

令和元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、令和元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

令和元年9月6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
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
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	愛知県衛生研究主任

○：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、令和元年度は48課題（事前計画14課題、中間報告13課題、終了報告21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>【終了報告】 出生直後体重減少とケト ーシスに関する共同研究</p>	<p>新生児の体重は、出生後日齢3前後をピークとして約5～10%程度減少（生理的体重減少）する。その後、母乳分泌増加、児の授乳確立に伴い体重は増加し、産院退院から日齢7頃までには出生時の体重までに回復するのが一般的である。</p> <p>ところが、一部のケースでは、分娩様式、新生児要因・母体要因などが関連して、過度（概ね10%以上）に体重減少することがあり、ミルク補足を要するケースがある。ミルク補足要否の判断のポイントは、体重減少率に加え、児の診察所見、血糖値・血清Na値などから総合的に判断されてきた。</p> <p>近年、新生児期においても、体重減少の程度に応じてケトン産生が亢進し、そのケトーシスの程度がミルク補足を決定する際の参考となり得ることが報告されている。</p> <p>一方、新生児の体重減少時に起こる脂肪酸β酸化亢進により、新生児マススクリーニング（タンデムマス法）の対象疾患である脂肪酸代謝異常症（VLCAD：極長鎖アシルカルニチン脱水素酵素異常症）の指標が高値となり偽陽性と判定されることがあり、真の疾患との鑑別に苦慮することがある。</p> <p>そこで、本研究では以下のことを目的とし、成果を得た。</p> <p>(1) 日齢4前後で採取される新生児マススクリーニング濾紙血液中の脂肪酸代謝異常関連のデータ（アシルカルニチン値）と採血時体重減少率との関連性を明らかにする。</p> <p>(2) 母乳育児推進の立場から、脂肪酸β酸化亢進の程度がミルク補足の指標となりうるのかについて明らかにする。</p> <p>(3) 新生児体重減少時の脂肪酸β酸化亢進とVLCADの両者を効率よく鑑別するための指標およびそのカットオフ値を明確にして、新生児マススクリーニングの精度の向上を図る。</p>	H29～30

2	<p>【事前計画】 麻疹、風疹、および鑑別診断としての発疹症の検査に関する検討</p>	<p>麻疹、風疹は、発熱と発疹を主徴としたウイルス感染症であり、伝播の容易さや、麻疹の重篤さ、先天性風疹症候群などが公衆衛生上問題である。日本では、麻疹の排除を維持し、風疹の排除を達成するために、ワクチン接種の普及や国内でのすべての発症例を把握する等、対策が強化されている。</p> <p>しかしながら、平成 30 年から現在まで、全国的な風疹の流行が続いており、麻疹の輸入症例も散発している。麻疹、風疹は原則、全例を地方衛生研究所においてウイルス遺伝検査を行うこととなっており、当所においても検査数が増加している。</p> <p>これらの状況を踏まえ、本研究では、麻疹ウイルス、風疹ウイルスおよび発疹症の検査方法を簡便にするために Duplex リアルタイム PCR 法等を検討するとともに、検出ウイルスの分子疫学を疫学調査に生かすことにより、麻疹、風疹ウイルスの感染制御に役立てる。</p>	R1～3
3	<p>【事前計画】 次世代シーケンサーを用いた公衆浴場における浴槽水、シャワー水およびカラン水の 16S rRNA 遺伝子解析</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。現在、浴槽水などを対象としたレジオネラ属菌検査は、平板培養法が広く普及している。一方、死菌由来 DNA を Ethidium monoazide (EMA) で修飾して PCR 増幅を阻害する EMA-qPCR 法が開発され、市販されている。これまでの研究から、平板培養法では陰性であるが、EMA-qPCR 法で陽性となる検体が散見されており、生きてはいるが培養できない (VBNC) 菌の存在が示唆されている。</p> <p>これらの菌は、アメーバやマクロファージへの感染性を示すことが報告されていることから、ヒトへの感染源となりうると考えられるが、その実態は詳細に解析されていない。</p> <p>そこで本研究では、公衆浴場の浴槽水、シャワー水およびカラン水を対象として、次世代シーケンサー (MiSeq) を用いて 16S rRNA のアンプリコン解析を行う。本研究の結果から、これまでの検査法ではわからなかった浴用水の汚染実態を遺伝子レベルで解明し、新たな検査法の開発につなげる。</p>	R1～3

No	提出課題名	概要	研究年度
4	<p>【中間報告】 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。</p> <p>一方、富山県内で報告されているCREのうち、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)である。全国でも約70%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AmpCβ-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、その詳細については明らかになっていない。また、ESBL遺伝子やAmpCβ-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株について詳細に調査し、その特徴を明らかにすることを目的とした。</p>	H30～R2
5	<p>【事前計画】 3Dデジタル技術を活用したチップ分析システムの開発</p>	<p>近年、多くの分野において安全・安心を保証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。本研究では近年著しく発展しつつある3Dデジタル技術を用いることにより、高度な分析チップシステムを開発することを目的とする。</p> <p>本研究では、この3Dデジタル技術の手法を発展させ、さらに集積化させた構造のチップの作製と、フローインジェクション分析に代表される分析系への適用対象を広げてゆく予定である。</p>	R1～3

No	提出課題名	概要	研究年度
6	<p>【終了報告】 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>	<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。その為には、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ポリプリン-ポリピリミジン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した。</p> <p>三重鎖 DNA の基準 T_m 値 (T_{m0}) 予測式を開発し、予測式によって算出されたミスマッチ塩基を含む三重鎖 DNA 形成の T_m 値は、実験的にも機能していると考えられた。</p>	H30
7	<p>【終了報告】 腎機能低下に伴う骨質劣化に関する調査研究</p>	<p>骨強度は骨密度と骨質によって説明されるが、腎機能低下により、骨折リスクの上昇、骨密度の低下及び骨質の劣化が認められている。これらの要因として、骨芽細胞から産生されるリン調整因子であり、腎機能低下の早期から上昇する線維芽細胞増殖因子 (FGF) 23 の関与が近年注目されている。FGF23 は骨折リスクと正の相関が認められている一方、骨密度との関連は認められていない。</p> <p>そこで FGF23 と骨質との関連が予想されるが、未だ検討されていない。本研究では FGF23 と骨質との関連を明らかにし、腎機能低下に伴う骨質劣化への FGF23 の関与について検討した。</p>	H28～30

