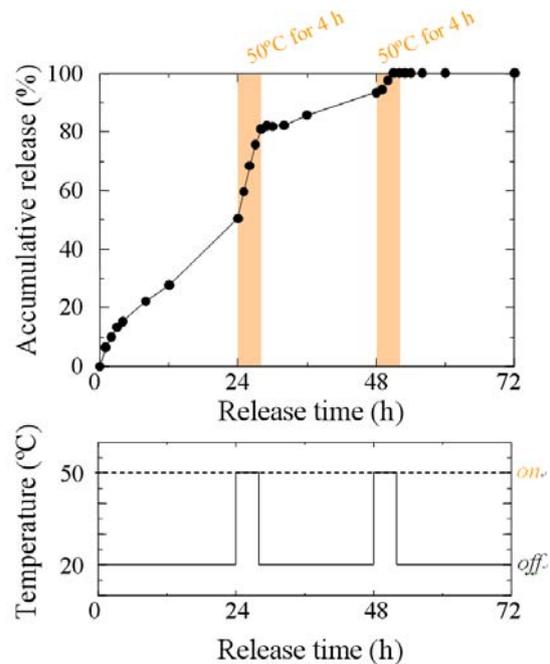
(a) ナノミセルの研究

(a1) ミセル用のポリデブシペプチドの合成：通常の両親媒性のポリデブシペプチド-ポリエチレングリコール共重合体、および新しく非可逆的な温度応答性を有するナノミセルを形成する両親媒性のポリデブシペプチド-ポリエチレングリコール共重合体の化学合成を行った。この成果に関連して国際特許出願 (PCT/JP2007/065720) および国内特許出願 (特願 2007-156743) を行った。



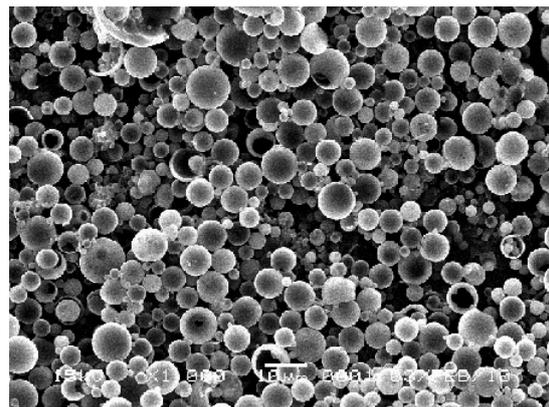
(a2) 温度応答性デブシペプチドによるパルス状の薬物放出：上記(a1)に記載したポリデブシペプチド共重合体を用いて、モデル薬物によるナノ微粒子からのパルス状薬物放出を試みた。その結果、温度をトリガーとしてモデル薬物をパルス状に放出することが可能となった。ワクチン抗原をはじめとする薬物のパルス状放出への応用が期待される成果を得た。さらに温度応答性の薬物放出に

ついて特許出願 (特願 2008-84310) を行うことができた。



(b) ナノスフェアの研究

ここでは(b1)蛍光性ポリデブシペプチド基材とモデル薬物を含有させた微粒子からの薬物放出と(b2)近赤外蛍光団を結合させたポリ乳酸基材の作成と生体内吸収と(b3) ワクチン用ナノスフェアの3点について合成や物性の評価を行った。
(b1) 生分解性微粒子の作成：本研究では、蛍光性の新しいデブシペプチドを基材として用い、(I) o/w エマルジョン法または、(II) w/o/w エマルジョン法によりマイクロスフェアを作成した (下写真)。



ワクチン抗原のモデル物質としてナノスフェアには(A) アミノ酸誘導体、2HCl. H-Lys-aminopyrene と(B) 4残基ペプチド、2HCl. H-Ala-Leu-Lys-Lac-aminopyrene の2種類を含有させた。PBS 溶液中で微粒子の崩壊とモデル物質の放出を追跡した。モデル物質はC末の1-aminopyreneの蛍光測定(342 nm)により放出量を定量した。いずれのマイ

