

平成19年度薬事研究所研究課題外部評価結果について

薬事研究所では、16年度から「薬事研究所研究評価実施要領」を作成し、試験研究機関における研究課題の客観的かつ適切な研究評価を行い、科学技術の発展や産業の振興に資するため、研究の公平性、客観性、透明性を確保し、効率化・活性化を図り、地域・県民のニーズ、時代の要請に即したより優れた研究成果をあげることがを目的に、研究課題外部評価を実施しております。19年度の実施結果については、下記のとおりでした。

1. 開催日時 平成19年11月14日（水） 13：30～16：10
2. 開催場所 薬事研究所研修室
3. 外部評価委員（○委員長）

氏名	所属・役職
○小橋恭一	富山大学薬学部名誉教授
飯沼宗和	岐阜薬科大学学生薬学教室教授
倉石 泰	国立大学法人 富山大学理事・副学長
合田幸広	国立医薬品食品衛生研究所生薬部長
松井竹史	テイカ製薬株式会社社長
寺島信雄	富山化学工業株式会社創薬基盤研究所長

4. 評価方法

研究課題の選定は、全ての研究課題のうち、重要な研究課題について5課題を選定し、外部研究評価委員会に諮り（新規の研究課題は事前評価として、また継続の研究課題は中間評価として）評価を行った。

評価は、事前に試験研究計画書等を委員に配布しておき、委員会では各研究員から研究内容の説明及び質疑を行い、次の評価項目及び総合評価について5段階により評価を行った。

ア、事前評価

評価項目	必要性	新規・創造性	目的達成可能性	研究の妥当性	期待される効果	総合評価
評価点						

評価点： 5 非常に高い 4 高い 3 普通 2 低い 1 非常に低い

総合評価： 5 非常に優れている 4 優れている 3 普通 2 改善が必要

1 研究の価値が見込めない

イ、中間評価

評価項目	研究の進捗状況	目標達成の可能性	期待される効果	総合評価
評価点				

評価点： 5 非常に高い 4 高い 3 普通 2 低い 1 非常に低い

総合評価： 5 非常に優れている 4 優れている 3 普通 2 改善が必要
1 研究の価値が見込めない

5. 各評価課題及び評価結果並びに委員からの意見

(1) 研究概要

研究課題名	概要	研究年度
1. 緑茶カテキン(エピガロカテキンガレート)およびアシル化カテキンによるがん転移の抑制と機序解析	エピガロカテキンガレートおよびアシル化カテキンの中からがん転移の予防・治療に特に有用性の高いと思われる化合物を明らかにするとともに、その作用メカニズムを明らかにする。	16～20
2. 烏薬及び烏薬葉の抗肥満作用とその応用化研究	烏薬及び烏薬葉の抗肥満作用についてアディポネクチンなどのアディポカインの変化を測定するとともに、抗肥満効果の作用機序や有効成分を検討し、肥満治療薬・機能性食品への応用化を図る。	17～20
3. 人参主薬の滋養強壮生薬の生活習慣病に対する効果の検討	富山オリジナルブランド医薬品「パナワン」の薬効発現機序を明らかにするとともに、病態モデル動物を用いて生活習慣病に対する有効性を検討する。	18～20
4. 生薬含有品からの生薬同定法の検討	指標成分が少なく鑑定の困難な生薬である菌類生薬を対象として遺伝子解析を用いた同定法を検討した。さらに、LC/MSによる成分分析を用いて生薬等の迅速同定法を検討した。	18～19
5. ミシマサイコの栽培と成分変化試験	日局15局でサイコのサポニンの含量規定がアシル化体を含んだ定量法になった。当センターのサポニンがアシル化体が多いことについて、品種、栽培条件等について検討した。	18～20

(2) 委員の評価点 (委員の平均)

ア、事前評価

課題	必要性	新規・創造性	目的達成の可能性	研究の妥当性	期待される効果	総合評価
2. 烏薬及び烏薬葉の抗肥満作用とその応用化研究	3.8	3.2	2.8	3.2	3.2	3.2
3. 人参主薬の滋養強壮生薬の生活習慣病に対する効果の検討	4.3	3.3	3.7	3.5	4.3	3.8
4. 生薬含有品からの生薬同定法の検討	3.8	3.7	3.8	3.5	3.3	3.7
5. ミシマサイコの栽培と成分変化試験	3.7	3.0	3.5	3.7	3.5	3.7

