

令和2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ています。平成2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

令和2年9月29日(金) 13:30～16:30

2 外部委員会の開催場所

富山県薬事総合研究開発センター 創薬研究開発センター 2階大会議室
(一部の委員は、オンライン参加)

3 外部委員

委員名	役職
○荒川 宜親	修文大学医療科学部臨床検査学科教授
稲寺 秀邦	富山大学医学部公衆衛生学講座教授
加賀谷重浩	富山大学学術研究部工学系教授
齋藤 玲子	新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野教授
竹内 弘幸	富山短期大学食物栄養学科教授
長瀬 博文	富山県厚生センター所長・支所長会代表
畑崎 喜芳	富山県立中央病院小児科部長・母子医療科医長
吉村 和久	東京都健康安全研究センター所長

○：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、令和2年度は41課題（事前計画14課題、中間報告17課題、終了報告10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7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、事前評価課題については研究の実施計画を、中間評価課題については研究の進捗状況と今後の計画を、事後評価課題については得られた成果等をそれぞれ報告し、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の計画書・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
○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
○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	

(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 各課題の評価結果

※評価点数は、各委員の平均点です。(各評価項目 5 点満点)

No.	1	課題名	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		
区分	事後評価	研究期間	平成 29～令和元年度		
研究終了 報告概要	<p>【研究概要】 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(DAP)について、これまで様々な集団を対象に検出状況を調査し、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。近年、国内の有機リン系農薬使用量は大きく減少していることから、一般生活者における現在の DAP 検出状況を調査し、バックグラウンドレベルの経時変化について検証した。 また、生活環境や食品摂取習慣等をアンケートにより調査し、DAP 検出状況との関連性についても過去の状況と比較検討した。</p> <p>【得られた成果】 職域の健康診断受診者を対象に、尿検体(検査後の余剰検体)の収集およびアンケート調査を行った。2017 年から 2018 年までで男性 171 名、女性 137 名、計 308 名から検体を収集し、尿中のジメチルリン酸(DMP)、ジメチルチオリン酸(DMTP)、ジエチルリン酸(DEP)、ジエチルチオリン酸(DETP)の 4 種の DAP およびクレアチニンを測定した。このうちアンケートの提出がなかった 2 名(いずれも女性)を除外し、306 名(男性 171 名、女性 135 名)を解析対象とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・検出状況について 有機リン系農薬の曝露指標である尿中の DAP は、ジメチル型(DMP+DMTP)の検出率、濃度レベルが 10 年前に比べて低下していた。これは、国内の有機リン系農薬使用量の減少と合致する結果であり、<u>ジメチル型有機リン系農薬に対する曝露レベルが低下していることが確認された。</u> ・生活環境要因との関連 男女とも自宅周辺が「農村地域」と回答した者はそれ以外に比べて DAP 濃度が高かった。また、家が「農家」の者は、実際に農作業をするしないにかかわらず「非農家」の者に比べて DAP 濃度が高かった。さらに女性では「園芸をする」者が「園芸をしない」者に比べて DAP 濃度が高く、<u>「農村地域」に居住し、家が「農家」で、「園芸をする」ことは有機リン系農薬との接触の機会を増やしている可能性が考えられた。</u> 食品摂取と尿中 DAP の関連では、男性において「果物」と「パン」の摂取頻度が高いほどジメチル型 DAP 濃度が高い傾向がみられた他は、摂取頻度との関連はみられなかった。 過去の調査では、「農家」であること、「果物」の摂取頻度が高いことと尿中 DAP 濃度の高値に関連がみられ、今回の調査も同様であった。 				
	評価結果	総合評価	目的達成度	研究成果の有用性	研究期間と経費の効率化
	4.0	3.9	4.1	3.8	

