

平成29年度富山県衛生研究所研究評価結果について

富山県衛生研究所では、「富山県衛生研究所研究評価実施要領」に基づき、客観的かつ透明な研究評価を行い、研究開発等の活性化や研究資源の効率化を図っております。特に重要な研究課題については、外部の専門家の意見を伺い、研究内容の向上を図るとともに、社会的要請に合致した試験研究を行うことにより、県民の健康・福祉の増進や本県の科学技術の発展等に資することとしております。

また、評価結果を公表することにより、広く県民の皆様の理解を深めることに努めます。

なお、平成29年度の研究評価結果は、次のとおりです。

1 外部委員会の開催日時

平成29年9月13日(水) 13:30～16:30

2 外部委員会の開催場所

パレブラン高志会館 2階 嘉月の間

3 外部委員

委員名	役職
○荒川 宜親	名古屋大学大学院医学系研究科教授
稲寺 秀邦	富山大学大学院医学薬学研究部教授
黒澤 豊	富山県厚生センター所長・支所長会代表
白木 公康	富山大学大学院医学薬学研究部教授
竹内 弘幸	富山短期大学食物栄養学科教授
畑崎 喜芳	富山県立中央病院小児科部長・母子医療科医長
早川 和一	金沢大学環日本海域環境研究センター特任教授
皆川 洋子	愛知県衛生研究所長

○：委員長

4 評価対象研究課題

評価対象は全ての研究課題としており、平成29年度は43課題（事前計画12課題、中間報告20課題、終了報告11課題）が対象となりました。最初に、衛生研究所の内部評価委員会(委員：衛生研究所職員8名)で評価を行い、その中から特に重要な7課題について、外部委員による評価を行っていただきました。

5 評価方法

研究課題は、研究の進捗状況に応じて、「事前評価」、「中間評価」、「事後評価」に区分し、次に記載する区分ごとの評価項目と評価基準により、評価をしていただきました。

なお、評価は、あらかじめ各委員に調査研究課題報告書等を配付し、その報告書等に基づき、外部委員会において各研究員からの説明と質疑応答により行いました。

(事前評価)

評価項目	評価基準
○目的及び必要性	5：非常に優れている、4：優れている、3：普通 2：問題がある、1：非常に問題がある
○実施内容（手法・計画・体制）	
○研究期間と経費	
○学術的又は行政的意義と効果	
○研究目的を実現する可能性	
○総合評価	5：良好、4：概ね良好、3：普通、 2：部分的見直し、1：全面見直し

(中間報告)

評価項目	評価基準
○評価	5：十分な成果、4：成果あり、3：普通 2：成果不十分、1：成果なし
○課題の達成見込み	5：十分あり、4：あり、3：普通、 2：少ない、1：ない
○研究課題の取扱い	5：課題を計画どおり継続し目的を達成させる、 4：課題を再整理し計画を見直す、 3：課題を再整理し調査研究期間を見直す、 2：調査研究課題を見直す、1：その他

(事後評価)

評価項目	評価基準
○総合評価	5：十分な成果、4：成果あり、3：普通 2：成果不十分、1：成果なし
○目的達成度	5：十分あり、4：あり、3：普通、 2：少ない、1：ない
○研究成果の有用性	
○研究期間と経費の効率化	

6 提出課題とその概要

No	提出課題名	概要	研究年度
1	<p>【中間報告】 手足口病の原因ウイルスの抗原性状変化と周期的流行に関する分子疫学的研究</p>	<p>手足口病は、毎年夏季に小児を中心に流行し、手足や口腔粘膜に生じる水疱性の発疹を特徴とする。原因となるウイルスは、主にコクサッキーウイルスA16型 (CA16) とエンテロウイルス71型 (EV71) であり、流行規模や流行する血清型は年ごとに異なる。後者は前者に比較して中枢神経合併症や死亡例が多く報告されているが、両者の病原性の違いや流行の周期性等、不明な点が多い。また、2010年以降、コクサッキーウイルスA6型 (CA6) の流行が全国で発生している。</p> <p>我々は、これまで1981～2007年に分離したCA16とEV71のカプシド蛋白質VP1のアミノ酸配列を比較し、CA16では一旦出現したアミノ酸変異が蓄積せず元に戻ってしまうことを報告してきた。一方、エンテロウイルスではVP2領域やVP3領域にも抗原決定基が存在することが知られていることから、VP1以外の領域にアミノ酸変異が出現している可能性が考えられた。</p> <p>そこで、本研究では、ウイルスの抗原性状の変化と手足口病の地域流行との相関を調べ、手足口病の流行様式を明らかにする。</p>	23～29
2	<p>【中間報告】 富山県におけるダニ、蚊など衛生動物の分布状況と病原体保有状況</p>	<p>マダニが媒介するウイルス性疾患の重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は、日本国内でも患者が報告されており、国内のマダニ類のどの種類がどれくらいこのウイルス (SFTSV) を保有しているか調査されている。富山県では現在のところ SFTSV を保有するマダニは見つかっていないが、猟犬が SFTSV に対する抗体を保有していたという報告がある。また、これまでの研究で、愛玩動物のイヌとネコからマダニが採取され、紅斑熱群リケッチア遺伝子が検出された。リケッチアや SFTSV の保有率はマダニの種類によって差があることが知られている。そこで、マダニ類の種構成と季節消長を把握するとともに、採集されたマダニから SFTSV やリケッチア等の検出を行い、ヒトへのリスクを検討する。</p> <p>また、2014年に東京都を中心とした Dengue 熱の国内流行が発生し、国内で発生のない蚊媒介感染症についても輸入感染例を起点とした国内流行に備える必要性が再認識された。蚊媒介性感染症対策の基礎資料とするため、蚊類の種構成や季節消長を把握する。</p>	27～29

