

事業区分	経常研究(基盤)	研究期間	平成20年度～平成22年度	評価区分	事後評価
研究テーマ名	アルギン酸オリゴマーのほ乳類(マウス・ラット)に対する免疫賦活作用の研究				
(副題)	(アルギン酸オリゴマーの生理活性をヒトへ応用するための基礎資料を得る)				
主管の機関・科(研究室)名	研究代表者名	環境保健研究センター・環境科,生活化学科 横瀬 健,西川 徹			

<県総合計画等での位置づけ>

ながさき夢・元気づくりプラン (長崎県長期総合計画後期5か年計画)	競争力のあるたくましい産業の育成 5. 明日を拓く産業育成プロジェクト 今後成長が期待できる産業の集積・育成 産学官連携による共同研究と事業化の推進 知的財産戦略の推進
長崎県科学技術振興ビジョン	(2) 活力ある産業社会の実現 (必要性)地域ニーズ主導による推進

1 研究の概要(100文字)

アルギン酸オリゴマーのほ乳類(マウス・ラット)に対する生理活性作用について研究を行い、確認された生理活性をヒトへの適応へいち早く活かし、特定保健用食品及び医薬品等の開発を図るための基礎資料を得る。	
研究項目	分析手法 } '生体試料(血液、尿等)中のアルギン酸オリゴマー分析法の確立' 精製手法 } 生理活性の検討 } 'アルギン酸オリゴマー(以下、「AO」)の多様な生理 体内動態 } 活性の評価、及び産業への応用可能性の検討' 吸収促進 }

2 研究の必要性

1) 社会的・経済的背景及びニーズ 長崎県は長崎大学と共同で科学技術振興機構(文部科学省管轄機関)から提案公募型の研究資金を獲得した(平成13～17年)。この研究は「ミクロ海洋生物による海洋環境保全・生物生産に関する技術開発」として進められ、主たる成果としてAOの魚類(マハタ)及びほ乳類(マウス)への生理活性作用が確認されたところであるが、こうした長崎県独自の新技术を一早く実用化していく事が望まれており、ヒトを含んだ大型のほ乳類においてAOが生理活性を發揮することに対する期待は大きい。
2) 国、他県、市町、民間での実施の状況または実施の可能性 当研究にて使用するAOは長崎大学水産学部小田教授の特許である。当研究にて使用するAOでの研究は長崎大学水産学部で行われているのみであり、その他の研究報告はない。

3 効率性(研究項目と内容・方法)

研究項目	研究内容・方法	活動指標	H20	H21	H22	H23	H24	単位
	分析手法 1)溶媒 2)充填剤 3)グラジエント 4)イオン源条件 5)イオン源種類	アセトニトリル、メタノール、蒸留水 NH ₄ イオン交換樹脂2種、C8, ODS 溶液の比率:4種 温度、電圧、ガス圧 ESI(+), ESI(-)	目標	15				種類
			実績	17				
	精製手法	限外濾過、イオン交換樹脂、ODS、除タンパク	目標	2				種類
			実績	4				
	生理活性の検討	細胞増殖、抗悪性腫瘍効果、肝障害軽減、抗酸化活性、発毛効果、アトピー性皮膚炎	目標	3				種類
			実績	6				
	体内動態	肝臓、腎臓、血液、糞	目標	3				種類
			実績	4				
	吸収促進	リポソーム化、エマルジョン化、エステル化	目標	3				種類
			実績	3				

1) 参加研究機関等の役割分担

環境保健研究センターと長崎大学と連携した研究体制をとる。

環境保健研究センター：研究の全事業を担当

長崎大学：研究の指導、協力

2) 予算

研究予算 (千円)	計 (千円)	人件費 (千円)	研究費 (千円)	財源			
				国庫	県債	その他	一財
全体予算	31,036	27,220	3,816				3,296
20年度	10,501	9,181	1,320				800
21年度	10,343	9,063	1,280				1,280
22年度	10,192	8,976	1,216				1,216

