

平成28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って、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28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28年9月13日(火) 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
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28年度は47課題（事前計画15課題、中間報告19課題、終了報告13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>【事前計画】 新生児マススクリーニング対象疾患早期診断のための指標測定法の確立</p>	<p>平成25年度に導入されたタンデムマス装置による新生児マススクリーニング（タンデムマス法）で発見される疾患は、早期に対応しなければ、発育不全や発達遅延を引き起こし、重症の場合は呼吸不全等で死亡にいたる場合もあり、医療機関からの緊急検査の依頼が顕著に増加している。そのため、できるだけ多くの確実な情報をより早い段階で医療機関に提供し、早期診断、早期治療開始ができるような体制の構築が必要と考えられた。</p> <p>先行研究では、新生児マススクリーニング検査の濾紙血液を用いる乳酸の測定法について検討し、測定法を確立したことから、この測定法を用いて、新生児検体での正常値、異常値を確認し、新生児マススクリーニングの2次検査法とする。</p> <p>また、新生児胆汁うっ滞性疾患を鑑別するための指標の胆汁酸の測定法について、検討を行い、測定法を確立する。</p>	28～29
2	<p>【中間報告】 富山県における野生動物を介した人獣共通感染症の病原体の検索</p>	<p>イノシシ、ニホンジカなどの野生動物の本県における分布は拡大しており、特にイノシシでは、全市町で分布が確認され、それに伴い、人との接触機会も増加することが示唆される。そこで、野生動物における人獣共通感染症の病原体を検索し、県民への感染リスクを検討する。検体は県猟友会、氷見市いのしし対策課、畜産振興協会および県自然保護課に協力要請し、確保する。病原体は、重症熱性血小板減少症候群ウイルス（SFTSV）、E型肝炎ウイルス（HEV）の検索を行う。また、動物に付着したダニからのSFTSV及びリケッチアも調査対象とする。</p>	26～28
3	<p>【事前計画】 腸管系ウイルス流行探知のための下水流入水ウイルス調査</p>	<p>エンテロウイルス等の腸管系ウイルスは、経口感染によって人々を伝播し、胃腸炎や無菌性髄膜炎等様々な感染症の原因となる。これらの腸管系ウイルスは不顕性感染が多いため、患者からのウイルス検出だけでは、地域流行の把握が不十分なことがある。</p> <p>これまで、環境水ウイルス調査が地域住民におけるウイルス流行を包括的に把握するための手法として有用であることを報告してきた。そこで、本研究では、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 下水ウイルス濃縮用の溶出液の検討 2 次世代シーケンサーにより検出されたウイルスに関する解析 3 市街地と観光地における下水流入水ウイルス調査を行い、腸管系ウイルスの地域流行の把握に役立てることを目的とする。 	28～30

