

平成27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27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27年9月7日(月) 13:30～16:30

2 外部委員会の開催場所

富山県民会館 701号室

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・支所長会長
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
中野 隆	富山県立中央病院副院長・母子医療センター部長
早川 和一	金沢大学医薬保健研究域薬学系教授
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27年度は34課題（事前計画10課題、中間報告20課題、終了報告4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9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】 流産胎児検体の染色体検査における偽性モザイク検出率を低下させるための検討</p>	<p>流産胎児検体の染色体検査では、胎盤絨毛という母親の細胞と密接に交わる組織を検体として培養するため、母親の細胞が混入してしまい、複数の検査結果（母親の核型と疑われるもの）を報告することがある。</p> <p>当所の検査結果は、モザイク検出率が高く、その内訳も 46, XX（一般的な女性の核型）との組み合わせが多い。母親細胞の混入と予想される偽性モザイク型は、結果判定の際に混乱をきたすことがあり、その割合を調査する必要がある。</p> <p>このため、当所の検査結果において、真性モザイク型と偽性モザイク型の検出率を調査する。また、培養の際の洗浄操作の改良により、母親細胞の混入を防ぎ、効率的に流産胎児由来の染色体核型を検出できないか検討する。</p>	26～27
2	<p>【事前計画】 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>マダニが媒介すると考えられてい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いる。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、本研究では、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 とリケッチアの検出を行い、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の把握を目的とした調査を実施する。</p>	27～29
3	<p>【中間報告】 原因の特定されないウイルス感染症の網羅的ウイルス検索</p>	<p>平成 23～24 年度に当ウイルス部に無菌性髄膜炎、脳炎・脳症等として搬入された検体の 60%、感染性胃腸炎の散発事例および集団発生事例として搬入された検体のそれぞれ 33% および 16% で病原体が特定されていない。そこで、次世代シーケンサー（NGS）を用いて病原体検索を行い、診断率の向上及び感染症予防対策に資することを目的とする。</p>	25～27

No	提出課題名	概要	研究年度
4	<p>【終了報告】 Stx フェージの多様性に関する研究 (重症の腸管出血性大腸菌感染症の病原因子及び診療の標準化に関する研究)</p>	<p>平成 23 年 4 月下旬に発生した焼肉チェーン店を原因施設とする広域集団食中毒は、EHEC O111stx2 を原因とする、死亡者 5 名を含む、多数の HUS 患者が報告された大きな食中毒事例であった。本研究は、本事例で分離された EHEC 等を解析することによって、細菌学的に原因究明することを目的とする。</p> <p>stx2 遺伝子は、フェージゲノム中に存在し、細菌宿主である大腸菌の染色体中に組み込まれたプロフェージとして家畜や人の間で伝播し、プロフェージの誘導と連動して毒素が産生されることが知られている。本研究では、従来の細菌学的な手法に加えて、ゲノム解析手法を用いて、この Stx2 フェージの構造、機能及びその多様性を他の事例で検出された同フェージと比較することにより、本事例の重症化要因としてのフェージの役割を明らかにする。</p>	24～26
5	<p>【中間報告】 環境由来レジオネラ属菌の遺伝子解析</p>	<p>2005 年以降、富山県の人口当たりのレジオネラ症患者報告数は全国で最も多い。この原因菌であるレジオネラ属菌は、自然界だけでなく、冷却塔、浴用施設など人工環境中にも広く生息している。富山県では、疫学調査によって感染源を推定できた患者は約半数であり、そのほとんどが浴用施設である。しかしながら、疫学調査が十分実施できない場合もあり、その他の患者の感染源は不明の場合が多い。</p> <p>近年、アスファルト道路の水たまりや自動車のウォッシュ液からもレジオネラ属菌が検出されることが報告されているが、これらの環境におけるレジオネラ属菌の詳細な分布や分離菌の遺伝的な解析は行われていない。</p> <p>そこで本研究では、富山県内における浴用施設以外の環境からレジオネラ属菌を分離し、得られた環境由来株について Sequence-Based Typing (SBT) を行い、レジオネラ症患者の感染源としての可能性を検討する。</p>	23～27
6	<p>【中間報告】 マイクロチップ分析型キャピラリー電気泳動装置を用いた病原性大腸菌の検出</p>	<p>迅速な病原性大腸菌の検出法として、1) EHEC 特異的な遺伝子配列（主にベロ毒素遺伝子）を利用した PCR 法と 2) 抗原抗体反応を利用した検出法が主に挙げられる。1)と 2)では、マイクロチップ分析型の製品が開発されているが、操作が煩雑である点や検出感度が低いため特殊な検出器（一般的に高価で大型）が必要であることから普及には至っていない。</p> <p>本研究は、小型電源と UV または蛍光検出器のみで構成され特殊な検出器を必要としない低コストで持ち運び可能なマイクロチップ分析型キャピラリー電気泳動装置に注目し、それを用いた迅速な EHEC 検出法の開発に着手した。</p>	26～28
7	<p>【事前計画】 健康診断受診者におけるインスリン抵抗性の追跡的観察</p>	<p>平成 22 年度から 25 年度に実施した「インスリン抵抗性遺伝子と成人以降の肥満の進行に関する研究」の断面調査の結果から、成人以降の体重増加量と糖代謝異常に関連がみられたこと、肥満度が正常範囲でも、運動不足、早食い、夕食後の間食などの生活習慣を有する者は、インスリン抵抗性の指標が高いことなどがわかった。そこで、継続して健康診断を受診している集団について追跡調査を行い、数年間における生活習慣の変容が糖代謝の指標をどのように変化させるかを明らかにし、インスリン抵抗性改善に効果的な生活習慣を提示することを目的とする。</p>	27～28

