

特になし

2.学会発表

G. 研究発表

奥谷晶子. ベトナム北部で分離された炭疽菌の

1.論文発表

分子疫学解析. 第二回 NIID-NIHE 共同研究報

なし

表会, Hanoi, Vietnam. (2013.10)

なし

表 1. PubMed による文献検索で抽出された注視すべき疾患の分類

家畜由来	ペット由来	薬剤耐性菌	食品/環境
ブルセラ属菌 <i>Brucella</i> sp.	バルトネラ属菌 <i>Bartonella</i> sp.	MRSA <i>Staphylococcus aureus</i>	サルモネラ属菌 <i>Salmonella</i> sp.
クロストリディウム・ディフィシル <i>Clostridium difficile</i>	ストレプトコッカス・カニス <i>Streptococcus canis</i>	ESBL*産生大腸菌 ESBL producing <i>E.coli</i>	リステリア・モノサイトジェネス <i>Listeria monocytogenes</i>
大腸菌 O157 <i>Escherichia coli</i> O157			レジオネラ属菌 <i>Legionella</i> sp.
ストレプトコッカス・エクイ <i>Streptococcus equi</i>			キャンピロバクター属菌 <i>Campylobacter</i> sp.
ストレプトコッカス・スイス <i>Streptococcus suis</i>			
炭疽 <i>Bacillus anthracis</i>			
マイコバクテリウム・ボビス <i>Mycobacterium bovis</i>			

*: Extended Spectrum beta(β) Lactamase (ESBL: 基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ)

表 2. PubMed による文献検索により抽出された細菌性動物由来感染症のリスク分類

	臨床像	関与が報告された動物種	人への感染性	宿主	ヒトへの感染経路	致死率	ワクチンの有無	有効な薬剤の有無	院内感染の有無	培養方法	病原体の管理方法	感受性動物間における感染リスク
クロストリディウム・ディフィシル <i>Clostridium difficile</i>	下痢 腸炎	豚 仔牛	あり		接触感染 日和見感染	24人/百万人 (アメリカ)	なし	メロニダゾール バンコマイシン	あり	嫌気培養	BSL-2	罹患率高いが致死率は低い
大腸菌 O157 <i>Escherichia coli</i> O157	下痢 HUS	牛	あり		経口	500~1,000 人に1人程度	なし	ホスホマイシン ニューキノロン カナマイシン ノルフロキサシン		増菌培養後、 O157選択培 地で37°C好 気培養	BSL-2	高い
ESBL*産生大腸菌 ESBL producing <i>E.coli</i>	下痢 腸炎	鶏	あり		日和見感染		なし	カルバペネム系 抗菌薬	あり	普通寒天培 地で37°C好 気培養	BSL-2	不明
リステリア・モノサイトジェネス <i>Listeria monocytogenes</i>	下痢 髄膜炎	魚介類	あり		経口		なし	アンピシリン テトラサイクリン ゲンタマイシン		リステリア増 菌基礎培地 で30°C1週 間好気培養	BSL-2	高い
マイコバクテリウム・ボビス <i>Mycobacterium bovis</i>	結核様 症状	牛 豚 羊 山羊	あり	牛	経口	低い	なし	結核治療薬の 多剤投与 イソニアジド リファンピシン レボフロキサシン など		抗酸菌培養 発育には4-8 週間必要	BSL-2	高い
ストレプトコッカス・カニス <i>Streptococcus canis</i>	髄膜炎 腹膜炎	犬 牛	あり	犬	接触感染	低い	なし	ペニシリン系		血液寒天培 地やチョコ レート寒天 培地での培 養	BSL-2	不明

分担研究報告書

病原体及び毒素の管理システムおよび評価に関する総括的な研究

(H24-新興-一般-013)

ヒトに病原性のある出血熱ウイルスの解析とリスク分類に関する研究

研究分担者 安田二郎 長崎大学熱帯医学研究所新興感染症学分野・教授

研究要旨:BSL4 病原体について、感染性ウイルスの代替モデルとして新規レポータータンパク質を用いたシュードタイプウイルスによる感染性アッセイ法を確立した。

A. 研究目的

我が国でBSL-4施設が稼働していない現状では出血熱ウイルスなどBSL-4病原体の解析には代替モデルが必要である。BSL-4病原体であるエボラウイルス(EBOV)、マールブルグウイルス(MARV)のウイルス表面糖タンパク質GPをもつシュードタイプウイルスを作製し、宿主細胞への感染性評価モデルの確立を行った。

前日に播種し、シュードタイプ MLV 感染させ、2-6 日間培養後、感染細胞内に発現したNlucをルシフェラーゼアッセイにて測定することにより、ウイルス感染量を定量した(図1)。

(倫理面からの配慮について)

該当なし

B. 研究方法

1) GP 外套シュードタイプ MLV の作製

レトロウイルスであるマウス白血病ウイルス(MLV)のGag-Polを恒常的に産生するGP2-293細胞にMLVタンパク質コード領域が深海エビ由来ルシフェラーゼ NanoLuc™(Nluc)コード配列に置換されたMLV RNA 発現プラスミドおよびEBOV GP または MARV GP 発現プラスミドを導入し、24-48 時間後培養上清中に産生されたシュードタイプ MLV を回収し、超遠心法にて濃縮、精製した(図1)。ウイルス懸濁液中のウイルスコピー数は定量 RT-PCR にて測定した。

C. 研究結果

1) EBOV GP または MARV GP を外套したシュードタイプウイルス(MLV/EBOV-GP, MLV/MARV-GP)の作製条件(DNA トランスフェクション量, 上清回収時間)を決定した。

2) EBOV および MARV の細胞侵入過程を阻害するカテプシン B 阻害剤(CA-074)、クラスリン依存性エンドサイトーシス阻害剤(Chlorpromazine, CPZ)にて感染前に培養細胞を処理すると被感染細胞のNluc活性が低下した(図2)。

3) Nluc活性を指標とした感染量の定量に最適な細胞株を探索するため、ヒト由来細胞株 A549, SW13, HeLa, Huh-7, および霊長類由来細胞株 Vero, VeroE6 に同量のシュードタイプ MLV を感染させたところ、MLV/EBOV-GP,

2) 感染細胞の定量

被感染細胞を24または96ウェルプレートに感染

MLV/MARV-GP について VeroE6, HeLa, SW13 細胞において高いNIuc活性が検出された(図 3).

