

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

分担研究報告

新興・再興感染症研究事業の企画及び評価に関する研究（分担報告書）

分担研究者	倉根一郎	国立感染症研究所	ウイルス第一部部長
	田代真人	国立感染症研究所	ウイルス第三部部長
	田口文広	国立感染症研究所	ウイルス第三部第五室長
	森川茂	国立感染症研究所	ウイルス第一部第一室室長

研究要旨

研究評価法に関する文献、及び他の研究事業の評価方法に関する資料を収集・分析し、新興・再興感染症研究事業のより効果的な評価方法について検討した。

A. 研究目的

新興・再興感染症研究事業においては、学術性のみならず、その研究結果を新興・再興感染症対策に反映し、厚生労働行政への貢献度についても適切に評価する必要がある。そのため、「新興・再興感染症研究事業の企画及び評価に関する研究」において、実際に評価委員会を行い、適切な評価のあり方について検討することを目的とした。

B. 研究方法

研究事業の評価方法に関する資料の収集・分析を行い、平成15年度新興・再興感染症研究事業の事前評価委員会及び中間・事後評価委員会の運営

を通じて、計画の妥当性、研究継続能力、厚生労働行政への貢献度等を中心に、適切な評価のあり方について検討した。また、研究協力体制の構築も重要であることから、海外においても調査を実施した。「アセアンおよび3カ国による会議」（マレーシア）に倉根が、「国際新興感染症学会」（米国）に森川が、出席し情報収集・調査を行った。

C. 研究結果

一般的に、研究の評価を行う際には、評価の時期、評価の目的、評価の項目（対象）、評価を行う者の選定、評価方法等について検討し、それぞれの研究の特性に適した組み合わせを用いることにより行われる。平成15年度

新興・再興感染症研究事業においては、昨年度に続き、事前評価委員会及び中間・事後評価委員会を実施し、その実施にあたっては、他の研究事業との比較・検討、及び過去の問題点等を踏まえ、改善を試みた。

D. 結論

新興・再興感染症研究事業の評価において、研究事業の評価方法に関する資料の収集・分析、及び評価委員会の運営を通して、より適切な評価を行うための手法についての有益な所見が得られた。

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症研究事業

新興・再興感染症研究事業の企画及び評価に関する研究

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 中谷 比呂樹

平成17(2005)年 3月

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

総括研究報告書

新興・再興感染症研究事業の企画及び評価に関する研究

主任研究者 中谷 比呂樹 国立感染症研究所 企画調整主幹

研究要旨

新興・再興感染症研究の現状及び今後の方向性についての知見を収集するとともに、感染症及び行政の専門家からなる委員会を設け、課題設定、研究者の専攻、研究事業の企画及び評価を行い、研究成果の評価を実施した。この過程において、新興・再興感染症研究事業の企画および評価に関する調査研究を行い、研究事業の適正かつ円滑な実施に資することとした。

分担研究者

倉田 毅（国立感染症研究所）

森川 茂（国立感染症研究所）

杉山和良（国立感染症研究所）

篠原克明（国立感染症研究所）

中嶋建介（国立感染症研究所）

ての知見を収集するとともに感染症及び行政の専門家からなる評価委員会を設置し、これらの評価を実施した。さらに、この評価手法に関する分析を行い、今後の全体計画、評価方法の改善方法について検討した。

A. 研究目的

新興・再興感染症研究事業を効果的に実施するためには、適切な課題の設定、研究事業の企画及び評価が不可欠である。そのため、新興・再興感染症研究の現状及び今後の方向性につい

B. 研究方法

1. 研究の企画、評価の実施

新興・再興感染症の研究の企画、評価に関する研究のため委員会を委員長である国立感染症研究所長の他5名の外部の専門領域の委員と6名の行政関

係の委員、合計12名で構成した。なお、所長は評点には加わらないこととした。新興再興感染症の各研究班は基本的に3年計画で組まれており、研究テーマの更新にあたっては、当研究班等の調査研究成果や内外の研究の趨勢等を参考にして、まず公募すべき課題を定め、その課題についての研究計画の公募をかけ、応募のあった計画の採択にあたってはこの委員会において研究、検討して、事前の審査を行った。採択された以後についても、1年目、2年目と中間評価を行い、終了後にも事後評価を行った。評価にあたっては専門と行政の各委員10点満点で評価を行った。

