

令和3年度衛生研究所研究課題内部評価検討会議結果報告書

- 1 開催年月日 令和3年8月19日（木）
- 2 開催場所 県庁南庁舎収用委員会審理室、衛生研究所多目的ホールまたは各自席
（Zoomによるオンライン開催）
- 3 評価方法 下記の基準により評価した。
 - （1）事前評価
 - 5：独創性・貢献度等が高く、是非採択した方が良い
 - 4：採択した方が良い
 - 3：部分的に検討する必要がある
 - 2：大幅に見直す必要がある
 - 1：採択すべきではない
 - （2）中間評価（期間延長を含む）
 - 5：独創性・貢献度等が高く、是非継続した方が良い
 - 4：継続した方が良い
 - 3：部分的に検討する必要がある
 - 2：大幅に見直す必要がある
 - 1：中止すべきである
 - （3）事後評価
 - 5：計画以上の成果が得られた
 - 4：計画どおりの成果が得られた
 - 3：計画に近い成果が得られた
 - 2：わずかな成果しか得られなかった
 - 1：成果が得られなかった

4 評価結果

(1) 事前評価、(2) 中間評価 (期間延長を含む)

区分	課題番号	研究課題名	総合評価
事前	03-01	コロナ禍以降の流入下水中に存在するウイルスの動向	4.1
	03-02	健康食品中に含有するβ-ニコチンアミドモノヌクレオチドの定量法の構築	3.3
	03-03	LC-MS/MS を用いた麻痺性貝毒及びふぐ毒の一斉分析法の確立	3.8
	03-04	有機フッ素化合物の簡易検査法の確立と実態調査	3.1
	03-05	千葉県内の特定健診・特定保健指導の標準的な質問票に係る歯科受診の動向について	3.6
	03-06	肥満、糖尿病等と咀嚼習慣等の関係について	3.8
期間延長	21-02	病原細菌の細菌学的・系統学的解析	3.8
	02-04	千葉県における野生イノシシの日本脳炎感染状況について	3.8

事前評価課題 6 課題のうち、03-02、03-06 の 2 課題が令和 3 年度の重点研究課題として選定された。

(3) 事後評価

課題番号	研究課題名	研究期間 (変更前期間)	総合 評価
27-09 H27 重点	海匝地域の健康格差の実態解明と縮小に向けた研究	平成 27 年度～ 令和 2 年度	3.4
<p><研究の概要></p> <p>海匝地域は、千葉県内で最も平均寿命が短い地域である。健康格差の実態解明と縮小・健康ちば21（第2次）のモニタリング指標でも、循環器疾患SMRが高く、がんSMRも高い。地域・職域連携推進協議会活動を通じて、共通する因子である食塩の過剰摂取、健診・検診受診率の低さ、指導への参加率の低さや精密検査受診率の低さ、継続治療からの脱落などの課題が明らかになってきた。平成26年度までに始めたパーソナルおよびポピュレーションな介入を継続するとともに、そのプロセス評価、アウトプット評価を行い、アウトカム評価に向けた体制につき、検討した。</p> <p><研究成果></p> <p>2015年度日本公衆衛生学会総会に、「千葉県海匝地域・職域連携推進協議会の取組みと成果（1）」および「小学校4年生を対象とした食育プログラム介入研究」として報告した。</p> <p>ポピュレーションな介入は銚子市の健康増進計画の策定をもって区切りとした。</p> <p>パーソナルな介入については、2015年度で千葉大学が研究から撤退したため、2016年度は研究組織の再構築を図るとともに、銚子市小学校4年生を対象とした食育プログラム介入研究を継続した。2017年度から、原田亜紀子客員研究員を迎えて解析を進め、2018年度から銚子市教育委員会として指導要領に位置づけて食育プログラムを継続実施することとなった。2018年度は評価のみ我々が行い、2019年度は評価も市が行い、同等の成果が上がることを確認して2020年度から市単独事業に移行する計画とした。しかし、市財政の悪化を理由に2018年度からの事業が打ち切られ、食育プログラムは実施したと聞いているが2018、2019年度の評価は行えなかった。2020年度は新型コロナ禍で食育プログラムは実施できなかったと聞いている。このため、パーソナルな介入の成果は2017年度までの成果としてまとめ、投稿を目指している。</p>			