D. 考察

EBOV および MARV GPを外套したシュードタイプ MLVは, GP を介した宿主細胞への感染機構を反映すると考えられる. これを用いた感染性アッセイは, 中和抗体価測定法あるいは抗ウイルス作用を示す化合物のスクリーニング法としても応用できると考えられる.

E. 結論

出血熱ウイルス 10 種について性状をまとめた. BNI の BSL-4 施設についての情報及び検査の実例を調査した.

F. 健康危険情報

該当なし.

G. 研究発表

1.論文発表
なし

2.学会発表

1) 黒崎陽平, 浦田秀造, 安田二郎. 抗エボラウイルス剤の開発に向けたシュードタイプウイルスによる感染性アッセイ系の確立. 第54回日本熱帯医学会大会, 長崎, (2013. 10)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

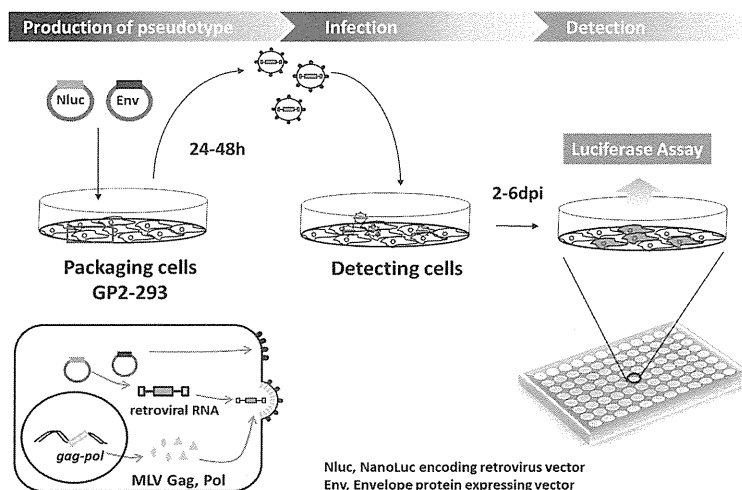


図 1. シュードタイプ MLV によるフィロウイルスの感染性アッセイ.

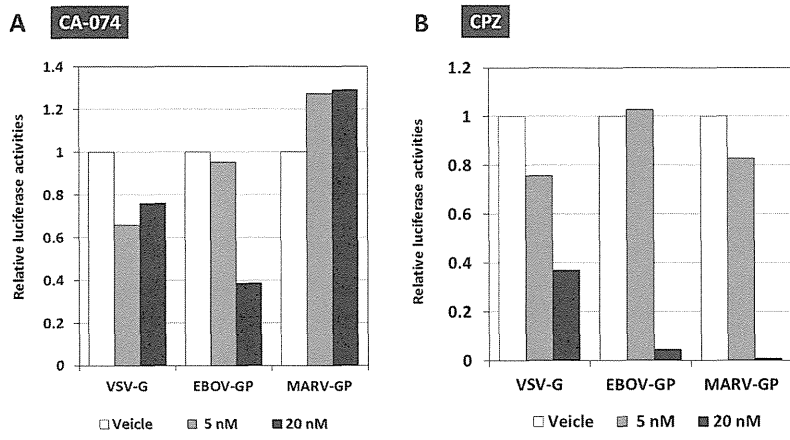


図 2. 薬剤によるGP外套シュードタイプ MLV の感染性への影響.

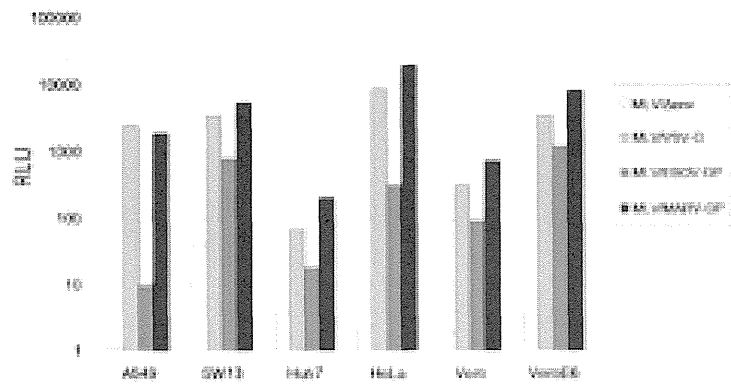


図 3. 各細胞株におけるNIuc活性値の比較

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)

分担研究報告書

病原体及び毒素の管理システムおよび評価に関する総括的な研究(H24-新興-一般-013)

輸入感染症の調査に関する研究

研究分担者	加藤康幸	独)国立国際医療研究センター国際感染症センター
研究協力者	忽那賢志	独)国立国際医療研究センター国際感染症センター
	山元佳	独)国立国際医療研究センター国際感染症センター
	杉原淳	独)国立国際医療研究センター国際感染症センター
	竹下望	独)国立国際医療研究センター国際感染症センター
	谷崎隆太郎	独)国立国際医療研究センター国際感染症センター
	上村悠	独)国立国際医療研究センター国際感染症センター

研究要旨:髄膜炎菌感染症の先進国への輸入事例について文献的検討を行った。髄膜炎菌感染症は、一般にまれだがサハラ以南アフリカの髄膜炎ベルト地帯以外でも感染するおそれがあり、渡航者向け啓発資料を作成した。国立国際医療研究センター病院で経験された輸入症例について報告した。

A. 研究目的

- ・先進工業国における高病原性感染症の輸入事例について明らかにする
- ・我が国における輸入感染症のリスク評価を行い、有効な対策を検討する
- ・研究班の病原体管理システムについて臨床的側面から貢献する

B. 研究方法

1) 先進国における高病原性感染症の輸入例の調査

高病原性感染症 (highly pathogenic infectious diseases) は、一類感染症 (エボラ出血熱、マー

ルブルグ病、ラッサ熱、南米出血熱、クリミア・コンゴ出血熱、痘そう、ペスト) が代表としてあげられるが、これらの疾患と同様に発熱と出血傾向を呈し集団発生を来しうる感染症として髄膜炎菌感染症 (五類感染症) がある。PubMed による検索 (Keyword として、meningococcal disease と imported, または travel を組み合わせ、Hajj における集団発生が起きた 2000 年以降 2013 年までに発生した先進国への輸入事例を抽出した。なお、NEJM, Clinical Infectious Diseases, Lancet などの主要臨床系学術誌の総説や主要公衆衛生機関 (米国 CDC, 英国 HPA, WHO, 国立感染症研究所) の報告も参照し、事例の補足を行

