

平成 29 年度～令和元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

| | |
|-------|---------------------|
| 所 属 | 国立感染症研究所 ウイルス第一部 |
| 研究代表者 | 西條政幸 |

研究要旨:日本では2020年には東京オリンピック・パラリンピックが開催されることから、これまで同様バイオテロ対策強化は求められている。日本では痘瘡ウイルスによるバイオテロに備えて、痘瘡ワクチン LC16m8 が備蓄されている。LC16m8 は世界で2つしかない第3世代のワクチン(安全性が高い)の一つで、国際的にも注目されている。本研究班では、LC16m8 の有効性・安全性、生産性向上に関する研究を継続するとともに、痘瘡ワクチンの生産と備蓄のあり方、備蓄されているワクチンや製造されるワクチンの品質管理のあり方を科学的なデータに基づいて検討し、厚生労働行政に資する提言をまとめる。これらを研究目的として研究が実施された。

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)において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。第三世代痘瘡ワクチンの MVA が、また、抗ウイルス薬として、米国では抗ウイルス薬 TPOXX[®] [Arestvyr[®] (ST-246)]の備蓄が開始されることが決定された。化学物質から馬ポックスウイルスを合成する研究が実施され、それが痘瘡ウイルス合成に繋がる懸念についても議論された。LC16m8 ワクチン接種による痘瘡ウイルスに対する中和抗体誘導が認められることが報告された。

LC16m8 を組換えワクチンベクターとして応用するために、細菌人工染色体(Bacterial Artificial Chromosome; BAC)にクローニングし、そこから感染性 m8 をリカバリーできる m8-BAC システムの確立した。そして m8-BAC システムを利用して任意の領域に外来遺伝子を迅速かつ簡便に導入するシステムを確立した。エクトメリアウイルス(ECTV)を用いてマウスを攻撃し、その直後に m8 を皮下、筋肉内、皮内、静脈内接種してルート毎の効果及び免疫誘導能に違いがあることが示され、一部の接種法では曝露後効果が示された。

LC16m8 の長期保存安定性成績(製剤:10年間、原薬:5年間)により、LC16m8 の高い保存安定性を確認した。また、LC16m8 を1回接種された成人初回接種者について調査した結果、痘瘡ワクチン LC16m8 は、米国で承認、備蓄されている第1世代の痘瘡ワクチンである Dryvax と同程度のサル痘ウイルスに対する中和抗体誘導能を有することが示唆された。LC16m8 株は、継代培養するとプラークサイズのやや大きい LC16mO 型(medium size plaque; MSP)の性状を保つウイルスが出現する。MSP は b5r 遺伝子の1塩基欠失を相補する変異ウイルスであり、その変異のパターンは1塩基挿入や4塩基挿入等、複数あることが分かっている。MSP の出現頻度・パターンの解析結果と同様な結果が次世代シーケンス(NGS)解析により得られる。MSP のうち、主要な MSP を検出する定量的 PCR 法を開発し、LC16m8 株と特定の MSP を識別可能とした。

サル痘ウイルスや牛痘ウイルスのヒトにおける感染症が増加している。2018年6月からコンゴ民主共和国(DRC)にて EVD 流行が発生し、その EVD 流行は2014-2015年に西アフリカで発生した EVD 大規模流行の様相を呈している。国立感染症研究所は、2019年9月にウイルス性出血熱等の一類感染症に対する検査能力強化、検査法の改良、そのための科学的基盤を整備する目的で、感染性のあるエボラウイルス等一種病原体を入手した。今後、感染性のある一種病原体を用いて、これまで整備されてきた一類感染症の検査法をよりよいものに改良したり、実施できなかった中和抗体測定法を整備したりする予定である。培養細胞を用いたウイルス分離の手法の確認を行なった。エボラウイルス、ラッサウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスを感染させた細胞を作製し、これに各ウイルスに対する抗血清を反応させたところ明瞭な陽性反応を示した。細胞変性効果が認められなくてもウイルス抗原が検出される場合があった。エボラウイルス、ラッサウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスについてはバイオテロでの病原体特定法の1つとして分離手法の確認ができたと言える。

2019年7月 GHSAG よりバイオテロに関する細菌系5種、炭疽菌・ペスト菌・ブルセラ菌・野兔病菌・類鼻疽菌の検査の外部精度管理(EQA)の実施が提案され、その活動に参加した。

バイオテロ対策用ホームページのアップデートなどを通じて最新の情報提供や啓発活動を行った。2017、2018年度のアップデートは計5種の病態(野兔病、炭疽、ブルセラ症、デング熱、チクングニア熱)に関して行った。生物テロの現場対応での公衆衛生と警察の連携の最新の国際動向を明らかにし、米国 CDC と FBI が行う合同捜査・調査ワークショップを国内で実践した。生物テロ対策のための公衆衛生とセキュリティ部門の連携強化演習を開発し、地方自治体で実施した。特に、公衆衛生機関と警察の連携に特化した演習の開発・実施は国内でも初の取り組みであり、演習のさらなる推進により、連携強化の必要性がより強く認識された。

研究分担者

鯉淵 智彦 (H29~H30 年度) 東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科・講師

安達 英輔 (R01 年度) 東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科・助教

齋藤 智也 国立保健医療科学院健康危機管理研究部・上席主任研究官(H29-H30 年度), 同部長(R01 年度)

