

厚生労働科学研究委託費

新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

バイオセキュリティの向上に資する基盤的研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 竹内 勤

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業による委託業務として、学校法人聖路加国際大学が実施した平成 26 年度「バイオセキュリティの向上に資する基盤的研究」の成果を取りまとめたものです。

目 次

・ 委託業務成果報告（総括）

バイオセキュリティの向上に資する基盤的研究

竹内勤

・ 委託業務成果報告（業務項目）

1 . 国内外における生物テロ等事例、諸外国の対策等に関する

網羅的な情報収集・分析

竹内 勤

齋藤 智也

（資料1）米国のバイオサーベイランスについて

2 . サーベイランス体制や診断法、治療法等の在り方について調査・分析

竹内 勤

西條 政幸

森川 茂

安田 二郎

高田 礼人

横手 公幸

古田 要介

（資料1）米国のバイオサーベイランス体制

（資料2）米国における対抗医薬品の開発状況

3 . 日米バイオディフェンス研究シンポジウムへの参加

竹内 勤

4 . バイオセキュリティにおいて優先的に開発すべき診断薬や治療薬等に

ついての戦略的提言

竹内 勤

犬塚 隆志

・ 学会発表実績

・ 研究成果の刊行物・印刷物

厚生労働科学研究委託費（感染症実用化研究事業）
委託業務成果報告（総括）

バイオセキュリティの向上に資する基盤的研究

担当責任者 竹内 勤 聖路加国際大学特任教授

研究要旨 生物兵器として使用されうる生物剤に対する診断薬、医薬品について、優先的に開発すべき診断薬・治療薬について検討を行った。文献的検討から、天然痘、炭疽、ウイルス性出血熱（エボラ出血熱ウイルス、マールブルグウイルス、ラッサウイルス）、リシン、ボツリヌス毒素について優先的に開発すべき診断法・治療法を検討すべきとした。これらについて、主に米国の診断法・治療法パイプラインを検討した。また、国内の診断体制、研究開発基盤技術を調査した。また、米国との日米バイオディフェンス研究シンポジウムを開催し、米国の対抗医薬品開発ストラテジーやエボラ出血熱関連ほか BSL 4 施設における研究開発に関する情報を得た。これらの情報を総合し、情勢を踏まえ、国内で優先的に開発すべき診断薬や治療薬等についての戦略的提言を作成した。

業務項目1: 国内外における生物テロ等事例、諸外国の対策等に関する網羅的な情報収集・分析

担当責任者

竹内勤（聖路加国際大学特任教授）
齋藤智也（国立保健医療科学院上席主任研究官）

業務項目2: サーベイランス体制や診断法、治療法等の在り方についての調査・分析

担当責任者

竹内勤（聖路加国際大学特任教授）
西條政幸（国立感染症研究所ウイルス第一部部長）
森川茂（国立感染症研究所獣医科学部長）
安田二郎（長崎大学熱帯医学研究所教授）
高田礼人（北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター教授）
横手公幸（化学及血清療法研究所ワクチン事業部門事業推進部部長）
古田要介（富山化学工業株式会社総合研究所薬理研究部副部長）

業務項目3: 日米バイオディフェンス研究シンポジウムへの参加

担当責任者

竹内勤（聖路加国際大学特任教授）

業務項目4: バイオセキュリティにおいて優先的に開発すべき診断薬や治療薬等についての戦略的提言

担当責任者

竹内勤（聖路加国際大学特任教授）
犬塚隆志（日本薬理評価機構研究統括）

A. 研究目的

生物兵器として使用されうる生物剤は多数存在する。過去に生物兵器として開発されていた微生物は、感染症の発生頻度としては稀な病原体が多く、発生した際に診断に難渋する可能性が高い。また、ワクチンを含む医薬品が存在しないものも多い。これらに対する診断薬、医薬品の商業的開発は困難であることから、国が関与する戦略的な開発が必要と考えられる。本研究は、国内外における生物兵器開発の歴史や未遂を含めた既知の生物テロ等に関する事例、諸外国の対策等に関する網羅的な情報収集・分析を実施した上で、天然痘、ペスト、炭疽及び鼻疽等の生物テロ等で使用されうる危険性が高い病原体に関するサーベイランス体制や、迅速かつ精度の高い診断法や治療法等の在り方や現状のパイプラインについて調査・分析を行い、優先的に開発すべき診断薬や治療薬等を絞り込み、新規の診断薬や治療薬等の開発に繋げることを目的とする。

B. 研究方法

業務項目1～4を総括し、研究会議を開催する等プロジェクトの進捗管理を行うほか、最終成果物の取りまとめを行う。

(倫理面への配慮)

人や動物を対象とする実験やアンケート等を行っておらず、倫理面での配慮を特段必要とする事項は無い。調査の特性上、悪用の恐れがある機微的な情報の公開のあり方には厳重に注意を払う。

C. 研究結果

業務項目1では、国内外の生物テロ事例や対策について文献やデータベース情報をもとに分析を行った。これまでの事例や、国内外のプリペアドネスの状況等を併せて検討した結果、天然痘、炭疽、ウイルス性出血熱(エボラ出血熱ウイルス、マールブルグウイルス、ラッサウイルス)、リシン、ボツリヌス毒素、野兔病について優先的に開発すべき診断法・治療法を検討すべきと考えられた。

業務項目2では、米国のバイオサーベイランス体制について調査を行った。また、業務項目1で得られた優先的に検討すべき病原体・毒素について、診断法、主に米国における対抗医薬品の開発パイプラインの網羅的な調査を行った。そして、日本における生物テロ対策に使用しうる薬剤・ワクチン開発や診断薬開発に向けた国内基盤技術調査として、BSL4病原体代替病原体による感染実験系に関する研究、出血熱ウイルスの阻害薬のスクリーニング手法、iPS細胞を活用したスクリーニング手法の検討を行った。

業務項目3では、2001年の同時多発テロとそれに続く炭疽菌郵送事件以降、生物テロ対抗医薬品の研究開発に多額の資金が投じられてきた米国と、「日米バイオディフェンス研究シンポジウム」を開催し、2014年から西アフリカで流行したエボラ出血熱対策を中心とした政策・研究について意見交換を行った。米国で基礎研究、製品化プロセスおよび包括的な戦略の立案などに携わる関係者から直接最新の知見を得て、意見交換を行い、今後の対抗医薬品開発の開発優先順位や共同研究の可能性を検討するうえでの有用な情報を得た。また、国産抗ウイルス剤のエボラ出血熱に対する臨床研究・基礎研究に関する情報共有は、米国保健福祉省関係者の関心を集め、具体的な研究協力に向けて良好な関係性の構築につながるものとなった。

業務項目4では、業務項目1、2、3による成果を踏まえ、各種情勢を踏まえ、国内で優先的に開発すべき診断薬や治療薬等についての戦略的提言を検討した。

D. 考察

医薬品・ワクチン・診断薬の開発目標が明確化されることで、官民が重点的に投資すべき研究開発領域が明示され、これまで民間の投資意欲が期待できなかった生物テロ対策医薬品等開発への官民の投資が活発化し、必要な医薬品・ワクチン・診断薬の開発が促進されることが期待される。諸外国との連携による効率的な研究開発スキームが構築されることも期待される。これらにより医薬品・ワクチン・診断薬の開発に成功すれば、国民の健康安全保障の確保のみならず、「日本発医薬品」での世界の健康安全保障への貢献となる。提言は以下の通りである。

第一に、生物テロ対策薬剤の開発等としては、他国の開発パイプラインにあり、未承認であってもbest availableとして発生時には使用を検討しうる医薬品・ワクチン(具体的には炭疽菌：(曝露後投与用途としての)ワクチン(AVA)と抗体医薬のRaxibacumabまたは免疫グロブリン、天然痘：Tecovirimat (ST246)と Brincidofovir (CMX001)、ウイルス性出血熱(特にエボラ出血熱)：ZMapp, BCX-4430、ファビピラビル(曝露後予防としての)ChAd3, rVSV-EBOV)について、国内での臨床開発を進めること、あるいはそれを確実に入手可能な準備を行うこと、かつ、事態発生時にそれを臨床研究のフレームワークの中で迅速に実施する体制を準備しておく必要がある。診断薬としてはより患者に近いところで迅速かつ大量にスクリーニングが行える診断法が求められる。

第二に、医薬品・診断薬のパイプライン開発を進める上での研究インフラとして、国内のBSL4研究施設稼働は必須である。稼働までの移行期間においては、海外研究機関との密な研究連携枠組みの構築が不可欠である。また、BSL4病原体代替病原体による実験系の構築が有用である。海外研究機関との連携においては、感染症発生時に臨床研究を行えるよう、海外フィールドでの臨床研究協力を視野に入れた連携体制が有用である。

第三にiPS細胞といった新技術を活用した薬剤開発や診断薬開発手法のバイオセキュリティ分野での応用を検討すべきである、と考えた。

E. 結論

生物兵器として使用されうる生物剤に対する診断薬、医薬品について、優先的に開発すべき診断薬・治療薬について検討を行った。文献的検討から、天然痘、炭疽、ウイルス性

出血熱(エボラ出血熱ウイルス、マールブルグウイルス、ラッサウイルス)、リシン、ボツリヌス毒素について優先的に開発すべき診断法・治療法を検討すべきとした。これらについて、主に米国の診断法・治療法パイプラインを検討した。また、国内の診断体制、研究開発基盤技術を調査した。また、米国との日米バイオディフェンス研究シンポジウムを開催し、米国の対抗医薬品開発ストラテジーやエボラ出血熱関連ほかBSL 4施設における研究開発に関する情報を得た。これらの情報を総合し、情勢を踏まえ、国内で優先的に開発すべき診断薬や治療薬等を示し、関連して整備・検討すべき内容についての戦略的提言が得られた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Saito T, Fukushima K, Umeki K, and Nakajima K. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan and Public Health Communication. *Emerging Infectious Diseases*. 2015; 21(3),487-489.

D. Minh Nguyen, 出口弘、市川学、齋藤智也、藤本修平. An Analysis on Risk of Influenza-Like Illness Infection in a Hospital Using Agent-Based Simulation. 2014;14(3):63-74.

Bukbuk DN, Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, Taniguchi S, Iha K, Fukuma A, Shimojima M, Morikawa S, Saijo M, Kasolo F, Baba SS. Development and validation of serological assays for viral hemorrhagic fevers and determination of the prevalence of Rift Valley fever in Borno State, Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014 Dec;108(12):768-73.

Tani H, Iha K, Shimojima M, Fukushi S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Kawaoka Y, Nakasone N, Ninomiya H, Saijo M, Morikawa S. Analysis of Lujo virus cell entry using pseudotype vesicular stomatitis virus. *J Virol*. 2014 Jul;88(13):7317-30.

Hiroyuki Yokote, Yasuhiko Shinmura, Tomomi Kanehara, Shinichi Maruno, Masahiko Kuranaga, Hajime Matsui and So Hashizume. Safety of attenuated smallpox vaccine LC16m8 in immunodeficient mice. *Clin. Vaccine Immunol*. 2014, 21(9):1261-66

2. 学会発表

齋藤智也. 感染症の国際情報共有と国際保健規則. 第13回日本予防医学リスクマネジメント学会学術総会 2015年3月7日; 東京.

齋藤智也. CBRNテロ対抗医薬品のプリペアドネス. 第20回日本集団災害医学会学術集会. 2015年2月; 東京.

齋藤智也、稲益智子、須藤弘二、加藤真吾. 伊豆大島におけるポストパンデミックシーズン(2010/11)の季節性インフルエンザワクチンの有効性; 第18回日本ワクチン学会学術集会; 2014年12月; 福岡. 第18回日本ワクチン学会学術集会抄録集.

p. 161.

丸野真一、金原知美、新村靖彦、横手公幸、齋藤智也、橋爪壮. 国産第三世代痘そうワクチンLC16m8のWHO推奨. 第18回日本ワクチン学会学術集会 福岡(2014.12)

齋藤智也. 合成生物学とセーフティ・セキュリティ. 新学術合成生物学・WPI地球生命研究所 ワークショップ「合成生物学と社会」. 2014年11月; 東京.

天野修司、齋藤智也. 生物学的脅威に対抗するための医薬品の研究開発: 米国の事例を中心に. シンポジウム5: Neglected Pitfalls in Development of Medical Countermeasures against Infectious Diseases: Resolution by PPP. 2014年11月; 東京. 第55回日本熱帯医学会大会第29回日本国際保健医療学会学術大会2014合同大会プログラム抄録集. p. 58.

齋藤智也、出口弘、加藤真吾、稲益智子、藤本修平、市川学. 伊豆大島におけるパンデミック・ポストパンデミックサーベイランスと公衆衛生対応. 第73回日本公衆衛生学会; 2014年10月; 宇都宮. 第73回日本公衆衛生学会抄録集. p. 532

出口弘、齋藤智也、市川学、藤本修平. 伊豆大島の事例に基づくインフルエンザ感染プロセスと対策のエージェントベースモデル. 第73回日本公衆衛生学会; 2014年10月; 宇都宮. 第73回日本公衆衛生学会抄録集. p. 532.

薛キョウ、DungMinh Nguyen、市川学、出口弘、齋藤智也、藤本修平. 感染症予防分野におけるエージェントベースモデルの活用事例. 第73回日本公衆衛生学会; 2014年10月; 宇都宮. 第73回日本公衆衛生学会抄録集. p. 532.

齋藤智也. 生物兵器の脅威認識. テロ対策特殊装備展. 2014年10月; 東京.

須田遊人，谷英樹，西條政幸，堀本泰介，
下島昌幸．クリミア・コンゴ出血熱ウイルス
の株間でのシュードタイプウイルスを
利用した抗体への反応性の比較．第62回日
本ウイルス学会学術集会，2014年11月，横
浜

T Saito. Challenges in MCM preparedness
for EVD and other occasions in Japan.
2015 US-Japan Annual Medical Biodefense
Research Symposium. 2015年2月．米国ワ
シントンDC.

