

令和 3 年 5 月 25 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06687

研究課題名(和文) うつ病動物モデルを用いた脳内アンジオテンシン系の役割の解明と治療法の開発

研究課題名(英文) Role of brain angiotensin system on animal model of depression

研究代表者

中川西 修 (NAKAGAWASAI, Osamu)

東北医科薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：50296018

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病のモデル動物である嗅球摘出(OBX)マウスにAngiotensin (Ang)変換酵素(ACE)阻害薬であるCaptopril(CAP)の投与により抗うつ作用が認められた。OBXマウスは、海馬のAng(1-7)、脳由来神経栄養因子(BDNF)および神経新生の抑制を示したが、CAPはこれらの抑制を改善した。さらにCAPの抗うつ作用はAng(1-7)の結合部位であるMas受容体の遮断薬投与により消失した。これらの結果よりCAPの作用メカニズムとしてACE阻害により海馬のAng(1-7)が増加し、Mas受容体活性化を介してBDNF増加により神経新生を促進し抗うつ作用を示す事を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで血圧などの循環器系にAngiotensin (Ang)系が関与していることが分かっていたが、今回の研究により脳内のAng系がうつ病にも関与するという新たな機能的役割を見出した。さらに、うつ病動物モデルに対し高血圧の治療に用いられている既存のAng変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)であるカプトプリル(一般名)が抗うつ作用を有することを発見した。これらのことから、ACE阻害薬は循環器系疾患のみならず、既存の抗うつ薬よりも副作用が軽度な抗うつ薬として新規適応拡大(エコファーマ)の可能性が期待される。

研究成果の概要(英文)：Olfactory bulbectomized (OBX) mice shows neurochemical and behavioral changes similar to those observed in individuals with depressive disorders. Intraperitoneal administration of Captopril (CAP) for one week showed antidepressant-like effects in OBX mice. Previous study revealed that CAP treatment increased angiotensin (1-7) [Ang (1-7)] levels in rat brain. OBX mice showed reduced hippocampal Ang (1-7), Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and neurogenesis. Interestingly, these changes were reversed by CAP administration. Further, antidepressant-like effect of CAP was abolished by the co-administration of an antagonist for Ang (1-7) receptor MAS. These results suggest that CAP-induced antidepressant-like effects may be associated with enhanced hippocampal neurogenesis via Ang (1-7) / MAS signaling pathway.

研究分野：中枢薬理学

キーワード：アンジオテンシン うつ病 神経新生 カプトプリル Ang(1-7) BDNF Mas受容体

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) Angiotensin (Ang) は血圧上昇に加え、心血管系組織障害をもたらす生理活性ペプチドである。Ang 産生機構には古くから知られている循環系レニン-アンジオテンシン系 (RA 系) の他に、組織 RA 系がある。組織 RA 系は血管、腎や脳などの局所で産生されたアンジオテンシノーゲンが、局所で産生されたレニンにより Ang に変換され、次いで局所の Ang 変換酵素 (ACE) あるいはキマーゼによって生理活性を有する Ang を産生する。中枢における Ang が作用する受容体としては Ang タイプ 1 (AT<sub>1</sub>) 受容体および AT<sub>2</sub> 受容体が主である。

(2) Ang の N 末端にある 8 番目の Phe が切断された塩基配列である Ang(1-7) は、3 通りの産生経路が知られている。その中で重要な経路が Ang からカルボキシペプチダーゼである ACE2 によって代謝され、その後 G タンパク質共役型オーファン受容体の Mas に作用する経路 [ACE2-Ang(1-7)-Mas 受容体系] であり、この経路は Ang の AT<sub>1</sub> 受容体を介する作用 [ACE-Ang -AT<sub>1</sub> 受容体系] に対し拮抗する。以前の研究成果で脊髄において ACE-Ang -AT<sub>1</sub> 受容体系と ACE2-Ang(1-7)-Mas 受容体系が構成されており前者の機能が亢進すると後者はそれに拮抗するバランスがとられていることを証明した。しかしながら、脳におけるこの点の役割については全く解明されていない。