下島 昌幸 国立感染症研究所・ウイルス第一部・室長

園田 憲悟 KMバイオロジクス株式会社研究開発本部・製品開発部・部長

永田 典代 国立感染症研究所・感染病理部・室長

森川 茂(H29-30 年度) 国立感染症研究所・獣医科学部・部長

前田 健(R01 年度) 国立感染症研究所・獣医科学部・部長

吉河 智城 国立感染症研究所ウイルス第一部・主任研究官

A. 研究目的

日本では 2020 年には東京オリンピック・パラリンピックが開催されることから, これまで同様バイオテロ対策強化は求められている。日本では痘瘡ウイルスによるバイオテロに備えて, 痘瘡ワクチン LC16m8 が備蓄されている。LC16m8 は世界で 2 つしかない第 3 世代のワクチン(安全性が高い)の一つで, 国際的にも注目されている。本研究班では, LC16m8 の有効性・安全性, 生産性向上に関する研究を継続するとともに, 痘瘡ワクチンの生産と備蓄のあり方, 備蓄されているワクチンや製造されるワクチンの品質管理のあり方を科学的なデータに基づいて検討し, 厚生労働行政に資する提言をまとめる。

具体的には, 以下の研究を行う。

- ① バイオテロ対策の国際的な動向を WHO や GHSI(世界健康安全保障イニシアチブ)の活動を等して調査し, 日本国内での対策のあり方と検討する。
- ② 国家備蓄されている LC16m8 の有効性, 安全性, その科学的基盤, 製造における効率性, 安定性, 等の研究を深める。特に製造から備蓄年数による品質変化の推移について評価する。
- ③ 細胞培養痘瘡ワクチン LC16m8 を痘瘡ウイルス暴露後の発症, 重症化予防ワクチンとして使用した際の効果を検証する。また, LC16m8 の組み換えウイルス作製上有用な BAC システムを開発・改良する。
- ④ LC16m8 は, 継代により B5R 遺伝子の機能復帰変異による MSP(MSP は弱毒化効果が低下していると考えられる)が出現するため, 製造管理が重要である。継代培養(製造工程に模して実施)により出現する MSP 出現推移と変異パターンに違いを検証する。品質管理に重要な情報

が得られる。

- ⑤ 痘瘡ワクチンの副反応の発現機構を病理学的に理解するため, オルソポックスウイルス感染症の重症化とウイルス伝播力の変化に関わる宿主側因子を明らかにする。
- ⑥ バイオテロ(主に天然痘テロ)対応に関する公衆衛生対応の検討を行う。ワクチン含む医薬品のみならず, 搬送・診断・治療・除染等公衆衛生対応の技術的検討を行う。
- ⑦ バイオテロ対策は急務であるが関連情報を簡便に得られる手段は限られている。啓発活動ならびに非常時にも利用できる手段として, ホームページ(HP)の充実などバイオテロ対策支援方法を開発する。
- ⑧ 痘瘡ウイルス等, ウイルス性出血熱および致死率の高い新興ウイルス感染症を網羅的に, かつ, 迅速に検出するための遺伝子検出法を開発する。

B. 研究方法

- 1) 研究統括, バイオテロ対策における国際連携のあり方の検討

本研究班の全体的研究の推進を統括した。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。サル痘ウイルスや牛痘ウイルスのヒトにおける感染症が増加している。2018 年 6 月からコンゴ民主共和国(DRC)にて EVD 流行が発生し, その EVD 流行は 2014-2015 年に西アフリカで発生した EVD 大規模流行の様相を呈している。これらの感染症の流行状況について調査した。

- 2) バイオテロ対応ホームページのアップデートとバイオテロ対策支援方法の開発
バイオテロ対策の強化・充実が望まれるバイオテロに関して, ホームページのアップデートなどを通じて最新の情報提供や啓発活動を行った。
- 3) 天然痘バイオテロ対応に関する公衆衛生対応の検討
天然痘バイオテロを中心としたバイオテロ対応に関する公衆衛生対応の検討を行った。特に, 生物テロ対策の国際動向について, および, 天然痘治療薬やワクチンの開発, 国際的共有について検討を行った。
- 4) 出血熱ウイルスを含むバイオテロ関連病原ウイルス検出法の改良

文献 (Maksyutov et al., J Virol Methods, 2016) に基づき構築した、痘瘡ウイルス、サル痘ウイルス、水痘帯状疱疹ウイルスを同時に且つ迅速に区別して検出するマルチプレックスなリアルタイム PCR 法を構築した、バイオテロ対策の 1 つである実験室診断を安全に行なうため、ニパウイルスを想定し、検体処理条件を明らかにした、感染性のあるエボラウイルス、ラッサウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスを用いて、検出法の 1 つとして培養細胞を用いたウイルス分離の手法の確認を行なった。

2019 年 7 月 GHSAG よりバイオテロに関する細菌系 5 種、炭疽菌・ペスト菌・ブルセラ菌・野兔病菌・類鼻疽菌の検査の外部精度管理(EQA)の実施が提案された。委員であり、かつ、本研究班の研究代表者の依頼に基づき、細菌第一部、細菌第二部、獣医科学部の三つの部で対応した。