No	提出課題名	概要	研究年度
3	<p>【中間報告】 LEE を保有しない非定型 EHEC のゲノム解析</p>	<p>本課題は新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 (AMED) 「ゲノム解析に資する下痢原性細菌感染症サーベイランスの強化及びゲノム解析を利用した迅速診断法の開発に向けた研究」の一環として行われる。本研究の目的は①病原性因子遺伝子群 LEE を保有しない非定型な EHEC (以下非定型 EHEC) の分離状況について明らかにすること、②非定型 EHEC の病原性の解明である。特に、HUS 患者由来の非定型 EHEC の解析を重点的に行う。</p> <p>本年度は非定型 EHEC 30 株について次世代シーケンサーによって取得されたドラフトゲノムを用いて、SNP 系統樹解析と病原因子の網羅的解析を行った。これらが保有する病原性遺伝子の特徴の解明は、重症例由来株の分離同定法の開発・改良、サーベイランス機能の強化の基礎情報となると考えられる。</p>	27～29
4	<p>【中間報告】 大気バイオエアロゾルにおけるレジオネラ属菌の動態に関する研究</p>	<p>国内における散発事例のレジオネラ症患者の感染源は、疫学調査から約半数が浴用施設と推定されているが、その他はこれまで明らかとなっていない。</p> <p>近年、屋外における大気中のエアロゾルからレジオネラ属菌の遺伝子が検出され、感染源となりうることが明らかとなった (井上ら、日本防菌防黴学会誌、2016)。</p> <p>本研究では、浴用施設以外の屋外における感染源として、大気中のエアロゾルに含まれるレジオネラ属菌の動態を解明する。これまでに、アスファルト道路沿いの水たまりから患者由来株と同じ遺伝子型のレジオネラ属菌を検出しているため、主にアスファルト道路沿いを対象にエアロゾルを収集する。収集したエアロゾル検体について、下記の項目を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・直接培養法およびアメーバ共培養法によるレジオネラ属菌の分離 ・qPCR によるレジオネラ属菌の 16S rRNA 遺伝子の定量 ・分離菌の系統解析によるレジオネラ属菌の病原性に関する調査 <p>培養および遺伝子の結果から、気候条件とエアロゾル中のレジオネラ属菌の動態との関連について解析する。本研究によって、屋外におけるエアロゾル中のレジオネラ属菌がレジオネラ症の感染源となりうることを明らかにする。</p>	28～30
5	<p>【終了報告】 加工食品中の残留農薬分析法の検討</p>	<p>脂質含量の高い冷凍加工食品中の農薬分析をする際に、試料溶液に含まれる脂質成分等により、定量を妨害するピークの存在や分析機器の汚染が発生し、分析精度の維持に問題が生じていた。そこで、対象食品から脂質を主とした妨害成分を除去できる試料の前処理方法の検討を行った。</p> <p>さらに、現在、大半の農薬を測定している GC/MS 法に加えて、不純物等で測定が困難な場合や、農薬検出時の確認検査にも対応できるように LC/MS 法で農薬を測定する方法を確立した。</p>	26～28

No	提出課題名	概要	研究年度
6	<p>【中間報告】 大量注入装置付きGC/MSによる水質規制農薬の高速一斉分析法の開発</p>	<p>当所では、ゴルフ場周辺井戸、水道水源等の県内の飲料水について、農薬による汚染状況を把握するため検査を実施している。飲料水中の農薬類は、水質管理目標設定項目として水道法で規制されており、それぞれ農薬ごとに定められる目標値の 1/100 まで、微量分析を行うことが求められる。また、農薬には環境中で容易に分解される物質も多く、できるだけ迅速に分析を行う必要がある。そこで、農薬類の GC/MS 一斉分析法に、大量注入法及び内径 0.20mm 以下のカラム（ナローボアカラム）を適用し、より高感度かつ高速度な分析法を確立する。また、GC 分析において広汎に問題となっているマトリックス効果について、その影響を抑制する方法を検討する。</p>	28～30
7	<p>【事前計画】 一般成人における尿中アルキルリン酸レベルの追跡的研究</p>	<p>これまで、有機リン系農薬の曝露指標とされる尿中のアルキルリン酸を様々な集団を対象に測定し、職業的な曝露のない一般生活者における恒常的な曝露の可能性が明らかになった。県内一般成人の尿中アルキルリン酸のバックグラウンドレベルについて、ジエチル型は花卉栽培農家に比べて低かったが、ジメチル型は同レベルであった。また、米国 CDC が発表した米国人のアルキルリン酸レベルに比べると、ジエチル型は同レベルであったが、ジメチル型は富山の方が高く、日本ではジメチル型に属する農薬が多く使用されていることと呼応する結果であった。</p> <p>近年、国内での有機リン系農薬の使用量は年々減少している。上記の尿中アルキルリン酸の調査から約 10 年経過しており、この間県内の有機リン系農薬の推計排出量は、3分の1以下にまで減少した。</p> <p>国内で生産される農産物や環境からの有機リン系農薬の摂取量は減少していると考えられることから、尿中アルキルリン酸バックグラウンドレベルの経時変化について検証するため、一般成人について現在の検出状況を調査する。</p>	29～31