7 評価結果

(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 の研究期間と経費	委員会の主な意見
1	出生直後体重減少とケトーシスに関する共同研究	4.3	4.3	4.0	4.1	<ul style="list-style-type: none"> ・ VLCAD の診断に有用なマススクリーニングの指標として、C14:1/C10 について判定基準値を 99.9% 値とすることで偽陽性を排除でき正確な診断が可能となったことは、意義が高い。ただし、TM などの高額装置を用いずに血清中のケトン体や脂質代謝物を指標として、生化学的、血清・免疫学的な手法で、簡便に鑑別可能な試験法の開発や基準値の設定も検討されると良いと思われる。 ・ 2 症例では少ないので、小児科医に協力してもらい全国から臨床検体を集めるべきである。今回検討した指標だけでなく、他の指標や臨床検査値等と組み合わせることで精度をあげる工夫をしたらどうか。 ・ 目的とした研究の成果は得られたが、新たに検討すべき課題も明らかになったと思われる。新生児が飢餓に近い状態のため脂質の分解が行われているので、畑崎先生らが血糖とケトン体の研究報告があるように、血糖を組み合わせることで偽陽性と鑑別に使えるかの検討もお願いしたい。 ・ 限られた研究費で、多くのデータを採取したことは、大変素晴らしいことと考えます。 ・ 目的で書かれているように、母乳育児推進の観点からミルク補足の指標を明らかにすることは重要と考えます。しかしながら、資料ではその研究成果が示されていません。指標についての検討結果は、どうなりましたでしょうか？ ・ VLCAD 疾患において、マススクリーニングで陽性の場合、さらに指標で二次的に鑑別するよりも、確定検査を行ったほうが良いように思うのですが、経済的な理由等から二次スクリーニングを行う方がメリットが大きいのでしょうか

					<p>か？</p> <ul style="list-style-type: none"> ・臨床現場に直接フィードバックできる研究であり、研究成果だと思います。一方で、実際に発見された2例の患者だけでカットオフ値を決めるには限界があります。対応策として、多施設との共同研究で患者数を増やすこと等でより精度が高い分析ができると考えます。 ・感度100%を目指すと、偽陽性者が出るのは致し方のないことです。許容できる偽陽性率を意識しながらカットオフ値を決めることが肝要です。 ・VLCADについては、すでにある程度の結果は出ているように思いますが、今後は症例を増やして検討していかれるのでしょうか？ ・新生児の脂肪酸代謝異常症に関する十分な研究成果が得られたと判断する。従来の指標 C14:1 を2種類の組み合わせ C14:1/C10 に代えると判定精度が向上したことは重要であり、この成果が、全国的な再検査の指針作りに生かされるように期待する。 ・採血時の fasting time 等の情報もふまえた解析を進められるとよいと思う。
--	--	--	--	--	--

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
2	麻疹、風疹、および鑑別診断としての発疹症の検査に関する検討	4.3	3.6	3.6	4.3	3.9	3.9	<ul style="list-style-type: none"> ・duplex PCRに用いるDNAポリメラーゼについては、細菌部に照会することも推奨したい。細菌性の発疹症の鑑別も可能な試験法への改善が期待される。 ・行政検査としてのニーズは高い。麻疹、風疹の区別は臨床的に可能であると思われるので、それ以外のウイルス性疾患との鑑別に役立つ研究にしてほしい。 ・わが国で麻疹・風疹の排除は重要であり、そのためにそれらの発症者の全例の把握が行われている。その正しい診断のため、本研究にある麻疹風疹の遺伝子検査が確定診断として使用されている。検出感度のため、陰性であると症例を見逃すことになる。検体採取時期と採取法と検体の感度の問題もあるので、できれば検体の複数回の採取が必要と思われる。また、可能な限り類似疾患の除外ができると麻疹風疹の診断だけでなく、臨床医へのフィードバックに有用と思われる。 ・本研究計画は、麻疹・風疹のウイルスの検査方法に関する研究であり、検査の簡便化・時間短縮を目指すとともに、塩基配列を解析することで、伝播経路等の情報を得られることを目的としている。本研究内容は、社会的意義あり、行政として行っていくべき研究と考えられる。また、これまで行ってきた関連研究について、論文や学会発表を行ってきたことから、本研究について学術的にもその意義が期待されるものである。研究助成金40万円と潤沢な研究資金はないため、研究経費を効率よく使用して、研究を進める必要があると考えられる。

							<ul style="list-style-type: none"> ・委員会で指摘のあった部分であるが、検出感度が低下しても Duplex リアルタイム PCR で実施する意義を再確認することが望まれます。 ・感染症の鑑別診断として、複数ウイルスのスクリーニング検査体制が望まれていることから、それに応える検査体制確立へ寄与する成果が期待されます。 ・複数の感染症ウイルスを同時に検出できる技術ができれば、労力・経費の点だけでなく緊急時の迅速対応も容易になるなど、現場における意義は大きいと考えられる。今回対象にした麻疹と風疹ウイルスでは、風疹ウイルスの感度が顕著に低下するということがあり、開始前に、その原因解明と対策について十分な検討を行う必要がある。 ・2019 ラグビーWC、2020 東京オリパラを控えて麻疹風疹の病原体情報は MERS 等と並んで NESID を介した迅速な共有を求められておりタイムリーな課題である。ウイルス分離培養は時間を要するが、地研以外はほとんど行えないので新興病原体監視の観点からも継続していただきたい。
--	--	--	--	--	--	--	--

注) 評価点は各委員の平均点です。(各評価項目 : 5点満点)

