

平成17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、平成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を目的に、研究課題外部評価を実施しております。平成17年度の実施結果については、下記のとおりでありました。

1. 開催日時 平成17年11月2日（水） 13:30～16:30

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 富山医科薬学大学薬学部名誉教授

倉石 泰 国立大学法人 富山大学理事（副学長）

飯沼宗和 元岐阜県保健環境研究所長
岐阜薬科大学薬学教室教授

小嶋茂雄 前国立医薬品食品衛生研究所薬品部長
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構顧問

松井竹史 テイカ製薬（株）代表取締役社長
富山県薬事研究会会長

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（昨年に引き続いての研究課題は中間評価として、新規の研究課題は事前評価として）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) 研究課題

研究課題名	概要	研究年度
1. 機能性成分として利用されている抗酸化物質のがん転移予防・治療効果の比較検討と作用メカニズムの解析及び安全性の評価	マウス結腸癌細胞の実験的肺転移モデルを用いて、既に機能性成分として利用されている抗酸化物質を中心にがん転移の予防・治療効果および作用メカニズムを比較検討すると共に、安全性を評価する。	16～18
2. 白朮の抗肥満作用とその応用化研究	漢方生薬の白朮の抗肥満作用について、その作用機序および有効成分を検討し、医薬品などへの応用化を図る。	14～17
3. 海藻及び多糖類の薬効評価研究	海藻類や植物由来の多糖類について、抗糖尿病、抗癌およびアルコール動態に対する作用などや低分子化による粘度低下に伴う活性変化について検討し、多糖類の新たな有用性・用途を明らかにする。	16～18
4. 漢方製剤及び生薬製剤のキャピラリー電気泳動による品質評価法の確立	高分離を持つキャピラリー電気泳動法（CE）を使用することで、複雑な組成をもつ漢方製剤及び生薬製剤の迅速な品質評価法を確立する。	15～17
5. トウキの育種試験	薬用植物の優良種の選別により富山県品種を作出すると共にその栽培化を図る。	13～19

(2) 評価結果 (委員の平均点)

ア、事前評価

課 題	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
1. 機能性成分として利用されている抗酸化物質のがん転移予防・治療効果の比較検討と作用メカニズムの解析及び安全性の評価	4.0	3.6	3.6	3.6	3.6	3.8
2. 白朮の抗肥満作用とその応用化研究	4.4	3.8	3.8	4.0	3.0	4.0
5. トウキの育種試験	4.0	3.4	3.6	3.4	4.0	3.8

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
3. 海藻及び多糖類の薬効評価研究	3.8	4.0	4.0	4.2
4. 漢方製剤及び生薬製剤のキャピラリー電気泳動法による品質評価法の確立	4.4	4.4	4.4	4.4

(3) 各委員からの質問及びコメント等

研究課題	質問等 → 回答 / コメント
1. 機能性成分として利用されている抗酸化物質のがん転移予防・治療効果の比較検討と作用メカニズムの解析及び安全性の評価	<p>①機能性食品を考えるなら経口投与がよいのではないかと？</p> <p>→経口投与は最良だと考えているが多くの抗酸化物質を調べるためには量を少なくして研究を行いたかったため、まずは腹腔内投与で行った。</p> <p>②癌転移抑制作用は、抗酸化作用ではなく他の活性ということだが、何か目処はあるのか？</p> <p>→抗酸化作用よりも化合物の構造が重要かもしれない。そのためには機序の解明が必要になってくると考える。共同研究で構造類似体などを検討していく。</p> <p>③既知の薬よりも今回の物質は強いのか？</p> <p>→毒性がでない用量での効果としては抗癌剤レンチナンの至適濃度よりは強い。</p>

