

平成27年度研究課題の外部評価結果報告

○ 目的

衛生研究所が実施する研究課題に対して、研究計画の適正な評価を行うことにより、課題の設定、計画の立案と実施方法、成果の活用等について、よりよい方策を見いだすとともに、評価結果を公表することにより衛生研究所の研究活動について広く県民の理解を得ることを目的として、外部評価委員による評価を実施しました。

○ 外部評価委員

- 委員 金澤 秀子 慶應義塾大学薬学部教授（専門分野 分析化学等）
委員 丸山 総一 日本大学生物資源科学教授（専門分野 感染症等）

○ 評価項目

	事前評価	中間評価	事後評価
評価項目	研究の必要性・緊急性	研究の進捗状況	研究目標の達成度及び成果
	研究の独創性・新規性	研究計画の妥当性	研究成果の発展性・応用性
	研究計画・研究体制の妥当性	研究体制の妥当性	研究成果の水準
	技術的達成可能性	今後の課題及び将来展望	
	研究成果の展開と反映	研究成果の展開と反映	

○ 評価方法

平成 28年度経常研究として提出された新規研究 4課題の事前評価、継続研究 5課題の中間評価及び平成26年度終了研究 2課題の計11課題について、所内研究課題評価委員会(内部委員 9名)で評価を行い、評価委員会としての助言・指導を実施しました。それに対する研究員の意見を確認後、所として研究計画の見直し等を実施しました。

また、新規研究4課題については、成果の県政策及び行政現場での活用推進を図るため、本庁事業課の助言・指導等を受け計画書を作成しました。

さらに、これら経常研究11課題について、外部評価委員による評価を受け、その助言等に基づき所としての対応を決定しました。

○ 研究課題概要、評価結果及び衛生研究所の対応

1事前評価(4課題)、2中間評価(5課題)、3事後評価(2課題)

1 事前評価			
No.	担当部	研究課題	研究期間
1	微生物部 細菌・環境生物G	感染性胃腸炎患者からの原因菌の検出及び病原因子の解析に関する研究	28～30
	概要	H22年～27年度に実施した経常研究に引き続いて協力医療機関から感染性胃腸炎患者便の提供を受け、感染性胃腸炎の原因細菌（下痢原性大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター等）の分離をする。加えて、下痢原性大腸菌については分類指標となっている病原因子を、その他の病原菌についてはそれぞれの病原因子の関連遺伝子を検出し、保有状況を調査し、過去に分離された菌株との比較を行う。	
	外部委員による 総合コメント	<ul style="list-style-type: none"> 本研究は感染性胃腸炎患者や食中毒患者から分離された病原菌の病原因子を解析する研究です。県民を食中毒など健康被害から守り、食の安全・安心を担保する上で重要な研究であると思われます。 発生件数が増加している感染性胃腸炎の原因菌の検出と原因が不明な下痢原性大腸菌の遺伝子解析も含めた病原因子の解明は、県民の健康を守り、感染症予防につながる有意義な研究と考えます。 	
	衛生研究所の対応	本研究で検出する病原因子は、毒素産生性、細胞付着性、腸管侵入性などを予定しております。調査の過程で、対象とする病原因子を追加するべきかについても検討していきたいと思っております。また、本研究で得られる、感染性胃腸炎原因菌の病原因子についての解析の結果を、今後の感染症対策に役立てていけるよう、研究を進めたいと思います。さらに、病原因子の保有状況と実際の臨床症状とを比較することで、病原性の解明につなげられると考えております。	
	理化学部 食品化学G	畜産食品中のβ作動薬一斉分析法に関する研究	28～30
	概要	近年、動物用医薬品であるβ作動薬を、肥育目的で違法に使用したことが原因の中毒事例が各国で報告されている。国内では毒性の強いクレンブテロールが、豚肉等を対象に不検出基準が設定されており、検疫所では平成21年よりモニタリング対象物に指定しているが、海外では類縁物質の不正使用も報告されている。また、ラクトパミンは米国や豪州で成長促進剤として牛や豚に使用されている。そこで輸入畜産物の検査対応の強化を目的に、クレンブテロールに類縁物質を加えたβ作動薬について、迅速で簡便な一斉分析法を確立する。また、確立した手法を用いて、流通畜産食品を調査し、β作動薬の汚染実態を把握する。	

