

令和4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。令和4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4年9月29日(木) 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、書面審査により評価いただきました。)

3 外部委員

委員名	所属・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
木村 博一	群馬パース大学大学院保健科学研究科教授
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	富山県立中央病院理事・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4年度は44課題(事前評価9課題、中間評価24課題、終了評価11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以下の8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。

No.	課題名	評価区分
1	成人の侵襲性肺炎球菌感染症の血清型別解析	終了評価
2	新型コロナウイルス感染症の疫学的解析	事前評価
3	新型コロナウイルスワクチン導入後の高齢者の血中中和抗体の意義に関する研究	中間評価
4	富山県内新型コロナウイルス感染症患者からのウイルス分離解析	中間評価
5	集団食中毒事例より分離された大腸菌の病原性および細菌学的解析	中間評価
6	高侵襲性肺炎球菌の <i>in vitro</i> における基礎的検討	中間評価
7	植物性自然毒成分の多成分一斉分析法の検討	中間評価
8	GC/MSMS による食品中多成分残留農薬一斉分析法の検討	中間評価

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 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	成人の侵襲性肺炎球菌感染症の血清型別解析		
区分	終了評価	研究期間	令和元～3年度		
研究終了 報告概要	<p>【研究概要】 侵襲性肺炎球菌感染症(以下、IPD)は2013年度から感染症発生動向調査の5類全数把握疾患となった。それと同時期に本研究班では国内10道県(北海道、宮城、山形、新潟、三重、奈良、高知、福岡、鹿児島、沖縄)の成人IPD症例とその原因菌のサーベイランス体制を構築した。 本研究では、これまで蓄積された成人IPDサーベイランスのデータを用いて、PCV7/13による小児定期接種導入およびPPSV23定期接種による成人IPDにおける効果を検討することを目的とした。</p> <p>【得られた成果】 2013-19年に成人IPDサーベイランスに登録され、血清型、臨床像に関する情報がそろそろ1,995例を解析対象とした。 2013年11月に小児定期接種がPCV7からPCV13へ切り替わり、2016-17年には、成人IPDにおけるPCV13-非PCV7血清型によるIPDの割合は有意に減少した。このことは、小児PCV13定期接種導入による成人IPDへの間接効果と考える。成人では、65歳以上を対象にPPSV23定期接種が2014年10月から実施されているが、PPSV23-非PCV13血清型によるIPDの割合に有意な減少は認められなかった。PPSV23による定期接種の接種率が約3割と低いことがその一因と考える。 2018-19年における65歳以上の新規PCVワクチンのカバー率はPCV15:38%、PCV20:56%、PCV24:58%であった。 調査期間中、致命率の低下が認められた。年齢、性別、基礎疾患、血清型、ワクチン接種歴等の影響を考慮しても、同様の傾向であり、小児PCV13導入後の血清型分布の変化とは独立したものであった。IPDの早期診断、治療が致命率低下に関与した可能性が考えられた。</p> <p>【今後の課題】 IPD症例の基礎疾患を集計すると、無脾症、生物学的製剤治療中、造血幹細胞移植などで、65歳未満の若年成人に頻度が高い疾患が見受けられた。ハイリスクな若年成人へのワクチン接種を普及するため、IPDに罹患するリスクを疾患毎に評価する必要がある。</p>				
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性	
	4.3	4.3	4.5	4.4	
委員会の主な意見	<p>【コメント】 ・学術的にも社会的にも成果があったと認められる内容である。</p> <p>【指摘事項等】 ①小児ではワクチン導入によるIPD患者の減少がワクチンに含まれる血清型で確認できたが、65歳以上の高齢者では、ワクチンカバー率が低くはつきりしない。今後、ワクチンカバー率を上げつつ調査解析を継続する必要があるが、高齢者でIPDを発症した群と発症していない群とでN数を増やして、ワクチン接種率に差があるかなどの解析ができると興味深い結果が得られるのではないかと考える。行政研究としては重要であり、調査対象の自治体数を増やして更なる研究の推進が必要と思われる。</p>				

	<p>②北海道から沖縄県まで10道県を対象としているので、(ワクチン接種率も含め)地域差についても検討したらよかったのではないかと。</p> <p>③IPD 予防の観点から定期接種の重要性を示す材料として、得られた知見を県民に公開してもらいたい。</p> <p>④小児へのPCV13の導入と成人IPDの減少との関連を疫学的に証明し、公衆衛生学に貢献する重要な成果である。是非、結果を公表してほしい。</p> <p>⑤ワクチン接種の有無によって、高齢者における死亡リスクに差が生じなかった結果を丁寧に考察する必要がある。</p> <p>⑥今後は、基礎疾患を有する若年成人に対するワクチン接種の有効性についても、評価・検討してほしい。</p> <p>⑦各医療機関では血液培養をしているので、肺炎球菌が検出された場合、その血清型は何なのか(非ワクチン型なのかどうか)、血液培養での肺炎球菌の検出率の推移はどうかを見てもおもしろかったと思う。</p> <p>⑧PCV13に切り替わったことによる効果が確認できたことは評価できる。高齢者への接種の効果を評価するためのシステム作りが今後必要と思われる。</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>	<p>①⑧PPSV23 定期接種率は3~4割に対し、65歳以上のIPD症例では14%と差があること、研究班の別の解析からPPSV23のワクチン効果が4割認められたことから、ワクチンによるIPD発症予防効果は認められた。しかし、定期接種率が低い影響か、今回の解析では疫学的な効果が認められなかった。罹患率や長期的な解析からPPSV23接種の効果を解析していきたい。</p> <p>②今回地域別のデータはお示しできなかったが、地域差はないことを確認している。</p> <p>③定期接種の普及のため、県民への積極的な情報発信を行っていきたい。</p> <p>④本報告内容は論文化、学会発表を行った。医療従事者や一般の人へも届くような情報発信を検討していきたい。</p> <p>⑤ワクチン接種が死亡リスク低下に関与しない点について、丁寧な考察をしたい。</p> <p>⑥若年成人のワクチン接種の有効性について、現状では接種者が少なく、今後検討していきたい。</p> <p>⑦本サーベイランスにおいては無菌的検体で肺炎球菌が陽性となったIPD症例を対象とした。分離菌の血清型を決定し、非ワクチン型かどうかについて既に評価しているが、菌検出率の推移を評価する意味については、今後検討したい。</p>