(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	次世代シーケンサーを用いた公衆浴場における浴槽水、シャワー水およびカラん水の 16S rRNA 遺伝子解析	4.1	3.8	3.9	4.3	4.3	4.1	<p>・浴槽水やシャワー水、カラん水からのレジオネラの検出とともに、可能であれば循環装置の濾過フィルターのバイオフィルムからのレジオネラの 16S rRNA の検出も試してみると、感度などを高められる可能性がある。</p> <p>・レジオネラ罹患の低い他府県の検体と比較することにより、富山県の特徴を明らかにすることが必要ではないか。</p> <p>・次世代シーケンサーにより、レジオネラの同定を実施することはこれまで見逃されてきたレジオネラの検出に有用と思われる。しかし、次世代シーケンサーの検出感度の問題があるので、レジオネラの宿主 DNA の中の特異配列の検出には良いと思われるが、16S rRNA のように細菌に共通する配列で、菌体内に配列が宿主 DNA と異なり多数存在するので、検出しやすい配列を選ぶことも考慮していただきたい。</p> <p>・本研究はこれまでの検査では分析が難しい浴用水の汚染実態を遺伝子レベルで解明できるように新しい検査法を開発するものである。浴用水の汚染実態を明らかにすることは公衆衛生上非常に重要なことと考えられるので、本研究は意義あるものと考えられる。また、学術的にも意義の高い研究と考えられるので、研究終了後は成果を広く発表できるよう研究を進めていって欲しいと考えます。</p> <p>・富山県が常にレジオネラ症患者罹患率が高いという事実に対して、原因解明につながるような研究成果を期待します。</p> <p>・例えば、低罹患地域との相違や、高罹患地域との類似など、様々な地域と</p>

							<p>の比較を行う研究デザインを考慮することが望まれます。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・全国的にもレジオネラ症罹患率が高い富山県にとって、本研究課題は重要である。実施に当たっては、遺伝子解析情報を公衆浴場や水設備の情報だけでなく、患者情報との関連にも着目した疫学解析を計画して、原因解明と対策に繋げられることを期待する。 ・全国地研・感染研との連携が重要な研究課題であり、多発地域の地衛研として研究をリードしていただきたい。
--	--	--	--	--	--	--	--

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
4	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	4.1	4.4	5.0	<ul style="list-style-type: none"> ・non-CPE CRE の遺伝的背景に関する調査研究については、未知の部分も多く、興味深い研究である。 <i>Klebsiella aerogenes</i> と <i>Enterobacter cloacae</i> とは、遺伝的に異なる菌種のため、AmpC や AmpR が異なることは当然であるが、例えば、血液検体から分離された株と血液検体以外由来株との比較解析なども実施してみる価値はあると思われる。 ・細菌学的表現型や遺伝子的に non-CPE 株の特徴を明らかにしてほしい。 ・これまでの研究によって、AmpC と AmpR が PCR で 2 グループに分類されることを明らかにした。その遺伝子上の特徴とそれらのグループの持つ細菌学的、臨床的、疫学的な意義が明らかにされることが期待できる。 ・計画に沿って順調に研究が進んでいる。学会発表も行なっており順調に成果が蓄積していると思われる。県内で採取した CRE の遺伝子的な特徴を解析することは、計画通り進めてほしいが、国内や近県で採取された CRE との比較もできれば良いと考えます。 ・最後のスライドの下から 3～2 行目「耐性メカニズム」とありますが、カルバペネマーゼの有無を分類するという意味でしょうか？それとも、より詳細な(新規の)メカニズムを解明していくという意味でしょうか？ ・菌体自身の分析が中心であるが、検体に付随する臨床情報等もあわせて分析できる研究だと、さらに意義深い研究になると思います。 ・non-CPE の有無と病原性との関係性(CRE が起炎菌なのか、または単なる保菌なのかとの関係性等)が明らかになると、臨床現場にもフィードバックできる成果が得られると思います。

				<ul style="list-style-type: none"> ・成果には期待するものがあります。是非、論文にさせていただけるとありがたいです。 ・世界的に広がりを見せるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症に対する対策は重要である。本研究から、カルバペネム分解酵素を持たない株に関する富山県の実態について有用な知見が得られつつあると判断する。初期の計画に従って研究を進め、検査法の開発に繋がれることを期待する。 ・CREとして収集された菌株の多くを占める non-CPE の性状解析により、病原メカニズムの解明とともに、感染症法上 CRE として扱うべき菌の条件についても考察できるとよいと思う。
--	--	--	--	--

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	3D デジタル技術を活用したチップ分析システムの開発	4.1	3.9	3.9	4.1	3.8	3.9	<ul style="list-style-type: none"> ・ 様々な目的に応用可能な基本的デバイスの開発であるが、3D プリンターの応用なので、容易に他者も実施可能で競争が激しいと思われる。デバイスの開発のみで研究が終わらないように、その応用についても早期から十分検討し、用法で特許を早期に確保する必要がある。 ・ 富山発オリジナル技術の発信につなげていただきたい。行政検査へ応用する視点を持ち続けてほしい。 ・ これまでの小型長流路の分離分析チップを、3D プリンターを用いて、作製する技術開発に関する研究で、将来的に期待される研究である。このような流路を用いた分離分析の実施例があると、実施可能性について理解が進むと思われる ・ 挑戦的で独創的な研究テーマであり、この研究が進んだ後には、大きな応用・発展性があると考えられます。県内のものづくりへの貢献を想定しているのであれば、県として知的財産権(特許)の獲得についても留意したほうがよいと考えられます。 ・ 様々な分野に応用できる可能性の高さを感じます。 ・ 学術的意義が高いと考えられますが、かなり基礎的な研究と思われ、他機関との連携等を通じた「新しい産業開拓」や「新しい検査系の確立」等につながるよう道筋が見通せるとなお良いと思います。 ・ 従来より微小で複雑なチップが 3D デジタル技術を活用して容易に作成できれば、環境だけでなく、医療など

