

平成30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30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30年9月7日(金) 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
白木 公康	千里金蘭大学看護学部教授
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30年度は48課題（事前計画13課題、中間報告21課題、終了報告14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

(中間評価)

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】 染色体検査精度向上のための研究 一流産胎児検体の前処理法の条件検討—</p>	<p>流産胎児検体の染色体検査では、胎盤絨毛を前処理した後に培養して標本を作製している。検体の培養成立期間は、夏季と冬季で比較すると若干ではあるが夏季のほうが平均期間が短い。その要因の1つとして、検体の前処理を室温で行っていることがあると考えている。</p> <p>さらに、胎盤絨毛は母親の細胞と密接しているため、培養する際に母親の細胞が混入し、複数の核型（母親の核型と考えられるものと胎児のもの）を検出することがある。胎児自身が複数の核型をもつモザイク型と、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る。</p> <p>そこで、染色体検査精度向上をはかるために胎盤絨毛由来の細胞のみをより短い培養成立期間で安定して得ることができるような検体前処理法についての検討を行う。</p>	30～31
2	<p>【終了報告】 富山県における呼吸器ウイルスの流行実態調査</p>	<p>急性呼吸器感染症（ARI）の原因ウイルスには、RSウイルスやヒトメタニューモウイルスなど乳幼児の下気道炎に関わる臨床的に重要なウイルスが含まれるが、当所への患者検体の搬入はほとんどない。そのため、県内におけるインフルエンザウイルス以外の呼吸器ウイルス感染症の流行実態は明らかでない。</p> <p>そこで、協力が得られた県内4ヶ所の小児科医院等から通年で検体を収集して、呼吸器ウイルスの検出・同定を行い、県内で流行している呼吸器ウイルスの種類や季節消長などを調査した。さらに、得られたウイルス分離株等について詳細な解析を行った。</p>	25～29
3	<p>【中間報告】 富山県におけるノロウイルスの分子疫学に関する研究</p>	<p>ノロウイルスは感染性胃腸炎の原因ウイルスの1つであり、流行する遺伝子型や遺伝子配列は年々変動している。従来の遺伝子解析法では、ウイルスの部分的な遺伝子配列のみの解読を行うため、ウイルスの抗原サイトやRNA複製酵素遺伝子等の大部分の遺伝子配列については解読できない。また、ゲノムの組換えによる新型キメラウイルスの出現がしばしば確認されている。このため、ウイルス変異株の詳細な解析を行うには全長配列の解読が必要である。</p> <p>本研究では、次世代シーケンサー（NGS）を用いて本県および近隣県におけるノロウイルス流行株のゲノム全長塩基配列の解読を行い、分子疫学的解析を行うことにより、ウイルスの遺伝的特徴と流行との関連を明らかにし、流行予測へ役立てる情報を得ることを目的とする。</p>	29～31

No	提出課題名	概要	研究年度
4	<p>【中間報告】 富山県における新規登録されたアルベルティイ菌の廻り調査と特性解析</p>	<p><i>Escherichia albertii</i> (以下アルベルティイ菌) は 2003 年に新種として承認された下痢症起因菌の 1 つであり、それ以前は大腸菌、ボイド赤痢菌、あるいは <i>Hafnia alvei</i> と同定されていた。このアルベルティイ菌の一部にはベロ毒素を保有する株が報告されている。また、近年、アルベルティイ菌による集団食中毒事例や、ベロ毒素保有型アルベルティイ菌による HUS が国内で報告された。このため、公衆衛生上のアルベルティイ菌のリスク評価と情報の集積が必要とされ、平成 28 年の厚生労働省通知によりアルベルティイ菌が患者検体から検出された場合は、国立感染症研究所への情報・菌株を提供することとなった。</p> <p>当所細菌部では 1980 年代より、大腸菌 (腸管出血性大腸菌を含む)、ボイド赤痢菌、<i>Hafnia alvei</i> の菌株が収集されている。これらの菌株は当時大腸菌、ボイド赤痢菌、<i>Hafnia alvei</i> として同定された株であるが、一部の株は上述より、アルベルティイ菌である可能性がある。このため本調査では、アルベルティイ菌が富山県内で検出されていないか、明らかにする目的で、当所保存の菌株の精査を行った。</p>	29～30
5	<p>【事前計画】 カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) の細菌学的特徴に関する研究</p>	<p>カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染症が世界的な広がりを見せ深刻な問題となっている。CRE の中でもカルバペネマーゼ産生菌 (CPE) は、医療関連感染対策の面からも注意が必要である。また、国内の医療機関におけるアウトブレイク事例が報告されている。</p> <p>細菌部で、平成 27～29 年度の 3 年間、富山県内の CRE のサーベイランスを実施したところ、90%以上はカルバペネム分解酵素 (カルバペネマーゼ) をもたない株 (non-CPE 株) であった。全国でも約 6 割は non-CPE 株であると報告されている。このような株は、基質拡張型 β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生や AmpC β-ラクタマーゼ産生と膜の透過性低下によるものが多いといわれている。しかし、現在、non-CPE 株を直接検査する方法はなく、その実態はほとんどわかっていない。また、ESBL 遺伝子や AmpC β-ラクタマーゼ遺伝子が検出されない事例も複数あり、non-CPE 株の細菌学的特徴についてはほとんどわかっていない。</p> <p>そこで、本研究では、県内で分離された non-CPE 株について細菌学的な特徴を詳細に調査する。得られた結果は、医療機関への還元内容の改善や CRE 診断基準の見直し等の基礎資料になると期待される。</p>	30～32