7 評価結果

(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
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	4.6	3.9	3.6	4.6	4.1	4.3	<ul style="list-style-type: none"> ・ダニや蚊の採取地域や採取対象を疫学的検証に耐えられるようもう少し広げる必要があると考えるが、そのための経費とマンパワーの確保が重要と考えられる。 ・県民へ情報提供するデータとしてのニーズは高い。採集地点を県東部にも広げたらどうか。検体数(採集数)の妥当性についての検討が必要ではないか。 ・行政事業の色あいが強く、研究的要素が薄いのではないか。技術改善による効率性の向上等課題をいくつかあげて、取り組まれない。 ・ダニや蚊等をベクターとする感染症の検索は、富山県の農業、林業、観光等に重要な情報を提供する研究で富山県にとっても有意義な研究で、是非推進すべき研究と位置付けられる。媒介ベクターだけでなく、その感染源となっている動物(シカやイノシシ)等の調査も同時に行われるようなので、研究の方向性は高く評価される。 ・社会的に意義のある研究である。ダニや蚊を採取する方法(場所を含む)が、今回の研究の肝になる。意義ある研究だからこそ、研究目的に沿って、最適な方法をよく吟味して研究を行うことが望ましいと考える。 ・正確な情報提供が重要である。 ・石川県能登半島でマダニによるSFTSV 死者が出たという最近の報道は、SFTSV 保有マダニの生息北限が既に富山県に達している可能性が高いことを示している。富山県民への正確な情報提供の観点から、早急に十分な調査が望まれる課題である。既に生息確認がされている他県の情報を参考に、本県の調査がより有効に実施できるように計画(採取検体数、調査域、時期など)を練って開始することが大切である。

注) 評価点は各委員の平均点です。(各評価項目 : 5点満点)

(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	健康診断受診者におけるインスリン抵抗性の追跡的観察	4.4	3.6	3.8	4.3	3.5	4.0	<p>・観察研究では限界があるので、介入研究をすべき段階にあると考えられる。</p> <p>・生活習慣を変容させる人がどの程度いるかが不明であり、人数が少ないと有効性を検出できない可能性がある。FABP2だけでなく、$\beta 3$ アドレナリン受容体等の遺伝子多型も合わせて解析したらどうか。</p> <p>・健康診断受診者のインスリン抵抗性遺伝子に影響を与える因子の検索研究の追跡調査である。研究の意義と観察により、有意な因子の観察が行われ、その継続する研究である。平成22年にアンケートを作成しているが、その時点から5年経過しているので、アンケート項目のうち、食事時間等の一部の入れ替えも考慮していただきたい。この研究によって有意の因子が検出されれば、その因子の介入によるインスリン抵抗性を改善できる生活様式の確立が考えられる網羅的研究で意義は高いと思われる。</p> <p>・糖尿病を予防する上で大切な調査だと思う。この研究の難しさはよくわかるので、先行研究があればよく調査して、あるいは、これまでの研究データをよく見返して、作業仮説を立ててから実施することがよいと思う。解析方法についても、具体的にあらかじめ検討しておくことがよいと思う。</p> <p>富山らしい調査項目があるとよいと思う。生活習慣の調査は、先行研究等からスタンダードなもの、オリジナルなものを織り交ぜてはどうか。</p> <p>3年の間での変容を捉えるというのが目的なのはわかるが、変容した時期がいつなのかも重要と思われる。すなわち、2年前に改善したものか、あるいは昨日から改善したものか、生活習慣が変容した時期も押さえておく</p>

