

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

**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)

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

平成 26 年 3 月

研究代表者 西條政幸
(国立感染症研究所)

平成 25 年度厚生労働科学研究補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

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

平成 25 年度 研究組織

研究代表者(班長)

西條政幸 国立感染症研究所・ウイルス第一部長

研究分担者

氏名	所属
林昌宏	国立感染症研究所ウイルス第一部・室長
安藤秀二	国立感染症研究所ウイルス第一部・室長
奥谷晶子	国立感染症研究所獣医科学部・主任研究官
加藤康幸	国立国際医療研究センター・国際感染症センター国際感染症対策室・医長
駒野淳	大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課・主任研究員
佐多徹太郎	富山県衛生研究所・所長
篠原克明	国立感染症研究所・バイオセーフティ管理室・主任研究官
棚林清	国立感染症研究所・バイオセーフティ管理室・室長
高田礼人	北海道大学・人獣共通感染症リサーチセンター
西村秀一	独立行政法人国立病院機構仙台医療センター臨床研究部・ウイルス疾患研究室・室長
野崎智義	国立感染症研究所・寄生動物部・部長
福士秀悦	国立感染症研究所ウイルス第一部・主任研究官
前田秋彦	京都産業大学総合生命科学部・動物生命医科学科・教授
大野秀明	国立感染症研究所・真菌部・室長
向井徹	国立感染症研究所ハンセン病研究センター・感染制御部・室長
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

研究協力者(順不同)

氏名	所属
綿引 正則	富山県衛生研究所細菌部
倉田 毅	国際医療福祉大学塩谷病院検査部 (国立感染症研究所)
早川 成人	株式会社ジェネシスインフォメーションテクノロジー
小松 亮一	株式会社ジェネシスインフォメーションテクノロジー
伊木 繁雄	国立感染症研究所バイオセーフティ管理室
八木田 健司	国立感染症研究所寄生動物部
田邊 公一	国立感染症研究所真菌部
梅山 隆	国立感染症研究所真菌部
山越 智	国立感染症研究所真菌部
宮崎 義継	国立感染症研究所真菌部
伊藤 睦代	国立感染症研究所ウイルス第一部
佐藤 正明	国立感染症研究所ウイルス第一部
小川 基彦	国立感染症研究所ウイルス第一部
福間 藍子	国立感染症研究所ウイルス第一部
吉河 智城	国立感染症研究所ウイルス第一部
谷 英樹	国立感染症研究所ウイルス第一部
下島 昌幸	国立感染症研究所ウイルス第一部
牧野 友彦	国立感染症研究所感染症疫学センター
染谷 梓	京都産業大学総合生命科学部動物生命医科学科
井上智	国立感染症研究所獣医科学部・室長
忽那 賢志	国立国際医療研究センター国際感染症センター
山元 佳	国立国際医療研究センター国際感染症センター
杉原 淳	国立国際医療研究センター国際感染症センター
竹下 望	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	国立国際医療研究センター国際感染症センター
上村 悠	国立国際医療研究センター国際感染症センター

目次

I. 総括研究報告書

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	1
西條政幸	

II. 分担研究報告書

1. 国内外におけるバイオセーフティとバイオセキュリティの現状 (病原体管理システムの開発にあたって)	19
篠原克明, 高田礼人, 倉田毅	
2. 病原体管理システムの実用化に際しての検証および改良	24
篠原克明, 佐多徹太郎, 高田礼人, 駒野淳	
3. 病原体管理システムとアクセスコントロール	45
篠原克明, 佐多徹太郎	
4. 病原体管理及びバイオセーフティに関わる国内外情勢調査	51
棚林清	
5. ヒトに病原性のあるリケッチア病原体の解析とリスク分類に関する研究	54
安藤秀二	
6. AAMs (Amoeba-Associated Microorganisms)の管理および評価に関する研究	58
野崎智義, 八木田健司	
7. ヒトに病原性のある真菌の解析とリスク分類	61
大野秀明	
8. ヒトに病原性のある抗酸菌等の解析とリスク分類に関する研究	64
向井徹	
9. ヒトに病原性のある神経感染症原因病原体の解析とリスク分類	67
林昌宏	
10. 出血熱等ヒトに致死的な病気を引き起こす新興ウイルスのリスク評価に関する研究	73
福士秀悦	
11. 身近に潜む病原微生物(特にマダニ媒介性病原体)に関する研究	83
前田秋彦	
12. ヒトに病原性のある呼吸器感染症起因病原体の解析とリスク分類	86
西村秀一	
13. ヒトに病原性のあるズーノーシス起因病原体の解析とリスク分類の研究	90
奥谷晶子	
14. 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	95
安田二郎	
15. 輸入感染症の調査に関する研究	98
加藤康幸	
16. 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	102
西條政幸	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	116
---------------------	-----

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

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)

総括研究報告書

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)

研究代表者	西條政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究分担者	棚林清	国立感染症研究所バイオセーフティ管理室
	野崎智義	国立感染症研究所寄生動物部
	大野秀明	国立感染症研究所真菌部
	向井徹	国立感染症研究所ハンセン病研究センター 感染制御部
	林昌宏	国立感染症研究所ウイルス第一部
	安藤秀二	国立感染症研究所ウイルス第一部
	福士秀悦	国立感染症研究所ウイルス第一部
	前田秋彦	京都産業大学総合生命科学部動物生命医科学科
	西村秀一	独立行政法人国立病院機構仙台医療センター 臨床研究部ウイルス疾患研究室
	加藤康幸	国立国際医療研究センター国際感染症センター国際 感染症対策室
	奥谷晶子	国立感染症研究所獣医科学部
	篠原克明	国立感染症研究所バイオセーフティ管理室
	高田礼人	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
	佐多徹太郎	富山県衛生研究所
	安田二郎	長崎大学熱帯医学研究所新興感染症学分野
	駒野淳	大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課

研究要旨：

病原体管理においては、サンプルを個体単位で管理し、それらの保管状態を常時監視することが重要である。しかしながら、現在病原体サンプルを保管している保管庫や保管室への入退室管理および保管庫の鍵管理は、個別の専用ゲート管理システムや管理台帳へ手書き記入などによる場合が主であり、記録保管による管理がなされているのが現状である。そこで病原体等の安全保管管理と使用履歴管理及び大量サンプル処理などを効率的に行うことを目的とした病原体の登録、保管、輸送、廃棄における一括管理システム(ICBS システム)を構築した。

本 ICBS システム(汎用型)は、研究班の中で、これまでに地方衛生研究所などにおいてシステムの安定性や有用性と実証性を評価し、ソフトとハードを含めたシステム全体として実用可能なレベルに到達したことが確認できた[H21-23 年度同研究補助金、「病原体等の登録・保管・輸送・廃棄に関する一括管理システムの開発と検証(研究代表者篠原克明)」。さらに、本 ICBS システムと別の情報管理システムとの連携方法についても検討を行い、連携可能であることが確認された。本年度はアクセスコントロールの強化と効率化を目的とし、個別サンプルへのアクセス権限管理と履歴取得に加え、実際の保管庫の開閉記録などを一元的に本システムのデータベースへ集約し、病原体へのアクセス履歴などを総合的に管理する事を試みた。また、市販の機器(入退室用のカードリーダー、鍵管理ボックス、保管庫開閉感知装置など)を応用し、即応化とコスト軽減化を図った。具体的には、個々のセキュリティ管理装置のログ情報を本システムへ転送、データベース上に集約させ、それらのログを時系列で解析する事により、アクセスが正常に行われたか否かを、検知するアルゴリズムモデルを検討した。今後、さらに試験運用を行い、有用性を検証する予定である。また本年度はシステム開発とその運用のために、世界各国の最新のバイオセーフティ、バイオセキュリティについて情報収集・調査を行った。近年世界各国では先進国、発展途上国を問わず、バイオセーフティの整備のみならずバイオセキュリティの強化が要求されていることが確認された。バイオセキュリティの強化では物理的セキュリティの強化のみならず病原体取扱い者の適格性に関する評価・管理がなされることが必要であり、物理的セキュリティとともに人的要因を融合させた病原体管理方法の確立が課題であるとの考え方が主流になりつつある。このような状況の下、本 ICBS システムは、個々の病原体サンプルに対して取扱い者のアクセスの制限とその履歴を管理することができ、バイオセキュリティ強化に寄与できると期待される。さらに、本システムを用いて各病原体サンプルを共通コード化することにより、施設内外でのサンプル情報の共有にも有用であると考えられる。したがって本 ICBS システムの導入は実際の現場における病原体管理作業の効率化と省力化、緊急時の病原体管理に大いに貢献できるものと考えられる。

ウイルス、細菌、真菌、寄生虫、節足媒介感染症、人獣共通感染症、新興感染症、感染症患者の治療、世界的な新興感染症等のカテゴリーにおいて、未だにリスク分類されていない病原体の調査および既知病原体のリスク分類の整理を行い、病原体の性質を解析・リスク分類した。また、この情報に加えて特定の病原体のリスク評価に必要な基礎研究を実施し、リスク評価を行うためのシステムを整備するための活動を継続した。また、バイオセーフティ・バイオセキュリティに関する国内外の動向について調査・解析した。さらに生命科学研究のデュアルユースリサーチに関する国際的趨勢を考察するとともに、バイオセーフティ・バイオセキュリティとの関連する問題についても考察した。その結果デュアルユースリサーチについては、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性が示された。

A. 研究目的

本研究班では、日本における科学的エビデンスに基づき、効率的な病原体管理システムを構築するための基盤を整備し、また種々の病原体の性質を評価して、バイオセーフティ及びセキュリティの向上に貢献することを目的とする。

バイオセーフティ及びバイオセキュリティの向上に向けて、新興感染症やパンデミック感染症対応並びに特定病原体等管理における体制を整備しているところであるが、より高いレベルの体制整備が求められている。それに適切に応えるには、ヒトに病原性を有する病原体でリスク分類されていないもの、あるいは既知の病原体のリスク分類の再検討を行い、病原体の管理を安全面から評価するためのシステムを整備する必要がある。また、大量且つ迅速にサンプルを処理するシステムや病原体の登録、保管、輸送、廃棄の一括管理システム及びそれらの情報を統括する総合システムの整備も求められている。

本研究班では、以下の項目について研究を開始した。

1. 病原体管理ハードの整備

多くの病原体保有機関・施設のアクセスコントロールは、各機関で発行される ID カードを用いた入退室管理(ゲート管理)や、保管庫に取り付けられる鍵の管理等、記録保管のみで実施されているのが主体である。また、各管理室システムはそれぞれ独立して機能しており、一元的な管理はなされていない。そのため各データを一元管理することにより、高度なアクセスコントロールを実現することが期待される。そこで本研究においてこれまでに病原体登録、輸送、保管、廃棄における一括管理システム(ICBSシステム)を開発した。ICBSシステムは、個人の使用可能な

病原体レベル(BSL)や管理者権限などをベースに割り当てた各ユーザーのアクセス権限を”入退室”，”開閉扉”など物理的なセキュリティシステムにも関連させる事が可能である。これらのデータをリアルタイムに回収・統合し、別々のシステムでもつ履歴を一元的に解析・管理することにより、異常事態をすみやかに把握することができる。ICBSシステムは、病原体取扱いにおけるバイオセーフティとバイオセキュリティを同時に実現することが可能である。一方、病原体の管理強化にあたっては、現状に即した効率的なシステムであることが重要である。そこで国内外の病原体管理方法や各使用施設の現状について情報収集と調査を行った。平成24年度までの研究で、本ICBSシステムは病原体管理システムとしての機能は実用レベルに達したことが確認された(H21-23年度同研究補助金)「病原体等の登録・保管・輸送・廃棄に関する一括管理システムの開発と検証(研究代表者篠原克明)」。本年度は、様々な病原体取扱い現場で行われる検査業務・研究業務に対して、より効果的なシステムの提供と実用化およびその普及を目的とし、本システムの課題点と問題点の収集・分析を行い、その結果に基づき改良を行った。また、ICBSシステムには決して小さくはない設備投資が必要であるため、既に市場に流通する機器・装置と本システムとの連携方法について検討した。

2. 病原体管理ソフトの整備

ウイルス、細菌、真菌、寄生虫、昆虫媒介感染症、人獣共通感染症、新興感染症、感染症患者の治療等について、世界的な新興感染症、未だにリスク分類されていない病原体あるいは既知の病原体のリスク分類の再検討を行う。また、この情報に加えて、特定の病原体のリスク評価に必要な基礎研究を実施し、リスク評価を行うため

のシステムを整備するための活動を継続する。病原体のリスク分類により病原体取扱における病原体管理をより正確にかつ安全に行い、一方で病原体取扱における迅速なバイオセキュリティ・バイオセーフティにおける対応を可能にする。

バイオセーフティは病原体等を取扱う実験室等での感染事故のリスクを低減し作業従事者や関連者を意図しない暴露・感染から防御することや外部環境への漏洩を防ぐことを目的としている。一方、バイオセキュリティは国内外において生物・化学テロに対応した病原体の適正管理を目的としている。さらに、家畜衛生を目的として家畜伝染病予防法の改正が行われ家畜伝染病病原体の所持規制が実施された。本研究では、国内外のバイオセーフティ・バイオセキュリティを包含するバイオリスク管理に関わる状況について調査しバイオリスク管理の向上普及のための情報を収集することを目的とした。

B. 研究方法

1. 病原体管理ハードの整備に関する研究(病原体の安全な管理法の開発に関する研究: 篠原, 佐多, 駒野, 高田, 奥谷, 福土, 西條)
H21-23 年度同研究補助金「病原体等の登録・保管・輸送・廃棄に関する一括管理システムの開発と検証(研究代表者篠原克明)」の助成で開発された病原体管理システム「病原体の安全保管とトレーサビリティ管理及び大量サンプル処理などを効率的に行うことを目的とした病原体の登録, 保管, 輸送, 廃棄における一括管理システム(ICBS システム, 以下, 本システム)」の開発と検証においては, バイオセーフティ及びバイオセキュリティに関する最新の情勢や技術情報の収集・解析が必要であるため, 国内外の関連情報を収集した。また, 本年度は ICBS システムの実用化に関する検討を, 昨年度までの配布先研究機関からのモニタリング結果の収

集・分析・改良・再配布, 実用配布を効率的かつ効果的に行うための研究会・研修会の計画・実施, 「他システムとの連携機能」の検討, 実用配備を目的とした機能特化型管理システムの調査・分析・改良, により行った。また昨年度までに入退室認証装置, 鍵管理装置, 保管庫開閉検知装置など, 単独で稼動する汎用的な機器に記録された個々の履歴を本 ICBS システムに取り込む方法について検討してきたが, 本年度はさらに ICBS システム上に統合化され一元管理された操作履歴を解析し, 設定されたセキュリティ・ルールを基に, 異常パターンを検知するセキュリティ・アルゴリズムの構築・検討を行った。アルゴリズムは, 「モノ」および「モノへのアクション」が「時系列」に「想定される順序」で行われたかを, 統合化された操作履歴を元に解析することを基本として検討した。

2. 病原体管理ソフトの整備に関する研究(安田, 大野, 野崎, 林, 福土, 向井, 杉山, 加藤, 篠原, 西條)
1) 国立感染症研究所病原体安全管理規程に分類されていない病原体や新規に発見されたヒトに病原性を示す病原体について, 文献検索, 病原体の性質の解析等を通じて, それらのリスク分類をこころみた。また既知の病原体についてそのリスク分類を再検討した: ヒトに病原性のある寄生虫, 真菌, 抗酸菌, ヒトに病原性のある神経ウイルス, 出血熱ウイルスを含む新興ウイルス感染症, アルボウイルス, 呼吸器ウイルス, 人獣共通感染症等, それぞれの病原体について, 分類(科, 属), ヒトへの感染性, 宿主, ヒトへの感染経路, 分布, 臨床像, 致死率, ワクチンの有無, 有効な薬剤(抗菌薬等)の有無, 実験室感染事例の有無(リスク),

培養の可否, 培養方法, 感染実験を実施する場合に用いられる動物種等の感染動物実験に関する事項, 感受性動物間における感染リスク, 引用文献, の項目について評価した。さらには, 個別の病原体については, 感染性病原体を用いることなく病原体の性質を解析するための方法や診断法の開発のためのストラテジーを開発した。

- 2) バイオセーフティ・バイオセキュリティに関する国際情勢を評価した(棚林, 篠原): 本研究の ICBS システムの開発と検証においては, バイオセーフティ及びバイオセキュリティに関する最新の情勢や技術のフォローが必要である。そこで, 平成 25 年度に開催された国内外の学会, シンポジウムに参加し, そこで行われた講演, 発表などから, 本 ICBS システムに関連する情報を収集し, 参加研究者や技術者などと意見交換を行った。第 8 回アジア-太平洋バイオセーフティ学術集会(2013 年 4 月 24-25 日, クアラルンプール), 第 26 回国際バイオセーフティ学会連合会議(2013 年 4 月 26 日, クアラルンプール), EBSA(欧州バイオセーフティ学会, バーゼル, スイス国, 2013 年 6 月 17 - 20 日), 第 56 回米国バイオセーフティ学術集会(カンザスシティ市, 米国, 2013 年 10 月 17 - 23 日)に参加した。また, 第 13 回日本バイオセーフティ学会 総会・学術集会(平成 25 年 9 月 26, 27 日)に参加し, そこで行われた講演, 発表などから, 本研究システムに関連する情報を収集, また参加研究者や技術者などと意見交換を行った。
- 3) デュアルユースリサーチに関する調査: バイオセキュリティ管理の対策介入ポイントをモノ, ヒト, 情報の 3 点に分類し, そ

れぞれの対策状況を記述した。モノでは病原体の管理に対する規制状況を検証した。ヒトでは病原体を取扱う人物の適性の管理と患者対策について検証した。情報では研究成果の悪用防止のための枠組みについて検証した。

- 4) 先進国における輸入感染症について調査した(加藤): 先進国における高病原性感染症の輸入例として髄膜炎菌感染症(五類感染症)について PubMed により, 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。髄膜炎菌感染症は発熱と出血傾向を呈し集団発生を来しうる感染症である。次に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として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。

C. 研究結果

1. 病原体管理ハードシステムの整備に関する研究(病原体の安全な管理法の開発に関する研究)

- 1) 在庫および使用履歴における容量管理機能の改良(ICBS システム Ver.2.3):

本研究では在庫および使用履歴における容量管理機能の改良を実施した。これまで本 ICBS システムでは, チューブ毎の容量の入力はチューブ登録の際のみであり, また 1 本ずつ行う仕様になっていた。この場合, おおよその在庫容量の把握としては使用できるが, 厳密な在庫容量の管理, あるいは容量の使用履歴の管理には適していなかった。そこで本研究では, 容量の入力・変更機能, 容量の一括あるいはチュ

ープ毎の入力機能，チューブ取扱い時の容量の記録，および，チューブ毎使用履歴表示での使用時容量の表示機能，を加えた。この改良により，在庫の容量管理ができるようになることはもちろん，いつ誰がどのくらい使用して現在に至ったかをトレースすることが可能となり，毒劇物や試薬等の重量・容量管理が必要なものについても対応可能となった。この改良により，ICBSシステムを Ver.2.3 とした。

2) ICBSシステム Ver.2.3の配布とモニタリング結果の収集・分析・改良・再配布：

ICBSシステム Ver.2.3 を各モニターに再配布し，アンケート調査を行った。利点として ICBSシステムを用いて管理する病原体サンプル数が増えれば増えるほど，ICBSシステムを情報検索や履歴管理などに効率的に活用できることから，その有用性は向上することが指摘された。保管庫などの設置スペースの制限から，現行の PC に加え，タブレットやハンディ端末のような携帯性に優れた機器への応用が要望された。今回の調査により基本的な管理機能は十分に整備されたことが示された。

3) ICBSシステム Ver.2.3 の汎用機器への対応：

本管理システムを広く普及させることを目的として各研究機関が容易に本管理システムを導入することを可能とするために，汎用機器への対応を検証した。ラベルプリンターは，様々な汎用品に対応可能であるが，使用するラベル本体については，メーカーの耐久テスト結果などを参照して，選択することが重要であることが明らかとなった。またバーコードリーダーは，最小分解能がなるべく小さく，読み取り距離(焦点)がなる

べく近いものを選択する必要があった。また，多種の機種に対応するためには，ドライバーとプログラムの追加が必要であった。

4) ICBSシステム Ver.2.3 の配布と研究会・研修会の実施：

ICBSシステム Ver.2.3 の配布に伴い研究会・研修会を実施した。研修会では，講義とインストラクターによる実習を行った。参加者は効果的に本 ICBSシステムの手順を理解することが可能であった。それに加えて病原体管理の考え方を一定の地区単位で同時に理解，共有することにより，地区内での病原体管理に関する標準化の可能性があることも示された。研修で使用した ICBSシステムは，各研究機関でモニタリングに使用し，実用配布による効果を上げた。特に研究会と研修会を通して実用配布することが有効であった。

5) ICBSシステム Ver.2.3 の他システムとの連携機能の改良：

上位の情報管理システムから ICBSシステムに連携するケースでは，特定のサンプル情報に関連するチューブ保管情報へのアクセス，またはチューブの保管・取出操作が中心となる。そのためには，上位システムから ICBSシステムに引き渡す情報として，サンプル情報を特定するデータと連携する機能を特定するためのデータが必要である。しかしながら相互のシステムでお互いのデータベースを直接参照し合うことは，システム障害の原因となりやすい。そこで相互に参照可能な中間データベースを作成し，上位システムに必要なチューブ保管情報を受け渡すことが安全であることが明らかとなった。この方法により，上位の「情報の管理」

と下位の「モノの管理」は、相互に独立して存在し、システムとしての複雑さを回避しながら、互いに連携可能となった。この仕組みを活用することにより、行政的な情報やインフルエンザ・サーベイランスなどの感染症関連情報など様々なシステムやデータベースと本 ICBS システムを連携し、基幹システムを構成することが可能となった。

6) ICBS システム Ver.2.3 の携帯端末への応用:

本システムでは、これまでにタブレット PC を使用した実証実験を行い、「持ち運べる PC」としての有効性が確認できた。しかしながら、タブレット端末とそれに接続されたバーコードリーダーを同時に持ち運ぶ必要があり、「持ち運べる PC」の範囲は出ていない。そこで、本年度は、バーコードリーダーと端末が一体化した携帯端末について調査、検討を行った。その結果、ICBS システムと同様の開発ツールによるアプリケーションの開発およびデータベース機能も搭載でき、ICBS システムとの接続が可能である端末の存在を確認した。この機種を使用すれば、無線 LAN で ICBS システムと接続したまま、保管庫の近くで片手の操作でチューブの読取が可能になり、さらに、無線 LAN の通らない場所でも一時的にこの端末単体でチューブの読取などの処理とデータ蓄積を行い、その後で ICBS システムと接続し、データを更新することも可能であることが期待された。

7) ICBS システム Ver.2.3 のセキュリティ・アルゴリズムの検討:

ICBS システム上に統合化され一元管理された操作履歴を解析し、設定されたセキュリティ・ルールを基に、異常パターンを検

知する「セキュリティ・アルゴリズム」について検討を行った。基本的なアルゴリズムの考え方は、「モノ」および「モノへのアクション」が「時系列」に「想定される順序」で行われたかを、統合化された操作履歴を元に解析することを基本とした。本セキュリティ・アルゴリズムにより、正常時については、これまで通り入室からサンプルの使用、そして退室までの一連の作業履歴が時系列に参照できることに加え、異常時についてもすみやかに検出することが可能となった。

2. 病原体管理ソフトシステムの整備に関する研究

1) 病原体リスク分類およびリスク解析:

日本および韓国における SFTS 症例の詳細について情報収集を行った。日本と韓国の症例は臨床的な特徴が類似していた。SFTSV に近縁なハートランドウイルス、Bhanja ウイルス (BHAV)、Malsoor ウイルスの性状について情報収集を行った。SFTSV に特異的な mAb の作製とその性状を明らかにした。今後ダニ媒介性の新種のフレボウイルスによる新興感染症が発生する可能性があることから、自然界におけるフレボウイルスの広範な調査と、これらのウイルスの性状、ヒトへの感染経路、臨床症状等についてさらに情報収集を進める必要がある。

ヒトに感染する抗酸菌のリスク分類のための資料整備、新規抗酸菌属細菌の性状解析研究を通じ、抗酸菌に関するリスク評価法を整備することを目的とし、文献的調査を実施した。その結果、非結核性抗酸菌症として、43 菌種の報告があった。感染研の BSL2 レベル病原体リストの非結核性抗

酸菌 23 菌種以外に 20 菌種が報告されたことになる。これらの菌種について検討したところ 2013 年に感染研病原体リストに掲載されていない抗酸菌種感染症において、病原性の強い新規菌種は報告されていなかった。

コクシジオイデス症の原因真菌は *C. immitis* と *C. posadasii* であるが、*C. posadasii* は未だ感染症法に規定されていなかった。したがって法の整備を早急に行うことが求められた。わが国で確認されたコクシジオイデス症は、平成 25 年現在で総数 70 例程度であり、ほとんどの例が米国やメキシコからの輸入症例であった。現在までコクシジオイデス属の日本での生息、ならびに国内感染事例は確認されていなかった。

国内のリケッチアに関する状況を検討した結果、感染症法により特定病原体に指定されているリケッチアならびに偏性寄生細菌として、*Rickettsia prowazekii*、*Rickettsia rickettsii*、*Rickettsia japonica*、*Coxiella burnetii*、*Chlamydomphila psittaci* が指定されていた。またこれらの病原体は国立感染症研究所の病原体レベル分類で紅斑熱群と発疹チフス群に分類されていた。対照的に米国では随時リケッチアのリスク分類が見直されており、現在は *R. prowazekii* と *C. burnetii* のみがヒトの健康を害する病原体として指定されていた。したがってリケッチアの分類体系を見直す必要性が考えられた。

呼吸器系ウイルス感染症についての文献的情報収集により、パルボウイルス科に属するボカウイルス、ピコルナウイルス科に属するヒトライノウイルス C、エンテロウイ

ルス D に属する 68 型、コロナウイルス HKU1 等の呼吸器系ウイルス感染症についてリスク管理に必要な情報を収集した。H7N7 インフルエンザウイルスについては、ヒトヒト感染の必要条件がそろっているデータが示されていた。しかしながら個体と個体とをつなぐ飛沫とその中のウイルスの存在にどのような違いが生じているのか、あるいは実験個体に症状の差があるのかについての解析は、今後必要であろう。

海外や国内で発生している細菌性の動物由来感染症の発生状況を文献学的に調査した。その結果、家畜および伴侶動物において複数の疾病の発生がみられた。また、薬剤耐性菌の発生も家畜領域で複数報告があった。さらに、食品由来の疾病の報告も以前より増えており、様々な領域において細菌性ズーノーシスの発生動向を注視する必要があると思われた。文献学的検索の結果、特にリスク分類が必要な病原体としてクロストリディウム・ディフィシル(環境および家畜由来)、大腸菌 O157(家畜由来)、ESBL(鶏由来)、リステリア・モノサイトジェネス(食肉由来)、マイコバクテリウム・ボビス(家畜由来)、ストレプトコッカス・スイス(伴侶動物および家畜由来)を検証した。その結果、感染源および感染経路の多様化が進んでいることが示唆された。

ヒトに病原性のある神経系ウイルスの調査を文献学的に行い整理した。その結果 RNA ウイルスの内、狂犬病ウイルス、その他のリッサウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、ヘンドラウイルス、ニパウイルス、インフルエンザウイルス、ロタウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、HTLV-1、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスにおいて脳炎、脳

症が報告されていることが示された。また、日本脳炎ウイルス、ウエストナイルウイルス、チクングニアウイルスなどの節足動物媒介性ウイルスにおいても髄膜脳炎が報告されていた。さらにポリオウイルス等の多くのピコルナウイルスが髄膜脳炎の原因ウイルスであった。また DNA ウイルスでは単純ヘルペスウイルス 1 型等の多くのヘルペスウイルスが髄膜脳炎の原因ウイルスであった。JC ポリオーマウイルスは免疫能の低下したヒトにおいて進行性多巣性白質脳症の原因ウイルスとなり、予後不良であることが示された。

日本で BSL-4 施設が稼働していない現状に対応するために BSL-4 病原体の解析のための代替モデルとしてエボラウイルス (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マウス白血病ウイルス (MLV) を作製し、宿主細胞への感染性評価モデルを確立した。本モデル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た。

環境中に生息している蚊やダニなど節足動物が保有する微生物の分離・同定を行った。まず京都市に生息するマダニ種の季節消長を調査した結果季節によって捕獲されるマダニ種が異なることが示された。またマダニ抽出液から、0.22 μ m のフィルターで濾過され、抗生物質耐性で、哺乳類細胞に CPE を形成する微生物を分離した。今後は、本微生物を同定し、新種であった場合は対策が必要となる。さらにマダニ抽出液中に存在し、寒天培地にコロニーを形成した細菌種についても現在解析中である。

環境に生息する自由生活性アメーバを宿主とする微生物を総称してアメーバ共生体 (Amoeba-Associated Microorganisms : AAMs) という。AAMs で最も重要なものは Legionella 属菌であるが、それ以外の AAMs に関してもヒトの健康に影響を及ぼす可能性、新興感染症との関連性が指摘されている。AAMs の中で近年ヒトへの健康影響が指摘されている Parachlamydia ならびにアメーバに感染するウイルスである Mimivirus および Megavirus に関して、これらの特性に関する文献等、情報収集を行い、項目別に内容を整理した。その結果血清抗体価の調査などから Parachlamydia ならびに Mimivirus のヒトへの感染性が示唆されていた。AAMs はヒト病原性が明らかになっているものは少なく、その潜在的な病原性とヒトに対する健康影響を今後明らかにする必要がある。AAMs の特性からすれば、宿主となるアカントアメーバのヒト病原性を考慮し、現行の安全管理規程からは BSL2 が適当と判断された。

2) バイオセーフティ、バイオリスクマネジメントに関する世界各国の状況:

バイオセーフティ、バイオリスクマネジメントに関する世界各国の状況や方針について情報収集を行った。その結果各国のバイオセキュリティ対応への重要度が増しており、従来のバイオセーフティ教育に加えバイオセキュリティマネジメントの重要性が示された。各国ではバイオテロ対策等により病原体の評価が随時見直されており、それに伴い各取扱い施設における病原体の管理内容の変更や情報提供が速やかに実施されている。よってバイオセキュリティに関しては、施設・設備の物理的なセキュリティ

ィのみならず、取扱い者の資質も考慮した総合的なセキュリティの強化が重要であることが示された。これら情報は本研究の病原体管理システムを構築する上で、病原体管理に関する国際標準化、情報の共有化と連携並びに管理手法の共通化、効率化などに資するものであった。

- 3) デュアルユースリサーチに関する調査：
デュアルユースに係る制度の検証を行った結果、モノ:ヒトに感染する病原体については、感染症法に基づく特定病原体等の管理規制が行われていた。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行われていた。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によって管理されていた。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た。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た。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た。他方、病原体取扱者の資質に関する一元的な規制は存在しなかった。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かった。

- 4) 先進国における輸入感染症の報告調査：

先進国における高病原性感染症の輸入例の調査を、髄膜炎菌感染症を例に行ったところアフリカのみならず先進国を含めた様々な国での感染が推定される海外渡航者の髄膜炎菌感染症の症例報告が 11 件認められた。輸入国での二次感染事例は認めなかった。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。次に国立国際医療研究センター病院における動物咬傷例の検討した結果 248 名(男性 141 名、女性 107 名)が動物咬傷のため受診した。ほとんどの患者はアジアでの受傷であり、動物の種類はイヌが最も多く、約半数の創は WHO 分類でカテゴリー 1 に分類され、少なくとも 152 名において、曝露後免疫が受傷翌日以降に開始されていた。その他の輸入症例として初診時 IgM 陰性の急性 A 型肝炎(パプアニューギニア)、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)、仏領ポリネシアで感染したジカ熱症例が認められた。

D. 考察

1. 病原体管理ハードの整備に関する研究

研究機関からのモニタリング結果および課題の改良によって、汎用型 ICBS システムおよび機能特化型 ICBS システムともに、本格的な実用レベルに到達したことを確認できた。また、本年度、他システムとの連携機能を検証した結果、病原体管理システムとしての ICBS システム単体の導入だけではなく、様々なシステムとの連携が図れ、研究機関における基幹システムの一部として構成、活用できることが確認できた。これらの結果、既

存のセキュリティ装置を連携可能とすることにより、より実用性・汎用性の高い統合セキュリティ管理の構築が可能であることが検証できた。今後は、将来的なメンテナンスおよびサポートの体制を確立することも必要である。

2. 病原体管理ソフトの整備に関する研究

ヒトに病原性のある微生物であって、かつ、国立感染症研究所病原体等安全管理規程（別冊 1，病原体等の BSL 分類等，http://www0.nih.go.jp/niid/Biosafety/kanrikitei3/Kanrikitei3_1006_1.pdf）に規定されていない病原体について本年も引き続き調査した。また近年の研究成果により多くの病原体における遺伝学的分類，病原性，生態系が明らかとなっており，病原体の規定は随時見直す必要がある。したがってすでに規定されている病原体についてもリスク評価を行った。その結果ウイルスに限らず，細菌，真菌，寄生虫領域においても，ヒトに病原性を示す新規病原体（微生物）が発見されていることが確認された。また真菌症であるコクシジオイデス症は現行の感染症法では，*Coccidioides* 属に関し *C. immitis* のみ規定されているが，臨床像等も *C. immitis* と相違のない *C. posadasii* も同様に取り扱うことが求められることが明らかとなった。リケッチア関係の病原体においても治療法の発達および病原体に対する理解が進んだため，非病原性，弱病原性と考えられるものも増え，リケッチア症の分類体系を見直す時期にあることが示された。

日本では，病原体の管理および遺伝子組換えの実験については比較的厳しい管理がなされている。これに対して，実験従事者の資質および研究成果等の情報の管理につい

ては，改善する余地が認められた。デュアルユース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デメリットについて公正に評価できるシステムを構築する必要が示された。

家畜由来の感染症に比べると，ペット由来の感染症の啓発活動はこれまであまり重要視されていない分野であった。したがって飼い主のみならず，医師に対しても十分な情報提供が必要と考えられた。薬剤耐性菌は家畜衛生および公衆衛生の双方において実態調査が必要であると考えられた。食品由来の感染症に対する対策は，発生数の多い初夏から夏だけでなく，通年発生するキャンピロバクター属菌や，冷蔵保存中も菌の増殖がみられるリステリア・モノサイトジェネスの予防対策も必要であると考えられた。

ヒトの交流と物流の活性化により，多くの輸入症例や咬傷事故が報告されていることが明らかとなった。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おり，フランスでは 2012 年に海外渡航者事例が多発したため，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。狂犬病の感染経路となる動物による咬傷事故は特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された。アジアは狂犬病の流行地であり，狂犬病は一度発症すると，その死亡率は 100%であるため，暴露後予防免疫の重要性が改めて示された。

これまでに報告されている神経系ウイルスの管理を安全面から評価するシステムを整備するために，神経系ウイルスの解析とリスク分類を行った。ウイルス性髄膜炎はほとんどの場合予後良好であるが，ウイルス性脳

炎はときに重症化し予後不良となるため臨床症状、炎症反応、髄液所見などを把握して対処する必要がある。そのため鑑別診断としての神経系ウイルスを分類・整理することは安全管理上のみならず臨床上重要である。今回の調査によりこれまでに病原体管理規程において定められている神経系ウイルスは多岐に渡ることが再確認された。各ウイルスはゲノム構造、感染様式、臨床症状、毒性がそれぞれ異なるため維持・管理方法もそれぞれ異なることが示された。リッサウイルスはその多くがコウモリによって保有されており、その分布域も多岐にわたった。

新興感染症やバイオテロなどのリスクは常に変化しており、それらに対応するための施設、設備やその運用、管理技術も進歩と変化を続けている。各国では病原体管理において物理的セキュリティのみならず、取扱い者の資格要件などを融合した総合的管理が行われている。したがって日本においても、バイオセーフティおよびバイオセキュリティの観点から各施設、機関において、病原体管理をより効率的に実践するための総合的な病原体管理システムの構築が有用であることが示唆された。

現状では、日本国内における微生物を扱う大学等の研究機関におけるバイオセーフティ管理状況について詳細な報告はない。本研究班では、日本における全般的なバイオセーフティマネジメントがどのように実施されているのかを明らかにする目的で、今後各研究機関へのバイオセーフティマネジメントに関する状況や問題点、必要な改善点、教育プログラムの有無、組織、等いくつかの項目についてアンケート調査を実施し、その状況を明らかにしたいと考えている。

E. 結論

本研究で開発している病原体管理システム (ICBS システム) は、病原体試料を一本単位で管理し、病原体の登録、保管、輸送、廃棄の各取り扱い履歴を一括管理する。ICBS システムのバイオセキュリティ対策の一つとしては、病原体サンプルに直接接触する者のIDを確認し、認証とその履歴を自動的にデータベース上で記録、管理する機能を搭載している。さらに、保管病原体へのアクセス記録のみならずアクセス制限 (取扱い者制限) を付加することができる。また、各種病原体保管庫のロック管理システムとの連携も可能である。そのため、本 ICBS システムの導入は、データベースを基にしたアクセスコントロールのみならず物理的セキュリティの強化も含め、病原体の取扱いを総合的に管理する上で非常に有用であると考えられる。さらに、本システムは、各病原体サンプルの統一コード化が可能であり、バイオセキュリティ強化のみならず病原体管理情報の共有化にも有用であると思われる。

F. 健康危険情報

1. 重症熱性血小板減少症候群

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は 2011 年に中国で同定されたブニヤウイルス科フレボウイルス属の SFTS ウイルス (SFTSV) によるダニ媒介性感染症で、我が国においても少なくとも 2005 年から SFTS 患者が発生し、2013 年も新たに患者が発生している。致死率の比較的高い感染症であり、また、ヒトからヒトへの感染も報告されていることから、院内感染予防等十分な対策が必要である。

2. 新型コロナウイルス感染症

中近東を感染流行地とする新型コロナウイルス(HCOV-EVC)感染症が,新興ウイルス感染症として発生した.ヒトからヒトへの感染事例も報告され,さらに,初めての患者が発見されてから数ヶ月にわたり感染者の発生が確認されている.