- 5) 細胞培養弱毒生痘瘡ワクチンの有効性及び安全性評価、特性解析、品質試験法改善、生産性に関する研究

LC16m8 の長期保存安定性成績(製剤:10 年間、原薬:5 年間)により、LC16m8 の高い保存安定性を評価した。

- 6) 細胞培養弱毒生痘瘡ワクチンの安全性評価における病理学的研究

サル痘ウイルスがマウスに不顕性感染することを利用し、好中球枯渇マウスにおける重症化機序を明らかにするための動物モデル開発に関する研究を実施した。

- 7) 細胞培養弱毒生痘瘡ワクチンの特性解析(遺伝子解析)、品質試験法に関する研究

LC16m8 は、継代培養するとプラークサイズのやや大きい LC16mO 型 (medium size plaque; MSP) の性状を保つウイルスが出現する。MSP は b5r 遺伝子の 1 塩基欠失を相補する変異ウイルスであり、その変異のパターンは 1 塩基挿入や 4 塩基挿入等、複数あることが分かっている。バイオアッセイで得られる MSP の出現頻度・パターンの解析結果と同様な結果が次世代シーケンズ(NGS)解析により得られる。MSP のうち、主要な MSP を検出する定量的 PCR 法を開発する研究を進めた。

- 8) 細胞培養弱毒生痘瘡ワクチンの有効性及び安全性評価に関する研究

LC16m8 を組換えワクチンベクターとして応用するために、細菌人工染色体 (Bacterial Artificial Chromosome; BAC) にクローニングし、そこから感染性 m8 をリカバリーできる m8-BAC システムの確立、そして m8-BAC システムを利用して任意の領域に外来遺伝子を迅速かつ簡便に導入するシステムの確立を試みた。LC16m8 を用いた痘瘡ウイルス暴露後重症化阻止の可能性を検討するため、痘瘡ウイルスの代わりに、エクト

ロメリアウイルス (ECTV) を用いてマウスを攻撃し、その直後に m8 を皮下、筋肉内、皮内、静脈内接種してルート毎の効果及び免疫誘導能の違いを検討した。

C. 研究結果

- 1) 研究統括、バイオテロ対策における国際連携のあり方の検討

WHO-ACVVR が認めているバイオテロ対策に通じる研究は、

- 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、TPOXXTM/ArestyvrTM (ST-246, SIGA Technology 社) と Brincidofovir (CMX001, Chimerix 社) の 2 剤である。

- ④ TPOXXTM/ArestyvrTM 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。ヒトにおける臨床研究も進められている。尚、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。米国では痘瘡ウイルスが用いられたバイオテロに備えて、抗ウイルス薬 TPOXX[®] [Arestyvr[®] (ST-246)] の備蓄が開始されることが明らかにされた。

- ⑤ ACVVR において議論されている痘瘡ワクチンは MVA と日本で生産・備蓄されている LC16m8 である。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。

2017 年第 19 回 ACVVR では、LC16m8 の製造メーカーである KM バイオロジクス (KMB) からの出席がなかった。しかし、本研究班と米国 CDC との間で実施されている共同研究成績について米国 CDC の責任者 (Olson V 博士) から

発表された。LC16m8 をヒトに接種することで、痘瘡ウイルスに対する中和抗体が誘導されること、その効果は ACAM2000 による誘導力と同等であることが報告された。LC16m8 と同様に第三世代のワクチン MVA (MVA-BN[®] (IMVANEX[®]/ IMVAMUNE[®])) が欧州 (EC)、カナダ、米国に認可備蓄されることになった。痘瘡は世界中から根絶されており、その感染性のある痘瘡ウイルスを地球上からなくする (滅菌廃棄する) ことが WHA (World Health Assembly) で決定されているが、現在でも米国 CDC およびロシア VECTOR において保管されている。抗ウイルス薬開発や痘瘡対策のためには、委員の間でも意見がわかれているものの、その破壊は時期尚早という意見がまとめられた。

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、その活動に参加した。2019 年 4 月と 12 月にそれぞれベルリン (ドイツ) のロベルト・コッホ研究所とローマ (イタリア) の国立感染症研究所 (Spallanzani) で開催された GHSAG-LN 会議では、日本で流行している重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に対するファビピラビル治療に関する最新の研究成果やワクチン開発について、関係者に紹介した。新興・再興感染症対策について継続した協力について議論した。

2019 年 12 月 2-3 日に米国 NIH (ベセスダ、メリーランド州) で開催された日米バイオディフェンス会議には、研究代表者の西條政幸と研究分担者の齋藤智也が出席し、また、米国 CDC のポックスウイルス研究部門の研究者も同会議に出席した。本会議では、東京オリンピック・パラリンピック等の大規模イベントに関連するバイオテロ対策における共同作業のあり方や痘瘡ウイルスによるバイオテロ対策について、日米それぞれの立場で意見交換がなされた。

