

地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS)

研究課題別中間評価報告書

1. 研究課題名

ガーナ由来薬用植物による抗ウイルス及び抗寄生虫活性候補物質の研究
(2010年4月－2015年3月)

2. 研究代表者

2. 1. 日本側研究代表者：山岡 昇司（東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科 教授）
2. 2. 相手側研究代表者：Kwadwo A. Koram （ガーナ大学・野口記念医学研究所・所長）

3. 研究概要

ガーナに自生し感染症治療に用いられているハーブの有効成分の解析、抗ウイルス・寄生虫活性を有するハーブのアッセイ系確立と機序解析などを行い、新規・効率的治療法の開発に貢献することを目的とする。

具体的には、抗ウイルス・寄生虫活性を指標とするハーブのスクリーニングに用いるアッセイ系の改良と確立、ハーブの作用機序および有効成分の構造活性相関の解析を行う。この研究をとおして感染症治療に有効と考えられるハーブ成分を科学的に解析するための人材を育成し、ガーナの実情に即した持続可能な治療戦略の確立を目指す。

研究機関

日本側：東京医科歯科大学、長崎国際大学

ガーナ側：ガーナ大学・野口記念医学研究所、生薬科学研究センター

4. 評価結果

総合評価 （B：所期の計画以下の取組みであるが、一部で当初計画と同等又はそれ以上の取組みもみられる）

本プロジェクトの中間評価までの活動状況として、ガーナ薬草から抗 HIV、抗トリパノソーマ物質を探索する基盤体制は構築されつつある。しかしながら、得られた活性化合物を用いて、プロジェクト目標である前臨床候補を絞り込む研究計画が未だに明確でない。また、ガーナ・日本間の研究者のコミュニケーションが不足しており、特に、日本人研究リーダーのガーナ現地での取り組みが十分といたいがたい。これらの理由から「B」評価とした。

今後は国際共同研究として成果を得るためには、格段の情熱をもって取り組む必要があり、そのことをプロジェクト関係者に強く要望する。

4-1. 国際共同研究の進捗状況について

HIV-1 に対する活性物質のスクリーニングは複製抑制効果、HIV-1 潜伏感染 T 細胞中のプロウイルスの発現を誘導する活性、および抑制性宿主因子発現活性化効果を有する化合物を対象に実施されている。

その中で、潜伏感染 T 細胞中の HIV-1 プロウイルスの発現を誘導する活性成分を、1 種類の植物から見出した。一部の活性分画や化合物に対しては作用機序の解析が開始されている。しかし、有効性を判定する方法が未確定であり、今後は、この物質の使用方法等の厳密な試験が求められる。

複製抑制効果または抑制性宿主因子発現活性化効果を有する化合物のスクリーニングは BSL-3 実験室の故障や培養細胞の不具合により、スクリーニングが遅れたため、これまでに有効性の期待できる化合物は得られていない。しかしながら、計画されるスクリーニングはプロジェクト期間中に終了できることが見込まれている。今後、スクリーニングから見出される活性化化合物について、HIV virion を用いた試験など高次評価法を明確に計画（戦略）する必要がある。

植物粗抽出物からの抗トリパノソーマ活性物質スクリーニングに関しては、日本で実施した探索実験で、日本原産薬用植物より 2 種の抗トリパノソーマ活性を示す化合物が同定された。ガーナでのスクリーニングにおける活性評価の標準物質として利用し、マウスを用いた試験的な評価実験が実施された。

また、8 種のガーナ産植物粗抽出物が抗トリパノソーマ活性を示し、うち 2 種は分画操作で活性を示す画分を見出している。そのうち 1 種については抗トリパノソーマ活性の作用機構が検討され、粗抽出物での試験ではあるが、 α -tubulin 発現抑制、アポトシスを誘発していることが示唆された。

このように、抗トリパノソーマ活性物質の探索に関する研究は一定の成果を得ており、プロジェクト期間終了までに最終候補物質が得られることが期待される。今後は、活性画分からの有効成分精製を更に進めるとともに、残りの抽出物からの分画精製を進め、有効性評価や毒性評価、構造活性相関、作用機序解析を進めることを期待する。

