

Security Laboratory Network; IHSLN))を構成し、感染症に対する安全保障の強化を目的として、天然痘等のテロ使用が懸念される病原体のBSL4検査体制の拡充を目指している。具体的には、ウイルス性出血熱、天然痘の実験室診断および病原ウイルス検出法の標準化作業を共同して行い、これまでに、RT-PCR または PCR 法によるいくつかの病原体遺伝子の検出法に関して、各国のラボの成績を比較し、それぞれの技術発展を図る取り組みを続けている。我が国では、国立感染症研究所のBSL4施設の担当者を派遣し共同対応を行っているが、国内では病原体の使用が限定されている状況から、この感染症分野での国際貢献は望めない状況にある。

また、WHO は、以前より感染症ラボラトリーネットワークを形成していたが、特に 2003 年の SARS 流行の際、SARS コロナウイルスの検出、確認とその診断方法の確定に大きな貢献を果たした。我が国の国立感染症研究所も、SARS 流行時にはこれに加わり、アジア各国の検体を受け入れる検査支援体制を整備し、感染症対策分野での国際貢献を果たした。しかし万が一、BSL4 病原体による新興感染症が出現した場合には、その役割は BSL4 病原体を扱える豪州、米国等の施設に委ねざるを得ない状況にある。

## (2) 各国の規制動向

我が国では、感染症対策法規(感染症法)に病原微生物の管理等に関わる規制は設けられていないが(但し家畜伝染病予防法では法定伝染病の病原体の取り扱いに関わる輸入規制等の規定が設置済み)、諸外国では、特に 2001 年の米国における炭疽

菌を用いたバイオテロの発生以降、米国、英国を初めとして、感染症関連法による病原微生物の規制強化が進められている。中国でも SARS 流行以降に制定された感染症対策法に、感染症の病原微生物の取り扱いに関わる規定が、罰則を含め設けられたところである。欧州では、労働衛生の観点から、バイオセーフティーの強化を目的として、EU 指令「実験従事者の病原微生物への暴露予防対策」が施行され、実験室等での病原体の取り扱い基準の法制化が行われ、各国がこれに基づく法整備を行っている。この点で欧州の対応は、若干、米国、英国のバイオテロ対策を念頭においた対応と一線を画した状況となっている。しかしながら、病原微生物の取り扱いについて、欧米では何らかの衛生の観点から規制(法律に明記か否かは問わず)が設けられている現状である。また、WHO、OECD においては、2001 年以降、病原微生物の管理等に関わる規制のあり方について検討がなされているが、単に取り扱い施設や取扱者の規制を強化する検討にとどまらず、研究者の倫理と、科学技術の進展の阻害に繋がらないような、バイオセキュリティと科学技術の進展の調和を図った規制のあり方について議論が行われているのが特筆される。

## C. 研究結果

### I 海外の BSL4 施設の現状

#### 1 BSL4 施設を保有する国とその施設での試験研究の動向

本報告書で BSL4 施設と標記した施設は、BSL(Bio Safety Level)のレベル4に対応する施設であり、P4(Physical Containment)と

も標記される。BSL4 施設は、宇宙服式ラボ（スーツラボ）とグローブボックス式ラボ（その形状からキャビネットラインとも呼ばれる）の2種類が存在する。現在、国立感染症研究所が所有する BSL4 施設はグローブボックス・ラボであるが、世界的には検査・実験手技が容易なスーツ・ラボが主体となっている。またキャビネットラインを稼働する国においても、施設設備に改良が加えられ、例えばビルトイン方式で設計されている感染研の BSL4 施設では行い得ない、グローブボックス内の顕微鏡等の備品の更新が容易に行えるよう、試行錯誤の上、改良が重ねられている。このことから、同じグローブボックス形式の施設においても、設計建設からの時間と改良の程度に応じて、相対的に実験の精度には差が生じていると考えられる。