2) バイオテロ対応ホームページのアップデートとバイオテロ対策支援方法の開発

2017、2018 年度のアップデートは計 5 種の病態 (野兔病、炭疽、ブルセラ症、デング熱、チクングニア熱) に関して行った。ホームページの月間平均アクセス数は昨年度比で約 2 倍に増加した。啓発活動としては、日本感染症学会・化学療法学会合同の東日本地方学術集会 (東京) にてシンポジウム「感染症の危機管理・バイオテロ対策」を開催した。4 名の演者の講演後には参加者とのディスカッションを行い、問題点を共有し、今後の対策強化策の在り方について議論した。2019 年度は髄膜炎菌髄膜炎について、新規の項目を設定した。また、治療が困難で世界的な

流行が懸念されている、多剤耐性結核菌について全面的な改定を行った。その他、デング熱など、輸入感染症として、日常的に遭遇する疾患についても適宜改定している。2020 年 1 月に大幅なレイアウト変更を行った。

3) 天然痘バイオテロ対応に関する公衆衛生対応の検討

初年度は、生物テロ対策の国際動向について英国および韓国の会議に出席し情報収集を実施し、また、天然痘治療薬の開発状況について資料収集および関係者の聞き取りを実施した。2 年目は、生物テロの現場対応での公衆衛生と警察の連携の最新の国際動向を明らかにし、米国 CDC と FBI が行う合同捜査・調査ワークショップを国内で実践した。3 年目は、生物テロ対策のための公衆衛生とセキュリティ部門の連携強化演習を開発し、地方自治体で実施した。特に、公衆衛生機関と警察の連携に特化した演習の開発・実施は国内でも初の取り組みであり、演習のさらなる推進により、連携強化の必要性がより認識され、強化に結びつくことが期待される。

4) 出血熱ウイルスを含むバイオテロ関連病原ウイルス検出法の改良

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えた。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。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が必要になると考えられる。

文献 (Maksyutov et al., J Virol Methods, 2016) に基づき構築された痘瘡ウイルス、サル痘ウイルス、水痘帯状疱疹ウイルスを同時に且つ迅速に区別して検出するマルチプレックスリアルタイム PCR 法の各ウイルス遺伝子検出感度は 10^1 - 10^0 コピー/反応であった。ニパウイルスを想定し、検体処理条件を明らかにした。ウイルスを添加したヒト血清を熱処理あるいは紫外線処理のみではウイルスの不活化は十分ではなかったが、併用により完全なウイルスの不活化が得られた。感染性のあるエボラウイルス等を用いた検査法の改良・開発作業が開始された。

GHSAG-LN よりバイオテロに関する細菌系 5 種、炭疽菌・ペスト菌・ブルセラ菌・野兔病菌・類鼻疽菌の検査の外部精度管理 (EQA) への参加が提案され、国立感染症研究所細菌第一部、細菌第二部、獣医科学部の 3 部で対応した。生菌パネルと DNA パネルの選択が提示されたが、日本としては DNA パネルでの検査対応を行った。その

結果を2月14日に報告した。生菌パネルとDNAパネルの選択が提示されたが、日本としてはDNAパネルでの検査に対応し、その結果をEQA責任施設 National Microbiology Laboratory of Canada に報告した。

- 5) 細胞培養弱毒生痘瘡ワクチンの有効性及び安全性評価、特性解析、品質試験法改善、生産性に関する研究

LC16m8の長期保存安定性成績(製剤:10年間、原薬:5年間)により、LC16m8の高い保存安定性が確認された。

- 6) 細胞培養弱毒生痘瘡ワクチンの安全性評価における病理学的研究

サル痘ウイルスの皮下接種はマウスに明らかに病変を起こさないが、好中球の枯渇処理はウイルス増殖と病変形成を亢進した。本モデルにおける免疫反応を経時的に明らかにした。一時的な好中球の枯渇処理は、感染後の好中球増多、炎症性サイトカイン・ケモカインの高発現を引き起こした。そこで、肝組織におけるクッパ細胞の活性化に着目し、ウイルス感染の影響の評価を試みた。その結果、好中球枯渇群において有意な肝クッパ細胞の活性化が示された。さらに、リンパ系組織および血中におけるウイルスゲノム動態を経時的に明らかにした。

- 7) 細胞培養弱毒生痘瘡ワクチンの特性解析(遺伝子解析)、品質試験法に関する研究

MSPのうち、主要なMSPを検出する定量的PCR法を開発し、LC16m8株と特定のMSPを識別可能とした。参照細胞培養ワクチンLotをRK13細胞での増幅/Vero E6細胞での増殖を3サイクル行い、開発した定量的PCRを実施した。バイオアッセイからはいずれのLotにおいても3回継代することによってMSP頻度が100%まで増加することが分かった。また、定量的PCRからは各Lotにおいて主なMSPが検出でき、MSPの種類が異なることが分かった。更に、次世代シーケンス解析と定量的PCRの結果を比較した結果、MSP出現頻度率がほぼ一致した。総合的に、MSPには主に、4種類のMSPが存在し、その検出にはそれぞれ特異的プライマーを用いた定量的PCRを実施する必要があると考えられた。

- 8) 細胞培養弱毒生痘瘡ワクチンの有効性及び安全性評価に関する研究

痘瘡ワクチンLC16m8を1回接種された成人初回接種者について調査した結果、痘瘡ワクチンLC16m8は、米国で承認、備蓄されている第1世代の痘瘡ワクチンであるDryvaxと同程度のサル痘ウイルスに対する中和抗体誘導能を有することが確認された。