No	提出課題名	概要	研究年度
6	<p>【事前計画】 培養法に依存しない病原体検出システムの基盤技術開発とその応用 ー三重鎖 DNA 形成の利用</p>	<p>感染症発生現場等で、モバイル型分析機器による、培養法に依存しない迅速な病原体検出および感染源推定のための検査システムの開発が求められる。そのためには、検体の前処理、検出系、分析機器の構成にかかる様々な要素技術の至適化、積み上げが必要となる。本課題では、感染予防対策の立てにくいレジオネラ属菌を検出系のモデルとして、三重鎖 DNA 形成を利用した検出法を構築する。</p> <p>三重鎖 DNA 形成の配列特異性と安定性が検査の「選択性」と「感度」を担う重要な要素技術になる。一方、レジオネラ属菌ゲノムには完全にマッチした三重鎖 DNA 形成候補配列は少なく、ミスマッチ塩基を含む polyR 配列を選択する必要がある。しかしながら、このような三重鎖 DNA の安定性を予測することは難しく、候補配列を一つ一つ検討する必要がある。そこで、本課題では、より安定なミスマッチ塩基を含む三重鎖 DNA 候補配列を選定する技術を開発し検査システム開発のスピードを速めるとともに、検査システムの感度上昇に繋げることを目的とする。</p>	30
7	<p>【終了報告】 骨質からアプローチする骨粗鬆症研究</p>	<p>骨強度は骨密度と骨質によって評価される。骨密度は以前から骨強度を評価する指標として重要な位置を占めてきたが、近年、骨密度だけでは説明できない骨強度要因として、骨質が注目されている。現在、骨質の指標として知られている物質に、ペントシジン (Pen: Pentosidine) とホモシステイン (Hcy: Homocysteine) があり、それぞれ骨密度とは独立した骨折のリスクファクターとして報告されている。</p> <p>また、骨密度と骨質をそれぞれ単独で扱った研究は多数報告されているが、両方に着目して骨強度や骨折リスクを調査した報告はほとんどないのが現状である。</p> <p>そこで、まず、骨密度と共に骨質指標として血清中の Pen、Hcy を測定し、骨密度と骨質の両面から中高年の女性における骨強度の実態を調査した。さらに、骨密度と骨質がそれぞれ単独で低下した場合や、両方が同時に低下した場合の骨折リスクを調査・比較することで、骨粗鬆症や骨折を予防するための基礎資料とすることを目的とした。</p> <p>併せて、食事が骨質に与える影響についても調査・解析した。</p>	25～29

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	染色体検査精度向上のための研究 —流産胎児検体の前処理法の条件検討—	4.1	3.9	3.3	3.9	3.6	3.7	<ul style="list-style-type: none"> ・行政的には重要な研究課題と思われる。なお、検査を実施する際に、流産胎児とはいえ、行政検査ではなく「研究」として実施する場合は、医学研究倫理審査などの手続きを踏んで行う方が良いと考える。また、研究費が年あたり8万円では十分なことができないのではないかと。 ・実務的ニーズが高い研究である。胎盤絨毛由来細胞のみの培養を、コラゲナーゼやトリプシン EDTA 処理だけで成し遂げられるかについては疑問がある。 ・流産胎児の染色体検査法は広く実施され、方法は確立していると思っていた。染色体異常が確認できれば診断されるが、モザイクの程度も重要な項目で、母体自身のモザイクもあると思われる。胎児組織のみの分離が必要で、胎盤内の絨毛が最適(?)で、絨毛に付着する母体組織の除去が必須で、trypsin-EDTA を使用して除去し、collagenase で胎児組織の細胞を集めている。絨毛外の細胞を MMC などの薬剤で処理し、コンタミする母体細胞の増殖能を停止する方法は考慮できないかと思う。 ・成果を医学雑誌に発表する際、倫理委員会を通した方が無難かと考える。 ・課題のある染色体検査の前処理条件を改良して迅速で安定した方法を確立することの意義は理解できる。一方で富山県民にも本研究の意義がわかるように努力してもらいたい。研究経費は十分と言えるか？