現在 BSL4 施設を保有する国は、イタリアを除く G7 加盟国（米国、フランス、英国、ドイツ、カナダ、日本）、豪州、ロシア、スウェーデン、南アフリカ、インド、台湾、ガボンであり、今後、アジアでは中国、韓国も CDC において BSL4 施設の設置を計画している。以上の国のうち、米国には、増築中の施設を含めスーツラボが18基、グローブボックスラボが5基あり、他国の保有状況を圧倒している。また英国では2ヶ所にグローブボックスラボを保有し、ドイツでは1ヶ所にグローブボックスラボを保有している。

BSL3 施設で扱う病原体は、気密性が保たれた陰圧室において、病原体を安全キャビネットですることにより、安全管理が十分なもので、マスク、ゴーグル等の簡易な防護具を身につけるが、検査室の出入りには汚染の場合を除き特段の洗浄等は要しない。これに対し BSL4 施設で扱う病原体は、安全

キャビネットですることに加えて、万が一の検査室の汚染も安全管理することが求められており、いわゆる2重の防護策が施されている。その方式によりスーツラボとグローブボックスラボに分かれるわけである。スーツラボでは、気密性の高い陰圧室を用い、宇宙服を着衣し（空気を送るダクトを装着）、病原体の人体への汚染を絶ち、さらに入りの際に化学薬品で宇宙服を洗浄して、室外への万が一の病原体の持ち出しを排除する。スーツのメーカーは米国とフランスの2社がシェアを2分しており、それぞれに材質、重量、着衣感、空気量、視野等に特色がある。スーツラボ施設では、気密性の高い部屋で宇宙服を着用する以外は、BSL3 ラボと全く同様の実験手技を行え、また室内の備品も顕微鏡、CO2 インキュベーター、実験動物飼育ケージ等を初め、PCR、遺伝子解析、マイクロアレイに使用する機器等も通常の実験室で使用される機器と同じである。一方グローブボックスラボでは、グローブボックス内が密閉された安全キャビネットとなり、室内と遮断されることとなる。そのためスーツラボに比べ、室内の汚染対策が容易であり、出入りの際の化学薬品による消毒は不要であるが、全ての実験器具をグローブボックスに収める必要があり、特種な備品が求められる。さらにグローブボックス内の作業は、安全キャビネット内での実験手技とは比べものにならない熟練が求められる。そのようなことから、現在新たに設計建築される BAL4 施設は、スーツラボが主流となっている。なおスーツラボにおいては、施設ハード面での高度な科学技術、例えば安全なスーツ、消毒薬剤、密閉ドアの気密保持、空調等の施設メンテナンス等が求め

られると同時に、研究者のソフト面での教育と経験が求められる。すなわち、通常、使用予定者に対して、十分な研修と施設使用訓練が行われ、所定の実績をもった者以外は実験室を使用させず、許可された者の多くが国内関係者に限られる。

なお、各国の BSL4 施設で現在行われる試験研究内容は、BSL4 病原体を使用するという以外、全く他の BSL2、BSL3 病原体と同様であり、特別な研究を行っているわけではない。すなわち、安全確保のための施設とそれを維持管理する技術は特別であるが、そこで行う個々の研究の技術は特別なものではない。例えば BSL3 病原体の SARS を考えれば、ELISA 検査法を確立するために、BSL3 施設でウイルス感染細胞を培養し、detergent 及び UV 照射により不活化させ、BSL2 施設で取り扱えるようにした上で、各種手技により必要な試験材料を作成し、それをを用いて BSL3 施設内で試験材料の有益性の確認を行う。これと全く同様に、BSL4 施設を有する海外研究機関では、BSL4 病原体のエボラ出血熱ウイルス等に対する検査法を確立するため、BSL4 内でウイルス感染細胞の培養等が行われ、不活化の後、BSL3 施設で試験材料の作成が行われている。仮に SARS が BSL4 に指定されていれば、BSL4 病原体を扱えない我が国で、高感度のランプ法を用いた SARS 迅速診断を開発することなど全く不可能であったが、BSL4 施設を有する国においては、日本よりも時間を要したかも知れないが、着実に開発を行ったと考えられる。