マウスにマウスポックスウイルス(エクトロメリア

ウイルス)を感染させるモデルで、LC16m8の曝露後予防効果を調べたところ、効果が誘導されることが証明された。

ラッサウイルス遺伝子Z、GPC、NPの発現カセットが導入された組換えpLC16m8.8S-BACの作製を行ったところ、GPCと、NPについて導入が成功した(図6)。Zについてはカセットの導入が成功しなかった。次に作製したBACプラスミド、pLC16m8.8S-Lassa_GPCとpLC16m8.8S-Lassa_NPを用いて感染性を持つ組換えm8のレスキューを試み、これに成功した。これらの組換えm8、vLc16m8.8S-Lassa_GPCと-Lassa_NPの遺伝子の発現をNP、またはGPに対する特異抗体を用いて蛍光抗体法で確認したところ、どちらについても遺伝子産物の発現が確認された。

- 9) その他の活動

- 2019年6月28-29日に、世界各国の要人が集まるG20大阪サミット2019が大阪で開催された。厚生労働省がこの開催に関連するバイオテロ対策や輸入感染症対策に、有事に備えた検査対応に備える体制を整備する活動に研究班として貢献した。
- 厚生労働省一類感染症流行発生時に備えた「一類感染症への行政対応の手引き」の作成、改訂に協力した。特に2019年の改訂には、その手引きに痘瘡(天然痘)に関する章が追加された。
- 日本感染症学会・化学療法学会合同の東日本地方学術集会(東京)にて、下記シンポジウムを平成30(2018)年10月に開催した。
- 国内での対処手法および連携強化手法の検討のため、国内の警察・公衆衛生機関からの参加を得て、生物テロの対処手法に関して、米国およびドイツより講師を招聘し、国際ワークショップを開催した。

【倫理面への配慮】

LC16m8の人における免疫誘導能に関する調査研究は、2017年11月にKMバイオロジクス株式会社の研究倫理審査委員会の審査を受け、2018年8月23日付で研究期間延長承認を得て実施した(受付番号17-05)。また、個人を特定できないように秘匿化措置を講じた上で研究を実施した。動物を扱う研究においては、国立感染症研究所 実験動物委員会の審査と承認を得て、動物愛護の精神に則り遂行した。

D. 考察

1980年にWHOが天然痘(痘瘡)の根絶を宣言して40年が経過した。その後一度だけ、痘瘡ウイルスによる実験室感染による痘瘡患者発生が確認されたことがある。現在痘瘡ウイルスの保管は、WHAの合意に基づき、米国CDCとロシア

VECTER の 2 カ所だけに限られている。保管されている痘瘡ウイルスの管理は厳重になされ、しかも、それをを用いて診断・治療・ワクチン開発や保管されている痘瘡ウイルスの性状解析などの研究は、ACVVR の議論に基づいて許可がなされたものだけが行われている。主な研究は、バイオテロ対策としての痘瘡ウイルス関連研究だけが行われている。国際的には、痘瘡ウイルス関連バイオテロ対策は大きな課題となっている。現在のところ、ACVVR で議論となり、また、各国で備蓄されているワクチンは MVA が主なもので、日本では LC16m8 である。MVA と LC16m8 はともに第 3 世代の痘瘡ワクチンであり、安全なワクチンとして認められている。第 3 世代痘瘡ワクチンを生産する能力のある国は、現状、日本とドイツだけであり、痘瘡が根絶された現在においてもワクチン備蓄は重要であることから、日本の果たす役割は大きい。日本で痘瘡ウイルスやオルソポックスウイルス研究を行っている研究者は少なく、日本で行われているオルソポックスウイルス研究のほとんどは本研究班で行われていると言っても過言ではない。この 3 年間で、備蓄保管されている痘瘡ワクチンの品質管理、安定性について調査を継続した。生産されてから 10 年以上が経過しても品質に問題はなく、安定していることが確認された。LC16m8 の特徴としての安全性は、温度感受性と細胞選択性という性質に裏付けられている。ところが、LC16m8 を生産する過程において、細胞選択性という性質を失うウイルスが増殖することが明らかにされている。それは、B5R と呼ばれる膜タンパク質に認められる変異が回復することによることが明らかにされている。そのような株を Middle Size Plaque 形成株(MSP)と呼ぶ。つまり、LC16m8 の安全性を維持するには、MSP の含有量を一定の基準以内に抑える必要がある。本研究班では、その MSP 含有量を正確に、また、迅速に測定するための次世代シーケンス法を用いた方法を開発した。その他、LC16m8 の曝露後ワクチン接種による予防効果に関する新規知見、病理学的特徴を解明した。痘瘡ワクチン接種が中止されてから、約 40-50 年が経過した。痘瘡ウイルスに免疫のない人々からなる社会集団となった。そのため、アフリカでは人におけるサル痘ウイルス感染症患者が増加し、これまで報告のなかったナイジェリアでもヒトサル痘患者が発生し、さらに英国とシンガポールで輸入感染事例の発生が確認された。ヨーロッパ、特にドイツでは牛痘ウイルスの人感染事例の報告が、南米ではワクチニアウイルスによる感染事例の報告が増加している。バイオテロによる痘瘡ウイルス感染症だけでなく、他のオルソポックスウイルス感染症に対する備えも重要な課題となりつつある。2016 年にカナダの研究者により化学物質だけから、塩基配列情報をもとに、馬ポックスウイルス