7 評価結果

(中間評価)

No	提出課題名	評価	見込み 課題の 達成	取扱い 研究課題 の	委員会の主な意見
1	手足口病の原因ウイルスの抗原性状変化と周期的流行に関する分子疫学的研究	4.1	4.3	5.0	<ul style="list-style-type: none"> ・コクサッキーウイルスやエンテロウイルスの流行株の分離と遺伝的解析、さらに血清疫学調査は、公衆衛生上重要である。 ・公衆衛生学的ニーズが高い研究である。 ・衛生研究所で蓄積保存されてきた分離株を用いて、抗原の変化を検討できることは流行株の周期性や株の抗原変異の予測に重要と思われる。また、CA16とCA6の髄膜炎発症の有無等の病原性に関して、抗体保有状況から流行の予測等の推定は有用であると思われる。 ・本研究は意義あるものであり、研究も精力的に行われており、評価できる。 目的は、「抗原性状の変化と手足口病の地域流行との関連性を調べ、手足口病の流行様式を明らかにする。」とあるが、流行様式について、具体的な仮説はあるのか？ 抗原性状変化が、流行に最も重要な要因との考えなのか？ その他に重要なファクターはあるのか？ これらの点を含めて説明があると、本研究の位置づけがよりわかりやすくなると感じた。 ・2017年は手足口病が富山県でも大流行しており、発疹の性状や出現部位も例年と違っているのも、もしかしたら何らかの差異が出るのかもしれないと考えられる。 ・最近の手足口病の原因ウイルスの特徴がCA6であることの理由が分子疫学的に明らかにできれば、予防対策の上でも有意義である。本年度が本課題研究の最終年度であるが、是非、2017年の流行までを解析して成果が得られるように期待する。 ・CA6、CA16分子疫学の進展に期待する。EV71は今後ワクチンが実用化される可能性もあるので、ウイルスの動向監視継続が必要である。

注) 評価点は各委員の平均点です。(各評価項目 : 5点満点)

(中間評価)

No	提出課題名	評価	見込み 課題の 達成	取扱い 研究課題 の	委員会の主な意見
2	富山県におけるダニ、蚊など衛生動物の分布状況と病原体保有状況	3.8	4.3	5.0	<ul style="list-style-type: none"> ・ダニ媒介性病原体の調査と解析は、公衆衛生上重要である。最近、市中で増加しているアライグマの保有するマダニ類とそれらが保有する病原体の状況把握も重要になると思われる。また、蚊については、温暖化の影響で今後、公衆衛生上も重要度が高まると思われるので、継続的調査により蚊の捕獲方法や検査、解析技術等の維持も重要である。 ・公衆衛生学的ニーズが高い研究である。 ・2015年に石川県でSFTS症例の報告が2例あったことから、ダニ及びSFTSウイルスの保有状況に関心が高い。従って、もし保有状況の確認により、林業や観光にも関係する点で、この研究の行政的意義は大きいと思う。継続的なモニタリングが必要と思われる。 ・限られた研究費で、効率的に研究を進めていることは評価に値する。発表資料もわかりやすく工夫されている。県民にとっても、関心が高いことと思われ、引き続き研究を継続すべきと考える。また、今後の計画にあるように研究成果を是非とも学術誌に発表するとともに、県民への情報還元を実施していくことが重要と考える。 ・動物のSFTSウイルス抗体価を測定している場合には、それもデータとして出していただきたい。 ・近隣県の状況から富山県にリケッチアやSFTSウイルス保有蚊、ダニが生息していることは必然と思われるが、これまで患者発生がないことは幸いである。それが継続できるための効果的な情報を県民に提供することも本課題に求められていることと思うので、そう出来るように研究を進めることを期待する。 ・調査地点の選定には、科学的観点に加えて陽性所見が得られた場合の社会的影響・風評等も考慮せざるを得ないため困難な面もあるが、できるだけsentinelとなりそうな地点における知見の蓄積を期待する。

注) 評価点は各委員の平均点です。(各評価項目 : 5点満点)

(中間評価)

No	提出課題名	評価	見込み 課題の 達成	取扱い 研究課題の	委員会の主な意見
3	LEE を保有しない非定型 EHEC のゲノム解析	4.1	4.1	4.9	<ul style="list-style-type: none"> ・最近、再び EHEC 感染症の集団発生や死亡事例の報告も目立っており、EHEC に関する分子疫学的観点からの調査研究の重要性が高まっている。 ・AMED 研究の課題が、「…迅速診断法の開発に向けた研究」とあり、その視点が必要ではないか。研究成果を学会や論文で発表してほしい。 ・EHEC の病原遺伝子の検索と存在の確認だけでなく、それら遺伝子と LEE とヒトの病原性との関係を、ヒトでの病原性のデータから、明らかにできるとよいと思われる。 ・本研究は意義あるものであり、ほぼ計画どおり進んでおり、評価できる。研究は、計画どおりいかないことが多いので、90%の進捗は大いに評価されるものである。 昨年度の進捗で、残りの10%は、どのような内容なのか？ その理由に改善策はあるのか？ 残された分は、本年度に行うのか？ 中間報告書にこのような点についても記載があると評価しやすかった。 ・大変興味深い研究で、面白いと感じた。 ・不明な点が多い LEE を保有しない非定型 EHEC による感染症発症の理由の解明は、最近の国内傾向を見極めて予想を行う上で意義がある。貴重な遺伝子分析結果が得られると思われることから、それをどう解析して要因に結びつけられるか、成果に期待する。 ・NGS を活用している点は大いに評価したい。得られたデータの解釈にあたっては、感染研等の共同研究者と（菌株に付随する情報も開示を受ける等して）十分に議論を重ね、地衛研ならではの論文等に結実されることを期待する。