なお、どのように有効な PCR 検査法を確立しても、感染症の確定検査にはウイルス分離、中和試験といった、ウイルスそのもの

を扱う検査法に勝ることはない。特に新たに出現した SARS のような基礎研究がなされていない未知の新興感染症に対しては、原因ウイルスを扱えないことがその国の感染症対策における大きな欠陥となる。新興感染症対策を考えた場合、BSL4 施設を有する国と有しない国で、対応レベルに大きな差が生じるのは避けられないことである。

## 2 最新の BSL4 施設の現状

BSL4 保有国のうち、カナダ、スウェーデン、フランスにおいては、2000 年以降に建設された最新のスーラボ施設を稼働させている。これら最先端の最新施設における設備、組織、研究内容、稼働状況、課題点等の実際を知ることは、今後の我が国における BSL4 病原体を対象とする新興感染症研究の検討において、多くの知見と示唆をもたらすものと考えられることから、今般の調査を行ったものである。なおこれらの施設は、我が国の国立感染症研究所と同様、公衆衛生対策のために、国立の感染症研究所1ヶ所にのみ設置されたものであり、我が国と似た状況の機関であることから、本研究の調査対象としてふさわしいと考えられる。

いずれの施設においても、感染症発生時の危機管理的な診断体制を確保する他、新興感染症等に対する基礎研究に力が注がれている。例えばエボラ出血熱ウイルスの病原性解析のためのリバースジェネティクス、スペイン風邪流行時のウイルスを再現しての毒力の解明等、基礎研究を充実させてより確実な検査法の開発、ウイルスの性状等を明らかにすることによる予防、治療への応用研究が行われている。また、自国以外で新興感染症のアウトブレイクが発生し

た場合にも、地域における拠点研究施設として依頼された検体の診断を担当し、また、発生地に出向いて使用する簡易ラボの診断用PCRプライマーの作成等も行われている。いずれの施設も、非常に立ち入り規制が厳しく、貨物の搬入においてもX線装置、P2室での梱包の開封等が行われており、共同研究を行う外国人に対しても、使用に際する厳しい規制を持つ。なお、3国とも、病原微生物の取り扱いについて規制があり、研究施設の運営もそれに従うものである。

3施設ともスーツラボであるが、使用するスーツはそれぞれの基準で選定が行われており、2施設が仏国製、1施設が米国製を使用していた。ラボの管理運営についても独自の工夫が見られたが、使用状況の厳密なモニタリング、緊急時対応訓練、室外者との無線を使用した連絡体制、等ほどの施設でも十分な留意が払われていた。また、施設周囲の住民の理解を得るための努力も、それぞれ並々ならぬ配慮をしており、例えば地域委員会等を設立し、ちょっとした廃液漏れ事故等についても、詳しい説明を行っていた。

なお、いずれの施設も稼働後数年を経過したのみであるが、実際の使用において、様々な施設の課題点が明らかになっているとのことである。例えば、1) P4室への入口の配置が不都合(P4入口を実験室と動物室の間に設け、両室をそれぞれ独立して稼働できるようにすべきであった)、2) 動物試験用のキャパシティーが不足(16~20頭の親サル用飼育ケージのスペースが確保したいがかなわず)、3) 使用機器のオートクレイブのスペースが不足(動物試験用の飼育ケージ等の消毒が困難)、4) 備品等の

保管場所が不足(周囲の廊下等に置かなければならない状態)、5) 病原体サンプルの保管場所の設定が困難(分離から保管まで一方通行にしたいがかなわず)、等々である。特に施設の研究者が強調していたことは、今後のBSL4病原体の研究においては、モデル動物の開発等、実験動物の活用が重要になることから、そのための十分なスペースが必要であるということ。これらの研究者のコンプライアンスをもとに、それぞれに工夫、施設の改良が日々行われ、それが着実なBSL4施設の進化に繋がっていると考えられる。なおバランスのとれた施設の設計、建築のためには、計画の段階から、利用者(研究者)、維持管理者(技術者)、設計者(建築会社)が十分に意見交換を行い、合意の上で作業を進めることが重要と、異口同音に述べられていた。