課題番号	研究課題名	研究期間 (変更前期間)	総合 評価
29-01	GC-MS/MS を用いた危険ドラッグ分析法の構築について	平成 30 年度～ 令和 2 年度	3.9

<研究の概要>

規制や取り締まりの強化により、危険ドラッグ販売店舗がなくなるなど、一見、危険ドラッグは国内からなくなったかに見える。しかし、いまだに、インターネットで購入した製品から「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）」で規制される指定薬物が検出されるなど、危険ドラッグの流通が確認されており、再流行を防ぐためにも、引き続き、買い上げ検査等を行っていく必要がある。

危険ドラッグの検査では、主に、LC-MS と GC-MS を用いて、2000 以上にも上る指定薬物の検出の有無を判断している。GC-MS を用いた検査では、指定薬物のピークと他の成分のピークが重なることで正確なマススペクトルが取得できないことがあり、また、保持時間及びマススペクトルが近似した指定薬物も複数あるため、誤同定を引き起こす可能性がある。そこで、平成 30 年より当所に導入された GC-MS/MS を用い、検出成分の同定をより精度よく行うことを目的として、通常行われるスキャンモード（MS）によるマススペクトルの取得のほかに、プロダクトイオンスキャンモード（MS/MS）によるプロダクトイオンスペクトルを取得し、その構造の特徴を調べるとともに、新たな危険ドラッグの分析法の構築を検討した。

<研究の成果>

カルボキサミド型カンナビノイド系薬物、カルボキシレート型カンナビノイド系薬物、指定薬物として包括規制されているカチノン系薬物の基本骨格を有する薬物、フェンタニル系薬物、トリプタミン系薬物、フェネチルアミン系薬物及びフェネチルアミン系薬物の *N*-ベンジル誘導体について、マススペクトル及びプロダクトイオンスペクトル中に見られるフラグメントイオンの特徴をまとめ、これらの化合物に類似した構造を有しているが、標準品を保有していないまたは未知の危険ドラッグ成分が検出した場合に、その成分の構造が容易に推定できるようにした。また、スキャンモード（MS）とプロダクトイオンスキャンモード（MS/MS）を併用することによって、精度よく分析を行えるようになった。

【学会発表等】

・千葉県衛生研究所年報 第 69 号（発表予定）。

課題番号	研究課題名	研究期間 (変更前期間)	総合 評価
29-02 H29 重点	いわゆる健康食品中に含まれる医薬品成分 の立体異性体判定	平成 30 年度～ 令和 2 年度	3.8
<p><研究の概要></p> <p>いわゆる健康食品から検出される医薬品成分であるタダラフィル（勃起不全治療薬）等には立体異性体が存在する。立体異性体は異性体間で生理活性が異なることが多く、新規タダラフィル構造類似物質等についても、不斉炭素の絶対配置を考慮したうえで医薬品の該当性が判断されている。</p> <p>本研究では、タダラフィル及びその構造類似物質の円二色性（CD）スペクトルを取得し、各立体異性体における CD スペクトルの違いをまとめ、データベース化することを目標とした。</p> <p><研究の成果></p> <p>以下の購入及び譲受した 9 成分について CD スペクトルを取得した。取得したデータについては、他研究施設等にも提供できるよう Word ファイルにてまとめたものを作成した。なお、タダラフィル類似物質には 4 種の立体異性体がある。</p> <p>①立体異性体 4 種測定した成分（RR 体、SS 体、RS 体及び SR 体） タダラフィル、ノルタダラフィル及びクロロプレタダラフィル</p> <p>②立体異性体 2 種測定（RR 体及び RS 体） ノルタダラフィル</p> <p>③立体異性体 1 種測定（RR 体） アミノタダラフィル、アセトアミノタダラフィル、シクロペンチルタダラフィル、N-オクチルノルタダラフィル及び N-ブチルノルタダラフィル</p> <p>また、タダラフィルを検出したはちみつ加工品及び錠剤、ノルタダラフィル及びホモタダラフィルを検出した飴について、当該医薬品成分を単離精製した後、CD スペクトル測定を実施し、含まれている立体異性体を確認した。その結果すべて、RR 体であることが、確認された。</p> <p>【学会・誌上发表等】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・日本薬学会 第 141 年会（令和 3 年 3 月 28 日） ・健康食品に含まれていたタダラフィルおよびタダラフィル構造類似物質の立体配置 食品衛生学雑誌 第 62 巻 第 2 号 (2021) 65-72 			

