

No.5 重点感染症シリーズ

デング熱 ボルバキア感染蚊によるデング熱制圧

'Miraculous' mosquito hack cuts dengue by 77%.

2021年6月、BBCは「ボルバキア菌に感染した蚊を放ったところデング熱の感染が77%減った」と報じた [1].

ワールドモスクートプログラム(WMP)の一環としてインドネシア・ガジャマダ大のアディ・ウタリニ (Adi Utarini)らが主導した実証実験 (無作為比較試験) の成果だ(Fig.1). 共生細菌ボルバキアに感染させた蚊の卵500万個を用意、ジョクジャカルタ市内に置いたバケツの水に2週間ごとに卵を投入する作業を9カ月続け、感染した蚊を増やした。ジョクジャカルタ市を便宜上24区画に分け、そのうちの12区画にボルバキア感染蚊を放ったところ、デング熱発症者が77%減り、入院が必要な人の発生も86%少なくなった(対非リリース地区比)。この結果は、医学誌ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスンに掲載された [3].



Fig.1 インドネシアにおけるボルバキア感染蚊野外実験の成果を報じるワールド・モスクート・プログラムのファクトシート [2]

Table1 “ボルバキア”と“蚊”

年	動向
1924	ボルバキア菌発見
1937	英国系統アカイエカと仏国系統アカイエカ同士の交配の一部で後代が得られない現象が認められる
1953	不和合因子がメスのみを介して遺伝する細胞質不和合性の発見
1971	細胞質不和合の原因因子がボルバキアであることが明らかに (これを機に多くの昆虫で細胞質不和合が報告されるように)
1997	宿主(キロショウジョウバエ)が成虫になるとwMelPopの毒性に神経変性・早期死亡することが判明
2008	病原性RNAウイルスによるキロショウジョウバエの致死率がボルバキア感染によって劇的に改善 ボルバキアに感染させたネッタイシマカでデング熱ウイルス、チクングニア熱ウイルス、マラリア原虫感染を抑制
2009	クイーンズランド大・オニールら、ネッタイシマカにwMelPop(ポップコーン)を感染させることに成功 wMelPop感染ヒトスジシマカでデングウイルス増殖を抑制
2011	ボルバキア感染ネッタイシマカ内のデングウイルス(DENV-2)密度を1/1000以下に抑える系統を開発 比較野外試験(臺北東部の住宅街)によって、ボルバキア感染ネッタイシマカを放飼、自然界の蚊個体群にボルバキアが侵入することを実証
2016	米国でデバッグ・フレズノ開始 シンガポールでプロジェクト・ボルバキア開始
2019	ボルバキア感染蚊(オス)放飼に不妊化法を組み合わせることで、野外実験からヒトスジシマカを94%減 (ネイチャー誌)
2021	BBCが「ボルバキア菌に感染した蚊を放ったところデング熱の感染が77%減った」と報じた (ニューイングランドジャーナルメディスン誌)

ワールド・モスクート・プログラム

ワールド・モスクート・プログラム (WMP) は、人類を蚊媒介感染症から守るために、豪モナッシュ大の研究者らによって設立された非営利型の団体。2000年にマイクロソフト元会長のビル・ゲイツと妻メリンダによって創設されたビル&メリンダ・ゲイツ財団 (Bill & Melinda Gates Foundation; B&MGF) が出資している。共生細菌ボルバキアを用いて、デング熱、ジカ熱、チクングニア熱、黄熱病などの蚊媒介感染症の感染者数を減らす活動を行っている。日本のアース製薬は、WMPによるベトナム (ピンズオン省トゥーザウモット市) でのデング熱防圧プログラムを2021年から支援している。

1. 共生細菌ボルバキアと蚊

ボルバキアに感染したメスの蚊の子孫はボルバキアを保有する——。ボルバキア感染蚊について、時系列に追ってみよう (Table1)。

100年前にアカイエカから発見

1924年にミネソタ大のマーシャル・ヘルティヒ (Marshall Hertig)とハーバード大のシメオン・ウォルバック (Simeon Wolbach)がアカイエカ (*Culex pipiens*) から発見したこの細菌は、1936年にヘルティヒによってボルバキア (*Wolbachia pipientis*) と正式に名付けられた。

宿主の寿命を縮めるボルバキア系統 wMelPop

通常、ボルバキアは宿主に対して共生的あるいは片利共生的であるが、1997年に病原性のボルバキア系統が発見された。カリフォルニア工科大のシーモア・ベンザー (Seymour Benzar), ミン・キュンタイ (Kyung-Tai

Min)らは、宿主 (キロショウジョウバエ) が成虫になると wMelPop はポップコーンのように爆発的に増殖し、神経が変成して成虫の寿命が半減することを報告した[4].

