

## 平成29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、よりよい方策を見出すために、外部評価委員による評価を実施しました。また、評価結果は衛生研究所の研究活動について、広く県民の理解をえることを目的とし、公表しております。

### ○ 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 高木 敬彦 麻布大学獣医学部教授 (専門分野 公衆衛生学等)

### ○ 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

経常研究について、継続研究 4 課題の中間評価及び平成28年度終了研究 4 課題の計 8 課題について、所内研究課題評価委員会（内部委員 9 名）による評価並びに助言・指導を受け、研究員が研究の進捗状況や達成度について見直しを行い、さらに外部評価委員による評価並びに助言・指導を受け、研究計画の見直し等を行い、今後の方針を決定しました。

### ○ 研究課題概要、評価結果及び衛生研究所の対応

#### 1. 中間評価（4 課題）、2. 事後評価（4 課題）

| 1. 中間評価 |                  |  |       |
|---------|------------------|--|-------|
| No.     | 担当部              | 研究課題   | 研究期間  |
|         | 微生物部<br>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 |
| 1       | 概要               | 平成29年度は、感染性胃腸炎患者糞便計39検体について調査を行った。検出を行った遺伝子は、下痢原性大腸菌の病原因子である10遺伝子(VT1、VT2、LT、ST、invE、eae、bfpA、aggR、afa、astA)を対象とした。3989検体中9検体から下痢原性大腸菌が分離され、病原因子関連遺伝子は6検体から7株検出された。検出された病原因子関連遺伝子は、astA遺伝子が3株、eae遺伝子が2株、S T及びastA遺伝子が1株、astA遺伝子及びaggR遺伝子が1株であった。下痢原性大腸菌からの病原因子の検出に加えて、平成25年から平成29年度に感染性胃腸炎患者から分離されたカンピロバクター30株についてracR遺伝子、virBII遺伝子及びwlaN遺伝子の検出を行っている。さらに、平成25年から平成28年度に感染性胃腸炎患者から分離されたサルモネラ属菌5株についてspvC遺伝子及びinvA遺伝子の検出を実施し解析中である。 |       |
|         | 外部委員による総合コメント    | ・細菌性の感染性胃腸炎に関する研究として、意義あるものであり、その研究成果は今後の対策に寄与するものと期待されます。本法による継続的な調査・研究、さらに複数の細菌に関する同様の研究も行っていたいただき、データの集積に務め、細菌性感染性胃腸炎の実態についても明らかにしてください。<br>・計画通り進んでいるということで、順調であると思います。継続課題であるため、経年的な変化について統計的に解析できるように、さらに検体数を確保することにより、感染性胃腸炎の原因解明が進むことを期待します。   |       |
|         | 衛生研究所の対応         | 今後も感染性胃腸炎患者の検体の確保につとめ、より多くのデータを蓄積することができるよう研究を進めてまいります。新規搬入の検体数の減少については、過去に搬入された検体を検査対象に加えることで補っていきたく考えております。研究期間の最終年度にむけて、検出を行った病原因子関連遺伝子と感染性胃腸炎患者の臨床症状の関係について、相関関係があるのかより詳細な解析を進めていく予定です。さらに、本研究で得られた結果を今後の感染性胃腸炎対策に役立てられるよう、まとめて情報提供していきたく考えております。  |       |
| No.     | 担当部              | 研究課題   | 研究期間  |
|         | 理化学部<br>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 |
| 2       | 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、毒性の強いクレンプテロールが豚肉等を対象に不検出基準が設定されているが、海外では類縁物質の不正使用も報告されている。このため、輸入畜産物の検査対応の強化を目的に、クレンプテロールに類縁物質を加えたβ作動薬の迅速で簡便な一斉分析法を検討する。<br>平成29年度は、抽出溶媒の選定、精製操作の検討を実施し、一斉分析法を確立した。確立した分析法について、豚肉、豚肉加工食品、牛肉、牛肉加工食品を対象として妥当性評価を実施した。β作動薬7種中6種が対象食品すべてにおいて評価が適となった。   |       |
|         | 外部委員による総合コメント    | ・海外でも問題視されているβ作動薬ですので、緊急性の高い研究テーマです。研究計画に沿って順調に研究は行われていますが、他の物質についても妥当性確認を進めていただくと共に、多くの畜産食品を対象にした基礎的な検証も行っていただき、実際の現場で一斉分析が可能な方法の確立を期待します。<br>・海外で食肉などに違法に使用されている報告のあったβ作動薬などの一斉分析法の確立は、海外から多くの畜産製品が輸入されている現在、食の安全性を担保するために重要な研究であり、国内での不正使用も未然に防ぐことにもつながる。   |       |