が合成された。塩基配列情報があれば、痘瘡ウイルスを合成することも可能であることを示しており、合成生物学(synthetic biology)の管理の重要性も新たに加わっている。今後とも痘瘡ワクチン研究、とりわけ LC16m8 に関する研究を通じた感染症対策に貢献することは国内だけでなく、国際的にも重要なものとなる。

LC16m8 は安全なワクチンであり、遺伝子も比較的大きな DNA ウイルスである。これをベクター(土台)とした他のウイルス感染症に対するワクチン開発も重要なテーマである。本研究班では、その作製プラットフォームを構築する研究も進められた。2019 年 9 月には、感染症対策能力強化を目的に、特に東京オリパラ等の大規模イベントに関連する輸入感染症・バイオテロに備える目的もかねて、国立感染症研究所は感染性のあるエボラウイルス等一類感染症の病原体を所持するに至った。これまでバイオテロ関連病原体の検査法の整備、改良を本研究班でも行われてきたが、よりその作業が強化される環境が整備された。

バイオテロ対策を適正に行うには、行政関連部署(本省関係部署、保健所、警察部門等)との連携が求められる。本研究班が共催する形で、国内での対処手法および連携強化手法の検討のため、国内の警察・公衆衛生機関からの参加を得て、生物テロの対処手法に関して、米国およびドイツより講師を招聘し、国際ワークショップが開催された(図 1)。また、WHO-ACVVR、GHSAG-LN との連携、日米バイオディフェンス会議等を通じたバイオテロ対策のための国際的な枠組みの中で、情報を収集するとともに、本研究班で得られた研究成績も発表してきた。このような活動は日本の国際的な地位を確保するために重要なことと考えられる。バイオテロ班で開発しているバイオテロ関連ホームページ(<https://h-crisis.niph.go.jp/bt/>)を開設している。本研究班の重要な社会貢献のひとつである。このホームページには、多くの感染症情報が含まれている。特に致死率の高い感染症の情報が掲載されていることから、COVID-19 の流行に合わせて、アクセス数が急増した。

2019 年 6 月には G20 大阪サミット 2019 が開催された。その開催に関連する不測の事態に備えて、本研究班でも対応に貢献した。2020 年 7 月には東京オリパラが開催される予定であったが、COVID-19 の世界的流行によって、その開催は 2021 年 7 月に延期された。これからも本研究班の果たす役割は大きなものと考えられる。

E. 結論

バイオテロ対策の一環として、日本で備蓄されている痘瘡ワクチン LC16m8 に関する安全性、有効性、生産性に関する研究が実施され、新規知見が得られた。その研究成績は国内外のバイオテロ対

策に資するものである。本研究班では、バイオテロ関連病原体の検査法の整備、バイオテロ関連疾患のホームページを通じた方法発信、国際連携等の活動が継続的になされた。2020年7月には東京オリパラが開催される予定であったが、COVID-19の世界的流行によって、その開催は2021年7月に延期された。これからも本研究班の果たす役割は大きなものと考えられる。

F. 健康危険情報

2018年に発生したDRCにおけるEVD流行は、現在もその流行が続き、さらに発生から約10ヶ月が経過して現在ではその規模が大きくなっている状況にある。

ナイジェリアでヒトのサル痘ウイルス感染症が流行している。2017年9月から12月にBayelsa州でサル痘疑似患者172症例のうち61例がサル痘であることが実験室診断で確認された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 齋藤智也. 東京2020の生物テロ対策を考える. 公衆衛生. 2020; 84(5). pp. 318-322.
- 2) 齋藤智也. 天然痘の根絶と現在の課題. グローバル時代のウイルス感染症. 東京: 日本医事新報社.; 2019. pp220-224.
- 3) 齋藤智也. B(生物剤)テロ災害の最新動向と基礎知識—見えない恐怖との戦い 生物テロの特徴と対処—. NBC 災害活動マニュアル. 東京: イカロス出版. 2017.
- 4) Taniguchi S, Fukuma A, Tani H, Fukushi S, Saijo M, Shimojima M. A neutralization assay with a severe fever with thrombocytopenia syndrome virus strain that makes plaques in inoculated cells. *J Virol Methods*. 2017 244:4-10
- 5) Tani H, Komeno T, Fukuma A, Fukushi S, Taniguchi S, Shimojima M, Uda A, Morikawa S, Nakajima N, Furuta Y, Saijo M. Therapeutic effects of favipiravir against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in a lethal mouse model: Dose-efficacy studies upon oral administration. *PLoS One*. 2018 Oct 26;13(10):e0206416. doi: 10.1371/journal.pone.0206416. eCollection 2018.
- 6) Kimura T, Fukuma A, Shimojima M, Yamashita Y, Mizota F, Yamashita M, Otsuka Y, Kan M, Fukushi S, Tani H, Taniguchi S, Ogata M, Kurosu T, Morikawa S, Saijo M, Shinomiya H. Seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) virus antibodies in humans and animals in Ehime prefecture, Japan, an endemic region of SFTS. *J Infect*

Chemother. 2018 Oct;24(10):802-806. doi: 10.1016/j.jiac.2018.06.007. Epub 2018 Jul 13.