							<p>の分野にも幅広い応用が期待できる。マイクロ化や使用可能溶媒などの課題をできるだけ克服するとともに、富山県との連携では、本基盤技術のできるだけ効果的な応用対象を見つけ出す工夫を期待する。</p> <p>・粘性の高い試料や培養細胞への応用的発展研究の推進にあたっては、所内ウイルス部・細菌部との共同研究も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	の研究期間と経費の効率化	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	4.1	4.0	4.0	3.9	<ul style="list-style-type: none"> ・三重鎖DNAの形成を検出して病原体を迅速、簡便に特定する試験法としては、アイデア的には優れている。ゲノムを構成するDNAの塩基配列データより超高速で三重鎖DNA形成配列を選択するアルゴリズムと計算式を確立した点は評価できる。対象とする病原体の種類の拡張とともに、高CG含量や低CG含量のDNAを持つ病原体を対象とした検証も必要と思われる。「ゲノム」という用語は、生物に遺伝的形質を与える「情報」を意味しており、生物の遺伝情報を担う核酸である「物質」とは次元が異なる用語ため、「ゲノム配列中からの目的に合った三重鎖DNA形成配列- - -」は、「染色体および plasmid の塩基配列中からの目的に合った三重鎖DNA形成配列- - -」と記載される方が、適切と思われます。） ・これまでの成果を論文としてまとめるべきである。学術的には興味があるが、今後は行政検査への活用も視野に入れてほしい。 ・確認すべき点はあると思われるが、配列特異的三重鎖DNAが形成されている。実際に応用できるかと、既存の方法より優れた点の確認される実施例が望まれる。 ・研究課題名に「その応用」という文言が含まれています。研究成果（資料）を見る限りでは、基盤技術の開発は終了していますが、応用化はこれからのように見受けられました。その一方で、自己評価では「十分達成」となっております。研究概要の目的では、「データの蓄積を行う」とあります。研究は、当初の予定通りいかないことが多々あると思っておりますので、自己評価についての指摘ではなく、研究のゴールは明確化し、課題名と目的の内容は、ゴールを含めて統一しておくことが必要であったと考えます。今後の計画を立てる際には、ご留意頂ければよいかと思います。

					<ul style="list-style-type: none"> ・学術的に興味深い基礎的研究であるが、衛生研究所として行うことの妥当性が認識できるように、県民から理解が得られるような成果につなげてもらいたい。 ・三重鎖 DNA 形成を利用した病原体検出システムは比較的簡単な操作で実施でき、レジオネラ菌に応用して型別検出が可能になるなどいくつかの着目すべき結果が得られている。結果を吟味して、この成果を活用して、さらに他の病原菌の毒素型と無毒素型の分別検出などに展開できることを期待する。 ・分子疫学への応用にあたっては、三重鎖 DNA 検出の有無をデジタルデータ化して結核菌の JATA-12 や MRSA の POT 法のような一定の汎用性も視野に検討されてはいかがか。
--	--	--	--	--	---

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
7	腎機能低下に伴う骨質劣化に関する調査研究	3.6	3.8	3.8	3.9	<ul style="list-style-type: none"> ・ FGF23 や Hcy の値に着目して骨質を評価する方法を見出した点は評価される。ただし、Hcy の高値が、骨質の劣化の原因なのか、あるいは結果なのかなどについて、さらなる検討が必要と思われる。原因の場合は、骨質低下との関連における定量的な検討も重要と思われる。 ・ 食習慣・運動習慣等との関連についても検討し、骨質を維持する好ましい生活習慣を明らかにしてほしい。カドミウム等、重金属曝露の影響についても検討してほしい。 ・ 限られた条件の中で、腎機能低下、FGF23、Hcy 値の相関を明らかにし、骨質劣化に関する可能性を推定している。今回の研究では、調査に限界があったため明らかにできなかった骨密度や骨質等の直接の相関を検討する新たな研究への発展が期待される。 ・ 研究の仮説に合致して FGF23 と Hcy の正の相関が認められるなど、素晴らしい成果が出ていると思います。今回の調査では、FGF23 と骨密度との関連では、どのような結果だったのでしょうか？ ペントシジンは、分析しましたでしょうか？ 今後の課題で示したように、腎機能が低下した集団での調査が今後必要と考えます。 ・ 骨質に寄与する要因としての年齢、閉経、食事・運動等の生活習慣との疫学的関連性をしっかり評価した上で、腎機能との関係性を論じる必要があります。 ・ 今後は追跡研究により、腎機能低下、骨質、骨密度等の変化を観察することで、因果関係に迫ってもらいたい。 ・ 御自身でも限界と課題の所を書いておられますが、vitD や Ca などの他の骨代謝マーカーなども合わせて検討されれば良かったと思います。

					<ul style="list-style-type: none"> ・腎機能低下による骨質劣化にHcyが関与していることを見出し、一定の成果が得られたと判断する。折角得られた貴重なデータについて、被験者の型別糖尿病、閉経など種々の要因との関連性についても疫学調査を追加実施して、骨粗しょう症の原因解明と対策に繋げられることを期待する。 ・交絡因子が複雑で考察に苦勞されたことがうかがえた。保健所等現場に寄り添う調査研究として、アウトプットを還元する意義は大きいと思う。
--	--	--	--	--	---

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>【事後評価】 出生直後体重減少とケトーシスに関する共同研究</p>	<p>・VLCADの診断に有用なマススクリーニングの指標として、C14:1/C10 について判定基準値を 99.9%値とすることで偽陽性を排除でき正確な診断が可能となったことは、意義が高い。ただし、TM などの高額装置を用いずに血清中のケトン体や脂質代謝物を指標として、生化学的、血清・免疫学的な手法で、簡便に鑑別可能な試験法の開発や基準値の設定も検討されると良いと思われる。</p> <p>・2 症例では少ないので、小児科医に協力してもらい全国から臨床検体を集めるべきである。今回検討した指標だけでなく、他の指標や臨床検査値等と組み合わせる精度をあげる工夫をしたらどうか。</p> <p>・目的とした研究の成果は得られたが、新たに検討すべき課題も明らかになったと思われる。新生児が飢餓に近い状態のため脂質の分解が行われているので、畑崎先生らが血糖とケトン体の研究報告があるように、血糖を組み合わせることで偽陽性と鑑別に使えるかの検討もお願いしたい。</p> <p>・目的で書かれているように、母乳育児推進の観点からミルク補足の指標を明らかにすることは重要と考えます。しかしながら、</p>	<p>・新生児マススクリーニング（MS）でのタンデムマス法の対象疾患は、緊急性が高い疾患が多いため、迅速に結果を判定する必要がある。そのため、新たに検査を行わず、MSとして測定している物質の中から、別の指標を見出し、従来 の指標に加えることにより、1 回の測定で判定が可能となる方法について検討した。しかし、より確実に患者か否かを判定するためには、ご指摘のとおり、生化学的、血清・免疫学的な方法での指標測定法も必要である。緊急性があるかどうかの指標として血中乳酸値を、濾紙血液を用いて酵素法で測定する方法を確立した。その他の指標についても今後検討したい。</p> <p>・VLCADは希少疾患であるため、MS実施施設ごとで発見される患者数は多くない。患者が発見された施設では指標についての検討もされているが、ご指摘のとおり、全国規模の症例データの収集、解析は必要である。学会でデータ収集を行っているので、これらの解析についても検討していきたい。また、臨床検査値等については、MSの精密検査実施医療機関と情報共有しながら、より確実に患者を鑑別できる指標を検討していきたい。</p> <p>・血糖値等の臨床検査値については、MSの精密検査実施医療機関と連携しながら、偽陽性例と患者例のデータを収集し、鑑別のための指標となり得るかについて検討していきたい。</p> <p>・MSでの指標を解析した結果では、採血時の体重減少率が7%以上であると、脂肪酸β酸化亢進が起きていると考えられる。MSでは、これらが VLCAD 偽陽性例と判</p>

