

平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)  
我が国で開発され,備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性,安全性,生産性向上  
および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究

## Ⅱ. 分担研究報告

平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)  
我が国で開発され、備蓄されている細胞培養痘そうワクチンの有効性、安全性、生産性向上  
および国内外のバイオテロ対策のあり方に関する研究

分担報告書

研究総括・バイオテロ対策に関する国際動向の調査と国内対応のあり方の検討

所 属 国立感染症研究所  
ウイルス第一部  
研究分担者 西條 政幸

**研究要旨:** 痘瘡ウイルスが用いられるバイオテロに関連する議論がなされている。世界保健機関(WHO)が主催する痘瘡ウイルス研究専門会議(Advisory Committee of Variola Virus Research Committee, ACVVR)における最近の議論の中で、治療法開発研究、ワクチンに関する議論、そして、2016 年に発表された馬痘ウイルスの人工合成の成功に関する議論について、概要をまとめ、今後のバイオテロ対策のあり方を考察した。本研究班で行われている研究、LC16m8 接種者において感染性痘瘡ウイルスに対する中和抗体が誘導されることの実験が 2016 年および 2017 年に開催された ACVVR(それぞれ第 18 回 ACVVR および第 19 回 ACVVR)で発表された。世界的に現在痘瘡や痘瘡ウイルス関連オルソポックスウイルス感染症に対するワクチンとして備蓄されている第 III 世代ワクチンは、MVA と日本で製造されている LC16m8 のみである。この研究成果は国内のみでなく、国際的にも注目されている。第 18 回 ACVVR でカナダのオルソポックスウイルス研究の第一人者により、化学物質のみから感染性のある馬痘ウイルスが作製(合成)されたとの発表がなされた。馬痘ウイルスを人工合成したことは、一方で痘瘡ウイルス合成が可能であることを示唆している。本研究は科学的な進歩に寄与する研究であるが、一方で、バイオテロ上において新たなリスクを生じられるとも言える。バイオテロが起こされるリスクを含むオルソポックスウイルス感染症流行は、時代とともに変化していくものと考えられる。治療・予防法の開発、疫学情報の集積、ワクチン備蓄のあり方など、これからも継続して議論され、適切な対策が講じられることが求められる。

研究協力者

下島昌幸・国立感染症研究所ウイルス第一部・室長

A. 研究目的

痘瘡ウイルスはヒトからヒトに容易に伝播し、致死率の極めて高い天然痘の病原体である。天然痘は 1977 年の患者を最後に、地球上から根絶された、そして、痘瘡ウイルスは、米国の US CDC(アトランタ、ジョージア州)とロシアの State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR(Koltsovo, Novosibirsk)にのみにおいて保管されている。その他の研究期間は痘瘡ウイルスの所持・保管は国際的規程により認められていない。しかし、数年前に米国 NIH で痘瘡ウイルスが意図せず保管されていたことが偶然発見された。また、上記 2 機関以外にも保管されている可能性が示唆されている。

その天然痘の病原体(痘瘡ウイルス)が用いられるバイオテロにおいて用いられる危険性に備えて、世界的にワクチン開発と備蓄等の活動がなされてい

るだけでなく、感染性痘瘡ウイルスを用いて診断法や治療薬開発・評価研究がなされている。

本研究では、これらの活動について定期的に議論されている世界保健機関(WHO)が主催する痘瘡ウイルス研究専門家会議(Advisory Committee of Variola Virus Research Committee, ACVVR)での痘瘡ウイルス研究のあり方の議論や、国際的にどのような研究がなされているかを整理した。

また、痘瘡ワクチン接種が国際的に中止されてから 40 年以上が経過し、それに呼応するかのようにサル痘ウイルス感染症(アフリカ)、牛痘ウイルス感染症(欧州)、ワクシニアウイルス感染症(南米)の発生が見られるようになった。その現状をまとめた。