- 7) Demetria C, Smith I, Tan T, Villarico D, Simon EM, Centeno R, Tachedjian M, Taniguchi S, Shimojima M, Miranda NLJ, Miranda ME, Rondina MMR, Capistrano R, Tandoc A 3rd, Marsh G, Eagles D, Cruz R, Fukushi S. Reemergence of Reston ebolavirus in Cynomolgus Monkeys, the Philippines, 2015. *Emerg Infect Dis*. 2018 Jul;24(7):1285-1291. doi: 10.3201/eid2407.171234.
- 8) Yamada S, Shimojima M, Narita R, Tsukamoto Y, Kato H, Saijo M, Fujita T. RIG-I-Like Receptor and Toll-Like Receptor Signaling Pathways Cause Aberrant Production of Inflammatory Cytokines/Chemokines in a Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus Infection Mouse Model. *J Virol*. 2018 Jun 13;92(13). pii: e02246-17. doi: 10.1128/JVI.02246-17. Print 2018 Jul 1.
- 9) Ogawa M, Shirasago Y, Ando S, Shimojima M, Saijo M, Fukasawa M. Caffeic acid, a coffee-related organic acid, inhibits infection by severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in vitro. *J Infect Chemother*. 2018 Aug;24(8):597-601. doi: 10.1016/j.jiac.2018.03.005. Epub 2018 Apr 5.
- 10) Matsumoto C, Shinohara N, Furuta RA, Tanishige N, Shimojima M, Matsubayashi K, Nagai T, Tsubaki K, Satake M. Investigation of antibody to severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) in blood samples donated in a SFTS-endemic area in Japan. *Vox Sang*. 2018 Apr;113(3):297-299. doi: 10.1111/vox.12629. Epub 2018 Jan 22.
- 11) Kaneko M, Shikata, Matsukage S, Maruta M, Shinomiya H, Suzuki T, Hasegawa H, Shimojima M, Saijo M. A patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis-associated involvement of the central nervous system. *J Infect Chemother*. 2017 Nov 11. pii: S1341-321X(17)30249-0. doi: 10.1016/j.jiac.2017.10.016. [Epub ahead of print]
- 12) Suzuki T, Sato Y, Sano K, Arashiro T, Katano H, Nakajima N, Shimojima M, Kataoka M, Takahashi K, Wada Y, Morikawa S, Fukushi S, Yoshikawa T, Saijo M, Hasegawa H. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus targets B cells in lethal human infections. *J Clin Invest*. 2020 Jan 6. pii: 129171. doi: 10.1172/JCI129171.