(3) うつ病における Ang の役割について若干ながら報告されている。すなわち、高血圧患者の気分の落ち込みを ACE 阻害薬である Captopril や Enalapril が改善すること (*J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 14, 323-343, 2003)。動物実験において AT<sub>1</sub> 受容体遮断薬である Valsartan (*Pharmacol Biochem Behav*, 124, 5-12, 2014)、Captopril (*Biol Psychiatry*, 25, 697-702, 1989)、Ang(1-7) (*Clin Sci*, 130, 1247-1255, 2016) の投与により抗うつ作用を示す報告がなされている。しかしながら、動物実験でのこれらの現象は、うつ病患者に類似した神経化学的変化を示す病態動物モデルを用いての検討がなされていない。一方、うつ病に關与する海馬において Ang や Ang(1-7) の存在は明らかになっているが、これら Ang 系のうつにおける役割は全く解明されていないのが現状である。近年の研究では、海馬歯状回顆粒下細胞層や側脳室外壁の脳室下帯で神経新生が生じることが証明されている。既存の抗うつ薬の作用機序の一つとして、脳由来神経栄養因子 (BDNF) を増加し海馬の神経新生を促進させることが数多く報告されている。Valsartan 投与した動物でも海馬の神経新生を促進させる報告 (*Pharmacol Biochem Behav*, 124, 5-12, 2014) があるが、そのメカニズムは不明のままである。

### 2. 研究の目的

脳内の ACE-Ang -AT<sub>1</sub> 受容体系と ACE2-Ang(1-7)-Mas 受容体系の不均衡がうつ病の発症に關与していることを解明出来れば、Ang 系の新たな機能的役割を示すことになり、非常に興味深いものとなる。また、うつ病動物モデルに対し ACE 阻害薬および AT<sub>1</sub> 受容体遮断薬の有効性が見出されたならば、循環器系疾患のみならず、既存の抗うつ薬よりも副作用が軽度な抗うつ薬として新規適応拡大の可能性が期待される。

このような背景を基に、本研究ではうつ病における脳内 Ang 系の役割について行動、分子薬理学および免疫組織学的観点から解明し、既存の ACE 阻害薬や AT<sub>1</sub> 受容体遮断薬のうつ病に対する有効性とその機序解明を目的とする。

### 3. 研究の方法

(1) 使用動物；実験には体重 28 ~ 32g の ddY 系雄性マウスを使用した。

(2) 嗅球摘出 (OBX) 法；麻酔下でマウスを脳定位装置に固定し、嗅球の真上の頭蓋骨に歯科用ドリルで 2ヶ所穴を開け、吸引によって嗅球の 2/3 以上を摘出した。その後、止血のために摘出ヶ所に sponge1 を埋め込み、実験に用いた。OBX 手術による影響を検討する為に吸引による OBX は行わず、OB に傷をつけないように頭蓋骨に穴を開け、sponge1 で穴を塞いだだけのマウスをコントロールとして偽手術 (Sham) 群を作製し実験に用いた。

(3) 使用薬物及び投与方法；使用した薬物は、ACE 阻害薬である Captopril、Ang、Ang (1-7)、Mas 受容体遮断薬である A779 を用いた。Captopril は、Saline に溶解し、マウス体重 10 g 当たり 0.1 ml を腹腔内 (i.p.) 投与した。Captopril の急性投与の際は、テールサスペンション試験の 30 分前に、反復投与の際には、OBX 手術後 18 日目から 3 日間、OBX 手術後 14 日目から 7 日間、行動試験の 24 時間前まで 1 日 1 回投与した。Ang、Ang (1-7) および A779 は、Ringer 溶液に溶解し、テールサスペンション試験の 30 分前に、マイクロシリンジを用いてエーテル麻酔下で 1 匹あたり 5  $\mu$ l を脳室内 (i.c.v.) へ投与した。また、A779 を微量に脳室内へ持続注入する際には、Brain infusion kit 2 および MINI-OSMOTIC PUMP MODEL 2004 を用いて OBX 手術後 14 日目にポンプの埋め込み手術を行い、脳室内へ 7 日間 A779 または溶媒を持続注入した。

(4) テールサスペンション試験(TST) ; マウスの尾の先端を床上約 30 cm の高さに設置された紐にテープで固定し、10 分間の無動状態を測定した。

(5) スブラッシュ試験(ST) ; マウスの背部に 10%スクロースをかけ背中周辺を舐める(Grooming) 行動を 5 分間測定した。

(6) ウエスタンブロッティング ; Captopril 反復投与後にマウスを断頭にて屠殺後、摘出した脳をブレインスライサーにより海馬を切り出し、CellLytic MT Lysis Reagent 中で十分にホモジナイズした。遠心分離後、上清を取り出し、タンパク質量を一定にし、サンプルバッファーを加え、加熱処理後、サンプルとした。15% SDS-PAGE 後、PVDF 膜に転写し、1 次抗体と反応させた。タンパク質の発現レベルは ECL Plus Western blotting detection system により化学発光を増強することで解析した。