B. 研究方法

1) 第 18 回 ACVVR(2016 年 11 月, ジュネーブ, スイス)の概要の整理

第 18 回 ACVVR(2016 年 11 月, ジュネーブ, スイス)に参加した際のレポートの概要をまとめた。

尚、このレポートは正式に WHO から公表されている (<http://www.who.int/csr/resources/publications/smallpox/18-ACVVR-Final.pdf?ua=1>)。)

2) 第 18 回 ACVVR の際に発表された化学物質のみを用いて感染性馬痘ウイルスを作製した研究に関する報告の考察

第 18 回 ACVVR において、Evans D 教授(カナダ)が発表した、化学物質のみから感染性のある馬痘ウイルスを合成した事実について考察する。また、第 18 回 ACVVR(2016 年 11 月、ジュネーブ、スイス)のレポートに記載されている概要についてまとめた。

3) 痘瘡ワクチンにより予防することのできる痘瘡ウイルス以外のオルソウイルス感染症流行の文献的考察

近年流行が増加していると考えられるオルソポックスウイルス感染症の流行状況について文献的調査を実施した。

4) 国際的な枠組みの中で実施されたオルソポックスウイルス感染症診断技術の評価活動

Global Security Health Action Group-Laboratory Network (GHSAG-LN) のフレームの中で実施されたオルソポックスウイルス感染症の診断技術レベルを評価する活動に参加したので、その内容についてまとめた。

【倫理面への配慮】

特記事項はない。

C. 研究結果

1) 第 18 回 ACVVR(2016 年 11 月、ジュネーブ、スイス)の概要の整理

第 18 回 ACVVR(2016 年 11 月、ジュネーブ、スイス)および第 19 回 ACVVR(2017 年 11 月、ジュネーブ、スイス)に出席した。第 19 回 ACVVR(2017 年 11 月、ジュネーブ、スイス)の正式なレポートはまだ発表されていない。WHO-ACVVR が認めているバイオテロ対策に通じる研究を、以下にまとめた。

① US CDC で実施されている humanized mice を用いた痘瘡ウイルス感染動物モデル開発である。現時点では、痘瘡ウイルス感染動物モデルは霊長類を用いることにより痘瘡類似症状を発症させるものしかなく、かつ、それにはかなり高い感染価のウイルスを静注投与することが必要である。

② 抗ウイルス薬に関する研究は、VECTOR および US CDC で実施されている。US CDC ではワ

クシニアウイルスの感染性を阻害する単クローン抗体を用いた治療薬開発が実施されている。

③ 痘瘡に対する治療薬開発には、他のオルソポックスウイルス感染動物モデルを用いて研究がなされている。特に本 ACVVR において報告されている抗ウイルス薬は、TPOXX™/Arestyvr™ (ST-246, SIGA Technology 社)と Brincidofovir (CMX001, Chimerix 社)の 2 剤である。TPOXX™/Arestyvr™ はオルソポックスウイルスに特異的な抗ウイルス薬であり、動物感染モデルでその有効性が評価されている。その成績は米国 FDA により、痘瘡流行に備えたカウンターメジャーとして考える上で参考になる情報と認定されている。ヒトにおける臨床研究も進められている。

一方、オルソポックスウイルスの増殖を抑制する効果のある brincidofovir は多くの DNA ウイルスの増殖を抑制する抗ウイルス薬(シドフォビル, cidofovir の経口投与薬)である。例えば薬剤耐性単純ヘルペスウイルス感染症や造血幹細胞移植患者のアデノウイルス感染症に対する治療薬として用いられる場合がある。特に造血幹細胞移植患者のアデノウイルス感染症に対する治療薬としての臨床研究が実施されている。