2	外部委員による 総合コメント	<ul style="list-style-type: none"> 海外で報告のあった肥育目的で使用された毒性の強いクレンブテロール等のβ作動薬の一斉分析法を確立し、国内の市販流通食品への残留を調査する研究は県民の食生活の安心安全のために必要かつ緊急性を要する重要な研究であると考えます。 家畜に使用されている動物薬であるβ作動薬の一斉分析法を開発する研究です。多くの畜産食品が輸入され、家庭で食されているので、それらの安全性を評価し、県民に対する食の安全と安心を担保する上で有用な研究であると判断いたします。 		
	衛生研究所の対応	<p>輸入食品および国産畜産食品の安全性確保のため、緊急性の高い課題であるという御評価を受け、速やかに効率的な研究を進めていきます。抽出法の検討、特にマトリクスの影響の除外等を効率的に検討し、行政検査に反映できるような分析法の確立を目指します。3年間の効率的な研究計画を立て、できるだけ多くの国、畜産食品を対象に実態調査を進めていけるように努めます。</p>		
3	理化学部 薬事毒性・食品機能 G	化粧品に配合される防腐剤成分の分析法に関する検討		28～29
	概要	<p>化粧品に防腐目的に配合される代表的な成分にパラベンがあるが、消費者によっては、アレルギーを引き起こす懸念があるとして注目されてきた。医薬品医療機器等法により、配合する場合は表示が義務付けられており、化粧品基準では、パラオキシ安息香酸エステル及びそのナトリウム塩の合計量として最大配合量が規定されている。健康被害の未然防止のためには製品の適正な品質管理と法令遵守が必要であり、当所では従来より化粧品の品質確保を目的とし、薬務課から依頼を受けて収去化粧品中のパラベンを含む防腐剤成分の分析を行っている。</p> <p>化粧品中の防腐剤の分析方法は衛生試験法注解や所報に記載があるが、衛生試験法の方法では分析に長い時間を要すること、また、所報記載の方法では13成分中イソブチルパラベンとブチルパラベンのピークが十分に分離していないため、特異性に乏しいという問題点がある。また、6種類あるパラベンのPDAスペクトルの形状が酷似しているため、ピーク保持時間のみで同定するしかない状況であり、既報の方法の他、異なるカラムを用いた分析条件でも保持時間の一致を確認する必要があると考えられる。</p> <p>そこで、分析カラムや機器条件の検討及び妥当性確認を行い、新たな分析法を確立することで、信頼性確保の向上をめざし、化粧品の品質確保に役立てる。</p>		
	外部委員による 総合コメント	<ul style="list-style-type: none"> 化粧品中に配合される防腐剤のHPLC-PDA法による一斉分析法により市販化粧品の実態調査し、その結果を学会や論文等で情報提供することにより、化粧品の品質確保に貢献し、県民の安心安全な生活に寄与できるものと考えます。 今や化粧品は老若男女が使用しており、その一方で化粧品による健康被害も報告されています。その化粧品に含まれる防腐剤を効率的に検出するための有用な基礎研究です。 		
	衛生研究所の対応	<p>健康被害の未然防止のため、適正な配合量、成分表示が重要であることから、迅速で効果的な分析法の開発に努め、できるだけ多くの化粧品を対象にしたいと思います。既に報告されている化粧品中の同様の対象成分の分析法の報告内容を参考にしつつ、前処理法や機器分析の中に独創性を取り込めるよう努力したいと思います。また、化粧品中の防腐剤成分の分析法の開発と検討結果の論文作成を目指し、今後も努力して参りたいと思います。</p>		
4	理化学部 生活化学・放射 能G	新たに水質管理目標設定項目の対象となった農薬に関する研究 ～分析法の確立と浄水処理における挙動～		28～30
	概要	<p>水道の水質基準体系において、農薬類は水質管理目標設定項目に設定されている。平成25年4月より農薬類の分類が見直された。この見直して新たに追加された農薬類には、分析方法、水源における存在実態、環境中での挙動、浄水処理過程における挙動等に未解明な部分が多い。これらの農薬類について、分析法の検討を行う。確立された分析法について水道水、原水等の実試料を用いて妥当性評価を行うとともに、県内水道水源の河川における汚染実態および浄水処理における挙動を解明する。</p>		
	外部委員による 総合コメント	<ul style="list-style-type: none"> 水道水質検査における農薬類の見直しにより、新たに追加された農薬類を含む水道水中残留農薬の一斉分析法の確立は、県民の安全で安心な飲料水の供給に貢献する重要な研究であると考えます。 県民が毎日利用する水の農薬汚染の実態調査とその浄水処理に関する研究で、県民が安心、安全な生活を営む上で重要な研究であると思われます。 		
衛生研究所の対応	<p>河川水中における存在実態の把握や挙動の解明が十分ではない新規農薬類について分析法を確立し、実態調査による河川水の実態調査と浄水処理過程における挙動の解明に努めます。また、河川の上流から下流域にかけて本流、支流及びその合流点に採水地点を設定した実態調査を行うとともに、河川の周辺利用状況等の把握に努めます。さらに、研究計画で設定した新規農薬の他、水道水質における最新の動向の把握に努め、注目を浴びている新たな農薬やその分解物等についても情報の収集を行います。</p>			
2 中間評価				
No.	担当部	研究課題		研究期間