クロスフィアにおいても初期放出の後に徐放が始まった。77日後のモデル物質放出量はそれぞれ(I-A)88%、(I-B)100%、(II-A)3%、(II-B)57%となった。w/o/wエマルジョン法はo/wエマルジョン法のマイクロフィアに比べて放出が緩やかなことがわかる。水相に添加したゼラチンの効果と考えられる。

(b2) 近赤外蛍光団修飾ポリ乳酸の合成：

本研究では、蛍光色素として ICG-sulpho-OSu の合成法の改良を行った。次に得られた蛍光色素をポリ乳酸の-OH 末端にエステル結合により導入することで、新しい蛍光性ポリ乳酸の作成を行った。得られたポリ乳酸基材は薬物との微粒子製剤とした後に、ラット硬膜外へ留置して吸収の様子を in vivo imager で 14 日間観察を行った。

(b3) ワクチン用ナノスフェアの作成： ポリデプシペプチドまたはポリ乳酸-グリコール酸共重合体を基材として使い、w/o エマルジョン法により、マラリア原虫の人工抗原を含有するワクチン用微粒子を作成した。微粒子の問題点である、投与初期の急激な薬物放出（初期バースト）は抗原と基材の相互作用により抑制することができた。その結果、in vitro や in vivo 条件での微粒子の崩壊と人工抗原の放出を確認を行い、特許出願（特願 2008-84310、特願 2009-059789）に結びつく成果を得た。

(c) デポ剤の研究

デポ剤には薬物を内包した(c1)生分解性高分子デプシペプチドのナノミセルおよび(c2)新しく薬物内包シリカ微粒子の使用を試みた。デポ剤の形状を整えるためにポリ乳酸グリコール酸の共重合体を、また、薬物モデルとしてアジスロマイシンを用いた。デポ剤は直径 2mm、5~7mg の円柱状に熔融成型した試料を用いた。

各試料にはモデル薬物のアジスロマイシンが 0.5~0.7mg 含まれるように調整した。実験動物には 8~9 週齢雌 Wister 系ラットとし、エーテル麻酔下に、背部皮下の 4 箇所、試料 c1 (薬物内包生分解性高分子デプシペプチドのナノミセルを含んだデポ剤)、c2 (薬物内包シリカ微粒子を含んだデポ剤)、c3 (モデル薬物のアジスロマイシンのみのデポ剤)、c4 (形状を整えるためのポリ乳酸グリコール酸の共重合体のみのデポ剤) の製剤を一個ずつ埋入し、各群 3 匹ずつ作製した。

埋入後 1,2,3,4,8 週に屠殺し、摘出した試料の性状、電子顕微鏡の観察、さらに、試料周囲組織の肉眼的観察および、ヘマトキシリン-エオジン染色切片による病理組織学的観察を行った。

実験の結果、シリカ微粒子のデポ剤は消失時まで硬度を保ち、質量減少がやや少なく、周囲の炎症反応も少ないという結果でした。デ

プシペプチドミセルのデポ剤は、早期より吸収が始まったが、8 週でも残存し、周囲の炎症反応も少ないという結果が得られた。よって、ポリ乳酸グリコール酸単独のデポ剤よりも、デプシペプチドナノミセルやシリカ微粒子を用いることの利点が明らかとなり、特許出願（特願 2007-108375）に結びつく成果を得た。

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 12 件)

(1) T. Horie, M. Urano, K. Yamada, H. Oku, K. Yano, S. Kano. Partial Peptide Sequences from *Plasmodium falciparum* Enolase as Synthetic Artificial Antigens. In *Peptide Science 2010*, Y. Kiso & N. Fujii Eds.; Protein Research Foundation: Osaka, pp. 89 (2011), 査読有.

(2) H. Oku, K. Yano, M. Fukumoto, S. Kano. Nano-Encapsulation and Immunological Properties for a Peptide Antigen from *Plasmodium falciparum* Enolase Toward an All-Synthetic Malaria Vaccine. In *Peptide Science 2010*, Y. Kiso & N. Fujii Eds.; Protein Research Foundation: Osaka, pp.101 (2011) 査読有.

