

マレーシア国  
熱帯病研究プロジェクト  
巡回指導調査団報告書

平成6年8月

JICA LIBRARY



J1127909(8)

国際協力事業団  
医療協力部

JICA  
113  
98.4  
MCI  
BRARY

医協一
J R
94-66







マレーシア国  
熱帯病研究プロジェクト  
巡回指導調査団報告書

平成6年8月

国際協力事業団  
医療協力部



1127909 [8]

## 序 文

マレーシア国政府は、日本国政府に対し熱帯病研究分野における分子生物学的手法の導入を目的として、平成2年10月に保健省医学研究所（IMR）を拠点としたプロジェクト方式技術協力を要請越しました。日本国政府は係る要請を受けて平成4年6月に討議議事録（R/D）を署名交換し、平成5年1月より3年間の技術協力を開始することとなりました。

本報告書は同プロジェクトの巡回指導調査団の調査結果について取り纏めたものです。

終わりに本調査の任に当たられました団員のご努力に敬意を表しますとともに、調査に際し多大なるご協力を頂きましたマレーシア国政府関係機関、在マレーシア国日本大使館、及び外務省始め国内関係機関各位に対しまして、深甚なる謝意を表する次第です。

平成6年8月

国際協力事業団

医療協力部長 平良専純





# 目 次

## 序 文

1. 巡回指導調査団派遣	1
1-1 調査団派遣の経緯と目的	1
1-2 調査団の構成	1
1-3 調査日程	2
1-4 主要面談者	3
2. 調査結果	5
2-1 団長総括及び全体の進捗状況	5
2-2 合同調整委員会等の協議概要	6
2-3 部門別活動状況と留意点	7
(1) バイオテクノロジー部門	7
(2) ウイルス学部門	9
(3) 医昆虫学部門	10
2-4 供与機材の利用状況	12
2-5 ローカルコスト支出状況と相手国側予算措置状況	12
附属資料	
① ミニッツ	17
② I MR組織図	43



# 1. 巡回指導調査団派遣

## 1-1 調査団派遣の経緯と目的

本案件は、1993年1月の協力開始以来、日本人専門家の派遣・当該機材の供与・マレーシア国（以下、マレーシアと略す）カウンターパートの我が国での研修実施等順調に推移してきた。昨1993年11月の計画打合せ調査団派遣に際し、Record of Discussions (R/D、1992年6月22日署名)のTentative Schedule of Implementation (T S I)を改定したところ、その後の実施状況を確認し、併せ、残りの協力期間（1995年12月まで）の活動内容につき先方関係者と協議すべく今般本件巡回指導調査団を派遣した。

また、国内委員長を始めとする国内委員の一部、並びに本案件を所管する文部省学術国際局の担当事務官に、先頃異動がみられたことから、この機会に日本側関係者の本案件の現場に対する理解を更に深めて頂くべく、下記の調査団構成にて派遣するに至ったものでもある。

## 1-2 調査団の構成

	担 当	氏 名	所 属
団 長	総 括	黒川 高秀	東京大学 医学部長
副団長	疫 学	小坂 光男	長崎大学 熱帯医学研究所長
団 員	研究協力	福原 俊一	東京大学 医学部 国際交流室 講師
団 員	技術協力	野田 孝夫	文部省 学術国際局 国際企画課 教育文化交流室 事務官
団 員	協力計画	穴田 浩一	国際協力事業団 医療協力部 医療協力第一課 職員

(注) 黒川団長が国内業務の都合により8月17日帰国の要があったため、小坂団員に副団長としてミ  
ニッツの署名（署名日8月18日）をお願いした。

1-3 調査日程

日順	月 日	曜日	移動及び業務
第1日	8月12日	金	*黒川団長、福原団員、穴田団員移動 成田発 (SQ-997) シンガポール着
2日	8月13日	土	シンガポール発 (SQ-186) クチン着 (サラワク救急医療プロジェクト視察) サラワク州保健局担当官ほかとの面談 サラワク総合病院視察
3日	8月14日	日	現地専門家と意見交換 クチン発 (MH-2523) クアラルンプール着 *小坂団員、野田団員移動 成田発 (JL-723) クアラルンプール着
4日	8月15日	月	JICAマレーシア事務局表敬 在マレーシア日本国大使館表敬 (小嶋光昭公使) 保健省国際課表敬
5日	8月16日	火	IMRにて全体会議 IMRにて現地調査及び個別部門会議 (バイオテクノロジーセンター及び医昆虫学部門)
6日	8月17日	水	IMRにて現地調査及び個別部門会議 (ウイルス部門) *黒川団長移動 (JL-724) クアラルンプール発、翌日成田着
7日	8月18日	木	IMR所長表敬 合同委員会にて協議及びミニッツ署名 JICAマレーシア事務所へ報告 *穴田団員移動 (JL-724) クアラルンプール発、翌日成田着
8日	8月19日	金	クアラルンプール発 (MH-070) 成田着

## 1-4 主要面談者

### (1) マレーシア側

#### 1) 保健省 (Ministry of Health)

Mr. Avtar Singh Division of International Affairs

#### 2) 保健省医学研究所 (Institute of Medical Research:IMR)

Dr. Mohamad Taha bin Arif Director  
Dr. Mak Joon Wah Head, Biotechnology Centre  
Ms. Patricia Lim Kim Chooi, Ph.D. Research Officer, 同上  
Ms. Normaznah binti Yahaya, M.D. Medical Officer, 同上  
Mr. Lokman Hakim, M.D. 同上, 同上  
Mr. Alan Khoo, M.D. 同上, 同上  
Mr. Abdul Halim Research Officer, 同上  
Ms. Latifah Ibrahim 同上, 同上  
Dr. Nasuruddin Hj. Abdulla Head, HLA Laboratory, 同上  
Mr. Lee Han Lim Head, Medical Entomology Division  
Ms. Indra Vythilingam, Ph.D. Research Officer, 同上  
Ms. Rohani binti Ahmad 同上, 同上  
Ms. Nazni Wasi Ahmad 同上, 同上  
Dr. Mangalam Sinniah Head, Virology Division  
Dr. Vijayamalar Balasubramaniam Medical Specialist, 同上  
Ms. Zainah Sa'at, M.D. Medical Officer, 同上  
Ms. Halimah Mahamed Scientific Officer, 同上  
Mr. Ravindran Thayan 同上, 同上  
Mr. Chew Tong Kheong Medical Laboratory Technologist, 同上

### (2) 日本側

#### 1) 在マレーシア日本国大使館

小嶋 光昭 公使  
松永 大介 一等書記官  
七篠 牧生 二等書記官

#### 2) 本プロジェクト派遣専門家

田中 寛 チーフ・アドバイザー  
小田 和正 ウイルス学長期専門家  
大田 泉 調整員  
青木 孝 寄生虫学短期専門家

平山 謙二

HLA短期専門家

3) JICAマレーシア事務所

水田加代子	所	長
貝原 孝雄	次	長
三角 幸子	所	員

## 2. 調査結果

### 2-1 団長総括及び全体の進捗状況

本プロジェクトは、国際協力事業団（以下、JICAと略す）より文部省を通じて、東京大学医学部が協力を実施しているプロジェクトである。これまで当学部の個々の教室が参加した国際協力事業はあったが、このように東京大学医学部自体が正式な窓口となったことは、初めてのことである。専門家派遣及び研修員受入れに関して、東京大学医科学研究所及び長崎大学熱帯医学研究所の協力を受け、東京大学医学部国際交流室がマレーシアと日本側及び日本国内の連絡調整に当たってきた。

今回の巡回指導調査は、1週間の日程で現地IMRの視察調査を行った。全3部門の間で差があるが、進捗状況、成果及び波及効果などの面で予想以上の成果を上げているというのが全体的な印象である。

これにはまず、田中寛チーフ・アドバイザーの卓越した企画実行力及び組織力が挙げられよう。また、東京大学医科学研究所の小島莊明教授及び長崎大学熱帯医学研究所の五十嵐章教授による寄生虫及びウイルス学それぞれの部門における計画と、きめ細かい配置に基づいた協力計画作りも特筆すべきものである。更にこのスキームに沿って派遣されてきた長期及び短期の日本人専門家の活躍及び努力が、本プロジェクトの成功に貢献してきたこともいうまでもないことである。

本プロジェクトの特徴は、技術や機材などのハードウェア中心のものではなく、技術移転という画期的な、しかし困難な使命を帯びているプロジェクトであることである。技術レベルや文化の異なる発展途上国に技術移転をすることは、大変困難な事業であるが、本プロジェクトにおいては、これが一定の成果を収めていると判断することができた。このためには、日本側の多大な努力だけでなく、相手国側の理解や熱意も必要な訳であるが、その点においても本プロジェクトは恵まれていたと考えられる。

医療協力事業においてこれまで問題となってきたことのひとつに、技術移転プロジェクト終了後の継続性及び相手国の自立性（sustainability）という問題があった。継続性は、波及効果とも密接な関係がある事項である。その点で、本プロジェクトは第三国研修という異なるJICAのスキームに発展的に受け継がれることになっており、日本からの技術移転がマレーシアだけに留まらず、他の東南アジア諸国にも波及する可能性を示唆している。また、マレーシアは他の東南アジア諸国とは異なり、自立性への意欲が非常に高い国である。実際、本プロジェクトに対しても、マレーシアが自国の研究予算を配分することが決定されており、大変好ましい傾向であると考えられた。

本プロジェクトのような技術移転プロジェクトにおいては、人的交流やそれによる知的情報交換が大きなウエイトを占めることになる。この際、最も必要となるのが、異文化間のコミュニケーション能力であろう。相手国の文化・宗教なども含めた諸習慣、労働や研究活動に対する価値観等における相違点等を十分に理解し、尊重する必要がある。自国のやり方を相手国に押し付ける進め方では、決してうまくいかない。この点で、田中寛チーフ・アドバイザーを始めとした日本人スタッフ及び専門家の配慮及び努力があったからこそ、今ある円滑なコミュニケーションが可能になったと考えられる。

3年間という比較的短い期間のプロジェクトであるため、あまり多くの直接的成果を期待し要求することは、それほど重要ではないと考える。それよりもむしろ、前述したように、日本側が持っている基本的な研究姿勢・コンセプトそして基本的な技術をIMRに伝え、これをIMR内の他部門及び

