

平成 1 6 年度課題評価結果対応方針

健康福祉部・千葉県衛生研究所

目 次

| | | |
|-----|---|---|
| 1 | 総括 | 1 |
| 2 | 課題評価結果対応方針 | |
| (1) | 事前評価 | |
| | Viable Number of Tandem Repeat (VNTR) 型別による病原細菌の 遺伝子型別 | 2 |
| | 県内産小麦の赤カビ病による汚染実態調査と赤カビ毒の選別除去 | 3 |
| | ムンプスウイルスの神経病原性に関する動物モデルの確立 ～ 哺乳ラット脳内接種モデル ～ | 4 |
| | 血液を含む食品中のビスフェノール A (BPA) の検査法の確立と 食品中における BPA の消長 | 5 |
| (2) | 中間評価 | |
| | 乾燥細胞培養痘そうワクチン「LC16・チバ」接種の評価と 痘瘡(ワクシニア)ウイルス抗体保有調査研究 | 6 |
| (3) | 事後評価 | |
| | 環境中でのビスフェノール A (BPA) の溶出と分解 | 7 |
| | 高齢者へのインフルエンザワクチン 3 年連続接種の検討 | 8 |

総 括

衛生研究所は、地域における科学的かつ技術的中核として、関係行政部局、健康福祉センター（保健所）等と緊密な連携の下に、調査研究、試験検査、研修指導及び公衆衛生情報の収集・解析・提供に努めています。

平成16年度の研究課題については、衛生研究所内部評価委員会において審議された課題のうち公衆衛生の向上及び増進を図るため必要性、重要性が高いと認められた重点課題（事前評価4題、中間評価1題、事後評価2題の計7題）について試験研究機関評価委員会衛生研究所専門部会の評価対象としたところです。

これらの研究課題については、概ね公衆衛生上重要性が高いとの評価を得ております。

しかしながら、一部の課題については研究の方向性として衛生研究所単独ではなく他の試験研究機関との共同研究を行うべきであるとの指摘があり、他の試験研究機関との共同研究を行うこととしたところです。

また、研究費については競争的資金の獲得のため積極的に応募するなど、ご指摘を踏まえた改善策を講じてまいりたいと考えております。

なお、平成15年度の評価において指摘のあった研究課題の定期的な進行管理等については、衛生研究所内部評価委員会に作業部会を新設し、研究課題の目標・方向性、研究成果達成のための活動プロセス等のチェックを行うことにより、より効率的・効果的な研究活動に努めてまいります。

事前評価

| | |
|--------|--|
| 研究課題名 | Viable Number of Tandem Repeat(VNTR)型別による病原細菌の遺伝子型別 |
| 研究期間 | 平成17年度～18年度 |
| 研究概要 | <p>Salmonella Typhimurium DT104(以下「DT104」という。)感染症は欧米では公衆衛生上重要視されており、我が国でもまだ少数ではあるが、発生が報告されるようになった。今後、我が国でもDT104感染症が多発するようになった場合、感染ルート追求のために遺伝子型別が必要となるが、DT104はPFGEでは型別できず、有効な防止対策を講じることも困難となることが予想される。DT104感染症については、国立感染症研究所や地方衛生研究所で研究を行っているところはない。</p> <p>病原細菌の遺伝子型別は、現在はパルスフィールド・ゲル電気泳動(PFGE)により実施されることが多いが、DT104はPFGEでは型別できない。そこで近年開発されたDNA中のminisatelliteのrepeat数を検出することによる型別であるViable Number of Tandem Repeat(VNTR)型別の導入について研究する。</p> <p>【研究計画】</p> <p>平成17年度は、現在当所に保存されているDT104を使用して、VNTR型別の有効性について調査する。</p> <p>平成18年度は、前年度の結果を踏まえて、VNTR型別の迅速化、省力化について検討する。</p> |
| 主な指摘事項 | <p>(総合評価)</p> <p>県民のニーズを考えた場合の重要性は低いが、公衆衛生上重要であり、国からの研究費の配分を受けるべき研究である。</p> <p>十分な技術とはっきりとした目的をもって計画されており、研究体制は高く評価でき、当衛生研究所で行うのにふさわしい研究であると考えられる。</p> <p>(指摘・所見等)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・研究そのものは、国との情報交換が必要である。 ・申請者は、VNTR型別に精通しており、既に結核菌などを用いた予備的研究も終了している。 ・本研究の対象となる菌種に対する疫学的情報が少ないことを考えると、研究の波及効果や発展性は大きい可能性がある。 |
| 対応方針 | <p>国立感染症研究所、地方衛生研究所等との情報交換を積極的に行っていくとともに、外部の試験研究機関等との共同研究を行うことを検討している。</p> <p>研究費については、競争的資金等を得るよう努力する。</p> |