- 13) Tani H, Kawachi K, Kimura M, Taniguchi S, Shimojima M, Fukushi S, Igarashi M, Morikawa S, Saijo M. Identification of the amino acid residue important for fusion of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus glycoprotein. *Virology*. 2019 Sep;535:102-110. doi: 10.1016/j.virol.2019.06.014.
- 14) Park ES, Shimojima M, Nagata N, Ami Y, Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, Fukushi S, Watanabe S, Kurosu T, Kataoka M, Okutani A, Kimura M, Imaoka K, Hanaki K, Suzuki T, Hasegawa H, Saijo M, Maeda K, Morikawa S. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Phlebovirus causes lethal viral hemorrhagic fever in cats. *Sci Rep*. 2019 Aug 19;9(1):11990. doi: 10.1038/s41598-019-48317-8.
- 15) Shiota T, Li TC, Nishimura Y, Yoshizaki S, Sugiyama R, Shimojima M, Saijo M, Shimizu H, Suzuki R, Wakita T, Muramatsu M, Ishii K. Integrin $\alpha 3$ is involved in non-enveloped hepatitis E virus infection. *Virology*. 2019 Oct;536:119-124. doi: 10.1016/j.virol.2019.07.025. Epub 2019 Jul 30.
- 16) Kanai Y, Kawagishi T, Sakai Y, Nouda R, Shimojima M, Saijo M, Matsuura Y, Kobayashi T. Cell-cell fusion induced by reovirus FAST proteins enhances replication and pathogenicity of non-enveloped dsRNA viruses. *PLoS Pathog*. 2019 Apr 25;15(4):e1007675. doi: 10.1371/journal.ppat.1007675. eCollection 2019 Apr.
- 17) Sakata M, Tani H, Anraku M, Kataoka M, Nagata N, Seki F, Tahara M, Otsuki N, Okamoto K, Takeda M, Mori Y. Analysis of VSV pseudotype virus infection mediated by rubella virus envelope proteins. *Sci Rep*. 2017. 7(1):11607.
- 18) Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection. *J Virol*. 2019. 93(6) doi: 10.1128/JVI.01815-18.
- 19) Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Kotani O, Sato H, Sekimukai H, Fukushi S, Suzuki T, Sato Y, Takeda M, Tashiro M, Hasegawa H, Nagata N. Acute Respiratory Infection in Human Dipeptidyl Peptidase 4-Transgenic Mice Infected with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Virol*. 2019. 93(6). doi: 10.1128/JVI.01818-18.
- 20) Matsuyama S, Nao N, Shirato K, Kawase M, Saito S, Takayama I, Nagata N, Sekizuka T, Katoh H, Kato F, Sakata M, Tahara M, Kutsuna S, Ohmagari N, Kuroda M, Suzuki T, Kageyama T, Takeda M. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 117(13):7001-7003, 2020.
- 21) Sekimukai H, Iwata-Yoshikawa N, Fukushi S, Tani H, Kataoka M, Suzuki T, Hasegawa H, Niikura K, Arai K, Nagata N. Gold nanoparticle-adjuvanted S protein induces a strong antigen-specific IgG response against severe acute respiratory syndrome-related coronavirus infection, but fails to induce protective antibodies and limit eosinophilic infiltration in lungs. *Microbiol Immunol*. 64(1):33-51, 2020.
- 22) Iizuka I, Ami Y, Suzuki 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.
- 23) 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;71:205-208. doi: 10.7883/yoken.JJID.2017.354.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) Taniguchi S, Maeda K, Horimoto T, Masangkay JS, Puentespina 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.
- 29) 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;46:38-45. doi: 10.1016/j.biologicals.2016.12.007.
- 30) 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.
- 31) 西條政幸. 新興ウイルス感染症とワクチン開発 : 研究の最前線 . *Neuroinfection* 23(1):56-61, 2018
- 32) Eto K, Fujita M, Nishiyama Y, Saito T, Molina D, Morikawa S, Saijo M, Shinmura Y, Kanatani Y. Profiling of the antibody response to attenuated LC16m8 smallpox vaccine using protein array analysis. *Vaccine*. 37(44). 6588-6593. 2019
- 33) 西條政幸, 安田二郎, 平山謙二. BSL-4 施設の重要性と世界への貢献 . *最新医学* 74:453-463, 2019
- 34) 西條政幸. SFTS, クリミア・コンゴ出血熱. *最新医学* 74:483-489, 2019
- 35) 西條政幸. VI章. 大規模イベントと医療体制 -サーベイランスの強化-. *日本医師会雑誌* 149・特別号(1):244-245, 2020
- 36) 西條政幸. 世界における新興・再興ウイルス感染症の流行状況. *グローバル時代のウイルス感染症*, 日本医事新報社, 東京, p2-7, 2019
- 37) 西條政幸. ヒト由来ウイルス感染症と動物由来ウイルス感染症. *グローバル時代のウイルス感染症*, 日本医事新報社, 東京, p8-14, 2019
- 38) 西條政幸. 日本における新興・再興ウイルス感染症の検査体制. *グローバル時代のウイルス感染症*, 日本医事新報社, 東京, p42-46, 2019
- 39) 藤間大貴, 西條政幸. 黄熱. *グローバル時代のウイルス感染症*, 日本医事新報社, 東京, p95-100, 2019
- 40) 西條政幸. クリミア・コンゴ出血熱. *グローバル時代のウイルス感染症*, 日本医事新報社, 東京, p133-137, 2019
- 41) 西條政幸. エボラウイルス病. *グローバル時代のウイルス感染症*, 日本医事新報社, 東京, p138-143, 2019
- 42) 江川和孝, 西條政幸. アジアにおけるオルソレオウイルス感染症. *グローバル時代のウイルス感染症*, 日本医事新報社, 東京, p182-187, 2019
- 43) 谷英樹, 西條政幸. 新興ウイルス感染症における抗ウイルス薬: ファビピラビル. *グローバル時代のウイルス感染症*, 日本医事新報社, 東京, p248-253, 2019
- 44) 下島昌幸. 世界における節足動物媒介性ウイルス感染症(ブニヤウイルス)感染症の流行状況. *グローバル時代のウイルス感染症*, 日本医事新報社, 東京, p21-24, 2019
- 45) 吉河智城. サル痘ウイルス感染症およびその他のオルソボックスウイルス感染症. *グローバル時代のウイルス感染症*, 日本医事新報社, 東京, p177-181, 2019
- 46) 下島昌幸. エボラウイルス. *ウイルス検査法—臨床と検査室のための手引き*, 春恒社, 東京, p333-335, 2018

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 fruits 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
 - 6) 西條政幸. 高病原性病原体による感染症(バイオテロを含む)の検査体制と備え(シンポジウム:感染症の危機管理・バイオテロ対策). 第67回日本感染症学会東日本地方会・第65回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会, 東京, 2018年10月
 - 7) 西條政幸. バイオテロと痘瘡ウイルス. 第66回日本ウイルス学会・ICD講習会, 京都 2018年, 10月
 - 8) 西條政幸, 吉河智城. 海外で発生している希少感染症の診断と治療・予防法の開発. 第67回日本化学療法学会, 東京, 2019年5月9-11日
 - 9) 西條政幸. 輸入感染症の今. 日本小児科学会, 金沢, 2019年5月
 - 10) 西條政幸. 国内外の新興再興ウイルス感染症流行状況を踏まえて, 輸入感染症に備える. 日本抗ウイルス療法学会, 東京, 2019年7月18日
 - 11) 西條政幸. 東京 2020 オリパラ等マスギャザリング開催に備えた輸入感染症対策. SRL 感染症シンポジウム, 2019年12月
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし