

令和 2 年 6 月 6 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04071

研究課題名(和文) ACTパートナー薬剤耐性対策を目的とするマラリア原虫由来メフロキン耐性遺伝子同定

研究課題名(英文) Identification of drug resistant genes against partner drugs of ACT

研究代表者

岩永 史朗 (Shiroh, Iwanaga)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：20314510

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：薬剤耐性マラリア原虫の世界的な蔓延は、マラリア治療の大きな障害となっている。薬剤耐性原虫対策には薬剤耐性遺伝子の同定が重要であるが、有効なアプローチはまだ開発されていない。本研究では、人工染色体技術を用いて薬剤耐性株のゲノムライブラリーを薬剤感受性寄生虫に直接作成し、そのライブラリーから薬剤スクリーニングにより薬剤耐性遺伝子を同定するゲノムワイド機能スクリーニング法を用い、患者由来寄生虫株から新規メフロキン耐性遺伝子としてATP結合カセットトランスポーターである多剤耐性トランスポーター7を同定することに成功した。本研究の成果はマラリア薬剤耐性問題に重要な貢献をすると期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マラリア治療にはアルテミシニンとパートナー薬剤(メフロキン・ピペラキン)による併用療法(ACT)が用いられる。しかし現在、パートナー薬剤に対する耐性が蔓延しており、耐性を回避するパートナー薬剤の選択がACTの成否の鍵となっている。最適なパートナー薬剤を選択するためには耐性原虫の蔓延状況を正確に把握する必要がある。しかしピペラキンは異なりメフロキン耐性原虫の蔓延状況は未だ正確に把握されていない。これに対し本研究の成果はメフロキン耐性を監視する絶対的な分子マーカー(耐性遺伝子)を与える。これにより正確な疫学調査に基づく最適なパートナー薬剤の選択が可能となり、成功率の高いACTを提供できる。

研究成果の概要(英文)：Global spread of drug-resistant *Plasmodium falciparum* is a major obstacle to malaria treatment. Although the identification of drug resistance genes is crucial to efforts aimed at fighting resistant parasites, no effective approach has yet been developed. Here, we report genome-wide functional screening as a new approach to identify drug resistance genes in *P. falciparum*: genomic libraries of a drug-resistant strain are directly generated in drug-sensitive parasites and the drug resistance gene is then robustly identified from these libraries by drug screening. We successfully used this approach to identify multi-drug-resistant transporter 7, an ATP-binding cassette transporter, as a novel mefloquine resistance gene from a field-isolated parasite strain, thus demonstrating the practical utility of the method. Genome-wide functional screening will facilitate the identification of drug resistance genes and will contribute to the global fight against drug-resistant parasites.

研究分野：寄生虫・衛生動物学

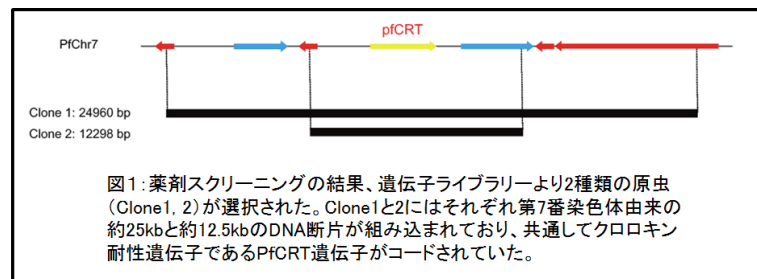
キーワード：マラリア 薬剤耐性

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アルテミシニンとパートナー薬剤による併用療法(Artemisinin-Combination Therapy: ACT)は熱帯熱マラリアに対する第一選択治療法である。近年、ACTの治療効果が低下し、その原因はアルテミシニン耐性にあるとされてきた。しかし現実には多くの患者においてパートナー薬剤に対する耐性により治療が失敗することが指摘され、既にタイ・カンボジアにおいてはパートナー薬剤の変更を余儀なくされている(WHO, world malaria report 2015)。現在、汎用されるパートナー薬剤はメフロキンとピペラキンである。ピペラキン耐性についてはクロロキンと同じく、Chloroquine resistant transporter (PfCRT) が耐性遺伝子として同定され、耐性機構の解明・耐性原虫対策が進められている。しかしメフロキン耐性については未だ耐性遺伝子が同定されておらず、有効な対策は講じられていない。