マレーシア全体、更に東南アジア諸国に波及させること、日本のJICAチームがいなくなった後も自立した研究活動を行える体制に向けた方向付けを誘導することこそが、最も期待される成果であるとする。1995年の6月には、終了時評価調査団を派遣することが予定されているが、その際の評価においても、この点を最も優先順位の高い項目にすべきと考える。

## 2-2 合同調整委員会等の協議概要

今次調査団滞在中に開催された合同調整委員会 (Joint Coordinating Committee; JCC) 等先方関係者との協議の概要を以下に示す。

- (1) IMR側関係者からはこれまでの我が方の協力に対し、異口同音に高く評価する旨の謝意表明があった。活動分野の一部には、当初計画よりも進捗状況が良好なものもあり、右は、日本・マレーシア双方の協力関係が良好に推移してきていることの表われといえよう。先方の発言要旨は以下のとおりである。

従来の日本の協力が、ただ単にラボラトリー機材の充実に貢献したのみならず、人的交流やそれによる知的情報交換が如何にIMRにとって大きな意味を持つものであったかにつき触れつつ深甚なる謝意表明があった。右によれば、我が国の協力が開始されて以来、この1年半の間に、IMRは物的・人的・組織的にも大きく発展、飛躍したとのことである。今後残された1年半においても充実した活動を通じ、来たるべきマレーシア第6次5ヵ年計画(1996~2000年)にその成果が反映されるよう努力したいとのことであった。

本件プロジェクトの成果のひとつとして特筆すべきは、IMR職員、特に若い技術職員に対し研修の場が提供できたこと(特に、PCR手法等)、ミトコンドリアDNA解析等新たな分野での技術移転が得られたこと、それらプロジェクトを通じ得られたものが日常の診断業務にまで応用し得ることなどである。

また、IMR内では、従来みられなかった、「横の連絡・連携」が本プロジェクトの活動を通じ日常的に取られることとなった(例: ウイルス学部門に供与された機材を医昆虫学部門の職員が検査業務に利用する等)。このように、IMR内部の協力関係が構築されつつあることは称賛に値しよう。

また、対外的には、South East Asia Minister of Education Organization (SEAMEO)の協力によるDiploma Course(医昆虫学、分子生物学等の分野)を1996年から実施すべく予定しており、マレーシアはもとより、インドネシア、タイ、フィリピン、インド、バングラデシュ等に参加を呼びかける予定とのことである。また、それに先立ちJICAの支援による第三国研修(集団)も来年度から予定されているほか、個別研修の第三国カウンターパート研修は、今年度から実施されるとのことであり、これも、ひとえに本案件の成果が実を結んだ結果といえよう。

- (2) 活動計画に関しては、昨1993年11月に日本とマレーシア双方で確認済みの改定実行計画(Revised Implementation Programme)に沿って、残る協力期間に(1995年12月まで)、本件活動を推進して行くことで双方合意・確認した。
- (3) また、我が方から、プロジェクト最終年に当たる1995年の6月頃を目途に終了時評価調査団を派遣したい旨意図表明し、マレーシア側に了承された。



評価の対象項目については、今後双方にて協議を重ね決定していくことで原則合意されたが、とりあえずの叩き台として以下の各点が福原団員より提案された。

- ① 所期のプロジェクト目標が如何に達成されたか。
- ② 本プロジェクトの成果の他への波及効果。
  - a) 直接的影響……………如何にIMRの日常業務に応用されているか(例:PCR診断手法)。
  - b) 間接的影響……………腫瘍学部門、毒物学部門等IMR内の他部門への技術移転。  
定期/不定期研修コースの実施。

③ 論文数等の科学的実績。

④ 継続性・持続性、自立性(例:今後のマレーシア5ヵ年計画に本件の成果が如何に反映され得るか)。

- (4) 上述の如くプロジェクト開始後僅か1年半の期間で相応の成果を上げている反面、医昆虫部門のように当初カウンターパートの配置がなされなかった部門もあり、右については、その後、配置そのものはなされたものの当該カウンターパートの技術水準・能力の点で、日本人専門家の負担が大きいといった事実が窺われた。右については今後とも、引き続きマレーシア側に対し応分の努力を求め続けていく必要性が感じられた(但し、当該部門では、総勢9人の技術職員数に対し、本案件以外に既に10プロジェクトを抱えている由で、IMR側の事情も理解する必要があると察せられる)。当該分野のカウンターパートに対し、早期に本邦等での研修機会を与えることによって基礎的知識・技能を早急に理解せしめることが可能となれば、我が方専門家の負担も多少なりとも軽減するのではないかとも思われる。
- (5) 協議の合間にBiotechnology Centreを中心にIMR内を視察したが、供与機材もみな整然と配置され、センター内各所ともに隅々に至るまで清掃が行き届いており、当該業務を実施するにふさわしい環境にある上、機材の保守管理状況も良好であること、加えて、極めて効率的に利用されていることが窺い知れた。

## 2-3 部門別活動状況と留意点

### (1) バイオテクノロジー部門

この部門は、本プロジェクトと関連するIMRの3部門の内、最も中心的な存在とあって良い。これには以下のような経緯がある。まず、部長のDr. Makは、本プロジェクトの開始前より現時点まで、計画作りや実施に関して積極的に関わっており、また本プロジェクトに対する理解度や協力度も最も高い。そもそもこの部門は、本プロジェクト開始時に合わせるようにして組織変えが行われ、従来のマラリア・フィラリア部門がバイオテクノロジーセンターとなったものである。これにより、IMRの他の部門も最先端の実験機器等を共同利用できる部門となった。Dr. Makによれば、本プロジェクトは各研究部門間の横のつながりを強化することを更に促進させた、とのことである。本プロジェクトの成果のひとつとあって良いであろう。

また、IMRではマレーシア以外のASEAN諸国に対して熱帯病の診断・研究技術を移転する6ヵ月のコースをIMR内で実施しているが(SEAMEO:東南アジア教育大臣会議主催)、来年度からは分子生物学のコースを開始する予定である。本プロジェクトによって日本

から移転された技術を、更に他の東南アジア諸国に移転する効果的な手段のひとつといえよう。このコースもこの部門が中心となって企画・実施している。

本プロジェクトとしては、バイオテクノロジーセンターは3つのサブプロジェクトを進行させている。全般的にいえることは、日本人専門家の配置、IMR側カウンターパートの理解度、貢献度や自立度等において非常にうまくいっているように感じられた。発表論文はまだ少ないが、これは慎重な論文作成と提出先の雑誌を質の高いものに限定しようということもあり、それほど心配しなくても良いのではないかと感じられた。以下に各サブプロジェクト別の活動状況を記す。

1) マラリア原虫のDNA診断:

このサブプロジェクトは予想以上のスピードで進み、1年間で既に所期の到達目標を達成したとあって良い。

マラリアではPCRによるDNA診断で、熱帯熱マラリアの診断が行われ、予備的な少数の調査では鋭敏度、特異性ともに非常に高い成績を得、熱帯熱と三日熱の鑑別も可能になった。

これまで以下の4種類のPCR法による診断法を開発・試行した:

RIBOSOMAL RNA を目標にした NESTED PCR 法

RIBOSOMAL RNA を目標にした REVERSE TRANSCRIPTASE (RT)PCR 法

PCR BIOTINYLATED PRIMER による ELISA 発色検出法

PLATE HYBRIDIZATION PCR による ELISA 発色法

最も成績の良かったのは、NESTED PCR、次いでRT-PCRであった。後の2法も優秀だが古い保存材料では良い成績が得られなかった。学会発表を行ない、目下当所研究者と東京大学医科学研究所の古田隆久博士によって、論文準備中とのことである。

2) 本プロジェクトの Tentative Schedule of Implementation (TSI) には入っていないが、これに付随して、自主的な企画による応用研究が Dr. Alan Khoo によって行われた。これにより多剤薬剤抵抗性の遺伝子 LOCUS の PFMDRI の解析を行ない、当国のマラリア株から 754 番地の A-T 変換があることが確認された。しかし、4234 番地の G-T 変換は検出はできなかった。

3) MITOCHONDRIA DNA 解析:

熱帯熱マラリアに関しては既に外国より発表があったので、目下三日熱マラリアの PCR PRODUCT を作成し、増殖中である。CHEMILUMINESCENCE SEQUENCING の手技を完成し、SEQUENCING を開始している技術移転も円滑に行われており、現時点でも IMR スタッフで実施可能な状態である。最近 ABI SEQUENCER が設置され、この研究は東京大学医科学研究所の北潔助教授と IMR の Dr. Patricia を中心に促進されると考える。更に渡辺洋一博士が東京大学より長期専門家として派遣される予定であり、成果が期待される。

4) TSI を昨年度改訂し、HLA 室の全体的な upgrading と診断能力の強化を第一目標とした。これは昨年度の日本赤十字からの2人の専門家の派遣以後、着実に進行している。また、臨床的な研究(マラリアの抵抗性)に関しては、実施に困難(特に採血検体の採取において)が予想されていたが、今回短期専門家の埼玉医科大学の平山譲二助教授の派遣に合わせて採血チームがマラリア多産地方に送られ、約100件もの検体が得られた。平山助教授の多大な貢献により、このサブプロジェクトも順調に滑り出したといえる。

## (2) ウイルス学部門

この部門は成果がいち早く出たところである。また、この1年半の発表論文数も驚くほど多い（出版済み3編、提出済み2編）。これには、この部門のプロジェクトの日本側のリーダーである長崎大学熱帯医学研究所の五十嵐章教授の卓越した企画力と実行力に負っているところが多いと考える。

日本人専門家の配置では長期専門家に小田和正博士がおり、疫学プロジェクトで非常に早く良いデータを出した。また、日本脳炎の媒体蚊の研究で新しい発見もしている。更に本年秋に、もう1人の短期（任期約8ヵ月）専門家（小林信好博士）の派遣を予定している。他の短期の専門家の配置も適切であると考え。カウンターパートの配置、理解度・貢献度がバイオテクノロジー部門ほど良好ではないことが、昨年度の調査団でひとつの問題点として指摘されたが、この点には改善がみられている。これには、1年間外国留学していた部長のDr. Mangalamが復帰し、本プロジェクトに対してより協力的になったこととも関連していよう。以下、3つのサブプロジェクトについて述べる。

