

国名	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プロジェクト
ガーナ	

**I 案件概要**

事業の背景	<p>ガーナの農村部では、HIV/AIDS患者数にかかわらず、近代的な医療施設へのアクセスが地理的にも経済的にも制限されており、HIV/AIDSに対する抗レトロウイルス治療（ART治療）が進んでいなかった。加えて、持続・潜伏感染に対する有効な薬剤が十分でなく、より有効性の高い新規薬剤の開発が必要となっていた。HIV/AIDSに加え、「顧みられない熱帯病<sup>2</sup>」（NTD）であるトリパノソーマ症<sup>3</sup>に関しては、その対策や治療法の開発が遅れていた。近代的な医療施設へのアクセスが限られているため、農村部ではガーナ由来の薬用植物を利用した生薬治療が受け入れられている。ガーナでは、3,000種を超える薬草が自生し、そのうち約1,000種の有効成分が同定されているものの、その有効性や安全性、機能解析は十分に行われていなかったが、非常に強い薬効を有する生薬や植物由来の化合物が見つかることから、伝統医療に科学的根拠を与えることに大きな政策的関心が寄せられていた。ガーナ由来の薬用植物から抽出された新規化合物の安全性、抗HIV、抗寄生虫活性候補物質に関する研究が求められていた。</p>												
事業の目的	<p>本事業は、日本の研究機関との共同研究を通じて、ガーナ研究機関のガーナ原産生薬由来抗ウイルス及び抗寄生虫活性物質に関する研究開発能力の向上を図り、もって、本事業で <i>in vitro</i>（試験管内）での有効性と安全性が示された化合物について、前臨床試験、臨床試験に向けた研究の継続を目指す。</p> <p>1. 想定された上位目標：なし（※「留意点」参照）                  2. プロジェクト目標：共同研究を通じてガーナ研究機関のガーナ原産生薬由来抗ウイルス及び抗寄生虫活性物質に関する研究開発能力が向上する。</p>												
実施内容	<p>1. 事業サイト：アクラ市、マンボン（イースタン州）                  2. 主な活動：i) 抗 HIV および抗トリパノソーマ活性を有する粗抽出物および分離化合物の安全性の立証、ii) 植物粗抽出物のバイオアッセイ<sup>4</sup>系の確立、新規化合物の分離精製、iii) 構造活性相関を持つ活性化合物の分析、標準作業手順書（SOP）の整備、等                  3. 投入実績</p> <table border="0"> <tr> <td>日本側</td> <td>相手国側</td> </tr> <tr> <td>(1) 専門家派遣 5人</td> <td>(1) カウンターパート配置 30人</td> </tr> <tr> <td>(2) 研修員受入 19人</td> <td>(2) 施設・資機材の提供 野口記念医学研究所（NMIMR）の事務・研究室、生薬科学研究センター（CSRPM）の研究室等</td> </tr> <tr> <td>(3) 機材供与 冷却遠心分離機、超高速液体クロマトグラフィー、蛍光顕微鏡等</td> <td>(3) 現地業務費 研究活動費、試薬消耗品倉庫の電気工事費等</td> </tr> <tr> <td>(4) 現地業務費 研究活動費、等</td> <td></td> </tr> </table>			日本側	相手国側	(1) 専門家派遣 5人	(1) カウンターパート配置 30人	(2) 研修員受入 19人	(2) 施設・資機材の提供 野口記念医学研究所（NMIMR）の事務・研究室、生薬科学研究センター（CSRPM）の研究室等	(3) 機材供与 冷却遠心分離機、超高速液体クロマトグラフィー、蛍光顕微鏡等	(3) 現地業務費 研究活動費、試薬消耗品倉庫の電気工事費等	(4) 現地業務費 研究活動費、等	
日本側	相手国側												
(1) 専門家派遣 5人	(1) カウンターパート配置 30人												
(2) 研修員受入 19人	(2) 施設・資機材の提供 野口記念医学研究所（NMIMR）の事務・研究室、生薬科学研究センター（CSRPM）の研究室等												
(3) 機材供与 冷却遠心分離機、超高速液体クロマトグラフィー、蛍光顕微鏡等	(3) 現地業務費 研究活動費、試薬消耗品倉庫の電気工事費等												
(4) 現地業務費 研究活動費、等													
事業期間	2010年4月～2015年3月	事業費	（事前評価時）430百万円、（実績）481百万円										
相手国実施機関	野口記念医学研究所（NMIMR）、生薬科学研究センター（CSRPM）												
日本側協力機関	東京医科歯科大学、長崎国際大学												

