

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：23803

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K14885

研究課題名（和文）プリンタ技術とナノテクノロジーの融合による革新的経肺 DDS 製剤の創出

研究課題名（英文）Development of innovative DDS for inhalation by strategic application of printing technology and nano technology

研究代表者

佐藤 秀行 (Sato, Hideyuki)

静岡県立大学・薬学部・講師

研究者番号：70739242

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究課題では、近年重要性が大きくなっているものの実用的なデリバリー技術が存在していないバイオ医薬品、中でもペプチド医薬の効率的デリバリーを指向すべく、革新的な粉末吸入製剤の創出に挑戦した。本研究では、最新のナノテクノロジーおよび異分野技術であるプリンタ技術を発展的に応用することで内包する医薬品の吸収動態を制御可能な特性を有する機能性ナノ粒子の開発、および機能性ナノ粒子を搭載した高分散性粉末吸入製剤の設計に成功した。本研究から得られた知見はバイオ医薬品の効率的デリバリーを達成するための新規投与形態開発に貢献するであろう。

研究成果の学術的意義や社会的意義

粉末吸入製剤は、安全に自己投与可能な投与形態としてバイオ医薬品の drug delivery system に対して非常に有用であるが、良好な吸入特性、肺における安定した薬物吸収には極めて厳格な粒子のサイズ・形状コントロールが必須であり、製剤開発を困難なものとしている。加えて吸収部位である肺胞近傍における異物クリアランスメカニズムは極めて迅速かつ複雑であり、薬理作用持続化のためにはこれらの回避は必須である。本研究課題は、最新のプリンタ技術とナノテクノロジーを薬剤科学分野の技術と融合、発展的に応用することでこれらの課題解決に貢献可能な成果を得た。

研究成果の概要（英文）：Recently, a number of biologics including peptides, proteins, antibodies, and nucleic acids, have been developed as pharmaceutical candidates for new modalities. For the administration of the biologics, parenteral routes have been mainly used due to their poor oral bioavailability and stability in the gastrointestinal tract, which can adversely affect patient compliance. As an alternative non-invasive route for the administration of biologics, pulmonary delivery has recently attracted interests from pharmaceutical researchers. In this study, by combination use of a novel nanotechnology and a printing technique, we developed peptide-loaded innovative dry powder inhaler, which includes functional nano particles to control its absorption behavior. This system might be promising to achieve the effective delivery of biologics through respiratory system, and these findings can contribute to the development of novel formulations for biologics.

研究分野：薬剤学

キーワード：ペプチド 吸入剤 プリンタ技術 ナノ粒子 経肺 DDS

1. 研究開始当初の背景

低分子医薬品による創薬標的が枯渇する近年、高選択性・薬理活性を有するバイオ医薬品が大きく注目を集め、世界中で研究・開発が盛んに進められている。バイオ医薬品の重要性は急速に高まり、医薬品世界売上トップ 50 のうち、ほぼ半数がバイオ医薬品となっている。しかしながら、一般的にバイオ医薬品は代謝安定性や膜透過性が低く注射剤としての使用に制限され非侵襲的投与経路による臨床使用はほとんど皆無に等しく、患者への負担が大きいため非侵襲的な投与経路や薬効を最大化できる投与形態の開発が切望されている。このような背景の下、世界中の薬剤科学者達は様々な投与経路を使用した DDS 技術開発を積極的に遂行している。数ある投与形態の中でも、吸入製剤、特に粉末吸入剤は簡便かつ迅速に自己投与が可能であり注射剤に代わる革新的投与経路であるが、薬剤を吸収部位である肺深部、すなわち肺胞近傍まで送達するためには高精度な製剤設計技術が求められる。実際、これまでもインスリン等のペプチド性医薬品の吸入製剤が上市された例はあるが、均一かつ十分な薬物の送達が困難であり、数年という短い期間で販売中止となっている。他にも大手製薬企業においてペプチド性吸入薬の開発は試みられているものの、その多くはドロップアウトしており、バイオ医薬品の吸入製剤開発が強く望まれるものの未だ実用に耐えうる技術は生まれておらず極めて緊急性の高い技術開発であることは明白である。また、一般的にバイオ医薬品の生体内半減期は代謝安定性を始めとする種々の要因により極めて短くなっており、その作用持続化が望まれるが通常の製剤徐放化技術を適用するのみでは呼吸器における気道・肺胞クリアランスの回避は不可能であり、この点においても粒子設計上の工夫が必須である。今回、これらの課題を克服しバイオ医薬品の有効利用を目指した安全かつ高効率での薬物送達および作用持続を指向した革新的経肺 DDS 製剤の創出を試みる。

