

**ガーナ共和国**  
**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**  
**中間レビュー調査報告書**

平成 25 年 2 月  
( 2013 年 )

独立行政法人国際協力機構  
人間開発部

人間
J R
12-167

**ガーナ共和国**  
**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**  
**中間レビュー調査報告書**

平成 25 年 2 月  
( 2013 年 )

**独立行政法人国際協力機構**  
**人間開発部**

## 序 文

ガーナ共和国を含むアフリカ地域では、HIV及びトリパノソーマ症等の感染症の蔓延が深刻な問題となっています。また、アフリカ地域では近代的な保健医療サービスが農村部まで行き届かないことが多く、そのため伝統的な生薬治療が広く用いられていますが、これらの科学的効果の証明が不十分であることが課題として挙げられています。

このような背景の下、JICAは、2010年4月から2015年3月まで「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」を実施しています。同プロジェクトは「地球規模課題に対応する国際科学技術協力」として採択され、その目標は「共同研究を通じてガーナ研究機関のガーナ原産の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」ことです。

今般、同プロジェクトの中間時点の評価を行うことを目的として、2012年8月4日から8月19日までに中間レビュー調査団を派遣し、プロジェクトの進捗状況の確認及び評価5項目による評価を行いました。

本報告書は、同レビュー調査の結果を取りまとめたものです。

ここに、本調査にご協力いただきました内外関係者の方々に深く謝意を表するとともに、引き続き一層のご支援をお願いする次第です。

平成25年2月

独立行政法人国際協力機構

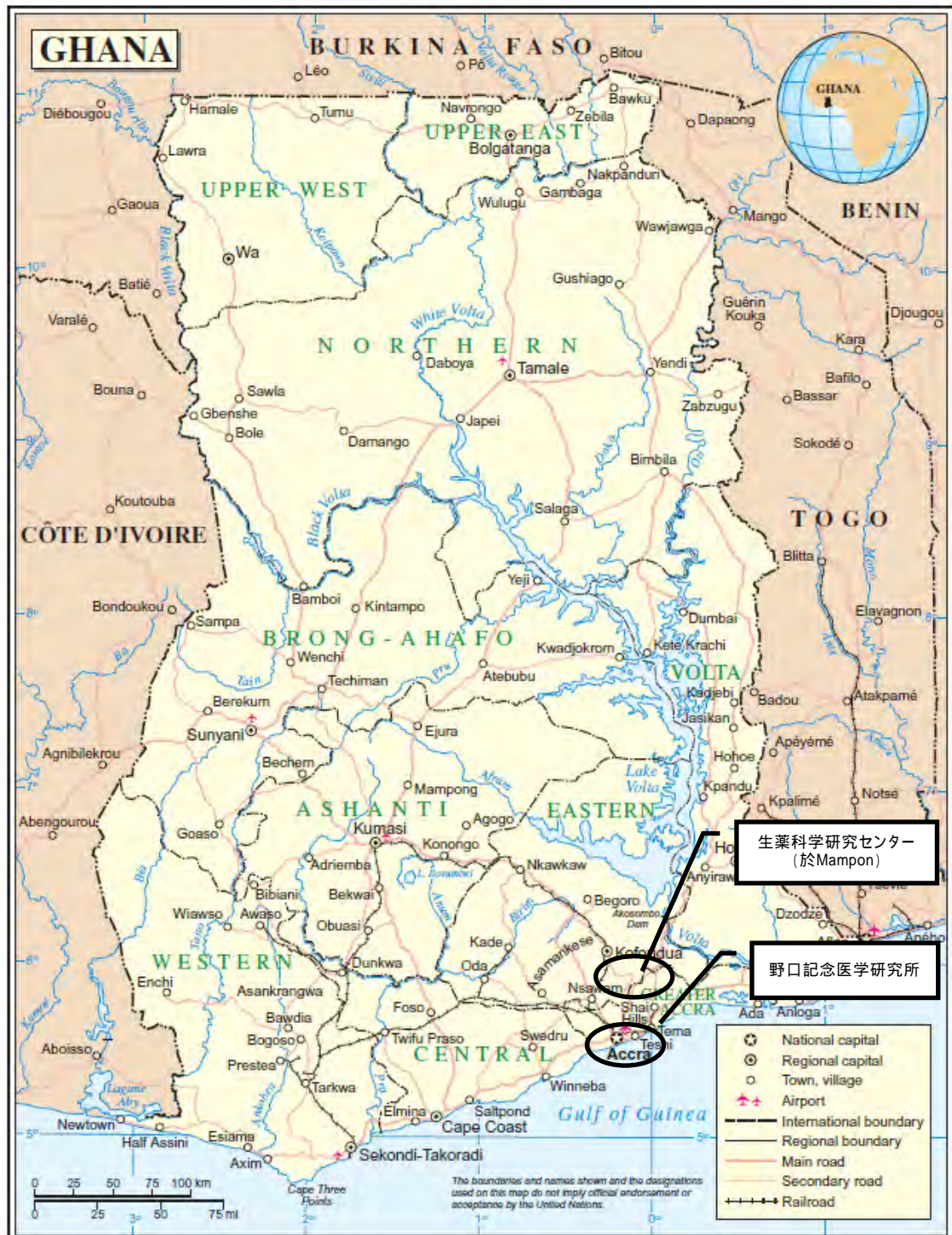
人間開発部部長 萱島 信子

# 目 次

序 文	
目 次	
プロジェクトの位置図	
写 真	
略語表	
評価結果要約表	
第 1 章 中間レビュー調査の概要	1
1 - 1 調査の背景・経緯	1
1 - 2 調査目的	1
1 - 3 合同レビュー調査団の構成	1
1 - 4 プロジェクトの枠組み	2
第 2 章 中間レビュー調査の方法	4
2 - 1 SATREPSにおけるプロジェクト評価の枠組みについて	4
2 - 2 JICAの評価方法	4
2 - 3 科学的視点からのJSTの評価方法	5
第 3 章 プロジェクトの実績と実施プロセス	7
3 - 1 投入	7
3 - 2 プロジェクトの実績	8
3 - 3 実施プロセスの検証	15
第 4 章 評価結果	16
4 - 1 妥当性	16
4 - 2 有効性	17
4 - 3 効率性	18
4 - 4 インパクト	19
4 - 5 持続性	21
4 - 6 結論	21
第 5 章 科学技術的視点からの評価（JST評価委員会による評価結果）	23
第 6 章 提言	29
添付資料	
1 . PDM	33
( 1 ) PDM Version 0 ( 2010年4月1日版 )	33

(2) PDM Version 0 (参考：和文版) .....	35
2 . 中間レビュー調査の日程 .....	37
3 . 評価グリッド .....	38
(1) 実施プロセスの検証 .....	38
(2) 評価5項目 .....	39
4 . 主要面談者リスト .....	42
5 . 投入実績表 .....	43
(1) JICA専門家派遣実績 (2010年～2012年) .....	43
(2) 本邦研修派遣実績 .....	44
6 . 協議議事録 (M/M) 署名済 .....	45

# プロジェクトの位置図



生薬科学研究センター  
(於Mampon)

野口記念医学研究所

## 写 真



野口記念医学研究所入口



野口記念医学研究所内のBSL-3実験室



プロジェクト関係者との協議



生薬科学研究センター視察



合同運営委員会



協議議事録署名後

## 略 語 表

略語	正式名称	日本語
BSL	Bio-Safety Level	バイオセーフティレベル
CSRPM	Centre for Scientific Research into Plant Medicine	生薬科学研究センター
FACS	Fluorescence-Activated Cell Sorter	蛍光活性化細胞選別装置
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施基準
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非（前） 臨床試験の実施基準
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
JCC	Joint Coordinating Committee	合同調整委員会
JST	Japan Science and Technology Agency	独立行政法人科学技術振興機構
NIU	Nagasaki International University	長崎国際大学
NMIMR	Noguchi Memorial Institute for Medical Research	野口記念医学研究所
ODA	Official Development Assistance	政府開発援助
PDM	Project Design Matrix	プロジェクト・デザイン・マトリックス
PO	Plan of Operation	活動計画
RA	Research Assistant	リサーチアシスタント
RF	Research Fellow	リサーチフェロー
SATREPS	Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development	地球規模課題対応国際科学技術協力
SOP	Standard Operating Procedures	標準作業手順書
TMDU	Tokyo Medical and Dental University	東京医科歯科大学



## 評価結果要約表

<b>1. 案件の概要</b>	
国名：ガーナ共和国	案件名：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
分野：保健・医療	援助形態：技術協力プロジェクト（地球規模課題国際科学技術協力事業）
所轄部署：人間開発部保健第一グループ保健第二課	協力金額：4億3,000万円（事前評価表作成時点）
協力期間	(R/D)：2010年4月1日～ 2015年3月31日
	先方関係機関：野口記念医学研究所、 生薬科学研究センター
	日本側協力機関：東京医科歯科大学、長崎国際大学
	他の関連協力：特になし
<p><b>1 - 1 協力の背景と概要</b></p> <p>2008年、ガーナ共和国（以下、「ガーナ」と記す）政府はわが国政府に対し、ガーナ原産薬用植物を用いたHIV潜伏感染及びトリパノソーマ症の治療剤の開発及びこれを通じてガーナの研究開発能力の強化を目的とする技術協力プロジェクトの実施を要請した。これに対しJICAは、「地球規模課題対応国際科学技術協力」（以下、SATREPS）の枠組みのもと、2009年8月に詳細計画策定調査を実施した。同調査結果に基づき、2010年4月1日、討議議事録（R/D）が署名された。現在JICAは、野口記念医学研究所（以下、野口研）及び生薬科学研究センター（以下、生薬研）をガーナ側カウンターパート研究機関、東京医科歯科大学及び長崎国際大学を日本側研究機関として、「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」（以下、本事業）を実施している。</p> <p><b>1 - 2 協力内容</b></p> <p>(1) プロジェクト目標</p> <p>共同研究を通じてガーナ研究機関のガーナ原産の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> <p>(2) 成果</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ガーナ原産の生薬抽出物中の新規化合物について、安全性、抗HIV活性及び構造活性相関が確認される。</li> <li>2) ガーナ原産生薬抽出物中の新規化合物について、安全性、抗トリパノソーマ活性及び構造活性相関が確認される。</li> <li>3) ガーナ原産の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のための実施体制が確立される。</li> </ol>	

(3) 投入（中間レビュー時点）

1) 日本側

- ・ JICA専門家派遣（長期専門家）：3名（抗ウイルス化合物専門家、抗寄生虫化合物専門家、業務調整専門家）、合計57.7人/月
- ・ その他の専門家（研究者）：延べ22名、合計8.2人/月
- ・ 機材供与：8,031万円（消耗品を除く、内容：超純水製造装置、高速液体クロマトグラフィ、蛍光顕微鏡等の研究機器）
- ・ 在外事業強化費：4,128万円（2012年6月末時点）
- ・ 携行機材費：746万円
- ・ 研修員受入：延べ人数6名、研修内容：ウイルス学、寄生虫学、薬学、毒性学、HPLC分析など、延べ期間282日

2) ガーナ国側

- ・ カウンターパート配置：野口研13名（所長、ウイルス学部門4名、寄生虫学部門4名、臨床病理学部門4名）、生薬研27名
- ・ 土地・施設提供：野口研内研究スペース及び事務スペース、生薬研内研究スペース
- ・ ローカルコスト負担：研究活動に必要な経常経費（水道、電気、固定電話費用など）、試薬・消耗品倉庫への電気工事費負担

2．評価調査団の概要

調査者	担当分野	氏名	所属
	団長・総括	小森 正勝	JICA人間開発部保健第一グループ保健第二課長
	協力企画	上野 修平	JICA人間開発部保健第一グループ保健第二課主任調査役
	評価分析	井上 洋一	(株)日本開発サービス調査部 主任研究員
	科学技術（感染症対策）*オブザーバー	倉田 毅	国際医療福祉大学塩谷病院教授
	科学技術（計画・評価）*オブザーバー	発 正浩	JST地球規模課題国際協力室 主任調査員

調査期間 2012年8月4日～2012年8月19日 評価種類：中間レビュー調査

3．評価結果の概要

3 - 1 実績の確認

(1) 成果1

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が、植物A由来3量体以上の物質（総称）Aにあることを見出した。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。中間レビュー調査以降では、この物質の使用等の厳密な試験が求められる。

HIV-1に対す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粗抽出物のスクリーニング

が遅れていたため、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、これらの問題はおおむね解決されることが期待されるため、プロジェクト期間終了までには上記スクリーニングの終了が見込まれている。

## (2) 成果2

中間レビュー調査時点で、日本原産薬用植物から2種の抗トリパノソーマ活性を示す化合物がリファレンス化合物として同定された。また、8種のガーナ産植物粗抽出物が強い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画分の分離に成功した。そのうち1種については $\alpha$ -tubulin発現抑制を介して鞭毛形成を阻害しており、作用機序としてアポトシス（プログラム細胞死）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予想以上に進捗しており、プロジェクト期間終了までに最終候補物質が決定される見込みは高い。

他方、抗トリパノソーマ活性を有する粗抽出物については、粗抽出物の段階で製品開発していくことも視野に入れて野口研で動物実験が開始されている。仮に「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できる。

## (3) 成果3

プロジェクト開始当初は研究機器や付属品、試薬、消耗品等の調達に一定の時間がかかったが、中間レビュー調査時点では必要な実験室環境がおおむね整備されている。また、標準操作手順書（SOP）は、野口研及び生薬研の各研究グループにおいて必要な実験系についておおむね整備されており、実験操作はSOPに規定された方法を遵守して実施されている。

野口研で月例会議が開催されており、各研究グループが研究の進捗、成果を報告している。これに加え、各研究グループは主任研究者に月例報告書を提出しており、定期的な進捗確認がなされている。

## (4) プロジェクト目標

中間レビュー調査時点において前臨床試験候補は決定していない。スクリーニングと同定という研究目的の特性から、プロジェクト期間終了までに指標である前臨床試験に供するだけの候補化合物の同定が保証されるわけではないものの、期待される化合物の絞り込みは特に抗トリパノソーマ活性を有する化合物の検索で順調に進捗している。

これまで行われた実験操作で必要な技術や知識の移転は、主としてリサーチアシスタント（RA）を対象に行われてきている。月例会議や月例報告書を通してリサーチフェロー（RF）の能力強化も図られている。

## 3 - 2 評価結果の要約

### (1) 妥当性

プロジェクトの妥当性は中間レビュー調査時点でも高く維持されている。

2008年12月の事前評価において確認されたガーナの保健政策及びターゲットグループの

ニーズ、また日本の援助政策とプロジェクト目標の一致に関し、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、中間レビュー調査時点においてもその一致性は維持されている。

先進諸国で開発された医薬品はガーナ国民にとっては非常に高価であり、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度が高い。この状況の下、ガーナと日本の研究機関が協力して、植物をもとにした薬効成分の探索・同定を行うことの意義は大きい。実際、ガーナにおいて、このよう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初めてである。

## (2) 有効性

中間レビュー調査時点でのプロジェクトの有効性はおおむね高いと考えられる。

実験操作技術やデータ収集・解析、一次レベルのデータ解釈・科学的考察はガーナ側が中心となって行っており、また現地滞在のJICA専門家が日常的に技術指導を行っている。抗HIV活性を示す化合物のスクリーニングは当初の予定よりも遅れているが、必要な実験操作技術はJICA専門家により適切に指導されている。抗トリパノソーマ活性物質検索については、計画された研究活動は順調に進捗しており、必要な実験技術も移転されている。また「生薬」としての製品開発も念頭において動物実験も開始されている。

他方、プロジェクト開始当初は生薬研での粗抽出物の調整スピードが遅く、野口研でのバイオアッセイ実施に影響を及ぼしていたが、長崎国際大学からの短期専門家派遣の際に詳細な検討を行った結果、現在は安定的なサンプル提供が可能となっている、また、長崎国際大学からの専門家が派遣されて以降、野口研毒性学部門では安定的な分析が行われている。

人材育成や組織能力強化の観点に関し、研究実施や本邦研修を通じてガーナ側研究者は多くの知識・技能を獲得しており、また必要な研究機器も整備されたことから、期間内にプロジェクト目標が達成される見込みは一定程度あるものと考えられる。

## (3) 効率性

予期しない外部要因により研究活動の円滑な実施に負の影響が生じたが、プロジェクトは中間レビュー調査まである程度効率的に実施された。

成果3に規定されるプロジェクト活動に従い、月例会議、各研究グループに課せられる毎月の進捗報告書提出、年1回のScientific Meetingなどを通じた研究の進捗管理は適切に実施されている。また、プロジェクト全体のモニタリングは年1回のJCCで行われており、日常的なプロジェクト運営は現地滞在のActing Leader (JICA専門家) やe-mailを通じて行われていることから、共同研究事業及びJICA技術協力プロジェクトとしての運営管理はおおむね適切と考えられる。

プロジェクトの開始当初、業務調整員専門家がガーナ着任後に直ちに機材調達が開始されたが、研究活動に必要な研究機器等の調達に想定以上の時間を要し、活動の円滑な実施に負の影響を及ぼす結果となった。また、ガーナ側研究施設設備の問題や供与機材の不具合、培養細胞のコンディション不良も効率的な研究活動の実施に影響を及ぼした。

#### (4) インパクト

プロジェクト実施によって、以下に示す正負のインパクトが確認または期待されている。

HIV研究、トリパノソーマ研究のそれぞれにおいて可能性がある粗抽出物や分画エキスが得られ、一部は化合物が特定されている。しかしながら、現時点で活性が認められる粗抽出物や分画エキスの精製を進めると、活性が減少もしくは消失する可能性もある。また、スクリーニングと同定という研究目的の特性から、プロジェクト期間終了までに指標となっている前臨床試験に供するだけの候補化合物の同定が保証されるわけではない。したがって、現時点において、本プロジェクトを通して得られた化合物が前臨床試験に供される可能性があるか否かを予測することは困難である。

他方、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うえでどのような質をもった化合物を最終候補物質とするのか、言い換えれば、本プロジェクトの枠組みのなかでどこまで研究が進めば是とするのかについて、中間レビュー調査以降できるだけ早い段階で明確に示すとともに、研究機関間で共通認識を得ておく必要がある。また、プロジェクトは既存の治療製剤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めざ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る。

#### (5) 持続性

プロジェクトによって生み出された便益の自立発展は、中間レビュー調査時点において一定程度見込まれる。

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エビデンス獲得に対する政策的重要性は維持されており、本事業終了後も継続することが見込まれる。

本プロジェクトを通じて薬用植物からの薬効成分抽出・精製や培養細胞を用いた有効性、毒性評価など多くの技術が移転されることが見込まれている。また、本プロジェクトを通じて多くの研究機材が整備されたことから、ある程度確立された技術については技術的持続性が一定程度得られるものと見込まれる。しかしながら、プロジェクト期間終了までに、将来の前臨床試験を念頭に置いた必要十分なデータがそろえられるよう、研究課題ごとの有効性、安全性の評価について、実験条件を含む試験内容、到達目標を具体的に検討していくことが求められる。また、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。

### 3 - 3 効果発現に貢献した要因

#### (1) 計画内容に関すること

中間レビュー調査時点で計画内容に関する促進要因は特に観察されていない。

#### (2) 実施プロセスに関すること

本事業では、中間レビュー調査までに各研究グループから延べ6名のガーナ人研究者が本邦研修に派遣された。研究活動実施に必要な多くの技術を獲得し、帰国後は研究室内で同僚に技術移転している。したがって、本邦研修はガーナ研究機関における研究活動の推進

に貢献していることが認められる。

### 3 - 4 問題点及び問題を惹起した要因

#### (1) 計画内容に関すること

ガーナ政府のスタッフ雇用に関する制限等により、本プロジェクトで実施する実験に十分な時間を割けるガーナ側スタッフの確保が困難であったため、プロジェクト開始当初は研究活動の円滑な実施に影響があった。そのため、プロジェクト雇用のRAを配置し、研究活動の円滑な実施を促進した。

機材調達業務は、業務調整員専門員がガーナ着任後に直ちに開始されたが、研究活動に必要な研究機器等の調達には想定以上の時間を要し、研究活動の円滑な実施に負の影響を及ぼす結果となった。

#### (2) 実施プロセスに関すること

生薬研では水道水の供給に問題が生じているため、研究活動に必要な純水の確保が困難であった。したがって、これまでは生薬研が外部から水を購入することで対応してきている。また、生薬研では、頻繁に起こる停電や電圧変動による機器障害が危惧されている。研究機器は無停電装置や電圧安定装置により守られているが、特に電圧安定装置が頻繁に壊れる状況にある。したがって、本プロジェクトの終了までに、ガーナ側は生薬研施設全体の電力・電圧制御システムを改善することが求められる。