							<p>ことが望ましい。</p> <p>いろいろとコメントしたが、様々な制約条件があるかと思うので、可能な範囲で検討してほしい。</p> <p>・生活指導の重要性を訴える意味でも重要な調査と思う。</p> <p>・生活習慣がインスリン抵抗性の指標や糖代謝指標を変化させることが明らかになれば、我が国の生活習慣病の改善対策に繋がることになり、研究成果を期待する。富山県では、既に前回調査で意義ある結果が得られており、できる限りそれが生きるように今回の調査計画を今一度見直してから開始するのがよいと思う。</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

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
1	流産胎児検体の染色体検査における偽性モザイク検出率を低下させるための検討	2.4	2.9	3.6	<ul style="list-style-type: none"> ・研究の目的が、はっきりしない。「改善」というが、どのような点を改善するための研究なのか理解が難しい。研究の目標や方法について、再度、十分に検討する必要がある。 ・現場のニーズは高い。洗浄操作のみで改善するかどうかは不明であり、他のアプローチを並行して進めたらどうか。 ・実験結果及びその解析結果の情報提示が十分でないため、問題の所在に関する考察が適切に行われているのか判断できない。 ・染色体検査のスライドで示された 21 トリソミーの場合に、モザイクであれば軽症化が考えられる。また、母体の細胞の混入は避けがたい。これらの点から、染色体検査では、女兒の場合、母からの混入を完全排除は困難である。シャーレ 2 枚ではなく、検査した細胞数と染色体異常を検出した割合を示せば十分と思われる。流産胎児の染色体検査上のモザイクより、細胞を洗浄で失わないことの方が重要と思われる。ただ精度を上げるためには、母体細胞の除去が必要で、そのために洗浄方法や同定法の改善は望ましい。 ・目的をより明確、具体的にすることが重要かと思う。偽性モザイク検出率を低下させるための研究であれば、どこまで低下させるのか研究のゴール（例：数値目標）を設定すべきと思う。 ・流産絨毛の染色体検査について最も大切なのは、培養成立である。母親の細胞混入は一定の頻度で起こると考えられるが、培養結果はあくまで参考データとしての扱いでよいのではないか。 ・既に研究が進行しているが、実験方法についての疑問が見られ、もう一度、見直しをすることが必要と思われる。

				<p>即ち、用いている洗浄方法が、夾雑物を除去して目的細胞を選択的に捕集できているか、洗浄の繰り返しで目的細胞の損失がどれだけかなどの基礎的事項の把握を確認すること。若し、これらに問題があるならば、特定のマーカーを結合させるなどによる選択的な精製法がないかなど、根本的な方針の再検討が必要ではないか。</p> <p>・複数の外部評価委員より、手法ならびに評価法の見直しが示唆された点を踏まえ、研究期間をさらに1～2年延長して、じっくりと取り組む必要性を検討されてはいかがか。</p>
--	--	--	--	---

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	原因の特定されない ウイルス感染症の網 羅的ウイルス検索	3.8	3.9	4.9	<p>・NGS を用いてサポウイルスの地域的流行を検出できた事は成果と考えられるが、RNA ウイルスを網羅的に検出可能な水谷らの方法 (Rapid Genome Sequencing of RNA Viruses. Emerging Infectious Diseases Vol. 13, No. 2, pp.322-324, 2007.) などうまく組み合わせて効率的に実施することを検討するとよいと思われる。</p> <p>・パワフルな機器を用いたチャレンジングな課題であり、成果を期待している。</p> <p>・病原体検出に次世代シーケンサーは非常にパワフルな武器である。本発表で、名古屋市で検出されたサポウイルスが検出され同定された点は、このシステムの優れた点と思われる。一方、髄膜炎、脳炎の髄液検体からの検出ができていないところは、先行検査機関から、髄液の採取法、細胞分画の使用法、検体処理法等についての情報を収集して、再検討していただきたい。</p> <p>・大変興味深い研究です。興味深い研究だからこそ、少し厳しいことを述べる。目的の焦点が今一つ定まっていない感じがする。資料では、①検体の処理条件の設定、②解析の有用性の検証、の2つが書いてある。①は、どのような検討をしてどのような処理条件を設定したのか？ 今回の発表では、説明がなかったように思うが、今後の検討課題でしょうか。②の有用性の検証とは、何をもって有用性を検証されるのか？ 研究のゴールを明確にするとよいと思う。</p> <p>・次世代シーケンサーを用いることによって、これまで原因が明らかでなかったウイルス感染症の原因解明への足掛かりが示された意義は大きい。富山県のみに関わらず、その効果は大きく、更なる成果が得られることを期待する。</p>