								<ul style="list-style-type: none"> 臨床からの要望に応じる形で開始された検査精度向上に向けた調査研究と理解した。時勢の流れで倫理審査等の手続が求められるようになった分野であり、今後万全を期されるとともに、成果を期待する。
--	--	--	--	--	--	--	--	--

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
2	富山県における呼吸器ウイルスの流行実態調査	4.7	4.7	4.6	4.1	<p>・この先も研究を継続する場合は、細菌部と連携して細菌性の急性呼吸器感染症(ARI)の発生状況や、ウイルス性と細菌性の重複したARIの事例の発生状況も明らかになることを期待する。なお、保育園では「低年齢児で呼吸器ウイルス同士の重感染が高頻度に起きている」という情報のみが一人歩きして「保育園が危険である」と誤認や勘違いをされないように、一般への発表の仕方については、工夫が必要と思われる。</p> <p>・今回築いた医療機関との協力体制を継続・維持することを視野に入れてほしい。</p> <p>・呼吸器感染症の病原ウイルスの同定に大きく寄与できる研究である。定量ではないので、コマーシャルのイムノクロマトキットの一致率や感度の比較があるとさらに評価できると思われる。ウイルス以外の検出が行われていないので、passengerの可能性は否定できない。したがって、病原診断にはさらに広い病原体の検出が望ましい。インフルエンザでも知られているように、検体採取部位による感度・特異度も検討の余地はあると思う。</p> <p>・本研究で得られた成果が大いに活用されることを期待する。</p> <p>・保育園の年少児の下気道感染には重複感染が多いなど、普段小児科医として実際の臨床に関わる私たちにとっては大変興味深い内容だと思う。</p> <p>・富山県内のARI罹りから最も多く検出されたライノウイルスが、発現症状と強く関連していたことを明らかにした意義は大きい。学術誌発表も行っており、評価できる。</p>

						<p>・県民・関係機関等への情報提供にとどまらず、学会や学術誌における公表実績も重ねている。本研究で構築されたネットワークは、感染症発生動向調査における病原体検索・指定提出機関等、法的根拠のある関係に移行されるのも一法かと思われる。</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	富山県におけるノロウイルスの分子疫学に関する研究	4.4	4.6	5.0	<p>・ノロウイルス感染症は、市中や医療環境で広がる重要な感染症であり、高齢者では死亡者も出るため、公衆衛生上重要な疾患の一つである。流行期にウイルスのゲノム解析を実施して遺伝的特徴や流行の実態を把握することは、対策を講じる上で重要な情報を提供するため、この種の研究を地方衛生研究所として実施することは重要と考えられる。</p> <p>・次世代シーケンサー（NGS）を活用した分子疫学研究である。単に成果をまとめるだけでなく、流行予測にもつながる成果を期待する。</p> <p>・ノロウイルスの流行も、インフルエンザ同様、minorな抗原変異が流行につながると思われるので、VP2の変異も考慮するとよいと思われる。さらに、NGSで各部位は、20-30 reads されている。通常は、majorな配列を採用する。しかし、minorなreadであるが、frameがあっているようなら、variant株の存在が推定される。薬剤耐性ウイルスの検出がNGSで、4%程度存在しないと検出できない。したがって、ノロウイルスのNGSにより、variantの存在があると抗原変異株として、混合感染による流行に関与することが考えられるので、variantsの存在の有無について確認も考慮してはいかがかと思う。</p> <p>・本研究成果から得られる情報は、重要であることは間違いないが、得られた情報をどう活用して、流行予測に役立てていくかが、次の大きな課題と考えられる。</p> <p>・検体数が少ないように思う。</p> <p>・既に富山県と福井県で採取したノロウイルス9検体を次世代シーケンサー解読から、アミノ酸残基の違いを見出して、世界的流行が異なるウイルスの同時流行による可能性が大きいことを見出した意義は大きい。更なる成果</p>