一方、これまでに我々はパートナー薬剤に対する耐性に着目し、メフロキン耐性が高度に蔓延するタイ・ミャンマー国境地域においてフィールド活動を行い、患者血液から36株のメフロキン耐性熱帯熱マラリア原虫株を獲得した。また、上記研究と並行して新規遺伝子操作ツールであるマラリア原虫人工染色体と従来法の約100倍の効率を持つ遺伝子直接導入法の開発に成功し、これらを利用した耐性遺伝子迅速同定法を確立した(Cell, Host & Microbe. 2010, PLoS One. 2012, Genome Res. 2012)。即ち、薬剤耐性原虫のゲノムDNAより人工染色体と直接導入法を用いて感受性原虫内に遺伝子ライブラリーを構築し、これを薬剤スクリーニングして耐性遺伝子を同定した。この手法は1株の原虫から“耐性”を指標にして遺伝子を同定する革新的な手法であり、その簡便性・確実性は従来の如何なる方法とも一線を画するものである。更に開発した耐性遺伝子同定法を使い、クロロキン耐性熱帯熱マラリア原虫株から耐性遺伝子として PfCRT を同定し、その実用性を完全に証明した。



2. 研究の目的

以上の成果に基づき本研究では以下の目標を設定する。①既に株化したメフロキン耐性原虫より人工染色体を用いた手法により新規耐性遺伝子を同定し、タイ由来原虫株間で保存されていることを検討する、②得られた耐性遺伝子産物の発現・局在・機能を解析し、耐性機構を解明する。

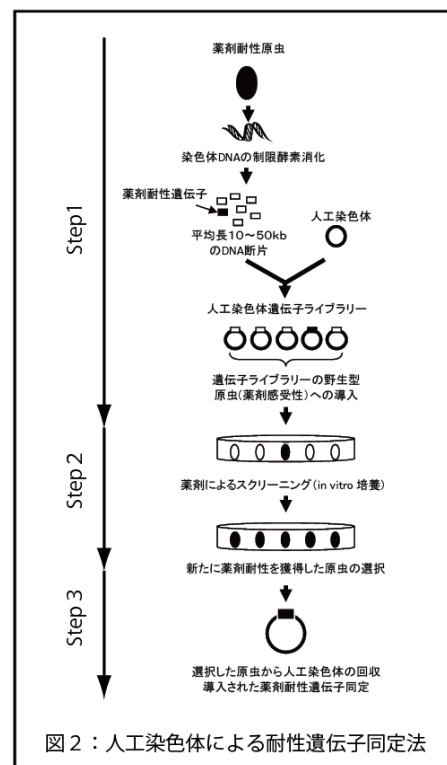
3. 研究の方法

①人工染色体によるメフロキン耐性原虫由来遺伝子ライブラリーの構築

人工染色体による耐性遺伝子同定法の概略を図2に示す。その原理は (Step1) 耐性原虫由来ゲノムDNAより人工染色体を用いて遺伝子ライブラリーを薬剤感受性原虫に構築する、(Step2) 遺伝子ライブラリーを薬剤処理し、耐性遺伝子が導入された原虫クローンのみを選択する、(Step3) 選択した原虫より人工染色体を回収し、組み込まれた耐性遺伝子を同定するという3段階からなる。

そこで初めに Step1 である人工染色体を用いたタイ由来メフロキン耐性株 (Mef1 株) の遺伝子ライブラリーの構築を行う。具体的にはまず、耐性株よりゲノムDNAを抽出後、制限酵素による限定分解を行い、10~50kbのDNA断片を精製する。マラリア原虫の遺伝子は平均長約5.5kbであり、10~50kbのDNA断片であれば多くの遺伝子が制限酵素による切断を受けることなく全長がコードされる。

次に精製したDNA断片を遺伝子工学的に人工染色体に組み込み、薬剤感受性株 (3D7 株) へ導入し、耐性原虫由来遺伝子ライブラリーを構築する。遺伝子ライブラリーの原虫への導入は独自に開発した遺伝子直接導入法を使用する。この手法は従来不可能であった原虫への高効率遺伝子導入を成熟期シズント期原虫を用いることにより達成したもので、汎用されている間接導入法やリング期原虫への直接導入法と比して約100倍以上の効率で遺伝子導入が可能である