No	提出課題名	概要	研究年度
4	【終了報告】 レジオネラ症患者からの レジオネラ属菌の検出と 分離菌の解析	レジオネラ症が疑われる患者の喀痰等呼吸器検体からレジオネラ属菌を分離し、環境から分離されたレジオネラ属菌との関連性を明らかにし、感染源を特定する。 また、菌が分離されない患者においても、喀痰から直接DNAを抽出し、遺伝子型別(ST)を試みる。この培養検査により、 <i>Legionella pneumophila</i> 血清群 1 (SG1)のみ検出する尿中抗原検査で把握できていない SG1 以外のレジオネラ属菌に感染している患者を探知できる効果が期待できる。	25～27
5	【中間報告】 薬剤耐性菌届出株の細菌 学的性状に関する調査	平成 26 年 9 月に感染症法が改正され、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)感染症が 5 類全数把握疾患に追加された。本感染症は世界的な規模で急速に広がっており、国内の医療機関においてもアウトブレイクが報告されている。本調査では、富山県内の CRE のサーベイランスを実施し、その細菌学的性状を解析した。 CRE は耐性機序により疫学的・臨床的重要性が異なる。カルバペネム分解酵素を産生する CRE (CPE) は、プラスミドの伝播により他の菌種へ薬剤耐性遺伝子を拡散させるリスクがあるため、院内対策上、特に注意が必要である。そこで、県内の医療機関から分離された CRE 届出株について、PCR 法を用いてカルバペネム耐性遺伝子の保有状況、さらに CRE 菌株の関連について調査した。	27～29
6	【中間報告】 自由形状 3 次元流路分 離・分析チップの開発	近年、食品・医療・環境分野に対する安全が求められており、国民の安全・安心を保障する簡易迅速計測法の開発が望まれている。その簡易迅速計測法として有望なのが分離・分析チップの使用である。分析機器の携帯化も可能になるといわれており、これまでに分離・分析チップの研究は世界中で数多くなされてきている。 本研究では実際の分析現場で普及していない問題点(市販のチップが高価、チップ作製が困難)を克服するとともに、液体クロマトグラフィー型分離・分析チップシステムの開発を行なうことを目的として、次の検討を行った。 ①安価に三次元流路を形成する技術を用いたチップ開発 ②液体クロマトグラフィー型チップに用いる分離媒体の固定化法の検討	27～30
7	【事前計画】 腎機能低下に伴う骨質劣 化に関する調査研究	要介護になる原因の上位 4 項目は脳血管疾患、認知症、衰弱、転倒・骨折であるが、中でも転倒・骨折は高齢化に伴い増加傾向であり、富山県は全国と比較して高齢化が進行しており、特に対策が求められる。 転倒・骨折の主な原因である骨粗鬆症は、加齢、生活習慣に加え、慢性腎臓病(CKD)によっても惹起される。また、近年、骨により産生され、血中のリン濃度を調整するホルモンである繊維芽細胞増殖因子(FGF)23 の関与が注目され、CKD において腎機能低下の早期に上昇することが知られている。 これまでの研究では FGF23 と骨折との関連性は認められているが、骨密度との関連性は認められていない。一方、骨強度(骨折)には骨質が深く関わっている。 そこで、FGF23 と骨質との関連性を調べ、腎機能低下に伴う骨質劣化に対する FGF23 の関与について明らかにする。	28～30

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
1	新生児マススクリーニング対象疾患早期診断のための指標測定法の確立	4.0	3.5	3.8	4.1	3.6	4.0	<ul style="list-style-type: none"> ・県の「事業」として実施しているマススクリーニングと、新規検査法の開発や検査精度の向上のための「研究」とを明確に切り分けて実施する方が、研究部分の評価がし易いと思われる。 ・近年は臨床検体の取扱いに関して倫理的な側面が重視されているので、検体提供者やその親(代諾者)には、包括的な同意ではなく、検査解析をする具体的な目的や内容、項目についての説明と同意の取得が重要と思われる。 ・これまでの研究成果を基盤にしており進展が期待できる。胆汁酸測定法についても成果を期待したい。 ・正常値の95パーセントイルをcutoff値とすることが計画に挙げられたが、「高乳酸血症となる疾患頻度」「それらの疾患の乳酸値の分布」等の乳酸値評価の患者側からの基礎資料からの、cut-off値の設定が望まれる。 ・胆汁酸測定法については、予定している酵素サイクリング法がうまくいかないことを想定して、他の測定法(次候補)についての調査をしておくことが望ましいと考える。 ・タンデム法新生児マススクリーニングの導入を受けて、その対象から緊急性疾患として高乳酸血症と胆汁うっ滞をとりあげたことは、本県のみならず我が国の新生児疾患対策の点からも意義が大きいと思われる。ただ、それらの検査法が、旧来の比色法や蛍光法であることは、より迅速で精度の高い診断法を確立する点からは、今後改良の余地があるのではないかと考える。

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
3	腸管系ウイルス流行探知のための下水流入水ウイルス調査	4.3	4.0	3.6	3.9	3.9	4.1	<ul style="list-style-type: none"> ・NGS を用いて下水流入水からのウイルスゲノムの網羅的検出を実施し、主要な腸管感染性ウイルスの流行状況を監視することは行政的観点からも重要である。得られたデータを短いタイムラグで住民や診療現場に情報提供できる自動解析・報告システムの構築が望まれる。なお、NGS の使用には相当の経費がかかるため、積極的に競争的原理に基づく公的研究費等の確保を目指す必要がある。 ・富山県と他の都道府県の結果を比較すること等により、汚染源対策、流行防止対策にもいかしてほしい。 ・採水地点の黒部は市街地の位置づけになる。観光地を選ぶのならば、別の地点を検討するべきではないか。 ・下水流入水に次世代シーケンズを導入して、これまでに明らかにできなかった病原体の確認、新たな情報が得られる可能性が高く、研究の推進は望ましい。病原大腸菌等の細菌学的検索について検討してはどうか。 ・感度の高い測定を確立することは、重要なことである。大変興味深い研究であるが、河川水や下水の検査が対象として適しているか、少し疑問が残る。他の把握方法と比較して、この方法が優れていること（優位性や優位点）を最終的に証明していく必要があると考える。 ・下水流入水由来ウイルス感染症の監視と防止対策は、安全・安心な観光を提供するためにも大切と考える。折角、次世代シーケンサーによる方法を導入するので、採水ポイント及び採水時期等を綿密に計画して、地域流行の機序解明と効果的対策に繋がることを期待する。