また、訪問調査中に、2施設において我が国の研究者が実際に研究活動を行っており、BSL4病原体を国内で扱えない現状が、研究者個人の努力により、共同研究という形で補われていることがうかがい知れた。

(参考) カナダ(国立微生物研究所)

Canadian Science Centre for Human and Animal, Health National Microbiology Laboratory

スウェーデン(国立感染症対策研究所)

Swedish Institute for Infectious Disease Control

フランス(国立健康医療研究所)

National Institute of Health and Medical Research, Laboratoire P4 Jean Mérieux

## D.結論

### I 我が国の BSL4 病原体研究の課題

#### 1 我が国の BSL4 病原体の研究の現状と課題点

BSL4 病原体そのものは扱えなくとも、組み換え遺伝子技術等を応用して、検査診断系の確立は行いうる。国立感染症研究所の研究の現状と課題点の具体的な事例として以下のようなものがある。

患者の退院の指標には、ウイルス分離が必要であることは、常識となっている。また患者から得られたウイルスの遺伝子解析はその病原性を知り将来へのデータベースを作る上で重要である。

- (1) 4種類の出血熱(エボラ、マールブルグ、クリミアコンゴ、ラッサ)の原因ウイルスの主要蛋白を、組み換え遺伝子技術を用いて発現させ、「血清診断用抗原」を作製。課題点は、これらの感染症は患者数が極めて限られるため、開発された診断法の評価が極めて困難な状況なことである。
- (2) 4種類の出血熱の「特異的 IgG 抗体を検出する検査体制」を確立する。
- (3) 迅速診断に有効な特異的 IgM 抗体検出系を作製。課題点として、抗血清等の入手が米国等から困難な状況下で、その評価を行わなければならないことがある。
- (4) 4種類の出血熱ウイルスの「抗原検出法」を開発。特にエボラウイルスでは、病原型のエボラウイルス 3 種と低病原型のレストンエボラウイルスを鑑別できる抗原検出系を開発し、その他の出血熱ウイルス抗原検出系も開発しつつある。課題点として、これらの抗原検出系の診断における有用性と問題点について、さらに検

討が必要なことがある。

(5) 海外の BSL4 施設に研究者を派遣し、作成した診断系の確認作業を実施すること。

(6) 海外の BSL4 施設と覚書を結び、ニパウイルスの診断用 ELISA キットを導入。課題点として、陽性・疑陽性の検出時に、海外施設に検体を送付し中和試験を依頼しなければ、確定に至らないことがある。

#### 2 今後必要な研究分野

各国の BSL4 施設では、出血熱ウイルス等の BSL4 病原体を扱った基礎研究が進展しており、そこで得られた知見によって世界の研究対象はさらに次のステージに進んでいる。今後必要な既知の新興感染症の BSL4 病原体の研究対象の一例としては以下のようなものがある。当然、未知の新興感染症の出現に際しては、原因ウイルスの特定、遺伝子解析等から、診断系の開発、ワクチン研究まで、様々な研究対象が想定される。

- (1) クリミア・コンゴ出血熱ウイルスには、標準的な RT-PCR 用プライマーを用いた RT-PCR 法では検出されないウイルス株が存在することが明らかにされ、これらに対応可能なシステムの改良が必要である。
- (2) エボラ出血熱では新型のウイルスによる流行がみられ、現在 4 型が知られており、それぞれに対する検査系の確立が必要である。
- (3) マールブルグウイルスについては、1998-2000 年のコンゴ共和国での大流行において、少なくとも 7 種類の異なるウイルス株が原因となったことが確認されて