②薬剤スクリーニングによる遺伝子ライブラリーからの耐性遺伝子同定

構築した遺伝子ライブラリーは様々な DNA 断片が導入された組み換え原虫集団より構成され、このうち耐性遺伝子が導入された原虫のみが新たに耐性を獲得する (図 2: Step 2 の黒で示す原虫)。逆に他の遺伝子が導入された原虫は感受性のままである (図 2: Step 2 の白で示す原虫)。よって遺伝子ライブラリーを薬剤スクリーニングすれば、新たに耐性を獲得した原虫のみが生存し、耐性遺伝子が同定される

(図 2: Step 2)。実際にはスクリーニング作業を 3~5 回繰り返して、確実に耐性を獲得した原虫のみを選択する。

次に選択した原虫を限界希釈法によりクローン化し、インサート DNA 断片が組み込まれた人工染色体を回収する。インサート DNA の配列は PCR 法を応用したゲノムウォーキング法により決定し、これを基にメフロキン耐性に関与する原虫染色体上の領域を同定する (図 2: Step 3)。本研究では被覆度 10 以上の遺伝子ライブラリーを使用するため、同じ染色体上の領域をコードする DNA 断片が導入された独立した原虫クローンが選択される (図 4)。よって得られたインサート DNA を比較し、共通領域を耐性に関与する染色体上の領域として同定する。独立したスクリーニングにおいて同じ染色体領域が同定されることは、同領域内に耐性遺伝子が存在することの実験的証拠となる。よって、これを基準として耐性に関与する染色体上の領域を最終的に決定する。また基準を満たす染色体上の領域が複数存在する場合はメフロキン耐性が複数の耐性遺伝子により発現されると判定する。

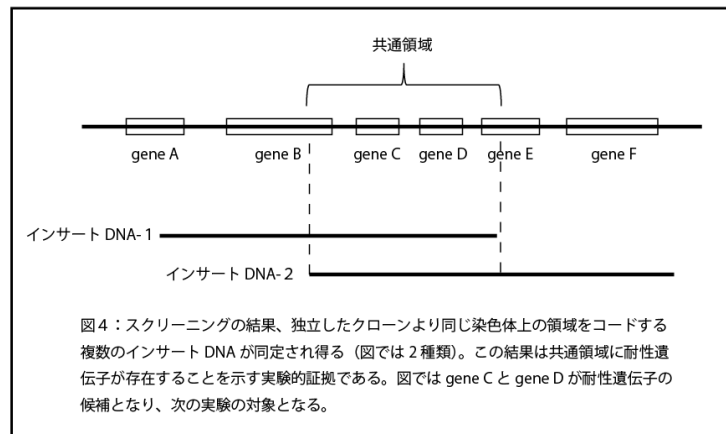
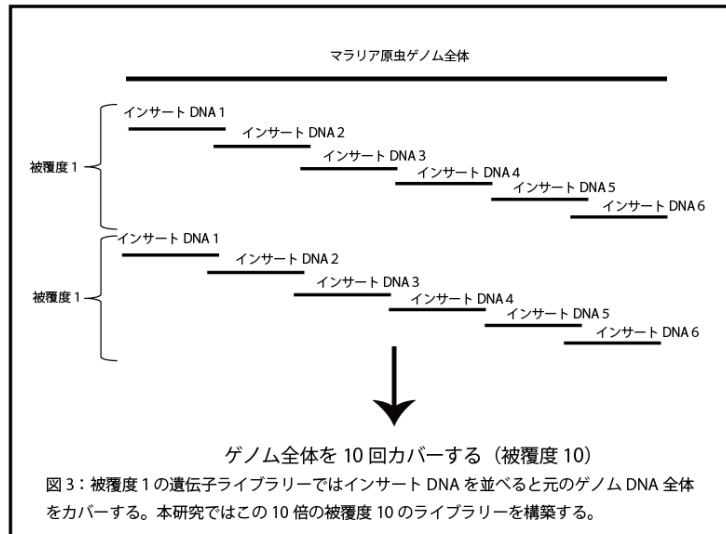
同定した耐性に関与する染色体上の領域には複数の遺伝子がコードされると予想される (図 4: 例 gene C, D)。そこでこれらを個別に耐性株よりクローニングし人工染色体を用いて感受性株に再導入してメフロキン耐性を検討し耐性遺伝子を同定する。更に耐性遺伝子中の変異を同定し、個別の変異を感受性株に導入して前述と同様に耐性を調べ、耐性を付与する変異を同定する。