ボルバキア感染したキロショウジョウバエは他の病原体に感染しにくい

2008-2009年、病原体を媒介する昆虫にボルバキアを感染させた研究報告が相次いだ。2008年、ケンブリッジ大のルイス・テイシェイラ(Luis Teixeira)ら[5], クイーンズランド大のローレン・ヘッジス(Lauren Hedges)ら[6]はそれぞれ、キロショウジョウバエに感染した wMel 株が宿主のウイルス感染を抑制することを見出した。すなわち、ボルバキアに感染したキロショウジョウバエの病原性 RNA ウイルスによる致死率は劇的に改善した。

Table2 ボルバキア論文 (被引用数上位) Scopus 2023.11.12 緑色帯は著者がオニールら

被引用数	掲載誌	掲載年	著者(筆頭)	著者(責任)
1,941	Nat. Rev. Microbiol.	2008	Werren, John H. ロチェスター大	同左
1,156	Cell	2009	Moreira, Luciano A. クイーンズランド大; レンゾウコ研究所	スコット・オニール クイーンズランド大
1,053	Annu. Rev. Entomol.	1997	Werren, John H. ロチェスター大	同左
1,031	Annu. Rev. Microbiol.	1999	Stouthamer, Richard ワーゲニンゲン大	同左
1,024	Proc. Royal Soc. B	1998	Zhou, Weiguo クイーンズランド大	スコット・オニール クイーンズランド大
1,016	Nature	2011	Hoffmann, Ary A. メルボルン大	スコット・オニール クイーンズランド大; モナッシュ大
949	FEMS Microbiol. Lett.	2008	Hilgenboecker, Kirsten フンボルト大	同左
896	Nature	2011	Walker, Thomas クイーンズランド大	スコット・オニール クイーンズランド大
850	Science	2008	Hedges, Lauren M. クイーンズランド大	Johnson, Karyn N. クイーンズランド大
834	PLoS Biology	2008	Teixeira, Luis ケンブリッジ大	同左
753	Proc. Royal Soc. B	1995	Werren, John H. ロチェスター大	同左
703	Science	2009	McMeniman, Conor J. クイーンズランド大	スコット・オニール クイーンズランド大
674	PLoS Biology	2004	Wu, Martin ゲム科学研究所 (現クレイグ・センター研)	Eisen, Jonathan A. ゲム科学研究所 (現クレイグ・センター研)
641	Proc. Royal Soc. B	2000	Werren, John H. ロチェスター大	同左
632	Appl. Environ. Microbiol.	2006	Baldo, Laura UCリバーサイド	同左
625	PLoS ONE	2012	Zug, Roman フンボルト大	同左
622	Insect Mol. Biol.	2000	Jeyaprakash, Ayyampemumal フロリダ大	同左
565	J. Bacteriol.	1998	Braig, Henk R. イェール大	スコット・オニール イェール大
541	PNAS	2010	細川 貴弘 産総研	深津 武馬 産総研
535	PLoS Pathogens	2010	Bian, Guowu ミシガン州大	Xi, Zhiyong ミシガン州大
533	BMC Biology	2008	Duron, Olivier UCL	同左
513	Proc. Royal Soc. B	1995	Werren, John H. ロチェスター大	同左
490	PLoS Biology	2005	Foster, Jeremy ニューイングランドバイオラボ	Slatoko, Barton ニューイングランドバイオラボ
487	Proc. Royal Soc. B	1998	Bandi, Claudic ミラノ大	同左
440	PNAS	1997	Min, Kyung-Tai カリフォルニア工科大	Bezer, Seymoure カリフォルニア工科大
297	Appl. Environ. Microbiol.	1997	野田 博明 農業生物資源研究所	同左
257	PNAS	2014	二河 成男 放送大	深津 武馬 産総研
249	PNAS	2002	今藤 夏子 東大	深津 武馬 産総研
165	Insect Biochem. Mol. Biol.	2001	野田 博明 農業生物資源研究所	同左
141	J. Mol. Evol.	2000	升井 伸治 東大	石川 統 東大
119	Appl. Environ. Microbiol.	2006	後藤 俊輔 産総研; 筑波大	深津 武馬 産総研; 筑波大