3. コクシジオイデス症

米国やメキシコなどの侵淫地を訪問した日本人のコクシジオイデス症の発生報告を多数認める.

4. 髄膜炎菌感染症

髄膜炎菌感染症は本邦での年間報告数が10例に満たないが,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.

5. 国内外のリケッチア症

国内のリケッチア症として *R. heilongjiangensis*, *R. tamurae* による患者および *R. helvetica* が原因と強く疑われた紅斑熱リケッチア症患者がそれぞれ一名これまで報告されている.これらのリケッチアは国内のマダニに常在していることも確認されている.海外ではサハラ砂漠以南のアフリカ大陸で発生している *R. africae* による African tick bite fever が米国でも輸入症例として大きく取り上げられるようになり, CDC などビデオを作成するなどその啓発に力を入れている.

6. 狂犬病

アジアにおいては狂犬病が依然流行している.海外渡航者の特にアジアでの動物咬傷症事故も本研究において確認された.また,2013年には狂犬病清浄地域であった台湾で52年ぶりに狂犬病がイタチアナグマにおいて再興した.また再興から約1年間に狂犬病のイタチアナグマが330頭確認された.台湾では狂犬病のイタチアナグマによるヒトの咬傷

事故も1例報告された.患者は暴露後免疫を実施された.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 篠原克明. 保護具の組み合わせによって生じるミスマッチとコンパチビリティ ~ 様々なリスクに対応する保護具の選び方 ~ バイオハザード対策用防護具. セイフティ・ダイジェスト.(Safety & Health Digest) 社団法人 日本保安用品協会 (JSAA), 59 (5): 20-22, 2013
- 2) 安藤秀二. 発疹チフス・発疹熱, 感染症予防必携第3版, 日本公衆衛生協会, 印刷中
- 3) Matsutani M, Ogawa M, Takaoka N, Hanaoka N, Toh H, Yamashita A, Oshima K, Hirakawa H, Kuhara S, Suzuki H, Hattori M, Kishimoto T, Ando S, Azuma Y, Shirai M. Complete genome DNA sequence of the East Asian spotted fever disease agent, *Rickettsia japonica*. PLoS One, 8(9):e71861, 2013
- 4) Ueno K, Okawara A, Yamagoe S, Naka T, Umeyama T, Utena-Abe Y, Tarumoto N, Niimi M, Ohno H, Doe M, Fujiwara N, Kinjo Y, Miyazaki Y. The mannan of *Candida albicans* lacking -1, 2-linked oligomannosides increases the production of inflammatory cytokines by dendritic cells. Med Mycol 51: 385-395, 2013
- 5) Ohno H, Tanabe K, Umeyama T, Kaneko Y, Yamagoe S, Miyazaki Y. Application of nested PCR for diagnosis of histoplasmosis. J Infect Chemother 19 (5): 999-1003, 2013
- 6) Kaneko Y, Miyagawa S, Takeda O, Hakariya M, Matsumoto S, Ohno H, Miyazaki Y.

- Real-time microscopic observation of Candida biofilm development and effects due to micafungin and fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 57: 2226-2230, 2013
- 7) Okubo Y, Wakayama M, Ohno H, Yamamoto S, Tochigi N, Tanabe K, Kaneko Y, Yamagoe S, Umeyama T, Shinozaki M, Nemoto T, Nakayama H, Sasai D, Ishiwatari T, Shimodaira K, Yamamoto Y, Kamei K, Miyazaki Y, Shibuya K. Histopathological study of murine pulmonary cryptococcosis induced by *Cryptococcus gattii* and *Cryptococcus neoformans*. *Jpn J Infect Dis* 66: 216-221, 2013
- 8) Kaneko Y, Fukazawa H, Ohno H, Miyazaki Y. Combinatory effect of fluconazole and FDA-approved drugs against *Candida albicans*. *J Infect Chemother* 19 (6): 1141-1145, 2013
- 9) Okubo Y, Tochigi N, Wakayama M, Shinozaki M, Nakayama H, Ishiwatari T, Shimodaira K, Nemoto T, Ohno H, Kaneko Y, Makimura K, Uchida K, Miyazaki Y, Yamaguchi H and Shibuya K. How histopathology can contribute to an understanding of defense mechanisms against Cryptococci. *Mediators of Inflammation*, volume 2013, article ID 465319, 2013
- 10) Norkaew T, Ohno H, Sriburee P, Tanabe K, Tharavichitkul P, Takarn P, Puengchan T, Burmrungsri S, Miyazaki Y. Detection of environmental sources of *Histoplasma capsulatum* in Chiang Mai, Thailand by nested PCR. *Mycopathologia* 176 (5): 395-402, 2013
- 11) 大野秀明, 金子幸弘, 田辺公一, 梅山 隆, 宮崎義継. *Cryptococcus gattii* 感染症 - 新興・再興感染症 up to date-. *化学療法の領域* 29 S-1: 1144-1151, 2013
- 12) 大野秀明. 結核感染症の病態-結核発症の危険因子とは?-. *治療* 95 (6): 1159-1163, 2013
- 13) 大野秀明, 荒岡秀樹, 梅山 隆, 金子幸弘, 宮崎義継. 接合菌症. *臨床検査* 58 (1): 97-103, 2014
- 14) Takayama-Ito M, Nakamichi K, Kinoshita H, Kakiuchi S, Kurane I, Saijo M, Lim CK. A sensitive in vitro assay for the detection of residual viable rabies virus in inactivated rabies vaccines. *Biologicals* 42:42-47, 2014
- 15) Sakai K, Yoshikawa T, Seki F, Fukushi S, Tahara M, Nagata N, Ami Y, Mizutani T, Kurane I, Yamaguchi R, Hasegawa H, Saijo M, Komase K, Morikawa S, Takeda M. Canine distemper virus associated with a lethal outbreak in monkeys can readily adapt to use human receptors. *J Virol*. 87(12):7170-7175, 2013
- 16) 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. *J Infect Dis* 209:816-827, 2014
- 17) 下島昌幸, 福土秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 森川茂, 西條政幸. 日本における重症熱性血小板減少症候群 ウイルス 63(1):7-12. 2013
- 18) 福土秀悦, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群 皮膚病診療 35(9):822-826, 2013
- 19) Makino, Y., Suzuki, T., Hasebe, R., Kimura, T., Maeda, A., Takahashi, H., Sawa, H. Establishment of tracking system for West Nile virus entry and evidence of microtubule involvement in particle transport. *Journal of Virological Methods* 195: 250-257, 2014
- 20) Maeda, A., Maeda, J. Review of diagnostic plaque reduction neutralization tests for flavivirus infection. *Veterinary Journal* 195: 33-40, 2013
- 21) 染谷 梓, 池永充宏, 大西修, Velado Fernandez, Igor, 西野佳以, 前田秋彦. 京都市山科区で駆除されたイノシシに寄生していたマダニ類の解析. 京都産業大学総合学術研究所所報 8:57-62, 2013
- 22) Takashita E, Ejima M, Miura M, Ohnishi A, Nishimura H, Odagiri T, Tashiro M. A community cluster of influenza A(H1N1)osdm09 virus exhibiting cross-resistance to oseltamivir and peramivir in Japan, November to December 2013. *Euro Surveill.* 19: pii=20666, 2014
- 23) Nguyen, Abe S, Sun G, Matsuoka A, Nishimura H, Ishihara M, Matsui. Rapid screening for influenza using a multivariable logistic regression model to save labor at a clinic in Iwaki, Fukushima, Japan. *Am J Infection Control*, 2014, in press
- 24) Nishimura H, Sakata S, Kaga A. A New methodology for studying dynamics of aerosol particles in sneeze and cough using a digital high-vision, high-speed video system and vector analyses. *PLoS One* 8: e80244.
- 25) Yamaya M, Nishimura H, Nadine LK, Ota C, Kubo H, Nagatomi R. Ambroxol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells *Arch. Pharm. Res. Arch Pharm Res*, in press
- 26) Yamaya M, Nishimura H, Lusamba Nadine L, Kubo H, Nagatomi R: Tulobuterol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Physiological Reports* 2013 1: e00041
- 27) Mizuta K, Abiko C, Aoki Y, Ikeda T, Matsuzaki Y, Hongo S, Itagaki T, Katsushima N, Ohmi A, Nishimura H, Ahiko T. Molecular epidemiology of Coxsackievirus A16 strains isolated from children in Yamagata, Japan between 1988 and 2011. *Microbiol Immunol* 57:400-405, 2013
- 28) 山口育男, 青山知枝, 山本優, 木下恵子, 伊藤由美, 西村秀一: イムノクロマト法インフルエンザウイルス抗原検出キット BD ベリターシステム Flu における機器判定の感度とその目視判定に対する優越性の検討. *日本臨床微生物学雑誌* 23: 39-44, 2013
- 29) 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. 学会発表

- 1) Shinohara K, Watahiki M, Sata T, Hayakawa N, Komatsu R, Takada A, Kurata T, Saijo M. Consolidation of access control system and Pathogen sample management system to enhance the security of pathogen inventory. 16th Annual Conference of the European Biological Safety Association, Basel, Switzerland (2013.06)
- 2) 岡上晃, 野島康弘, 菊野理津子, 島崎典子, 篠原克明. バイオハザード対策用防護服素材の浸透防護性能評価に関する研究. 日本防菌防黴学会(創立40周年記念事業第40回年次大会), 大阪(2013.09)
- 3) 篠原克明, 早川成人, 小松亮一, 綿引正則, 佐多徹太郎, 倉田毅, 西條政幸. 病原体管理システムと物理的セキュリティの融合. 第13回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会, 札幌(2013.09)
- 4) Shinohara K, Watahiki M, Sata T, Takada A, Komano J, Okutani A, Fukushi S, Hayakawa N, Komatsu R, Kurata T, Saijo M. Usefulness of pathogen management system. American Biological Safety Association, 56th Annual Biological safety Conference, Kansas City, USA (2013.10)
- 5) Shinohara K, Watahiki M, Sata T, Hayakawa N, Komatsu R, Takada A, Kurata T, Saijo M. Consolidation of access control system and Pathogen sample management system to enhance the security of pathogen inventory. 16th Annual Conference of the European Biological Safety Association, Basel, Switzerland (2013.06)
- 6) 岡上晃, 野島康弘, 菊野理津子, 島崎典子, 篠原克明. バイオハザード対策用防護服素材の浸透防護性能評価に関する研究. 日本防菌防黴学会(創立40周年記念事業第40回年次大会), 大阪(2013.09)
- 7) 篠原克明, 早川成人, 小松亮一, 綿引正則, 佐多徹太郎, 倉田毅, 西條政幸. 病原体管理システムと物理的セキュリティの融合. 第13回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会, 札幌(2013.09)
- 8) 八木田健司, 井上幸次, 角膜炎症例より分離された Megavirus 感染アcontアメーバ. 第46回原生動物学会大会, 広島(2013.11)
- 9) Kamei K, Watanabe A, Yaguchi T, Muraosa Y, Toyotome T, Ohno H, Miyazaki Y. Epidemiology of imported mycoses in Japan-its past and the present status. 28th International Congress of Chemotherapy and Infection, Yokohama (2013.06)
- 10) Sriburee P, Puengchan T, Ohno H, Tanabe K, Siriaunkul S, Lamaroon A, Chanwong S, Khamwan C, Khantawa B, Miyazaki Y. Early diagnosis of histoplasmosis by nested PCR. 6th Trends in Medical Mycology, Copenhagen (2013. 10)
- 11) Tanabe K, Ohno H, Hoang Thi Thu Ha, Nguyen Thuy Tram, Miyazaki Y. Histoplasmosis. NIID-NIHE review meeting on collaborative research program, Hanoi (2013. 10)
- 12) 大野秀明, 宮崎義継. 中枢神経系感染症の遺伝子診断の進歩-真菌性脳髄膜炎の遺伝子診断-(シンポジウム). 第54回日本神経学会学術大会, 東京(2013.05)
- 13) 秋根大, 加藤幹朗, 辻浩史, 榎村浩一, 大

- 野秀明, 小林裕幸. 2 cases of cryptococcal meningitis in HIV-uninfected healthy patients. 第 87 回日本感染症学会, 第 61 回日本化学療法学会総会合同学会, 横浜 (2013.06)
- 14) 大久保陽一郎, 大野秀明, 篠崎稔, 宮崎義継, 根本哲生, 若山 恵, 栃木直文, 石渡誉郎, 中山晴雄, 下平佳代子, 安藝恭子, 田辺公一, 金子幸弘, 梅山隆, 山越智, 渋谷和俊. ガッティ型クリプトコックス症に関する感染防御機構ならびに病原因子の解析. 第 57 回日本医真菌学会総会・学術集会, 東京 (2013.09)
- 15) 田辺公一, 大野秀明, 金子幸弘, 梅山隆, 山越智, 名木稔, 知花博治, 亀井克彦, 宮崎義継. 日本のキャンディン耐性カンジダの現状. 第 57 回日本医真菌学会総会・学術集会, 東京 (2013. 9)
- 16) 大野秀明, 大久保陽一郎, 金子幸弘, 田辺公一, 梅山隆, 山越智, 亀井克彦, 渋谷和俊, 宮崎義継. Cryptococcus gattii 感染書の病態解析(シンポジウム 4). 第 57 回日本医真菌学会総会・学術集会, 東京 (2013. 09)
- 17) 山口幸恵, 林昌宏, 伊藤(高山)睦代, 垣内五月, 田島茂, 高崎智彦, 倉根一郎, 渡邊治雄, 西條政幸. 日本脳炎ウイルスの神経侵襲性を決定する宿主側因子の解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸 (2013.11)
- 18) 田島茂, 小滝徹, 谷ヶ崎和美, 林昌宏, 西條政幸, 高崎智彦. 製造株と異なる遺伝子型のウイルスに対する日本脳炎ワクチンの中和能の解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸 (2013.11)
- 19) 伊藤(高山)睦代, 林昌宏, 森本金次郎, 垣内 五月, 山口幸恵, 堀谷まどか, 西條政幸: ラッサウイルスなどのアレナウイルスに対する非増殖型組換え狂犬病ウイルスワクチンの開発. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸 (2013.11)
- 20) 垣内五月, 王麗欣, 伊藤(高山)睦代, 林昌宏, 西村秀一, 辻正徳, 谷口修一, 水口雅, 岡明, 西條政幸. 造血幹細胞移植におけるアシクロビル耐性単純ヘルペスウイルス 1 型感染症の臨床的意義に関する研究. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸 (2013.11)
- 21) 佐藤正明, 垣内五月, 木下(山口)一美, 伊藤(高山)睦代, 林昌宏, 西條政幸. ウイルス分離が不可能なヘルペス脳炎病原ウイルスの薬剤感受性試験法の開発と臨床応用. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸 (2013.11)
- 22) 中道一生, 田島茂, 林昌宏, 西條政幸. JC ウイルスゲノムの転写調節領域に生じるランダムな変異をスキャンするための高解像度融解曲線分析法の確立. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸 (2013.11)
- 23) 齋藤悠香, モイメンリン, 林昌宏, 司馬肇, 細野邦昭, 西條政幸, 倉根一郎, 高崎智彦. 日本脳炎ワクチン接種により誘導された抗体のデングウイルスに対する免疫反応の検討. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸 (2013.11)
- 24) 吉河智城, 福士秀悦, 谷英樹, 宇田晶彦, 谷口怜, 福間藍子, 前田健, 高橋徹, 森川茂, 下島昌幸, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の確定診断に使用されるコンベンショナル PCR の評価, 及びリアルタイム定量 PCR 戸の比較. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸 (2013.11)

- 25) 福間藍子, 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 谷口怜, 下島昌幸, 森川茂, 前田健, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の血清学的診断法の開発. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸(2013.11)
- 26) 長谷川秀樹, 亀井敏昭, 高橋徹, 鈴木忠樹, 片野晴隆, 中島典子, 福士秀悦, 下島昌幸, 前田健, 水谷哲也, 森川茂, 西條政幸. 日本国内で発生した重症熱性血小板減少症候群の1剖検例. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸(2013.11)
- 27) 西條政幸, 高橋徹, 前田健, 水谷哲也, 大松勉, 吉河智城, 谷英樹, 福士秀悦, 下島昌幸, 福間藍子, 緒方もも子, 鈴木忠樹, 中島典子, 片野晴隆, 永田典代, 長谷川秀樹, 山岸拓也, 倉根一郎, 森川茂. 後方視的に重症熱性血小板減少症候群と診断された11名のウイルス学的・臨床的・疫学的研究. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸(2013.11)
- 28) 森川茂, 木村昌伸, 福士秀悦, 福間藍子, 加来義浩, 朴ウンシル, 谷英樹, 吉河智城, 井上智, 今岡浩一, 下島昌幸, 西條政幸, 前田健. SFTS ウイルス抗体陽性動物の調査. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸(2013.11)
- 29) 谷口怜, 福士秀悦, Masangkay Joseoh, 渡辺俊平, 大松勉, 下田宙, 前田健, 福間藍子, 吉河智城, 谷英樹, 下島昌幸, 西條政幸, 明石博臣, 吉川泰弘, 久和茂, 森川茂. フィリピンのコウモリからの重症熱性血小板減少症候群ウイルスに反応する抗体の検出. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸(2013.11)
- 30) 宇田晶彦, 福士秀悦, 加来義浩, 吉河智城, 下島昌幸, 新倉綾, 井上智, 安藤秀二, 前田健, 西條政幸, 森川茂. マダニからのSFTS ウイルス遺伝子の検出. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸(2013.11)
- 31) 下島昌幸, 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 福間藍子, 谷口怜, 前田健, 高橋徹, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群ウイルスに対する ribavirin の in vitro 増殖抑制効果. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸(2013.11)
- 32) 新倉綾, 福士秀悦, 森川茂, 山田靖子. リフトバレー熱ウイルスL蛋白のポリメラーゼ機能におけるC末端領域の重要性. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸(2013.11)
- 33) 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 谷口怜, 福間藍子, 緒方もも子, 下島昌幸, 森川茂, 西條政幸. ナイジェリアにおけるリフトバレー熱の血清疫学. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸(2013.11)
- 34) 谷英樹, 下島昌幸, 福間藍子, 谷口怜, 吉河智城, 福士秀悦, 森川茂, 前田健, 高橋徹, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス GP を外套したシュードタイプVSV の作製. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸(2013.11)
- 35) 高橋徹, 前田健, 亀井敏昭, 水谷哲也, 下島昌幸, 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 森川茂, 長谷川秀樹, 中島典子, 鈴木忠樹, 永田典代, 片野晴隆, 山岸拓也, 大石和徳, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の日本における初症例. 第61回日本ウイルス学会学術集会, 神戸(2013.11)
- 36) Yonejima M, Nakaya T, Nihei N, Tsuda Y, Koboyashi M, Watanabe M, Maeda A. Effects of land use pattern on spatial

distribution of host-seeking mosquitoes within urban areas in Kyoto, Japan. International Geographic Union, Kyoto Regional Conference, Kyoto (2013. 08)

37) 米島万有子, 前田秋彦, 福田美樹, 伊藤亜希, Igor Velado Fernandez, 津田良夫, 渡辺護, 中谷友樹. 第 65 回日本衛生動物学会, 江別(2013. 08)

38) 伊藤亜希, 米島万有子, Igor Velado Fernandez, 福田美樹, 染谷梓, 前田秋彦. 京都市における蚊媒介性フラビウイルス媒介蚊の調査. 第 48 回日本脳炎ウイルス生態学研究会, 熱海(2013. 05)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

バイオセキュリティシステム 特許第
4769000 号 平成 23 年 6 月 24 日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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)

国内外におけるバイオセーフティとバイオセキュリティの現状

研究分担者	篠原克明	国立感染症研究所バイオセーフティ管理室・主任研究官
	高田礼人	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター・副センター長, 教授
研究協力者	倉田毅	国際医療福祉大学塩谷病院・教授(国立感染症研究所名誉所員)

研究趣旨:総合的な病原体管理システムを構築し,バイオセーフティとバイオセキュリティを融合させた効率的な安全管理を行うことにより,新型感染症の発生やバイオテロなどの新たな病原体の脅威に対応することが,本病原体管理システム(ICBS システム)開発の目的である.システムの開発とその運用に当たっては,最新のバイオセーフティ及びバイオセキュリティに関する情報を収集,解析することが必要であり,国内外で開催された学会,シンポジウムなどに参加して,世界各国のバイオセーフティ,バイオセキュリティの現状について情報収集と調査を行った.その結果,発展途上国においても,バイオセーフティの整備のみならずバイオセキュリティの強化が要求されてきていることが確認された.物理的セキュリティ強化のみならず病原体の取扱い者の適格性に関する厳格化が顕著であり,物理的セキュリティと人的要因を融合した病原体管理方法の確立が重要となっている.このような状況の下,本研究において開発し,実用配備を行っている病原体管理システム(ICBS システム)は,個々の病原体サンプルに対して取扱い者のアクセスの制限とその履歴を管理することができ,バイオセキュリティ強化に寄与できる.さらに,本システムを用いて各病原体サンプルを共通コード化することにより,施設内外でのサンプル情報の共有にも有用であると思われる.

A. 研究目的

本研究で開発する病原体登録,輸送,保管,廃棄における一括管理システム(ICBS システム)は,病原体取扱いにおけるバイオセーフティとバイオセキュリティ(個々の病原体サンプルの保管および使用履歴管理の強化)を同時に実現することを目的としている.

病原体の管理強化にあたっては,現状に即

した効率的なシステムであることが重要であり,国内外の病原体管理方法や使用施設の現状について情報収集と調査を継続している.

B. 研究方法

本研究の ICBS システムの開発と検証においては,バイオセーフティ及びバイオセキュリティに関する最新の情報や技術のフォローが

必要である。そこで、平成 25 年度に開催された国内外の学会、シンポジウムに参加し、そこで行われた講演、発表などから、本 ICBS システムに関連する情報を収集し、参加研究者や技術者などと意見交換を行った。

主な参加学会は、以下の通りである。国際学会としては、第 8 回アジア-太平洋バイオセーフティ学術集会(2013 年 4 月 24-25 日、クアラルンプール)、第 26 回国際バイオセーフティ学会連合会議(2013 年 4 月 26 日、クアラルンプール)、EBSA(欧州バイオセーフティ学会、バーゼル、スイス国、2013 年 6 月 17 - 20 日)、第 56 回米国バイオセーフティ学術集会(カンザスシティ市、米国、2013 年 10 月 17 - 23 日)に参加した。国内では、第 13 回日本バイオセーフティ学会 総会・学術集会(平成 25 年 9 月 26, 27 日)に参加した。これらの学会にて、本研究成果を発表し、さらに施設、設備や病原体管理の状況などの情報収集並びに関連研究者と意見交換を行った。また、各研究分担者や研究協力者がこれまでに収集した各国の状況についても、情報収集を行った。

C. D. 結果および考察

- 1) 第 8 回アジア-太平洋バイオセーフティ学術集会(2013 年 4 月 24-25 日、クアラルンプール)

本年度の特徴の一つとして、バイオセーフティのみならずバイオセキュリティに関する演題が多く、従来の単なるバイオセーフティ教育よりもバイオセキュリティマネジメントの重要性が強調されていた。なかでも、「Global Laboratory Biorisk Management - Strategic Framework for Action 2012 - 2016」として WHO, UN 及び Interpol から派遣された講師による国際的バイオセキュリティプランやそ

の現状について講演が行われ、発展途上国においても、バイオセキュリティ対応への重要度が増していることが確認された。

- 2) 第 26 回国際バイオセーフティ学会連合会議 (International Federation of Biosafety Associations: IFBA) (2013 年 4 月 26 日、クアラルンプール)

IFBA には、活動の一環としてワーキンググループが組織されている。主なものは、IFBA Certification Program(バイオセーフティ専門家認定制度)と IFBA Biocontainment Engineering Working Group(物理的封じ込め施設・設備)である。IFBA Certification Program においては、IFBA はバイオセーフティ専門家の資質や要件に関して、MMWR Vol. 60:2011 “Guidelines for Biosafety Laboratory Competency”, CWA 16335:2011 “Biosafety Professional Competence”及び CWA 15793:2008 “Laboratory Biorisk Management Standard”に記載されている内容と条件を重視していくことが確認された。また、IFBA Biocontainment Engineering WG (BEWG)では、現状の病原体封じ込め施設・設備の検証と今後の在り方について検討を続けている。

- 3) 第 16 回欧州バイオセーフティ学会(バーゼル、スイス国、2013 年 6 月 17 - 20 日)

「病原体管理におけるアクセスコントロールと病原体保管データシステムとの連携に関する検討」の演題にて、研究成果の一部をポスター発表した。本学会では、Vector-borne Disease の現状や H5N1 のリスク評価、動物実験におけるバイオセーフティなどの最新情報が報告され、封じ込め技術や滅菌技術などの紹介、さらに参加各国のバイオセーフティマネジメントなどが報告された。

本年度の Break-out Discussion の一つとして、現在国際標準化を目指しているバイオセーフティ専門家の資格制度に関連して、CEN WORKSHOP AGREEMENT15793:2011 (CEN 15793:2011)をベースとすることについて、具体的な問題点の提起と今後の方針など多くの議論がなされた。基本的には、CEN 15793:2011 の内容は同意するものの、具体的な制度化や各国の対応などについては、まだまだ検討、調整が必要であるとの認識であった。

4) 第 56 回米国バイオセーフティ学会(カンザスシティ市, 米国, 2013 年 10 月 17 - 23 日)

「病原体管理システムの有用性」の演題にて、研究成果の一部をポスター発表した。本学会のトピックとしては、「実験室感染事故の経緯と対策」、「H5N1」及び「国際間にわたるバイオリスクの問題」などについて解説がなされた。また、同時に学会前後に開催された国際フォーラム「CWA 15793 Implementation: An examination of global application, successes, challenges and options for the future」と米国バイオセーフティ学会関連団体の集会にも参加し、バイオセーフティ、バイオリスクマネジメントに関する各国の状況や方針について情報収集を行った。これらの集会では、各国、地域のバイオセーフティ、バイオリスクマネジメントに関する現状報告もなされ、発展途上国においても制度、組織が順調に構築されてきていることが報告された。また、バイオリスクマネジメントに関しては各国とも基本的には「CWA 15793」の考え方に準拠する方針であることが確認された。

以上のように、CEN 15793:2011 については、我が国のバイオセーフティ専門家(バイオセキュリティを含む)の資格要件を決める上でも

非常に重要な案件であり、今後とも推移を見守る必要がある

5) 第 13 回日本バイオセーフティ学会 総会・学術集会(平成 25 年 9 月 26, 27 日)

「病原体管理システムと物理的セキュリティの融合」の演題にて、研究成果の一部をポスター発表し、参加者たちと我が国における病原体管理について情報交換を行った。

6) その他海外情報

研究分担者および研究協力者による情報収集の結果より、バイオセキュリティに関しては、施設・設備の物理的なセキュリティ(ゲート管理など)のみならず、特に米国においては取扱い者のバックグラウンドや経歴調査および取扱い技能、病原体に関する知識、訓練歴、健康チェックなどの人的な資質をも考慮した総合的なセキュリティの強化が継続的に進められていることが確認された。さらに、米国では、テロ対策として危険度の高い病原体リストの見直しが随時行われており、それに付随して各取扱い施設における病原体取扱い者の訓練内容の変更や情報提供が速やかになされている。

この様に、海外においては病原体管理に関してソフトとハードを融合した総合的管理とバージョンアップが常に行われており、我が国においても現状に即したルールの方針策定と改正が必要であるように思われた。

本調査で得られた情報は、本研究の病原体管理システムを構築する上で、病原体管理に関する国際標準化、情報の共有化と連携並びに管理手法の共通化、効率化などを考慮する上でも、非常に有用であった。

E. 結論

新興感染症やバイオテロなどのリスクは常に

変化しており、それらに対応するための施設、設備やその運用、管理技術も進歩と変化を続けている。

海外の病原体管理においては、特に物理的セキュリティ(ゲートコントロールなど)のみならず、取扱い者の資格要件などを融合した総合的管理が行われている。さらに、国際的なバイオセーフティとバイオセキュリティの専門家資格制度の制定や施設・設備の国際標準化と要件の再検討も進められている。しかしながら、我が国においては、バイオセーフティ、バイオセキュリティの実践においては、その運用方法などを各施設、機関で独自に制定している場合が多く、施設全体における病原体管理の統一化も一部機関で検討されているのみである。

これらに対応するためには、総合的なアドバイスを行えるバイオセーフティ専門家制度の検討なども含め、早急な整備が必要である。このような状況のもと、個々の施設、機関において、病原体管理をより効率的に実践するには、バイオセーフティとバイオセキュリティを連携させた総合的な病原体管理システムが有用であると思われる。

本研究で開発している病原体管理システム(ICBS システム)は、病原体試料を一本単位で管理し、病原体の登録、保管、輸送、廃棄の各取り扱い履歴を一括管理する。ICBS システムのバイオセキュリティ対策の一つとしては、病原体サンプルに直接触れる者のIDを確認し、認証とその履歴を自動的にデータベース上で記録、管理する機能を搭載している。さらに、保管病原体へのアクセス記録のみならずアクセス制限(取扱い者制限)を付加することができる。また、各種病原体保管庫のロック管理システムとの連携も可能である。

そのため、本 ICBS システムの導入は、データ

ベースを基にしたアクセスコントロールのみならず物理的セキュリティの強化も含め、病原体の取扱いを総合的に管理する上で非常に有用であると考えられる。

さらに、本システムは、各病原体サンプルの統一コード化が可能であり、バイオセキュリティ強化のみならず病原体管理情報の共有化にも有用であると思われる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 篠原克明. 保護具の組み合わせによって生じるミスマッチとコンパチビリティ ~ 様々なリスクに対応する保護具の選び方 ~ バイオハザード対策用防護具. セイフティ・ダイジェスト.(Safety & Health Digest) 社団法人日本保安用品協会 (JSAA), 59. No.5. 20-22. 2013