(7) 背側海馬の Ang(1-7)の免疫染色 ; マウスに麻酔を施し、灌流脱血直後、4% paraformaldehyde により組織固定を行った。背側海馬を含む脳切片はクリオスタットにより 20  $\mu$ m の凍結切片を作製した。二抗体法による免疫組織化学的染色を行い、得られたサンプルは MapAnalyzer によって背側海馬内の Ang(1-7)の濃度分布を測定した。

(8) 海馬歯状回における神経新生の測定 ; 神経新生は、動物に新生細胞のマーカーである 5-Bromo-2' deoxyuridine (BrdU)を投与後、海馬歯状回を含む脳切片を作製し、BrdU 抗体と未熟神経マーカーである DCX 抗体を用い免疫染色により、BrdU と DCX が共存する細胞を共焦点レーザー顕微鏡により観察した。

#### 4 . 研究成果

TST の無動時間はうつ状態の絶望感を、ST の Grooming 行動の減少はアンヘドニア(喜びの喪失)を反映する。TST の結果では、術後 3 週目における OBX マウスは無動時間の有意な延長を示した。この無動時間の延長は、Captopril 10 mg/kg の単回や 3 日間投与ではなく 7 日間投与(以後、反復投与とする)によりその無動時間は有意な減少を示した(図 1)。ST の結果では、OBX マウスは Grooming 行動の減少を示し、その減少は TST と同様に Captopril の反復投与により改善した。すなわち、Captopril により抗うつ作用が認められた。

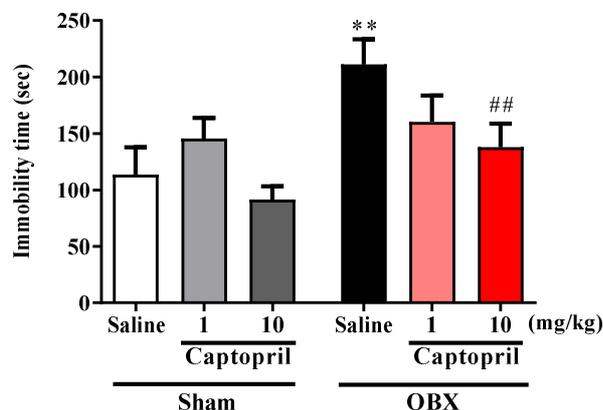


図 1 テールサスペンション試験における OBX マウスの無動時間延長に対する Captopril の効果

高血圧ラットへの Captopril の投与は内因性 Ang を低下させる一方、Ang (1-7) を増加させるとの報告があるため、Captopril の抗うつ作用の機序として、Ang の生成抑制あるいは Ang (1-7) の増加が関与している可能性を想定し行動薬理学的検討を行った。その結果、正常マウスに Ang を脳室内投与した際、TST でのうつ様行動は認められなかった。一方、Ang (1-7) を脳室内投与した場合には、TST において無動時間は有意に減少し、その無動時間の減少は Ang (1-7) が結合する Mas 受容体のアンタゴニストである A779 との同時投与により消失した。さらに、Captopril 処置 OBX マウスに対し A779 を脳室内へ持続注入した際、Captopril による抗うつ作用は有意に消失した。これらの結果から、Captopril の抗うつ作用に脳内 Ang (1-7) 発現量の変化が関与しているのではないかと考え、Ang (1-7) の発現分布を測定した結果、OBX マウスの海馬 Ang (1-7) の発現分布は、CA1、CA3 及び歯状回において有意に低下し、Captopril の処置によりその低下を有意に改善した。

さらに、抗うつ作用に重要な役割を果たしている脳由来神経栄養因子(BDNF)は、Mas 受容体のシグナル伝達系活性化によっても産生されるタンパクであり、海馬の神経新生促進にも関与している。このような背景から、Captopril の抗うつ作用に BDNF が関与するか、ウエスタンブロット法により検討したところ、OBX マウスの海馬 BDNF レベルは減少していた。一方、Captopril の反復投与によりその海馬 BDNF レベルの減少を改善した。Captopril 反復投与により BDNF が増加していた為、海馬歯状回における神経新生に対する影響を免疫組織化学的に検討した。その結果、OBX マウスの未熟神経新生細胞数は有意な減少を示し、Captopril の反復投与により有意にその減少が抑制された。