	<p>資料ではその研究成果が示されていません。指標についての検討結果は、どうなりましたでしょうか？</p> <ul style="list-style-type: none"> ・VLCAD 疾患において、マススクリーニングで陽性の場合、さらに指標で二次的に鑑別するよりも、確定検査を行ったほうが良いように思うのですが、経済的な理由等から二次スクリーニングを行う方がメリットが大きいのでしょうか？ ・臨床現場に直接フィードバックできる研究であり、研究成果だと思います。一方で、実際に発見された 2 例の患者だけでカットオフ値を決めるには限界があります。対応策として、多施設との共同研究で患者数を増やすこと等でより精度が高い分析ができると考えます。 ・感度 100%を目指す、偽陽性者が出るのは致し方のないことです。許容できる偽陽性率を意識しながらカットオフ値を決めることが肝要です。 ・VLCAD については、すでにある程度の結果は出ているように思いますが、今後は症例を増やして検討していられるのでしょうか？ ・新生児の脂肪酸代謝異常症に関する十分な研究成果が得られたと判断する。従来の指標 C14:1 を 2 種類の組み合わせ C14:1/C10 に代えると判定精度が向上したことは重要であり、この成果が、 	<p>定されてしまう。このような例については、ミルクの補足が必要と考えられる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・MS で陽性となった場合には、最終的には酵素診断等の確定診断が必要となる。その陽性例の中にはある程度の割合で偽陽性例も含まれている。一方、『陽性』という結果に対しての家族の心配や不安、また採血を繰り返すことによる新生児への負担等もできるだけ軽減することも必要である。そのため、MS 用で採血された濾紙血液を使用して測定できる項目で、より確実に陽性例を拾い上げるための指標について検討を行った。 ・ご指摘のとおり、当所で発見された 2 例の患者だけでは限界があると考えます。しかし、VLCAD は希少疾患であるため、MS 実施施設ごとで発見される患者数も多くない。そのため、学会で全国規模データ収集を行っている中で、これらのデータの解析についても検討していきたい。 ・MS におけるタンデムマス法の再採血率は、対象疾患 17 疾患で 0.1~0.6%とされている。(学会検査施設基準) この推奨値やMS で発見された患者例のデータを考慮に入れ、新生児の測定値の分布を作成して、SD 値、パーセンタイル値を算出してカットオフ値を設定している。 ・VLCAD は希少疾患であるため、MS 実施施設ごとで発見される患者数は多くない。そのため、学会で収集している全国の症例データとも合わせて解析していきたい。 ・VLCAD 患者が発見された施設では、同様の指標についての検討も行われていることから、これらのデータも合わせて検討することにより、再探査等の指針作りに生かせるようにしたい。
--	---	--

		<p>全国的な再検査の指針作りに生かされるように期待する。</p> <ul style="list-style-type: none">・採血時の fasting time 等の情報もふまえた解析を進められるとよいと思う。	<ul style="list-style-type: none">・飢餓状態を示す血糖値等の臨床検査値については、MSの精密検査実施医療機関と情報共有しながら、検討していきたい。
--	--	---	--

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
2	<p>【事前評価】 麻疹、風疹、および鑑別診断としての発疹症の検査に関する検討</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・duplex PCRに用いるDNAポリメラーゼについては、細菌部に照会することも推奨したい。細菌性の発疹症の鑑別も可能な試験法への改善が期待される。 ・行政検査としてのニーズは高い。麻疹、風疹の区別は臨床的に可能であると思われるので、それ以外のウイルス性疾患との鑑別に役立つ研究にしてほしい。 ・わが国で麻疹・風疹の排除は重要であり、そのためにそれらの発症者の全例の把握が行われている。その正しい診断のため、本研究にある麻疹風疹の遺伝子検査が確定診断として使用されている。検出感度のため、陰性であると症例を見逃すことになる。検体採取時期と採取法と検体の感度の問題もあるので、できれば検体の複数回の採取が必要と思われる。また、可能な限り類似疾患の除外ができると麻疹風疹の診断だけでなく、臨床医へのフィードバックに有用と思われる。 ・本研究計画は、麻疹・風疹のウイルスの検査方法に関する研究であり、検査の簡便化・時間短縮を目指すとともに、塩基配列を解析することで、伝播経路等の情報を得られることを目的としている。本研究内容は、社会的意義あり、行政として行っていくべき研究と考えられる。また、これまで行ってきた関連研究について、論文や学会発表を行っていることから、本研究について学術的にもその意義が期待されるものである。研究助成金40万円と潤沢な研究資金はないため、研究経費を効率よく使用して、研究を進める必要があると考えられる。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ご指摘のとおり、細菌性の発疹症の鑑別も可能な試験法を検討したい。細菌部のこれまでの研究成果を参考に適切な酵素の選択に役立てたい。 ・ご指摘のとおり、発疹症の鑑別に役立てることができるよう、検討したい。 ・検体採取の時期や複数検体の採取法、類似疾患の除外について、工夫したい。 ・研究経費の効率よい使用について、検討結果と課題を所内で相談しながら調査を進めたい。