④ ACVVR において議論されている痘瘡ワクチン 近年、ACVVR において、バイオテロ対策を含む痘瘡ウイルス感染症に対するカウンターメジャーのためのワクチンとして、MVA と日本で生産・備蓄されている LC16m8 について研究の進捗状況が報告されている。LC16m8 については、本研究班の活動の一環として、LC16m8 接種者において誘導される抗体が感染性のある痘瘡ウイルスに中和活性を有するか否かに関する研究成果についても報告されている。尚、この研究は本研究班と US CDC との共同研究 (ACVVR からの承認の基に)実施されている。

2) 痘瘡ウイルス関連オルソポックスウイルス感染症の最近の流行

痘瘡が根絶されてからほぼ 40 年が経過し、痘瘡ワクチン接種も中止されている。そのため痘瘡ウイルスおよび関連ウイルスに抵抗性のない人が増加している。それに伴い、アフリカ(中央部、西部)においてサル痘ウイルス感染症流行が増加している。2017 年にはこれまで流行報告のなかったナイジェリア、カメルーンでサル痘ウイルス感染症流行が発生し、死亡例も報告された。US CDC により詳細な調査研究がなされ、比較的病原性が低いとされる西アフリカ型サル痘ウイルスによるとの情報を得た。今後、西アフリカにおいて、サ

ル痘ウイルス感染症流行が増加すると推測される。

また、欧州(特にドイツ)で牛痘ウイルスによるひとの感染事例の報告が増加している。牛痘ウイルスの宿主は齧歯類で、齧歯類を捕食するネコが牛痘ウイルスに感染し、その感染ネコからヒトも感染するのではないかと推測される。

さらに、南米ではヒトにおけるワクシニアウイルス感染症事例の報告が増加している。

このように、痘瘡ウイルスによるバイオテロ対策だけではなく、痘瘡ウイルス関連オルソポックスウイルス感染症対策を強化することの必要が高まっている。

### 3) 国際的な枠組みの中で実施されたオルソポックスウイルス感染症診断技術の評価活動

GHSAG-LN 会議のフレームの中で、関係国感染症研究機関(日本は国立感染症研究所)間でオルソポックスウイルス感染症の診断(遺伝子検査)の能力外部評価が実施された。現在、各機関の成績評価、まとめの作業がなされている。

## D. 考察

今年度は痘瘡ウイルスによるバイオテロ対策に関連する議論がなされている ACVVR(2016 年度の報告)から、抗ウイルス薬やワクチンに関する議論の状況について、概要としてまとめた。

WHO においては ACVVR 等において継続して痘瘡ウイルスによるバイオテロ、痘瘡の再流行の発生に備えた議論がなされている。抗ウイルス薬としては 2 剤について議論がなされ、米国ではカウンターメジャーの際の薬剤として認められる方向が示されている。一方、ワクチンとして MVA と LC16m8 について議論されている。痘瘡流行のない現在、痘瘡ワクチンの安全性は最大のプライオリティーとなる。MVA にしても、LC16m8 にしても痘瘡が流行している時代に用いられたワクチンではないので、実際の痘瘡流行阻止に有効か否かは証明されていない。それだけに、MVA や LC16m8 の有効性については霊長類-サル痘ウイルス感染モデル等を用いて評価されてきた。

2017 年 11 月に開催された第 19 回 ACVVR(2017 年 11 月、ジュネーブ、スイス)での議論に関するレポートは報告されていないが、この会議でも本研究班で実施されている LC16m8 接種者における感染性痘瘡ウイルスに対する中和抗体誘導能に関する研究成果が発表された。現在、安全性が確保されている第Ⅲ世代痘瘡ワクチンとして世界で存在するのは、MVA と LC16m8 のみである。そのような状況で LC16m8 接種者における感染性痘瘡ウイルス

に対する中和抗体誘導能に関する研究は、注目されている。本研究班でなされている研究は、国内外のオルソポックスウイルス感染症対策、バイオテロ対策に貢献するものと考えられる。