**II 評価結果**

<留意点>

・事前評価時に上位目標は設定されていなかったが、終了時評価では、「本事業で *in vitro* での有効性と安全性が示された化合物について、前臨床試験、臨床試験に向けた研究が継続される」ことが想定される上位目標とされていた。事後評価ではこの研究の継続状況を想定される上位目標として検証した。

1 妥当性
<p><b>【事前評価時・事業完了時のガーナ政府の開発政策との整合性】</b>                  「第二次ガーナ貧困削減戦略文書」（2006年～2009年）及び「第二次国家戦略枠組み」（2006年～2010年）において、HIV/AIDS 対策はマラリアに次いで重要な課題として位置づけられていた。事業完了時、保健省は科学的根拠に基づく伝統的な薬用医薬品、薬用植物由来の医薬品の開発に重点を置いていた。</p> <p><b>【事前評価時・事業完了時のガーナにおける開発ニーズとの整合性】</b>                  HIV有病率は1.9%（2007年）であり、なかでも若者の有病率が1.9%（2003年）から2.6%（2007年）に上昇していた。トリパノソーマ症の治療薬の中には、重篤な副作用をもたらすものもあり、安全性・有効性の高い薬剤の開発が必要とされていた。また、保健省は知的財産の保護と生物多様性の保全の観点から、科学技術の研究成果に関する特許を取得するというニーズを有していた。</p> <p><b>【事前評価時における日本の援助方針との整合性】</b>                  「対ガーナ国別援助計画」（2006年）では、戦略プログラムの一つが貧困地域における基礎生活環境の改善であった。これに関連して、HIV/AIDS、マラリアを含む寄生虫対策などの感染症対策が重点協力領域の一つとなっていた。</p> <p><b>【評価判断】</b>                  以上より、本事業の妥当性は高い。</p>

<sup>1</sup> SATREPS とは、「地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム」（Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development）を指す。

<sup>2</sup> 「顧みられない熱帯病」（NTD）は、149か国の熱帯および亜熱帯の条件で蔓延する感染症疾患。WHOによると、2020年2月時点で、デング熱、狂犬病、トラコマを含む18の疾患がNTDとして指定されている。

<sup>3</sup> トリパノソーマ症はツエツエバエによって媒介される人獣共通の感染症。

<sup>4</sup> バイオアッセイは、微生物や実験動物などを利用して化学物質が及ぼす影響を調べる方法。

## 2 有効性・インパクト

### 【プロジェクト目標の事業完了時における達成状況】

事業完了時までにはプロジェクト目標は一部達成された。指標が示すように、野口記念医学研究所および生薬化学研究センターの研究開発能力は日本の研究機関との共同研究を通じて部分的に改善された。抗 HIV 薬候補化合物として、procyanidin 三量体 (procyanidin C1) が、分離された多量体のうち最も活性が強いことが確認されたが、最終候補物質としては決定されなかった (指標 1)。抗トリパノソーマ薬化合物については、3つの新規化合物が同定され、このうち1つの化合物は動物実験でも一定の有効性が示され、抗トリパノソーマ薬の候補化合物として考えられた (指標 2)。

### 【プロジェクト目標の事後評価時における継続状況】

事業効果は一部継続している。抗 HIV 薬については、カカオの殻から他の化合物を特定する試みが行われたが、野口記念医学研究所及び生薬科学研究センターの協力が不足しており、必要な効果を持つ抗 HIV 候補化合物は特定されていない。他方、両組織とも、本事業の成果に基づいて薬用植物由来の化合物に関する研究を継続している。野口記念医学研究所は 113 の薬用植物抽出物をスクリーニングし、がんと正常細胞の細胞株パネルを得た。さらに、同研究所は、研究から得られた経験を利用して、化合物の毒性試験を行っている。生薬科学研究センターは野口記念医学研究所と共同で、決定された化合物の構造修飾、in vitro での作用分析の詳細メカニズムの研究、in vivo (生体内) での有効性と安全性の検証、薬物動態および薬力学的分析等を実施している。