注) 評価点は各委員の平均点です。(各評価項目 : 5点満点)

(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	腎機能低下に伴う骨質劣化に関する調査研究	3.6	3.3	3.4	3.9	3.3	3.4	<p>・高齢化人口の増加に伴い、骨折患者の増加が問題となるため、その予防に資するデータが得られることが期待される。ただし、「骨質」の客観的かつ定量的評価のためのパラメーターについては、近年の研究を踏まえ、追加などの再検討が必要と考えられる。例えば、従来からの指標とされているPTHに加え骨型アルカリホスファターゼ(BAP)や骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ(TRAP-5b)などの値とFGF23との関連性も解析する価値があると思われる。</p> <p>・腎におけるFGFの機能解明は、高齢化が進む我が国の保健行政的にも有用な情報を提供できる期待がある。本県の患者が対象ではあるが、機序解明には、より広範な生化学的マーカーを調べるのが有効であるので、この点に配慮した計画を練ることを期待する。</p> <p>・スピード感を持って進めてほしい。同一人物の経過を長期間追跡することも必要ではないか。</p> <p>・測定項目一つ一つの意義を明確にされたい。作業仮説をさらに具体的なものにして研究を進められたい。</p> <p>・FGF23と骨質に注目した点は、非常に興味深い。ただ、注目した理由にメカニズム的な点がないのが、気になる。単純に関連性を検討するだけでなく、メカニズムについても、文献的な調査でもよいので、検討して仮説を立てることが望ましい。</p> <p>・腎機能低下に伴うということに関して、クレアチニンの1回の測定のみで計画されているので、横断的研究であるため、その変更は難しいが、次の調査では検討が必要と思われる。し</p>