4. 研究成果

①人工染色体によるメフロキン耐性原虫由来遺伝子ライブラリーの構築

これまでに我々はタイ-ミャンマー国境地域に居住する熱帯熱マラリア患者より血液を採取し、36 株のメフロキン耐性原虫株を樹立している。これらの内、1 種の耐性原虫株 (Lek60 と命名) を選択し、メフロキン耐性を付与する遺伝子 (耐性遺伝子) の同定を独自に開発した人工染色体による手法により耐性遺伝子を同定することを試みた。まず、それに先立ち、既知の耐性遺伝子の関与を検討した。即ち、メフロキン耐性を付与すると考えられている Multidrug resistance protein 1 (MDR1) のコピー数の増加を Next generation sequencer を用いた Copy Number Variation (CNV) 解析により検討した。その結果、Lek60 の MDR1 のコピー数は 1 と計算され、Lek60 は過去に考えられていた MDR1 のコピー数の増加によりメフロキン耐性を獲得しているのでは無いことが証明された。また、MDR1 は薬剤排出ポンプとして広く知られる ABC トランスポーター・ファミリーに属する。そこで熱帯熱マラリア原虫で同定された全ての ABC トランスポーターについて CNV 解析を行った。しかし、Lek60 が有する全ての ABC トランスポーターのコピー数は 1 であり、いずれの ABC トランスポーターのコピー数の増加も、そのメフロキン耐性に関与しないことが明らかとなった。

次に人工染色体を使った手法により Lek60 のメフロキン耐性遺伝子の同定を試みた (図 2 参照)。具体的にはまず、Lek60 よりゲノム DNA を抽出し、10 kbp 以上の DNA 断片を回収後、人工染色体に組み込み、直接導入法により薬剤感受性原虫株である 3D7 株に導入して、遺伝子ライブ



ライブラリーを構築した。一回の作製実験でゲノム全体を 1.56 カバーするライブラリーが作製でき、これを 8 回独立して繰り返すことにより、最終的にゲノム全体を 12.5 カバーするライブラリーを作製した。各実験で得られたライブラリーは一つにまとめず、独立なものとして取り扱い、以降の薬剤耐性遺伝子のスクリーニングに供した。

②薬剤スクリーニングによる遺伝子ライブラリーからの耐性遺伝子同定

構築した 8 つの遺伝子ライブラリーを 15 nM のメフロキンを使い、4 日間連続処理を行い、薬剤を除去し、各ライブラリーから生き残った原虫集団を回収した。同じ操作をもう一度、繰り返して、薬剤処理後に 3 つのライブラリーにおいて生き残った原虫を確認した。最終的に生き残った原虫集団に対し、上記濃度のメフロキンで 6 日間連続処理を行った結果、生存した原虫集団を 2 つのライブラリーにおいて確認し、これらを回収した (図 5a)。次に回収した二つの原虫集団より人工染色体を回収し、それぞれに組み込まれたインサート DNA について解析したところ、1 つは第 12 番染色体の 436, 938~465, 288、もう一つは同じく第 12 番染色体の 438, 880~455, 299 をコードしていた (図 5b)。これらはいずれも第 12 番染色体上の同じ領域をコードしており、共通する領域に存在する遺伝子がメフロキン耐性を付与していることが示唆された。また、両方のインサート DNA は独立した実験により同定されたものであるため、上記示唆は偶然では無いことが示された。上記のインサート DNA 以外の別ものは同定されず、スクリーニングにより単一のインサート DNA が組み込まれた人工染色体を持つ原虫が選択されたことが示された。スクリーニングにより得た第 12 番染色体由来のインサート DNA を持つ原虫について、半数致死濃度 (IC50 値) を検討した結果、21.1 nM と 21.6 nM と算出され、どちらも同程度の耐性を示すことが明らかとなった (図 5c)。野生型である 3D7 株は 13.8 nM、耐性型である Lek60 株は 33.0 nM であることから野生型よりも約 1.5 倍程度の耐性を示し、一方、耐性方と比較すると 0.65 倍程度であることが明らかとなった。この結果は同定した領域以外にもメフロキン耐性に関与する領域が存在することを示唆するものであった。