2. 学会発表

- 1) Shinohara K, Watahiki M, Sata T, Hayakawa N, Komatsu R, Takada A, Kurata T, Saijo M. Consolidation of access control system and pathogen sample management system to enhance the security of pathogen inventory. 16th Annual Conference of the European Biological Safety Association, Basel, Switzerland (2013.06)
- 2) 岡上晃, 野島康弘, 菊野理津子, 島崎典子, 篠原克明. バイオハザード対策用防護服素

- | | |
|---|---|
| 材の浸透防護性能評価に関する研究. 日本防菌防黴学会(創立 40 周年記念事業第 40 回年次大会), 大阪(2013.09) | Biological safety Conference, Kansas City, USA (2013.10) |
| 3) <u>篠原克明</u> , 早川成人, 小松亮一, 綿引正則, 佐多徹太郎, 倉田毅, 西條政幸. 病原体管理システムと物理的セキュリティの融合. 第 13 回 日本バイオセーフティ学会総会・学術集会, 札幌(2013.09) | H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)
1. 特許取得(取得済)
1) バイオセキュリティシステム 特許第 4769000 号 平成 23 年 6 月 24 日. |
| 4) <u>Shinohara K</u> , Watahiki M, Sata T, Takada A, Komano J, Okutani A, Fukushi S, Hayakawa N, Komatsu R, Kurata T, Saijo M. Usefulness of pathogen management system. American Biological Safety Association, 56th Annual | 2. 実用新案登録
なし
3. その他
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)

病原体管理システムの実用化に際しての検証および改良

研究分担者	篠原克明	国立感染症研究所バイオセーフティ管理室・主任研究官
	佐多徹太郎	富山県衛生研究所・所長
	高田礼人	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター・副所長, 教授
	駒野淳	大阪府立公衆衛生研究所ウイルス学・主任研究員
研究協力者	綿引正則	富山県衛生研究所細菌部・主管研究員
	倉田毅	国際医療福祉大学塩谷病院・検査部
	奥谷晶子	国立感染症研究所獣医科学部・主任研究官
	福土秀悦	国立感染症研究所ウイルス第一部・主任研究官
	早川成人	株式会社ジェネシスインフォメーションテクノロジー
	小松亮一	株式会社ジェネシスインフォメーションテクノロジー

研究趣旨: 病原体等の安全保管管理と使用履歴管理及び大量サンプル処理などを効率的に行うことを目的とした病原体の登録、保管、輸送、廃棄における一括管理システム(ICBSシステム)を構築し、実用配備することが本研究の目的である。本 ICBS システムは、病原体サンプルを1本単位でコード管理し、且つサンプル採取の段階から廃棄までの取扱い情報とその履歴を自動的に一括管理する。本システムの導入とサンプルのコード体系化は各施設内及び施設間における情報の共有化と一元管理を可能とし、現行感染症法の遵守並びにパンデミック感染症発生時などのバイオセキュリティ及びバイオセーフティの確立に寄与するものである。本 ICBS システム(汎用型)は、本年度を含めこれまでに、地方衛生研究所などにおいてシステムの安定性や有用性評価と実証試験を行い、ソフトとハードを含めたシステム全体として実用可能なレベルに到達したことが確認できた。さらに、本 ICBS システムと別の情報管理システムとの連携方法についても検討を行い、連携可能であることが確認できた。本 ICBS システムの導入は実際の現場における病原体管理作業の効率化と省力化に大いに貢献できるものとする。また、病原体管理情報の統一化及び別の情報管理システムとの連携は、緊急時の病原体管理における迅速対応に非常に有用である。

A. 研究目的

平成 24 年度までの研究で、本 ICBS システムは病原体管理システムとしての機能は実用レベルに達したことが確認できている。

本年度は、様々な病原体取扱い現場で行われる検査業務・研究業務に対して、より効果的なシステムの提供と実用化としての幅広い普及を目的とし、本システムの課題点と問題点の収集・分析を行い、その結果に基づき改良を行った。

B. C. 研究方法および研究結果

本年度は以下の方法で ICBS システムの実用化に関する検討を行った。

1. 昨年度までの配布先研究機関からのモニタリング結果の収集・分析・改良・再配布
2. 実用配布を効率的かつ効果的に行うための研究会・研修会の計画・実施
3. 「他システムとの連携機能」の検討
4. 実用配備を目的とした機能特化型管理システムの調査・分析・改良

平成 24 年度までのモニタリング結果の収集については、協力機関へのアンケートの配布・回収、および対面あるいは電話でのヒアリングにより行った。改良した ICBS システムの配布については、既存の研究協力機関には改良 ICBS システムの再導入と説明を行った。

新規の研究協力機関には、昨年までと同様、試験運用を行うための ICBS システムおよび ICBS システム用の PC、バーコードリーダー等必要な機材を提供し、試験運用後、それぞれの対象業務における有用性・改善要

件についてのアンケートとヒアリングを実施し、最終的なモニタリング結果の回収を行った。

本年度の主要モニタリング先は、以下の通りである。

〔汎用型管理システム〕

(1)国立感染症研究所 細菌第二部 山本明

対象病原体：ボツリヌス菌
(Clostridium botulinum) BSL-2

対象業務：

1. 特定病原体研究業務
2. 菌株の使用履歴管理 (各実験業務遂行中の使用記録を含む)
3. 菌株保管台帳管理

(2)国立感染症研究所獣医科学部 奥谷晶子

対象病原体：BSL-2, BSL-3

対象業務：

1. 特定病原体研究業務
2. 菌株の使用履歴管理 (各実験業務遂行中の使用記録を含む)
3. 菌株保管台帳管理

(3)国立感染症研究所ウイルス第一部 福士秀悦

対象病原体：BSL-2, BSL-3

対象業務：

1. 特定病原体研究業務, ワクチン
2. 菌株の使用履歴管理 (各実験業務遂行中の使用記録を含む)
3. 菌株保管台帳管理

(4)富山県衛生研究所細菌部 綿引正則

対象病原体：BSL-2

対象業務：

1. 検体検査業務
 2. 検体・菌株の使用履歴管理 (各実験業務 遂行中の使用記録を含む)
 3. 菌株保管台帳管理
- (5) 福岡県保険環境研究所 保険科学部
病理細菌課
対象病原体: BSL-2
対象業務:
1. 検体検査業務
 2. 検体・菌株の使用履歴管理 (各実験業務 遂行中の使用記録を含む)
 3. 菌株保管台帳管理
- (6) 大分県衛生環境センター微生物担当
対象病原体: BSL-2
対象業務:
1. 検体検査業務
 2. 検体・菌株の使用履歴管理 (各実験業務 遂行中の使用記録を含む)
 3. 菌株保管台帳管理
- (7) 愛知県衛生研究所
対象病原体: BSL-2
対象業務:
1. 検体検査業務
 2. 検体・菌株の使用履歴管理 (各実験業務 遂行中の使用記録を含む)
 3. 菌株保管台帳管理
- (8) 埼玉県衛生研究所
対象病原体: BSL-2
対象業務:
1. 検体検査業務
 2. 検体・菌株の使用履歴管理 (各実験業務 遂行中の使用記録を含む)
3. 菌株保管台帳管理
3. 菌株保管台帳管理
- (9) 福島県衛生研究所微生物課
対象病原体: BSL-2
対象業務:
1. 検体検査業務
 2. 検体・菌株の使用履歴管理 (各実験業務 遂行中の使用記録を含む)
 3. 菌株保管台帳管理
- (10) 国立感染症研究所ウイルス第一部 福士秀悦
対象病原体: BSL-2
対象業務:
1. 検体検査業務
 2. 試薬の使用履歴管理 (各実験業務 遂行中の使用記録を含む)
 3. 保管台帳管理
- (11) 沖縄県衛生環境研究所 衛生科学班
感染症グループ
対象病原体: BSL-2
対象業務:
1. 検体検査業務
 2. 検体・菌株の使用履歴管理 (各実験業務 遂行中の使用記録を含む)
 3. 菌株保管台帳管理
- (12) 大阪府立公衆衛生研究所 感染症部 細菌課
対象病原体: BSL-2
対象業務:
1. 検体検査業務
 2. 検体・菌株の使用履歴管理 (各実験業務 遂行中の使用記録を含む)
 3. 菌株保管台帳管理

- (13) 群馬県衛生環境研究所 感染制御センター
 対象病原体: BSL-2
 対象業務:
 1. 検体検査業務
 2. 検体・菌株の使用履歴管理(各実験業務 遂行中の使用記録を含む)
 3. 菌株保管台帳管理
- (14) 長崎大学熱帯医学研究所
 対象病原体: BSL-2
 対象業務:
 1. 検体検査業務
 2. 検体・菌株の使用履歴管理(各実験業務 遂行中の使用記録を含む)
 3. 菌株保管台帳管理
- (15) 北海道立衛生研究所 感染症部
 対象病原体: BSL-2
 対象業務:
 1. 検体検査業務
 2. 検体・菌株の使用履歴管理(各実験業務 遂行中の使用記録を含む)
 3. 菌株保管台帳管理
- (16) 札幌市衛生研究所 保健科学課
 対象病原体: BSL-2
 対象業務:
 1. 検体検査業務
 2. 検体・菌株の使用履歴管理(各実験業務 遂行中の使用記録を含む)
 3. 菌株保管台帳管理
- (17) 名古屋市衛生研究所 微生物部
 対象病原体: BSL-2
- 対象業務:
 1. 検体検査業務
 2. 検体・菌株の使用履歴管理(各実験業務 遂行中の使用記録を含む)
 3. 菌株保管台帳管理
1. 汎用型 ICBS システムのモニタリング結果収集・分析・改良・再配布:
 本年度の汎用型 ICBS システムのモニタリング結果収集・分析・改良・再配布は、以下のステップで実施した。
- ステップ1:平成24年度までの配布先研究機関からのモニタリング結果の収集・分析。
 ステップ2:モニタリング結果の分析結果からの ICBS システムアプリケーションの改良・再配布。
 ステップ3:改良版の再配布とアンケートの実施・回収。
- (ステップ1:収集・分析した主な課題点)
 収集した主な要望と課題は下記の通りである。
- ・品質検査のための試薬を管理しているため、残量や使用頻度の管理ができるようになったら良い。
 - ・チューブの登録時には「内容量」を入力できるようにはなっているが、1本ずつ入力する必要があり、複数本を一括で登録する際には非常に手間がかかる。同容量を一括で登録できるようになると良い。
 - ・毒劇物の管理をするため、在庫と使用履歴における容量の管理が求められる。
 - ・現在は、ICBS システム一式を使用して

いるが、今後、他の実験室や他の部署にも展開したいと考えている。その場合、必要な機材の購入や保守など、どこに問い合わせれば良いか。

以上、これらのモニタリング結果から、

(1) 在庫と使用履歴における容量の管理に必要な仕様・機能を分析し、改良点として設計・実装した。

(2) 今後、研究機関自ら機材の購入を行う場合について検討を行った。

〔ステップ2：課題点の改良〕

上記ステップ1で抽出された課題に基づき、ICBSシステム Ver.2.2に改良を加えた。以下、本年度、汎用型 ICBS システムに施した主要な改良点・検討点について記述する。

(1) 在庫および使用履歴における容量管理機能の改良

本 ICBS システムでは、チューブ毎の「内容量」も情報として持ってはいるが、これまでは特に容量の管理に関する要望はなかった。そのため、最低限の仕様として実装してはいるが、容量の入力はチューブ登録の際のみであり、また1本ずつ行う仕様になっていた。

上記の方式の場合、おおよその在庫容量の把握としては使用できるが、厳密な在庫容量の管理、あるいは容量の使用履歴の管理には適していない。この要望に対し、本年度は下記の仕様改善を加えることで容量管理を実現した。

〔容量の入力・変更機能〕

- チューブ登録時(初期登録時)。

- チューブ保管あるいは再保管時。

〔容量の入力方法〕

- 一括あるいはチューブ毎の入力。

〔使用時点の容量情報の記録・履歴表示〕

- チューブ取扱い時(取出・保管・再保管・廃棄・分与)の容量の記録、およびチューブ毎使用履歴表示での使用時容量の表示。

この改良により、在庫の容量管理ができるようになることはもちろん、いつ誰がどのくらい使用して現在に至ったかをトレース可能となり、毒劇物や試薬等の重量・容量管理が必要なものについても対応可能となった。この改良により、ICBS システムを Ver.2.3 とした。

〔ステップ3：改良版の再配布とアンケートの実施・回収〕

改良を加えた ICBS システムを再配布し、再度アンケートの実施・回収を行った。(添付資料1)

以下、本年度の結果として協力研究機関からのモニタリング結果を中心に報告する。

有効であった点については、以下の通りである。

(ラベル出力機能)

・ラベルのレイアウトが、任意に変更できる点が良い。

・チューブが小さいので手入力に比べて便利である。

・書く手間が省ける。

(各種検索機能)

・保管場所がすぐわかる。

・登録株数が増えた場合に、必要な株の絞り込みが容易である。

(操作履歴の参照)

- ・誰がいつどの操作を行ったかが把握しやすい。
- ・取扱履歴がしっかり残る事が有効である。
- ・誰がいつ何の操作をしたのかが分かりやすく表示される。

(データ一括登録機能)

- ・一度に複数検体を保存する事があるため有効である。
- ・食中毒事例等において備考の情報をまとめて登録できるため有効である。

(機能全般)

- ・これから病原体管理を行う施設ではどの機能も有用性があると思う。

上記のモニタリング結果から、本 ICBS システムの実使用において、以下のような有用性が確認できた。

本 ICBS システムの特徴は、セキュリティ機能強化であるが、本 ICBS システムの使用開始に際しては、まずはチューブのラベル発行システムとして使用することが効率的である。

ラベル発行を行っていくうちに、ユーザー負担のないまま、次第に個々のサンプルの情報(サンプル個別情報、保管数、保管状況など)が自動的にデータベース上に蓄積される。

その結果、自動的にデータベース化された大量の情報を用いることにより、情報検索や履歴管理などが効率的に活用されるようになる。

さらに、データベース・システムであるため、

管理する数量が増えれば増えるほど、その有用性は向上する。

要望事項については、以下の通りである。

(機能面について)

- ・文字の大きさを調整できるようになればいいと思う。
- ・2次容器内のチューブのロケーションがわかるとよい。
- ・よく登録する病原体のサンプル登録では定型文フォーマットやボタンでの選択、リストからの選択ができるとうい。
- ・検索時のパフォーマンスが遅く感じることもあるので、パフォーマンスを向上してほしい。
- ・一括取り込みの CSV フォーマットがわかりづらく感じる。
- ・取り込むときに文字数の制限があるなら、メッセージを表示してほしい。
- ・認証、バックアップ、ラベル印字項目の絞込がわかりづらい。

(ラベルについて)

- ・現在使用しているラベルに ICBS で発行したラベルを貼る際にうまく張り替える方法があれば教えて欲しい。
- ・現在ほとんどのサンプルは-80 で保存しており、そのまま貼り替えるとラベルがはがれる。一度溶かす以外に何かあれば教えて欲しい。
- ・キャップ用のラベルが欲しい。

(ハードウェアについて)

- ・ハード面の縮小簡略化(現在の状態だとすべての検査室への設置が困難)。
- ・タブレット端末やバーコードリーダーのみで作業ができるように、操作の簡略化を進めて欲しい。

(拡張性について)

- ・ 別システムと連携をしたい。ODBCなどを介して外部データベースを接続したい。

(保守面について)

- ・ EXCEL 等のような一般的なソフトウェアではないので、将来のサポートが大変心配である。自動的にエクセル形式のバックアップがとれるようにして頂きたい。

上記のモニタリング結果から、機能面としては若干のユーザビリティの向上が要望されているのみで、基本的な管理機能としては十分に整備されていることが分かった。

また、保管庫などの設置スペースの制限から、現行の PC に加え、タブレットやハンディ端末のような携帯機器の応用が求められている。

年々、携帯端末は著しく進歩しているため、今後も引き続き携帯端末化の可能性を継続調査する。

(2) 病原体管理システムを構成する周辺機器についての検討

研究機関が自ら病原体管理システムを導入するためには、ラベルプリンターやバーコードリーダーを自ら調達する必要がある。

また、故障の際の保守も受けなければならない。元々、この点を考慮して、病原体管理システムの周辺装置については汎用品で構成できるようにしている。

(A) ラベルプリンターについて

本 ICBS システムに接続するラベルプリンターは、様々な汎用品に対応可能である。

本 ICBS システムのラベル印刷機能は、各メーカーが提供するラベル印刷ソフトウェアの共通的な機能を使用しているため、ユーザーによる様々な機種選択を可能としている。

しかしながら、使用するラベル本体については、メーカーの耐久テスト結果などを参照して、選択することが重要である。

(B) バーコードリーダーについて

バーコードリーダーについては、本 ICBS システムの使用現場を考慮して、これまでに種々の機種について検討を行い、以下の必須要件が判明した。

一つは、チューブ上に貼付する QR コードの推奨サイズが約 5～6mm と極めて小さいため、最小分解能がなるべく小さく、読み取り距離(焦点)がなるべく近いものを選択する必要があった。

また、バーコードリーダーを ICBS システムから制御するため、ある程度、機種に依存したドライバーとプログラムの実装が必要となり、多種の機種に対応するためには、プログラムの追加が必要であった。

2. 実用配布を効率的かつ効果的に行うための研究会・研修会の企画・開催

昨年度までの ICBS システムの配布は、個別に各研究機関を訪問し、導入と使用方法の説明を行ってきたため、配布できる機関の数に制限があった。

本年度は、より効果的かつ効率的に配布を行うため、地域別の研究会・研修会を企画、開催した。

研究会・研修会は、福岡県保健環境研究所の協力により、2 日間、同研究所の会議室にて、実施した。(添付資料 2)

下記の九州地区全県の地方衛生研究所，
12 機関(15 名)の担当者に参加頂いた。

- (1) 福岡県保健環境研究所
- (2) 福岡市保健環境研究所
- (3) 北九州市環境科学研究所
- (4) 佐賀県衛生薬業センター
- (5) 長崎県環境保健研究センター

- (6) 長崎市保健環境試験所
- (7) 熊本県保健環境科学研究所
- (8) 熊本市環境総合センター
- (9) 大分県衛生環境研究センター
- (10) 宮崎県衛生環境研究所
- (11) 鹿児島県環境保健センター
- (12) 沖縄県衛生環境研究所

研修に際しては，参加機関用とインストラクター用に全13式の ICBS システムと下記の研修用資料を準備した。

- ・ 病原体管理システム(ICBS システム)説明

資料(本 ICBS システムの考え方と機能概要の説明資料)

- ・ ICBS システム研修資料(2日間の日程に沿った研修テキスト)
- ・ ICBS システム・ユーザーマニュアル



図 1.九州地区研究会・研修会 ICBS システム研修風景

この研究会・研修会では，参加者は講義を聞くだけではなく，インストラクターの説明に従い，実際に実機を操作するという方式を採用したため，非常に効果的に本 ICBS システムの手順が理解できたものと思われる。

また，参加者同士による操作手順の補助や意見交換が理解を促進する結果ともなった。加えて，病原体管理の考え方を一定の地区単位で同時に理解，共有することにより，地区内での病

原体管理に関する標準化の可能性があることも判明した。

この研修で使用した病原体管理システム(ICBS システム)一式については，終了後，各研究機関に持ち帰って頂き，そのままモニタリング用に実使用できるようにしたことも，実用配布効果を上げたものと思われる。

今後の配布方式についても，積極的にこの集合形式での研究会と研修会を開催することを予

定している。

3. 「他システムとの連携機能」の改良

本 ICBS システムの中核となる機能は、チューブのロケーション管理である。基本的なサンプル情報の管理機能や文書ファイルの添付機能はすでに有しており、ある程度使用現場のローカルルールに合わせたカスタマイズ機能も有している。

しかしながら、ある特定の目的のための機能拡張(カスタマイズ)、例えば別の情報管理システムとの連携などについては、通常は ICBS シス

テムのプログラムの修正が必要となり、その都度個別の要件に対応するためにプログラム変更を行うことは容易ではない。別の管理システムと ICBS システムとで用途を切り分けて使用するのが、現実的かつ効率的である。

基本的な考え方としては、特定の目的を持った情報管理システムを上位システムとして位置づけ、チューブのロケーション管理、つまりモノの管理を中核とする ICBS システムをその下位システムとして連携することが考えられる。

その際に必要な連携機能として、以下のことを考慮しなければならない。

他システムとの連携形態の考え方

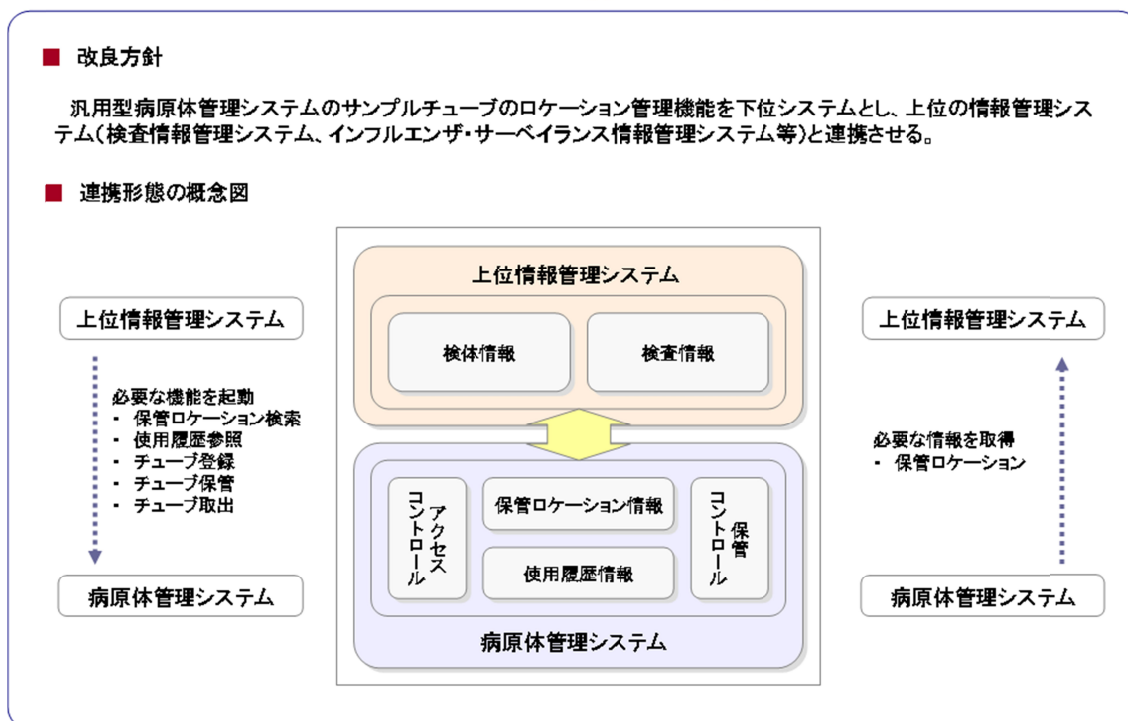


図 2.他システムとの連携形態の考え方

(1) 上位システムからの連携

上位の情報管理システムから ICBS システムに連携するケースとしては、特定のサンプル情報に関連するチューブ保管情報へのアクセス、または、そこからチューブの保管・取出操作が中

心となる。

そのためには、上位システムから ICBS システムに引き渡す情報として、サンプル情報を特定するデータと連携する機能を特定するためのデータが必要となる。

上位システムから病原体管理システムへの連携

- 起動時のパラメータによって、連携する画面・データを受け渡す。

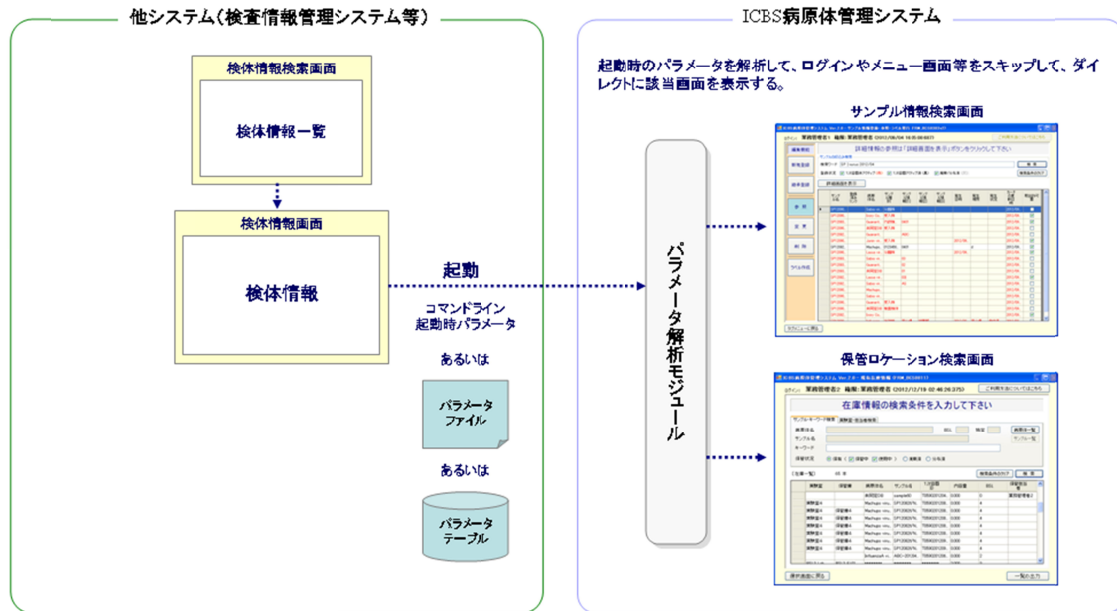


図 3.上位システムから ICBS システムへの連携方法

(2) 下位システムからの連携

下位の ICBS システムから上位の情報管理システムに連携するケースとしては、特定のサンプル情報に関連するチューブ保管情報を返すことが中心となる。しかしながら、相互のシステムで

お互いのデータベースを直接参照し合うことは、システム障害の原因となりやすい。

そのため、相互に参照可能な中間データベースを作成し、上位システムに必要なチューブ保管情報を受け渡すことが安全である。

病原体管理システムから上位システムへの連携

- 結果返却テーブルを使用して、保管ロケーション情報を受け渡す。

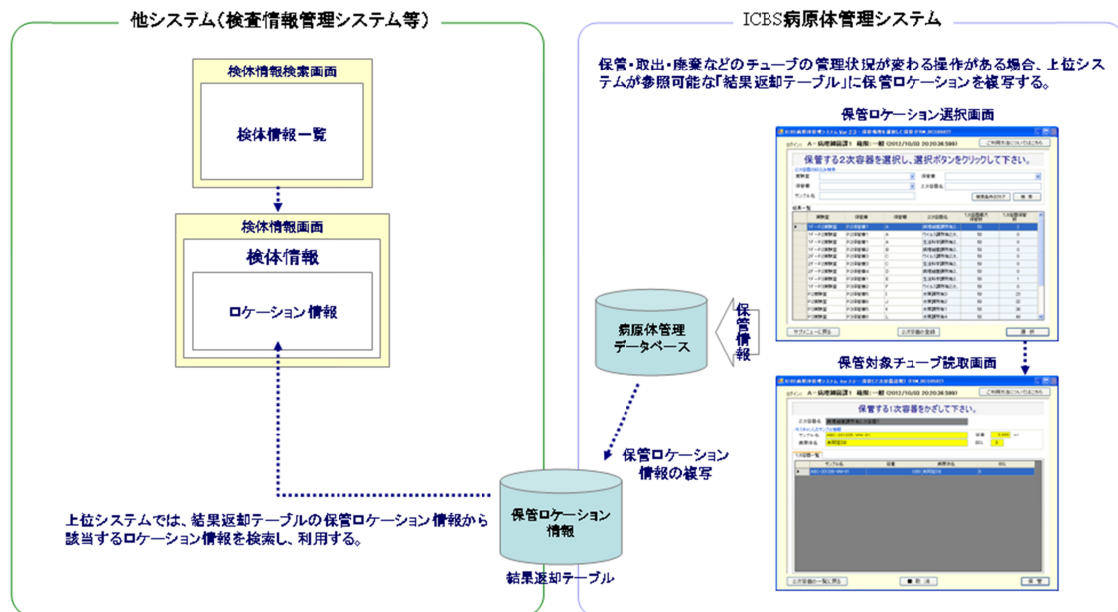


図 4.ICBS システムから上位システムへの連携方法

この方法により、上位の「情報の管理」と下位の「モノの管理」は、相互に独立して存在し、システムとしての複雑さを回避しながらも、「情報」と「モノ」の連携を可能とする。

これは、別システム上の情報の管理と、ICBS システムによる実際の病原体の管理を、それぞれ独立した専用の機能を備えたシステムで管理しながらも、正確に連携管理できることを意味する。

この仕組みを活用することにより、行政的な情報やインフルエンザ・サーベイランスなどの感染症関連情報など様々なシステムやデータベースとの組合せにおいて、本 ICBS システムを別の基幹システムなどの構成要素の一つとして使用することが可能であると考えられる。

4. 実用配備を目的とした機能特化型 ICBS システムの改良

機能特化型 ICBS システムのモニタリングについては、昨年度に引き続き、下記の機関に依頼した。

- (1) 国立感染症研究所 細菌第二部
対象病原体: ボツリヌス菌
- (2) 国立感染症研究所 獣医科学部
対象病原体: 炭疽菌

本年度、モニタリング先で求められたのは、実験室内における携帯性の向上であった。

デスク上に設置された ICBS システムまでチューブを持ち運ぶのではなく、保管庫の近くでの読み取りを行いたいということである。この要件は、他の研究協力機関からも、設置スペースの制約という背景から求められている。

携帯端末の検討については、昨年度にタブレット PC を使用した実証実験を行い、「持ち運べる

PC」としての有効性は確認できている。

平成24年度改良点 – 可搬性の高いタブレットPCによる作業効率の向上

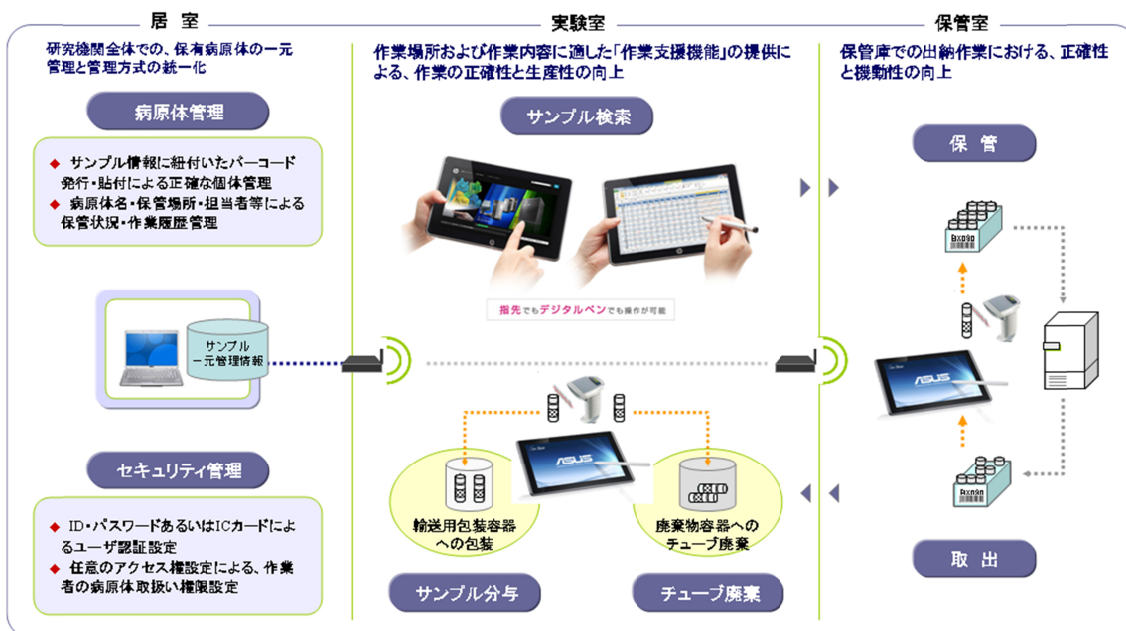


図 5. タブレット PC を中心とした ICBS システム例

しかしながら、タブレット端末とそれに接続されたバーコードリーダーを同時に持ち運ぶ必要があり、「持ち運べる PC」の範囲は出ていない。

そこで、本年度は、バーコードリーダーと端末が一体化した携帯端末について調査、検討を行った。

携帯端末としては、ICBS システムに相当する新たなアプリケーションを動作させる必要があるため、アプリケーションの開発が可能で、かつ無線 LAN で接続可能な標準的な OS が搭載されている機種が必要である。

また、上記のシステム条件に加えて、5～6mm の QR コードが読めるバーコードリーダーの搭載が必須である。

カタログおよびメーカーへのヒアリング調査の

結果、これまでメーカー独自の仕様であったバーコードリーダーの市場に、最近のスマートフォンやタブレット端末で採用されている汎用的な技術を搭載した製品が出始めていることが判明した。

ある端末機種では、ICBS システムと同様の開発ツールによるアプリケーションの開発およびデータベース機能も搭載でき、ICBS システムとの接続が可能であることが確認できた。

この機種を使用すれば、無線 LAN で ICBS システムと接続したまま、保管庫の近くで片手の操作でチューブの読取が可能になる。さらに、無線 LAN の通らない場所でも一時的にこの端末単体でチューブの読取などの処理とデータ蓄積を行い、その後で ICBS システムと接続し、データを更新することも可能である。