<p>委員会の主な意見</p>	<p>【コメント】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・地味な研究であるが、着実に成果を出してきたことは評価できる。 ・限られた予算で十分な成果が得られていると考える。一般生活者に恒常的な曝露の可能性が明らかになった。 ・計画通りの研究が行われ、研究成果についても学会等で発表を行っていることなど、成果が見られた。 ・農薬の人体への影響をモニタリングする意義の大きな研究と考えられる。 ・職業的な短期間大量曝露とは異なる長期間少量曝露のレベルで、食品摂取や環境・行動要因との関連性を示す結果が得られており評価したい。 <p>【指摘事項等】</p> <ol style="list-style-type: none"> ①検出には液クロを用いているのか、マススペクトル解析を用いているのか、その両方なのか。 ②今後は有機リン系のみならず、ピレスロイド系、ネオニコチノイド系等、他の農薬類のモニタリングも継続してほしい。 ③得られた知見と、当該農薬の県内外の農業や園芸における農薬使用量の推移、環境中での残留性、果実などに含まれる含有量などの情報とをもとに、曝露経路の究明につながる研究が展開されることを期待する。 ④アルキルリン酸濃度が、加工食品の利用で反転しているのは何故なのか、コメントいただければありがたい。 ⑤追跡的研究としているが、特定集団を追跡しているわけではなく厳密には追跡調査ではない。今回比較した 2006 年群と 2017-18 年群間の有意な差が、集団そのものの違いに由来するとも考える。「有機リン系農薬使用量の減少と合致する結果」と結論づける前に、今回関連性を認めた「農家」「農村地帯居住」「園芸」等の交絡を考慮した分析で 2 群間の差を再確認する必要があるだろう。 ⑥指標がやや不適切のように思う。例えば果物やパンの摂取率という指標があるが、摂取する頻度の他に、一回に摂取する量によっても左右されるように思う。また、男女差はどうして出てくるのか、という考察も必要と思う。 ⑦今後も継続して調査を進めてほしい。ただ、研究者も言及しているように、時代に即して対象の薬剤の選び方や、曝露食材の選定などに工夫が必要であろう。
<p>当所における検討内容及び見解等（上記指摘事項等の番号に対応）</p>	<ol style="list-style-type: none"> ①誘導体化後、リン特異的な検出器を付けたガスクロマトグラフで測定している。マススペクトルはとっていない。 ②⑦有機リン系農薬に関しては、成人のバックグラウンドレベルを確認した本調査で一区切りを付け、今後は近年多く使用されているネオニコチノイド系農薬など、現状に即した薬剤の曝露状況について調査を検討したい。 ③今後の調査対象薬剤の選定、研究計画の検討に際して、ご指摘の点を考慮したい。 ④男性で「加工食品を利用しない」群でジエチル型の濃度が高かった。こちらの群に農家が多いとか、農村地帯居住者が多いということではなく、なぜなのかはわからない。 ⑤特定の集団の追跡調査ではないことは指摘いただいた通り。ジメチル型アルキルリン酸について、両集団の「農家」どうし、「非農家」どうしなどを比較した結果、いずれも 2017-18 年群が有意に低値であったことから、集団の構成の違いによらず経年差として低下したと考えた。 ⑥食品摂取に関する調査が必要と考えたとき、調査参加者の回答しやすさを考慮すると厳密な食事調査はハードルが高いと判断し、1 週間の摂取頻度を問う形にした。男女差については、男性で「果物」、「パン」の摂取頻度が高いほどジメチル型濃度が高い傾向がみられたことに関して、食品摂取は、一般に男性の方が女性より 1 回の摂取量が多いため、差が表れやすかった可能性が考えられる。

No.	2	課題名	新生児マススクリーニング対象疾患早期診断のための2次検査法の確立			
区分	事前評価	研究期間	令和2～3年度			
研究計画概要	<p>【目的及び必要性】 新生児マススクリーニング（先天性代謝異常等検査）における対象疾患は、緊急性が高い疾患が多い。このような症例を早期に診断し、早期の医療介入を可能とするには、迅速に、より確実な多くの情報を医療機関に提供ができるような検査体制の構築が必要である。そのためには、新生児マススクリーニングの検査対象指標とは別に、医療機関における診断の一助となるようなより特異性の高い指標を測定する2次検査法を確立することが必要となってくる。このような2次検査を検査施設レベルで行うことは、新生児マススクリーニング用の検体をそのまま使用するため、迅速性に加え、再採血の負担や費用の軽減にもつながる。さらに、新生児マススクリーニングとしての適正な再採血率、精検率を確保することも可能となり、検査精度の向上にも繋がる。</p> <p>【実施内容】 令和2年度 ・新生児マススクリーニング用濾紙血液検体の使用について倫理審査委員会での承認を得る。 ・緊急性の高い有機酸代謝異常症のうちメチルマロン酸血症・プロピオン酸血症について、早期に鑑別するための指標の測定法について検討する。 令和3年度 ・抗菌剤の使用により偽陽性率が高くなるイソ吉草酸血症について、偽陽性率低減のための指標の測定法を検討する。 ・上記以外の疾患についての2次検査について検討する。</p> <p>【期待される学術的又は行政的意義又は効果】 新生児マススクリーニング検査用の濾紙血液を使用した測定法であることから、1次検査で異常が認められた場合には、再採血を依頼することなく同じ濾紙血液検体を使用して目的の指標の測定（2次検査）を行うことができる。その2次検査の結果も合わせて早期に医療機関へ報告することができれば、医療機関において迅速な対応が可能となる。 また、医療機関から緊急で検査の依頼があった場合には、診断の一助となる指標の測定結果もあわせて報告することが可能となり、早期診断、早期治療開始に繋がる。 さらに、新生児マススクリーニング検査の精度の点からは、不要な再採血が減少するなど再採血率、精検率の低減に繋がることになる。</p>					
評価結果	総合評価	目的及び必要の妥当性	実施内容の妥当性	研究期間と経費の妥当性	学術的又は合成的意義と効果の有無	研究目的を実現する可能性の有無
	3.8	4.0	3.4	4.0	3.9	3.9