近年、遺伝子レベルでの解析の進展や遺伝子操作による実験手法の進歩など、感染症領域での研究手法は驚くほど飛躍をとげてきている。一方で、抗生物質の進歩やワクチンの開発により感染症対策は大きく進展し、一旦は感染症に対して人間はコントロール下においでいるような錯覚に陥ったきらいもあったが、AIDSや出血熱、SARS、鳥インフルエンザと新興再興感染症は今や再び喫緊の課題となっている。このため現時点で感染症に関する研究レベルがどこまで来ており、どのような手法で課題を解決してゆくか専門家の観点からの研究の企画、評価が必要である。また、同時に、感染症をどのように克服してゆくかについては、行政的な対応も重

要である。このため専門家による評価（以下専門的評価）と行政官による評価（以下行政的評価）の両面から研究テーマの企画、評価の検討を行っている。なお、行政的評価についても評価委員は医学、薬学のバックグラウンドのある者が委員となっている。

評価手法については、専門的評価と行政的評価の関係について分析を行うとともに各課題について事前、中間、事後での評価結果の推移について検討を行った。

C. 研究結果

1. 専門的評価と行政的評価の相関について

今回、専門的評価と行政的評価の関連性について検討を行った。16年度採択した17の研究課題に関して、各課題が得た専門的評価と行政的評価の結果について、事前評価結果と1年目の評価結果について、その相関関係について分析を行った。結果は表1に示したとおりで、相関を散布図にして示したものが図1である。事前評価（採択の是非の評価）について、専門的評価と行政的評価の関係について統計的に分析した結果、相関係数は0.5828、係数は.9905177、確率値は0.014であった。即ち、専門的評価と行政的評価の関係

は有意で、ほぼ一対一対応の関係が得られた。すなわち専門的評価が高いものは行政的評価も高い結果が得られている。一方、1年目終了時での評価については、相関係数は 0.0521、係数は 0.0515948、確率値は 0.842 であり、有意な相関は得られなかった。また、事前評価と1年目評価について相関を見た結果では、専門的評価では相関係数が 0.3862、係数は 0.2527352、確率値は 0.126 であった。行政的評価については相関係数が 0.4480、係数が 0.5035559、確率値が 0.071 であった。行政的評価では限界的に有意(10%有意水準では有意)であるが専門的評価では無相関であった。

3. 研究評価の推移

研究は3年間で一区切りするので、平成14年度採択され16年度に終了した課題について、専門的評価、行政的評価、総合評価のそれぞれについて、事前、1年目、2年目、事後の評価について、その推移を分析した。専門的評価の結果を表3と図3に、行政的評価の結果を表4と図4に、総合評価の結果を表5と図5に、それぞれ示した。

基本的に前年度の評価が本年度の評価にどのように影響を及ぼすかを検討した。すなわち、前年度と本年度の関係がどのように推移してゆくかについて検討を行った。前年度評価が本年度評価に及ぼす影響については、専門的評

価では、係数が -0.1592595 、確率値は 0.564 であった。行政的評価では係数が -0.2137545 、確率値が 0.618、総合評価では係数が 0.0120996、確率値 0.592 であった。すなわち、前年度評価が変化しても本年度評価に有意な影響を及ぼさないという結果であった。14年度採択の課題についての評価は、事前から事後を通じておおむね7点から9点の間に入っていた。専門的評価は事前、1, 2年目、事後を通じてほぼ評価が一定して推移している。すなわち事前で高いものは中間・事後でも高く、事前で低いものは中間・事後でも低い、安定的な結果が得られた。一方、行政的評価では事前評価に差異があったのに比べ、1, 2年目で評価が均一化し、さらに再び事後で大きな差異が生じていた。個別に見ると1番、8番は事前で低いか中位であったものが、事後では高い評価を得ており、7番は事前で高いにもかかわらず、事後では低い評価になっている。すなわち行政的評価では事前、事後を通じて変動が大きい結果が得られた。

今後、評価が高位から低位へ、あるいは低位から高位へ変動する要因について、更に詳細に検討を行い、より質の高い研究結果につながるよう分析を進める予定である。

表1. 専門的評価と行政的評価の相関(平成16年度採択新興・再興事前)