携帯端末対応病原体管理システムの利用シーン

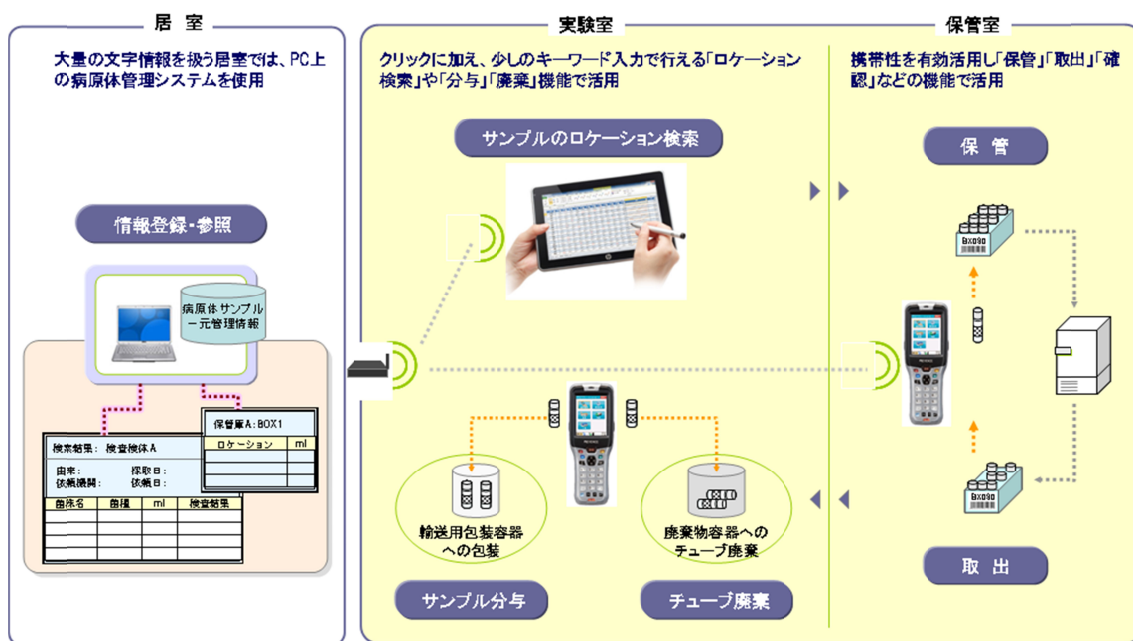


図 6.携帯端末対応 ICBS システムの利用シーン(イメージ)

D. E. 考察と結論

上記、研究機関からのモニタリング結果および課題の改良によって、汎用型 ICBS システムおよび機能特化型 ICBS システムともに、本格的な実用レベルに到達したことを確認できた。

また、本年度、他システムとの連携機能を検証した結果、病原体管理システムとしての ICBS システム単体の導入だけでなく、様々なシステムとの連携が図れ、研究機関における基幹システムの一部として構成、活用できることが確認できた。

これらの結果、病原体等の管理システムとしては、ほぼ完成形に達したと考えられる。

今後は、本年度に実施した研究会と研修会方式を基に、実用システムとしての導入機関を増加させたい。それと同時に、将来的なメンテナンスおよびサポートの体制を確立することも必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 篠原克明. 保護具の組み合わせによって生じるミスマッチとコンパチビリティ ~ 様々なリスクに対応する保護具の選び方 ~ パイオハザード対策用防護具. セイフティ・ダイジェスト (Safety & Health Digest) 社団法人日本保安用品協会 (JSAA) 59:20-22, 2013

2. 学会発表

- 1) Shinohara K, Watahiki M, Sata T, Hayakawa N, Komatsu R, Takada A, Kurata T, Saijo M. Consolidation of access control system and Pathogen sample management system to enhance the security of pathogen inventory. 16th Annual Conference of the European

- Biological Safety Association, Basel, Switzerland (2013.06)
- 2) 岡上晃, 野島康弘, 菊野理津子, 島崎典子, 篠原克明. バイオハザード対策用防護服素材の浸透防護性能評価に関する研究. 日本防菌防黴学会(創立40周年記念事業 第40年次大会), 大阪(2013.09)
- 3) 篠原克明, 早川成人, 小松亮一, 綿引正則, 佐多徹太郎, 倉田毅, 西條政幸: 病原体管理システムと物理的セキュリティの融合. 第13回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会, 札幌(2013, 09).
- 4) Shinohara K, Watahiki M, Sata T, Takada A, Komano J, Okutani A, Fukushi S, Hayakawa N, Komatsu R, Kurata T, Saijo M. Usefulness of pathogen management system. American Biological Safety Association, 56th Annual Biological safety Conference, Kansas City, USA (2013.10)
- H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)
1. 特許取得(取得済)
 - 1) バイオセキュリティシステム 特許第4769000号 平成23年6月24日.
 2. 実用新案登録
 - なし
 3. その他
 - なし

ICBS 病原体管理システム ヒアリング結果

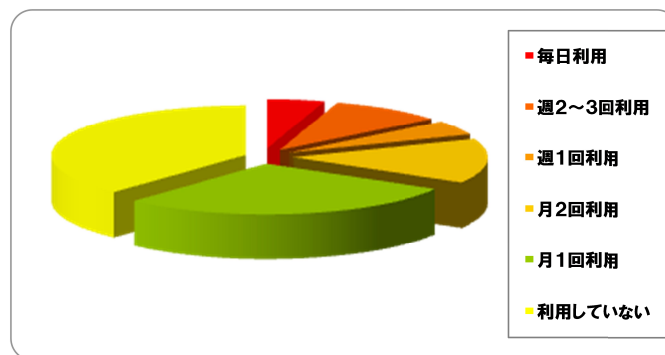
調査期間:2013年10月01日~2014年1月31日 / 調査対象:地方衛生研究所 / 回答数:21件 / 集計日:2014年2月6日

1. 現在も ICBS 病原体管理システムをご利用されていますか？

利用頻度をご回答下さい。

毎日利用	1
週2~3回利用	2
週1回利用	1
月2回利用	3
月1回利用	6
利用していない	8

・菌株を保管するときのみ利用

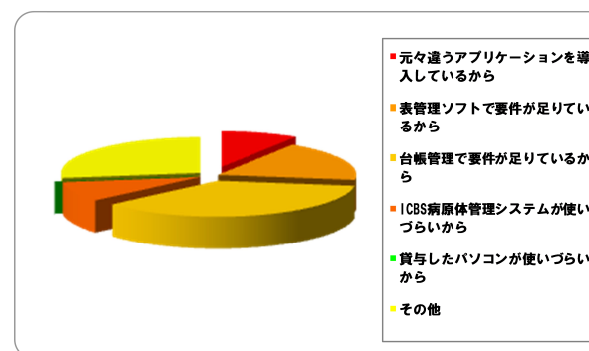


(1で、「利用していない」を選択時のみご回答下さい。)

ご利用されていない理由を下記よりご回答下さい。(複数回答可)

元々違うアプリケーションを導入しているから	1
表管理ソフトで要件が足りているから	2
台帳管理で要件が足りているから	4
ICBS病原体管理システムが使いづらいから	1
貸与したパソコンが使いづらいから	0
その他	3

・Excel を利用している

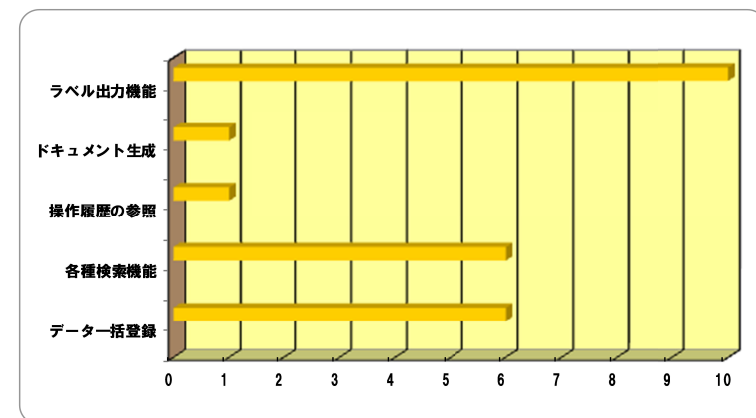


- ・(ICBS 病原体管理システムの)文字の大きさを調整できないので、小さく読みづらい
- ・近々病原体保管庫の買換え予定があるため、保管庫が設置されてから利用する予定
- ・年1回利用している
- ・現在 ICBS 病原体管理システムを含めた検査システムを構築中のため
- ・人手不足により ICBS システムの立ち上げが遅れているため
- ・なかなか時間がとれず運用までこぎつけていないため
- ・サンプルチューブラベルの作成等の時間がとれない
- ・自治体のコンピューター等の管理規定上、置くことができない
- ・ファイルメーカーを利用している

2.(1で、～の ICBS 病原体管理システムをご利用されている場合のみご回答下さい.)

特にご利用されている機能を下記よりご回答下さい。(複数回答可)

データ一括登録	6
各種検索機能	6
操作履歴の参照	1
ドキュメント生成	1
ラベル出力機能	10

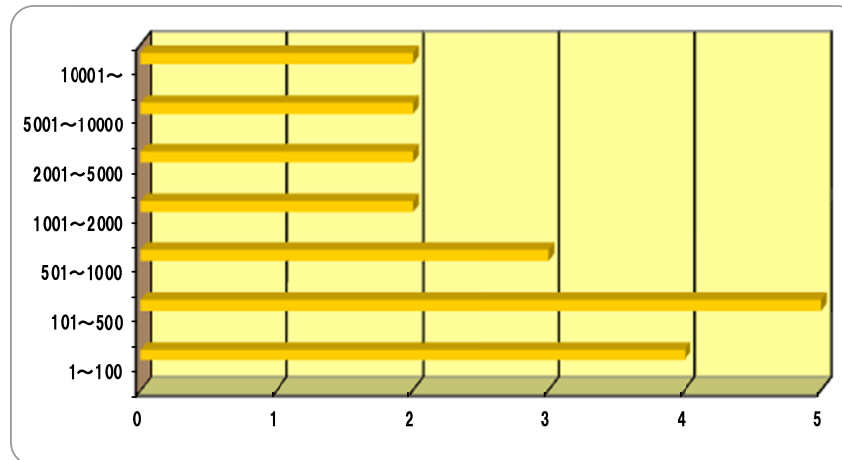


管理対象について

- ・細菌分離株を管理(食中毒, 感染症関連)
- ・特定病原体のみ管理
- ・3種病原体(日本紅斑熱等)の保存
- ・4種病原体(腸管出血性大腸菌等)の保存
- ・サルモネラ, 赤痢
- ・特定病原体以外はロケーションの管理のみ
(菌株の使用履歴は取っていない)
- ・BSL2 病原体管理, ストック用のみ保管
- ・新たに発生した特定病原体以外の菌株(インフルエンザ, レジオネラ)
- ・集団食中毒関連分離株の管理
- ・医療機関分離薬剤耐性株の管理
- ・ウイルス分離株のラベリング
- ・特定病原体以外, 2013年以降の菌株リストマスタ

3. 管理されている保管サンプル数の数量は？

1 ~ 100	4
101 ~ 500	5
501 ~ 1000	3
1001 ~ 2000	2
2001 ~ 5000	2
5001 ~ 10000	2
10001 ~	2

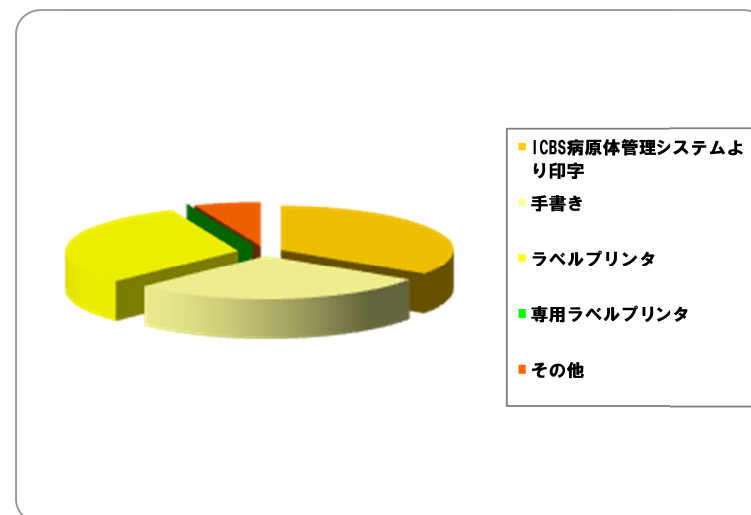


4. チューブのラベル発行はどのようにされていますか？(複数回答可)

ICBS病原体管理システムより印字	11
手書き	9
ラベルプリンタ	10
専用ラベルプリンタ	0
その他	2

- ・TEPRA
- ・富士ゼロックス DocuPrint C3250
- ・KINGJIM テブラ PRO SR3900P
- ・エクセルでラベルを作成し、紙に印刷してテープで貼りつけ
- ・キャップにも手書きをしている

ICBS 病原体管理システム以外では手書きと TEPRA の組み合わせが多かった

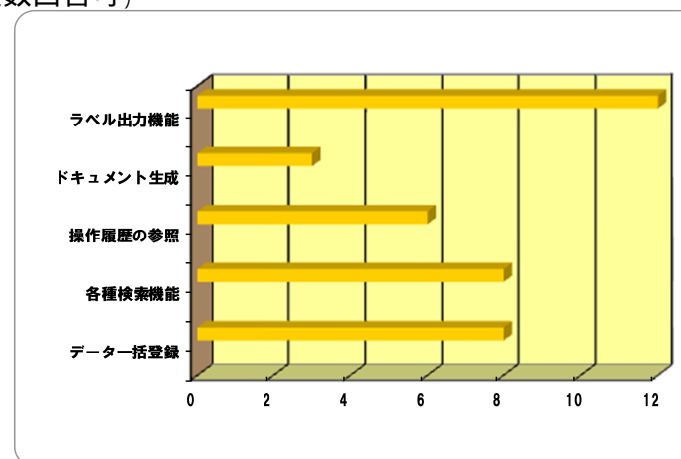


5. ICBS 病原体管理システムの機能で便利だと思う機能はどれですか？(複数回答可)

データ一括登録	8
各種検索機能	8
操作履歴の参照	6
ドキュメント生成	3
ラベル出力機能	12

(データ一括登録)

- ・一度に複数検体を保存する事があるため
- ・食中毒事例等において備考の情報をまとめて登録できるため



(各種検索機能)

- ・保管場所がすぐわかる
- ・登録株数が増えた場合に、必要な株の絞り込みが容易である

(操作履歴の参照)

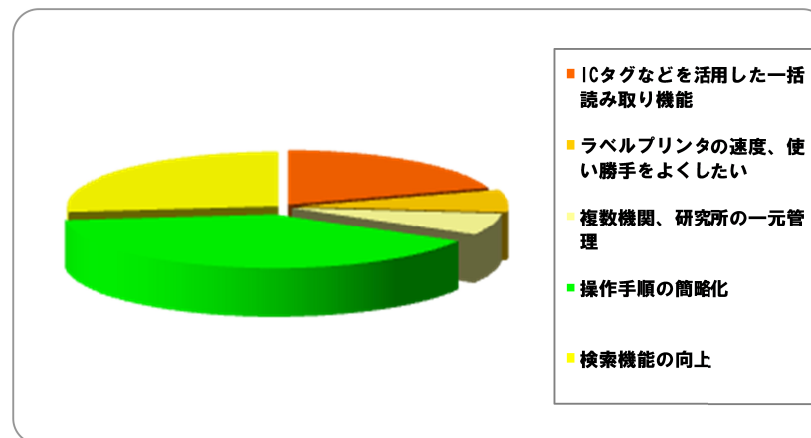
- ・誰がいつどの操作を行ったか把握しやすい
- ・取扱履歴がしっかり残る事
- ・誰がいつ何の操作をしたのかが分かりやすく表示される

(ラベル出力機能)

- ・ラベルのフォーマットができる
- ・チューブが小さいので手入力に比べて便利
- ・書く手間が省ける
- ・これから病原体管理を行う施設ではどの機能も有用性があると思う

6. ご要望などがあれば教えてください.

ICタグなどを活用した一括読み取り機能	3
ラベルプリンタの速度、使い勝手をよくしたい	1
複数機関、研究所の一元管理	1
操作手順の簡略化	6
検索機能の向上	4



【その他】

- ・EXCEL 等のような一般的なソフトウェアではないので、将来のサポートが大変心配である。自動的にエクセル形式のバックアップがとれるようにして頂きたい。
- ・文字の大きさを調整できるようになればいいと思います。以前紹介していただいた特殊なシール(既に凍結保管しているチューブに直セル貼付可能なシール)の配布をお願いします。)
- ・チューブのロケーションがわかると助かります。
- ・現在使用しているラベルに ICBS で発行したラベルを貼る際にうまく張り替える方法があれば教えてください。現在ほとんどのサンプルは-80 で保存しており、そのまま貼り替えるとラベルがはがれます。
- ・ラベルを読み込むことでデータ入力できると良いと思います。
- ・よく登録する病原体のサンプル登録では定型文フォーマットやボタンでの選択、リストからの選択ができるとうい。
- ・ハード面の縮小簡略化(現在の状態だとすべての検査室への設置が困難)
- ・検索時のパフォーマンスが遅く感じるがあるので、パフォーマンスを向上してほしい。
- ・キャップ用のラベルがほしい。
- ・一括取り込みの CSV フォーマットがわかりづらく感じる。
- ・取り込むときに文字数の制限があるなら、メッセージを表示してほしい。
- ・認証、バックアップ、ラベル印字項目の絞込がわかりづらい。
- ・タブレット端末やバーコードリーダーのみで作業ができるように、操作の簡略化を進めてほしい。
- ・ログアウト機能がほしい。
- ・別システムと連携をしたい。ODBCなどを介して外部データベースを接続したい。
- ・バイオセキュリティという観点では IC タグを用いて、常時監視しないとあまり意味がないのでは？

第一回 病原体管理システム研究会・研修会
(ICBS 研究会 Integrated Control System of Biosafety and Biosecurity)

日時:平成 25 年 6 月 25 日(火)14:30～6 月 26 日(水)14:00

場所:福岡県保健環境研究所 福岡県県太宰府市向佐野 39 (092-921-9944)

日程

6 月 25 日(火)

14:30～

1. 病原体管理システム研究会の目的と背景
国立感染症研究所 バイオセーフティ管理室 篠原克明
2. 研究会概要と組織構成
国立感染症研究所 バイオセーフティ管理室 篠原克明

15:10～

3. 国内外の病原体管理状況など
国立感染症研究所 バイオセーフティ管理室 篠原克明

15:40～

4. 管理システム概論 説明
(株)ジェネシス インフォメーション テクノロジー 早川成人,小松亮一

6 月 26 日(水)

9:30～

5. ICBS システムの使用経験
富山県衛生研究所 細菌部 綿引正則

10:00～

6. 管理システム実機 実習
(株)ジェネシス インフォメーション テクノロジー 早川成人,小松亮一
ヤマトシステム開発(株) 江口慶子

13:00～

7. 質疑応答

参加衛生研究所

- | | |
|-------------------|-------------------|
| (1) 福岡県保健環境研究所 | (7) 熊本県保健環境科学研究所 |
| (2) 福岡市保健環境研究所 | (8) 熊本市環境総合センター |
| (3) 北九州市環境科学研究所 | (9) 大分県衛生環境研究センター |
| (4) 佐賀県衛生薬業センター | (10) 宮崎県衛生環境研究所 |
| (5) 長崎県環境保健研究センター | (11) 鹿児島県環境保健センター |
| (6) 長崎市保健環境試験所 | (12) 沖縄県衛生環境研究所 |

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)

病原体管理システムとアクセスコントロール

研究分担者	篠原克明	国立感染症研究所バイオセーフティ管理室・主任研究官
	佐多徹太郎	富山県衛生研究所 所長
研究協力者	綿引正則	富山県衛生研究所 細菌部 主管研究員
	早川成人	株式会社ジェネシス インフォメーションテクノロジー
	小松亮一	株式会社ジェネシス インフォメーションテクノロジー

研究要旨: 病原体管理においては、サンプルを個体単位で管理し、それらの保管状態を常時監視することが重要である。しかしながら、実際には、それらサンプルを保管している保管庫や保管室への入退室管理および保管庫の鍵管理は、個別の専用ゲート管理システムや、管理台帳へ手書き記入などが主であり、記録保管のみを行っているのが現状である。本研究にて開発を行っている病原体管理システム(ICBS システム)は、サンプルの出納、在庫管理のみならず、実際の個別アクセス記録(誰がいつ、どのサンプルにアクセスしたかなど)を一括収集・管理するものである。さらに、作業者の個別サンプルへのアクセス権限を付加することも可能である。本研究ではアクセスコントロールの強化と効率化を目的とし、個別サンプルへのアクセス権限管理と履歴取得に加え、実際の保管庫の開閉記録などを一元的に本システムのデータベースへ集約し、病原体へのアクセス履歴などを総合的に管理する事を試みた。また、市販の機器(入退室用のカードリーダー、鍵管理ボックス、保管庫開閉感知装置など)を応用し、即応化とコスト軽減を図った。具体的には、個々のセキュリティ管理装置のログ情報を本システムへ転送、データベース上に集約させ、それらのログを時系列で解析する事により、アクセスが正常に行われたか否かを、検知するアルゴリズムモデルを検討した。今後、試験運用を行い、有用性を検証する予定である。

A. 研究目的

多くの病原体保有機関・施設のアクセスコントロールは、機関で発行される ID カードを用いた

入退室管理(ゲート管理)や、保管庫に取り付けられる鍵の管理などが主体である。それらは、それぞれ独立したシステムとして機能しており、一

元的な管理はなされていないのが現状である。

それらのデータを一元管理することにより、高度なアクセスコントロールを行うことが可能であると思われる。

本研究で開発した ICBS 病原体管理システムでは、個人の使用可能な病原体レベル(BSL)や役職などをベースに割り当てたユーザーのアクセス権限を”入退室”, ”開閉扉”など物理的なセキュリティシステムにも適応させる事が可能である。

これらのデータをリアルタイムに回収・統合し、別々のシステムでもつ履歴を一元的に解析することにより、異常状態をすみやかに把握することができる。

しかしながら、そのような仕組みには、決して

小さくはない設備投資が必要である。

そこで、本研究では、既に市場に流通する機器・装置と本システムとの連携方法を確立することを検討した。

B.C. 研究方法及び研究結果

昨年度までに、入退室認証装置、鍵管理装置、保管庫開閉検知装置など、単独で稼動する汎用的な機器に記録された個々の履歴を本 ICBS システムに取り込むことを検討してきた。

本年度は、さらに ICBS システム上に統合化され一元管理された操作履歴を解析し、設定されたセキュリティ・ルールに逸脱する異常パターンを検知するべく、アルゴリズムの検討を行った。

統合化され一元的に参照された操作履歴

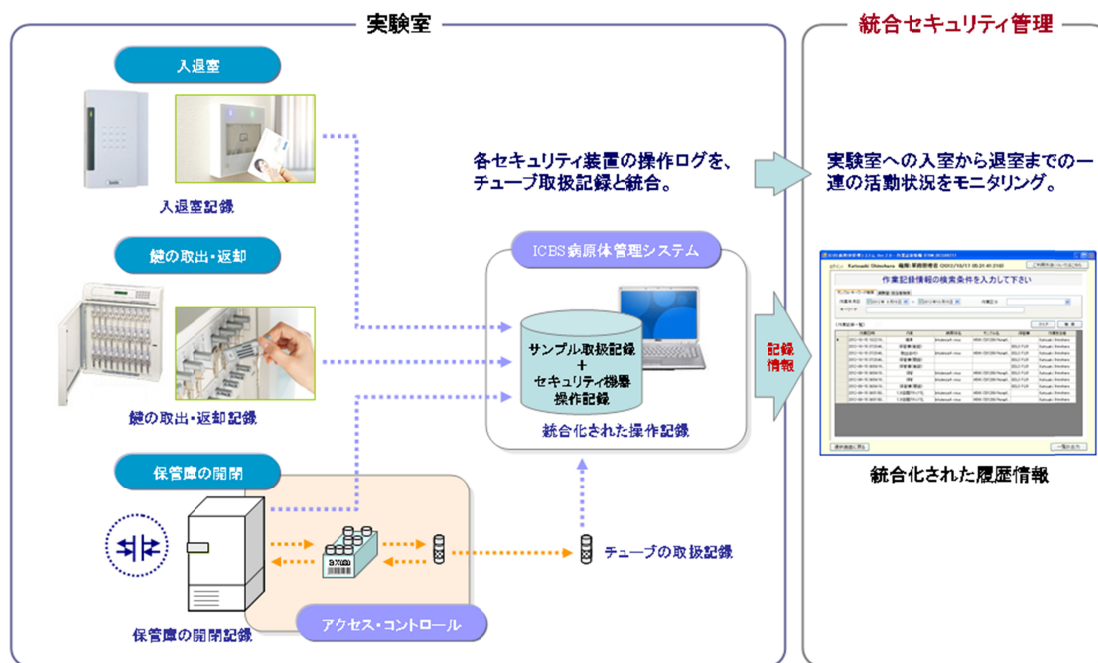


図 1: 統合化され一元的に参照された操作履歴

1. 機器構成について

本年度の機器構成は昨年度と同様、以下の機器を使用した。

入退室認証装置

本 ICBS システムからログデータを取得するためには、入退室を認証するための IC カードリーダーが認証履歴データを外部システムから取得できる機能を有していることが条件である。今回使用した認証装置は、認証の設定や記録データを管理するアプリケーションを装備し、認証履歴データを外部システムに公開する機能を有している。

鍵管理装置

鍵の管理については、既存の物理鍵を利用できる事を考慮した。図 3 の鍵管理装置は、これまで本 ICBS システムで検討してきた保管庫に直接取り付ける電子錠に比べ、既存の鍵をそのまま活用できる。さらに、個人認証によるボックスの開閉、持ち出し可能な鍵をユーザー別に制限する機能を持ち合わせている。その結果、先述の入退室装置のアプリケーション経由で開閉・取出し・返却履歴を本病原体管理システムと連携することが可能である。

上述の鍵管理装置単独の場合では、保管庫に取り付ける電子錠のように、保管庫の開閉を直接検知することはできなくなる。いつ誰が実際に保管庫を開閉したかの記録を取ることは、セキュリティ上重要である。

そこで、扉の開閉を検知し、LAN 経由(デジタル化)で本 ICBS システムへの連携が可能な機器を選定し、ICBS システムから開閉履歴を取得できるように改良した。

また、本機器は警報を LAN 経由でデータ伝送するシンプルな装置であるため、汎用生が高く、拡張性も高い。



図 2. 入退室認証装置

保管庫開閉検知装置

既存のセキュリティ装置とのデータ連携による「セキュリティ管理の拡張・強化」

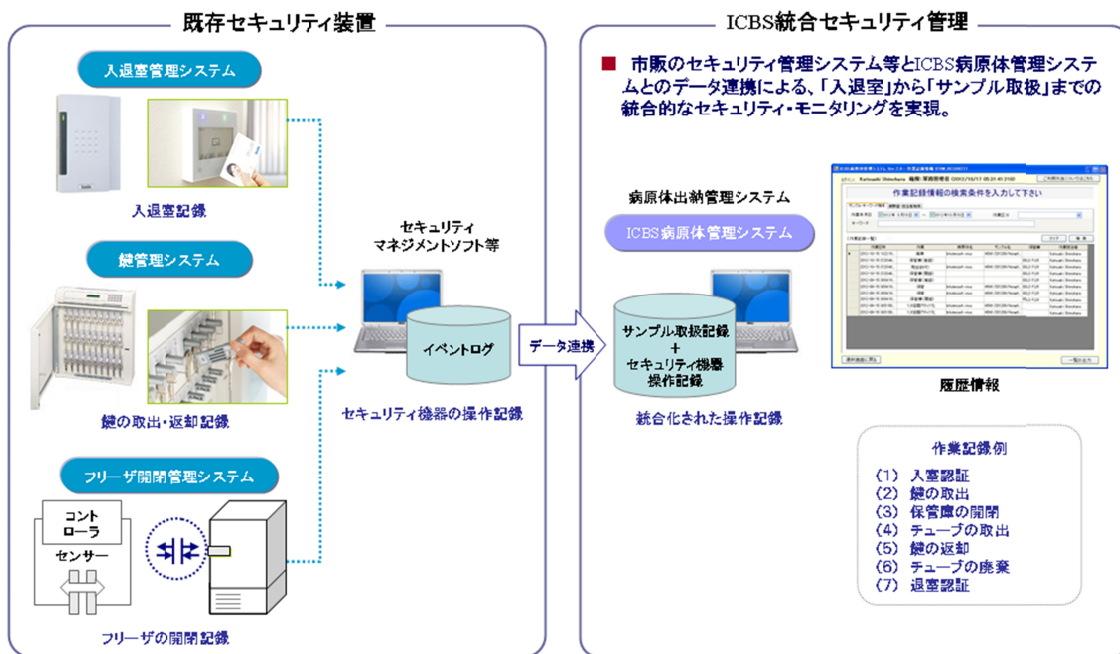


図5.既存のセキュリティ装置とのデータ連携

2. アルゴリズムについて

本年度は、ICBSシステム上に統合化され一元管理された操作履歴を解析し、設定されたセキュリティ・ルールを基に、異常パターンを検知する「セキュリティ・アルゴリズム」について検討を行った。

基本的なアルゴリズムの考え方は、「モノ」および「モノへのアクション」が「時系列」に「想定される順序」で行われたかを、統合化された操作履歴を元に解析することを基本としている。

例えば、「入室認証」というアクション(前イベント)の次に想定される正しいアクション(後イベント)としては、「退室認証」、あるいは「鍵の取出」が想定され、「鍵の取出」というアクション

(前イベント)の次に想定される正しいアクション(後イベント)としては、「鍵の返却」、あるいは「保管庫の開閉」が想定される。

このような想定される正しいアクション、つまり「前イベント」と「後イベント」の組合せを、アルゴリズムを構成する1つの「ルール」として設定する。そして、操作ログを全ての「ルール」で解析・照合し、設定「ルール」以外のパターンが検出された場合は、異常ケースとして表示あるいは通知する仕組みである。

また、「ルール」中の「前イベント」と「後イベント」の間には、例えば、「保管庫の開扉」と「保管庫の閉扉」の間は「180秒以内」というように、「後イベント」発生までの制限時間の設定も可能とする。

セキュリティ・アルゴリズムの考え方



図 6.セキュリティ・アルゴリズムの考え方

この設定により、正常時については、これまで通り入室からサンプルの使用、そして退室までの一連の作業履歴が時系列に参照できることに加え、異常時については、例えば、「入室記録がないにも関わらず、保管庫の開扉を行っている」ケース（いわゆる友達での入室か、認証装置の故障）や、「保管庫の開扉から閉扉までの時間が長すぎる」ケース、あるいは「チューブ取出後に、再保管・廃棄・分与していない」ケース（使用後チューブの読取操作忘れ）などの例外ケースが、すみやかに検出することが可能となった。

D. E. 考察，結論

これまでの研究では、本 ICBS システムとの連携を前提とした電子錠を開発する事でセキュリティの向上を試みてきた。しかしながら、電子錠の開発コスト、および保管庫の多様な形状への

対応が、実用化への高いハードルであった。

そこで、既存のセキュリティ装置を連携可能とすることにより、より実用性・汎用性の高い統合セキュリティ管理の構築が可能であることが検証できた。

さらに本年度の検討において、セキュリティ装置の操作履歴を ICBS システムの病原体サンプル取扱履歴と統合し、照合・解析することで、作業の実験室への入室から退室に至るまでの一連の活動状況をモニタリングし、その適切性を検証することにより、病原体管理の安全性とセキュリティ向上ができることを検証できた。

加えて、本病原体管理システム (ICBS システム) および各セキュリティ装置は記録データを連携しながらも、別々のシステムであり、自身の制御については相互に依存していない。

そのため、いずれかが故障等で動作不能となった場合においても、それぞれは稼働を続けら

れるというメリットがある。

しかしながら、時刻同期や即応性などについて、さらに検討することも必要である。

今後、試験運用を行い、有用性を検証する予定である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 篠原克明. 保護具の組み合わせによって生じるミスマッチとコンパチビリティ ~ 様々なリスクに対応する保護具の選び方 ~ バイオハザード対策用防護具. セイフティ・ダイジェスト.(Safety & Health Digest) 社団法人 日本保安用品協会 (JSAA), 59. No.5. 20-22. 2013

2. 学会発表

- 1) Shinohara K, Watahiki M, Sata T, Hayakawa N, Komatsu R, Takada A, Kurata T, Saijo M. Consolidation of access control system and pathogen sample management system to enhance the security of pathogen inventory. 16th Annual Conference of the European Biological Safety Association, Basel, Switzerland (2013.06)
- 2) 岡上晃, 野島康弘, 菊野理津子, 島崎典子, 篠原克明. バイオハザード対策用防護服素材の浸透防護性能評価に関する研究. 日本防菌防黴学会 創立40周年記念事業 第40回年次大会, 大阪(2013.09)
- 3) 篠原克明, 早川成人, 小松亮一, 綿引正則, 佐多徹太郎, 倉田毅, 西條政幸. 病原体管理システムと物理的セキュリティの融合. 第13

回 日本バイオセーフティ学会総会・学術集会, 札幌, (2013.09).

- 4) Shinohara K, Watahiki M, Sata T, Takada A, Komano J, Okutani A, Fukushi S, Hayakawa N, Komatsu R, Kurata T, Saijo M. Usefulness of pathogen management system. American Biological Safety Association, 56th Annual Biological safety Conference, Kansas City, USA (2013.10)

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1. 特許取得(取得済)

- 1) バイオセキュリティシステム 特許第4769000号 平成23年6月24日.