Yasuda J. Rapid and simple detection of
ebola viruses. 2015 US-Japan Annual
Medical Biodefense Research Symposium.
2015年2月．米国ワシントンDC.

Inutsuka T. HiPSC in vitro assay system
for biosecurity. 2015 US-Japan Annual
Medical Biodefense Research Symposium.

2015年2月．米国ワシントンDC.

Takada A., Yamashita T. R&D efforts with
antibodies for ebola virus disease.

2015 US-Japan Annual Medical Biodefense
Research Symposium. 2015年2月．米国ワ
シントンDC.

G . 知的財産権の出願・登録状況
(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

【健康危険情報】

なし

厚生労働科学研究委託費（感染症実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

国内外における生物テロ等事例、諸外国の対策等に関する網羅的な情報収集・分析

担当責任者 竹内 勤 聖路加国際大学特任教授
齋藤 智也 国立保健医療科学院上席主任研究官

研究要旨 国内外の生物テロ事例や対策について文献やデータベース情報をもとに分析を行った。これまでの事例や、国内外のプリペアドネスの状況等を併せて検討した結果、天然痘、炭疽、ウイルス性出血熱（エボラ出血熱ウイルス、マールブルグウイルス、ラッサウイルス）、リシン、ボツリヌス毒素について優先的に開発すべき診断法・治療法を検討すべきと考えられた。

A．研究目的

生物兵器として使用されうる生物剤は多数存在する。過去に生物兵器として開発されていた微生物は、感染症の発生頻度としては稀な病原体が多く、発生した際に診断に難渋する可能性が高い。また、ワクチンを含む医薬品が存在しないものも多い。これらに対する診断薬、医薬品の商業的開発は困難であることから、国が関与する戦略的な開発が必要と考えられる。

本研究は、国内外における生物テロ等事例、諸外国の対策等に関する情報収集・分析を行う。調査にあたっては、専門書、市場レポート、市販データベース等を活用する。最新の知見を得るため、国際会議や専門学会にも出席する。これらの調査を通じて、優先的に開発すべき診断法や治療法を検討すべき病原体を絞り込むことを目的とする。

B．研究方法

国内外の生物テロ対策に関して、インターネット上のデータベースおよび専門書等文献からの情報収集を行った。主に、生物テロに使われる可能性のある病原体、医薬品等開発すべき病原体として言及されている資料を中心に収集し・分析した。

特に2002年以降の国内外の生物テロ対策に関する情報を網羅的に調査するため、主に以下3点のデータベース及びウェブサイトにおいて、「bioterrorism」等のキーワードを用いて生物テロに関する情報を収集し、収集した事案ごとに、発生状況、被害状況、政府の対応、事後の対策、メディアの報道等を整理した。

(1) Global Terrorism Database (GTD)
<http://www.start.umd.edu/gtd/>

世界のテロリズムに関するオープンデータベースであるグローバルテロリズムデータベース(Global Terrorism Database:GTD)を用いて、発生した生物テロに関して調査を行った。

GTDは、1998年から2013年までのテロ攻撃に関する情報が12万5千件以上含まれている。400万以上のニュース記事と25000のニュースソースから検索されて作成されており、世界的にも最も包括的なデータベースであるといえる。

(2) Global Biodefense(グローバルバイオディフェンス)

<http://globalbiodefense.com/>

世界のバイオセキュリティに関する情報について、以下のような内容について情報収集しているポータルサイトであるグローバルバイオディフェンス(Global Biodefense)を用いて、「bioterrorism」等のキーワードで情報収集を行った。

<対象範囲>

- 生物学的、化学・放射線の脅威のための監視システム
- 医療診断システムとテクノロジー
- 第一応答者と軍のためのコスト効率に優れた検出器
- 迅速かつ高感度な検出のための技術的課題
- マイクロアレイとシーケンシング技術の進歩に除染、回復と修復
- 食品安全、バイオセキュリティと農業防衛

- 個人と集団の保護装置
- 合成生物学と関心のデュアルユース研究
- ポリシー、法律と国際バイオセキュリティの取り組み

(3) ミネソタ大学 Center for Infectious Disease Research and Policy
(<http://www.cidrap.umn.edu/>)

世界の感染症対策に関する情報について、網羅的に収集・提供しているポータルサイト「Center for Infectious Disease Research and Policy」3を用いて、「bioterrorism」等のキーワードで情報収集を行った。

(倫理面への配慮)

人や動物を対象とする実験やアンケート等を行っておらず、倫理面での配慮を特段必要とする事項は無い。調査の特性上、悪用の恐れがある機微的な情報の公開のあり方には厳重に注意を払う。

C. 研究結果

生物テロの過去の事例について

生物テロをどのように定義するかでその歴史的事例をどのようにカウントするかは異なるが、何かしらのイデオロギーを有するグループによる攻撃的な生物剤の使用として考えれば、Carusによれば(Carus WS. 1998, revised in Feb 2001)テロリストグループが生物剤を所有したことが明白な事例は8例しかない。そのうち5グループが生物剤を使用、または使用を試みていることが明らかである。人的被害が出た事例は知られている限りでは1984年のRajneeshees教団による1事例のみである。

(Rajneeshees教団による生物テロの概要)

1984年にオレゴン州ダラスで選挙妨害のために新興宗教集団Rajneesheesが10軒のレストランのサラダバーで故意に食事にネズミチフス菌 *S. typhimurium*を混入し、患者751人が発症し45人が入院した。同集団による意図的な混入による被害であることが確認されたのは1年後の事だった。

人的被害は報告されていないものの、オウム真理教による意図的な生物剤散布は複数回試みられており、特筆すべき事例である。

(オウム真理教による生物剤散布の概要)

オウム真理教についてはボツリヌス菌と

炭疽菌の大量培養と散布を行った事例が知られている。前者は毒素を含む数百トンの培地を製造し、東京で20~40回の放出を行ったものの、失敗し気づかれることもなかった。後者についても炭疽菌を含む培地を10~20トン製造し、東京でおそらく10~20回の放出を行ったとされているが、被害者は出ていない。

Carusによるワーキングペーパーは1900年以降の生物剤の不法な使用をまとめたもので、1998年8月に出版され、2001年2月に再編が行われたものである。それ以後の事象を見れば、2001年の米国炭疽菌郵送テロ事件が加わることが明らかである。

(米国炭疽菌郵送テロ事件の概要)

2001年9月から10月にかけて、米国でマスメディアや上院議員事務所に炭疽菌が封入された封筒7通が送付され、炭疽菌の感染により22名が感染・発症、うち5名が肺炭疽を発症し死亡した。米国陸軍感染症研究所(USAMRIID)のブルース・アービン氏の単独犯行とされているが、容疑者死亡により捜査が終了した。

今回のデータベース調査では、その後テロリストグループによる使用として追加すべきと考えられる事例を検討した。2002年以降発生した生物テロについて、情報収集した結果を表1に整理した。用いられる病原体としてはリシンが多く、方法としてはすべてが郵送による攻撃であった。しかしながら被害者の発生はいずれも見られなかった。そのほか、別添1に示すとおり、主に米国政府のバイオセキュリティに関する方策、各種ガイドラインの策定等の情報が収集されたが、表1で整理した以外の生物テロ事案の情報は得られなかった。上記の調査により2002年以降発生した生物テロについての発生状況、場所、被害状況、報道等について、別添2に整理した。

表1 2002年以降に発生した生物テロの事例

事例 No	発生日時	発生国・都市	病原体	方法	加害者	攻撃対象	死亡者	負傷者
1	2013年 5月20日	米国 ニューヨーク	リシン (確定)	郵送	個人	政府 (大統領)	0人	0人
2	2013年 5月20日	米国 ワシントン	リシン (確定)	郵送	個人	政府 (NY市長)	0人	0人
3	2013年 5月20日	米国 ワシントン	リシン (確定)	郵送	個人	行政 (NY市局長)	0人	0人
4	2011年 10月20日	パキスタン イスラマバード	炭疽菌 (確定)	郵送	不明	政府 (首相)	0人	0人
5	2010年 11月16日	米国 ロサンゼルス	エイズ	郵送	動物愛 護団体	教育機関 (大学)	0人	0人
6	2005年 3月14日	米国 アーリントン	炭疽菌 (確定)	郵送	不明	政府(ペンタゴ ンの郵便施設)	0人	0人
7	2004年 2月2日	米国 ワシントン	リシン (確定)	郵送	不明	政府 (上院議員)	0人	0人
8	2003年 11月12日	米国 ワシントン	リシン (確定)	郵送	不明	政府 (ホワイトハウス)	0人	0人
9	2003年 10月15日	米国 グリーンビル	リシン (確定)	郵送	不明	政府 (米国運輸省)	0人	0人

国内外の対策について

< 国内の対策 >

国内における生物テロに使用される可能性のある病原体に関して、あるいは必要薬剤・ワクチン等について言及が確認される公開文書には以下のものがあった。

- 「生物兵器への対処に関する懇談会報告書 平成13年4月11日」
(<http://www.mod.go.jp/j/approach/agenda/meeting/seibutu/houkoku/hou02.html>)
想定すべき生物剤として米国公刊資料等から細菌6種、リケッチア1種、ウイルス3種(出血熱ウイルス群含む)、毒素3種を挙げている。中でも、「使用される可能性が高く、エアロゾルで散布され、致死率が高いなど、使用されたときの影響が大きいと考えられる天然痘ウイルス、炭疽菌に対しては、早急な取組が望まれる」と言及している。
- 「生物兵器テロの可能性が高い感染症について 平成13年10月15日 厚生労働省」
(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/0110/h1015-4.html>)
生物兵器テロとして用いられる可能性が高い4種類の病原体・毒素として、炭疽・天然痘・ペスト・ポツリヌス毒素を挙げて疾病の概要、治療等を取りまとめている。
- 「第二回緊急テロ対策本部会議終了後報告メモ 平成13年10月25日」
(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/0110/h1025-6.html>)
バイオテロを中心に、現状や問題点、対応の状況について種々議論があり、結果として天然痘ワクチン、炭疽用の抗生物質の確保が特に最重点で取り組むべき課題とされていた。
- 「生物兵器対処に係る基本的考え方について 平成14年1月 防衛庁」
(<http://www.mod.go.jp/j/approach/defense/seibutu/150306.html#03>)
脅威となる生物剤として、「当面は炭疽菌と天然痘ウイルスとが中心だが、ポツリヌス菌(毒素)、ペスト菌及び将来的には未知の生物剤も視野」としていた。
- 「厚生科学審議会感染症分科会感染症部会大規模感染症事前対応専門委員会報告書～生物テロに対する厚生労働省の対応について～ 平成14年3月」

(<http://www.mhlw.go.jp/topics/2002/05/tp0531-2.html>)

特に留意すべき感染症として、天然痘、肺炭疽、その他(肺ペスト、ポツリヌス症、野兔病、ウイルス性出血熱)が挙げられていた。

- 「ワクチン等に係る検討会報告書 平成14年7月8日」
(<http://www.mod.go.jp/j/approach/agenda/meeting/vaccine/houkoku/hou02.pdf>)
生物兵器対処に必要な各種ワクチン等について、感染のハイリスクを有する自衛隊の活動を踏まえつつ、医学的観点から個々のワクチンについての接種の妥当性などについて検討を行っていた。痘そうワクチン(天然痘)、炭疽ワクチン、ペストワクチン、ポツリヌス毒素に対する対処、その他の生物剤(ブルセラ、これら、鼻疽・類鼻疽、野兔病、Q熱、ウマ脳炎ウイルス、出血熱ウイルス、ハンタウイルス、ブドウ球菌性腸毒素B、リシン)について言及されていた。

< 国外の対策 >

旧ソ連は生物兵器の開発に熱心であったことが有名であるが、生物兵器の開発・製造を統括していた国防省第15委員会管轄下で取り扱っていた生物剤は以下のようなものがあるとされる(表)。

表 旧ソ連の扱っていた生物剤

(ウイルス)天然痘、サル痘、ポリビア出血熱、アルゼンチン出血熱、マールブルグ病、エボラ出血熱、ラッサ熱、リフトバレー熱、ベネズエラウマ脳炎、日本脳炎、ダニ農園、東部ウマ脳炎、西部ウマ脳炎、セントルイス脳炎 (細菌)炭疽、Q熱、野兔病、ブルセラ、鼻疽・類鼻疽、ペスト (リケッチア)発疹チフス (毒素)ポツリヌス
--

米軍USAMRIIDの発行する”Medical Management of Biological Casualties Handbook, 2007”では以下の生物剤に言及されている。

表 米軍テキストで扱われていた生物剤

(ウイルス)天然痘、ベネズエラウマ脳炎、ウイルス性出血熱
(細菌)炭疽、Q熱、野兔病、ブルセラ、鼻疽・類鼻疽、ペスト
(リケッチア)発疹チフス
(毒素)ボツリヌス、リシン、ブドウ球菌エンテロトキシン B(SEB)、T-2 マイコトキシン

米国は2001年に炭疽菌郵送テロ事件を経験したこともあり、諸外国の中でも突出して生物テロ対策に資金を投じ、対抗医薬品の研究開発を進めている。その米国においては、米国疾病対策センター(CDC)によってバイオテロに使われるおそれのある病原体を優先度に応じてA,B,Cの3カテゴリーに分類していた(表)。

表 米国 CDC の定めるバイオテロ病原体リスト

カテゴリーA(国家安全保障に影響を及ぼす最優先の病原体。容易に散布可能または人から人への伝染性、高い死亡率があり高い公衆衛生インパクトの可能性、公衆衛生ブリエアドネスに特別な注意が不可欠)

炭疽菌、ボツリヌス毒素、ペスト、天然痘、野兔病、ウイルス性出血熱(フィロウイルス・アレナウイルス)