2003 年に米国で、本来流行していることのないサル痘ウイルス感染症流行が発生した。西アフリカ(ガーナ)から米国テキサス州のペットショップに輸入された。また、痘瘡ワクチン接種が世界規模で中止されてから約 40 年が経過し、痘瘡ウイルス関連オルソポックスウイルス感染症流行が増加していると考えられる。オルソポックスウイルス感染症患者の国内輸入例にも備える必要と、その対策(治療・予防法)の強化が求められる。その意味で、国内でも、オルソポックスウイルス感染症の診断法を整備・維持していくことが必要と考える。そのためには本研究で実施されたオルソポックスウイルス感染症のような希少感染症に対する検査法の国際的連携のもとに実施される外部評価活動に参画することはこれからも必要である。

第 18 回 ACVVR(2016 年 11 月、ジュネーブ、スイス)では、カナダのオルソポックスウイルス研究の第一人者で、かつ、ACVVR の専門家である Evans D 教授が、化学物質のみから感染性のある馬痘ウイルスを作製した。遺伝子情報、遺伝子合成技術を含む科学技術の向上により、巨大な DNA ウイルスであるオルソポックスウイルス合成に初めて成功した。このプロセスは通常 Synthetic Biology(合成生物学)と呼ばれる。今回の馬痘ウイルスを人工合成したことは、一方で痘瘡ウイルス合成が可能であることを示唆している。本研究は科学的な進歩に寄与する研究であるが、一方で、バイオテロ上において新たなリスクを生じさせることを示している。

## E. 結論

オルソポックスウイルス感染症流行は、時代とともに変化していくものと考えられる。治療・予防法の開発、疫学情報の集積、ワクチン備蓄のあり方など、これからも継続して議論され、適切な対策が講じられることが求められる。

## F. 健康危険情報

- ナイジェリア、カメルーンでサル痘ウイルス感染症流行が発生し、死亡例もでた。US CDC により詳細な調査研究がなされ、比較的病原性が低いとされる西アフリカ型サル痘ウイルスによるとの情報を受けた。今後、西アフリカにおいて、サル痘ウイルス感染症流行が増加すると推測される。
- 欧州(特にドイツ)で牛痘ウイルスによるひとの感染事例の報告が増加している。牛痘ウイルスの