イ、中間評価

課題	研究の進捗状況	目標達成の可能性	期待される効果	総合評価
1. 緑茶カテキン(エピガロカテキンガレート)およびアシル化カテキンによるがん転移の抑制と機序解析	4.0	3.3	3.2	3.5

(3) 推進すべき事項や改善点について委員からの追加コメント

*は評価票記載のコメント

研究課題名	推進すべき事項や改善点について
<p>1. 緑茶カテキン (エピガロカテキンガレート) およびアシル化カテキンによるがん転移の抑制と機序解析</p>	<ul style="list-style-type: none"> * 研究としてはよく結果がまとまっており、しっかりしている。 * 経肺投与の新規性はあるが、専門家のアドバイスが必要（経肺投与の長所と短所を見極めること）。 * 順調に計画が進行しているが、アシル化カテキン（活性強度からして）は医薬品開発としては難しいのではないかと。EGCG あるいはカテキン混合物での活性を強めることに主眼が置かれるべきである。 * 茶カテキンのように食品分野の成分が、がん転移を抑制することは一般的話題としての付加価値はあると思うが、がん患者に過度の期待感を与えることは危険で、現実的な有用性はあまり期待できないのではないかと。 * 早く論文実績がほしい。 * 一番の課題はいかに県の薬業につながる成果をあげられるかである。（地域貢献を考慮すること） * 茶葉のソース、カテキンソースについて地域貢献を検討する必要がある。 * 医薬品としての出口は遠いと思われるがそれでよいのか。薬事研究所としてのスタンスが重要と思う。 * アシル化したものは食品としては価値がない。 <p><質疑応答での指摘事項></p> <ul style="list-style-type: none"> ・実験手技として経肺投与は定量的に投与できているか？ （答）マイクロシリンジで 10 ul を正確に投与している。血中濃度で見るとそれほどバラツキはないので大部分きちんと投与できていると考える。今後は肺内での濃度を調べることで、投与の正確性を調べていきたい。 ・製品は茶由来か。ポリマー等が混ざっているのではないかと？ （答）茶由来でエピカテキン、エピガロカテキン、エピガロカテキンガレート、エピカテキンガレートの 4 種が主でその他は不明。4 種で 80% なので残り 20% は何らかの物質が混ざっていてそれらの作用も否定はできない。 ・アシル化カテキンは作用も劇的に強いわけではなく、医薬品にしないと活用できないと思われる。特許取得したとしても、その後どのように展開していくのかなど最終的な方向性が疑問。 （答）特許を取得し、企業に還元が必要と感じている。アシル化カテキンを含め、経肺投与で有効性が認められたら製剤化して特許等につなげられると考えている。医薬品として開発するには、いずれは企業と共同して研究を行う必要があるが、現段階では動物実験でできる限りの基礎的データを得たい。
<p>2. 烏薬及び烏薬葉の抗肥満作用とその応用化研究</p>	<ul style="list-style-type: none"> * 烏薬葉のどの成分に効果があるか調べるべき。特に非アルカロイド成分であるかが重要。安全性の確認も重要。 * 安全性と再現性を求めるには活性本体の同定が遠からず必要になる。 * 用いた生薬（葉）の標準化が重要。他の産地の烏薬葉に活性があるかも検討が必要。 * 抗肥満作用が食欲抑制に基づくものであれば、毒性につながる現象でないことをしっかり確認して進めるべきである。（複数指摘） * 出口（製品化）を十分考えておく必要がある。 * 活性はおもしろいが摂取量の低下では理解できない。 * GTG を投与していない control も必ず調べておくこと。 * 将来、生薬を医薬品として上市するシステムを企業と共同で開発してほしい。 <p><質疑応答での指摘事項></p> <ul style="list-style-type: none"> ・検体の保存状態で結果が異なるというのは作用がなくなるのか。有効成分が不安