事前評価

| | |
|--------|---|
| 研究課題名 | 県内産小麦の赤カビ病による汚染実態調査と赤カビ毒の選別除去 |
| 研究期間 | 平成17年度～19年度 |
| 研究概要 | <p>小麦は収穫が梅雨時期のため赤カビ病により罹病し、また、産生カビ毒に汚染されることがある。</p> <p>麦の赤カビ病の主要病原菌は、デオキシニバレノールやニバレノールなどのカビ毒を麦粒中に産生する。近年の食品の安全性に対する関心の高まりから、厚労省は暫定であるが基準を設けた。</p> <p>小麦における赤カビ汚染防除は、収量だけでなく安全面からも重要であるが、本県における赤カビ病菌の汚染実態は明らかでなく、また、薬剤の散布も時機を逸すると効果的でない。</p> <p>県農林水産部の協力を得て県内産小麦を収集し、赤カビの分布とカビ毒による汚染実態を明らかにするとともに、汚染小麦からの選別によるカビ毒の除去を試みる。</p> |
| 主な指摘事項 | <p>(総合評価)</p> <p>県民ニーズが高く、波及効果も大きい研究であるので、適正規模の予算化をして研究を進めるべきである。</p> <p>本研究は、農業分野への波及効果が大きく、県として取り組むべき課題であると思われるが、衛生研究所の業務としてふさわしいかどうかにはやや疑問が残る。</p> <p>(指摘・所見等)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・赤カビの毒性が明確でないため、本研究の重要性が評価しきれないという問題がある。 ・県民の健康というよりは、県内農家の経済に関する要素が強い。 ・重要な研究でありながら、研究費があまりにも僅少であるので、予算を増やすべきである。 |
| 対応方針 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 予算については、現在、関連テーマについて、外部の競争的資金(飯島記念財団)導入の申請を行っている。 また、この研究テーマに必要な経費で大きな部分を占めるカビ毒の分析部分については、国立医薬品食品衛生研究所との共同研究体制が組めたことにより、ほぼ解決ができた。 ・ 衛生研究所の試験研究としてふさわしいかどうかについては、小麦の赤カビ毒による汚染が現実であり、県民の食の安全を考えた場合、この試験研究は千葉県として重要である。 しかし、農業分野の課題でもあるので、農林水産部、関係試験研究機関と連携を図っており、また、農林水産部試験研究機関の研究技術者の研修・育成も行っている。 |

事前評価

| | |
|--------|---|
| 研究課題名 | ムンプスウイルスの神経病原性に関する動物モデルの確立 ~ 哺乳ラット脳内接種モデル ~ |
| 研究期間 | 平成16年度～17年度 |
| 研究概要 | <p>麻疹,風疹,ムンプスワクチンを混合したMMRワクチンは現在世界で広く使用されており,これら3疾患の発生は激減している。1991年より日本でもMMRワクチンが導入されたが,その後MMRワクチンに含まれるムンプスワクチンウイルスによる無菌性髄膜炎が高頻度に発生することが報告され,MMRワクチンは中止され現在もその使用は見合わされている。より安全なムンプスワクチンを供給するため,また,MMRワクチン復活のためにはワクチン株の安全性を確認する動物モデルの確立が必要不可欠である。</p> <p>ムンプスウイルスの神経病原性を評価する動物モデルを確立する。</p> <p>哺乳ラット脳内にムンプスウイルス(野外分離株及びワクチン株)を接種し,脳内でのウイルス増殖力,サイトカイン産生能及び水頭症の発現等について比較する。</p> <p>【研究計画】</p> <p><平成16年度> 野外分離株とワクチン株(Jeryl Lynn株)について試験を実施する。</p> <p><平成17年度> 各種ワクチン株について試験を実施する。</p> |
| 主な指摘事項 | <p>(総合評価)</p> <p>ムンプスウイルスワクチンの安全性は,未解決な問題が多く,MMRワクチンの休止の原因ともなっている。</p> <p>申請者は本研究領域における研究技術や実績も十分であり,研究の実現性も高い。</p> <p>(指摘・所見等)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・千葉県には,千葉県血清研究所のワクチン製造・研究の歴史があり,衛生研究所がワクチンに関する研究を行うことは非常に意義がある。 ・本研究は,国立感染症研究所と連携して行うものであり,競争的資金の獲得が行われており,研究遂行に問題はない。 ・本研究は,今後の予防接種のあり方について,学問的・行政的に重要なデータとなる。 ・千葉県血清研究所で行われていた重要な研究の継続は,衛生研究所として十分に考慮すべきである。 |
| 対応方針 | <p>国内外の研究状況の情報収集に努め,本研究での成績を他の実験動物及びヒトにおける神経病原性と比較検討し,この実験系の評価を行う。</p> |