課題番号	研究課題名	研究期間 (変更前期間)	総合 評価
29-05 H29 重点	千葉県東総地域における日本脳炎ウイルス 抗体保有調査	平成 30 年度～ 令和 2 年度	3.4

<研究の概要>

毎年千葉県で実施している感染症流行予測調査事業における豚の感染源調査では、高い抗体保有率が確認されている。また、以前に当室で実施した蚊のウイルス保有調査においては、蚊からも日本脳炎ウイルス遺伝子が検出され、豚から検出された日本脳炎ウイルス遺伝子と同じ1型であった。このことから、千葉県内において日本脳炎ウイルスの感染環が成立しており、人への感染が懸念されているところである。

平成27年8月、千葉県では25年ぶりとなる日本脳炎患者が発生した。患者はワクチン未接種の10か月齢男児で、養豚の盛んな東総地域に居住しており日常的に蚊に刺されていたという、感染リスクが高い状況であった。日本小児科学会や千葉県医師会、千葉県小児科医会は発症報告をうけて、罹患リスクの高いものに対するワクチンの早期接種を推奨したが、県民へ浸透しているか懸念される。そこで、患者発生があった東総地域において、小児の日本脳炎ウイルス抗体保有状況を明らかにし、ワクチン接種状況と合わせて検討した。また、ワクチン未接種児の抗体保有状況を調査することで日本脳炎ウイルスの自然感染状況を把握し、ワクチン接種推奨につなげ予防啓発を行うことを目標とした。

<研究の成果>

感染症流行予測調査事業における日本脳炎感受性調査では、0-4歳の乳幼児におけるワクチン未接種者の抗体保有率は、2018年度で7.8%、2017年度で3.4%と報告されている。今回の調査では、ワクチン未接種者の抗体保有率は9.2%だった。抗体を保有した未接種者は一番若くて9か月齢であり、移行抗体の影響は低いと考える。調査地域とした東総地域は、豚舎と水田が多く、感染源の豚と媒介蚊が多数いる環境である。また、毎年実施している感染症流行予測調査事業における日本脳炎感染源調査において、抗体を保有する豚が頻繁に確認されている。これらのことから、調査対象地域の環境は、日本脳炎ウイルスへの感染リスクが高かったと考えられ、ワクチン未接種者の抗体保有は、移行抗体ではなく自然感染によると考えた。

今回の調査では、第1期定期接種の3回を完了した対象者の抗体保有率は100%であり、接種量に係わらず、3回接種することで十分に防御抗体を獲得することを確認した。流行地域とされる本県では、平成25年の患者発生以降ワクチンの早期接種が推奨され、3歳までに第1期定期接種を完了する幼児が増加している。本研究の対象地区では、標準的な接種年齢を待つことなく、推奨されているように6か月齢からの接種を進めるべきであることが確認された。

【学会・誌上発表等】

- ・2020年12月ワクチン学会にて発表。
- ・雑誌投稿に向けて執筆中。

課題番号	研究課題名	研究期間 (変更前期間)	総合 評価
29-09	千葉県職員健診データを利用した推算糸球体濾過量(eGFR)と影響する要因に関する研究	平成30年度～ 令和2年度	3.8

<研究の概要>

人工透析に必要な医療費は年間 500 万～600 万円といわれている。人工透析の原因疾患のうち 4 割は糖尿病の合併症である、糖尿病性腎症である。平成 28 年 4 月に厚生労働省は日本医師会、日本糖尿病対策推進会議と組んで糖尿病性腎症重症化予防プログラムを発表した。また、平成 30 年度からの特定健診の詳細な健診の項目として、医師が認めた者に対し血清クレアチニン量を測定し eGFR で腎機能を評価することが示された。

本研究では、既存の千葉県職員健診データを用い、日本腎臓学会が推奨する推定式を用いて血清クレアチニン量から推算糸球体濾過量を計算し腎臓の状態を把握し、生活習慣との関連を断面的に分析した。さらに、2004 年度～2014 年度のデータを使い、経年変化を分析することによって、年代による腎機能低下の影響を分析した。