	<p>定だということか。</p> <p>(答) 体重増加の抑制効果が弱まる。精油など揮発性成分なのかもしれない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血中成分とかに影響なく体重が減るのは餌を嫌っているのではないか。 <p>(答) 味自体は苦くない。食欲の抑制だと考えている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・烏薬そのものは、毒性が強い生薬 (アルカロイド)。アルカロイドが有効成分でないという点は重要。食品で考える時は毒性に注意して、きちんと確認しておく必要がある。 ・烏薬の栽培方法などによって効果が変わってくる可能性もあるので、どの烏薬にでも普遍的な作用であることを確認するため、市販烏薬等でも効果があるか検討する必要がある。 ・体重と摂餌の関係でノーマルコントロールがないので太っているのを抑制したのか、それとも毒性で痩せさせてしまっているのか疑問。 ・効能効果をうたわない機能性食品とする場合、安全性が重要。特に民間での食経験の調査する必要がある。結果としては面白いが最終的に医薬品としては効果が弱いし、特保も難しいと思われる。 ・既存の薬、マジンドールならどの程度作用があるかというポジコンも必要ではないか。
<p>3. 人参主薬の滋養強壮生薬の生活習慣病に対する効果の検討</p>	<ul style="list-style-type: none"> * 遺伝子レベルでの研究を進めて、その結果より信頼性の高いパナワンであることを証明できると思う。 * 遺伝子の変動研究は学問や実用化に有用である。 * パナワンも発売時は注目されるが、今後スパイラルアップさせていくには、多方面からの科学的検討による成果が必要であり、よい結果が得られれば波及効果も期待できる。 * 検体はパナワンの製品を用いた方がよい。(複数指摘) * ヒトでのデータを取れるとよい。 * 生活習慣病の予防は食習慣でした方がよい。 * ニンジンエキスの成分含量を規定してほしい。 <p><質疑応答での指摘事項></p> <ul style="list-style-type: none"> ・使っているマウスが若いのではないか。高齢のマウスを使用してはどうか。 ・疲労の実験でトレッドミルを用いる方法は一般的か。 <p>(答) 一般的にトレッドミルや強制水泳が用いられている。トレッドミルでもより効果を示したい場合には、もっと時間や強度が強い 24 時間歩行などで行っている場合もある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・製剤の方が品質は安定しているのでそのほうがよいと思う。雑誌によっては天然物だと雑誌に掲載してもらえない場合もある。 ・医薬品なのでヒトで試験したら良いのではないか。その方が結果のインパクトもある。患者の同意は必要であるが、会社と組んでそのような方向もあるのではないか。薬連が関与して臨床実験できるかもしれない。
<p>4. 生薬含有品からの生薬同定法の検討</p>	<ul style="list-style-type: none"> * 遺伝子解析の充実が必要である。今後の展開を楽しみにしている。また、実際の混合生薬から両方を用いて解析できる実例がほしい。 * 輸入にしる、日本原産にしる、変異の多い生薬の同一性、種属の同定、成分含量の改善に利用する重要な研究で大いに発展することを望む。 * LC/MS 分析は感度、同定力ともに高いので、生薬成分の分析に活用するのは望ましい方向である。分析の対象となる生薬の選定理由や優先度を明確にして進めることが必要と思われる。 * 対象の生薬の選択によって県における貢献度をもっと主張できる。 * 確認試験法としてのPCRは弱い。定量PCR法へ展開させた方が頑健性がある。 * LC-high MS (TOF) を測定して同定する。 <p><質疑応答での指摘事項></p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・遺伝子とMSで違うが、最終目標は混合物の中から生薬を同定するというところで一緒なのか。 (答) 将来的には遺伝子解析や MS など多面的な解析を用いて混合物からの同定を行いたい。 ・以前薬研で用いていたフィンガープリントとの関連は？ (答) キャピラリー電気泳動はパターンとしては捕らえられるが LC/MS より劣る。いずれはキャピラリー電気泳動と MS などとの組み合わせも考えている。 ・菌類の遺伝子による試験法を確立することは、国としては役に立ち、あり難いと思うが、富山県としてそのようなニーズはあるのか、例えばブクリョウに混ぜ物が多いなど具体的なトラブルなどはあるのか。 (答) 具体的なトラブルはない。しかし、指標成分もなく専門家でも見分けにくい菌類について試験法を確立し、分析技術を高めて他のものにも応用したい。 ・末や混合物では微量でも PCR で増幅してしまうので、純度試験ならよいが確認試験にはならない。リアルタイム PCR (TaqMan PCR) をして、定量的な PCR を行った確認試験法を確立した方が、新しい研究になるし、有用性が高いのではないか。 ・LC-TOF MS を用いて high-MS のデータとった方がよいのではないか。1 回だけでもよいから富大などで high-MS のデータをとったほうがよい。 ・地方の薬事研究所でも特許や新規性を求めた研究だけではなく、この研究のように世の中に役に立つような基礎的研究も必要である。
<p>5. ミシマサイコの栽培と成分変化試験</p>	<ul style="list-style-type: none"> * 生薬の栽培条件と品質(成分)をシステムチックに評価して一定の結論を出すことは有意義である。両極端の品質のものがあれば何らかの方法で薬効差を検討できたらおもしろいと思う。 * 薬事研究所として重要な仕事の一つだと思う。 * 栽培の条件と含量の差を根気よく追求した重要なデータと思う。 * アシル化体の消化管内分解を証明することも勧める。 * アシル化体と非アシル化体に活性に差がないものと思われる。したがって、それ以外の成分についても広く分析した方がよい。富山のサイコの特徴を出すことには意味がある。 * 今後の比較で産地間の特徴を出してほしい。 * 総サポニン含量としては合格しているので、広く普及してほしい。 * 優良品のレッテルを貼ってほしい。 <p><質疑応答での指摘事項></p> <ul style="list-style-type: none"> ・薬局方のサイコサポニン含量規定は 0.35% でとても低いことからみれば、すべて合格しているのでは。 (答) 従来のサイコサポニン定量法では、薬事研究所のサイコは市販品の半分程度しか含有されていないことになっていたが、新しい方法で市販品と変わらないことがわかった。 ・アシル体自体は生体に入れば分解されるので、アシル体の多い少ないで優良品種とはいえないのでは。ただ、従来の局方試験ではアシル体を意識していなかったため、薬事研究所の研究で局方試験が変わったことはよかったと思う。 ・富山のサイコとして成分とか特徴がでるような結果を示した方がよい。アシル体が多いだけでは優良だとは言にくいから、LC-MS などの方法を用いて成分のパターンを分析し、富山産と他では品質に差があることを示すことができないか。そうすれば、OTC 医薬品などでも富山産を使用しているから価格を高価にするなど、苦労して栽培する意味もでてくるのではないか。アシル体の多い少ないだけでなく、サイコサポニンならそのパターンが他とは違うとか。体内に入るとどの成分が有効かを調査してみる価値があると思う。