デング熱 ボルバキア感染蚊によるデング熱制圧

wMelPop に感染したヒトスジシマカはデングウイルス増殖が抑制される

2009年、モナシュ大のコナー・マクメニマン (Conor McMeniman) らは、本来ボルバキアを保有しないネッタイシマカに wMelPop を人工的に感染させることに成功、後代にも細胞質不適合性と短寿命が引き継がれることをサイエンス誌に報告した[7].

2009年、クイーンズランド大のスコット・オニール (Scott L. O'Neill; 写真), ルチアーノ・モレイラ (Luciano Moreira) らは wMelPop に感染したネッタイシマカ体内でデングウイルス、チクングニアウイルス、西ナイルウイルスの密度が著しく低下、増殖が抑制されたことをセル誌に報告した.



ショウジョウバエのみならずネッタイシマカにおいても同様の現象が認められたというこの報告を契機にこの研究が加速した[8].

ボルバキアを使って蚊の個体数を制御する

2011年、クイーンズランド大のトーマス・ウォーカー (Thomas Walker) らは、ネッタイシマカに対する病原性がない wMel 株をネッタイシマカに感染させることに成功、ネッタイシマカのボルバキア感染を促進させた[9].

同年、メルボルン大のアリー・ホフマン (Ary Hoffman) らは、デング熱の被害がある豪北東部の住宅街 (ケアンズ近郊のヨーキーズノブとゴードンパール) で、ボルバキアに感染させたネッタイシマカを放飼し、ボルバキア感染を拡大できることを確認した[10].

ボルバキアに感染したオスは非感染メスと交配してもその卵は孵化しない (細胞質不適合). しかし感染メスとの卵は孵化するので偶発的に混入してしまうと感染メスが定着することになる.

2019年、中山大・ミシガン州大熱帯病昆虫媒介抑制共同研究センターのチェン・シャオイン (Xiaoying Zheng) らは、オスのボルバキア感染とメスの放射線照射 (不妊化) を組み合わせた野外試験を実施、野生型ヒトスジシマカの平均個体数が1年で83~94%減少したことをネイチャー誌に報告した[11].

細胞質不適合 (Cytoplasmic Incompatibility)

ボルバキアは共生する宿主昆虫の生殖システムを様々な方法で操作し、宿主集団内で急速に広まる。ボルバキア感染蚊は特に「細胞質不適合 (cytoplasmic incompatibility; CI)」を利用している [23]. この他にもボルバキアの生殖操作としては、単為生殖誘導 (オスなしでメスを産んで繁殖)、性転換 (遺伝的にオスである宿主をメスに)、オス殺し (オスの卵のみ発生初期に殺してメスだけが孵化するようにする) が知られている.

世代を経る毎に感染を拡める

Fig.2 に示したように、雌雄それぞれのボルバキアの感染有無で4通りについて整理すると、「感染雄と非感染雌の交配のみ卵が孵化しない」。この現象が細胞質不適合である。さらに、雌雄ともに感染していた場合、異常は起こらず、正常に胚発生が進むという点も重要である (レスキュー現象) [12].

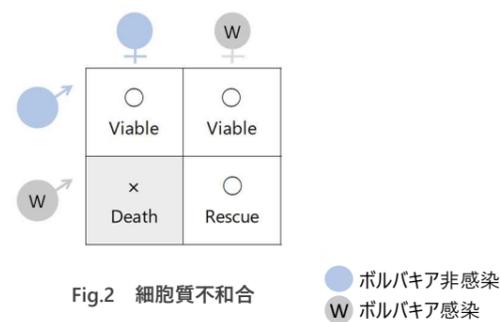


Fig.2 細胞質不適合

したがって、感染メスにとっては、交配相手が感染していようがいまいが問題なく子を産む。一方、非感染メスにとっては、非感染オスと交配したときしか子を産むことができないわけである。これは取りも直さず「集団中で感染メスの割合が高まる」ことを意味しており、結果としてボルバキアの感染は世代を経るごとに確実に広まることになる。産総研・深津武馬はこれを「非感染メスの適応度を下げることにより感染メスの頻度を高めていくという巧妙な(ボルバキアの)戦略」と指摘する[13].