							<p>かし、この検討で新たな概念が確立できる可能性を秘めている。</p> <p>・断面調査かつ対象を FGF23 のみに絞り込んだ調査であるため計画は明快であるが、労力の割に有意な解析結果が得られない可能性もある。協力者を含む一般県民への還元を念頭に進めていただきたい。</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
2	富山県における野生動物を介した人獣共通感染症の病原体の検索	3.8	4.3	5.0	<ul style="list-style-type: none"> ・野生動物からマダニなどを介して感染する疾患や、野生動物の肉などを喫食して感染する疾患については、公衆衛生上も重要であり、日常的にモニタリングや監視が重要と考えられ、行政研究として重要な研究課題である。ニホンジカやイノシシのみならず、ヒトの居住区域に広がりつつある、外来性のアライグマやタイワンリスおよび在来種のクマネズミやハクビシンなどの生息調査や捕獲調査も今後重要と考えられる。 ・ニーズが高い研究であり、スピード感を持って達成してほしい。 ・動物検体の入手に制限があり、研究推進の障害とみられる。動物種の拡張をして、モニタリングを続けることは、行政やウイルスの疫学的にも重要であると思われる。 ・一定の成果があげられていると考える。予定どおり調査を継続していくことが望ましいと考える。予算的なこともあるかもしれないが、できるだけ多くの場所でサンプル採取することを期待する。 ・本県における SFTS 発生予測はその対策立案に有用である。幸い、これまでの調査研究結果は緊急を要する状況には至っていないと判断される。調査研究終了時には、近隣県の情報を十分に集めて、イノシシの生息数やイノシシの感染率の増加傾向と発症件数の推移との関係を明確にして、本県の今後の対策に役立てるように期待する。 ・野生動物を食材及び環境汚染源の両面から感染源として検索する取組みはきわめて重要であり、猟友会等関係者の御理解を得て成果を蓄積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
5	薬剤耐性菌届出株の細菌学的性状に関する調査	4.0	4.0	5.0	<ul style="list-style-type: none"> ・感染症法に CRE や MDRA 感染症が全数報告疾患に追加されたため、アウトブレイク事例の際に行政検査が必要になる場面も想定されるが、それに対応可能な技術を確認する上で本研究は重要である。全国の地方衛生研究所と解析情報や技術を共有しつつ連携して行われることが重要と思われる。 ・ニーズが高い研究であり継続が必要である。カルバペネマーゼ陰性菌株の耐性獲得機構を明らかにしてほしい。 ・薬剤耐性菌対策は今回の G7 神戸保健大臣会合でも重要なテーマである。日本の製薬業界もコンソシアムを組んで対応が検討されている。新しい試みなので、これまでになかったシステムを構築して、検体収集の手続きの協力が得られる努力が必要と思われる。 ・一定の成果があげられていると考える。予定どおり調査を継続していくことが望ましい。 ・院内の薬剤耐性化は本県だけでなく我が国及び世界全体の大きな課題でもある。本課題研究で本県の実態を把握することは大切であるが、それに留まらず、今後、国、地方自治体、病院さらには製薬企業等が果たすべき役割分担が提案できるように、整理されることを期待する。 ・感染症法に基づく届出の根拠となっている菌株の性状の検証及び解析は、衛研の業務として極めて重要であり、引き続き医療機関等関係者の理解を得ながらデータを蓄積され、研究成果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	課題の達成の見込み	研究課題の取扱い	委員会の主な意見
6	自由形状 3 次元流路分離・分析チップの開発	4.1	3.8	5.0	<ul style="list-style-type: none"> ・ 3次元流路の製造は技術的に完了していると考えられ、積極的に企業等に導出し実用化を図る段階にある。また、この3次元流路の活用法を、分析カラムに応用するのみならず、化学反応のためのマイクロ・リアクターや、面倒なメディア交換が不要となる細胞や微生物の連続培養のためのマイクロ培養装置のような用途も考慮すると利用価値が高まるのではと考える。なお、さらに細い0.1から0.01 mm程度の細さの流路の製造法が確立できると、応用範囲がさらに広がると思われる。 ・ 成果があがっており、今後の進展が期待できる。富山県内のものづくり企業と連携したらどうだろうか。 ・ 測定可能な項目とその精度について提示してもらいたい。 ・ 流路が複雑なので、製品のバラツキが気になったが、その点に問題がないことが分かった。早く実用化されることを期待します。 ・ 非常に難易度の高いテーマである。チャレンジ的要素が高いテーマだと思うが、独創性が高く、成功すれば波及効果も大きいと予想されるので、是非今後も研究を継続していくべきと考える。 ・ 従来の研究成果であるクロマトグラフィ型チップは、様々な対象のツールとして活用が期待できる。今回のモノリス固定化法は LC におけるその実用化を更に高めている。衛生研究所の役割を踏まえると、基礎的技術開発研究から、今後はより生活環境中の課題解決に向けた具体的な応用研究に向ける段階に来ていると思われる。 ・ 既に特許を取得されているので、健康危機対応（例：地震等被災直後の水質検査対応）など衛生研究所ならではの実用化を見据えて発展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)

(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
4	レジオネラ症患者からのレジオネラ属菌の検出と分離菌の解析	4.0	4.0	4.4	4.0	<ul style="list-style-type: none"> ・富山県に多いとされるレジオネラ症の感染経路を解明し、対策に資することが期待できる調査研究であり、今後も継続的に実施される必要がある。 ・富山県で罹患率が高いことの原因、さらには予防対策につながるよう調査研究を継続してほしい。 ・温泉等ではレジオネラを意識した塩素などが使われ、長期の温水状況での発生は考えにくくなっている点で、従来と異なってきていると思われる。また、感染源の特定も容易ではない点で、ST分類のS(土壌)の割合が高い点、家庭の花瓶の水等数日放置する容器を含めた解析が望ましい。 ・本研究の成果を生かして欲しい。今後は、レジオネラ菌の検出率を上げ、高い確率で感染源を特定できるよう検討をしていくことが望ましい。 ・研究評価委員会で出た意見を取り入れて研究結果をまとめていただけるとよいと思う。 ・本研究課題で最も大切なことは、本県の高齢者のレジオネラ症発症の原因(ルート)を明らかにすることである。その意味で、検体の遺伝子型検査の結果に、現在、一部調査しているとのことであるが、入浴以外の要因：屋外暴露(降雨はね返り、家庭菜園・園芸等)や室内暴露(花瓶や給湿器等)等、日常生活様式に即した可能性を十分に考察して加え、要因解明ができるように期待する。 ・適切な検体の確保が困難とは思いますが、該当する症例について環境からの感染を示す科学的根拠を得られるよう(検体確保等)努力され、研究発表に結実することを期待する。