No.	2	課題名	新型コロナウイルス感染症の疫学的解析			
区分	事前評価	研究期間	令和4年度			
研究計画概要	<p>【目的及び必要性】</p> <p>富山県衛生研究所では、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）流行第1波から、県内症例の半数以上を占めるA市保健所の疫学解析支援を継続的に行ってきた。積極的疫学調査の内容から年代、性別、接触者情報、行動歴等の情報を収集し、週ごとの発生動向情報を関係機関に共有した。</p> <p>これらのデータをもとに、2021年7月から始まった感染第5波において、A市で実施されたまん延防止等重点措置の前後で推定感染場所別に感染者数の推移をみたところ⁴⁾、重点措置実施後に飲食店での感染は急速に減少し、家族内や職場での感染は飲食店より遅れて減少した。このことから、飲食店での感染を阻止することは、続く家庭や職場、他のコミュニティへの二次感染の予防につながり、第5波収束に寄与したと考えられた。</p> <p>また、3期間（①2020年7-8月、②2021年4月、③2021年7-8月）における濃厚接触者の変異株別二次感染率に関する解析を、国立感染症研究所と共同で実施した¹⁻³⁾。従来株、アルファ株、デルタ株における二次感染率を比較したところ、デルタ株の二次感染の相対リスクは従来株と比較し1.89倍、アルファ株と比較し1.28倍上昇していた。</p> <p>2022年4月には「富山県疫学調査支援チーム」が衛生研究所内に設置され、組織的に支援を行う体制ができた。</p> <p>引き続き、A市保健所管内の疫学情報をまとめ、感染情報を還元するとともに、2022年1月に発生したオミクロン株による第6波について濃厚接触者の二次感染率を解析し、過去の変異株別の流行との比較によりその特徴を明らかにすることを目的とする。</p> <p>【実施内容】</p> <p>オミクロン株を含む変異株の二次感染率の評価</p> <p>2022年1月から続く感染第6波において、病原体はデルタ株からオミクロン株に置き換わった。そこで、2022年1月の感染者384例とその濃厚接触者1,318例を、対象としてこれまでの解析¹⁻³⁾に加え、オミクロン株における濃厚接触者に対する二次感染率を求め、他の変異株と比較する（国立感染症研究所と共同研究）。</p> <p>【期待される学術的又は行政的意義又は効果】</p> <p>同一地域における複数の変異株間の二次感染率を評価した報告は少なく、学術的価値があるデータと考える。また、長期化しているオミクロン株による疫学所見を精査することは今後の公衆衛生対策に資すると考える。</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
	4.6	4.5	4.3	4.1	4.4	4.6
委員会の主な意見	<p>【コメント】</p> <ul style="list-style-type: none"> 今後もCOVID-19の罹患者数が消長することが予想され、また、最近、弱毒化傾向が見られるが、強毒株の出現や再燃も懸念されるため、行政研究としては極めて重要である。 オミクロン株についての基礎データを取得する目的として重要である。公衆衛生対策に役立つ知見につなげてほしい。 SARS-CoV-2変異株のR0の変化を経時的に解析することは非常に意義深い研究であると思う。また、行政各部署が連携し、富山県疫学調査支援チームを結成し、解析データの共有をはかることもCOVID19に対する健康危機管理上重要と思う。 					

	<p>【指摘事項等】</p> <p>①この種の研究には経費がかかるため、研究経費の増額が望まれる。</p> <p>②各変異株の二次感染率は、対策を講じる上での基礎データとなるため、ぜひ評価を進めてもらいたい。第6波だけでなく、第7波についても併せて評価してはどうか。</p> <p>③コロナ感染対策は、現在の公衆衛生において最も重要な取組みである。得られた成果を逐次公開し、感染予防に役立てることが望まれる。</p> <p>④新型コロナウイルス感染症の感染拡大の中、現場にはリアルタイムで迅速な分析結果を提供する体制が求められている。その実現には、効率的かつ的確な情報収集や、現場の判断に必要な状況分析等が必要であり、疫学調査支援チームがそれらを実現できるような研究が進むことを期待している。</p> <p>⑤医療者にとっても重要な情報を提供していただけたらと思う。特にワクチン接種との関連性に興味がある。</p> <p>⑥研究結果の周辺地域との違いが判ると面白い。また、今後流行状況や社会情勢の変化から必要な研究内容が変わってくる可能性があるため、臨機応変に進める必要があるかもしれない。例えばオミクロンの中でも色々亜種 (BA1, 2, 4, 5 etc.) があるので、その比較など。</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>	<p>①研究経費が必要となる場合は、予算措置等必要な対策をとってまいりたい。</p> <p>②第7波では感染者数の増大により積極的疫学調査が十分に行われず、濃厚接触者の把握、感染の有無に関するデータが得られないため、二次感染率の検討は困難と考えている。</p> <p>③感染予防対策等に役立てられるよう、研究成果等の情報を発信していきたい。</p> <p>④関係機関にご協力いただきながら情報収集に努め、状況分析の結果等をタイムリーに共有できるようにしたい。</p> <p>⑤濃厚接触者におけるワクチン接種と感染状況との関連について検討したい。</p> <p>⑥ご指摘いただいたことを念頭に、今後の研究課題を検討したい。</p>

