

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02918

研究課題名（和文）トロンビン抵抗性アドレノメデュリン(TR-AM)の循環器病治療薬としての基礎研究

研究課題名（英文）The basic research of thrombin resistant adrenomedullin (TR-AM) as a drug for cardiovascular diseases.

研究代表者

北村 和雄 (Kitamura, Kazuo)

宮崎大学・フロンティア科学総合研究センター・特別教授

研究者番号：50204912

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：アドレノメデュリン（AM）は医薬品として有望であるが、ペプチドであるため分解を受けやすく、入院しての持続静脈投与が必要であり利便性が悪い。AMの安定性を改善したトロンビン抵抗性AM（TR-AM）を治療薬として臨床応用するための基礎的研究を推進した。TR-AMはAM受容体に対する作用はAMと同等であり、皮下投与した時の生物学的利用能の改善がラットとカニクイザルで認められた。トロンビンの亢進が関与している敗血症や高血圧の疾患モデルでTR-AMの薬効を確認した。また、医薬品開発を視野に入れた予備的毒性試験やCMC検討も実施でき、臨床開発のための基盤が確立できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アドレノメデュリン（AM）はわが国で発見された循環調節ペプチドであり、循環器疾患治療薬として期待されている。しかし、AM自体は安定性が悪く、臨床応用する場合は入院しての経静脈持続投与が必要である。本研究で対象としたトロンビン抵抗性AM（TR-AM）はAMの欠点を改善した医薬品候補物質であり、本研究で高血圧や敗血症などの循環器疾患治療薬として開発する基礎が確立された。TR-AMは既存薬とは明確に作用機序が異なるため、循環器疾患治療薬として開発されれば、循環器疾患の診療や学術領域の発展に寄与できる。また、我が国発の医薬品となることの社会的および産業上の意義も大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Thrombin-resistant AM (TR-AM) is adrenomedullin (AM) analogue which is resistant to thrombin. This study promoted basic research for the development of TR-AM as a drug. TR-AM is equivalent to AM in its action on AM receptors, which are stably expressed in HEK293 cells. TR-AM has improved bioavailability when administered subcutaneously in rats and cynomolgus.

Pharmacological effects of TR-AM were observed in the disease model of sepsis as well as hypertension. Preliminary toxicity studies and CMC studies were also carried out with a view to drug development, establishing the basis for staging the drug for clinical use.

研究分野：医歯薬学

キーワード：アドレノメデュリン（AM） トロンビン トロンビン抵抗性AM（TR-AM） 敗血症性ショック 高血圧症

### 1. 研究開始当初の背景

アドレノメデュリン (AM) は本研究代表者等が発見した強力な降圧作用をはじめ多彩な作用を有した重要な生理活性ペプチドである。その後の研究で、循環器疾患や炎症性疾患では AM の産生が増加し、AM が炎症・臓器保護因子として作用していることを見出した (引用文献)。AM を医薬品として実用化するため、医師主導治験として、Phase I を実施して健常人での安全性を確認した後、Phase IIa 試験として炎症性腸疾患患者を対象とした医師主導治験を実施した。さらに、現在は国立循環器病研究センターで脳梗塞急性期の医師主導治験が実施中であり、また COVID-19 重症肺炎に対する医師主導治験も開始している。

AM は炎症性疾患で劇的な効果が認められ、内性ペプチドであるため既存薬と比較して副作用が少なく安全性が高いが、半減期が短くかつ皮下投与した時の生物学的利用能が低い為、入院下での持続静注が必要なため治療薬としての臨床応用が限定される。

AM は 52 個のアミノ酸からなるペプチドであり、リング構造と C 末端がアミド構造を有している (図 1 a)。我々は AM が血中のトロンピンで速やかに分解されることを明らかにした。さらに、トロンピン分解部位のアミノ酸を 1 個だけ置換 (44 番目の Arg を Ala に置換) した、トロンピン抵抗性 AM (Thrombin-Resistant adrenomedullin: TR-AM) を発明した (図 1b)。TR-AM はトロンピンで分解されず、AM と同等な生物学的活性を保持している。さらに、TR-AM をラットに皮下投与した時の生物学的利用能が AM に比較して改善していることを明らかにした (引用文献)。