注) 評価点は各委員の平均点です。(各評価項目 : 5点満点)

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>【事前計画】 新生児マススクリーニング対象疾患早期診断のための指標測定法の確立</p>	<p>・県の「事業」として実施しているマススクリーニングと、新規検査法の開発や検査精度の向上のための「研究」とを明確に切り分けて実施する方が、研究部分の評価がし易いと思われる</p> <p>・近年は臨床検体の取扱いに関して倫理的な側面が重視されているので、検体提供者やその親（代諾者）には、包括的な同意ではなく、検査解析をする具体的な目的や内容、項目についての説明と同意の取得が重要と思われる。</p> <p>・正常値の95パーセンタイルをcutoff値とすることが計画に挙げられたが、「高乳酸血症となる疾患頻度」「それらの疾患の乳酸値の分布」等の乳酸値評価の患者側からの基礎資料からの、cut-off値の設定が望まれる。</p>	<p>・新生児マススクリーニングは、自治体が主体となり全国的に実施されている。平成25年度に本県が導入したタンデムマス法は、より迅速にかつ確実に先天性の疾患を発見するために基礎的な研究が継続して行われた結果、検査法が確立し、全国的な導入に至ったものである。このように、新生児マススクリーニングにおいては、検査法の開発やそれに伴う検査精度の向上、検査体制の充実のためには、基礎的研究が不可欠である。本研究も、患者を早期に発見するための基礎的研究であり、この成果が母子保健対策の向上に繋がると考えている。</p> <p>・新生児マススクリーニング用の血液濾紙の利用については、保護者への検査説明用パンフレットに、検査終了後の血液濾紙を、検査法の改良や新しい検査法の開発等に使用することについての同意に関する説明がある。その中で、検査終了後の検体を使用して研究を行う場合は、研究の妥当性、研究方法、検体の取扱い方について倫理審査委員会で承認を受けること、その内容については当所のホームページで公開することが明記されており、さらにその内容によっては、随時、同意の撤回ができることになっている。本研究についても、当所の倫理審査委員会に諮った結果、許可されており、研究内容についてはホームページ上で公開されている。</p> <p>・高乳酸血症には、先天性代謝異常症等による1次的（遺伝性）のものと、他の要因による2次的なものがあり、様々な指標値を総合的に判断して、疾患の診断が行われている。そのため、血液中の乳酸値のみから疾患を特定することは難しいが、タンデムマス法の対象疾患で乳酸高値となる有機酸代謝異常症等については、医療機関からも情報をいただきながら、患者のCutoff値を検討していきたい。</p>

		<ul style="list-style-type: none"> ・胆汁酸測定法については、予定している酵素サイクリング法がうまくいかないことを想定して、他の測定法（次候補）についての調査をしておくことが望ましいと考える。 ・タンデム法新生児マススクリーニングの導入を受けて、その対象から緊急性疾患として高乳酸血症と胆汁うっ滞をとりあげたことは、本県のみならず我が国の新生児疾患対策の点からも意義が大きいと思われる。ただ、それらの検査法が、旧来の比色法や蛍光法であることは、より迅速で精度の高い診断法を確立する点からは、今後改良の余地があるのではないか。 	<ul style="list-style-type: none"> ・酵素サイクリング法による胆汁酸測定については、今後さらに検討を進めていくとともに、他の測定法についても調査し、より高感度で検出できる測定法を検討していきたい。 ・本研究では、前処理がほとんど必要なく、短時間での測定が可能という点から、現在も、新生児マススクリーニングにおいて、タンデムマス法では検出できない疾患の指標の測定に利用されている比色法や蛍光法について検討したが、今後は、タンデムマス分析なども視野に入れて、研究を進めていきたい。
--	--	---	---