過去の年度は実績、当該年度は現計予算、次年度以降は案
人件費は職員人件費の見積額

(研究開発の途中で見直した事項)

研究項目 2)検討対象の充填剤の種類を当初の3から4に、3)の比率を3種から4種に増やした。

研究項目 目標：限外濾過、充填剤を利用したAOの分析手法検討を追加した。

研究項目 病態適応の活動指標であるウイルス性肝炎(事前評価時)は、感染症対策の規制強化(法改正)によりマウス肝炎ウイルス(MHV)の入手が困難となった。また、予備段階の実験としてAOによる植物プランクトンの細胞増殖促進効果¹及びマウスの肝細胞障害の軽減作用の可能性が示唆された。したがって、事前評価時に活動指標とした高血圧よりも、これらの生理活性作用がより現実的に期待されるため、新たな活動指標として細胞増殖、及び肝障害軽減を検討することとした。

(途中評価後の見直し)

研究項目 抗酸化活性、発毛効果、アトピー性皮膚炎を追加した。

研究項目 糞を追加した。

4 有効性

研究項目	成果指標	目標	実績	H	H	H	H	H	得られる成果の補足説明等
				20	21	22	23	24	
	体内 AO 分析法の確立	1	1 ²		/	/	/	/	生体試料(マウス 血・尿)中 AO の同定法及び定量手法を確立した。
	AO の多様な生理活性の評価、及び産業への応用可能性の検討	1	1 ³⁴⁵				/	/	AO の多様な生理活性作用を評価し、その中で早期に産業への応用が期待できるものを選定することで、AO の製品化を目指した応用研究へつなげる。 (ほ乳類や魚類、植物などへの応用可能性を検討)

1) 従来技術・先行技術と比較した新規性、優位性

基本特許を追風に一早くヒトに対する投与設計の基本資料が得られる。

基本特許の周辺特許をおさえることで包括的な権利を得られる。

2) 成果の普及

研究成果の社会・経済への還元シナリオ

抗酸化活性、発毛効果、アトピー性皮膚炎については効果が見られなかったが、植物プランクトンの細胞増殖促進効果、マウスの肝細胞障害の軽減作用が確認できた。

本研究は先見的な研究であり、より大型のほ乳類に対する投与設計を行うに必要不可欠な基本データを得ることで、知的財産である特許を取得することにつながる。特許は長崎県の財産であり、それを基に県内外の企業や大学と連携することでAOの製品化につながり、社会に還元することができる。

研究成果による社会・経済への波及効果の見込み

社会・経済効果：健康食品の全体市場は年々増加しており、2010年度には3兆2,000億円規模の市場が見込まれている。本研究の成果を特定保健用食品へ応用することで、将来的に社会・経済への波及効果が期待できる。

(研究開発の途中で見直した事項)

有効性 の成果指標は「マウス・ラットへの投与設計の確立」を設定していたが(事前評価時)、研究を遂行していく中で新たに魚類や植物細胞への生理活性作用が発見された。したがって、成果をマウス・ラットだけに特定せず、AO の多様な生理活性作用を評価し、その中で、早期に産業への応用が期待できるものを選定することで、AO の製品化を目指した応用研究へつなげることとした。