### 3 - 5 結論

投入の遅れや施設の問題、また抗ウイルスと抗寄生虫の研究活動の間で進捗の差が見られるものの、プロジェクト全体としてのこれまでの進捗は適切である。対象とする薬用植物は採集され、基本的な人員、機器類も配置されてきている。研究グループ間の進捗の差があるものの、必要な研修が行われ、ほぼすべての薬用植物について分析が開始されている。その結果、それぞれの研究課題において、幾つかの前臨床試験候補となる可能性がある化合物や抽出物が見つかっている。

### 3 - 6 提言

(1) プロジェクトは、ガーナ側若手研究者に対して、研究室内の実験技術、データ収集・解析、一次レベルのデータの解釈及び科学的考察などに関する能力構築を引き続き行うことが望まれる。

(2) プロジェクトの円滑かつ効果的な実施のため、日本・ガーナ国間及び現地日本人専門家間のコミュニケーションが強化されることが望ましい。現地日本人専門家は、週1回程度でも顔を合わせる機会・会合をもつことが望ましい。また、ガーナ側のさらなる組織的能力強化のため、日本側研究機関は、本プロジェクトに関連する研究者をガーナに派遣し、ガーナ側との直接的なコミュニケーションを促進することが望まれる。

- (3) 野口研と生薬研においては機密保持の観点から別々のコード番号が使用されているが、同一のコード番号が使用されている野口研内の研究グループ間においては、情報共有の強化を検討していくことが望まれる。
- (4) BSL3実験室の安定的な稼働は、本プロジェクトの研究活動に加えて西アフリカ地域の感染症対策にとっても重要である。野口研と日本側は、その安定的な稼働及び適切なメンテナンスの重要性を認識することが望ましい。また、生薬研においては、プロジェクトが電圧安定装置を継続的に購入する間に、ガーナ側において施設の電力・電圧制御システム改善のための必要措置の検討が開始されることが望まれる。
- (5) プロジェクトは、これまでの進捗を踏まえて、各研究課題についてどのような質をもった化合物を最終候補物質とするのか、言い換えれば本プロジェクトの枠組みのなかでどこまで研究が進めば是とするのかについて明確にするとともに、研究機関間で共通認識を得ておくことが望ましい。また、プロジェクトは既存の治療製剤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めざ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る。
- (6) 本事業では、前臨床試験は製薬企業のもとで進められることが想定されており、また必須であると考えられるため、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ことが望ましい。

# 第1章 中間レビュー調査の概要

## 1 - 1 調査の背景・経緯

ガーナ共和国（以下、「ガーナ」と記す）では、主要な感染性疾患に対して標準的な治療及びケアのガイドラインは整備されつつあるものの、地方における医療機関へのアクセスの悪さや高額な医療費等により、実際の保健医療サービスが多くの人々にまで行き届いておらず、一般に生薬治療が広く受けられている。また、ガーナを含むアフリカ地域の多くの国ではHIV/エイズやトリパノソーマ症の蔓延が深刻な問題をもたらしているが、HIV潜伏感染やトリパノソーマ症に対する有効な薬物療法は確立されていない。したがって、ガーナにおいては薬用植物などに由来する安価で効果的な新規治療薬の開発が求められていた。

かかる状況のもと、ガーナ政府はわが国政府に対して、ガーナ原産の生薬（薬用植物）を材料としたHIV潜伏感染及びトリパノソーマ症の治療製剤の開発を通して、ガーナの研究能力強化を目的とした技術協力プロジェクトの実施を要請した。これに対しJICAは、「地球規模課題対応国際科学技術協力事業」（Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development : SATREPS）の枠組みのもと、野口記念医学研究所（Noguchi Memorial Institute for Medical Research : NMIMR）及び生薬科学研究センター（Centre for Scientific Research into Plant Medicine : CSRPM）をガーナ側研究機関カウンターパート機関、東京医科歯科大学及び長崎国際大学を日本側研究機関として2010年4月1日から5年間の予定で「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」（以下、本事業）が開始されている。

今回の中間レビュー調査では、プロジェクト開始から2年4カ月が経過した本事業の活動内容、成果及びプロジェクト目標について、評価5項目（妥当性、有効性、効率性、インパクト、持続性）に基づいてレビューし、プロジェクト後半の課題の確認及び今後の方向性について合意することを目的としている。

## 1 - 2 調査目的

中間レビュー調査の目的は以下に示すとおりである。

- (1) PDMに基づいてプロジェクトの中間段階における進捗をレビューし、評価5項目の評価基準に従って評価時点でのプロジェクト成果を評価する。
- (2) プロジェクトの成果及び目標に対する促進要因及び阻害要因を検討する。
- (3) 上記の分析結果に基づいてガーナ側と共同で残りのプロジェクト期間での活動方針について協議する。
- (4) 今後のプロジェクト目標の達成に向けた提言を行う。
- (5) 合同中間レビュー報告書に調査結果を取りまとめる。

## 1 - 3 合同レビュー調査団の構成

中間レビュー調査は、JICA及び4名のガーナ側評価委員と合同で実施した。合同レビュー調査チーム（以下、レビューチーム）の構成は以下のとおりである。

なお、ガーナにおける現地調査には、SATREPSの枠組みのなかで日本国内での研究を支援している独立行政法人科学技術振興機構（Japan Science and Technology Agency : JST）が2名の調査団員を派遣し、独自の評価調査を行うとともに、専門的見地から研究活動に対する技術的な助言を行った。



<日本側>

担当分野	氏名	所属	現地派遣期間
団長・総括	小森 正勝	JICA 人間開発部 保健第一グループ 保健第二課長	2012年8月11日～17日
協力企画	上野 修平	JICA 人間開発部 保健第一グループ 保健第二課 主任調査役	2012年8月9日～17日
評価分析	井上 洋一	(株)日本開発サービス 調査部 主任研究員	2012年8月5日～17日
科学技術(感染症 対策)	倉田 毅	国際医療福祉大学 塩谷病院 教授 (オブザーバー)	2012年8月11日～15日
科学技術(計画・ 評価)	発 正浩	JST地球規模課題国際協力室 主任調査員 (オブザーバー)	2012年8月11日～17日

<ガーナ側>

氏名	所属
Dr. Regina Appiah-Opong	Acting Head, Department of Clinical Pathology, NMIMR
Dr. W.K. Anyan	Research Fellow, Department of Parasitology, NMIMR
Dr. J.A.M Brandful	Senior Research Fellow, Department of Virology, NMIMR
Dr. Alfred Appiah	Deputy Director, CSRPM

評価調査は、2012年8月5日から17日にかけて実施され、サイト視察、インタビュー、プロジェクト報告書等の関連文書レビューを行った（付属資料2）。

#### 1 - 4 プロジェクトの枠組み

最新PDMであるVersion 0に示されるプロジェクトの要約（プロジェクト目標、成果、活動）を以下に示す。

##### 【最新のPDM（2010年4月1日、Version 0）】

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。
成果	<p><u>成果1</u> ガーナ原産生薬抽出物の新規化合物について、安全性、抗HIV活性及び構造活性相関が確認される。</p> <p><u>成果2</u> ガーナ原産生薬抽出物の新規化合物について、安全性、抗トリパノソーマ活性及び構造活性相関が確認される。</p> <p><u>成果3</u> 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のための実施体制が確立される。</p>
活動	<p><u>活動1</u> 1-1 ガーナ原産の候補植物からの候補化合物（プロシアニジン及びホルボールエステル類など）の粗抽出方法を確立する。</p>

- 1-2 抗HIV活性を有する粗抽出物及び分離化合物の安全性を立証する。
- 1-3 植物粗抽出物の抗HIV活性スクリーニングに用いるバイオアッセイ系を確立する。
- 1-4 プロジェクトで確立したバイオアッセイ系を用い、HIV-1複製抑制効果、HIV-1に対する抑制性宿主因子発現活性化効果、潜在プロウイルス発現活性化効果を有する粗抽出物を同定する。
- 1-5 粗抽出物中から抗HIV-1活性を有する新規化合物を分離精製する。
- 1-6 得られた化合物の構造活性相関及びウイルス学的作用機序を解析する。
- 1-7 抗HIV活性物質を高濃度に含有する植物を繁殖させるための手法を開発する。

#### 活動2

- 2-1 ガーナ原産の候補植物からの候補化合物（没食子酸及びクルクミンなど）の粗抽出方法を確立する。
- 2-2 抗トリパノソーマ活性を有する粗抽出物及び分離化合物の安全性を立証する。
- 2-3 植物粗抽出物の抗トリパノソーマ活性スクリーニングに用いるバイオアッセイ系を確立する。
- 2-4 プロジェクトで確立したバイオアッセイ系を用い、トリパノソーマ原虫の増殖抑制効果、形態変化誘導効果を有する粗抽出物を同定する。
- 2-5 粗抽出物中から抗トリパノソーマ活性を有する新規化合物を分離精製する。
- 2-6 得られた化合物の構造活性相関を解析し、細胞表現型への影響を究明する。
- 2-7 抗トリパノソーマ活性物質を高濃度に含有する選抜植物を繁殖するための手法を開発する。

#### 活動3

- 3-1 研究活動実施のための実験室環境が整備される。
- 3-2 研究課題ごとの標準操作手順書（SOP）を整備する。
- 3-3 研究の進捗、成果、安全管理について協議するための研究グループミーティングを定期的に招集する。
- 3-4 研究グループリーダーはプロジェクトコーディネーターを介して月例研究進捗報告書をプロジェクトダイレクター及びチーフアドバイザーへ提出する。
- 3-5 研究運営年間計画書を作成する。

## 第2章 中間レビュー調査の方法

### 2 - 1 SATREPSにおけるプロジェクト評価の枠組みについて

SATREPSはJSTによる日本国内での技術的・財政的研究支援とJICAによる現地での技術協力プロジェクト実施協力が連携して推進されることから、評価活動実施の効率性にかんがみて、現地調査はJSTとJICAが連携、協力して実施される。

JSTは地球規模課題の解決に資する研究成果、科学技術水準の向上の観点から日本国内及び相手国を含めた国際共同研究全体の評価を行う。また、JICAはプロジェクト運営の一環として、政府関係者・研究代表者を含めた先方協力機関等と共同でODA事業として相手国における人材育成、能力強化及び開発課題に対する貢献の観点から評価（レビュー）を実施する。

### 2 - 2 JICAの評価方法

中間レビュー調査は「JICA事業評価ガイドライン」（2010年6月）に沿って実施された。実績・実施プロセスの確認と5項目評価を行うための調査項目について具体的な方法を検討するため、評価設問、必要な情報・データ、情報源、データ収集方法について一覧表で示した評価グリッド（付属資料3）を作成した。

評価チームのメンバーは評価グリッドに基づき、カウンターパート研究者や各関係機関、JICA専門家に対して質問票配布やインタビューを実施し、プロジェクトのレビューを実施した。主要面談者は付属資料4を参照のこと。

PCMの常法にのっとり、最新のPDM version 0に基づいて指標の達成度を含めたプロジェクト実績を確認し、評価5項目での評価分析を行った。合同レビューチームは、評価結果を合同レビュー報告書に取りまとめた。

本中間レビューに用いた評価5項目の概説を以下の表－1に示す。

表 - 1 評価5項目の概説

評価5項目	概説
妥当性	プロジェクトの目標（PDMのプロジェクト目標、上位目標）が、受益者のニーズと合致しているか、援助国側の政策と日本の援助政策との整合性はあるかといった、「援助プロジェクトの正当性」を検討する。中間レビュー調査での妥当性評価は、現状・実績に基づいて検証作業を行う。
有効性	PDMの「プロジェクトの成果」の達成度合いと、それが「プロジェクト目標」の達成にどの程度結びついたかを検討する。中間レビュー調査での有効性評価は、評価の必要性・可能性に応じて検証作業を行う。
効率性	プロジェクトの「投入」から生み出される「成果」の程度を把握する。各投入のタイミング、量、質の適切度を検討する。中間レビュー調査での効率性評価は、現状・実績に基づいて検証作業を行う。
インパクト	プロジェクトが実施されたことにより生じる直接・間接的な正負の影響を検討する。中間レビュー調査でのインパクト評価は、評価の必要性・可能性に応じて検証作業を行う。
持続性	援助が終了した後も、プロジェクト実施による便益が持続されるかどうか、持続性に必要な要素を見極めつつ、プロジェクト終了後の持続性の見通しを検討する。中間レビュー調査での持続性評価は、予測・見込みに基づいて検証作業を行う。

## 2 - 3 科学的視点からのJSTの評価方法

### 【JST中間評価の評価項目】

JST評価項目	主な視点	備考
プロジェクト(研究課題)のねらい	<ul style="list-style-type: none"> <li>地球規模課題解決に資する重要性</li> <li>科学技術・学術上の独創性・新規性</li> </ul>	研究内容に変更あれば、中間評価で実施。
国際共同研究目標の達成	<ul style="list-style-type: none"> <li>プロジェクト期間中の成果目標の達成度と成果内容</li> </ul>	中間評価・事後評価で実績に基づき評価。
国際共同研究(活動)の運営体制	<ul style="list-style-type: none"> <li>研究運営体制</li> <li>研究費管理</li> <li>コンプライアンス</li> </ul>	中間評価・事後評価で評価。
科学技術の発展と今後の展望	<ul style="list-style-type: none"> <li>地球規模課題並び相手国側への科学技術向上への貢献</li> <li>知的財産、論文・学会発表等(投稿先、引用数)、成果品等</li> <li>科学技術的成果の重要性(国内外の類似研究との質的比較)</li> <li>日本における科学技術の今後の展開・発展性</li> <li>日本の研究手法・制度・規格の普及など日本の科学技術がもたらした影響・効果</li> <li>日本人人材の育成(若手、グローバル化対応)</li> </ul>	事後・追跡評価で評価実施。 中間評価で見込みを含め評価。
成果の活用・普及持続的研究活動等への貢献	<ul style="list-style-type: none"> <li>人的交流の構築(留学生、研修、若手の育成)</li> <li>相手国側研究機関あるいは研究者の自立性・自主性</li> <li>社会実装、政策等への反映</li> <li>成果を基とした研究・利用活動の持続的発展</li> </ul>	事後・追跡評価で評価。 中間評価で見込みを含め評価。

#### (1) 国際共同研究の進捗状況について

- ・当初の研究計画から見た進捗状況や達成度等はどうか
- ・新たな方向性や方針変更等、当初計画では想定されていなかった新たな展開が生じたか
- ・成果の科学的・技術的インパクト、国内外の類似研究と比較したレベルや重要度はどうか(質的な視点から)

#### (2) 国際共同研究の運営体制について

- ・研究チームの体制・遂行状況や研究代表者のリーダーシップは適当か
- ・研究費の執行状況は効率的・効果的か(各グループの研究費は有効に執行されているか、購入機器は有効に活用されているかなど)
- ・コンプライアンスに基づいた国際共同研究が実施されているか

#### (3) 科学技術の発展と今後の研究について

- ・今後の研究の進め方は適当か(研究の方向性、相手国との協力状況、研究実施体制、研究費)
- ・今後見込まれる成果について(地球規模課題並び相手国側への科学技術向上への貢献、日本における科学技術の今後の展開・発展性、日本の研究手法・制度・規格の普及など日本の科学技術がもたらした影響・効果、成果の社会的なインパクトの見通しを含む)

- ・日本人人材の育成を実施しているか（日本人若手研究人材の育成、グローバル化に対応した日本人人材の育成など）

(4) 持続的研究活動等への貢献の見込みについて

- ・人的交流の構築がどのように見込まれるか（相手国側研究機関あるいは研究者の自立性・自主性）
- ・成果を基とした研究・利用活動が持続的に発展していく見込みがあるか（政策等への反映、成果物の利用など）

**【JST評価に際して】**

- (1) JST評価は、研究代表者による提供情報に基づき、国内領域別委員（評価者）による評価会において絶対評価で行う。
- (2) 国内領域別委員（評価者）が利害関係者である場合は、評価に加わることはできない。利害関係者の範囲は、以下のとおり。
  - ・被評価者と親族関係にある者
  - ・被評価者と大学においては同一の学科（大学院においては研究科の専攻をいう）に所属している者、独立行政法人等の研究開発機関においては同一の機関に所属している者、民間企業においては同一の企業（完全子会社は同一の企業とみなす）に所属している者
  - ・緊密な共同研究を行う者（例えば、共同プロジェクトの遂行、共著研究論文の執筆、同一目的の研究メンバー、あるいは被評価者の研究課題のなかでの研究分担者など、被評価者と実質的に同じ研究グループに属していると考えられる者）
  - ・被評価者と密接な師弟関係あるいは直接的な雇用関係にある者
  - ・被評価者の研究課題と直接的な競争関係にある研究を行っている者
  - ・その他機構が利害関係者と判断した者なお、上記以外の場合であっても、利害関係を有すると自ら判断する場合には、評価に加わることはできない。
- (3) 評価会に先立ち、評価者は、評価用資料（研究代表者作成の研究実施報告書等）にあらかじめ目を通す。
- (4) 評価は、これまでの年次報告書、サイトビジット、シンポジウム、年次報告会等により把握している進捗状況、評価用資料、評価会での研究代表者によるプレゼンテーション及び意見交換などを総合的に勘案して行う。

研究代表者に対して、評価結果を公表する前に、評価結果案について事実誤認がないか等の確認を行う。

## 第3章 プロジェクトの実績と実施プロセス

### 3-1 投入

#### (1) 日本側投入実績

以下に、2012年8月現在のプロジェクトに対する日本側からの投入を示す。  
詳細は付属資料5を参照のこと。

構成	投入
JICA専門家の派遣	JICA長期専門家：3名（抗ウイルス化合物専門家、抗寄生虫化合物専門家、業務調整）、合計57.7人/月 その他の専門家（研究者）：延べ22名、合計8.2人/月
資機材の提供	総額（円）：8,031万4,955円（消耗品を除く） 内容：超純水製造装置、高速液体クロマトグラフィー（HPCL）、蛍光顕微鏡等の研究機器
本邦研修	延べ人数：6名 研修内容：ウイルス学、寄生虫学、薬学、毒性学、HPLC分析など 延べ期間：282日
現地活動費	在外事業強化費：4,128万5,052円（2012年6月末時点）

#### (2) ガーナ側投入実績

以下に、2012年1月現在のプロジェクトに対するガーナ側からの投入を示す。  
詳細については付属資料5を参照のこと。

構成	投入
カウンターパート配置	NMIMR：13名（所長、ウイルス学部門：4名、寄生虫学部門：4名、臨床病理学部門：4名） CSRPM：27名
施設及び資機材	NMIMR内 事務スペース NMIMR臨床病理学部門内 研究スペース NMIMRウイルス学部門内 研究スペース NMIMR寄生虫学部門内 研究スペース CSRPM内 研究スペース 研究に必要な既存の研究機器類
現地活動費	研究活動に必要な経常経費（水道、電気、固定電話費用など） 試薬/消耗品倉庫への電気工事費負担