本事業により供与された研究機器は、細胞スクリーニング用の自動分析装置を除いて大半が活用されている。

### 【想定された上位目標の事後評価時における達成状況】

想定された上位目標は達成されていない。事後評価時点で、抗 HIV 薬化合物、抗トリパノソーマ薬化合物について臨床試験は実施に至っていない。抗 HIV 薬として、潜在感染した HIV プロウイルスを活性化する化合物が特定されたが、治療効果を示す証拠がなかったため、臨床試験には至らなかった。抗トリパノソーマ薬化合物に関しては、in vivo での分析で一定の活性があると確認されていたものの、同定された化合物の効果について結論づけられず、野口記念医学研究所は前臨床試験および臨床試験まで進めなかった。どちらの研究所も、in vivo で要求される効果を有する化合物を特定した場合に前臨床試験、臨床試験を実施することになっている。

### 【事後評価時に確認されたその他のインパクト】

第一に、本事業の経験に基づいて、ガーナ大学臨床病理学部が約 20 本の論文を執筆し、野口記念医学研究所の研究者が東京医科歯科大学、長崎国際大学と共同で 3 つの記事を発行した。また、野口記念医学研究所の研究者は東京医科歯科大学、長崎国際大学と共同で、日本の会議で 15 件のポスター発表を行い、国際会議で 4 件の口頭発表を行った。第二に、事業期間中に申請された特定化合物に関するアメリカ及び国際特許が 2016 年に認証された。しかしながら、必要な研究がされていないため、アメリカでの特許の更新は 2017 年以降中断されている。この他、本事業で特定された化合物に関する国内特許が 2017 年に取得された。なお、野口記念医学研究所及び生薬科学研究センターにおいて、抗 HIV、抗トリパノソーマ化合物の研究によるバイオハザードは確認されていない。

### 【評価判断】

以上より、本事業の有効性・インパクトは中程度である。

### プロジェクト目標の達成度

目標	指標	実績
(プロジェクト目標) 共同研究を通じてガーナ研究機関のガーナ原産生薬由来抗ウイルス及び抗寄生虫活性物質に関する研究開発能力が向上する	1. 少なくとも1つ、前臨床試験への抗 HIV 薬候補化合物が決定される	達成状況：一部達成 (継続していない) (事業完了時) ・ procyanidin 三量体 (procyanidin C1) が、ガーナ原産植物 Theobroma cacao から分離され、潜伏感染の HIV プロウイルスの発現誘導機能を有する化合物として同定された。しかしながら、そのような作用機序を有する医薬品が潜伏感染の HIV に対して臨床的に有効であるかどうかは確認できていなかった。 (事後評価時) ・ 新規化合物は特定されていない。
	2. 少なくとも1つ、前臨床試験への抗寄生虫薬候補化合物が決定される	達成状況：達成 (継続) (事業完了時) ・ ガーナ原産植物より分離された 3 種の新規化合物 (1 つの新規基本骨格を有する化合物と 2 つの誘導體) は in vitro で良好な有効性、安全性が確認された。 (事後評価時) ・ 抗トリパノソーマ薬候補化合物に関する研究が行われ、さらなる分析 (分離) が確認された。

(出所) 終了時評価報告書、JST 終了報告書、CPMR、NMI MRIHH へのインタビュー。

## 3 効率性

事業費はインフレにより計画を超えたが、事業期間は計画どおりであった (計画比：それぞれ 112%、100%)。アウトプットは計画どおりに算出された。したがって、本事業の効率性は中程度である。

## 4 持続性

### 【政策・制度面】

抗 HIV の医薬品開発は「国家 HIV / エイズ戦略計画」(2016 年～2020 年) の中で優先付けられている。加えて、NTD の予防は保健省やジェンダー社会福祉省の施策においても優先度が高い。