さらに、プロジェクト目標である前臨床候補を絞り込むためには、活性物質の作用機構の解明が重要であり、それらに向けた研究計画の早急に整備する必要がある。

一方、抗トリパノソーマ活性を有する抽出物について、粗抽出物の段階で「生薬」として製品開発していくことの視野に入れ、ガーナにおいて社会実装を検討していく計画が提案されている。「生薬」としての開発であればガーナでは臨床試験や登録が簡便化が可能である。しかしながら、本プロジェクトの目標はあくまでも製剤開発であるので、今後の研究計画（戦略）

を両国間で十分協議して進める必要がある。

細胞を用いた毒性試験について、当初細胞の培養が一定せず、試験結果に再現性の低さが見られた。しかし、2011年より長崎国際大学がガーナでの研究をサポートする体制とし、SOP等を見直した後、実験結果が安定するとともに、非常に精力的に研究を実施する体制となった。また、これまでの実験は一種類の細胞での試験であったが、新たな細胞種の導入も検討している。

生薬科学研究センターの植物抽出物作製および活性候補の分画・精製に関しては、当初は機器、設備等の不調もあり、実験作業が遅れる状況もあったが、現時点では、粗抽出物を毎月コンスタントに10サンプル作製するなど問題なく機能しつつある（停電、水道不備などはあるが）。現在、HPLC（分析&分取）の導入を進めており、活性物質の精製がさらに加速化することが期待される。粗抽出物のスクリーニング終了後の本プロジェクト後半では、活性物質の分画、精製がさらに重要な要素となる。研究体制の見直しも含めた強化を期待したい。化学分野の若手研究者が感染症分野の国際プロジェクトに参画し、成果を挙げつつあることは意義が大きい。

研究組織内の情報交換に関しては、各グループが参加する月例会議が開催され、各研究グループが研究の進捗、成果を報告し、さらに、各研究グループは各研究機関のトップに月例報告書を提出している。他方、研究内容の機密性保持の観点から、植物名や化合物名は使用せず、暗号化されている。また、月例会議では各研究グループがスライドを用いて研究成果の発表がなされているが、発表スライドの共有は図られていないなど問題も見受けられる。さらに、日本国内で実施されている研究結果のガーナ側への共有が十分になされていないなどの問題もあり、研究組織全体のコミュニケーションを強化することが必要である。

そのためにも、ウイルス部門、原虫部門の日本人研究リーダーがガーナ現地への渡航を増やすことを要望する。さらに、日本人若手研究員のガーナ派遣を増やすなど、本気でガーナ側と研究を推進する体制の構築を要望したい。

研究成果の発表については、論文誌への発表は無く、国内の学会で口頭発表5件のみである。今後、発表に値する研究成果が得られ、特許出願も含めて、論文誌、学会等で発表していくことが望まれる。

4-2. 国際共同研究の実施体制について

プロジェクト運営管理および関係機関間のコミュニケーションの強化が必要である。各グループが参加する月例会議で、各研究グループが研究の進捗、成果を報告しており、さらに、各研究グループは月例報告書を提出し、定期的な進捗確認がなされている。一方、研究内容の

機密性保持の観点から、植物名や化合物名は使用せず、暗号化されており、さらに、月例会議では各研究グループがスライドを用いて研究成果の発表がなされているが、発表スライドの共有は図られていない。機密保持の観点からコード番号を使用することは必要であるが、スクリーニング全体の効率的運用のためには実験結果の共有化が必要である。両国間の研究リーダーが、十分協議して、報告書、月例会の体制を見直すべきである。

また、日本国内で実施されている研究結果等がガーナ側へ十分共有されていないなどの問題もあり、研究組織全体のコミュニケーションを強化・効率化することが必要である。

さらに、日本人研究リーダー及び長期滞在者以外の若手日本人研究者のガーナ渡航が限定的な中で今後よりガーナ側研究機関の組織としての能力強化を図るために、より効果的、効率的な技術移転、技術交換が計画される必要がある。また、プロジェクト期間の後半でより効果的にガーナ側研究機関の組織能力強化を実現するために、日本側研究機関も可能な限りガーナに専門家を派遣し、直接的なコミュニケーション（Face to Face）を促進することが望まれる。そのために、日本人研究リーダーのガーナ現地への出張回数を増やす、および、日本人若手研究員のガーナ派遣を増やすなど、コミュニケーションを強化のための研究計画の見直しが必要である。