細胞質不適合はアカイエカで見出された

1937年、英・蚊制御研究所のジョン・マーシャル (John Marshall) らは、英国の数系統のアカイエカと仏国系統のアカイエカ同士で交配実験から、一部の組み合わせでは後代が得られない現象を見出した。1953年、ヨハネス・グーテンベルク大遺伝学研究所のハンネス・ラヴェン (Hannes Laven) は、不適合因子がメスのみを介して親から子に伝わることを示し、この現象を細胞質不適合性と名付けた。さらに1967年、ラヴェンは、ビルマの小村のアカイエカの根絶実験に成功した。1971年、UCLA のジャニス・イエン (Janice Yen) らは細胞質不適合の因子がボルバキアであることをネイチャー誌に報告した。これを機にその後、多くの昆虫で細胞質不適合が報告されるようになった.

2. 論文からみたボルバキア研究

“ボルバキア”をタイトルに含む論文

Fig.2 は“ボルバキア”をタイトルに含む論文の出版状況(青線). 90年代半ばから増加し、2003年~2008年頃までは年50-100報で推移したが、2009年頃から年々出版数が増え、2021年には約200報の論文が出版された。また、“ボルバキア”×“デング”の論文は2009年頃に初出し(茶線)、近年は増加傾向である.

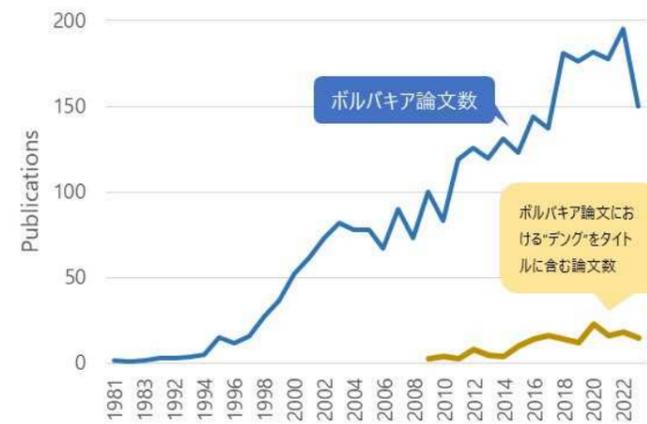


Fig.3 “ボルバキア”をタイトルに含む論文の出版状況 Scopus 2023.10.8

キーワードの変遷

Table4 に“ボルバキア論文”のキーワード (主なもの) の変遷を示した。1997-1999年には“蚊”に関連するキーワードは認められなかったが、10年経った2007-2009年には“Mosquito” “Aedes Albopictus (ヒトスジシ

Table4 「ボルバキア論文」の主なキーワード Scopus 2023.10.8 薄灰色帯: 蚊に関連 濃灰色帯: デング熱に関連

1997-1999	2007-2009	2012-2015	2017-2019
74 Wolbachia	247 Wolbachia	475 Wolbachia	438 Wolbachia
36 Bacteria (microorganisms)	181 Article	345 Animals	306 Animals
34 Nonhuman	165 Animals	311 Article	306 Animal
30 Article	122 Nonhuman	265 Animal	277 Microbiology
29 Arthropoda	106 Female	248 Microbiology	211 Nonhuman
20 CI	80 Hexapoda	121 Bacteria (microgramms)	103 Aedes
17 Insecta	74 Arthropoda	99 Hexapoda	73 Aedes Aegypti
14 Hexapoda	34 CI	83 Aedes	65 Mosquito
14 Arthropod	24 Insect	82 Arthropoda	64 Dengue
14 Hymenoptera	19 Aedes	60 Mosquito	63 Mosquito Vector
11 Proshpila	16 Mosquito	51 Aedes Aegypti	59 Mosquito Vectors
	15 Aedes Albopictus	44 CI	49 Dengue Virus
	13 Aedes Aegypti	39 Drosphila	28 Mosquito Control
		39 Dengue	

マカ) “Aedes Aegypti (ネッタイシマカ)” などが現れ、2012-2015年になると“Dengue”も認められ、2017-2019年になると“蚊”に関するキーワードの量、種とも大幅に増加した.