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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)

病原体管理及びバイオセーフティに関わる国内外情勢調査

研究分担者

棚林清

国立感染症研究所バイオセーフティ管理室・室長

研究要旨: 「感染症予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(感染症法)の改正や家畜伝染病予防法(家伝法)の改正においては, 病原体の所持等の規制が実施されることとなり対象となる病原体のリストとともに示され国としての管理規制が実施されている. 一方, これらの法の対象となっていない病原体等では各所持機関での自主管理となっている. 米国での病原体の所持についてはセレクトエージェント規制が実施され 2012 年には対象病原体等のリストの修正などがなされている. また, バイオリスク管理に関わる国際的な標準化については欧州標準化委員会(CEN)により取り組まれてきて CWA15793-2012「実験施設バイオリスクマネジメント」として公開されている. これらの国内におけるバイオセーフティ、バイオセキュリティにかかわる国内外状況について情報収集を継続して実施した.

A. 研究目的

バイオセーフティは病原体等を取扱う実験室等での感染事故のリスクを低減し作業従事者や関連者を意図しない暴露・感染から防御することや外部環境への漏洩を防ぐことを目的としており, 感染症が疑われる臨床検体の取扱者の感染を防御することもまた, バイオセーフティ上重要となる. このためには病原体のリスク分類に応じて病原体の取扱技術, 安全装置や施設の設計や運用によりバイオセーフティレベル分けを実施するという考え方の普及と実践により安全な病原体取扱が向上している. 一方, 国内外において生物・化学テロ事件

が発生し病原体の適正管理を目的としたバイオセキュリティの強化も重要となっている. その対策として日本においては感染症法が改正され特定病原体を一種から四種に分類した規制が2007年より実施されている. また, 米国においては1996年よりセレクトエージェントの所持規制が実施されており, 2012年10月には対象病原体等リストの修正がなされている. さらに, 家畜衛生の目的で日本においては家畜伝染病予防法の改正が行われ家畜伝染病病原体の所持規制が実施されるに至っている.

本研究では, 国内外のバイオセーフティ・バイオセキュリティを包含するバイオリスク管理

に関わる国内外の状況について調査しバイオリスク管理の向上普及のための情報を収集することを目的とした。

B. 研究方法

1) 病原体管理にかかわる状況

国内外における病原体の所持や取扱い等にかかわる各種規則において対象病原体等の変更追加等について調べた。

2) バイオセーフティおよびバイオセキュリティを包括したバイオリスク管理にかかわる国内外の情勢について学会等の動向等を調べ比較検討した。

(倫理面からの配慮について)

特記事項なし

C. D 研究結果および考察

病原体等の管理に関わる規制等の状況感染症法の改正による病原体管理規制については対象病原体等について一種から四種に分類され、それぞれ所持の禁止、許可、届出、基準の遵守が示されている。2013年には、対象となる病原体として新たに国内での発生が確認された重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の起因ウイルスである SFTS ウイルスが三種病原体として追加された。また、2013年3月に中国で人での感染例の発生が報告された H7N9 亜型インフルエンザ A ウイルスが四種病原体の対象となった。一方、対象病原体種でも、人に対して病原性を示さないことが明らかになっているワクチン株や非病原性株についても追加告示がなされており、平成 25 年 3 月にお

いて一種病原体の内アレナウイルス属フニンウイルス(Candid#1)など合わせて 33 件である。今後も、新たな感染症の病原体が出現した場合には規制対象病原体の追加がなされることについては常時状況を把握しておくことが必要である。家伝法にかかわる病原体所持規制の対象病原体については施行当初と変更はないが、特にインフルエンザ A ウイルスの亜型各ウイルス株の取扱いと感染症法における取扱いで一致しない部分がある。また、組換え DNA 実験に関わる拡散防止措置の遺伝子供与体のクラス分類について追加や変更等が検討されているところであるが、これら病原体等の取扱いに関する規制などでは関係法間での調和の検討が必要と考えられる。米国の病原体等のセレクトエージェントのリストの修正については昨年度本研究班報告書に示されているが、今後も変更や運用の状況について情報収集を継続しておくことが必要と考えられる。

バイオリスク管理に関わる国際的な標準化については欧州標準化委員会(CEN)により取り組まれてきて CWA15793-2012「実験施設バイオリスクマネジメント」として公開されている。IFBA 国際バイオセーフティ学会連合などでも議論がされているところである。本文書は 2014 年中には、さらに検討がなされることとなっている。一方、国内においては日本バイオセーフティ学会(JBSA)ではバイオセーフティガイドラインの作成がワーキンググループによって進められている。また、JBSA バイオセーフティ専門家制度についても、学会に検討委員会が設けられ、初回設立専門家が選出されている。今後もバイオセーフティの専門家認定のシス

テムや資格要件や研修会などについて検討される。他の微生物を取扱う学会等でもバイオセーフティに関わるガイドライン等があり、このような国内のバイオリスク管理に関わるガイドライン等は国内の病原体取扱い施設や機関におけるバイオリスク管理質の向上に有用なものなると考えられる。

E. 結論

病原体の所持取扱いの規制については、新たな感染症の発生にともなう対象病原体の追加や対象病原体に対するワクチン候補株の開発などで対象としない株が追加されている。また、目的が異なる関連法間で規制対象の差異があることなど、病原体管理を実施することが必要である。また、病原体取扱い機関ではそれぞれバイオセーフティの実践がなされているが、バイオセキュリティを含めたバイオリスク管理の実践のために国内外で標準的なバイオセ

ーフティガイドラインやバイオリスク管理について情報収集を継続して行い、専門家の育成や国内外の情勢を踏まえた各病原体取扱い機関でのバイオリスク管理の取り組みが必要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

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

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)

ヒトに病原性のあるリケッチア病原体の解析とリスク分類に関する研究

研究分担者	安藤秀二	国立感染症研究所ウイルス第一部・室長
研究協力者	佐藤正明	国立感染症研究所ウイルス第一部・研究員
	小川基彦	国立感染症研究所ウイルス第一部・主任研究官

研究要旨:リケッチアの研究の進展からその多様性が深まっており,リケッチア等に関する国内外情報の収集と整理を行い,適切な病原体研究の実施に必要なリスク分類項目について再検討する必要に迫られている.特に,日本の感染症法における特定病原体指定の参考とされた米国の Select Agent 法の変遷をたどると,科学的エビデンスに基づいた柔軟な変更が行われており,日本の国内法においても参考となると考えられる.他の多くの病原体と同様,リケッチア関係の病原体においても,自然界での状況,治療法の有無,感染防御法の確立,病原体の正確なリスク評価(病原性,毒性,感染効率,安定性),生物兵器としての可能性,使用された際の拡大の可能性と社会的影響等についてエビデンスに基づいた検討を実施した上での病原体管理を行わない場合,国際協調とともに,基礎研究ばかりでなく,医療,公衆衛生的な面(診断・治療・予防対策)での後退をきたすと考えられる.

A. 研究目的

リケッチアの多様性が深まる中,非病原性,弱病原性と考えられるものも増え,一律な危険度(リスク)評価が,リケッチア症の診断・治療のための適切な研究を進めることを遅らせている.

研究分担として,リケッチアと類似病原体の性状を文献学的に整理,網羅的にその情報を整理し,リスク分類するのに必要なマニュアルを整備し,また,必要に応じて新興感染症病原体として

新たに出現したリケッチア病原体の性状を解析するための研究を実施,バイオリスク管理に資する情報を提供,病原体のリスク評価を迅速に,しかも,適切に行う上で必要な基盤を整備,適切なリスク評価・分類により,ヒトに病原性のあるリケッチア病原体の解析と研究が進展することを目的としている.

B. 研究方法

1) リケッチア等に関する国内情報の収集と整理

平成 26 年(2014)1 月末現在, 感染症法により特定病原体に指定されているものを確認するとともに, 実験室感染等の自然の感染事例ではな

2) リケッチア等に関する海外情報の収集と整理

感染症法において, 特定病原体の指定の参考とされた米国の法令等の状況とセレクトエージェント法施行以降の米国での取り扱い制限に関する状況経過を確認した。

病原体取り扱いに関する米国での法的状況は, Public Health Security and Bioterrorism Preparedness and Response Act of 2002, Federal Register / Vol. 70, No. 52 / Friday, March 18, 2005 / Rules and Regulations, Federal Register / Vol. 77, No. 194 / Friday, October 5, 2012 / Rules and Regulations 等を参考とした。

また, 海外における患者発生情報を収集し, 日本国内に存在しないリケッチアに関する情報を整理した。

(倫理面からの配慮について)

なし

C. 研究結果

1) 国内のリケッチアに関する状況

現在, 感染症法により特定病原体に指定されているリケッチアならびに偏性寄生細菌という類似の微生物学的特徴を持つ病原体として, *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia japonica*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydophila psittaci* が 3 種または 4 種病原体として指定されている。この指定は感染症法の

いケースの情報を収集, 既知のリケッチア種のリスク評価に関する情報を整理するとともに, 新規に登録されるリケッチア種に関する情報収集を行った。

改正により特定病原体の管理が法的に厳しく規定された平成 19 年から変更されていない。

また, 多くの国内施設が参考とする国立感染症研究所の病原体レベル分類において, リケッチアは大きく紅斑熱群と発疹チフス群で一括されている。

2) 海外(特に米国での取り扱い)

2001 年に発生したバイオテロの事件を契機に, 米国ではバイオテロに使用される恐れのある病原体等について, Select agents and toxin としてその使用の登録等に関する厳しい罰則を伴う法律を定めた。研究分担者が担当するリケッチア等においては, 2002 年に原案として出された Public Health Security and Bioterrorism Preparedness and Response Act of 2002 とその最終案となった Federal Register / Vol. 70, No. 52 / Friday, March 18, 2005 / Rules and Regulations では *R. prowazekii* と *R. rickettsii* がヒトの健康を害する病原体として (HHS select agent), *C. burnetii* がヒトと動物(家畜)の両方を害する病原体 (Overlap select agent) として指定された。その後, 2008 年には, *C. burnetii* が家畜の病原体としての select agent から外され, 3 種すべて HHS select agents になった。2012 年には, Federal Register / Vol. 77, No. 194 / Friday, October 5, 2012 / Rules and Regulations により *R. rickettsii* が HHS select agents から外された。

3) 国内外のリケッチア症に関する情報

国内のリケッチア症として, *Orientia*

tsutsugamushi によるつつが虫病と *Rickettsia japonica* による日本紅斑熱がそれぞれ 400 500 例, 200 例弱の患者が毎年報告されている。また, *R. heilongjiangensis*, *R. tamurae* による患者が, *R. helvetica* が原因と強く疑われた紅斑熱リケッチア症患者がそれぞれ一名これまで報告されている。これらのリケッチアは国内のマダニに常在していることも確認されている。一方, 病原性不明の多様なリケッチアがマダニを中心に存在していることが分かってきている。海外では従来から知られる *R. rickettsii* によるロッキー山紅斑熱, *R. conorii* による地中海紅斑熱がいまだそれぞれの常在地域で多数発生しているとともに, つつが虫病はアジア・オセアニア全域で発生し, *R. typhi* をノミが媒介する発疹熱も熱帯, 亜熱帯の沿岸部を中心に発生している。さらに近年は, サハラ砂漠以南のアフリカ大陸で発生している *R. africae* による African tick bite fever が米国でも輸入症例として大きく取り上げられるようになり, CDC などビデオを作成するなどその啓発に力を入れている。

D. 考察

リケッチア症の研究黎明期の 20 世紀初頭からの半世紀, リケッチアの研究においては実験室感染による多数の犠牲者が発生している。しかしながら, *Coxiella burnetii* を除き, 欧米での *R. prowazekii*, 日本でも発生した *O. tsutsugamushi* や *R. prowazekii* による実験室感染による死亡例は, 有効な抗菌薬がまだなく, 実験環境も安全キャビネットが使用されない時代のものであった。実験室感染という事故は表に出にくい傾向があるかもしれないが, 有効な

治療法があり, 国内に常在し, また細胞外での物理的抵抗性が極めて弱いという特性をみても, 米国をはじめとする諸外国がリケッチアの取り扱いに柔軟にルールを変更していることに対し, 国内状況は旧態然としたままであり, 基礎研究ばかりでなく, 医療, 公衆衛生的の面からも大きなマイナスとなっているのではないだろうか。

各種のリケッチアに関し, 米国の Select Agent 法からの適用範囲の変更または除外理由を確認すると, 次のような点が指摘されている。すなわちリケッチアは, 自然界のベクターから容易に分離される。感染力が弱い。ヒトヒト感染がない。有効な治療法がある。培養条件の面倒な偏性細胞内寄生細菌である。環境中での安定性が弱い。などである。一方, 除外されなかった理由は, *R. prowazekii* に関し, 生物兵器の可能性, 有効なワクチンがないなどが挙げられているが, 加えて, 病原性が極めて強く, 致死率が高いことやリケッチアとして唯一ヒトが健康キャリアーになりうることで除外されなかった理由と考えられる。また, *C. burnetii* も HHS の Select Agent から除外されていないが, これは環境中の安定性, 易感染性(低力価での感染成立), 高い罹患率とその理由に挙げられ, 社会的感染拡大の可能性とその影響の大きさや生物兵器としての歴史的背景が考えられる。しかしながら, *C. burnetii* はバルク乳の 90% 以上から検出されることから, 家畜における Select Agent からは外されている。

また, 感染研の病原体クラス分類においては, 紅斑熱群リケッチア, 発疹チフス群リケッチアと個々のリケッチア種を一括して分類するには, リケッチアの多様性の広がり, マダニ等との共生

体として非病原性と考えられているものも多いことから、あらためて分類体系を見直す時期にあると考えられる。

E. 結論

リケッチア関係の病原体においても、他の多くの病原体と同様、自然界での状況、治療法の有無、感染防御法の確立、病原体の正確なリスク評価(病原性、毒性、感染効率、安定性)、生物兵器としての可能性、使用された際の拡大の可能性と社会的影響等についてエビデンスに基づいた病原体管理を行わない場合、基礎研究ばかりでなく、医療、公衆衛生的な面(診断・治療)での後退をきたす。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 安藤秀二. 発疹チフス・発疹熱, 感染症予防必修第3版, 日本公衆衛生協会, 印刷中
- 2) Matsutani M, Ogawa M, Takaoka N, Hanaoka N, Toh H, Yamashita A, Oshima K, Hirakawa H, Kuhara S, Suzuki H, Hattori M, Kishimoto T, Ando S, Azuma Y, Shirai M. Complete genome DNA sequence of the East Asian spotted fever disease agent, *Rickettsia japonica*. PLoS One, 8(9):e71861, 2013

2. 学会発表

- 1) 佐藤正明, 小川基彦, 安藤秀二. 臨床分離株を用いたクラミジアの ompA-MLTR 解析.

第31回日本クラミジア研究会, 札幌(2013.09)

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

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)

AAMs (Amoeba-Associated Microorganisms)の管理および評価に関する研究

研究分担者 野崎智義

国立感染症研究所寄生動物部・部長

八木田健司

国立感染症研究所寄生動物部・主任研究官

研究要旨: 近年 AAMs と称されるアメーバ共生微生物の存在と、そのヒト健康に対する影響の問題が明らかにされてきている。中でも Parachlamydia, Mimivirus などは院内また市中肺炎との関連性が指摘されており、新興感染症病原体としての側面も指摘されている。アメーバとヒト細胞に対する感染の同質性は AAMs の潜在的な病原因子としての重要性を示している。今後の臨床、診断検査、また研究面での広がりやを考慮すると、AAMs の取り扱いに関して安全管理上の規定を要するものと考えられ、そのレベルとしては BSL2 が適当と判断された。

A. 研究目的

環境に生息する自由生活性アメーバを宿主とする微生物を総称してアメーバ共生体 (Amoeba-Associated Microorganisms : AAMs) という。AAMs で最も重要なものは Legionella 属菌であるが、それ以外の AAMs に関してもヒトの健康に影響を及ぼす可能性、新興感染症との関連性が指摘されている。AAMs のヒトへの感染性など病原体としての研究は今後の大きな課題であり、病原体管理の面からの対応が必要と考えられ、その管理システムおよび評価に関する研究を行った。

B. 研究方法

AAMs の中で近年ヒトへの健康影響が指摘されている Parachlamydia ならびにアメーバに感染するウイルスである Mimivirus および Megavirus に関して、これらの特性に関する文献等、情報収集を行い、項目別に内容を整理した。

(倫理面からの配慮について)

ヒトの個人情報等に関する情報は取り扱わないことから、倫理面からの配慮は行われていない。

C. D. 研究結果および考察

1) 病原体名

Parachlamydia(P.acanthamoebae), Mimivirus

Megavirus

2)分類(科,属等)

Parachlamydia (属) は, クラミジア目 Chlamydiales パラクラミジア科 Parachlamydiaceae に属する. Mimivirus および Megavirus は Nucleocytoplasmic large DNA viruses (Group1) に分類され, それぞれミミウイルス科 Mimiviridae, メガウイルス科 Megaviridae に含まれる.

3)ヒトへの感染性

血清抗体価の調査などから *Parachlamydia* ならびに Mimivirus のヒトへの感染性が示唆されている. 中でも *P.acanthamoebae* は市中肺炎患者において抗体陽性率は 2~6%, また院内肺炎 (VAP) で 10%. 健常者 0%. また羊水からの検出例が知られる. Mimivirus の抗体陽性率は市中肺炎患者において 9.7%, 健常者 2.3%, また院内肺炎患者より DNA 検出例がある. Megavirus は角膜炎分離アメーバ (臨床材料) からの検出例を国内で認めているが, ヒトでの抗体陽性率は不明である. 培養細胞への感染性については, *P.acanthamoebae* はヒトマクロファージおよび肺細胞に, また Mimivirus はヒトマクロファージに対し感染性が認められており, その細胞内増殖性はアメーバと同様である.

4)宿主

Acanthamoeba (アカントアメーバ属) が主な宿主となる. アカントアメーバは水や土壌など環境中に生息する自由生活性アメーバ類として極めて一般的なアメーバであり, 浴槽やハウダストなど生活環境からも高率に検出される. またアカントアメーバ自体にヒトへの感染性があり脳, 肺, 角膜, 皮膚からの分離例が知られる. 宿主内における AAMs の細胞内増殖性は, いわゆる共生状態から宿主を破壊す

る致死増殖まで程度に違いがあり, これは宿主側の株による違い, また環境の温度が関連すると考えられている.

5)ヒトへの感染経路

呼吸器系疾患との関連性があることから経気道感染が想定される. その経路はレジオネラ属菌の感染経路とほぼ同様と考えられる. 即ちアメーバ内増殖性の AAMs はアメーバがキャリアーとして感染アメーバの状態に取り込まれることで AAMs を感染させる経路, あるいはアメーバが AAMs を環境 (主として水系環境) に放出し, AAMs に汚染された水を介して AAMs が直接的に感染する経路で, 例えば前者の場合は水しぶき, 後者の場合はエアロゾルが感染の媒体となることが考えられる. 経気道以外には *Parachlamydia* の場合経胎盤感染の可能性もある.

6)分布

自然環境および生活環境の中で宿主のアカントアメーバが生息可能な分布に重なる. 水系環境は一般に AAMs の汚染を招く可能性が高いと考える必要がある.

7)臨床像

呼吸器疾患 (肺炎), 流産 (家畜等動物).

8)致死率

呼吸器疾患でのヒト死亡例は報告なし. 家畜流産における致死率は不明.

9)ワクチンの有無

ワクチンなし

10)有効な薬剤の有無

不明

11) 実験室感染の有無

不明

E. 結論

アメーバとヒト細胞に対する感染の同質性は AAMs の潜在的な病原因子としての重要性を示している。今後の臨床、診断検査、また研究面での広がりを考慮すると、AAMs の取り扱いに関して安全管理上の規定を要するもの考えられ、そのレベルとしては BSL2 が適当と判断された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 学会発表

特記事項なし

2. 学会発表

1) 特記事項なし

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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)

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)

分担研究報告書

ヒトに病原性のある真菌の解析とリスク分類

研究分担者	大野秀明	国立感染症研究所真菌部・室長
研究協力者	田辺公一	国立感染症研究所真菌部
	梅山隆	国立感染症研究所真菌部
	山越智	国立感染症研究所真菌部
	宮崎義継	国立感染症研究所真菌部

研究要旨 輸入真菌症の一つで、わが国でも患者発生が認められるコクシジオイデス症の原因真菌について、現状とそのリスク評価について文献的考察をもとに行った。感染症法においてはコクシジオイデス症の原因真菌として *Coccidioides immitis* のみが記載されているが、近年は *Coccidioides posadasii* による症例も認められている。この両者による感染症の感染様式、感染病態に差は無く、*C. posadasii* についても *C. immitis* と同様のリスク評価や法律上の扱いを行うべきと考える。

A. 研究目的

分子遺伝学の発達に伴い、真菌学の領域では、新興感染症としての病原真菌の新たな菌種の発見、ならびに分類変更、菌名変更がほぼ毎年のように行われている。一方、これに伴い、従来の病原真菌のリスク分類やバイオセーフティレベル分類が現状にそぐわない面も散見されるようになってきている。このような状況を鑑み、近年新しく発見、もしくは分類変更された病原真菌について、そのヒトに対する感染発病リスクや、バイオセーフティレベルの評価を行う事を目的とした。

B. 研究方法

2013年現在、菌種としての評価が定まっている病原真菌を対象に、「国立感染症研究所病原体等安全管理規定」で定められている「病原体等のBSL分類等」に定められているBLS分類について検証、再評価を行った。昨年度は地域流行型真菌症の原因真菌である、*Cryptococcus gattii* と *Penicillium*

marneffeii を対象としたが、本年度も同じく地域流行型真菌症の病原真菌で、わが国でも旅行社に感染者が多く認められるコクシジオイデス症、ならびにその原因真菌である *Coccidioides* 真菌について、文献的検証をもとに評価を行った。

(倫理面からの配慮について)

本研究は文献的考察を中心とするため倫理指針適応外である。

C. 研究結果

1) *Coccidioides* 真菌

Coccidioides 真菌として、かつては *C. immitis* のみが記載されていたが、2002年に *C. immitis* から派生する形で *C. posadasii* が新たな菌種として記載され、現在この2菌種がヒトに病原性をもつ *Coccidioides* 属として認識されている。*C. immitis* はカリフォルニア型とよばれ、侵淫地はカリフォルニア州の San Joaquin valley 付近にほぼ限定される。一方、*C. posadasii* は非カリフォルニア

ア型とよばれ、アリゾナ州、ネバダ州、ニューメキシコ州、テキサス州、メキシコ、中南米などが主な侵淫地である。*C. immitis*、*C. posadasii*において、*C. posadasii*の方がin vitroでの発育が遅いとする報告もあるが、表現型で両者を区別することはできない。但し、遺伝学的には明確に区別することが可能とされている。

生息環境として両者とも乾燥した砂漠地帯で、アルカリ性の土壤に生息する。バイオセーフティレベルはわが国では*C. immitis*がBSL3に規定されている。

Coccidioides 属は二形成真菌であり、環境中では菌糸形であるが、ヒトの体内では内生胞子を形成する。

2) 感染経路

おもに経気道感染である。*C. immitis*、*C. posadasii*ともに空中に舞い上がった胞子を吸入することで感染が成立する。ヒトヒト感染はほとんど報告が無い。また感染菌量は極めて少ないとされている。

a) 症状

C. immitis、*C. posadasii* 感染症とも症状に違いはないとされる。通常は、呼吸器感染症として発症するが、感染者の約60%は不顕性感染で推移し、残りが発病するとされている。コクシジオイデス症の病型として、急性肺コクシジオイデス症、慢性肺コクシジオイデス症、播種性コクシジオイデス症があり、急性肺コクシジオイデス症では発熱、咳嗽、胸痛、頭痛、関節痛などインフルエンザ様症状が認められる。慢性肺コクシジオイデス症は感染者の約5%が移行するとされ、さらに稀ではあるが一部は播種性コクシジオイデス症に進展する。なお「Valley fever」とはコクシジオイデス症の別名である。

b) 診断

わが国では流行地への渡航歴が本症を疑う第一の根拠となる。診断法として、培養法、血清診断法、病理組織学的診断法、遺伝子診断法がある。培養法は実験室内感染の危険性が極めて高いため専門の施設(国立感染症研究所など)で行う。また、病理組織像で球状体が本症に特徴的である。

c) リスク因子

健康人でも十分発病するが、一般的なりスク因子としてAIDS、臓器移植、副腎皮質ホルモン、TNF阻害薬、糖尿病、心疾患、妊婦があげられる。

d) 日本での発生状況

わが国で確認されたコクシジオイデス症は、平成25年現在で総数70例程度であるが⁵⁾、ほとんどの例が米国やメキシコなどへの流行地への渡航歴を有しており⁶⁾、現在までコクシジオイデス属のわが国での生息、ならびに国内感染事例は確認されていない(実験室内感染は1例報告されている)。

e) 治療・予防

コクシジオイデス症の治療における第一選択薬はフルコナゾール(FLCZ)もしくはイトラコナゾール(ITCZ)が使用されているが、重症例ではアムフォテリシンB(AMPH-B)も使用される。また軽症例では自然治癒も認められる。

f) 感染症法での扱い

コクシジオイデス症は、真菌感染症の中で唯一感染症法に規定されており、コクシジオイデス感染症は4類感染症に、また*C. immitis*のみが三種病原体に指定されている。

D. 考察

コクシジオイデス症はわが国でも認識は古い疾患である。本症の原因真菌として従来は*C. immitis*のみが記載され、感染症法にも規定されているが、*C. posadasii*が新たな原因菌種として登録以後、わが国でも徐々に*C. posadasii*の分離が認められるようになっていく。

しかしながら、この点で感染症法との認識のずれが生じ、*C. posadasii*の取り扱いがときに問題となる。厳密には感染症法に規定されていない菌種であるので、届け出の義務に関し解釈が分かるところであるが、現在までの文献的な情報を総合すると、*C. posadasii*に関しても臨床像や感染菌量等に大きな相違はなく、*C. immitis*と同様に扱うのが良いと考えられる。従って、*C. posadasii*が分離された場合も、感染症法に則った取扱いを行うべきであろうが、この点について法の整備を早急に行うことが求められる。

真菌の分野では、このように菌種についてその分類や規定の変更がしばしば行われるため、法の適応に関し、柔軟な改訂、運用が求められる。

E. 結論

現行の感染症法では、*Coccidioides* 属に関し*C. immitis*のみ規定されているが、臨床像等も*C. immitis*と相違のない*C. posadasii*も同様に扱うことが求められる。

F. 健康危険情報

上記侵淫地を訪問した日本人でのコクシジオイデス症の発生報告を多数認める。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Ueno K, Okawara A, Yamagoe S, Naka T, Umeyama T, Utena-Abe Y, Tarumoto N, Niimi M, Ohno H, Doe M, Fujiwara N, Kinjo Y, Miyazaki Y. The mannan of *Candida albicans* lacking α -1,2-linked oligomannosides increases the production of inflammatory cytokines by dendritic cells. *Med Mycol* 51: 385-395, 2013
- 2) Ohno H, Tanabe K, Umeyama T, Kaneko Y, Yamagoe S, Miyazaki Y. Application of nested PCR for diagnosis of histoplasmosis. *J Infect Chemother* 19 (5): 999-1003, 2013
- 3) Kaneko Y, Miyagawa S, Takeda O, Hakariya M, Matsumoto S, Ohno H, Miyazaki Y. Real-time microscopic observation of *Candida* biofilm development and effects due to micafungin and fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 57: 2226-2230, 2013
- 4) Okubo Y, Wakayama M, Ohno H, Yamamoto S, Tochigi N, Tanabe K, Kaneko Y, Yamagoe S, Umeyama T, Shinozaki M, Nemoto T, Nakayama H, Sasai D, Ishiwatari T, Shimodaira K, Yamamoto Y, Kamei K, Miyazaki Y, Shibuya K. Histopathological study of murine pulmonary cryptococcosis induced by *Cryptococcus gattii* and *Cryptococcus neoformans*. *Jpn J Infect Dis* 66: 216-221, 2013
- 5) Kaneko Y, Fukazawa H, Ohno H, Miyazaki Y. Combinatory effect of fluconazole and FDA-approved drugs against *Candida albicans*. *J Infect Chemother* 19 (6): 1141-1145, 2013
- 6) Okubo Y, Tochigi N, Wakayama M, Shinozaki M, Nakayama H, Ishiwatari T, Shimodaira K, Nemoto T, Ohno H, Kaneko Y, Makimura K, Uchida K, Miyazaki Y, Yamaguchi H and Shibuya K. How histopathology can contribute to an understanding of defense mechanisms against *Cryptococci*. *Mediators of Inflammation*, volume 2013, article ID 465319, 2013
- 7) Norkaew T, Ohno H, Sriburee P, Tanabe K, Tharavichitkul P, Takarn P, Puengchan T, Burmrungsri S, Miyazaki Y. Detection of environmental sources of *Histoplasma capsulatum* in Chiang Mai, Thailand by nested PCR. *Mycopathologia* 176 (5): 395-402, 2013
- 8) 大野秀明, 金子幸弘, 田辺公一, 梅山 隆, 宮崎義継. *Cryptococcus gattii*感染症 -新興・再興感

染症 up to date-. 化学療法の領域 29 S-1: 1144-1151, 2013

- 9) 大野秀明. 結核感染症の病態-結核発症の危険因子とは?- . 治療 95 (6): 1159-1163, 2013
- 10) 大野秀明, 荒岡秀樹, 梅山 隆, 金子幸弘, 宮崎義継. 接合菌症. 臨床検査 58 (1): 97-103, 2014

学会発表

- 1) Kamei K, Watanabe A, Yaguchi T, Muraosa Y, Toyotome T, Ohno H, Miyazaki Y. Epidemiology of imported mycoses in Japan-its past and the present status. 28th International Congress of Chemotherapy and Infection, Yokohama (2013. 6)
- 2) Sriburee P, Puengchan T, Ohno H, Tanabe K, Siriaunkul S, Lamaroon A, Chanwong S, Khamwan C, Khantawa B, Miyazaki Y. Early diagnosis of histoplasmosis by nested PCR. 6th Trends in Medical Mycology, Copenhagen (2013.10)
- 3) Tanabe K, Ohno H, Hoang Thi Thu Ha, Nguyen Thuy Tram, Miyazaki Y. Histoplasmosis. NIID-NIHE review meeting on collaborative research program, Hanoi (2013.10)
- 4) 大野秀明, 宮崎義継. 中枢神経系感染症の遺伝子診断の進歩-真菌性脳髄膜炎の遺伝子診断-(シンポジウム). 第54回日本神経学会学術大会, 東京(2013.05)
- 5) 秋根大, 加藤幹朗, 辻浩史, 榎村浩一, 大野秀明, 小林裕幸. 2 cases of cryptococcal meningitis in HIV-uninfected healthy patients. 第87回日本感染症学会, 第61回日本化学療法学会総会合同学会, 横浜(2013. 6)
- 6) 大久保陽一郎, 大野秀明, 篠崎稔, 宮崎義継, 根本哲生, 若山 恵, 栃木直文, 石渡誉郎, 中山晴雄, 下平佳代子, 安藝恭子, 田辺公一, 金子幸弘, 梅山隆, 山越智, 渋谷和俊. ガッティ型クリプトコックス症に関する感染防御機構ならびに病原因子の解析. 第57回日本医真菌学会総会・学術集会, 東京(2013. 9)
- 7) 田辺公一, 大野秀明, 金子幸弘, 梅山隆, 山越智, 名木稔, 知花博治, 亀井克彦, 宮崎義継. 日本のキャンディン耐性カンジダの現状. 第57回日本医真菌学会総会・学術集会, 東京(2013.09)
- 8) 大野秀明, 大久保陽一郎, 金子幸弘, 田辺公一, 梅山隆, 山越智, 亀井克彦, 渋谷和俊, 宮崎義継. *Cryptococcus gattii* 感染書の病態解析(シンポジウム4). 第57回日本医真菌学会総会・学術集会, 東京(2013.09)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

特許取得: なし

実用新案登録: なし

その他: 特記事項なし

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)

ヒトに病原性のある抗酸菌等の解析とリスク分類に関する研究

研究分担者 向井徹 国立感染症研究所ハンセン病研究センター感染制御部第一室長

研究要旨: 国立感染症研究所病原体等取扱規定や感染症法に指定されていないヒトに感染する抗酸菌のリスク評価法を整備することを目的とし、資料整備を進めた。2013年1月から9月の期間、PubMedより *Mycobacterium* を Key word とし英文報告の検索を行った。その結果、2,117報がリストされ、その中から結核およびハンセン病関連、さらに全塩基配列以外の基礎的文献を除き193報を選択し検討した。非結核性抗酸菌症として、43菌種にわたり報告があった。感染研の病原体 BSL 分類レベル2の非結核性抗酸菌23菌種以外に20菌種が報告された。報告数の多い菌種としては、*M. avium* 群、*M. abscessus* 群、*M. chelonae*、*M. ulcerans* 群であり、我が国における非結核性抗酸菌症の起因菌と大きく変わらない傾向であった。報告の診療科は、肺炎等による呼吸器科が多く、次いで移植やAIDSの免疫抑制、ゲノム解析、皮膚科等の順であった。本年度の文献的検索では、感染研病原体リストに掲載されていない非結核性抗酸菌感染において、病原性の強い新規菌種は報告されていなかった。

A. 研究目的

バイオセーフティおよびバイオセキュリティ強化のため、感染研病原体等取扱規定や感染症法に指定されていないヒトに感染する抗酸菌のリスク分類のための資料整備、新規抗酸菌属細菌の性状解析研究を通じ、抗酸菌に関するリスク評価法を整備することを目的とした。

抗酸菌属の細菌は、桿菌であり、Ziehl-Neelsen 染色法において酸性アルコール脱色がされ難い(抗酸性)ため、赤く染色する特徴を有する。また、芽胞非形成、非運動性で、乾燥や凍結に抵抗性であることが知られている。Int J Syst Evol Microbiolでは2013年10月4日現在、165 species, 13 subspecies が抗酸菌属細菌として登録され、昨年度より6菌種増加した。