カテゴリーB(中程度に散布が容易、中程度の感染性と低い死亡率、CDCの診断・サーベイランス能力の強化が必要とされる)

ブルセラ菌、ウェルシュ菌の毒素、食中毒、鼻疽、類鼻疽、オウム病、Q熱、リシン毒素、ブドウ球菌毒素B、発疹チフス、ウイルス性脳炎、水系感染

カテゴリーC(入手性、生産・散布の容易性、高い感染・死亡率と公衆衛生インパクトの可能性から遺伝子改変等により大規模散布が行われうる新興感染症)新興感染症(ニパウイルス・ハンタウイルス等)

また、米国は2001年の同時多発テロ・炭疽菌郵送テロ事件以降、対抗医薬品開発を大

幅に強化している。最新の米国保健福祉省公衆衛生危機医薬品調達事業(PHEMCE)戦略実行計画によれば、優先度の高い脅威とされているのは次表の病原体が挙げられていた。

表 米国保健福祉省公衆衛生危機医薬品調達事業(PHEMCE)において優先度が高いとされている脅威(生物・毒素剤を抜粋)

炭疽、ボツリヌス毒素
新興感染症
グラム陰性菌、鼻疽菌および類鼻疽
野兔病菌、チフス、ペスト
多剤耐性炭疽菌、新型インフルエンザ
天然痘、ウイルス性出血熱(マールブルグ、エボラ)

D. 考察

第一次大戦以後の生物兵器開発の歴史を紐解けば、多数の病原体が兵器として開発が試みられてきた。生物化学兵器の規制に取り組むオーストラリア・グループが輸出規制する微生物のコアリストにはより多様な病原体が含まれているが、前述のソビエトで開発が行われてきたとされる剤と米軍のハンドブックに記載がある剤が、戦略的に使用な兵器としてのポテンシャルを試みられてきた剤として主な生物剤をカバーしていると言えるだろう。

生物剤としての脅威やリスクの評価方法は様々であるが、剤を散布する可能性のあるグループのキャパシティについては情報としては公開情報から入手が困難である。その点については、各国政府の文書に取り上げられているという点を加味して検討するしかないだろう。

総合すれば、一義的には、CDCのカテゴリーA病原体が日本でも優先順位が高いと考えられる病原体と考えられる。対抗医薬品という観点で見ても、天然痘については、2001年の同時多発テロ後に国産ワクチンLC16m8の備蓄が進められ、また動物モデルや大人での有効性・安全性の確認が進められてきた一方、治療薬は存在しない。炭疽は抗生剤は入手可能であるものの、毒素に対する治療法が存在しない。また、国内で承認されたワクチンが存在しない。ウイルス性出血熱はワクチン・治療薬が存在しない。ボツリヌス毒素はトキシドの市販品が無く、抗毒素は十分な量が確保されていない。

ペストおよび野兔病については、国内で認可されたワクチンが存在しないという問題

はあるが、基本的に抗生剤で治療可能という観点から対象から除外した。

一方、近年の生物剤の散布事例をレビューすると、リシンが使用されている事例が目立つ。その入手可能性を考えれば、また、治療法や予防法が存在しないことも考えれば、これを合わせて検討しておく必要があるだろう。

これらの分析を総括すれば、天然痘、炭疽、ウイルス性出血熱（エボラ出血熱ウイルス、マールブルグウイルス、ラッサウイルス）、リシン、ボツリヌス毒素について診断法・治療法を分析すべきと考えられた。

E . 結論

天然痘、炭疽、ウイルス性出血熱（エボラ出血熱ウイルス、マールブルグウイルス、ラッサウイルス）、リシン、ボツリヌス毒素について診断法・治療法を分析すべきである。

F . 研究発表

1. 論文発表

Saito T, Fukushima K, Umeki K, and Nakajima K. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan and Public Health Communication. *Emerging Infectious Diseases*. 2015; 21(3), 487-489.

D. Minh Nguyen, 出口弘、市川学、齋藤智也、藤本修平. An Analysis on Risk of Influenza-Like Illness Infection in a Hospital Using Agent-Based Simulation. 2014; 14(3):63-74.

2. 学会発表

齋藤智也. 感染症の国際情報共有と国際保健規則. 第13回日本予防医学リスクマネジメント学会学術総会 2015年3月7日; 東京.

齋藤智也. CBRNテロ対抗医薬品のプリペアドネス. 第20回日本集団災害医学会学術集会. 2015年2月; 東京.

齋藤智也、稲益智子、須藤弘二、加藤真吾. 伊豆大島におけるポストパンデミックシーズン（2010/11）の季節性インフルエンザワクチンの有効性; 第18回日本ワクチン学会学術集会; 2014年12月; 福岡. 第18回日本ワクチン学会学術集会抄録集. p.161.

丸野真一、金原知美、新村靖彦、横手公幸、

齋藤智也、橋爪壮. 国産第三世代痘そうワクチンLC16m8のWHO推奨. 第18回日本ワクチン学会学術集会 福岡(2014.12)

齋藤智也. 合成生物学とセーフティ・セキュリティ. 新学術合成生物学・WPI地球生命研究所 ワークショップ「合成生物学と社会」. 2014年11月; 東京.

天野修司、齋藤智也. 生物学的脅威に対抗するための医薬品の研究開発: 米国の事例を中心に. シンポジウム5: Neglected Pitfalls in Development of Medical Countermeasures against Infectious Diseases: Resolution by PPP. 2014年11月; 東京. 第55回日本熱帯医学会大会第29回日本国際保健医療学会学術大会2014合同大会プログラム抄録集. p. 58.

齋藤智也、出口弘、加藤真吾、稲益智子、藤本修平、市川学. 伊豆大島におけるパンデミック・ポストパンデミックサーベイランスと公衆衛生対応. 第73回日本公衆衛生学会; 2014年10月; 宇都宮. 第73回日本公衆衛生学会抄録集. p. 532

出口弘、齋藤智也、市川学、藤本修平. 伊豆大島の事例に基づくインフルエンザ感染プロセスと対策のエージェントベースモデル. 第73回日本公衆衛生学会; 2014年10月; 宇都宮. 第73回日本公衆衛生学会抄録集. p.532.

薛キョウ、DungMinh Nguyen、市川学、出口弘、齋藤智也、藤本修平. 感染症予防分野におけるエージェントベースモデルの活用事例. 第73回日本公衆衛生学会; 2014年10月; 宇都宮. 第73回日本公衆衛生学会抄録集. p.532.

齋藤智也. 生物兵器の脅威認識. テロ対策特殊装備展. 2014年10月; 東京.

G . 知的財産権の出願・登録状況

(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（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書（業務項目）

サーベイランス体制や診断法、治療法等の在り方についての調査・分析

担当責任者	竹内 勤	聖路加国際大学特任教授
	西條 政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部部長
	森川 茂	国立感染症研究所獣医科学部長
	安田 二郎	長崎大学熱帯医学研究所教授
	高田 礼人	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター教授
	横手 公幸	化学及血清療法研究所ワクチン事業部門事業推進部部長
	古田 要介	富山化学工業株式会社総合研究所薬理研究部副部長
担当者	齋藤 智也	国立保健医療科学院健康危機管理研究部上席主任研究官
	犬塚 隆志	一般社団法人日本薬理評価機構研究統括
研究協力者	奥谷 晶子	国立感染症研究所獣医科学部 主任研究官
	黒崎 洋平	長崎大学熱帯医学研究所助教
	前平 由紀	聖路加国際大学

研究要旨 米国のバイオサーベイランス体制について調査を行った。また、業務項目 1 で得られた優先的に検討すべき病原体・毒素について、主に米国における対抗医薬品・診断薬の開発パイプラインの網羅的な調査を行った。日本における生物テロ対策に使用しうる薬剤・ワクチン開発や診断薬開発に向けた国内基盤技術調査として、BSL 4 病原体代替病原体による感染実験系に関する研究、出血熱ウイルスの阻害薬のスクリーニング手法、iPS細胞を活用したスクリーニング手法の検討を行った。

A．研究目的

天然痘、ペスト、炭疽及び鼻疽等の生物テロ等で使用されうる危険性の高い病原体に関するサーベイランス体制や、迅速かつ精度の高い診断法や治療法等の在り方について調査・分析を行う。また、生物テロ対策に使用しうる薬剤・ワクチン開発や診断薬開発に向けた国内基盤技術について調査研究を行う。

B．研究方法

1．米国のサーベイランス体制について

世界でも生物テロ対策について最も先進的と考えられる米国を対象として、特に 2000 年代初頭から取り組まれているサーベイランス体制“バイオサーベイランス Biosurveillance”について調査を行った。主に以下の資料（GAO Report to Congressional Committees BIOSURVEILLANCE Efforts to Develop a National Biosurveillance Capability Need a National Strategy and a Designated Leader, National Strategy for Biosurveillance (July 2012), National Biosurveillance Integration Center

Strategic Plan (November 2012), National Biosurveillance Science and Technology Roadmap (June 2013)）を参照しつつ、その背景、開発の歴史と現状、現在の構想、将来的見通しについて要約・整理を行った。

2．診断法の整備状況について

イ．ウイルス感染症診断について

日本国内にはエボラ出血熱等、biosafety level-4 (BSL-4) 病原体による感染症は流行していない。そこでエボラウイルス、マールブルグウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、ラッサウイルス等の感染性ウイルスを用いる研究、これらウイルスを用いた診断システム開発はできない。そこで国立感染症研究所（感染研）ウイルス第一部では、これまでこれらウイルスの組換え蛋白質を用いた抗体測定法、抗原検出法、ウイルスが分離された場合に同定するための抗体の準備を整備してきた。本研究では、感染研ウイルス第一部にてこれらの感染症に対する診断システムの整備状況をまとめるとともに、その診断における有用性（精度と特異度）が評価されているのか否かを評価する。

ウイルス感染症の診断には、患者から採取

された検体（血液等）からの感染性ウイルス分離、検体中ウイルスの存在の証明（遺伝子増幅検査、抗原検出法）、急性期および回復期（回復した場合）における抗体価の有意な上昇の確認が必要である。患者体内におけるウイルスの存在を証明する検査法には、ウイルス分離同定検査、遺伝子増幅検査（コンベンショナルPCR法、定量的リアルタイムRT-PCR法）、ウイルス抗原検出法（抗原検出ELISA法）がある。感染研ウイルス第一部におけるこれらの検査法の準備状況および個々の検査法の診断における有用性の評価状況（論文発表を含む）を調査した。

ロ.アウトブレイク時の診断体制の検討

エボラウイルスは生物テロへの使用が危惧される生物剤の一つであり、現地診断ラボの分析は大規模な生物テロが発生した際の対応を考える上で重要な情報である。エボラ出血熱を事例とした診断体制について、情報収集および分析を行った。EUモバイルラボチームの一員として参加している英国パブリックヘルスイングランド（PHE）を通じて、西アフリカの現地モバイル診断ラボに関する情報を収集した。

ハ.炭疽菌のサーベイランスや病原性セレウス菌のサーベイランス及び鑑別に関する現状

生物テロ兵器として過去に使用されたが、日本国内では現在発生がみられない炭疽の芽胞と、炭疽菌の近縁菌種であり一部の菌株では人への病原性があるセレウス菌の国内土壌の浸潤状況についての検証結果を基に、炭疽菌芽胞や病原性セレウス菌が今後国内で分離された場合の検査体制のあり方について検討した。以下の3資料を参考とした。

- ・ 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「ワンヘルズ理念に基づく動物由来感染症制御に関する研究」報告（平成22年～23年度）

- ・ 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「バイオテロに使用される可能性のある病原体等の新規検出法と標準化に関する研究」報告（平成23年～25年度）

- ・ 財団法人発酵研究所一般研究助成「国内土壌中のBacillus cereus group 菌種群の網羅的検索および分類同定と炭疽菌との鑑別法の確立」（平成23年～24年度）

土壌中のセレウス属菌リスク検証については、厚生労働科学研究班：ワンヘルズ理念に基づく動物由来感染症制御に関する研究

報告を基に、国内における炭疽発生リスク管理および病原性セレウス菌の検査体制についての課題を抽出した。

炭疽発生国のモデルケースとして、毎年ヒト患者および動物において炭疽発生報告があるモンゴルとの共同研究による過去の発生報告および分離状況報告を基に、モンゴル国内での発生状況および分離菌株を的確に識別するためのサーベイランス体制についての検討を行った。炭疽常在国であるモンゴルにおける発生報告および分離株のタイピング法の検証については、厚生労働科学研究班：バイオテロに使用される可能性のある病原体等の新規検出法と標準化に関する研究報告および、財団法人発酵研究所一般研究助成「国内土壌中のBacillus cereus group 菌種群の網羅的検索および分類同定と炭疽菌との鑑別法の確立」を基に、発生国における効果的な菌株分離および分子遺伝学的分類についての課題を抽出した。

3. 米国における対抗医薬品・診断薬開発の状況

業務項目 で選定した炭疽、天然痘、ウイルス性出血熱、リシン、ボツリヌス毒素について、臨床開発において最も先進的な米国において臨床試験段階にある薬剤・ワクチンを開発フェーズ別にまとめ、各薬剤の概要を整理した。臨床開発状況については、clinicaltrials.gov を上記の病原体名で検索を行い、該当医薬品を抽出し、開発状況の概要を整理した。また、学会誌等の情報を参考にした。調査方法等詳細は資料2に記載した。

4. 生物テロ対策に使用しうる薬剤・ワクチン開発や診断薬開発に向けた国内基盤技術の調査研究

イ. BSL-4 病原体代替病原体による感染実験系に関する研究

わが国ではBSL-4施設が稼働していないため、バイオテロに使用される可能性の高いBSL-4病原体を扱った研究ができない。そこで、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス（BSL-4）の代替モデルとして近縁のハザラウイルス（BSL-2）を用いた感染実験系の評価を行った。ハザラウイルスをヒト由来SW13細胞に感染させ抗ウイルス剤候補物質（リバピリン、ファビピラビル）存在下で48時間培養し、上清に産生される子孫ウイルス数をブラック法で定量して抗ウイルス活性を評価した。