		<ul style="list-style-type: none"> ・委員会で指摘のあった部分であるが、検出感度が低下しても Duplex リアルタイム PCR で実施する意義を再確認することが望まれます。 ・感染症の鑑別診断として、複数ウイルスのスクリーニング検査体制が望まれていることから、それに応える検査体制確立へ寄与する成果が期待されます。 ・複数の感染症ウイルスを同時に検出できる技術ができれば、労力・経費の点だけでなく緊急時の迅速対応も容易になるなど、現場における意義は大きいと考えられる。今回対象にした麻疹と風疹ウイルスでは、風疹ウイルスの感度が顕著に低下するということであり、開始前に、その原因解明と対策について十分な検討を行う必要がある。 ・2019 ラグビーWC、2020 東京オリパラを控えて麻疹風しんの病原体情報は MERS 等と並んで NESID を介した迅速な共有を求められておりタイムリーな課題である。ウイルス分離培養は時間を要するが、地研以外はほとんど行えないので新興病原体監視の観点からも継続していただきたい。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ウイルスの検出系を Duplex PCR にすることで、少ない検体量で多種類の病原体に対する検査を一度に実施できる利点が考えられる。Simplex PCR と同程度の検出感度となるような Duplex PCR の検査系と反応条件を目指したい。 ・風疹ウイルスは、ウイルス遺伝子配列の特徴(グアニン・シトシン含量が高い)から、PCR 法における検出感度が低くなりやすい。PCR 法に用いる酵素の種類によっても、検出感度に差が生じる。ご指摘のとおり、検出感度低下の原因解明と対策について、検討したい。 ・ご指摘を受け、ウイルス分離培養を新興病原体監視の観点から継続したい。
--	--	---	---

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>【事前評価】 次世代シーケンサーを用いた公衆浴場における浴槽水、シャワー水およびカラン水の16S rRNA 遺伝子解析</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・浴槽水やシャワー水、カラン水からのレジオネラの検出とともに、可能であれば循環装置の濾過フィルターのパイオフィームからのレジオネラの16S rRNAの検出も試してみると、感度などを高められる可能性がある。 ・レジオネラ罹患の低い他府県の検体と比較することにより、富山県の特徴を明らかにすることが必要ではないか。 ・次世代シーケンサーにより、レジオネラの同定を実施することはこれまで見逃されてきたレジオネラの検出に有用と思われる。しかし、次世代シーケンサーの検出感度の問題があるので、レジオネラの宿主 DNA の中の特異配列の検出には良いと思われるが、16S rRNA のように細菌に共通する配列で、菌体内に配列が宿主 DNA と異なり多数存在するので、検出しやすい配列を選ぶことも考慮していただきたい。 ・本研究はこれまでの検査では分析が難しい浴用水の汚染実態を遺伝子レベルで解明できるように新しい検査法を開発するものである。浴用水の汚染実態を明らかにすることは公衆衛生上非常に重要なことと考えられるので、本研究は意義あるものと考えられる。また、学術的にも意義の高い研究と考えられるので、研究終了後は成果を広く発表できるように研究を進めていくと欲しいと考えます。 ・富山県が常にレジオネラ症患者罹患率が高いという事実に対して、原因解明につながるような研究成果を期待します。 ・例えば、低罹患地域との相違や、高罹患地域との類似など、様々な地域との比較を行う研究デザインを考慮することが望ま 	<ul style="list-style-type: none"> ・施設と調整のうえ、可能であれば、実施する方向で検討したい。 ・ご指摘いただいた点は、検討内容を精査した後、実施にむけて他県の地衛研担当者との協議したい。 ・ご指摘のとおり、感度によりレジオネラの DNA を検出できない可能性が考えられるため、レジオネラに特異的な配列を標的とした検出系も検討したい。 ・得られた成果を、学会発表や学術雑誌に投稿できるように研究を進めたい。 ・ご指摘いただいた点は、検討内容を精査した後、実施にむけて他県の地衛研担当者との協議したい。

		<p>れます。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・全国的にもレジオネラ症罹患率が高い富山県にとって、本研究課題は重要である。実施に当たっては、遺伝子解析情報を公衆浴場や水設備の情報だけでなく、患者情報との関連にも着目した疫学解析を計画して、原因解明と対策に繋げられることを期待する。 ・全国地研・感染研との連携が重要な研究課題であり、多発地域の地衛研として研究をリードしていただきたい。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ご指摘いただいた点は、非常に重要であると認識している。患者情報については、医療機関との連携、倫理審査など、検討事項が多いため、十分に内容を精査した後、実施にむけて医療機関や行政機関と協議したい。 ・研究班以外の他県衛研担当者とも連携を構築し、比較検討項目を見直すなどして、富山県におけるレジオネラ症対策に資する研究をさらに発展させたい。
--	--	--	--

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>【中間評価】 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"> ・non-CPE CRE の遺伝的背景に関する調査研究については、未知の部分も多く、興味深い研究である。<i>Klebsiella aerogenes</i> と <i>Enterobacter cloacae</i> とは、遺伝的に異なる菌種のため、AmpC や AmpR が異なることは当然であるが、例えば、血液検体から分離された株と血液検体以外由来株との比較解析なども実施してみる価値はあると思われる。 ・細菌学的表現型や遺伝子的に non-CPE 株の特徴を明らかにしてほしい。 ・これまでの研究によって、AmpC と AmpR が PCR で 2 グループに分類されることを明らかにした。その遺伝子上の特徴とそれらのグループの持つ細菌学的、臨床的、疫学的な意義が明らかにされることが期待できる。 ・計画に沿って順調に研究が進んでいる。学会発表も行なっており順調に成果が蓄積していると思われる。県内で採取した CRE の遺伝子的な特徴を解析することは、計画通り進めてほしいが、国内や近県で採取された CRE との比較もできれば良いと考えます。 ・最後のスライドの下から 3 ～ 2 行目「耐性メカニズム」とありますが、カルバペネマーゼの有無を分類するという意味でしょうか？ それとも、より詳細な（新規の）メカニズムを解明していくとう意味でしょうか？ ・菌体自身の分析が中心であるが、検体に付随する臨床情報等もあわせて分析できる研究だと、さらに意義深い研究になると思います。 ・non-CPE の有無と病原性との関係性 (CRE が起炎菌なのか、または単なる保菌なのかとの関係性等) が明らかになると、臨床現場 	<ul style="list-style-type: none"> ・分離材料別の比較解析については、医療機関等とも協議し、実施に向けて検討していきたい。 ・non-CPE 株の特徴を明らかにできるような研究を進めていきたい。 ・期待される成果が得られるよう、今後も研究を進めていきたい。 ・ご指摘のとおり、国内や近県で分離された CRE との比較は富山県の特徴を知るうえで、重要であると考えます。これらの菌株との比較について、連携を視野に、取り組む方向で検討していきたい。 ・本研究では、カルバペネマーゼを保有しない菌株に着目している。カルバペネマーゼ非保有株 (non-CPE 株) の詳細なメカニズムを明らかにしたい。 ・現時点では菌株自体を解析していく計画である。臨床情報を併せた解析については、実施する方向で、医療機関等と協議していきたい。 ・non-CPE の特徴を明らかにし、臨床現場にもフィードバックできるような結果が得られるよう研究を実施したい。