れの検査系の確立が必要である。

(4) ラッサウイルスでは、株間に非常に多くの違いがあり、新型のウイルス株による流行の発生も危惧され、一層の基礎研究が必要である。また、このような検査診断システムのさらなる修正・改良を行うと併に、エボラウイルスやクリミア・コンゴウイルスなどのウイルス性出血熱の疫学・分子疫学を明らかにし、臨床医がウイルス性出血熱の診断に役立つ情報を提供するための基礎的研究を行うことも必要である。なお、BSL4 施設の本来の目的であるウイルス分離検査を実施できない場合には、異なる複数の診断法を開発し、それを組み合わせて実施することが、唯一の検査精度を高める手段となる。そのためには、さらなる診断法開発のための新たな研究が求められるところだが、上述したように、BSL4 病原体を扱える施設を有しない研究機関には、病原体の抗血清、遺伝子等の試験材料が、米国 CDC 等から授受されない状況となっており、残念ながら極めて研究の進展を望めない状況にある。

### 3 今後の研究の方向性

#### (1) BSL4 病原体を扱った基礎研究

現状では国内での研究は不可能であり、BSL4 施設を有する海外研究機関との共同研究により実施することが唯一の解決法である。しかしながら、米国を初めとする先進各国では、自国の施設に他国籍の研究者を使わせることに極めて慎重となっており、許可証明の入手手続きに数年もかかる場合があり、時間と労力を費やすことも希ではない。今後、さらに各国が新興感染症対策に力を入れ、BSL4 施設の保有国が増えれ

ば、BSL4 施設を用いた診断、基礎研究体制が標準化することが想定され、その場合、我が国の同分野での研究水準の維持が困難となることが予想される。なお、遺伝子組み換え体を用いた研究に関して、新たに国内法規制が強化されたことの影響については、ここでは触れない。

#### (2) BSL4 病原体を扱わない基礎研究

これまでも、国立感染症研究所において、海外よりの BSL4 病原体の遺伝子情報の入手、診断材料の授受等により、組み換えウイルス蛋白を用いた血清診断法の開発、またこれらに対する単クローン抗体を用いたウイルス抗原検出 ELISA や RT-PCR 法による病原診断法を開発、等、この分野の研究を続けてきた。引き続き、本分野の研究を続けていくことが、我が国で行える唯一の BSL4 病原体の基礎研究であり、その結果として最低限度ではあるが新興感染症対策の維持向上が進められると考える。しかし上述したように、BSL4 研究で世界標準を作る米国が、BSL4 病原体を扱える施設以外に診断材料を授受しない方針を採り始めたことから、今までと同様の研究成果が得られ続ける保障は無い。関係各位の支援が求められるところと考える。

#### (3) BSL4 施設に関わる調査研究

科学技術の進展に応じた研究施設の改築は、研究水準の維持に必須である。特に BSL4 施設の安全管理方法の技術の向上は、20 年前と比べて隔世の感がある。より多くの感染症対策に従事する者が、世界の最新施設の状況を知った上で、日本の今後の BSL4 施設のあり方について、検討を行うべきである。先進研究施設を対象とした十分な調査研究の蓄積が、今後の新興感染

症対策に役立てられると考える。

#### (4) BSL4 を含めたバイオセーフティー分野の研究

我が国では、未だに、BSL3 に分類される結核菌を安全キャビネット扱わない検査研究機関が、その半数に及ぶとも言われている。また、全てのBSL3施設内での研究従事者に、十分なバイオセーフティーの教育、訓練が行われているとも言いがたい状況にある。SARS 流行が終息した後に、台湾、シンガポール、中国で、BSL3 内の感染が起きたことは、他山の石とすべきである。本分野の十分な研究とその成果の普及が、新興感染症の病原体研究の推進には欠かせないところである。

#### (5) BSL4 施設の必要性に関わるリスクコミュニケーションの研究

言うまでもないが、BSL4 施設は BSL4 病原体を取り扱うための施設であり、病原体の封じ込めが必要なレベルにおいて、地球上に存在する全ての病原体は、BSL1、BSL2、BSL3 に分類された上で、それぞれのレベルに応じた施設で取り扱われる。BSL4 施設が危ないわけではなく、不十分な施設と取り扱いが公衆衛生上の危険となる。施設周辺住民の不安は、決して我が国だけの問題ではなく、どこに施設があろうとも存在するものである。住民の理解を得て稼働を進めるためには、この分野の研究の進展が不可欠である。