種類	自己評価	研究評価委員会
事前	<p>(19年度) 評価結果 (総合評価段階: A) ・必要性 S 【背景・目的】 長崎県と長崎大学が取り組んだ「マイクロ海洋生物による海洋環境保全・生物生産に関する技術開発」の成果として、アルギン酸オリゴマー(AO)の魚類及びほ乳類への生理活性作用が認められている。この独自の技術をヒトへの適応へいち早く活かし、特定保健用食品及び医薬品等の開発を図るための基礎資料を得ることは妥当である。 【ニーズ】 特定保健用食品及び医薬品等のニーズは、昨今の健康志向とあいまって、家庭や職場、あるいは医療の現場でも極めて関心が高い。 【県での実施】 長崎県独自の新発見として生まれた当該成果は早期の実用化が望まれている。</p> <p>・効率性 A 【合理性・妥当性】 研究段階は、体内 AO 分析法の確立と投与設計の確立からなるが、AOの分析方法の確立が急がれる。 【従来技術との比較】 AOの生理活性作用をほ乳類に適用した事例はなく独自技術の開発となる。 【実施体制】 アルギン酸オリゴマーに関する知見を有する長崎大学と高度な分析技術や動物実験に対応可能な当センターが共同研究することは妥当である。</p> <p>・有効性 A 【成果】 AOの製法は長崎大学水産学部小田教授の特許であり、長崎大学と共同して行うことにより周辺特許を拡充できる可能性は高い。 【普及・実用化】 より大型のほ乳類に対する投与設計を行うに必要な不可欠な基本資料を得るため、本研究を先見的に実施する。</p> <p>・総合評価 A 効率性及び有効性における課題を解決し実施する。</p>	<p>(19年度) 評価結果 (総合評価段階: A) ・必要性 S 県はマリンバイオ研究に注力し、県の人材、研究的資産に立脚した重点研究であり、県(大学)の特許を利用して戦略的研究とする意義は大きい。県の産業振興に結びつくもので、必要性は高い。</p> <p>・効率性 A 研究期間を短くし、応用知財権への対応を急ぎ、早期に実現することが望まれる。商品企画について別途依頼する必要がある。</p> <p>・有効性 A 先行研究の情報を収集し、目的を明確にし、可能な限り加速的・効率的な研究展開を期待する。県独自の技術をもって出せる成果であり、その効果は産業や県全体のアピールにもなる。</p> <p>・総合評価 A センターの力を結集することで目的が早期に実現できるものと予想され、今後の発展が期待できる。事業化をサポートするしくみが必要である。</p>

	<p>対応</p>	<p>対応</p> <ul style="list-style-type: none"> ・スピードと製薬販売の時点でどれだけ長崎に利益が出るかということについては、特定保健用食品への展開を考えます。 ・市場性、実現性は疑問については、特定保健用食品への展開を第一に考えます。 ・応用知財権への対処を急ぎ早期に実現することが望まれることや商品企画については、特定保健用食品の開発につながる成果が得られた場合は期間内であっても申請し、早期開発につなげていきたい。また、特許性については、常時視野に入れていくこととし、研究に見通しが得られた段階でただちに県内のメーカーと協調します。 ・事業化をサポートする仕組みが必要であることについては、科学技術振興課や他機関とも協議し今後の柔軟な研究組織運営をはかります。
<p>途 中</p>	<p>(21年度) 評価結果 (総合評価段階: A)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・必要性 A 海洋県としての大型プロジェクト研究の成果を受けて、アルギン酸オリゴマー (AO) の生理活性を評価し活用しようとする研究であり、長崎県独自の技術をいち早く実用化していくべきとの観点から必要性は高い。 ・効率性 A 長崎大学水産学部の協力を得ながら、綿密な情報収集に基づき効率的に研究を進めている。マウスの血中・尿中の微量な AO の分析法を確立するなど、ほぼ計画通りの進捗を見せている。 ・有効性 A マウスの血中・尿中 AO 分析法の確立により、体内動態解明への見通しを得ている。また AO の生理活性のうち細胞増殖への効果確認の前段階の実験として、AO による植物プランクトンの増殖促進効果を確認している。 ・総合評価 A 現段階においても、マウス生体内の微量 AO の分析法確立、植物プランクトン増殖効果の確認など、新規性、独自性のある成果を挙げており、ほぼ計画どおり進捗している。これらの知的財産について権利を固めることで、魚類やより大型のほ乳類への適用につなげ、経済効果を期待できるものとする。 	<p>(21年度) 評価結果 (総合評価段階: A)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・必要性 A JST 地域結集型共同研究事業で得られた知財を活用しアルギン酸オリゴマーの人への生理活性作用の適用について研究する必要性は高い。 ・効率性 A 年度毎の研究目標は達成しているが、最終目標である生理活性作用の研究には時間を要すると考えられる。関係者のアドバイスを受けて研究を加速していただきたい。 ・有効性 A 研究成果としてアルギン酸オリゴマーの分析法を確立した点は評価する。今後の研究では、早急にアルギン酸オリゴマーの利活用の筋道を設定していただきたい。 ・総合評価 A 利用分野が他にも見出されているので本研究の最終目標を再整理され、効果的に研究を進めていただきたい。
	<p>対応</p>	<p>対応</p> <p>利用分野の新たな道筋が見出されたことに伴い、最終目標をマウス・ラットだけにとどめず、AO の多様な生理活性作用を評価し、その中で、早期に産業への応用が期待できるものを選定することで、AO の製品化を目指した応用研究へつなげる。</p>