2. 研究の目的

粉末吸入製剤は、安全に自己投与可能な投与形態としてバイオ医薬品の drug delivery system に対して非常に有用であるが、良好な吸入特性、肺における安定した薬物吸収には極めて厳格な粒子のサイズ・形状コントロールが必須であり、製剤開発を困難なものとしている。加えて吸収部位である肺胞近傍における異物クリアランスメカニズムは極めて迅速かつ複雑であり、薬理作用持続化についても解決が望まれる。本研究課題はこれらの課題を同時に克服すべく、最新のプリンタ技術とナノテクノロジーを薬剤科学分野の技術と融合、発展的に応用し、革新的経肺 DDS 製剤の開発に挑戦するものである。本研究では新規ナノ粒子調製法である Flash nanoprecipitation (FNP) 法およびプリンタ技術を応用した粉体製造技術である Fine droplet drying (FDD) 工法を戦略的に応用し、次の 2 点の目的達成を試みる。

表面物性を改変した機能性ナノ粒子の開発による薬物吸収動態の制御
高い吸入特性、肺での安定した薬物吸収を達成する吸入用マイクロ粒子開発

3. 研究の方法

の目的を達成すべく、Multi-inlet vortex mixer (MIVM) と呼ばれる複数個の注入口を有する Mixer を使用した FNP 法によって機能性ナノ粒子調製を試みた。呼吸器系からの薬物吸収に関わらず、投与された薬物の吸収過程において吸収部位表面に存在している粘膜中の粒子拡散特性はその吸収過程に大きく影響を及ぼす。本研究では、薬物ナノ粒子表面を粘膜付着性ポリマーおよび粘膜透過性ポリマーにて被覆した機能性ナノ粒子を開発し、まずは経口吸収製剤としてその経口吸収性制御に関する有用性を評価した。表面被覆ポリマーとして、ポリエチレングリコール (PEG) を親水部分として有するポリスチレン (PS) のジブロックポリマー (PEG-PS: 粘膜透過性)、及びポリアクリル酸 (PAA) を親水部とするジブロックポリマー (PAA-PS: 粘膜付着性) を用いた。また、モデル薬物としては難水溶性ペプチドの一種であるシクロスポリン A を使用し、PEG-PS で被覆して粘膜透過性を指向した PEG-CsA、PAA-PS で被覆して粘膜付着性を指向した PAA-CsA を調製した。開発したナノ粒子は、粒度分布、表面電位、薬物溶出・放出特性、人工粘液中における分散挙動、ラット経口投与後における薬物の吸収性について評価した。

の目的を達成すべく、FDD 工法を吸入用微粒子設計技術として応用し、その有用性を評価した。FDD 工法はプリンタ技術の中でもインクジェットプリンタで使用されるヘッド部分を液滴の吐出機構として応用した新規微粒子調製技術であり、吸入製剤として適するとされる数ミクロン程度の極めて均一な粒子調製を得意とする。まずは、本工法の吸入製剤開発への応用可能性を精査すべく、ペプチド医薬品であるサケカルシトニン (sCT) をモデル化合物とし、作用持続を指向した徐放性吸入用微粒子設計に取り組んだ。作用持続化を実現するため、粒子の基材としては生体適合性の高い生分解性ポリマーであるポリ乳酸-グリコール酸重合体 (PLGA) を選択し、FDD 工法によってペプチド含有吸入用微粒子を調製した。開発した sCT 含有徐放性粒子 (SCT/SR) は、粒子性状・粒度分布を始めとする基本的な粉体特性に加え、薬物放出特性、*in vitro* 吸入特性、ラット気道内投与後における sCT の薬理作用評価として血中カルシウム濃度の変動について評価した。