一方、ガーナ側研究機関は、リサーチアシスタンス（RA）のような若手研究者に対する実験技術やデータ収集・解析、科学的考察を行えるような技術移転を本プロジェクト内で行うことを求めている。このような状況を踏まえ、現時点において RA のような若手研究者に基礎的な実験操作を中心とする育成が行われつつある。長期的視点でガーナ側研究機関の能力強化に貢献するものと期待される。しかしながら、ガーナ研究レベルの底上げ強化のため、今後は日本側研究機関からのガーナへの専門家派遣を活発化し、研究計画の立案、運営など、より高度な研究者育成に取り組むことを期待する。

また、プロジェクト開始当初は研究機器や付属品、試薬、消耗品等の調達に時間を要したが、現時点では必要な実験環境は概ね整備されている。また、SOP は NMIMR、CSRPM で必要な実験系に対して概ね整備されており、実験操作は SOP に規定された方法を遵守して実施している。

4-3. 科学技術の発展と今後の研究について

本プロジェクトの上位目標としては、薬用植物から得られた有効物質を用いて、将来、前臨床試験等を製薬企業等のもと実施されることが考えられる。本プロジェクトは現時点で、薬草成分のスクリーニング体制がある程度構築され、HIV 研究、トリパノソーマ研究で可能性がある粗抽出物や精製分画が得られている。しかしながら、スクリーニングという研究の特性からプロジェクト期間終了までに前臨床試験に供される可能性を予測することは困難である。

一方、毒性評価は培養細胞を用いた *in vitro* の実験系で行われている。しかしながら、将来の前臨床試験実施を目指すには、他の毒性試験および動物実験などでより詳細な検討が必要であり、さらに、活性の有効性についてもより高次の評価試験の実施が必要である。新たな協力機関の参画を検討する等、目標に到達するための研究計画の検討が必要である。

これに関連して、各研究課題についてこれまでの進捗や成果の創出状況を十分に考慮に入れた上で、どのような潜在性をもった化合物を最終候補物質とするのか、つまり、本プロジェクトの枠組みの中で研究の最終目標をどこに設定するかについて、早急に明確するとともに、ガーナ-日本両国の研究機関間で共通認識を得ておくことは最重要課題である。また、製剤化を目標するのであれば、既存の治療製剤あるいは既知の活性物質と同等もしくはそれらを上回る有効性、新規性を有する化合物の同定を目指すことが求められ、戦略的な特許出願計画も必要である。

また一方で、抗トリパノソーマ研究については有効性の期待される粗抽出物の生薬としての製品開発が通常の研究活動と並行して開始されているが、本件についてもより慎重な有効性、安全性評価および研究計画の立案がなされることが望ましい。これが実現すれば、ガーナ原産薬用植物に科学的根拠を与えるとともに、ガーナ国民への裨益も期待できるが、ガーナ関連機関とも連携した慎重な取組と実用化への方向性の絞り込みが必要であると考えられる。

4-4. 持続的研究活動等への貢献の見込み

2008年12月に実施された事前評価で確認されたガーナ保健政策およびターゲットグループのニーズ、日本の援助政策とプロジェクト目標の一致性に関して、本事業の妥当性を損ねるような政策の変更やニーズの変化等は認められず、その一致性は現時点においても維持されている。

このような状況下、学術的観点からの本プロジェクトでは、人材育成の観点から、これらの研究実施や本邦研修を通じて研究者はある程度の知識、技能を獲得しつつあり、それに伴って必要な研究機器も整備されたことから、基本的な研究体制は構築されつつあると考えられる。そのため、ガーナにおける薬用植物を用いた医薬品開発や伝統的な生薬治療への取り組みは、本プロジェクト終了後も継続することが見込まれる。