った。

2) 国立国際医療研究センター病院における輸入感染症例の検討

狂犬病のリスクとなる海外での動物咬傷症例について、2005年1月から2013年3月までの受診者を対象に検討した。また、興味深い輸入感染症例について検討を行った。

(倫理面からの配慮について)

特記すべきことなし

C. 研究結果

1) 先進国における高病原性感染症の輸入例の調査

Hajjにおける集団発生以後、海外渡航者の髄膜炎菌感染症の症例報告は11件認められた(表1)。うち、アフリカにおける髄膜炎ベルト地帯で感染したと考えられるのは4例のみであり、先進国を含めた様々な国での感染が推定された。輸入国での二次感染事例を認めなかった。ほとんどの症例で渡航前の予防接種は行われていなかった。

2) 国立国際医療研究センター病院における輸入感染症例の検討

• 動物咬傷例の検討: 248名(男性141名, 女性107名)が動物咬傷のため受診した。平均年齢は35.3(範囲2-79)であった。ほとんどの患者はアジア(タイ22.5%, 中国13.3%, インドネシア12.5%, インド10.5%)で受傷した。渡航目的は観光(63.3%), 出張(15.3%), 親類知人訪問(8.9%)の順に多かった。動物の種類はイヌが最も多く(62.5%), 次いでネコ(17.7%), サル(13.7%)の順だった。受傷部位は、足(40.3%), 手(30.2%), 腕(8.1%)の順に多かった。118名(47.6%)の創はWHO分類でカテゴリーⅢに分類され、少なくとも152名(61.3%)において、曝露後発症予防が受傷翌日以降に開始されて

いた。

- 初診時 IgM 陰性の急性 A 型肝炎: パプアニューギニアで感染したと考えられる 50 歳代女性。発症 3 日目にトランスアミナーゼ値上昇を認めたが、A 型肝炎ウイルス特異的 IgM は上昇していなかった。発症 7 日目頃に seroconversion が起こったと推定された。
- ESBL 産生多剤耐性パラチフス A 菌を分離したパラチフス: インドに渡航した 20 歳代女性。渡航中に発熱を認めたため、帰国後に受診した。血液から分離されたパラチフス A 菌は、アンピシリン, ST 合剤, ナリジクス酸の他, 第 3 世代セファロスポリンにも高度耐性を示した。CTX-M-15 型の ESBL を産生すると判明した。
- 仏領ポリネシアで感染したジカ熱症例: 2013 年に仏領ポリネシアのボラボラ島でジカ熱のアウトブレイクが初めて報告された。同年 12 月から 2014 年 1 月にかけて、同地に渡航した後に発熱と発疹を認めた邦人の 2 症例を診断した。検査診断は国立感染症研究所ウイルス第一部で実施された。

D. 考察

髄膜炎菌感染症は一般に渡航者ではまれだが、致死的な電撃性紫斑病を来すことが知られている。本邦では年間報告数は 10 例に満たないが、国外ではアフリカの髄膜炎ベルト地帯など、罹患率が 10 万対 1000 を超える地域のあることが知られている。今回の調査でも数は限られており、二次感染症例も発生していなかった。しかし、発端症例の不明な海外由来株の症例も本邦で発生しているため、保菌して入国する渡航者は少なくないと考えられる。フランスでは 2012 年に海外渡航者事例が多発した。わが国でも同様の事例が起きる可能性があり、発生時の迅速な届出体制の整備やワクチンの早期承認が望まれる。

動物咬傷はとくにアジアへの渡航者において、

重要な問題であることが示唆された。曝露後発症予防が現地で速やかに実施されていないことも明らかとなった。A 型肝炎ではまれに初診時 IgM 陰性の場合があり、疑わしい症例にはくり返し検査を行うことが必要である。インド周辺国における腸チフス・パラチフスの起因菌の薬剤耐性は深刻な状況であり、薬剤感受性検査に基づいた抗菌薬治療が重要である。近年、チクングニア熱やジカ熱が新興・再興感染症として、世界の新たな地域に発生するようになった。今後、他のアルボウイルス感染症も含めて流行地の拡大に注意する必要がある。

E. 結論

髄膜炎菌感染症は、サハラ以南アフリカの髄膜炎ベルト地帯以外でも感染するおそれがあり、渡航者向け啓発資料を作成した。

国立国際医療研究センター病院で経験された興味深い輸入症例について報告を行った。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanizaki R, Ujiie M, Kato Y, Iwagami M, Hashimoto A, Kutsuna S, Takeshita N, Hayakawa K, Kanagawa S, Kano S, Ohmagari N. First case of Plasmodium knowlesi infection in a Japanese traveller returning from Malaysia. *Malaria Journal* 12:128, 2013
- 2) Yamamoto K, Kato Y, Shindo T, Ujiie M, Takeshita N, Hayakawa K, Kanagawa S, Kunimatsu J, Tamori Y, Kano T, Okuno R, Takahashi H, Ohmagari N. Meningococemia due to the 2000 Hajj-associated outbreak strain (serogroup W-135 ST-11) with immunoreactive complications. *Japanese*

Journal of Infectious Diseases 66:443-445, 2013

- 3) Mawatari M, Kato Y, Hayakawa K, Morita M, Yamada K, Mezaki K, Kobayashi T, Fujiya Y, Kutsuna S, Takeshita N, Kanagawa S, Ohnishi M, Izumiya H, Ohmagari N. Salmonella enterica serotype Paratyphi A carrying CTX-M-15 type extended-spectrum beta-lactamase isolated from a Japanese traveller returning from India, Japan, July 2013. *Euro Surveillance* 18:pil=20632, 2013
- 4) Kutsuna S, Kato Y, Takasaki T, Moi ML, Kotaki A, Uemura H, Matono T, Fujiya Y, Mawatari M, Takeshita N, Hayakawa K, Kanagawa S, Ohmagari N. Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December 2013 to January 2014. *Euro Surveillance* 19:pil=20683, 2014