				<p>が得られることを期待する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・同じような着眼に基づく研究が世界中で行われているが、地域における流行把握に有力な手段と思う。引き続き解析対象の選択等に工夫を重ねられ、県民や関係者への情報提供とともに、学術誌等への成果の公表を期待する。
--	--	--	--	---

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 見込み	研究課題の 取扱い	委員会の主な意見
4	富山県における新規登録されたアルベルティイ菌の廻り調査と特性解析	4.4	4.4	5.0	<ul style="list-style-type: none"> ・アルベルティイ菌の実態を過去に遡って再確認することは、行政研究としても学術的にも重要である。可能であれば、NGS 解析も並行して実施できると、株間の遺伝的関連性などについてより詳細な情報が得られるのではないか？ ・行政研究としてのニーズが高い。他機関からも検体の供与を受け、本菌の流行状況を把握する研究につなげてほしい。 ・行政的にも必要な研究と思われる。アルベルティイ菌の生化学的性状に多様性があるが、一般病院への普及のためにも、適切な同定法か、遺伝子診断法が広く、普及することが期待される。 ・研究発表の仕方についてのコメントです。5枚目のスライドに研究の目的とありますが、目的が明確に書かれていません（資料を見ればわかるのですが）。目的とゴールを明確に、書くことが重要かと考えます。 ・まず、貴研究所で1980年代から大腸菌やボイド菌等を保存していることを評価する。更にその追跡精査によって2001年以前に富山県内でアルベルティイ菌が侵淫していた事実を明らかにしている。更なる成果が得られることを期待する。 ・アルベルティイ菌の侵淫状況を把握するとともに、富山県への侵入の歴史解明にもつながる可能性のある興味深い研究と感じました。アルベルティイ菌は現在感染症法上の把握対象ではないが、その性状解明を進めることで、より適切な法的位置づけ等についても提言ができるとよいと思う。成果に期待する。

注) 評価点は各委員の平均点です。(各評価項目 : 5点満点)

(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
5	カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)の細菌学的特徴に関する研究	4.4	4.1	4.1	4.4	4.1	4.6	<ul style="list-style-type: none"> ・ 地方衛生研究所には、薬剤耐性 (AMR) 対策に対応できる能力の強化が求められており、CRE 等の多剤耐性菌の細菌学的特徴を把握するための遺伝学的、分子疫学的な解析法の構築に資する研究の実施は重要と考えられる。なお、NGS を用いる場合は経費がかかるため、年間 60 万の研究費では不足が生じるのではないかと。 ・ non-CPE のメカニズムや特徴が明らかになることを期待する。 ・ 県内で検出された CRE の解析は衛生研究所の解析が必要な業務で、確実な実施が望まれる。病院から送付される CRE が、その定義に該当する CRE であるかの確認後の実施が望ましい。基準の一つが「メロペネムの MIC 値が 2 μg/ml 以上であること、又はメロペネムの感受性ディスク (KB) の阻止円の直径が 22 mm 以下であること」とあるが、どの様な性状の CRE であるかによって、解析した結果が異なると思われる。衛生研究所での reference とできる確認が望ましいと思われる。 ・ non-CPE のうち、ESBL、AmpC β ラクターターゼは陰性で、ポロン酸試験が陽性となる理由について余力があれば、検討するほうがよいと考える。 ・ CRE とする判断基準をもっと明確にしていなければならない。 ・ 過去 3 年間にわたる富山県内の CRE のサーベイランスを実施し、それに基づいて練られた研究提案と見受ける。成果が得られることを期待する。