(3) H. Oku, K. Yano, M. Fukumoto, S. Kano. Nano-Encapsulation and Immunological Properties for a Peptide Antigen from *Plasmodium falciparum* Enolase Toward an All-Synthetic Malaria Vaccine. In *Peptide Science 2010*, Y. Kiso & N. Fujii Eds.; Protein Research Foundation: Osaka, pp.101 (2011), 査読有.

(4) H. Oku, K. Yano, M. Fukumoto, S. Kano. Nano-Encapsulation and Immunological Properties for a Peptide Antigen from *Plasmodium falciparum* Enolase Toward an All-Synthetic Malaria Vaccine. In *Peptide Science 2010*, Y. Kiso & N. Fujii Eds.; Protein Research Foundation: Osaka, pp.101 (2011), 査読有.

(5) H. Oku, K. Yamada, K. Kobayashi, R. Katakai, M. Ashfaq, H. Hanaoka, Y. Iida, K. Endo, S. Hasegawa, Y. Maekawa, K. Yano, S. Kano, M. Suzuki. Nano-Particle Materials Prepared From a Synthetic Antigenic Sequence of *Plasmodium falciparum* Enolase. In *Peptide Science 2008*, M. Nomizu, Ed.; Protein Research Foundation: Osaka, pp. 439-422 (2009), 査読有.

(6) Sunaga, H., Oku, H., Yamada, K., Katakai, R., Matsuo, I. Synthesis and Properties of Polymeric Micelles Consisting of Depsipeptide-Poly(Ethylene Glycol) Block Copolymer for Drug

Delivery. *Peptide Science* 2008; M. Nomizu Ed.; The Japanese Peptide Society: Osaka, pp. 501-504 (2009), 査読有.

(7) S. Kawazu, K. Komaki-Yasuda, H. Oku, K. Kano. Peroxiredoxins in Malaria Parasites: Parasitologic Aspects. *Parasitology International* pp. 1-7 (2008), 査読有.

(8) H. Oku, K. Yamada, R. Katakai. Conformational Change from α -Helix to β -Sheet Observed in a Series of Depsipeptide Crystals: Synthesis and Structural Properties of Boc-Leu-Lac-OEt and Boc-(Leu-Leu-Lac)_n-OEt (n = 1, 2). *Biopolymers*, Vol. 89, pp. 270-283 (2008), 査読有.

(9) M. Komoriya, H. Sunaga, S. Asano, K. Yamada, H. Oku, R. Katakai. Application of Micelles Consisting of Sequential Depsipeptide-block-poly(ethylene glycol) to Drug Delivery System. *Peptide Science 2007*; S. Aimoto & S. Ono, Eds.; The Japanese Peptide Society: Osaka, pp. 477-480 (2008), 査読有.

(10) K. Arai, H. Oku, K. Yamada, H. Hanaoka, Y. Iida, K. Endo, K. Kohama, R. Katakai. Synthesis and Properties of Novel Amphiphilic Block Copolymers Consisting of Metal Ion Coordinating Depsipeptides and Poly(ethylene glycol). *Peptide Science 2007*; S. Aimoto & S. Ono, Eds.; The Japanese Peptide Society: Osaka, pp. 437-440 (2008), 査読有.

(11) C. Takayama, A. Inoue, Y. Shimoda, H. Oku, K. Yamada, R. Katakai. Synthesis and Properties of a Novel Thermo-Responsible Block Copolymer Composed of Elastin-Like-Depsipeptide. *Peptide Science 2007*; S. Aimoto & S. Ono, Eds.; The Japanese Peptide Society: Osaka, pp. 433-436 (2008), 査読有.