2. 学会発表

- 1) 谷崎隆太郎, 氏家無限, 石上盛敏, 忽那賢志, 竹下望, 早川佳代子, 加藤康幸, 金川修造, 狩野繁之, 大曲貴夫. マレーシアから帰国後に診断されたヒト Plasmodium knowlesi 感染症の 1 例. 第 16 回日本感染症学会学術講演会, 横浜, (2013. 6)
- 2) 忽那賢志, 竹下望, 高崎智彦, 氏家無限, 早川佳代子, 加藤康幸, 金川修造, 大曲貴夫. Two cases of chikungunya fever returned from Southeast Asia. 第 16 回日本感染症学会学術講演会, 横浜, (2013. 6)
- 3) 忽那賢志, 志賀尚子, 川端寛樹, 早川佳代子, 氏家無限, 竹下望, 加藤康幸, 金川修造, 大曲貴夫. A second Japanese case of relapsing fever diagnosed in Algeria. 第 16 回日本感染症学会学術講演会, 横浜, (2013. 6)
- 4) 上村悠, 早川佳代子, 山元佳, 忽那賢志, 氏家無限, 竹下望, 加藤康幸, 金川修造, 大曲貴夫, 高崎智彦. 百日咳とデング熱を同時に

- 罹患した一例. 第 16 回日本感染症学会学術講演会, 横浜, (2013. 6)
- 5) 忽那賢志, 早川佳代子, 氏家無限, 竹下望, 加藤康幸, 金川修造, 大曲貴夫. Scarlet fever in an adult. 第 16 回日本感染症学会学術講演会, 横浜, (2013. 6)
- 6) 早川佳代子, 竹下望, 忽那賢志, 氏家無限, 加藤康幸, 金川修造, 目崎和久, 窪田志穂, 大曲貴夫. Colonization of multidrug-resistant organisms among patients hospitalized overseas. 第 16 回日本感染症学会学術講演会, 横浜, (2013. 6)
- 7) Sugihara J, Kato Y, Takahashi K, Mishiro S, Yanagawa Y, Ujiie M, Takeshita N, Kanagawa S, Ohmagari N. Hepatitis A with delayed serum hepatitis A virus-specific immunoglobulin M antibody elevation; a case report and review of literature. 13th Conference of the International Society of Travel Medicine, Maastricht, The Netherland (2013.05)
- 8) Takeshita N, Kato Y, Kutsuna S, Ujiie M, Hayakawa K, Kanagawa S, Ohmagari N. Case series of animal bites in a Japanese hospital when they were abroad. 13th Conference of the International Society of Travel Medicine, Maastricht, The Netherland (2013.05)
- 9) Kunimatsu J, Kanehisa E, Yamamoto K, Kutsuna S, Watanabe R, Kato Y, Yoshizawa A, Ohmagari N. Adult rubella: A retrospective analysis of 45 cases. 2013 ID Week, San Francisco, USA (2013.10)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし.
1. 特許取得
なし.
 2. 実用新案登録
なし.
 3. その他
特記すべきことなし

表 1. 海外渡航者に報告された髄膜炎菌感染症例(2001-2012 年).

発生年	発生国	感染国	血清型	年齢	性別	予防接種	二次感染
2001 年	日本	オーストラリア	B	62	男性	不明	なし
2003 年	シンガポール	モロッコ	W-135	33	女性	不明	なし
2003 年	日本	中国	A/ST-7	47	男性	なし	なし
2008 年	日本	エジプト	不明	23	男性	不明	なし
2008 年	スイス	ドイツ	W-135	18	不明	不明	なし
2009 年	日本	フランス	B/ST-4893	60	女性	なし	なし
2009 年	イタリア	インド	A/ST-4789	43	女性	なし	なし
2012 年	フランス	セネガル	W-135	不明	不明	なし	なし
2012 年	フランス	セネガル	W-135	不明	不明	なし	なし
2012 年	フランス	マリ	W-135	不明	不明	なし	なし
2012 年	フランス	セネガル	W-135	不明	不明	なし	なし

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)

分担研究報告書

病原体及び毒素の管理システムおよび評価に関する総括的な研究(H24-新興-一般-013)

日本におけるバイオセキュリティと両義的使用(Dual Use)に関する規制状況に関する研究

研究代表者 西條政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部長

研究協力者 牧野友彦 国立感染症研究所感染症疫学センター 併任

研究要旨:生命科学における科学の両義的使用に関する規制は、病原体および病原体を取り扱う実験の管理、病原体を取り扱う人材の管理、そして研究成果の情報公開における管理という3つの側面から考える必要がある。病原体とその実験の規制に関しては、日本は感染症予防法における病原体管理規制、家畜伝染病予防法における病原体管理規制、そしてカルタヘナ法が機能していると言える。人的な規制については実験室での労働者の健康を守る労働安全衛生法や、感染者の発生に対して感染症予防法に基づく発生動向調査が機能し予防・早期発見の体制を構築しているものの、意図的な病原体の持ち出しや安全保障上の問題のある者が実験室に入り込まないかどうかを規制するセキュリティ・クリアランスに関する規定は整えられてない。研究成果の公表に関しては日本学術会議が研究者の行動規範という形で提言しているものの、研究成果の公表や研究費の申請と採択におけるプロセスにおいて悪意ある第三者による悪用についての検証や審査が行われてはいない。今後、日本が科学の両義性に取り組むにあたっては、生命科学研究が公衆衛生にもたらすメリットと、それが万一に悪用された際の問題点について公正に評価できるシステムを構築するよう検討する必要がある。

A. 研究目的

科学技術の進歩により、人類は生活の利便性を高め新たな産業を起すなど発展してきた。しなほ他方で、科学技術が誤用／悪用され悲惨な結果をもたらすこともある。ロケット技術の進歩は宇宙開発に必須のものであると同時に、ミサイル技術として軍事利用されている。原子力はエネルギー源として平和利用される反面、爆弾として使

われる危惧は既に示された。科学技術や研究が、人類の利益のためばかりでなく兵器などを通じて悪用されうることを「両義的使用(Dual Use)」と、Dual Use の懸念が高い研究を「Dual Use Research of Concern(DURC)」と呼んでいる。

生命科学分野における DURC は、病原体を生物兵器に使用されるという形で懸念されてきた。2001年に発表されたマウスポックスウイルスの遺

伝子にマウス interleukin-4 (IL-4) が挿入された組換えウイルスの致死率が飛躍的に高まったとする研究や、2001 年に米陸軍感染症研究所で研究に使われていた炭疽菌が持ち出されて同時多発テロに利用されたという疑いが示され、それらの懸念から生命科学での DURC は急速に注目されるようになった。そのため病原体の管理や実験者の規制、研究成果の公表に関する規制などが米国を中心に議論されてきた。