以上の結果より、Captopril の抗うつ作用には海馬における Ang(1-7)増加とそれに起因する Mas 受容体活性化を介したBDNF増加による神経新生の促進が関与していることを明らかにした。従って、中枢移行性の高いACE阻害薬は、循環器疾患のみならず、既存の抗うつ薬よりも副作用が軽度な抗うつ薬として新規適応拡大の可能性が期待される。

<引用文献>

*J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 14, 323-343, 2003

*Pharmacol Biochem Behav*, 124, 5-12, 2014

*Biol Psychiatry*, 25, 697-702, 1989

*Clin Sci*, 130, 1247-1255, 2016

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nakagawasai Osamu, Yamada Kotaro, Odaira Takayo, Takahashi Kohei, Nemoto Wataru, Sakuma Wakana, Wakou Miharuru, Lin Jia-Rong, Tan-No Koichi	4. 巻 143
2. 論文標題 Liver hydrolysate improves depressive-like behavior in olfactory bulbectomized mice: Involvement of hippocampal neurogenesis through the AMPK/BDNF/CREB pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 52 ~ 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2020.01.002	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 Nakagawasai Osamu, Yamada Kotaro, Takahashi Kohei, Odaira Takayo, Sakuma Wakana, Ishizawa Daisuke, Takahashi Naruya, Onuma Kentaro, Hozumi Chikako, Nemoto Wataru, Tan-No Koichi	4. 巻 390
2. 論文標題 Liver hydrolysate prevents depressive-like behavior in an animal model of colitis: Involvement of hippocampal neurogenesis via the AMPK/BDNF pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 112640 ~ 112640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2020.112640	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 Sakuma Wakana, Nakagawasai Osamu, Nemoto Wataru, Odaira Takayo, Ogawa Takumi, Ohta Kiminori, Endo Yasuyuki, Tan-No Koichi	4. 巻 393
2. 論文標題 Antidepressant effect of BE360, a new selective estrogen receptor modulator, activated via CREB/BDNF, Bcl-2 signaling pathways in ovariectomized mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 112764 ~ 112764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2020.112764	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 Takahashi Kohei, Nakagawasai Osamu, Nakajima Takeharu, Okubo Myu, Nishimura Yuki, Sakuma Wakana, Yamagata Ryota, Nemoto Wataru, Miyagawa Kazuya, Kurokawa Kazuhiro, Mochida-Saito Atsumi, Tsuji Minoru, Takeda Hiroshi, Tadano Takeshi, Tan-No Koichi	4. 巻 1746
2. 論文標題 Dopamine D2 receptor supersensitivity in the hypothalamus of olfactory bulbectomized mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 147015 ~ 147015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2020.147015	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 Nakagawasai Osamu, Lin Jia-Rong, Odaira Takayo, Takahashi Kohei, Nemoto Wataru, Moriguchi Shigeki, Yabuki Yasushi, Kobayakawa Yu, Fukunaga Kohji, Nakada Masahisa, Tan-No Koichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Scabronine G Methyl Ester Improves Memory-Related Behavior and Enhances Hippocampal Cell Proliferation and Long-Term Potentiation via the BDNF-CREB Pathway in Olfactory Bulbectomized Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 583291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2020.583291	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 Nakagawasai Osamu, Yamada Kotaro, Sakuma Wakana, Takahashi Kohei, Odaira Takayo, Yamagata Ryota, Nemoto Wataru, Ejima Akika, Sato Kenji, Tan-No Koichi	4. 巻 76
2. 論文標題 A novel dipeptide derived from porcine liver hydrolysate induces recovery from physical fatigue in a mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Functional Foods	6. 最初と最後の頁 104312 ~ 104312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jff.2020.104312	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 Takahashi Kohei, Nakagawasai Osamu, Sakuma Wakana, Nemoto Wataru, Odaira Takayo, Lin Jia-Rong, Onogi Hiroshi, Srivastava Lalit K., Tan-No Koichi	4. 巻 150
2. 論文標題 Prenatal treatment with methylazoxymethanol acetate as a neurodevelopmental disruption model of schizophrenia in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2019.02.034	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 該当する