|               | 衛生研究所の対応   | 国内で不検出基準のあるクレンブテロール、残留基準のあるラクトパミン、ジルパテロールを含むβ作動薬一斉分析法について、抽出・精製の検討を行いました。現在、検討してきた一斉分析法について、豚肉、牛肉および畜産加工食品を対象に妥当性確認を進めています。一斉分析法が確立したのちは、流通食品の安全性確保を目的に、県内に流通している畜産食品についてβ作動薬残留実態調査を行います。  |       |
|---------------|--|--|-------|
| No.           | 担当部  | 研究課題   | 研究期間  |
| 3             | 理化学部<br>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   | 化粧品に配合される防腐剤成分の分析については衛生試験法注解に記載されているが、移動相の調製方法が複雑な上、イオンペア試薬を用いるため平衡化に長い時間を要するという問題点がある。そこで、改良した所報の一斉分析法を用いているが、イソブチルパラベンとブチルパラベンについては、化学構造が酷似した異性体であるため、分離が不十分である。また、これら2成分はスペクトル形状も酷似しているため、信頼性確保のためには別のクロマトグラフィーの分析条件でも確認する必要がある。そこで、既報のODSカラム（オクタデシルシリル化シリカゲル基が修飾されたシリカゲルが充填されたカラム）とは別の分析カラムを用いた機器条件の検討を行い良好な分析法を得た。本条件を用いることで、収去検査や化粧品に起因する苦情といった行政対応に貢献し、化粧品の安全性確保に役立てることができる。 |       |
|               | 衛生研究所の対応   | 化粧品中の防腐剤成分の分析に関して、既存の分析方法では分離が不十分であったイソブチルパラベンとブチルパラベンの分析法の改良を目指し、標準溶液を用いた防腐剤成分における機器分析条件の検討を行い、カラム等の分析条件を変えることで良好な結果を得ることができました。今後は市販製品に適用させることで、実態調査を行いたいと思います。また、今後も化粧品に関して問題となりうる成分や健康被害等の情報の入手に努め、更に有用な分析法の確立を目標とし、行政指導、県民の安全・安心な生活への貢献を目指して参りたいと思います。  |       |
| 外部委員による総合コメント | <ul style="list-style-type: none"> <li>化粧品は直接皮膚に触れるものであり、防腐剤の測定方法を確立した後は実態調査を行うことで、どの程度の影響があるのかを確認してください。本研究は非常に重要であり、その成果は多くの県民の方が日常使用する化粧品の安心・安全の確保に貢献できるものとして大いに期待されます。</li> <li>化粧品中に配合される防腐剤については、最近でも表示違反等が報告されており、健康被害の未然防止のためにも迅速で簡便かつ精度の高い分析法を確立することは大変有用であると思います。</li> </ul>                       |  |       |
| No.           | 担当部  | 研究課題   | 研究期間  |
| 4             | 理化学部<br>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<br>～分析法の確立と浄水処理における挙動～  | 28～30 |