<研究の成果>

【方法】肥満の定義は BMI \geq 25(kg/m²)とした。その他のリスク因子は特定保健指導階層化用のリスク判定に準じた。慢性腎臓病 (CKD) 発症は eGFR $<$ 60(mL/min/1.73m²) の出現と定義した。

1) 2004 年度から 2014 年度の職員健診受診者を対象とし、初回受診時の年齢が 30～59 歳で複数回受診しており、検査値が全てそろっている男性 5,990 人、女性 2,075 人を男女別に解析した。肥満、脂質異常症、糖尿病、高血圧の有無別に Cox 比例ハザードモデルによって CKD 発症の単変量および多変量調整ハザード比を算出した。

2) 2013 年度と 2014 年度の連続受診者で 2013 年度の年齢が 30～54 歳であり、検査値および生活習慣の問診が全てそろっている男性 2,465 人、女性 1,073 人を男女別に解析した。生活習慣に関する問診は 2013 年度から特定健診の標準的質問票に準じて行った。各リスク因子、各生活習慣の有無別に多変量ロジスティック回帰法により CKD 発症の多変量調整オッズ比を算出した。

【結果】1) 観察人年は男性 40,153 (人年)、女性 13,580 (人年) であった。CKD の発症数は男性 783 人、女性 208 人であった。各リスク因子を持たない人を基準とした単変量ハザード比は、肥満が男性 1.47 (95%信頼区間 1.27–1.71)、女性 1.81 (1.27–2.57) となった。脂質異常症は男性 1.40 (1.27-1.61)、女性 1.30 (0.86–1.98) となった。糖尿病は男性 1.15 (0.98–1.35)、女性 1.15 (0.85–1.56) となった。高血圧は男性 1.18 (1.02–1.37)、女性 1.89 (1.35–2.63) となった。多変量調整ハザード比は、肥満が男性 1.32 (1.13–1.54)、女性 1.45 (1.01–2.06) となった。脂質異常症は男性 1.16 (1.01–1.35) となった。2) CKD の発症数は男性 64 人、女性 18 人であった。各リスク因子や生活習慣を持たない人を基準とした多変量調整オッズ比は、肥満が男性 1.96 (1.17–3.30) となった。「夕食後に間食することが週 3 回以上ある。」と回答した男性は 2.23 (1.18–4.20) となった。

【結論】CKD の発症に肥満が男女とも危険因子であることが示唆された。脂質異常症は

男性で危険因子であることが示唆された。生活習慣では「夕食後に間食することが週 3 回以上ある」が、男性において危険因子であることが示唆された。

【学会・誌上発表等】

- ・ 第 78 回日本公衆衛生学会総会にて示説発表。
- ・ 第 58 回千葉県公衆衛生学会にて一般発表。
- ・ 県健康づくり支援課及び総務ワークステーションに対し、報告書を作成し、報告。