### 3 - 2 プロジェクトの実績

#### (1) プロジェクト活動の実績

成果に係るプロジェクト活動実績を以下に示す。

【成果1】	
ガーナ原産薬抽出物から新規物質が同定され、安全性、抗HIV活性及び構造活性相関が解明される。	
活 動	達成事項
1-1. ガーナ原産の候補植物からの候補化合物(プロシアニジン及びホルボールエステル類など)の粗抽出方法を確立する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>候補植物は、ガーナの伝統医療で使用されている薬用植物のなかから、抗ウイルス効果または抗寄生虫効果が期待される植物(約100種類)をリストアップし、調査の対象として決定した。</li> <li>2010年9月CSRPMにて、日本・ガーナ双方の話し合いで、ガーナ原産の候補植物(約100種類)からの粗抽出エキスの調製方法は、50%含水エタノールを用いた浸出とすることで合意した。プロシアニジンは水溶性フラボノイド、ホルボールエステルはジテルペノイドのエステル体で、それぞれ水、高極性有機溶媒によく溶ける。50%含水エタノールを抽出溶媒に用いることで候補化合物の構造類縁体も抽出可能である。またエタノールの割合はプロシアニジンのように候補が決まっている場合は100%エタノールを用いる工夫も行っている。</li> <li>このように、中間レビュー時点までにプロシアニジンやホルボールエステル類などを含む標的化合物の抽出方法はおおむね確立している。</li> </ul>
1-2. 抗HIV活性を有する粗抽出物及び分離化合物の安全性を立証する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>粗抽出物、分画サンプル、及び分離化合物の毒性確認試験はNMIMR毒性学部門にて実施されている。2012年7月末までに、82の粗抽出物の毒性レベル確認が終了しており、IC50値をもとに毒性レベルを4段階(100 µg/mL以下: +++, 100~500 µg/mL: ++, 500~1250 µg/mL: +, 1250 µg/mL以上: -)に分けて、Monthly meetingでデータを報告している。</li> </ul>
1-3. 植物粗抽出物の抗HIV活性スクリーニングに用いるバイオアッセイ系を確立する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>①HIV-1複製抑制効果、②HIV-1に対する抑制性宿主因子発現活性化効果及び③潜在プロウイルス発現活性化効果のそれぞれ3つ効果を測定する実験系を東京医科歯科大学にて確立し、NMIMRウイルス学部門へ技術移転した。</li> </ul>
1-4. プロジェクトで確立したバイオアッセイ系を用い、HIV-1複製抑制効果、HIV-1に対する抑制性宿主因子発現活性化効果、潜在プロウイルス発現活性化効果を有する粗抽出物を同定する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>上記①、②、③について現在も同定する作業を継続中。以下にそれぞれの結果を示す。 <ul style="list-style-type: none"> <li>20種の植物粗抽出物に対してHIV-1複製抑制効果を試験したが、二次スクリーニングへの候補はいまだ見つからない。</li> <li>3種の植物粗抽出物に対してHIV-1に対する抑制性宿主因子発現活性化効果を試験したが、二次スクリーニングの候補はいまだ見つからない。</li> <li>60種の植物粗抽出物に対して潜在プロウイルス発現活性化効果を試験し、うち7種が候補として挙がっている。今後、さらなる分画化及び二次スクリーニングへ移行する予定。</li> </ul> </li> </ul>

<p>1-5.粗抽出物中から抗HIV-1活性を有する新規化合物を分離精製する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 中間レビュー時点では、植物粗抽出エキスにHIV複製を抑制する活性を示すものは得られていないが、活性を有する化合物の分離精製方法は、抗トリパノソーマ活性を有する化合物の分離精製に順じ、長崎国際大 (NIU) で行っている。まず、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、その後は化合物の特徴によって使用するゲルを選択する。芳香族系化合物の分離はDiaion HP、その他の低分子化合物の分離はSephadex LH-20または逆相ゲルを用いる。分離が困難な化合物は、CSRPMに2012年7月に設置された分取HPLCを用いて、単一化合物まで精製を行う計画である。</li> <li>・ 潜伏プロウイルス発現活性化効果を有する7種の粗抽出物のうち植物Aに含まれる物質 (総称) Aに潜伏プロウイルスの活性化能があることを突き止めた。長崎国際大学にて物質 (総称) Aの更なる分離精製が進められている。</li> </ul>
<p>1-6.得られた化合物の構造活性相関及びウイルス学的作用機序を解析する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 植物Aから得られた物質 (総称) Aのうち三、四、五量体及び多量体にJurkat細胞のNF-kappaB経路を一過的に活性化する効果があることがヒトJurkat T細胞株レポーターアッセイで確認された。NF-kappaB経路の活性化を特異的に抑制する。</li> <li>・ 抗HIVを有する化合物に関して構造が決定した後は、400メガヘルツNMR、LC-TOF-MSを用いてNMIMRウイルス部門研究員、JICA専門家と抗HIV活性データと構造活性相関解析を行う計画である。</li> </ul>
<p>1-7.抗HIV活性物質を高濃度に含有する植物を繁殖させるための手法を開発する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 現時点では抗HIV活性物質を高濃度に含有する植物は得られていないが、茎頂培養、カルス培養、各種植物ホルモンを用いたマイクロプロパゲーション (試験管内培養法) を用いた優良品種選抜繁殖法が確立しており、適用可能である。</li> </ul>

<p><b>【成果2】</b> ガーナ原産生薬抽出物から新規物質が同定され、安全性、抗トリパノソーマ活性及び構造活性相関が解明される。</p>	
<p>活動</p> <p>2-1.ガーナ原産の候補植物からの候補化合物 (没食子酸及びクルクミンなど) の粗抽出方法を確立する。</p>	<p>達成事項</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 候補植物は、ガーナの伝統医療で使用されている薬用植物の中から、抗ウイルス効果または抗寄生虫効果が期待される植物 (約100種類) をリストアップし、調査の対象として決定した。</li> <li>・ 2010年9月CSRPMにて、日本・ガーナ双方の話し合いで、ガーナ原産の候補植物 (約100種類) からの粗抽出エキスの調製方法は、50%含水エタノールを用いた浸出とすることで合意した。50%含水エタノールを抽出溶媒に用いることで候補化合物の構造類似体も抽出可能である。</li> <li>・ これまでガーナ産薬用植物約100種 (全体の7割程度) について、その50%含水エタノール粗抽出物をCSRPM単独で調製し、NMIMR各分野へ送付している。月単位10以上の粗抽出物をコンスタントに送付できており、さらには活性が検出された粗抽出物についてはその分画をCSRPM単独で実施できている。</li> <li>・ このように、中間レビュー調査時点までに没食子酸及びクルクミンなどを含む標的化合物の抽出方法はおおむね確立している。</li> </ul>



<p>2-2.抗トリパノソーマ活性を有する粗抽出物及び分離化合物の安全性を立証する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>粗抽出物、分画サンプル、及び分離化合物の毒性確認試験はNMIMR毒性学部門にて実施されている。2012年7月末までに、82の粗抽出物の毒性レベル確認が終了しており、IC50値をもとに毒性レベルを4段階（100 μg/mL以下：+++、100～500 μg/mL：++、500～1250 μg/mL：+、1250 μg/mL以上：-）に分けて、Monthly meetingでデータを報告している。これまでに試験した110種類の粗抽出物のうち8種で強力な抗トリパノソーマ活性が認められた。その毒性についてNMIMR毒性学にて試験されたが、いずれもその有効濃度においてヒト細胞への特筆すべき毒性はないことが確認されている。</li> </ul>
<p>2-3.植物粗抽出物の抗トリパノソーマ活性スクリーニングに用いるバイオアッセイ系を確立する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>東京医科歯科大学でAlamar blueを用いたin vitroスクリーニングシステムを確立し、NMIMR寄生虫学部門に技術移転した。</li> </ul>
<p>2-4.プロジェクトで確立したバイオアッセイ系を用い、トリパノソーマ原虫の増殖抑制効果、形態変化誘導効果を有する粗抽出物を同定する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>現在までにCSRPMより送付された粗抽出物約110種すべてについてNMIMR寄生虫学にて抗寄生虫活性を試験し、その再現性についても厳密に解析した。その結果、約30%の粗抽出物で抗寄生虫活性が検出され、なかでも8種の粗抽出物は陽性対象Berberineと同等かそれ以上の活性を有していることが確認された。</li> <li>また、これら抗トリパノソーマ活性は、アポトシス誘導を伴ったものであること、細胞周期におけるG2/M期への進行が抑制されていること、さらに、1つの粗抽出物はα-tubulinの抑制を介して鞭毛形成を阻害することがNMIMR寄生虫学部門に導入した蛍光活性化細胞選別装置（FACS）及び、蛍光顕微鏡による解析で明らかとなった。</li> </ul>
<p>2-5.粗抽出物中から抗トリパノソーマ活性を有する新規化合物を分離精製する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>強い抗トリパノソーマ活性を示した8種のうち、4種については既にCSRPMにて分画を調製済みであり、そのうち2種についてNMIMR寄生虫学で抗寄生虫活性を試験した結果、いずれもクロロホルム画分に強い活性が見出された。これらについてCSRPMにて再採取を行い、分画を大量調製後NIUへ送付し、活性成分の精製と構造決定を行っている。これまで1画分から、1つの新規構造を含む4種の純粋成分が得られている。</li> <li>現在、粗抽出物中から抗トリパノソーマ活性を有する新規化合物の分離精製は長崎国際大学で行っている。まず、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、その後は化合物の特徴によって使用するゲルを選択している。芳香族系化合物の分離はDiaion HP、その他の低分子化合物の分離はSephadex LH-20または逆相ゲルを用いて、単一化合物まで精製を行っている。今後、分離・精製が困難な化合物が生じた場合は、CSRPMに設置された分取HPLCを用いて精製を行う。</li> </ul>

<p>2-6.得られた化合物の構造活性相関を解析し、細胞表現型への影響を究明する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>日本原産薬用植物の粗抽出物から強い抗トリパノソーマ活性が検出され、活性成分の主要成分と思われる7つのdiarylheptanoid類をNIUにて精製後、NMIMR寄生虫学部門にて活性評価を行った結果、2種の成分で陽性対象を上回る強力な活性が見出された。diarylheptanoid類7種と抗トリパノソーマ活性が知られるcurcuminを含めた構造活性相関から抗トリパノソーマ活性に重要である構造が示唆されている。これら日本原産薬用植物から得られた2種の化合物は、リファレンス化合物として認識されるものである。</li> </ul>
<p>2-7.抗トリパノソーマ活性物質を高濃度に含有する選抜植物を繁殖するための手法を開発する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>茎頂培養、カルス培養、各種植物ホルモンを用いたマイクロプロパゲーション（試験管内培養法）を用いた優良品種選抜繁殖法が確立しており、本法はプロジェクト対象の植物に対しても応用可能である。</li> </ul>

<p>【成果3】</p>	
<p>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実施体制が整備される。</p>	
<p>活 動</p>	<p>達成事項</p>
<p>3-1.研究活動実施のための実験室環境が整備される。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NMIMR毒性学部門：毒性試験に必要な機器等は本事業ですべて整備された。しかしながら、2012年7月中旬、CO<sub>2</sub>インキュベーターのCO<sub>2</sub>調節機能の不具合が発生したため、現在、他部門のCO<sub>2</sub>インキュベーターを使用している。東京医科歯科大学所有のインキュベーターをNMIMR毒性学部門に移送することを関係者間で協議中である。</li> <li>CSRPMでは、50%含水エタノールを用いた植物粗抽出物を調製するためのエバポレーターが2010年9月に、抽出物調製のスピードアップのため凍結乾燥機が2011年5月に、それぞれ設置された。各種有機溶媒を用いた分画を限られた同一空間で行うために、2012年6月、換気システムが設置された。化合物の分析、分離精製を行うために、分析HPLCは2011年度、分取HPLC及び各種カラムクロマトグラフィー用ゲルや各サイズのカラムも2012年度に導入され、CSRPMで化合物の分離精製を行える環境が向上、整備された。</li> <li>NMIMRウイルス部門において本事業を行うための基本的な機器類は野口研究所へすべて導入され、それらはすべて正常に稼働している。また、2012年3月後半からBSL-3施設が故障し、実験の進捗に遅れが生じていたが、同5月28日よりJICAの無償資金協力「野口記念医学研究所改善計画」のフォローアップ事業にてBSL-3施設の修繕が日本からの派遣団により実施され、再び使用可能になった。現時点で冷却装置の不具合があるが、運転できる状況である。</li> <li>NMIMR寄生虫学部門にてCO<sub>2</sub>インキュベーター、FACS及び蛍光顕微鏡の設置をすべて完了し、プロジェクト研究活動に活用されている。</li> </ul>

<p>3-2.研究課題ごとの標準操作手順書（SOP）を整備する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>野口毒性学部門: 毒性確認試験のためのSOPは長崎国際大学による技術移転により整備されている。</li> <li>CSRPMで粗抽出物調製、各分画エキス調製を行うためのSOPは、長崎国際大からの技術移転により整備されている。今後はCSRPMの研究環境に適した、化合物の分離精製のためのSOP整備を2012年度終了時までに行う計画である。</li> <li>NMIMRウイルス学部門では、実験を行うための技術及び知識は既に移転してあり、標準操作手順書を作成した。</li> <li>NMIMR寄生虫学部門にてAlamar blueを用いたスクリーニング、FACSを使ったアポトシスアッセイ及び、細胞周期アッセイ、蛍光顕微鏡を使った表現系解析のための蛍光免疫染色とその検出方法のSOPを作成している。</li> </ul>
<p>3-3.研究の進捗、成果、安全管理について協議するための研究グループミーティングを4カ月ごとに招集する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>プロジェクト開始当初から、毎月最終火曜日にNMIMR各分野、及びCSRPM関係者約20名が参加し、互いの進捗を共有し議論する場として、月例ミーティングを開催。各分野であらかじめ作成されたスライドを用いその月の進捗を報告、活発な議論がなされている。すべてのスライド資料と全員の承認を得た議事録を保存している。</li> </ul>
<p>3-4.研究グループリーダーはプロジェクトコーディネーターを介して月例研究進捗報告書をプロジェクトダイレクター及びチーフアドバイザーへ提出する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>毎月5日に前月1カ月分の進捗をすべての生データとともに提出。レポート作成にあたっては、まず実験を遂行するリサーチアシスタント（RAs）から生データと解析データの提出がグループ内であり、部長、専門家及びリサーチフェロー（RFs）で共有したのち、修正加筆等を加え、代表者がプロジェクト業務調整員（JICA専門家）を経由して主任研究者（PIs）全員に提出されている。</li> </ul>
<p>3-5.研究運営年間計画書を作成する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>チーフアドバイザー（JICA専門家）とプロジェクトダイレクター及びマネジャーの間で年間計画の協議、原案作成が行われ、JCCにおいて進捗を踏まえた今後の計画が議論され、承認を得ている。</li> </ul>

## (2) 成果の達成

### 1) 成果1

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が、植物A由来3量体以上の物質（総称）Aにあることを見出した。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。中間レビュー調査移行は、これらの化合物の臨床現場での実際の使用方法などを厳密に試験することが求められる。

HIV-1に対す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に関して、BSL-3実験室の故障や培養細胞の不具合により粗抽出物のスクリーニングが遅れていたため、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、これらの問題は中間レビュー時点でおおむね解決されることが期待されることから、プロジェクト期間終了までに予定されるスクリーニングは終了できることが見込まれている。

成果1の指標の達成度を以下に示す。

【成果1】	
ガーナ原産生薬抽出物から新規物質が同定され、安全性、抗HIV活性及び構造活性相関が解明される。	
指 標	達成度
1-1.2012年までに抗HIV-1活性を有する新規化合物が少なくとも1つ同定される。	・ 中間レビュー調査までに慢性感染細胞の潜在HIV-1プロウイルスを再活性化する物質（総称）Aが見つかっている。これらの物質に関しては、プロジェクト後半でより詳細な有効性評価、毒性評価が進められる予定である。
1-2.2014年までに少なくとも1つの抗HIV-1活性を有する新規化合物の作用機序及び構造活性相関が解析される。	・ 慢性感染細胞の潜在HIV-1プロウイルスを再活性化する作用機序としては、転写因子NF-kappaBの関与が考えられることを見出した。効果のある化合物の構造決定は一部行われている。

## 2) 成果2

中間レビュー調査時点で、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リファレンス化合物として同定された。また、8種のガーナ産植物粗抽出物が強い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画分の分離に成功した。そのうち1種については $\alpha$ -tubulin発現抑制を介して鞭毛形成を阻害しており、作用機序としてアポトシス（プログラム細胞死）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予想以上に進捗しており、プロジェクト期間終了までに最終候補物質が決定される見込みは高い。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4種の粗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ていく予定である。

他方、抗トリパノソーマ活性を有する粗抽出物については、粗抽出物の段階で製品開発していくことを視野に入れ、NMIMRで動物実験が開始されている。「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できるため、ガーナ原産薬用植物由来粗抽出物も含め、生薬開発としての研究活動もより一層活性化されることが見込まれる。

成果2の指標の達成度を以下に示す。

【成果2】	
ガーナ原産生薬抽出物から新規物質が同定され、安全性、抗トリパノソーマ活性及び構造活性相関が解明される。	
指 標	達成度
2-1.2012年までに抗トリパノソーマ活性を有する新規化合物が少なくとも1つ同定される。	・ 日本原産薬用植物より陽性対象より強力な抗トリパノソーマ活性を示す成分2種がリファレンス化合物として同定された。ガーナ産では8種の活性を示す粗抽出物から4種について分画サンプルが得られ、そのうち2つについて現在長崎国際大学にて活性成分の精製が行われている。
2-2.2014年までに少なくとも1つの抗トリパノソーマ活性を有する新規化合物の作用機序及び構造活性相関が解析される。	・ 日本原産薬用植物候補から強力な抗トリパノソーマ活性を検出したので、活性成分の主要成分と思われる7つのdiarylheptanoid類をNIUにて精製後、主要成分である2種の成分で陽性対象を上回る活性を見いだした。構造活性相関分析では、抗トリパノソーマ活性に重要な構造が示唆されている。これら日本原産薬用植物から得られた2種の化合物は、リファレンス化合物として認識されるものである。

### 3) 成果3

プロジェクト開始当初は研究機器や付属品、試薬、消耗品等の調達に一定の時間がかかったが、中間レビュー時点では現在必要な実験室環境はおおむね整備されている。また、SOPはNMIMR、CSRPMの各研究グループで必要な実験系に対しておおむね整備されており、実験操作はSOPに規定された方法を遵守して実施されている。

NMIMRで月例会議が開催されており、各研究グループから研究の進捗、成果が報告されている。これに加え、各研究グループはPIに月例報告書を提出しており、定期的な進捗確認がなされている。他方、研究内容の機密性保持の観点から、部位を含む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。機密保持の観点からNMIMRとCSRPMで別々のコード番号を使用することは必要であるが、同一コード番号が使用されているNMIMR内の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。

成果3の指標の達成度を以下に示す。

【成果3】 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実施体制が整備される。	
指 標	達成度
3-1.研究課題ごとのSOPが整備される。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NMIMR毒性学部門、ウイルス学部門、寄生虫学部門、並びにCSRPMにおいて、有効性評価や毒性評価、粗抽出物/分画エキス調整など、現在稼働している実験系のSOPは東京医科歯科大学及び長崎国際大学の支援によっておおむね整備されている。</li> <li>• SOPに規定される実験操作技術はJICA専門家の指導のもとでガーナ側研究者に技術移転がなされており、すべての実験操作はSOPを遵守して行われている。</li> </ul>
3-2.作業部会が組織され、4カ月ごと研究の進捗、成果、安全管理について協議される。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• プロジェクト開始当初より、毎月最終火曜日にNMIMR各分野、及びCSRPM関係者約20名が参加し、互いの進捗を共有し議論する場として、月例ミーティングを開催。各分野であらかじめ作成されたスライドを用いその月の進捗を報告、活発な議論がなされている。すべてのスライド資料と全員の承認を得た議事録を保存している。</li> </ul>
3-3.研究グループリーダーによる研究進捗報告書が作成される。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 毎月5日に前月1カ月分の進捗をすべての生データとともに提出。レポート作成にあたっては、まず実験を遂行するガーナ側研究者から生データと解析データの提出がグループ内であり、部長、専門家及びRFsで共有したのち、修正加筆等を加え、代表者がプロジェクト業務調整員（JICA専門家）を経由してPIに提出されている。</li> </ul>
3-4.研究運営年間計画書が作成される。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• チーフアドバイザー（JICA専門家）とプロジェクトダイレクター及びマネジャーの間で年間計画の協議、原案作成が行われ、JCCにおいて進捗を踏まえた今後の計画が議論され、承認を得ている。</li> </ul>

### (3) プロジェクト目標の達成度

中間レビュー時点において、前臨床試験候補は決定していない。スクリーニングと同定という研究目的の特性からプロジェクト期間終了までに指標である前臨床試験に供するだけの候補化合物の同定が保証されるわけではないものの、期待される化合物の絞り込みは特に抗

トリパノソーマ活性を有する化合物の検索で順調に進捗している。

月例会議や月例報告書を通してリサーチフェロー（Research Fellow：RF）の能力強化が図られている。

プロジェクト目標の指標の達成度を以下に示す。

【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。	
指 標	達成度
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。	・ 達成されていない。

### 3 - 3 実施プロセスの検証

#### (1) プロジェクトマネジメントと関係者間のコミュニケーション

研究活動は、月例会議、月例報告、毎年のScientific Meeting、JCC及び日常的な電子メールのやり取りなどにより、確認及び管理されている。しかしながら、以下の4章の4.3で述べるような課題は存在する。

#### (2) オーナーシップ及び自立性

管理職レベルにあるガーナ側研究者も、ガーナにおける重要感染症であるHIVやトリパノソーマ症に関する研究活動の推進に意欲的であり、オーナーシップも確認されている。しかしながら、ガーナ側カウンターパート機関の研究機関として自立性をより強化するために、具体的な組織強化のあり方についてガーナ側、日本側研究機関間で協議されることが望まれる。