								<p>・五類全数報告感染症となった「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症」の届出精度向上につながる重要な調査研究。CRE の全てが必ずしも CPE とは限らない事実をふまえ、non-CPE のより詳細な把握につながる研究となることを期待する。</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
6	培養法に依存しない病原体検出システムの基盤技術開発とその応用－三重鎖 DNA 形成の利用	3.9	3.6	3.7	4.1	3.1	3.7	<ul style="list-style-type: none"> ・三重鎖 DNA に着目しそれを活用した病原体検出システムの構築を目指すことは重要であるが、PCR 法を超える感度と特異度を達成するためには、かなりの創意工夫が必要と思われる。また、三重鎖 DNA の安定性の予測には、超高速計算機等を用いたシミュレーション解析などを併用する必要はないか。 ・発想がユニークであり成果を期待したい。富山県ではレジオネラ感染が多く、スピーディーな検査システムの開発につなげてほしい。 ・原理からは、Potential の高い研究であると思われる。期間が短いように思われる。Tm の設定などが難しいかもしれない。病巣からの病原体の検出であれば、PCR は不要と思われるので、Primer にどのような発色か酵素を用いるかで、十分な感度が得られることが期待できる。 ・学術的に興味深い研究である。ただし、非常に基盤的な研究であることから、富山県衛生研究所として行うべき研究としてどう評価すべきか難しい部分がある。 ・前年度の三重鎖 DNA の安定化に関する研究成果に基づく発展的研究提案と見受ける。三重鎖 DNA の構造が安定した候補が効率良く見い出せれば、その技術の応用は広いと推定され、成果を期待する。 ・着眼点がユニークで非常に興味深い研究と感じました。次年度以降の発展的研究につながる成果を期待する。

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	の効率化 研究期間と経費	委員会の主な意見
7	骨質からアプローチする骨粗鬆症研究	3.7	3.4	3.7	3.6	<ul style="list-style-type: none"> ・骨密度と骨質の良否が、どのように骨強度に影響するのかとともに、骨質の正確な測定法や評価方法の構築、さらに骨強度に影響を与える新しい因子があるのか無いのかの解明が期待される。 ・骨質に与える栄養要因については継続的な検討が望まれる。骨質と重金属曝露の関係等に研究を発展させてほしい。 ・骨密度、骨質と血清ホモシステイン・ペントシジンに、相関を認めることにより、県民の骨密度維持に必要な因子を研究する目的で行われた。当初目的とした結論は得られなかったが、納豆摂取による血清ホモシステインの低下を認め骨質の低下を予防できる可能性が示せた点を含め、今回の研究成果は今後の同様な研究計画に参考となるものであり、有用と思われる。 ・解析が可能であれば、大豆・大豆製品の総量で解析してはどうか？ ・骨折リスク評価に、現行の身長低下やFRAXにPenやHcy濃度を加えると、より高い精度が得られることを見出した成果は評価できる。 ・高齢者に多い骨粗しょう症を誘因とする骨折は、QOLを著しく低下させ（医療・介護への依存を高め）るので本研究の意義は極めて大きい。様々な制約のある状況のなかで、ホモシステイン・納豆等のキーワードを明示できたことを評価したい。

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>【事前計画】 染色体検査精度向上のための研究 一流産胎児検体の前処理法の条件検討一</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・行政的には重要な研究課題と思われる。なお、検査を実施する際に、流産胎児とはいえ、行政検査ではなく「研究」として実施する場合は、医学研究倫理審査などの手続きを踏んで行う方が良く考える。また、研究費が年あたり8万円では十分なことができないのではないか。 ・実務的ニーズが高い研究である。胎盤絨毛由来細胞のみの培養を、コラゲナーゼやトリプシンEDTA処理だけで成し遂げられるかについては疑問がある。 ・流産胎児の染色体検査法は広く実施され、方法は確立していると思っていた。染色体異常が確認されれば診断されるが、モザイクの程度も重要な項目で、母体自身のモザイクもあると思われる。胎児組織のみの分離が必要で、胎盤内の絨毛が最適(?)で、絨毛に付着する母体組織の除去が必須で、trypsin-EDTAを使用して除去し、collagenaseで胎児組織の細胞を集めている。絨毛外の細胞をMMCなどの薬剤で処理し、コンタミする母体細胞の増殖能を停止する方法は考慮できないかと思う。 ・成果を医学雑誌に発表する際、倫理委員会を通した方が無難かと考える。 ・課題のある染色体検査の前処理条件を改良して迅速で安定した方法を確立することの意義は理解できる。 一方で富山県民にも本研究の意義がわかるように努力してもらいたい。研究経費は十分と言えるか？ 	<ul style="list-style-type: none"> ・この研究の内容については、富山県衛生研究所倫理審査委員会で承認を得ている。 ・今回の研究内容については研究経費内で行えると考えているが、この後、発展的に研究を継続させる場合には、あらためて研究費について検討したい。 ・コラゲナーゼ、トリプシンEDTA処理による検討を行ったうえで精査し、他の手法による胎盤絨毛由来細胞の分離も検討する予定である。 ・流産胎児の染色体検査においては、流産となった後でも生存率が高く、培養が成立しやすいことから、絨毛細胞を用いている。また、胎児そのものを用いることについては心理的抵抗感を抱きやすいこともあり、検体としては、絨毛細胞が最適と考えられる。しかし、母体組織の付着は避けられないことから、その除去方法を検討している。ご指摘のようなMMCなどの薬剤を用いる方法についても検討したい。 ・学術雑誌への発表も視野に入れ、研究内容については、富山県衛生研究所倫理審査委員会に諮り、承認を得ている。 ・染色体検査に関する資料および本研究の成果をまとめて、当所ホームページに掲載する予定にしている。これにより、県民に対して、染色体検査や本研究の意義の周知を図りたいと考えている。今回の研究内容については、研究経費内で行えると考えている。