<p>委員会の 主な意見</p>	<p>【コメント】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再採血することなく、初回検査で偽陽性となった場合の再検査の必要性を判断するための情報を得るための測定方法を開発することは十分意義のあることだと考える。 ・疾患頻度がもともと少ないことから、スクリーニング検査による偽陽性の多発が問題となる。本課題は、マススクリーニング後の偽陽性を減らすため重要な課題であると思う。 ・意義ある研究と考えられるので、綿密な計画を立ててしっかりと研究の成果を挙げていくべきと考える。 ・行政検査において、偽陽性者の減少は採血負担、家族への心理的負担の軽減に寄与するものであり研究の成果に対する期待は大きい。 <p>【指摘事項等】</p> <ol style="list-style-type: none"> ①代謝異常の原因（酵素欠損、酵素の機能異常）などが判明している疾患は、責任遺伝子の解析を並行して実施されることも検討されてはどうか。 ②頻度が低い疾患を対象としていることから、他県の行政研究機関等と協働して行う体制を整えたらどうか。 ③本研究では、指標となる化合物をタンデムマス法で測定できる程度まで分離できるかが大きな鍵になると思われる。先行研究を十分調査し、分離条件を精査していただきたいと思う。 ④5万人～100万人に1人の頻度の疾患が対象であり、解析に資する十分な検体数が得られるか疑問。複数の検査機関との共同研究も考慮しても良いと思う。 ⑤各委員から意見が出ていたとおり、頻度の大変少ない疾患であるので、果たして症例に出会えるかどうか不明である。 ⑥その他の疾患についても応用できるような方法へと発展させてほしい。
<p>当所にお ける検討 内容及び 見解等 （上記指 摘事項等 の番号に 対応）</p>	<ol style="list-style-type: none"> ①倫理的な面から新生児の遺伝子を解析することは厳しいと考えている。 ②④現在マススクリーニング学会では今回の研究対象疾患を含め、複数の疾患で2次検査法の導入に関して検討・報告されている。本研究も学会発表を通じて他の検査施設と情報交換し、2次検査法の確立を目指したい。 ③ご指摘のとおり、先行研究を十分調査するとともに、他の検査施設とも情報交換しながら分離条件を検討したい。 ⑤プロピオン酸血症に関しては今年疑わしい症例があった。また、数年間のうちに疑陽性になった保存検体もあるのでそれらを研究に用いたい。 ⑥まずは、今回の対象疾患の検査法の検討を進め、次年度に予定している他疾患の2次検査法の検討に際して応用可能性について検討したいと考えている。

No.	3	課題名	富山県における新型コロナウイルス感染症の気道ウイルス量と感染病態に関する研究			
区分	事前評価	研究期間	令和2～4年度			
研究計画概要	<p>【目的及び必要性】 2019年12月に中国武漢市で発生した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、2020年3月にはパンデミックに発展し、9月上旬には全世界での感染者は約2,600万人、死者は約87万人(3.3%)に達した。9月3日までに日本国内では感染者数は69,599人、富山県内では400例の感染者が発生した。本疾患の原因ウイルスであるSARS CoV-2に対するRT-PCRのThreshold cycle (Ct)値はウイルスRNA量と逆相関することから、Ct値から気道のウイルス量を推定できる。COVID-19に関する多くの知見が蓄積されつつあるが、本疾患におけるウイルスと感染性、症状の有無、重症度及び死亡との関連性についての知見は少ない。本研究では、県内で発生した感染者において、ウイルス量と感染性、症状の有無、重症度及び死亡との関連性について明らかにすることを目的とする。また、県内の疫学情報と感染者由来のSARS CoV-2のゲノム配列を解析することで、地域クラスターの感染伝播経路の解明に繋げる。これらのことにより、今後の感染対策に役立てる。</p> <p>【実施内容】 〈検査対象〉 富山県内においてRT-PCRで新型コロナウイルス感染症と診断された患者(2020年6月8日現在227例)。 〈方法〉 1) 感染者の気道におけるウイルス量と感染病態に関する検討 (i) ウイルス量(Ct値)の算出: 鼻咽頭スワブ、喀痰、および気道吸引液中のウイルス量(Ct値)は、国立感染症研究所の検査マニュアルに準じた新型コロナウイルス検査(リアルタイムPCR法)において算出したものを用いる。 (ii) 公表情報から感染リンク図を作成し、感染者の他者への感染性を評価する。 (iii) 感染者の症状の有無、重症度: 厚生労働省新型コロナウイルス感染症診療の手引きに従い重症度分類(軽症、中等症I(呼吸不全なし)、中等症II(呼吸不全あり)、重症)する。症例の年齢、性別、症状発現日、症状消失日、検体採取日、病型、呼吸補助の有無、薬物療法、転帰とともに検討する。 (iv) 全症例について、ウイルス量と他者への感染性、重症度(死亡)との関連性を統計学的に評価する。 2) ウイルスのゲノム分子疫学検討 感染者由来のウイルスRNAを国立感染症研究所に送付し、病原体ゲノム解析研究センターでウイルスゲノムの塩基配列を決定する。ゲノム分子疫学解析から感染クラスターの遺伝的な特徴を把握することで、その伝播経路を推定する。</p> <p>【期待される学術的又は行政的意義又は効果】 本調査では、県内で発生した新型コロナウイルス感染症症例の気道ウイルス量と重症度、他者への感染性との関連性を明らかにする。また、ウイルスのゲノム分子疫学的検討により、感染クラスターの発生源を推定する。これらのことにより、今後の感染対策や治療方針に有用な解析結果が得られることが期待される。今後の流行発生時には、同じ研究体制を用いて、さらなる研究の積み上げが可能になる。さらに、本研究は県内の医療機関と衛生研究所を含む行政機関との新型コロナウイルス感染予防対策の連携強化に繋がることが期待される。</p>					
	評価結果	総合評価	目的及び必要の妥当性	実施内容の妥当性	研究期間と経費の妥当性	学術的又は合成的意義と効果の有無
	4.5	4.8	4.1	4.3	4.9	4.0