事前評価

| | |
|--------|---|
| 研究課題名 | 血液を含む食品中のビスフェノールA (BPA) の検査法の確立と食品中におけるBPAの消長 |
| 研究期間 | 平成17年～19年 |
| 研究概要 | <p>食品の保存容器や缶詰のコーティング材として広く使用されているビスフェノールA(以下「BPA」という。)は内分泌攪乱作用を示すという報告が多く、そのため、BPAの安全性についての関心が高まっている。プラスチック容器から水試料中に溶け出したBPAの分析法については種々の機器で検討されてきており、簡単かつ正確な定量が可能である。しかし、複雑なマトリックスを示す食品中のBPAの定量法については十分検討されていない。</p> <p>これまで血液中のBPAの測定法を検討してきた。その結果、血液中でBPAはヘモグロビンと結合するため回収率が著しく低下するが、この低下はグリシン緩衝液 (pH11) を用いた抽出法により改善された。</p> <p>この方法を肉や魚など、ヘモグロビンを多く含む食品中からのBPA抽出に応用できるか確認し、簡便かつ正確なBPAの測定法を確立する。さらに、その方法を用いて、容器などから溶出したBPAが食品中に残留するか代謝分解されるか等について検討する。</p> <p>【研究計画】</p> <p>平成17年 肉や魚に一定量のBPAを添加し、これまで水試料で確立されたHPLC-ECD, LC-MSを用いた方法でBPAの測定を行う。これまで血液中で検討された抽出法を食品に応用し、回収率のアップを目指す。</p> <p>平成18年 食品中に一定量添加されたBPAの代謝産物の確認ならびに代謝産物の定量を行う。</p> <p>平成19年 ポリカーボネートプラスチックから食品中へのBPAの移行について温度、保存時間の影響を調べる。</p> |
| 主な指摘事項 | <p>(総合評価)</p> <p>環境ホルモン様物質の把握、本研究におけるBPAの測定は、現時点での意義は限定的であるが、全国的にニーズの高い研究であり、今後ますます重要になると考えられる。今後、このような測定の必要な場面が生じることは十分予測されるため、本研究の将来性は大きいと考えられる。</p> <p>国レベルの研究費獲得を追求し研究を発展すべきである。</p> <p>(指摘・所見等)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本研究が進行すれば、千葉県漁業に関する魚に含まれるBPAの評価が可能となり、千葉県で行う必要性が高くなると考えられる。 |
| 対応方針 | <p>現在、本課題の一部については、千葉大学医学部環境生命医学研究室と共同研究を計画し、進行中である。</p> <p>所内においては、平成17年4月から立ち上げ予定の衛生研究所内プロジェクト研究(仮題:環境化学物質と健康)の中で取り組んでいく。具体的には、食品化学研究室で実施中の厚生労働省の委託事業である「日常食中の汚染物質摂取量調査」にBPAの分析を加える。</p> |