他方、本プロジェクトでは将来の医薬品開発を強く念頭に置いた活動を展開しており、本事業終了後の前臨床試験や臨床試験、市販後調査はガーナ薬事法もしくは関連する規制を遵守して実施されることになるため、ガーナ保健省食品医薬品局などの関係機関のアドバイスを得ながら、法令コンプライアンスを含む医薬品承認プロセスを適切に行ってゆく必要がある。さらに、医薬品開発には莫大な時間と費用を要し、医薬品としての承認のために必要な前臨床試験、

臨床試験の実施は CLP、GCP に準拠して適切に実施される必要がある。本事業の実施機関単独で開発を進めることは財政的にも技術的にも困難である。本事業では製薬企業のもと開発を進めることを想定しており、また、必須であるとも考えられることから、プロジェクトは期間終了までにプロジェクト終了後の医薬品開発の具体的な道筋について、検討しておく必要がある。

また、先進諸国で開発した医薬品はガーナ国民にとっては非常に高価で、薬用植物を用いた医薬品開発や生薬などの伝統治療に科学的根拠を与えることはガーナ政府にとって優先性の高い目標になっている。そのような状況の下で、ガーナと日本の研究機関が協力してガーナ固有の植物から薬効成分の探索・同定を行うことの意義は大きいと考えられる。実際に、比較的大きな規模で薬用植物の薬効に対する科学的調査が行われたのはガーナで初めてであり、本プロジェクト成果の展開が期待される。

4-5. 今後の課題

- 1) 本プロジェクトは、研究の上位目標を、「科学的エビデンスに基づく生薬医療によるウイルス、寄生虫感染症の新たな治療法開発」「伝統医療システムに科学的エビデンスを付加した、持続可能な治療戦略の確立」として、プロジェクト達成目標を、「有効な化合物の取得と前臨床試験候補物質の選抜」としているが、各研究課題についてこれまでの進捗や成果の創出状況を十分に考慮した上で、プロジェクトの到達点および上位目標を明確化し、早急にガーナ側を含めた研究機関間で共通認識を得ておく必要がある。
- 2) 本プロジェクトは製薬企業のもと開発を進めることを想定しており、候補物質は既存の治療剤あるいは既知の活性物質と同等もしくはそれらを上回る有効性を有する化合物の同定を目指すことが求められる。製品化が期待できる化合物が得られた場合は、特許出願も適切に行われる必要があり、さらに、プロジェクトは期間終了までにプロジェクト成果を医薬品開発につなげる具体的な道筋について、検討する必要がある。
- 3) プロジェクトの円滑かつ効果的な実施のため、日本—ガーナ間の意見・情報交換を活発化する必要がある。日本側研究機関は研究リーダーを筆頭に可能な限りガーナに専門家を派遣し、直接的なコミュニケーション（Face to Face）を促進することが望まれ、さらに、ガーナでの月例会議、レポート提出のみでなく、日本国内の研究結果もガーナ側と共有する必要がある。SATREPS の国内での研究費は国内研究整備費ではなく、あくまでも国際共同研究として相手国との研究交流を高めていくためのものであることを再度認識して取り組む必要がある。
- 4) ガーナ側若手研究者に対する研究における実験技術やデータ収集・解析、一次レベルのデータの解釈や科学的考察を行えるような技術移転は、今後も継続して行うことを希望

する。

- 5) 機密保持の観点からサンプル名などをコード番号として使用することは必要であるが、研究グループ間の情報共有には配慮が必要と考えられる。今後研究の情報共有について、ガーナー日本の研究リーダーを中心とした研究者同士で協議を行う必要がある。
- 6) 今後、研究の加速化を行うためには、薬草抽出物からの活性成分の分画、精製が律速となることが考えられる。限られた期限内で一定の成果を上げるために、活性成分の分画、精製の担当機関である、長崎国際大、生薬科学研究センターへの集中した設備・人材の投入についての検討が必要である。
- 7) 国際共同研究である本計画の成果を得るためには、相手国に対する愛情とプロジェクトに対する熱意が欠かせない。格段の情熱をもって取り組む必要があり、そのことをプロジェクト関係者に強く要望する。