1	微生物部 細菌・環境生物G	ヒトスジシマカの生息状況と感染症対策に関する研究	26～28
	概要	<p>アジアやアフリカで流行が散見されているチクングニア熱は、蚊が媒介する疾病で、ネッタイシマカとヒトスジシマカがその媒介種として知られている。従来、ネッタイシマカが主な媒介種であったが、近年ヒトスジシマカに感受性の高い変異株が見つかり、ヒトスジシマカが媒介したと考えられる流行がアジア、ヨーロッパで増えている。ヒトスジシマカは日本でも一般的に見られる蚊（ヤブカ）であり、流行地から日本に感染蚊が侵入することによって在来の蚊に感染が広がることが懸念されている。また、チクングニアウイルスの感染環は人と蚊から成り立っており、2008年以降毎年輸入症例が見られていることから、流行地で感染して日本に入国した人の血を在来の蚊が吸血して国内感染が起こることも懸念されている。しかし、日本国内においてこれまでヒトスジシマカが感染症の媒介種として重要視されてこなかったことから、神奈川県域内の市街地などに発生しているヒトスジシマカの密度やウイルスの保有状況のデータが無く、成虫を緊急に駆除する必要があるが生じた場合、作業前に蚊の生息状況を調査する時間が無いため、作業後に駆除の効果を検証することができない。そこで、指標となるような生息状況やウイルスの保有状況のデータを収集し、駆除効果を検証できるようにする必要がある。</p>	
	外部委員による 総合コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・本研究は、デング熱、チクングニア熱など蚊が媒介する感染症の基礎研究として、県内に分布する蚊、とくにヒトスジシマカの生息状況を調べる研究であり、これらの感染症の予防上重要な基礎データを提供するものと思われます。 ・26年のデング熱の国内感染の発生により、県民の不安も大きいことから、ウイルス保有の結果は貴重なデータであると思います。県内5カ所でのモニタリング調査など継続的なデータ収集により、蚊媒介性感染症の監視を行うことにより、県内の蚊を媒介する感染症対策に貢献するものと考えます。 	
衛生研究所の対応	<p>温暖化といった気候の影響により、蚊の生態に変化が起こる可能性もありますので、現在の発生状況を明らかにするのみでなく、長期的、継続的に蚊の発生状況の調査することによって変化をいち早く捉える体制を作りたいと思います。初年度の採集数が少なかったため、採集地点を増やして採集を進め、28年度は50カ所程度の調査地で蚊を採集したいと考えています。</p>		
2	微生物部 ウイルス・リケッチ アG	下痢症ウイルス遺伝子の検索と遺伝子解析に関する研究	26～28