					<ul style="list-style-type: none"> ・ 集団発生事例の病原体解明につながり、ウイルス部においてもNGS導入の具体的成果が得られた点を高く評価したい。新たな手法を若手がじっくり体得できる体制が確立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	見込みの達成	取扱い研究課題の	委員会の主な意見
5	環境由来レジオネラ属菌の遺伝子解析	4.0	4.5	5.0	<ul style="list-style-type: none"> ・水たまりでかなりのレジオネラ菌を検出した事は成果と考えられる。この事実の健康に対する公衆衛生的なリスク評価とともに、次の段階として対策の必要性やその可能性等について検討する必要がある。 ・富山県におけるニーズの高い研究である。水たまりにどのような経路で菌が飛来するかを検討してほしい。他県の水たまりでも菌が検出されるかどうかを検討すべきではないか。 ・富山県の罹患率が高いことについて、作業仮説を立てて取り組んでもらいたい。 ・既知であっても、水たまりでのレジオネラ菌の検出は意義がある。水たまりの菌数と出現日数も検討されている。次に家庭内の仏壇や花瓶等での検出と、水交換の頻度等の予防策が作成されると、高齢者の浴槽以外で家庭内でのレジオネラ感染の予防につながると思われる。 ・社会的に意義のある研究と思う。水たまりにレジオネラ菌が存在することは良くわかった。大変難しいことであるが、実際にその水たまりのレジオネラ菌が感染源であることを直接的に証明できたらよいと思う。 ・バイオエアロゾル中のレジオネラ属菌の生息状況調査を進めていただきたい。 ・水たまりの中にレジオネラ菌が確認されたことは、レジオネラ菌が広く環境中に存在していること、さらに大気中を離輸送されている可能性を示唆している。その輸送形態としてバイオエアロゾルを想定して、レジオネラ菌の有無に関する調査を計画していることは地球上の微生物生態学の観点からも有意義であり、研究成果に期待する。 ・富山県からの患者報告の多い感染症病原体における新たな感染経路解明につながる可能性があり、今後のますますの発展を期待したい。

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	マイクロチップ分析型キャピラリー電気泳動装置を用いた病原性大腸菌の検出	3.6	3.7	4.4	<ul style="list-style-type: none"> ・細菌の LPS の O 側鎖の構造の違いなどをマイクロチップ分析型キャピラリー電気泳動装置を用いて分別し病原大腸菌を検出するアイデアは成果と考えられる。ただし、他の菌種や大腸菌の他の血清型などとの混合サンプルでの分離が確実に実施できるようになるか否かが重要であり、更なる技術的改良を期待したい。 ・電気泳動緩衝液の組成を変えるだけで達成できるかどうかは不明であり、他のアプローチを並行して進めたらどうか。 ・最終目標に到達するまでの短期的課題の積み重ね（プロセスとかロードマップ）を示してもらいたい。 ・大腸菌の糖鎖の表面荷電の差異による病原性大腸菌の同定で、すでに、興味ある結果を得ている。一方、生体内大腸菌と培養大腸菌の糖鎖の表面荷電等による分類が本法により短時間で可能であれば、大変有意義な研究と思われる。今後の発展が期待される。 ・意義のある研究と思う。目的や意義が整理されている。混合溶液からの分離同定は、容易ではないかと思うが、様々な方法を検討して、ブレイクスルーできることを期待している。また、研究論文としてきちんとまとめられるように、必要なデータをその都度収集しておくことがよいと思う。 ・迅速な検出法の確立をめざしてほしい。 ・菌種の違いだけでなく、同種（病原性大腸菌）の株の違いを、糖鎖の違いに基づいて μ キャピラリー電気泳動で分離しようとするチャレンジングな研究と見受ける。既に、単独で、株の違いで移動度に違いがあること、混合株試料で複合体とおぼしきピークを検出しているとのことであり、容易でない

					<p>ことは想像に難くないが、研究成果に期待する。</p> <p>・独創性の高い研究テーマであり、着手当初となる本研究期間においては、基礎的実験条件を重点的に検討されてはいかがか。</p>
--	--	--	--	--	--