No.	3	課題名	新型コロナウイルスワクチン導入後の高齢者の血中中和抗体の意義に関する研究	
区分	中間評価	研究期間	令和3～5年度	
研究中間 報告概要	<p>【研究概要】 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、2020年から世界的に感染が拡大している。その原因病原体である SARS-CoV-2 は2020年12月以降、B.1.1.7（アルファ株）、B.1.617.2（デルタ株）、BA.1、BA.2、BA.5（オミクロン株）等、変異株となって世界各地で流行している。日本におけるワクチン接種は2021年に導入され、重症化リスクを有する高齢者は優先接種の対象となった。ワクチン接種者における種々の変異株に対する中和抗体の応答とその維持期間を明らかにすることは、感染伝播のリスク評価に役立つ。</p> <p>そこで、本研究では、COVID-19 ワクチンの安全性、有用性を検証するために、ワクチン接種後の安全性に関するアンケート調査を行う。また、武漢株および変異株に対する血中のウイルス中和抗体レベルを解析する。</p> <p>1) COVID-19 ワクチン接種後の安全性に関する評価 対象：県内の高齢者施設（6施設）の入所者および施設職員 約500名 対象者の年齢、性別、ワクチン接種後の有害事象等について調査する。</p> <p>2) SARS-CoV-2 抗体調査 対象者について COVID-19 ワクチン接種前、2回接種2か月後、5か月後、3回目接種2か月後、5か月後の計5回に各1ml程度の血液を採取し、SARS-CoV-2 に対するウイルス中和抗体を測定し、経時的な変化を評価する。SARS-CoV-2（武漢株、アルファ株、デルタ株、オミクロン株）のスパイクタンパク質を外套したシュードタイプ水疱性口内炎ウイルス（SARS-CoV-2pv）を用いて中和活性の解析を行う。また、SARS-CoV-2 RBD IgG ELISA による抗体価も測定する。</p> <p>富山県衛生研究所倫理審査委員会の承認番号：R3-11</p>			
	<p>【研究計画の進捗度・達成度】 （令和3年度）達成度：研究計画全体の50%</p> <p>1) COVID-19 ワクチン接種後の安全性に関する評価 ワクチン接種後の有害事象に関するアンケート調査の結果、1～2回目接種に比べ、3回目接種では、特に59歳以下の若年層における種々の重症な有害事象の発生頻度が高かった。</p> <p>高齢の入居者においては、思考力や理解力の低下により、有害事象の把握が困難な例があったことから、80歳以上の年齢区分で注射部位の痛みや易疲労感、頭痛、筋肉痛、関節痛の項目で、有害事象の有無が不明である例が20%を超えた。</p> <p>性別では、2回目接種後の易疲労感が女性37.5%（94/251）、男性30.6%（26/85）、2回目接種後の頭痛が女性29.5%（74/251）、男性18.8%（16/85）、3回目接種後の発赤が女性17.5%（44/251）、男性5.9%（5/85）と、女性の方が男性よりも有害事象の発生頻度が高かったが、それ以外の有害事象（注射部位の痛み、腫脹、易疲労感、悪寒、嘔吐、下痢、筋肉痛、関節痛）の発生頻度および重症度は、男女で有意な差はみられなかった。</p> <p>3回目ワクチンの種類別では、ファイザー社とモデルナ社の接種者それぞれ117名、178名で有害事象の発生頻度および重症度に差はみられなかった。</p> <p>2) SARS-CoV-2 抗体調査 未感染者324名について、武漢株 RBD IgG 抗体価の平均値は、ワクチン2回接種2か月後に 1.7×10^4 U/mL と上昇し、5か月後では 7.3×10^3 U/mL と、3か月間で約4割の値に減少したが、ワクチン3回接種2か月後では、3.3×10^4 U/mL と2回接種後の1.5倍の値に上昇した。武漢株、アルファ株、デルタ株、オミクロン株 SARS-CoV-2pv に対する中和活性の幾何平均値は、ワクチン接種前ではすべて1.0倍であったのに対し、ワクチン2回接種2か月後ではそれぞれ35.9倍、6.6倍、2.8倍、1.2倍と上昇した。5か月後ではそれぞれ22.4倍、5.9倍、2.3倍、1.0倍と漸減したが、ワクチン3回接種2か月後では、それぞれ326.0倍、118.2倍、44.0倍、6.1倍と顕著に上昇した。</p>			

	<p>年齢別では、高齢の入居者においては若齢の職員と比較して中和活性が低いため、抗体応答が弱いことが示唆された。</p> <p>感染歴別では、3回目接種2か月後におけるIgG抗体価および武漢株、アルファ株、デルタ株、オミクロン株 SARS-CoV-2pv に対する中和活性が、感染歴の有る人 (N=12、感染時期：2021年8月：1名、2022年2～3月：11名) がない人 (N=324) よりも1.3倍～5倍高かった。</p> <p>【今後の計画】 (令和4～5年度)</p> <p>引き続き、3回目ワクチン接種5か月後の抗体調査を実施する。</p> <p>種々の変異株に対する抗体の維持期間や、オミクロン株を含むワクチンに対する抗体応答に関する検討が課題である。しかしながら、入所者の退所等により、本研究の対象者数が減少していることから、4回目接種以降の採血が困難となっており、今後の調査方針を検討中である。</p>		
評価結果	評価	課題達成の見込み	研究課題の取扱い
	4.5	4.4	4.9
委員会の主な意見	<p>【コメント】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新型コロナウイルスは、今後も新しい変種などが出現することが予想されるため、特にハイリスクの高齢者におけるワクチン接種の効果や安全性を確認・把握するための研究は、行政研究として重要であり、良い研究成果が得られることが期待される。 ・ワクチン接種の意義を示す有益な結果が得られている。 ・中和活性が感染者の方が高いのは予想どおりであるが確認できたのは意味がある。 <p>【指摘事項等】</p> <ol style="list-style-type: none"> ①中和抗体検査のみならず、SARS-CoV2 に特異的な抗原刺激によるTリンパ球からのγ-IF 放出活性なども確認できると良いのではないかと。 ②ワクチンの効果を評価する上で重要な研究である。感染歴がある人にワクチン接種を行う意義についても検討できればよいのではないかと。 ③感染歴のある人において、3回目接種後にIgG抗体価、中和抗体価が有意に高いことが興味深い。その理由についても可能であれば考察されたい。 ④是非、血清中和抗体価と発症との関係を研究されたい。 ⑤研究の内容は、非常に重要と考えられるが、研究の対象者数が減少していることは、大きな問題である。この問題について解決できる方策を検討することが望まれる。 ⑥接種後の副反応の有無と、抗体価や中和活性との関係性についても検討した結果を示してほしい。 ⑦接種が始まっている新しいオミクロン株に対するワクチン接種の効果も明らかにしてほしい。 ⑧3回目接種5か月後の抗体価に興味がある。また、オミクロン株ワクチンに対する抗体反応も検討していただけるとありがたい。 ⑨4回目接種後のサンプルもn数が少なくてもいいのでできるだけ調べてほしい。特にオミクロン用のワクチンに関して。 		
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)	<ol style="list-style-type: none"> ①ご指摘のとおり、中和抗体のみならず、SARS-CoV2 に特異的な抗原刺激によるTリンパ球からのγ-IF 放出活性など、細胞性免疫についても確認できると大変良いと思われる。しかしながら、これまで、血液検体は血清のみで、末梢血単核球を単離していないため、今後の検討課題と考える。 ②感染歴の有無と、ワクチン接種後の抗体価の推移について、丁寧に解析したい。 ③ご指摘のとおり、感染歴のある人における3回接種後の高い抗体価の理由を示すように 		