<p>委員会の 主な意見</p>	<p>【コメント】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コロナウイルスは RNA ウイルスであるためゲノムの変化により感染力や病原性の変化が懸念されるが、富山地域のウイルスの変化を富山県衛生研究所が地域の医療機関と共同で国立感染研と連携して調査把握してゆくことは公衆衛生上重要な研究である。 ・国立感染症研究所、全国の衛生研究所等の共同研究であり、必要性が高いテーマである。貴重なデータが得られることを期待している。 ・県内での感染者の気道ウイルス量を見積もり、重症度や他者への感染性との関連を明らかにすることは、未だ収束が見えない COVID-19 への今後の対策を練る上で極めて重要であると考え。この研究を通し、県内の医療機関とのネットワーク強化に努め、得られた知見をフィードバックすることにより感染予防につなげていただきたいと思います。 ・「県内の疫学情報と感染者由来の SARS-CoV-2 のゲノム配列を解析することで、地域クラスターの感染伝播経路の解明に繋げる」という本研究の目的については、特に重要と考えられる。 ・独自の方法での疫学調査を充実させることは意義があると思う。気道のウイルス量と感染病態に関しては、主に n 数の問題から評価がかなり難しいことが予想される。しかし、長期的に臨床症状のフォローやサンプル採取が可能な症例に関しては、個別に深く検討を行うことは重要であると考え。 <p>【指摘事項等】</p> <ol style="list-style-type: none"> ①個々の医療機関で分離されたウイルスや特定の個人の患者から分離されたウイルスには、多数の variants が含まれた混合物と思われるので、感染研とは独立に、そのような variants の SNP に基づく詳しい population 解析を衛生研究所で実施されると良いと思う。 ②得られた知見を他県と比較することも重要であると考え。 ③コロナ感染症データに関しては地方自治体が疫学情報と患者検体を最も保有しているため、ぜひ解析を進めていただき論文化を通じて情報発信をしていただきたい。 ④患者から濃厚接触者への感染性について、ウイルス量がどの程度関与しているかを明らかにすることは、今後の感染拡大防止対策を考えていく上で重要になってくると思う。特に、濃厚接触者との接触状況や環境要因等の疫学情報と、他者への感染性との関係性についての精緻な分析を期待している。 ⑤重症度は年齢に依存する可能性が高い。すなわち同じ Ct 値でも小児は軽症で高齢者は重症であることが推測される。年齢による差をどう扱うか。
<p>当所における検討内容及び見解等 (上記指摘事項等の番号に対応)</p>	<ol style="list-style-type: none"> ①SARS-CoV2 の分子疫学的調査における、分離株 variants の SNP に基づく population 解析につきまして、検討したい。 ②ご指摘のように、他県の疫学調査結果との比較につとめたい。 ③ご指摘のように、論文化を通じた情報発信につとめたい。 ④濃厚接触者との接触状況や環境要因等の疫学情報は、厚生センター・保健所、富山県厚生部健康課等の関係機関にご協力をいただきながら、解析を進めたい。 ⑤ご指摘のように、各年齢群（特に高齢者）でのウイルス量と重症度は大きなポイントである。重症度について年齢ごとの差や特徴を示していきたい。