ロ. 出血熱ウイルスの阻害薬のスクリーニ

ング手法に関する研究

フィロウィルスの感染による出血熱に対する効果的な予防・治療法は実用化されておらず、有効な予防・治療法の開発が求められている。ウイルス感染の第一ステップである細胞侵入過程に着目し、エボラウィルスの細胞進入を阻害する化合物探索のためのスクリーニング方法の確立を目的とした。

以下に示す手順で、GFPを発現する水泡性口炎ウイルス(VSV)のシュードタイプシステムを用いて、化合物による感染阻害効果をGFP発現細胞数の低下を指標に判定可能かどうか検討した。

96穴プレート上のVeroE6細胞に、サンプル化合物を含む培地および含まない培地(Ave100%、8穴)を添加し、37度で30分インキュベートした。

エボラウィルスの表面糖蛋白質をもつシュードタイプVSV(GFP発現)を感染させた(1000 IU/well)。ウイルスを感染させない条件(Ave0%、8穴)も設定した。

12時間後にGFP発現細胞数をIN cell Analyzerで各穴毎に計測した。

八. iPS細胞を活用したスクリーニング手法の検討

iPS細胞技術を応用した医薬品心毒性評価法については、国際標準化に向けて、米国のCiPA(Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay)、我が国のJiCSA(Japan iPS Cardiac Safety Assessment)等で相互に連携しつつ、その検証作業が積極的に行われている。また、創薬においても、疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究等が行われている。他方、米国のNIH、ローレンスリバモア国立研究所等においては、生物テロ対策に使用しうる薬剤開発や診断薬開発において、iPS細胞を活用したスクリーニング手法の開発が行われている。米国でのこれら開発の状況を把握し、我が国において必要な国内基盤技術の開発の取り組みを考察する。

(倫理面への配慮)

人や動物を対象とする実験やアンケート等を行っておらず、倫理面での配慮を特段必要とする事項は無い。調査の特性上、悪用の恐れがある機微的な情報の公開のあり方には厳重に注意を払う。

C. 研究結果

1. 米国のサーベイランス体制について

米国の「バイオサーベイランス」について、

その歴史的背景から構想、体制、将来的見通しを資料1にまとめた。

2. 診断法の整備状況について

イ. ウイルス感染症診断について

国立感染症研究所には、エボラ出血熱、マールブルグ出血熱、クリミア・コンゴ出血熱、ラッサ熱、南米出血熱等の急性期患者の診断システム(ウイルス分離された場合の同定のための抗体を用いた分離同定法、遺伝子検出法、抗原検出ELISA)の準備が整っていることが確認された(表1)。

抗体検査は、ウイルス性出血熱患者が回復する場合に有用な検査となる。また、血清疫学調査等に用いられる検査法である。国立感染症研究所には、いわゆるBSL-4施設は設置されているものの、稼働の許可が得られていないため、感染性ウイルスを用いて作製された抗原が抗体検査に用いることはできない。そこで組換え抗原(核蛋白質)を抗原とした抗体検出システム(間接蛍光抗体法、ELISA法)が開発して整備されている。その多くが海外との共同研究により診断に有用であることが明らかにされている。

ロ. アウトブレイク時の診断体制の検討

2014年西アフリカで大規模なエボラウイルス病のアウトブレイクが発生し、西欧諸国を中心に現地に診断ラボが設営された。西アフリカの3国(ギニア、シエラレオネ、リベリア)での診断ラボの開設にあたっては検査機器、試薬、個人防護具、発電機等を15箱のスーツケース型可動式ボックスに梱包して現地に運搬しており、非常に効率よく診断ラボの設営がされている。現地では患者検体から市販のキットを用いて核酸を抽出し、スマートサイクラ(Cepheid社製)によるリアルタイムRT-PCR法によりエボラウイルス遺伝子の検出を行っているが、一日に検査できる検体数は多くのラボで50程度であり、より簡便迅速な診断法が必要とされていることが明らかになった。

表1. エボラ出血熱等一類感染症およびサル痘ウイルス感染症の各診断法の整備状況の詳細。 、 、 、 および、 × はそれぞれ準備されかつ臨床サンプルまたは感染性ウイルスを用いた評価がなされているもの（論文発表あり）、準備されているが臨床サンプルまたは感染性ウイルスを用いた評価がなされているもの（研究協力機関の支援を得て評価済み）、準備されているが評価がなされていないもの、および、準備されていないものを示す。

各種検査法	エボラ出血熱	マールブルグ出血熱	クリミア・コンゴ出血熱	ラッサ熱	南米出血熱(アルゼンチン出血熱)	痘瘡(天然痘)	サル痘ウイルス感染症
ウイルス分離および同定		1	2	3	4		
遺伝子検査							
PCR			2, 5	3			6
リアルタイムPCR		1		3			6, 7, 8
ウイルス抗原検出ELISA法	9	1	2	3	4	×	×
抗体検査							
間接蛍光抗体法	10		11	12			
IgG-ELISA	13	13	14	3	15		7
IgM-ELISA			16				
シュードタイプVSVシステムを用いた中和抗体測定法			17	12		×	×

1. Saijo M, Georges-Courbot MC, Fukushi S, Mizutani T, Philippe M, Georges AJ, Kurane I, Morikawa S. Jpn J Infect Dis. 2006 Oct;59(5):323-5. Marburgvirus nucleoprotein-capture enzyme-linked immunosorbent assay using monoclonal antibodies to recombinant nucleoprotein: detection of authentic Marburgvirus.
2. Saijo M, Tang Q, Shimayi B, Han L, Zhang Y, Asiguma M, Tianshu D, Maeda A, Kurane I, Morikawa S. Antigen-capture enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever using a novel monoclonal antibody. J Med Virol. 2005 Sep;77(1):83-8.
3. Saijo M, Georges-Courbot MC, Marianneau P, Romanowski V, Fukushi S, Mizutani T, Georges AJ, Kurata T, Kurane I, Morikawa S. Development of recombinant nucleoprotein-based diagnostic systems for Lassa fever. Clin Vaccine Immunol. 2007 Sep;14(9):1182-9.
4. Nakauchi M, Fukushi S, Saijo M, Mizutani T, Ure AE, Romanowski V, Kurane I, Morikawa S. Characterization of monoclonal antibodies to Junin virus nucleocapsid protein and application to the diagnosis of hemorrhagic fever caused by South American arenaviruses. Clin Vaccine Immunol. 2009 Aug;16(8):1132-8.
5. Tang Q, Saijo M, Zhang Y, Asiguma M, Tianshu D, Han L, Shimayi B, Maeda A, Kurane I, Morikawa S. A patient with Crimean-Congo hemorrhagic fever serologically diagnosed by recombinant nucleoprotein-based antibody detection systems. Clin Diagn Lab Immunol. 2003 May;10(3):489-91.
6. Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Ogata M, Fukushi S, Mizutani T, Iizuka I, Sakai K, Sata T, Kurata T, Kurane I, Morikawa S. Diagnosis and assessment of monkeypox virus (MPXV) infection by quantitative PCR assay: differentiation of Congo Basin and West African MPXV strains. Jpn J Infect Dis. 2008 Mar;61(2):140-2.

7. Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Ogata M, Fukushi S, Mizutani T, Sata T, Kurata T, Kurane I, Morikawa S. LC16m8, a highly attenuated vaccinia virus vaccine lacking expression of the membrane protein B5R, protects monkeys from monkeypox. *J Virol*. 2006 Jun;80(11):5179-88.
8. Iizuka I, Saijo M, Shiota T, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Hasegawa H, Sakai K, Fukushi S, Mizutani T, Ogata M, Nakauchi M, Kurane I, Mizuguchi M, Morikawa S. *J Med Virol*. Loop-mediated isothermal amplification-based diagnostic assay for monkeypox virus infections. 2009 Jun;81(6):1102-8.
9. Niihara M, Ikegami T, Saijo M, Kurane I, Miranda ME, Morikawa S. Detection of Ebola viral antigen by enzyme-linked immunosorbent assay using a novel monoclonal antibody to nucleoprotein. *J Clin Microbiol*. 2001 Sep;39(9):3267-71.
10. Saijo M, Niihara M, Morikawa S, Kurane I. Immunofluorescence method for detection of Ebola virus immunoglobulin G, using HeLa cells which express recombinant nucleoprotein. *J Clin Microbiol*. 2001 Feb;39(2):776-8.
11. Saijo M, Qing T, Niihara M, Maeda A, Ikegami T, Sakai K, Prehaud C, Kurane I, Morikawa S. Immunofluorescence technique using HeLa cells expressing recombinant nucleoprotein for detection of immunoglobulin G antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol*. 2002 Feb;40(2):372-5.
12. Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, Saijo M, Morikawa S. Serological assays based on recombinant viral proteins for the diagnosis of arenavirus hemorrhagic fevers. *Viruses*. 2012 Oct 12;4(10):2097-114.
13. Saijo M, Niihara M, Morikawa S, Ksiazek TG, Meyer RF, Peters CJ, Kurane I. *J Clin Microbiol*. 2001 Jan;39(1):1-7.
14. Recombinant nucleoprotein-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin G antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. Enzyme-linked immunosorbent assays for detection of antibodies to Ebola and Marburg viruses using recombinant nucleoproteins. Saijo M, Qing T, Niihara M, Maeda A, Ikegami T, Prehaud C, Kurane I, Morikawa S. *J Clin Microbiol*. 2002 May;40(5):1587-91.
15. Ure AE, Ghiringhelli PD, Possee RD, Morikawa S, Romanowski V. Argentine hemorrhagic fever diagnostic test based on recombinant Junin virus N protein. *J Med Virol*. 2008 Dec;80(12):2127-33.
16. Saijo M, Tang Q, Shimayri B, Han L, Zhang Y, Asiguma M, Tianshu D, Maeda A, Kurane I, Morikawa S. Recombinant nucleoprotein-based serological diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infections. *J Med Virol*. 2005 Feb;75(2):295-9.
17. 須田遊人，谷英樹，西條政幸，堀本泰介，下島昌幸．クリミア・コンゴ出血熱ウイルスの株間でのシュードタイプウイルスを利用した抗体への反応性の比較．第62回日本ウイルス学会学術集会，2014年11月，横浜

八. 炭疽菌のサーベイランスや病原性セレウス菌のサーベイランス及び鑑別に関する現状

上記の参考とした研究報告書等に示されたように、これまでに日本国内の土壌中からは炭疽菌芽胞が分離されていないことから、現在の日本国内の土壌環境においては自然発生的に炭疽に罹患する可能性は極めて低いと思われる。一方、土壌から分離されたセレウス菌の中には食中毒や院内感染起因菌として分離されたセレウス菌と遺伝学的に近縁な菌株があることと合わせて、米国においては炭疽菌の病原性因子であるタンパク毒素および莢膜遺伝子を保持した土壌由来のセレウス菌が、ヒトへ重篤な病原性を示した事例(参考文献:Two capsular polysaccharides cause anthrax-like disease. *Mol Microbiol.* 2011, 80(2):455-470.)が見出されていることを考えると、発生頻度は低いものの、土壌由来かつヒトへの病原性を獲得した炭疽菌様のセレウス菌が今後分離される可能性を考慮して全国的に土壌検体からのモニタリングを継続していく必要があると思われる。そのためのモニタリング手法の開発が必要である。

モンゴルの分離株については、動物由来あるいは芽胞汚染地域の土壌検体由来の炭疽菌株での検証の結果、12箇所のSNP同定による菌株タイピングの有効性が示唆されている。一方、ヒト患者由来の炭疽菌株にもこれらのSNPで分類可能であるかや、地域的な炭疽発生状況分布と分離菌株の遺伝学的タイプとの相関がみられるかなどの網羅的な検証は未だ行われていない。

3. 米国における対抗医薬品開発の状況

調査結果を資料2にまとめた。

4. 生物テロ対策に使用しうる薬剤・ワクチン開発や診断薬開発に向けた国内基盤技術の調査研究

イ. BSL 4 病原体代替病原体による感染実験系に関する研究

ハザラウイルスを用いた感染実験系で、リバビリン、ファビピラビルは共に100uM以上の濃度で顕著にハザラウイルス増殖を抑制することが確認された。

ロ. 出血熱ウイルスの阻害薬のスクリーニング手法に関する研究

アッセイ系のバリデーションを行った結果、Ave100%のCV値(変動係数、coefficient of variation: CV(%) = 標準偏差/平均)は

5%程度、S/B比(Signal/Background ratio: $S/B = Av100\%/Av0\%$)は1000以上、Z'-factor(計算式: $Z' = 1 - (3 \times SD100\% + 3 \times SD0\%) / (Av100\% - Av0\%)$)は0.8以上であった。

八. iPS細胞を活用したスクリーニング手法の検討

Organs-on-Chips for Drug Screeningは、米国立衛生研究所(NIH) NCATS(National Center for Advancing Translational Sciences)が、DARPA、FDAと連携して進める研究開発プログラムである。臓器(肺、心臓、肝臓、中枢神経等)の微細モデルを透明なマイクロチップ上に構築し、毒性試験や、生物テロ対策に係る研究に資するスクリーニング手法の開発が行われていた。2012年秋からの5年間で、NIH、DARPAそれぞれ\$75Mの予算とされていた。

NIH、国立アレルギー・感染症研究所、ロッキーマウンテン研究所では、iPS細胞技術によりマイクロプレート上に構築した微小肝組織プラットフォームを用いて、実際の肝臓組織に近い生理学的な環境下におけるエボラウイルスの感染動態の解明及び抗ウイルス薬のスクリーニングをする試験系の開発について検討・準備をしていた。