	<p>④今回の物質のエステル結合は単純に切れていくのか？</p> <p>→勉強不足で結合に関しては不明。</p> <p>⑤最終的にこの研究を所としてどのように活かしていくか？</p> <p>→癌患者が、既存の医療以外に健康食品を利用している。この患者の期待に応えるため有効で安全な健康食品の開発につなげたい。</p> <p>【コメント】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発想を転換して抗酸化作用にこだわらず発展させてもよいのではないか？ ・vivo と vitro で混線している感じで、結果をどう解釈するか難しい。 ・新薬開発なら、注射剤でも問題ないと思うが、機能性食品だったら経口でやらないと代謝とかどのようになるかも不明である。 ・医薬品としての期待はしている。ただ、研究の最初の根拠と結果が違った時、抗酸化物質の定義をもう一度考え直すと、他の指標では相関が得られたりするのではないか。発想を転換して抗酸化作用にこだわらず発展させてもよいのではないか。 ・癌と癌転移のテーマは大事だと思う。抗酸化と癌転移はパラレルでも相関もなかったが、抗酸化物質からのアプローチは面白いと思う。 ・癌に有効で安全な健康食品の開発が最終目標なら、抗酸化という大きな枠では難しい。抗酸化に有用な物質（食品）を持っていて、それを開発していくなら地域貢献になるだろうけど。静岡なら茶があるが・・・。 ・in vivo が目標であるから in vitro のデータは直接役立つとはいえない。 ・研究内容、手法等は優れている。 ・企業への還元や地域貢献の可能性を高めるには、特許化が、重要であると考え。この点をもう少し意識して開発研究を進められたほうが良いかと考える。 ・アイデアは素晴らしいと思いますが展開方向に疑問があります。ブラッシュアップして更に進めて下さい。 ・是非作用のメカニズムを明らかにして下さい。 ・がん予防研究の取組みは必要。目的、手法を絞って結論を出しやすくすること。
<p>2. 白朮の抗肥満作用とその応用化研究</p>	<p>①白朮やヘキササン抽出の味はどうなのか？</p> <p>→ヘキササンは試していないが、白朮粉末はわずかに苦いが食べれない程でない。</p> <p>②体重曲線で初期はよく効くが後々効果が弱まる感じがする。最初はまずくて食べないが、後で慣れたから食べたのでは？</p> <p>→白朮粉末を舌に触れずに投与するため、ゾンデを太くして直接胃内投与しても効果があった。</p> <p>③逆に消化酵素を飲むと肥満になるというデータとかはあるのか？</p>

	<p>→体内にもある酵素であり、消化酵素を飲んだぐらいでは作用はでない と考える。外国で使用されているリパーゼ阻害剤は脂肪が分解されず 下痢する副作用が問題である。</p> <p>④白朮も脂肪分解を抑制するのか？</p> <p>→脂肪分解抑制ではなく、胃内容物が腸に行かないので、症状として腹 部膨満感があると思う（商品化の問題点）</p> <p>⑤分画したものと、もと粉末との効果用量の関係は？</p> <p>→詳しくはみていないが、エサに粉末数%が含まれているが、抽出によ り mg 単位まで減ってきたので、アトラクチロン（おそらく代謝物） が活性本体だと考えている。アトラクチロン自体は不安定な物質。</p> <p>【コメント】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・この研究は vivo からやっているが、私は同じキク科植物で vitro の実験を 行って効果がある。機序は、脂肪細胞を産生抑制効果があるが、苦い。活性 物質のテルペン系は水に溶けにくいので、商品化が難しい。 ・アトラクチロンも分解したら、ゲルマクロライドになるのでは？ Vitro の検 討も行ってみたらよいのでは？ SP3 ゲルマン細胞を使用し県立大と共同研究 していた。 ・脂肪細胞自身も色々な物質をだすので、一つの臓器とも考えられている。脂 肪細胞の異常が色々な疾患に関わる。 ・抗肥満作用の生薬をもっとさがすべき。α-グリコシダーゼ、リパーゼ、シ ュクララーゼ、マルターゼなどのインヒビターの調査をしているか。 ・過食による肥満の人には食欲抑制薬が有効で、ダイエット補助薬としての価 値があると考えられる。特許化を目指して欲しい。一方、あまり摂食量が多 いと思われぬのに肥満の人もある。また、「力士は肥満か？」の問題もあ る。食欲を抑制せずに内臓脂肪の蓄積を抑制する化合物の探索も重要かと考 える。 ・in vitro の系でも一度試してみたら如何でしょうか。白朮を研究の基礎にし た知見を大いに烏薬の薬の開発に継続してみて下さい。 ・成果を期待します。 ・アトラクチロンと類似化合物の側鎖基、構造活性、フラクション収率、作用 強度の相関を調査して下さい。
<p>3. 海藻及び多糖類 の薬効評価研究</p>	<p>①精製品で効果がなくなったということは、捨てられたものに強い活性物質が あるのでは？</p> <p>→検討予定</p> <p>②オオバコにあるプランタマジョサイド？（フラボノイド）は抗酸化作用強い が、それも関係しているのでは？</p> <p>→今回、低分子化合物はほとんど入っていない。</p> <p>③カラギーナンは色々使用されているが、サイリウムシードガムは入手可能な のか？</p>