	概要	<p>現在の下痢症ウイルス（ノロウイルス・サポウイルス・アストロウイルス・ロタウイルス・アデノウイルス等）の検索法の主流はPCRであるが、検出感度が良好でない反応系や対象ごとにPCR試薬や反応条件等が異なり手技が煩雑なため、検出感度、コスト、機器および時間など様々な問題がある。そこで、複数のウイルスを同時に検出する方法であるマルチプレックスPCR法や、SYBER Greenを用いたリアルタイムPCR法等について検討し、効率の良い検査法を確立する。</p>	
	外部委員による 総合コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・食中毒や下痢症の原因となるウイルスには多数ありますが、これらのウイルスの中には培養が難しかったり、培養できないものがあります。それらの遺伝子を同時にかつ迅速に検出する方法を開発することで、県民の健康を守ることができるため重要な研究です。 ・ウイルス性下痢症の原因となる複数のウイルスについて効率の良い検査方法の確立は、食中毒等の大規模な感染症発生時の危機管理や感染症の拡大防止への貢献が期待されます。 	
衛生研究所の対応	<p>下痢症ウイルスの検出をおこなうとともに、ダイレクトシーケンスによる遺伝子解析を継続的に実施していきます。検出感度や特異性について、従来の検出系との相関性を保ちながら、迅速で効率的な検査法を模索していきたいです。また、検査結果を疫学情報とリンクさせて解析したいと思います。さらに、本研究で得られた、神奈川県内におけるウイルス下痢症のデータについては、学会発表や論文による報告等を行い、情報提供していく予定です。</p>		
3	微生物部 ウイルス・リケッチ アG	インフルエンザウイルス流行株のHA遺伝子の系統樹解析	26～28
	概要	<p>インフルエンザウイルスのHA遺伝子は、ウイルス表面に位置し細胞への侵入に関与するタンパクであり、内部タンパクに比べて遺伝子変異が起きやすい特性を持っている。また、HAタンパクはワクチンの主要成分であるため、ウイルス株の遺伝子変異が流行の大きさを左右する場合がある。そこで、ウイルスサーベイランスの過程で得られた株のHA遺伝子について遺伝子系統樹解析を行い、国内外の分離株と比較することにより、神奈川県域の流行ウイルスの遺伝子変異の特徴を把握する。</p>	
	外部委員による 総合コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・インフルエンザウイルスの中には、世界的に流行する株や鳥や人に対する病原性が高いものがあります。インフルエンザウイルスの細胞接着に関わる遺伝子を解析し、その由来を明らかにすることで、ワクチン候補株の選択や県内における本症の予防にも役立つ有用な研究です。 ・インフルエンザ流行株のHA遺伝子の系統樹解析を行い、外国由来等の鳥インフルエンザ疑い例からの分離株についても遺伝子解析しているなど研究は順調に遂行できており、変異と進化状況を把握して今後の流行予測への活用が期待されます。 	