平成 23 年 11 月には、2 つの研究チームが鳥インフルエンザウイルス A(H5N1) ウイルスのほ乳類での感染性を高める動物実験に関する論文を科学雑誌に掲載すべきかどうかの議論が米国から提起された。これに関して国際的には WHO が専門家会合を招集し、日本でも日本学術会議が科学・技術のデュアルユース問題に関する検討委員会を開催して報告するなどの動きが見られ、生命科学における DURC への関心は急きよ高まった。

本研究では、日本における法律や規制の生命科学の DURC への対策状況を確認し、今般話題の端緒となった A(H5N1) の感染性に関する研究との関連を検証した。

B. 研究方法

1) 制度の検証

バイオセキュリティ管理の対策介入ポイントを 3 点に分類し、それぞれの対策状況を記述した。介入する 3 つのポイントは以下の通りである。

a) モノ

病原体の管理につき、我が国の法規制が病原体を危険度に応じて分類し管理者に

義務付けている対策等につき検証した。また、遺伝子組み換え実験は病原体の病原性や感染性を高める危険があるため、遺伝子組換え技術が用いられる研究に対する規制状況も併せて検証した。

b) ヒト

病原体を取扱う人物の適性の管理という観点と、患者の発生を探知して対策を講じるという 2 つの観点で検証する必要がある。人材管理としては病原体を取り扱う実験を行う研究者の身元確認や実際に病原体を手にとった者の履歴管理などが含まれる。これらの制度化状況について検証した。

c) 情報

病原体に関する研究成果が学術論文ないし報告書として公表された際、その内容を悪意のある第三者が利用して生物兵器の作成を試みるような状況を避けるという観点で、悪用の恐れのある情報の公開について慎重になるために審査を行う等の枠組みについて検証した。

d) 事例検証

平成 23 年の鳥インフルエンザ A(H5N1) に関する研究がこれらのルールに照らして日本ではどのような取り扱いを受けるのか、事例検証した。

(倫理面からの配慮について)

特記事項なし

C. 研究結果

1) 制度の検証

a) モノ: ヒトに感染する病原体については、感

染症法(厚生労働省)に基づく特定病原体等の管理規制において、生物テロに使用されるおそれのある病原体等管理の強化のため、一種病原体等から四種病原体等までを指定し、段階レベルに応じて所持や輸出入の禁止、許可、届出、基準の遵守等の規制がなされている。2013年3月25日現在、一種病原体は我が国では所持されていない。二種病原体の所持を許可された施設は86カ所、三種病原体の所持を届け出ている施設は131カ所であった。

動物に関する病原体は家畜伝染病予防法(農林水産省)において監視伝染病(99疾病)の病原体のうち、病原体の所持等に係る規制が二段階で行われている。家畜伝染病病原体(9疾病)については所持に関して農林水産大臣の許可が必要、届出伝染病等病原体(13疾病)については所持に関して大臣への届出が必要とされる。

遺伝子組換えを伴う実験については遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(カルタヘナ法、環境省及び経済産業省、財務省、厚生労働省、農林水産省、文部科学省の共管)によって管理される。解放系での使用を行う場合は第一種使用とされ、環境へのリスク評価を行ったうえで環境省および所管省庁の承認が必要である。

閉鎖系にて拡散防止措置を取って行う場合は第二種使用とされ、所管省庁の承認が必要となる。

b) ヒト

感染症患者の探知と対策については感染症

法に定められている感染症発生動向調査に基づき、105の疾病について通告がなされることとなっている。届出症例は地方感染症情報センターにて電子的に National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases(NESID)に入力され、中央感染症情報センターにて分析・評価されアウトブレイクへの対応などが立案されることとなっている。

治療に関しては東京、成田、および大阪に新感染症の治療を行う医療機関が指定されている他、一類感染症の治療が可能な41カ所の医療機関が指定されている。

他方、いわゆる高病原性病原体が取り扱われる実験室での就業者に関する前科や精神科疾患の罹患歴、思想信条の背景に関する調査などは明瞭な基準の元で行われているわけではない。Security clearanceに相当する手続きはなく、現実には例えば海外からの留学生が security clearance されることなく実験室に立ち入ることなどについての一元的な規制はない。

また、病原体を取り扱う者の履歴の管理は、米国ではサンプルが犯罪捜査等の証拠として取り扱われるために、サンプルの入れられた瓶を封入して記名するといった定型化された手続きが求められている。日本ではそのような手続きは取られておらず、病原体の保管と病原体にアクセスしえた者を追跡するシステムは米国ほど徹底されていない。

c) 情報

日本では、研究結果が DURC に該当するかどうか、公表されるべきかどうかを評価する一元的な審査制度は存在しない。日本学術会議

は研究者の倫理指針として、両義的使用に配慮するよう勧告している。厚生労働省は研究者の議論を先行させ、動静を注視することとしている。公的研究費を交付する際の評価と審査において、DURC の可能性に関する透明性を研究申請に求めることは一つの介入のポイントになりうるが、現在は制度化されていない。

2) 事例検証

直近の事例である鳥インフルエンザウイルス A(H5N1)の哺乳動物間での伝搬性を向上させる遺伝子組換え研究に対して、これまで総括した日本の制度がどのように対応しているのかを事例として検証した。まず、病原体の所有に関しては、鳥インフルエンザウイルスは病原体管理規制の第四種病原体に該当し、その所有者は安全対策事項を順守することとなっている。許可や届け出は必要とされていない。

家畜伝染病予防法においては、当該ウイルスは家畜伝染病病原体に指定されており、その所有に際しては事前に農林水産大臣の許可が必要とされている。

病原体の取り扱いについては国立感染症研究所のガイドラインではバイオセーフティレベル (BSL) 3 以上の実験室で取り扱うこととされている。

遺伝子組換え実験の規制という観点では、本実験は病原体の環境中への放出を想定しない研究であるため、十分な封じ込め処置をとったうえでカルタヘナ法に基づく第二種使用に該当する。

本事例のバイオセキュリティ上の問題点は、

遺伝子組換えにより新たに作られた病原体が病原性ないし伝搬性が高められていたため、感染症法の病原体管理規制においてより高い管理を要することとされた場合、研究実施者は現在の病原体ではなく、新しく作られようとしている病原体のレベルに合わせた手続きが法規上必要となってしまう。しかし、組換え病原体の病原性も感染性も分からないまま、管理規制上の手続きを行うことも困難であり、また研究の効率を著しく損ねる可能性もある。結果として研究を通じて得られる公衆衛生上の利益を逸失する恐れもある。