		<p>にもフィードバックできる成果が得られると思います。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成果には期待するものがあります。是非、論文にさせていただくとありがたいです。 ・世界的に広がりを見せるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症に対する対策は重要である。本研究から、カルバペネム分解酵素を持たない株に関する富山県の実態について有用な知見が得られつつあると判断する。初期の計画に従って研究を進め、検査法の開発に繋がられることを期待する。 ・CREとして収集された菌株の多くを占める non-CPE の性状解析により、病原メカニズムの解明とともに、感染症法上 CRE として扱うべき菌の条件についても考察できるとよいと思う。 	<ul style="list-style-type: none"> ・得られた成果の論文化を進める。 ・今後も研究を進め、検査法の開発につなげていきたい。 ・ご指摘のように、non-CPE 株の特徴が明らかになれば、現在の届出基準に何らかの提言ができるかもしれないと考える。そのためにも、本研究で十分な検討を行いたい。
--	--	---	---

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
5	<p>【事前評価】 3Dデジタル技術を活用したチップ分析システムの開発</p>	<p>・様々な目的に応用可能な基本的デバイスの開発であるが、3Dプリンターの応用なので、容易に他者も実施可能で競争が激しいと思われる。デバイスの開発のみで研究が終わらないように、その応用についても早期から十分検討し、用法で特許を早期に確保する必要がある。</p> <p>・富山発オリジナル技術の発信につなげていただきたい。行政検査へ応用する視点を持ち続けてほしい。</p> <p>・これまでの小型長流路の分離分析チップを、3Dプリンターを用いて、作製する技術開発に関する研究で、将来的に期待される研究である。このような流路を用いた分離分析の実施例があると、実施可能性について理解が進むと思われる</p> <p>・挑戦的で独創的な研究テーマであり、この研究が進んだ後には、大きな応用・発展性があると考えられます。 県内のものづくりへの貢献を想定しているのであれば、県として知的財産権(特許)の獲得についても留意したほうがよいと考えられます。</p> <p>・様々な分野に応用できる可能性の高さを感じます。 ・学術的意義が高いと考えられますが、かなり基礎的な研究と思われ、他機関との連携等を通じた「新しい産業開拓」や「新しい検査系の確立」等につながるよう道筋が見通せるとなお良いと思います。</p> <p>・従来より微小で複雑なチップが3Dデジタル技術を活用して容易に作成できれば、環境だけでなく、医療などの分野にも幅広い応用が期待できる。マイクロ化</p>	<p>・特許の知的財産権の確保については、企業や他の機関等からの商業活動に繋がるニーズの申し出があれば早急に手続きを行い確保したい。</p> <p>・本研究のチップは、行政検査における様々な水質検査で用いられる”連続流れ分析法”にも応用可能であると考えており、今後も改良を続けていきたい。</p> <p>・3Dプリンティングを用いての分析化学研究はまだ国内ではほとんど研究例が無い状況です。今後も研究を続け、3Dデジタル技術を用いた分析研究への理解を広めていきたい。</p> <p>・ご期待に応えられるよう研究を進めていきたい。特許の知的財産権の確保については、商業活動に繋がるニーズの申し出があれば早急に確保したい。</p> <p>・本研究は、分析化学だけではなく他の分野にも応用可能であると考えており、現在、バイオ分野への展開を狙いとして県内の他の試験研究機関との共同研究を募集している。</p> <p>・3Dデジタル技術は今後、多くの研究分野で重要な要素になってゆくと予想される。多種多様な応用の可能性を考慮しながら今後も研究を進めてまいりたい。</p>

		<p>や使用可能溶媒などの課題をできるだけ克服するとともに、富山県との連携では、本基盤技術のできるだけ効果的な応用対象を見つけ出す工夫を期待する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・粘性の高い試料や培養細胞への応用的発展研究の推進にあたっては、所内ウイルス部・細菌部との共同研究も検討されてはいいかがか。 	<ul style="list-style-type: none"> ・他の部において本研究を応用可能な例があれば、共同研究へ展開していきたい。
--	--	--	---

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>【事後評価】 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>	<p>・三重鎖 DNA の形成を検出して病原体を迅速、簡便に特定する試験法としては、アイデア的には優れている。ゲノムを構成する DNA の塩基配列データより超高速で三重鎖 DNA 形成配列を選択するアルゴリズムと計算式を確立した点は評価できる。対象とする病原体の種類の拡張とともに、高 CG 含量や低 CG 含量の DNA を持つ病原体を対象とした検証も必要と思われる。</p> <p>(「ゲノム」という用語は、生物に遺伝的形質を与える「情報」を意味しており、生物の遺伝情報を担う核酸である「物質」とは次元が異なる用語ため、「ゲノム配列中からの目的に合った三重鎖 DNA 形成配列- - -」は、「染色体および plasmid の塩基配列中からの目的に合った三重鎖 DNA 形成配列- - -」と記載される方が、適切と思われます。)</p> <p>・これまでの成果を論文としてまとめるべきである。学術的には興味があるが、今後は行政検査への活用も視野に入れてほしい。</p> <p>・確認すべき点はあると思われるが、配列特異的三重鎖 DNA が形成されている。実際に応用できるかと、既存の方法より優れた点が確認される実施例が望まれる。</p> <p>・研究課題名に「その応用」という文言が含まれています。研究成果(資料)を見る限りでは、基盤技術の開発は終了していますが、応用化はこれからのように見受けられました。その一方で、自己評価では「十分達成」となっております。研究概要の目的では、「データの蓄積を行う」とあります。研究は、当初の予定通りいかないことが多々あると思っておりますので、自己評価についての指摘ではなく、研究のゴ</p>	<p>・今後、病原体の種類を増やして慎重に検証していきたい。</p> <p>「ゲノム」という用語について、ご指摘のとおり訂正する。</p> <p>・論文としてまとめる。行政検査への活用も提案できるようデータを積み重ねていきたい。</p> <p>・今後は、検査システムを完成させ、実施例をとおして、既存の方法との優位性を議論していきたい。</p> <p>・今後、「課題名」と「研究目的」を統一するように留意したい。</p>