## 第4章 評価結果

### 4 - 1 妥当性

以下に示す理由から、プロジェクトの妥当性は中間レビュー調査時点でも高く維持されている。

#### (1) ガーナにおける保健政策及びターゲットグループのニーズ、日本の援助方針とプロジェクト目標の一致性

2008年12月に実施された事前評価で確認されたガーナの保健政策及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、その一致性は中間レビュー時点においても維持されている。

#### (2) 実施方法の適切性

##### 1) 本事業で対象とする感染性疾患に対してガーナ原産薬用植物由来の医薬品開発を行うことの論理的根拠

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、ガーナと日本の研究機関が協力して両国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る。

##### 2) リサーチアシスタント（Research Assistant：RA）が中心となって進められている研究（実験）のあり方について

NMIMRでは研究に携わる人材の7割以上がRAであり、実験実施の主体となっている。RFやシニアRFはおのおのが抱える研究事業の監督や最終的な取りまとめを行っている。NMIMRで直接雇用されているRAは所属する部門が抱える他のプロジェクトに割り当てられており、本プロジェクトに対して十分な義務を果たすことは困難であり、CSRPMでも同様の状況が存在していた。この状況を改善するためにプロジェクトはRAを2010年9月から10月にかけて雇用（正式な所属はガーナ側研究機関）した。

このようなガーナ側研究機関の研究実施体制のなかで本プロジェクトの研究活動を進めるにあたり、RAをプロジェクト雇用として採用することは避けられない状況であった。ガーナ側研究機関は将来のRFとして若手研究者育成を重視しており、RAなどの若手研究者に対する研究室内の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を本プロジェクト内で行うことが求められている。このような状況を踏まえ、現時点においてプロジェクト雇用RAが中心となって実験が進められる体制は、現研究活動の円滑な実施には必要である。

##### 3) ジェンダーや民族、社会的階層、環境等に対する配慮

本事業では感染性病原体を取り扱うため、人体や環境への影響が危惧されるが、実験操作は各施設のバイオセーフティ規制に基づいて実施されている。また、実験操作についても、本事業を通じて整備されたSOPに基づいて実施されることとされており、人体または環

境への安全配慮が適切になされている。

ガーナ原産薬用植物を用いた伝統療法の知識保有者に対する知的財産権保護に関する取り扱いは、ガーナ側政府担当者と協議のうえで、日本側、ガーナ側研究代表機関との間で取り交わされた覚書（MOU）で規定されている。

#### 4 - 2 有効性

以下の理由から、中間レビュー時点でのプロジェクトの有効性はおおむね高いと考えられる。

##### (1) プロジェクト目標の達成見込み

実験操作技術やデータ収集・解析、1次レベルのデータ解釈・科学的考察はガーナ側研究者が中心となって行われており、日本の研究者の助言に従って現地滞在のJICA専門家によって技術指導が日常的に実施されている。抗HIV活性を示す化合物のスクリーニングは当初の予定よりも遅れているが、必要な実験操作技術はJICA専門家により適切に指導されている。抗トリパノソーマ活性物質検索については、計画された研究活動は順調に進捗しており、必要な実験技術も移転されている。これとは別に、「生薬」としての製品開発も念頭に、既に動物実験も開始されている。他方、プロジェクト開始当初はCSRPMでの粗抽出物の調整スピードが遅くNMIMRでのバイオアッセイ実施に影響を及ぼしていたが、長崎国際大学からの短期専門家派遣の際に詳細な条件検討を行った結果、現在は安定的なサンプル提供が可能となっている。また、長崎国際大学からのJICA専門家が派遣されて以降、NMIMR毒性学部門では安定的な分析が行われている。

「3.2プロジェクトの実績」でも述べたとおり、対象病原体や研究グループに進捗の差が認められるものの、プロジェクトの研究活動はPOにしたがっておおむね順調に進捗しており、中間レビュー調査時点での研究成果としてはおおむね妥当であると考えられる。とはいえ、スクリーニングと新規機能物質の同定という研究目的の特性から、プロジェクト期間終了までに前臨床試験に供するだけの有効性と安全性（忍容性）を備えた候補化合物の同定が保証されるわけではない。

このように、学術的観点からの本事業の有効性は中間レビュー調査時に確認されたが、人材育成や組織能力強化の観点からも、これらの研究実施や本邦研修を通じて研究者は多くの知識、技能を獲得しており、それに伴って必要な研究機器も整備されたことから、期間内にプロジェクト目標が達成される見込みは一定程度あるものと考えられる。

##### (2) 成果及びプロジェクト目標達成のための外部条件

###### 1) 成果達成のための外部条件「指導を受けたカウンターパートがプロジェクト成果達成に影響を及ぼすほど離職しない。」の現状

中間レビュー調査時までにカウンターパートとしての研究者に若干の異動・離職があったが、成果達成に大きな影響は認められていない。移転された技術や知識は、有効に研究活動に活用されている。ただし、中間レビュー調査直前の2012年8月1日にプロジェクトダイレクターであるNMIMR所長が交代している。同所長からは本プロジェクトへのガーナ側研究機関の継続したコミットメントが表明されている。



2) プロジェクト目標達成のための外部条件「ガーナ側が必要な予算を分配する。」の現状  
PDMに示されているガーナ側からの予算措置は期待された程度適切に実施された。しかしながら、ガーナ政府のスタッフ雇用に係る制限により本プロジェクトで実施する実験に十分な時間を割けるガーナ側研究者の確保が困難であったため、プロジェクト開始当初は研究活動の円滑な実施に影響があった。そのため、プロジェクト雇用のRAを配置した。

(3) 有効性への促進要因

プロジェクトによりRAが雇用され、JST支援により本邦での技術研修が行われて以降、ガーナ側研究機関での研究活動が大きく進展した。

(4) 有効性に対する阻害要因

CSRPMでは水道水の施設全体への供給に問題が生じており、実験に必要な純水の確保が困難であった。これまでは、CSRPMが水道水を外部より購入することで対応されてきた。また、CSRPMでは頻繁に起こる停電や電圧変動により機器への障害が危惧されている。研究機器は無停電装置や電圧安定装置により守られているが、特に電圧安定装置が頻繁に壊れる状況である。したがって、プロジェクト期間終了まで本プロジェクトが安定装置を購入し続ける間に、ガーナ側はCSRPM施設全体の電力・電圧制御システム改善に必要な対策の検討を開始することが求められる。

#### 4 - 3 効率性

予期しない外部要因により研究活動の円滑な実施に負の影響が生じたが、プロジェクトは中間レビュー調査まである程度効率的に実施された。

(1) プロジェクト活動の進捗管理

成果3に規定されるプロジェクト活動に従い、月例会議や各研究グループに課せられる毎月の進捗報告書提出、年1回のScientific Meetingなどを通じた研究の進捗管理は適切に実施されている。また、プロジェクト全体のモニタリングは年1回のJCCで行われており、日常的なプロジェクト運営は現地滞在のActing Leader (JICA専門家) やe-mailを通じて行われていることから、共同研究事業並びにJICA技術協力プロジェクトとしての両面での運営管理はおおむね適切と考えられる。他方、本プロジェクトの研究課題であるHIV及びトリパノソーマ、毒性に係る研究は独立性が高く、必ずしも高頻度なコミュニケーションを要するものではない。しかしながら、JICA専門家の事務スペースは独立していることもあり、より良好な現地専門家のコミュニケーションのためには週1回程度でもミーティング機会を設けることが望ましい。

このように、プロジェクト運営管理及び関係機関間のコミュニケーションは中間レビューまでの間、おおむね良好に維持されているといえる。しかしながら、日本側主任研究者 (Principal Investigator : PI) や他の日本人研究者のガーナ渡航が限定的ななか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ことが望ましい。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を促進することが望まれる。

(2) 提供された機器及び材料の有効利用

中間レビュー調査までに、予定された研究機器の整備はおおむね終了している。供与された研究機器の多くは研究活動実施に有効に利用されているが、CSRPMに設置された幾つかの研究関連機器（HPLCシステム及び浄水装置）が不具合や外部要因により使用できない状況となっている。

(3) 本邦研修で獲得した知識・技能の有効利用

本事業では、中間レビュー調査までに各研究グループより延べ6名のガーナ人研究者（NMIMRよりRF 3名と常勤RA 2名、CSRPMからChief Technologist 1名）が本邦研修に派遣された。各研究課題に関する研究活動実施に必要な多くの技術を獲得し、帰国後に研究室内で同僚に技術移転している。したがって、本邦研修はガーナ研究機関における研究活動の推進に貢献していることが認められる。

(4) 外部リソースとの連携

研究事業における情報の機密性や知的財産の観点から、通常の技術協力プロジェクトと異なり、形式的でない外部リソースとの連携は行われたい。しかしながら、本プロジェクトは「感染症研究国際ネットワーク推進プログラム (J-GRID)」の東京医科歯科大学ガーナ拠点と、適宜情報共有や研究機器の貸し借りなどが行われている。

(5) 効率性に対する促進要因

中間レビュー調査時点で、効率性を促進した要因は特に観察されていない。

(6) 効率性に対する阻害要因

プロジェクトの開始当初、実際の調達準備は業務調整員がガーナ着任後にただちに開始されたが、プロジェクトで実施する研究活動を行うのに必要な研究機器等の調達に想定以上の時間を要し、ガーナでの研究活動の円滑な導入に負の影響を及ぼす結果となっている。また、上述したようなガーナ側研究施設設備の問題や供与機材の不具合、培養細胞のコンディション不良も効率的な研究活動の実施に影響を及ぼしている。

#### 4 - 4 インパクト

プロジェクトの実施によって、以下に示す正負のインパクトが確認または期待されている。

(1) 上位目標達成の可能性

SATREPSではPDMの上位目標の設定が必須とされていないが、将来の社会実装を強く意識した事業であることから、プロジェクト期間終了後、本プロジェクトで有効性、安全性が示された化合物の前臨床試験がガーナで実施される見込みはあるか否かを想定される上位目標として設定し、本項で論じることとする。

前臨床試験実施施設はGLP適合施設としての適格性認定を受ける必要があるが、前臨床試験実施のためにNMIMRが施設認定を受ける取り組みを行うことは現実的ではない。また、GLP (Good Laboratory Practice) を遵守した前臨床試験の実施には専門的なノウハウが必要である

ため、本事業では将来の前臨床試験の実施を製薬企業のもと実施されるものと想定されている。

本プロジェクトの活動は中間レビュー調査時点ではおおむね妥当な範囲で進捗が得られており、HIV研究、トリパノソーマ研究のそれぞれで可能性がある粗抽出物や分画エキスが得られ、一部は化合物が特定されている。しかしながら、現時点で活性が認められる粗抽出物や分画エキスの精製を進めると活性が減少もしくは消失する可能性もある。また、スクリーニングと同定という研究目的の特性からプロジェクト期間終了までに指標である前臨床試験に供するだけの候補化合物の同定が保証されるわけではないため、現時点で本プロジェクトを通して得られた化合物が、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。

他方、両研究テーマとも、有効性及び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めざすには単一の評価系ではなく、他の培養系や動物実験などでより詳細な検討が必要となり、前臨床試験で重要な安全性評価にはin vitroの毒性試験だけでなく、実験動物を用いたin vivo評価の実施が必須である。特に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、安全性評価がなされることが望ましいと考えられる。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うえで、どのような質をもった化合物を最終候補物質とするのか、言い換えれば、本プロジェクトの枠組みのなかでどこまで研究が進めば是とするのかについて、中間レビュー調査以降できるだけ早い段階で明確に示すとともに、研究機関間で共通認識を得ておく必要がある。また、プロジェクトは既存の治療製剤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めざ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る。

## (2) その他の正のインパクト

### 1) 若手研究者育成

プロジェクトではRAなどの若手研究者に対し、実験操作やデータの解析や解釈について指導を行っていることから、教育学的観点からも、将来的なRF養成に関して正のインパクトが見込まれる。同時に、共同研究での技術交流を通して、現地滞在の日本人若手研究者（JICA専門家）の能力強化への貢献も期待される。

### 2) 抗トリパノソーマ活性を有する粗抽出物の「生薬」としての開発

より詳細な有効性、安全性評価の実施は必須であるが、通常薬効成分の単離精製に並行して、抗トリパノソーマ活性を有する粗抽出物の生薬としての開発に向けた動物実験が開始されている。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。

## (3) その他の負のインパクト

本事業の実施に起因する負のインパクトは、中間レビュー調査時において確認されていない。

#### 4 - 5 持続性

プロジェクトによって生み出された便益の自立発展、自己展開は中間レビュー調査時点において一定程度見込まれる。

##### (1) 政策的、制度的側面

妥当性の項でも示したとおり、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エビデンス獲得に対する政策的重要性は維持されており、本事業終了後も継続することが見込まれる。

他方、本事業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いく必要がある。

##### (2) 財政的側面

医薬品開発には莫大な時間と費用を要する。医薬品としての承認を得るには非（前）臨床試験の実施基準（Good Laboratory Practice : GLP）、医薬品の臨床試験の実施基準（Good Clinical Practice : GCP）に準拠して医薬品試験が適切に実施されなければならない。このため、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。

##### (3) 技術的側面

本プロジェクトを通じて薬用植物からの薬効成分抽出・精製や培養細胞を用いた有効性、毒性評価など多くの技術が移転されることが見込まれている。また、本プロジェクトを通じて多くの研究機材が整備されたことから、ある程度確立された技術に関しては技術的持続性が一定程度得られるものと見込まれる。しかしながら、プロジェクト期間終了までに将来の前臨床試験を念頭に置いた必要十分なデータがそろえられるよう、研究課題ごとに有効性、安全性に係る評価に関して、実験条件を含む試験内容、到達目標について具体的な検討を開始することが求められる。

##### (4) 総合的持続性

中間レビュー調査時点では本事業の持続性を正確に推測することは困難であるが、以上に示した理由により、プロジェクト期間終了までに本事業の持続性が担保されることは一定程度見込まれる。

#### 4 - 6 結論

投入の遅れや施設の問題、また抗ウイルスと抗寄生虫の研究活動の間で進捗の差が見られるものの、プロジェクト全体としてのこれまでの進捗は適切である。対象とする薬用植物は採集され、基本的な人員、機器類も配置されてきている。研究グループ間の進捗の差があるものの、必要な

研修が行われ、ほぼすべての薬用植物について分析が開始されている。その結果、それぞれの研究課題において、幾つかの前臨床試験候補となる可能性がある化合物や抽出物が見つかりしている。

## 第5章 科学技術的視点からの評価（JST評価委員会による評価結果）

### (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

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）

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、ハーブの作用機序及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めざす。

#### 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（NMIMR）、生薬科学研究センター（CSRPM）

### (4) 評価結果

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

本プロジェクトの中間評価までの活動状況として、ガーナの薬草から抗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いまだに明確でない。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はいえない。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。

#### 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、及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。

そのなかで、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。一部の活性成分や化合物に対しては作用機序の解析が開始されている。

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、 $\alpha$ -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を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を視野に入れ、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なり、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及び活性候補の分画・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、高速液体クロマトグラフィー（High Performance Liquid Chromatography : 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、成果を上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。

## 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及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なか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、及び、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ト (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おおむね整備されている。また、SOPはNMIMR、CSRPMで必要な実験系に対しておおむね整備されており、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。

### 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めざすには、他の毒性試験及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など、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うえで、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なか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、製剤化を目標とするのであれば、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めざすことが求められ、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、安全性評価及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り組み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) 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及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いく必要がある。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GLP、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。

## 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うえで、プロジェクトの到達点及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を有する化合物の同定をめざ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・ガーナ国側双方の意見・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。

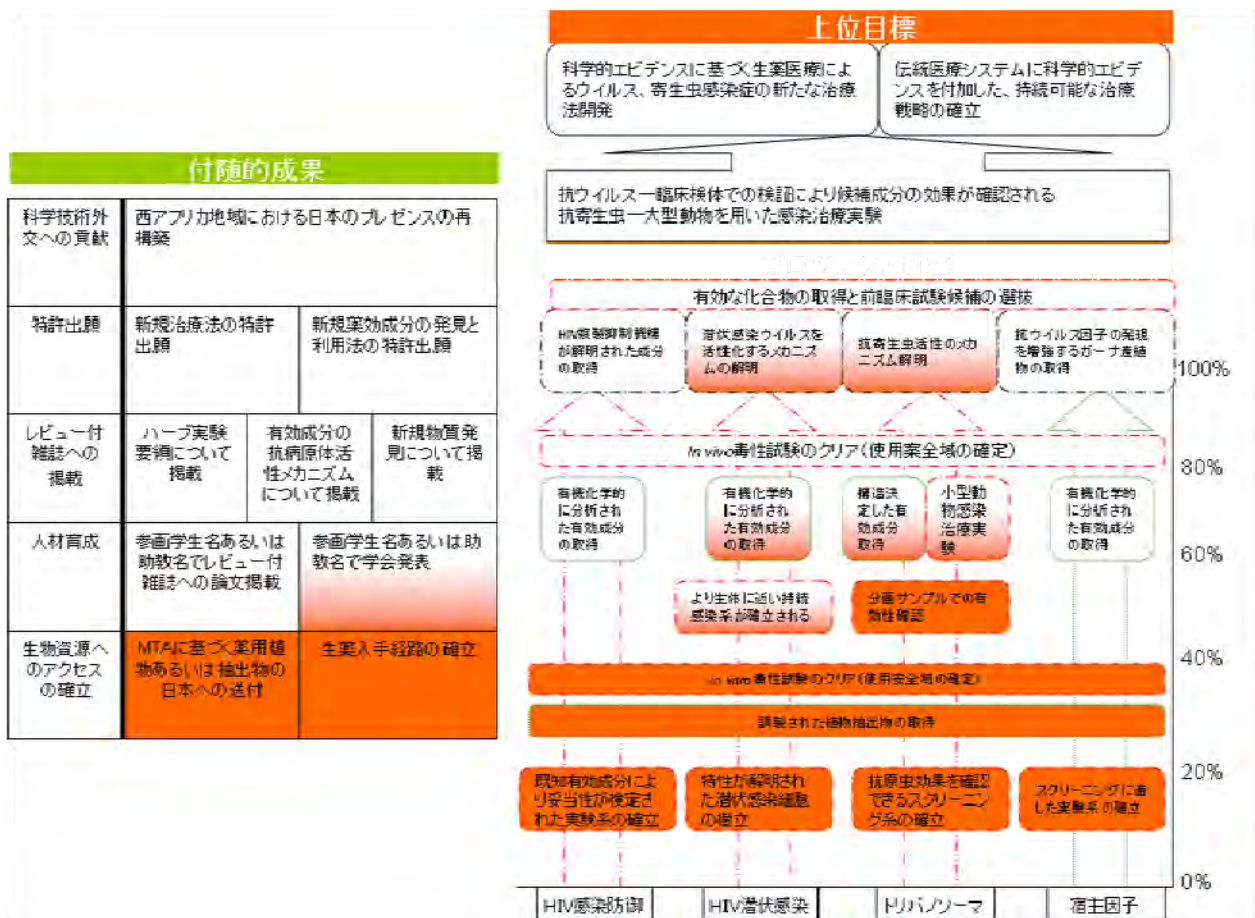


図1 成果目標シートと達成状況(2012年6月時点)

## 第6章 提言

- (1) プロジェクトは、ガーナ側若手研究者に対して、研究室内の実験技術、データ収集・解析、一次レベルのデータの解釈及び科学的考察などに関する能力構築を引き続き行うことが望まれる。
- (2) プロジェクトの円滑かつ効果的な実施のため、日本・ガーナ間及び現地日本人専門家間のコミュニケーションが強化されることが望ましい。現地日本人専門家は、週1回程度でも顔を合わせる機会・会合をもつことが望ましい。また、ガーナ側のさらなる組織的能力強化のため、日本側研究機関は、本プロジェクトに関連する研究者をガーナに派遣し、ガーナ側との直接的なコミュニケーションを促進することが望まれる。
- (3) NMIMRとCSRPMにおいては機密保持の観点から別々のコード番号が使用されているが、同一のコード番号が使用されているNMIMR内の研究グループ間においては、情報共有の強化を検討していくことが望まれる。
- (4) BSL3実験室の安定的な稼働は、本プロジェクトの研究活動に加えて西アフリカ地域の感染症対策にとっても重要である。NMIMRと日本側は、その安定的な稼働及び適切なメンテナンスの重要性を認識することが望ましい。また、CSRPMにおいては、プロジェクトが電圧安定装置を継続的に購入する間に、ガーナ側において施設の電力・電圧制御システム改善のための必要措置の検討が開始されることが望まれる。
- (5) プロジェクトは、これまでの進捗を踏まえて、各研究課題についてどのような質をもった化合物を最終候補物質とするのか、言い換えれば本プロジェクトの枠組みのなかでどこまで研究が進めば是とするのかについて明確にするとともに、研究機関間で共通認識を得ておくことが望ましい。また、プロジェクトは既存の治療製剤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めざ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る。
- (6) 本事業では、前臨床試験は製薬企業のもとで進められることが想定されており、また必須であると考えられるため、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ことが望ましい。