No.	4	課題名	富山県の獣医療従事者における重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の感染リスクに関する研究	
区分	中間評価	研究期間	令和 1~2 年度	
研究中間報告概要	<p>【研究概要】 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は SFTS ウイルス (SFTSV) によるマダニ媒介性の新興ウイルス感染症である。2013 年に国内で最初のヒト症例が報告されて以降、西日本を中心に年間 50~100 名程度の患者が発生している。これまでに富山県では SFTS 患者発生は報告されていないが、隣県の石川県では 2 症例の報告があり、今後、富山県においても SFTS 患者が発生する可能性がある。SFTS 患者の致死率は 30%前後と依然として高く、公衆衛生上の問題となっている。</p> <p>近年、ネコやイヌ等の伴侶動物から感染したと推定される SFTS 症例が報告されている (Kida K, et al. 2019、 Kobayashi Y, et al.2020)。そのため、ヒトにおける SFTSV 感染リスクを検討する際には、SFTS を発症したネコなどの伴侶動物を介した感染も考慮する必要がある。</p> <p>そこで、県内動物病院に勤務する獣医療従事者 (獣医師、動物看護師等) を対象にアンケート調査を行い獣医療従事者の感染症予防対策実施状況を把握すること、そして獣医療従事者を対象に SFTSV 抗体検査を行い獣医療従事者の SFTSV 抗体保有状況を把握することで、県内動物病院に勤務する獣医療従事者の SFTSV 感染リスクを評価する。本研究で得られた知見は、今後、SFTS を含む人獣共通感染症の感染予防対策の啓発を行う上での根拠資料となることが期待される。</p>			
	<p>【研究計画の進捗度・達成度】 令和元年度 県内動物病院 45 施設に勤務する獣医療従事者を対象に感染対策の実施状況に関するアンケート調査を実施したところ、91 名から回答を得た。アンケート調査の結果、診療時の個人用防護衣 (PPE) の着用について、「いつもする」あるいは「することが多い」と答えた人の割合は手袋 31.4%、マスク 51.7%、ガウン 0%、ゴーグル 0%であり、県内の大部分の動物病院において平常時に取られている感染予防策では SFTSV の院内感染を予防するには不十分であることが示唆された。</p> <p>また、SFTS に関する研修会を開催し、参加した獣医療従事者のうち同意を得られた 27 名を対象に採血を行った。この 27 検体について SFTSV 抗体の検出を行ったところ、すべて SFTSV 抗体陰性であった。調査した県内動物病院等の獣医療従事者に SFTSV 感染歴のある人がいなかったことから、県内動物病院等の獣医療従事者が SFTSV に感染するリスクは低いことが推察された。</p> <p>達成度 70% (研究期間全体)</p>			
<p>【今後の計画】 令和 2 年度 アンケートの集計データを解析し、解析したデータを、県獣医師会を通して県内医療従事者に対して還元するとともに SFTS に対する感染予防策の普及啓発を行う。また、SFTSV 抗体検査について希望する人に対しては、抗体検査の結果を通知する。あわせて県獣医師会に調査結果の情報還元を行う。</p> <p>今後、別課題において SFTS 疑いの伴侶動物を対象に SFTSV 遺伝子および SFTSV 抗体の検出を行うことにより、さらなるリスク評価を行う。</p>				
評価結果	評価	課題達成の見込み	研究課題の取扱い	
	3.4	3.9	4.8	

<p>委員会の 主な意見</p>	<p>【コメント】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・計画に沿って順調に研究が進んでいると思う。より多くの獣医療従事者に検査できればなおよかったと感じたが、マダニや野生動物の調査結果から、検体を増やしても同様の結果が得られたように思う。しかし、感染事例が出ることは時間の問題のように感じる。アンケート結果から院内感染対策は十分とは言えない現状が明らかになっているので、的確な予防啓発が必要に感じる。資料配布のみならず、積極的な啓発に努められることを期待する。 <p>【指摘事項等】</p> <ul style="list-style-type: none"> ①SFTS 患者の多く出ている地域の衛生研究所などと連携し、データの比較ができると、良いと考える。 ②SFTS 対策として、マダニや野生動物のモニタリングも並行して行い、総合的に対策を進めていただきたい。 ③温暖化にともない、今後 SFTS が北上していくことが考えられるのでダニと人側の調査を続けることが重要と考える。 ④このまま計画どおり研究を遂行して目的を達成することが重要であるが、並行して野生動物→マダニ→ヒト ルートの研究も行っていくことが望ましいと考えられる。 ⑤ペットの感染調査と、動物を取り扱う獣医師の感染調査を並行して実施していくことで、ペットから人への感染の実態が把握できると考える。 ⑥動物のかなりの検体数が陰性であったので、伴侶動物の研究結果に期待している。 ⑦アンケート調査はインパクトが少ないように思う。 ⑧SFTS そのものがほとんど侵入していないと思われる同地域で、前提として陽性が出る素地があったのかを考えると、計画の遂行はなかなか困難であろうと言わざるを得ない。西日本での状況をもっと詳しく調べなおし、事例に即した危険回避の手順などの啓発にシフトする方が現実的ではないだろうか。
<p>当所における検討内容及び見解等 (上記指摘事項等の番号に対応)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ①SFTS 流行地域の衛生研究所の年報や論文の既報のデータと比較していく予定である。 ②④当所においてはマダニや野生動物の SFTS ウイルス保有状況調査も別課題にて行ってきた。マダニ 3758 個体 (2013 年～2018 年に採取) とイノシシ 126 頭 (2013 年～2018 年に採取) について調査を行ったが、遺伝子・抗体ともにすべて陰性であった。今後もマダニおよび野生動物についての調査を定期的に行っていきたいと考えている。 ③当所においてはマダニの分布状況および SFTS ウイルス保有状況の調査も別課題にて行ってきた。2013 年～2018 年に採取されたマダニ 3758 個体について遺伝子検出を行ったがすべて陰性であった。しかしながら、かつては採取されなかった、SFTS ウイルスを媒介する南方系のマダニも近年採取されるようになっている。このため、今後もマダニの定期的な調査が必要と考えている。 ⑤⑥今後、動物病院を受診する SFTS 疑いの伴侶動物を対象に SFTS ウイルス遺伝子および SFTS ウイルス抗体の検出を行うことで、ペットの感染状況も把握していく予定である。 ⑦アンケート調査により現段階における県内の獣医療従事者の感染予防状況を把握することができた。この調査結果を感染予防対策の啓発を行う上での根拠として活用していくことでより意味のあるものにしていきたいと考えている。 ⑧西日本で SFTS 患者が発生している地域のネコ等の発生状況、獣医療域において実施されている感染対策等を調べ、具体的な啓発資料を作成し、県内の獣医療従事者に啓発していきたい。