注) 評価点は各委員の平均点です。(各評価項目 : 5点満点)

(中間評価)

No	提出課題名	評価	見込み 課題の 達成	取扱い 研究課題 の	委員会の主な意見
4	大気バイオエアロゾルにおけるレジオネラ属菌の動態に関する研究	3.5	4.0	4.9	<ul style="list-style-type: none"> ・大気バイオエアロゾル中のレジオネラの調査は重要であるが、対策の要否を判断したり、対策を講じるためには、その発生源を特定する必要があると思われる。そこで、レジオネラを含む大気バイオエアロゾルの発生源を特定するための調査をさらに強化する必要があると思われる。 ・レジオネラ症の罹患率については、富山県が全国 1 位であり、その対策に結び付く知見を取得してほしい。 ・データをさらに上積みした上で、詳細な分析を期待する。 ・社会的に意義があり、興味深い研究だと思われ、是非とも継続して頂きたい。培養などの方法が順調にいかないことから、進捗度が 30%と低くなったのではないかと推察されるが、研究にはこういったことはあって当然なので、進捗 30%だから進んでいないと単純に評価することは妥当でないと考えます。困難を乗り越えて研究を進めていって欲しい。以下、質問であるが、研究の目的について、①水たまりから感染の詳細を明らかにすること、②エアロゾル関連の経路を探る（水たまりにこだわらず）、①と②のどちらに重きを置いているのか？ また、エアロゾルが感染源になり得るかの検証を、完全に行うことは非常に難しいと考えるが、何をもって検証したと言えるのか？ このあたりについても、今一度整理したほうが、今後の進め方の参考になるのではないかとと思われる。 検査のタイミングは、雨天直後で検査しているのか？ 雨が降った直後は、逆にエアロゾルは少なく、大雨で水たまりが残っている翌日の方が、感染しやすい条件になるのではないか。 ・レジオネラ症患者の不明感染源を明らかにすることが本研究の目的であるので、その様な患者の発症前を含む日

				<p>常生活情報を十分に得るように努力する必要がある。その上でサンプリング対象（場所や時期）をもう一度見直するのがよいと考える。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・レジオネラの人への感染の経路を調べる重要な研究と思われる。エアロゾルの採取場所からレジオネラが検出できれば、感染場所に該当すると考えられるが、うまく検出がされていないようである。したがって、これまでのレジオネラ感染患者の発生状況との患者の動向から、感染場所を推定して、エアロゾルの採取場所を選択すると成果が上がると思われる。 ・他の委員から意見が出ていたが、検体を採取する場所を再検討してほしい。 ・地道にデータを蓄積され、レジオネラ症が他県に比べ北陸で突出して多い原因の解明や防疫対策につながる知見を期待する。
--	--	--	--	--

注) 評価点は各委員の平均点です。(各評価項目 : 5点満点)

(事後評価)

No	研究課題名	総合評価	目的達成度	性研究成果の有用	の研究期間と経費の効率化	委員会の主な意見
5	加工食品中の残留農薬分析法の検討	4.1	4.0	4.3	3.9	<p>・食品、特に海外からの輸入食品中の各種農薬類の残留量を正確に測定する技術の確立は重要である。測定可能な農薬類の種類をさらに広げるための研究の発展を期待したい。</p> <p>・定量下限値 0.2ppm は、農薬が意図的に食品に混入された場合は有効ではあるが、0.01-0.2ppm の濃度域でも、健康影響が生じる可能性があるのであれば、今後定量下限値を低下させる手法の開発が必要ではないか。</p> <p>・輸入食品の安全性・テロ対策対応でもあり、行政として重要な業務であり、研究である。試料の前処理の検討により、求められる感度と精度を確保しており、十分な成果を上げたと評価できる。</p> <p>・いろいろなサンプルについて、残留農薬を精度よく測定することは、社会的に意義のあることであり、本研究が当初の目的を達成できたことについては、評価に値すると考える。報告書中の「得られた成果」には、様々な食品について検討したとあるが、脂質の多い食品としては検討したのは3食品だけなのか、それとも、例示なのか？ 念のため、もう少し多くの種類について、検討した方がよかったようにも思われるが、これで十分と考えてよいのか？ 報告書に書いてあるが、将来においてより低い濃度での検討を行うときには、サンプルの種類や数について、考慮した方がよいと考える。</p> <p>・他県での分析方法と比べて特に優れている点があれば記載してほしい。</p> <p>・食品の残留農薬分析を妨害する最大要因と考えられる脂質の除去を効果的に行うことができる前処理法を開発できたことは評価できる。他の自治体でも同様な課題を抱えて四苦八苦している場合が多いので、折角の成果はできるだけ広く公表して情報交換されることを望む。</p>

						<ul style="list-style-type: none"> ・健康危機への対応は、平時に検査法等が準備状態にあってはじめて可能になるので、今後も検出対象となる農薬等について引き続き入手しやすさ等の観点から見直しを継続され、検査体制の維持に努めていただきたい。
--	--	--	--	--	--	---

注) 評価点は各委員の平均点です。(各評価項目 : 5点満点)

(中間評価)