同定した共通領域には 6 個の遺伝子がコードされており、また、同領域の関与が偶然ではないことを示すために再度、遺伝子ライブラリーを構築し、同様のスクリーニング実験を行った。即ち、8 つの独立した遺伝子ライブラリーを作製し、これらを前述同様に 3 回、15 nM のメフロキンをを使ってスクリーニングを行った。その結果、2 つのライブラリーにおいて生き残った原虫をえることができた。インサート DNA について解析したところ、1 つは第 12 番染色体上の 442, 445~460, 255、もう一つも同じく第 12 番染色体上の 445, 838~460, 557 をコードしていることが明らかとなり、再び第 12 番染色体上の同じ領域が同定された (図 5b)。この試行においても独立に同じ領域が同定されたことから偶然ではないことが示された。最終的に全ての結果を統合し、第 12 番染色体上の 445, 838~455, 299 の領域に Lek60 のメフロキン耐性を付与する遺伝子が存在すると結論した。

同定した領域には a putative ATP synthase mitochondrial F1 complex assembly factor 1 (PF3D7_1209800, ATP11)、a putative ABC transporter B (ABCB) family member 7 (PF3D7_1209900, MDR7)、a putative apocoplast ribosomal protein L1 (PF3D7_1210000, RPL1) が存在していた。そこで、これらの何が耐性に関与するかを検討するために、それぞれの遺伝子を PCR によって増幅後、個別に人工染色体に組み込み、耐性の変化を検討した。その結果、MDR7 のみが明確な耐性を付与することが明らかとなった (図 6)。

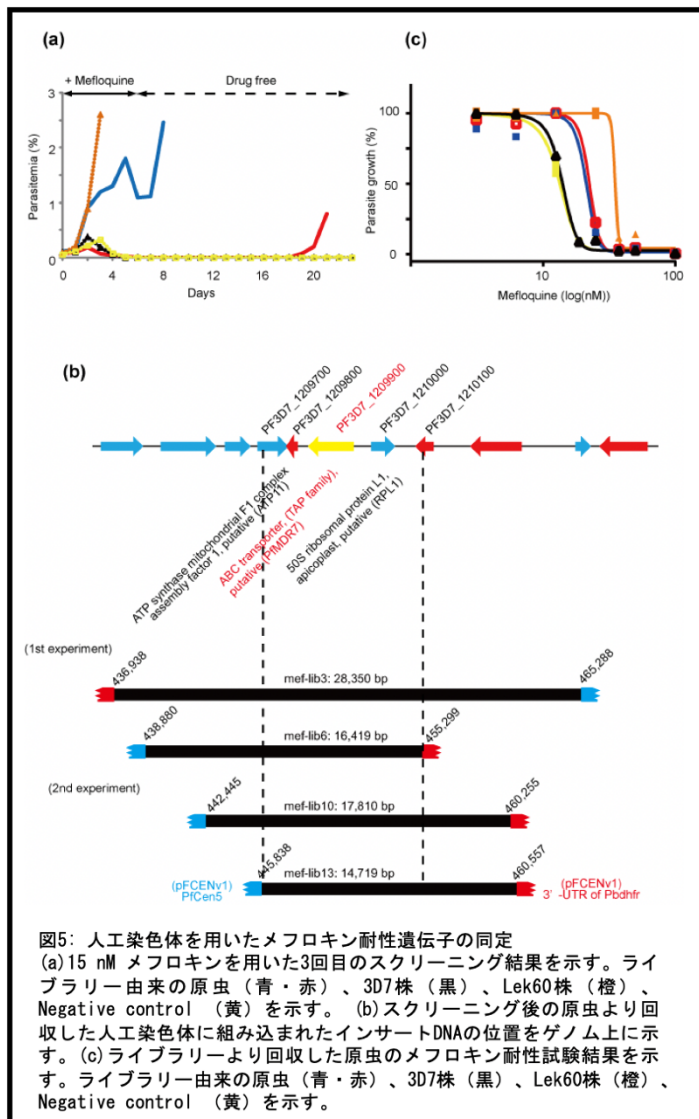
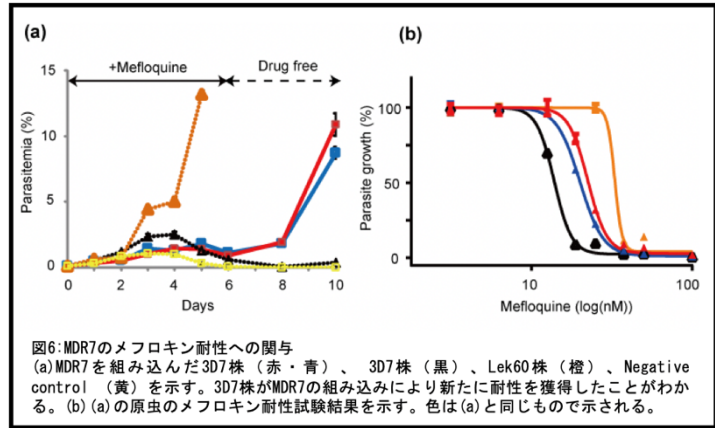