No.	5	課題名	下痢原性細菌におけるサーベイランス手法及び病原性評価法の開発に向けた研究（腸管出血性大腸菌（以下 EHEC）のゲノム配列解析）		
区分	中間評価	研究期間	平成 30～令和 2 年度		
研究中間報告概要	<p>【研究概要】 EHEC に感染すると重篤な症状を呈することがあるが、その重篤化をもたらす病原性や発現機序などは明らかとなっていない。このため、本研究事業では EHEC についてゲノム配列情報を整備し、EHEC の病原性を評価することを目的としている。</p> <p>本研究課題では、EHEC が保有する病原性遺伝子群 LEE を保有しない非定型（LEE 非保有型）EHEC の完全ゲノム配列の解読を行う。また、当所で解読した塩基配列情報を整理し、とりまとめを行う。得られたゲノム配列より病原性に関わる遺伝情報を検索し、複数の株の情報を比較し、EHEC の病原性を明らかにする。</p> <p>【研究計画の進捗度・達成度】 令和元年度 60%</p> <p>① 公的データベースに登録された大腸菌ゲノムおよびプラスミド完全長配列 65 配列から病原因子遺伝子配列・アミノ酸配列情報データベースを Windows 環境で構築した。</p> <p>② 昨年度当所で従来法（サンガーシーケンス）による完全長ゲノム・プラスミド配列塩基配列の修正を行った非定型 EHEC 1 株について共同研究者が論文にとりまとめ投稿した。</p> <p>③ 当所で取得した Stx2 プロファージ完全長配列 16 配列について、SNP 抽出を行った。また、上記配列のアノテーション（配列中の全遺伝子について、遺伝子名、機能等を記載すること）を行い、公的データベースに登録した。これらの Stx2 プロファージについて結果をとりまとめ、論文文化作業を行った。</p> <p>【今後の計画】 上記の Stx2 プロファージやファージの塩基配列について、アノテーションを行い、公的データベースに登録する。 Stx2 プロファージについて結果をとりまとめ、論文投稿する。</p>				
評価結果	評価	課題達成の見込み	研究課題の取扱い		
	4.3	4.5	5.0		
委員会の主な意見	<p>【コメント】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・得られた成果がすでに論文掲載されている点は素晴らしいと思う。 ・重要なテーマであるので、今後課題を計画どおり遂行して、目的を達成すべきと考えられる。 ・特に改善すべき点はないと思う。 <p>【指摘事項等】</p> <p>①学術的には興味深い結果が得られると期待されるが、成果をどのように活用して EHEC 感染症の減少につなげてゆくかの視点も公衆衛生上重要と考えられる。</p> <p>②解析を通して、溶血性尿毒症症候群までの発生メカニズムを明らかにしてほしい。</p> <p>③将来的には強毒性発現の機構を明らかにし、配列から強毒性の有無が判別可能にするための基礎となる知見を得ていただきたいと思う。</p> <p>④ゲノム解析をぜひ進めていただき論文化してほしい。</p> <p>⑤研究目的である重篤な病原性の有無とゲノム配列との関連性を評価するには、HUS 等の重篤な合併症を引き起こす病原性の高い株と、軽症で済んだ株との相違を明らかにする必要がある。それらを意識した研究デザインで進めてほしい。</p> <p>⑥独自の解析で今後の組み換え体の出現時に重要な知見となる研究であるといえる。毒性の出方と組み換えの関連性が正確に分かれれば、今後の新たな組み換えの時も参考になると思われるので、より詳細な検討を行ってほしい。</p>				

<p>当所における検討内容及び見解等(上記指摘事項等の番号に対応)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ①ご指摘いただいた点は、本課題の結果を精査し、公衆衛生上 EHEC 感染症予防に寄与できるよう検討したい。 ②③期待される成果が得られるよう、今後も研究を進めたい。 ④得られた成果の論文化を進める。 ⑤ご指摘いただいた点について、今後、これらの塩基配列等の比較を行い、相違を検証したい。 ⑥ご指摘いただいた点について、詳細な検討を進めたい。
---------------------------------------	--