	衛生研究所の対応	年間150株以上の分離株を得ており、その中から解析対象を選定します。解析対象の分離株を選定する資料として、疫学情報も参考にし、分離株の遺伝子解析結果は、GIAID等に登録されている他地域の株情報と比較検討します。現在、遺伝子解析までのタイムラグが課題ですので、解決に向けて努力します。さらに、積極的にデータ収集と情報発信に努めます。	
4	理化学部 食品化学G	食品中に含まれる揮発性化学物質の分析法に関する検討	24～27
	概要	消費者が食品について不安を訴える要因の一つに異臭がある。原因は異物混入、移り香、食品成分そのものから生成したものなど様々である。この様な異臭の苦情では主にヘッドスペース法によるGC/MS (HS/GC/MS) 測定で食品中の揮発性化学物質を検査しており、その検査結果は原因究明及び健康被害防止に有用である。このため検査には迅速さ、精度、定量性が求められている。しかし、食品成分の妨害等の影響があるため、食品毎に検査法の検討が必要で時間がかかり、また多くの場合、定量ができないといった問題点がある。そこで、食品成分のHS/GC/MS測定に対する影響を調べ、これら問題点の改善を図る。	
	外部委員による 総合コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・多種類の化学物質が原因となっている食品の臭気について過去の異臭検査において検出されたが定量が困難であった成分も検討対象とした新たな分析手法を構築することによる、食品中の異臭成分の同定及び原因究明は、食品衛生分野への貢献県民、の県民の安心安全な生活への寄与が期待されます。 ・多様化する食品の中に含まれる異臭の原因となる揮発性化学物質を精度良く検出する方法を開発する研究です。より高感度にまた迅速に検出できる方法を確立し、県民の健康被害防止に役立てていただけることを期待します。 	
	衛生研究所の対応	今回検討している4成分について構築した試験法をもとに、測定可能な対象物質を広げ、異味異臭の原因究明の一助となるよう努めます。異味異臭事例に迅速に対応できるような検査法の構築を目指し、県民の暮らしにおける食の安心安全の支援に努めたいと思います。また、研究結果を学会発表や論文等にまとめ公表していく予定です。	
5	理化学部 食品化学G	健康危機管理に係る緊急時の農薬迅速試験法に関する研究	25～28
	概要	近年、農薬を原因とした有症苦情や野鳥のへい死事例などが散見されており、迅速な原因化合物の特定は、住民の健康被害防止及び安全確保などの健康危機管理上、極めて重要である。このような苦情及び事例の原因究明のため、農産物の残留農薬試験法を利用し、検査を実施してきた。しかしながら、検査対象品及び農薬の種類は多岐にわたるため原因究明に至らないこともあり、多様な検査対象品に適用可能な迅速かつ簡便な一斉試験法（スクリーニング法）の開発が求められている。そこで、健康被害防止の観点から毒性、使用実態及び過去の検出事例等を考慮した優先度の高い農薬を対象に、高度な分析機器を用いた検査法を開発し、原因物質の究明に役立てる。	
	外部委員による 総合コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・農薬が残留基準値より高濃度に残留していることが確認できる方法の確立は、食品をはじめとする健康危機管理対応時の迅速な原因究明に貢献する研究であると考えます。 ・昨今、農作物にはさまざまな農薬が使用されており、また、意図的に農薬が食品に混入された事件などが発生しています。従って、緊急時に多くの農薬を一斉分析できる検査法の開発は重要です。 	
	衛生研究所の対応	構築する試験法は一斉試験法であり、迅速性と簡便性を優先するため、対象加工食品によっては本研究の対象である68種類すべての農薬を性能評価に適合させることができない可能性もあります。しかしながら、これら68種類の農薬は、過去の検出事例等を考慮して選別したものであることから、68種類の中からできる限り多くの農薬に対応した試験法の構築を目指したいと考えています。本研究で構築した試験法に対応できない農薬があった場合には、別途それら農薬に対応した試験法の構築を検討します。さらに、これら研究成果を取りまとめ、農薬が原因と疑われる健康危機管理事例に迅速に対応できるように努力すると共に、学会等への発表も積極的に実施します。	
3 事後評価			
No.	担当部	研究課題	研究期間
	理化学部 食品化学G	食中毒の原因となる化学物質、自然毒に関する研究	24～26