(12) Y. Shimoda, A. Inoue, C. Takayama, H. Oku, K. Yamada, R. Katakai. Synthesis of a Novel Polydepsipeptide, Poly(Ala-Ile-Gly-Lac-Pro) (Lac = L-Lactic Acid) Which Shows Irreversible Thermo- Responding Behavior. *Peptide Science 2007*; S. Aimoto & S. Ono, Eds.; The Japanese Peptide Society: Osaka, pp. 429-430 (2008), 査読有.

[学会発表] (計 22 件)

(1) 矢野和彦、福本 恵、奥 浩之、狩野繁之「熱帯熱マラリア原虫エノラーゼ由来人工抗原ペプチド生分解性ナノ微粒子を用いた抗原徐放性マラリアワクチンの開発」第 80 回日本寄生虫学会大会および第 22 回日本臨床寄生虫学会大会(合同大会)、2011. 3. 30. (7/18 に延期)

(2) Hiroyuki Oku, Kazuhiko Yano, Megumi Fukumoto, Shigeyuki Kano. 「Nano-Encapsulation and Immunological Properties for a Peptide Antigen from Plasmodium falciparum Enolase

Toward an All-Synthetic Malaria Vaccine」, 5th International Peptide Symposium (第 47 回ペプチド討論会) (国立京都国際会館、京都市) 2010. 12. 05.

(3) Toru Horie, Shota Sato, Tetsuro Demura, Ayano Iwasaki, Masashi Urano, Keiichi Yamada, Ichiro Matsuo, Hiroyuki Oku, Shin Hasegawa, Yasunari Maekawa, Kazuhiko Yano, Shigeyuki Kano 「Partial Peptide Sequences from Plasmodium falciparum Enolase as Synthetic Artificial Antigens」, 5th International Peptide Symposium (第 47 回ペプチド討論会) (国立京都国際会館、京都市) 2010. 12. 5.

(4) 矢野和彦、福本 恵、奥 浩之、狩野繁之「熱帯熱マラリア原虫由来人工抗原ペプチド生分解性微粒子を用いたワクチン開発研究」、第 51 回日本熱帯医学会大会、(仙台国際センター、仙台市) 2010. 12. 03.

(5) Hiroyuki Oku, Kazuhiko Yano, Megumi Fukumoto, Shigeyuki Kano 「An All-synthetic nanosphere vaccine targeting Plasmodium falciparum enolase induces potent and long lasting antibody titers in mice」ASTMH 59th Annual Meeting (第 59 回米国熱帯医学会) 2010. 11. 04. (アトランタ、米国)

(6) Hiroyuki Oku, Kazuhiko Yano, Megumi Fukumoto, Shigeyuki Kano 「Preparation and Immunological Properties of Nanosphere Materials Containing a Synthetic Peptide Antigen from Plasmodium falciparum Enolase」第 59 回高分子学会年次大会(英語による口頭発表)、2010. 5. 27. (パシフィコ横浜、横浜市)

(7) 矢野和彦、福本 恵、奥 浩之(群馬大学工学研究科)、狩野繁之「熱帯熱マラリア原虫由来人工抗原ペプチド生分解性ナノ微粒子を用いたマラリアワクチン開発研究」第 79 回日本寄生虫学会大会、2010. 5. 21. (大雪クリスタルホール、旭川市)

(8) Shigeyuki Kano, Kazuhiko Yano, Megumi Fukumoto, and Hiroyuki Oku 「A Non-Adjuvanted Polypeptide Nanoparticle Vaccine Targeting Plasmodium falciparum Enolase Continues to Induce High Antibody Titers In Mice」、The Adaptive and Innate Immune Responses to Neglected Tropical Diseases Conference, The U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (日米医学協力会議)、2010. 01. 10. (米国サンディエゴ市)

(9) Hiroyuki Oku, Kazuhiko Yano, Megumi Fukumoto, and Shigeyuki Kano 「Nanosphere Materials Containing a Synthetic Antigenic Peptide Sequence of Plasmodium falciparum Enolase」、The Joint International Tropical Medicine Meeting (JITMM2009)、2009. 12. 04. (タイ王国、バンコク)