中間評価

| | |
|--------|--|
| 研究課題名 | 乾燥細胞培養痘そうワクチン「LC16・チバ」接種の評価と痘瘡（ワクシニア）ウイルス抗体保有調査 |
| 研究期間 | （平成13年）～平成16年 |
| 研究概要 | <p>【研究概要】 乾燥細胞培養痘そうワクチン「LC16・チバ」（以下「LC16」という。）の成人種痘における有効性と安全性の評価及び過去に受けた種痘による抗体の保有状況を調査する。（抗体測定法の検討を含む。）</p> <p>【進捗状況・研究計画】 平成13年： ・旧血清研究所において「LC16」製造にあたり、衛生上の観点から従事者に種痘を行い、接種後の安全性の調査とブラック中和法による血中中和抗体価を測定し有効性の評価を行った。</p> <p>平成15年： ・疫学研究に関する倫理審査を申請し、承認を得た。審査申請内容に基づき対象者に対してインフォームドコンセントを行い、「LC16」被接種者57名から調査成績の公表に係る同意を得た。また、104名から痘瘡ウイルス抗体保有調査の同意を得た。 ・調査、試験結果をまとめ、第42回千葉県公衆衛生学会（平成16年2月開催）で講演した。</p> <p>平成16年： ・多数検体の処理を簡便かつ迅速に測定するため、ELISA抗原を作出し、痘瘡ウイルスELISA抗体測定法の検討を行う。 ・痘瘡ウイルスELISA特異IgGとIgM抗体を測定し、過去に受けた種痘による抗体の保有状況と「LC16」接種後に獲得した抗体について考察を加える。</p> |
| 主な指摘事項 | <p>（総合評価） 本研究は、千葉県血清研究所で開発された痘瘡ワクチンに関する研究であり、成田空港を擁する千葉県で行うのにふさわしい研究であると考えられる。 本研究で得られた種痘の有効期間に関する成果は、他の研究機関でも同様の成果が発表されており、天然痘テロに対する正しい対処法を検討する上で、非常に重要な知見であると思われる。 国の研究費が必要な研究である。</p> <p>（指摘・所見等） ・血清抗体の持続のみを研究対象とするのではなく、細胞性免疫の持続の有無などについても研究の発展ができないだろうか。 ・「LC16・チバ」は、安全性の高い次世代痘瘡ワクチンとして期待されていたものであり、その臨床試験が進行していることは、テロ対策上も重要であると考えられる。</p> |
| 対応方針 | <p>本研究は平成16年度より、厚生労働省の「新興・再興感染症研究事業」との共同研究となり、国からの研究費を受けることになった。</p> <p>研究の成果については、国レベルでの天然痘テロ対策等において広く開示していくことになる。</p> <p>具体的研究内容には、過去に受けた種痘による保有抗体と「LC16」接種後に獲得される抗体応答について、液性抗体のグロブリンクラス別の考察及び細胞性免疫の動態について究明を図ること等が想定される。</p> |

事後評価

| | |
|--------|---|
| 研究課題名 | 環境中でのビスフェノール A (BPA) の溶出と分解 |
| 研究期間 | 平成 11 ~ 16 年 (平成 15 年で終了) |
| 研究概要 | <p>【研究概要】 飲料水や食品のプラスチック製の保存容器、医療器具や歯科材料の安全性を評価する上で、容器から環境ホルモンの BPA がどのような条件で溶出、分解するかを調べることは地球上に生存する生物に共通の重要な課題である。この研究でポリカーボネート製のプラスチックからどのような条件で水試料中に BPA が溶け出すか、また分解されるかについての目的はほぼ達成された。</p> <p>【研究成果】</p> <p>1 . 水、血液成分中における BPA の微量定量法の確立 HPLC-ECD ならびに HPLC-MS を用いた水、血液中の BPA の微量定量法を検討した。水ならび血清中の分析においては、ODS カラム (OASIS) の使用で高い回収率が得られたが、血球中における回収率は非常に低かった。これは、メトヘモグロビンに BPA が結合するためと考えられた。しかし、アルカリ処理により回収率が高まることが判明し、血球中のアルカリ微量定量法を確立した。</p> <p>2 . BPA の海水中、生体試料 (血清) 中への溶出 ポリカーボネートプラスチックから水や血清中に BPA が溶け出し、特に有機物を含む河川水や海水に多く溶け出すことが明らかになった。溶出速度は、血清 > 海水 > 河川水 > 蒸留水の順であった。温度が高いほど溶出速度は高かった。</p> <p>3 . BPA の水ならびに血清中での活性酸素による分解 BPA が活性酸素により容易に分解する事実を見出した。活性酸素による BPA の分解速度は脂質や食塩の添加により亢進することを確認した。一方、海水中では BPA 分解は抑制される。その抑制機構として、海水中に存在する鉄結合物質に鉄が結合し、活性酸素の生成が抑制されるため BPA 分解が抑えられると考えられた。血清も活性酸素による BPA 分解を抑制した。その抑制機構としては、活性酸素の一部が血清中の蛋白質の酸化に使われるためと考えられた。</p> |
| 主な指摘事項 | <p>(総合評価) 本研究は、BPA の測定法を様々な角度から検討し、BPA 測定に関する重要なノウハウを蓄積することに成功している。 今後、この技術を活かした食品安全の研究への進展が期待できるものと思われる。また、この成果は更に発展性があるものであり高く評価できる。</p> <p>(指摘・所見等)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・研究計画に従って成績をあげ、その結果を学会発表、学術論文等で公表していることは高く評価できる。 ・本研究を基礎に次のステップが既に計画されていることは評価されるべき点である。 ・研究資源の活用は適切で、無理がなく妥当である。 ・研究計画に従い、目的どおりの研究成果があげられている。 |
| 対応方針 | <p>本研究で得られた BPA の分析法の確立は、今後の食品中や動物実験に伴うサンプル中の正確な BPA 分析に応用していきたい。</p> |