## 付 属 資 料

- 1 . PDM
- 2 . 中間レビュー調査の日程
- 3 . 評価グリッド
- 4 . 主要面談者リスト
- 5 . 投入実績表
- 6 . 協議議事録 ( M/M ) 署名済

Narrative Summary	Objectively Verifiable Indicators	Means of Verification	Important Assumptions
<b>Project Purpose</b> Research and development capacity of Ghanaian research institutes for Ghanaian medicinal plants-derived anti-viral and anti-parasitic compounds are improved through collaborative research activities with Japanese research institutes.	1. At least one candidate anti-HIV compound is determined for pre-clinical trial. 2. At least one candidate anti-trypanosomal compound is determined for pre-clinical trial.	(1) Experts' project reports (2) Research group meeting records (3) Monthly progress reports	
<b>Outputs</b>			
1 Safety, anti-HIV activity and structure-activity relationship of identified novel compounds from Ghanaian medicinal plants are determined.	1-1. At least one novel compound with anti-HIV-1 activity is identified by the year of 2012. 1-2. At least one novel compound with anti-HIV-1 activity is analyzed for its mechanism and structure-activity relationship by the year of 2014.	(1) Experts' project reports (2) Research group meeting records (3) Monthly progress reports	1. Government of Ghana provides necessary budgetary support to maintain the relevant institutes.
2 Safety, anti-trypanosomal activity and structure-activity relationship of identified novel compounds from Ghanaian medicinal plants are determined.	2-1. At least one novel compound with anti-trypanosomal activity is identified by the year of 2012. 2-2. At least one novel compound with anti-trypanosomal activity is analyzed for their effects on cellular phenotypes and structure-activity relationship by the year of 2014.	(1) Experts' project reports (2) Research group meeting records (3) Monthly progress reports	
3 Implementation systems for research regarding Ghanaian medicinal plant-derived anti-viral and anti-parasitic compounds are established.	3-1. SOP in each research subject is made and revised. 3-2. Research group is established to discuss progress of the research, achievements and safety management once every four months. 3-3. Monthly progress report is made by group leaders. 3-4. Annual plan documents for research operation are prepared collaboratively.	(1) Experts' project reports (2) SOP (3) Research group meeting records (4) Monthly progress reports (5) Annual plan documents for research operation	
<b>Activities</b>	<b>Inputs</b>		
1 Safety, anti-HIV activity and structure-activity relationship of identified novel compounds from Ghanaian medicinal plants are determined.	<b>Japan</b>	<b>Ghana</b>	1. Trained counterparts do not leave their position so as to affect the outputs of the Project.
1-1. Establish crude extraction methods for candidate compounds, such as procyanidins and phorbol esters, from Ghanaian candidate plants.	<b>Experts</b> (1) Chief Advisor (Short-term Expert) (2) Project Coordinator (Long-term Expert) (3) Extraction, identification and purification of active compounds from plant extracts: Thin layer chromatography, determination of extraction condition, High-performance liquid chromatography (HPLC) (Short-term Expert) (4) Screening of plant extracts for suppression of HIV replication (Short-term Expert, double as chief advisor) (5) Screening of plant extracts for anti-HIV compounds (Long-term Expert) (6) Screening of plant extracts for antiparasitic compounds (Short-term Expert) (7) Screening of plant extracts for anti-parasitic compounds (Long-term Expert)	<b>Counterparts</b> (1) Project Director (2) Project Manager (3) Group Leaders (4) Researchers (Department of Virology, Department of Parasitology and Department of Clinical Pathology, NMIMR, and CSRPM) - Specialists for HIV research - Specialists for Trypanosomiasis research - Specialists for pharmacological/toxicological research - Specialists for phytochemical research - Specialists for plant development research	
1-2. Establish safety of crude extract and isolated compounds with anti-HIV activity.			
1-3. Establish bio-assay systems of crude plant extracts for anti-HIV activity.			
1-4. Identify by bio-assay systems established in the Project crude plant extracts that suppress HIV-1 replication, activate expression of host restriction factors against HIV-1 or activate latent proviral expression.			
1-5. Separate and purify novel compounds with anti-HIV activity from crude extracts.			
1-6. Analyze the active compounds with their structure-activity relationship and study virological mechanism of action.			
1-7. Develop methods for propagation of selected plants with high concentration of the active compounds.	<b>Training in Japan</b> (1) Training for extraction, identification and purification of active compounds from plant extracts (2) Training for screening of plant extracts for suppression of HIV replication (3) Training for screening of plant extracts for enhanced expression of factors restricting HIV replication (4) Training for screening of plant extracts for proviral expression in latently HIV infected cell lines (5) Training for screening of plant extracts for antiparasitic compounds	<b>Facilities, equipment and materials</b> (1) Office space in NMIMR (2) Research space in Department of Clinical Pathology, NMIMR (3) Research space in Department of Virology, NMIMR (4) Research space in Department of Parasitology, NMIMR (5) Research space in CSRPM (6) Existing equipments for research activities, etc.	
2 Safety, anti-trypanosomal activity and structure-activity relationship of identified novel compounds from Ghanaian medicinal plants are determined.	<b>Equipment and Materials</b> Necessary equipment for research activities in the Project	<b>Local Costs</b> Running costs for research activities (e.g. costs for water, electricity and landline phone).	
2-1. Establish crude extraction methods for candidate compounds, such as gallic acid and curcumin, from Ghanaian candidate plants.			
2-2. Establish safety of crude extract and isolated compounds with anti-trypanosomal activity.			
2-3. Establish bio-assay systems of crude plant extracts for anti-trypanosomal activity.	<b>Local Costs</b>		
2-4. Identify by bio-assay systems established in the Project crude plant extracts that suppress proliferation of, and induce morphological changes of trypanosomal protozoa.			
2-5. Separate and purify novel compounds with anti-trypanosomal activity from crude extracts.			
2-6. Analyze the active compounds with their structure-activity relationship and study effects on cellular phenotypes.			
2-7. Develop methods for propagation of selected plants with high concentration of the active compounds.			
3 Implementation systems for research regarding Ghanaian medicinal plant-derived anti-viral and anti-parasitic compounds are established.			
3-1. Set up laboratory environment for the research activities.			
3-2. Prepare and revise Standard Operating Procedure (SOP) in each research subject.			
3-3. Convene research group meetings to discuss progress of the research, achievements and safety management once every four months.			
3-4. All group leaders submit monthly progress reports to Project Director and Chief Advisor via Project Coordinator.			
3-5. Prepare annual plan documents for research operation.			
			<b>Pre-Conditions</b>
			1. The approval is obtained from Scientific and Technical Committee of NMIMR and Research Committee CSRPM for the research activities conducted in the Project. 2. Clearance for animal use is obtained from IRB of NMIMR. 3. Clearance for material transfer (import/export) from relevant ministry/authority. The materials may include plant genetic resources, plant-derived compounds and biological materials.

プロジェクトの要約 プロジェクト目標	指標	入手手段	外部条件
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。 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。	(1) 専門家プロジェクト活動報告書 (2) 研究グループ会議記録 (3) 月例研究進捗報告書	
<b>成果</b>			
1. ガーナ原産生薬抽出物から新規物質が同定され、安全性、抗HIV活性及び構造活性相関が解明される。	1-1. 2012年までに抗HIV-1活性を有する新規化合物が少なくとも1つ同定される。 1-2. 2014年までに少なくとも1つの抗HIV-1活性を有する新規化合物の作用機序及び構造活性相関が解析される。	(1) 専門家プロジェクト活動報告書 Experts' project reports (2) 研究グループ会議記録 (3) 月例研究進捗報告書	1. ガーナ政府が関連の研究施設維持のために必要な予算サポートをする。
2. ガーナ原産生薬抽出物から新規物質が同定され、安全性、抗トリパノソーマ活性及び構造活性相関が解明される。	2-1. 2012年までに抗トリパノソーマ活性を有する新規化合物が少なくとも1つ同定される。 2-2. 2014年までに少なくとも1つの抗トリパノソーマ活性を有する新規化合物の作用機序及び構造活性相関が解析される。	(1) 専門家プロジェクト活動報告書 (2) 研究グループ会議記録 (3) 月例研究進捗報告書	
3. 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実施体制が整備される。	3-1. 研究課題ごとのSOPが整備される。 3-2. 研究グループが組織され、4か月ごと研究の進捗、成果、安全管理について協議される。 3-3. 研究グループリーダーによる研究進捗報告書が作成される。 3-4. 研究運営年間計画書が作成される。	(1) 専門家プロジェクト活動報告書 (2) 標準操作手順書 (3) 研究グループ会議記録 (4) 月例研究進捗報告書 (5) 研究運営年間計画書	
<b>活動</b>			
1. ガーナ原産生薬抽出物から新規物質が同定され、安全性、抗HIV活性及び構造活性相関が解明される。	<b>投入</b>		1. 指導を受けたカウンターパートがプロジェクト成果達成に影響を及ぼすほど離職しない。
	日本側	ガーナ側	
1-1. ガーナ原産の候補植物からの候補化合物(プロシアニン及びホルボールエステル類など)の粗抽出方法を確立する。 1-2. 抗HIV活性を有する粗抽出物及び分離化合物の安全性を立証する。 1-3. 植物粗抽出物の抗HIV活性スクリーニングに用いるバイオアッセイ系を確立する。 1-4. プロジェクトで確立したバイオアッセイ系を用い、HIV-1複製抑制効果、HIV-1に対する宿主制限因子発現活性化効果、潜在プロウイルス発現活性化効果を有する粗抽出物を同定する。 1-5. 粗抽出物から抗HIV-1活性を有する新規化合物を分離精製する。 1-6. 得られた化合物の構造活性相関及びウイルス学的作用機序を解析する。 1-7. 抗HIV活性物質を高濃度に含有する植物を繁殖させるための手法を開発する。	<b>専門家派遣</b> (1) チーフアドバイザー(短期専門家) (2) 業務調整(長期専門家) (3) 植物抽出物の調製、有効成分特定と精製: 薄層クロマトグラフィー(TLC)、抽出条件検討、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)(短期専門家) (4) 植物抽出物スクリーニング: HIV複製抑制(短期専門家/チーフアドバイザーを兼務) (5) 植物抽出物スクリーニング: 抗HIV化合物(長期専門家) (6) 植物抽出物スクリーニング: 抗寄生虫化合物(短期専門家) (7) 植物抽出物スクリーニング: 抗寄生虫化合物(長期専門家)	<b>カウンターパート</b> (1) プロジェクトダイレクター (2) プロジェクトマネージャー (3) 研究グループリーダー (4) 研究者(NMIMRウイルス学部門、寄生虫学部門及び臨床病理部門、CSRPM) - HIV研究者 - トリパノソーマ研究者 - 薬理学的/毒理学的研究者 - 植物化学研究者 - 植物開発研究者	
2. ガーナ原産生薬抽出物から新規物質が同定され、安全性、抗トリパノソーマ活性及び構造活性相関が解明される。  2-1. ガーナ原産の候補植物からの候補化合物(没食子酸及びクルクミンなど)の粗抽出方法を確立する。 2-2. 抗トリパノソーマ活性を有する粗抽出物及び分離化合物の安全性を立証する。 2-3. 植物粗抽出物の抗トリパノソーマ活性スクリーニングに用いるバイオアッセイ系を確立する。 2-4. プロジェクトで確立したバイオアッセイ系を用い、トリパノソーマ原虫の増殖抑制効果、形態変化誘導効果を有する粗抽出物を同定する。 2-5. 粗抽出物から抗トリパノソーマ活性を有する新規化合物を分離精製する。 2-6. 得られた化合物の構造活性相関を解析し、細胞表現型への影響を究明する。 2-7. 抗トリパノソーマ活性物質を高濃度に含有する選抜植物を繁殖させるための手法を開発する。	<b>本邦研修</b> (1) 植物抽出物の調製、有効成分特定と精製に関するトレーニング (2) 植物抽出物スクリーニング(HIV複製抑制)に関するトレーニング (3) 植物抽出物スクリーニング(HIV複製抑制因子の発現増強)に関するトレーニング (4) 植物抽出物スクリーニング(HIV潜伏感染プロウイルス発現)に関するトレーニング (5) 植物抽出物スクリーニング(抗寄生虫化合物)に関するトレーニング	<b>施設及び資機材</b> (1) NMIMR内 事務スペース (2) NMIMR臨床病理学部門内 研究スペース (3) NMIMRウイルス学部門内 研究スペース (4) NMIMR寄生虫学部門内 研究スペース (5) CSRPM内 研究スペース (6) 研究に必要な既存の研究機器類 ほか	
3. 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実施体制が整備される。  3-1. 研究活動実施のための実験室環境が整備される。 3-2. 研究課題ごとの標準操作手順書(SOP)を整備する。 3-3. 研究の進捗、成果、安全管理について協議するための研究グループミーティングを定期的に招集する。 研究グループリーダーはプロジェクトコーディネーターを介して月例研究進捗報告書をプロジェクトダイレクター及びチーフアドバイザーへ提出する。 3-4. 研究運営年間計画書を作成する。	<b>ローカルコスト</b> 本プロジェクトで行う研究に必要な機器等	<b>ローカルコスト</b> 日常経費(水道、電気、固定電話費用)	
<b>前提条件</b>			
1. 本プロジェクトで行う各研究課題に対し、NMIMRの科学技術委員会及びCSRPMの研究委員会からの研究承認が得られている。 2. NMIMRのIRBによる動物実験の認可が得られている。 3. 物質移動あるいは輸出入に関して、関係省/関係当局からの認可が得られている。 (対象物質としては、植物遺伝資源、植物由来化合物及び生物由来物資を含む)			

## 2. 中間レビュー調査の日程

日付		小森団長	上野団員(協力企画)	井上団員(評価分析)	倉田団員(JST:感染症対策)	発団員(JST:計画・評価)
8月4日	土			22:00 成田発 (JL5095)		
8月5日	日			03:50 ドバイ着 07:30 ドバイ発 (EK787) 12:00 アクラ着		
8月6日	月			9:00 NMIMR所長表敬 10:30 JICAガーナ事務所表敬 14:00 ガーナ側評価メンバーと評価手順打合せ		
8月7日	火			09:00 JICA専門家インタビュー(寄生虫学) 10:00 JICA専門家インタビュー(ウイルス学)		
8月8日	水			09:30 NMIMR実験室視察 10:00-11:00 NMIMR毒性学部門インタビュー 11:30-12:30 NMIMRウイルス学部門インタビュー 13:30-14:30 NMIMR寄生虫学部門インタビュー		
8月9日	木		21:20 成田発 (EK319)	03:10 ドバイ着 07:30 ドバイ発 (EK787) 12:00 アクラ着		
8月10日	金	22:00成田発 (JL5095)	調査結果に関する団内協議 合同評価報告書ドラフト作成			22:00 成田発 EK319
8月11日	土	03:50 ドバイ着 07:30 ドバイ発 (EK787) 12:00 アクラ着	調査結果に関する団内協議 合同評価報告書ドラフト作成		01:00 成田発 LH7237 →ドバイ L566→ 18:55 アクラ着	03:50 ドバイ着 07:30 ドバイ発(EK787) 12:00 アクラ着
8月12日	日	調査結果に関する団内協議 合同評価報告書ドラフト作成				
8月13日	月	08:30-09:00 JICAガーナ事務所表敬、打合せ 10:30 NMIMR所長表敬 11:30-12:30 NMIMR寄生虫学部門研究発表、協議 13:30-14:30 NMIMR毒性学部門研究発表、協議 15:00-16:00 NMIMRウイルス学部門研究発表、協議 16:15-17:00 JICA専門家インタビュー				
8月14日	火	10:30 CSRPM所長表敬、サイト視察、研究者インタビュー(井上団員は保健省伝統・代替医療局表敬訪問、インタビューの実施) 15:00 合同評価報告書に関する団内協議				
8月15日	水	10:00: 科学ミーティング 14:00: 合同調整委員会(JCC)				21:05 アクラ発 (LH567)
8月16日	木	AM: ガーナ側と協議議事録(M/M)及び合同評価報告書に関する協議 PM: M/M署名関連資料の準備			05:40 フランクフルト着 11:55 フランクフルト発 (LH7236)	
8月17日	金	09:30 M/M署名式(於NMIMR) 11:00-12:00 在ガーナ日本大使館報告 14:00-15:00 JICAガーナ事務所報告			06:20 成田着	
			17:35 アクラ発 (EK788)			17:35 アクラ発 (EK788)
8月18日	土		05:50 ドバイ着			05:50 ドバイ着 08:50 ドバイ発 (EK418) 18:10 バンコク着 21:40 バンコク発(JL034)
8月19日	日		02:50 ドバイ発 (JL5096/EK318) 17:35 成田着			06:00 成田着



### 3. 評価グリッド

#### (1) 実施プロセスの検証(評価グリッド)

評価項目	評価設問		判断基準	必要なデータ	情報源	入手手段	
	大項目	小項目					
計画達成度	プロジェクト目標の達成見込み	「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」が、プロジェクト終了までに達成する見込みはあるか	総合判断	① 各指標の実績 ② 関係者の意見	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー	
	成果の達成見込み	中間レビュー時の進捗や達成度をかんがみて、成果1:「ガーナ原産生薬抽出物から新規物質が同定され、安全性、抗 HIV 活性及び構造活性相関が解明される」が達成する見込みがあるか	指標の達成見込み	① 各指標の実績 ② 関係者の意見	① プロジェクト活動報告書等 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー	
		中間レビュー時の進捗や達成度をかんがみて、成果2:「ガーナ原産生薬抽出物から新規物質が同定され、安全性、抗トリパノソーマ活性及び構造活性相関が解明される」が達成する見込みがあるか		① 各指標の実績 ② 関係者の意見	① プロジェクト活動報告書等 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー	
		中間レビュー時の進捗や達成度をかんがみて、成果3:「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実施体制が整備される」が達成する見込みがあるか		① 各指標の実績 ② 関係者の意見	① プロジェクト活動報告書等 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー	
投入実績の確認	日本側投入実績	専門家の投入は計画どおり実施されたか	計画(値)との比較	投入実績	① 投入実績表 Input records ② プロジェクト活動状況表 Project reports	資料レビュー	
		機材供与は計画どおり実施されたか		投入実績(利用・管理状況含む)	① 投入実績表 ② プロジェクト活動報告書	① 資料レビュー ② 直接観察	
		本邦/第三国研修は計画どおり実施されたか		研修員受入れ実績(科目、期間含む)	① 投入実績表 ② プロジェクト活動報告書	資料レビュー	
		現地活動費は予定どおり執行されたか		予算と実績	① 投入実績表 ② プロジェクト活動報告書	資料レビュー	
	ガーナ側投入実績	C/Pの配置はプロジェクト実施のために適切に配置されたか		① 投入実績 ② 関係者の意見	① 投入実績表 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② インタビュー	
		JICA 専門家の執務スペースは適切に確保されたか		投入実績	① 投入実績表 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② インタビュー	
		プロジェクト実施に必要な経費は適切に執行されたか		① 投入実績 ② 関係者の意見	① 投入実績表 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② インタビュー	
	実施プロセスの確認	活動実績	活動は計画どおりに実施されたか	計画(値)との比較	活動の実施状況	プロジェクト活動報告書	① 資料レビュー ② 質問票
PDMはプロジェクト環境に応じて、関係者合意のもと適切にアップデートされてきたか				PDMの変遷と変更理由	合同調整委員会(JCC)議事録等	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー	
技術移転		技術移転の方法に問題はなかったか		技術移転の方法及び内容	① プロジェクト活動報告書 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② インタビュー	
		プロジェクトのマネジメント体制	プロジェクトの進捗モニタリングは誰が、どのように、どのような頻度で実施し、その結果がプロジェクト運営に反映されているか		① 進捗モニタリング方法 ② フィードバック体制	① プロジェクト活動報告書 ② 専門家	① 資料レビュー ② 質問票
			活動の変更、人員の選定等にかかる意思決定はどのようなプロセスでなされているのか		意思決定のプロセス	① プロジェクト活動報告書 ② 専門家	① 資料レビュー ② 質問票
			プロジェクト関係者間のコミュニケーション及び協力関係に問題はなかったか		JCC及びその他ミーティング開催実績	① プロジェクト活動報告書 ② 関係者の意見	① 資料レビュー ② 質問票
		プロジェクト活動にかかわる情報はC/Pほか関係者と効果的に共有されたか		JCC及びその他ミーティング開催実績	① プロジェクト活動報告書 ② 関係者の意見	① 資料レビュー ② 質問票	
オーナーシップと自主性		実施機関やC/P、裨益対象者のプロジェクトに対する認識は高いか(関係機関やターゲットグループのプロジェクトへの参加度合いやプロジェクトに対する認識は高いか)		プロジェクトへの意見、貢献度合い、会議等への参加度合い、積極性、期待等	① プロジェクト活動報告書 ② 関係者の意見	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー	
プロジェクト実施上の問題		その他プロジェクトの実施過程で生じている問題はあるか、またその原因は何か		促進要因・阻害要因	① プロジェクト活動報告書 ② 関係者の意見	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー	