No	提出課題名	評価	見込み 課題の 達成	取扱い 研究課題 の	委員会の主な意見
6	大量注入装置付きGC/MSによる水質規制農薬の高速一斉分析法の開発	4.0	4.1	5.0	<ul style="list-style-type: none"> ・農薬を多用する農山村部における飲用水の農薬汚染は、公衆衛生上大きな関心事であり、住民の健康などにも影響する問題であるため、高感度かつ高速の水質検査技術の確立は公衆衛生上重要な課題である。 ・他の都道府県でも重要な課題と思われる、他の衛生研究所と共同で行ったかどうか。 ・農薬の分析の精度を管理するための基礎研究で、県民の健康を守るために必要な事業である。このような重要な検査法にまだ検討すべき事項があることは早急に解決すべき重要な課題と思われる。 ・飲料水などに含まれる農薬分析の検討は、必要性の高い研究と考える。達成度30%とは、研究全体に対しての割合なのか、それとも平成28年度の計画に対しての割合なのか？平成28年度計画に対してであれば、大幅に遅れていることになるが、何が課題であり、その課題を克服できる見込みはあるのか、計画について、見直しが必要になると思われる。研究全体に対して30%であれば、ほぼ順調に進んでいることとなり、このまま継続すればよいと思われる。 ・APs添加によってマトリックス効果の抑制をある程度実現できたことは評価できる。ただし、マトリックス効果の最大要因が標準混合農薬溶液に由来することであり、APs添加によって、同定・定量が可能か、それとも同定は出来るが定量は個別標準溶液で再度分析する必要があるかは、明確にしておく必要があると考えられる。 ・食品等に比べさらに低濃度域における定量性確保の達成を期待する。

注) 評価点は各委員の平均点です。(各評価項目 : 5点満点)

(事前評価)

No	提出課題名	目的及び必要の妥当性	実施内容(手法・計画・体制)の妥当性	研究期間と経費の妥当性	学術的又は行政的意義と効果の有無	研究目的を実現する可能性の有無	総合評価	委員会の主な意見
7	一般成人における尿中アルキルリン酸レベルの追跡的研究	4.1	3.5	3.8	4.1	3.5	4.1	<p>・有機リン系農薬への曝露状況を定量による実態調査とアンケートにより、曝露量の動向やその要因等を把握することが期待され、公衆衛生上有益な研究である。</p> <p>・確立された測定法を用いてフォローアップする意義はあるが、低下が確認できたという結果に終わるだけではないか。各種食品の摂取頻度についてはどのように調査するのか。研究経費の問題もあると思うが、研究期間を短縮できないか。</p> <p>・尿中に検出されるアルキルリン酸量を測定することから、有機リン系農薬の摂取を推定し、過去及び類似研究のデータと比較するもので、衛生研究所の研究としてよい。もし、同時に他種の農薬を測定することが可能であれば、今後使用する農薬の種類・量が、有機リン系から変更された場合に比較の基礎データとできる可能性がある。また、検査された尿中に異常値が見つかる可能性もある。</p> <p>・社会的意義のある研究と考えられる。様々な集団のアルキルリン酸濃度分布および果物摂取頻度と尿中アルキルリン酸濃度のデータについて、統計的な有意差検定はしたのか？可能であれば、統計的な有意差検定をした方がよいと考えられる。</p> <p>本研究においては、倫理審査委員会の承認を得たほうが、発表のことも考えるとよいと思うが、どうなのか？</p> <p>各種食品の摂取頻度や国産か外国産等についてのアンケートは、なるべく具体的に、しかし対象者の負担にならないように、よく考える必要がある。</p> <p>・アンケート内容をどうするか、有意</p>

							<p>差が出るように群を工夫する必要があると思われる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有機リン系農薬は依然使用量が多く、その曝露実態の把握は有意義である。法科学的な関連化合物があること、また、有機リン系農薬がコリンエステラーゼ活性阻害を起こすことも念頭に事前勉強を十分にして臨まれることを期待する。 ・エコチル調査の項目にもなっている物質の成人における追跡調査である点をとくに評価したい。結果の考察に期待する。
--	--	--	--	--	--	--	--

注) 評価点は各委員の平均点です。(各評価項目 : 5点満点)

8 指摘事項に対する検討内容

No	研究課題名	委員会の指摘事項等	当所における検討内容及び見解等
1	<p>【中間報告】 手足口病の原因ウイルスの抗原性状変化と周期的流行に関する分子疫学的研究</p>	<p>・目的は、「抗原性状の変化と手足口病の地域流行との関連性を調べ、手足口病の流行様式を明らかにする。」とあるが、流行様式について、具体的な仮説はあるのか？ 抗原性状変化が、流行に最も重要な要因との考えなのか？ その他に重要なファクターはあるのか？ これらの点を含めて説明があると、本研究の位置づけがよりわかりやすくなると感じた。</p> <p>・最近の手足口病の原因ウイルスの特徴が CA6 であることの理由が分子疫学的に明らかにできれば、予防対策の上でも有意義である。本年度が本課題研究の最終年度であるが、是非、2017 年の流行までを解析して成果が得られるように期待する。</p> <p>・CA6、CA16 分子疫学の進展に期待する。EV71 は今後ワクチンが実用化される可能性もあるので、ウイルスの動向監視継続が必要である。</p>	<p>・ウイルス流行要因として、個人の免疫、集団としての免疫（抗体保有状況）、ウイルスの抗原性状の違いが影響するものと考えられる。ご指摘のとおり、研究の背景と目的を詳しく説明し、研究の位置づけをわかりやすくしてまいりたい。</p> <p>・ご指摘を生かし、2017 年の手足口病流行の原因ウイルスの大部分を占めた CA6 について、分子疫学的解析をいたしたい。</p> <p>・ご指摘のように、EV71 のワクチン開発に関する国内外の研究動向を注視し、ウイルスの動向監視を継続することで、公衆衛生ならびにワクチンの評価に役立てるように努めたい。</p>