### 1) バイオテクノロジーを含めたデング熱の診断法の改良：

各検出法の比較検討が行われている。検討が終了し次第、改良が行われる。RT-PCR法が導入され、部内に既に定着した。このPCR法は、ルーチンの検査には使われないが、従来の診断法で検出できないケースの診断や、型分けなどのために非常に有用である。

### 2) ウイルス病感染（デング熱、日本脳炎）の疫学：

長期専門家の小田和正博士の貢献により、多くの成果が出されている。動物血清検査で日本脳炎の広範囲の流行を証明した。また、細胞培養により蚊からの日本脳炎ウイルス分離にも成功している。既存の媒介蚊4種類以外の2種類からもウイルス分離し、更に他の蚊から分離の可能性もある。

また、日本脳炎の研究では動物の血清で抗体検査を行い、陽性率は豚88.1%（156/177）、水牛45.0%、牛41.1%、鳥1.0%で、当地が日本脳炎の流行地であることを初めて明らかにした。当所に冷凍保存されたイエカの類から、細胞培養でウイルスが続々と検出され、従来知られていた4種類の蚊のほかに、2種類以上の日本脳炎媒介蚊がみつかっている。

### 3) デング熱、日本脳炎ウイルスの分子生物学的解析：

上記の分離ウイルスの迅速な種の決定、型分けが行われている。デング熱ウイルスの型分け、病原LOCUSの検索などを目的としている。

蚊から分離されたウイルスは、すぐに分子生物学的に日本脳炎ウイルスと決定できた。また、今年のデング熱の患者からウイルスは分子生物学的にデング3型であることも判明した。日本脳炎ウイルス型は北アジア型であることが判明した。

軽症、重症のデング熱出血熱患者からの分離されたデング熱ウイルスのRNA配列を読み取り、病原性の遺伝子部分を検索することも含まれる。

長崎大学熱帯医学研究所の五十嵐章教授、森田公一助教授、大阪大学微生物研究所の土江秀明博士が担当している。

(3) 医昆虫学部門

1) カウンターパートの活動状況

(a) 配置カウンターパート及び日本人専門家

Medical Entomology

Head	Lee Han Lim, M.Sc.
Research officers	Indra Vythilingam, Ph.D. Rohani binti Ahmad, M.P.H. Nazni, M.Sc.

Senior Medical Laboratory Technologist

Patrick R. Nonis, AIMHLT  
只野長夫博士（長期専門家）  
森 章夫博士（長期専門家）

(b) カウンターパート各人について

—HeadのLee氏は、調査団訪マレイシア後の来日により（カウンターパート研修の一環）日本の理解を深めたようで、本プロジェクトへの対応や理解も昂揚した（1994年9月29～30日、長崎滞在）。

—Indra 女史は（1993年9月20日～12月21日、長崎滞在）目下、IMRのウイルス部門の小田和正博士と共同研究中であり指導性・科学性共に良好、独自で研究する能力を有する。

—Rohani 女史は、一両年中に長崎にて研修予定があり、基礎的研修を日本一長崎で行えば本プロジェクトの理解度も高まると期待できる（注：その後、本人の健康上の理由で来日は見送られた）。

—Nazni 女史、この人は多方面に対し Affinity があり、本プロジェクトへの理解度も良好である。

2) 日本人専門家とIMR側の Research officers や若いカウンターパートとの人間関係について

—マレイシア側スタッフの本プロジェクトの理解度

本プロジェクトはIMRウイルス部門の日常研究活動とは平行しており、ウイルス部門では本プロジェクト実施によるメリットは大きく、本プロジェクトの理解度は良好である。しかるに Medical Entomology Division では、本プロジェクトによる新しい技術移転やその実施に対する理解度は、当初、必ずしも高くはなかったかに報告を受けていた。しかしスタッフの多くがカウンターパート研修の一環で来日し、日本の研究の現場を見たことにより今後はそのインパクトが入るものと期待される。

—マレイシア側カウンターパート配置及び活動状況

スタッフ以外の研究補助員の多くは、最近ではIMRの業務外の副業に忙しく、他職種への流出もあって人材集めに窮しているようである。研究室スペースは充分と思えるが、内部研究設備は不備で分子生物学手法を取り込んだ研究にはまだ距離を感じるころである。また Fieldwork の有無は不明である。

#### 一日本人専門家の配置及び活動状況

日本人専門家の只野博士の研究室は拝見したが、森博士（当日、帰国中）の研究室は今次調査団は訪問する機会はなかった。両専門家共、自分達の研究室内だけでは分子生物学的研究のアプローチは難しいことから、IMR内の共同研究室やDivisionの装置を使用していることが窺われた。いずれにしても、マレーシア側スタッフの話では上述の如く、長崎大学熱帯医学研究所のウイルス学部門の研究者との接点はかなり大きいとの印象を得た。日本側の専門家には今後もIMR側のResearch officersやカウンターパートに対し、研究技術移転に従事する時間を工夫して接点を大きくすることを期待したい。

#### 一日本人とマレーシアスタッフ間の関係

調査団の滞在中、只野・森博士は不在（それぞれ日本へ一時帰国中）につき直接、IMRのスタッフをまじえた三者間での話し合いはできなかったが、上述のとおり、マレーシア側スタッフは長崎大学の五十嵐・森田両博士とのパイプも太く、長崎大学熱帯医学研究所ウイルス学部門での研修の経験と研究成果が実を結んでいるといえよう。今後も日本人専門家の努力によりIMR側のResearch officersの研究レベルから出発し、常時、上から指導するのでなく、若いカウンターパートには特に平易に説明する余裕を持って指導頂くことにより、双方の良好な関係が維持されることが望まれる。

#### 一医昆虫部門の成果との問題点

医昆虫部門に限っていえば、本プロジェクト1年半の中間点で人事交流、機材供与、実験実施状況、研究成果などの各項目における総合的評価を下すのは現時点では時期尚早であろう。供与機材のmaintainanceや活用状況など、調査時間が充分ではなかったため、IMRの他のDivisionのそれと比較しての検討等今後を見守りたい。研究成果、論文発表にも今少し時間を要すると思われる。

日本側派遣専門家は日夜研究に専念従事しているが、国状の違いであろうか、言語以外のところでの意志疎通性に困難があるかと思われた。一方IMR側Senior researchersは研究現場でのActivityが必ずしも高くないのではと感じさせる一面もあり、日本人専門家がむしろ若いカウンターパートと直接に研究の場で接するチャンスであり、研究方法や技術移転共同研究の良い機会ではないかと思えるが、逆に、指導や研修上で語学力の不足が問題視される局面もあろう。IMR側の若いカウンターパートにMotivationの不足やIMRにおける他の任務のため、本プロジェクトへの集中力の欠如などこの先、早期に解決を迫られている問題もあり、人事交流の複雑さの間を縫って研究協力の実績を上げる難しさは、本プロジェクトといえども例外ではない。

本プロジェクトの調査団は、滞在中各DepartmentでSenior researchersやカウンターパートと個別話し合いを持った結果、上述の問題解決に役立つ方策として人間相互理解、双方の国状理解、共同研究へのMotivationを痛感しており、今後この点の改善が図られるならば、今回の調査団の責務の一端を果たし得たと考えている。

#### 2-4 供与機材の利用状況

JICAによって供与された機材は、全て登録番号を割り振られた上で、設備登録簿に記載されて管理されている。当該登録簿には、各機材の購入年月日、型番、製造番号、注文番号、納入業者の名称と住所、設置場所、アフター・サービスに関する情報などが併せて記載される。

定期的な保守が必要な機材については、保守契約を行っている。その手続きは、政府の基準に基づいており、3社以上の業者から見積りを取り、資格を有する業者の内、最も廉価な見積価格を提示した業者を選定する方法で行われている。保守契約料（交換部品を含む）は、IMRの保守認可に基づき支払われる。

保守契約によらない機材の修理についても必要に応じて行われるが、経費の使用に関する手続きは、保守契約による場合と同様である。

また、保証期間内での修理・部品交換は、納入業者によって無料で行われる。

機材の正しい使用を期するため、操作説明書を作成しているが、操作の困難な機材には専門の職員が配置されている。また、購入時に業者による実習が行われている。

各研究室での機材の取扱いに関する責任者には、Officer または Medical Laboratory Technologists が充てられており、各機材は効率的に使用されている。

#### 2-5 ローカルコスト支出状況と相手国側予算措置状況

日本側負担による現地業務費の平成5年度及び平成6年度第1四半期における支出の状況は次のとおりである。

平成5年度 RM189,958.29 (U.S.\$72,689)

平成6年度 RM 50,000.00 (U.S.\$19,133)  
(第1四半期)

なお、現地業務費に占める実験用消耗品費（細かな備品類、化学薬品、酵素、その他の消耗品の購入に係る経費及び出張に係る経費）の割合は、平成5年度にあつては80.568%、平成6年度にあつては4.858%である。

一方、マレーシア側のプロジェクト運営に係る予算措置状況は、1992年度にRM9,700であり、1993年度にはRM19,800であるが、詳細は明らかにされていない。

なお、IMR全体としての予算（1992年度）は概ね次のようになっている。

人件費・管理運営費	mRM14.9
検査技術学校奨学金	1.7
科学研究費	2.8
新規研究課題	3.2
受託予算	0.2
改築當繕	0.1
計	mRM19.9

なお、本件に係る詳細な予算資料を先方に要求したが、部外への持ち出しは一般に困難な模様で、入手には至らなかった。





## 附属資料

- ① ミニッツ
- ② I MR組織図



① ミニッツ

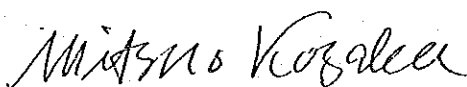
THE MINUTES OF DISCUSSIONS  
BETWEEN THE JAPANESE CONSULTATION TEAM  
AND  
THE AUTHORITIES CONCERNED OF THE GOVERNMENT OF MALAYSIA  
ON JAPANESE TECHNICAL COOPERATION FOR  
THE PROJECT FOR RESEARCH AND DEVELOPMENT ON DIAGNOSIS  
AND MANAGEMENT OF SELECTED TROPICAL DISEASES

The Japanese Consultation Team (hereinafter referred to as "the Team") organized by Japan International Cooperation Agency (hereinafter referred to as "JICA") and headed by Dr. Takahide Kurokawa, Professor and Dean of Faculty of Medicine, the University of Tokyo, visited Malaysia from 14 to 19 August 1994 for the purpose of reviewing activities concerning the details of Japanese Technical Cooperation for the Project for Research and Development on Diagnosis and Management of Selected Tropical Diseases (hereinafter referred to as "the Project").