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	委員会の主な意見
4	Stx フェージの多様性に関する研究 (重症の腸管出血性大腸菌感染症の病原因子及び診療の標準化に関する研究)	4.9	4.8	4.6	4.6	<ul style="list-style-type: none"> ・今回の EHEC 0111 の集団感染で、患者数のわりに死亡者も含めた重症者が多く出た理由について、NGS などを駆使して仮説を構築できた点は成果があったと思われる。なお、今回の重症化仮説を実証するための動物実験が次の段階として必要と考えられる。一方、今後 EHEC が分離された場合、それに RM システムを持った Stx フェージがどの程度の頻度で溶原化しているか否かなどについてその実態を把握できれば興味深い。特に今後、万一、重症者が多い集団感染事例が発生した場合、RM システム保有 Stx フェージを検出できる全国的な体制の構築が重要と思われる。 ・3 年間の研究期間で十分な成果を認め、宿主の感受性も発症に影響を与えると思われ、今後の検討が必要である。 ・大腸菌の相互作用から、毒素産生を研究した成果は優れている。一方、重症化は大腸菌間の相互作用だけでなく、菌量（重症例ではすべて溶菌化していた）、また、宿主の感受性因子、腸内細菌叢の状況等がある。したがって、今後の腸管出血性大腸菌感染症における、「細菌学的観点からだけでなく、菌量、溶菌化、宿主因子等」の総合的な観点からの報告書とされることが望ましい。 ・大変興味深く、わかりやすい発表であった。論文として学術雑誌に掲載されることを期待する。 ・レベルの高い研究であり、更に発展させてほしい。 ・Stx フェージについて、食中毒機序解明に繋がる食中毒菌の多様性、構造や重症化を呈する機能などとの関連性を明らかにした意義は大きい。学会発表、論文発表もしており、また科研費の獲得にも繋がっており、十分な成果が得られたものと判断する。 ・重症化メカニズムの解明を企図し、結果としてその根幹に迫る成果となり、十二分の成果を得ている。今後も食中毒・感染症病原体研究におけるますますの発展を期待したい。

注) 評価点は各委員の平均点です。(各評価項目 : 5点満点)

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】 流産胎児検体の染色体検査における偽性モザイク検出率を低下させるための検討</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・研究の目的が、はっきりしない。「改善」というが、どのような点を改善するための研究なのか理解が難しい。研究の目標や方法について、再度、十分に検討する必要がある。 ・現場のニーズは高い。洗浄操作のみで改善するかどうかは不明であり、他のアプローチを並行して進めたらどうか。 ・染色体検査では、女兒の場合、母からの混入を完全排除は困難である。シャーレ2枚ではなく、検査した細胞数と染色体異常を検出した割合を示せば十分と思われる。流産胎児の染色体検査上のモザイクより、細胞を洗浄で失わないことの方が重要と思われる。ただ精度を上げるためには、母体細胞の除去が必要で、そのために洗浄方法や同定法の改善は望ましい。 ・目的をより明確、具体的にすることが重要かと思う。偽性モザイク検出率を低下させるための研究であれば、どこまで低下させるのか研究のゴール(例:数値目標)を設定すべきと思う。 ・流産絨毛の染色体検査について最も大切なのは、培養成立である。母親の細胞混入は一定の頻度で起こると考えられるが、培養結果はあくまで参考データとしての扱いでよいのではないか。 ・既に研究が進行しているが、実験方法についての疑問が見られ、もう一度、見直しをすることが必要と思われる。即ち、用いている洗浄方法が、夾雑物を除去して目的細胞を選択的に捕集できているか、洗浄の繰り返しで目的細胞の損失がどれだけかなどの基礎的事項の把握を確認すること。若 	<ul style="list-style-type: none"> ・研究の目的は、偽性モザイク検出率を低下させることにあるが、研究の目標や方法について、十分に説明できなかった。評価委員のご指摘を参考に方法等を再度検討したい。 ・洗浄操作のみで改善するかどうかは不明であるが、今回は、洗浄操作に絞って検討したものである。今後、母親の細胞を除去する洗浄以外の方法など他のアプローチも検討したい。 ・モザイク型の場合、検査結果には、複数の染色体核型それぞれの分析した(顕微鏡でカウントした)細胞数を記載している。 検査精度を上げるためには、なるべく母親の細胞を除去し、偽性モザイク検出率を低下させる必要があると考えており、その方法について検討していきたい。 ・一般的にモザイク型の頻度は、2～3%であるので、この値に近づけることを目標としたい。 ・培養成立を前提とし、洗浄以外の方法についても検討していきたい。母親細胞の混入については、培養前に確認する方法も検討していきたい。 ・今後、洗浄操作以外の方法も含めて、夾雑物と目的細胞を選択的に除去できる方法を検討していきたい。

		<p>し、これらに問題があるならば、特定のマーカを結合させるなどによる選択的な精製法がないかなど、根本的な方針の再検討が必要ではないか。</p> <p>・複数の外部評価委員より、手法ならびに評価法の見直しが示唆された点を踏まえ、研究期間をさらに1～2年延長して、じっくりと取り組む必要性を検討されてはいかがか。</p>	<p>・評価委員のご指摘を踏まえて、研究目標や方法を一から検討しなおして、この課題に取り組んでいきたいと考えている。</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>【事前計画】 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"> ・ダニや蚊の採取地域や採取対象を疫学的検証に耐えられるようもう少し広げる必要があると考える。 ・採集地点を県東部にも広げたらどうか。検体数（採集数）の妥当性についての検討が必要ではないか。 ・ダニや蚊を採取する方法（場所を含む）が、今回の研究の肝になる。意義ある研究だからこそ、研究目的に沿って、最適な方法をよく吟味して研究を行うことが望ましいと考える。 ・既に生息確認がされている他県の情報を参考に、本県の調査がより有効に実施できるように計画（採取検体数、調査域、時期など）を練って開始することが大切である。 ・行政事業の色あいが強く、研究的要素が薄いのではないか。技術改善による効率性の向上等課題をいくつかあげて、取り組まれたい。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ご指摘のとおり、現在の調査対象地域が県西部に限定されているため、マダニの調査地点は今後県東部も検討したいと考えている。蚊の調査地点に関しては、旅行客の多く集まる地点を調査対象に加えたいと考えている。 ・ご指摘のとおり、採取時期、場所が重要であるため、今回の調査結果も参考にして、今後も引き続き検討したいと考えている。 ・現在はまだダニや蚊を収集している段階であるため、ご指摘のように調査研究より行政事業の色合いが強く見えるものと思われる。今後、病原体の検出に調査の主体が移ると、研究の特色が出てくるものと考えている。 ・検体数がある程度確保された後に、リケッチアあるいはウイルスなど病原体等の検出を行いたいと考えているが、病原体等が検出された際には、詳細な遺伝子解析を行うこととしている。

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】 原因の特定されないウイルス感染症の網羅的ウイルス検索</p>	<p>・NGS を用いてサポウイルスの地域的流行を検出できた事は成果と考えられるが、RNA ウイルスを網羅的に検出可能な水谷らの方法 (Rapid Genome Sequencing of RNA Viruses. Emerging Infectious Diseases Vol. 13, No. 2, pp. 322-324, 2007.) などうまく組み合わせることを検討するとよいと思われる。</p> <p>・髄膜炎、脳炎の髄液検体からの検出ができていないところは、先行検査機関から、髄液の採取法、細胞分画の使用法、検体処理法等についての情報を収集して、再検討していただきたい。</p> <p>・目的の焦点が今一つ定まっていない感じがする。資料では、①検体の処理条件の設定、②解析の有用性の検証、の2つが書いてある。①は、どのような検討をしてどのような処理条件を設定したのか？ 今回の発表では、説明がなかったように思うが、今後の検討課題でしょうか。②の有用性の検証とは、何をもって有用性を検証されるのか？ 研究のゴールを明確にするとよいと思う。</p>	<p>・ご指摘のように、メタゲノム解析では細菌由来の遺伝子断片が多く検出され、ウイルスの遺伝子が解析から漏れてしまうことがしばしばある。効率的な検出法を今後検討していきたいと考えている。</p> <p>・髄膜炎・脳炎の検体は、従来の方法では病原体が検出されていない事例であるため、メタゲノム解析で病原体が検出されない理由は複数あると考えられる。 ご指摘のように、検体の種類、採取法、時期等を検討したいと考えている。</p> <p>・今回メタゲノム解析を初めて行ったため、まず解析が可能かどうか、解析できない場合は何が問題かを抽出することが当初の目標であった。そのため、複数の解析条件を検討するのは今後の課題と考えている。</p> <p>・従来法では原因の特定されなかった事例の原因が、メタゲノム解析によりどの程度特定されるようになるか、今後解析事例を積み重ねて検討していきたいと考えている。</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
4	<p>【終了報告】 Stx フェージの多様性に関する研究 (重症の腸管出血性大腸菌感染症の病原因子及び診療の標準化に関する研究)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・今回の重症化仮説を実証するための動物実験が次の段階として必要と考えられる。一方、今後 EHEC が分離された場合、それに RM システムを持った Stx フェージがどの程度の頻度で溶原化しているか否かなどについてその実態を把握できれば興味深い。特に今後、万一、重症者が多い集団感染事例が発生した場合、RM システム保有 Stx フェージを検出できる全国的な体制の構築が重要と思われる。 ・宿主の感受性も発症に影響を与えられ、今後の検討が必要である。 ・重症化は大腸菌間の相互作用だけでなく、菌量(重症例ではすべて溶菌化していた)、また、宿主の感受性因子、腸内細菌叢の状況等がある。したがって、今後の腸管出血性大腸菌感染症における、「細菌学的観点からだけでなく、菌量、溶菌化、宿主因子等」の総合的な観点からの報告書とされることが望ましい。 ・論文として学術雑誌に掲載されることを期待する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・動物実験については、厚生労働科学研究の研究班において、大学で実施されているが、重症化の説明には至っていない。また、RM システムを保有している Stx フェージについての疫学的な情報は全くない状況にある。従って、今後ご指摘の点も十分に参考にしながら研究を進めたいと考えている。 ・ご指摘の点を十分検討して研究を進めたい。 ・ご指摘のとおりであり、細菌学的な結果をベースに総合的な観点で考察できるように、今後、勉強したいと考えている。 ・ご指摘のとおり、鋭意、論文化を進めたいと考えている。