4. 研究成果

表面物性を改変した機能性ナノ粒子の開発による薬物吸収動態の制御

水中に分散させた PEG-CsA および PAA-CsA はいずれも平均粒子径が約 200 nm であり、均一な粒度分布を示した。このとき、PAA-CsA および PEG-CsA の表面電位はそれぞれ -40 および -4.0 mV であり、カチオン性ポリマーである PAA および電荷的に中性である PEG が CsA ナノ粒子表面を被覆していると考えられる。ナノ粒子の表面電荷はナノ粒子と消化管粘膜中成分との相互作用形成に寄与するため、表面電荷の制御によって薬物の粘膜中における拡散性が変化する。実際、人工粘液中にて PAA-CsA は粘膜付着傾向を、PEG-CsA は粘膜透過傾向を示した。ラット経口投与後の BA は、CsA 原末投与群に比べ PAA-CsA および PEG-CsA 投与群にてそれぞれ 25 および 50 倍増加した。また、PAA-CsA 投与群は T_{max} が 4 時間遅延した一方、PEG-CsA 投与群は T_{max} が短縮し、これらは各ナノ粒子の粘膜中動態の差異に起因すると推察する。本研究課題において、消化管内における粘膜中ナノ粒子拡散性制御がその薬物吸収のコントロールに有用であることを示した (*Int. J. Pharm.*, 2020)。呼吸器系においても吸収部位表面に粘膜が存在しており、粘液中の構成成分や粘度等が消化管におけるそれと異なるため、今後、呼吸器における粘液を模倣した人工粘液を使用した検討、更に開発製剤を効率的にデリバリー可能なマイクロ粒子を *in vivo* において評価することでより実用的な技術としての確認が可能であろう。

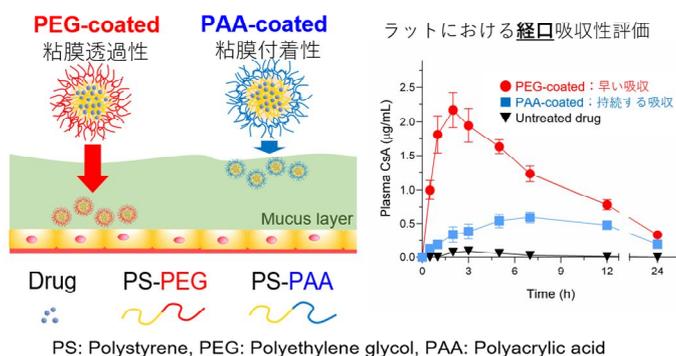


Figure 1. Pharmacokinetic study after oral administration of CsA samples (10 mg-CsA/kg, p.o.) in rats. , crude CsA; , PEG-CsA; and , PAA-CsA. Each bar represents mean \pm SE of 6 independent experiments.

高い吸入特性、肺での安定した薬物吸収を達成する吸入用マイクロ粒子開発

FDD 工法にて得られた sCT/SR 粒子は、平均粒子径は $3.6 \mu\text{m}$ 、span factor 0.65 と算出され、非常に均一な球形マイクロ粒子であった。その薬物封入率は 98% であり、常法であるエマルジョン溶媒拡散法と比較し有意に高値を示した。肺模倣液を使用した溶出試験において、sCT/SR は徐放性の薬物放出を示し、試験開始 24 時間後における薬物放出は約 70% であった。さらに、cascade impactor を用いた *in vitro* 吸入特性評価において fine particle fraction は 28%、空気力学的粒子径は $4.1 \mu\text{m}$ と算出され、本製剤の良好な吸入特性を確認した。sCT/SR のラット気道内投与後における control 群を基準とした area above the plasma calcium level-time curve の値は、sCT 原末気道内投与群の 4.6 倍高値を示した (Figure 2)。これは sCT/SR からの薬物徐放化が、sCT の持続的なカルシウム低下作用に寄与したと推察する。本成果については種々の学会における報告および学術論文 (*Molecules*, 2020) に報告している。