During its stay in Malaysia, the Team observed the overall progress, exchanged views and had a series of discussions with Malaysian authorities concerned.

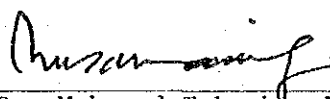
As a result of the discussions, the Team and the Malaysian authorities concerned confirmed the matters referred to in the document attached hereto.

Kuala Lumpur, 18 August 1994



Dr. Mitsuo Kosaka

Vice Leader,  
Consultation Team,  
Japan International Cooperation  
Agency,  
Japan



Dr. Mohamad Taha bin Arif

Director,  
Institute for Medical Research,  
Ministry of Health,  
Malaysia

## I. GENERAL REVIEW

The Project, started on 1 January 1993 and scheduled for three years, has the objective of contributing to the control of selected tropical diseases in Malaysia, namely, malaria, dengue and Japanese encephalitis (JE), through the strengthening of research capabilities in the fields of parasitology, entomology and virology at the Institute for Medical Research (hereinafter referred to as "IMR"), thus enhancing the health of Malaysians.

In accordance with the Record of Discussions signed on 22nd June 1992 by both parties, JICA has dispatched 6 long-term experts and 11 short-term experts to Malaysia and has accepted 5 counterparts for training in Japan, and has taken the necessary measures to provide equipment needed for the smooth implementation of the Project.

Progress in the implementation of the Project has been extremely good; strengthening of IMR in terms of manpower development in biotechnological expertise, provision of equipment, and in enhancing the application of modern biotechnological techniques in research and diagnosis, not only in these three diseases but also in other fields, has been rapidly achieved.

Thus, based on the common recognition of the present status of the Project, both sides confirmed the continuing cooperation between the Japanese and Malaysian Governments for the further progress of the Project.

## II. ACHIEVEMENT OF IMPLEMENTATION

1. The technical cooperation activities under the Project which have been carried out until 31 July 1994 are presented in ANNEX I, II and III.

2. It is noted that research fields of the revised schedules indicated in the minutes of discussions signed on 19 November 1993 have been implemented together with Japanese experts and IMR counterparts as shown in Annex IV.

3. Scientific and technical progress having been made in each division is studied and summarized in Annex V and VI.

## III. SCHEDULE OF IMPLEMENTATION

According to the present status of progress and other conditions of the Project, both sides decided to formulate jointly the outline of the plan for the remaining Japanese Fiscal Years (hereinafter referred to as "FY") 1994 and 1995 as follows;

### 1. Plan in the Project Activities

The project activities in the remaining period of the cooperation shall be conducted in accordance with the Revised Schedule of Implementation agreed upon on 19 November 1993 by representatives of both parties.

2. Plan of dispatching Japanese experts to the Project

FY 1994

a. Long-term experts

One biotechnologist will be dispatched to Biotechnology Centre

b. Short-term experts

1) Parasitologist

Dr. Kiyoshi Kita Oct. 1994 (1 month)

2) Virologist

Dr. Hideaki Tsuchie Aug. 1994 (1 month)

Dr. Kouichi Morita Sep. 1994 (1 month)

Dr. Futoshi Hasebe Nov. 1994 (1 month)

Dr. Akira Igarashi Feb. 1995 (a few weeks)

c. other relevant fields mutually agreed upon as necessary

FY 1995

a. Short-term experts

Several specialists will be dispatched as necessary.

3. Plan of training of Malaysian counterparts in Japan

FY 1994

1) Medical Entomology

Mr. Lee Han Lim, Division Head, Junior Administrator

2) Virology

Ms. Halimah Mohamed

3) HLA Laboratory

Mr. Mohd. Zaidi Abu Samah

FY 1995

3 persons

4. Provision of the Equipment

Equipment necessary for the Project will be provided within the limit of allocated budget of the Japanese side.

**INSTITUTE FOR MEDICAL RESEARCH AND  
JAPAN INTERNATIONAL COOPERATION AGENCY  
(IMR-JICA) RESEARCH PROJECT  
ON TROPICAL DISEASES**

Institute for Medical Research  
Jalan Pahang 50588 Kuala Lumpur  
Malaysia

Phone : (03) 2931582  
Fax : (03) 2920675

**IMPLEMENTATION OF THE PROJECT**

- ANNEX I. List of Japanese experts dispatched by JICA
- ANNEX II. List of Malaysian counterpart personnel sent to Japan
- ANNEX III. Provision of machinery and equipment
- ANNEX IV. List of Japanese and IMR members responsible for each research field

**SCIENTIFIC AND TECHNICAL PROGRESS REPORTS**

- ANNEX V. List of publications
- ANNEX VI. Progress note

**LIST OF PARTICIPANTS**

- ANNEX VII. List of participants



## ANNEX I

## LIST OF JAPANESE EXPERTS DISPATCHED BY JICA

## Chief Advisor

1. Dr. Hiroshi Tanaka 13 Jan. 1993 - 12 Jan. 1995 (long term)

## Coordinator

2. Ms. Izumi Ohta 13 Jan. 1993 - 12 Jan. 1995 (long term)

## Parasitology

3. Dr. Takahisa Furuta 24 Feb. 1993 - 23 Feb. 1994 (long term)

4. Dr. Kiyoshi Kita 3 Mar. 1993 - 20 Mar. 1993 (short term)

5. Dr. Kiyoshi Kita 18 Oct. 1993 - 2 Nov. 1993 (short term)

6. Dr. Kiyoshi Kita 11 May 1994 - 26 May 1994 (short term)

7. Dr. Takashi Aoki 8 Aug. 1994 - 28 Aug. 1994 (short term)

## Entomology

8. Dr. Takeo Tadano 12 May 1993 - 11 May 1995 (long term)

9. Dr. Akio Mori 16 Jun. 1993 - 15 Jun. 1995 (long term)

## Virology

10. Dr. Kazumasa Oda 27 Jan. 1993 - 26 Jan. 1995 (long term)

11. Dr. Akira Igarashi 27 Jan. 1993 - 21 Feb. 1993 (short term)

12. Dr. Koichi Morita 14 Apr. 1993 - 12 May 1993 (short term)

13. Dr. Hideaki Tsuchie 17 Jul. 1993 - 11 Sep. 1993 (short term)

14. Dr. Akira Igarashi 6 Feb. 1994 - 27 Feb. 1994 (short term)

## Biotechnology

15. Mr. Tatsuya Akaza 28 Jun. 1993 - 3 Jul. 1993 (short term)

16. Dr. Katsushi Tokunaga 28 Jun. 1993 - 3 Jul. 1993 (short term)

17. Dr. Kenji Hirayama 31 Jul. 1994 - 18 Aug. 1994 (short term)

ANNEX II

LIST OF MALAYSIAN COUNTERPART PERSONNEL SENT TO JAPAN

Parasitology

1. Mr. Ng. Chong Sing 17 Nov. 1992 - 22 Feb. 1993
2. Ms. Noor Rain 2 Jun. 1994 - 31 Aug. 1994

Virology

3. Mr. Victor Chew Tong Kheong 2 Dec. 1992 - 1 Mar. 1993
4. Mr. Ravindran Thayan 10 Jan. 1994 - 29 Mar. 1994

Entomology

5. Dr. Indra Vythilingam 20 Sep. 1993 - 21 Dec. 1993

## ANNEX III

## PROVISION OF MACHINERY AND EQUIPMENT

Machineries, equipments and other materials (hereinafter referred to as "the Equipment") necessary for the implementation of the Project have been approved in FY 1992, FY 1993 and FY 1994. The total amount of equipment is 135 million yens approximately on CIF basis.

The following is the list of Equipment purchased by the budget up to FY 1993 in a total amount of approximate 105 million yens (US\$ 906,102) and provided to the Institute for Medical Research.

In FY 1992 (by the budget of FY 1991 and 1992a)

Equipment	Q'ty	Divisions installed		
1. Fume cupboard	2	Biot	Ent	
2. Autoclave	2	Biot	Ent	
3. Ultrafiltration System	2	Biot		Vir
4. Ultrapure water	2		Ent	Vir
5. Ice Machine	1	Biot		
6. Deep Freezer -80 C	1		Ent	
7. Deep Freezer -20 C	1			Vir
8. Chromatography	1	Biot		
9. Refrigerated Centrifuge Eppendorf	3	Biot	Ent	Vir
10. Refrigerated high speed centrifuge	2	Biot		Vir
11. Electronic balance	1	Biot		
12. Shaking incubator	2	Biot		Vir
13. CO 2 incubator	2		Ent	Vir
14. Microplate reader	1			Vir
15. Microplate reader UV	1	Biot		
16. HPLC Waters System	1	Biot		
17. DNA Sequencing System with GS Automated Gel Loading System and GS Gene Reader	1	Biot		
18. Safety Cabinet Class 2	1			Vir
19. PCR Thermal Cycler Model 9600	2	Biot		Vir
20. PCR Thermal Cycler Model 480	1		Ent	
21. PCR Thermal Cycler Iwaki TRS-300	1			Vir

22. Microplate Washer	1		Vir
23. SpeedVac Centrifuge	1	Biot	
24. Vacuum Blotter	1	Biot	
25. Hybridization Oven	1	Biot	
26. Dot Blot Apparatus	1		Vir
27. Electroporator	1	Biot	
28. Pulse Field Electrophoresis	1	Biot	
29. Multichannel Pipette (8)	2	Biot	Vir
30. Gilson Pipettes (Micro)	1	Biot	
31. Holten Laminair	1		Vir
HV 2448 Clean Bench			
32. Photodocumentation System	1	Biot	
33. Mitsubishi Pajero 4WD	1		Proj
34. Sharp Plain Paper Copier	1		Proj
35. WYSE Decision Computer	1	Biot	
with Laser Printer			
36. Bellco Pipette Aid	10	Biot	Ent
37. Vacuum pump, Oil-Less	1	Biot	
Diaphragm. DDA-P104-BN			
38. Air-Conditioner Split	4	Biot	
Unit 2HP			
39. Tissue Homogenizer with	1	Biot	
6 5ml and 6 10ml pestles			
40. UV Cross Linker	1	Biot	
41. Millipore Ball Valve	2	Biot	
42. Submarine Gel System, Minicell	1	Biot	