オニールら豪州勢が主導 英米にもキー研究者

ボルバキア論文の著者でみると、モナシュ大のスコット・オニール(126報)、メルボルン大のアリー・ホフマン(112報)ら豪州勢がこの分野で主導的な様子が見える (Table2-3) [6-10][14-16].

リバプール熱帯医学校 (Liverpool School of Tropical Medicine; LSTM) のマーク・テイラー (Mark Taylor) は、A・WOLコンソーシアム (ビル&メリンダ・ゲイツ財団から資金提供、オンコセルカ症 (河川盲目症) とリンパ系フィラリア症 (象皮病) 新薬の開発を目指す) のディレクターでもある。LSTM は、ビル&メリンダ・ゲイツ財団による抗ボルバキア菌の研究プログラムも実施している.

ペンシルバニア州大のエリザベス・マグローウ (Elizabeth McGraw; 写真) は、デング熱ウイルスがボルバキアに対して耐性をもたず、またボルバキア菌感染下で増殖したデング熱ウイルスは蚊の細胞への感染・複製能力が低いことを示した [10].



日本勢では産総研・深津武馬が目立つ

日本勢では産総研・深津武馬 (写真) のグループがボルバキアに関する高被引用論文を複数報 PNAS に発表している [17-19]. 2002年、深津、東大・今藤夏子らは、アズキゾウムシは、異なる3系統のボルバキア (wBruCon, wBruOri, wBruAus) に感染していること、このうち wBruAus の wsp 遺伝子を含むゲノム断片は、宿主 X 染色体に水平転



No.5 重点感染症シリーズ

デング熱 ボルバキア感染蚊によるデング熱制圧

移した遺伝子断片として存在することを明らかにした。これは原核生物から真核生物へゲノム遺伝子の水平転移(Horizontal gene transfer)が自然界で実際に起こったということを示す[17]。

産総研・深津、細川貴弘らは、ボルバキアが宿主のトコジラミ(吸血性のカメムシ類、別名南京虫)に必須栄養素ビタミンB類を供給していることを実験的に示した。これはボルバキアが宿主相利共生となっている実例である[18]。また、深津、放送大・二河成男らは、虫トコジラミに共生するボルバキアの全ゲノム配列を決定し、他の細菌から遺伝子水平転移で獲得したビタミンB7(ビオチン)合成遺伝子群が宿主トコジラミの生存を支えていることを解明した[19]。

Table3 主なボルバキア論文著者 Scopus 2023.11.12

論文数	著者	所属
126	スコット・オニール	モナシユ大
112	アリ・ホフマン	メルボルン大
66	マーク・テイラー	リパール熱帯医学校
62	エリザベス・マグロウ	ペンシルバニア州大
61	コスタス・ボトルチス	ギリシャ・ヨアニア大
61	ジョン・ヴェレン	ロチェスター大
...
23	陰山 大介	農研機構
...
21	深津 武馬	産総研, 東大
...
20	佐々木 年則	感染研