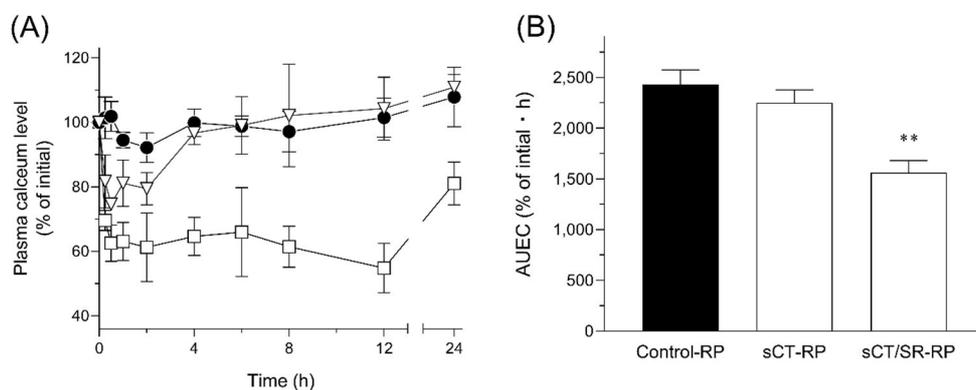


Figure 2. Hypo-calcemic action of sCT after the intratracheal administration of sCT samples in rats (40 μg -sCT/kg, i.t.). (A) Time transitions of plasma calcium levels after the administration of sCT samples and (B) AUEC_{0-24 h} of each group. ●, control-RP; ○, sCT-RP; and □, sCT/SR-RP. Data represent mean \pm SE of 4–6 experiments. **, $P < 0.01$ with respect to control-RP group.

以上,本研究では,FDD 工法の吸入用微粒子設計に対する有用性を明らかとした.今後,sCT のような生理活性ペプチドを封入した機能性ナノキャリアを FDD 粒子中へ封入することで更なる付加価値を有する粉末吸入製剤の開発を推進する.

本研究によって得られた知見は,バイオ医薬品の吸収動態制御を達成するために有用なものであり,今後,ペプチド医薬品を始めとするバイオ医薬品の新規投与形態の効率的な研究開発に貢献することを期待する.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hiroki Suzuki, Takahiro Mizumoto, Yoshiki Seto, Hideyuki Sato, Satomi Onoue	4. 巻 24:3
2. 論文標題 Respirable powder formulation of a shortened vasoactive intestinal peptide analog for treatment of airway inflammatory diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Peptide Science	6. 最初と最後の頁 e3069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1002/psc.3069	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 Sato H, Tabata A, Moritani T, Morinaga T, Mizumoto T, Seto Y, Onoue S.	4. 巻 25(6)
2. 論文標題 Design and Characterizations of Inhalable Poly(lactic- co-glycolic Acid) Microspheres Prepared by the Fine Droplet Drying Process for a Sustained Effect of Salmon Calcitonin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25061311	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 Sato H, Kaneko Y, Yamada K, Ristroph KD, Lu HD, Seto Y, Chan HK, Prud'homme RK, Onoue S	4. 巻 109(2)
2. 論文標題 Polymeric Nanocarriers With Mucus-Diffusive and Mucus-Adhesive Properties to Control Pharmacokinetic Behavior of Orally Dosed Cyclosporine A.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Pharm Sci.	6. 最初と最後の頁 1079-1085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2019.10.043	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 Iyama Y, Mineda M, Sei S, Hirasawa W, Matahira Y, Seto Y, Sato H, Onoue S	4. 巻 570
2. 論文標題 Cyclosporine a-loaded UniORV: Pharmacokinetic and safety characterization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Pharm	6. 最初と最後の頁 118630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2019.118630	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 -