In FY 1993 (by the budget of FY 1992b)

Equipment	Q'ty	Divisions installed	
1. Overhead stirrer with stand, Heidolph, RZR 2025	2		Vir
2. Autoclave top loading, Hirayama HA-300M	1		Vir
3. Compact Table-top centrifuge Kubota with 3 buckets, 24X10 ml, 16X15 ml, 4x50 ml,	2	Biot	Vir
4. Ice making machine	2		Ent Vir
5. Peptide Synthesizer Ecosyn P300	1	Biot	
6. Refrigerator, Sharp 225 litres, SM 25 TAL	1		Ent
7. Incubator, ASTELL/UK JBH 800, -10 to +50 C	1		Ent
8. Ultrasonic cell disruptor with a tip (Sonics, USA)	1	Biot	
9. Genesphere UV-100	1	Biot	
10. Waters HPLC columns, 3 units Delta-pak C18, RCM, Gen-pak Part No. 15490	1	Biot	
11. ELISA Reader	1		Ent

12. Rotors for Kubota Centrifuge	1	Biot
2 sets, RA 155 R and RS-1400		
13. Fireboy burner	2	Biot
14. Microwave oven, Sharp	1	Biot
Model R 4A53		
15. 8-channel pipette, 200 ul	2	Biot
16. Eppendorf micropipettors		Biot
0.5 - 10 ul	5	
10 - 100 ul	5	
100 - 1000 ul	4	
17. Eppendorf micropipettors		Biot
Autoclavable		
0.5 - 10 ul	2	
10 - 100 ul	1	
100 - 1000 ul	1	

In FY 1993 (by the budget of FY 1992C)

Equipment	Q'ty	Divisions installed
1. Shaking waterbath	1	Ent
2. Peristaltic pump	1	Ent
3. HPLC columns:		
a) Waters Delta Pak	2	Biot
C18, No. 25846		
b) Waters RCM 8X10	2	
cartridge holder		
c) Waters G/N Pak Fax	2	
4. Eppendorf micropipettors		
a) 0.5 - 10 ul	10	4 Biot 2 Ent 4 Vir
b) 10 - 100 ul	10	
c) 100 - 1000 ul	10	
5. Air-conditioner,	4	2 Ent 2 Vir
split-type, 2 hp.		

In FY 1994 (by the budget of FY 1993)

Equipment	Q'ty	Divisions installed
6. DNA auto-sequencer	1	Vir
with fluorescence		
7. Refrigerated	1	Biot
centrifuge with:		
i) rotor for 1.5 ml		
ii) rotor for 10 ml		
8. Refrigerated	1	Ent
centrifuge with:		
i) rotor for 10 ml		
ii) rotor for 30 ml		

9.	Deep freezer, -70 C	1	Biot		
10.	Shaking incubator	1		Ent	
11.	Electronic balance	1		Ent	
12.	UV Spectrophotometer	1		Ent	
13.	Deep freezer, -20 C	1		Ent	
14.	Incubator 37 C	2		Ent	
15.	Laminar flow cabinet	1		Ent	
16.	Oven	1		Ent	
17.	Labtop cooler, medium	4	2	Ent	2 Vir
	small	4	2	Ent	2 Vir
18.	Water bath	1		Ent	
19.	pH meter	1		Ent	
20.	UV Transilluminator	1		Ent	
21.	Vacuum Oven	1		Ent	
22.	Vacuum pump	1		Ent	
23.	Optic fibre light	3		Ent	
24.	Hot plate stirrer	1		Ent	
25.	Gilson micropipettors	2		Ent	
	i) P10, 0.5-10 ul				
	ii) P20, 2-20 ul				
	iii) P100, 20-100 ul				
	iv) P200, 50-200 ul				
	v) P1000, 0.2-1.0 ml				
26.	Refrigerator	1		Ent	
27.	Electrophoresis system, mini	1		Ent	
28.	Electrophoresis system, midi	1		Ent	
29.	Power Supply	1		Ent	
30.	Orbital Shaker	1		Ent	
31.	Power supply, 4000V	1			Vir
32.	UV Transilluminator	1			Vir
33.	Homogeniser	1	Biot		
34.	DNA sequencer kit, ABI	7			Proj
35.	DNA synthesizer kit, ABI	4			Proj
36.	Reverse transcriptase	7			Proj
37.	PCR kit, Tth	10			Proj

ANNEX IV. List of Japanese and IMR members responsible for each research field

Field of Research	Japanese Experts	Leader	Malaysian Counterparts
<u>Malaria</u>			
1. DNA Probes	Dr. K. Kita (IMSUT) Dr. T. Furuta (IMSUT)	Head, Biotechnology Centre	Dr. Normaznah / Ms. Noor Rain Dr. Lokmen / Dr. A. Khoo
2. HLA	Dr. K. Hirayama (Saitama MS)		Dr. Nasuruddin / Mr. Zaidi Mr. Ong Kian Joo
3. Mitochondrial DNA	Dr. K. Kita		Dr. Patricia Lim / Ms. Tan Mr. Ng
4. Vector of Molecular Level	Dr. T. Tadano (L) Dr. A. Mori (L) (Nagasaki Univ.)	Head, Medical Entomology	Ms. Rohani / Mr. Chan Ms. Susan Eng Ms. Nazni
<u>Dengue / JE</u>			
5. Improvement of Diag nosis of Dengue and JE including PCR	Prof. A. Igarashi (Nagasaki Univ.) Dr. H. Tsuchie (Osaka Univ.)	Head, Virology	Dr. Vijayamalar / Dr. Zainah Ms. Halimah / Mr. Apendi Yusof
6. Epidemiological Study on Dengue and JE, and Vector Studies	Dr. K. Oda (L) Prof. A. Igarashi		Dr. Vijayamalar / Ms. Choo Mr. Chew Dr. Indra
7. Pathogenesis of DHF, Nucleotide Sequence	Dr. K. Morita (Nagasaki Univ.)		Dr. Zainah / Mr. Ravindran

(L) Long term experts, (IMSUT) Institute of Medical Science, the University of Tokyo  
(MS) Medical School

ANNEX V

List of Publications

Published

Chew TK, Vijayamalar B, Sinniah M, Igarashi A (1993) Pretreatment of test sera with three kinds of IgM-adsorbents did not improve sensitivity in the indirect ELISA to detect anti-dengue IgM antibodies. *Tropical Medicine* 35: 65 - 74

Chew TK, Vijayamalar B, Sinniah M, Igarashi A (1993) Comparative assay on anti-dengue IgM antibodies by the indirect ELISA and IgM-capture ELISA. *Tropical Medicine* 35: 75 - 81

Vythilingam I, Oda K, Tsuchie H, Mahadevan S, Vijayamalar B. (1944) Research Note: Isolation of Japanese encephalitis virus from *Culex sitiens* in Selangor, Malaysia. *Journal of American Mosquito Control Association* 10: 228-229

Accepted

Tsuchie H, Oda K, Vythilingam I, Thayan R, Vijayamalar B, Sinniah M, Hossain MM, Kurimura T, Igarashi A. (1994) Genetic study of Japanese encephalitis viruses isolated in Malaysia. *Jpn. J. Med. Sci. Biol.* 47 101-107

Submitted

Vythilingam I, Morita K and Igarashi A.: Nucleotide and amino acid sequence of Pre M Region of Japanese Encephalitis virus strain isolated in Malaysia in 1993. Submitted to *Tropical Medicine*.

Zainah S, Thayan R, Vijayamalar B, Sinniah M and Igarashi A.: Use of PCR for diagnosis of virus infection compared to ELISA IgM. Submitted to *Tropical Medicine*.

Vythilingam I, Oda K, Chew TK, Mahadevan S, Vijayamalar B, Morita K, Tsuchie H and Igarashi A.: Isolation of Japanese encephalitis virus from mosquitoes collected in Sabek Bernam, Selangor, Malaysia in 1992. submitted to *Journal of American Mosquito Control Association*

Halimah M, Vijayamalar B, Sinniah M, Igarashi A and Tanaka H.: Comparative assay on dengue IgM capture ELISA with reagents from 2 sources. submitted to *Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Hlth.*

Thayan R., Vijayamalar B, Zainah S, Chew TK, Morita K, Sinniah M and Igarashi A.: The use of polymerase chain reaction (PCR) as a diagnostic tool of dengue in the Institute for Medical Research. submitted to *Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Hlth.*

In Preparation

Lokman Hakim S, Furuta T, Noor Rain A, Normaznah Y, Mohd Zamri MR, Kojima S. and Mak JW.: Diagnosis of malaria infection using plate hybridization method for detection polymerase chain reaction products. (submitted soon)



Thayan R, Morita K, Vijayamalar B, Chew TK, Sinniah M and Igarashi A.: Comparison of two different methods for purification of PCR products used in direct sequencing and its application in the preliminary study of nucleotide and amino acid variation of dengue 3 virus isolated in Malaysia.

Thayan R, Vijayamalar B, Zinah S, Sinniah M and Igarashi A.: Optimizing the concentration of reverse transcriptase (RT) and RNase inhibitor for the reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR), both in sensitivity and cost effectiveness.

Vijayamalar B, Zainah S, Halimah M, siiniah M and Igarashi A.: Laboratory diagnosis of Japanese encephalitis in patients with clinical encephalitis.

More articles are in preparation in Biotechnology Centre.

An internal project seminar at lunch time has been held regularly at fortnightly intervals, and details are described at item 4.

## 1. Biotechnology Centre

### Development of Technology

An intensive course in "Basic Molecular Biology" was held by Dr K. Kita and Dr T. Furuta for a total period of 9 weeks in early 1993. Division Head and all officers in the Centre attended the course which covered all necessary techniques in biotechnology.

### Research Activities

#### 1.1. DNA probes for malaria diagnosis

1.1.1. Blood sample collection: About 40 blood samples were collected from patients at the Orang Asli Hospital in Gombak, Selangor and Kuala Lumpur General Hospital. About 500 samples were collected during a field survey in an Orang Asli Settlement, Betau in the State of Pahang by Dr Lokman Hakim, Dr Alan Khoo and Dr Furuta.