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
2	<p>【中間報告】 富山県における野生動物を介した人獣共通感染症の病原体の検索</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ニホンジカやイノシシのみならず、ヒトの居住区域に広がりつつある、外来性のアライグマやタイワンリスおよび在来種のクマネズミやハクビシンなどの生息調査や捕獲調査も今後重要と考えられる。 ・ニーズが高い研究であり、スピード感を持って達成してほしい。 ・動物検体の入手に制限があり、研究推進の障害とみられる。動物種の拡張をして、モニタリングを続けることは、行政やウイルスの疫学的にも重要であると思われる。 ・予算的なこともあるかもしれないが、できるだけ多くの場所でサンプル採取することを期待する。 ・調査研究終了時には、近隣県の情報を十分に集めて、イノシシの生息数やイノシシの感染率の増加傾向と発症件数の推移との関係を明確にして、本県の今後の対策に役立てるように期待する。 ・野生動物を食材及び環境汚染源の両面から感染源として検索する取組みはきわめて重要であり、猟友会等関係者の御理解を得て成果を蓄積されることを期待する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ご指摘のとおり、ヒトの居住区域への侵入が見られる野生動物についても、調査対象としたいが、十分な調査が可能であるか検体入手法も含めて検討していきたい。 ・猟友会で賛同いただいた会員のご厚意により、検体を入手している現状にあることから、採取できる検体数に限界があり、研究推進の妨げになっているものと考えている。このため、ある程度の検体を確保できるよう、採取協力に対する予算の確保にも努めてまいりたいと考えている。 ・当県のイノシシの生息地域は県西部の県境付近に多いことが、駆除頭数からも推察され、イノシシの近隣県との往来が考えられることから、他県の情報も注視し、県の対策に生かせるよう努めたい。 ・今後も猟友会等関係者の御理解を得て、成果を蓄積していきたい。

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
3	<p>【事前計画】 腸管系ウイルス流行探知のための下水流入水ウイルス調査</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・得られたデータを短いタイムラグで住民や診療現場に情報提供できる自動解析・報告システムの構築が望まれる。なお、NGSの使用には相当の経費がかかるため、積極的に競争的原理に基づく公的研究費等の確保を目指す必要がある。 ・富山県と他の都道府県の結果を比較すること等により、汚染源対策、流行防止対策にもいかしてほしい。 ・採水地点の黒部は市街地の位置づけになる。観光地を選ぶのならば、別の地点を検討するべきではないか。 ・病原大腸菌等の細菌学的検索について検討してはどうか。 ・感度の高い測定を確立することは、重要なことである。大変興味深い研究であるが、河川水や下水の検査が対象として適しているか、少し疑問が残る。他の把握方法と比較して、この方法が優れていること（優位性や優位点）を最終的に証明していく必要があると考える。 ・下水流入水由来ウイルス感染症の監視と防止対策は、安全・安心な観光を提供するためにも大切と考える。折角、次世代シーケンサーによる方法を導入するので、採水ポイント及び採水時期等を綿密に計画して、地域流行の機序解明と効果的対策に繋がることを期待する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ご指摘のように、次世代シーケンサーで得られた結果をデータベース化し、情報提供することを検討するとともに、研究費の確保に努めていきたい。 ・当所における調査結果と他の都道府県の結果を比較すること等により、ウイルスの流行把握、拡大防止に生かしていきたい。 ・ご指摘のとおり、観光地の調査地点を検討いたしたい。 ・今後は、次世代シーケンサーで得られたデータを細菌学的検索にも活用することを検討いたしたい。 ・ご指摘を踏まえて、Patient-basedの調査と環境水ウイルス調査の特徴、優位点を明示して、成果を公表できるように工夫いたしたい。 ・ウイルスの地域流行を効果的に把握するという視点を常に持ち、採水ポイントや採水時期等を計画していきたい。