	<p>→食品業界では使用され始めている。富山にも製造会社あり。</p> <p>【コメント】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アルコール吸収抑制にアミノ酸がものすごく効果あるが、多糖類以外は与えていないのか？エサにたんぱく質とか入っているのでは？ <p>同じ動物でアミノ酸の効果と多糖類の効果と比較したら面白いのでは？</p> <ul style="list-style-type: none"> ・サイリウムシードガムが入手可能ならば、富山の製薬企業でも活用してみたい。 ・目標を特化したらどうか。 ・純粋な研究の視点では焦点が絞れていないとの印象を与えるが、開発研究のスクリーニングとの視点であるので問題はないと考える。企業との共同研究であることから研究成果の活用の可能性も高いと期待される。是非とも、研究を発展させ特許に繋げて欲しい。 ・新たに得られる研究成果を権利化する方向で考えられたらどうでしょうか。 ・粘度、包水量との比較、相関
<p>4. 漢方製剤及び生薬製剤のキャピラリー電気泳動による品質評価法の確立</p>	<p>①CE はどの程度普及しているのか？</p> <p>→富山では知る限り 1 社。研究目的で持っていて品質管理には利用していない</p> <p>②CE による品質管理は今までの液クロに比べ利点は何か？それでしかできないことなど？</p> <p>→液クロは目的の物質だけの定量（一つのを精度よく）にはよいが、CE のメリットは、漢方薬などで多くの成分を検討することが可能な点。ただ、多くの情報をどのように活用するかが課題。</p> <p>③多変量解析で主成分 1 の中味、主成分 2 の中味がなにか？何を指標にすれば品質の評価につながるかが明確にならないのか？</p> <p>→今回図には示さなかったが多変量解析では何が要因で変動するかは明らかになっている。</p> <p>④CE による方剤研究は他で行われていないのか？</p> <p>→漢方方剤でも液クロ的な使い方（ターゲットを決めて測定）をしている報告は多くあるが、薬研では、CE のメリットを活かすために色々な情報を得て解析しようとしている。</p> <p>⑤漢方製剤そのもののフィンガープリントをつくるという狙いはないのか？</p> <p>→物質の同定まで行かなくてもパターンは各方剤で違ってきているので、パターンによるフィンガープリント決定は可能。</p> <p>【コメント】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・多変量解析で変動要因も明確ならメーカーも CE を利用するかも。 ・方剤の数やメーカーを考えたら、今回のような研究を多くの施設で行ったほうがよいのではないかと？ 薬研が中心になってメーカーを動かしたらよい。 ・局方では生薬を TLC でパターン化しようという動きもあるので、TLC よりも CE の方が有用であることを示していけばよいのでは。 ・CE の有用性を発表などでどんどんアピールしていったほうがよい。 ・他の機関にも CE を普及させたい。 ・漢方・生薬製剤の成分の迅速測定法の確立としては十分に評価できる研究である。ただし、漢方・生薬製剤の品質は薬効の保証のために必要なことである。天然薬物の宿命かもしれないが、品質評価の基準とすべき成分としてどれを選択するのかに対する考慮が重要であると思われる。(複数の) 基準成分の含量がどの範囲であれば薬効が保証されるのかの情報が必要と思われる (非常に難しい問題であるが) ・薬事研究所の基本的な研究としては相応しいと考えられます。 ・更なる応用に期待します。 ・多くの処方データに基づいて広く認知されようようにして下さい。 ・他製剤を更に進める。 ・J P 他掲載される様メーカー使用出来る様普及を計る
<p>5. トウキの育種試験</p>	<p>①色々な種類のトウキを育種して品質などにどのように関係してきているか？</p> <p style="padding-left: 40px;">→今年、エキス含量等を測定してから、有用な株を残していく。</p> <p>②トウキを薬用として用いるつもりか？薬草野菜として考えたらどうか？トウキの葉の部分の食用にすることは考えていないのか？</p> <p style="padding-left: 40px;">→現在、葉の部分は薬湯として風呂屋に売却している。</p> <p>【コメント】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・芽くり苗という方法は面白い。 ・芽くり苗によるクローンには興味があります。 ・トウキはせり科だから味も問題ないと思うし、葉をとればすぐに新芽が出てくるので食用の価値ある。 ・食品としての利用価値が高いと思われる。飲食業界ともタイアップして薬膳料理など活用したほうがよい ・新規性が欲しい。 ・トウキは、外観や収量のみでなく成分も重要な栽培品である。例えば、課題4を担当している医薬品試験課と共同して、系統による成分比較も平行して実施することが重要ではないであろうか。 ・地味な研究ですが、続行しつづける価値は充分あります。

	<ul style="list-style-type: none">・成功方法を県内に広め特産化推進するバイオ的方法も検討したら良い。・成分含量増、成分のみ取得もどうか？
--	--

6. 今後の対応

提出課題については、天産物からの薬理活性物質の検索、生薬成分の分析評価、薬用植物栽培法と多分野にわたっており、委員からの評価が分かれたものもありましたが、各委員からは種々の質問・意見をいただき、また、課題については普通以上の評価を頂きました。各委員からの貴重な提言を踏まえて、今後の研究に生かしより効率的な研究目的が達成できるよう努めてゆきたい。