ヒトにおける抗酸菌感染症は、結核菌群による結核、*Mycobacterium leprae* によるハンセン病、そして非結核性抗酸菌によるブルーリ潰瘍や非結核性抗酸菌症がある。ヒトに病原性のある結核菌群の細菌として *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. orygis*, *M.*

caprae 等が現在知られている。いずれも、非常に近縁の菌種であり、ヒトでの感染報告では、結核として診断され治療される。また、ハンセン病でも、これまでハンセン病として診断されていた中に、近年 *M. leprae* と異なるが遺伝子配列上非常に近縁な *M. lepromatosis* が、新しく起因菌として提唱されている。

国立感染症研究所病原体等安全管理規定の病原体等の BSL 分類レベル2として抗酸菌属は、25菌種が分類されている。そのうち、*M. leprae* および *M. lepraemurium* を除く非結核性抗酸菌23菌種は、環境の土壌や水圏に多く常在し、健常者に病原性は少なく、おもに日和見感染症を引き起こし、ヒトからヒトへの感染はないとされている。我が国では、抗酸菌陽性患者の約20%が、非結核性抗酸菌症患者と考えられている。臨床像は肺感染症、リンパ節炎、皮膚感染症、播種性感染(免疫不全時)と多彩である。特に、これまでアフリカの限定された地域に見つかったブルーリ潰瘍の原因菌 *M. ulcerans* 群は、世界的疫学調査により、アフリカに限らず全世界的に水圏と関連す

る皮膚科感染症として認識されることとなった。以上のことより、新規リスク評価を必要とする抗酸菌感染症は、結核菌及びらい菌以外の非結核性抗酸菌が重要と考え、非結核性抗酸菌につき文献の検索解析を行った。

B. 研究方法

2013年1月から2013年9月の期間、PubMedより *Mycobacterium* を Key word とし英文報告の検索を行った。その結果、2,117 報がリストされ、その中から、結核およびハンセン病関連、さらに全塩基配列以外の基礎的研究文献を除き 193 報を選択し、菌種、報告診療科を検討した。

(倫理面からの配慮について)

本研究は、発表された文献の検索およびその解析のため該当しない。

C. 研究結果および D. 考察

非結核性抗酸菌症として、43 菌種の報告があった。感染研の BSL2 レベル病原体リストの非結核性抗酸菌 23 菌種以外に 20 菌種が報告されたことになる。報告の多い菌種 *M. avium* 群 25 報、*M. abscessus* 15 報、*M. massiliense* 12 報、*M. chelonae* 11 報、*M. ulcerans* 24 報、*M. marinum* 8 報、*M. fortuitum* 8 報であった(図1)。*M. avium* と *M. intracellulare* は、細菌学的に非常に近縁であり、臨床症状、治療法も同じため MAC (*M. avium complex*) 症として扱われる。*M. abscessus* と *M. massiliense* も同様に、これまで、*M. abscessus* 感染症として診られた中に、投薬の効果に差があるものとして、*M. massiliense* が近年新規同定されたため、*M. massiliense* に関する報告が多いと考えられる。*M. marinum* と *M. ulcerans* も近縁であり、ともに水圏の近傍でヒトに潰瘍を起こすまれな皮膚科疾患として報告がなされていた。報告の多い菌種としては、*M. avium* 群、*M. abscessus* 群、*M. fortuitum*、*M. chelonae* であり我が国における非結核性抗酸菌症の起因菌の同定頻度と大きく変わらない傾向と考えられた。

報告の診療科等による分類では、肺炎等による呼吸器科が多く、次いで移植や AIDS 等の免疫抑制時の日和見感染、全ゲノム解析、皮膚科、等の順であった(図2)。非結核性抗酸菌は、広く土壌・水圏等に分布するため、日和見感染の起因菌として知られ、呼吸器系や免疫抑制時は、その結果と考えられた。皮膚科の報告も、水圏の近辺に起因する傾向、また、皮膚外傷からの感染が多いと考えられた。また、整形外科・外科系では、カテーテル使用時の感染報告では、不適切な器具消毒の例が昨年同様散見された。

E. 結論

本年度の文献的検索では、感染研病原体リストに掲載されていない抗酸菌種感染症において、病原性の強い新規菌種は報告されていなかった。

F. 健康危険情報

該当項目なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

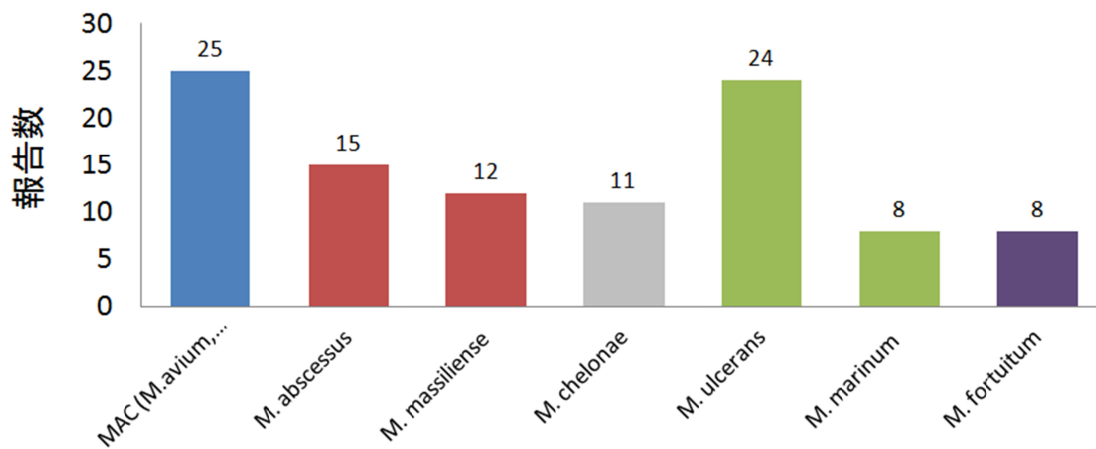


図1. 2013年1～9月に報告された非結核性抗酸菌症起因菌の報告数の多い菌種.

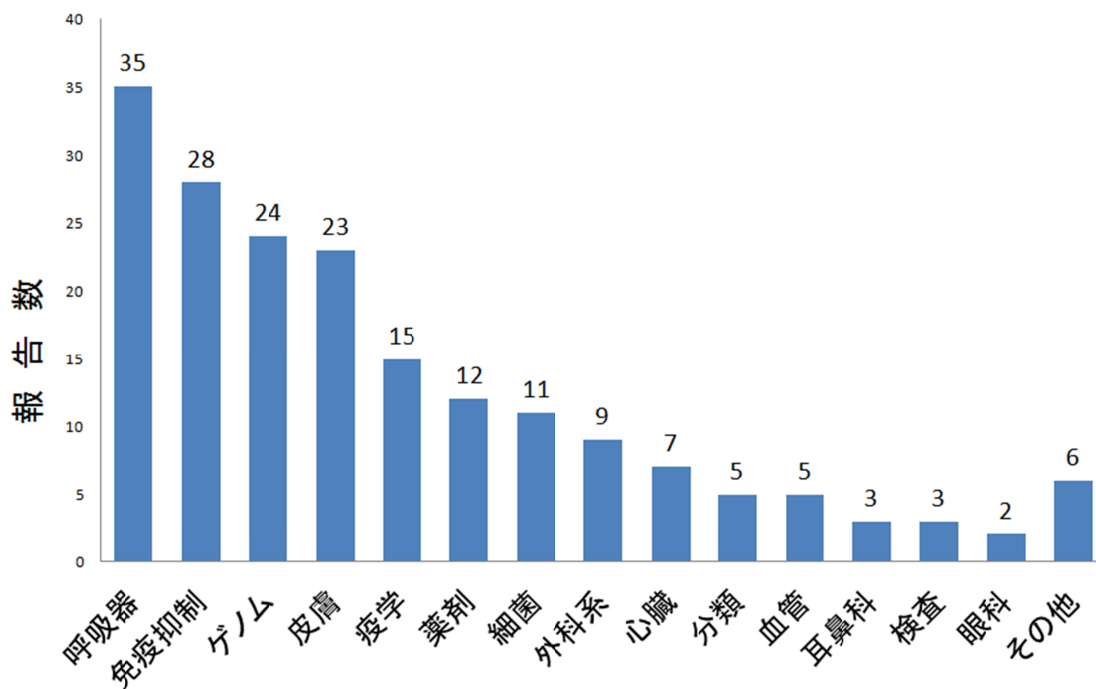


図2. 2013年1月～9月に報告された非結核性抗酸菌症の診療科別報告数.

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)

ヒトに病原性のある神経感染症原因病原体の解析とリスク分類

研究分担者 林昌宏 国立感染症研究所ウイルス第一部・第三室長
研究協力者 伊藤睦代 国立感染症研究所ウイルス第一部・主任研究官
西條政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部・部長

研究要旨:これまでに新興・再興感染症やパンデミック感染症対応並びに特定病原体等管理におけるバイオセーフティおよびセキュリティの体制整備が行われた。より高いレベルの体制整備を構築するためには、ヒトに病原性を有する病原体の管理を安全面から評価するシステムの整備が必要である。本研究では国立感染症研究所病原体安全管理規程に規定されている病原体のうち特に神経系ウイルスの解析とリスク分類を行った。また特定病原体の1例として人獣共通感染症として重要な神経系ウイルスである狂犬病ウイルスについてアジアにおける流行状況を検討した。その結果、台湾において狂犬病の再興が認められた。これらのウイルスに起因する疾患の基礎研究、疫学状況並びに各国の病原体管理動向等に対する情報収集の必要性が示唆された。

A. 研究目的

我が国ではこれまでに新興・再興感染症やパンデミック感染症対応並びに特定病原体等管理におけるバイオセーフティおよびセキュリティの体制整備が行われている。本研究班ではより高いレベルの体制整備を構築するためにこれまでに、ヒトに病原性を有する病原体で未だリスク分類されていない病原体あるいは新規に発見された病原体について調査を行った。そこで本研究においてはこれまでに報告されている神経系ウイルスの管理を安全面から評価するシステムを整備するために、国立感染症研究所病原体安

全管理規程(以下、病原体管理規程)に規定されている病原体(ヒトに病原性があるもの、ヒトに病原性を示さないがヒトの感染症研究目的に用いられる可能性の高いもの)のうち特に神経系ウイルスの解析とリスク分類を行った。

B. 研究方法

ヒトに病原性のある神経系ウイルスの調査:ヒトに病原性のある神経系ウイルスのうち、既にバイオセーフティ管理上リスク分類されている病原体についてそれぞれ、病原体名、分類、ヒトへの感染性、宿主、ヒトへの感染経路、分布、臨床

像,致死率,ワクチンの有無,有効な薬剤の有無,実験室感染の有無,院内感染の有無,培養の可否,培養方法,病原体の保管方法,感染実験を実施する場合に用いられる動物,感受性動物間における感染リスクを文献学的に調査した。

アジアにおける狂犬病:ヒトに病原性のある神経系ウイルスの1例として,人獣共通感染症である狂犬病ウイルスの現在のアジアにおける流行状況を文献学的に調査した。

C. 研究結果

ヒトに病原性のある神経系ウイルスの調査:ヒトに病原性のある神経系ウイルスの調査を文献学的に行い整理した(表1)。その結果RNAウイルスの内,狂犬病ウイルス,麻疹ウイルス,ムンプスウイルス,ヘンドラウイルス,ニパウイルス,インフルエンザウイルス,ロタウイルス,ヒト免疫不全ウイルス,HTLV-1,リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスにおいて脳炎,脳症が報告されていることが示された。また,日本脳炎ウイルス,ウエストナイルウイルス,デングウイルス,ダニ脳炎ウイルス,西部ウマ脳炎ウイルス,東部ウマ脳炎ウイルス,ベネズエラウマ脳炎ウイルス,チクングニアウイルスなどの節足動物媒介性ウイルスにおいても髄膜炎が報告されていた。さらにポリオウイルス等の多くのピコルナウイルスが髄膜炎の原因ウイルスであった。またDNAウイルスでは単純ヘルペスウイルス1型等の多くのヘルペスウイルスが髄膜炎の原因ウイルスであった。JCポリオーマウイルスは免疫能の低下したヒトにおいて進行性多巣性白質脳症の原因ウイルスとなり,予後不良であることが示された。

アジアにおける狂犬病:リッサウイルスはこれ

までに国際ウイルス分類委員会(International Committee on Taxonomy of Virus: ICTV)により12種のウイルスに分類されているが,その内狂犬病ウイルス,Lagos bat ウイルス,Mokola ウイルスが具体的に病原体管理規程において定められていた。その他のリッサウイルスは「Lagos bat ウイルス,Mokola ウイルス他」とされていた。リッサウイルスは狂犬病様の症状を哺乳類において示すウイルスであり,その多くはコウモリが保有宿主であるが,アジアにおいても中央アジアにおいてコウモリからアラバンウイルス(Aravan virus)やクージャンウイルス(khujand virus)等のリッサウイルスが分離されていた。

アジアでは中国,インド,ベトナム等を中心に年間20,000-25,000人が狂犬病で亡くなっていると推定されているが(WHO),我が国では1950年に狂犬病予防法を施行後狂犬病患者数は急減し,1956年を最後にヒト狂犬病の発生はない。その他に韓国と台湾が狂犬病の制圧に一時成功したがそれぞれにおいて近年,狂犬病の再興が確認された。韓国では1984年に狂犬病の制圧が確認されたが,1993年に再興し,1999-2004年の間に6例のヒト狂犬病が,1997-2012年の間に163頭のイヌ狂犬病が報告された。また野生動物,特にタヌキの狂犬病が1997-2012年の間に69頭報告された(Clin Exp Vaccine Res 2014;3:78-90)。台湾は1961年に狂犬病の制圧に成功したが2013年7月に52年ぶりにイタチアナグマにおいて狂犬病が再興したと発表した。その後イタチアナグマの狂犬病の報告数は増え続け,2014年2月26日現在,台中,台東,台南において330頭のイタチアナグマの狂犬病が報告された(国際獣疫事務局:OIE)(図1)。また回顧的調査により少なくとも2010年から狂犬病がイタチアナグマにおいて流行していたことが示唆された。イヌ1頭,ヤチネズミ1匹からも狂犬病

が検出された。

D. 考察

ウイルス性髄膜炎はほとんどの場合予後良好である。しかしながらウイルス性脳炎はときに重症化し予後不良となるため臨床症状、炎症反応、髄液所見などを把握して対処する必要がある。そのため鑑別診断としての神経系ウイルスを分類・整理することは安全管理上のみならず臨床上重要である。今回の調査によりこれまでに病原体管理規程において定められている神経系ウイルスは多岐に渡ることが再確認された。各ウイルスはゲノム構造、感染様式、臨床症状、毒性がそれぞれ異なるため維持・管理方法もそれぞれ異なることが示された。

リッサウイルスはその多くがコウモリによって保有されており、その分布域も多岐にわたった。中央アジアにおいてもコウモリからリッサウイルスが分離されており、その動向の把握が今後も重要であることが示された。

アジアにおいては狂犬病が依然流行しており、特に 52 年間狂犬病清浄地域であった台湾における狂犬病の再興はその動向の把握が重要である。台湾では狂犬病の再興から約 1 年で 330 頭のイタチアナグマの狂犬病が発生した。また回顧的調査から 2010 年より狂犬病が存在することが示唆された。狂犬病のモニタリングにおける野生動物の動向把握の重要性が示唆された。本研究では 1 例として狂犬病の流行状況の変化を検討したが、狂犬病のみならず感染症の流行状況は常に変化するため、その動向の把握が重要であることが示唆された。

E. 結論

今回の調査により病原体管理規程においてすでに分類されているウイルスのうち、ヒトの神

経系に病気を起こすウイルス種が多く存在することが示された。神経系ウイルスは多岐に渡るためその鑑別診断は容易ではない。したがって今後とも新規ウイルスおよび既知のウイルスに対する基礎研究、各国の感染性疾患の発生動向および各国のバイオセーフティ管理動向等の情報収集が重要であることが示唆された。今後は病原体の管理を安全面から評価するシステムの整備を行う。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

特記事項なし

1. 論文発表

- 1) Takayama-Ito M, Nakamichi K, Kinoshita H, Kakiuchi S, Kurane I, Saijo M, Lim CK. A sensitive in vitro assay for the detection of residual viable rabies virus in inactivated rabies vaccines. *Biologicals* 42:42-47, 2014

2. 学会発表

- 1) 山口幸恵, 林昌宏, 伊藤(高山)睦代, 垣内五月, 田島茂, 高崎智彦, 倉根一郎, 渡邊治雄, 西條政幸: 日本脳炎ウイルスの神経侵襲性を決定する宿主側因子の解析, 第 61 回日本ウイルス学会学術集会(神戸市) 2013 年 11 月 10-12 日.
- 2) 田島茂, 小滝徹, 谷ヶ崎和美, 林昌宏, 西條政幸, 高崎智彦: 製造株と異なる遺伝子型のウイルスに対する日本脳炎ワクチンの中和能の解析, 第 61 回日本ウイルス学会学術集会(神戸市)2013 年 11 月 10-12 日.
- 3) 伊藤(高山)睦代, 林昌宏, 森本金次郎, 垣

- 内 五月, 山口幸恵, 堀谷まどか, 西條政幸: ラッサウイルスなどのアレナウイルスに対する非増殖型組換え狂犬病ウイルスワクチンの開発, 第 61 回日本ウイルス学会学術集会(神戸市)2013 年 11 月 10-12 日.
- 4) 垣内五月, 王麗欣, 伊藤(高山)睦代, 林昌宏, 西村秀一, 辻正徳, 谷口修一, 水口雅, 岡 明, 西條政幸: 造血幹細胞移植におけるアシクロビル耐性単純ヘルペスウイルス 1 型感染症の臨床的意義に関する研究, 第61回日本ウイルス学会学術集会(神戸市)2013 年 11 月 10-12 日.
- 5) 佐藤正明, 垣内五月, 木下(山口)一美, 伊藤(高山)睦代, 林昌宏, 西條政幸: ウイルス分離が不可能なヘルペス脳炎病原ウイルスの薬剤感受性試験法の開発と臨床応用, 第61回日本ウイルス学会学術集会(神戸市)2013 年 11 月 10-12 日.
- 6) 中道一生, 田島茂, 林昌宏, 西條政幸: JC ウイルスゲノムの転写調節領域に生じるランダムな変異をスキャンするための高解像度融解曲線分析法の確立, 第 61 回日本ウイルス学会学術集会(神戸市)2013 年 11 月 10-12 日.
- 7) 齋藤悠香, モイメンリン, 林昌宏, 司馬肇, 細野邦昭, 西條政幸, 倉根一郎, 高崎智彦: 日本脳炎ワクチン接種により誘導された抗体のデングウイルスに対する免疫反応の検討, 第 61 回日本ウイルス学会学術集会(神戸市)2013 年 11 月 10-12 日.
3. 知的財産権の出願・登録状況
特記事項なし

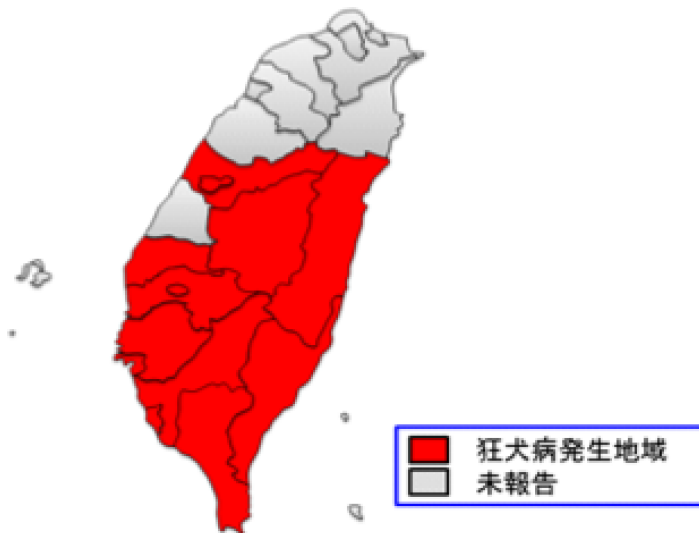


図1. 台湾において2013年に狂犬病の発生が確認された地域: 2013年に台湾では52年ぶりに狂犬病の発生が確認された. 野生動物の調査の結果その発生範囲は台中, 台南, 台東地域の丘陵から山岳地帯に及んだ.

図2. 国立感染症研究所病原体安全管理規程に規定されている主な神経系ウイルス

病原体名	分類(科,属等)	ヒトへの感染性	宿主	ヒトへの感染経路	分布	臨床像	致死率	ワクチンの有無	有効な薬剤の有無	実験室感染の有無	院内感染の有無	培養の可否	培養方法	病原体の保管方法	感染実験を実施する場合に用いられる動物	感受性動物間における感染リスク
狂犬病ウイルス	ラブドウイルス科リッサウイルス属	有り	哺乳類	咬傷	一部の国を除く全世界	神経症状・麻痺	100%	有り	無	有り	有り	可	Vero細胞, 乳飲みマウス	超低温保存	マウス, イヌ	有り
麻疹ウイルス	パラミクソウイルス科モルビリウイルス属	有り	ヒト	空気感染, 飛沫感染, 接触感染	全世界	急性脳症, 急性脳炎, 亜急性硬化性全脳炎		有り	無		有り	可	B95a細胞, Vero/hSLAM細胞	超低温保存	SLAM/ツクインマウス	
ムンプスウイルス	パラミクソウイルス科ルブラウイルス属	有り	ヒト	飛沫感染, 接触感染	全世界	ウイルス性髄膜炎		有り	無		有り	可	Vero細胞	超低温保存	ハムスター, サル	
ヘンドラウイルス	パラミクソウイルス科ヘンニバウイルス属	有り	コウモリ, ウマ, ヒト	飛沫感染	オーストラリア	脳炎		無	無			可	Vero細胞	超低温保存	サル, ハムスター	
ニバウイルス	パラミクソウイルス科ヘンニバウイルス属	有り	コウモリ, ウマ, ブタ, イノシシ, ヒト	飛沫感染	マレーシア, インド, パングラデシュ	脳炎		無	無			可	Vero細胞	超低温保存	サル, ハムスター	
インフルエンザウイルス	オルトミクソウイルス科インフルエンザウイルスA属, B属, C属	有り	ヒト, トリ, ブタ, ウマ	飛沫感染	全世界	急性脳症		有り	有り		有り	可	Vero細胞, 発育鶏卵	超低温保存	マウス, フェレット, ニワトリ	
ロタウイルス	レオウイルス科ロタウイルス属	有り	ヒト	糞口感染	全世界	脳炎, 髄膜炎		有り	無		有り	可	MA104細胞	超低温保存		
ヒト免疫不全ウイルス	レトロウイルス科レンチウイルス亜科	有り	ヒト	性感染, 血液感染, 母子感染	全世界	HIV脳症, HIV脳炎		無	有り		有り	可	MOLT-4	超低温保存	チンパンジー	
HTLV-1	レトロウイルス科オンコウイルス亜科	有り	ヒト	性感染, 血液感染, 母子感染	西南日本, カリブ海地方, ニューギニア, アフリカ	HTLV-1関連脊髄症(HAM)		無	無			可	MT-2細胞	超低温保存	ラット	
リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス	アレナウイルス科アレナウイルス属	有り	ヒト, マウス, ラット, ハムスター, イヌ, ブタ	接触感染, 経口感染	欧米, アジア	髄膜炎, 髄膜脳炎		無	無			可	Vero細胞	超低温保存	マウス	
日本脳炎ウイルス	フラビウイルス科フラビウイルス属	有り	ヒト, ブタ, トリ	カによる媒介	東アジア・東南アジア・南アジア	ウイルス性髄膜炎・脳炎		有り	無			可	Vero細胞	超低温保存	マウス	
ウエストナイルウイルス	フラビウイルス科フラビウイルス属	有り	ヒト, トリ	カによる媒介	アフリカ, 南北アメリカ, ヨーロッパ, 南アジア, オーストラリア	ウイルス性髄膜炎・脳炎		無	無	有り		可	Vero細胞	超低温保存	マウス	
デングウイルス	フラビウイルス科フラビウイルス属	有り	ヒト	カによる媒介	世界の熱帯・亜熱帯地域	ウイルス性髄膜炎・脳炎		無	無			可	Vero細胞	超低温保存	マーモセット	
ダニ脳炎ウイルス	フラビウイルス科フラビウイルス属	有り	ヒト, げっ歯類	ダニによる媒介	ヨーロッパ・中央アジア・東アジア	ウイルス性髄膜炎・脳炎		有り	無			可	Vero細胞	超低温保存	マウス	
風疹ウイルス	トガウイルス科リビウイルス属	有り	ヒト	飛沫感染, 接触感染	全世界	先天性風疹症候群(髄膜脳炎)		有り	無			可	Vero細胞, RK-13	超低温保存		

西部ウマ脳炎ウイルス	トガウイルス科トガウイルス属	有り	ヒト, ウマ	カによる媒介	北アメリカ	ウイルス性髄膜炎・脳炎	無	無	有り	可	Vero細胞, 乳飲みマウス	超低温保存	
チクングニアウイルス	トガウイルス科トガウイルス属	有り	ヒト・サル・げっ歯類・翼手類	カによる媒介	アフリカ, 南アジア, 東南アジア	ウイルス性髄膜炎・脳炎	有り	無	有り	可	Vero細胞, 乳飲みマウス	超低温保存	
東部ウマ脳炎ウイルス	トガウイルス科トガウイルス属	有り	ヒト, ウマ	カによる媒介	北アメリカ	ウイルス性髄膜炎・脳炎	無	無	有り	可	Vero細胞, 乳飲みマウス	超低温保存	
ベネズエラウマ脳炎ウイルス	トガウイルス科トガウイルス属	有り	ヒト, ウマ	カによる媒介	南アメリカ	ウイルス性髄膜炎・脳炎	有り	無	有り	可	Vero細胞, 乳飲みマウス	超低温保存	
ポリオウイルス	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属	有り	ヒト	糞口感染	ナイジェリア, インド, パキスタン, アフガニ	急性弛緩性麻痺	有り	無		可	HeLa細胞	超低温保存	PVR-Tgマウス
エンテロウイルス	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属	有り	ヒト	糞口感染	全世界	ウイルス性髄膜炎・脳炎, 急性脳症, 急性弛緩性麻痺	無	無		可	Vero細胞, HEL細胞, 乳飲みマウス	超低温保存	マウス, 乳飲みマウス
コクサッキーウイルスA群	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属	有り	ヒト	糞口感染	全世界	ウイルス性髄膜炎・脳炎	無	無		可	Vero細胞, HEL細胞, 乳飲みマウス	超低温保存	乳飲みマウス
ライノウイルス	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属	有り	ヒト	糞口感染	全世界	ウイルス性髄膜炎	無	無		可	HEF細胞, MRC-5細胞	超低温保存	
エコーウイルス	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属	有り	ヒト	糞口感染	全世界	ウイルス性髄膜炎	無	無		可	Vero細胞, CaCo-2細胞	超低温保存	
JCウイルス	ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属	有り	ヒト	尿	全世界	進行性多巣性白質脳症	無	無		可	Cos-7細胞	超低温保存	
単純ヘルペスウイルス1型	ヘルペスウイルス科単純ウイルス属	有り	ヒト		全世界	ウイルス性髄膜炎・脳炎	無	有り		可	HEL細胞	超低温保存	マウス
単純ヘルペスウイルス2型	ヘルペスウイルス科単純ウイルス属	有り	ヒト		全世界	ウイルス性髄膜炎・脳炎	無	有り		可	HEL細胞	超低温保存	マウス
水痘-帯状疱疹ウイルス	ヘルペスウイルス科水痘ウイルス属	有り	ヒト		全世界	ウイルス性髄膜炎, 帯状疱疹後神経痛	有り	有り		可	HEL細胞	超低温保存	
EBウイルス	ヘルペスウイルス科リンフォクリプトウイルス属	有り	ヒト				無			可	B細胞, B95-8細胞	超低温保存	
サイトメガロウイルス	ヘルペスウイルス科サイトメガロウイルス属	有り	ヒト	母子感染	全世界	ウイルス性髄膜炎	無			可	HEL細胞	超低温保存	
ヒトヘルペスウイルス6型	ヘルペスウイルス科ロゼオロウイルス属	有り	ヒト		全世界	急性脳症	無			可	臍帯血リンパ球	超低温保存	
アデノウイルス	アデノウイルス科マスタアデノウイルス属	有り	ヒト	糞口感染, 飛沫感染, 接触感染	全世界	脳症	無	無		可	HeLa細胞	超低温保存	マウス

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)

出血熱等ヒトに致死的な病気を引き起こす新興ウイルスのリスク評価に関する研究

研究分担者	福士秀悦	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究協力者	福間藍子	国立感染症研究所ウイルス第一部
	吉河智城	国立感染症研究所ウイルス第一部
	谷英樹	国立感染症研究所ウイルス第一部
	下島昌幸	国立感染症研究所ウイルス第一部

研究要旨:重症熱性血小板減少症候群(SFTS)は2011年に中国で同定されたブニヤウイルス科フレボウイルス属のSFTSウイルス(SFTSV)によるダニ媒介性感染症である。2013年には我が国および、韓国でもSFTS症例が報告された。一方、米国では2012年に2名のSFTS様疾患の症状を示す患者からSFTSVに近縁なハートランドウイルスが分離された。これらのウイルスは、1970年代からアジア、アフリカ、ヨーロッパ等でダニから分離されているバンジャウイルスグループに遺伝子学的、血清学的に類似している。本研究では、SFTSV および近縁なフレボウイルスであるハートランドウイルス、Bhanja グループウイルス等のウイルスのヒトへの感染性、感染経路、臨床像、自然宿主の解明の有無などについて情報収集を行った。また、SFTSV と近縁なウイルスを区別する検出技術を開発するため、SFTSV に対するモノクローナル抗体を作製し、その性状を解析した。

A. 研究目的

重症熱性血小板減少症候群(SFTS)は2011年に中国で同定されたブニヤウイルス科フレボウイルス属のSFTSウイルス(SFTSV)によるダニ媒介性感染症で、我が国においても少なくとも2005年からSFTS患者が発生し、2013年も新たに患者

が発生している。また、後方視的研究から、韓国でもSFTS症例が2012年に発生していたことが報告されている。一方、米国では2012年に2名のSFTS様疾患の症状を示す患者からフレボウイルス属のハートランドウイルスが分離されている。これらのウイルスは、1970年代からアジア、アフリ

カ,ヨーロッパ等でダニから分離されているバンジャウイルスグループに遺伝子学的に類似しており,血清学的にも交差する.さらに最近,インドのルーセットオオコウモリから SFTSV に近縁なウイルス(Maloor ウイルス)が分離された. SFTSV はヒトに致死的な病気を引き起こす新興ウイルスであるが,これに近縁なフレボウイルスが中国,韓国,日本,米国のみならず世界中に存在する可能性を示唆される.今後,新種のフレボウイルスによる新興ウイルス感染症が発生する可能性があることから,これらのウイルスの性状,ヒトへの感染経路,臨床症状等について情報を収集し,ウイルスの侵入に対するバイオセーフティ,バイオセキュリティシステムを整備しておく必要がある.本研究では,我が国および韓国において新たに明らかになった SFTS 症例の病態およびウイルスの性状に関する情報収集を進めるとともに, SFTSV に近縁なフレボウイルスであるハートランドウイルス, Bhanja グループウイルスおよび,インドのルーセットオオコウモリから分離された Maloor ウイルスに関し,文献,資料,国際会議等を通じて,これらのウイルスのヒトへの感染性,感染経路,臨床像,自然宿主の解明の有無などについて情報収集を行った.また, SFTSV と近縁なウイルスを区別する検出技術を開発するため, SFTSV に対するモノクローナル抗体を作製し,その性状を解析した.

B. 研究方法

- (1) 文献検索,学会,国際会議等に参加し, SFTSV および,近縁なフレボウイルスであるハートランドウイルス, Bhanja グループウイルス, Maloor ウイルスに関しウイルスの性状と感染リスクに関する情報収集を行った.
- (2) SFTSV の NP および精製 SFTSV をマウスに免疫し,モノクローナル抗体(mAb)を作製した.

ELISA 及び蛍光抗体法で mAb の特異性を解析した.

C. 研究結果

各病原体のリスク解析の結果を表に示す.