専門的評価	行政的評価
8.8	8.5
6.4	8.0
8.6	8.3
9.2	8.7
7.0	7.3
7.8	8.3
9.0	8.7
7.8	8.7
8.8	7.5
6.4	6.7
9.0	8.0
6.6	7.2
6.4	8.0
7.2	7.3
6.6	8.0
7.6	8.3
7.4	7.3

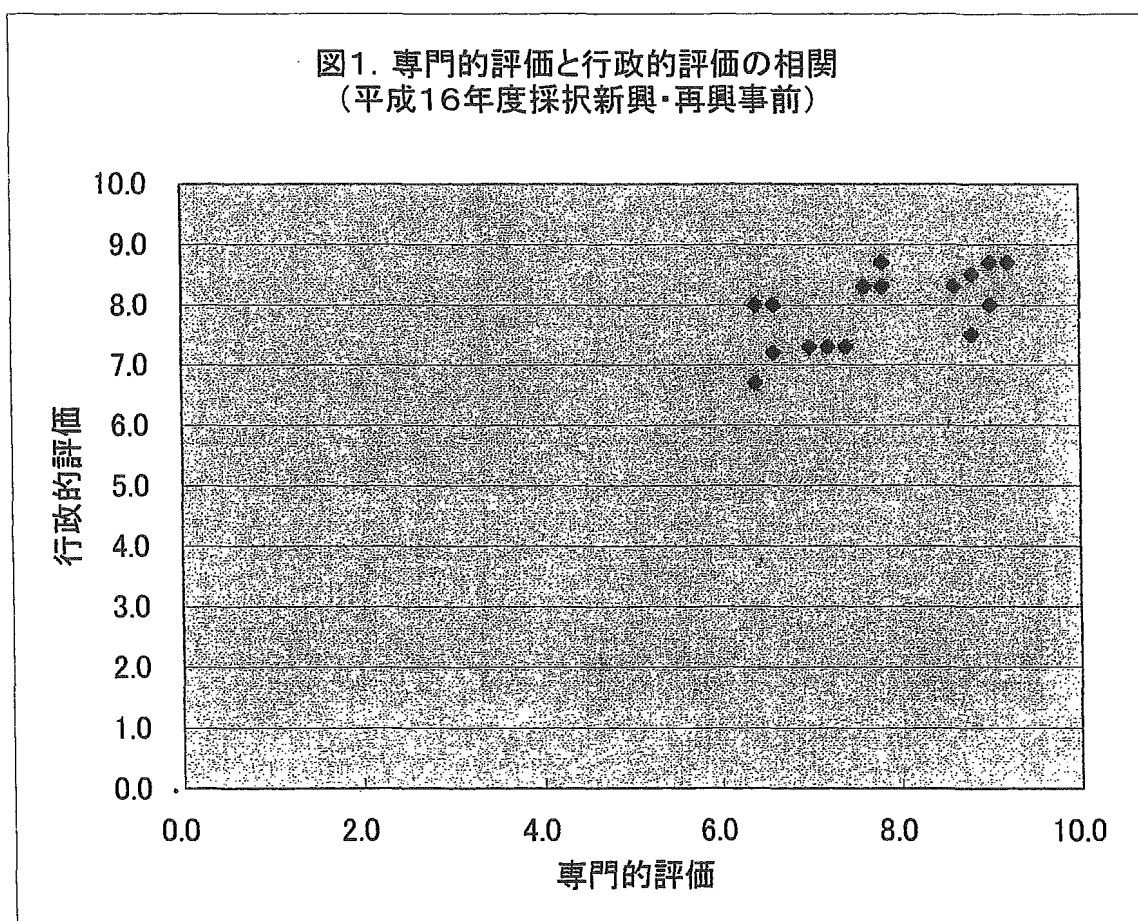


表2. 専門的評価と行政的評価の相関(平成16年度採択新興・再興1年目)

専門的評価	行政的評価
8.0	7.5
7.2	7.7
7.8	7.3
6.6	8.7
6.8	7.2
7.2	8.2
7.2	8.5
6.2	7.2
8.4	8.3
7.2	6.5
8.2	8.3
6.6	6.7
6.2	8.5
7.0	7.8
8.0	8.0
7.8	6.7
7.6	7.5

図2. 専門的評価と行政的評価の相関
(平成16年度採択新興・再興1年目)