No	研究課題名	委員会の指摘事項等	当所における検討内容及び見解等
2	<p>【中間報告】 富山県におけるダニ、蚊など衛生動物の分布状況と病原体保有状況</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ダニ媒介性病原体の調査と解析は、公衆衛生上重要である。最近、市中で増加しているアライグマの保有するマダニ類とそれらが保有する病原体の状況把握も重要になると思われる。また、蚊については、温暖化の影響で今後、公衆衛生上も重要度が高まると思われるので、継続的調査により蚊の捕獲方法や検査、解析技術等の維持も重要である。 ・2015年に石川県でSFTS症例の報告が2例あったことから、ダニ及びSFTSウイルスの保有状況に関心が高い。従って、もし保有状況の確認により、林業や観光にも関係する点で、この研究の行政的意義は大きいと思う。継続的なモニタリングが必要と思われる。 ・県民にとっても、関心が高いことと思われ、引き続き研究を継続すべきと考える。また、今後の計画にあるように研究成果を是非とも学術誌に発表するとともに、県民への情報還元を実施していくことが重要と考える。 ・動物のSFTSウイルス抗体価を測定している場合には、それもデータとして出していただきたい。 ・近隣県の状況から富山県にリケッチアやSFTSウイルス保有蚊、ダニが生息していることは必然と思われるが、これまで患者発生がないことは幸いである。それが継続できるための効果的な情報を県民に提供することも本課題に求められていることと思うので、そう出来るように研究を進めることを期待する。 ・調査地点の選定には、科学的観点に加えて陽性所見が得られた場合の社会的影響・風評等も考慮せざるを得ないため困難な面もあるが、できるだけsentinelとなりそうな地点における知見の蓄積を期待する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・アライグマについては、現在、県内で確認されているのは氷見市のみに、未だ捕獲頭数は少ない。今後、アライグマの生息域の拡大・捕獲頭数の増加が認められた場合には、検体の採取が可能か検討していきたいと考えている。蚊については、継続的に調査していきたいと考えている。 ・SFTSウイルスの保有状況については、継続的にモニタリングしていきたいと考えている。 ・研究成果については、学術誌に発表するとともに、県庁生活衛生課等と協議し、ホームページ等を活用した県民への情報還元を検討していきたいと考えている。 ・2014～2016年に捕獲したイノシシ67頭の血清について、ELISA法によりSFTSウイルスの抗体検出を行ったが、全て陰性であった。 ・県民への情報提供については、県庁生活衛生課等と協議し、ホームページ等に研究成果およびマダニ・蚊媒介性感染症対策の啓発資料を掲載することを検討していきたいと考えている。 ・マダニ媒介性感染症の感染リスクが高いのは、ヒトの活動圏に動物の入り込みが多い地点であると考え、県庁自然保護課等から野生動物の生息状況の情報を収集した上で調査地点を選定していきたいと考えている。

No	研究課題名	委員会の指摘事項等	当所における検討内容及び見解等
3	<p>【中間報告】 LEE を保有しない非定型 EHEC のゲノム解析</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ AMED 研究の課題が、「…迅速診断法の開発に向けた研究」とあり、その視点が必要ではないか。研究成果を学会や論文で発表してほしい。 ・ EHEC の病原遺伝子の検索と存在の確認だけでなく、それら遺伝子と LEE とヒトの病原性との関係を、ヒトでの病原性のデータから、明らかにできるとよいと思われる。 ・ 研究は、計画どおりいかないことが多いので、90%の進捗は大いに評価されるものである。 昨年度の進捗で、残りの 10% は、どのような内容なのか？ その理由に改善策はあるのか？ 残された分は、本年度に行うのか？ 中間報告書にこのような点についても記載があると評価しやすかった。 ・ 不明な点が多い LEE を保有しない非定型 EHEC による感染症発症の理由の解明は、最近の国内傾向を見極めて予想を行う上で意義がある。貴重な遺伝子分析結果が得られると思われることから、それをどう解析して要因に結びつけられるか、成果に期待する。 ・ NGS を活用している点は大いに評価したい。得られたデータの解釈にあたっては、感染研等の共同研究者と（菌株に付随する情報も開示を受ける等して）十分に議論を重ね、地衛研ならではの論文等に結実されることを期待する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 得られた知見を迅速診断の基礎データとして活用できるよう努力していきたい。 ・ 国内外で報告されている病原遺伝子の病原性について情報を収集し、本課題で得られたデータと併せて解析したいと考えている。 ・ 残りの 10%は、解析で得られたデータの整理や、必要であれば検証を行うことであり、本年度中に行う予定である。 ・ 国内での検出状況と本課題の遺伝子解析の結果の関連性について、今後、検証していきたい。 ・ 共同研究者と十分に議論、検討したいと考えている。