努めたい。

- ④ご指摘のとおり、ご協力者へのフォローにつとめ、ワクチン接種後の発症に関する情報を得て、抗体価と発症との関係を解析したいと考える。
- ⑤⑦⑧⑨高齢者施設を対象としたコホート研究であるため、ある程度対象者数が減少することは、やむを得ないと考える。しかしながら、本年9月に、オミクロン株由来ワクチンの追加接種が始まり、高齢者における集団免疫や個人の免疫応答を解析することが重要となるため、4回目接種や、オミクロン株由来ワクチン接種の効果に関する調査について、調査協力者および施設に対しお伺いし、調査を継続できるように努めたい。
- ⑥ご指摘を受け、ワクチン接種後の副反応の有無と、抗体価や中和活性との関連性についての結果を、示してまいりたい。

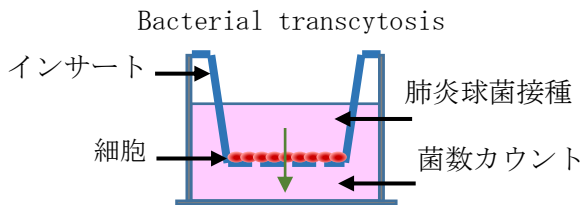
No.	4	課題名	富山県内新型コロナウイルス感染症患者からのウイルス分離解析	
区分	中間評価	研究期間	令和3～4年度	
研究計画概要	<p>【研究概要】 新型コロナウイルス感染症は、呼吸器系ウイルスである SARS-CoV-2 が原因であるために、鼻腔および鼻咽頭付近でウイルスが検出される。現在、ウイルスの PCR および抗原検査等を行うために、被験者の鼻腔もしくは鼻咽頭ぬぐい液、および唾液が採取されて解析が行われている。ただ、こうした検体中にどれくらい感染性のあるウイルスが存在しているのかは不明な点が多い。先行研究において、鼻腔・鼻咽頭ぬぐい液検体においては効率よくウイルスが分離されたものの、唾液検体からは分離できないものが多かった。</p> <p>本研究では、新型コロナウイルスの PCR 検査のために衛生研究所に持ち込まれた鼻腔・鼻咽頭ぬぐい液と唾液の臨床検体を用いて以下の研究を行い、鼻腔・鼻咽頭ぬぐい液と唾液中のウイルスの感染性の違いについて明らかにする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 鼻腔・鼻咽頭ぬぐい液と唾液のウイルスゲノム量別（Threshold cycle (Ct)値）の分離効率の比較および株別分離効率の比較。 2. 感染歴・ワクチン接種歴のない人から採取した鼻腔・鼻咽頭ぬぐい液と唾液に濃度既知のウイルスを添加して作成した模擬検体における、検体種別の分離効率の比較。 3. 抗原検出イムノクロマト法（簡易キット）での陽性率とウイルス分離効率の比較。 4. （令和4年度より）唾液中成分とウイルスの感染効率の関係について。 			
	<p>【研究計画の進捗度・達成度】 達成度：研究計画全体の70%</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 鼻腔・鼻咽頭ぬぐい液（252 検体中 110 検体分離可、分離率 43.6%）と唾液（192 検体中 33 検体分離可、分離率 17.1%）では、唾液の分離率が有意に低いことが分かった。また、株別（武漢株、デルタ株、オミクロン株）で比較しても同様の結果となり、株間の比較では鼻腔鼻咽頭ぬぐい液・唾液共にオミクロン株が他の株に比べ分離率が有意に低くなった。 2. ウイルスが 10²コピー数のとき、模擬唾液検体が、模擬鼻腔鼻咽頭ぬぐい液と比較して有意に分離率が低くなり、臨床検体を使った実験結果を支持する結果となった。 3. 分離できた検体（40 検体中 34 検体、陽性率 85.0%）の方が、できなかった検体（41 検体中 11 検体、陽性率 26.8%）と比較し抗原キットで陽性になる割合が有意に高いことが分かった。検体種による差はなかった。 <p>【今後の計画】 （令和4年度） 鼻腔・鼻咽頭ぬぐい液と比べて唾液からのウイルス分離効率が低いことが分かったので、唾液中のどの成分が分離効率の低さに関わっているか確かめる。そのために唾液中で多いとされている、ラクトフェリン、カテリシジン、ムチン、アミラーゼなどに関して、シュードタイプウイルスを用いた細胞への感染性の差から評価する。</p>			
評価結果	評価	課題達成の見込み	研究課題の取扱い	
	4.6	4.5	5.0	
委員会の主な意見	<p>【指摘事項等】</p> <ol style="list-style-type: none"> ①オミクロン株では、鼻腔・鼻咽頭ぬぐい液と比べ、唾液からのウイルス分離効率が低いことは、興味深い知見である。そのメカニズムについて解明され、もし、ウイルスが細胞に接着あるいは侵入（エントリー）する際に、それを阻害する物質が唾液中に存在するのであれば、新しい予防法の開発に繋がることが期待される。 ②株により分離率に差が生じる理由についても明らかにする必要があるのではないかと。 ③唾液中にウイルス増殖阻害作用があることが示唆された点は興味深い。得られた知見をも 			