(10) 矢野和彦、福本 恵、奥 浩之、狩野繁之「熱帯熱マラリア原虫由来人工抗原ペプチド生分解性ナノ微粒子を用いたワクチン開発研究」、第 50 回

日本熱帯医学会大会、2009.10.22. (沖縄コンベンションセンター、沖縄県宜野湾市)

(11) 矢野和彦、福本恵、奥 浩之、狩野繁之「熱帯熱マラリアエノラーゼ由来人工抗原ペプチドを用いた生分解性ナノ微粒子のマラリアワクチンへの応用研究」、第69回日本寄生虫学会東日本支部大会、2009.10.03. (国立国際医療センター、東京都新宿区)

(12) 奥浩之、矢野和彦、福本恵、狩野繁之「生体分解性高分子に内包させた熱帯熱マラリア原虫に由来する人工抗原の微粒子材料の作成と性質」第17回分子寄生虫学ワークショップ、2009.08.06. (草津セミナーハウス、群馬県草津町)

(13) 奥 浩之、山田圭一、片貝良一、鈴木 守、矢野和彦、狩野繁之「熱帯熱マラリア原虫に由来する人工抗原を含んだ微粒子の作成と性質」、平成21年度繊維学会年次大会研究発表会、2009.06.10. (タワーホール江戸堀、東京都江戸川区)

(14) 奥 浩之、矢野和彦、花岡宏史、長谷川伸、山田圭一、片貝良一、飯田靖彦、遠藤啓吾、前川康成、狩野繁之、鈴木 守「熱帯熱マラリア原虫に由来する抗原ペプチドのナノ微粒子化と抗原性に関する研究」日本化学会第89春期年会、2009.03.29 (日本大学、千葉県船橋市)

(15) 矢野和彦、奥 浩之、山田圭一、片貝良一、鈴木 守、狩野繁之「熱帯熱マラリアエノラーゼ由来人工抗原ペプチドを用いた生分解性ナノ微粒子の特性解析」第78回日本寄生虫学会大会、2009.3.27. (法政大学、東京都千代田区)

(16) 奥 浩之、山田圭一、片貝良一、花岡宏史、飯田靖彦、遠藤啓吾、長谷川伸、前川康成、矢野和彦、狩野繁之、鈴木 守「熱帯熱マラリア原虫に由来する抗原ペプチドの蛍光標識化とナノ微粒子研究」第8回放射線医薬品・画像診断薬研究会、2008.12.06. (京都テルサ、京都市)

(17) 奥 浩之、山田圭一、小林京子、片貝良一、花岡宏史、飯田靖彦、遠藤啓吾、長谷川伸、前川康成、矢野和彦、狩野繁之、鈴木 守「熱帯熱マラリア原虫由来の人工抗原を用いたナノ微粒子研究」第45回ペプチド討論会、2008.10.30. (タワーホール江戸堀、東京都江戸川区)

(18) 奥 浩之、山田圭一、片貝良一、花岡宏史、飯田靖彦、遠藤啓吾、矢野和彦、狩野繁之、鈴木 守「熱帯熱マラリア原虫由来の人工抗原を用いた生分解性ナノ微粒子の作成と性質」第68回日本寄生虫学会東日本支部大会、2008.10.04. (アクトシティ浜松、静岡県浜松市)

(19) 奥 浩之、山田圭一、片貝良一、花岡宏史、飯田靖彦、遠藤啓吾、長谷川伸、前川康成、矢野和彦、狩野繁之、鈴木 守「熱帯熱マラリア原虫由来の人工抗原を内包した生分解性ナノ微粒子に関する研究」第3回分子イメージング学会、2008.05.23. (大宮ソニックシティ、埼玉県さいたま市)

(20) 山口武志、奥 浩之、山田圭一、片貝良一、畑生俊光、嶋田淳子、川合 覚、狩野繁之「抗マラリア原虫薬としてのアンホテリシン B の蛍光標識

化研究」日本化学会第1回関東支部大会、2007.11.3. (首都大学東京、東京都八王子市)