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
4	<p>【終了報告】 レジオネラ症患者からのレジオネラ属菌の検出と分離菌の解析</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・富山県に多いとされるレジオネラ症の感染経路を解明し、対策に資することが期待できる調査研究であり、今後も継続的に実施される必要がある。 ・富山県で罹患率が高いことの理由、さらには予防対策につながるように調査研究を継続してほしい。 ・温泉等ではレジオネラを意識した塩素などが使われ、長期の温水状況での発生は考えにくくなっている点で、従来と異なってきていると思われる。また、感染源の特定も容易ではない点で、ST分類のS(土壌)の割合が高い点、家庭の花瓶の水等数日放置する容器を含めた解析が望ましい。 ・今後は、レジオネラ菌の検出率を上げ、高い確率で感染源を特定できるよう検討をしていくことが望ましい。 ・本研究課題で最も大切なことは、本県の高齢者のレジオネラ症発症の原因(ルート)を明らかにすることである。その意味で、検体の遺伝子型検査の結果に、現在、一部調査しているとのことであるが、入浴以外の要因：屋外暴露(降雨はね返り、家庭菜園・園芸等)や室内暴露(花瓶や給湿器等)等、日常生活様式に即した可能性を十分に考察して加え、要因解明ができるように期待する。 ・適切な検体の確保が困難とは思いますが、該当する症例について環境からの感染を示す科学的根拠を得られるよう(検体確保等)努力され、研究発表に結実することを期待する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・今後も研究を継続する方向で検討いたしたい。 ・研究内容を再検討し、研究を継続する方向で検討いたしたい。 ・ご指摘のとおり、浴用水との関連はほぼ明らかとなってきているため、これとは別の感染源に対する調査は必要だと考えている。花瓶を含む家庭内外での感染源となり得る環境検体にどのような対象があり、どのように確保するかなど、検討していきたい。 ・喀痰からのレジオネラ属菌の検出には、まだ改良の余地があると考えられるため、培地の選択など、分離方法の再検討を行いたい。 ・ご指摘のとおり、調査対象を広げる必要性を認識している。環境中のエアロゾル等、直接的な感染源の調査は別の研究で実施しているが、家庭内での検体採取については、患者及びその家族、厚生センター担当者の協力が不可欠となるため、調査はかなり困難な状況となっている。しかしながら、検体種を拡大できるよう、その対象や確保方法等を検討していきたい。 ・適切な検体を確保し、科学的根拠を得られるよう、医療機関等との協力体制の強化を図っていき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
5	<p>【中間報告】 薬剤耐性菌届出株の細菌学的性状に関する調査</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・全国の地方衛生研究所と解析情報や技術を共有しつつ連携して行われることが重要と思われる。 ・ニーズが高い研究であり継続が必要である。カルバペネマーゼ陰性菌株の耐性獲得機構を明らかにしてほしい。 ・新しい試みなので、これまでにないシステムを構築して、検体収集の手続きの協力が得られる努力が必要と思われる。 ・一定の成果があげられていると考える。予定どおり調査を継続していくことが望ましい。 ・院内の薬剤耐性化は本県だけでなく我が国及び世界全体の大きな課題でもある。本課題研究で本県の実態を把握することは大切であるが、それに留まらず、今後、国、地方自治体、病院さらには製薬企業等が果たすべき役割分担が提案できるように、整理されることを期待する。 ・感染症法に基づく届出の根拠となっている菌株の性状の検証及び解析は、衛研の業務として極めて重要であり、引き続き医療機関等関係者の理解を得ながらデータを蓄積され、研究成果に結実されることを期待する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・耐性菌検査の連携については、平成 27 年から、研究班やレファレンスセンターが発足し、全国の地方衛生研究所と国立感染症研究所における情報共有や連携の在り方について協議が進んでいる。 ・カルバペネマーゼ陰性株については、主に ESBL や AmpC といったラクタマーゼの存在と宿主の膜変異によるものであることが報告されている。現在、これを直接検査する簡便な方法はなく、最も懸念されるカルバペネマーゼ遺伝子を持つ株であるかどうかの検査が優先されている状況にある。 ・県内の検体に関しては、CRE 届出株をすべて収集しているが、医療機関の協力を得て、さらに収集を続けたい。現在は、研究班事業という位置づけであるが、この間に、信頼関係を構築し、耐性菌検査として定着するように努力していきたい。 ・今後も調査を継続したいと考えている。 ・当県の状況を調査するとともに、国の事業とも連動し、国内の耐性菌の動態を明らかにすることに寄与したいと考えている。また、データの蓄積、技術開発により、アウトブレイク時に対応できる協力体制の構築も併せて必要であると考えている。 ・県内の CRE として届出られた株については医療機関からの協力を得て、さらに収集を続ける予定である。ご指摘のとおり、データを蓄積していきたい。