#### (6) 病原微生物の安全管理に関わる規制措置の研究

世界各国では、病原微生物の管理規定が、公衆衛生や労働衛生、さらには社会防衛の観点で設けられている。我が国では法制の

ないまま、病原微生物が取り扱われている状況にある。国民の安心を得るためには、一定の規制が必要であり、そのあり方については、諸外国の法制度も参考になる。国民保護法制定を踏まえ、感染症法改正による病原微生物管理規定の制定が予定されており、また BSL4 施設の安心をえるためにも、今後、本分野の研究も重要である。

#### 参考文献

- 1 米国 連邦法 第4章 保健・福祉省 42  
パート 73 観察総監室 42CFR パート 1003  
「特別物質・毒素の保有・使用・移動」  
(2002 年)  
Federal Register Part IV department of  
Health and Human Services 42Part73  
Office of the Inspector General  
“Possession, Use, and Transfer of  
Select Agents and Toxins
- 2 米国 指針「特定病原体取扱者のための  
実験室安全並びに緊急時対応指針」  
Laboratory Security and Emergency  
Response Guidance for Laboratories  
Working with Select Agents
- 3 英国「反テロリズム・犯罪・治安法」第7節  
病原体及び毒素の安全確保(2004 年)  
Anti-terrorism, Crime and Security  
Act2001 Part7 Security of Pathogens  
and Toxins
- 4 ドイツ 法律「人の感染症の予防及び撲滅  
に関する法律」BGBI I2000, 1045(2000  
年)
- 5 ドイツ 「職場における生物学的因子によ  
る暴露の危険に対する労働者保護に  
ついての EU 指令に基づく国内適用に

- 関する政令」(1999年)BGBlI S.50
- 6 欧州委員会 EU 指令「生物剤に関わるリスクからの労働者保護に関するEU指令」  
2000年9月18日 2000/54/EC (2000年)  
Directive 2000/54/EC of The European Parliament and of the Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related exposure to biological agents at work
- 7 中国法律「伝染病予防治療法」(2004年)  
「伝染病予防方実施方法」
- 8 WHO 「意図的に引き起こされる感染症流行への対策」(2004年)  
Preparedness for Deliberate Epidemics  
- Life Science Research - Opportunities and risks for public health: Mapping the issues
- 9 WHO 「生物及び化学兵器に対する公衆衛生対策」(2004年)  
WHO guidance “Public health response to biological and chemical weapons”
- 10 WHO 指針(2004年)「実験室バイオセーフティ」指針  
“Laboratory biosafety manual” Third edition
- 11 米国 CDC Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories 4<sup>th</sup> edition
- 12 Government of Canada ‘Canadian Science Center for Human and Animal Health’
- 13 Government of Canada ‘Biosafety Level4 Laboratory Facts Jun2000’
- 14 Public Health Agency of Canada ‘National Microbiology Laboratory’
- 15 Canadian Food Inspection Agency ‘National Centre for Foreign Animal Diseases’
- 16 Government of Canada CSCHAH ‘Community Liaison Committee’
- 17 Government of Canada CSCHAH ‘Designed for Safety’
- 18 ILC DOVER INC ‘CHMTURION Extended Wear Model 3235 Protective Suit’
- 19 DELTA Protection ‘Instructions for Use BSL4’
- 20 Swedish Institute for Infectious Disease Control ‘Check List for Entering and Exiting P4’
- 21 Inserm ,French Institute of Health and Medical Research ‘Inserm at a glance’
- 22 Inserm ‘Bio Safety Level 4 Laboratory P4 Jean Merieux INSERM de Lyon ’
- 23 Inserm ‘Validation of a BSL4 Laboratory’