No	研究課題名	委員会の指摘事項等	当所における検討内容及び見解等
4	<p>【中間報告】 大気バイオエアロゾルにおけるレジオネラ属菌の動態に関する研究</p>	<p>・大気バイオエアロゾル中のレジオネラの調査は重要であるが、対策の要否を判断したり、対策を講じるためには、その発生源を特定する必要があると思われる。そこで、レジオネラを含む大気バイオエアロゾルの発生源を特定するための調査をさらに強化する必要があると思われる。</p> <p>・社会的に意義があり、興味深い研究だと思われ、是非とも継続して頂きたい。培養などの方法が順調にいかないことから、進捗度が30%と低くなったのではないかと推察されるが、研究にはこういったことはあって当然なので、進捗30%だから進んでいないと単純に評価することは妥当でないと考ええる。困難を乗り越えて研究を進めていって欲しい。以下、質問であるが、研究の目的について、①水たまりから感染の詳細を明らかにすること、②エアロゾル関連の経路を探る(水たまりにこだわらず)、①と②のどちらに重きを置いているのか？</p> <p>また、エアロゾルが感染源になり得るかの検証を、完全に行うことは非常に難しいと考えるが、何をもって検証したと言えるのか？ このあたりについても、今一度整理したほうが、今後の進め方の参考になるのではないかとと思われる。</p> <p>検査のタイミングは、雨天直後で検査しているのか？ 雨が降った直後は、逆にエアロゾルは少なく、大雨で水たまりが残っている翌日などの方が、感染しやすい条件になるのではないかと。</p> <p>・レジオネラ症患者の不明感染源を明らかにすることが本研究の目的であるので、その様な患者の発症前を含む日常生活情報を十分に得るように努力する必要がある。その上でサンプリング対象(場所や時期)をもう一度見直すのがよいと考える。</p>	<p>・今後、発生源と考えられる環境調査も実施していきたい。</p> <p>・患者由来株の一部から水たまり由来株特有の遺伝子型が検出されたため、①(水たまりから感染の詳細を明らかにすること)を重視して研究を進めてきた。しかしながら今後は、研究課題名に沿う形で多様なエアロゾル検体について調査していきたい。</p> <p>・エアロゾルが感染源と特定するのは難しいが、エアロゾル中の生菌の生息状況や、分離株と患者由来株の比較ゲノム解析などから、エアロゾルが感染源となりうることを検証したいと考えている。</p> <p>・現時点では、雨天時あるいは雨天直後の検体採取が多いが、今後は雨天後の水たまりが残っている時の検体数も増やして、その違いを検証していきたい。</p> <p>・ご指摘のとおり、患者の動向を踏まえて、エアロゾルの採取場所や時期を選定していきたい。</p>

		<ul style="list-style-type: none"> ・エアロゾルの採取場所からレジオネラが検出できれば、感染場所に該当すると考えられるが、うまく検出がされていないようである。したがって、これまでのレジオネラ感染患者の発生状況との患者の動向から、感染場所を推定して、エアロゾルの採取場所を選択すると成果が上がると思われる。 ・検体を採取する場所を再検討してほしい。 ・地道にデータを蓄積され、レジオネラ症が他県に比べ北陸で突出して多い原因の解明や防疫対策につながる知見を期待する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ご指摘のとおり、患者の動向を踏まえて、エアロゾルの採取場所を選定していきたい。 ・ご指摘のとおり、患者の動向を踏まえて、エアロゾルの採取場所を選定していきたい。 ・今後も調査を継続し、レジオネラ症対策に資するデータを提供していきたい。
--	--	---	--

No	研究課題名	委員会の指摘事項等	当所における検討内容及び見解等
5	<p>【終了報告】 加工食品中の残留農薬分析法の検討</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・食品、特に海外からの輸入食品中の各種農薬類の残留量を正確に測定する技術の確立は重要である。測定可能な農薬類の種類をさらに広げるための研究の発展を期待したい。 ・定量下限値 0.2ppm は、農薬が意図的に食品に混入された場合は有効ではあるが、0.01-0.2ppm の濃度域でも、健康影響が生じる可能性があるのであれば、今後定量下限値を低下させる手法の開発が必要ではないか。 ・報告書中の「得られた成果」には、様々な食品について検討したとあるが、脂質の多い食品としては検討したのは3食品だけなのか、それとも、例示なのか？ 念のため、もう少し多くの種類について、検討した方がよかったようにも思われるが、これで十分と考えてよいのか？ 報告書に書いてあるが、将来においてより低い濃度での検討を行うときには、サンプルの種類や数について、考慮した方がよいと考える。 ・他県での分析方法と比べて特に優れている点があれば記載してほしい。 ・食品の残留農薬分析を妨害する最大要因と考えられる脂質の除去を効果的に行うことができる前処理法を開発できたことは評価できる。他の自治体でも同様な課題を抱えて四苦八苦している場合が多いので、折角の成果はできるだけ広く公表して情報交換されることを望む。 ・健康危機への対応は、平時に検査法等が準備状態にあってはじめて可能になるので、今後も検出対象となる農薬等について引き続き入手しやすさ等の観点から見直しを継続され、検査体制の維持に努めていただきたい。 	<ul style="list-style-type: none"> ・加工食品については過去の農薬混入事例から有機リン系農薬を中心として分析を行っている。また、今回の検討では一斉分析として一律に 0.2ppm で性能評価を行い、その値を定量下限値としたが、測定データからはより低濃度で測定可能な農薬もみられた。 農薬の使用状況や健康影響等も考慮し、より広範囲で効率的な分析法を検討していきたい。 ・検討した食品は、これまで検査を行ってきた問題が多かったもの(動物性脂肪、植物性脂質が多い食品)と実際に検査をしているもの(野菜、炭水化物が多いもの)の4種類を代表的なものとして選択した。現在の検査対象食品はほぼこの4種類に分類されるが、今後の検査食品に対応して検討することは重要と考えている。 ・当所の方法は濃縮操作が少なく、迅速かつ目的成分の回収率が低下しにくい点に特徴がある。 ・ご指摘のとおり、多くの自治体の検査機関で加工食品中の残留農薬分析法について検討がされている。当所の成果については平成 28 年度の所報に掲載し、公表することとしている。 ・残留農薬は農産物についても加工食品と異なる農薬を定期的に検査している。今後とも食品の安全性確保のための検査体制の維持に努めてまいりたい。