	<p>ールは明確化し、課題名と目的の内容は、ゴールを含めて統一しておくことが必要であったと考えます。今後の計画を立てる際には、ご留意頂ければよいかと思えます。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・学術的に興味深い基礎的研究であるが、衛生研究所として行うことの妥当性が認識できるように、県民から理解が得られるような成果につなげてもらいたい。 ・三重鎖 DNA 形成を利用した病原体検出システムは比較的簡単な操作で実施でき、レジオネラ菌に応用して型別検出が可能になるなどいくつかの着目すべき結果が得られている。結果を吟味して、この成果を活用して、さらに他の病原菌の毒素型と無毒素型の分別検出などに展開できることを期待する。 ・分子疫学への応用にあたっては、三重鎖 DNA 検出の有無をデジタルデータ化して結核菌の JATA-12 や MRSA の POT 法のような一定の汎用性も視野に検討されてはいかかがか。 	<ul style="list-style-type: none"> ・今後、実施例を行う等により、本研究のシステムが既存の方法より優位であることを示し、県民に本研究の意義についてアピールしていきたい。 ・本システムのような研究は、他に類がなく、未知の部分が多くある。その点で、解析を進める中で「他の病原菌の毒素型と無毒素型の分別検出」のような応用に繋がる発見は多くあると期待している。 ・三重鎖 DNA 検出の有無をデジタルデータ化し、データベース化することを考えている。結核菌や MRSA への応用も今後、視野に入れて検討していきたい。
--	--	---

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
7	<p>【事後評価】 腎機能低下に伴う骨質劣化に関する調査研究</p>	<p>・FGF23やHcyの値に着目して骨質を評価する方法を見出した点は評価される。ただし、Hcyの高値が、骨質の劣化の原因なのか、あるいは結果なのかなどについて、さらなる検討が必要と思われる。原因の場合は、骨質低下との関連における定量的な検討も重要と思われる。</p> <p>・限られた条件の中で、腎機能低下、FGF23、Hcy値の相関を明らかにし、骨質劣化に関する可能性を推定している。今回の研究では、調査に限界があったため明らかにできなかった骨密度や骨質等の直接の相関を検討する新たな研究への発展が期待される。</p> <p>・食習慣・運動習慣等との関連についても検討し、骨質を維持する好ましい生活習慣を明らかにしてほしい。カドミウム等、重金属曝露の影響についても検討してほしい。</p> <p>・今回の調査では、FGF23と骨密度との関連では、どのような結果だったのでしょうか？ ペントシジンは、分析しましたでし ょうか？ 今後の課題で示したように、腎機能が低下した集団での調査が今後必要と考えます。</p> <p>・骨質に寄与する要因としての年齢、閉経、食事・運動等の生活習慣との疫学的関連性をしっかり評価した上で、腎機能との関係性を論じる必要があります。</p>	<p>・ホモシステイン (Hcy) は骨質劣化の原因として考えており、指摘頂いたとおり、Hcy濃度と骨質低下の定量的な検討は重要である。 しかし、骨質は骨密度以外の骨強度因子とされ、直接的に数値化することは困難である。今後、血清、尿のペントシジン (Pen) 濃度、Hcy濃度と骨強度及び骨密度の関係が明らかになり、Pen、Hcyに骨質低下の一定の基準値を設けることができれば、骨折リスクの評価、骨粗鬆症予防において有用と考えている。</p> <p>・食習慣と運動習慣は、骨粗鬆症予防において重要な要因であり、今後研究を実施する際には、調査項目としたい。 また、重金属曝露の影響についてはHcyとカドミウムや鉛との相関関係が報告されており、重金属曝露により骨質が劣化する可能性についても、今後の課題としたい。</p> <p>・FGF23と骨密度との間に相関は認められず、骨密度は年齢、体重、BMIと相関が認められた。 FGF23とPenについて、相関は認められなかった。Penは年齢や腎機能と相関することが報告されているが、今回の対象では腎機能低下者が少なかったため、腎機能の影響より、加齢による影響が強く現れた可能性が考えられる。</p> <p>・ご指摘を受け、閉経、飲酒習慣及び喫煙習慣とFGF23、Hcyの関連についてデータをまとめた。今回の対象で関連は認められなかったが、ご指摘は本研究について重要な点と認識している。</p>

		<ul style="list-style-type: none"> ・今後は追跡研究により、腎機能低下、骨質、骨密度等の変化を観察することで、因果関係に迫ってもらいたい。 ・御自身でも限界と課題の所に書いておられますが、vitDやCaなどの他の骨代謝マーカーなども合わせて検討されれば良かったと思います。 ・腎機能低下による骨質劣化にHcyが関与していることを見出し、一定の成果が得られたと判断する。折角得られた貴重なデータについて、被験者の型別糖尿病、閉経など種々の要因との関連性についても疫学調査を追加実施して、骨粗しょう症の原因解明と対策に繋げられることを期待する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・本研究は連結不可能匿名化された既存試料を用いているため、追跡調査はできない。腎機能低下と骨質劣化の因果関係を明らかにするには、縦断的研究が必要と考えている。 ・今回、サンプル量の問題等があり、測定可能な項目は限られていた。しかし、腎機能低下と骨質劣化の機序解明には副甲状腺ホルモン(PTH)、ビタミンD及びCa、骨形成マーカーの骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)等の骨代謝マーカーの測定は重要と考えている。 ・2型糖尿病では高い骨密度であっても骨折リスクが高く、骨質劣化がその原因と考えられている。また、女性のHcy濃度は男性に比べ低く、閉経後上昇する。ご指摘のとおり、これらの要因との関連性調査は、骨粗鬆症の予防対策に必要なものと考えている。
--	--	--	---