		<ul style="list-style-type: none">・臨床からの要望に応じる形で開始された検査精度向上に向けた調査研究と理解した。時勢の流れで倫理審査等の手続が求められるようになった分野であり、今後万全を期されるとともに、成果を期待する。	<ul style="list-style-type: none">・前述のとおり、研究内容については倫理審査委員会による承認を得ており、成果が得られるように研究を進めてまいりたい。
--	--	---	---

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
2	<p>【終了報告】 富山県における呼吸器ウイルスの流行実態調査</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・この先も研究を継続する場合は、細菌部と連携して細菌性の急性呼吸器感染症 (ARI) の発生状況や、ウイルス性と細菌性の重複した ARI の事例の発生状況も明らかになることを期待する。なお、保育園では「低年齢児で呼吸器ウイルス同士の重感染が高頻度に起きている」という情報のみが一人歩きして「保育園が危険である」と誤認や勘違いをされないように、一般への発表の仕方については、工夫が必要と思われる。 ・今回築いた医療機関との協体制度を継続・維持することを視野に入れてほしい。 ・呼吸器感染症の病原ウイルスの同定に大きく寄与できる研究である。定量ではないので、コマニシャルのイムクロマトキットの一致率や感度の比較があるとさらに評価できると思われる。ウイルス以外の検出が行われていないので、passenger の可能性は否定できない。したがって、病原診断にはさらに広い病原体の検出が望ましい。インフルエンザでも知られているように、検体採取部位による感度・特異度も検討の余地はあと思う。 	<ul style="list-style-type: none"> ・今後、細菌部や医療機関とも相談しながら、細菌の検索についても検討していきたい。また、ご指摘のとおり、一般への成果発表では誤解が生じないように十分注意したい。 ・将来的に、感染症発生動向調査や ARI 以外の感染症の調査研究にもつながるように、今後の課題として熟考したい。 ・リアルタイム RT-PCR に用いたプライマー・プローブや反応条件等は既報を参照したので、特異性や検出感度は担保されていると考える。検体採取部位による感度の違いは十分考えられるものの、検体の確保が非常に困難と思われる。

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】 富山県におけるノロウイルスの分子疫学に関する研究</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・次世代シーケンサー（NGS）を活用した分子疫学研究である。単に成果をまとめるだけでなく、流行予測にもつながる成果を期待する。 ・ノロウイルスの流行も、インフルエンザ同様、minor な抗原変異が流行につながると思われるので、VP2 の変異も考慮するとよいと思われる。さらに、NGS で各部位は、20-30 reads されている。通常は、major な配列を採用する。しかし、minor な read であるが、frame があっているようなら、variant 株の存在が推定される。薬剤耐性ウイルスの検出がNGS で、4%程度存在しないと検出できない。したがって、ノロウイルスのNGSにより、variant の存在があると抗原変異株として、混合感染による流行に関与することが考えられるので、variants の存在の有無について確認も考慮してはいかかと思う。 ・本研究成果から得られる情報は、重要であることは間違いなが、得られた情報をどう活用して、流行予測に役立てていくかが、次の大きな課題と考えられる。 ・検体数が少ないように思う。 	<ul style="list-style-type: none"> ・多くの地方衛生研究所では、ノロウイルスのゲノム解析は、遺伝子型別のための限られた遺伝子領域が対象であるのが現状である。本研究では、抗原変異部位やウイルス RNA 複製酵素遺伝子を含むゲノム全長塩基配列を解析し、将来的に流行予測にもつながることを目指している。 ・VP2 は抗原変異に関わる蛋白ではなく、ゲノムのパッケージングに重要な役割を果たしていると考えられるが、生化学的性状や立体構造等の詳細は明らかではない。現時点では、解析の対象とすることは難しいと考える。ご指摘のとおり、ノロウイルスは RNA ウイルスであるので、ウイルス集団内に少数の variant が存在することは十分考えられるが、本研究課題からそれているので、今後新たな研究課題として検討したい。 ・ご指摘のとおり、ゲノム全長解析で何がわかるか、それをどう流行予測等につなげられるかを見出すことが最終目標であると考えます。 ・NGS による遺伝子解析は、試薬代が高価であることや、ウイルス量が多い検体でないと解析できないことから、解析数を増やすことは厳しい。したがって、解析対象を熟考し、少ない検体数で何を明らかにできるか考えたい。