また、ローレンスリバモア国立研究所では、生物テロ対策、化学物質テロ対策に係る研究に資する試験系としてiCHIP(in vitro chip-based human investigational platform)の開発が行われていた。末梢神経の試験系の開発に既に着手しており、その更なる開発及び脳や肝臓等の細胞をチップに収めることに成功すれば、薬剤の開発に要する時間が劇的に短縮されるとのことであった。なお、化学物質テロ対策に係る研究に資する試験系は、Forensic Science Center(FSC)と連携しつつその開発が行われていた。

D. 考察

1. 米国のサーベイランス体制について

「統合された全米におけるバイオサーベイランス活動は米国人の健康と安全を守るために国家の安全の最優先事項の一つである」とバイオサーベイランス国家戦略に記載されており、米国においてバイオサーベイランスは高く位置づけられている。このようなバイオサーベイランスは、米国政府が長年取り組んできた疾病サーベイランスが、近年の大量破壊生物兵器や高病原性の新興感染症に対する危機感の高まりを受けてバイオサーベイランスへと拡張されてきたものである。例えばバイオテロ対策としての国土安全

保障省主導によるバイオサーベイランス体制や、新興再興感染症の脅威への認識も高まる中で、保健福祉省主導によるバイオサーベイランス体制などがある。現在米国ではこのような既存のバイオサーベイランス活動を統合し、さらにあらゆるハザード

(all-hazard)に対する危機管理対策の重要な柱としてのバイオサーベイランス体制を構築する途中にある。また、今後バイオサーベイランスの強化のためには、バイオサーベイランスの統合、人材育成等や技術開発等による能力構築やイノベーションの助長、国内外における関係機関のパートナーシップの強化が重要とバイオサーベイランス国家戦略に記載されている。特にバイオサーベイランス活動の統合と、不確実性のものに対する予測に関する手法を向上させることでよりよい意思決定につなげることが重視されている。

生物テロを人に限らず、環境や家畜をも広く対象として含めるならば米国の取り組みは重要なコンセプトメイキングであるだろう。また、気候変動等の地球規模の環境変動に伴う健康危機管理を考える上では重要な概念であろう。国際保健規則(IHR)のコアキャパシティの概念からも、オールハザードの異常事態を検知できる能力が求められており、先進的な概念であると考えられる。我が国において、このような統合的な取り組みは未だ存在しない。様々なデータの電子化が進み、また、ビッグデータと呼ばれる構造化されないデータ群も増えてくる中で、横断的なデータ統合とリアルタイムの分析能力の増強は、先進的なサーベイランス体制に発展していく中で極めて重要なキャパシティであると考えられる。また、システムの能力のみならず、その情報をもとにした分析・コミュニケーション・対応に至る能力がますます重要になってくるだろう。後者は特にマシンやソフトウェアに任せられない人手が必要な部分であり、人材の教育・能力開発が不可欠である。

バイオサーベイランスの中で、生物テロ対策として重要な要素は、次世代診断システムやBioSense、NBIS、EIPであろう。Biowatchのように、環境中でエアロゾル等散布を検知するシステムが我が国でも恒常的に動作させることはコスト的に受け入れがたいと思われるが、電子カルテ等医療データの電子化が進むにつれて、より効率的な医療機関・検査機関データからの早期異常検知は技術的に実現可能となってくるだろう。そのようなスコープを持ちつつ、より早期に、高感度に

異常を検知し介入するアプローチが可能になることが期待される。

2. 診断法の整備状況について

2014年の西アフリカにおけるエボラ出血熱の大規模流行や、流行地の拡大が認められるクリミア・コンゴ出血熱の流行等の状況を鑑みると、輸入感染事例に迅速に対応するための診断システムの整備していることが重要であり、その準備はバイオテロ対策にも貢献できる。国内では、エボラ出血熱、マールブルグ出血熱、クリミア・コンゴ出血熱、ラッサ熱、南米出血熱等の急性期患者の診断システム(ウイルス分離された場合の同定のための抗体を用いた分離同定法、遺伝子検出法、抗原検出ELISA)の準備が整っていることが確認された。また抗体検査法についても整備されていた。

さて、日本には稼働が許可されたBSL-4施設がないことから、出血熱ウイルス感染症の診断システム開発において、海外との共同研究が欠かせない状況である。国際的な研究機関との連携が欠かせないことが明らかである。これまで米国CDC、フランスの国立医学研究所のP4ラボラトリー、中国CDC、ナイジェリア・マイドゥーグリ大学、アルゼンチン・ラプラタ大学等の共同研究を通じて、診断システムおよび研究が実施されてきた。今後も国際的な連携を強化することがもめられる。

これらの開発された診断システムの一部の診断等における有用性は、Global Health Security Action Groupなどの国際的連携の支援を得て行われている。国際的な研究機関との共同研究だけでなく、GHSAG等の国際的なフレームに積極的に関わっていくことも重要である。これまで本研究班の研究代表者である竹内勤博士が中心となり、日米バイオディフェンス会議が継続的に開催されてきた。今後もこのような連携が必要であることは言うまでもない。

これからはウイルス性出血熱の診断法の開発と整備だけでなく、病態を明らかにする研究、治療・予防法の研究が求められる。BSL-4施設稼働が必要であると考えられることを強調したい。

西欧諸国のモバイル診断ラボの設営は非常に組織的に行われているが、診断法については検査機器の小型軽量化や検査時間の簡便・迅速化など課題があることが明らかになった。万が一、生物テロ等で患者が急速に増加することがあれば、より患者に近いところでの簡便なスクリーニング法や、地衛研等で

の診断キャパシティが問題になることがあるだろう。後者については、これまでもMERSや鳥インフルエンザH7N9の診断体制の構築等において、基本的なキャパシティは整備されており、プライマー等の配布により迅速に検査体制を整える基盤はあると考えられる。前者の簡便なスクリーニング法は、今後の課題である。インフルエンザ等で簡易キットが普及しているように、様々な病原体に対して迅速に簡易キットが供給できる体制が整えば、生物テロ発生後の混乱、特に「誰が感染しているかわからない、誰から感染させられるかわからない」といった社会を襲う恐怖感に対抗するために有用であろう。

2. 炭疽菌のサーベイランスや病原性セレウス菌のサーベイランス及び鑑別に関する現状

日本国内における自然発生的な炭疽の発生リスクは大きくないと思われる。一方、国内の土壌由来のセレウス菌の中に、炭疽に類似した重篤な症状を引き起こしうる病原性セレウス菌が存在するかについては、今後も継続的な土壌モニタリングが必要である。このためには、万一の発生の際に迅速検査が可能な体制（PCR検査やシーケンスなど）を整備しておく必要があると思われる。

モンゴルは炭疽常在国で、毎年ヒト、野生動物、家畜で炭疽が発生し、患者・患者の炭疽発生地域の土壌からも多数の炭疽菌株が分離されている。これまでの奥谷らとモンゴルとの共同研究で菌株識別のために抽出されたSNPがヒト患者由来菌株にも利用可能であるかについての検証を行うことで、公衆衛生および動物衛生行政双方に応用可能な疫学情報を提供できるものとする。

炭疽菌を菌株レベルで識別するための分類手法には、Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis (MLVA) がこれまで汎用されてきた。しかし、今回調査した最近の研究成果から、この方法では分類できない炭疽菌株が存在することが明らかとなっていった。例えばモンゴルの炭疽菌では、MLVAでは同一タイプと判断され区別できない炭疽菌株が、SNPによるタイピングで菌株レベルの区別が可能な例があった。このことから、炭疽菌菌株の識別法としてSNPタイピングが有効である可能性が示された。今後は、より汎用性の高いSNPタイピングを可能とする最適なSNPを選択するための基礎的データとして、モンゴル以外にも他国での炭疽菌分離株の遺伝子解析から、より多くの炭疽菌株の遺伝子配列情報を

取得する必要がある。

日本国内における炭疽の発生リスクは高くはないと思われるが、これまで発生が確認されていない「炭疽菌の病原遺伝子を保持するセレウス菌」の発生リスクについては今後も調査を継続する必要がある、そのためのモニタリング手法の開発が望まれる。炭疽菌の由来を鑑別可能なMVLAやSNPタイピングの改良が必要であり、そのためにはより多くの炭疽常在国・地域のより多くの菌株の遺伝子配列情報の取得が必要である。

3. 米国における対抗医薬品・診断薬の開発状況

炭疽、天然痘、エボラ出血熱、マールブルグ出血熱、ラッサ出血熱、リシン、ボツリヌス毒素について、米国での医薬品等開発パイプラインが明らかになった。

2014年に西アフリカで発生したエボラ出血熱アウトブレイクは、未曾有の事態に、開発段階の医薬品が検討され、その倫理的問題も検討され、投与の妥当性が議論されたのちに実際に患者に使用されるに至った。生物テロ発生時にも、承認された医薬品が無い場合あるいは動物実験段階でもより効果が見込める医薬品については使用が検討される事例も考えられる。開発パイプラインの最終段階にある医薬品は、その入手や国内開発の可能性について検討しておく必要があるだろう。

炭疽菌では、ワクチン(AVA)と抗体医薬であるRaxibacumabまたは免疫グロブリンが開発を検討すべき医薬品であると考えられる。全身性の感染である場合には、複数抗生剤の投与に加えて抗毒素剤を使用することが米国CDCに推奨されている。ワクチンについては、(より少ない回数での検討が進められているものの)必要な投与回数の多さや(投与経路の変更によって軽減してはいるものの)副反応を鑑みれば、曝露前に広く接種を行うような機会があることは想定しにくい。しかし、曝露後については、抗生剤予防投与と併せての適応外(緊急時使用許可)による3回接種が想定されている。日本で発生した場合にこのような使用形態がありうるとは想定しておく必要があるだろう。

天然痘については、ワクチンは国内に承認済みの効果と副作用のバランスに優れたLC16m8ワクチンが準備されていることから、米国で開発されているMVA-BNやACAM2000を使用する可能性は低いだろう。治療薬としては、米国では緊急時使用許可のもとTecovirimat (ST246)と Brincidofovir

(CMX001)の使用が想定しうる。日本で実際に患者が発生することがあれば、入手・使用の検討対象となることを想定しておく必要があるだろう。

出血熱については、特にエボラ出血熱について、西アフリカのアウトブレイクを受けて未承認医薬品の開発が急速に展開した。特に医薬品ではギニアにおけるファビピラビルの臨床研究の実施や先進国へ搬送された患者に対する抗血清ほかZMapp, BCX-4430等の使用が多数知られているところである。また、ChAd3やrVSV-EBOVといったワクチンについても臨床治験が急速に展開しているところである。国内では、未承認医薬品を用いた治療については、「患者又は家族の同意を得るとともに、臨床研究プロトコル等の倫理的、医学的な判断が十分なされた方法に従って実施すべきものである」と、一類感染症の治療に関する専門家会議で示されたところである。上記の薬剤については、入手・臨床開発を検討する必要がある。ワクチンについては、曝露前に多数に接種する事態は考えにくい、曝露後予防用として検討する意義がある。

ボツリヌスについては、現在知られている8種類の毒素型のうち7種に対応する7価ボツリヌス抗毒素が米国では承認を受け、米国CDCから供給可能となっている。国内の抗毒素は国有ワクチン類として備蓄がされているものの、ABEF 4価型とE単価型であり、自然発生の病気に対しては対処可能だが、これ以外の毒素型を使用した人為的散布には対処できないことに注意が必要である。

リシンについては、未だに有望な抗毒素やワクチンは存在しなかった。今後の状況を注視する必要がある。

4. 生物テロ対策に使用しうる薬剤・ワクチン開発や診断薬開発に向けた国内基盤技術の調査研究

イ. BSL 4 病原体代替病原体による感染実験系に関する研究

クリミア・コンゴ出血熱ウイルスの代替モデルとして近縁のハザラウイルスを用いた感染系が有用であることが示唆された。BSL-4施設が稼働していないわが国の現状においてはBSL-4病原体を使用しない代替実験系の確立も研究開発を進める上で重要な課題である。クリミア・コンゴ出血熱ウイルスの代替モデルとして近縁のハザラウイルスを用いた感染系が有用であることが示唆された。

ロ. 出血熱ウイルスの阻害薬のスクリーニング手法に関する研究

本研究で用いたシュードタイプウイルスの遺伝子はVSV由来であるため、VSV自体の複製に対する阻害効果の有無を指標に、阻害効果が認められた化合物に関してフィロウイルスに対する特異性を確認する必要がある。また、エボラウイルス以外のフィロウイルスに関して、同様の検討が必要である。GFP発現VSVシュードタイプシステムは、エボラウイルスの細胞侵入を阻害する化合物のスクリーニングに有効である。

ハ. iPS細胞を活用したスクリーニング手法の検討

生物テロ対策に使用しうる薬剤開発や診断薬開発に資する iPS 細胞を活用したスクリーニング手法の開発は、米国で既に先行しており、我が国においても国内基盤技術としてその試験系の開発が急務である。

米国等の BSL-4 研究室との共同研究を視野に入れる事により、エボラウイルスの治療法開発の基盤研究において、我が国の iPS 細胞技術を有効活用することが可能であると考えられる。

特にエボラウイルス感染の主要標的臓器が肝臓であることから iPS 細胞技術により再構築された微小肝臓組織の試験プラットフォームを用いる事により、生体内の肝細胞に近い生物学的及び生理学的条件 / 環境下でのエボラウイルスの病原性発現基盤、ウイルスの増殖サイクルの分子メカニズムの解明、さらにエボラウイルスに対する治療薬のスクリーニングが可能となることが期待される。

その際、厚生労働科学研究費補助金 医薬品等規制調和・評価研究事業「ヒト iPS 分化細胞を利用した医薬品のヒト特異的有害反応評価系の開発・標準化」において、一般社団法人日本薬理評価機構が中核となり、我が国の iPS 細胞技術を活用した心臓、肝臓、神経に係る安全性試験系の開発における検証実験データ、および解析データの蓄積、データセットの作成、将来的なトレーサビリティの確保等の医薬品安全性試験用データベース等に最適なデータプラットフォーム等試験プラットフォームの構築が行われており、それとの有機的連携を視野に入れることが有効と考えられる。

E. 結論

米国のバイオサーベイランスの現状、国内の病原体診断キャパシティ、米国の対抗医薬

品・診断薬の開発パイプライン、国内の関連する基盤技術が明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Saito T, Fukushima K, Umeki K, and Nakajima K. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan and Public Health Communication. *Emerging Infectious Diseases*. 2015; 21(3),487-489.