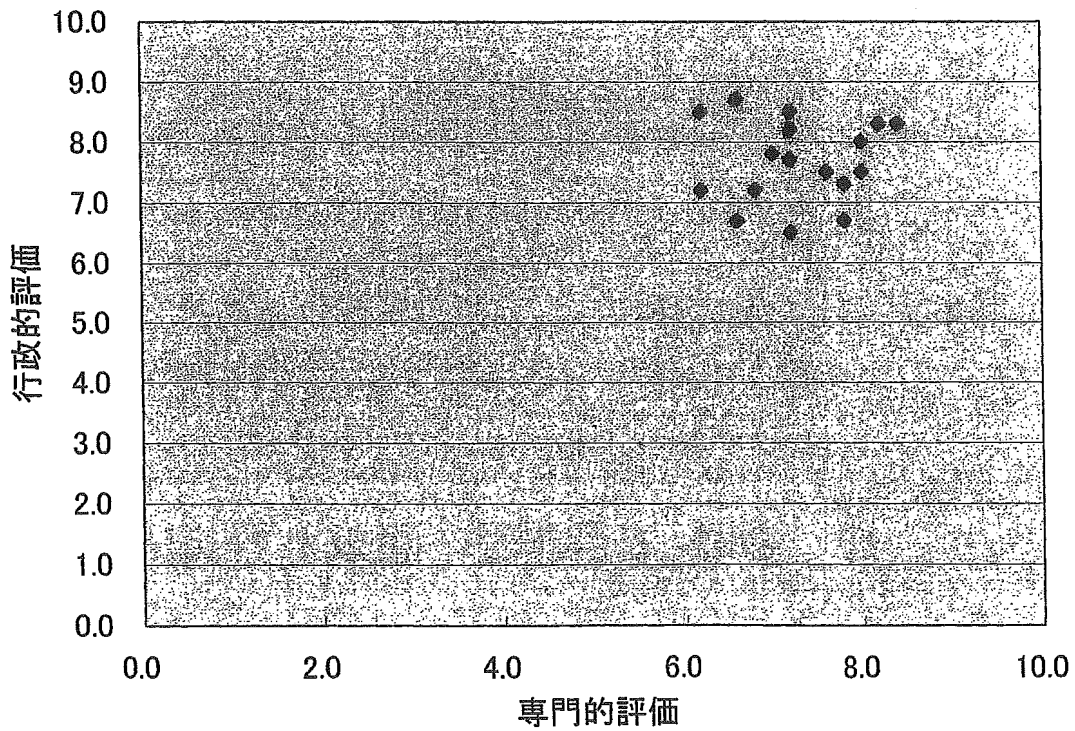


表3. 平成14年度採択課題専門評価の推移(新興・再興)

	事前	1年目	2年目	事後
1	8.8	8.8	8.6	8.8
2	8.0	8.2	7.8	7.8
3	7.4	7.0	6.8	6.4
4	8.0	8.0	7.6	8.2
5	7.0	7.0	7.4	7.0
6	7.2	7.3	7.0	7.0
7	7.8	7.3	7.0	7.8
8	7.6	7.5	7.4	7.4
平均	7.7	7.6	7.5	7.6

図3. 平成14年度採択課題専門評価の推移
(新興・再興)