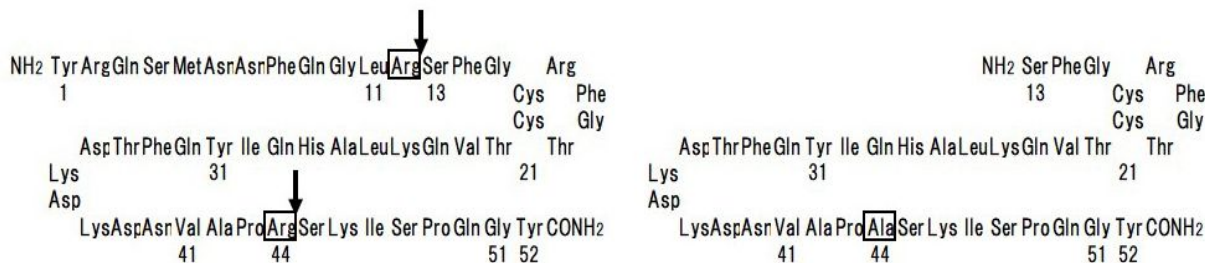


図1a: アドレノメデュリン (AM(1-52)) 天然型 AM  
↓はトロンピンのAM切断部位

図1b: [Ala44]AM(13-52); TR-AM, トロンピン抵抗性 AM

### 2. 研究の目的

AM は循環器疾患や炎症性疾患の治療薬として有望であるが、ペプチドであるため安定性が悪く、経静脈持続投与が必要であり利便性が悪い。我々は AM の分解経路の研究から、AM の活性を保持したまま安定性が改善された [Ala44]AM (13-52) が AM と同じ活性を有しながら、ラットに皮下投与した時の生物学的利用能が改善されていることを明らかにした (引用文献)。本分子はトロンピンで分解されず、医薬品候補物質として有望であることから、トロンピン耐性アドレノメデュリン (TR-AM: Thrombin-Resistant adrenomedullin) と命名した。

本研究では TR-AM を皮下投与製剤として実用化するための基礎的研究を次の 4 つのサブテーマで推進する。

- (1) TR-AM の各種細胞への作用と作用機序の検討
- (2) TR-AM の血行動態に対する効果
- (3) TR-AM の薬物動態の検討
- (4) 疾患モデル動物での TR-AM の有用性

### 3. 研究の方法

TR-AM の治療薬としての実用化を目指すための基礎的研究を推進する。本研究では固相法で化学合成した TR-AM を用いて次の研究を推進する。

- (1) TR-AM の各種細胞への作用と作用機序の検討

1 型 AM 受容体 (CLR/RAMP2 複合体) と 2 型 AM 受容体 (CLR/RAMP3 複合体) および CGRP 受容体 (CLR/RAMP1 複合体) を安定発現している細胞株を用いて、TR-AM と AM の cAMP 増加活性や結合活性を見る。また、各種の各種培養細胞 (血管内皮、血管平滑筋、SK-N-MC 細胞など) に TR-AM および AM を作用させた時のセカンドメッセンジャー (cAMP 等) の変化について検討する。

- (2) TR-AM の血行動態に対する効果

TR-AM と AM は *in vitro* での AM 受容体に対する作用は同等であるが、*in vivo* では皮下投与した時の生物学的利用能 (bioavailability) が大きく異なるので、循環動態に対する作用は TR-AM と AM とで差がでることが予想される。AM と TR-AM をラットに皮下投与したときの血圧、心拍数をモニターする。投与方法は臨床で実施予定の皮下と経静脈投与の単回投与量 (1~100nmol/kg/回) で実施する。

単回投与の研究が終了後、反復投与の研究を実施し、反復投与することでの血行動態の変化を観察する。

#### (3) TR-AM の薬物動態の検討

TR-AM は皮下投与した時に生物学的利用能が AM と比較して顕著に増加している。これは、TR-AM の体内動態が AM と大きく異なっていることを示している。AM と TR-AM の皮下投与後と経静脈投与後の ADME (吸収、分布、代謝、分泌) について比較検討する。AM と TR-AM をラットに皮下投与後に経時的に、血液、尿を採取し、AM と TR-AM の量を比較する。代謝に関しては、血清中、血漿中および AM が分布する主要な組織 (肺、腎臓、心臓) 中での AM と TR-AM の分解を検討する。TR-AM と AM の体内薬物動態が明確になることで、両ペプチドの医薬品としての標的になる組織が明らかになる。