|               | 概要   | 水道水質検査における農薬類の見直し（H25.4）により、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。また、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を調査し、浄水処理における挙動を解明する。平成29年度はLC/MS/MSによる一斉分析法を用い、県央を流れる水道水源河川である相模川における河川水及びそれを水源とする水道水の実態調査を行った。河川水からは測定対象とした約170種の農薬のうち67種の農薬が検出された。新規農薬類の他、出荷状況などから使用実態がないとされていた除外農薬類の一部も検出された。                         |       |
|               | 衛生研究所の対応   | 微量でも水源河川や水道水に大きな影響を与えうる農薬類に関して、多数の農薬類の同時一斉分析法を確立し、迅速な分析を可能とします。実態調査を行うことで県内の水道水源河川や水道水中の存在実態を把握し、結果の公表を通じて安全・安心な飲料水の提供に資することができると考えます。今後、水質管理目標設定項目に新たに選ばれた農薬類についても順次検討を行うとともに、動向が注目される農薬類等についても対応していきます。  |       |
| 外部委員による総合コメント | <ul style="list-style-type: none"> <li>安全・安心な飲料水の確保ため、水源水質の維持は非常に大切です。特に農薬は微量でも生体影響が見られるものもあり、広範囲で超微量分析が必要となることから本研究は重要であり、今後は実態調査を行って結果を公表することにより安全・安心な飲料水の確保に貢献していただくことを期待します。</li> <li>水質管理目標設定項目に示される農薬のうち新たに対象となった農薬も含め精度の良い一斉分析法を確立し、神奈川県内の水道水源河川の農薬汚染の実態調査などに用いることは、飲料水の安全確保のためにも重要な研究である。</li> </ul> |  |       |
| 2. 事後評価       |  |  |       |
| No.           | 担当部  | 研究課題   | 研究期間  |
| 1             | 微生物部<br>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   | ヒトスジシマカが媒介種となることが知られているデング熱、チクングニア熱、ジカ熱などの流行が世界各地で増えている。ヒトスジシマカは日本でも一般的に見られる蚊であり、これらの病気が日本にも侵入し、広がるのが懸念されていることから、地域の生息状況やウイルス保有状況を調査した。<br>県域20市町村の都市公園など174公園で、8分間人おとり法によって蚊の採集を行った。ヒトスジシマカ、ヤマトヤブカ、オオクロヤブカ、キンパラナガハシカ、アカイエカ群が合計1075匹採集された。1回（8分間）の採集で捕獲されたヒトスジシマカは、採集を行った90%以上の公園で10匹以下であった。<br>デングウイルス、チクングニアウイルス、ジカウイルスの遺伝子は、捕獲された全ての蚊（メス）で不検出であった。                                |       |
| 外部委員による総合コメント | <ul style="list-style-type: none"> <li>蚊が媒介する感染症の脅威がある中、これまで不明な点が多かった県内のヒトスジシマカの生息実態についても一部明らかにした本研究は重要であり、今後も県内での協体制を構築しつつ、継続して調査を行っていただき、これからの感染症対策に貢献していただくようお願いします。</li> <li>デング熱事例でもあるように海外から侵入した病原体が蚊を媒介に国内で感染症を引き起こす可能性があり、国内発生に先駆けた本研究の生息状況と病原体保有状況の調査は蚊媒介感染症対策への貢献が大きいと判断します。</li> </ul>            |  |       |