No.	6	課題名	潜在的なレジオネラ症患者の実態把握と感染源解明			
区分	事前評価	研究期間	令和 2～5 年度			
研究計画概要	<p>【目的及び必要性】 現在普及しているレジオネラ症診断用の尿中抗原検査試薬は、<i>Legionella pneumophila</i> 血清群 1 (Lp1) 以外の菌種・血清群に対する感度は著しく低い。そのため、Lp1 以外のレジオネラ属菌に感染している患者は把握されていない。本研究の目的は、前向き調査により潜在的なレジオネラ症患者を積極的な喀痰培養検査によって診断し、その患者実態の把握を通じて、感染源を明らかにすることである。積極的な細菌培養・遺伝子検査などによりレジオネラ症患者を診断することで、国内における実際のレジオネラ症患者の罹患率推計が可能となる。また、患者の行動調査や、Lp1 以外の臨床分離株と環境分離株の系統解析から、これまで不明であった Lp1 以外を原因菌とするレジオネラ症患者の感染源を解明する。</p> <p>【実施内容】 <前向き調査によるレジオネラ症患者の把握> レジオネラ症を疑う患者に対し、県内の協力医療機関で尿中抗原検査を実施する。当所では、尿中抗原検査陰性者も含めて協力医療機関から提供される喀痰を用いて培養検査、遺伝子検査を行い、菌の有無、菌種、血清群を決定する。次世代シーケンサーによる喀痰のメタゲノム解析も実施する。 本研究による診断数と、感染症発生動向調査におけるレジオネラ症患者届出数との比較から、実際のレジオネラ症罹患率を推計する。 得られた患者情報を精査し、Lp1 とそれ以外の菌種・血清群で、年齢・性別・職業・臨床症状・致死率などに差があるかどうか検証する。 <レジオネラ症患者の感染源解明> Lp1 以外の臨床分離株について、次世代シーケンサーを用いた系統解析を実施する。患者の行動調査を合わせて、Lp1 以外を原因菌とするレジオネラ症患者について、その感染源となる環境を明らかにする。 <リボテストレジオネラの有用性評価> Lp1 以外の血清群によるレジオネラ症を診断できるリボテストレジオネラの診断感度、特異度を算出し、その有用性を評価する。</p> <p>【期待される学術的又は行政的意義又は効果】 本研究は、様々な検査法により潜在的なレジオネラ症患者を診断し、次世代シーケンサーを用いた分離菌の系統解析から、Lp1 以外の臨床分離株の特徴について明らかにするものである。その結果から、これまで不明であった Lp1 以外を原因菌とするレジオネラ症患者の実態を把握し、その感染源を解明できると考えている。</p>					
評価結果	総合評価	目的及び必要の妥当性	実施内容の妥当性	研究期間と経費の妥当性	学術的又は合成的意義と効果の有無	研究目的を実現する可能性の有無
	4.1	4.4	3.9	4.1	4.1	4.0

<p>委員会の 主な意見 当所にお ける検討 内容及び 見解等</p>	<p>【コメント】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Lp1 以外のレジオネラ症の実態や感染源を把握することは、行政研究の課題としても重要である。 ・本県におけるレジオネラ肺炎の報告例が他県より多い特徴に注目し研究を展開することは、県民の安全を守る観点から極めて有意義であると考ええる。 ・最近、小児で頸部リンパ節炎の起因菌がレジオネラと判明したことがあった。この研究でも成果を期待している。 <p>【指摘事項等】</p> <ol style="list-style-type: none"> ①既に市販されているリボテストレジオネラの感度や特異度などの評価を目的とした研究も公衆衛生上重要であるが、税金である公的研究費や県の事業費のみならず、製品を販売しているメーカーからも研究経費を受け入れ、共同研究の形でこの研究を進めることも重要と思われる。 ②富山県でレジオネラ感染症が多い理由の解明にもつながる知見を習得してほしい。 ③本研究では罹患者（疑いを含む）を対象とし、原因菌を特定することが第一目的であると考えるが、得られた知見を感染源解明にどのようにつなげていくか、についても是非積極的に検討いただきたい。例えば、エアロゾルによる感染という観点から、大気エアロゾルの研究者との連携も視野に入れると良いかもしれない。 ④新しく発売されたリボテストレジオネラの妥当性（感度・特異度）も検討していただくとよいと思う。 ⑤前向き調査による患者の把握については、目的の意義や実施内容も妥当であると考えられる。感染源の解明については、困難が予想されるため、しっかりと方法論を含めて、よく検討しておいたほうがよいと考えられる。 ⑥本研究の目的の1つであるレジオネラ症患者の感染源となる環境を明らかにするためには、厚生センター等の患者調査、浴槽水等の環境調査が行政検査として実施されることが肝要である。行政検査の実施には、医師からの患者発生届出が必要であり、そのための喀痰PCR検査の迅速な実施をお願いしたい。 ⑦リボテストレジオネラの臨床サンプルでの評価をしっかりとってほしい。
<p>当所にお ける検討 内容及び 見解等（上 記指摘事 項等の番 号に対応）</p>	<ol style="list-style-type: none"> ①ご提案いただいた共同研究として実施できるよう検討する。 ②富山県におけるレジオネラ症患者の感染実態の把握と原因菌の特徴から、県内の人口あたり報告数が多い原因を解明したい。 ③エアロゾルにも着目しており、大学と共同研究を計画している。共同研究で得られた結果からレジオネラ症患者の感染源解明につなげたい。 ④⑦リボテストレジオネラの妥当性（感度・特異度）評価は重要であると考えているので、本研究で検討する。 ⑤ご指摘いただいたとおり、感染源調査は難しいとは思いますが、エアロゾルにも着目し、しっかりと研究計画を立てたうえで進めたいと思う。 ⑥喀痰のPCRによる迅速検査は、早期の診断に有用であるため、本研究で実施する。