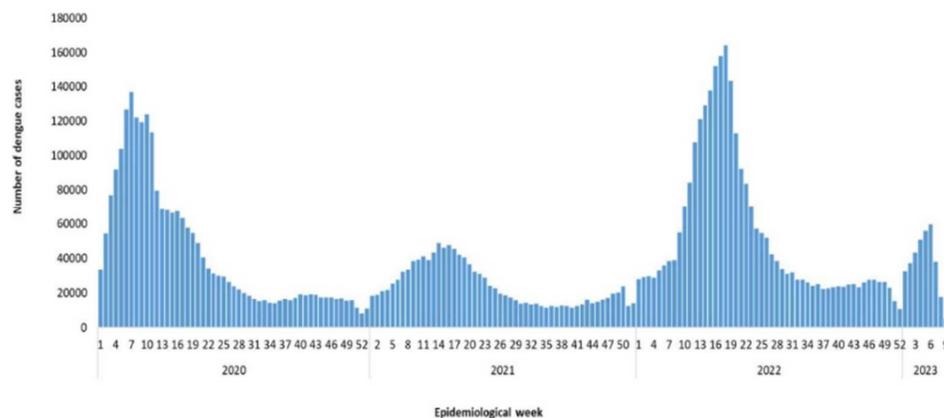


Fig.4 WHOアメリカ地域におけるデング熱疑い症例(疫学週別, 2020.1.1-2023.3.14) [21]

3. 野外放出実験

他にも大規模な実証試験が世界各所で行われてきた。2022年3月には、ベトナム東南部地方ビンズオン省保健当局とホーチミン市パストゥル研究所は24日、同省トゥーザウモット市南部にて、デング熱対策としてボルバキア菌に感染した蚊3000万匹を放った[20]。

以下、米国、シンガポール、中国の事例を紹介する。

事例①：米国

2022年にWHOアメリカ地域で報告されたデング熱の症例数は約280万例(うち死者約1,300例)で、前年が120万例(うち死者437例)であったことから、1年で症例数は2倍以上、死者は3倍に増加した。2023年は、3月4日の時点で86例の死亡を含む約34万例が報告された(Fig.4)[21]。

ヘルステック企業のベラリー・ライフ・サイエンス社(Verily Life Sciences; 元グーグルのライフサイエンス部門、現在はAlphabet傘下)とモスキートメイト社(MosquitoMate; ケンタッキー州レキシントン)が害虫を減らすプロジェクト「Debug」の実証実験としてカリフォルニア州フレズノ郡で開始したのが「デバッグフレズノ(Debug Fresno)」だ。モスキートメイト社が開発したオスのネッタイシマカ「ZAP」を2週にわたり100万匹/週放出する大規模な試験である(Fig.5)。2020年4月にネイチャーバイオテクノロジー誌に、「3か所のリリースサイトでメスのネッタイシマカ数が95%以上減少した」と報告された[23]。



Fig.5 フレズノで蚊を放出するバン

事例②：シンガポール

シンガポールはデング熱感染症例が多く、特に2020年、2022年は年30,000症例を超えた(Fig.6)。2016年から同国の国家環境庁(NEA)が「プロジェクト・ボルバキア」を主導。ボルバキアに感染したネッタイシマカ(オス)のリリースサイトでは個体数が最大98%減少。1年間以上放出された地域では、デング熱症例数が最大88%減少した[24]。

一方で、シンガポールのような密集した都市部でのボルバキア感染蚊戦略の有効性に対し懐疑的な向きもある[25]。

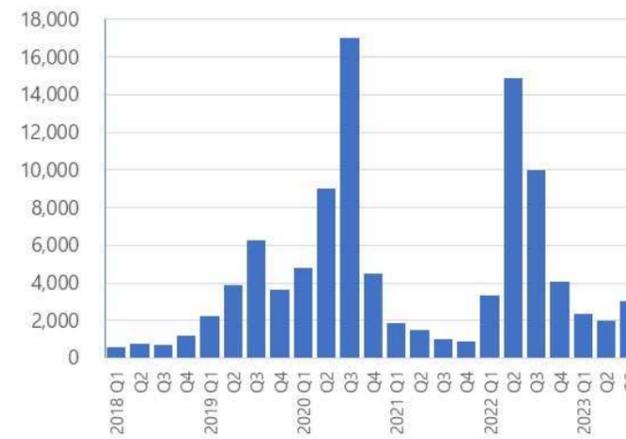


Fig.6 シンガポールにおけるデング熱症例(四半期別, 2018.1.1-2023.9.30) [26]

事例③：中国

中山広東省に「モスキート・ファクトリー」と呼ばれる研究所がある。ミシガン州大と中山大が設立した中山大・ミシガン州大熱帯病昆虫媒介抑制共同研究センター(センター長: ミシガン州大・ジーン・シー)がそれである[27]。