(2) 評価 5 項目 (評価グリッド)

評価 5項目	評価設問			判断基準	必要なデータ	情報源	データ 収集方法
	大項目	中項目	小項目				
妥当性	優先性	プロジェクトがめざす効果と保健医療及び科学技術開発に関連したガーナ政策等との整合性		政策等との比較	ガーナの関連政策等	① ガーナ政策文書 ② 保健省 ③ 専門家、C/P	① 資料レビュー ② インタビュー ③ 質問票
		日本の援助政策、JICA 国別事業実施計画等との整合性	援助重点課題との関連性	政策等との比較	日本のガーナに対する援助重点分野	① 対ガーナ援助政策 ② 国際保健政策 2011-2015	資料レビュー
			JICA 国別援助実施方針との関連性	政策等との比較	保健医療分野の位置づけ	JICA 対ガーナ国別援助実施方針等	資料レビュー
	必要性	ターゲットグループの妥当性	プロジェクト目標とターゲットグループのニーズの一致		① C/P の経験・能力 ② ガーナにおける対象疾患の現状	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P ③ 保健統計資料等	① 資料レビュー ② インタビュー
	方法の適切性	SATREPS の枠組みのなかでの研究デザイン及びアプローチの適切性			研究デザイン及びアプローチ選択に至る経緯	① 事前評価調査報告書等 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
		社会的配慮	ジェンダーや民族、社会的階層に対する配慮の有無		関係者の意見	① 専門家 ② C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
日本の研究機関の技術の優位性			研究機関の有する技術、経験	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② インタビュー		
有効性	達成状況	成果の達成状況	活動の実績		プロジェクト活動実績と達成	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
			各成果の指標の達成状況		① 指標の達成状況 ② プロジェクト活動実績と達成	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
		抗 HIV 活性を有する新規物質の開発に係る研究者の能力が強化されたか		プロジェクト活動対象範囲内の指標以外の成果等	① プロジェクト活動報告書等 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② インタビュー ③ 質問票 ④ 直接観察	
		抗トリパノソマ活性を有する新規物質の開発に係る研究者の能力が強化されたか		プロジェクト活動対象範囲内の指標以外の成果等	① プロジェクト活動報告書等 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② インタビュー ③ 質問票 ④ 直接観察	
		国際共同研究実施体制が整備されたか		プロジェクト活動対象範囲内の指標以外の成果等	① プロジェクト活動報告書等 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② インタビュー ③ 質問票 ④ 直接観察	
		プロジェクト目標の達成見込み	プロジェクト目標の指標の達成状況		① 指標の達成状況 ② プロジェクト活動実績と達成	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
	因果関係	プロジェクト目標の達成は成果によって引き起こされたものか	ロジックに誤りはないか	論理性的検証	調査団による検証	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② インタビュー
			他にプロジェクト目標達成に必要な成果、または有効なアプローチななかったか	実施アプローチの検証	① 調査団による検証 ② 関係者の意見	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	⑤ 資料レビュー ⑥ 質問票 ⑦ インタビュー
		促進・阻害要因	外部条件は現状に則しているか	現状確認	調査団による検証	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② インタビュー
			外部条件は理論的に適切か	論理性的検証	調査団による検証	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② インタビュー

(2) 評価5項目(評価グリッド)

評価5項目	評価設問			判断基準	必要なデータ	情報源	データ収集方法		
	大項目	中項目	小項目						
		外部条件が満たされたか	プロジェクト目標への外部条件「ガーナ国政府が関連の研究施設維持のために必要な予算サポートをする」の状況		予算措置状況	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー		
			成果達成への外部条件「指導を受けたカウンターパートがプロジェクト成果達成に影響を及ぼすほど離職しない」の状況		① ガーナ研究者の離職率等 ② 人員措置状況	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー		
			その他の影響はあるか		その他想定内外の外部条件	① 専門家、C/P ② プロジェクト報告書類	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー		
効率性	時間資源	計画どおりに成果が達成されたか			プロジェクト活動の進捗管理	① プロジェクト報告書類 ② 関係者の意見	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー		
			投入の質、量、タイミング	達成されたアウトプットから見て、投入の質、量、タイミングは適切か	専門家派遣人数、専門分野、派遣時期は適切か	実績の部分に関しては計画値との比較	① 派遣実績 ② 専門家の働きぶり	① 投入実績表 ② プロジェクト報告書類 ③ 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
					供与機材の種類、量、設置時期は適切か		① 機器投入実績 ② 利用状況	① 投入実績表 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ 直接観察 ④ インタビュー
					本邦のタイミング、内容、期間は適切か また、どのように成果に反映したか		① 研修受入れ実績 ② その他の情報	① 投入実績表 ② 研修員 ③ 専門家	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
					現地研修のタイミング、内容、期間、フォローアップは適切か		① 現地研修開催実績 ② 研修成果	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
					プロジェクトの現地活動費は適切に執行されたか		日本側現地活動費投入実績	① 投入実績表 ② 専門家	① 資料レビュー ② インタビュー
					ガーナ側の C/P 配置、予算規模は適切か		ガーナ側による予算、人員投入実績	① 投入実績表 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
				他のリソースとの連携	成果達成に貢献する他のリソース等との連携実績はあったか	連携実績	① プロジェクト報告書類 ② 専門家	① 資料レビュー ② 質問票	
			促進要因・阻害要因	前提条件が計画されたプロジェクト開始期までに満たされたか	本プロジェクトで行う各研究課題に対し、NMIMRの科学技術委員会及び CSRPM の研究委員会からの承認が、実質的な研究活動開始までに得られたか	委員会からの研究承認時期	① 専門家、C/P ② プロジェクト報告書類	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー	
					NMIMRの施設内倫理委員会(IRB)による動物実験の認可が、実質的な研究活動開始までに得られたか	IRBからの研究承認時期	① 専門家、C/P ② プロジェクト報告書類	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー	
本プロジェクトで行う各研究課題に対し、NMIMRの科学技術委員会及び CSRPM の研究委員会からの承認が、実質的な研究活動開始までに得られたか	倫理委員会からの研究承認時期	① 専門家、C/P ② プロジェクト報告書類			① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー				
その他の影響はあったか	その他想定内外の外部条件	① 専門家、C/P ② プロジェクト報告書類			① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー				
		効率性を促進した要因はあるか		その他の情報	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー			

(2) 評価5項目(評価グリッド)

評価5項目	評価設問			判断基準	必要なデータ	情報源	データ収集方法
	大項目	中項目	小項目				
インパクト	想定される上位目標の達成見込み	効率性を阻害した要因はあるか			その他の情報	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
		プロジェクト期間終了後、本プロジェクトで導入された研究技術がガーナ側により他の医薬品開発に適用される見込みはあるか		現状からの予測	① プロジェクト目標達成見込み ② 持続性検証	① プロジェクト報告書類 ② 関係者の意見	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
	その他のインパクト	抗 HVI 及び抗トリパソマ薬候補物質に対し、ガーナまたは日本で GLP に準拠した前臨床試験の実施について検討が開始されているか		現状からの予測	① プロジェクト目標達成見込み ② 持続性の検証	① プロジェクト報告書類 ② 関係者の意見	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
		想定される上位目標以外に、プロジェクトはどのような変化をもたらそうか、また、現時点で発現しているインパクトはあるか	正のインパクト		その他の情報	① プロジェクト活動報告書等 ② 専門家、C/P ③ 関係者の意見	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
持続性	プロジェクトの効果が援助終了後も維持される見込み	政策・制度的側面	ガーナにおける感染対策及び科学技術に関連する政策が継続・強化されるか		ガーナの政策	① 保健省 ② 専門家、C/P ③ 関係者の意見	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
		財務的側面	感染対策及び科学技術のための予算は継続されるか		ガーナの政策	① 保健省 ② 専門家、C/P ③ 関係者の意見	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
			プロジェクト成果普及のための人員・予算措置は実施される見込みがあるか		ガーナの政策	① 保健省 ② 専門家、C/P ③ 関係者の意見	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
		技術的側面	プロジェクトにより導入された研究技術は、プロジェクト終了後も維持・向上する見込みはあるか		① プロジェクト成果維持のためのメカニズムの有無等 ② 技術力向上の機会	① プロジェクト活動報告書等 ② 専門家、C/P ③ 関係者の意見	① 資料レビュー ② 質問票 ③ インタビュー
		促進要因・阻害要因	プロジェクト終了後の前臨床試験実施に関する具体的な手続きは検討されているか		検討結果	① プロジェクト活動報告書等 ② 専門家	① 質問票 ② インタビュー
			関係者間で特許収入の利益分配は協議されているか		検討結果	① プロジェクト活動報告書等 ② 専門家	① 質問票 ② インタビュー
	持続性に影響する想定される阻害要因に対する対応は検討されているか			検討結果	① プロジェクト活動報告書等 ② 専門家	① 質問票 ② インタビュー	
総合的持続性	上記のような側面を総合的に勘案して、持続性は担保されているか			N/A	① プロジェクト報告書類 ② 専門家、C/P ③ 関係者の意見	調査団による評価分析	

#### 4. 主要面談者リスト

1. 野口記念医学研究所(NMIMR)  
Prof. Kwadwo A. Koram Director (プロジェクト・ダイレクター)  
Prof. K.M. Bosompem Deputy Director  
Prof. Alexander K. Nyarko Former Director  
Dr. Regina Appiah-Opong Acting Head of Department of Clinical Pathology  
Dr. J.A.M Brandful Senior Research Fellow, Department of Virology  
Dr. W.K.Anyan Research Fellow, Department of Parasitology  
鈴木光子 JICA 専門家(植物抽出物スクリーニング:抗寄生虫化合物)  
魚田 慎 JICA 専門家(抗 HIV 化合物を目的とした植物抽出物スクリーニング)  
柏原 盛 JICA 専門家(業務調整)
2. 生薬科学研究センター(CSRPM)  
Prof. Doninic Adotei Edoh Executive Director(プロジェクト・マネジャー)  
Dr. Alfred A. Appiah Deputy Director  
Mr. Fredrick A. Aboagye Project Leader
3. ガーナ保健省 伝統・代替医療局  
Mr. Peter Arhin Director
4. 東京医科歯科大学  
山岡昇司 ウイルス制御学分野 教授  
太田伸生 国際環境寄生虫学分野 教授  
吉田 丘 国際交流センター 特任教授/事務部長
5. 長崎国際大学  
森永 紀 薬品資源学研究室 准教授  
宇都拓洋 薬品資源学研究室 助教
6. 在ガーナ日本大使館  
二階尚人 特命全権大使  
本田真一 一等書記官  
天沼伸恵 専門調査員
7. JICA ガーナ事務所  
稲村次郎 所長  
木藤耕一 次長  
伊藤亜紀子 所員  
丹 みゆき 在外専門調整員

## 5. 投入実績表

### (1) JICA 専門家派遣実績(2010年～2012年)

#### 【長期専門家】

氏名	役職(身分)	本邦出発日	2012年6月31日 時点の滞在日数
柏原 盛	業務調整	2010年5月16日	808
鈴木 光子	寄生虫学専門家	2010年8月22日	710
魚田 慎	ウイルス学専門家	2012年1月14日	213

#### 【短期専門家】

氏名	所属機関	出発日	帰国日	日数
山岡 昇司	東京医科歯科大学	20100502	20100510	9
山岡 昇司	東京医科歯科大学	20100816	20100829	14
太田 伸生	東京医科歯科大学	20100821	20100829	9
佐久間 龍太	東京医科歯科大学	20100821	20100829	9
増田 貴夫	東京医科歯科大学	20100821	20100829	9
森永 紀	長崎国際大学	20110906	20110924	19
山岡 昇司	東京医科歯科大学	20110212	20110220	9
太田 伸生	東京医科歯科大学	20110211	20110221	11
吉田 丘	東京医科歯科大学	20110212	20110220	9
宇都 拓洋	長崎国際大学	20110308	20110324	17
宇都 拓洋	長崎国際大学	20110731	20110807	8
山岡 昇司	東京医科歯科大学	20110813	20110821	9
魚田 慎	東京医科歯科大学	20110813	20110828	16
森永 紀	長崎国際大学	20110815	20110822	8
太田 伸生	東京医科歯科大学	20110815	20110827	13
森永 紀	長崎国際大学	20111030	20111113	14
宇都 拓洋	長崎国際大学	20111210	20111217	8
太田 伸生	東京医科歯科大学	20120212	20120225	14
山岡 昇司	東京医科歯科大学	20120218	20120226	9
吉田 丘	東京医科歯科大学	20120218	20120227	10
森永 紀	長崎国際大学	20120317	20120329	13
山岡 昇司	東京医科歯科大学	20120708	20120716	9

## (2) 本邦研修派遣実績

氏名	性別	所属機関	職位	研修先	研修分野	出国日	帰国日	研修内容
Dr. Jacob Barnor	男性	Noguchi Memorial Institute for Medical Research	Research Fellow	東京医科歯科大学	ウイルス学	20101001	20101031	植物抽出物のウイルス学的スクリーニングのためのモデル技術
Mr. Kwadwo Kyereme Frempong	男性	Noguchi Memorial Institute for Medical Research	Research Assistant	東京医科歯科大学	寄生虫学	20110109	20110213	植物抽出物の寄生虫病的スクリーニングのためのモデル技術
Mr. Fredrick Asare Aboagye	男性	Centre for Scientific Research into Plant Medicine	Research Fellow	長崎国際大学	毒性学	20110727	20110916	分析 HPLC の取扱習得、薬草の分画、分析技術
Mr. Kwadwo Kyereme Frempong	男性	Noguchi Memorial Institute for Medical Research	Research Assistant	東京医科歯科大学	寄生虫学	20120109	20120211	トリパノソーマ症に有効な薬用植物のバイオアッセイ及び効果の検証
Dr. Mark Ofosuhene	男性	Noguchi Memorial Institute for Medical Research	Research Fellow	長崎国際大学	毒性学	20120110	20120315	ターゲット薬用植物の毒性テスト及び複数の細胞を使用しての比較実験
Mr. Vincent Tettey	男性	Centre for Scientific Research into Plant Medicine	Chief Technologist	長崎国際大学	分析機器操作技術/薬品資源学	20120110	20120315	分析 HPLC、導入予定の分取 HPLC の操作方法、メンテナンス方法

**MINUTES OF MEETING  
BETWEEN  
THE JAPANESE MID-TERM REVIEW MISSION  
AND  
THE AUTHORITIES CONCERNED OF  
THE GOVERNMENT OF THE REPUBLIC OF GHANA  
ON  
THE JAPANESE TECHNICAL COOPERATION PROJECT  
“THE STUDIES OF ANTI-VIRAL AND ANTI-PARASITIC COMPOUNDS  
FROM SELECTED GHANAIAN MEDICINAL PLANTS”  
UNDER THE SCHEME OF SATREPS**

The Japanese Mid-Term Review Mission (hereinafter referred to as “Mission”), organized by Japan International Cooperation Agency (hereinafter referred to as “JICA”), headed by Mr. Masakatsu Komori, visited the Republic of Ghana (hereinafter referred to as “Ghana”) from August 5<sup>th</sup> to August 17<sup>th</sup>, 2012, for the purpose of the mid-term review of the project, “the Studies of Anti-viral and Anti-parasitic Compounds from Selected Ghanaian Medicinal Plants” (hereinafter referred to as “Project”).

During its stay in Ghana, the Mission reviewed the achievement of the Project jointly with the authorities concerned of the government of Ghana. Both sides also had a series of discussions for further improvement of the Project.

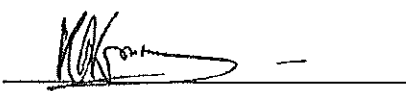
As the result of the review and discussions, both sides agreed upon the contents of the “Joint Mid-Term Review Report” attached hereto.

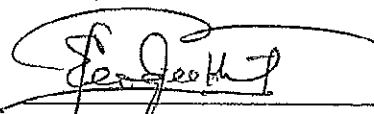
Attachment:

Joint Mid-Term Review Report

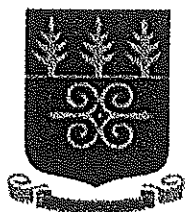
Accra, August 17<sup>th</sup>, 2012

  
Mr. Masakatsu Komori  
Leader  
Mid-Term Review Mission  
Japan International Cooperation Agency

  
Prof. Kwadwo Ansah Koram  
Director  
Noguchi Memorial Institute for Medical Research  
The Republic of Ghana

  
Prof. Dominic Adotei Edoh  
Executive Director  
Centre for Scientific Research into Plant Medicine  
The Republic of Ghana





**JOINT MID-TERM REVIEW REPORT**  
**ON**  
**THE JAPANESE TECHNICAL COOPERATION PROJECT**  
**THE STUDIES OF ANTI-VIRAL AND ANTI-PARASITIC**  
**COMPOUNDS FROM SELECTED GHANAIAN MEDICINAL**  
**PLANTS**  
**UNDER THE SCHEME OF SATREPS**

**Japan International Cooperation Agency (JICA)**  
**and**  
**The Authorities Concerned of The Republic of Ghana**

**17 August 2012**

DE  
[Signature]  
[Signature]

TABLE OF CONTENTS

CHAPTER 1 OVERVIEW OF MID-TERM REVIEW ..... 3  
1.1 BACKGROUND OF THE MID-TERM REVIEW ..... 3  
1.2 OBJECTIVES OF THE MID-TERM REVIEW..... 3  
1.3 MEMBERS WHO CONDUCTED THE MID-TERM REVIEW ..... 3  
1.4 FRAMEWORK OF THE PROJECT ..... 4  
CHAPTER 2 PROJECT ACHIEVEMENTS ..... 5  
CHAPTER 3 EVALUATION RESULTS ..... 7  
3.1 RELEVANCE ..... 7  
3.2 EFFECTIVENESS ..... 7  
3.3 EFFICIENCY..... 9  
3.4 IMPACT ..... 10  
3.5 SUSTAINABILITY..... 11  
3.6 CONCLUSION..... 12  
CHAPTER 4 RECOMMENDATIONS ..... 13

Annex: Performance and achievements of the Project

DE  
W  
KORC

## CHAPTER 1 OVERVIEW OF MID-TERM REVIEW

### 1.1 Background of the Mid-Term Review

Based on the request of the government of Ghana, the Japanese technical cooperation project, "The Studies of Anti-viral and Anti-parasitic compounds from Selected Medicinal Plants", under the framework of "Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development" (hereinafter referred to as "SATREPS"), started for 5 years from April 2010. As both Ghanaian and Japanese side agreed in the Records of Discussions signed in April 2010, an evaluation was to be conducted jointly at the middle of the cooperation term. Therefore, the Mid-Term Review mission, organized by JICA, visited Ghana in August 2012 and conducted a review of the Project jointly with the Ghanaian side to examine the level of achievement and to further improve the Project.

### 1.2 Objectives of the Mid-Term Review

The objectives of the Mid-term Review are to examine the level of achievement and to further improve the Project by reviewing its planned activities and the framework.

### 1.3 Members who conducted the Mid-Term Review

The review work for the Project was jointly conducted with Japanese Mid-Term Review Mission and four (4) Ghanaian members.