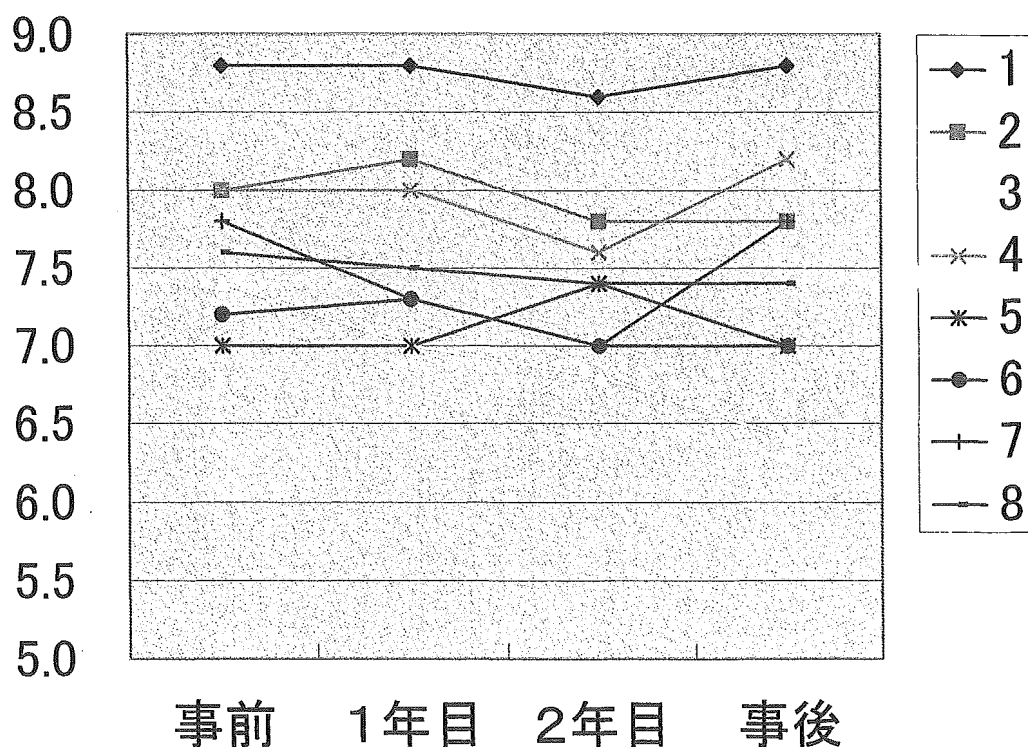


表4. 平成14年度採択課題行政的評価の推移(新興・再興)

	事前	1年目	2年目	事後
1	7.2	8.0	7.8	9.5
2	7.0	7.8	8.0	7.0
3	7.2	7.3	7.3	7.2
4	8.6	7.7	8.3	8.8
5	7.4	8.0	7.5	8.5
6	7.4	7.7	7.8	8.2
7	8.2	7.7	7.7	7.0
8	7.8	7.8	7.8	9.0
平均	7.6	7.8	7.8	8.2

図4. 平成14年度採択課題行政的評価の推移
(新興・再興)