図5: 人工染色体を用いたメフロキン耐性遺伝子の同定
(a) 15 nM メフロキンをを用いた3回目のスクリーニング結果を示す。ライブラリー由来の原虫 (青・赤)、3D7株 (黒)、Lek60株 (橙)、Negative control (黄) を示す。(b) スクリーニング後の原虫より回収した人工染色体に組み込まれたインサートDNAの位置をゲノム上に示す。(c) ライブラリーより回収した原虫のメフロキン耐性試験結果を示す。ライブラリー由来の原虫 (青・赤)、3D7株 (黒)、Lek60株 (橙)、Negative control (黄) を示す。

以上、全ての結果より Lek60株のメフロキン耐性はMDR7によって付与されていると結論した。また、今回の研究によりメフロキン耐性はMDR1ではなく、同じABSトランスポーター・ファミリーに属するMDR7であることが明らかとなった。MDR7は構造上の特徴より7つあるABSトランスポーター・サブファミリーのうち、Bファミリーに属する。ABCBファミリーは癌細胞において脂溶性抗癌剤の耐性に関与し、薬剤が細胞内に入る前に、これを細胞外へと排出することで耐性を付与する。興味深いことにメフロキンは脂溶性の抗マラリア薬であることから、原虫は抗癌剤耐性と同じメカニズムによってメフロキン耐性を獲得していることが示唆された。今後、この分子の構造機能相関を進めることでメフロキン耐性の全貌が明らかとなると期待される。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Kwofie Kofi Dadzie, Sato Kai, Sanjoba Chizu, Hino Akina, Shimogawara Rieko, Amoa-Bosompem Michael, Ayi Irene, Boakye Daniel A., Anang Abraham K., Chang Kyung-Soo, Ohashi Mitsuko, Kim Hye-Sook, Ohta Nobuo, Matsumoto Yoshitsugu, Iwanaga Shiroh | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Oral activity of the antimalarial endoperoxide 6-(1,2,6,7-tetraoxaspiro[7.11]nonadec-4-yl)hexan-1-ol (N-251) against Leishmania donovani complex | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 PLOS Neglected Tropical Diseases | 6. 最初と最後の頁 e7235-e7235 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pntd.0007235 | 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 Yamamoto Kiichi, Takahashi Kentaro, Ato Manabu, Iwanaga Shiroh, Ohta Nobuo | 4. 巻 18 |
| 2. 論文標題 Antimalarial activity of vitamin D3 (VD3) does not result from VD3-induced antimicrobial agents including nitric oxide or cathelicidin | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Experimental Parasitology | 6. 最初と最後の頁 30464-8 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exppara.2019.03.005 | 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 Ayibieke Alafate, Sato Wakana, Mahazu Samiratu, Prah Isaac, Addow-Thompson John, Ohashi Mitsuko, Suzuki Toshihiko, Iwanaga Shiroh, Ablordey Anthony, Saito Ryoichi | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Molecular characterisation of the NDM-1-encoding plasmid p2189-NDM in an Escherichia coli ST410 clinical isolate from Ghana | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 PLOS ONE | 6. 最初と最後の頁 0209623-0209623 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0209623 | 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 Ohta Tomoe, Tilkanont Tanatorn, Ayertey Frederick, Nakagawa Mina, Tung Nguyen Huu, Bolah Peter, Blagooee Heron, Appiah Alfred Ampomah, Ocloo Augustine, Ohashi Mitsuko, Tanoue Kensuke, Yamaguchi Yasuchika, Ohta Nobuo, Yamaoka Shoji, Iwanaga Shiro, Uto Takuhiro, Shoyama Yukihiro | 4. 巻 164 |
| 2. 論文標題 Establishment of a quantitative and qualitative analysis and isolation method for tetracyclic iridoids from Morinda lucida Benthham leaves | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis | 6. 最初と最後の頁 475 ~ 480 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpba.2018.10.044 | 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 Payungwong Tongchai, Shinzawa Naoaki, Hino Akina, Nishi Tubasa, Murata Yuho, Yuda Masao, Iwanaga Shiroh | 4. 巻 67 |