なお、本事例に関する米国および WHO の対応、研究者の対応は以下の状況であった。

平成 23 年 12 月 20 日、米国立保健研究所 (NIH) のバイオセキュリティに関する国家科学諮問委員会 (NSABB) は、この研究方法が詳細に公表された場合、生物兵器の作成に悪用されかねないとの懸念から、学術誌への掲載内容の一部削除を求める勧告を行った。

平成 24 年 1 月 20 日、日米欧などのインフルエンザの研究者は、世界の研究機関と政府が最善の解決策を見いだす時間が必要であるとして、当該病原体に関する研究を自主的に 60 日間停止すると表明した。

平成 24 年 2 月 16・17 日に、WHO は本件研究に係る解決策等を検討するための会議を開催し、議論の末論文は内容を削除することなく全体を公開するべきであると勧告した。

平成 24 年 3 月 14 日に、日本学術会議は科学・技術のデュアルユース問題に関する検討委員会第 2 回を開催し、本問題を議論すると共に、「デュアルユース問題に関する科学者

の倫理規範」の案を示した。

平成 24 年 3 月 29・30 日に NSABB は組換えインフルエンザウイルス研究論文の公表の可否を検討する委員会を再度開催し、検討の結果論文の内容が公衆衛生上の脅威となる悪意をもった利用を直ちに可能とするものではないこと等を踏まえ、委員会では2つの論文のデータ、研究方法及び結論の公表が適当と勧告した。また、同委員会は、同時に軍民で共用が可能な研究(DURC)の成果の情報伝達のあり方に関する検討を急ぐ必要があることを指摘した。

平成 25 年 2 月 26～28 日にかけて、WHO は非公式の専門家会議を開催し、DURC が世界規模の問題であることを確認し、ガイドラインの作成などを検討するとともに継続的なコミュニケーションを図り、注意喚起と教育に注力していくべきとの報告をまとめた。

D. 考察

我が国の DURC に関する規制としては、モノ(病原体)の管理および遺伝子組み換えの実験に関しては十分な対策が取られていると言える。これに対して、ヒトおよび情報の管理については、安全保障上の配慮のもとに改善する余地が大いにありとされる。特にヒトについては、実験室にて働く者の身元や犯罪歴、精神科疾患歴、思想信条に関する調査(Security Clearance)や、病原体を取り扱った者を記録する制度(Chain of Custody)を検討する余地がある。情報は主に研究成果の公表が問題になるが、今のところ日本学術会議を中心として研究者の倫理としての議論が先行している。これについても、研究費補助

金の交付に際して DURC については公表方法に關しても審査の対象とするなど、研究の推進とのバランスにおいて改善する余地がある。

E. 結論

今後、日本が科学の両義性に取り組むにあたっては、生命科学研究が公衆衛生にもたらすメリットと、それが万一に悪用された際の問題点について公正に評価できるシステムを構築するよう検討する必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saijo M. Dual use research of concern issues in the field of microbiology research in Japan. *Journal of Disaster Research* 8:693-697, 2013
- 2) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, Kamei T, Honda M, Ninomiya D, Sakai T, Senba T, Kaneyuki S, Sakaguchi S, Satoh A, Hosokawa T, Kawabe Y, Kurihara S, Izumikawa K, Kohno S, Azuma T, Suemori K, Yasukawa M, Mizutani T, Omatsu T, Katayama Y, Miyahara M, Ijuin M, Doi K, Okuda M, Umeki K, Saito T, Fukushima K, Nakajima K, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Fukuma A, Ogata M, Shimojima M, Nakajima N, Nagata N, Katano H, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Yamagishi T, Oishi K, Kurane I, Morikawa S, Saijo M. The First identification and retrospective study of severe fever with

- thrombocytopenia syndrome in Japan. Journal of Infectious Diseases 209:816-827, 2014
- 3) Yoshikawa T, Saijo M, Morikawa S. Emergence of zoonotic orthopox virus infections. In Viral Infections and Global Change (ed. Sigh SK), pp377-387, 2014, Wiley Blackwell, New Jersey
2. 学会発表
なし
3. 参考文献
- 1) 日本学術会議. 科学・技術のデュアルユース問題に関する検討報告 平成 24 年 (2012 年)11 月 30 日
- 2) Makino M. Japanese Regulatory space on biosecurity and dual use research of Concern. Journal of Disaster Research, 8:686-692, 2013
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
特記事項なし
2. 実用新案登録
特記事項なし
3. その他
特記事項なし

参考文献

日本における微生物を取り扱う研究におけるデュアルユースリサーチ問題

Dual Use Research of Concern Issues in the Field of Microbiology Research in Japan

(Saijo M. Dual use research of concern issues in the field of microbiology research in Japan. Journal of Disaster Research, 8:693-697, 2013 の要約)

国立感染症研究所ウイルス第一部

西條政幸

研究要旨: 微生物に関する研究や感染症研究等は、科学の発展に資するものであり、かつ、感染症対策にも寄与するものでなければならない。しかし、感染症や微生物に関連する研究は、常に科学の両義性、いわゆるデュアル・ユースが懸念される研究 (Dual Use Research of Concern) に関連する危険性を秘めている。微生物を取り扱う多くの研究者は、バイオセーフティ、バイオセキュリティに関するレベル向上につとめているところであるが、今後 DURC についても意識を向上させ、微生物研究領域における国内外の DURC 問題の動向に注意を払って適切に対応していくことが求められる。研究者は研究計画を立て、研究費を申請し、研究成果を発表する際には、DURC についても心がけることが求められる。このようなシステムを構築するためには、国立感染症研究所を含む研究機関においても DURC 問題について研究者に対する教育のあり方を考え、DURC についてどのように対応していくべきなのか、議論がなされなければならない。

1. はじめに

最近、科学研究による成果が社会にメリットとデメリットの両面に影響を及ぼす場合があることが認識され、社会にメリットがありながら、デメリットの影響を与える可能性のある研究をデュアル・ユース・リサーチ (Dual Use Research, DUR) と呼び、そのような懸念のある DUR を Dual Use Research of Concern (DURC) と呼ぶ。微生物を扱う研究領域においては、科学的に興味深く、また、科学の進展に寄与する研究であっても、一方でその知識が特定の国や組織に悪用され生物兵器の製造

に応用されるというようなことも考えられ、社会に危険性が及ぶ場合も想定される。DURC 問題がクローズアップされて久しく、核関連研究や DNA 組換え技術に関連する研究が発表された、その時々深い議論がなされてきた歴史がある。微生物関連研究における DURC 問題についても、これまで多くの国際的フレームの中で、専門家により議論されてきた。その議論の中心的役割を担ってきたのは、米国 [米国議会、最近では米国ホームランドセキュリティ、米国バイオセキュリティ科学諮問委員会 (National Science Advisory Board

for Biosecurity, NASBB) や米国医学研究所 (National Institute of Health, NIH) 等] であり, それらは DURC に関連する研究をどのように定義付けるのか, どのように規制すべきなのか, そもそもどのような研究が規制の対象となるのか, DURC に関する規制のあり方を国際的に浸透させるにはどうしたらよいか, 等々, 検討が重ねられて来た.