No.	7	課題名	植物性自然毒成分の多成分一斉分析法の検討			
区分	事前評価	研究期間	令和 2～4 年度			
研究計画概要	<p>【目的及び必要性】 食中毒の原因物質として自然毒によるものは例年 10%未満と発生件数が少なく、また、1 事例当たりの患者数も少ない。一方で、死者については、ここ 5 年間 (H27～R1) で毎年発生しており、重大な健康被害をもたらす可能性が大きい。そのため、食中毒事件が発生した場合には原因物質の究明を迅速に行い、科学的情報を提供することが行政の試験機関の業務として重要である。</p> <p>H29～H31 年度まではジャガイモ中のグリコアルカロイドの分析法について検討を行ってきたが、自然毒食中毒の原因食品は数多く報告されており、事件発生時にはそれらの有毒成分の検出を行うことが必要になる。そこで、本研究課題では、誤食による食中毒発生数が多い高等植物を対象に、健康危機事象が発生したときに対応可能な検査体制を確立することを目的に検討を行う。</p> <p>【実施内容】 自然毒による食中毒事例が多い高等植物(例：スイセン、イヌサフラン、バイケイソウ、ジャガイモ、トリカブト等)を対象に、高速液体クロマトグラフタンデム質量分析装置(LC/MS/MS)による多成分一斉分析法を検討する。</p> <p>また、食中毒発生時に迅速な対応ができるように、簡便に測定できる試料処理方法を確立する。</p> <p>実施項目</p> <p>令和 2～3 年度 LC/MS/MS による測定条件検討 令和 3～4 年度 植物試料からの抽出条件等、前処理法検討 食品試料への添加回収試験による性能評価</p> <p>【期待される学術的又は行政的意義又は効果】 自然毒成分の一斉分析法の確立により、食中毒発生時に迅速に科学的情報を提供することが可能となり、原因食品究明のために有意義である。</p>					
評価結果	総合評価	目的及び必要の妥当性	実施内容の妥当性	研究期間と経費の妥当性	学術的又は合成的意義と効果の有無	研究目的を実現する可能性の有無
	3.8	4.0	3.9	4.0	3.9	3.9

<p>委員会の 主な意見</p>	<p>【コメント】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・山菜を食する機会が多い富山県における植物毒素の多成分一斉分析法の構築は公衆衛生的にも重要な研究課題である。 ・食中毒による死亡事例の多い原因物質として植物性自然毒に注目し、複数物質を一斉に測定できる方法の開発を目指すことは重要であるとする。対象植物そのものに含まれる原因物質の測定だけでなく、調理後の食品試料からの測定も視野に入れている点は、方法の実用性を十分意識した研究計画であると感じる。 ・食中毒の原因検索に資する重要な研究である。 ・臨床の現場では滅多に経験しないが、貴重な研究だと思う。 <p>【指摘事項等】</p> <ol style="list-style-type: none"> ①アジサイの花が料理の彩りに使われ食べられると勘違いして食する食中毒も、件数は多くはないが患者数はイヌサフランと同じ程度に多いと厚労省が注意を出していることから、温泉旅館、料理旅館の多い富山県ではアジサイの毒も検出できると良いと思う。 ②食中毒が疑われるが、摂取した食物が判明しない事例もあると思われる、その際はどのように対応をとるかについても検討してほしい。 ③食品試料には多くの狭雑物が含まれると予想されるので、原因物質の分離が成否を分ける鍵になると考える。分離条件を精査され、実用性の高い方法を開発されることを期待する。 ④致死的植物性毒素の解析は行政的に重要であると考えられるが他の委員からのコメントにあったように、食物残渣からの検査や、体液成分からの検査も可能であれば、一層、臨床的な意義が高いと思う。 ⑤重要なテーマと考えられるので、迅速かつ確実に食中毒の原因物質が特定できるように検討を行っていくべきと考えられる。 ⑥残品がない場合の検査対象としては、調理後の残品や吐物などがある。したがって、加熱調理後の変性、胃酸等による変性を加味した分析を考慮していただきたい。現場にフィードバックできるデータが出ることを期待したい。 ⑦調理した食品が試料になるので、検査の感度や精度が気になる。 ⑧死亡が多いイヌサフランや、例数の多いスイセンなどをまず優先ターゲットにするなどのメリハリは必要かもしれない。
<p>当所における検討内容及び見解等(上記指摘事項等の番号に対応)</p>	<ol style="list-style-type: none"> ①⑧分析法開発は、対象にする有毒植物に優先順位をつけて検討を行い、食中毒の発生状況等を考慮しながら測定可能成分を増やしていきたい。アジサイの有毒成分についても測定可能か調査したい。 ②④食品残品がない場合には、ご指摘があったように吐物や体液成分を検体として検査することが考えられる。それらの分析については先行研究における検出状況等を調査し、検査の可能性を検討していきたい。 ③⑤⑦調理食品を分析するには多くの食品由来成分が測定を妨害すると予想される。分析法開発には、試料の前処理(抽出、精製)法および測定条件を十分検討し、添加回収試験などの性能評価を行って検査法を実用化する。 ⑥加熱調理品や吐物など成分の変性が予想される試料については、先行研究からその影響についての情報を収集し、分析法を検討していきたい。