1. 著者名 Odaira Takayo, Nakagawasai Osamu, Takahashi Kohei, Nemoto Wataru, Sakuma Wakana, Lin Jia-Rong, Tan-No Koichi	4. 巻 150
2. 論文標題 Mechanisms underpinning AMP-activated protein kinase-related effects on behavior and hippocampal neurogenesis in an animal model of depression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 121 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2019.03.026	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 Takahashi Kohei, Nakagawasai Osamu, Nemoto Wataru, Odaira Takayo, Sakuma Wakana, Onogi Hiroshi, Nishijima Hiroaki, Furihata Ryuji, Nemoto Yukio, Iwasa Hiroyuki, Tan-No Koichi, Tadano Takeshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Effect of Enterococcus faecalis 2001 on colitis and depressive-like behavior in dextran sulfate sodium-treated mice: involvement of the brain-gut axis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-019-1580-7	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 Mitazaki Satoru, Nakagawasai Osamu, Onogi Hiroshi, Watanabe Kenya, Takahashi Kohei, Tan-No Koichi, Quirion R?mi, Srivastava Lalit K, Tadano Takeshi	4. 巻 377
2. 論文標題 Role of prefrontal cortical 5-HT2A receptors and serotonin transporter in the behavioral deficits in post-pubertal rats following neonatal lesion of the ventral hippocampus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 112226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2019.112226	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 該当する

[学会発表] 計8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 若生 美春、中川西 修、小山 泰成、小平 貴代、佐久間 若菜、山縣 涼太、根本 互、丹野 孝一
2. 発表標題 嗅球摘出マウスにおけるcaptoprilの海馬アンジオテンシン (1-7) / MAS1経路を介した抗うつ様効果
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Osamu Nakagawasai, Kohei Takahashi, Wakana Sakuma, Wataru Nemoto, Takayo Odaira, Lin Jia-Rong, Hiroshi Onogi, Lalit K Srivastava, Koichi Tan-No
2. 発表標題 Behavioral, cytoarchitectural, and neurochemical changes in the offspring of methylazoxymethanol treated in mice
3. 学会等名 2019 International Society for Neurochemistry Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Onogi, Osamu Nakagawasai, Wataru Nemoto, Satoru Mitazaki, Koichi Tan-No, Takeshi Tadano
2. 発表標題 p-Hydroxyamphetamine causes prepulse inhibition disruptions in mice: Contribution of catecholamine and serotonin neurotransmission
3. 学会等名 2019 International Society for Neurochemistry Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小平 貴代, 中川西 修, 小野涼太郎, 根本 互, 高橋 浩平, 佐久間若菜, 荒井裕一朗, 只野 武, 丹野 孝一
2. 発表標題 Angiotensin変換酵素阻害薬Captoprilの抗うつ作用はAngiotensin (1-7)/Mas受容体を介する
3. 学会等名 第23回活性アミンに関するワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小平 貴代, 中川西 修, 小野涼太郎, 根本 互, 高橋 浩平, 佐久間若菜, 丹野 孝一
2. 発表標題 Captoprilの海馬Angiotensin(1-7)/Mas受容体系の活性化を介した抗うつ効果
3. 学会等名 第58回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 浩平, 中川西 修, 根本 互, 小平 貴代, 佐久間若菜, 荒井裕一朗, 只野 武, 丹野 孝一
2. 発表標題 メマンチンの海馬ドーパミン神経系を介した抗うつ効果
3. 学会等名 第22回活性アミンに関するワークショップ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Osamu Nakagawasai, Kohei Takahashi, Wataru Nemoto, Takayo Odaira, Wakana Sakuma, Yuichiro Arai, Takeshi Tadano, Koichi Tan-No
2. 発表標題 Memantine produces antidepressant effect through the enhancement of hippocampal neurogenesis in olfactory bulbectomized mice
3. 学会等名 31th European College of Neuropsychopharmacology Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小平 貴代, 中川西 修, 根本 互, 高橋 浩平, 佐久間 若菜, 丹野 孝一
2. 発表標題 海馬AMPKシグナリングの活性化は嗅球摘出マウスのうつ様行動を改善する
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東北医科薬科大学薬学部薬理学教室 <a href="http://www.tohoku-mpu.ac.jp/laboratory/yakuri/index.html">http://www.tohoku-mpu.ac.jp/laboratory/yakuri/index.html</a>
---

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
研究分担者	大河原 雄一  (Ohkawara Yuichi)  (40333801)	東北医科薬科大学・薬学部・教授    (31305)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	小野木 弘志  (Onogi Hiroshi)  (50610200)	東北福祉大学・健康科学部・准教授    (31304)	
研究分担者	根本 互  (Nemoto Wataru)  (80635136)	東北医科薬科大学・薬学部・助教    (31305)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
カナダ	McGill University			