#### (4) 疾患モデル動物での TR-AM の有用性

AM は降圧系の因子として重要な役割を果たしており、TR-AM は AM の生物学的利用能が改善された類縁体であるため、多くの循環器疾患の治療薬として期待できる。特に TR-AM はトロンピンで分解されないため、トロンピンの活性化が病態に重要な役割を果たしていることが知られている敗血症性ショックの疾患モデル (LPS 投与モデルマウス) に対して TR-AM の有用性を検討する。その際、用量や投与方法を検討し、臨床応用する際の最適な方法を明らかにする。AM によるこれらの疾患モデル動物での治療薬としての有用性に関しては多数の論文が公表されている。これらの論文を参考に、TR-AM を投与して病態が改善されることを確認する。また高血圧モデルは当教室で確立している SHR に高塩食を負荷して、重症高血圧の発症や進展が TR-AM を皮下投与することで抑制できることを明らかにする。

### 4. 研究成果

研究計画に従って、各研究項目の研究を推進した。AM の臨床開発の経験より、将来必要となるいくつかの研究を追加して実施した。まず、研究の開始時に TR-AM の溶解条件や安定な保管条件を検討した。TR-AM は希釈した場合は吸着等で速やかに消失してしまうことが明らかになった。また、1 $\mu$ M 以上の濃度では比較的安定であり、室温で保存しても活性が低下しない等の条件が明らかになった。また、-20 $^{\circ}$ C の条件では長期間安定であることも明らかになった。TR-AM が安定な条件で正確な量を用いて各研究項目を実施できた。

#### (1) TR-AM の各種細胞への作用と作用機序の検討

1 型 AM 受容体 (CLR/RAMP2 複合体) と 2 型 AM 受容体 (CLR/RAMP3 複合体) および CGRP 受容体 (CLR/RAMP1 複合体) を安定発現している細胞株を用いて、TR-AM と AM の cAMP 増加活性を検討したところ、各受容体に対する TR-AM と AM の作用には差がなかった。CGRP との比較では TR-AM は CGRP 受容体に対する作用は弱いですが、1 型 AM 受容体と 2 型 AM 受容体に対しては強いことが明らかになった。また、血管内皮、血管平滑筋、SK-N-MC 細胞の培養細胞に対する作用についても調べたが、いずれの細胞でも AM と TR-AM は同等な cAMP 増加活性を示した。結合活性を見るためには放射性ヨウ素 (I-125) で標識した TR-AM を用いる予定だったが、予備的検討で TR-AM をヨウ素で標識すると AM 受容体に対する活性が低下してしまった。これは、AM に対しては活性に関係のない N 末の Tyr 残基にヨウ素を導入できるが、TR-AM については受容体の親和性に重要な C 末の Tyr 残基にヨウ素が入ってしまうためだと考えられた。

#### (2) TR-AM の血行動態に対する効果

TR-AM をラットに皮下投与 (1、10、100nmol/kg/回) したときの血圧、心拍数を検討したところ用量依存性の急速な降圧効果と心拍数の増加が認められた。また、用量依存的な有意な降圧時間の延長が認められた。また、5 日間の反復投与を行ったが、繰り返し投与による降圧作用や心拍数増加作用の変化は認められなかった。TR-AM には生体での蓄積性や受容体の脱感作は少ないことが推定された。TR-AM の開発に必要な非臨床試験のための予備試験として高用量 TR-AM (1000nmol/kg/回) を投与したが、死亡する個体はなく、AM と同様に安全性は高いと考えられた。

#### (3) TR-AM の薬物動態の検討

AM と TR-AM をラットに皮下投与後の血中薬物濃度の推移を検討したところ、投与後 15 分後に最高血中濃度 (C<sub>max</sub>) が認められたが、TR-AM は AM の 100 倍以上の濃度であった。ヒトでの応用を考慮して、カニクイザルで同様の検討を実施したが、ラットでの血中濃度の推移と同等であった。当初は TR-AM の皮下投与後と経静脈投与後の ADME (吸収、分布、代謝、分泌) については I-125 で標識した TR-AM を用いる予定だったが、