D. Minh Nguyen, 出口弘、市川学、齋藤智也、藤本修平. An Analysis on Risk of Influenza-Like Illness Infection in a Hospital Using Agent-Based Simulation. 2014;14(3):63-74.

Bukbuk DN, Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, Taniguchi S, Iha K, Fukuma A, Shimojima M, Morikawa S, Saijo M, Kasolo F, Baba SS. Development and validation of serological assays for viral hemorrhagic fevers and determination of the prevalence of Rift Valley fever in Borno State, Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014 Dec;108(12):768-73.

Tani H, Iha K, Shimojima M, Fukushi S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Kawaoka Y, Nakasone N, Ninomiya H, Saijo M, Morikawa S. Analysis of Lujo virus cell entry using pseudotype vesicular stomatitis virus. *J Virol*. 2014 Jul;88(13):7317-30.

Hiroyuki Yokote, Yasuhiko Shinmura, Tomomi Kanehara, Shinichi Maruno, Masahiko Kuranaga, Hajime Matsui and So Hashizume. Safety of attenuated smallpox vaccine LC16m8 in immunodeficient mice. *Clin. Vaccine Immunol*. 2014, 21(9):1261-66

2. 学会発表

齋藤智也. 感染症の国際情報共有と国際保健規則. 第13回日本予防医学リスクマネジメント学会学術総会 2015年3月7日;東京.

齋藤智也. CBRNテロ対抗医薬品のプリペアドネス. 第20回日本集団災害医学会学術集会. 2015年2月;東京.

齋藤智也, 稲益智子, 須藤弘二, 加藤真吾. 伊豆大島におけるポストパンデミックシーズン(2010/11)の季節性インフルエンザワクチンの有効性; 第18回日本ワクチン学会学術集会; 2014年12月;福岡. 第18

回日本ワクチン学会学術集会抄録集. p.161.

丸野真一, 金原知美, 新村靖彦, 横手公幸, 齋藤智也, 橋爪壮. 国産第三世代痘そうワクチンLC16m8のWHO推奨. 第18回日本ワクチン学会学術集会 福岡(2014.12)

齋藤智也. 合成生物学とセーフティ・セキュリティ. 新学術合成生物学・WPI地球生命研究所 ワークショップ「合成生物学と社会」. 2014年11月;東京.

天野修司, 齋藤智也. 生物学的脅威に対抗するための医薬品の研究開発:米国の事例を中心に. シンポジウム5: Neglected Pitfalls in Development of Medical Countermeasures against Infectious Diseases: Resolution by PPP. 2014年11月;東京. 第55回日本熱帯医学会大会第29回日本国際保健医療学会学術大会2014合同大会プログラム抄録集. p. 58.

齋藤智也, 出口弘, 加藤真吾, 稲益智子, 藤本修平, 市川学. 伊豆大島におけるパンデミック・ポストパンデミックサーベイランスと公衆衛生対応. 第73回日本公衆衛生学会; 2014年10月;宇都宮. 第73回日本公衆衛生学会抄録集. p. 532

出口弘, 齋藤智也, 市川学, 藤本修平. 伊豆大島の事例に基づくインフルエンザ感染プロセスと対策のエージェントベースモデル. 第73回日本公衆衛生学会; 2014年10月;宇都宮. 第73回日本公衆衛生学会抄録集. p.532.

薛キョウ, DungMinh Nguyen, 市川学, 出口弘, 齋藤智也, 藤本修平. 感染症予防分野におけるエージェントベースモデルの活用事例. 第73回日本公衆衛生学会; 2014年10月;宇都宮. 第73回日本公衆衛生学会抄録集. p.532.

齋藤智也. 生物兵器の脅威認識.テロ対策特殊装備展. 2014年10月;東京.

須田遊人, 谷英樹, 西條政幸, 堀本泰介, 下島昌幸. クリミア・コンゴ出血熱ウイルスの株間でのシュードタイプウイルスを利用した抗体への反応性の比較. 第62回日本ウイルス学会学術集会, 2014年11月, 横浜

T Saito. Challenges in MCM preparedness for EVD and other occasions in Japan. 2015 US-Japan Annual Medical Biodefense Research Symposium. 2015年2月. 米国ワシントンDC.

Yasuda J. Rapid and simple detection of ebola viruses. 2015 US-Japan Annual Medical Biodefense Research Symposium.

2015年2月. 米国ワシントンDC.

Inutsuka T. HiPSC in vitro assay system for biosecurity. 2015 US-Japan Annual Medical Biodefense Research Symposium. 2015年2月. 米国ワシントンDC.

Takada A., Yamashita T. R&D efforts with antibodies for ebola virus disease. 2015 US-Japan Annual Medical Biodefense Research Symposium. 2015年2月. 米国ワシントンDC.

G . 知的財産権の出願・登録状況
(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

厚生労働科学研究委託費（感染症実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

日米バイオフィェンス研究シンポジウムへの参加

担当責任者	竹内 勤	聖路加国際大学特任教授
担当者	齋藤 智也	国立保健医療科学院健康危機管理研究部上席主任研究官
	安田 二郎	長崎大学熱帯医学研究所教授
	犬塚 隆志	一般社団法人日本薬理評価機構研究統括
研究協力者	前平 由紀	聖路加国際大学専任コンサルタント（研究連携調整）
	山田 光一	富山化学工業株式会社感染症プロジェクトサブリーダー
	山下 武美	協和発酵キリン株式会社創薬基盤研究所所長
	後藤 浩明	株式会社東芝ヘルスケア社 DNA 検査システム開発部部長
	高橋 匡慶	株式会社東芝ヘルスケア社 DNA 検査システム開発部グループ長
	Alan L. Jakimo	ホフストラ法学大学院特任教授

研究要旨

2001年の同時多発テロとそれに続く炭疽菌郵送事件以降、米国では、生物テロ対策医薬品の研究開発に多額の資金が投じられてきた。本研究の目的は、多額の資金で進められている米国の生物テロ対策医薬品研究開発プログラムにおける基礎研究、製品化プロセスおよび包括的な戦略の立案などに携わる関係者から直接、最新の知見を得ることである。日本からは、本委託事業の分担研究者およびその他の関係者が参加し、業務項目 およびと関連のある事項について意見交換を行って、今後の開発優先順位や共同研究の可能性を検討するうえでの有用な情報を得た。

A．研究目的

2001年の同時多発テロとそれに続く炭疽菌郵送事件以降、米国において生物テロ対策が強力に推進されてきた。2001年度に6億3340万ドルであった生物テロ対策関連予算は、翌年度には40億9550万ドルにまで膨れ上がっている。米国の生物テロ対策医薬品の研究開発は、公衆衛生機器対策医薬品事業（PHEMCE：Public Health Emergency Medical Countermeasures Enterprise）という包括的なスキームのなかで、進められている。

米国の生物テロ対策医薬品の研究開発において基礎研究を担っているのは、米・国立感染症研究所（National Institutes of Health：NIH）の米・国立アレルギー・感染症研究所（National Institutes of Allergy and Infectious Diseases：NIAID）である。大規模な臨床試験や製品の大量生産には企業の関与が必要となるが、米国では、生物医学先端研究開発局（Biomedical Advanced Research and Development Authority：BARDA）を通じて、そのような研究開発を行う企業に助成金が支給されている。

本研究の目的は、多額の資金で進められている米国の生物テロ対策医薬品研究開発プログラムにおける基礎研究、製品化プロセスおよび包括的な戦略の立案などに携わる関係者から直接、最新の知見を得ることである。日本からは、本委託事業の分担研究者およびその他の関係者が参加し、業務項目 およびと関連のある事項について意見交換を行って、今後の開発優先順位や共同研究の可能性を検討するうえでの有用な情報を得ることを目的とする。

B．研究方法

テロリズムを含むさまざまな脅威から社会の安全・安心を確保するための日米のあいだの協力枠組みとしては、2006年5月の第10回日米科学技術合同委員会合意された「安全・安心科学技術協力イニシアチブ（Framework Initiative for a Safe and Secure Society：FIS3）」がある。FIS3のもと、2013年度までに合計で7回の日米メディカルバイオフィェンスシンポジウムが開催された。過去7回のシンポジウムの企画・運営を行った日本側の責任者は、本研究

の研究代表者の竹内勤である。

今回の「日米バイオディフェンス研究シンポジウム(日米シンポジウム)」は、その経験と人脈を活用する形で開催された。米国側の責任者は、前年度までと同じく、NIAIDのバイオディフェンス研究部長である Ernest T. Takafuji 氏が務めた。同氏のご尽力によって、NIAIDの研究所からトップレベルの科学者が参加することとなった。その他、保健福祉省(Department of Health and Human Services: HHS)の事前準備次官補局(Assistant Secretary for Preparedness and Response: ASPR)、BARDA、食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)、および国務省からも多くの関係者が参加した。

事前協議の結果、今回の日米シンポジウムでは、「エボラ出血熱ウイルス」を重点的に取り上げることとなった。出血熱ウイルスは、体液に直接接触などの濃厚接触によって、人から人に感染するため、医療や公衆衛生基盤が整備された国では、大規模に感染が広がることは考えにくい。しかし、致死率が高く、治療法が確立されていないため、社会や経済に混乱を与えるという目的で生物テロに使用される恐れがある。また、出血熱ウイルスを、エアロゾルの状態で散布することができれば、強力な生物兵器になるという見解もある。

2014年からの西アフリカにおけるエボラ出血熱のアウトブレイクを受けて、諸外国では医薬品の研究開発が強力に進められてきた。日本には、エボラ出血熱ウイルスを取り扱うことのできる研究環境がないため、米国との協力体制の構築は極めて有意義であるといえる。日米シンポジウムには、日本側から本委託事業の分担研究者、エボラ出血熱の治療法や診断法の研究開発に携わる関係者、および厚生労働省の担当者などが参加し、活発な議論を行った。

(倫理面への配慮)

人や動物を対象とする実験やアンケート等を行っておらず、倫理面での配慮を特段必要とする事項は無い。調査の特性上、悪用の恐れがある機微的な情報の公開のあり方には厳重に注意を払う。

C. 研究結果

アジェンダを別添資料に示した。

1. 日米シンポジウム第1日目

まず、米国側から、NIAIDの副所長である

Hugh Auchincloss 氏およびHHSのASPRの上級科学顧問であるGeorge W. Korch氏の開会の挨拶のあと、共同議長であるErnest T. Takafuji氏よりシンポジウムの目的について言及があった。その目的には、エボラや新興感染症の脅威とその対策についての知見の共有および協力体制の構築に向けた議論などが含まれている。日本側からは、聖路加国際大学の竹内勤氏の代役として、国立保健医療科学院の齋藤智也氏が共同議長を務めた。

最初に、厚生労働省の関谷悠以氏は、日本のバイオセキュリティ政策の将来的な方向性について解説した。日本では、来年度から日本医療研究開発機構(Japan Agency for Medical Research and Development: AMED)のもとで、医療分野の研究開発のための資金が統合されることになっている。そのような変化が、再興・新興感染症対策に与える影響について示された。同じく、厚生労働省の阿部圭史氏は、エボラ病に対する日本政府の対策の全体像について説明を行い、今後の日米協力の可能性についても言及した。続いて、国立保健医療科学院の齋藤智也氏は、エボラのアウトブレイクに備えて、医薬品の事前準備を進めるうえでの課題について発表を行った。

米国側からは、NIAIDのロッキーマウンテン研究所の副所長であるMarshall E. Bloom氏が、エボラ研究の現状について解説した。ロッキーマウンテン研究所では、基礎ウイルス学研究、抗ウイルス薬やその他の治療法の開発、診断および対応といった活動が行われている。同じくロッキーマウンテン研究所の海老原秀喜氏は、基礎ウイルス学研究によって得られた最新知見について紹介した。次に、NIHの国立衛生研究所臨床センターのTara Palmore氏は、米国においてエボラ患者に対処した事例について紹介した。エボラ患者の対処には、多くの専門家の協力が必要であると指摘した。NIAIDのワクチン研究センターのNancy Sullivan氏は、エボラ病に効果のあるワクチンの研究開発の現状について解説した。

NIAIDのLisa Hensley氏は、統合研究所(IRF)におけるエボラ出血熱の研究の進捗について解説した。IRFでは、MRI、X線、CT、PET、SPEC、超音波などの医療用画像を用いて、実験的に感染させた動物の臨床経過や感染症の進行の病理を体系的に評価することができる。同じくNIAIDのJoseph Blaney氏

は、イントラミュラー研究として行われているエボラプロジェクトの全体像について紹介した。続いて、Michael Kurilla氏は、微生物学・感染症局（Division of Microbiology and Infectious Diseases）でのエボラ研究の現状について説明した。

その後、日本側から、長崎大学の安田二郎氏が、エボラウイルスの迅速診断技術について紹介した。RT-LAMP法を用いた検知技術によって、資源が乏しい発展途上の地域においても迅速かつ正確な診断が可能であると説明した。厚生労働省の中谷祐貴子氏は、今回の西アフリカでのエボラ出血熱のアウトブレイクで明らかとなった個人保護具（personal protective equipment：PPE）の使用における課題について発表を行った。総合討論では、自然発生的な感染症や生物テロなどの公衆衛生上の脅威に対抗するための日米協力の在り方について活発な議論が行われた。