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
5	<p>【中間報告】 環境由来レジオネラ属菌の遺伝子解析</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・水たまりでかなりのレジオネラ菌を検出した事は成果と考えられる。この事実の健康に対する公衆衛生的なリスク評価とともに、次の段階として対策の必要性やその可能性等について検討する必要がある。 ・富山県におけるニーズの高い研究である。水たまりにどのような経路で菌が飛来するかを検討してほしい。他県の水たまりでも菌が検出されるかどうかを検討すべきではないか。 ・富山県の罹患率が高いことについて、作業仮説を立てて取り組んでもらいたい。 ・次に家庭内の仏壇や花瓶等での検出と、水交換の頻度等の予防策が作成されると、高齢者の浴槽以外で家庭内でのレジオネラ感染の予防につながると思われる。 ・大変難しいことであるが、実際に水たまりのレジオネラ菌が感染源であることを直接的に証明できたらよいと思う。 ・バイオエアロゾル中のレジオネラ属菌の生息状況調査を進めていただきたい。 	<ul style="list-style-type: none"> ・現段階の研究結果では、水たまりがレジオネラ症患者の感染源となっているかは明らかとなっておらず、雨天の日に屋外でマスクを着用すべきなどの公衆衛生的な対策を提起することは困難であると考えている。したがって今後、水たまりと患者の関連を詳細に調査する必要がある、その一つとして屋外におけるバイオエアロゾルの調査をする予定である。 ・水たまりから検出されるレジオネラ属菌の由来を解明するため、様々な環境中およびバイオエアロゾルからレジオネラ属菌を分離し、遺伝子解析とその比較を行う予定である。 東京都における過去の調査では、水たまりからの検出率は今回の結果と同等であった。水たまりからの検出率における地域差については、今後他県の研究者と連携し、調査する必要があると考えている。 ・他県の研究者と連携し、環境中におけるレジオネラ属菌の検出状況や、環境および患者由来株の遺伝子型の比較から、富山県における特徴的な傾向の有無を調査する必要があると考えている。 ・今後、家庭内におけるレジオネラ属菌の検出状況を調査したいと考えている。 ・直接的な証明は困難であるが、水たまりと患者の関連を詳細に調査する必要がある、その一つとして屋外におけるバイオエアロゾルの調査をする予定である。 ・今後、バイオエアロゾル中のレジオネラ属菌の生息状況調査を進めたいと考えている。