概要	<p>近年、全国的に様々な自然毒や化学物質（テトラミンやヒスタミンなど）による食中毒が発生している。こういった食中毒は、事件数としては全体の1割程度であるが、患者の致死率が高く、また症状も重篤であるものが多いことから、食品衛生上重要な課題の一つとなっている。一方で、こういった食中毒の原因を究明するための検査には、マウス試験法やイオンクロマトグラフ、液体クロマトグラフによる試験法が用いられることが多い。しかしながら、これら試験法には感度の悪いものも多く、食事残品による検査が困難となる場合もある。そこで、高感度かつ微量分析の可能な機器を用いた新たな検査法を開発し、食中毒の原因究明に役立てる。</p>
1 外部委員による 総合コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・食中毒の原因となる化学物質、自然毒の迅速スクリーニング法の確立は、食中毒の原因究明のためにも重要であり、本研究の成果は、学会発表等で公開され、一部既に実践されるなど一定の研究達成度は概ね良好であると判断します。 ・私達の周辺に存在し食中毒の原因となる化学物質や自然毒を感度良く検出する方法を開発する研究です。今後、動物を用いた検査に代わり、化学分析が主流になってくると思われますので、しっかりと確立して欲しいと思います。
衛生研究所の対応	<p>今回試験法を検討した自然毒については、検査手順書の整備を行います。また、テトラミンやキノコ毒など、未実施の自然毒についても、試験法を検討していきたいと考えており、新たな自然毒を対象とした分析法の検討を計画し、実施できるよう努力いたします。また下痢性貝毒については、妥当性評価の実施及び検査実施標準作業所の整備に努めます。今後は、検討した試験法を食中毒の原因究明や行政検査へ活用するとともに、研究成果の論文化や学会などでの積極的な広報に努めます。</p>
理化学部 生活化学・放射能G	<p style="text-align: center;">室内空気を介した飲料水への揮発性有機化合物の汚染に関する研究</p> <p style="text-align: right;">25～26</p>
概要	<p>近年、住宅の高気密化によって揮発性有機化合物（VOC）による室内空気汚染が問題となっている。一方、健康志向や飲料水の安全への関心が強まる中、ペットボトル入りの飲料水の需要が高まっている。ペットボトル入りの飲料水の水源はVOCによる汚染が極めて少なく、採水から密封までがその場で行われるため、使用時に開栓するまで汚染を受けにくいと考えられていた。しかし輸送過程で発生したVOCがペットボトル内に混入し、異臭の苦情となって自主回収を行った事例や、家庭の貯蔵庫での空気からの汚染が原因と思われるペットボトル入りの飲料水の異臭についての苦情の事例があった。そこで、飲料水のVOCへの暴露モデル実験を行い飲料水の保存状態によるVOCの挙動を調べる。さらに、一般家庭を想定した保存環境におけるVOC汚染の状況の検討を行うことにより、異臭の原因の特定、健康被害の防止及び苦情相談業務に役立てる。</p>
2 外部委員による 総合コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・現在広く用いられているペットボトル飲料水へ、パラジクロロベンゼンなど揮発性有機化合物（VOC）が一般家庭の保存環境においても、キャップ部分を通じて未開封の状態でも移行し、異臭等の原因になることを明らかにするなど県民の健康を守るためにも有用な成果をあげたと考えます。 ・過去に発生したペットボトル入り飲料水の異臭事件に端を発した研究です。多くの人に利用されているペットボトル飲料水も、保存状態によってはキャップをした状態でも揮発性有機化合物がボトル内に移行することが解明されました。
衛生研究所の対応	<p>汚染が起きにくいと思われた未開封のペットボトルにおいて、異臭等の原因となるVOCがキャップ部分よりボトル内部に移行することを明らかにできました。長期間暴露実験においては、一般家庭の保存状況を模した条件においても、VOCの移行が異臭等の苦情の原因となりうることを示すことができ、目標を達成することができたと考えます。さらに、他のVOCにおいても同様の汚染が起こりうるのか、容器の材質、ボトルの形状等における汚染状況の検討等が今後の課題であると考えます。異臭混入の原因特定及び健康被害防止に役立つ情報提供を広く行うとともに、研究成果を論文等の形で発表したいと考えます。</p>