2. 日米シンポジウム第2日目

シンポジウム2日目は、日本薬理評価機構の犬塚隆志氏の発表からはじまった。日本薬理評価機構では、iPS由来分化細胞を用いたin vitro評価法の開発を行っている。その技術は、新興感染症に対して効果のある治療薬の研究開発に活用できる可能性がある」と指摘した。続いて、米国側から、ASPRのRichard Jaffe氏は、生物テロや新興感染症に対抗するための医薬品の要求設定プロセスについて説明した。米国では、PHEMCEという包括的なスキームのなかで医薬品の準備が進められている。PHEMCEでは、要求設定、基礎研究、開発・製造から配備・配布・分配・投与及び監視・評価に至るまでの各機関の役割が規定されている。

聖路加国際大学の前平由紀氏は、厚生労働省委託事業「エボラ出血熱に対する治療薬、診断薬の開発に関する研究」の全体像について解説した。本委託事業の主眼は、富山化学工業株式会社が開発したファビピラビルのエボラ出血熱ウイルスに対する有効性および安全性の評価である。しかし、国内には、エボラ出血熱ウイルスを取り扱える研究環境が整備されていないため、海外の関連機関との協力が不可欠であると説明した。富山化学工業株式会社の山田光一氏は、ファビピラビルのエボラ出血熱に対する治療効果について解説した。12月に開始されたギニアでの臨床研究において有望な症例経過報告が認め

られつつある。

協和発酵キリン株式会社の山下武美氏は、モノクローナル抗体を用いた治療薬の開発の進捗状況について説明した。協和発酵キリン株式会社では、これまでに効果が認められた2種類の中和抗体を産生するCHO細胞を大量に培養し、上清に含まれる抗体を精製している。株式会社東芝ヘルスケア社の高橋匡慶氏は、迅速かつ高感度なエボラ出血熱の診断法について解説した。株式会社東芝ヘルスケア社は、5種類のエボラ出血熱ウイルスをそれぞれ特異的に検出できる高感度・迅速診断法を開発している。

最後に、米国側より、BARDAのGary L. Disbrow氏は、同局がサポートしている研究開発プログラムについて紹介した。医薬品の研究開発においては、企業が資金不足などによって製品化を断念する、通称「死の谷」と呼ばれる研究フェーズが存在する。BARDAの主な役割は、この研究フェーズにある医薬品に助成金を提供することである。これまでの助成金の総額は16億ドルを超えている。その後の総合討論では、日本の企業へのBARDAからの資金提供の可能性について議論が行われた。

D. 考察

今回のシンポジウムは、2014年の西アフリカでのエボラ出血熱のアウトブレイクという国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態（Public Health Emergencies of International Concern：PHEIC）における両国の対応および事前準備について、それぞれの国のトップレベルの科学者と行政担当者が、直接、意見交換を行う機会となった。そのような会合が定期的に行われるということは、危機管理という意味において極めて有益であると思われるので、今後も継続することが望ましいと考える。

また、シンポジウムを通じて、バイオセーフティレベル4の研究が行われていないということが、日本の生物テロ対策の最大のウィークポイントであると認識された。今後、日本における高度封じ込め実験施設（maximum containment laboratory）の稼働の可能性を模索するために、リスクコミュニケーション、バイオセーフティ訓練、施設の運営等について米国の経験から学ぶ必要がある。そのような協力体制の構築に向けて、米国側のシンポジウム参加者から前向きな意見が出された。

将来の脅威に備えて、日本の若手の研究者

に高度封じ込め実験施設での研究を経験させることも重要である。米国側のシンポジウム参加者は、日本の若手の研究者に米国の高度封じ込め実験施設で研究の機会を与える可能性についても言及していた。その実現に向けて、引き続き、米国の関係者と協議を続ける必要がある。それと並行し、国内でも予算措置などの調整を図らなければならない。

E. 結論

対抗医薬品の開発に向けては世界のリソースを結集させる必要がある。生物テロや重篤な感染症についての研究を進めるうえで日本と米国の研究者が、目標を共有しつつ相互に研究リソースを利用できることが望ましい。特に、日本では、バイオセーフティレベル4の研究ができないため、エボラ出血熱の治療法や診断法の開発において、諸外国との共同研究を実施できる環境を確保する必要がある。日米のあいだで、そのような研究協力を継続的に行うためのプラットフォームの設置が、今後求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Saito T, Fukushima K, Umeki K, and Nakajima K. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan and Public Health Communication. *Emerging Infectious Diseases*. 2015; 21(3),487-489.

D. Minh Nguyen, 出口弘、市川学、齋藤智也、藤本修平. An Analysis on Risk of Influenza-Like Illness Infection in a Hospital Using Agent-Based Simulation. 2014;14(3):63-74.

2. 学会発表

齋藤智也. 感染症の国際情報共有と国際保健規則. 第13回日本予防医学リスクマネジメント学会学術総会 2015年3月7日;東京.

齋藤智也. CBRN テロ対抗医薬品のプリペアドネス. 第20回日本集団災害医学会学術集会. 2015年2月;東京.

齋藤智也、稲益智子、須藤弘二、加藤真吾. 伊豆大島におけるポストパンデミックシーズン(2010/11)の季節性インフルエンザワクチンの有効性; 第18回日本ワクチン学会学術集会; 2014年12月;福岡. 第18回日本ワクチン学会学術集会抄録集.

p.161.

丸野真一, 金原知美, 新村靖彦, 横手公幸, 齋藤智也, 橋爪壮. 国産第三世代痘そうワクチン LC16m8 の WHO 推奨. 第18回日本ワクチン学会学術集会 福岡 (2014.12)

齋藤智也. 合成生物学とセーフティ・セキュリティ. 新学術合成生物学・WPI 地球生命研究所 ワークショップ「合成生物学と社会」. 2014年11月;東京.

天野修司、齋藤智也. 生物学的脅威に対抗するための医薬品の研究開発: 米国の事例を中心に. シンポジウム 5: Neglected Pitfalls in Development of Medical Countermeasures against Infectious Diseases: Resolution by PPP. 2014年11月;東京. 第55回日本熱帯医学会大会第29回日本国際保健医療学会学術大会2014合同大会プログラム抄録集. p. 58.

齋藤智也、出口弘、加藤真吾、稲益智子、藤本修平、市川学. 伊豆大島におけるパンデミック・ポストパンデミックサーベイランスと公衆衛生対応. 第73回日本公衆衛生学会; 2014年10月;宇都宮. 第73回日本公衆衛生学会抄録集. p. 532

出口弘、齋藤智也、市川学、藤本修平. 伊豆大島の事例に基づくインフルエンザ感染プロセスと対策のエージェントベースモデル. 第73回日本公衆衛生学会; 2014年10月;宇都宮. 第73回日本公衆衛生学会抄録集. p.532.

薛キョウ、DungMinh Nguyen、市川学、出口弘、齋藤智也、藤本修平. 感染症予防分野におけるエージェントベースモデルの活用事例. 第73回日本公衆衛生学会; 2014年10月;宇都宮. 第73回日本公衆衛生学会抄録集. p.532.

齋藤智也. 生物兵器の脅威認識. テロ対策特殊装備展. 2014年10月;東京.

T Saito. Challenges in MCM preparedness for EVD and other occasions in Japan. 2015 US-Japan Annual Medical Biodefense Research Symposium. 2015年2月. 米国ワシントン DC.

Yasuda J. Rapid and simple detection of ebola viruses. 2015 US-Japan Annual Medical Biodefense Research Symposium. 2015年2月. 米国ワシントン DC.

Inutsuka T. HiPSC in vitro assay system for biosecurity. 2015 US-Japan Annual Medical Biodefense Research Symposium. 2015年2月. 米国ワシントン DC.

Takada A., Yamashita T. R&D efforts with antibodies for ebola virus disease. 2015 US-Japan Annual Medical Biodefense Research Symposium. 2015年2月. 米国ワシントン DC.

G . 知的財産権の出願・登録状況

(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

厚生労働科学研究委託費（感染症実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目 ）

バイオセキュリティにおいて優先的に開発すべき診断薬や治療薬等についての戦略的提言

担当責任者 竹内 勤 聖路加国際大学特任教授
犬塚 隆志 日本薬理評価機構研究統括
担当者 齋藤 智也 国立保健医療科学院健康危機管理研究部上席主任研究官

研究要旨 業務項目 、 、 による成果を踏まえ、各種情勢を踏まえ、国内で優先的に開発すべき診断薬や治療薬等についての戦略的提言を検討した。

第一に、生物テロ対策薬剤の開発等としては、他国の開発パイプラインにあり、未承認であっても best available として発生時には使用を検討しうる医薬品・ワクチンについて、国内での臨床開発を進めること、あるいはそれを確実に入手可能な準備を行うこと、かつ、事態発生時にそれを臨床研究のフレームワークの中で迅速に実施する体制を準備しておく必要がある。診断薬としてはより患者に近いところで迅速かつ大量にスクリーニングが行える診断法が求められる。

第二に、医薬品・診断薬のパイプライン開発を進める上での研究インフラとして、国内の BSL4 研究施設稼働は必須である。稼働までの移行期間においては、海外研究機関との密な研究連携枠組みの構築が不可欠である。また、BSL 4 病原体代替病原体による実験系の構築が有用である。海外研究機関との連携においては、感染症発生時に臨床研究を行えるよう、海外フィールドでの臨床研究協力を視野に入れた連携体制が有用である

第三に iPS 細胞といった新技术を活用した薬剤開発や診断薬開発手法のバイオセキュリティ分野での応用を検討すべきである。

A．研究目的

業務項目 、 、 による成果を踏まえ、対策上のニーズおよび研究・技術シーズの双方を考慮したうえで、また現行の各国のリソースの共有等の方策も踏まえたうえで、国内で優先的に開発すべき診断薬や治療薬等についての戦略的提言を行う。

B．研究方法

業務項目①～③の結果を総括し、それぞれで提起された現状や開発ニーズ、問題点等を踏まえ、対策上のニーズおよび研究・技術シーズの双方を考慮した上で、提言を検討した。提言の検討にあたっては、WHO本部におけるエボラ対策における未承認医薬品使用検討会合やフランス・国立保健科学研究所 (INSERM) とのエボラ出血熱対策にかかる共同研究調整会議、米国ワシントンDCで開催された米国微生物学会バイオディフェンス会議、スペイン・ドイツにおけるエボラ出血熱対応に係る対抗医薬品の使用等に関する聞き取り、BSL 4 施設における研究の取り組み、ドイツ・ロベルトコッホ研究所を訪問してのバイオテロ対策に関する聞き取り等の結果を加味して検討した。

(倫理面への配慮)

人や動物を対象とする実験やアンケート等を行っておらず、倫理面での配慮を特段必要とする事項は無い。調査の特性上、悪用の恐れがある機微的な情報の公開のあり方には厳重に注意を払う。

C．研究結果

業務項目 1 では、天然痘、炭疽、ウイルス性出血熱 (エボラ出血熱ウイルス、マールブルグウイルス、ラッサウイルス)、リシン、ボツリヌス毒素について優先的に開発すべき診断法・治療法を検討すべきと考えられた。

業務項目 2 では、米国のバイオサーベイランス体制について調査を行った。また、業務項目 1 で得られた優先的に検討すべき病原体・毒素について、診断法、主に米国における対抗医薬品の開発パイプラインの網羅的な調査を行った。そして、日本における生物テロ対策に使用しうる薬剤・ワクチン開発や診断薬開発に向けた国内基盤技術調査として、BSL 4 病原体代替病原体による感染実験系に関する研究、出血熱ウイルスの阻害薬のスクリーニング手法、iPS細胞を活用したスクリーニング手法の検討を行い、国内の関連

キャパシティについて情報を得た。

業務項目3では、米国と「日米バイオディフェンス研究シンポジウム」を開催し、2014年から西アフリカで流行したエボラ出血熱対策を中心とした政策・研究について意見交換を行った。米国で基礎研究、製品化プロセスおよび包括的な戦略の立案などに携わる関係者から直接最新の知見を得て、意見交換を行った。特に米国の対抗医薬品開発ストラテジーやエボラ出血熱関連ほかBSL4施設における研究開発に関する情報が得られ、また今後の研究協力に向けた具体的な提案や意見交換が行われた。

D. 考察

業務項目1～3の成果を総括し、以下の事項を「国内で優先的に開発すべき診断薬や治療薬等についての戦略的提言」として述べたい。

薬剤開発の必要性

生物テロに使われる恐れのある生物剤は多様である。仮に感染症として発生しても感染性や死亡率等公衆衛生的な観点からはさほどインパクトがない生物剤であっても、稀な病原体であるがゆえにそれを武器として所持している、あるいは所持しているふり、またはいわゆる「白い粉」のような偽物を散布するだけでも社会にインパクトを与えうる。一般的に流行し通念的に患者が自然発生しうる感染症であればまだしも、その全てに薬剤やワクチン等予防的医薬品を揃えることは困難でありコストに見合うものではない。生物テロは、発生可能性はごくごくわずかであっても発生時の社会インパクトは大きく、安全保障のコンテキストからの、ワクチン等予防的医薬品や対抗医薬品開発モチベーションは大きいのだが、それでもなお、競争原理の中で製薬会社が競い合って開発する動機には乏しい。

国内の限られたリソースを踏まえれば、そもそもBSL4研究施設を有しない点を踏まえれば、基礎研究および対抗医薬品開発研究に大きなハンデを抱えていると言わざるを得ない。仮に前臨床試験に進む価値がある候補品が得られても、国内で実施できないため、海外研究機関との連携は必須である。医薬品に限らず、診断薬開発も同様である。遺伝子断片でのテストではなく、実際のウイルス検体を扱わずして適切なバリデーションには至らない。さらに、今回のエボラ・アウトブレイクに際し、ファビピラビルのギニアにおける臨床研究実施および前臨床研究をフ