<p>(23年度) 評価結果 (総合評価段階: A)</p> <p>・必要性 A アルギン酸オリゴマー(AO)は長崎県独自の技術であり、成果の早期実用化が望まれている。本研究において AO の新たな生理活性を見出したことにより、その価値はさらに高まっている。本成果は県の知財を推進し、ひいては産業振興に貢献できるため必要性が高い研究であった。</p> <p>・効率性 A 環境保健研究センターの人材、資材を横断的に活用し、さらに長崎大学水産学部との協力体制を築いたことで、計画どおりの成果を得ることができ、効率的に研究を遂行できた。</p> <p>・有効性 A AO の新たな生理活性を見出したことで、これまでにない新規性や独自性、商品価値を獲得できた。また、本成果は特許を出願しており、承認されれば実用化への大きな原動力となる。したがって本研究は有効性の高い研究であった。</p> <p>・総合評価 A 計画的どおりの成果を得ることができ、県の知財推進など価値のある研究が遂行できた。今後は本成果のさらなる推進と県への還元が課題である。</p>	<p>(23年度) 評価結果 (総合評価段階: A)</p> <p>・必要性 A 産業振興に貢献できるアルギン酸オリゴマーの有効性を活用するための研究であり、期待されるところが多く、必要度が高い研究であったと評価する。ただ、必要性は十分考えられるものの、計画に重要な医学的、薬学的側面があり、これらの点を検討する時間や体制が少し欠けていた。出口をイメージして進めるべきであった。</p> <p>・効率性 A 期待される機能性、生理活性作用は必ずしも期待どおりには見出せなかったものの、研究成果に応じて、臨機応変に内容を変え、効果のある機能を見つけており、実験室レベルでは成果を出していると評価する。ただし、タイトルに整合した成果ではなく、もう少し組織体制を整え、共同研究をさらに増やすことも必要であったと思われる。</p> <p>・有効性 B 素材を生かす試みとして新たな生理活性を見出したことを評価する。ただ、元々の目論見であったアルギン酸オリゴマーの免疫賦活に関しては難しいことが明確になった。また、実験室レベルの域を脱しておらず、実用化には多くの時間と実証試験が必要であり、大量生産はかなり厳しいが可能となれば有効性の高い研究といえる。</p> <p>・総合評価 A 当初の計画から一部それたものの、成果としては十分出しており、医薬品・健康食品等への応用が期待される。今後の発展を期待する研究として評価する。</p>
<p>対応</p>	<p>対応 分科会の評価結果を踏まえ、今後の研究に資する。</p>

総合評価の段階

平成20年度以降

(事前評価)

- S = 積極的に推進すべきである
- A = 概ね妥当である
- B = 計画の再検討が必要である
- C = 不相当であり採択すべきでない

(途中評価)

- S = 計画以上の成果をあげており、継続すべきである
- A = 計画どおり進捗しており、継続することは妥当である
- B = 研究費の減額も含め、研究計画等の大幅な見直しが必要である
- C = 研究を中止すべきである

(事後評価)

- S = 計画以上の成果をあげた

- A = 概ね計画を達成した
- B = 一部に成果があった
- C = 成果が認められなかった