	<p>とに、感染メカニズム（飛沫による感染の寄与など）を考察できないか。</p> <p>④地衛研にふさわしいウイルスサーベイランスの基盤となる研究と思う。是非成果を英文誌などに公表されたい。</p> <p>⑤ウイルスの分離効率を低下させる成分について、解明していくことが望まれる。</p> <p>⑥オミクロン株が他株に比して、ウイルス分離率が低いにもかかわらず、ヒトにおいて二次感染しやすいという事実は興味深い結果である。高い感染性はウイルスそのものの特性と考えればよいのか。</p> <p>⑦ウイルス活性を抑制する唾液中の成分は、治療につながる可能性もあり更なる解明を期待したい。</p> <p>⑧唾液中のウイルス増殖阻害作用はどの成分に由来するのか、ぜひ教えてほしい。</p> <p>⑨興味深い研究である。オミクロンの分離率が低い理由は何か？細胞株による感受性の違いなどは関係ないか。唾液で阻害物質があるとしたら面白いのでぜひ追及してもらいたい。ただしウイルスが細胞に吸着するのを阻害する非特異的な吸着阻害のルールアウトをお願いしたい。</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>	<p>①⑤⑦⑧唾液中にウイルス感染を阻害するような物質が存在するのか、唾液の主な成分となる各種物質を <i>in vitro</i> での実験で解析したいと考えている。</p> <p>②株による分離率に差が生じる理由については、今後検討したい。</p> <p>③同一の感染者から唾液と鼻咽頭ぬぐい液が得られて比較できれば、より詳細な解析ができるが、そのような検体は入手が困難なため、検討できていない。今回の結果からは、等量であれば一般的に唾液よりも鼻咽頭ぬぐい液のほうが感染伝播には影響している可能性が考えられている。</p> <p>④できるだけ早く英語論文化できるように努めたい。</p> <p>⑥分離率の差は、ウイルスの特性によるものと考えられる。オミクロン株は、他株に比べて上気道にとどまりやすく、その性質のためにウイルスの細胞への増殖性は低いにも関わらず、ヒトからヒトへの感染伝播力は高いのではないかと予想される。メカニズムまでできれば追及していきたいと考える。</p> <p>⑨オミクロン株は、そもそもウイルスの培養細胞での増殖性は低いために、臨床検体からのウイルス分離率も低くなるのではないかと考えられる。本実験では、ウイルス分離には VeroE6/TMPRSS2 細胞しか用いていないので、細胞株による感受性の違いについては検証できていない。感染阻害のメカニズムとあわせて、今後、検討してみたい。</p>

No.	5	課題名	集団食中毒事例より分離された大腸菌の病原性および細菌学的解析	
区分	中間評価	研究期間	令和3～5年度	
研究計画概要	<p>【研究概要】</p> <p>2021年6月に県内で発生した集団食中毒事例において、原因食品と特定された牛乳および患者便から同一クローンの大腸菌が分離され、病因物質であることが強く疑われた。しかし、本菌は広く知られている下痢原性大腸菌のカテゴリーを決定する典型的な病原因子遺伝子を保有していなかった。本事例を含め、国内では、既存の病原性大腸菌のカテゴリーの典型的な病原因子遺伝子を保有しない大腸菌による大規模な食中毒事例が報告されている。そこで、本菌が当該食中毒事例における病因物質となりうるかを特定するため、以下の細菌学的解析を行った。</p> <p>本事例においては本菌以外の病因物質と推定される細菌は分離できなかった。このため、本菌以外の大腸菌及び大腸菌以外の病原性細菌の関与を検証する目的で、当該食中毒事例患者便を用いたメタゲノムの塩基配列情報の解析を行い、本菌以外の病原細菌の検索を行った。その結果、大腸菌以外の原因菌と推定されるような配列は認められなかった。</p> <p>また、本菌は世界的に評価できる型別法であるMLST (multi locus sequence typing) により ST1380 であることが判明した。同じ ST 型の大腸菌に関する情報を収集したところ、腸管凝集性大腸菌 (EAEC) である可能性が示唆された。そこで、本菌の細胞接着実験を行い、EAEC の接着付着パターンを示すかどうか検証した。その結果、培養細胞への接着は認められたが、EAEC の典型的な接着付着パターンは示さなかった。</p> <p>ゲノム解析の結果、本菌には下痢起因性大腸菌のカテゴリーの典型的な病原因子遺伝子は検出されなかった。しかし、本菌にはゲノム上の <i>glyU</i>、<i>selC</i> 遺伝子近傍に Type III 分泌系^{*1}の病原因子遺伝子群 ETT2 を保有していた。</p> <p>ETT2 には細胞接着に関する因子などがコードされているほか EAEC において凝集付着性を増強すること、尿路感染症大腸菌において血清抵抗性に寄与することなど、細菌の病原性に関与することが判明している (Mol Microbiol 2006 61 338, mBio 2018 9 e01070-18)。</p> <p>従って、本菌の ETT2 が発現しているかどうか確認することは、上述の病原性を本菌が保有する可能性を間接的に示唆すると考えられる。</p> <p>^{*1} Type III 分泌系 (T3SS/TTSS) : 病原細菌の腸管内での定着に関するタンパク質の分泌装置</p>			
	<p>【研究計画の進捗度・達成度】</p> <p>【令和3年度】 60%</p> <p>① 当該食中毒事例患者便のメタゲノムの塩基配列情報を解析したが、大腸菌以外の病原細菌の配列は検出されなかった。</p> <p>② EAEC コントロール株 (KI1407) と比較した細胞接着実験を行い、接着パターンを検証した。その結果、コントロール株のような凝集付着性は観察されなかった。ただし、細胞付着性は確認され、その接着パターンは分散型接着 (DA) に近かった。</p> <p>③ ゲノム解析の結果、本菌には下痢原性大腸菌のカテゴリーの典型的な病原因子遺伝子は検出されなかったが、ゲノム上の <i>glyU</i>、<i>selC</i> 遺伝子近傍に Type III 分泌系 ETT2 の遺伝子クラスター (PAI) を保有していた。</p> <p>【今後の計画】</p> <p>ETT2 が機能している可能性を検証するため、ETT2 に存在する病原性因子の発現について、RT-PCR による mRNA の検出系の構築を行う。</p>			
評価結果	評価	課題達成の見込み	研究課題の取扱い	
	4.4	4.4	5.0	