ンスと共同で進める過程に際し分かったことは、日本から遠く離れた地で、また現地の基盤が無い中で臨床研究を実施することはリソース上極めて困難ということである。生物テロに使われる恐れのある病原体が自然発生することは稀であり、また、その発生地は日本から遠いことも多い。開発候補品を有していても、そういったわずかな機会に現地の支援に貢献しつつ薬剤の使用経験を蓄積することはバイオテロ対策という観点から見ても極めて重要であるが、簡単なことではない。

このような現状の制約を考えると、生物テロ対抗医薬品開発においてまず重要なストラテジーは、他国のパイプラインの最終段階あるいは未承認であってもbest availableとして発生時には使用を検討しうる医薬品・ワクチンについて、国内での臨床開発を進めること、あるいはそれを確実に入手可能な準備を行うこと、かつ、それを臨床研究のフレームワークの中で実施し、有効性・安全性の解釈につながるデータを取る体制の中で使用できるよう準備をしておくことである。

候補となる開発段階の医薬品としては、

- 炭疽菌：（曝露後投与用途としての）ワクチン（AVA）と抗体医薬のRaxibacumabまたは免疫グロブリン
- 天然痘：Tecovirimat（ST246）とBrincidofovir（CMX001）
- ウイルス性出血熱（特にエボラ出血熱）：ZMapp、BCX-4430、ファビピラビル、（曝露後予防としての）ChAd3、rVSV-EBOV
- ボツリヌス：7価ボツリヌス抗毒素が挙げられた。リシンに対する抗毒素等は引き続き開発状況を注視する必要がある。

仮に臨床開発を行うとすれば、製薬会社の努力は欠かせない。促進策としては研究資金の提供を行う「プッシュ戦略」が一つの方法であるが、米国のような開発目標の達成ごとに資金提供あるいは備蓄を行う「プル戦略」も考慮すべきであろう。

臨床開発の国内ネットワークの必要性

WHO本部におけるエボラ対策における未承認医薬品検討会合においては、事態発生時に開発中途だがしかしbest availableな医薬品の現地での使用について、リソースに制約がかかる中、また、医薬品の製造キャパシティに起因する限られたavailabilityの中で倫理的に許容され、かつ効果・安全性について最大限の知見を得るための方策が追求さ

れていた。これは生物テロについても同様な事態を経験しうる可能性が有る。先にも述べたように、先に挙げた開発途上の医薬品を緊急時に使用することを想定した場合、今回のエボラ出血熱発生に伴って設立された厚労省の一類感染症の治療に関する専門家会議でも指摘されているように、「患者又は家族の同意を得るとともに、臨床研究プロトコル等の倫理的、医学的な判断が十分なされた方法に従って実施すべきものである」ことが重要である。治療的使用という側面と研究的側面の中間に位置する使用形態になることが想定される。症例数は限られるであろうから、患者が収容される病院数も限られるだろう。すると、基幹的に対応する病院が共通のプロトコルを事前に組んで緊急時に未承認薬を使用したとしてもデータを迅速に収集できる体制が有用と考えられる。2015年2月に開催された米国微生物学会バイオディフェンス会議では、グラクソスミスクライン社のSedani氏らより、炭疽菌抗毒素であるRaxibacumabについて、吸入炭疽症例が発症した際にフェーズ4スタディとして臨床研究を即座に実施するプロトコルが組み立てられていることが紹介されていた(Sedani S, et al. Raxibacumab Field Study: A Clinical Study for Rapid Implementation during a Public Health Emergency of Inhalation Anthrax. ASM Biodefense 2015. February 2015, Washington DC, USA.)。このような臨床研究の事前準備体制、また病院間の研究ネットワーク化は、生物テロのみならず比較的稀な新興感染症についても高い汎用性があると考えられる。

診断薬の必要性

診断については、国際的な連携を基に、ウイルス性出血熱や天然痘など、バイオセーフティ・バイオセキュリティに関わる病原体による感染症の診断システムを整備、改良、維持することが必要であるが、感染研等での最終診断については、整備されていた。一方で、より患者に近いいわゆる「ポイントオブコンタクト(POC)」で使用可能な診断薬やキット、そして大量な検体を捌けるシステムが必要であることが西アフリカでのエボラ出血熱のアウトブレイクから示唆された。

万が一、生物テロ等で患者が急速に増加することがあれば、より患者に近いところでの簡便なスクリーニング法の需要がある。インフルエンザ等で簡易キットが普及しているように、様々な病原体に対して迅速に簡易キットが供給できる体制を整えば、生物テロ発

生後の混乱、特に「誰が感染しているかわからない、誰から感染させられるかわからない」といった社会を襲う恐怖感に対抗するために有用であろう。

研究施設の必要性

日本には稼働が許可されたBSL-4施設がないことから、出血熱ウイルス感染症の診断システム開発において、また、薬剤の動物における感染某業実験の実施等において、海外との共同研究が欠かせず、国際的な研究機関との連携が欠かせないことが明らかである。これまで米国CDC、フランスの国立医学研究所のP4ラボラトリー、中国CDC、ナイジェリア・マイドゥーグリ大学、アルゼンチン・ラプラタ大学等の共同研究を通じて、診断システムおよび研究が実施されてきた。今後も国際的な連携を強化することがもめられる。

これらの開発された診断システムの一部の診断等における有用性は、Global Health Security Action Groupなどの国際的連携の支援を得て行われている。国際的な研究機関との共同研究だけでなく、GHSAG等の国際的なフレームに積極的に関わっていくことも重要である。これまで本研究班の研究代表者である竹内勤博士が中心となり、日米バイオディフェンス会議が継続的に開催されてきた。今後もこのような連携が必要であることは言うまでもない。

これからはウイルス性出血熱の診断法の開発と整備だけでなく、病態を明らかにする研究、治療・予防法の研究が求められる。BSL-4施設稼働が必要であると考えられることを強調したい。BSL-4施設が稼働していないわが国の現状においてはBSL-4病原体を使用しない代替実験系の確立も研究開発を進める上で重要な課題である。

米国等海外との共同研究体制の構築

日米バイオディフェンス研究シンポジウムは今回8回目を迎える会議である。米側コーディネーターを米国国立アレルギー・感染症研究所のタカフジ氏、日本側は本研究の業務責任者である竹内勤が務めてきた。回を重ねることによるメリットは、お互いが何を求め、どのような関係者との意見交換に双方にメリットが生じうるかをコーディネーターが理解し、会議での適切なマッチングを行える点にある。特に米側のタカフジ氏は国防総省と保健省に勤務経験があり、豊富な人脈があり、日本側の研究シーズとニーズに理解がある。今回エボラ出血熱を緊急にテーマとして設定したが、共同研究提案につながるディ

スカッションも生じた。フランス・国立保健科学研究所(INSERM)とのエボラ出血熱対策にかかる共同研究調整会議においては、緊急時に迅速に海外との共同研究枠組みを立ち上げる困難さが明らかであり、事前の共同研究関係の構築は極めて重要であることが明らかであった。

先に述べたBSL4施設を用いた共同研究体制の構築がまず有用だが、さらに日本初のバイオディフェンス医薬品・診断薬の開発を目指すならば、バイオテロに使われる恐れのある病原体が自然発生しやすい途上国で、開発途上だがbest availableな医薬品を発生時に迅速に治療的提供を行い知見を得るフレームワークに乗れるような協力関係が築かれている必要がある。

新規技術導入の必要性

生物テロ対策に使用しうる薬剤開発や診断薬開発に資する iPS 細胞を活用したスクリーニング手法の開発は、米国で既に先行しており、我が国においても国内基盤技術としてその試験系の開発が急務である。感染性病原体を扱えない制約があっても、開発に有用な技術を有することで、海外研究機関との連携枠組みに参入し、開発プロセスに関与することができる。感染症研究分野のみならず、iPS 細胞といった日本に強みがある新技術を活用した薬剤開発や診断薬開発手法のバイオセキュリティ分野での応用を検討すべきである。

E . 結論

業務項目 、 、 による成果を踏まえ、各種情勢を踏まえ、国内で優先的に開発すべき診断薬や治療薬等についての戦略的提言を検討した。

第一に、生物テロ対策薬剤の開発等としては、他国の開発パイプラインにあり、未承認であっても best available として発生時に

は使用を検討しうる医薬品・ワクチンについて、国内での臨床開発を進めること、あるいはそれを確実に入手可能な準備を行うこと、かつ、事態発生時にそれを臨床研究のフレームワークの中で迅速に実施する体制を準備しておく必要がある。診断薬としてはより患者に近いところで迅速かつ大量にスクリーニングが行える診断法が求められる。

第二に、医薬品・診断薬のパイプライン開発を進める上での研究インフラとして、国内のBSL4 研究施設稼働は必須である。稼働までの移行期間においては、海外研究機関との密な研究連携枠組みの構築が不可欠である。また、BSL 4 病原体代替病原体による実験系の構築が有用である。海外研究機関との連携においては、感染症発生時に臨床研究を行えるよう、海外フィールドでの臨床研究協力を視野に入れた連携体制が有用である

第三に iPS 細胞といった新技術を活用した薬剤開発や診断薬開発手法のバイオセキュリティ分野での応用を検討すべきである。

F . 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

Inutsuka T. HiPSC in vitro assay system for biosecurity. 2015 US-Japan Annual Medical Biodefense Research Symposium. 2015年2月. 米国ワシントンDC.

G . 知的財産権の出願・登録状況

(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

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「バイオセキュリティの向上に資する基盤的研究」

機関名：聖路加国際大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
感染症の国際情報共有と国際保健規則	齋藤智也	第 13 回日本予防医学リスクマネジメント学会学術総会	2015 年 3 月	国内
CBRN テロ対抗医薬品のブリアドネス	齋藤智也	第 20 回日本集団災害医学学会学術集会	2015 年 2 月	国内
伊豆大島におけるポストパンデミックシーズン（2010/11）の季節性インフルエンザワクチンの有効性（口頭）	齋藤智也、稲益智子、須藤弘二、加藤真吾。	第 18 回日本ワクチン学会学術集会	2015 年 12 月	国内
国産第三世代痘そうワクチン LC16m8 の WHO 推奨	丸野真一，金原知美，新村靖彦，横手公幸，齋藤智也，橋爪壮	第 18 回日本ワクチン学会学術集会	2014 年 12 月	国内
合成生物学とセーフティ・セキュリティ	齋藤智也	新学術合成生物学・WPI 地球生命研究所 ワークショップ「合成生物学と社会」	2014 年 11 月	国内
生物学的脅威に対抗するための医薬品の研究開発：米国の事例を中心に	天野修司、齋藤智也	第 55 回日本熱帯医学会大会・第 29 回日本国際保健医療学会学術大会	2014 年 11 月	国内
伊豆大島におけるパンデミック・ポストパンデミックサーベイランスと公衆衛生対応（ポスター）	齋藤智也、出口弘、加藤真吾、稲益智子、藤本修平、市川学。	第 73 回日本公衆衛生学会	2014 年 10 月	国内
伊豆大島の事例に基づくインフルエンザ感染プロセスと対策のエージェントベースモデル（ポスター）	出口弘、齋藤智也、市川学、藤本修平。	第 73 回日本公衆衛生学会	2014 年 10 月	国内

薛キョウ、Dung Minh Nguyen、市川学、出口弘、齋藤智也、藤本修平．感染症予防分野におけるエージェントベースモデルの活用事例（ポスター）	薛キョウ、DungMinh Nguyen、市川学、出口弘、齋藤智也、藤本修平．	第73回日本公衆衛生学会	2014年10月	国内
生物兵器の脅威認識	齋藤智也	テロ対策特殊装備展	2014年10月	国内
クリミア・コンゴ出血熱ウイルスの株間でのシュードタイプウイルスを利用した抗体への反応性の比較	須田遊人，谷英樹，西條政幸，堀本泰介，下島昌幸．	第62回日本ウイルス学会学術集会	2014年11月	国内
Challenges in MCM preparedness for EVD and other occasions in Japan	齋藤智也	2015 US-Japan Annual Medical Biodefense Research Symposium	2015年2月	国外
Rapid and simple detection of ebola viruses	安田二郎	2015 US-Japan Annual Medical Biodefense Research Symposium	2015年2月	国外
HiPSC in vitro assay system for biosecurity	犬塚隆志	2015 US-Japan Annual Medical Biodefense Research Symposium	2015年2月	国外
R&D efforts with antibodies for ebola virus disease	高田礼人、山下武美	2015 US-Japan Annual Medical Biodefense Research Symposium	2015年2月	国外

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan and Public Health Communication	齋藤智也、福島和子、梅木和宣、中嶋建介	Emerging Infectious Diseases	2015	国外
An Analysis on Risk of Influenza-Like Illness Infection in a Hospital Using Agent-Based	D. Minh Nguyen, 出口弘、市川学、齋藤智也、藤本修平．	Public Health Frontier	2014	国外

Simulation.				
Development and validation of serological assays for viral hemorrhagic fevers and determination of the prevalence of Rift Valley fever in Borno State, Nigeria.	Bukbuk DN, Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, Taniguchi S, Iha K, Fukuma A, Shimojima M, Morikawa S, Saijo M, Kasolo F, Baba SS.	Trans R Soc Trop Med Hyg	2014	国外
Analysis of Lujo virus cell entry using pseudotype vesicular stomatitis virus.	Tani H, Iha K, Shimojima M, Fukushi S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Kawaoka Y, Nakasone N, Ninomiya H, Saijo M, Morikawa S.	J Virol	2014	国外
Safety of attenuated smallpox vaccine LC16m8 in immunodeficient mice	Hiroyuki Yokote, Yasuhiko Shinmura, Tomomi Kanehara, Shinichi Maruno, Masahiko Kuranaga, Hajime Matsui, So Hashizume	Clin. Vaccine Immunol.	2014	国外

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2) 本様式は excel 形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。