宿主は齧歯類で、齧歯類を捕食するネコが牛痘ウイルスに感染し、その感染ネコからヒトも感染するのではないかと推測されている。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Iizuka I, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Fukushi S, Ogata M, Morikawa S, Hasegawa H, Mizuguchi M, Kurane I, Saijo M. A single vaccination of nonhuman primates with highly attenuated smallpox vaccine, LC16m8, provides long-term protection against monkeypox. *Jpn J Infect Dis*. 2017;70(4):408-415.
- 2) Suda Y, Chamberlain J, Dowall S, Saijo M, Horimoto T, Hewson R, Shimojima M. The development of a novel diagnostic assay that uses a pseudotyped vesicular stomatitis virus for the detection of neutralising activity to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Jpn J Infect Dis*. 2018 Apr 27. doi: 10.7883/yoken.JJID.2017.354.
- 3) Takayama-Ito M, Lim CK, Yamaguchi Y, Posadas-Herrera G, Kato H, Iizuka I, Islam MT, Morimoto K, Saijo M. Replication-incompetent rabies virus vector harboring glycoprotein gene of lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) protects mice from LCMV challenge. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Apr 16;12(4):e0006398. doi: 10.1371/journal.pntd.0006398.
- 4) Yoshikawa T, Fujii H, Okutani A, Shibamura M, Omura N, Egawa K, Kato H, Inagaki T, Harada S, Yamada S, Morikawa S, Saijo M. Construction and characterization of bacterial artificial chromosomes harboring the full-length genome of a highly attenuated vaccinia virus LC16m8. *PLoS One*. 2018 Feb 23;13(2):e0192725. doi: 10.1371/journal.pone.0192725.
- 5) Egawa K, Shimojima M, Taniguchi S, Nagata N, Tani H, Yoshikawa T, Kurosu T, Watanabe S, Fukushi S, Saijo M. Virulence, pathology, and pathogenesis of Pteropine orthoreovirus (PRV) in BALB/c mice: Development of an animal infection model for PRV. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Dec 14;11(12):e0006076. doi: 10.1371/journal.pntd.0006076.
- 6) Fukushi S, Fukuma A, Kurosu T, Watanabe S, Shimojima M, Shirato K, Iwata-Yoshikawa N, Nagata N, Ohnishi K, Ato M, Melaku SK, Sentsui H, Saijo M. Characterization of novel monoclonal antibodies against the MERS-coronavirus spike protein and their application in species-independent antibody detection by competitive ELISA. *J Virol Methods*. 2018 Jan;251:22-29. doi: 10.1016/j.jviromet.2017.10.008.
- 7) Taniguchi S, Maeda K, Horimoto T, Masangkay JS, Puentes-pina R Jr, Alvarez J, Eres E, Cosico E, Nagata N, Egawa K, Singh H, Fukuma A, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Tsuchiaka S, Omatsu T, Mizutani T, Une Y, Yoshikawa Y, Shimojima M, Saijo M, Kyuwa S. First isolation and characterization of pteropine orthoreoviruses in fruit bats in the Philippines. *Arch Virol*. 2017 Jun;162(6):1529-1539. doi: 10.1007/s00705-017-3251-2.
- 8) Takayama-Ito M, Lim CK, Nakamichi K, Kakiuchi S, Horiya M, Posadas-Herrera G, Kurane I, Saijo M. Reduction of animal suffering in rabies vaccine potency testing by introduction of humane endpoints. *Biologicals*. 2017 Mar;46:38-45. doi: 10.1016/j.biologicals.2016.12.007.
- 9) Ogawa M, Satoh M, Saijo M, Ando S. Evaluation of a broad-ranging and convenient enzyme-linked immunosorbent assay using the lysate of infected cells with five serotypes of *Orientia tsutsugamushi*, a causative agent of scrub typhus. *BMC Microbiol*. 2017 Jan 5;17(1):7. doi: 10.1186/s12866-016-0910-5.

### 2. 学会発表

- 1) Shimojima M, Taniguchi S, Ami Y, Nagata N, Fukushi S, Kurosu T, Watanabe S, Tani H, Fukuma A, Iwata-Yoshikawa N, Saijo M. A non-human primate model for severe fever with thrombocytopenia syndrome SFTS. The 65th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 25, 2017, Osaka (W2-5-05)
- 2) 下島昌幸, 谷口怜, 網康至, 永田典代, 福士秀悦, 黒須剛, 渡辺俊平, 谷英樹, 福間藍子, 岩田奈織子, 西條政幸 重症熱性血小板減少症候群 SFTS の霊長類モデル 第 160 回日本獣医学会学術集会 2017 年 9 月 13 日
- 3) Inagaki T, Yamada S, Haseve F, Quynh Le MT, Mori K, Fujii H, Yoshikawa T, Harada S, Takayama H, Saijo M. Characterization of alphaherpesvirus isolated from fruit bats in Vietnam. The 65th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 25, 2017, Osaka (W2-5-05)
- 4) Kato F, Takayama-Ito M, Iizuka-Shiota I, Posadas-Herrera G, Horiya M, Satoh M, Morimoto K, Saijo

M, Lim CK. Development of a bivalent-vaccine against MERS-CoV and Rabies virus by using a recombinant replication-deficient rabies virus vector. The 65th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology. Oct 25, 2017, Osaka (W2-5-05)

- 5) Saijo M. BSL-4 laboratory in the National Institute of Infectious Diseases (NIID), Tokyo, Japan: preparedness for highly pathogenic emerging virus infections. WHO Consultative Meeting on

High Containment (Biosafety level -4)  
Laboratories Networking, Lyon, France, 13-15  
December 2017

#### 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