ボルバキアに感染した卵から孵化したオスのサナギだけを目視で選別ケージに移す。(サナギはメスの方が大きい見分けられる)。十分に成長したら、沙仔島などの孤島に運び放出する。その数は約200万匹/週にのぼり、感染したメスは孵化しない卵を産む。結果、リリースサイトでの蚊の個体群密度を99%減らすことができた[28]。



4. 実用に向けてさらなる研究を

宿主の体内でRNAウイルスが増殖するのをボルバキアが抑制していると理解されている。ボルバキア感染によって多様な病原体への防御が誘導されていることから、宿主の自然免疫の活性化が寄与するという説が有力である[29]。だが、このウイルス増殖を抑制する機構はまだ完全には解明されておらず現在も活発な研究が行われている。

—このようにみると、ボルバキアは様々な病原体に対して抑制効果があり、まるで夢のようなツールとして使えそうな印象を受けるが、話はそう単純ではない。

農研機構・陰山大輔はこう指摘する[30]。例えば、西ナイルウイルスに対しては、ボルバキアがむしろウイルス増殖を促進してしまう[31]。さらに温度など環境要因によっても様々な形質が変化する可能性があるという報告もある[32]。ボルバキアを「夢のようなツール」にするには、さらなる研究が必要なのである。

References

- [1] <https://www.bbc.com/news/health-57417219>
- [2] <https://www.worldmosquitoprogram.org/sites/default/files/2023-02/RCT%202021-WMP%20Indo-factsheet.pdf>
- [3] Adi Utalini, et al., N. Eng. J. Med., 384, 23, 2177, 2021
- [4] Min, KT, et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 94, 20, 10792, 1997
- [5] Luis Teixeira, et al., Plos Biol., 6, 12, 273, 2008
- [6] Lauren Hedges, et al., Science, 322, 5902, 2008
- [7] Conor McMeniman, Science, 323, 5910, 141, 2009
- [8] Luciano Moreira, Cell, 1397, 1268, 2009
- [9] Walker, T., et al., Nature, 476, 450, 2011
- [10] Hoffmann, AA., Nature, 476, 454, 2011
- [11] Xiaoying Zheng, et al., Nature, 572, 56, 2019
- [12] 星崎杉彦, 植物防疫, 52, 11, 471, 1998
- [13] 深津武馬, 日本農薬学会誌, 36, 1, 94, 2011
- [14] Zhou, Weunguo, Proc. Royal Soc. B, 265, 1395, 509, 1998
- [15] Wu, Martin, et al., Plos Biol., 2, 3, 327, 2004
- [16] Braig, Henk R., et al., J. Bacteriol., 180, 9, 2373, 1998
- [17] Kondo N, Proc. Nat. Acad. Sci., 99, 22, 14280, 2002
- [18] Hosokawa T, Proc. Nat. Acad. Sci., 107, 2, 769, 2009
- [19] Nikoh N, Proc. Nat. Acad. Sci., 111, 28, 10257, 2014
- [20] <https://www.viet-jo.com/news/social/220326001130.html>
- [21] https://www.forth.go.jp/topics/2023/20230403_00001.html
- [22] <https://www.paho.org/en/documents/situation-report-n1-dengue-epidemiological-situation-americas-14-december-2023>
- [23] Crawford JE et al., Nat. Biotechnol., 38, 4, 1, 2020
- [24] <https://www.channelnewsasia.com/singapore/project-wolbachia-mosquito-dengue-nea-facility-3773176>
- [25] <https://ipdefenseforum.com/ja/2021/05/シンガポール-当局は記録的なデング熱の流行に/>
- [26] <https://www.nea.gov.sg/dengue-zika/dengue/quarterly-dengue-surveillance-data>
- [27] <https://msutoday.msu.edu/news/2019/successful-suppression-of-mosquitoes-using-sterile-males-in-china>
- [28] <https://wired.jp/2016/08/22/inside-lab-brewing/>
- [29] 内山喜美子, ファルマシア, 50, 5, 440, 2014
- [30] 陰山大輔, 蚕糸・昆虫バイオテック, 83, 3, 3, 2014
- [31] Dodson, B.L., et al., PLoS Negl. Trop. Dis., 8, e2965, 2014
- [32] Murdock, C.C., et al., Sci. Rep., 4, 3932, 2014