事後評価

| | |
|--------|--|
| 研究課題名 | 高齢者へのインフルエンザワクチン 3 年連続接種の検討 |
| 研究期間 | (平成 12 年) ~ 平成 15 年 |
| 研究概要 | <p>【研究概要】 インフルエンザワクチンの用法、成分量の変更に伴う有効性と安全性について、高齢者へ 3 年連続接種を行い調査した。 インフルエンザワクチンは予防接種法改正により、高齢者への接種が推奨され、用法についてはこれまで 2 回接種としていたが 13 歳以上では 1 回ないし 2 回となった。また、ワクチンの製剤基準改正により、有効成分の評価方法が変更となった。 これらの変更に伴うワクチン接種の評価について調査を行った。</p> <p>【研究計画】 接種前、接種後 2~3 週及びインフルエンザ流行後の 3 月末~4 月初旬に採血し血中抗体価を測定、各年のワクチン製造株を抗原として HI 試験を行った。副反応調査は、接種後 3 日間実施した。</p> <p>【研究成果】 高齢者 1 回接種群と成人 2 回接種群との抗体上昇の比較では、差異が認められなかった。また、一般成人に比べて抗体の持続が劣ることから、高齢者のインフルエンザワクチン接種は毎年実施する必要があることが判明した。 接種後の副反応は、軽微な反応であり、基礎疾患に影響を及ぼす傾向は認められず、安全性の高い評価が得られた。 このことにより、予防接種法、ワクチンの製剤基準改正に伴うワクチン接種の有効性、安全性に問題点は認められなかった。</p> |
| 主な指摘事項 | <p>(総合評価)</p> <p>高齢者におけるインフルエンザ感染の予防は重要な問題であり、衛生研究所で行うのにふさわしい研究であると考えられる。 ただ、本研究は、限られた期間と規模で行われたために、得られた情報は限定的な印象を受ける。 しかし、予備的な情報としては、いくつかの興味深い知見も得られており、今後関連の研究を行う際の重要な参考となるものと思われる。</p> <p>(指摘・所見等)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 高齢者のインフルエンザ感染予防は重要な問題であるが、インフルエンザ感染を感冒様症状だけで判定する等、研究技術における問題点が存在している。 ・ 研究目的は達成され、高齢者のインフルエンザワクチンに関し、適切な評価と今後のあり方について考察がなされている。 |
| 対応方針 | <p>高齢者に的を絞った研究については、一応目的は達成した。 今後、インフルエンザ・サーベイランス事業における流行・分離株の抗原解析とワクチン製造ウイルス株の関係を注視して行く。 また、インフルエンザ感染者からの聞き取り調査によるワクチン接種の有無、年齢、経過血清による抗体価の変動等について、疫学的手法により解析を行い、インフルエンザワクチンの有用性、用法、用量等について検討し、情報を当衛生研究所から発信して行く。</p> |