以上

付随的成果			
科学技術外交への貢献	西アフリカ地域における日本のプレゼンスの再構築		
特許出願	新規治療法の特許出願	新規薬効成分の発見と利用法の特許出願	
レビュー付雑誌への掲載	ハーブ実験要領について掲載	有効成分の抗病原体活性メカニズムについて掲載	新規物質発見について掲載
人材育成	参画学生名あるいは助教名でレビュー付雑誌への論文掲載	参画学生名あるいは助教名で学会発表	
生物資源へのアクセスの確立	MTAIに基づく薬用植物あるいは抽出物の日本への送付	生薬入手経路の確立	

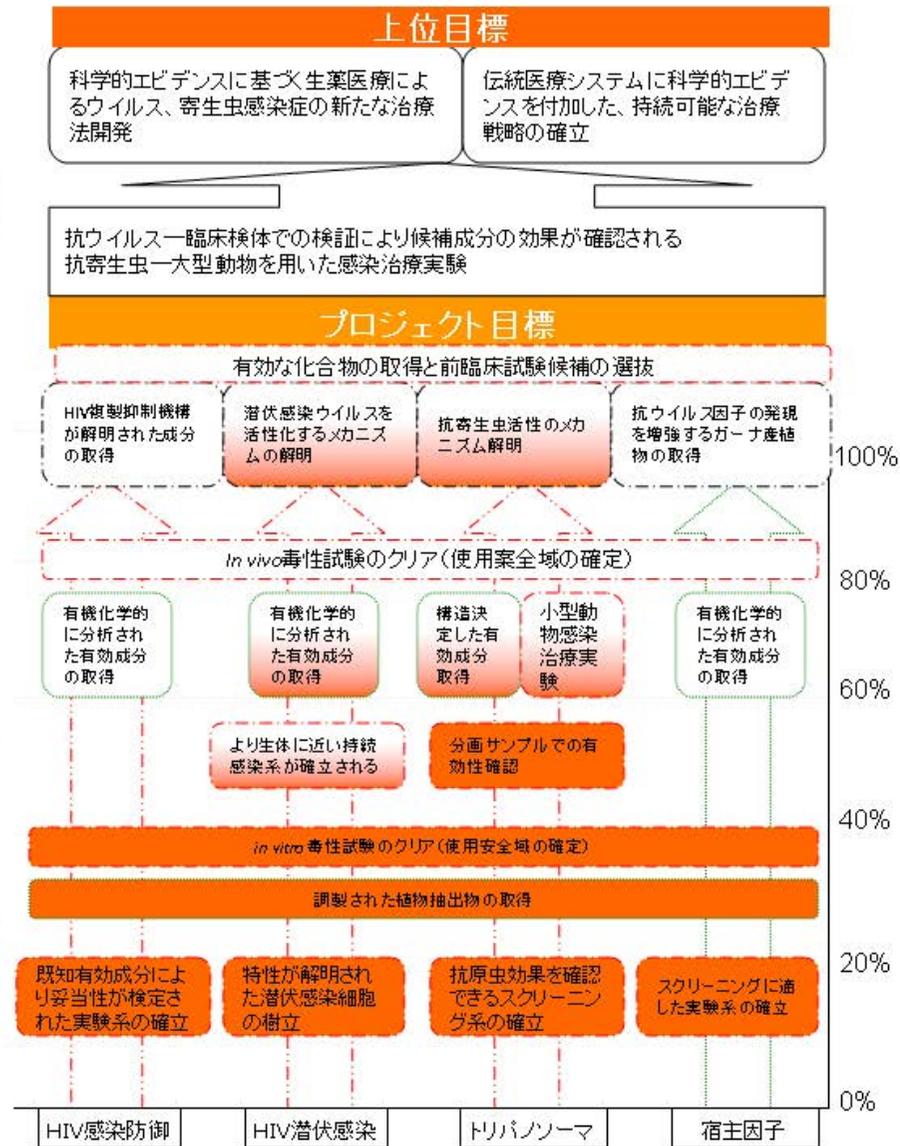


図1 成果目標シートと達成状況 (2012年6月時点)