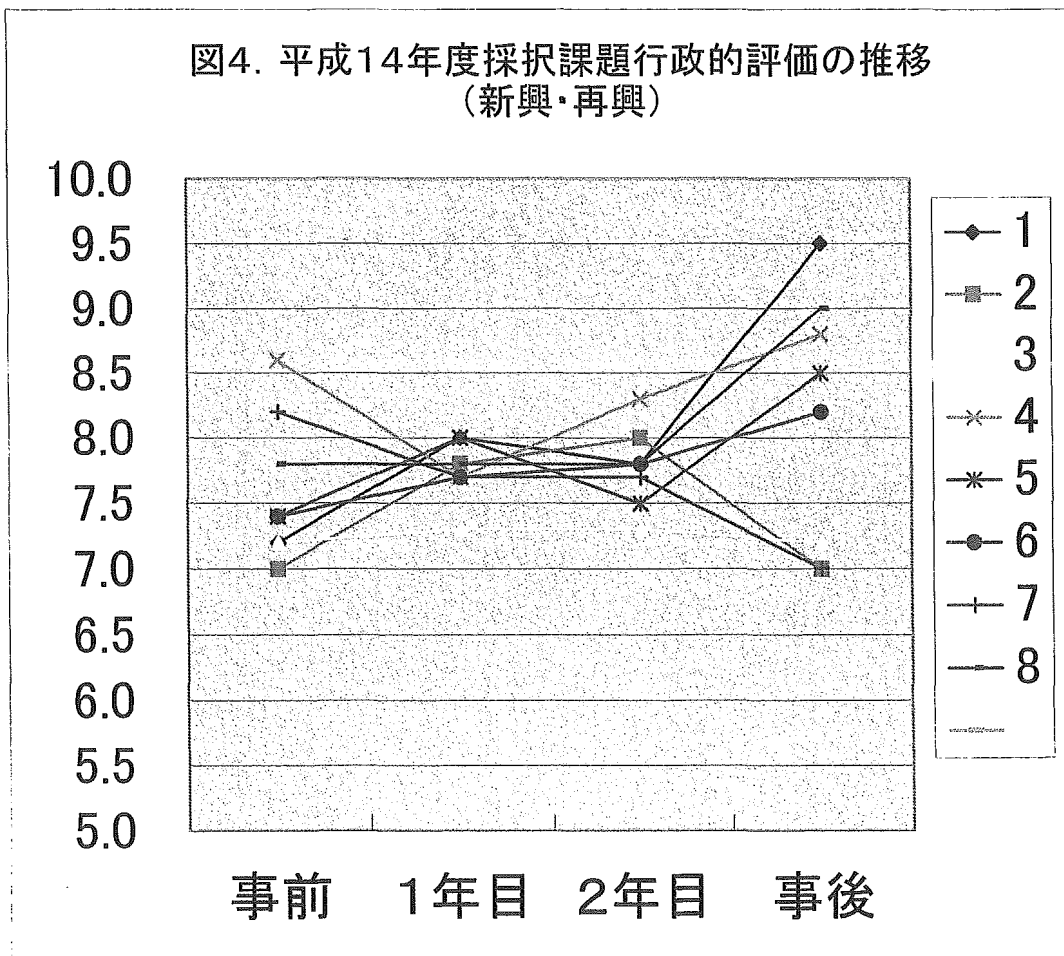
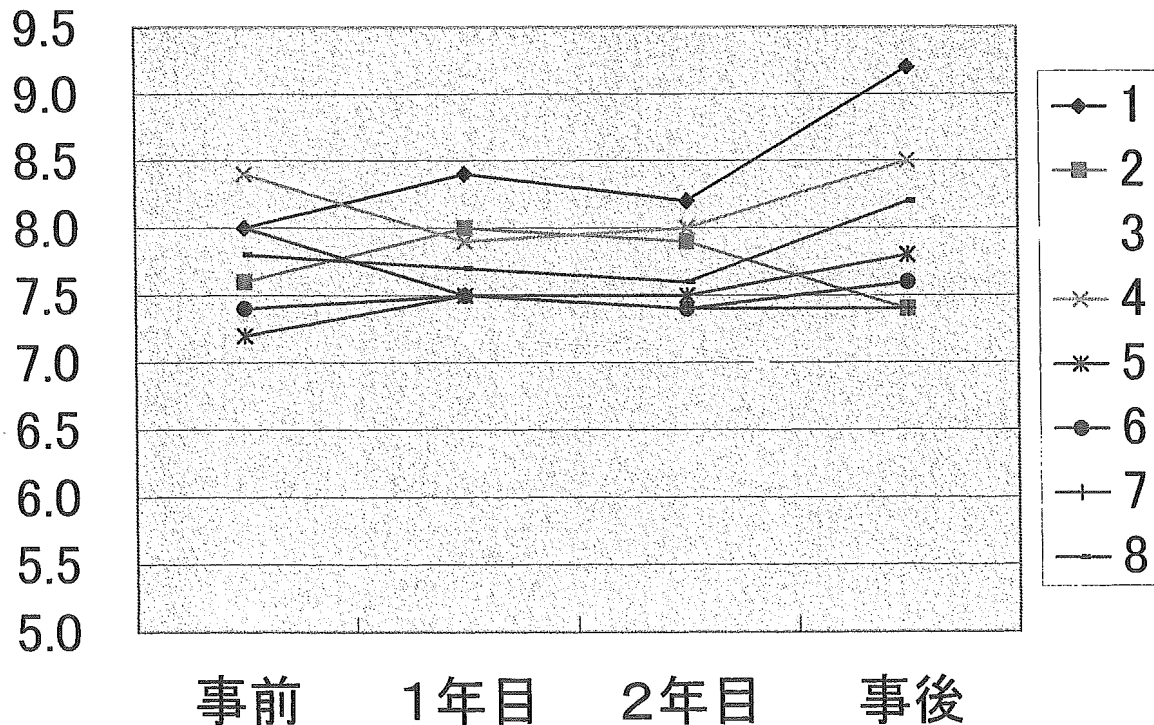


表5. 平成14年度採択課題総合評価の推移(新興・再興)

	事前	1年目	2年目	事後
1	8.0	8.4	8.2	9.2
2	7.6	8.0	7.9	7.4
3	7.4	7.2	7.1	6.8
4	8.4	7.9	8.0	8.5
5	7.2	7.5	7.5	7.8
6	7.4	7.5	7.4	7.6
7	8.0	7.5	7.4	7.4
8	7.8	7.7	7.6	8.2
平均	7.7	7.7	7.6	7.9

図5. 平成14年度採択課題総合評価の推移
(新興・再興)



厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)