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
6	<p>【中間報告】 マイクロチップ分析型キャピラリー電気泳動装置を用いた病原性大腸菌の検出</p>	<p>・他の菌種や大腸菌の他の血清型などとの混合サンプルでの分離が確実に実施できるようになるか否かが重要であり、更なる技術的改良を期待したい。</p> <p>・電気泳動緩衝液の組成を変えるだけで達成できるかどうかは不明であり、他のアプローチを並行して進めたらどうか。</p> <p>・最終目標に到達するまでの短期的課題の積み重ね(プロセスとかロードマップ)を示してもらいたい。</p> <p>・研究論文としてきちんとまとめられるように、必要なデータをその都度収集しておくことがよいと思う。</p> <p>・独創性の高い研究テーマであり、着手当初となる本研究期間においては、基礎的実験条件を重点的に検討されてはどうか。</p>	<p>・今年度は、非病原性大腸菌 4 株の他、<i>Escherichia</i> 属の 3 種、<i>Pseudomonas</i>、<i>Bacillus</i>、<i>Lactobacillus</i>、<i>Lactococcus</i> 等の菌を用いて基礎的な分離検討をする予定である。</p> <p>・電気泳動緩衝液の検討の他、①キャピラリーカラムの修飾や②電気泳動モード(例えば現在はキャピラリーゾーン電気泳動法による検討がメインであるが、等電点電気泳動や等速電気泳動など)を用いることを考えているが、並行して行うには機器の問題があり難しい。現時点で一つ一つ確実に手法を検討するしかないと考えている。大腸菌株間の等電点の違いは、検討されたことが未だ無いので興味がある。</p> <p>・最終目標は、マイクロチップ型キャピラリー電気泳動(CE)装置を用いた病原性大腸菌の一斉解析法の開発である。 そこに至るまでに以下の検討が必要である。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 非病原性大腸菌を用いた据置型キャピラリー電気泳動(CE)装置による分離分析 2) 作製したマイクロチップ型 CE 装置が据置型 CE で検討した条件で同様の結果が得られるかの確認 3) 2)の確認後、BSL2 実験室で作製したマイクロチップ型 CE 装置を用いて純粋培養した病原性大腸菌の分析 4) 水、食品、糞便等からの大腸菌の添加回収 <p>現在は、マイクロチップ CE 用の電源や検出器がないので、困難と考えられる 1)の検討を重点的に行っている。</p> <p>・非病原性大腸菌株の電気泳動度の違いに関する論文として近縁微生物種やグラム陽性菌を交えて議論できるようにデータを精査したい。</p> <p>・発展研究をする上でも、土台となる基礎的な実験条件を検討したいと考えている。</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
7	<p>【事前計画】 健康診断受診者におけるインスリン抵抗性の追跡的観察</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・観察研究では限界があるので、介入研究をすべき段階にあると考えられる。 ・生活習慣を変容させる人がどの程度いるかが不明であり、人数が少ないと有効性を検出できない可能性がある。FABP2 だけでなく、$\beta 3$ アドレナリン受容体等の遺伝子多型も合わせて解析したらどうか。 ・平成 22 年にアンケートを作成しているが、その時点から 5 年経過しているので、アンケート項目のうち、食事時間等の一部の入れ替えも考慮していただきたい。 ・この研究の難しさはよくわかるので、先行研究があればよく調査して、あるいは、これまでの研究データをよく見返して、作業仮説を立ててから実施することがよいと思う。解析方法についても、具体的にあらかじめ検討しておくことがよいと思う。 ・富山らしい調査項目があると思う。生活習慣の調査は、先行研究等からスタンダードなもの、オリジナルなものを織り交ぜてはいかがか。 ・3 年の間での変容を捉えるというのが目的なのはわかるが、変容した時期がいつなのかも重要と思われる。すなわち、2 年前に改善したものか、あるいは昨日から改善したものか、生活習慣が変容した時期も押さえておくことが望ましい。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ご指摘のとおり、生活習慣を変容させる人がどの程度いるか不明であり、人数が少ないと有効性を検出できない可能性があることなどから、介入研究を行うのが望ましいが、まずは、今回の研究で影響のある生活習慣を把握したうえで、介入研究を検討したいと考えている。 ・今回の対象者については、FABP2 及び $\beta 3$ AR についても測定済みなので、解析可能な状態である。 ・今回のアンケートに「夕食はいつも何時ごろに食べますか」を追加することとした。 ・作業仮説として、「前回、インスリン抵抗性が高かった人は、生活習慣を改善しないと糖尿病になるかまたは糖尿病に近づく」「インスリン抵抗性の改善は生活習慣の改善によってもたらされる」を考えている。また、生活習慣の改善がみられない人について、遺伝子多型の有無によりインスリン抵抗性の変化に違いがあるかどうかを調査したいと考えている。解析方法については、インスリン抵抗性指標の変動に影響する要因を、多変量解析等により抽出したいと考えている。 ・今回の調査は、前回調査結果からの変化を調べるのが主たる目的なので、「富山らしい調査項目」等の追加については困難である。今後の調査に当たっては富山らしい調査項目も検討したい。 ・現在運動習慣のある人に、その継続期間を聞く設問を追加することとした。

	<p>・生活習慣がインスリン抵抗性の指標や糖代謝指標を変化させることが明らかになれば、我が国の生活習慣病の改善対策に繋がることになり、研究成果を期待する。富山県では、既に前回調査で意義ある結果が得られており、できる限りそれが生きるように今回の調査計画を今一度見直してから開始するのがよいと思う。</p>	<p>・評価委員のご指摘やご助言を踏まえて、前回調査の一部項目を入れ替えるなどアンケート内容を一部変更することとした。</p>
--	---	---