1) 日本で確認された SFTS 症例について(後方視的解析)

2012 年の山口県における日本国内初の SFTS 患者確認を受けて,2013年1月30日の厚生労働省健康局結核感染症課長通知で, SFTS 症例定義に合致する患者に関して,地方自治体を通じて全国の医療機関に情報提供の依頼がなされた.国立感染症研究所において,全国から寄せられた検体の遺伝子検査および抗体検査が実施された.2013年3月末日まで,症例定義に合致する疑い患者の内,11人(山口県の SFTS と初めて診断された患者を含む)が SFTS と診断された.内6名が死亡,他5名は後遺症なく回復した.男性が8名,女性が3名で,すべて50歳以上であった.患者が確認された都道府県は長崎県(3名),広島県(1名),山口県(1名),愛媛県(2名),高知県(1名),佐賀県(2名),宮崎県(1名)である.2名は2005年,1名は2006年,1名は2010年,7名は2012年の発症であった.発症前のダニ咬傷が2名で確認された.すべての患者において,発症初期から発熱,頭痛,嘔吐,下痢,食欲不振などの消化器症状が現れた.また,構音障害,方向感覚の失調,せん妄といった意識レベル低下を伴う意識障害が認められた.検査所見では全ての患者で顕著な血小板減少と白血球減少が確認され,AST,ALT,LDHの上昇も見られた.PT,APTT,FDP,fibrinogen,D-dimer といった血液凝固の検査所見についても異常が見られた.なお,骨髄検査が行われた全ての患者で,血球貪食像が認められた.以上の知見は,中

国での報告と非常によく似ていた。国内患者より得られた SFTSV の遺伝子配列は中国の SFTSV とは異なっていた。このことより、最近、ウイルスが中国から日本へ伝播したのではなく、むしろ、以前より土着の SFTSV として日本の自然界に存在していると考えられた。

2) 韓国における SFTS 症例

韓国春川市在住の 63 歳女性。2012 年 8 月 3 日に発熱により病院を受診。発熱の 2 週間前、農作業中に首に昆虫による咬傷があったとの報告。発病 3 日目から下痢症状がみられ、4 日目以降、血小板減少、リンパ球減少、頸部リンパ節の肥大と壊死が記録されている。その後、病状悪化のため、ソウル大学病院に転院した。検査所見では、汎血球減少、肝酵素高値、フィブリノーゲン減少、蛋白尿がみられた。胸部レントゲンで両側肺血管紋理増加を認め、BNP が高値であったことから心不全と診断された。発病 8 日目に言語障害が認められたが、骨髄検査、脳の画像検査では異常が認められなかった。9 日目には腎機能代替療法が施されたが、10 日目に多臓器不全により死亡した。抗ウイルス剤、免疫抑制薬、免疫グロブリン製剤による治療はなされなかった。7 ヶ月後、患者の血清からウイルス分離が行われ、SFTSV が検出された。この症例は韓国において後方視的に確認された最初の SFTS 症例である。その後、SFTS 確定診断例が相次いで報告されている。韓国 CDC の報告では 2011-2012 年に韓国で採取されたフタトゲチマダニから SFTSV が検出されている。

3) SFTSV に近縁なフレボウイルスについて

a) 米国で報告されたハートランドウイルス

2009 年ミズーリ州北西部の別々の農場で働く 57 歳と 67 歳の 2 人の男性が発熱、倦怠感、下痢症状を呈し、検査所見で血小板減少、白血球減少がみられた。記憶障害、食欲衰

退がしばらく続いたが、その後ゆっくり回復した。急性期患者血液から SFTSV に近縁なハートランドウイルスが分離された。患者はダニによる咬傷があった。ミズーリ州で最も多く生息するダニはローンスタダニであり、このダニがウイルスを保有している可能性がある。しかし、現在までのところ、このダニからハートランドウイルスは検出されていない。

b) Bhanja グループウイルス

Bhanja ウイルス (BHAV), Palma (PALV), Forecariah (FORV) は 1970 年代以降、インド、アフリカ、ヨーロッパでダニから分離された。血清学的、遺伝学的に近縁なことから、これらのウイルスは Bhanja グループウイルスと呼ばれている。また、1967 年に米国ケンタッキー州でローンスタダニから分離されたローンスタウイルス (LSV) も、遺伝学系統樹上、このグループに属す。これまで、BHAV の自然感染により脳炎症状を呈した 1 例、実験室感染 3 例 (うち熱、頭痛など軽度の症状 2 例、1 例は無症候) が報告されている。最初の実験室感染例が感染した研究者により、詳細に報告されている。この研究者 (CHC) は Ft. Collins 研究所で BHAV の細胞培養、suckling マウスを使った継代、界面活性剤による不活化、CF, HI, 中和試験等を行っていた。マウスへの実験初日から 34 日後、筋肉痛、頭痛、軽度の羞明が現れ、研究所で医師の診察を受けた。発病初日に採取した血清を suckling マウス 14 匹に接種したところ、すべての個体に運動失調、摂食障害等が認められ、2 匹が死亡した。血清から分離されたウイルスは、研究者が実験に用いていた BAHV と血清学的に同一であることが確認された。

c) Malsoor ウイルス

インド西海岸沿いにある西ガーツ山脈(標高平均 1353m)で捕獲されたルーセットオオコウモリの脾臓および肝臓のホモジネートを Vero E6 細胞に接種したところ細胞変性効果(CPE)が観察された。電子顕微鏡により、培養細胞中にブニヤウイルス科に特徴的な粒子が認められた。フレボウイルス属を網羅的に検出する PCR primer によりウイルス遺伝子が増幅された。遺伝子配列解析からこのウイルスは新種のフレボウイルスであることが明らかとなり、Malsoor ウイルスと命名された。分子系統解析によりフレボウイルスのなかでも SFTSV, BHAV および PALV と同じグループに属することが明らかになった。Malsoor ウイルスは Vero E6 細胞以外に BHK-21, Rhabdomyosarcoma (RD), Porcine stable kidney(PS), Vero CCL81 細胞で CPE を起こした。一方、蚊由来 C6/36 およびコウモリ由来 Pipistrellus bat 細胞には感染しなかった。

4) SFTSV に対する mAb の作製

新興ウイルスのリスク評価を確立するためにはウイルスを検出するためのツールを開発し、これをもちいた特異的抗原/抗体検出法により、ウイルスの性状に関し詳細な科学的エビデンスを得る必要がある。本研究では SFTSV の NP および精製 SFTSV をマウスに免疫し、モノクローナル抗体を作製した。ELISA で mAb 9D3 および 2D11 は SFTSV 感染細胞に特異的に反応した(図)。また、蛍光抗体法により mAb 9D3 および 2D11 は他のブニヤウイルス(クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、リフトバレー熱ウイルス、ハンタウイルス)には反応せず、SFTSV にのみ特異的に反応した(結果は示さず)。

D. 考察

本研究は、ヒトに重篤な疾患を引き起こす新興感染症である SFTSV について、日本および韓国の症例の詳細な情報収集を行った。臨床的な特徴は日本と韓国の症例は類似していた。しかし SFTSV は臨床症状のみでは診断が困難である。このため、PCR、ウイルス分離、抗体検査等の実験室診断が不可欠である。ウイルスの感染リスクを明らかにするためにはダニの広範な調査、ヒトの抗体保有調査が必要である。遺伝子学的な解析から、日本における SFTSV は、最近、中国から入ってきたのではなく以前より土着の SFTSV として日本の自然界に存在していると考えられた。韓国の SFTSV は遺伝子配列が一部しか明らかになっていない。このため、今後の韓国における SFTSV の遺伝子配列の集積とその解析が待たれる。

ダニ媒介性の SFTSV に近縁なフレボウイルスは世界中に分布すると考えられる。本研究では、これらのウイルスの性状について情報収集を行った。SFTSV およびハートランドウイルス以外はヒトに重篤な病気を引き起こすとは考えられていない(Malsoor ウイルスについては不明)。Ft. Collins 研究所での BHAV の実験室内感染例は軽症であったが、感染経路が明確ではない。BHAV 動物実験を行う際のリスク評価が慎重に行われなければならない。

本研究で得られた mAb 9D3 および 2D11 は SFTSV に特異的であることから、SFTSV の疫学調査に有用なツールであると考えられる。今後、ダニ媒介性の新種のフレボウイルスによる新興感染症が発生する可能性があることから、自然界におけるフレボウイルスの広範な調査と、これらのウイルスの性状、ヒトへの感染経路、臨床症状等についてさらに情報収集をすすめて、得られた知見をもとに、ダニ媒介性フレボウイルスの侵入に対するバイオセーフティ、バイオセキュリティシ

システムを整備しておく必要がある。

E. 結論

- 1) 日本および韓国における SFTS 症例の詳細について情報収集を行った。
- 2) SFTSV に近縁なウイルスの性状について情報収集を行った。
- 3) SFTSV に特異的な mAb の作製とその性状を明らかにした。
- 4) ダニ媒介性の新種のフレボウイルスによる新興感染症が発生する可能性があることから、自然界におけるフレボウイルスの広範な調査と、これらのウイルスの性状、ヒトへの感染経路、臨床症状等についてさらに情報収集を進める必要がある。

F. 健康危険情報

日本においても致死率の高い SFTS の流行が確認された。

G. 研究発表

1 論文発表

- 1) Sakai K, Yoshikawa T, Seki F, Fukushi S, Tahara M, Nagata N, Ami Y, Mizutani T, Kurane I, Yamaguchi R, Hasegawa H, Saijo M, Komase K, Morikawa S, Takeda M. Canine distemper virus associated with a lethal outbreak in monkeys can readily adapt to use human receptors. *J Virol* 87(12):7170-7175. 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. *J Infect Dis* 209:816-827, 2014

- 3) 下島昌幸, 福土秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 森川茂, 西條政幸. 日本における重症熱性血小板減少症候群 ウイルス 63(1) 7-12. 2013
- 4) 福土秀悦, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群 皮膚病診療 35(9) 822-826. 2013

2. 学会発表

- 1) 吉河智城, 福土秀悦, 谷英樹, 宇田晶彦, 谷口怜, 福間藍子, 前田健, 高橋徹, 森川茂, 下島昌幸, 西條政幸 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の確定診断に使用されるコンベンショナル PCR の評価, 及びリアルタイム定量 PCR 戸の比較 第 61 回日本ウイルス学会 学術集会, 2013 年 11 月 10 日から 12 日, 神戸
- 2) 福間藍子, 福土秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 谷口怜, 下島昌幸, 森川茂, 前田健, 西條政幸 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の血清学的診断法の開発 第 61 回日本ウイルス学会 学術集会, 2013 年 11 月 10 日から 12 日, 神戸
- 3) 長谷川秀樹, 亀井敏昭, 高橋徹, 鈴木忠樹, 片野晴隆, 中島典子, 福土秀悦, 下島昌幸, 前田健, 水谷哲也, 森川茂, 西條政幸 日本国内で発生した重症熱性血小板減少症候群の 1 剖検例 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10 日から 12 日, 神戸

- 4) 西條政幸, 高橋徹, 前田健, 水谷哲也, 大松勉, 吉河智城, 谷英樹, 福土秀悦, 下島昌幸, 福間藍子, 緒方もも子, 鈴木忠樹, 中島典子, 片野晴隆, 永田典代, 長谷川秀樹, 山岸拓也, 倉根一郎, 森川茂. 後方視的に重症熱性血小板減少症候群と診断された 11 名のウイルス学的・臨床的・疫学的研究 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10 日から 12 日, 神戸
- 5) 森川茂, 木村昌伸, 福土秀悦, 福間藍子, 加来義浩, 朴ウンシル, 谷英樹, 吉河智城, 井上智, 今岡浩一, 下島昌幸, 西條政幸, 前田健. SFTS ウイルス抗体陽性動物の調査 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10 日から 12 日, 神戸
- 6) 谷口怜, 福土秀悦, Masangkay Joseoh, 渡辺俊平, 大松勉, 下田宙, 前田健, 福間藍子, 吉河智城, 谷英樹, 下島昌幸, 西條政幸, 明石博臣, 吉川泰弘, 久和茂, 森川茂. フィリピンのコウモリからの重症熱性血小板減少症候群ウイルスに反応する抗体の検出 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10 日から 12 日, 神戸
- 7) 宇田晶彦, 福土秀悦, 加来義浩, 吉河智城, 下島昌幸, 新倉綾, 井上智, 安藤秀二, 前田健, 西條政幸, 森川茂. マダニからの SFTS ウイルス遺伝子の検出 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10 日から 12 日, 神戸
- 8) 下島昌幸, 福土秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 福間藍子, 谷口怜, 前田健, 高橋徹, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群ウイルスに対する ribavirin の in vitro 増殖抑制効果 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10 日から 12 日, 神戸
- 9) 新倉綾, 福土秀悦, 森川茂, 山田靖子. リフトバレー熱ウイルス L 蛋白のポリメラーゼ機能における C 末端領域の重要性 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10 日から 12 日, 神戸
- 10) 福土秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 谷口怜, 福間藍子, 緒方もも子, 下島昌幸, 森川茂, 西條政幸. ナイジェリアにおけるリフトバレー熱の血清疫学 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10 日から 12 日, 神戸
- 11) 谷英樹, 下島昌幸, 福間藍子, 谷口怜, 吉河智城, 福土秀悦, 森川茂, 前田健, 高橋徹, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス GP を外套したシュードタイプ VSV の作製 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10 日から 12 日, 神戸
- 12) 高橋徹, 前田健, 亀井敏昭, 水谷哲也, 下島昌幸, 福土秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 森川茂, 長谷川秀樹, 中島典子, 鈴木忠樹, 永田典代, 片野晴隆, 山岸拓也, 大石和徳, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の日本における初症例. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 2013 年 11 月 10 日から 12 日, 神戸

H 知的財産権の出願・登録状況

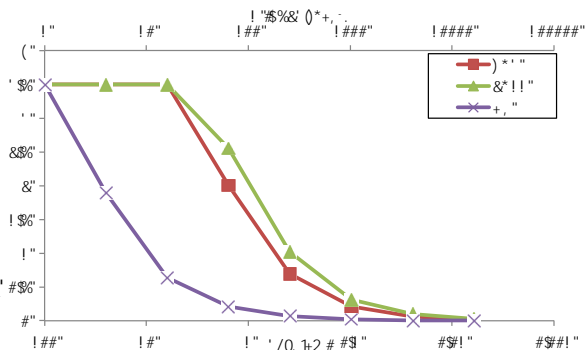
現在出願予定はない。

(表) 病原体のリスク解析

	病原体名	分類(科、属等)	ヒトへの感染性	宿主	ヒトへの感染経路	分布	臨床像	致死率	有効なワクチンの有無	有効な薬剤の有無	実験室感染の有無	院内感染の有無	培養の可否	培養可の場合の培養方法	病原体の保管方法	参考文献
アルボウイルス	SFTSV	ブニヤウイルス科フレボウイルス	有り	ダニ	ダニの刺咬、感染した動物、ヒトの体液等との接触	中国、韓国、日本	熱、血小板減少、全身感染	約10%	無	in vitroではリバビリンが有効	無	中国で報告あり	可	DH82, Vero E6 など	マイナス80°C (BSL3)	①-⑨
アルボウイルス	ハートランドウイルス	ブニヤウイルス科フレボウイルス	有り	ダニ	ダニの可能性大	北米	熱、血小板減少	不明	無	無	無	無	可	DH82, Vero E6	マイナス80°C (BSL3の予定)	⑩, ⑪
アルボウイルス	Bhanjaウイルス	ブニヤウイルス科フレボウイルス	有り	ダニ	ダニ	インド、ヨーロッパ、アフリカ	熱、頭痛 (mild)	不明	無	無	有(マウス感染実験中)	無	可	DH82, Vero E6	マイナス80°C (BSL2)	⑫-⑭
アルボウイルス	ローンスターウイルス	ブニヤウイルス科フレボウイルス	不明	ローンスターダニ(リスについていた)	不明	北米	Southern Tick-borne Rash Illnessの可能性	不明	無	無	無	無	可	HeLa, Vero	マイナス80°C	⑮
不明	Malsoor	ブニヤウイルス科フレボウイルス	不明	ルーセツトオオコウモリから分離	不明	インド	不明	不明	無	無	無	無	可	Vero, BHK21, RD, PS 等	マイナス80°C	⑯

(図) mAbを用いたIgG ELISA (抗原 : SFTSV感染細胞)

.. /012'345647"(8'9!; <=>?'@AB"<; CDEF +, (#G H4'D@ \$
 j . <K"
 " (E' L; M12A=" N /DA'O9A", H46'PQ#\$%F 6O; ; 1&#G H4RS' "
 " " HC <K9!2'3J , H46'PQ#F 'DK9' 'T Q&G H46R"
 " U6E'8AM N /DA'O9A", H46S' "
 " " " !D'8V'3T 8V') * ' ""P! ##12G#\$T CVR'
T 8V'8*!! 'P! ##12G#\$T CVR'
/10X45647'M, 'MW9'D M@ 'P! '3! #G##'VR' #S%
 " U6E'8AM N /DA'O9A", H46S' "
 " " &J>8V'3?U, '710X' . @ 'Y2Z 'P? [¥R'P '3! @##R"
 " 'U6E'8AM N /DA'O9A", H46S("
 " " 8H64"
 " U6E' #T 9" (#%T 'PM: \$) #'1T R"



病原体リスク解析の参考文献

SFTSV

Discovery of severe Fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus strains originating from intragenic recombination. He CQ, Ding NZ. J Virol. 2012 Nov;86(22):12426-30. doi: 10.1128/JVI.01317-12. Epub 2012 Aug 29.

Host cytokine storm is associated with disease severity of severe fever with thrombocytopenia syndrome. Sun Y, Jin C, Zhan F, Wang X, Liang M, Zhang Q, Ding S, Guan X, Huo X, Li C, Qu J, Wang Q, Zhang S, Zhang Y, Wang S, Xu A, Bi Z, Li D. J Infect Dis. 2012 Oct 1;206(7):1085-94. doi: 10.1093/infdis/jis452. Epub 2012 Aug 17.

Clinical progress and risk factors for death in severe fever with thrombocytopenia syndrome patients. Gai ZT, Zhang Y, Liang MF, Jin C, Zhang S, Zhu CB, Li C, Li XY, Zhang QF, Bian PF, Zhang LH, Wang B, Zhou N, Liu JX, Song XG, Xu A, Bi ZQ, Chen SJ, Li DX. J Infect Dis. 2012 Oct 1;206(7):1095-102. doi: 10.1093/infdis/jis472. Epub 2012 Jul 30.

Pathogenesis of emerging severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in C57/BL6 mouse model. Jin C, Liang M, Ning J, Gu W, Jiang H, Wu W, Zhang F, Li C, Zhang Q, Zhu H, Chen T, Han Y, Zhang W, Zhang S, Wang Q, Sun L, Liu Q, Li J, Wang T, Wei Q, Wang S, Deng Y, Qin C, Li D.

Preparation and evaluation of recombinant severe fever with thrombocytopenia syndrome virus nucleocapsid protein for detection of total antibodies in human and animal sera by double-antigen sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. Jiao Y, Zeng X, Guo X, Qi X, Zhang X, Shi Z, Zhou M, Bao C, Zhang W, Xu Y, Wang H. *J Clin Microbiol*. 2012 Feb;50(2):372-7. Epub 2011 Nov 30.

Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through blood contact. Gai Z, Liang M, Zhang Y, Zhang S, Jin C, Wang SW, Sun L, Zhou N, Zhang Q, Sun Y, Ding SJ, Li C, Gu W, Zhang F, Wang Y, Bian P, Li X, Wang Z, Song X, Wang X, Xu A, Bi Z, Chen S, Li D. *Clin Infect Dis*. 2012 Jan 15;54(2):249-52. Epub 2011 Nov 17.

Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, Liu Y, Li JD, Sun YL, Zhang L, Zhang QF, Popov VL, Li C, Qu J, Li Q, Zhang YP, Hai R, Wu W, Wang Q, Zhan FX, Wang XJ, Kan B, Wang SW, Wan KL, Jing HQ, Lu JX, Yin WW, Zhou H, Guan XH, Liu JF, Bi ZQ, Liu GH, Ren J, Wang H, Zhao Z, Song JD, He JR, Wan T, Zhang JS, Fu XP, Sun LN, Dong XP, Feng ZJ, Yang WZ, Hong T, Zhang Y, Walker DH, Wang Y, Li DX. *N Engl J Med*. 2011 Apr 21;364(16):1523-32. Epub 2011 Mar 16.

The First Identification and Retrospective Study of Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome in Japan. 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. *J Infect Dis*. 2013 Dec 12.

Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. Kim KH, Yi J, Kim G, Choi SJ, Jun KI, Kim NH, Choe PG, Kim NJ, Lee JK, Oh MD. *Emerg Infect Dis*. 2013 Nov;19(11):1892-4.

ハートランドウイルス

First detection of heartland virus (Bunyaviridae: Phlebovirus) from field collected arthropods. Savage HM, Godsey MS Jr, Lambert A, Panella NA, Burkhalter KL, Harmon JR, Lash RR, Ashley DC, Nicholson WL. *Am J Trop Med Hyg*. 2013 Sep;89(3):445-52. doi: 10.4269/ajtmh.13-0209. Epub 2013 Jul 22.

A new phlebovirus associated with severe febrile illness in Missouri. McMullan LK, Folk SM, Kelly AJ, MacNeil A, Goldsmith CS, Metcalfe MG, Batten BC, Albariño CG, Zaki SR, Rollin PE, Nicholson WL, Nichol ST. *N Engl J Med.* 2012 Aug 30;367(9):834-41. doi: 10.1056/NEJMoa1203378.

Bhanja ウイルス

Characterization of the Bhanja serogroup viruses (Bunyaviridae): a novel species of the genus Phlebovirus and its relationship with other emerging tick-borne phleboviruses. Matsuno K, Weisend C, Travassos da Rosa AP, Anzick SL, Dahlstrom E, Porcella SF, Dorward DW, Yu XJ, Tesh RB, Ebihara H. *J Virol.* 2013 Apr;87(7):3719-28. doi: 10.1128/JVI.02845-12. Epub 2013 Jan 16.

Isolation of Bhanja virus from ticks in Yugoslavia. Vesenjsek-Hirjan J, Calisher CH, Brudnjak Z, Tovornik D, Skrtic N, Lazuick JS. *Am J Trop Med Hyg.* 1977 Sep;26(5 Pt 1):1003-8.

Human infection with Bhanja virus. Calisher CH, Goodpasture HC. *Am J Trop Med Hyg.* 1975 Nov;24(6 Pt 1):1040-2.

ローンスターウイルス

The genome sequence of Lone Star virus, a highly divergent bunyavirus found in the *Amblyomma americanum* tick. Swee A, Russell BJ, Naccache SN, Kabre B, Veeraraghavan N, Pilgard MA, Johnson BJ, Chiu CY. *PLoS One.* 2013 Apr 29;8(4):e62083.

Malsoor ウイルス

Malsoor virus, a novel bat Phlebovirus is closely related to STFS and Heartland viruses. Mourya DT, Yadav PD, Basu A, Shete A, Patil DY, Zawar D, Majumdar TD, Kokate P, Sarkale P, Raut CG, Jadhav SM. *J Virol.* 2014 Jan 3.

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)

身近に潜む病原微生物(特にマダニ媒介性病原体)に関する研究

研究分担者 前田秋彦

京都産業大学 総合生命科学部 動物生命医科学科

研究協力者 染谷梓

京都産業大学総合生命科学部動物生命医科学科

研究要旨:京都市の自然環境中に生息するマダニが保有する病原微生物を分離・同定し、新種であった場合の病原体としてのカテゴライズやその対策を、シュミレーションすることを目的とした。まず、京都市北区の山間部に生息するマダニの季節消長を観察した。次に、マダニからの微生物の分離を試みたところ、濾過性の、抗生物質耐性で、哺乳類動物細胞に CPE を形成する微生物を分離した。この微生物の、ダニ媒介性の各種病原体に対する PCR(RT-PCR) 検査は全て陰性であった。今後、分離した微生物の種を同定とともに、ヒトや動物への病原性を確認し、検査法を開発することが重要となる。

A. 研究目的

日本の生活環境および自然環境中には、未知の病原体が存在する可能性がある。その中には、ヒトの感染症や人獣共通感染症を引き起こす可能性のある病原体が存在することも考えられる。これらの病原体については、恐らく、日本の病原体カテゴリーとして未分類であると考えられる。本研究では、環境中に生息している蚊やダニなど節足動物が保有する微生物を分離・同定することを目的とする。その中でも、日本での報告がない微生物で、ヒトへ感染性および病原性を有する可能性のある病原微生物に焦点を絞り、同定後のカテゴライズとその対策の構築をシュミレーションすることを目的とする。

B. 研究方法

本年度は、京都市に生息するマダニ種の季節消長を調査するとともに、培養細胞や寒天培地を用いて病原体分離をおこなった。

1) マダニの捕獲

京都市北区の山間部で調査した(図1)。2013年

4月から2014年2月に、毎週1回、60分間の旗振り法により、マダニを捕獲した。捕獲したダニは、形態学的に種を同定した。

2) マダニが保有する微生物の分離培養

6月から7月にかけて捕獲したフタゲチマダニの成虫を、消毒用エタノールに10分間浸し、ダニ表面を消毒した。一頭ずつチューブに入れ、PBS(-)を加えホモゲナイザーでダニを破碎し、マダニ抽出液を作製した。次に、マダニ抽出液をサルの腎細胞である Vero E6 細胞に接種し、抗生物質を含まない培養液を用いて、34℃、5% CO₂ の条件で、1週間培養した。また、抽出液を寒天培地上に塗布し、30℃で培養した。分離された病原体については、各種フラビウイルス種や重症熱性血小板減少症候群ウイルス、日本紅斑熱等に対する PCR あるいは RT-PCR 検査を実施した。

(倫理面からの配慮について)

関係なし

C. 研究結果

1) マダニの季節消長

2013年4月から2014年2月に、毎週1回、マダニを捕獲した。優占種であったチマダニ種 (*Haemophysalis (H.) spp*)の結果を図2に示す。4月から7月は、若ダニが優勢であった(優先種は、*H. longicornis* (フタトゲチマダニ))。成ダニは5月から8月にピークがあり(優先種は *H. longicornis*)、9月半ばから2月まで少数であるが捕獲された。このときの優先種は *H. flava* (キチマダニ)であった。幼ダニは6月半ばから11月半ばまで捕獲された。

2) マダニ抽出液中の微生物分離

7月に捕獲した *H. longicornis* の抽出液を Vero E6 細胞に接種したところ、5日目に細胞変性効果(CPE)が現れた(図3B)。一方、コントロールの Vero E6 細胞にはCPEは認められなかった(図3A)。マダニ抽出液を 0.22 μm のフィルターで濾過し、これを、抗生物質(ストレプトマイシン+ペニシリン、カナマイシン)を添加した培養液中で培養してもCPEが確認された。また、この微生物はハムスター腎細胞である BHK-21 細胞でも、同様な CPE を形成した。PCR あるいは RT-PCR により、これまでに報告されているダニ媒介性病原体の検出を試みたが、全て陰性であった。

寒天培地上にも、少数のコロニーが確認された。

D. 考察

マダニは卵、幼ダニ、若ダニ、成ダニと各ステージを経て成長していく。今回の調査地域である、京都市北区の山間部では、2013年4月の調査開始時点で捕獲されたマダニは、*H. longicornis* の若ダニ種が大多数であった。その後 *H. longicornis* の成ダニが現れ(出現のピークは7月)、産卵後に幼ダニが大多数を占めるようになった(出現のピークは9月)。11月以降、*H. longicornis* の捕獲数は激減し(データは示さず)、*H. flava* が優占種となった。これらの結果から、同一の調査地でも、季節によって捕獲されるマダニ種が異なることが分か

った。春先に優占となる *H. longicornis* の若ダニは、2013年の4月以前に生まれ、幼ダニに成長していたものが次の成長ステージに進んだものと考えられる。しかし、その詳しい経過については不明であり、今後検討する必要がある。

今回、マダニ抽出液から、0.22 μm のフィルターで濾過され、抗生物質耐性で、哺乳類細胞にCPEを形成する微生物を分離できたが、まだ種の同定に至っていない。現在、次世代シーケンズにより、分離微生物の遺伝子配列を解析中である。

マダニ抽出液中に存在し、寒天培地にコロニーを形成した細菌種についても現在解析中である。

今回、分離された微生物が新種であった場合の対策を考えておくことは重要である。種同定後は、病原体として、どのようにカテゴライズするか決定するとともに、ヒトや動物への感染性を確認し、病原体検出(検査)法を開発することが必要となる。

E. 結論

京都市北区の山間部で捕獲したマダニから、濾過性で抗生物質耐性、哺乳類動物細胞にCPEを形成する微生物を分離した。今後は、本微生物を同定し、新種であった場合の対策が必要となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Makino, Y., Suzuki, T., Hasebe, R., Kimura, T., Maeda, A., Takahashi, H., Sawa, H. Establishment of tracking system for West Nile virus entry and evidence of microtubule involvement in particle transport. *Journal of Virological Methods*, 195: 250-257, 2014
- 2) Maeda, A., Maeda, J. Review of diagnostic plaque reduction neutralization tests for flavivirus infection. *Veterinary Journal*. 195: 33-40, 2013
- 3) 染谷梓, 池永充宏, 大西修, Velado Fernandez, Igor, 西野佳以, 前田秋彦. 京都市山科区で駆除されたイノシシに寄生していたマダニ類の解

析 . 京都産業大学総合学術研究所所報
8:57-62, 2013

3) 伊藤亜希, 米島万有子, Igor Velado Fernandez,
福田美樹, 染谷梓, 前田秋彦 . 京都市における
蚊媒介性フラビウイルス媒介蚊の調査 . 第 48 回
日本脳炎ウイルス生態学研究会, 熱海, (2013.
5)

2. 学会発表

- 1) Yonejima, M., Nakaya, T., Nihei, N., Tsuda, Y.,
Koboyashi, M., Watanabe, M. Maeda, A. Effects of
land use pattern on spatial distribution of
host-seeking mosquitoes within urban areas in
Kyoto, Japan. International Geographic Union,
Kyoto Regional Conference, Kyoto, (2013. 08)
- 2) 米島万有子, 前田秋彦, 福田美樹, 伊藤亜希,
Igor Velado Fernandez, 津田良夫, 渡辺護, 中
谷友樹 . 第 65 回日本衛生動物学会, 江別,
(2013. 8)

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

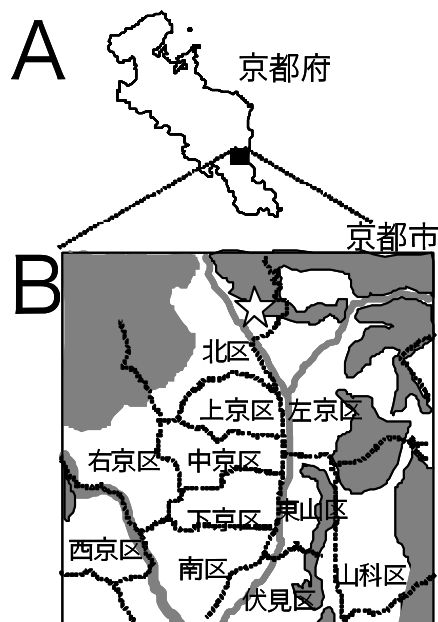


図 1. マダニの調査地 . 2013 年 4 月から 2014 年 2 月に実施したマダニ捕獲調査地, 京都府 (A) 京都市 (B) の地図を示す . B の星印が今回の調査地を示している .

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)

分担研究項目 ヒトに病原性のある呼吸器感染症起因病原体の解析とリスク分類

研究分担者 西村秀一 国立病院機構仙台医療センター臨床研究部ウイルス疾患研究室長

研究要旨: 呼吸器系ウイルス感染症についてのリスク管理に必要な情報を得ることを目的に, 情報収集を行い, さらにそこでは不足している情報の取得のための方法論の確立を目的に, 独自の実験により, 情報収集対象の中での主要な位置を占めるインフルエンザウイルスを対象に, 空中浮遊時ならびに環境表面付着時における気温・湿度と活性保持時間の関係を調べ, また特殊装置あるいは特殊化合物の空中への拡散によるウイルス不活化や殺菌作用を謳う市販製品があるが, 果たしてそれが実生活環境で効果があるのか, 何らかの効果があるとすれば, その効果発揮に必要な条件は何かといった観点で, 実際のウイルス不活化/殺菌作用を検証した.

A. 研究目的

呼吸器系ウイルス感染症についてのリスク管理に必要な, 具体的情報を含む「病原体等のBSL 分類等」の作成を目的とする.

また, そうした呼吸器系の病原体の環境における活性保持あるいは生存と環境条件との関連を研究するシステムの確立も目指した.

験室ならびに関連デバイスをつくり, ある特定の温度・相対湿度条件下でウイルスを含む液滴をネブライザーで飛沫核状態に散布或いは大飛沫中のウイルスの環境表面への付着を想定しガラス等の対象となる板に1 μ l程度の小液滴を滴下し一定に保たれた目的とする温度湿度条件下に目的の時間晒すことが可能となった.

B. 研究方法

1) 情報の収集と整理: 文献収集とその内容の分析ならびに, WHO, CDC の発信する情報およびインターネット情報の定期的チェック.

2) インフルエンザウイルスをモデルとした, 環境中に排出されたウイルスの活性に対する温度・湿度や特殊物質による不活化の真偽についての独自の検討システムを構築した.