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>【中間報告】 富山県における新規登録されたアルベルティイ菌の廻り調査と特性解析</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・アルベルティイ菌の実態を過去に遡って再確認することは、行政研究としても学術的にも重要である。可能であれば、NGS解析も並行して実施できると、株間の遺伝的関連性などについてより詳細な情報が得られるのではないか？ ・行政研究としてのニーズが高い。他機関からも検体の供与を受け、本菌の流行状況を把握する研究につなげてほしい。 ・行政的にも必要な研究と思われる。アルベルティイ菌の生化学的性状に多様性があるが、一般病院への普及のためにも、適切な同定法か、遺伝子診断法が広く、普及することが期待される。 ・研究発表の仕方についてのコメントです。5枚目のスライドに研究の目的とありますが、目的が明確に書かれていません（資料を見ればわかるのですが）。目的とゴールを明確に、書くことが重要かと考えます。 ・まず、貴研究所で1980年代から大腸菌やボイド菌等を保存していることを評価する。更にその追跡精査によって2001年以前に富山県内でアルベルティイ菌が侵淫していた事実を明らかにしている。更なる成果が得られることを期待する。 ・アルベルティイ菌の侵淫状況を把握するとともに、富山県への侵入の歴史解明にもつながる可能性のある興味深い研究と感じました。アルベルティイ菌は現在感染症法上の把握対象ではないが、その性状解明を進めることで、より適切な法的位置づけ等についても提言ができるとよいと思う。成果に期待する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・NGS解析について今後検討する予定である。 ・県内で検出される本菌が疑われる検体の収集に努めて参りたい。 ・分離同定法に関する知見について情報収集し、関係機関に情報提供したいと考えております。 ・今後、注意致したい。 ・今後も菌株の収集を行っていく予定である。また、今後本県で分離されたアルベルティイ菌について既に報告されているアルベルティイ菌との比較を行うなど性状解明にむけて解析を行いたいと考える。

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>【事前計画】 カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)の細菌学的特徴に関する研究</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・地方衛生研究所には、薬剤耐性(AMR)対策に対応できる能力の強化が求められており、CRE等の多剤耐性菌の細菌学的特徴を把握するための遺伝学的、分子疫学的な解析法の構築に資する研究の実施は重要と考えられる。なお、NGSを用いる場合は経費がかかるため、年間60万の研究費では不足が生じるのではないかと。 ・non-CPEのメカニズムや特徴が明らかになることを期待する。 ・県内で検出されたCREの解析は衛生研究所の解析が必要な業務で、確実な実施が望まれる。病院から送付されるCREが、その定義に該当するCREであるかの確認後の実施が望ましい。基準の一つが「メロペネムのMIC値が2μg/ml以上であること、又はメロペネムの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が22mm以下であること」とあるが、どのような性状のCREであるかによって、解析した結果が異なると思われる。衛生研究所でのreferenceとできる確認が望ましいと思われる。 ・non-CPEのうち、ESBL、AmpCβラクタマーゼは陰性で、ポロン酸試験が陽性となる理由について余力があれば、検討するほうがよいと考える。 ・CREとする判断基準をもっと明確にしていればありがたい。 ・過去3年間にわたる富山県内のCREのサーベイランスを実施し、それに基づいて練られた研究提案と見受ける。成果が得られることを期待する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・データベース等を用いて解析する菌株を精査したうえで、NGSを用いた調査をしていきたい。将来的には外部資金についても考えていきたい。 ・カルバペネマーゼ非産生菌(non-CPE)の特徴を明らかにできるよう努力したい。 ・医療機関から搬入されたCRE菌株の確認については最小発育阻止濃度(MIC)測定を導入してまいりたい。 ・non-CPEの特徴を明らかにしていく中で、PCR試験は陰性であるがポロン酸試験は陽性となる理由も調査していきたいと考える。 ・発表では説明不足でしたが、CREの届出基準は法律に基づいたものとなっている。 ・成果が得られるよう努力したい。