<p>委員会の 主な意見</p>	<p>【コメント】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒトに病原性を示す <i>E. coli</i> には様々なものが知られており、また既知の病原因子の有無では説明がつかない株も散見されることから、新しい病原因子や病原性発現メカニズムについて基礎的な研究を進めることは、行政研究の観点のみならず科学的にも重要と考えられ、その成果が期待される。 ・新たな病原性メカニズムの解明につながる可能性があり成果を期待したい。 ・県内で発生した事例が、典型的な病原性大腸菌によるものではないことが明らかになった点は意義がある。今後の事例予防のためにも、さらなる解析を進められたい。 ・難しい研究課題であるが、県内で発生した大規模な食中毒の原因を究明するものであるので、粘り強く解明して欲しい。 ・2021年の大規模食中毒事件は、県内の小児科医が関わった事例であり、できるだけ詳細な結果が判明するとありがたい。 <p>【指摘事項等】</p> <ol style="list-style-type: none"> ①動物への感染実験についても進めてほしい。 ②NGS 解析データとさらなるバイオインフォマティクス技術を加えると、さらに種々の分子疫学情報が得られると思う。 ③これまで ETT2 発現大腸菌での食中毒発生事例の報告あるのか。 ④今後この保有大腸菌が病原性を持つかどうかを確認する方法はどのようなものか。動物実験までは困難であろうが、それに代わる <i>in vitro</i> の実験方法があるのか？
<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"> ①当所単独では難しいため、厚生労働科学研究費研究班等での共同研究等を検討したい。 ②厚生労働科学研究費研究班(国立感染症研究所および国立医薬品食品衛生研究所)との共同研究において、さらにゲノム解析を行う予定である。 ③ETT 分泌系は完全に機能する遺伝子群を保有する株から、一部の遺伝子を欠損している株など大腸菌に広く分布している。食中毒由来の 0157 堺株などで、不完全な ETT2 遺伝子群を保有しており、その一部が発現していることが報告されている。 ④現時点で統一された方法はない。機能する ETT2 分泌系は腸管凝集性大腸菌、尿路感染症大腸菌等で、また、一部の ETT2 遺伝子のみ機能している ETT2 分泌系は 0157 で確認されており、ETT2 分泌系による病原性はこれらの病原性大腸菌ごとに異なると考えられる。また、現在、動物実験に代わる ETT2 分泌系の病原性を確認できる方法は報告されていない。しかし、鳥病原性大腸菌 APEC について ETT2 遺伝子を欠損した株と病原性に関する動物実験結果が報告されている (Com. Immun. Microbiol. Infect. Dis. 79, 101722, 2021 および Microbial. Path. 161, 105261, 2021)。本研究では、今回の食中毒由来株の病原性に ETT2 遺伝子群が関与しているかどうか確認することがまず重要であると考えている。

No.	6	課題名	高侵襲性肺炎球菌の <i>in vitro</i> における基礎的検討		
区分	中間評価	研究期間	令和2～5年度		
研究計画概要	<p>【研究概要】 肺炎球菌は主要な呼吸器病原菌であり、小児、成人においてしばしば侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) を起こす。菌表層の莢膜ポリサッカライド (cps) は最も重要な病原性因子であり、その血清型を決定する抗原でもある。血清型により本菌の侵襲性は大きく異なるがその機序は十分に解明されていない。成人 IPD の臨床解析から、血清型 10A, 23A が髄膜炎のリスクが高く、また血清型 12F も高侵襲性であることが示唆されている。そこで本研究では、特定の血清型の肺炎球菌の侵襲性の程度を評価する基礎的検討として、<i>in vitro</i> 培養細胞系を用いて検討した。</p> <p>【研究計画の進捗度・達成度】 【進捗度・達成度 40%】 患者の臨床データから高侵襲性 (血清型 12F, 10A, 23A) および低侵襲性 (血清型 3, 19A) と想定される肺炎球菌を用いて、培養した細胞 [ヒト血管内皮細胞 (HUEhT-2)、ヒト鼻腔上皮細胞 (HNEpC)、脳微小血管内皮細胞 (TY09 細胞)] に接種し、経細胞間移動能 (bacterial transcytosis; BT) を評価した。その結果、HUEhT-2 > HNEpC > TY09 の順に BT (%) が高かった。また、血清型 3 では BT (%) が低かったため、細胞の種類、血清型によって、BT (%) が異なる可能性が示唆された。また、TY09 で BT (%) が最も低かった所見は、Blood-brain CSF barrier の透過率が低いことを示唆している可能性が考えられた。また、TY09 を用いて、肺炎球菌の細胞内侵入能 (bacterial invasion; BI) を評価した結果、BT と BI は正の相関を示したため ($r = 0.77$)、肺炎球菌の経細胞間移動能は、細胞内への侵入能が重要な役割を担っていると示唆された。</p> <p>【今後の計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> 各種細胞について、肺炎球菌の細胞に対する BI を血清型別に評価する。 cps 遺伝子欠損株、または肺炎球菌の膜孔形成毒素であるニューモリシンをコードする ply 遺伝子欠損株を用いて BT、BI を評価し、肺炎球菌の侵襲性におけるこれらの病原因子の役割を解明する。 				
評価結果	評価	課題達成の見込み	研究課題の取扱い		
	4.6	4.6	5.0		
委員会の主な意見	<p>【コメント】</p> <ul style="list-style-type: none"> 肺炎球菌の中で、高侵襲性を示す株についてそのメカニズムを解明しようとする点で科学的かつ医学的に重要な研究である。もし、高侵襲性株で、例えば粘膜上皮の tight junctionなどを破壊する新規病原因子 (酵素など) が発見されたら、科学的にも大きな成果となる。なお、同じ血清型で低侵襲性株と高侵襲性株があるようなら、それらのメタゲノム解析などによる比較解析も高侵襲性のメカニズムの解明に貢献することが期待される。 基礎的な研究テーマであり、難易度は高いが、重要な研究であるので、引き続き継続し、目的を達成することが望まれる。 血清型による臨床像の違いを、培養細胞系において検討し、侵襲性の機序を明らかにす 				