No	研究課題名	委員会の指摘事項等	当所における検討内容及び見解等
6	<p>【中間報告】 大量注入装置付きGC/MSによる水質規制農薬の高速一斉分析法の開発</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・他の都道府県でも重要な課題と思われ、他の衛生研究所と共同で行ったらどうか。 ・飲料水などに含まれる農薬分析の検討は、必要性の高い研究と考える。達成度30%とは、研究全体に対する割合なのか、それとも平成28年度の計画に対する割合なのか？平成28年度計画に対してであれば、大幅に遅れていることになるが、何が課題であり、その課題を克服できる見込みはあるのか、計画について、見直しが必要になると思われる。研究全体に対して30%であれば、ほぼ順調に進んでいることとなり、このまま継続すればよいと思われる。 ・APs添加によってマトリックス効果の抑制をある程度実現できたことは評価できる。ただし、マトリックス効果の最大要因が標準混合農薬溶液に由来することであり、APs添加によって、同定・定量が可能か、それとも同定は出来るが定量は個別標準溶液で再度分析する必要があるかは、明確にしておく必要があると考えられる。 ・食品等に比べさらに低濃度域における定量性確保の達成を期待する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・学会発表等を通じて他の衛生研究所と意見交換を行い、共同研究が可能であれば前向きに取り組みたい。 ・研究全体に対する割合としての、達成度30%です。主な3つの検討課題のうち大量注入法について達成しており、平成29年度はマトリックス効果の抑制について検討していきたい。 ・ご指摘のとおり、一斉分析によって同定・定量が可能かどうかは大変重要で、今後、個別農薬ごとにAPsを用いた検討を行い、結果を整理していきたい。 ・ご指摘を踏まえ、農薬ごとに定量下限値について検討し、食品等検査との比較・検討を行いたい。

No	研究課題名	委員会の指摘事項等	当所における検討内容及び見解等
7	<p>【事前計画】 一般成人における尿中アルキルリン酸レベルの追跡的研究</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・確立された測定法を用いてフォローアップする意義はあるが、低下が確認できたという結果に終わるだけではないか。各種食品の摂取頻度についてはどのように調査するのか。研究経費の問題もあると思うが、研究期間を短縮できないか。 ・もし、同時に他種の農薬を測定することが可能であれば、今後使用する農薬の種類・量が、有機リン系から変更された場合に比較の基礎データとできる可能性がある。また、検査された尿中に異常値が見つかる可能性もある。 ・社会的意義のある研究と考えられる。様々な集団のアルキルリン酸濃度分布および果物摂取頻度と尿中アルキルリン酸濃度のデータについて、統計的な有意差検定はしたのか？ 可能であれば、統計的な有意差検定をした方がよいと考えられる。 本研究においては、倫理審査委員会の承認を得たほうが、発表のことも考えるとよいと思うが、どうなのか？ ・各種食品の摂取頻度や国産か外国産等についてのアンケートは、なるべく具体的に、しかし対象者の負担にならないように、よく考える必要がある。 ・アンケート内容をどうするか、有意差が出るように群を工夫する必要があると思われる。 ・有機リン系農薬は依然使用量が多く、その曝露実態の把握は有意義である。法科学的な関連化合物があること、また、有機リン系農薬がコリンエステラーゼ活性阻害を起こすことも念頭に事前勉強を十分にしておきたい。 	<ul style="list-style-type: none"> ・国内の有機リン系農薬使用量は減少しており、それを反映して人での曝露指標が低下していれば、曝露リスクが低下したと考えられる。しかし、他の曝露源により、低下していない可能性もあるのではないかと考えている。 研究期間については、2年目に対象を追加する可能性があるため、予定の研究期間で実施したい。 ・現在のところ他種の農薬の測定は計画していない。有機リン系農薬曝露のバックグラウンドレベルに関するモニタリング調査・研究と考えている。 ・統計解析について、集団間の分布の比較では、インドネシアが他のすべての集団に比べて有意に低く、花卉栽培者はジエチルリン酸型濃度が他の集団より高かった。また、果物摂取頻度と尿中アルキルリン酸濃度の間に関連関係を認めている。 平成29年7月26日付で富山県衛生研究所倫理審査委員会の承認を得ている。 ・アンケートについて、食品の摂取頻度は、過去の調査で尿中アルキルリン酸と関連があった食品を中心に、週当たりの摂取回数を選択する方式とする。 ・選択肢を多段階に設定しておき、解析時に群をまとめられるようにすることを考えている。 ・有機リン系農薬は種類が多く、毒性の強さも様々なことから、自殺企図に使用されたり食品への混入事例で注目されたりしている。有害事象発現レベルでの曝露評価に資する可能性も考え、バックグラウンドレベルの把握、基礎データの蓄積に努めたい。