(1) で述べたようにヨウ素標識すると受容体への活性が低下する問題が生じた。そのため、投与後経時的

にラットより各組織を摘出し、組織中の薬物濃度を定量する系を確立して、検討した。その結果、肺に最も高濃度集積しており、心臓、肝臓、腎臓、消化管等に肺の 1/500 ~ 1/50 の量で広く分布していた。TR-AM を治療薬として用いる場合は治療ターゲットとして肺が良い可能性が示唆された。

#### (4) 疾患モデル動物での TR-AM の有用性

AM は降圧系の因子として重要な役割を果たしており、TR-AM は AM の生物学的利用能が改善された類縁体であるため、多くの疾患の治療薬として期待できる。特に TR-AM はトロンピンで分解されないため、トロンピンの活性化が病態に重要な役割を果たしていることが知られている敗血症性ショックの疾患モデル (LPS 投与モデルマウス) に対して TR-AM の有用性が期待できる。LPS 投与モデルマウスに TR-AM 投与での薬効が認められるかを検討した。モデルの病態にばらつきが大きいため、研究は継続中である。

また高血圧自然発症モデルラット (SHR) に高塩食を負荷して、TR-AM 投与による重症高血圧の発症や進展が抑制できるかを検討した。TR-AM 投与により、高血圧発症と進展が認められ、循環器疾患治療薬としての有用性が示唆された。

#### < 引用文献 >

T. Tsuruda, J. Kato, K. Kuwasako, K. Kitamura, Adrenomedullin: Continuing to explore cardioprotection, *Peptides*, 111 (2019) 47-54.

Y. Nishimoto, S. Nagata, E. Akashi, M. Yamasaki, K. Kitamura, Thrombin rapidly digests adrenomedullin: Synthesis of adrenomedullin analogs resistant to thrombin, *Biochemical and biophysical research communications*, 529 (2020) 778-783.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Ashizuka Shinya, Kita Toshihiro, Inatsu Haruhiko, Kitamura Kazuo	4. 巻 9
2. 論文標題 Adrenomedullin: A Novel Therapeutic for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 1068 ~ 1068
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9081068	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 Kato Johji, Kawagoe Yukiko, Jiang Danfeng, Ida Takanori, Shimamoto Satoshi, Igarashi Koji, Kitamura Kazuo	4. 巻 142
2. 論文標題 Plasma adrenomedullin level and year-by-year variability of body mass index in the general population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 170567 ~ 170567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2021.170567	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 Kuroishi Nobuko, Nagata Sayaka, Akashi Emiko, Ashizuka Shinya, Kato Johji, Yamasaki Motoo, Kitamura Kazuo	4. 巻 170
2. 論文標題 Development of a novel human adrenomedullin derivative: human serum albumin-conjugated adrenomedullin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 445 ~ 451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvab057	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 Yonaha Tetsu, Maruta Toyooki, Otao Go, Igarashi Koji, Nagata Sayaka, Yano Takeshi, Taniguchi Masahiko, Kitamura Kazuo, Tsuneyoshi Isao	4. 巻 53
2. 論文標題 The diagnostic and prognostic value of mature and total adrenomedullin for sepsis: a prospective observational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anaesthesiology Intensive Therapy	6. 最初と最後の頁 411 ~ 417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5114/ait.2021.111345	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 Yoshihara Fumiki, Hosoda Hiroshi, Doi Takahito, Yoshida Morikatsu, Kitamura Kazuo, Yamamoto Haruko, Asami Yasuhide, Ishibashi-Ueda Hatsue, Kishida Masatsugu, Arisato Tetsuya, Matsuo Miki, Miyazato Mikiya, Yasuda Satoshi	4. 巻 25
2. 論文標題 Combined evaluation of plasma B-type natriuretic peptide and urinary liver-type fatty acid-binding protein/creatinine ratio is related to worsening renal function in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 1319 ~ 1328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-021-02113-9	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 Yoshimoto Takeshi, Saito Satoshi, Omae Katsuhiko, Hattori Yorito, Fukuma Kazuki, Kitamura Kazuo, Kakuta Ryosuke, Kita Toshihiro, Maruyama Hirofumi, Yamamoto Haruko, Ihara Masafumi	4. 巻 30
2. 論文標題 Study Protocol for a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase-II Trial: AdrenoMedullin for Ischemic Stroke Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 105761 ~ 105761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105761	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 Kita Toshihiro, Kitamura Kazuo	4. 巻 10
2. 論文標題 Adrenomedullin Therapy in Moderate to Severe COVID-19	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 533 ~ 533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines10030533	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 Kita Toshihiro, Ashizuka Shinya, Kitamura Kazuo	4. 巻 37
2. 論文標題 Adrenomedullin for biologic resistant Crohn's disease: A randomized, double blind, placebo controlled phase 2a clinical trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 2051 ~ 2059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.15945	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 Kita Toshihiro, Kitamura Kazuo	4. 巻 45
2. 論文標題 Translational studies of adrenomedullin and related peptides regarding cardiovascular diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 389 ~ 400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00806-y	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 Nagata Sayaka, Yamasaki Motoo, Kuroishi Nobuko, Kitamura Kazuo	4. 巻 11
2. 論文標題 Development of Long-Acting Human Adrenomedullin Fc-Fusion Proteins	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biology	6. 最初と最後の頁 1074 ~ 1074
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biology11071074	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 Kawaguchi Makiko, Kataoka Hiroaki, Kiwaki Takumi, Weiting Liang, Nagata Sayaka, Kitamura Kazuo, Fukushima Tsuyoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Adrenomedullin alleviates mucosal injury in experimental colitis and increases claudin 4 expression in the colonic epithelium	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 713 ~ 723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13577	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 Jiang Danfeng, Matsuzaki Minami, Ida Takanori, Kitamura Kazuo, Tsuruda Toshihiro, Kaikita Koichi, Kato Johji	4. 巻 166
2. 論文標題 Natriuretic peptides potentiate cardiac hypertrophic response to noradrenaline in rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 171035 ~ 171035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2023.171035	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 Washida Kazuo, Saito Satoshi, Tanaka Tomotaka, Nakaoku Yuriko, Ishiyama Hiroyuki, Abe Soichiro, Kakuta Chikage, Omae Katsuhiro, Tanaka Kenta, Minami Manabu, Morita Yoshiaki, Fukuda Tetsuya, Shindo Akihiro, Maki Takakuni, Kitamura Kazuo, Tomimoto Hidekazu, Aso Toshihiko, Ihara Masafumi	4. 巻 6
2. 論文標題 A multicenter, single-arm, phase II clinical trial of adrenomedullin in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cerebral Circulation - Cognition and Behavior	6. 最初と最後の頁 100211 ~ 100211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cccb.2024.100211	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Kazuo Kitamura
2. 発表標題 Translational research on adrenomedullin and adrenomedullin derivatives
3. 学会等名 VPAC ISBAP 2022 Memorial Symposium for Dr. Hisayuki Matsuo (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北村和雄
2. 発表標題 アドレノメデュリンのトランスレーショナルリサーチ
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永田さやか、北村和雄
2. 発表標題 長時間作用型ヒトFc融合アドレノメデュリン誘導体の創製
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年