	<p>る有意義な研究成果と評価したい。</p> <p>・実験系にとっても興味をおぼえた。かなり良い内容の論文が書けるものと期待している。</p> <p>【指摘事項等】</p> <p>①血清型の違いにより invasion 能に差がでた場合、そのメカニズムについて明らかにしてほしい。</p> <p>②脳微小血管内皮細胞を用いた場合、Invasion と Transcytosis との間で正の相関が得られているが、鼻腔上皮細胞、血管内皮細胞でも同様の傾向が得られるか興味深い。</p> <p>③肺炎球菌の病原性に関する基盤研究として、高く評価する。結果がまとまったら、英文誌に是非公表されたい。</p> <p>④このような研究は他にはされていないのか。</p> <p>⑤低侵襲性のなかで、3 と 19A ではかなり BT が違うが、どこにその違いがあるのか？概ね、低侵襲性のものは高侵襲性のものに比べて病原性が低いといえるのか？</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>	<p>①invasion 能について、血清型により差があるかどうか、また、そのメカニズムについても詳細に検討していきたい。</p> <p>②今後、鼻腔上皮細胞、血管内皮細胞を用いて検討していきたい。</p> <p>③詳細なメカニズムが解明できれば、英文誌に投稿したい。</p> <p>④類似の研究報告はあるが、病原性との関連については解明されていない。</p> <p>⑤現時点で血清型や菌株によって BT に差が出る理由についてはわかっていないので、病原性との関連についても不明である。今後、血清型を決定する cps 遺伝子以外の因子についても着目して、検討を進めていきたいと考えている。</p>

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	中間評価	研究期間	令和2～4年度	
研究中間報告概要	<p>【研究概要】 [背景] 自然毒による食中毒は例年、発生件数は少ないものの、ここ6年間（H27～R2）で毎年死者が発生しており、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、科学的情報を提供して原因食品を究明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>[研究計画] 自然毒による食中毒事例が多い高等植物を対象に、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。 また、簡便に測定できる試料処理方法を確立し、食中毒発生時に迅速な対応が可能となるような検査法の整備を行う。</p> <p>【研究計画の進捗度・達成度】 [実施内容] 令和2年度：自然毒による食中毒事例が多い高等植物（スイセン、イヌサフラン、バイケイソウ、チョウセンアサガオ、トリカブト、ジャガイモ、アジサイ、ツキヨダケ）の毒成分を対象に、高速液体クロマトグラフタンデム質量分析装置（LC/MS/MS）による分析条件を作成した。 令和3年度：食品試料の前処理法を検討した。 参考法を基に、複数の抽出溶媒、精製カラムを比較検討し添加回収試験を行った。また、実試料（有毒植物）についても前処理条件（抽出溶媒、固相）を変えて毒成分の測定を行った。これらの結果を踏まえ、試料の前処理法として参考法を採用することとした。 進捗度 70%</p> <p>【今後の計画】 ・採用した試験方法を用いて、食品試料（ゆで野菜、油炒め、煮物等の調理食品）への添加回収試験を行い、回収率と測定精度を確認して試験法の評価を行う。 ・食中毒発生を想定して、有毒植物を煮る、炒める等の調理を行った模擬食品について自然毒成分を測定し、加熱による変化や水分への移行等のデータを得る。さらに、これら食品を人工胃液で消化した試料についても測定を行う。これらの結果から実際の食中毒発生時において自然毒成分が検出可能な検体の確認を行う。</p>			
評価結果	評価	課題達成の見込み	研究課題の取扱い	
	4.5	4.5	5.0	
委員会の主な意見	<p>【コメント】 ・有毒植物やキノコ類などによる食中毒が後を絶たずに発生していることから、植物性の有毒成分を一斉に分析する試験検査法の構築や改良は、行政研究として重要なテーマである。LC/MS/MSの分析条件を考案し、また、試験の感度を上げるため添加回収試験の条件検討や試料の前処理方法なども検討しており、研究に進捗が見られている。今後は調理条件や胃液の影響などについても検討が予定されており、その成果が期待される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ニーズが高い研究であり成果を期待している。 ・食中毒の原因となる複数物質を迅速に明らかにできる方法であると考える。 ・計画どおり食中毒発生を想定したデータを蓄積して、実用性のある分析法を確立するこ 			

	<p>が望まれる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・食中毒発生時に、迅速かつ簡便で、多くの成分を一斉に分析できる試験検査体制の構築に結びつく成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トリクロロ酢酸の添加は、固相抽出分離時に効くことが示されているが、その理由についても考察してほしい。 ②トリクロロ酢酸の添加は、抽出時には不要であることから、メタノールのみで抽出し、固相抽出分離前に代替薬品を添加することで同様の効果が得られるか検討してみたいか。 ③固相抽出剤の種類とそれによる抽出機構についても検討してほしいか。 ④高度機器である LC/MS/MS を駆使し、自然毒の網羅解析に挑戦していることを高く評価する。結果がまとまったら、是非学会などに発表されたい。 ⑤一斉分析法は今後必要性が高い。もし良い方法が見つければ全国で共有できるようにしてほしい。期待している。
<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今回の検討は、他県の地方衛生研究所が開発した前処理方法を当所に導入するにあたっての事前確認である。ここで使用している固相カラム (Agilent Captiva EMR-Lipid) はサイズ排除と疎水性相互作用を組み合わせ、枝分かれのない炭化水素鎖と相互作用し、高い選択性で脂質を除去する。自然毒成分の多くは塩基性アルカロイドで、トリクロロ酢酸を添加し酸性にすることでイオン型に解離するため、固相抽出時に充填剤に吸着せず回収されたものと推測している。 ②今回測定した実試料は植物単体であったが、搬入される検体は魚や肉等を含む炒め物や煮物等の調理食品である可能性もある。トリクロロ酢酸は生物試料の徐タンパクに一般的に使用されており、精製の一部として徐タンパクを目的にトリクロロ酢酸を抽出時に一律に添加することを考えている。 ③今回使用した固相カラムはコンディショニングや洗浄が不要で、試料溶液を通過させるだけで脂質等の試料成分を除去でき、かつ、多成分の目的成分を回収して測定が可能なことから、食中毒検査で多成分の迅速測定を目的として選択している。現在選択したのは今回の検査目的に十分使用可能であり、他の種類の使用は現時点では考えていない。今後、異なる自然毒成分への対応で必要になった場合には検討課題にしたい。 ④⑤結果がまとまった時点で公表し、他の地方衛生研究所等と情報共有したい。