		<ul style="list-style-type: none"> ・五類全数報告感染症となった「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症」の届出精度向上につながる重要な調査研究。CREの全てが必ずしもCPEとは限らない事実をふまえ、non-CPEのより詳細な把握につながる研究となることを期待する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・non-CPEの詳細な特徴を明らかにできるよう調査していきたい。
--	--	--	---

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>【事前計画】 培養法に依存しない病原体検出システムの基盤技術開発とその応用－三重鎖 DNA 形成の利用</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・三重鎖 DNA に着目しそれを活用した病原体検出システムの構築を目指すことは重要であるが、PCR 法を超える感度と特異度を達成するためには、かなりの創意工夫が必要と思われる。また、三重鎖 DNA の安定性の予測には、超高速計算機等を用いたシミュレーション解析などを併用する必要はないか。 ・発想がユニークであり成果を期待したい。富山県ではレジオネラ感染が多く、スピーディーな検査システムの開発につなげてほしい。 ・原理からは、Potential の高い研究であると思われる。期間が短いように思われる。Tm の設定などが難しいかもしれない。病巣からの病原体の検出であれば、PCR は不要と思われるので、Primer にどのような発色か酵素を用いるかで、十分な感度が得られることが期待できる。 ・学術的に興味深い研究である。ただし、非常に基盤的な研究であることから、富山県衛生研究所として行うべき研究としてどう評価すべきか難しい部分がある。 ・前年度の三重鎖 DNA の安定化に関する研究成果に基づく発展的研究提案と見受ける。三重鎖 DNA の構造が安定した候補が効率良く見い出せれば、その技術の応用は広いと推定され、成果を期待する。 ・着眼点がユニークで非常に興味深い研究と感じた。次年度以降の発展的研究につながる成果を期待する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・三重鎖 DNA の配列特異性を上げるために人工核酸を三本目のオリゴ核酸に導入する手法も検討している。また、今年度は実施しないが、三重鎖 DNA の安定性の予測または、裏付け実験のために超高速計算機等を用いたシミュレーション解析の実施も視野に入れている。 ・スピード感をもって研究を推進し、検査システムの開発に繋がるよう努力していきたい。 ・今年度に詳細な Tm 値の設定を予測することは難しいが、ある一定の温度（例えば 20℃）における三重鎖 DNA 形成の有無を予測することはできるのではないかと考えている。感度に関しては、三重鎖 DNA の形成を利用した検査システムがシステムとして動くことを確認した後、検討する予定である。 ・レジオネラ症は、感染源の特定が難しく、このことが、衛生対策の立てにくいところでもある。そこで、感染源の特定の一助として新規分析法を提案していくことは重要であると考えている。 ・二本鎖 DNA の熱安定性、つまり Tm 値の予測が核酸のハイブリダイゼーションを基盤とした技術の発展に大きく貢献したことは、いうまでもなく、本技術も、三重鎖 DNA の形成を利用した技術開発に貢献できると期待している。 ・今年度の基盤的な研究結果を元に、次年度以降は、積極的に外部資金の獲得を行い、研究を発展させられるように努力していきたい。

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>【終了報告】 骨質からアプローチする骨粗鬆症研究</p>	<p>・骨密度と骨質の良否が、どのように骨強度に影響するのかとともに、骨質の正確な測定法や評価方法の構築、さらに骨強度に影響を与える新しい因子があるのか無いのかの解明が期待される。</p> <p>・骨質に与える栄養要因については継続的な検討が望まれる。骨質と重金属曝露の関係等に研究を発展させてほしい。</p> <p>・解析が可能であれば、大豆・大豆製品の総量で解析してはどうか？</p>	<p>・血清ペントシジン及びホモシステイン濃度の簡易かつ正確な測定法の構築について検討予定である。また、ペントシジン、ホモシステイン以外で、骨質に影響を与える可能性のある指標の探索や、それらの指標を利用した解析については、今後の課題としたい。</p> <p>・現状では食習慣と骨質の関連については、さらに検討する予定はない。重金属曝露については、ICP-MSを用いた生体試料中重金属の一斉分析が可能と考えており、今後骨質との関連について検討したい。</p> <p>・本研究ではアンケートにより大豆製品の摂取頻度を調査しており、大豆の総量での解析は困難であるが、今後類似の研究を行う際の参考としたい。</p>