(21) Takeshi Yamaguchi、Hiroyuki Oku、Keiichi Yamada、Ryoichi Katakai、Toshimitsu Hatabu、Junko Shimada、Satoru Kawai、and Shigeyuki Kano「Synthesis and Anti-plasmodial Properties of an Amphotericin B and Carboxyfluorescein Conjugate」、群馬国際化学シンポジウム (The 2nd Gunma International Symposium on Chemistry, GIS2007, Pre-ISNA-12)、2007.7.21. (群馬大学工学部、群馬県桐生市)

(22) 神野恵治、奥 浩之、茂木健司、山口 徹、根岸明秀、笹岡邦典、狩野証夫「熱帯熱マラリア原虫由来の人工抗原を内包したナノ・マイクロ微粒子に関する研究」第61回NPO法人日本口腔科学会学術集会 2007.4.19. (神戸国際会議場、神戸市)

〔図書〕(計0件)

なし

〔産業財産権〕

○出願状況(計6件)

(1)名称: 微粒子およびその製造方法
発明者: 奥 浩之、俵 義宣、山田圭一、片貝良一、佐藤久美子、鈴木 守、矢野和彦、狩野繁之

権利者: 国立大学法人群馬大学

種類: 特許

番号: 特許出願 2009-059789

出願年月日: 平成21年3月10日

国内外の別: 国内

(2)名称: 微粒子およびその製造方法
発明者: 奥 浩之、俵 義宣、山田圭一、片貝良一、佐藤久美子、鈴木 守、矢野和彦、狩野繁之

権利者: 国立大学法人群馬大学

種類: 特許

番号: 特許出願 2008-84310

出願年月日: 平成20年3月27日

国内外の別: 国内

(3)名称: 温度応答性配列を含むデプシペプチド構造と親水性高分子構造からなるブロック共重合体

発明者: 奥 浩之、井上 彩、下田裕也、高山千恵、小森谷真澄、山田圭一、片貝良一

権利者: 国立大学法人群馬大学

種類: 特許

番号: 特許出願 2007-274258

出願年月日: 平成19年10月22日

国内外の別: 国内

(4)名称：DEPSIPEPTIDE CONTAINING LACTIC ACID

RESIDUE

発明者：奥 浩之、俵 義宣、山田圭一、
片貝良一、佐藤久美子、鈴木 守、
矢野和彦、狩野繁之

権利者：国立大学法人群馬大学

種類：特許

番号：PCT/JP2007/065720

出願年月日：平成19年8月10日

国内外の別：国内と国外

(5)名称：両親媒性の高分子配位子によって
安定化された高分子錯体および検査
用組成物および医薬組成物

発明者：奥 浩之、山田圭一、片貝良一、花
岡宏史、飯田靖彦、織内 昇、遠藤
啓吾、早川晃一、小濱一弘

権利者：国立大学法人群馬大学

種類：特許

番号：特許出願 2007-156743

出願年月日：平成19年6月13日

国内外の別：国内

(6)名称：水油界面を利用した薬物-シリカ
封入体の製造法

発明者：奥 浩之、神野恵治、茂木健司

権利者：国立大学法人群馬大学

種類：特許

番号：特許出願 2007-108375

出願年月日：平成19年4月17日

国内外の別：国内

○取得状況（計0件）

なし

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

奥 浩之 (OKU HIROYUKI)

群馬大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：20301749

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

狩野繁之 (KANO SHIGEYUKI)

国立国際医療研究センター・研究所・熱帯
医学・マラリア研究部・部長

研究者番号：60233912

矢野和彦 (YANO KAZUHIKO)

国立国際医療研究センター・研究所・熱帯
医学・マラリア研究部・上級研究員

研究者番号：30392393

山田圭一 (YAMADA KEIICHI)

群馬大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：70323334

花岡宏史 (HANAOKA HIROFUMI)

群馬大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：50361390