分担研究報告

新興・再興感染症研究事業の企画及び評価に関する研究(分担報告書)

分担研究者	倉田 毅 (国立感染症研究所) 所長
	森川 茂 (国立感染症研究所) ウイルス第一部
	杉山 和良 (国立感染症研究所) バイオセーフティ管理室
	篠原 克明 (国立感染症研究所) バイオセーフティ管理室
	中嶋 建介 (国立感染症研究所) 国際協力室

研究要旨

新興再興感染症研究の現状及び今後の方向性についての評価方法に関する資料を収集・分析し、新興再興感染症研究事業のより効果的な評価方法について検討した。また新興・再興感染症研究の現状及び今後の方向性についての知見の収集を行った。

A.研究の目的

現在、G7 加盟国を初めとする各国においては、既知の、若しくは今後新たに出現する新興感染症の対策のために、高度安全管理の下で病原体の試験研究を行う BSL4 施設が整備されている。それらの施設では、疑い患者が発生した場合に備えた診断方法の開発と検査体制が整えられると共に、さらに精度の高い迅速な検査方法の開発や流行拡大を防ぐためのワクチン開発等に欠かせない病原体の基礎研究が進められている。また、その過程では、病原体を取り扱う BSL4 施設と設備自体についても研究が進められており、研究者が安全にかつ比較的容易に病原体を扱えて、施設内外にも安全な、BSL4 施設のハード面、ソフト面での科学技術が大幅に進展している。

我が国では国立感染症研究所村山分室の BSL4 施設が唯一稼働するものの、BSL4 病原体の取り扱いが長らく中止されており、当該の感染症研究分野での科学技術の進展は極めて限定的と言わざるを得ない。その結果、新興感染症対策において、我が国は BSL4 施設を活用する先進各国に対して大幅な遅れをとる事態となっている。

本研究では、このような状況の下、高度の安全管理が必要な病原体に関連する現在の状況を整理し、また諸外国における BSL4 施設の稼働及び利用状況を把握した上で、我が国における新興感染症研究分野での、今後の高度安全管理が必要な研究の方向性と課題点について検討を行った。

B.研究方法

I BSL4 施設を必要とする感染症に関わる現在の状況

1 新興感染症の流行の続発

(1)BSL4での取り扱いが求められる新興感染症等の病原体

BSL4での取り扱いが求められる新興感染症の病原体は、エボラ出血熱、マールブルグ病、ラッサ熱、クリミアコンゴ出血熱などである。新興感染症ではないが、既に根絶された天然痘ウイルスや、現在まだ流行中のポリオウイルスが根絶されて以降(WHO は2008年を想定)の野生株の実験や新たな出現が疑われる場合には、BSL4での取り扱いが求められる。ちなみに、感染症の病原体の取り扱いについては、WHO が Laboratory Biosafety Manual (3版)を、また米国 CDC が Biosafety in Microbiological and biomedical Laboratories (4版)を取りまとめ、このマニュアル等が世界標準となって、各国での感染症病原体の BSL1~4 分類とそれに基づく安全対策が行われている。2003年に出現した SARS コロナウイルスについては、当時、WHO の SARS ラボラトリーネットワークの各国研究機関に BSL4 施設が整備されていなかったことから、ヒト-ヒト感染を起こし、診断法、治療法もない新興感染症の病原体であったにもかかわらず、やむなく BSL3 病原体として分類された経緯がある。この点では、マレーシアで出現した ニパウイルス(当時はヒト-ヒト感染なし)が、米国 CDC の主導で BSL4 病原体に分類されたことと対比をなす。

(2)高度安全管理が必要なウイルス性の新

興感染症の現状

エボラ、マールブルグ、ラッサウイルスは、サハラ砂漠以南のアフリカに分布し、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスは、アフリカ、中東、ロシア、中国にかけて広く分布する。近年、エボラ出血熱の流行がアフリカ各地で、2000年以降に7回流行し、患者総数は756名以上(死亡率41-89%)になる。西アフリカ(シエラレオーネなど)ではラッサ熱が毎年流行し、推定5,000人が死亡しているとされている。マールブルグ病は、1998年のコンゴ共和国(旧ザイール)で初めて大規模な流行が発生し、患者総数154名(死亡率83%)と報告されているが、その流行は7種類のマールブルグウイルス株によることが同定された。さらに、2005年にはアンゴラで過去最大の流行が発生し(患者数380名以上、死亡率約84%)5月現在未だ終息していない。クリミア・コンゴ出血熱も世界各地で流行しているが、我が国に近いところでは中国新疆ウイグル自治区やパキスタンなどで毎年流行している。さらに、マレーシアでのニパウイルス脳炎が1999年に発生し(約100名の患者が発生)、2004年にはバングラディッシュのシルギリ地区でもニパウイルス脳炎が発生し、ヒト-ヒト流行の疑いがもたれている。