1.1.2. Restriction enzyme digestion of genomic DNA of *P. falciparum* isolates: The extraction of the genomic DNA has been carried out on 32 isolates. The genomic DNA obtained were then digested with 10 restriction enzymes. The restriction patterns do not show any remarkable difference among the isolates. The restriction pattern analysis carried out on the PCR products of the genomic DNA of the isolates also does not reveal any difference among the isolates, and is being continued using 20 more different enzymes.

PCR amplification was also carried out on a simian malaria *P. inui*, and a rodent malaria *P. yoelii* using *P. falciparum* specific primers. Restriction enzyme digestion study using 30 different restriction enzymes of the PCR products of *P. inui* showed that the restriction pattern of *P. inui* was quite close to that of *P. falciparum*. However, the restriction pattern of *P. inui* PCR product using restriction enzyme BST-N1 was entirely different from that of *P. falciparum*. Since the asexual forms of *P. inui* and *P. falciparum* look fairly similar, restriction analysis study is a good alternative for species differentiation between the two parasites.

#### 1.1.3. Polymerase chain reaction

a. Nested PCR: A total of 53 (15 positive and 38 negative by microscopy) field collected specimens were tested using this technique. Positive results were obtained for all the positive specimens, while 6 of the negative specimens also gave positive results. The high sensitivity of this technique could be due to the second amplification step. The fragments of the PCR products from the negative specimens were cloned into the vector (PUC18), these products are being sequenced for comparison with the *P. falciparum* sequence to evaluate the specificity of the technique.

b. Reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) of ribosomal RNA of *P. falciparum*: This technique was applied on 18 specimens collected from patients of *P. falciparum*. The preliminary study showed encouraging results as a tool for diagnosis of *P. falciparum* infection. The method will also be evaluated on specimens collected from the field.

c. Plate hybridization - Polymerase chain reaction (PH-PCR): The same specimens used for ED-PCR (item d) were also tested using this system. Likewise the results do not show any significant difference in the absorbance between the positives and the negatives. However, the preliminary study with this technique using the specimens collected from patients in Gombak Hospital gave promising results. The sensitivity and specificity using the *P. falciparum* probe were 93.3% and 100% respectively, while with the *P. vivax* probe these were 83% and 100% respectively. The results of this preliminary study were presented at the 5th National Biotechnology Seminar on 13 December 1993. And this preliminary data had been written up.

d. Enzyme detection - Polymerase chain reaction (ED-PCR): This system which was optimized using the specimens collected from Gombak Hospital, was used on specimens from the field. A total of 100 field specimens (12 positive and 88 negative for malaria by blood film examination) were examined. However, the results obtained were not satisfactory since there was no significant difference in absorbance between the positive and the negative specimens. Work on this project has more or less been completed. However, further evaluation of this method will be made by adding more human samples in Japan.

The unsatisfactory results obtained when the PH-PCR and ED-PCR were tested on field specimens could be due to the techniques of collection and storage of the specimens. It was also not easy to ensure sterility of the techniques in the field. Contamination which hindered PCR amplification could have occurred and better techniques of collection and storage of specimens in the field must to be sought for.

e. Of the 4 molecular techniques for malaria diagnosis (nested PCR, RT-PCR, ED-PCR and PH-PCR), the nested PCR appears to be the most suitable and useful for detecting mixed infections, and to confirm malaria species identification. In addition, it will be useful to differentiate *P. vivax* from *P. ovale* which has been reported in Malaysia and the neighbouring countries. Sequencing of some nested PCR products is being carried.

## 1.2. Mitochondrial DNA of malaria parasites.

### 1.2.1. Mitochondrial DNA of *P. vivax*

Detection of mitochondrial DNA of *Plasmodium* parasites was carried out using polymerase chain reaction technology. Three sets of primers made and supplied by Dr Kita, specific for *P. falciparum* mitochondrial genes, namely, P101/102 (Cytochrome oxidase III), P103/104 (Cytochrome oxidase I) and P105/106 (Cytochrome b) were used in the study.

A total of 7 clones, consisted of 4 clones containing PCR products of *P. vivax* isolates PV12 and PV13 using primers 103/104 and 3 clones using primers 101/102, was obtained among which 3 were sequenced. When compared to the published sequence of *P. falciparum*, the corresponding

clones of *P. vivax* analysed showed a high homology at 88 and 91%, respectively. This is the first report on *P. vivax* gene sequence that encodes the mitochondrial cytochrome oxidase III. Further sequencing experiments will be performed using the ABI sequencer.

#### 1.2.2. Mitochondrial DNA of *P. falciparum*

One *P. falciparum* isolate from a patient in Kuala Lumpur General Hospital who did not respond well to chloroquine treatment was collected. Genomic DNA was extracted from the parasite, PCR performed using the 3 primer sets 101/102, 103/104 and 105/106 and a PCR product of primer set 103/104 cloned using the TA cloning kit. The determination of this sequence and its analysis are on the way.

#### 1.3. *P. falciparum* multiple drug resistant gene 1 (*pfmdr1*) mutations in Malaysian isolates:

Twenty eight *P. falciparum* isolates from Malaysia were analysed using polymerase chain reaction and restriction enzyme digestion. Mutations at nucleotides 754 and 4232 of the *pfmdr1* gene were analysed. Our findings show that some of the Malaysian isolates had A to T mutations at nucleotide 754 of the *pfmdr1* gene. We could not detect G to T mutations at nucleotide 4234 of the *pfmdr1* gene in our isolates. The findings will be presented in a scientific seminar in August 1994, although the determination of sequence for PCR products is necessary for further characterization.

#### 1.4. HLA studies and malaria resistance.

The main objective of this plan is to study the relationship if any between HLA and resistance to *P. falciparum* infection. Two Japanese experts outlined a plan to strengthen the HLA testing. Recently, Dr. Hirayama improved the research protocol and started the study in August 1994. The human blood samples collected will be examined at HLA laboratory in IMR for class IB using a small amount of blood sample by PCR technique. The remaining DNA isolated from the same samples will be preserved in a freezer. In September 1994, a technologist in the division will be sent to Japanese Red Cross with these preserved samples to learn the biotechnological test method, and to examine the preserved samples for class II.

## 2 Division of Medical Entomology

### Internal Seminar

A 2-day workshop session on the genetics of *Anopheles* was conducted by Dr. Tadano on 5 and 6 May 1994. A total of 10 staff of the Division attended the workshop which consisted of lectures and practical session.

### Research Activities

#### 2.1. Biotechnology.

A room in the insectary was renovated into a biotechnology laboratory. A plan of study to determine the physical location of malaria susceptible or resistant genes of *Anopheles maculatus* based on Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) analysis was made.

For mapping of the susceptible gene to malaria in *An. maculatus* chromosomes, standard technical procedures were tried, and optimized

for gene analysis.

For extraction of nucleic acids, adult *An. maculatus* were homogenized in a lysis buffer and phenol, followed by standard phenol/chloroform extraction procedures. DNA was isolated by destruction of RNA by incubation with RNase. Genomic DNA was digested by the restriction enzyme EcoRI.

Digested DNA fragments were size-fractionated on agarose gels and clearly fractionated pictures were taken. Genomic DNA was then transferred onto nylon membrane by southern blotting and hybridized with cDNA probes from *Aedes aegypti* Liverpool strain.

cDNA probes made from *Aedes aegypti* RNA which would be used for hybridization with genomic DNA of *Anopheles maculatus* were amplified by Polymerase Chain Reaction (PCR). To enable cDNA probes to hybridize with *An. maculatus* genomic DNA more successfully, production of our own cDNA originating from *An. maculatus* RNA library has started. Bulk DNA was extracted from each strain of *An. maculatus* mosquitoes for the production of cDNA probes which can detect polymorphism through hybridization studies with mosquito genomic DNA.

Although biotechnological procedures were introduced into this laboratory, biological assay methods for testing susceptibility of *Anopheles* to *P. falciparum* are also important. For keeping infected mosquitoes, an infection room was established by renovating an existing space in the insectarium ready for use in these studies.

For the selection of susceptible strain of *An. maculatus* to malaria, 3 *P. falciparum* clones, i.e. K1, SL3 and 3D7, which produce gametocytes frequently and at high ratios, were cultured in the laboratory with the cooperation of the Biotechnology Centre.

The K1 clone has been established already, and several stocks of culture medium with malaria have been kept in liquid nitrogen. Treatment to induce gametocyte production in this clone is being carried out. Attempts to increase the parasite yield in cultures of clone SL3, which has often been used for feeding experiments with *An. gambiae* in other studies, is also being carried out.

## 2.2. Genetics of *Anopheles*.

Another room in the insectary was renovated for a genetics laboratory. The main objectives are to detect the malaria susceptible site and enzyme production sites on *An. maculatus* chromosomes using enzyme markers. An artificial anopheline blood feeding technique was established by modifying the method using moistened "Baudruche" membrane.

Out of 3 peninsular Malaysian strains and 1 Sabah strain of *An. maculatus* tested for isozyme variants, the Jeram Kedah (JK) and Kuala Milot (KM) have been selected for the fast allele (F) and slow allele (S), respectively, for 3 generations in order to purify each of the two alleles (F and S).

In addition to the starch method, about 10 enzymes so far can be electrophoresed by the agar gel method. Three strains of *An. maculatus* were studied for new isozymic alleles. After surveying the genetic variations of about 10 enzymes in 3 strains of *An. maculatus*, it was found that 6 enzyme markers were likely to be isolated from them and combined into 2-3 new multiple-marker strains.

Using the 2 strains of *Anopheles maculatus* which were selected for the *Gpdh* (glycerophosphate dehydrogenase) slow or fast alleles and for the *Xdh* (xanthine dehydrogenase) slow or fast alleles, a first crossing experiment was performed to determine the linkage relationships of

these enzyme loci. This experiment provided meager evidence for the linkage of the *Xdh* locus to the X chromosome of this mosquito species and for the autosomal linkage of the *Gpdh* locus. However, 3 more crosses of this kind should be repeated to confirm this result.

### 3. Division of Virology

#### Development of Technology

Laboratory set up and technical transfer were performed by Prof. Igarashi, Dr Morita and Dr Tsuchie, mainly in the area of PCR techniques for dengue and JE diagnosis, tissue culture, and sequencing of the JE virus isolates in 1993.