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
6	<p>【中間報告】 自由形状3次元流路分離・分析チップの開発</p>	<p>・3次元流路の製造は技術的に完了していると考えられ、積極的に企業等に導出し実用化を図る段階にある。また、この3次元流路の活用法を、分析カラムに応用するのみならず、化学反応のためのマイクロ・リアクターや、面倒なメディウム交換が不要となる細胞や微生物の連続培養のためのマイクロ培養装置のような用途も考慮すると利用価値が高まるのではと考える。なお、さらに細かい0.1から0.01mm程度の細さの流路の製造法が確立できると、応用範囲がさらに広がると思われる。</p> <p>・成果があがっており、今後の進展が期待できる。富山県内のものづくり企業と連携したらどうだろうか。</p> <p>・測定可能な項目とその精度について提示してもらいたい。</p> <p>・研究成果であるクロマトグラフィ型チップは、様々な対象のツールとして活用が期待できる。今回のモノリス固定化法はLCにおけるその実用化を更に高めている。衛生研究所の役割を踏まえると、基礎的技術開発研究から、今後はより生活環境中の課題解決に向けた具体的な応用研究に向ける段階に来ていると思われる。</p> <p>・健康危機対応（例：地震等被災直後の水質検査対応）など衛生研究所ならではの実用化を見据えて発展されることを期待する。</p>	<p>・3次元流路の技術は様々な用途に応用可能であると考えている。そして、現在、様々な展示会や学会で本技術を用いてくれる企業を探索しているところである。</p> <p>0.1から0.01mm等の細い流路が作製可能になれば応用範囲は大きく広がるが、現時点では作製は困難である。現在、良い方法がないか模索中である。</p> <p>・富山県内のものづくり企業と何らかの提携が可能であれば前向きに取り組んでいきたいと考えている。現在、本技術を用いてくれる企業を探しているところである。</p> <p>・現時点では測定系の試作品が出来上がったところである。今後、測定可能な項目とその精度の検証に取り組んでいく予定である。</p> <p>・チップは様々な分析に応用可能なツールとして世界的に広く研究されている。</p> <p>現在開発中の分析系については、様々な分析に応用できるように今後、開発を進めていく予定である。</p> <p>・様々な検査等に対応できるようなシステムとして開発を進めていきたいと考えている。</p>

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
7	<p>【事前計画】 腎機能低下に伴う骨質劣化に関する調査研究</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・「骨質」の客観的かつ定量的評価のためのパラメーターについては、近年の研究を踏まえ、追加などの再検討が必要と考えられる。例えば、従来からの指標とされている PTH に加え骨型アルカリホスファターゼ (BAP) や骨型酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (TRAP-5b) などの値と FGF23 との関連性も解析する価値があると思われる。 ・本県の患者が対象ではあるが、機序解明には、より広範な生化学的マーカーを調べるのが有効であるので、この点に配慮した計画を練ることを期待する。 ・同一人物の経過を長期間追跡することも必要ではないか。 ・測定項目一つ一つの意義を明確にされたい。作業仮説をさらに具体的なものにして研究を進められたい。 ・FGF23 と骨質に注目した点は、非常に興味深い。ただ、注目した理由にメカニズム的な点がないのが、気になる。単純に関連性を検討するだけでなく、メカニズムについても、文献的な調査でもよいので、検討して仮説を立てることが望ましい。 ・腎機能低下に伴うということに関して、クレアチニンの1回の測定のみで計画されているので、横断的研究であるため、その変更は難しいが、次回の調査では検討が必要と思われる。 	<ul style="list-style-type: none"> ・今回は先行研究で収集した試料を用いるため、サンプル量の問題等があり、パラメーターの追加は困難である。しかし、FGF23 と骨質劣化の関連性の機序解明には副甲状腺機能検査、骨形成マーカーの BAP 及び骨吸収マーカーの TRAP-5b の測定は重要と考えており、可能な範囲で検討いたしたい。 ・今回は連結不可能匿名化された既存試料を用いるため、追跡調査はできない。加齢等の様々な要因による腎機能の低下と骨質劣化の関連性を継続して観察することは重要と考えている。 ・FGF23 の上昇は副甲状腺機能亢進を促し、酸化ストレスを増大させる可能性が考えられている。また、骨質は酸化ストレスの増大により劣化することから、作業仮説として「FGF23 は骨質マーカー (ペントシジン、ホモシステイン) と関連性がある」と考えている。 ・他の調査において、eGFR を 1 回測定した値をアウトカムとして使用している研究が少なからず見受けられることから、1 回のみ eGFR 測定でも腎機能は評価できると考えている。しかし、研究を進める上で、今後は eGFR、尿蛋白等の検査を複数回実施し腎機能評価の精度を高めることは必要と考えている。

		<p>・断面調査かつ対象を FGF23 のみに絞り込んだ調査であるため計画は明快であるが、労力の割に有意な解析結果が得られない可能性もある。協力者を含む一般県民への還元を念頭に進めていただきたい。</p>	<p>・ FGF23 と骨質に注目しているが、eGFR や先行研究の結果（骨密度、生活習慣）と合わせて解析することにより得られる情報がある。このような富山県での調査結果を全国と比較検討し、県民の骨粗鬆症予防に役立てたい。</p>
--	--	--	--