### 【体制面】

臨床試験の結果が不安定であるため、野口記念医学研究所、生薬科学研究センター、製薬会社、政府機関が協働して研究成果を活用する制度がない。

他方、生薬科学研究センターは、経営判断を下す理事会を擁するなど、研究活動のため適切な組織構造を維持している。同センターは、研究活動に十分な実験室と機器室も備えている。公務員採用の禁止措置が解除された後、生薬科学研究センターは研究者と支援職員約 65 人を採用しているところである。野口記念医学研究所は活動別に専用の部門と実験室を有する。また、診断・治療の概念実証センターを設立し、研究活動に関する技術的助言を提供している。野口記念医学研究所は、研

究成果を学生の研修と医薬品開発のための関連研究に活用している。本事業によって整備された研究施設・機材の運用と維持管理に関して、生薬科学研究センターには、機器室と実験室を管理する内勤の技術者がいる。大規模修繕は外部委託される。野口記念医学研究所には実験室の管理者と施設コーディネーターがいる。また、予防保守の一環として、機材利用に不慣れたスタッフのためにプロトコルが準備されている。

#### 【技術面】

生薬科学研究センターでは、本事業で雇用されていた研究助手が2人正規職員として採用された。同センターは研究能力を維持するため、毎年学会を開催している。その一例が年次生物医学会議であり、ここで研究者が革新的な情報や研究結果に関する情報を共有している。野口記念医学研究所でも、本事業に従事した若手研究者が研究を継続している。研究助手はウイルス学、医薬品開発、寄生虫学の博士課程を取得済みか、取得予定である。本事業で研究助手として一時的に雇用されていた2人は同研究所の雇用となっている。

#### 【財務面】

生薬科学研究センターは、アメリカのジョージア大学モアハウス医学研究院と合意文書を交わし、鎌状赤血球やHIV、その他の分野の植物医学に必要な研究資金を確保している。同センターは、民間企業向けに商業的条件で分析を実施している他、植物医薬品の販売から収入を得ている。これらの資金は施設の維持管理にも活用されている。さらに、同センターは、西アフリカ保健機関から研究室改修用の資金援助を受けている。野口記念医学研究所は、ガーナ大学研究開発・ノベーション局から本事業の成果をふまえた研究を含む活動への財政的資金を受けている。

#### 【評価判断】

以上より、本事業によって発現した効果の持続性は高い。

### 5 総合評価

プロジェクト目標は一部達成した。抗 HIV 薬候補化合物の最終候補物質は決定されなかったが、抗トリパノソーマ薬化合物の候補化合物が同定された。事業完了後も、野口記念医学研究所でも生薬科学研究センターでも抗 HIV 薬化合物、抗トリパノソーマ薬化合物の前臨床試験や臨床試験に到達するための研究活動が継続されている。効率性に関しては、事業費が計画を超えたが、事業期間は計画どおりであった。

以上より、総合的に判断すると、本事業の評価は高い。

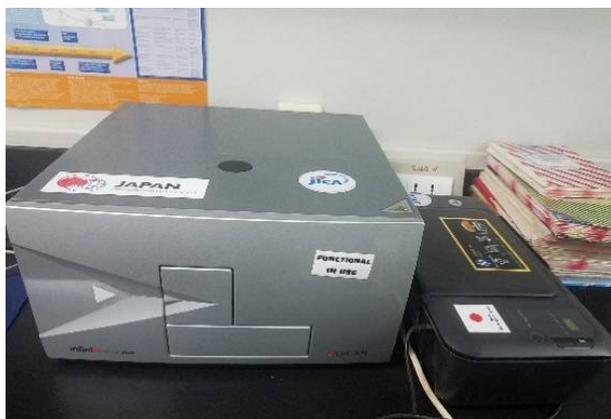
### III 提言・教訓

実施機関への提言：

- 野口記念医学研究所でも生薬科学研究センターに対して、抗 HIV 薬最終化合物特定に向けて相互に協力することを提言する。

JICA への教訓：

- 事後評価時点まで抗 HIV 薬候補化合物の最終候補物質は決定されていない。医薬品開発事業において、基礎研究から前臨床研究及び臨床研究に至るまで多大なる時間を要するため、事業期間で成果創出が難しい場合、事業完了前に、共同研究や資金協力の観点から民間セクターや大学との協働体制を構築し始める必要がある。それにより計画された成果を創出するための研究が継続できる。



マイクロプレートリーダー (Infinite 200 pro)



細胞スクリーニング用の自動分析装置 (EasyCyte 5HT)