A workshop on the use of the Applied Biosystems Model 373 DNA Sequencing System was organised by the Division and successfully conducted from 11 to 13 May 1994. Fifteen participants from various Divisions in the Department of Tropical Medicine attended the workshop.

#### Research Activities

##### 3.1. Improvement of diagnostic methods

a. Collection of serum samples: Arrangements were made with General Hospital Kuala Lumpur to obtain fresh serum samples from suspected dengue and encephalitis cases to increase the chances of isolating dengue virus and to facilitate sequencing of the Malaysian dengue & JE virus strains.

b. Production of reagents for routine IgM-capture ELISA: Dengue and JE antigens will be produced in tissue culture. Monoclonal antibody to dengue and JE from 2 sources of hybridoma cell line (ATCC & JICA) will be produced. The best combination of antigen and antibody, and optimization of reactions will be studied.

##### 8.3.1.1. Japanese Encephalitis

a. Laboratory Diagnosis of Japanese encephalitis in patients with clinical encephalitis by IgM Capture method: The objective of the study is to identify Japanese encephalitis among clinical encephalitis cases. A total of 274 cerebrospinal fluid (CSF) specimens were examined for the presence of anti JE-IgM by IgM-Capture ELISA. Of these, 18 (6.6%) showed positive reaction. In the age distribution, the positive rate was highest at 21% in 5 to 9 age group, followed by 18% in 10 to 14 age group. Males seem to be infected more than females at the ratio of 11:6. Occurrence of cases, was maximum in December 1993 at 25% of an annual total, followed by 22% and 21%, respectively in July and November.

b. Comparison of hemagglutination inhibition (HI) and neutralizing antibody (NT) tests for detection of Japanese Encephalitis: Neutralizing antibody tests against JE virus were carried out on animal sera collected from various places in Malaysia in 1993. The results obtained are in the following matrix. By Fisher's exact probability test,  $p = 0.0109$ , therefore, the difference is significant between both tests at 1.1% risk level, and NT is significantly more sensitive than HI.

HI / NT +	-	Total
+	221	221
-	61	64
Total	282	285

In 1994, a total of 1263 animal sera has been tested by the PRNT assay. The PRNT assay has detected JE antibodies in 652 samples out of 760 samples which were tested JE-Ab negative by the HI.

c. Detection of JE viral genome from cerebrospinal fluid (CSF) in patients with clinical encephalitis: The PCR technique as rapid diagnostic test for Japanese encephalitis will be established for patients with clinical encephalitis. A total of 237 CSF samples from 235 patients were collected and stored. Of these, 89 CSFs are from patients presenting meningo/encephalitis. These CSFs will be tested by RT-PCR on those samples which were negative by IgM ELISA.

### 3.1.2. Dengue

a. Use of RT-PCR for diagnosis of Dengue virus compared to ELISA IgM: The effectiveness of the PCR and the ELISA-IgM was evaluated as a diagnostic test for dengue. A total of 160 sera samples from patients were examined, and the results were as follows;

ELISA-IgM / RT-PCR +	-	Total
+	8	70
-	29	90
Total	37	160

By Yates' modification of Chi square test, Chi Sqr = 8.443, therefore, the sensitivity of both methods is significantly different at 0.5% risk level. The higher sensitivity in ELISA-IgM is possibly due to the serum samples taken from the patients late after onset of the disease. The study showed that ELISA-IgM complemented by PCR can increase the rate of dengue detection.

Therefore, for clinically suspected cases where the IgM is negative, samples will be tested with the RT-PCR technique. Early trials showed that out of 9 serum samples negative for Dengue IgM from patients suspected of having DF/DHF, dengue viral genome was detected in 2 of them.

b. Comparative assay on Dengue IgM-Capture ELISA with reagents from 2 sources: A total of 237 paired sera were tested by the modified IgM-Capture ELISA with reagents from 2 sources. The two sets of reagents were Dengue 2 antigen raised in suckling mouse brain at IMR and monoclonal antibody from CDC (MCA 3H5-1-21-B71541), and Dengue antigens raised in tissue culture and monoclonal antibody (MF4/5/A5/C3-3.DEN), a flavivirus group-specific monoclonal antibody, courtesy of Dr. J. Cardosa, USM. These were evaluated against the gold-standard Haemagglutination Inhibition test.

In this study, the sensitivity and specificity obtained using the mouse brain antigen and the Dengue 2 monoclonal were 66.2% and 94.2%, respectively. The sensitivity and specificity obtained using the alternative reagents were 79.6% and 92.2%, respectively.

The result shows that alternative reagents can be used in the modified IgM-Capture assay and appear to be significantly more sensitive (z score = 2.36) than the mouse brain antigen and monoclonal antibody MCA 3H5-1-21-B71541. However, there is no significant difference (z score = 1.34) in specificity between two reagents.

c. Isolation of dengue virus by tissue culture: Virus was isolated using tissue culture from 18/80 acute human serum samples. The result showed a good correlation between virus isolation and direct RT-PCR (item d). Dengue IgM was detected in 44/80 samples.

d. RT-PCR for dengue: For evaluating PCR as a rapid diagnosis for dengue, direct RT-PCR has been performed on the same 80 serum samples. All the samples were tested for dengue IgM. Virus isolation was also performed on all samples (item c). Dengue virus RNA was detected in 19/80 samples by direct RT-PCR (8.3.3.a).

### 3.2. Epidemiology

#### a. Antibody detection from animal sera:

Dr Jane Cardosa from USM, Penang and Dr Sharifah from Veterinary Research Institute (VRI), Ipoh agreed to collaborate in the Project, and supplied serum samples for study.

As part of the epidemiological studies on Japanese encephalitis, a total of 2,152 samples have been examined. Serum samples showing positive haemagglutination inhibition (HI), reactive at serum dilution of 1:10 or more, were defined as positive. The positive rates were 156/177 (88.1%) in pigs, 156/347 (45.0%) in buffaloes, 237/576 (41.1%) in cattle, 88/492 (17.9%) in sheep, 63/449 (14.0%) in goats, and 1/111 (0.9%) in birds.

b. Isolation of JE virus from mosquitoes: The cell culture system using C6/63 cell line for isolation of Japanese encephalitis and dengue viruses was set up. A total of 148 pools of field-collected *Culex* mosquitoes were assayed for the presence of JE virus antigen.

Of 148 mosquito pools tested, 26 isolates were obtained. There were 8 isolates from *Culex tritaeniorhynchus*, 7 from *Cx. vishnui*, 3 from *Cx. bitaeniorhynchus*, 2 from *Cx. sitiens*, 14 from *Cx. pseudovishnui*, 1 from *Cx. gelidius*, 3 from *Culex* mixtures and 1 from an *Aedes* mixture. *Cx. sitiens* and *Cx. bitaeniorhynchus* would be new mosquitoes for the transmission of JE in Malaysia.

c. Detection of JE virus from culture fluid: Presence of JE virus genome was confirmed in the infected culture fluid for 16 pools by using RT-PCR with JE virus specific primers. Antigen detection by ELISA and focus forming units using BHK 21 cells were also positive for the 16 pools. *Culex sitiens* and *Culex bitaeniorhynchus* were positive by cell focus methods.

d. This year about 400 pools of mosquitoes caught in Sungai Pelek in 1922 have been processed for virus isolation. No isolates have been obtained so far.

e. Year round surveillance of JE activity in swine in the Klang Valley: This is being carried out in collaboration with the Petaling Jaya Veterinary Lab and Shah Alam Abattoir. This year we have



collected on a monthly basis a total of 93 blood samples from swine in the Klang valley. Commercial Anti-swine IgG and IgM reagents have been procured recently and we hope to do a batch testing of these serum later in the year.

### 3.3. Biotechnological studies.

a. Characterization of JE virus from mosquitoes: Nucleotide and amino acid sequence of the pre M region of JE virus strain isolated from mosquitoes caught in Malaysia in 1992 was carried out. From the pre M gene region, 240 nucleotide sequence were selected for the study since sufficient published information was available for the different geographical regions. Sequencing was carried out on 11 isolates. These isolates had a close homology to the Northern regions comprising Japan, China, Taiwan, Sri Lanka and India. Sequencing in the E protein region is also on the way.

b. Characterization of dengue virus from patients: Virus isolation has been carried out by tissue culture in 150 serum samples from acute clinical cases of dengue. Virus isolation was positive in 32/150. Of these, 18 have been identified as dengue type 3 by RT-PCR, and the method showed promise as a tool for rapid typing of dengue virus.

c. Comparative genomic sequencing of viral isolates from dengue fever patients to study pathogenesis:

Nucleotide sequence of local dengue virus isolates from mild cases of dengue will be compared with those published by University Malaya in order to study genetic diversity of dengue virus. For this study, 35 strains isolated in 1993 and additional isolations in 1994 will be used for sequencing by ABI sequencer.

Up to now, direct sequencing of PCR products has been carried out on 2 Dengue viral isolates. The sequence data from these 2 viral isolates showed some genetic variations in the E/NS1 region as compared to the sequences of 2 other Malaysian viral isolates which were sequenced at Nagasaki University under Dr. K. Morita's guidance.

d. Genomic sequence of viral isolates (courtesy of Prof. Lam) from dengue fever and dengue haemorrhagic fever patients: Dengue virus isolated from patients with dengue fever and dengue haemorrhagic fever grade 1, 2, 3 and 4 will be sequenced by the above method to determine nucleotide variations in relation to pathogenicity and virulence of the virus.

### 4. Internal Project Seminar

A lunch time seminar has been held at the Conference Room of Biotechnology Centre regularly at fortnightly intervals, arranged by Dr. Mak Joon Wah and his members, to review the progress of technical activities carried out in Divisions involved in the Project, and to promote intellectual exchange between staff members. The topics presented in this quarter were as follows;

"The plate hybridization-polymerase chain reaction technique for malaria diagnosis" by Dr Lokman Hakim on 20 December 1993.

"Use of PCR in the diagnosis of dengue" by Ravindran Thayan on 6

January 1994.

"JE virus in mosquitoes" by Indra Vythilingam 20 January 1994.

"Development of new diagnostic method for human malaria, *Plasmodium falciparum*, using reverse transcriptase-PCR" by Noor Rain Abdullah on 3 February 1994.

"Review on HLA" by Nasuruiddin Abdullah on 10 March 1994.