2 バイオテロへの懸念の高まり

バイオテロに使用される生物剤には、1)製造が安価で容易、2)暴露から発症まで数日の潜伏期、3)使用されたことの認知が困難、4)実際に使用しなくても強い心理効果を与える、5)生物剤の種類及び使用される状況によっては膨大な死傷者を生じさせる、等のいくつかの特性が求められる。米国

CDC作成の Select Agent List では、ヒトーヒト伝播、致死率、パニック発生、対策準備の必要性等を基準に、A～C の3つのグレードに分けて、バイオテロに使用される可能性のある病原体を分類し、特に危険な A グレードにウイルス性出血熱ウイルス(上述)、天然痘ウイルスを含めている。このうち天然痘については、1977年に最後の患者がソマリアで治癒され、1980年にWHOによる根絶宣言が出された後、旧ソ連(モスクワ)と米国(アトランタ)にのみウイルスが保管されることとなったが、旧ソ連の保管事情から流出が懸念されており、2001年10月に米国で炭疽菌バイオテロが実際に発生して以降、天然痘ウイルスの生物テロへの使用された場合の対策が各国保健当局に求められている。

3 世界の病原体規制強化等の動向

(1) 近年の世界状況の変化

21世紀を迎え既に4年が経過したが、この間、人類は今後の感染症対策に重大な意味を持つであろう二つの事例を経験した。一つは2001年9月11日の航空機による同時多発テロ以降に起きた炭疽菌テロの発生であり、他の一つは2003年春以降に発生したSARSの世界流行である。この二つの事例により、BSL4病原体の取り扱いに関わる世界の「認識」と「状況」に大きな変化が生じることとなった。

すなわち、「認識」の変化においては、以前はバイオテロの現実的な危機感が無く、また新興感染症の世界同時アウトブレイクの想定など一部の研究者を除いて持ち得ていなかったが、二つの事例以降、感染症の危機管理の必要性が強く認識されることと

なった。また「状況」の変化においては、現実に各国の対策に大きな影響を与えている。すなわち以前は、米国CDCが各国で発生した疑い患者の病原体検査を受け持ち、病原体の国内への送付を簡易な手続きで受入れ、各国の研究者を米国内の高度安全実験施設に受け入れて研修を行い、さらに重要な病原体の診断材料(抗原、抗血清、遺伝子等)を各国に分与していたが、現在はこれらの対応は2003年2月施行の米国連邦法42CFRPart1003によりすべて厳重に規制されることとなった。これにより各国は、原則、自国で検査施設を整備し、研究者の訓練を行い、診断材料を準備し、有事の際の検査を実施しなければならない状況になった。我が国では1987年、帰国者にラッサ熱の真性患者が発生したが、当時は検体を米国CDCに送付し確定検査を依頼し、陽性結果を速やかに得ることができた。しかしながら現在では、日本からの検査依頼を含め、研究者のBSL4施設での研修受入のような、過去には可能であった対応が困難となっている。なお、開発途上国のように自国で検査等を実施し得ない国は、検査、疫学調査、研究者の研修等を含めて、感染症対策全般を米国CDC、WHO等に委ね、その判断を仰ぎながら、共同で対策を進める方法をとっている。この方法は、自国で感染症対策の科学技術を進展させる負担を減少できるが、先進国が進んで取りうる選択肢とは考えにくい。

なお、G7加盟国では、2002年に、G7とメキシコにより構成される世界健康安全保障グループ(Global Health Security Action Group; GHSAG)の答申を受けて、新たにG7ラボラトリーネットワーク(国際高度安全実験室ネットワーク(International High

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、さらに出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す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ツ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室への入り口の配置が不都合(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的设计、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

いる。また、2005 年のマールブルグ病の流行に関連したウイルスの遺伝子情報は明らかになっておらず、その解明とそれぞ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、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