課題番号	研究課題名	研究期間 (変更前期間)	総合 評価
31-03 R1 重点	炭酸ガスライトトラップを用いて捕集した蚊の日本脳炎ウイルス保有状況調査	令和元年度～ 令和2年度	4.0
<p><研究の概要></p> <p>2015年9月に千葉県内では25年ぶりに日本脳炎の患者が発生した。2013年には成田空港検疫所が実施した調査で、成田国際空港で捕獲された蚊から日本脳炎ウイルス（JEV）遺伝子が検出された。さらに2017年8月下旬には県内のブタのJEV抗体陽性率が80%に達したことから、県内においてJEVの感染環が維持されていると考えられる。JEVはブタの体内で増殖し、蚊を媒介して人に感染することから、自然界での浸潤状況を把握するため、蚊のJEV遺伝子保有状況を調査した。日本脳炎の主な媒介蚊は夜行性のコガタアカイエカであることから、夜間に炭酸ガスライトトラップを用いて蚊を捕獲し、捕獲した蚊は種毎に分け、メスの個体についてプール検体を作製し、JEV遺伝子検出を試みた。</p> <p><研究の成果></p> <p>2019年7月18日から10月3日に県内8地点で捕獲した蚊（6属660個体）からはJEV遺伝子は検出されなかった。2020年7月7日から10月27日に県内9地点で捕獲した蚊（5属730個体）のうち、9月に1地点で捕獲されたコガタアカイエカ1プールからJEV遺伝子が検出され、遺伝子解析の結果、JEV I型と決定された。これは現在日本で流行している遺伝子型と同系統であった。当研究室ではこれまでも県内で捕獲した蚊からJEV遺伝子検出を試みてきたが、蚊からJEV遺伝子が検出されたのは2008年以来12年ぶりであった。</p> <p>本研究室では感染症流行予測調査事業の一環として、ブタ血清中のJEV抗体保有状況を調査している。2019年には抗体価の上昇は見られなかったが、2020年は8月18日以降、抗体が確認され、9月15日採取の検体では抗体保有率100%に達した。これらの血清についてもJEV遺伝子検出を試みたところ、2019年は全て陰性であったが、2020年には、前述の蚊が捕獲された同市内で飼育されていたブタからJEV遺伝子が検出され、両者の遺伝子配列を比較したところ、高い相同性が認められた。このことから、蚊とブタの間でJEVの感染環が成立している可能性が高いことが示され、JEVの感染リスクの把握には増幅動物であるブタの抗体価測定によるモニタリングが有用であると考えられた。コガタアカイエカの飛翔距離は一般的に2km程度と言われているが、風の影響等でそれ以上に飛翔したという報告もあり、県内において広く感染リスクがあると考えられた。本研究の結果は疾病対策課に報告し、日本脳炎への注意喚起、蚊に刺されない対策（肌の露出を避ける、忌避剤の使用等）及び予防接種の案内がホームページに掲載された（別添資料）。県内で蚊からJEV遺伝子が検出されたのは12年ぶりであり、そのインパクトは大きく、住民への注意喚起に大いに活用できる結果となった。引き続き、疾病対策課や医師会と連携し、蚊に刺されない対策及び予防接種の推進等を徹底していきたい。</p> <p>【学会・誌上发表等】</p> <p>第55回日本脳炎ウイルス生態学研究会 衛生研究所年報に記載予定</p>			

課題番号	研究課題名	研究期間 (変更前期間)	総合 評価
31-05 R1 重点	ダニ媒介感染症疑い症例に対する遡及調査	令和元年度～ 令和2年度	4.2
<p><研究の概要></p> <p>ダニ媒介感染症として知られる四類感染症である日本紅斑熱やツツガムシ病は、厚生労働省の感染症発生動向調査事業として、当所で検査を実施しているが、日本紅斑熱やツツガムシ病の検査が陰性となり、原因を特定できない事例がある。なお、これらの患者はダニ刺咬歴があり、また、熱及び発疹の症状がある場合がほとんどであり、他のダニ媒介感染症が疑われる。</p> <p>本研究では、平成20年4月から令和元年12月に、ダニ媒介感染症疑いで当所に搬入された患者検体（242検体）について、重症熱性血小板減少症候群ウイルス（SFTSウイルス）、エーリキア症の原因菌である <i>Ehrlichia chaffeensis</i>、及びアナプラズマ症の原因菌である <i>Anaplasma phagocytophilum</i> の遺伝学的及び血清学的検査を行い、千葉県における潜在的なダニ媒介感染症を究明するとともに、その疫学的なリスクを評価することを目的とする。</p> <p><研究の成果></p> <p>1 症例の患者血液から抗 <i>A. phagocytophilum</i> 抗体を、また1症例の患者血液から抗 SFTS ウイルス抗体検出した。抗 <i>A. phagocytophilum</i> 抗体陽性検体は静岡県立大へ確認検査を依頼し、ウエスタンブロッティング法で千葉県初となるヒトアナプラズマ症の確定診断となった。抗 SFTS ウイルス抗体陽性検体は国立感染症研究所へ確認検査を依頼し、直接蛍光抗体法で640倍となり、関東初の SFTS ウイルス感染事例となった。また、急性期血液からは1mLあたり 6.27×10^2 コピーの SFTS ウイルス遺伝子が検出された。また、SFTS ウイルスの N2 遺伝子を検出し系統樹解析の結果 J1 型であることが確認された。これらのことから、千葉県内には日本紅斑熱やつつが虫病のリケッチア症を疑われた症例の中に、その他のダニ媒介感染症が紛れていることが明らかとなった。</p> <p>【学会・誌上発表等】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国立感染症研究所の病原微生物検出情報 Infectious Agent Surveillance Report (IASR) 速報版（令和3年6月22日） 			

※課題番号31-05については、令和4年12月21日に追記しました。