最近, 哺乳動物の間で高い伝搬性を獲得させたトリインフルエンザウイルス A/H5N1 の研究(1, 2) が発表される際に, このような情報が無制限に開示されることが, 社会に負の影響(デメリット)を及ぼすことに繋がるのではないかという懸念, 具体的に言うとそのような情報を利用して病原性の高く, かつ, ヒトの間での高い伝搬性を獲得したウイルスが人工的に作製され, それが人間社会にばらまかれたりした場合に予想される負の影響・懸念が関係者(研究費提供機関やジャーナル編集委員会等)から提起され, 研究成果の発表のあり方について議論がなされた(WHO, 2013 年 2 月 26-28 日, ジュネーブ, <http://www.who.int/mediacentre/events/meetings/2013/durc/en/>). DURC 問題については, 日本においても一部の研究者や関連する機関で議論がなされてきたが, その問題については日本人研究者の間では浸透しておらず, また, 気にもされてこなかったといっても過言ではない. 本稿では, 微生物関連研究と DURC の関連について, 微生物関連研究に関わる研究者の立場で解説を加えたい. なお, 本論文で述べている意見は, 筆者の所属する国立感染症研究所(感染研)の意見を代表しているのではなく, あくまで筆者個人のものであり, 筆者に責任があることをこたわって

おく.

2. DURC が問題となった研究

DURC が懸念された代表的な論文として, マウスポックスウイルス(エクトロメリアウイルス)にマウス IL-4 を発現する遺伝子を導入し, マウス IL-4 発現組換えマウスポックスウイルスを作製したところ, 病原性が増すだけでなく, マウスポックスウイルス感染症に対して効果のある天然痘ワクチンが, その組換えウイルス感染症に対して効果が認められなくなったという成績が報告された論文がある(3). この論文において DURC が懸念された研究成績は, ワクチンの予防効果が, この組換えウイルス感染症に対して減弱されていたことである. そして, その論文にはこの組換えウイルスを作製する方法も詳細に記述されている. この知識・技術が痘瘡ウイルスやヒトに感染し天然痘類似疾患を発症させるサル痘ウイルス等に応用された場合には, ワクチンの効かないより強毒な組換えウイルスが作製される可能性が懸念され, この研究成果は大きな議論を巻き起こした.

DURC に関連して議論されることのある代表的な論文として次のものも挙げられる. 細胞培養で増殖させることのできない, 遺伝子情報のみが報告されている Bat-SARS-coronavirus-like coronavirus の膜蛋白質の一部(SARS-CoV の膜蛋白質におけるリセプター結合ドメイン(receptor-binding domain, RBD)に相当する部位を SARS-CoV の RBD に組換えた組換えウイルス(Bat-SRBD)が, 細胞での増殖性を獲得し, また, マウスに順化させた SARS-CoV の RBD を組込んだ組換えウイルス(Bat-SRBD-MA)は, マウスにおける増殖性も獲得していることが確認された

(4). この研究の筆者らは、コロナウイルスの進化を明らかにするモデルとして有用で、それは将来出現する可能性のある新規コロナウイルス感染症のワクチンや治療法の開発に有用な研究 (establishment of a model system for testing experimental evolution of zoonotic coronaviruses, making it possible for testing vaccine and therapeutics against future zoonotic strains) であると述べている。一方で、この研究で作製された組換えウイルスは、SARS-CoV の受容体である human angiotensin-converting enzyme 2 (hACE2) に結合することができ、また、ヒトの human respiratory airway epithelial cells で replication capacity を獲得していることから、万が一、人工的にこのような組換えウイルスが作製され、人為的にヒト社会に散布された場合の危険性も危惧されていた。

最近では、フェレット(哺乳動物)間で伝搬しやすくなる性質を獲得したトリインフルエンザウイルス A(H5N1) の遺伝子情報を明らかにした論文が DURC の対象論文(1, 2)となり、記憶に新しい。

3. DURC と病原体研究:何が DURC に関連するのか

米国 NSABB が DURC の定義を発表している (<http://oba.od.nih.gov/biosecurity/pdf/NSABB%20Draft%20Guidance%20Documents.pdf>, 表 1)。現在のところ、この基準が DURC を評価する上での基準として広く用いられている。病原性、伝搬性、検査からの逃れる性質を病原体や毒素に獲得させる研究、ワクチンによる予防効果から逃れる性質を獲得させる研究等が DURC に該当すると考えられる。

以上の定義(表 1)を勘案すると、単に致死率の高い病原体、例えばエボラウイルス等の出血熱ウイルス(国際的に BSL-4 病原体に指定されている)やサル痘ウイルスを扱う研究やそれらを所持・保管していること自体が DURC に該当するというにはならない。

4. 感染症研究機関における DURC に関する議論

感染研やその他の病原体研究を実施する機関で行われる研究課題は、医学の進歩や健康の維持・充進に、また、科学の進歩にも資するものでなくてはならない。その一方で、私たちが行う病原体関連研究が、意図せずして DURC に関わっている場合があるところから、研究成果の科学的興味 (scientific interest) だけではなく、DURC に対しても配慮することが求められる。感染研病原体関連研究のプロジェクトや研究課題を策定する場合には、その研究目標が、そして、なされた研究結果を社会に公表することが、DURC に抵触する危険性があるかについて、常に注意を払うことが求められる。また、研究者の所属する機関や研究費を提供する機関においても、研究課題・プロジェクトの内容や研究成績を公表することのが DURC に抵触する危険性がないかどうかを評価することも求められる。つまり、各研究機関においては、DURC について適切に対処するためのシステムを構築する必要がある。研究者と研究者の所属する機関や研究費を提供する機関の間には、双方向的な情報交換がなされるシステム構築も必要である。