"Preparatory stage for enzyme gene mapping in *Anopheles maculatus*" by Susan Eng and Takeo Tadano on 31 March 1994.

"Preliminary data from dengue virus DNA sequencing using ABI sequencer" by Ravindran Thayan on 7 July 1994

"Comparative assay on dengue IgM-capture ELISA with reagents from 2 sources" by Ms. Halimah Mohamed on 28 July

"HLA as a key molecule in the relationship between host and parasite" by Kenji Hirayama on 11 August 1994

## 5. Project Office

### 5.1. Objectives

The main objectives of the project office are to provide administrative, technical and financial advice to Japanese experts and IMR members connected to the Project, and to coordinate the relevant technical and administrative matters.

### 5.2. Purchase of major equipments.

Equipments requested by divisions were listed up, quotations were collected, models of the equipment were selected by IMR and Japanese members. Selected equipments were purchased and paid by the coordinator in the Project Office.

### 5.3. Project budget.

Minor equipments, chemicals, enzymes and other consumables were purchased, and expenses of duty travels were disbursed by the Project Budget. A total amount of RM 198,848.44 (US\$ 76,091) was disbursed in 1993 broken down into MR 93,739.57 (US\$ 35,737), RM 13,778.18 (US\$ 5,410), RM 38,525.94 (US\$ 15,168) and RM 52,800.75 (US\$ 19,776) in 4 quarters, respectively. The budget disbursed in the 1st and 2nd quarters of 1994 was RM 47,942.22 (US\$ 17,684.33) and RM 2,429.00 (US\$ 949.01), respectively.

### 5.4. Visit of Dr Taro Nakayama to IMR

Dr T. Nakayama, former Minister of Foreign Affairs, Japan, together with 7 congress men and other members, visited the IMR for a short period in the evening of 26 October. Tan Sri Dr Abu Bakar, Director General, MoH, Dato' Dr M. Jegathesan, former Director, and division heads of IMR welcomed this group which was shown the laboratory at the Biotechnology Centre. In his message, he expressed his appreciation to Tan Sri, Dato' and other IMR members, and he was impressed with the rapid progress of this project.

### 5.5. Study Tours

a. Health Institutions in Thailand: To study the facilities and functions of foreign institutions, a study tour was conducted to health research institutions in Bangkok during the period from 20 to 25 September 1993. The team members were Dr K. Oda, Dr B. Vijayamalar, Dr

Normaznah and Ms Izumi Ota. The team learnt about research activities and management in the Health Institutions visited, especially those connected with JICA projects. The observations during the tour were beneficial for the planning and implementation of research in IMR.

b. Sabah: Drs. Mori and Furuta were sent to Sabah to learn about malaria epidemiology and to observe endemic areas during the period from 10 to 13 January 1994. They were briefed on the present status of malaria endemicity and control by Dr. Hassan Abdul Rahman and his staff in Sabah State Public Health Office. At Sepilok Orang Utan Rehabilitation Center they learnt about simian malaria, guided by Dr. Rika Akamatsu, DVM who has been at the Centre as a JOCV (Japanese Peace Corps).

c. Sarawak: Drs. Tadano and Oda made a study tour to Kuching and its nearby villages in Sarawak State in the period from 21 to 23 February 1994. Instructive information was collected from Dr. M. S. Chang and his colleagues on epidemiology of malaria, dengue and JE in Sarawak. They also offered important site visits to JE and dengue endemic areas and night collection of mosquitoes.

### 3.3. Third Country Group Training:

IMR will be an institution to conduct the Third Country Group Training of JICA. The training course is tentatively named as the "International Seminar on Biotechnological Techniques in Tropical Medicine", to which 12 participants will be invited. Although the first seminar was expected to be held in 1994, due to delay of approval of Governmental Budget for JFY 1994 in the Japanese parliament, it will be held in October and November 1995 for 4 weeks. Similar seminars will be held yearly for 3 consecutive years. Announcements to neighboring countries will be made via diplomatic channels through embassies of Malaysia in the relevant countries.

3.4. Third Country Individual Training: The IMR is also registered as an individual training institute for JICA. In this programme, members in JICA projects in foreign countries will be accepted by IMR for training in the Diploma Courses of Medical Microbiology or Applied Entomology and Parasitology, or in any division of IMR. One candidate is applying for the DMM Course starting in October 1994.

3.5. Tokyo Technical Advisory Centre; Advice on research planning, selection of Japanese experts, information of major equipments and other matters in the Project were given by the Tokyo Technical Advisory Centre (TAC) stationed at the Division of International Health, Faculty of Medicine, the University of Tokyo. TAC is chaired by Prof. K. Kurokawa of the University of Tokyo, and is composed of professors in the University of Tokyo and Nagasaki University, and an official of Department of Medical Cooperation, JICA/ HDQ managing this project. The Secretary is Ass. Prof. S. Fukuhara.

compiled by Dr. H. Tanaka and  
Dr. Mak Joon Wah

ANNEX VII.

List of Participants

Institute for Medical Research

Dr. Mohd. Taha bin Arif, Director

Dr. Mak Joon Wah, Head, Biotechnology Centre

Dr. Nasuruddin bin Hj. Abdullah, HLA Laboratory  
Head, Division of Immunology

Dr. Manglam Sinniah, Head, Division of Virology

Mr. Lee Han Lim, Head, Division of Medical Entomology

Dr. Patricia Lim, Biotechnology Centre, Secretariat

Consultation Team, JICA

Professor Takahide Kurokawa, Dean, Faculty of Medicine  
The University of Tokyo (Team Leader)

Professor Mitsuo Kosaka, Dean,  
Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

Assistant Professor Shunichi Fukuhara,  
Division of International Health,  
Faculty of Medicine, The University of Tokyo

Mr. Takao Noda, Science and International Affairs Bureau,  
Ministry of Education

Mr. Hirokazu Anada, Deputy Director,  
First Medical Cooperation Division, JICA

JICA Malaysia Office

Ms. Sachiko Misumi, Assistant Resident Representative  
in charge of the Project of IMR -JICA Project

Japanese Experts

Professor Hiroshi Tanaka, Chief Advisor

Ms. Izumi Ota, Coordinator,

Dr. Kazumasa Oda, Division of Virology

Dr. Takeo Tadano, Division of Medical Entomology

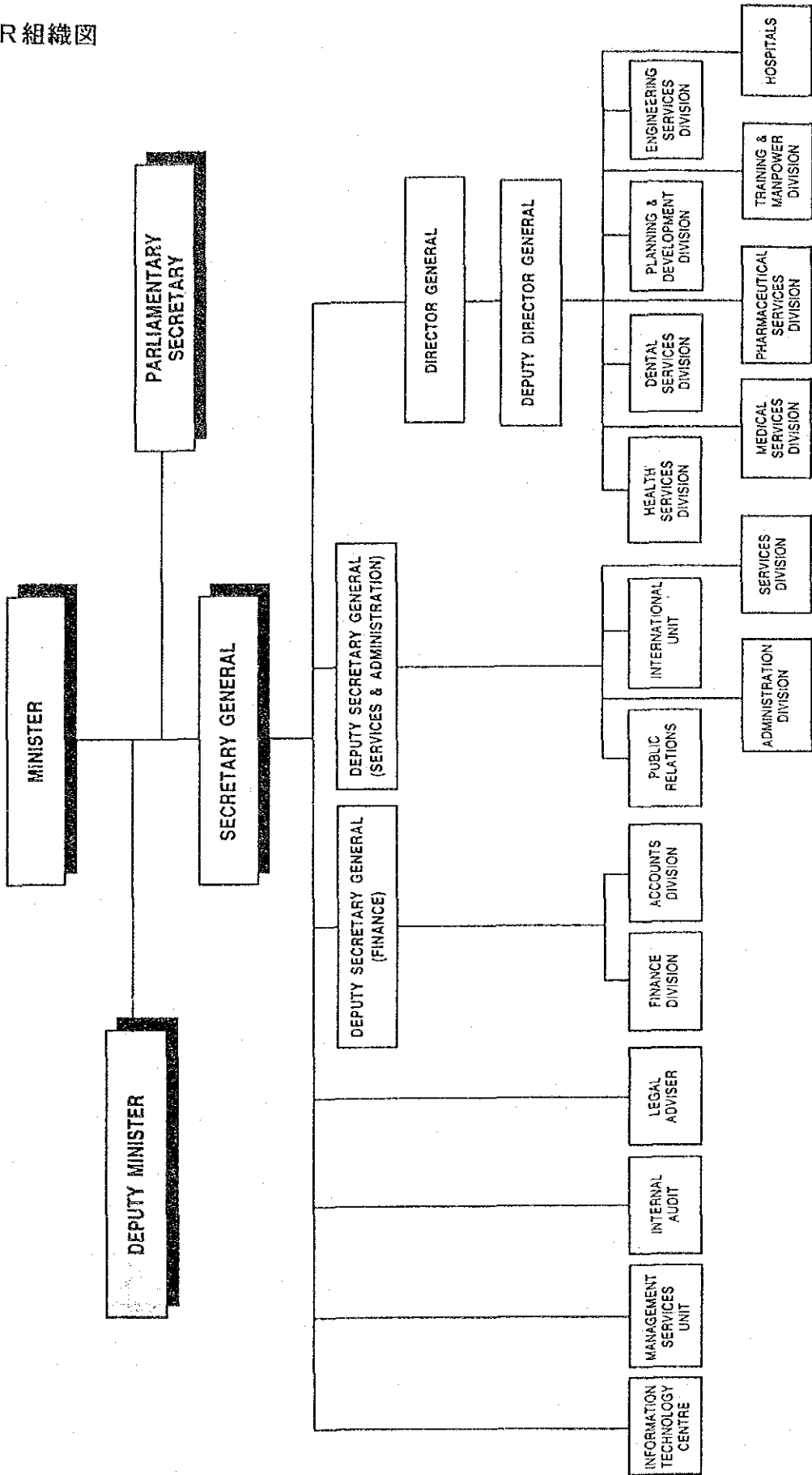
Dr. Akio Mori, Lecturer of Nagasaki University  
Division of Medical Entomology

Professor Takashi Aoki (short-term), Juntendo University  
Biotechnology Centre

Associate Professor Kenji Hirayama (short-term),  
Saitama Medical School, HLA Laboratory

**ORGANISATION CHART**

**MINISTRY OF HEALTH**













JICA