〔学会発表〕 計23件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 山田幸平、兼子裕規、Hoang D. Lu、世戸孝樹、佐藤秀行、Robert K. Prud'homme、尾上誠良
2. 発表標題 Multi-inlet vortex mixer を用いた Cyclosporine A の体内動態制御と抗炎症作用の向上
3. 学会等名 第 138 回 日本薬学会 年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤秀行、田畑藍子、三分一所静香、森谷 樹、森永匡彦、水元隆博、世戸孝樹、尾上誠良
2. 発表標題 Fine droplet drying 工法を用いた作用持続型カルシトニン粉末吸入剤の開発
3. 学会等名 第 138 回 日本薬学会 年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田幸平、Kurt D. Ristroph、兼子裕規、Hoang D. Lu、世戸孝樹、佐藤秀行、Robert K. Prud'homme、尾上誠良
2. 発表標題 Flash nanoprecipitation 法による Clofazimine の体内動態制御を指向した粘膜付着製剤の開発
3. 学会等名 日本薬剤学会 第 33 回年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田幸平、Kurt D. Ristroph、兼子裕規、Hoang D. Lu、世戸孝樹、佐藤秀行、Robert K. Prud'Homme、尾上誠良
2. 発表標題 Flash nanoprecipitation 法による薬物の消化管吸収制御を指向した表面被覆ナノ粒子の開発
3. 学会等名 第 34 回 日本 DDS 学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤秀行、鈴木寛貴、薬師寺恵介、Jennifer Wong、Hak-Kim Chan、Robert K. Prud'homme、世戸孝樹、尾上誠良
2. 発表標題 Flash nanoprecipitation 法を応用した製剤化による難水溶性薬物の体内動態制御：Cyclosporine A ナノ粒子含有吸入粉末剤の開発
3. 学会等名 第 64 回 日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kohei Yamada, Kurt D. Ristroph, Hoang D. Lu, Yoshiki Seto, Hideyuki Sato, Robert K. Prud'homme, Satomi Onoue
2. 発表標題 Clotazimine-loaded mucoadhesive nanoparticles prepared by flash nanoprecipitation for enhanced intestinal exposure
3. 学会等名 The 2nd Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hideyuki Sato, Aiko Tabata, Shizuka Sanbuissho, Tatsuru Moritani, Tadahiko Morinaga, Takahiro Mizumoto, Yoshiki Seto, Satomi Onoue
2. 発表標題 Inhalable sustained-release particles of salmon calcitonin prepared with fine droplet drying process
3. 学会等名 The 2nd Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤秀行
2. 発表標題 Flash nanoprecipitation 法によるナノ粒子設計を基盤とした難水溶性薬物の経口吸収性制御
3. 学会等名 第 8 回 経口吸収 FG 合宿討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kohei Yamada, Yuki Kaneko, Hoang D. Lu, Yoshiki Seto, Hideyuki Sato, Robert K. Prud'homme, Satomi Onoue
2. 発表標題 Pharmacokinetic Control of Cyclosporine A by Flash Nanoprecipitation Method for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases
3. 学会等名 10th International Peptide Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤秀行
2. 発表標題 ナノ粒子設計技術を用いた新規吸入製剤開発
3. 学会等名 日本薬学会経肺経鼻投与製剤 FG 研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田幸平、Kurt D. Ristroph、兼子裕規、Hoang D. Lu、世戸孝樹、佐藤秀行、Robert. K. Prud'homme、尾上誠良
2. 発表標題 薬物の消化管吸収制御を目指した DDS 開発：高分子被覆ナノ粒子によるペプチド性医薬の経口吸収性制御
3. 学会等名 第 8 回 超異分野学会 本会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田幸平、Kurt D. Ristroph、兼子裕規、Hoang D. Lu、世戸孝樹、佐藤秀行、Robert. K. Prud'homme、尾上誠良
2. 発表標題 薬物ナノ粒子の表面物性変化による体内動態制御
3. 学会等名 第 139 回 日本薬学会 年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤秀行、森谷樹、森永匡彦、佐藤祐一、小番昭宏、尾上 誠良
2. 発表標題 印刷工学技術の発展的応用による吸入用微粒子設計と生物薬剤学的特性評価
3. 学会等名 日本薬剤学会第 34 年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田幸平、Wei Wu、Hak-Kim Chan、Robert K. Prud'homme、尾上誠良