1. 発表者名 北村和雄
2. 発表標題 アドレノメデュリン(AM)とAM誘導体のトランスレーショナルリサーチ
3. 学会等名 第7回黒潮カンファレンス
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北村和雄
2. 発表標題 アドレノメデュリン(AM)とAM誘導体のトランスレーショナルリサーチ
3. 学会等名 第32回霧島神経薬理フォーラム(招待講演)(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永田さやか、北村和雄
2. 発表標題 ヒトFc融合アドレノメデュリン誘導体の生産系による違い
3. 学会等名 第14回ペプチド・ホルモン研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北村和雄 新藤隆行
2. 発表標題 肺線維症治療薬としてのペグ化アドレノメデュリン(PEG-AM)の研究開発
3. 学会等名 バイオジャパン2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 芦塚伸也、北 俊弘、北村和雄
2. 発表標題 生物学的製剤抵抗性クローン病を対象とした多施設共同二重盲検アドレノメデュリン Phase 2a 医師主導治験
3. 学会等名 第109回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 新規アドレノメデュリン類縁体、その製造方法及びその医薬用途	発明者 北村和雄	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/14296	出願年 2021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
研究分担者	永田 さやか  (Nagata Sayaka)  (00452920)	南九州大学・健康栄養学部・准教授   (37601)	
研究分担者	加藤 丈司  (Kato Johji)  (20274780)	宮崎大学・フロンティア科学総合研究センター・教授   (17601)	

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
---------	---------