#### <Japanese Side>

Name	Designation	Title and Affiliation	Duration
Mr. Masakatsu KOMORI	Leader	Director, Health Div. 2, Health Group 1, Human Development Department, JICA	8/11-17
Mr. Shuhei UENO	Cooperation Planning	Deputy Director, Health Div. 2, Health Group 1, Human Development Department, JICA	8/9-17
Dr. Yoichi INOUE	Evaluation Analysis	Senior Consultant, Consulting Division, Japan Development Service Co., Ltd.	8/5-17
Dr. Takeshi KURATA	Infectious Disease Control	Professor, International University of Health and Welfare, Shioya Hospital (Observer <sup>1</sup> , JST)	8/11-15
Dr. Masahiro HATSU	Planning and Evaluation	Senior Staff, Research Partnership for Sustainable Development Div., JST (Observer, JST)	8/11-17

#### <Ghanaian Side>

Name	Title and Affiliation
Dr. Regina Appiah-Opong	Acting Head, Department of Clinical Pathology, NMIMR
Dr. W.K. Anyan	Research Fellow, Department of Parasitology, NMIMR
Dr. J.A.M Brandful	Senior Research Fellow, Department of Virology, NMIMR
Dr. Alfred Appiah	Deputy Director, CSRPM

<sup>1</sup> Simultaneously with the JICA's review, the Japan Science and Technology Agency (hereinafter referred to as "JST"), supporting research activities conducted in Japan under the framework of SATREPS, dispatched two (2) members and participated in the field survey in Ghana to conduct their mid-term evaluation and to offer several expert advices on the research activities from technical standpoint.

#### 1.4 Framework of the Project

The overview of the Project (Project Purpose and Outputs) is below.

Project Purpose	Research and development capacity of Ghanaian research institutes for Ghanaian medicinal plants-derived anti-viral and anti-parasitic compounds are improved through collaborative research activities with Japanese research institutes.
Outputs	<p><u>Output 1</u> Safety, anti-HIV activity and structure-activity relationship of identified novel compounds from Ghanaian medicinal plants are determined.</p> <p><u>Output 2</u> Safety, anti-trypanosomal activity and structure-activity relationship of identified novel compounds from Ghanaian medicinal plants are determined.</p> <p><u>Output 3</u> Implementation systems for research regarding Ghanaian medicinal plant-derived anti-viral and anti-parasitic compounds are established.</p>

## CHAPTER 2 PROJECT ACHIEVEMENTS

### 1) Achievements of the Outputs

#### a) Output 1

Plant A-derived substances A were found to induce expression of HIV-1 provirus in latently infected T-cells. A part of fractions and purified compounds are currently subject to investigation for their action mechanisms. The Project is required to investigate envisaged usage of the compounds in clinical practice after the Mid-term review.

As for the screening of Ghanaian medicinal plants for compounds with suppressing effect and/or activating effect of expression of host restriction factors against HIV-1, the Project has obtain neither of them due to the delay attributed to breakdown in the BSL-3 laboratory facility and problem with the cultured cell line. However, these troubles are supposed to be resolved immediately after the Mid-term Review, and screening work can be completed by the end of the project period.

#### b) Output 2

As of the time of the Mid-term Review, 2 compounds from Japan with strong anti-trypanosomal activity have been identified as reference compounds. Eight (8) crude extracts with strong anti-trypanosomal activity have been identified from Ghanaian medicinal plants. Two (2) of them were successfully fractionated to give active fractions. The mechanism of actions of one active fraction has revealed that it might cause the alteration of flagellum formation via an inhibition of  $\alpha$ -tubulin expression, which eventually induced apoptosis (Programmed cell death). As just described, research activities for searching anti-trypanosomal compounds is ahead of schedule; and thus, it is anticipated that the final candidates will be determined by the end of the project period. After the Mid-term Review, the Project will go forward with planned research activities with regard to detailed efficacy analysis, toxicity analysis, structure-activity analysis and mechanism analysis, in parallel with fractionation and purification of crude extracts with anti-trypanosomal activates.

On the other hand, the Project is currently taking the product development of "crude extracts" with anti-trypanosomal activity as "herbal medicines" into consideration, and is starting animal testing for that purpose at NMIMR. Since the clinical trials and product registration of "herbal medicines" for marketing is simpler than that of pharmaceuticals, research activities for the development of "herbal medicines" not only from Japanese medicinal plants but also from Ghanaian plants is expected to be further accelerated for the rest of the project period.

#### c) Output 3

It took certain amount of time for procurement process of experimental instrument with its accessories, reagents and consumables at the beginning of the project period; but laboratory environment necessary to conduct research activities has been set up as of the time of the Mid-term Review. In addition, SOP for each experimental system is developed at each research group, and laboratory manipulation has been done in compliance with SOPs.

Progress of research activities and consequent outcome were monitored and for which information was shared amongst Ghanaian and Japanese researchers through the monthly meetings and progress reports submitted from each research groups to PIs. Meanwhile, individual name of compound as well as plants including the part of it is encrypted from the viewpoint of confidentiality. Besides, though the presentation at the monthly meetings is made for the purpose of information sharing, presentation slides aren't shared among the participants. It is understandable to have individual encryption code at NMIMR and CSRPM for confidentiality reasons; the Project, however, should

take into consideration to enhance information sharing among research groups in NMIMR, where unified codes are used.

## 2) Achievements of the Project Purpose

Any candidate compounds for preclinical trials hasn't been determined as of the time of the Mid-term Review. It can't be guaranteed that the candidate compounds with excellent efficacy and safety (tolerability) enough to be subject to preclinical trials by the nature of the research purpose, i.e., '*Screening and Identification*'. Nevertheless, research activities for selection of potent compounds, especially for that with anti-trypanosomal activities, have been steadily conducted so far.

On the other hand, practical techniques and knowledge for benchworks are mainly transferred to RAs. Individual research competency of RF has been enhanced through monthly meetings and monthly reporting exercises.

## CHAPTER 3 EVALUATION RESULTS

### 3.1 Relevance

**The relevance of the Project is highly maintained as of the time of the Mid-term Review**

- 1) Consistencies of the Project Purpose with the Ghanaian Health Policies and the needs of target groups

With regard to the consistencies of the consistency of the Project Purpose with the Ghanaian Health Policies, the needs of the target groups, and Japan's aid policies that were confirmed at the Ex-ante Evaluation of the Project in December 2008, there wasn't any alteration of the Ghanaian health policies as well as the needs so as to undermine the relevance of the Project, that is to say, the consistencies are being maintained at the time of the Mid-term Review.

- 2) Appropriateness of implementation method

- ① Rationale for the development of pharmaceuticals using Ghanaian medicinal plants for the target infectious diseases.

Pharmaceuticals developed in advanced countries are rather expensive to Ghanaians, and the Ministry of health in Ghana puts priority for the development of medicinal plants-derived pharmaceuticals as well as giving traditional herbal medicines scientific evidence. For these reasons, it is considered worth seeking medicinal properties from inherent plants in collaboration between Ghanaian and Japanese research institutions. Actually, this is the first time that large-scale research to investigate scientific evidence for medicinal plants in Ghana.

- ② Rational for practical technical transfer to project-hired RAs

Ghanaian research institutes put emphasis on the capacity building for young researchers such as RAs. From this viewpoint, it is required for the Project to nurture RAs with regard to proper bench-work skills, data collection and analysis and preliminary data interpretation and scientific overview.

In light of such circumstances, technical transfer to RAs is necessary to secure smooth implementation of the project research activities; and such capacity development of young researchers will eventually contribute to the reinforcement of institutional researching capacity from a long-term point of view.

### 3.2 Effectiveness

**The effectiveness of the Project is considered to be high at the time of the Mid-term Review.**

- 1) Probability of Achievement of Project Purpose

JICA experts stationing at Ghana, based on advice from researchers in Japan, have conducted technical guidance to RAs on a daily basis, and RAs acquired knowledge and techniques with regard to benchworks, data collection and analysis, and preliminary data interpretation and scientific overview. Screening work is currently lagging behind of the schedule in HIV-related research activities; experimental manipulation techniques, however, has transferred to RAs. As for the screening of medicinal plants with anti-trypanosomal activity, research activities have proceeded

steadily and necessary experimental manipulation techniques have been transferred. Aside from this, the Project has already started animal testing for the development of crude extract with anti-trypanosomal activity as 'herbal medicine' as of the time of the Mid-term Review. On the other hand, preparation of crude extracts from Ghanaian medicinal plants at CSRPM was rather slow at the initial phase of the Project, and affected consequent research activities for their efficacy and toxicity at NMIMR. However, steady sample supply is currently ensured after the modification of experimental conditions with the support of JICA experts from NIU. After NIU started to assist the research activities for toxicity testing at the Department of Clinical Pathology from July 2011, research activities has been accelerated.

As was described in "Project Achievement" section, though the progress of the research activities differ in each research subject and/or research group, it is considered that overall progress as a project can be recognized as relevant at the time of the Mid-term Review. Having said that, it can't be guaranteed that the candidate compound(s) with excellent efficacy and safety (tolerability) enough to conduct preclinical trial from the perspective of the nature of the research purpose of "Screening and Identification".

As aforementioned, effectiveness of the Project is confirmed not only from academic perspectives but also from a viewpoint of human resource development. Since the Ghanaian researchers have acquired a lot of knowledge and techniques through the implementation of the research activities as well as the training in Japan, it is anticipated that the Project Purpose can be achieved to a certain degree within the project period.

## 2) Important assumptions for the achievement of Outputs and Project Purpose

- ① Current status of the important assumption of "Trained counterparts do not leave their position so as to affect the outputs of the Project" for the achievement of Outputs

Though there was a little turnover of counterpart researchers as of the time of the Mid-term Review, little negative influence of the turnover was found on the achievement of the Outputs. Knowledge and techniques transferred by the JICA Experts are effectively utilized for research activities. In this regard, however, the Director of NMIMR, the Project Director, was replaced on the 1<sup>st</sup> of August 2012, immediately before the Mid-term Review. The newly assigned Director expressed continuous commitment of Ghanaian research institutes.

- ② Current status of the important assumption of "The Ghanaian side properly allocates necessary budget" for the achievement of Outputs.

Allocation of human resource as well as budget from the Ghanaian side is implemented as expected so far. However, because of the embargo of the government of Ghana on the employment of staff, the Project had to hire RAs who could fully devote their time to the research works of the Project. Though this situation has resulted in certain delay in the research activities at the initial phase of the Project, progress of the whole project activities has significantly improved after RAs were allocated at each research group with the support of the financial support from the Project.

## 3) Contributing Factors for Effectiveness

After RAs hired by the Project has received technical training at the Japanese research institutes of TMDU and NIU, research activities at Ghanaian research institutes have proceeded in good speed, and contributed to steady progress of the Project.



#### 4) Inhibitory Factors against Effectiveness

There has been major problem of water supply for whole facility at CSRPM, and the water outage affected the Project to secure water source of purified water for crude extraction and fractionation. CSRPM has counteracted the situation by procuring tap water from external companies. In addition to this, it is concerned that frequent electric power outage and voltage fluctuation might cause serious failure to the experimental instruments. Though uninterruptable power system and voltage stabilizer protect the instruments, many voltage stabilizers have been broken due to the problem of voltage fluctuation. Thus, it is expected that Ghanaian side would start to think about necessary countermeasures to improve the control systems of power and voltage in the whole facility of CSRPM while the Project procure voltage stabilizers continuously till the end of the Project.

### 3.3 Efficiency

**The Project has been implemented efficiently to some extent as of the time of the Mid-term Review, though several unexpected external factors negatively affected smooth implementation of research activities.**

#### 1) Progress Management of the Project Activities

By following the activities under Output 3 in the PDM, research activities are appropriately monitored through monthly meetings as well as progress reports submitted by each research group to PIs on a monthly basis. Annual Business Meeting (Scientific Meeting) has also contributed to the progress management of the research activities. Administrative monitoring of whole project matters has been conducted at JCC; and managerial dialogues have been continued through exchanging e-mails and an acting leader of JICA expert stationing in Ghana. In this wise, it is considered that operational management, from the aspects of collaborative research project and JICA technical cooperation project, has been acceptable in general. On the other hand, each research subject of HIV, trypanosomiasis and toxicology has independency from each other, and frequent communication isn't always necessary. Having said that, since office space for each JICA expert is also individually allocated in different department, it would be ideal that JICA experts have an opportunity to meet together even once in a week for a better communication among themselves.

As just described, management of the Project as well as communication among relevant research institutes in Ghana and Japan have been generally maintained in good condition; however, in order to enhance institutional capacity of Ghanaian research institutes under the condition that the PIs and other Japanese researchers of Japanese research institutes are rather limited, it is desired that the Project should plan the way to transfer and/or exchange knowledge and techniques more effectively and efficiently. In addition, in order to realize further reinforcement of institutional research capacity of Ghanaian partners, it is also desired Japanese research institutes should dispatch researchers involved in the Project to Ghana, and facilitate direct communication with them.

#### 2) Beneficial utilization of provided equipment and materials

Setups of the research instruments have been completed in general as of the time of the Mid-term Review. Most of equipment provided under the Project has been used effectively for the implementation of the research activities, but a few research instruments and equipment (e.g. HPLC system and water purifier) haven't been working due to software glitch and water supply problem at CSRPM.

3) Beneficial utilization of knowledge and skills acquired at the training in Japan

A total of 6 Ghanaian researchers from each research subject (3 RFs and 2 full-time RAs, 1 Chief technologist from CSRPM) have been dispatched to Japanese research institutes as of the time of the Mid-term Review. They have been utilizing knowledge and techniques necessary for the implementation of researches as well as transferred acquired technologies to their colleagues. Thus, it is obvious that the training in Japan contributed to steady progress of the Project.

4) Contributing Factors for Efficiency

No major factor that enhanced the efficacy of the Project was observed as of the time of the Mid-term Review.

5) Inhibitory Factors against Efficiency

At the initial phase of the Project, it took a longer-than expected time for the procurement of research instruments, consumables, etc. necessary for the commencement of research activities at Ghanaian research institutes in spite of the fact that the Project Coordinator had started preparation for the procurement; and it caused a delay in the smooth initiation of research activities. In addition, problems with experimental facilities and equipment, experimental instrument and condition of cultured cell line have negatively impacted on efficient implementation of research activities to some extent.

### 3.4 Impact

**The following positive and/or negative impacts are confirmed and/or expected by the implementation of the Project.**

1) Probability of achievement of the Overall Goal

The technical cooperation projects implemented under the framework of SATREPS don't set the Overall Goal. Nevertheless, as SATREPS is essentially aiming at the future practical implementation of the research outcomes in society, probability of future implementation of pre-clinical trials against compounds of which efficacy and safety are confirmed at the Project will be discussed as an envisaged overall goal of the Project at this section.

Testing facilities for pre-clinical trials shall be accredited as '*GLP-compliant facilities*' by approved inspection authorities; but it isn't realistic for the project implementing institutes of NMIMR and/or CSRPM to be GLP-compliant facilities. Moreover, specialized know-how is required for the proper implementation of pre-clinical trials in conformity to GLP; and thus, the project is anticipating that future pre-clinical trials will be conducted under the consignment of pharmaceutical enterprises after the end of the Project.

The Progress of the project research work has been generally acceptable as of the time of the Mid-term Review; and each research subject for HIV and trypanosomiasis has obtained potential crude extracts, fractions and/or compounds. However, this can be a common understanding that particular activities found in crude extract and/or its fraction happen to decline or disappear in some cases. And also, it can't be guaranteed that the candidate compounds with excellent efficacy and safety (tolerability) enough to be subject to preclinical trials by the nature of the research purpose, i.e., '*Screening and Identification*'. Therefore, it is considered difficult to extrapolate the possibility of practical implementation of pre-clinical trials for the compounds obtained from the Project from

the current performance and achievement of the Project.

On the other hand, both research subjects have been proceeding their research works in *in vitro* experimental system so far. However, in order to pursue future implementation of pre-clinical trials, the Project will be required to conduct in detail by testing efficacy and safety using various evaluation systems, such as other culture cell lines or *in vivo* (animal) testing, especially for safety (or tolerability) testing, which is prioritized in the pre-clinical trials. In the trypanosomiasis research, the project has obtained potential crude extract with anti-trypanosomal activity and also started their actions to develop the extract as '*herbal medicine*'; the Project should take the careful implementation of efficacy and safety testing likewise the mainstream research activities for seeking potential isolated compounds. In this regard, the Project should review the detailed goal(s) in each research subject with due consideration of the progresses made so far; and consequently, the Project should represent the goal(s) to be achieved by the end of the Project in order to affirm a common recognition among relevant research institutes. The Project is required to seek obtaining the compounds that possess better efficacy than existing therapeutic products and/or novelty. If potential compounds for future therapeutic products were found, the relevant research institutes should take necessary procedures jointly for patent application.

## 2) Other Positive Impacts

### ① Capacity building of young researchers

Since the Project put importance on the capacity building of young researchers such as RAs and provided guidance on benchworks, data analysis and its interpretation, positive impacts on nurturing future RFs can be anticipated from the educational aspect. At the same time, it is expected that this collaborative research project will contribute to capacity enhancement of Japanese young researchers stationing in Ghanaian research institutes through technology exchanges.

### ② Development of a crude extract with anti-trypanosomal activity as a '*herbal medicine*'

Though it is necessary for the Project to investigate detailed efficacy and safety, the Project already started animal testing of the potential crude extract with anti-trypanosomal activity for the development of '*herbal medicine*', in parallel with the mainstream research activities for obtaining potential purified compound. Given that a '*herbal medicine*' for the treatment of trypanosomiasis were developed, it is expected the herbal medicine would provide benefits to Ghanaian population under threat of trypanosomiasis.

## 3) Other Negative Impact

No negative impact attributed to the implementation of the Project was observed as of the time of the Mid-term Review.

## 3.5 Sustainability

**A self-sustainability as well as a self-deployment of the benefits provided by the Project can be expected to some extent as of the time of the Mid-term Review.**

### 1) Political and Institutional Aspects

As described in the "*Relevance*" section, political importance of the development of pharmaceuticals

from Ghanaian medicinal plants as well as obtaining scientific evidence of traditional herbal remedies are maintained, and it is assumed to be continued even after the end of the Project.

On the other hand, the Project is moving their research activities forward in consideration of future development of novel therapeutic products. And then, pre-clinical trials, clinical trials and post-marketing surveillance, which are anticipated to be conducted after the Project, shall be done in conformity with the Drug Act or relevant regulations in Ghana. Thus, the Project should go through a drug-approval process including low compliance with supports from relevant authorities such as Ghanaian Food and Drugs Board of the Ministry of Health.

## 2) Financial Aspects

The development of novel pharmaceuticals takes a lot of time and costs, and pre-clinical and clinical trials necessary for the approval of novel pharmaceuticals should be done in conformity with GLP and GCP, respectively. Therefore, it is considered difficult for the Ghanaian research institutes to continue the development work by self-help endeavor from technical and financial perspectives; and thus it is envisaged and necessary at the same time that pre-clinical trials of the final candidate(s) will be implemented under the consignment of pharmaceutical enterprises. Thus, the Project should start to have discussion among relevant parties to pave the way for the drug development process by the end of the project period.

## 3) Technical Aspects

It is anticipated that a lot of new technologies regarding extraction and purification of medicinal properties from medicinal plants, evaluation of efficacy and toxicity by using cultured cell line will have been obtained through the implementation of the Project. Moreover, sufficient amount of equipment for research activities have been set up with the support of the Project. Thus, technical sustainability can be anticipated to some extent. However, the Project should start discussions within each research group about the investigation contents including experimental conditions as well as its attainment target in experiment for efficacy and safety evaluations, so that the data obtained in consideration of future implementation of pre-clinical trials could be gathered by the end of the project period.

## 4) Comprehensive Sustainability



Nevertheless it is difficult to measure exactly the sustainability of the Project, securing the comprehensive sustainability within the period of the Project would be anticipated to some extent due to the reasons mentioned above.

## 3.6 Conclusion

Although some delays in inputs, facilities' troubles, and the difference in the progress between research activities in anti-viral and in anti-parasitic were observed, overall progress of the project so far has been appropriate. Target medicinal plants were selected and basic personnel and equipment have been placed. With the necessary training activities conducted, almost all the selected plants have been analyzed, though difference in progress by departments exists. As a result, some potential compounds and extracts in each research subject have been found.