5. 研究課題と DURC

DURC とともに Dual Use Technology という言葉

も、DURC と関連して語られている。微生物学関連研究において Dual Use Technology に該当するものとして、組換え病原体を作製する技術、遺伝子組換え技術、いわゆる試験管内の化学物質だけをもとに病原体を作製する技術[実際、ポリオウイルスの作製は成功している(5)]等が挙げられ、当然それらは DURC に深く関わる、微生物学研究における技術である。しかし、一方でこれらの技術は微生物学や感染症学の領域では、ワクチン、治療薬、診断法の開発に有用なものであり、欠くことのできない技術でもある。これらの技術は目的によって人間社会に大きな福音をもたらすが、一方で目的を誤ると大きな災いをもたらす危険性のある技術と言える。これらの技術は Dual Use Technology に関連するものの、科学研究の進歩に欠くことのできない基本的なものであり、その現実を踏まえた上でこれらの技術を用いて科学研究が推進されている。これらの技術を規制することは意味はないと考えられる。

現在、世界保健機構(World Health Organization, WHO)が中心となって世界中からポリオを根絶させる活動が精力的になされている。実際ポリオウイルス 2 型は自然界から根絶されたと考えられている。ポリオ流行国の数も、また、患者数も着実に減少傾向にある。仮に野生株ポリオウイルスが世界中から根絶されたとすると、ポリオウイルスを合成するための技術(5)は既に発表されているものではあるが DURC に該当する研究になると考えられる。ポリオ自然界で流行している時代と根絶された時代においては、当該研究の DURC レベルが変化(高まる)する。このことは科学の進歩や社会情勢の変化にあわせて研究の DURC レベルが変化することを示している。

2003 年に致死率が約 10%の新興ウイルス感染症である SARS が中国本土を中心に流行し、一方で世界各地でも流行した。この病原体は SARS-CoV で、この感染症の対策のためには動物モデルを開発することが求められた。SARS-CoV を単にマウスに感染させても SARS 様症状を引き起こさせることはできなかった。そこで SARS-CoV をマウスで感染させることを繰り返すことによりマウスに順化し、疾患を引き起こす性質を獲得したマウス順化 SARS-CoV を作製し、これを用いて SARS の動物実験モデルが開発された(6)。この研究も単純に NASBB が DURC の評価の基準に照らし合わせると、(e) Alter the host range or tropism of a biological agent or toxin の基準に該当する可能性がある。しかし、一方で社会に貢献するための SARS 対策には SARS 動物モデル開発は欠かせないのは自明なことであり、本研究は感染症対策や科学研究推進の上で意義の高い研究と考えられる。DURC に該当する研究であるかどうかは、その研究成績の有する意義と危険性の両面を冷静に比較検討された上でなされなければならない。

筆者が強調したいことは、ある研究課題を DURC に該当するかどうかを判定することは簡単なことではなく、常に冷静な判断が関係者に求められるということと DURC には明確な判断基準を設定することは極めて困難であるということである。ある研究課題が DURC に相当するかしないのかを判断するのは、規制当局(Regulatory body, authority)であるべきであるとする、いわゆる「規制(regulation)」という観点からの考え方がある。しかし、一方で、DURC に関する教育システムを構築した上で、基本的に研究者(researcher)自

身による、研究計画の立案、その研究成績の公表において、DURC に関連するかどうかを自己評価することによって DURC のリスクを低減できるのではないかとする考え方、いわゆる「自己評価 (self-censorship)」という観点からの考え方もある。自己評価だけでは不十分であるとする意見も当然あるが(7)、実際に規制の観点から DURC を評価しようとする、それにはより明確な評価基準設定が必要である。

6. 病原体取扱と DURC: 組換えウイルスのバイオセーフティーレベル

哺乳細胞で増殖性を有さない Bat-SARS-CoV の膜蛋白質の当該部位を SARS-CoV の RBD に組換えた組換えウイルス Bat-SRBD が哺乳細胞で増殖性を獲得したとする研究が DURC に該当する可能性のある研究として議論されることがあることを記した(4)。それでは一体、この組換えウイルスのバイオセーフティーレベルはどうあるべきなのだろうか。感染研においては SARS-CoV は BSL-3 レベルに指定され、世界的にも同様である。しかし、本研究で作出された組換えウイルスは、BSL-3 レベルの病原体とされてよいものだろうか。今後、人工的に作出された病原体が、その病原性が高まっている場合、伝染性が高まっている場合、感受性が高まっている場合、宿主領域が変化しているような場合等、DURC の基準に抵触するような研究で作出された当該の病原体のバイオセーフティーレベルを規定するための一定の基準設定が求められる。

科学的興味 (Scientific interest) や公衆への貢献 (contribution to the public) が、仮に当該研究が有する DURC に抵触するというデメリットよりも

上回ると考えられる場合には、その研究成績は発表されるべきであると考えられる。その場合、作出された病原体のバイオセーフティーがどうあるべきか、上記したように一定の基準制定が求められる。その際、その病原体はより高いバイオセーフティーレベルで扱われることが求められることも予想される。日本には BSL-4 レベルの研究施設 (High Containment Laboratory) がひとつも稼働されていないが、DURC が日本でも議論する場合には、実験室のバイオセーフティーレベルに関する議論を避けては通れない。

7. 微生物関連ジャーナル発行機関と DURC

感染研では機関学術雑誌 Japanese Journal of Infectious Diseases (JJID) が 1948 年から発行されている。また、日本の各種学会等から病原体関連研究や感染症研究を主に掲載している学術雑誌が刊行されている。現在のところ、JJID においては投稿規程や査読規程において DURC に関する事項は全く記載されていない。しかし、American Society for Microbiology (ASM) が発行する雑誌をはじめ、比較的多くの学術雑誌においてはこれまでの評価基準に加えて DURC の立場からも投稿された論文を評価している。今後日本で刊行されている学術雑誌に投稿された論文について、DURC の観点からも評価を加えるべきかどうか、加える場合にはどのような基準を設定すべきなのか等、国際的学術雑誌の動向を踏まえて関連団体間で議論される必要があるのではないかと考えられる。

8. DURC に関する教育のあり方

DURC に関わりのある者は、微生物関連の研究