(4) 委員長総評

今回、薬事研究所の外部評価を行ったが、県財政の厳しい中で外部資金の導入に積極的に取り組むなど研究の発展に薬事研究所は努力していると感じた。発表のあった課題は、生薬の品質評価や富山オリジナルブランド医薬品のパナワンの薬効評価に DNA を用いるなど最先端バイオ技術を導入した研究や天然物からの創薬研究、さらには薬用植物の栽培試験と多方面にわたり、小人数の中で様々な課題に概ね適切に取り組んでいると認識できた。ただ、評価を受ける課題のプレゼンテーションについてわかりやすく簡潔に表現することに気配りするようにしてほしい。

薬事研究所は「くすりの富山」の試験研究機関として中小企業の多い医薬品業界に果たす役割は大きく、社会的ニーズも多様化している中、そのニーズを的確に把握して、業界への成果の還元や技術支援に貢献してほしい。今回の課題が大きな成果に結びつくよう期待したい。

6. 今後の対応

富山県薬事研究所は、日本で唯一の薬事研究所と称する公設機関であり、当研究所に対する期待の大きさが感じられる。薬事研究所の使命は県内薬業の振興と県民の保健衛生の向上であり、薬業界に対する技術支援に努めることはいままでもないが、外部資金の導入も積極的に進めなければならない。これまで継続してきた研究に加えて、新たなテーマである和漢生薬・天然物の自然免疫制御に関する研究を通して、大学連携先端研究推進事業や知的クラスター事業などにも積極的に参加していきたいと考えている。今回の外部評価では天然物や生薬の薬効評価や DNA や LC/MS など最新技術を取り入れた品質評価、そして国内有数の施設である薬用植物指導センターでの栽培試験など多分野にわたって、委員から様々なご助言や貴重なご意見をいただきありがとうございました。今後、所長はじめ所員一丸となって各委員からの貴重なご提言を研究に活かし、より効率的に研究目的が達成できるよう努力していきたいと考えている。