No.	8	課題名	GC/MSMS による食品中多成分残留農薬一斉分析法の検討	
区分	中間評価	研究期間	令和3～4年度	
研究中間 報告概要	<p>【研究概要】 食品中に残留する農薬等のポジティブリスト制度により、現在約 800 種類の農薬が測定対象となっている。これに伴い、厚生労働省は効率よく検査を実施するため、GC/MS や LC/MS による一斉分析法を通知した。 当所でも、これまで GC/MS を測定に使用して約 110 成分の一斉分析を行ってきたが、今回、より選択性が高く高感度なガスクロマトグラフタンデム型質量分析計 (GC/MSMS) が導入された。これまでより多くの農薬についての測定が可能になると期待されるが、試料成分 (マトリックス) による定量性への影響が大きな問題となる。 本研究では、当所における GC/MSMS による一斉分析法の確立を目的とし、上記問題の解決のため、試料測定段階と試料処理行程の 2 行程について、農薬の回収率の向上とマトリックス成分の効率的な除去の方法について検討をおこなう。</p>			
	<p>【研究計画の進捗度・達成度】 令和3年度実施内容 二つの課題に分けて分析法の検討を行った。</p> <p>① マトリックス効果による異常回収率の発生削減 GC を用いた農産物の残留農薬試験では、測定液中の試料成分 (マトリックス) の影響により、異常な回収率 (多くは増感効果) が問題となることが知られており、これを回避するために様々な方法がとられている。その一つに、近年、疑似マトリックスとしてアナライトプロテクタント (Aps) を標準液や試料液と共注入する方法があり、高い有効性が報告されている。今回、当所では、まだあまり検討報告例のない脂肪酸ミックス (SFA10mix) に着目し、数種の野菜・果実を用いた検討を行った。注入量・注入方法なども併せて検討したところ、上記 Aps や当所の従来からの採用法 (マトリックス添加標準液法) と同等以上の有効性があることが確認できた。</p> <p>② 試料農産物からのマトリックス成分の効率的な除去 試料精製におけるマトリックス成分を除去する方法として、当所でも採用してきた固相カラム精製法や分散法など様々な手法が報告されている。近年発表された多層固相カラムについての報告例はまだあまり無い。そこで、その利用について、複数の農産物を用いて検討を行った。その結果、240～300 成分の一斉分析が可能であることが分かった。また、当所の従来法よりも処理時間が短縮でき、処理に要する溶媒量も少なく、その有効性が確認できた。</p> <p>①②の結果を基に検査業務に使用できる測定法を作成し、代表的な野菜・果実を用いて妥当性評価を行い、標準作業書の作成を行った。 進捗度: 95% (令和3年度分として) 進捗度: 95% (令和3年度分として)</p> <p>【今後の計画】 残留農薬分析で最も大きな課題はマトリックス効果である。その原因としては、作物が異なっても共通の成分であるモノアシルグリセロール、トコフェロール、ステロール等が試料液に残留する結果であると考えられている。 今回、試料からの農薬成分の抽出精製のため多層固相 (3層固相、4層固相) カラムを用いて検討を行ってきた。その中で、脂肪を多く含む作物 (玄米) やある特定の色素を多く含有する作物については4層固相カラムでの回収率が良い傾向であった。そこで、この現象についてより詳細に検討を行うことで、作物の違いによる3層固相カラムと4層固相カラムの使い分けを明確にするための有用な情報を得、今回作成した試験法の更なる改善につなげる。</p>			

評価結果	評価	課題達成の見込み	研究課題の取扱い
		4.5	4.5
委員会の 主な意見	<p>【コメント】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ LC/MS/MS を用いて食品中に残留する主要な多数の農薬を一斉に検出する試験法におけるマトリックス効果や試料中からのマトリックス成分の効率的な除去などの条件検討に関する研究であり、試料中に含まれる脂質や色素成分などの違いにより3層固相カラムと4層固相カラムのどちらが適しているかなどの条件検討は、行政研究としても重要である。 ・ ニーズが高い研究であり成果を期待している。 ・ 多層固相カラムの使用は、分離の迅速性には有用であると考えられるため、使い分けを含め、さらに検討を進めていただきたい。 ・ 理論的なカラムの選択により、一斉分析法がドラスティックに改善されている。極めて有用な手法論と思う。本法を取り入れた公定法の改変に向かい、国内で汎用されることを期待している。 ・ 食品中残留農薬一斉分析において、従来法に比較して、迅速かつ効率的に分析できる方法を確立したことは評価したい。 <p>【指摘事項等】</p> <ol style="list-style-type: none"> ①No. 7 の研究課題も同様だが、各自治体の科学捜査研究所や警察庁の科学警察研究所などでも各種の毒類や農薬類の検査や分析を実施していると思われるので、可能であれば、それらとの情報共有や技術交流などを検討されても良いのではないか。 ②他の地方衛生研究所とも協力できるところは協力したらよいのでは。 ③GC/MSMS におけるマトリックス効果が生じる理由と、疑似マトリックス添加による改善の理由（疑似マトリックスを添加してマトリックス過多の状態とし、見かけの感度を低下させて一定化している、という理解でよいか）とについて明確にすると、効率的な疑似マトリックスの探索に有用であると考えます。 ④十分な成果をあげることができたので、可能であれば学会発表等を行うことが望まれる。 ⑤評価委員会でも意見が出ていたが、実際の現場での迅速性が大切だと思う。 ⑥課題 No. 7 同様、今後必要性の高い研究だと思う。コストパフォーマンスや、時間節約についてはどうか。 		
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)	<ol style="list-style-type: none"> ①②④今後、学会や地方衛生研究所の理化学部門の協議会等の場を通じて情報交換をし、更に検討を続けていきたい。(課題No. 7についても同様に考えている。) ③マトリックス効果の生じる理由や疑似マトリックスによる抑制効果の理由を明確にすることは、現実的にはかなり難しいと考える。しかし、疑似マトリックスを添加することで改善される成分、されない成分について系統づけていくことができれば、効率的な疑似マトリックスを探索することができると考えており、今後も検討を続けてまいりたい。 ⑤まだ、データの整理が追いついていない状態であるが、軌道に乗れば、従来よりも迅速に検査を行えるようにできると考える。 ⑥測定対象農薬数が増加したため、当所従来法と単純に比較はできないが、精製に使用する固相や溶媒の種類と量を考えてもコストパフォーマンスは良くなっていると思う。処理に要する時間については、半分まではいかなくとも、かなり短縮できていると考える。 		