2. 発表標題 Flash nanoprecipitation 法を基盤とした革新的ナノ DDS 製剤の開発-薬物封入ナノ粒子の表面物性改変による経粘膜吸収制御
3. 学会等名 日本薬剤学会第 34 年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 薄井隼人、森谷 樹、森永匡彦、佐藤祐一、小番昭宏、世戸孝樹、 佐藤秀行、尾上誠良
2. 発表標題 Fine droplet drying 工法による放出制御微粒子設計： cyclosporine A の消化管吸収動態制御
3. 学会等名 第 35 回日本 DDS 学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤秀行
2. 発表標題 薬剤科学的技術を戦略的に応用したペプチド医薬品の粉末吸入製剤化による薬物動態制御
3. 学会等名 第 65 回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田幸平、Kurt D. Ristroph、Hoang D. Lu、佐藤秀行、世戸孝樹、Hak-Kim Chan、Robert K. Prud'homme、尾上誠良
2. 発表標題 Mucosal drug delivery system を基盤とした Cyclosporine A の気道粘膜吸収制御
3. 学会等名 第 65 回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohei Yamada, Kurt D. Ristroph, Hoang D. Lu, Yoshiki Seto, Wei Wu, Hak-Kim Chan, Robert K. Prud'homme, Hideyuki Sato, Satomi Onoue
2. 発表標題 Inhalable nanocarriers for long-lasting topical effects of drugs
3. 学会等名 The 3rd Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics (国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田幸平、Kurt D. Ristroph、兼子裕規、Hoang D. Lu、佐藤秀行、世戸孝樹、Robert K. Prud'homme、尾上誠良
2. 発表標題 Flash nanoprecipitation 法を基盤とした粘膜付着ナノ粒子化による Clofazimine の小腸滞留性向上
3. 学会等名 第 28 回 DDS カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohei Yamada, Tetsuya Matsushita, Kurt D. Ristroph, Hoang D. Lu, Yoshiki Seto, Wei Wu, Hak-Kim Chan, Robert K. Prud'homme, Hideyuki Sato, Satomi Onoue
2. 発表標題 Bioimaging of inhalable nanocarriers with aggregation-caused quenching dye to visualize retention in the respiratory system
3. 学会等名 The 6th International Symposium on Bioimaging (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideyuki Sato
2. 発表標題 Development of inhalable nanoparticles using flash nanoprecipitation
3. 学会等名 Inhalation Asia 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohei Yamada, Kurt D. Ristroph, Hoang D. Lu, Hideyuki Sato, Yoshiki Seto, Wei Wu, Hak-Kim Chan, Robert K. Prud'homme, Satomi Onoue
2. 発表標題 Inhalable nanocarriers for long-lasting effects of drugs in the respiratory system
3. 学会等名 Inhalation Asia 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤秀行
2. 発表標題 印刷工学技術による微粒子設計を基盤とする難水溶性医薬品の経口吸収性制御
3. 学会等名 日本薬剤学会 第9回 経口吸収 FG 合宿討論会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 佐藤 秀行, 尾上 誠良	4. 発行年 2018年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 252
3. 書名 次世代吸入製剤とデバイスの開発	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 METHOD FOR PRODUCING PARTICLE, AND PARTICLE PRODUCED BY THE METHOD AND MEDICAMENT	発明者 尾上 誠良, 佐藤 秀行, 森永 匡彦, 森谷 樹	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/029606	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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
研究協力者	森谷 樹 (Moritani Tatsuru)	株式会社リコー	
研究協力者	森永 匡彦 (Morinaga Tadahiko)	株式会社リコー	
研究協力者	ロバート プリュドム (Prud'homme Robert K.)	プリンストン大学	
研究協力者	チャン ハクキム (Chan Hak-Kim)	シドニー大学	