## CHAPTER 4 RECOMMENDATIONS

- (1) The Project is recommended to continue the capacity building efforts, such as proper bench-work skills, data collection and analysis and preliminary data interpretation and scientific overview, for young researcher such as RAs.
- (2) For the smooth and effective implementation of the Project, it is recommended that the communication between Ghanaian and Japanese sides and among the Japanese experts in Ghana be further strengthened. It is recommended that JICA experts meet together even once in a week for a better communication among themselves. In order to realize further reinforcement of institutional research capacity of Ghanaian partners, it is also recommended that Japanese research institutes should dispatch researchers involved in the Project to Ghana, and facilitate direct communication with them.
- (3) It is understandable to have individual encryption code at NMIMR and CSRPM for confidentiality reasons; the Project, however, is recommended to take into consideration to enhance information sharing among research groups in NMIMR, where unified codes are used.
- (4) Operational stability of BSL-3 laboratory is crucial to the Project's research activities as well as infection control in the West Africa. Therefore, it is recommended that the NMIMR and the Japanese side should acknowledge the importance of its stable operation and proper maintenance of the laboratory. As for the CSRPM, it is expected that Ghanaian side would start to think about necessary countermeasures to improve the control systems of power and voltage in the whole facility of CSRPM while the Project procure voltage stabilizers continuously till the end of the Project.
- (5) The Project is recommended to review the detailed goal(s) in each research subject with due consideration of the progresses made so far; and consequently, the Project should represent the goal(s) to be achieved by the end of the Project in order to affirm a common recognition among relevant research institutes. The Project is required to seek obtaining the compounds that possess better efficacy than existing therapeutic products and/or novelty. If potential compounds for future therapeutic products were found, the relevant research institutes should take necessary procedures jointly for patent application.
- (6) It is envisaged and necessary that pre-clinical trials of the final candidate(s) will be implemented under the consignment of pharmaceutical enterprises. Thus, the Project is recommended to start to have discussion among relevant parties to pave the way for the drug development process.

DE  
 

## Annex : Performance and Achievements of the Project

## 1. Inputs

## 1) Input from Japanese Side

The following are inputs from Japanese side to the Project as of August 2012.

Components	Inputs
Dispatch of JICA experts	Long-term Experts: Anti-viral compounds, Anti-parasitic compounds, and Project Coordinator, 57.7 M/M in total Other Experts (researchers): 22 Experts, 8.2M/M in total
Provision of Equipment	JPY 80,314,955 (Consumables are excluded) Component: Necessary research instrument such as Cooled Centrifuge, High Performance Liquid Chromatography, Fluorescence Microscopes, etc.
Training in Japan	Total number: 6 persons Content: Virology, Parasitology, Pharmacology, Toxicology, HPLC Analysis, etc. Total days: 282 days
Local costs	Sum total for overseas activities costs: JPY 41,285,052 (as of the end of July 2012)

## 2) Input from Ghanaian Side

The followings are inputs from Ghanaian side to the Project as of January 2012.

Components	Inputs
Allocation of Counterpart Researchers	NMIMR 13 persons (Director, 4 from Department of Virology, 4 from Department of Parasitology and 4 from Department of Clinical Pathology) CSRPM: 27 personnel
Facilities, Equipment and Materials	Office spaces in NMIMR Research space in Department of Clinical Pathology, NMIMR Research space in Department of Virology, NMIMR Research space in Department of Parasitology, NMIMR Research space in CSRPM Existing equipment for research activities, etc.
Local costs	Running costs for research activities (e.g. costs for water, electricity and landline phone). Appropriation of electrical construction costs for storehouse for reagents and consumables

## 2. Performance and Achievements of the Project

### 1) Performance of the Project Activities

Performance of the Project Activities under Outputs is as indicated below.

Output 1	
Safety, anti-HIV activity and structure-activity relationship of identified novel compounds from Ghanaian medicinal plants are determined.	
Activities	Performances
1-1. Collect and screen specimens. 検体 Establish crude extraction methods for candidate compounds, such as procyanidins and phorbol esters, from Ghanaian candidate plants.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● The Project selected approximately 100 Ghanaian candidate plants from the list of Ghanaian traditional medicinal plants, which are expected to have any antiviral or anti-trypanosomal activities.</li> <li>● Japanese and Ghanaian specialists agreed in September 2010 at CSRPM that the crude extract preparation from the listed Ghanaian plants (about 100 kinds) employs 50%-hydrous ethanol. Procyanidins are grouped in water-soluble flavonoids. Phorbol esters are grouped in diterpenoid esters; both compounds are well dissolved in water and high polarity organic solvent, respectively. The structural analogs of these compounds can also be extracted by 50%-hydrous ethanol. In case of procyanidins, 100% ethanol was used for extraction.</li> <li>● As described above, crude extraction methods for the target compounds including procyanidins and phorbol esters are generally established as of the time of the Mid-term Review.</li> </ul>
1-2. Establish safety of crude extract and isolated compounds with anti-HIV activity.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● The toxicities of crude extracts, fractionated samples and purified compounds are examined at the Department of Clinical Pathology, NMIMR. As of the end of July 2012, the toxicities of 82 crude extracts have been examined by 4 toxicity levels (IC<sub>50</sub>&lt;100μg/mL : +++, 100~500 μg/mL : ++, 500~1250 μg/mL : +, &gt;1250 μg/mL : -), and reported at the monthly meeting.</li> </ul>
1-3. Establish bio-assay systems of crude plant extracts for anti-HIV activity.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Experimental systems to screen the crude plant extracts by the potencies for (1) suppression of HIV-1 replication, (2) activation of expression of host restriction factors against HIV-1 and (3) activation of latent proviral expression are established at TMDU.</li> <li>● The knowledge and techniques to operate these systems have been transferred to the Department of Virology, NMIMR.</li> </ul>
1-4. Identify by bio-assay systems established in the Project crude plant extracts that suppress HIV-1 replication, activate expression of host restriction factors against HIV-1 or activate latent proviral expression.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Crude plant extracts are under screening for candidates of (1), (2) and (3) described in Activity1-3.</li> <li>● As of the time of the Mid-term Review, research outcome from each bio-assay is as follows: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Twenty (20) crude extracts have been tested for their suppressing activities; but no candidate for secondary screening has been determined yet.</li> <li>– Three (3) crude extracts have been tested for their activating effect of expression of host restriction factors against HIV-1, but no candidate has been determined yet.</li> <li>– Sixty (60) crude extracts have been tested for their activating effect of latent proviral expression, and seven promising candidates obtained. These samples will be subject to further fractionation and the secondary screening.</li> </ul> </li> </ul>

<p>1-5. Separate and purify novel compounds with anti-HIV activity from crude extracts.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● At the time of the Mid-term Review, any compound that restricts HIV replication has not been obtained from crude Ghanaian plant extracts, but NIU established the separation and purification methods for active compounds following those for compounds with anti-trypanosomal activity. First, silica gel column chromatography is performed and then the gel is selected again according to the feature of compounds. Separation of aromatic compounds is performed by using Diaion HP, while low molecular weight compounds are separated by Sephadex LH-20 or reverse phase gel chromatography. Furthermore, compounds, which are difficult to separate by those methods, will be refined even to a single compound using the preparative HPLC system installed in CSRPM in July 2012.</li> <li>● Among the crude extracts with activating effect of latent proviral expression, the Project found that substances A in plant A are responsible for stimulating the proviral expression. Purification of the substances A has been in process at NIU.</li> </ul>
<p>1-6. Analyze the active compounds with their structure-activity relationship and study virological mechanism of action.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Reporter assays revealed that 3-, 4- and 5-mer of substances A obtained from plant A transiently stimulated the transcription factor NF-kappaB in human Jurkat T-cells. Forced expression of a specific NF-kappaB inhibitory protein Super-repressor IκBα (SR) significantly suppressed proviral expression induced by compounds purified from plant A, suggesting a critical role for NF-kappaB in this induction.</li> <li>● After determining the structures of the compounds with anti-HIV activity, structure-activity-related analyses will be conducted using 400 MHz NMR and LC-TOF-MS at NIU together with the NMIMR virus department researchers and JICA experts.</li> </ul>
<p>1-7. Develop methods for propagation of selected plants with high concentration of the active compounds.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Plants containing active compounds with anti-HIV activity at high concentration have not been obtained. The superior kind selection breeding method using a shoot tip culture, callus culture, and the micropropagation with various phytohormones is already established and applicable for future studies for target medicinal plants of the Project.</li> </ul>

<p><b>Output 2</b></p>	
<p>Safety, anti-trypanosomal activity and structure-activity relationship of identified novel compounds from Ghanaian medicinal plants are determined.</p>	
Activities	Performances
<p>2-1. Establish crude extraction methods for candidate compounds, such as gallic acid and curcumin, from Ghanaian candidate plants.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● The Project selected approximately 100 Ghanaian candidate plants from the list of Ghanaian traditional medicinal plants, which are expected to have any antiviral or anti-trypanosomal activities.</li> <li>● Japanese and Ghanaian specialists agreed in September 2010 at CSRPM that the crude extract preparation from the listed Ghanaian plants (about 100 kinds) employs 50% hydrous ethanol. The structural analogs of these compounds can also be extracted by 50% hydrous ethanol.</li> <li>● Extracts from approx. 100 medicinal plants (approx. 70% of total) have been delivered from CSRPM to NMIMR. CSRPM keeps delivering about 10 samples per month and preparing fractions of active crude extracts as well.</li> <li>● As described above, crude extraction methods for the target compounds including gallic acid and curcumin are generally established as of the time of the Mid-term Review.</li> </ul>



2-2. Establish safety of crude extract and isolated compounds with anti-trypanosomal activity.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● The toxicities of crude extracts, fractionated samples and purified compounds have been examined at the Clinical Pathology department (CPD) of NMIMR. As of the end of July 2012, the toxicity of 82 crude extracts has been examined by 4 toxicity levels (IC<sub>50</sub>&lt;100μg/mL : +++, 100~500 μ g/mL : ++, 500~1250 μ g/mL: +, &gt;1250 μ g/mL : -), and reported at the monthly meeting.</li> <li>● Strong anti-trypanosomal activity was identified in 8 out of 110 crude extracts at the Department of Parasitology, NMIMR. It is confirmed that none of them at their effective concentration showed significant toxicity to human cells under toxicological studies at CPD, NMIMR.</li> </ul>
2-3. Establish bio-assay systems of crude plant extracts for anti-trypanosomal activity.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● In vitro screening system using Alamar Blue has been established at TMDU.</li> <li>● The knowledge and techniques to operate these systems have been transferred to the Department of Parasitology, NMIMR.</li> </ul>
2-4. Identify by bio-assay systems established in the Project crude plant extracts that suppress proliferation of, and induce morphological changes of trypanosomal protozoa.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Approx. 110 crude extracts have been screened and confirmed its reproducibility at the Department of Parasitology, NMIMR. Eight (8) crude extracts have been found to possess strong anti-trypanosomal activity similar to or stronger than a positive control compound, Berberine.</li> <li>● In addition, the Project found by Fluorescence-Activated Cell Sorter (FACS) analysis at the Department of Parasitology, NMIMR that the anti-trypanosomal activity involves induction of apoptosis and cell cycle arrest at the G2/M phase. Fluorescence-microscopic analysis also revealed that one of the extracts inhibited the expression of α-Tubulin and thus inhibited flagellum formation of the parasites.</li> </ul>
2-5. Separate and purify novel compounds with anti-trypanosomal activity from crude extracts.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Four (4) out of 8 candidate crude extracts have been partitioned at CSRPM, and 2 of them were tested for their anti-trypanosomal activities at the Department of Parasitology, NMIMR; and found to have strong activity in the chloroform fraction. After a large-scale preparation of the fraction by CSRPM, 4 compounds including one novel compound have been identified at NIU.</li> <li>● At present, extracts showing anti-trypanosomal activity are subject to separation and purification for active compounds at NIU. First, silica gel column chromatography is performed and then the gel is selected again according to the feature of compounds. Separation of aromatic compounds is performed by using Diaion HP, while low molecular weight compounds are separated by using Sephadex LH-20 or reverse phase gel chromatography. Furthermore, compounds, which are difficult to separate, will be refined even to a single compound using the preparative HPLC system installed in CSRPM in July 2012.</li> </ul>
2-6. Analyze the active compounds with their structure-activity relationship and study effects on cellular phenotypes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● A total of 7 diarylheptanoids have been isolated at NIU from a Japanese medicinal plant. Anti-trypanosomal activity was observed in 2 out of 7 compounds. These activities were stronger than that of the positive control of Berberine. Structure-activity relationship analysis suggested that certain part of the structure is supposed to be crucial for the strong activity. Those 2 compounds identified from Japanese medicinal plant are regarded as reference compounds.</li> </ul>
2-7. Develop methods for propagation of selected plants with high concentration of the active compounds.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● The superior kind selection breeding methods using a shoot tip culture, callus culture, and the micropropagation with various phytohormones is already established and available for future studies for target medicinal plants of the Project.</li> </ul>

Output 3	
Implementation systems for research regarding Ghanaian medicinal plant-derived anti-viral and anti-parasitic compounds are established.	
Activities	Performances
3-1. Set up laboratory environment for the research activities.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● CPD (NMIMR): All experimental instruments for investigation of toxicity have been set up at with the support of the Project. However, the CO<sub>2</sub> regulation of the installed incubator got unstable in mid-July 2012. NIU and TMDU are seeking for a countermeasure by sending a TMDU-owned CO<sub>2</sub> incubator to the Department of Clinical Pathology, NMIMR.</li> <li>● At CSRPM, the evaporator system was installed for preparing crude extract by 50% hydrous ethanol in September 2010. A freeze dryer was installed in May 2011 for accelerating extract preparation. In order to carry out the partition using various organic solvents in the limited space, the ventilation system was installed in June 2012. In order to perform organo-chemical analyses, separation and purification of compounds in crude extracts, analytical HPLC, preparative HPLC and various kinds of columns and gels were installed in 2011 and 2012. Currently, the laboratory environment of CSRPM for separation and purification of active compounds has been improved and established enough to conduct necessary research activities of the Project.</li> <li>● All the procured equipment for this project has already been installed at the Virology Department of NMIMR, and all are in operation. From May to June 2012, repaired the BSL-3 facilities that had been faulty since March 2012 was repaired under the support of the follow-up study on Japan's Grant Aid Project of "Improvement of Noguchi Memorial Institute for Medical Research in Republic of Ghana". Now the BSL-3 facilities are in operation with minor failure in cooling system.</li> <li>● The CO<sub>2</sub> incubator, FACS and Fluorescence-microscopy have been installed and utilized for the research activities of the Project at the Department of Parasitology, NMIMR.</li> </ul>
3-2. Prepare and revise Standard Operating Procedure (SOP) in each research subject.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● CPD (NMIMR): SOP for toxicological studies has been set up through technical transfer by NIU.</li> <li>● SOP for preparation of crude extracts and fractions have been established through technical transfer by NIU. SOP for separation and purification of compounds suitable for the laboratory environment of CSRPM is also scheduled prepared by June 2013.</li> <li>● Basic techniques and knowledge needed for the Project have already been transferred to the Ghanaian researchers and SOP has been established at the Department of Virology.</li> <li>● SOPs for Alamar blue assay, apoptosis and cell cycle assay using FACS and immunohistochemistry using Fluorescence-microscopy have been established.</li> </ul>
3-3. Convene research group meetings to discuss progress of the research, achievements and safety management once every four months.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Progress meeting is held every month on the last Tuesday to share monthly progress at each department of NMIMR and CSRPM from the commencement of the Project. Participants discuss data generated within the month using Power-point slides. All slides used for presentations and the minutes agreed by the participants are preserved.</li> </ul>

3-4. All group leaders submit monthly progress reports to Project Director and Chief Advisor via Project Coordinator.	<ul style="list-style-type: none"> <li>On the 5th of every month, a progress report covering the preceding month with raw data is submitted to the designated PIs by each department in NMIMR and CSRPM. For preparation of monthly report, a draft usually prepared by RAs is shared among the Head, RAs and JICA expert. After occasional modification, finalized monthly report is submitted to all the Principal Investigators (PIs) via the Project Coordinator (JICA expert).</li> </ul>
3-5. Prepare annual plan documents for research operation.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Annual plan is developed by the Chief Advisor of the Project (JICA expert) in collaboration with the Project Director and the Manager from the Ghanaian side, followed by discussions about the plan on the basis of the current progress of the research activities at JCC. After the mutual agreement between Japanese and Ghanaian sides, the Plan is officially authorized by JCC members.</li> </ul>

## 2) Achievements of the Outputs

## a) Output 1

Achievements of the Objectively Verifiable Indicators (OVIs) for Output 1 are as indicated below.

<p><b>【Output 1】</b> Safety, anti-HIV activity and structure-activity relationship of identified novel compounds from Ghanaian medicinal plants are determined.</p>	
OVIs	Achievements
1-1. At least one novel compound with anti-HIV-1 activity is identified by the year of 2012.	<ul style="list-style-type: none"> <li>The project found some substances A with potency to stimulate proviral expression in chronically HIV-1-infected cells as of the time of the Mid-term Review. These compounds with stimulating effect on latent proviral expression will be subject to further investigation for their efficacy and toxicity.</li> </ul>
1-2. At least one novel compound with anti-HIV-1 activity is analyzed for its mechanism and structure-activity relationship by the year of 2014.	<ul style="list-style-type: none"> <li>The Project found that the transcription factor NF-kappaB plays a crucial role for induction of proviral expression by plant A-derived substances A in chronically HIV-1-infected cells. The structure of effective compounds is partially determined.</li> </ul>

## b) Output 2

Achievements of the OVIs for Output 2 are as indicated below.

<p><b>【Output 2】</b> Safety, anti-trypanosomal activity and structure-activity relationship of identified novel compounds from Ghanaian medicinal plants are determined.</p>	
OVIs	Achievements
2-1. At least one novel compound	<ul style="list-style-type: none"> <li>Two active compounds with anti-trypanosomal activity have been</li> </ul>

with anti-trypanosomal activity is identified by the year of 2012.	identified from a Japanese medicinal plant as reference compounds, which are stronger than the positive control of Berberine. Eight (8) crude extracts with strong activity have been identified from Ghanaian medicinal plants and 4 of them have been fractionated. Two (2) of them are under purification at NIU for active compounds.
2-2. At least one novel compound with anti-trypanosomal activity is analyzed for their effects on cellular phenotypes and structure-activity relationship by the year of 2014.	<ul style="list-style-type: none"> <li>In total 7 diarylheptanoids have been isolated at NIU from a Japanese medicinal. Among them, 2 compounds were identified as active in terms of anti-trypanosomal effect. These activities were stronger than the positive control of Berberine in the assay system developed by the Project. Structure-activity relationship analysis suggested the certain crucial structure for the strong activity. Those two compounds identified from Japanese medicinal plant are regarded as reference compounds.</li> </ul>

## c) Output 3


Achievements of the OVIs for Output 3 are as indicated below.

【Output 3】	
Implementation systems for research regarding Ghanaian medicinal plant-derived anti-viral and anti-parasitic compounds are established.	
OVIs	Achievements
3-1. SOP in each research subject is made and revised.	<ul style="list-style-type: none"> <li>SOPs for experimental systems such as evaluations for efficacy and toxicity as well as preparation of crude extracts and fractions at corresponding research groups at the departments of virology, parasitology and clinical pathology in NMIMR, and CSRPM with the support of JICA experts at TMDU and NIU.</li> <li>All experimental manipulation techniques have been transferred by JICA experts in accordance with SOPs; and Ghanaian researchers as well as Japanese experts are operating experiment in compliance with SOPs.</li> </ul>
3-2. Research group is established to discuss progress of the research, achievements and safety management once every four months.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Progress meeting is held every month on the last Tuesday to share monthly progress at each department of NMIMR and CSRPM from the commencement of the Project. Participants discuss actively on data using Power-point slides. All slides used for presentations and the minutes agreed by the participants are preserved.</li> </ul>
3-3. Monthly progress report is made by group leaders.	<ul style="list-style-type: none"> <li>On the 5th of every month, a progress report covering the preceding month with raw data is submitted to the designated PIs by each department in NMIMR and CSRPM. For preparation of monthly report, a draft usually prepared by RAs is shared among the Head, RFs and JICA expert. After occasional modification, finalized monthly report is submitted to submitted to the Principal Investigators via the Project Coordinator (JICA expert).</li> </ul>
3-4. Annual plan documents for research operation are prepared collaboratively.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Annual plan is developed by the Chief Advisor of the Project (JICA expert) in collaboration with the Project Director and the Manager from the Ghanaian side, followed by discussions about the plan on the basis of the current progress of the research activities at JCC. After the mutual agreement between Japanese and Ghanaian sides, the Plan is officially authorized by JCC members.</li> </ul>

## 3) Achievements of the Project Purpose

Achievements of the OVIs for Project Purpose are as indicated below.

【Project Purpose】	
Research and development capacity of Ghanaian research institutes for Ghanaian medicinal plants-derived anti-viral and anti-parasitic compounds are improved through collaborative research activities with Japanese research institutes.	
OVI	Achievements
1. At least one candidate anti-HIV compound is determined for pre-clinical trial.	Not yet achieved.
2. At least one candidate anti-trypanosomal compound is determined for pre-clinical trial.	Not yet achieved.

DE  
 ROK