|               | 衛生研究所の対応  | 海外からの感染症病原体や媒介蚊の侵入に備え、県内外の機関と協力体制を構築し、蚊の生息状況調査及び病原体保有調査を継続していきます。   |       |
|---------------|---|---|-------|
| No.           | 担当部   | 研究課題  | 研究期間  |
| 2             | 微生物部<br>細菌・環境生物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  | 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）の検査法としてRT-PCR法が用いられるが、対象ごとにPCR試薬や反応条件等が異なり煩雑な操作であること、検出感度、コスト、時間などについても様々な問題がある。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法について検討を行い効率の良い検査法の確立を試みた。<br>感染性胃腸炎患者便368検体について、アデノウイルス、A群ロタウイルス、C群ロタウイルスについてマルチプレックスPCR法を用いて検出を行ったところ、アデノウイルス12件、A群ロタウイルス7件が検出され、従来のRT-PCR法でも同様の成績が得られた。複数種類のウイルスを同時に検索することで、検査効率が高まり、ウイルス検索に要する時間を削減することは、食中毒等の緊急時対応にも有用であると思われる。 |       |
|               | 衛生研究所の対応  | 本研究課題では、感染性胃腸炎調査におけるウイルス検索を迅速かつ効率的に実施することや、ウイルスの有無だけでなく遺伝子解析により流行株の把握を行うことを、日常検査として取り入れるための検討を行った。マルチプレックスPCR法によりウイルス検索は、複数のウイルスを検索し、得られた増幅産物からは遺伝子解析ができることから、感染性胃腸炎調査には適した方法であることが確認された。今後、本課題での検討は、感染性胃腸炎検査に加え、食中毒や集団感染性胃腸炎等の行政検査にも活用していく。  |       |
| 外部委員による総合コメント | ・本研究結果により、検査現場で利用できる迅速検出法が確立されたことは有用な成果です。これにより、今後の大規模な食中毒事例に対しても速やかな対応が可能となることから、感染症対策においても拡大の防止に寄与するものとして期待されます。<br>・ウイルス性下痢症の原因はノロウイルスなど複数が知られており、多種類のウイルスを効率的に検索するにはマルチプレックスPCR法が有用であることを明らかにしたことは、今後の下痢症ウイルス検査法の迅速化に繋がり、流行状況把握にも貢献するものと思います。                     |   |       |
| No.           | 担当部   | 研究課題  | 研究期間  |
| 3             | 微生物部<br>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  | インフルエンザウイルスの赤血球凝集素（HA）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、その遺伝子は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、神奈川県内の流行ウイルスの遺伝子変異の特徴を把握するために、ウイルスサーベイランスの過程で得られた分離株のHA遺伝子について遺伝子系統樹解析を行った。AH1pdm09、AH3型、B型の分離株を型別毎に解析した結果、各分離株の検出時期と同時期に国内で検出されていた分離株と近縁であることがわかった。また、地域独特の遺伝子変異を持った株のグループは確認されなかった。  |       |
|               | 衛生研究所の対応  | ウイルスサーベイランスの過程で得られた分離株のHA遺伝子について型別毎にi遺伝子解析を行った結果、各分離株の検出時期と同時期に国内で検出されていた分離株と近縁であることがわかりました。また、地域独特の遺伝子変異を持った株のグループは確認されませんでした。本研究過程で得られた成果は、高病原性鳥インフルエンザ感染症や新興・再興インフルエンザの調査にも応用でき、その流行対策に寄与できると考えます。本研究の成果を日常業務に反映し、今後も継続してインフルエンザの流行把握に努めたいと考えます。   |       |
| 外部委員による総合コメント | ・インフルエンザウイルス流行株における系統樹解析により成果を上げた本研究は今後のインフルエンザ対策に貢献するものです。これからも継続的な解析を行い、データ集積を重ねることにより、流行時における詳細な検討を行う上での基礎資料としての重要な役割を担うことを期待します。<br>・インフルエンザウイルス流行株のHA遺伝子の解析は、流行対策のためにも重要であるのはもちろんのこと、今回の研究では海外からの輸入の可能性も想定し、鳥インフルエンザも含めた解析を行っており、将来のパンデミックに備えるためにも有用な研究であると思います。 |   |       |
| No.           | 担当部   | 研究課題  | 研究期間  |
| 4             | 理化学部<br>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  | 農薬を原因とした有症苦情及び野鳥のへい死事例等に対し、迅速に原因物質を特定することは、健康危機管理において極めて重要である。このような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が、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多い。そこで、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の開発を検討することとした。<br>本研究では、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、約70種類の有機リン系農薬を対象として、試料の前処理方法及びガスクロマトグラフ質量分析計による測定方法を検討し、迅速かつ簡便な一斉試験法を確立した。また、食品への農薬混入事例や農薬による野鳥のへい死事例を想定した食品試料を用いて試験法の検証を行ったところ、対象農薬の90%以上が試験法の性能評価に適合した。       |       |
|               | 衛生研究所の対応  | ・食品への農薬混入事故や野生生物のへい死などでは迅速な対応が求められます。そのための測定方法を確立することは重要であることから本研究結果は評価されるものです。今後は事故に対応できる体制作りやマニュアル化も行い、総合的な対応が期待されます。<br>・最近でも、食品への農薬混入事例や野鳥のへい死事例の報告があり、本研究で構築したGC-MSによる農薬迅速試験法による原因物質の特定は、住民の健康被害防止及び安全確保等の健康危機管理上、極めて重要であると思います。   |       |

|          |  |
|----------|--|
| 衛生研究所の対応 | 食品への農薬混入事例や野鳥のへい死事例への迅速な対応を目的とし、GC-MSによる簡便な農薬一斉試験法を確立しました。対象農薬として、過去の検出事例や急性毒性の強さを考慮し、約70種類の有機リン系農薬を選定しました。本試験法を活用することにより、迅速な原因物質の特定が可能となり、住民の安全確保に貢献できると考えています。本試験法をマニュアル化し、食品への農薬混入事例や野鳥のへい死事例への総合的な対応の強化に繋げるよう努めます。 |
|----------|--|