2-1) 温度と相対湿度を自由に換えられる環境試

空中浮遊ウイルスを含む飛沫核は, 吸引ポンプで空気を一定量ゼラチンフィルターを通過させることで, 同フィルターで捕捉し, フィルターを培養液で溶かすことで回収し, 回収されたウイルスの活性 MDCK 細胞を用いたプラーク法で測定した. ガラスのスライド上にごく微量の体積(1 μ l)滴下したのち乾燥させたウイルスについては一定量の培養液で洗い流し, その液中のウイルス活性と遺伝子量で代表され

る絶対的ウイルス量の比を求めた。この実験系により、ある特定の温湿度条件に一定の時間晒されたウイルスの活性低下の程度を知ることが可能となった。なお、以上の系のうちスライドグラス滴下実験は、ウイルスのみならず細菌にも応用可能である。

- 2-2) 上記の実験系を用いて、我々はこれまで、特殊イオン等を標榜する何らかの物質を空中に放出することで、ウイルス不活化や殺菌作用を謳う家電製品について検証し、それらが、感染制御が求められる場はもとより一般生活上そうした効果がないことを明らかにしてきたが、今年度は、二酸化塩素を空間に放出することで空中浮遊あるいは環境表面のウイルスの不活化あるいは殺菌を謳う製品について検証を始めた。

(倫理面からの配慮について)

該当なし

C. 研究結果

- 1) 文献的情報収集により、現在の「国立感染症研究所病原体等安全管理規定」に含まれる「病原体等のBSL分類等」に記載されている呼吸器系ウイルス感染症のリスク分類にある感染症について、ヒトへの感染経路や環境中での活性の持続時間等のリスク管理に必要な情報を得た。
- 2) これまで上記の分類表に記載のなかったパルボウイルス科に属するボカウイルス、ピコルナウイルス科に属するヒトラノウイルス C、エンテロウイルス D に属する 68 型、コロナウイルス HKU1 等の呼吸器系ウイルス感染症を洗い出し、これらについてもリスク管理に必要な情報を収集した。

本研究の開始時あたりに中東地域で新たに

出現したコロナウイルス感染症(MERS)ならびに中国で出現したトリ・インフルエンザ(H7N9)についての種々の情報を収集した。

リスク管理にかかわるウイルスそのものの物理的、ウイルス学的性状についての情報は乏しいものの、現時点における公衆衛生にかかわる疫学情報は、比較的充実している。両者ともリザーバーとなる動物種について決定的なものはないが想定はされている。ただし、必ずしもそれらで説明のつかない症例が多いのも事実である。

ヒト-ヒト感染については、前者では家族内での症例の発生のほか、院内感染例も報告されており、飛沫が媒介する感染の広がりが想定されており、症例が発生した場合の医療現場における注意が求められる。後者におけるヒト-ヒト感染については、家族内の複数例の発生の事例もあることでその可能性がとりざたされることもあるが、ほとんどの症例が個発例であり、現在のところそれが起きている可能性は低い。

In vitro でのウイルス解析や動物実験の成績から、ウイルスには十分なヒト-ヒト感染の必要条件がそろっているようにデータが示されている。だが、我々がまだ知らない大規模なヒト-ヒト感染が起きるための十分条件がある可能性の指摘はなされていない。動物実験によって、ウイルスの遺伝子に特定の変異を起こすことで、飛沫感染による水平伝播がしやすくなることが示唆されている。だが、個体と個体とをつなぐ飛沫とその中のウイルスの存在にどのような違いが生じているのか、あるいは実験個体に症状の差があるのかの等の解析は、なされていない。

重症化の因子としては、双方とも小児というよりは高齢者に偏りがあり、基礎疾患を有する

症例に、死亡を含む重症化が多く認められる傾向が強いものの、未だ確定的見解はない。

H7N7 インフルエンザについては抗ウイルス薬による早期治療が考えられるが、薬剤耐性が生じる可能性が危惧されており、実際に変異を導入したウイルスでの動物実験での薬剤無効性も示されている。

- 3) 空中浮遊粒子としてのインフルエンザウイルスは、A 型ウイルスでは我々の実験系でも Harper らが1960年代初頭に行った古典の実験や Shaffer らによ1976年の報告に大筋で同じであった。B 型や C 型ウイルスについても A 型と基本的には同じ傾向を示したが、中湿度における失活の度合いが A 型に比べてやや弱い(抵抗性がある)傾向が認められた。環境表面上のウイルスについても、時間と共にウイルスの失活が認められ、空中浮遊ウイルス同様の湿度と温度に対する傾向が認められた。
- 4) 二酸化塩素を含むゲル基材から生活空間に二酸化塩素を芳香剤のように放出することで生活空間あるいは環境表面のウイルス不活化や殺菌効果を謳う市販製品について、市場最大手の製薬会社 T 薬品の製品 K を対象に、実際の効果を上述の我々の実験系でためしてみた。設置してから2時間で、米国の労働環境基準上限の許容濃度の100ppbを超える空間濃度になり、その際のウイルス不活化は、ある程度あったものの桁が違うほどのものではなく、それも湿度に依存しており、70%RH といった高湿度条件下でのみであり冬の室内環境に相当するような乾燥状態25%RH での効果はほとんどなかった。さらに一般の人が臭気を気にしだすとされる30ppbの濃度にまで下げた実験では、まったく効果がなかった。一方、黄色ブドウ球菌を用いた実験では、上述の100ppb付近の空間濃度であっても殺菌効果は認めら

れなかった。

D. 考察

1. 現在「国立感染症研究所病原体等安全管理規定」に含まれる「病原体等の BSL 分類等」収載されている、あるいは今後収載されるべき呼吸器系ウイルスのさまざまな情報の文献的収集を試みているが、リスク管理上必要と思われる情報が必ずしもそろっているわけではないことが、本事業を遂行している中で、改めて痛感させられた。その問題の解決に安直な道はなく、それらの穴をうめるべく、個々のウイルスについてひとつひとつ地道に実験や疫学的な仕事をしていくほかはない。
2. H7N7 インフルエンザについては、In vitro でのウイルス解析や動物実験の成績から、ウイルスには十分なヒトヒト感染の必要条件がそろっているようにデータが示されて入るものの、現実的にはそれが起きないままに1年が過ぎようとしている。我々がまだ知らない大規模なヒト-ヒト感染が起きるための十分条件が未だ満たされていない可能性がある。動物実験でウイルスの特定の遺伝子変異で飛沫感染による水平伝播がおきやすくなることが示唆されているものの、個体と個体とをつなぐ飛沫とその中のウイルスの存在にどのような違いが生じているのか、あるいは実験個体に症状の差があるのかについての解析は、今後必要であろう。また抗ウイルス薬に薬剤耐性が生じる変異を実際に導入したウイルスでの動物実験での薬剤無効性が示されている点も、現時点では仮定の話であり、また実験個体数に限界があったり、実験成績自体にも若干の疑問が残されていることなど、解決すべき課題があることも指摘したい。

E. 結論

1. リスク管理にかかわる病原体の情報については、欠落しているものが多かった。それらについて一つ一つ必要な情報を得ていく地道な努力が必要で、それには長い時間がかかってもやり遂げるという態度が必要である。それが完成するまでの間は、他のウイルスも含めたさまざまな情報を集め、暫定的なものを作り上げ、活用していく方針で間違いないと思われる。
2. 検証した市販のウイルス不活化や殺菌作用を謳う、新規のゲル状二酸化塩素発生製品に宣伝されているような効果は認められなかった。

F. 健康危険情報

H7N9 インフルエンザや MARS については、本報告書を記載している現在、さしあたり目前に迫った大きな脅威は存在しない。だが、そうとはいえ、危機管理という観点からは、油断することなく本邦での発生時の準備を、水面下で粛々と進めておくべきであろう。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takashita E, Ejima M, Miura M, Ohnishi A, Nishimura H, Odagiri T, Tashiro M. A community cluster of influenza A(H1N1)odm09 virus exhibiting cross-resistance to oseltamivir and peramivir in Japan, November to December 2013. Euro Surveill. 19: pii=20666, 2014
- 2) Nguyen, Abe S, Sun G, Matsuoka A, Nishimura H, Ishihara M, Matsui. Rapid screening for influenza using a multivariable logistic regression model to save labor at a clinic in

Iwaki, Fukushima, Japan. Am J Infect Control, in press

- 3) Nishimura H, Sakata S, Kaga A. A New methodology for studying dynamics of aerosol particles in sneeze and cough using a digital high-vision, high-speed video system and vector analyses. PLoS One 8: e80244, 2013
- 4) Yamaya M, Nishimura H, Nadine LK, Ota C, Kubo H, Nagatomi R. Ambroxol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells Arch. Pharm. Res. Arch Pharm Res, in press
- 5) Yamaya M, Nishimura H, Lusamba Nadine L, Kubo H, Nagatomi R. Tulobuterol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. Physiological Reports 2013 1: e00041, 2013
- 6) Mizuta K, Abiko C, Aoki Y, Ikeda T, Matsuzaki Y, Hongo S, Itagaki T, Katsushima N, Ohmi A, Nishimura H, Ahiko T. Molecular epidemiology of Coxsackievirus A16 strains isolated from children in Yamagata, Japan between 1988 and 2011. Microbiol Immunol 57: 400-405, 2013
- 7) 山口育男, 青山知枝, 山本優, 木下恵子, 伊藤由美, 西村秀一: イムノクロマト法インフルエンザウイルス抗原検出キットBD ベリターシステム Flu における機器判定の感度とその目視判定に対する優越性の検討. 日本臨床微生物学雑誌 23:39-44, 2013

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし

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)

ヒトに病原性のあるズーノーシス起因病原体の解析とリスク分類の研究

研究分担者 奥谷晶子 国立感染症研究所獣医科学部・主任研究官

研究協力者 井上智 国立感染症研究所獣医科学部・室長

研究要旨:細菌性の動物由来感染症(Zoonoses:ズーノーシス)の中でも新興・再興感染症としてヒトに重篤な症状を引き起こす可能性のある疾病の海外および国内での発生状況を継続的に調査することで発生リスクに応じた備えを可能とするための調査を昨年度に引き続いて行った。その結果、発生報告のある細菌性動物由来感染症の数は増加しており、感染源や感染経路の多様化が明らかとなった。また、薬剤耐性菌の発生は家畜衛生においても大きな懸案事項となってきており、公衆衛生と合わせた包括的な発生予防対策を講じる必要があることが示唆された。

A. 研究目的

昨年度に引き続き、海外や国内で発生している細菌性の動物由来感染症の中で、現在あるいは将来においてヒトへの感染・発症リスクが高くなると予想される疾病の発生状況を継続的に調査し、万一の発生に対応するための情報収集システムの構築に必要な基礎データを上積みすることを目的として調査および集計を行った。

ヒトとの接触が近い伴侶動物や家畜から感染しうる細菌性ズーノーシスに焦点を当て、国内および世界においてどのような疾病が、どの程度発生しているか、どのような動物種が関与しているかなどの情報を収集した。本研究の発生動向調査は、PubMed による文献検索および ProMed、OIE の発生報告を精査し、発生報告のある疾患

についてのリスク分類を行った。

B. 研究方法

1) PubMed を用いた文献ベースでの探索。

細菌性ズーノーシスの発生報告を収集するための文献検索は以下のキーワードを組み合わせ合わせて調査集計した。ただし、最近の発生について調査するため、2012 年 10 月から 2013 年 10 月までの文献に限定した。

「zoonoses」「bacterial」「human」「patient」「animal」をキーワードとして、抽出された文献を病原体毎に分類した。ヒトへのリスクが高いと思われる疾病を抽出してリスク分類を行った(表 1)。

2) ProMed や OIE からの報告による発生動向調

査.
OIE の監視伝染病リストに掲載されている炭疽、ブルセラ症、鼻疽、類鼻疽について、2013 年 4 月 1 日から 2013 年 10 月 31 日までの OIE の発生報告書および ProMed による発生動向(発生国、発生動物など)を調査しリスク分類を行った。

C. 研究結果

1). PubMed による文献検索による最近 2 年間の発生疾病で、ヒトへのリスク分類が必要な疾患の解析を行い、表 1 及び表 2 のような結果が得られた。ヒトに近いペット(伴侶動物)や家畜で複数の疾病の発生がみられた。また、薬剤耐性菌の発生も家畜領域で複数報告があった。さらに、食品由来の疾病の報告も以前より増えており、様々な領域において細菌性ズーノーシスの発生動向を注視する必要があると思われた。特にリスク分類が必要と思われた病原体としてクロストリディウム・ディフィシル(嫌気性菌、環境および家畜からの感染報告有り)、大腸菌 O157(家畜由来)、ESBL (ESBL: 基質特異性拡張型 ラクタマーゼ) 産生大腸菌(鶏由来)、リステリア・モノサイトジェネス(食肉由来)、マイコバクテリウム・ボビス(家畜由来)、ストレプトコッカス・スイス(ペット、家畜由来)について検証した(表 2)。

2). ヒトに病原性のある細菌性ズーノーシスの 2013 年 4 月 1 日～10 月 31 日までの「炭疽、ブルセラ症、野兔病、鼻疽、類鼻疽」の発生動向を ProMed メールアラートによる発生報告を集計した。概要は下記の通りであった。なお、調査期間中での上記疾病の日本での発生はなかった。

なお、昨年同様に ProMed によるアラート数は、ProMED , ProMED Anglophone Africa , ProMED Español , ProMED Français , ProMED Mail , ProMED MBDS からの報告集計を合計したものである。

炭疽 anthrax

110 件(のべ 32 ヶ国:昨年度報告より 60 件、4 カ国減)

アゼルバイジャン、アメリカ、アルゼンチン、アルメニア、イギリス、イスラエル、イタリア、インド、インドネシア、ウクライナ、ガーナ、カナダ、キルギスタン、ケニア、ジョージア、セルビア、タジキスタン、タンザニ、デンマーク、ドイツ、ナミビア、ノルウェー、ハンガリー、バングラディシュ、フランス、ブルガリア、ベニン、ペルー、モルドバ、モロッコ、ルーマニア、ロシア

ブルセラ症 brucellosis

16 件(のべ 11 ヶ国:昨年度報告より 18 件、2 カ国減)

アメリカ、オランダ、カザフスタン、クロアチア、シリア、パナマ、フィジー、ベネズエラ、ホンジュラス、メキシコ、ロシア

野兔病 tularemia

5 件(1 ヶ国:昨年度報告より 5 件、3 カ国減)

ロシア

鼻疽 glanders

5 件(1 ヶ国:昨年度報告より 4 件増)

ブラジル

類鼻疽 mellioidosis

3 件(3 ヶ国:昨年度報告より 3 件減)

バングラディシュ、ベルギー、マダガスカル

D. 考察

1). 今回文献報告から抽出された病原体について感染源および感染経路の多様化が進んでいることが示唆された。いくつかの特徴的な点が上げられたので下記に列記する。

● 感染源の多様化:

- 家畜由来. プルセラ属菌, クロストリジウム属菌, 大腸菌 O157, ストレプトコッカス・スイス
- ペット由来. バルトネラ(猫ひっかき病), ストレプトコッカス・カニス
- 食鳥由来. キャンピロバクター・ジェジュニ
- 食肉および環境. リステリア・モノサイトジェネス, サルモネラ, レジオネラなど
- 薬剤耐性菌の出現(特に食鳥肉において):
例: MRSA, 薬剤耐性腸内細菌科, ESBL 産生大腸菌など

● 従来の疾病の重篤化:

例: 牛結核(マイコバクテリウム・ボビス)のヒトへの感染。

家畜由来の感染症に比べると, ペット由来の感染症の啓発活動はこれまであまり重要視されていない分野であるので患者となり得る飼い主のみならず, 治療を行う医師に対しても具体的な症例と共に知識を普及させる活動を行って行く必要があると思われる。

食中毒を含む食品由来の感染症に対する対策は, 従来発生が多くなる初夏から夏にかけて重点的に行われているが, 通年発生するキャンピロバクター属菌によるものや, 冷蔵保存中も菌の増殖がみられるリステリア・モノサイトジェネスによるものの予防対策も行う必要がある。

薬剤耐性菌は家畜衛生および公衆衛生サイドの両方から実態と浸潤状況についての調査が必要であると思われる。また家畜の飼育環境周

辺への曝露状況の実態も調査が必要である。環境, 家畜およびヒトを含む包括的な耐性菌対策を行う仕組みを構築する必要があるのではないかとと思われる。

2). 昨年からの「炭疽, プルセラ症, 野兔病, 鼻疽, 類鼻疽」の発生報告数は全疾患で発生件数および発生国の減少がみられた。家畜衛生の向上といった要因の他に, 報告されないものが多数含まれていることが考えられる。自発的な報告が求められる ProMed 報告システムであるため, Underestimate cases の可能性を常に勘案しておく必要があると思われる。

今後も引き続き, 新興・再興および従来の疾病の重篤化について多様な感染源からの報告を注視していく必要がある。

E. 結論

従来型の細菌性動物由来感染症のみならず, これまであまり対策がとられてこなかった疾患の発生報告が目立つようになってきている。発生数は少ないもののヒトに重篤な症状を示すものも少なからず含まれており, これらの疾患に関する情報を効果的に啓発して行く必要があると思われる。そのためにも発生動向調査を継続していくことは非常に重要である。

また, 現状では, 新興・再興感染症の発生情報を収集する手段として, 1) ProMed によるメールアラートおよび 2) PubMed による文献検索以外には国際的かつ網羅的な検索・調査手段がないため, 情報収集源の開拓と情報利用網の構築が課題である。

F. 健康危険情報

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() Lactamase (ESBL: 基質特異性拡張型 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のリスク
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℃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℃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℃1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

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。

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。

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

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

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,

MLV/MARV-GP について VeroE6, HeLa, SW13 細胞において高いNluc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

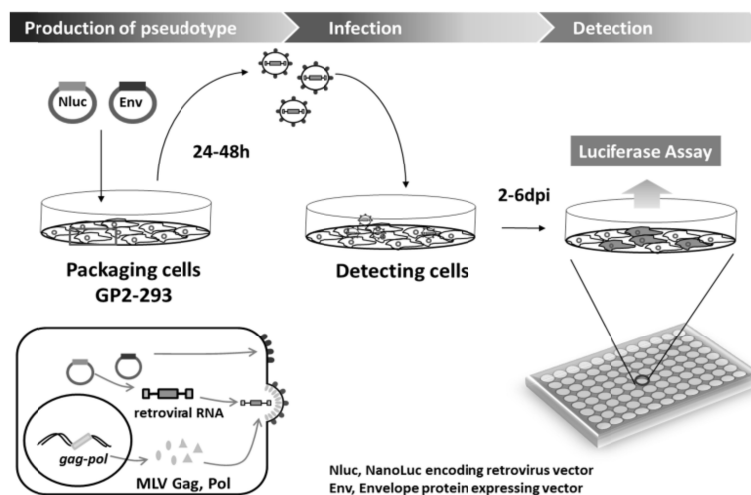


図 1. シュードタイプ MLV によるフィロウイルスの感染性アッセイ。

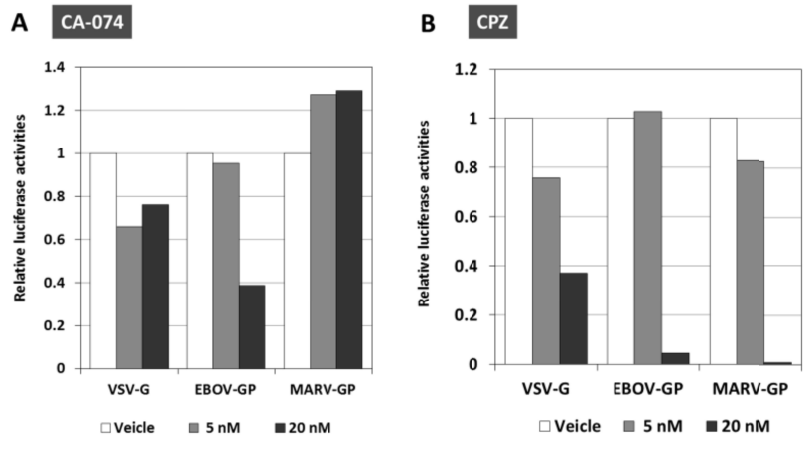


図 2. 薬剤によるGP外套シュードタイプ MLV の感染性への影響.

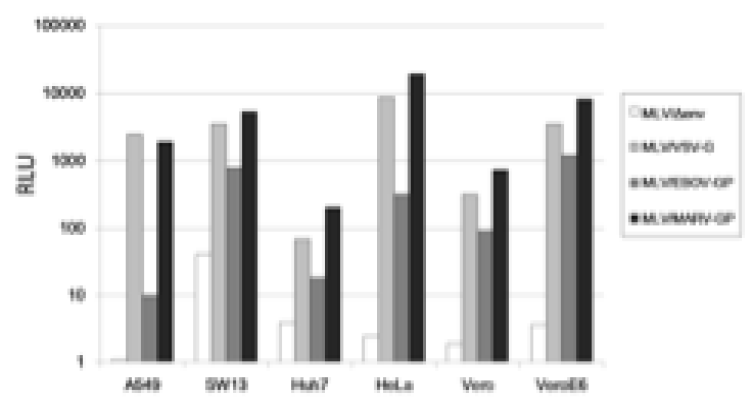


図 3. 各細胞株におけるNluc活性値の比較

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

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

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

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ンアゼ値上昇を認めしたが、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:p11=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:p11=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 Dengue 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こすなど発展してきた。しかし他方で,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が「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で掲載するべきかどうかの議論が米国から提起された。これに関係して国際的には 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 への関心は急きょ高まった。

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

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はいない。

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処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のか , 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とわって

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 に該当するということにはならない。

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、その研究成果の公表において、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、その研究成果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

者だけではなく、研究資金提供者 (Research Funding Agency)、科学雑誌編集者、研究がなされる教育・研究機関の関係者、学会関係者等、多岐にわたる。今後、国内における DURC に関する事項が重要視される傾向に変化がないと考えられることから、研究者自身が DURC に関する認識を高めていくことが求められる。感染研内はもちろんのこと、若手研究者やその卵となる医学 (medical science) やバイオテクノロジー (biotechnology) を学ぶ学生への DURC に関する教育を行う環境を整備すること、それを可能とするバイオセーフティー/バイオセキュリティ/DURC に精通する専門家の育成が喫緊の課題である。

9. DURC と学会等からの行動規範等

日本学術会議は 2005 年日本学術会議 (Science Council of Japan) が制定した「科学者の行動規範」を 2013 年 1 月 15 日に改訂し、その中で DURC に関連して、「科学者は、自らの研究の成果が、科学者自身の意図に反して、破壊的行為に悪用される可能性もあることを認識し、研究の実施、成果の公表にあたっては、社会に許容される適切な手段と方法を選択する。」と、DURC について初めて記載した (<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-s168-1.pdf>)。その議論の過程は、DURC に関する提言 (<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-h166-1.pdf>) として発表している。今後、この提言に基づき、関連学術団体 (学会等) においても、また、大学等の教育研究機関においても、それぞれの立場で DURC に関連するあり方、行動規範

(code of conduct) をまとめる必要が求められる。

10. 国立感染症研究所と DURC

感染研では、プリオン、ウイルス、細菌、真菌、寄生虫およびベクターに関する研究が幅広く行われている。上記した通り、研究課題によっては DURC に全く無関係のものばかりではなく、感染研の研究者は研究者自らが、自分たちが行っている研究が DURC に関連するの、関連すると考えられる可能性がある場合には、その研究成果の発表のあり方等を考えることが求められる。そのためには、新規職員や研究者に実施されているバイオリスク講習会等で DURC に関連する教育も実施される必要があると考えられる。また、感染研では研究資金提供機関として申請される研究課題が DURC に抵触する可能性があるのどうかを判断することも必要となる。職員は、研究課題の価値を DURC の観点からも自己評価する素養を高める必要がある。また、それを大学等の教育・研究機関へも情報提供できるような能力 (capacity) を向上させておくことも必要である。さらに、JJID を発行する感染研では、編集委員会等で発表される論文の DURC に関する policy を明確にする必要が求められる。今後の課題である。

12. おわりに

微生物関連研究は、常に DURC と関連している可能性を秘めている。研究者自ら、常にそのことを念頭において研究する姿勢が求められる。DURC のリスクを低減させるためには研究者の高い見識が求められ、そのためにも日本学術会議や学会等の学術団体から DURC に関する教育・

情報提供が必要である。しかし、日本学術会議が DURC に関連する記事を「科学者の行動規範」に書き加えたのは2013年1月のことで、まだ日が浅い。今後、日本においても研究者をはじめとする関係者に対して DURC に関する適切な情報提供や教育のあり方が議論され、環境が整備されることを期待したい。感染研も DURC 問題においては重要な役割を果たすことが求められるだろう。インターネット・リサーチエンジンが高度に発達した今日においては、情報を秘匿することは難しい。むしろ、DURC に関するリスクを低減するには透明性 (transparency) の向上が重要である。

謝辞

本論文は、厚生労働科学研究補助金「病原体及び毒素の管理システムおよび評価に関する総合的な研究 (H24-Shinko-Ippan-013)」の助成を得て執筆された。

- 1) M. Imai, T. Watanabe, M. Hatta, S.C. Das, M. Ozawa, K. Shinya, G. Zhong, A. Hanson, H. Katsura, S. Watanabe, C. Li, E. Kawakami, S. Yamada, M. Kiso, Y. Suzuki, E.A. Maher, G. Neumann, Y. Kawaoka. "Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets." *Nature*, Vol 486(7403), pp. 420-428, 2012.
- 2) S. Herfst, E.J. Schrauwen, M. Linster, S. Chutinimitkul, E. de Wit, V.J. Munster, E.M. Sorrell, T.M. Bestebroer, D.F. Burke, D.J. Smith, G.F. Rimmelzwaan, A.D. Osterhaus, R.A. Fouchier. "Airborne transmission of influenza

A/H5N1 virus between ferrets." *Science*, Vol 336(6088), pp. 1534-1541, 2012.

- 3) R.J. Jacobson, A.J. Ramsay, C.D. Christensen, S. Beaton, D.F. Hall, I.A. Ramsshaw. "Expression of mouse interleukin-4 by a recombinant ectromelia virus suppresses cytolytic lymphocyte responses and overcomes genetic resistance to mousepox." *J. Virol.*, Vol 75, pp. 1205-1210, 2001.
- 4) M.M. Becker, R.L. Graham, E.F. Donaldson, B. Rockx, A.C. Sims, T. Sheahan, R.J. Pickles, D. Corti, R.E. Johnston, R.S. Baric, M.R. Denison. "Synthetic recombinant bat SARS-like coronavirus is infectious in cultured cells and in mice." *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol 105(50), pp. 19944-9, 2008.
- 5) A. Molla, A.V. Paul, E. Wimmer. "In vitro synthesis of poliovirus." *Dev. Biol. Stand.*, Vol 78, pp. 39-53, 1993.
- 6) N. Nagata, N. Iwata, H. Hasegawa, S. Fukushi, A. Harashima, Y. Sato, M. Saijo, F. Taguchi, S. Morikawa, T. Sata. "Mouse-passaged severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus leads to lethal pulmonary edema and diffuse alveolar damage in adult but not young mice." *Am. J. Pathol.* Vol 72(6), pp. 1625-1637, 2008.
- 7) D. Kaiser, J. Moreno. "Dual-use research: Self-censorship is not enough." *Nature*, Vol 492(7429), pp. 345-347, 2012

表1 .NASBB が提唱している DURC に関連する
研究を評価する criteria

- a) Enhance the harmful consequences of a biological agent or toxin
- b) Disrupt immunity or the effectiveness of an immunization⁵ without clinical and/or agricultural justification
- c) Confer to a biological agent or toxin, resistance to clinically and/or agriculturally useful prophylactic or therapeutic interventions⁶ against that agent or toxin, or

facilitate their ability to evade detection methodologies

- d) Increase the stability, transmissibility, or the ability to disseminate a biological agent or toxin
- e) Alter the host range or tropism of a biological agent or toxin
- f) Enhance the susceptibility of a host population
- g) Generate a novel pathogenic agent or toxin, or reconstitute an eradicated or extinct biological agent

. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Yoshikawa T, Saijo M, Morikawa S	Emergence of Sigh zoonotic orthopox virus infections.	SK	Viral Infections and Global Change	Wiley Blackwell	New Jersey	2014	pp377- 387
<u>安藤秀二</u>	発疹チフス・発疹熱	岡部信彦, 他	感染症予防必携 第3版	日本公衆衛生協会	印刷中		

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saijo M	Dual use research of concern issues in the field of microbiology research in Japan.	Journal of Disaster Research	of 8	693-697	2013
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	of 209	816-827	2014

篠原克明 .	保護具の組み合わせによ って生じるミスマッチとコン パチビリティ ~ 様々なリス クに対応する保護具の選 び方 ~	バイオハザード 59 対策用防護具 セイフティ・ダ イジェスト . (Safety & Health Digest) 社団法 人 日本保安 用品協会 (JSAA)	20-22	2013
Matsutani M, Ogawa M, Takaoka N, Hanaoka N, Toh H, Yamashita A, Oshima K, Hirakawa H, Kuhara S, Suzuki H, Hattori M, Kishimoto T, Ando S, Azuma Y, Shirai M.	Complete genome DNA sequence of the East Asian spotted fever disease agent, <i>Rickettsia japonica</i> .	PLoS One	8(9)	e71861 2013
Ueno K, Okawara A, Yamagoe S, Naka T, Umeyama T, Utena-Abe Y, Tarumoto N, Niimi M, Ohno H, Doe M, Fujiwara N, Kinjo Y, Miyazaki Y.	The mannan of <i>Candida albicans</i> lacking 2-linked oligomannosides increases the production of inflammatory cytokines by dendritic cells.	Medical Mycology	51	385-395 2013
Ohno H, Tanabe K, Umeyama T, Kaneko Y, Yamagoe S, Miyazaki Y.	Application of nested PCR for diagnosis of histoplasmosis.	Journal of Infection and Chemotherapy	19 (5)	999-1003 2013
Kaneko Y, Miyagawa S, Takeda O, Hakariya M, Matsumoto S, Ohno H, Miyazaki Y.	Real-time microscopic observation of <i>Candida</i> biofilm development and effects due to micafungin and fluconazole.	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	57	2226-2230 2013
Okubo Y, Wakayama M, Ohno H, Yamamoto S, Tochigi N, Tanabe K, Kaneko Y, Yamagoe S, Umeyama T, Shinozaki M, Nemoto T, Nakayama H, Sasai D, Ishiwatari T, Shimodaira K, Yamamoto Y, Kamei K, Miyazaki Y, Shibuya K.	Histopathological study of murine pulmonary cryptococcosis induced by <i>Cryptococcus gattii</i> and <i>Cryptococcus neoformans</i> .	Jpn J Infect Dis	66	216-221 2013
Kaneko Y, Fukazawa H, Ohno H, Miyazaki Y.	Combinatory effect of fluconazole and FDA-approved drugs against <i>Candida albicans</i> .	Journal of Infection and Chemotherapy	19 (6)	1141-1145 2013

Okubo Y, Tochigi N, Wakayama M, Nakayama H, T, Shimodaira K, Nemoto T, <u>Ohno H</u> , Kaneko Y, Makimura K, Uchida K, Miyazaki Y, Yamaguchi H and Shibuya K.	How histopathology can contribute to understanding of defense mechanisms against Cryptococci.,	Mediators of Inflammation	2013, volume 2013,	article ID 465319	2013
Norkaew T, <u>Ohno H</u> , Sriburee P, Tanabe K, Tharavichitkul P, Takarn P, Puengchan T, Burmrungsri S, Miyazaki Y.	Detection of environmental sources of Histoplasma capsulatum in Chiang Mai, Thailand by nested PCR.	Mycopathologia	176 (5)	395-402	2013
<u>大野秀明</u> , 金子幸弘, 田辺公一, 梅山隆, 宮崎義繼.	<i>Cryptococcus gattii</i> 感染症 -新興・再興感染症の領域-.	化学療法	29 S-1:	1144-1151	2013
<u>大野秀明</u> .	結核感染症の病態-結核発症の危険因子とは?-.	治療	95 (6)	1159-1163,	2013
<u>大野秀明</u> , 荒岡秀樹, 梅山隆, 金子幸弘, 宮崎義繼.	接合菌症.	臨床検査	58 (1)	97-103	2014
Takayama-Ito M, Nakamichi K, Kinoshita H, Kakiuchi S, Kurane I, Saijo M, <u>Lim CK</u> .	A sensitive in vitro assay for the detection of residual viable rabies virus in inactivated rabies vaccines.	Biologicals	42	42-47	2014
Sakai K, Yoshikawa T, Seki F, <u>Fukushi S</u> , Tahara M, Nagata N, Ami Y, Mizutani T, Kurane I, Yamaguchi R, Hasegawa H, Saijo M, Komase K, Morikawa S, Takeda M.	Canine distemper virus associated with a lethal outbreak in monkeys can readily adapt to use human receptors.	Journal of Virology	87(12)	7170-7175	2013
下島昌幸, <u>福士秀悦</u> , 谷英樹, 吉河智城, 森川茂, 西條政幸.	日本における重症熱性血小板減少症候群	ウイルス	63(1)	7-12	2013
<u>福士秀悦</u> , 西條政幸.	重症熱性血小板減少症候群	皮膚病診療	35(9)	822-826	2013
Makino, Y., Hasebe, R., Maeda, A., Sawa, H.	Establishment of tracking system for West Nile virus entry and evidence of microtubule involvement in particle transport.	Journal of Virological Methods	195	250-257	2014
Maeda, A., Maeda, J.	Review of diagnostic plaque reduction neutralization tests for flavivirus infection.	Veterinary Journal.	195	33-40	2013

<p>梁谷梓, 池永充宏, 大西 修, Velado Fernandez Igor, 西野佳以, 前田秋彦.</p>	<p>京都市山科区で駆除され タイノシシに寄生していた マダニ類の解析.</p>	<p>京都産業大学 総合学術研究 所所報</p>	<p>8</p>	<p>57-62</p>	<p>2013</p>
<p>Takashita E, Ejima M, Miura M, Ohnishi A, Nishimura H, Odagiri T, Tashiro M.</p>	<p>A community cluster of influenza A(H1N1) virus exhibiting cross-resistance to oseltamivir and peramivir in Japan, November to December 2013.</p>	<p>Euro Surveillance</p>	<p>19</p>	<p>pii=20666</p>	<p>2014</p>
<p>Nguyen, Abe S, Sun G, Matsuoka A, Nishimura H, Ishihara M, Matsui.</p>	<p>Rapid screening for influenza using a multivariable logistic regression model to save labor at a clinic in Iwaki, Fukushima, Japan.</p>	<p>American Journal of Infection and Control</p>	<p>in press</p>		
<p>Nishimura H, Sakata S, Kaga A.</p>	<p>A New methodology for studying dynamics of aerosol particles in sneeze and cough using a digital high-vision, high-speed video system and vector analyses.</p>	<p>PLoS One</p>	<p>8</p>	<p>e80244.</p>	<p>2013</p>
<p>Yamaya M, Nishimura H, Nadine LK, Ota C, Kubo H, Nagatomi R.</p>	<p>Ambroxol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells</p>	<p>Archives of Pharmaceutical Research</p>	<p>of in press</p>		
<p>Yamaya M, Nishimura H, Lusamba Nadine L, Kubo H, Nagatomi R:</p>	<p>Tulobuterol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells.</p>	<p>Physiological Reports</p>	<p>1</p>	<p>e00041</p>	<p>2013</p>
<p>Mizuta K, Abiko C, Aoki Y, Ikeda T, Matsuzaki Y, Hongo S, Itagaki T, Katsushima N, Ohmi A, Nishimura H, Ahiko T.</p>	<p>Molecular epidemiology of Coxsackievirus A16 strains and isolated from children in Yamagata, Japan between 1988 and 2011.</p>	<p>Microbiology Immunology</p>	<p>57</p>	<p>400-405</p>	<p>2013</p>
<p>山口育男, 青山知枝, 山本優, 木下恵子, 伊藤由美, 西村秀一</p>	<p>イムノクロマト法インフルエンザウイルス抗原検出キット BD ベリターシステムにおける機器判定の感度とその目視判定に対する優越性の検討.</p>	<p>日本臨床微生物学雑誌</p>	<p>23</p>	<p>39-44</p>	<p>2013</p>