| 2. 論文標題 CRISPR/Cas9 system in Plasmodium falciparum using the centromere plasmid | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Parasitology International | 6. 最初と最後の頁 605 ~ 608 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2018.06.002 | 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 Blay Emmanuel Awusah, Kumagai Takashi, Yamabe Masafumi, Hino Akina, Shimogawara Rieko, Kim Hye-Sook, Sato Akira, Ichimura Koichiro, Ayi Irene, Iwanaga Shiroh, Ohta Nobuo | 4. 巻 67 |
| 2. 論文標題 Insights into the mode of action of 1,2,6,7-tetraoxaspiro [7.11] nonadecane (N-89) against adult Schistosoma mansoni worms | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Parasitology International | 6. 最初と最後の頁 403 ~ 412 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2018.03.006 | 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 Saito Fumiji, Hirayasu Kouyuki, Satoh Takeshi, Wang Christian W., Lusingu John, Arimori Takao, Shida Kyoko, Palacpac Nirianne Marie Q., Itagaki Sawako, Iwanaga Shiroh, Takashima Eizo, Tsuboi Takafumi, Kohyama Masako, Suenaga Tadahiro, Colonna Marco, Takagi Junichi, Lavstsen Thomas, Horii Toshihiro, Arase Hisashi | 4. 巻 7683 |
| 2. 論文標題 Immune evasion of Plasmodium falciparum by RIFIN via inhibitory receptors | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Nature | 6. 最初と最後の頁 101-105 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/nature24994 | 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 Shiratsuchi Takayuki, Rai Urvashi, Kaneko Izumi, Zhang Min, Iwanaga Shiroh, Yuda Masao, Tsuji Moriya | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 A potent malaria vaccine based on adenovirus with dual modifications at Hexon and pVII | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Vaccine | 6. 最初と最後の頁 6990 ~ 7000 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.vaccine.2017.10.066 | 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6件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Shiroh Iwanaga |
| 2. 発表標題 Transcriptional Regulation of Plasmodium parasites: Functional Analysis of AP2 Transcription Factors |
| 3. 学会等名 91th, Japanese society of biochemistry (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Shiroh Iwanaga, Masao Yuda |
| 2. 発表標題 Transcriptional regulation mechanism of Plasmodium parasites. |
| 3. 学会等名 ICOPA 2018 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Shiroh Iwanaga |
| 2. 発表標題 Transcriptional Regulation of Plasmodium parasites: Functional Analysis of AP2 Transcription Factors |
| 3. 学会等名 Noguchi Hideyo Memorial Museum Symposium on Infectious Disease and Immunity (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Shiroh Iwanaga |
| 2. 発表標題 Novel method for identification of drug resistance genes from P. falciparum using the artificial chromosome technology. |
| 3. 学会等名 SYMPOSIUM TO COMMEMORATE THE 90TH ANNIVERSARY OF DR. HIDEYO NOGUCHI 'S ARRIVAL IN GHANA (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 岩永史朗 |
| 2. 発表標題 Drug resistance in malaria |
| 3. 学会等名 第86回日本寄生虫学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 岩永史朗 |
| 2. 発表標題 Novel method for ideftification of drug resistace genes from P. falciparum using the artificial chromosome technology |
| 3. 学会等名 The 90th Anniversary symposium of Dr. Hideyo Noguchi 's arrival in Ghana (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
| | | | |